

(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2019-506382

(P2019-506382A)

(43) 公表日 平成31年3月7日(2019.3.7)

(51) Int.Cl.

C07C 235/64 (2006.01)
C07H 15/203 (2006.01)
C07D 211/58 (2006.01)
C07D 213/78 (2006.01)
C07D 333/38 (2006.01)

F 1

C07C 235/64
C07H 15/203
C07D 211/58
C07D 213/78
C07D 333/38

C S P

テーマコード(参考)

4 C023
4 C054
4 C055
4 C057
4 C084

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-536167 (P2018-536167)
(86) (22) 出願日 平成29年1月12日 (2017.1.12)
(85) 翻訳文提出日 平成30年8月17日 (2018.8.17)
(86) 國際出願番号 PCT/US2017/013253
(87) 國際公開番号 WO2017/123809
(87) 國際公開日 平成29年7月20日 (2017.7.20)
(31) 優先権主張番号 62/277,653
(32) 優先日 平成28年1月12日 (2016.1.12)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 506059274
タイペイ メディカル ユニバーシティ
台灣 タイペイ ウー-シン ストリート
250
(74) 代理人 110002262
T R Y国際特許業務法人
(72) 発明者 エン ヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 アル
カディア オークローン ロード 130
1
(72) 発明者 リュウ ジン ピン
台灣 タイペイ ウー-シン ストリート
250

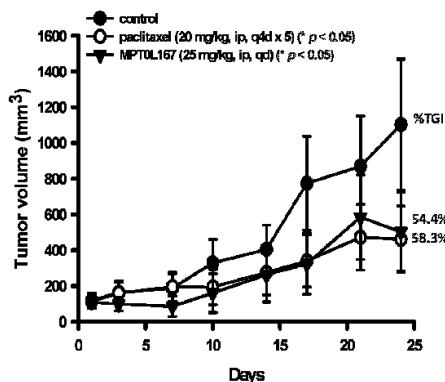
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】癌及びウイルスを阻害するための化合物

(57) 【要約】

本発明は、癌細胞又はウイルスを阻害するための化合物に関する。具体的には、本発明は、癌及びジカウイルスを阻害、治療及び/又は予防するための化合物に関する。

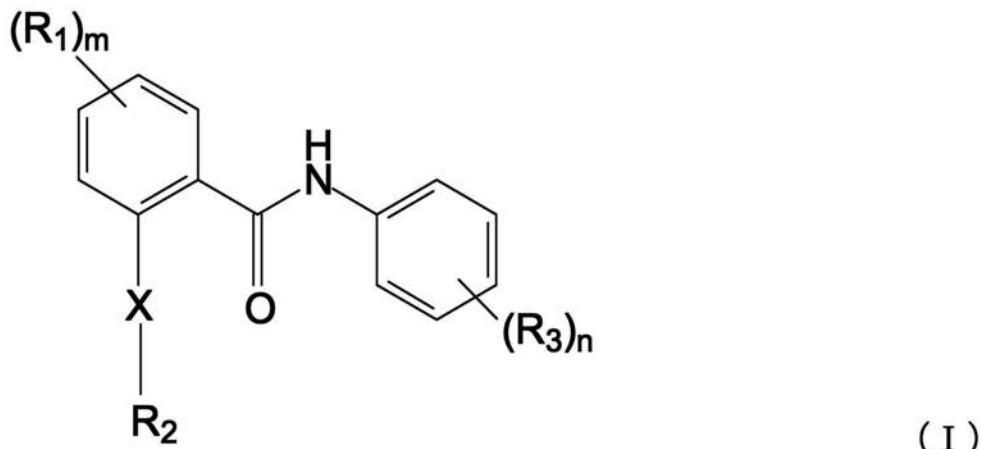
Fig. 1A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記の式(I)を有する化合物であって、



ここで、

Xは、O、N又はSであり、

mは、1～4の整数であり、

nは、1～5の整数であり、

20

R₁は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、C_{1～10}アルキル、C_{2～10}アルケニル、C_{2～10}アルキニル、C_{1～10}アルコキシ又はC_{1～10}アルキルチオであり、

R₂は、フラノシリル、ピラノシリル、-C_{1～10}アルコキシ-C(O)C_{1～10}アルキル又はCOR₄であり、R₄は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は、未置換であるか、又は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和複素環で置換されており、

R₃は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、ハロC_{1～10}アルキル、C_{1～10}アルキル、C_{2～10}アルケニル、C_{2～10}アルキニル、C_{1～10}アルコキシ又はC_{1～10}アルキルチオである、

30

ことを特徴とする化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

XはOであり、mは1であり、及びn又は2である、請求項1に記載の化合物、又は、その互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R₁は、ハロゲン又はC_{1～4}アルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又は溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

40

【請求項 4】

R₁はC₁である、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R₂は、アラビノピラノシリル、グルコピラノシリル、ガラクトピラノシリル、キシロピラノシリル、アラビノピラノシリル、リボピラノシリル、リキソピラノシリル、リブロピラノシリル、アロピラノシリル、アルトロピラノシリル、マンノピラノシリル、ヨードピラノシリル、アラビノフランノシリル、グルコフランノシリル、ガラクトフランノシリル、キシロフランノシリル、アラビノフランノシリル、リボフランノシリル、リキソフランノシリル、リブロフランノシリル、アロフランノシリル、アルト

50

ロフラノシリ、マンノフラノシリ、ヨードフラノシリ、C(O)ピリジニル、C(O)チエニル、-C₁₋₄アルコキシ-C(O)C₁₋₄アルキル、又は-C(O)ビペリジニルである、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項6】

R₂は、グルコピラノシリ、1,4'-ビペリジニルCOCH(O)CH₃、又はC(O)ピリジニルである、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

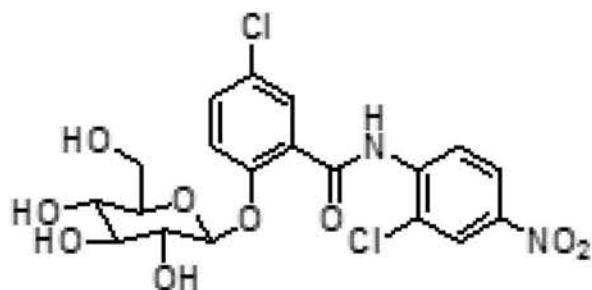
【請求項7】

R₃は、CF₃、F、Cl、Br又はNO₂である、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。 10

【請求項8】

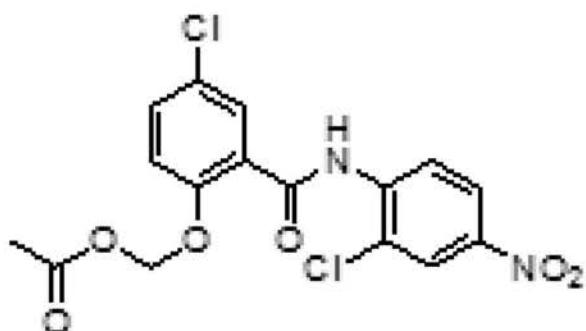
R₃は、CF₃、Cl又はNO₂である、請求項1に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

【請求項9】



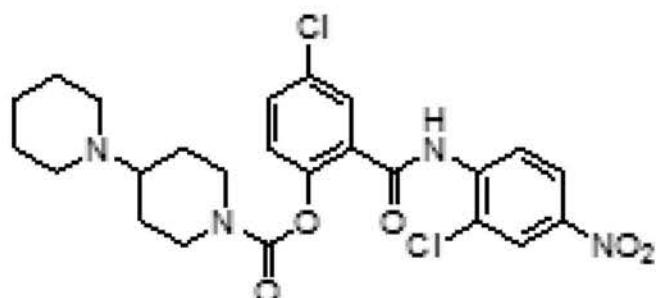
(M P T O L 1 6 7)、

10



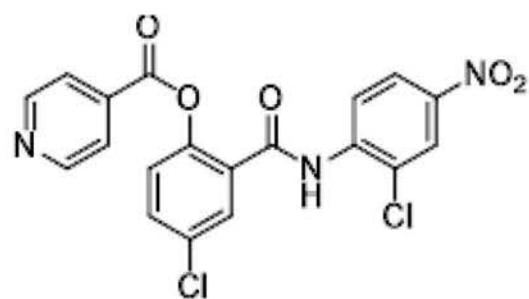
(M P T O L 1 8 0)、

20



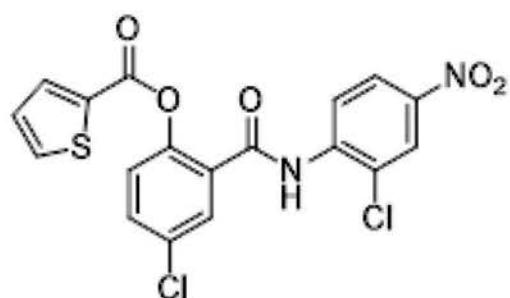
(M P T O L 1 9 6)、

30



、及び

40



から選択される、請求項 1 に記載の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩。

50

【請求項 10】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式(Ⅰ)の化合物、又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 11】

治療上有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の式(Ⅰ)の化合物を対象に投与することを含む、対象における腫瘍増殖を阻害するための方法。

【請求項 12】

有効量の請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の式(Ⅰ)の化合物を対象に投与することを含む、細胞増殖、細胞遊走に関連する疾患を治療又は予防する方法。

10

【請求項 13】

前記疾患は癌である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記癌は、神経芽細胞腫、肺癌、胆管癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、扁平上皮細胞子宮頸癌、リンパ腫、鼻咽頭癌、胃癌、結腸癌、子宮頸癌、胆囊癌、前立腺癌、乳癌、精巣胚細胞腫瘍、結直腸癌、神経膠腫、甲状腺癌、基底細胞癌、消化管間質癌、肝芽腫、子宮内膜癌、卵巣癌、膀胱癌、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性白血病、肉腫、直腸癌、咽頭癌、黒色腫、結腸癌、膀胱癌、肥満細胞腫、乳癌腫瘍、乳腺腺癌、咽頭扁平上皮癌、精巣癌、胃腸癌、胃癌又は尿路上皮癌である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

第 2 の治療剤をさらに投与することを含む、請求項 13 に記載の方法。

20

【請求項 16】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物と第 2 の治療剤を、実質的に同時に又は共に投与する、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物をジカウイルスと接触させることを含む、ジカウイルスを阻害するための方法。

【請求項 18】

有効量の請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物を対象に投与することを含む、ジカウイルス感染を治療及び/又は予防するための方法。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、癌細胞又はウイルスを阻害するための化合物に関する。具体的には、本発明は、癌及びジカウイルスを阻害、治療及び/又は予防するための化合物を提供する。

【背景技術】**【0002】**

癌は、世界中で重大な健康問題であり、依然として主な死因の 1 つである。癌は、細胞分化及び増殖の調節不全を特徴とする疾患のグループであり、進行した段階では、生命維持に必要な器官及び骨を含む身体の他の領域に広がる。癌を治療するための複数の治療レジメンの利用可能性が大幅に進歩したにもかかわらず、現在利用可能な化学療法は依然として不十分であり、癌と診断された大部分の患者の予後は暗いままである。さらに、多くの患者はいずれの治療にも応答しない。標準的な療法に応答するもののうち、その効果は、抵抗性が初期治療レジメンに対して発展するにつれて通常短命である。

40

【0003】

中でも、N i c l o c i d e の商品名で販売されているニクロサミドは、条虫の寄生を治療するために使用される薬剤である。しかしながら、ニクロサミドは毒性が高く副作用が大きいため、高用量又は高頻度で投与することはできない。U S 2 0 1 4 0 2 9 4 9 5 7 は、ニクロサミド及びその誘導体が S 1 0 0 A 4 遺伝子の転写を効果的に阻害して、ヒト癌細胞の S 1 0 0 A 4 誘発細胞運動性、侵襲性、転移及び増殖の阻害及び/又は低下を

50

もたらすことを開示する。U S 2 0 1 5 0 1 7 4 0 8 6 は、癌の治療のためのニクロサミドの治療的使用に関する。

【0004】

蚊媒介性のフラビウイルスであるジカは、世界的な健康問題であり、その病因を理解し、ヒトインビトロモデル及び動物インビトロモデルを開発するために、急速な進歩がなされている。参考文献は、ジカウイルス感染の阻害におけるニクロサミドの使用を示唆するインビトロのデータ (Nature Medicine, published online 29 August 2016; doi: 10.1038/nm.4184) を提供する。しかしながら、現在のところ、ジカウイルス感染を治療又は予防するために承認された薬剤はない。

10

【発明の概要】

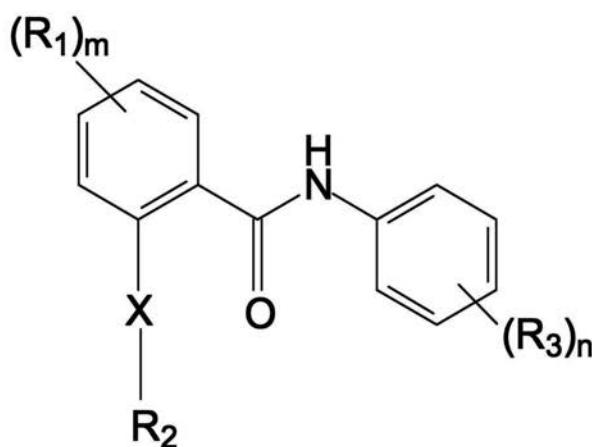
【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、ニクロサミドの一連のプロドラッグ、及び癌又はジカウイルス感染の阻害、予防及び/又は治療におけるそれらの優れた有効性を提供する。

【0006】

本発明は、下記の式(I)を有する化合物を提供する。



(I)

20

30

ここで、

Xは、O、N又はSであり、

mは、1~4の整数であり、

nは、1~5の整数であり、

R₁は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、C_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{2~10}アルキニル、C_{1~10}アルコキシ又はC_{1~10}アルキルチオであり、

R₂は、フラノシリル、ピラノシリル、-C_{1~10}アルコキシ-C(O)C_{1~10}アルキル又はCOR₄であり、R₄は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和又は不飽和複素環であり、複素環は、未置換であるか、又は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和複素環で置換されており、

R₃は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、ハロC_{1~10}アルキル、C_{1~10}アルキル、C_{2~10}アルケニル、C_{2~10}アルキニル、C_{1~10}アルコキシ又はC_{1~10}アルキルチオである。

又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩が提供される。

40

【0007】

本発明は、本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0008】

50

本発明はまた、治療上有効量の本発明の式(Ⅰ)の化合物を対象に投与することを含む、対象における腫瘍増殖を阻害するための方法を提供する。また、有効量の本発明の式(Ⅰ)の化合物を対象に投与することを含む、胚発育、細胞増殖、細胞分化、細胞運命決定、細胞遊走又は組織の恒常性、再生若しくは可塑性の維持に関連する疾患を治療又は予防するための方法も提供される。

【0009】

本発明は、ジカウイルスを阻害するための方法をさらに提供する。この方法は、本発明の化合物をジカウイルスと接触させることを含む。

【0010】

本発明は、ジカウイルス感染を治療及び/又は予防するための方法をさらに提供する。
この方法は、有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】(A)及び(B)は、ヒト乳房MDA-MB-231異種移植片モデルにおけるMPTOL167の抗癌活性を示す。(A)では、MPTOL167は腫瘍体積を減少させる。(B)では、MPTOL167は体重を著しく減少させない。

【図2】(A)及び(B)は、ヒト結直腸癌HCT116異種移植片モデルにおけるMPTOL167の抗癌活性を示す。(A)では、MPTOL167は腫瘍体積を減少させる。(B)では、MPTOL167は体重を著しく減少させない。

【図3】(A)及び(B)は、MPTOL166(A)及びMPTOL167(B)の代謝安定性を示す。

【図4】(A)及び(B)は、(A)において、雌マウスにおけるジカウイルス感染に対するMPTOL167の阻害効果を示し、(B)において、MPTOL167は、マウスの体重を著しく減少させない。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、少なくとも部分的にヒト癌における潜在的な治療標的に基づくものである。一方、本発明の化合物は、抗ジカウイルス剤として使用することができる。

【0013】

本明細書中で特に定義されていない用語は、本開示及び文脈に照らして当業者によって与えられる意味に従って理解されるべきである。しかしながら、明細書中で使用されているように、逆の言及がない限り、以下の用語は、以下の慣例に従って示される意味を有する。

【0014】

基が置換されてもよい場合、そのような基は、1個以上の置換基、好ましくは1、2又は3個の置換基で置換されてもよい。置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、ニトロ、アミド、カルボキシ、アミノ、シアノハロアルコキシ及びハロアルキルを含む群から選択されてもよいが、これらに限定されない。

【0015】

用語「-(a)」及び「-(an)」は、1つ以上を指す。

【0016】

用語「疾患」及び「障害」は、互換的に使用することができる。

【0017】

用語「治療(treatment)」及び「治療している(treating)」は、予防的(preventative)(即ち、予防的(prophylactic))又は治療的(即ち、治療的及び/又は緩和的)治療の両方を包含する。従って、用語「治療(treatment)」及び「治療している(treating)」は、特に顕在形態で、前記状態を既に発症した患者の治療的治療を含む。治療的治療は、特定の適応症の症状を緩和するための対症治療、あるいは、適応症の状態を逆転若しくは部分的に逆転させるか、又は疾患の進行を停止若しくは遅延させるための原因治療であってもよい。従って

10

20

30

40

50

、本発明の化合物、組成物及び方法は、例えば、ある期間にわたる治療的治療として使用され、並びに長期治療のために使用されてもよい。また、用語「治療（treatment）」及び「治療している（treating）」は予防的治療を含み、即ち、前述の状態を発症するリスクのある患者を治療して、前記リスクを軽減する治療を含む。

【0018】

用語「治療上有効量」は、(i)特定の疾患又は状態を治療又は予防し、(ii)特定の疾患又は状態の1つ以上の症状を減弱、改善又は解消し、又は(iii)本明細書に記載の特定の疾患又は状態の1つ以上の症状の発症を予防又は遅延する本発明の化合物の量を意味する。

【0019】

本明細書で使用されるように、用語「置換された」は、指定された原子、ラジカル又は部分上の任意の1つ以上の水素が、示された基から選択されたもので置き換えられていることを意味し、ただし、原子の通常の原子価を超えず、置換により許容可能な安定化合物を得る。

【0020】

本明細書で使用される用語「薬学的に許容される」は、医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題若しくは合併症なしで、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、且つ、合理的な利益／リスク比に見合うそれらの化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

【0021】

本明細書で使用されるように、用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸又は塩基塩を作ることによって修飾される開示化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例は、アミン、ピリジン、ピリミジン及びキナゾリンなどの塩基性残基の鉱酸塩又は有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩又は有機塩などを含むが、それらに限定されない。

【0022】

本明細書で使用されるように、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の分子のすべての異性体の総称である。それは、互いに鏡像ではない2つ以上のキラル中心を有する化合物の鏡像異性体及び異性体（ジアステレオ異性体）を含む。

【0023】

用語「キラル中心」は、4つの異なる基が結合している炭素原子を指す。

【0024】

用語「鏡像異性体」及び「鏡像異性の」は、その鏡像に重ね合わせることができないため、光学活性を有する分子を指す。鏡像異性体は、偏光された光の平面を一方向に回転させ、その鏡像化合物は偏光された光の平面を反対方向に回転させる。

【0025】

用語「ラセミ」は、光学的に不活性である等量の鏡像異性体の混合物を指す。

【0026】

用語「分割」は、分子の2つの鏡像異性体形態のうちの1つの分離又は濃縮又は除去を指す。

【0027】

本明細書で使用されるように、用語「アルキル」は、単独又は組み合わせて、1～10個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖のアルキルラジカルを指す。さらなる実施形態では、前記アルキルは、1～8、1～6又は1～4個の炭素原子を含む。アルキル基は、本明細書で定義されるように任意に置換されていてもよい。アルキルラジカルの例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ヘキシル、オクチル、ノニルなどを含む。

【0028】

本明細書で使用されるように、用語「アルケニル」は、特定数の炭素原子及び1つ以上

10

20

30

40

50

の二重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。例えば、「C₂ ~ C₆ アルケニル」は、2 ~ 6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素二重結合を含む直鎖及び分岐非環式炭化水素から選択される。代表的な直鎖及び分岐C₂ ~ C₆ アルケニル基は、- ビニル、- アリル、- 1 - ブテニル、- 2 - ブテニル、- イソブチレニル、- 1 - ペンテニル、- 2 - ペンテニル、- 3 - メチル - 1 - ブテニル、- 2 - メチル - 2 - ブテニル、- 2 , 3 - ジメチル - 2 - ブテニル、- 1 - ヘキセニル、2 - ヘキセニル及び3 - ヘキセニルを含む。

【0029】

本明細書で使用されるように、用語「アルキニル」は、特定数の炭素原子及び1つ以上の三重結合を含む直鎖又は分岐鎖の炭化水素鎖を指す。例えば、「C₂ ~ C₆ アルキニル」は、2 ~ 6個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素 - 炭素三重結合を含む直鎖及び分岐非環式炭化水素から選択される。代表的な直鎖及び分岐C₂ ~ C₆ アルキニル基は、- アセチレニル、- プロピニル、- 1 - ブチリル、- 2 - ブチリル、- 1 - ペンチニル、- 2 - ペンチニル、- 3 - メチル - 1 - ブチニル、- 4 - ペンチニル、- 1 - ヘキシニル、- 2 - ヘキシニル及び- 5 - ヘキシニルを含む。

10

【0030】

本明細書で使用されるように、用語「アルコキシ」は、特定数の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルコキシ基を指す。例えば、C₁ ~ C₆ アルコキシは、少なくとも1個、多くとも6個の炭素原子を含む直鎖又は分岐アルコキシ基を意味する。本明細書で使用されるように、「アルコキシ」の例は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパ - 2 - オキシ、ブトキシ、ブタ - 2 - オキシ、2 - メチルプロパ - 1 - オキシ、2 - メチルプロパ - 1 - オキシ、2 - メチルプロパ - 2 - オキシ、ペントキシ及びヘキシルオキシを含むが、それらに限定されない。結合点は、酸素又は炭素原子にあってもよい。

20

【0031】

本明細書で使用されるように、用語「アルキルチオ」(アルキルスルファニルとも呼ばれる)は、アルキル基の任意の結合で硫黄原子を介して分子の残部に結合している直鎖又は分岐アルキル基(好ましくは1 ~ 6個の炭素原子、例えば1 ~ 4個の炭素原子(C₁ ~ C₆ - アルキルチオ)を有する)を指す。C₁ ~ C₄ - アルキルチオの例は、メメチルチオ、エチルチオ、n - プロピルチオ、イソプロピルチオ、n - ブチルチオ、sec - ブチルチオ、イソブチルチオ及びtert - ブチルチオを含む。C₁ ~ C₆ - アルキルチオの例は、C₁ ~ C₄ - アルキルチオについて言及したもののはかに、1 - , 2 - 及び3 - ペンチルチオ、1 - , 2 - 及び3 - ヘキシルチオ及びそれらの位置異性体を含む。

30

【0032】

本明細書で使用されるように、用語「飽和」は、水素で飽和された置換基を含む。

【0033】

本明細書で使用されるように、用語「1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の飽和複素環」(ヘテロ原子はN、O又はSから選択され、環員である)は、単環式ラジカルを指し、単環式ラジカルは飽和している。複素環式ラジカルは、炭素環員を介して又は窒素環員を介して分子の残部に結合してもよい。「1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の飽和複素環」の例は、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、オキソラニル、チオラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、オキサニル及びチアニルを含むが、これらに限定されない。

40

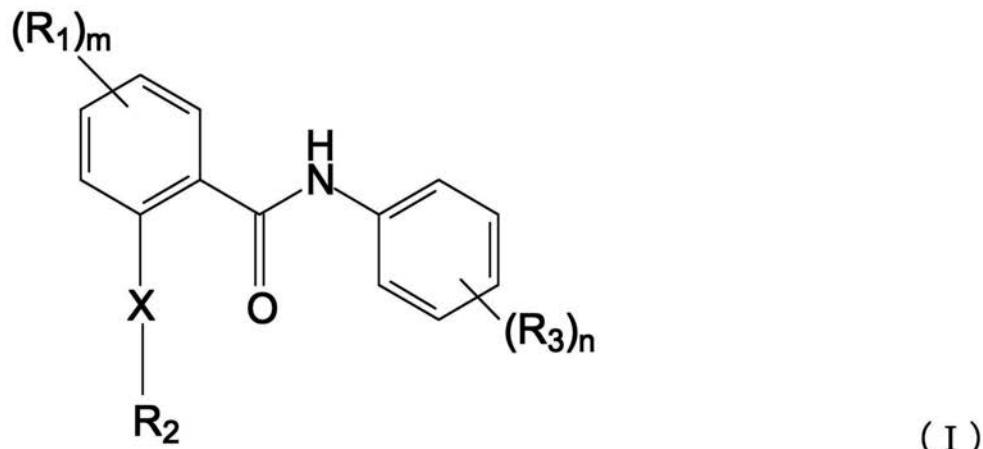
【0034】

本明細書で使用されるように、用語「1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の不飽和複素環」(ヘテロ原子はN、O又はSから選択され、環員である)は、単環式ラジカルを指し、単環式ラジカルは不飽和である。複素環式ラジカルは、炭素環員を介して又は窒素環員を介して分子の残部に結合してもよい。「1又は2個のヘテロ原子を含む5又は6員の不飽和複素環」の例は、ピロリル、フラニル、チエニル、ピリジニル、ピラニル、チオピラニル、オキサジニル及びチアジニルを含むが、これらに限定されない。

【0035】

50

1つの態様では、本発明は、下記の式(I)を有する化合物を提供する。



ここで、

Xは、O、N又はSであり、

mは、1～4の整数であり、

nは、1～5の整数であり、

R₁は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、C_{1～4}アルキル、C_{2～4}アルケニル、C_{2～4}アルキニル、C_{1～4}アルコキシ又はC_{1～4}アルキルチオであり、

R₂は、フラノシリル、ピラノシリル、-C_{1～4}アルコキシ-C(O)C_{1～4}アルキル又はCOR₄であり、R₄は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和又は不飽和複素環であり、前記複素環は、未置換であるか、又は、N、O及びSから選択される1又は2個のヘテロ原子を含有する5又は6員の飽和複素環で置換されており、

R₃は、ハロゲン、NH₂、NO₂、OH、ハロC_{1～4}アルキル、C_{1～4}アルキル、C_{2～4}アルケニル、C_{2～4}アルキニル、C_{1～4}アルコキシ又はC_{1～4}アルキルチオである。

又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは薬学的に許容される塩を提供する。

【0036】

幾つかの実施形態では、XはOである。

【0037】

幾つかの実施形態では、mは1である。

【0038】

幾つかの実施形態では、nは2である。

【0039】

幾つかの実施形態では、R₁は、ハロゲン又はC_{1～4}アルキルである。好ましくは、R₁は、F、Cl、Br又はC_{1～4}アルキルである。より好ましくは、R₁はC₁である。

【0040】

幾つかの実施形態では、R₂は、アラビノピラノシリル、グルコピラノシリル、ガラクトピラノシリル、キシロピラノシリル、アラビノピラノシリル、リボピラノシリル、リキソピラノシリル、リブロピラノシリル、アロピラノシリル、アルトロピラノシリル、マンノピラノシリル、ヨードピラノシリル、アラビノフラノシリル、グルコフラノシリル、ガラクトフラノシリル、キシロフラノシリル、アラビノフラノシリル、リボフラノシリル、リキソフラノシリル、リブロフラノシリル、アロフラノシリル、アルトロフラノシリル、マンノフラノシリル、ヨードフラノシリル、C(O)ピリジニル、C(O)チエニル、-C_{1～4}アルコキシ-C(O)C_{1～4}アルキル、又は-C(O)ビペリジニルである。好ましくは、R₂はグルコピラノシリル、1,4'-ビ

20

30

40

50

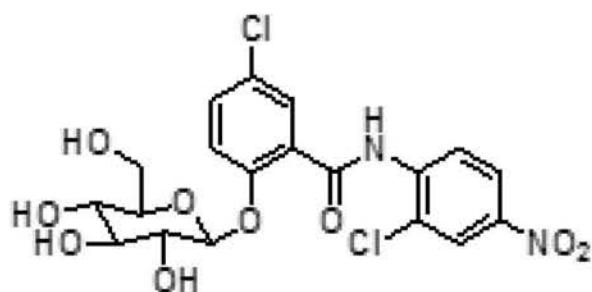
ピペリジニル、C(O)ピリジニル又は-CH₂OC(O)CH₃である。

【0041】

幾つかの実施形態では、R₃はCF₃、F、Cl、Br又はNO₂である。好ましくは、R₃はCF₃、Cl又はNO₂である。

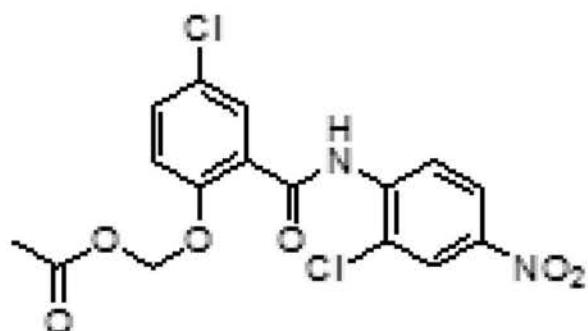
【0042】

幾つかの実施形態では、式(I)の化合物は、



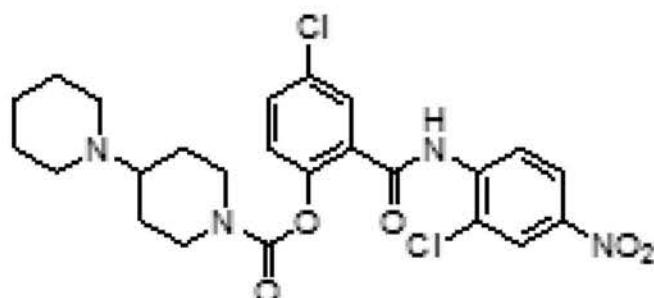
(MPTOL167)、

10



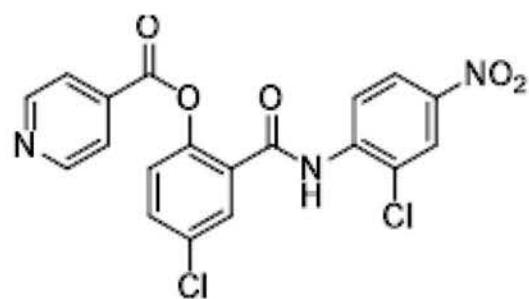
(MPTOL180)、

20



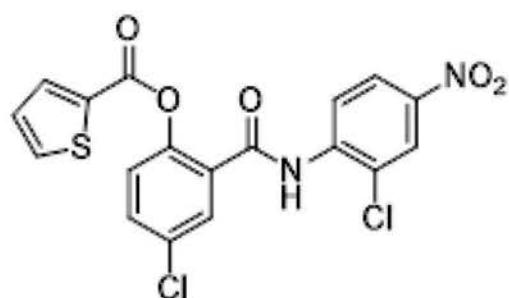
(MPTOL196)、

30



、及び

40



からなる群から選択されるものであり、

又はその互変異性体、立体異性体若しくは鏡像異性体、又はその溶媒和化合物若しくは

50

薬学的に許容される塩である。

【0043】

本明細書中に開示される本発明は、開示される化合物の薬学的に許容される塩も包含する。一実施形態では、本発明は、無機及び有機酸付加塩及び塩基性塩を含む、開示された化合物の任意の及びすべての非毒性の薬学的に許容される塩を含む。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、水中又はエーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、アセトニトリル若しくはその混合物のような有機希釈剤中の十分な量の適切な塩基又は酸と、これらの化合物の遊離酸又は塩基形態を反応させることによって、調製することができる。例えば、このような塩は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物／臭化水素酸塩、カルシウム・エデト酸塩／エデト酸塩、カンシラート、炭酸塩、塩化物／塩酸塩、クエン酸塩、エジシル酸、エタンジスルホン酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセブテート、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、グリコリルアルスニレート(glycolyl arsnilate)、ヘキシリレゾルシン酸塩、ヒドラバミン(hydramidine)、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒドロキシナフト工酸塩、ヨウ化物、イソチオノン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、メシル酸塩、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、リン酸塩／ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、スルファミド、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリエチオジド、アンモニウム、ベンザチン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン、及びプロカインを含む。さらなる薬学的に許容される塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、亜鉛などのような金属からのカチオンで形成することができる。(Pharmaceutical salts, Bierge, S.M. et al., J. Pharm. Sci., (1977), 66, 1-19を参照)

10

20

30

40

【0044】

本明細書中に開示される本発明は、開示される化合物の溶媒和化合物も包含する。溶媒和化合物の一種は、水和物である。溶媒和化合物は、典型的には、化合物の生理学的活性又は毒性に著しく寄与しないので、薬理学的等価物として機能することができる。

30

【0045】

本明細書中に開示される本発明は、開示される化合物の互変異性体及び異性体も包含する。与えられた化学式又は名称は、互変異性体及びすべての立体異性体、光学異性体、幾何異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、E/Z異性体など)及びそれらのラセミ体、並びに、異なる割合の別々の鏡像異性体の混合物、ジアステレオマーの混合物、又はそのような異性体及び鏡像異性体が存在する前述形態のいずれかの混合物、並びに、その薬学的に許容される塩を含む塩、及び遊離化合物の溶媒和化合物又は化合物の塩の溶媒和化合物を含む水和物などのその溶媒和物を包含する。

40

【0046】

本発明の化合物は、本開示に鑑みて当業者に公知の方法を用いて調製することができる。例えば、本発明の好ましい化合物は、以下のスキームに示されるように調製することができる。

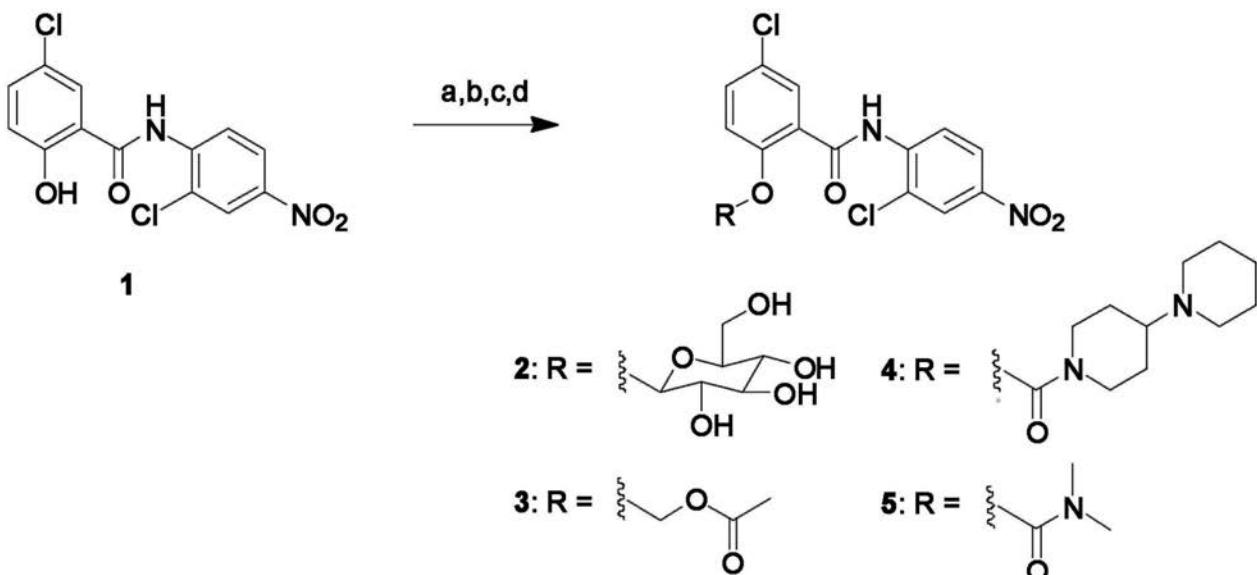
50

【0047】

スキーム1は、一連の本発明の化合物(2～4)の合成を説明する。TBA B及びDIPA Eの存在下で、市販の化合物1を2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシリルブロミドと反応させ、塩基性条件下でアンバーライト(Amberlite)によって実施されるアセチル基の脱保護に共して、グリコシド2を得た。K₂C₂O₃の存在下で化合物1と酢酸プロモメチルとの反応により、化合物3を得た。同じ側鎖

をイリノテカンと結合させるために、化合物1を1-クロロカルボニル-4-ピペリジノピペリジンと反応させて、化合物4を生成させた。最後に、化合物1をCuCl、70% t-BuOOHの存在下でDMFと反応させて、化合物4を得た。

スキーム1 化合物32~35の合成



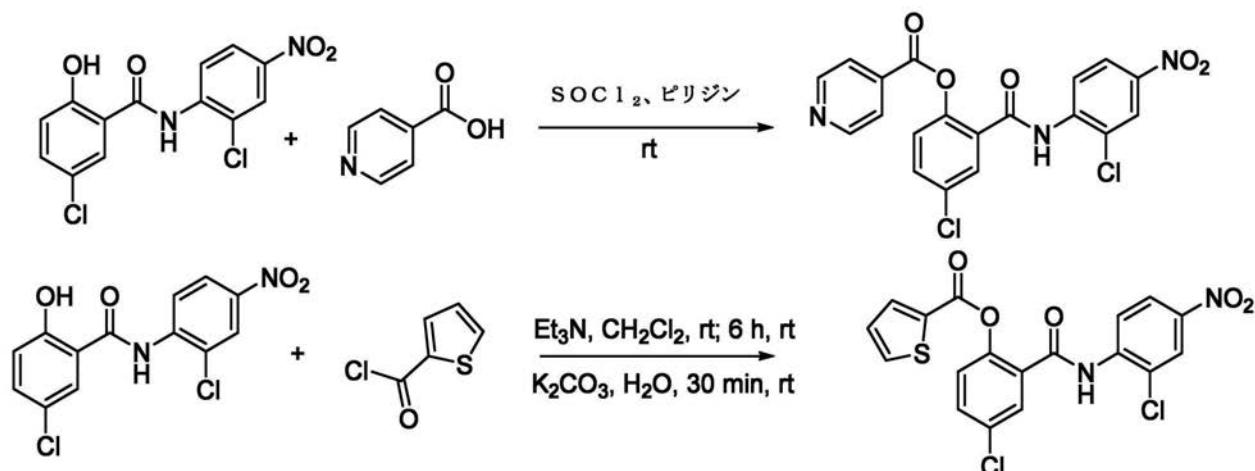
【0048】

試薬と条件：32に対して、(a) i. 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル--D-グルコピラノシリルプロミド、TBAAB、DIPEA、DCM、60、ii. K₂CO₃、アンバーライト(Amberlite^R)IR-120水素形、9%とする。33に対して、(b)酢酸プロモメチル、K₂CO₃、ACN、rt、86%とする。34に対して、(c)1-クロロカルボニル-4-ピペリジノピペリジン、DMAP、ピリジン、80、14%とする。35に対して、(d)CuCl、70% t-BuOOH、DMF、70、15%とする。

【0049】

以下のスキームは、本発明の他の化合物の合成を示す。

30



【0050】

一態様では、本発明は、本発明の式(I)の化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0051】

別の更なる態様では、本発明は、治療上有効量の本発明の式(I)の化合物を対象に投与することを含む、対象における腫瘍増殖を阻害するための方法を提供する。

【0052】

別の更なる態様では、本発明は、有効量の本発明の式(I)の化合物を対象に投与する

50

ことを含む、胚発育、細胞増殖、細胞分化、細胞運命決定、細胞遊走又は組織の恒常性、再生若しくは可塑性の維持に関する疾患を治療又は予防するための方法を提供する。

【0053】

そのような方法は、該状態を治療するのに十分な量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。好ましくは、疾患は癌である。例えば、癌は、神経芽細胞腫、肺癌、胆管癌、非小細胞肺癌、肝細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、扁平上皮細胞子宮頸癌、リンパ腫、鼻咽頭癌、胃癌、結腸癌、子宮頸癌、胆囊癌、前立腺癌、乳癌、精巣胚細胞腫瘍、結直腸癌、神経膠腫、甲状腺癌、基底細胞癌、消化管間質癌、肝芽腫、子宮内膜癌、卵巣癌、膵臓癌、腎細胞癌、カポジ肉腫、慢性白血病、肉腫、直腸癌、咽頭癌、黒色腫、結腸癌、膀胱癌、肥満細胞腫、乳癌腫瘍、乳腺腺癌、咽頭扁平上皮癌、精巣癌、胃腸癌、又は胃癌及び尿路上皮癌からなる群を含むが、これに限定されるものではない。一実施形態では、本発明の化合物の適用できる用量範囲は、通常、約1mg/kg～約15mg/kg体重であり、好ましくは、約1mg/kg～約12mg/kg、約1mg/kg～約10mg/kg、約1mg/kg～約8mg/kg、約1mg/kg～約5mg/kg、約2mg/kg～約15mg/kg、約2mg/kg～約12mg/kg、約2mg/kg～約10mg/kg、約2mg/kg～約8mg/kg、約2mg/kg～約5mg/kg、約2.5mg/kg～約15mg/kg、約2.5mg/kg～約12mg/kg、約2mg/kg～約10mg/kg、約2.5mg/kg～約8mg/kg、約3mg/kg～約15mg/kg、約3mg/kg～約12mg/kg、約3mg/kg～約10mg/kg、約3mg/kg～約8mg/kg、約5mg/kg～約15mg/kg、約5mg/kg～約12mg/kg又は約5mg/kg～約8mg/kgである。一実施形態では、本発明に適用できる化合物の用量範囲は、約2.5mg/kg～約12mg/kgである。10

【0054】

別の態様では、本発明は、ジカウイルスを阻害するための方法を提供する。この方法は、本発明の化合物をジカウイルスと接触させることを含む。

【0055】

別の態様では、本発明は、ジカウイルス感染を治療及び/又は予防するための方法を提供する。この方法は、有効量の本発明の化合物を対象に投与することを含む。

【0056】

驚くことに、本発明は、本発明の化合物がインビボで、低毒性でジカウイルスを著しく阻害するので、ジカウイルス感染を治療及び/又は予防する抗ジカウイルス剤として使用することができることを発見した。本発明の化合物は、ニクロサミドより長い半減期を有するので、本発明の化合物は、ニクロサミドと比較して、ジカウイルス感染の阻害において優れたインビボ効果を有する。30

【0057】

本発明の化合物は、他の成分が存在しない状態で、未処理の化学物質の形態で哺乳動物に投与することができる。化合物は、好ましくは、適切な薬学的に許容される担体と組み合わせた化合物を含有する医薬組成物の一部として投与される。そのような担体は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤及び補助剤から選択することができる。

【0058】

本発明の範囲内の医薬組成物は、本発明の化合物が薬学的に許容される担体と組み合された全ての組成物を含む。好ましい実施形態では、化合物は、その意図される治療目的を達成するのに有効な量で組成物中に存在する。個々のニーズは変化し得るが、各化合物の有効量の最適範囲の決定は、当業者によって行われる。典型的には、特定の障害を治療、予防又は改善するために、哺乳動物、例えばヒトに、一日当たり治療的に有効な用量の化合物、又は当量のその薬学的に許容される塩、プロドラッグ若しくは溶媒和化合物を経口投与することができる。哺乳動物に投与される本発明の化合物の有用な経口用量は、哺乳動物の1kg体重当たり約5～約100mg、又は当量のその薬学的に許容される塩、プロドラッグ若しくは溶媒和化合物である。筋肉内注射の場合、用量は典型的に経口用量の約半分である。40

【 0 0 5 9 】

本発明の化合物は、1つ以上の第2の治療剤、特に前に提示された状態及び疾患の治療及び／又は予防に適した治療剤と組み合わせて有用であり得る。

【 0 0 6 0 】

例えば、癌の治療及び／又は予防において、F Z D 結合剤及び第2の治療剤の組み合わせは、任意の順序で又は共に投与され得ることが理解される。一実施形態では、F Z D 結合剤は、前に第2の治療剤で治療を受けた患者に投与される。他の実施形態では、F Z D 結合剤と第2の治療剤は、実質的に同時に又は共に投与される。第2の治療剤は、有糸分裂阻害剤（例えば、タキサン（好ましくは、パクリタキセル又はドセタキセル）、ピンカルカロイド（好ましくは、ピンプラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン又はビノレルピン）又はペプシド）、アントラサイクリン系抗生物質（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン又はミトキサントロン）、ヌクレオシド類似体（例えば、ゲムシタбин）、E G F R 阻害剤（例えば、ゲフィチニブ又はエルロチニブ）、葉酸代謝拮抗物質（例えば、トリメトプリム、ピリメタミン又はペメトレキセド）、シスプラチン又はカルボプラチンを含むが、それらに限定されない。第2の治療剤の例は、タモキシフェン、タキソール、ピンプラスチン、エトポシド（V P - 1 6 ）、アドリアマイシン、5 - フルオロウラシル（5 F U ）、カンプトテン、アクチノマイシン - D 、マイトイシン C 、コンプレタスタチン、より具体的には、ドセタキセル（タキソテレ）、シスプラチン（C D D P ）、シクロホスファミド、ドキソルビシン、メトトレキサート、パクリタキセル及びピンクリスチン、並びにそれらの誘導体及びプロドラッグを含むが、それらに限定されない。10

【 0 0 6 1 】

例えば、抗ジカウイルス治療及び／又は予防において、本発明の化合物又は本発明の化合物を含む医薬組成物は、単独で、又は他の抗ウイルス剤と組み合わせて投与することができる。適用可能な本発明の化合物の用量範囲は、本明細書の段落番号0062に記載されている通りである。一実施形態では、本発明の化合物は、ジカウイルス感染の治療において1日1回投与することができる。20

【 0 0 6 2 】

薬学的に許容される担体及び希釈剤は、当業者によく知られている。液体溶液として製剤化された組成物のために、許容される担体及び／又は希釈剤は、生理食塩水及び滅菌水を含み、必要に応じて抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤及び他の一般的な添加剤を含んでもよい。組成物はまた、本発明の化合物に加えて、希釈剤、分散剤及び界面活性剤、結合剤及び潤滑剤を含有する丸薬、カプセル、顆粒又は錠剤として製剤化することができる。当業者は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, Pa. 1990に開示されているようなものなどの承認された方法に従って、本発明の化合物を適切な方法でさらに製剤してもよい。30

【 0 0 6 3 】

当然のことながら、実際の治療上有効量又は治療用量は、患者の年齢及び体重、投与経路及び疾患の重症度などの当業者に公知の因子に依存する。いずれにしても、組み合わせは、対象の固有の状態に基づいて治療上有効量を送達することが可能な用量及び形で投与される。40

【 0 0 6 4 】

経口投与の場合、本発明の適切な医薬組成物は、粉末、顆粒、丸薬、錠剤、トローチ、チューズ、ゲル及びカプセル、並びに液体、シロップ、懸濁液、エリキシル及びエマルションを含む。これらの組成物はまた、抗酸化剤、風味材料、防腐剤、懸濁剤、増粘剤及び乳化剤、着色剤、香味剤及び他の薬学的に許容される添加物を含んでもよい。経口投与のための製剤は、即時放出又は改良型放出であるように製剤することができる。改良型放出は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、標的化放出及びプログラム放出を含む。50

【0065】

非経口投与のために、本発明の化合物は、静脈内、動脈内、腹腔内、筋肉内、皮下、又は他の注射又は注入を介して、血流、筋肉、又は内臓に直接投与される。非経口製剤は、本発明の化合物に加えて、緩衝剤、抗酸化剤、静菌剤、塩、炭水化物、及びこのような溶液に一般的に使用される他の添加剤を含有し得る水性注射溶液で調製されてもよい。非経口投与は、即時放出又は改良型放出(modified release)(注射又は埋植デポなど)であってもよい。

【0066】

本発明の化合物は、皮膚又は粘膜に局所的に、皮内に、又は経皮的に投与することもできる。典型的な製剤は、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、包帯、フォーム、皮膚パッチ、ウエハー、インプラント及びマイクロエマルションを含む。本発明の化合物はまた、吸入又は鼻腔内投与、例えば、乾燥粉末、エアロゾルスプレー又はドロップとして投与することができる。本発明の化合物の更なる投与経路は、腔内及び直腸(坐薬、ペッサリー又は浣腸により)、目及び耳を含む。

10

【0067】

生物学的アッセイ

増殖阻害アッセイ

本発明の化合物を増殖阻害アッセイに供した。細胞を96ウェルプラスチックプレートに播種し、本発明の化合物に72時間曝露した。細胞生存率は、3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムプロマイドアッセイを用いて評価した。IC₅₀結果を以下の表に示す。#166はニクロサミドである。MPTOL167、MPTOL180及びMPTOL196は、それぞれ下記の実施例1~3に記載の化合物32、化合物33及び化合物34である。MPTOL175は、#167のグルコース-アセチル誘導体である。

20

20

30

| 細胞株 | 種類 | #166 | MPTOL 167 | MPTOL 175 | MPTOL 180 | MPTOL 196 |
|---------|------|------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| DU145 | 前立腺癌 | >10 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| PC3 | 前立腺癌 | 1.04 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| LNCap | 前立腺癌 | 0.97 | >25 | >25 | 2.44 | >25 |
| N87 | 胃癌 | 0.14 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| MKN45 | 胃癌 | >25 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| Panc-1 | 膵臓癌 | 0.43 | | | | |
| MIAPACA | | 1.17 | | | | |
| MCF-7 | 乳癌 | 3.69 | >25 | >25 | >25 | >25 |
| HCT116 | 結腸癌 | 5.64 | >50 | >50 | >50 | >50 |
| HT29 | 結腸癌 | 31.1 | >50 | >50 | >50 | >50 |

40

MDA-MB-231異種移植片動物モデル及びヒト結直腸癌HCT116異種移植片モデルにおけるヒトMDA-MB-231乳癌に対する本発明の化合物(MPTOL167及びMPTOL179)の抗癌活性評価

【0068】

ヒトMDA-MB-231乳房細胞株(懸濁液中の1.0×10⁷個細胞)を移植した8週齢の雌ヌードマウスに、MPTOL167、MPTOL180及びMPTOL196をそれぞれ独立して経口投与した(1.0%のカルボキシメチルセルロース(CMC)及び0.5%のTween 80)。この研究は、~250mm³の平均体積を有する確立されたヒトMDA-MB-231乳腺癌を有する5群のマウス(n=7~8)を利用した。各治療群の腫瘍増殖曲線及び動物体重変化をそれぞれ以下の図に示す。図1(A)に示

50

されるように、M P T O L 1 6 7 は、乳癌における腫瘍体積を著しく減少させ、パクリタキセル（A）と同様の有効性を有する。図1（B）は、M P L O L 1 6 7 を投与したマウスの体重が著しい変化を示さなかったことを示す。

【0069】

ヒト結直腸癌H C T 1 1 6 細胞株（懸濁液中の 1.0×10^7 個細胞）を移植した8週齢の雌ヌードマウスに、M P T O L 1 6 7 、M P T O L 1 8 0 及びM P T O L 1 9 6 をそれぞれ独立して経口投与した（1.0 の%カルボキシメチルセルロース（C M C ）及び0.5 %のT w e e n 8 0 ）。この研究は、~200 mm³ の平均体積を有する確立されたヒトH C T 1 1 6 結直腸癌を有する5群のマウス（n = 7 ~ 8 ）を利用した。各治療群の腫瘍増殖曲線及び動物体重変化をそれぞれ以下の図に示す。図2（A）に示されるように、M P T O L 1 6 7 は、結直腸癌における腫瘍体積を著しく減少させ、低用量でのM P T O L 1 6 7 は、高用量のニクロサミドと同様の有効性を有する。図2（B）は、M P L O L 1 6 7 を投与したマウスの体重が著しい変化を示さなかったことを示す。

10

【0070】

薬物動力学研究（P K ）

2 mg / kg のニクロサミド（M P T O L 1 6 6 ）及びM P T O L 1 6 7 、M P T O L 1 8 0 及びM P T O L 1 9 6 をそれぞれ独立して静脈内注射によって5匹のラットに与えた。0.03時間、0.08時間、0.25時間、0.5時間、1時間、2時間、4時間、6時間、8時間及び24時間後に、ラットから血液サンプルを採取した。L C - M S / M S を用いて、血液中のM P T O L 1 6 7 の濃度を検出した。M P T O L 1 6 7 のP K 結果を以下の表に示す。驚くことに、M P T O L 1 6 7 はインビボでM P T O L 1 6 6 より長い半減期を有することを発見した。

20

M P T O L 1 6 7

| Sub | T _{max} (hr) | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-t} (hr*ng/mL) | AUC _{inf} (hr*ng/mL) | AUC | | Vz obs (mL/kg) | CL obs (mL/hr/kg) | 半減期 (hr) | 無点 ラムダ z | Rsq |
|-----|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------|----------------------|-------------|----------------|-----|
| | | | | | %Extrap obs (%) | MRT _{inf} (hr) | | | | | |
| 平均 | 0.03 | 3881 | 580 | 587 | 1.15 | 1.4 | 37344 | 3547 | 7.38 | - | - |
| SD | 0.00 | 1056 | 131 | 134 | 0.436 | 0.34 | 14593 | 768 | 2.51 | - | - |
| CV% | 0.00 | 27.2 | 22.6 | 22.8 | 37.9 | 24.3 | 39.1 | 21.7 | 34.1 | - | - |

30

【0071】

ラット、イヌ及びヒトの肝臓ミクロソームにおけるM P T O L 1 6 6 及びM P T O L 1 6 7 の代謝安定性を図3（A）及び（B）に示す。結果は、M P T O L 1 6 7 の代謝がM P T O L 1 6 6 より安定であることを示す。

【0072】

ジカ動物研究

ジカ感受性雌マウス：R O S A 、S T A T 1 - / - 株を使用した。M P T O L 1 6 7 を用いてマウスを1日前処理した。4 * 10⁷ 個細胞（ジカウイルス（P R V A B C 5 9 株）による感染を有するU - 8 7 mg ヒト神経膠芽細胞腫細胞）をマウスに注射した。感染後、M P T O L 1 6 7 をp o 、q d によりマウスに100 mg / kg 投与した。3 . 3 日目の血清中のウイルスを検出した。血清中のウイルスの濃度を、ウイルスプランクアッセイによって検出した。図4は、M P T O L 1 6 7 が雌マウスにおけるジカウイルス増殖（A）を著しく阻害するが、マウスの体重を著しく変化させないことを示す。

40

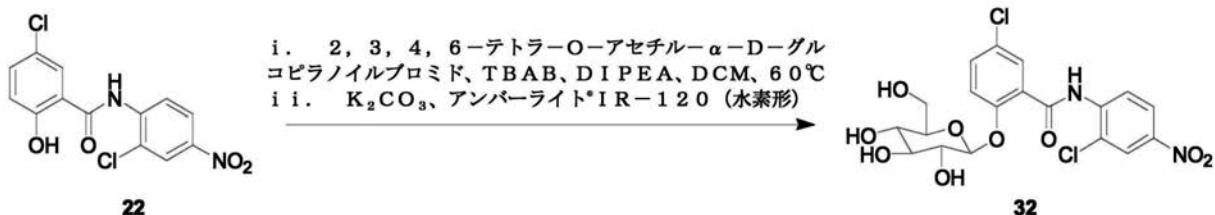
【0073】

実施例

実施例1 5 - クロロ - N - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニル) - 2 - (3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - 6 - ヒドロキシメチル - テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ)

50

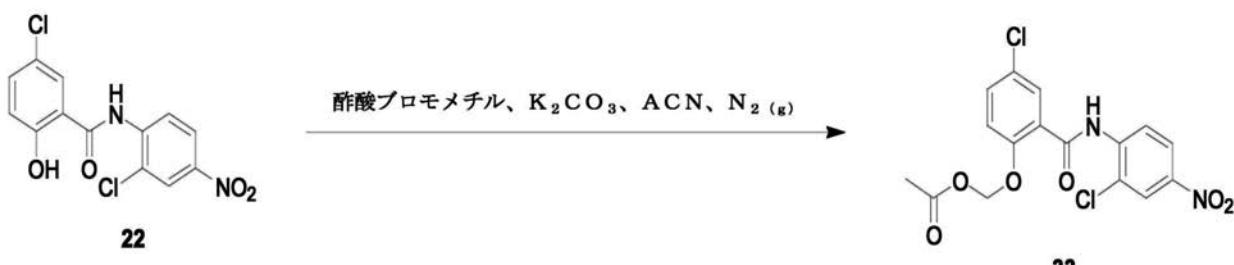
- ベンズアミド（32）の調製



化合物 22 (1.00 g、3.06 mmol)、2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-D-グルコピラノイルプロミド (1.26 g、3.06 mmol)、テトラ-n-ブチルアンモニウムプロマイド (0.99 g、3.07 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.54 mL、3.10 mmol) 及び無水 DCM (10 mL) の溶液を 60 で攪拌した。この溶液を EtOAc/n-ヘキサンを用いたシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体 (0.81 g) を得た。固体 (0.81 g) を MeOH (10 mL) に溶解し、K₂CO₃ (0.46 g、3.33 mmol) を加え、続いて室温で攪拌した。反応が完了した後、溶液をアンバーライト[®]IR-120 (H⁺) 樹脂で pH 7 に中和した。固体を濾別し、濾液を減圧濃縮し、DCM / MeOH を用いてシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物 32 (0.13 g、9%、2つのステップ) を白色固体として得た。mp 212.6 ~ 213.2; ¹H-NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.66 - 3.73 (m, 2 H), 3.90 (d, J = 9.9 Hz, 1 H), 5.18 (d, J = 8.1 Hz, 1 H), 7.47 (d, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.58 (dd, J = 2.7, 8.7 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.24 (dd, J = 2.7, 9.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.66 (d, J = 9.3 Hz, 1 H). ¹³C-NMR (75 MHz, MeOD) δ 60.7, 69.6, 73.2, 76.5, 77.6, 102.1, 118.9, 123.1, 123.4, 124.7, 124.8, 126.9, 130.6, 133.9, 140.8, 143.4, 154.3, 162.1. C₁₉H₁₇C₁₂N₂O₉ (M-H⁺) の HRMS (ESI) : 計算値 487.0311、実測値 487.0317、95.13% の HPLC 純度 (保持時間 = 25.27)。

[0 0 7 4]

実施例 2 酢酸 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニルカルバモイル) - フェノキシメチルエステル (3 3)



無水 A C N (4 m L) 中の化合物 2 2 (0 . 4 0 g, 1 . 2 2 m m o l) 及び K₂CO₃ (0 . 3 4 g, 2 . 4 6 m m o l) の懸濁液に、酢酸プロモメチル (0 . 1 4 m L, 1 . 4 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で攪拌した。反応が完了した後、混合物を水に注ぎ、次いで、E t O A c で抽出した。組み合わせた有機層を M g S O₄ で乾燥させ、濾過し、減圧で濃縮して白色固体を得た。固体を E t O A c で洗浄して、化合物 3 3 (0 . 4 9 g, 8 6 %) を得た。m p 1 9 5 . 5 ~ 1 9 7 . 2 ; ¹ H - N M R (3 0 0 M H z, C D C l₃) 2 . 1 6 (s , 3 H) , 5 . 9 9 (s , 2 H) , 7 . 2 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 2 (d d , J = 2 . 7 , 9 . 0 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , J = 2 . 4 , 9 . 3 H z , 1 H) , 8 . 2 7 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 3 4 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 9 0 (d , J = 9 . 3 H z , 1 H) ; ¹³ C -

N M R (7 5 M H z , C D C l _ 3) 2 0 . 9 , 8 4 . 9 , 1 1 6 . 0 , 1 2 0 . 9 , 1 2 3 . 1 , 1 2 3 . 2 , 1 2 4 . 9 , 1 2 9 . 4 , 1 3 2 . 8 , 1 3 4 . 1 , 1 4 1 . 2 , 1 4 3 . 2 , 1 5 3 . 2 , 1 6 1 . 9 , 1 6 9 . 3 ; C _ 1 6 H _ 1 1 C l _ 2 N _ 2 O _ 6 (M - H ^ +) の H R M S (E S I) : 計算値 3 9 6 . 9 9 9 4 、 実測値 3 9 6 . 9 9 9 9 ; 1 0 0 . 0 0 % の H P L C 純度 (保持時間 = 4 5 . 5 5) 。

【 0 0 7 5 】

実施例 3 [1 , 4 '] ビペリジニル - 1 ' - カルボン酸 4 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - ニトロ - フェニルカルバモイル) - フェニルエステル (3 4)



0 の無水 D C M (5 0 m L) 中の 4 - ピペリジノピペリジン (2 . 0 0 g 、 1 1 . 8 8 m m o l) の溶液に、無水 D C M (1 0 m L) 中のトリホスゲン (1 . 3 0 g 、 4 . 3 8 m m o l) の溶液を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。固体を濾過により除去し、濾液を減圧下で濃縮して、白色固体 (1 . 3 5 g) を得た。室温で、ピリジン (1 5 m L) 中のニクロサミド (2 2) (1 . 9 4 g 、 5 . 9 3 m m o l) 、 D M A P (0 . 1 5 g 、 1 . 2 3 m m o l) の懸濁液に固体 (1 . 3 5 g) を加え、 8 0 で攪拌した。反応が完了した後、溶液を室温に冷却し、 p H 7 に中和した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、 E t O A c / n - ヘキサンを用いてシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより残留物を精製して、化合物 3 4 (0 . 8 7 g 、 1 4 % 、 2 つのステップ) を淡白色固体として得た。 m p 2 1 6 . 3 ~ 2 1 7 . 9 ; ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l _ 3) 1 . 5 4 - 1 . 8 4 (m , 8 H) , 2 . 0 2 - 2 . 1 7 (m , 4 H) , 2 . 7 2 - 3 . 0 6 (m , 8 H) , 4 . 2 8 - 4 . 4 0 (m , 2 H) , 5 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 1 4 (d , J = 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 2 . 4 , 8 . 7 H z , 1 H) , 7 . 8 2 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) , 8 . 2 0 (d d , J = 2 . 4 , 9 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 3 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 5 0 - 8 . 8 0 (m , 2 H) ; ¹³ C - N M R (7 5 M H z , D M S O - d ₆) 2 2 . 2 , 2 3 . 2 , 2 5 . 5 , 4 3 . 0 , 4 3 . 3 , 4 8 . 9 , 6 1 . 8 , 1 2 3 . 1 , 1 2 5 . 1 , 1 2 5 . 5 , 1 2 6 . 2 , 1 2 7 . 4 , 1 2 8 . 9 , 1 2 9 . 5 , 1 3 0 . 3 , 1 3 1 . 8 , 1 4 0 . 9 , 1 4 4 . 5 , 1 4 7 . 6 , 1 5 2 . 1 , 1 6 3 . 5 ; C ₄ H ₂ S C l ₂ N ₄ O ₅ (M - H ^ +) の H R M S (E S I) : 計算値 5 1 9 . 1 2 0 2 、 実測値 5 1 9 . 1 2 0 6 ; 1 0 0 . 0 0 % の H P L C 純度 (保持時間 = 2 5 . 0 9) 。

【 0 0 7 6 】

実施例 4 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - N - (4 - ニトロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - ベンズアミド

p - キシレン (1 0 m L) 中の化合物 2 3 a (0 . 5 0 g 、 2 . 9 0 m m o l) 及び 2 - クロロ - 5 - ニトロアニリン (0 . 6 0 g 、 2 . 9 1 m m o l) の懸濁液を N ₂ で加熱還流した。還流まで加熱した後、 P O C l ₃ (0 . 1 1 m L 、 1 . 1 8 m m o l) を加え、還流下で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、等量の水を加えた。混合物を 3 0 分間攪拌し、次いで N a O H 水溶液で p H 7 に中和した。溶液を D C M で抽出し、 E t O A c / n - ヘキサンを用いてシリカゲル上でフラッシュカラムクロマトグラフィーにより、組み合わせた有機層を精製して、化合物 2 5 a (0 . 1 1 g 、 1 1 %) を黄色固体として得た。 m p 1 7 2 . 4 ~ 1 7 4 . 0 ; ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , A c e t o n e - d ₆) 7 . 0 3 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 7 (d d , J = 2 . 7 , 8 . 7 H z , 1 H) , 8 . 0 2 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 8 . 3 0 (d d , J = 2 . 1 , 9 . 0 H z , 1 H) , 8 . 4 1 (d , 40

10

20

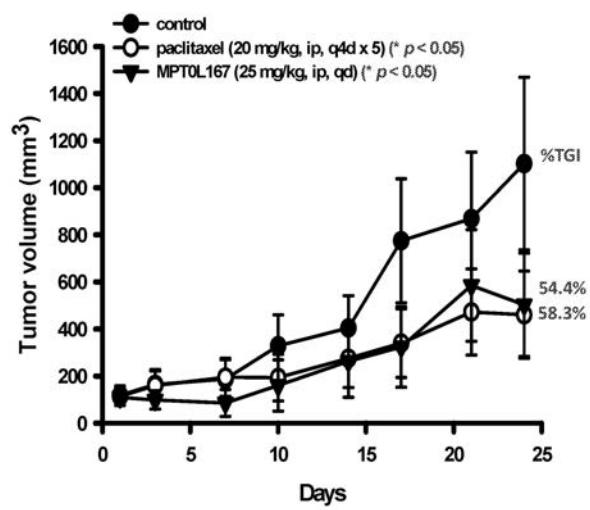
30

40

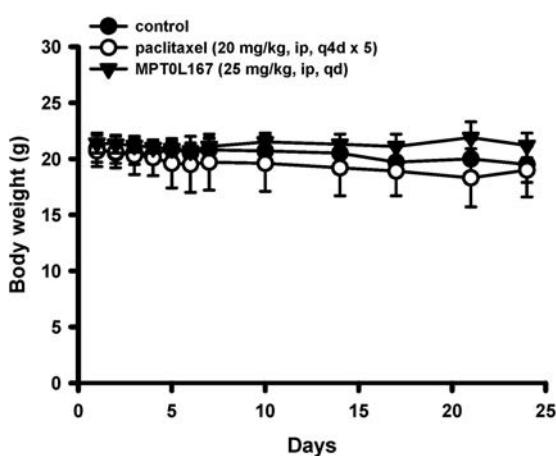
50

$J = 2.1\text{ Hz}$, 1H); ^{13}C -NMR (75 MHz, Acetone-d₆) 117.7, 120.1, 120.2, 120.5, 121.3, 124.4, 124.6, 124.8, 124.9, 127.9, 128.8, 135.4, 143.4, 143.9, 159.6, 167.8; C₁₄H₇ClF₃N₂O₄ (M-H⁺) の HRMS (ESI) : 計算値 340.9732、実測値 340.9721。

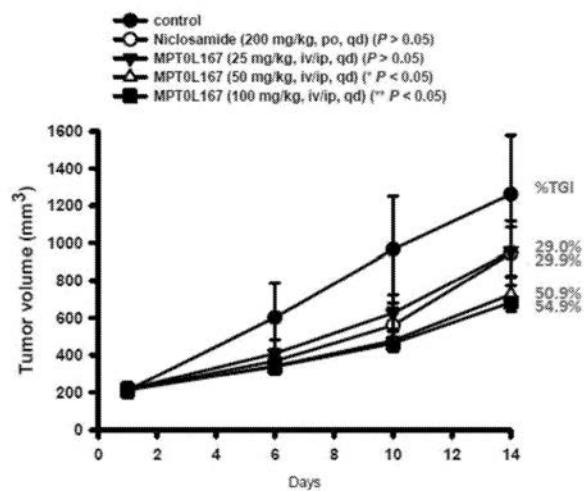
【図 1 A】



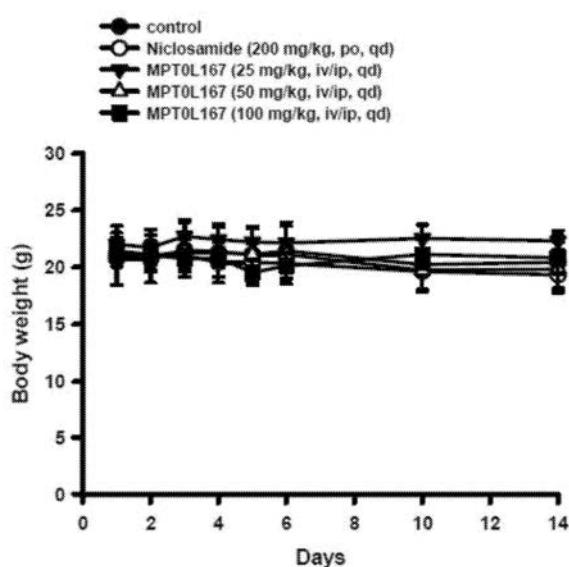
【図 1 B】



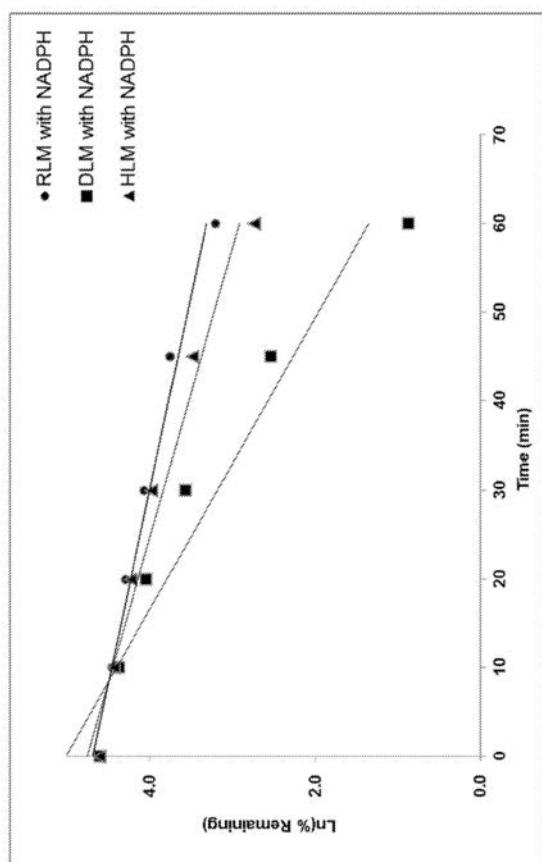
【図2A】



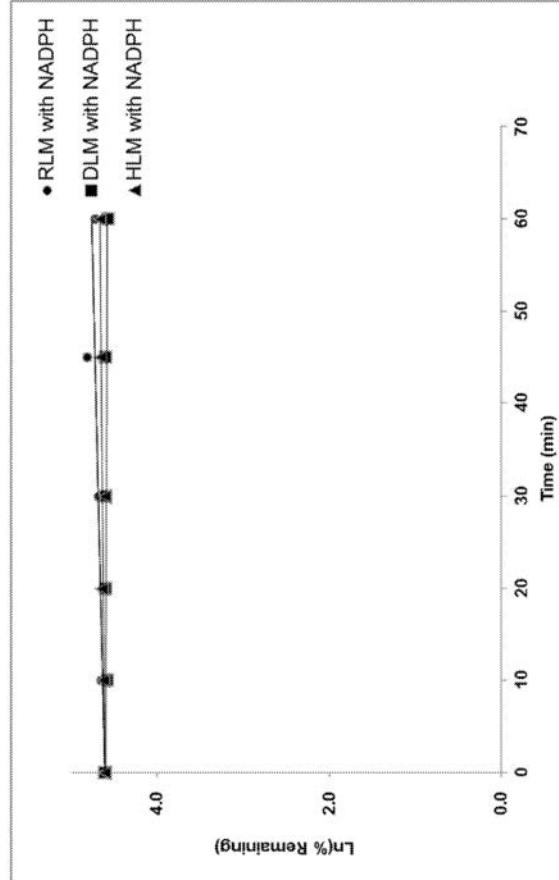
【図2B】



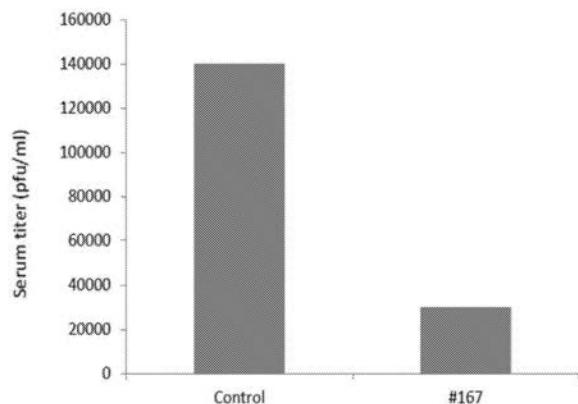
【図3A】



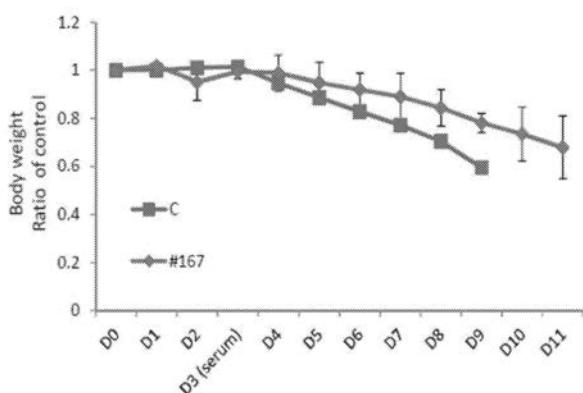
【図3B】



【図4A】



【図4B】



【国際調査報告】

| | | |
|---|--|---|
| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US2017/013253 |
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07H 15/207(2006.01)i, C07C 235/84(2006.01)i, C07D 213/81(2006.01)i, C07D 401/04(2006.01)i, A61K 31/381(2006.01)i, A61K 31/4453(2006.01)i, A61K 31/7034(2006.01)i 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) C07H 15/207; A01K 31/16; A61K 31/5375; C07C 235/64; A61K 31/675; A01N 37/18; A61K 31/495; C07D 233/84; C07F 9/58; A61P 31/20; C07C 335/22; C07C 235/84; C07D 213/81; C07D 401/04; A61K 31/381; A61K 31/4453; A61K 31/7034 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal), STN(Registry, CAplus), Google & Keywords: cancer, Zika virus, benzamide | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X A | WO 2010-101648 A1 (WOOD, RICHARD D.) 10 September 2010 See claims 4, 8, 13; and pages 15-16. | 1-4, 7-8, 10 5-6, 9, 17 |
| X A | CN 103130696 A (SHANDONG UNIVERSITY) 05 June 2013 See abstract; and pages 11-12. | 1-10 17 |
| A | US 2015-0361031 A1 (BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 17 December 2015 See the entire document. | 1-10, 17 |
| A | US 2007-0123493 A1 (KOYANO, H. et al.) 31 May 2007 See the entire document. | 1-10, 17 |
| A | US 2008-0161324 A1 (JOHANSEN, LISA M. et al.) 03 July 2008 See the entire document. | 1-10, 17 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. | | <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | | |
| Date of the actual completion of the international search 21 April 2017 (21.04.2017) | | Date of mailing of the international search report 24 April 2017 (24.04.2017) |
| Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578 | | Authorized officer CHO, Han Sol Telephone No. +82-42-481-5580 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

| |
|-------------------------------|
| International application No. |
| PCT/US2017/013253 |

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

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

1. Claims Nos.: 11-16, 18
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 11-16 and 18 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.: 13-16
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
Claims 13-16 refer to claims which are not drafted in accordance with the sentence of Rule 6.4(a).
3. Claims Nos.: 12
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2017/013253

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|--|--|
| WO 2010-101648 A1 | 10/09/2010 | US 2009-0239919 A1 US 2013-0150416 A1 US 8211882 B2 US 8614205 B2 | 24/09/2009 13/06/2013 03/07/2012 24/12/2013 |
| CN 103130696 A | 05/06/2013 | CN 103130696 B | 11/06/2014 |
| US 2015-0361031 A1 | 17/12/2015 | US 9562002 B2 WO 2014-113467 A1 | 07/02/2017 24/07/2014 |
| US 2007-0123493 A1 | 31/05/2007 | AT 509905 T EP 1698618 A1 EP 1698618 A4 EP 1698618 B1 JP 4844961 B2 TW 200529812 A US 2010-0179326 A1 US 7705053 B2 US 8063046 B2 WO 2005-063689 A1 | 15/06/2011 06/09/2006 21/03/2007 18/05/2011 28/12/2011 16/09/2005 15/07/2010 27/04/2010 22/11/2011 14/07/2005 |
| US 2008-0161324 A1 | 03/07/2008 | TW 200831112 A WO 2008-033466 A2 WO 2008-033466 A3 | 01/08/2008 20/03/2008 11/12/2008 |

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 K 31/7034 (2006.01) | A 6 1 K 31/7034 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/215 (2006.01) | A 6 1 K 31/215 | 4 C 2 0 6 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | 4 H 0 0 6 |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | |
| A 6 1 P 31/12 (2006.01) | A 6 1 P 31/12 | |
| A 6 1 K 31/4409 (2006.01) | A 6 1 K 31/4409 | |
| A 6 1 K 31/4545 (2006.01) | A 6 1 K 31/4545 | |
| A 6 1 K 31/381 (2006.01) | A 6 1 K 31/381 | |
| C 0 7 C 231/12 (2006.01) | C 0 7 C 231/12 | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,IL,IN,IR,IS,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,TZ

(特許序注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

(72)発明者 リュー ヤン ルー

台湾 タイペイ ウー - シン ストリート 250

F ターム(参考) 4C023 HA02

| |
|---|
| 4C054 AA02 CC09 DD01 EE01 FF30 |
| 4C055 AA01 BA01 CA01 DA57 DB11 |
| 4C057 BB02 DD01 JJ23 |
| 4C084 AA19 NA05 ZB26 ZB27 |
| 4C086 AA01 AA02 AA03 BB02 BC17 BC21 EA08 GA07 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 |
| 4C206 AA01 AA02 AA03 GA09 GA31 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZB33 |
| 4H006 AA01 AA03 AB28 AC43 BA92 BB21 BJ50 BM30 BM72 BP30 BT12 BU26 BV74 |