

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6570042号  
(P6570042)

(45) 発行日 令和1年9月4日 (2019.9.4)

(24) 登録日 令和1年8月16日 (2019.8.16)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 311/58 (2006.01)

C O 7 D 311/58 C S P

C O 7 D 407/04 (2006.01)

C O 7 D 407/04

A 6 1 K 31/353 (2006.01)

A 6 1 K 31/353

A 6 1 K 31/36 (2006.01)

A 6 1 K 31/36

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

請求項の数 7 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-568089 (P2016-568089)  
 (86) (22) 出願日 平成27年2月5日 (2015.2.5)  
 (65) 公表番号 特表2017-507175 (P2017-507175A)  
 (43) 公表日 平成29年3月16日 (2017.3.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/AU2015/050040  
 (87) 国際公開番号 W02015/117202  
 (87) 国際公開日 平成27年8月13日 (2015.8.13)  
 審査請求日 平成30年1月15日 (2018.1.15)  
 (31) 優先権主張番号 61/937, 368  
 (32) 優先日 平成26年2月7日 (2014.2.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 61/987, 323  
 (32) 優先日 平成26年5月1日 (2014.5.1)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(73) 特許権者 516061849  
 カジア セラピューティクス リミテッド  
 オーストラリア国, ニュー サウス ウェ  
 ールズ 2077, ホーンズビー, ジョー  
 ジ ストリート 20, レベル 5, スイ  
 ート 502  
 (74) 代理人 100079108  
 弁理士 稲葉 良幸  
 (74) 代理人 100109346  
 弁理士 大貫 敏史  
 (74) 代理人 100117189  
 弁理士 江口 昭彦  
 (74) 代理人 100134120  
 弁理士 内藤 和彦

最終頁に続く

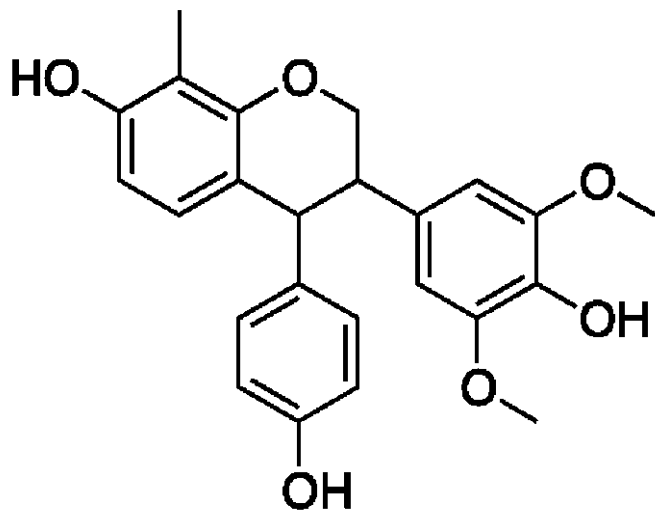
(54) 【発明の名称】 官能化ベンゾピラン化合物およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 2

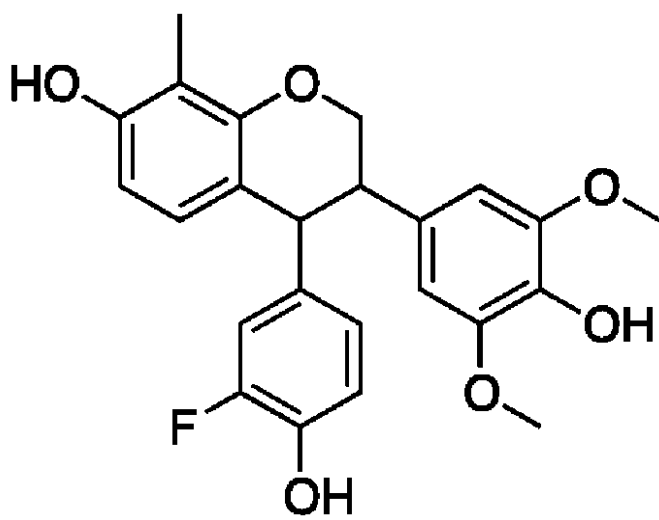
【化 1】



2

及び化合物 9

【化 2】



9

から選択される、化合物。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の化合物を、薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤とともに含む、医薬組成物。

## 【請求項 3】

必要とする対象におけるがんの治療のための薬物を製造するための、請求項 1 に記載の化合物、または請求項 2 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 4】

がんが、再発したがんである、請求項 3 に記載の使用。

## 【請求項 5】

がんが、膵臓がん、結腸直腸がん、黒色腫、前立腺がん、脳がん、卵巣がん、乳がん、肺がん、肝臓がん、子宮がん、神経芽細胞腫、中皮腫、悪性腹水または腹膜がんからなる群から選択される、請求項 3 または請求項 4 に記載の使用。

## 【請求項 6】

がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはリスクを低減させるための薬物を製造するための、請求項 1 に記載の化合物または請求項 2 に記載の組成物の使用。

## 【請求項 7】

がん再発のリスクがあると認められる対象が、がん寛解状態にある対象である、請求項 6 に記載の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、広く抗がん剤に関する。特に、本発明は、選択されたベンゾピラン化合物、その調製、ならびにがんを治療するためおよびがん再発の発生率またはリスクを低減させるための方法におけるそれらの使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

がんによって、世界中で毎年何千人もの人々が死亡している。多種多様ながんの治療および予防において、かなりの飛躍的進歩が為されてきた。例えば、乳がんは、早期のスクリーニングプログラムおよび様々な外科手術を経てきた。しかしながら、これらは多くの場合、身体的感情的に消耗することが判明している。その上、手術およびその後の化学療法を受けた患者は、多くの場合、再発を経験する。近年において、研究は、がん幹細胞 (CSC) 仮説につながるがん細胞の異種腫瘍形成能を明示した。手短に述べると、この仮説は、腫瘍内の細胞のごく一部のみが、無制限の増殖能を包含する幹細胞様特色を有することを明言するものである。

## 【0003】

文献におけるさらなる証拠は、腫瘍が、単に同種単一系統腫瘍細胞の集合体としてよりもむしろ、階層的な細胞構成を持つ複雑な異種器官様システムであるという概念を支持している。イニシエーター腫瘍細胞は、コミットしていない多能性幹細胞からコミットした前駆細胞まで、完全に分化した老化子孫細胞までの種々のレベルの分化で多様な後代を発生させるための能力を保持している。このようにして、腫瘍細胞集団自体は異種であり、同じく腫瘍内に存在する免疫、間質および血管細胞によって与えられる多様なアーキテクチャを付加する。この「がん器官」または腫瘍内の細胞のいくつかは、継続的な増殖の可能性を有する。故に、これらの腫瘍細胞の系統発生は、多くの場合、分化する後代を発生させる能力も保有しながら自己複製する能力を保持する細胞集団の存在を支持するものである。それ故、がん幹細胞は、自己複製し、腫瘍を含むがん細胞の異種系統を引き起こす能力を保有する腫瘍内の細胞として定義される。実際に、実験室の証拠は、免疫不全マウスへの、単離された卵巣、脳、結腸、乳房、前立腺または膵臓がん幹様細胞の注射が、原発性腫瘍と表現型的に同一であり、かつ幹様細胞および非幹様細胞の両方を含有する腫瘍の形成をもたらすことを裏付けるものである。

## 【0004】

それ故、2つの別個の集団；疾患を表現型的に特徴付ける腫瘍のバルクを形成する増殖能力が限定された比較的高分化型のサブセット、およびクローン形成 CSC を含有する 2

10

20

30

40

50

番目に小さく分化が低いサブセットがある。重要なことには、CSCは、多剤抵抗性、集団の長寿に寄与する付加的特性、およびがんを治療するための現在使用されている薬物の多くを包含する、集団が毒性傷害を乗り切れるようにすることによる転移能を呈する。したがって、幹細胞集団の自己複製能力を特異的に標的化し、それにより、従来の療法に対する抵抗性の結果としての腫瘍再発の源を抑止する、療法を開発する必要がある。

#### 【0005】

急性骨髄性白血病（CD34陽性／CD38陰性）、乳房（CD44陽性／CD24陰性／-低／Lin陰性）、前立腺（CD44陽性／2 1 - 高／CD133陽性）および脳（CD133陽性／ネスチン陽性）を包含する他の悪性腫瘍のために記述された推定CSCマーカーは、それらの正常組織対応物の元のステータスによって表現されるものを反映している。最近の証拠は、CD44+卵巣がん細胞もまた免疫不全マウスにおいて腫瘍を形成する能力を保有することを裏付けるものである。他のCSC表現型と同様に、卵巣がん幹細胞は、成長が遅く、化学療法抵抗性であり、免疫不全マウスにおいて、CD44+ve細胞の小型ポケットを持つ腫瘍のバルクを形成する主としてCD44-ve細胞があるという点で原発性腫瘍と表現型的に同一である腫瘍を形成する。

10

#### 【0006】

多くの進行がんは、当初は治療応答につながる化学療法および放射線モダリティの使用にもかかわらず、再発する。例えば、膠芽細胞腫の照射は、著しい放射線学的応答につながるができるが、これらの腫瘍は常に再発し、患者の死亡につながる。頻繁に、膠芽細胞腫は結節パターンで再発し、放射線療法を包含する従来の細胞毒性療法に耐えて疾患の再発を引き起こすことができる再発腫瘍細胞のクローナルまたはポリクローナル源を示唆している。さらに、再発腫瘍は、CSCおよび非CSC両方の存在に関してならびに組織学的および細胞遺伝学的相違において、腫瘍細胞集団内での異質性も実証している。これは、原発性腫瘍が集合したCSCは、腫瘍のバルクが切除または放射線化学療法によって除去された後であっても再発腫瘍を再集合させるための治療的介入に耐えることができ、それ故、CSCが治療後腫瘍再発の源であるという概念を示唆している。CSCを攻撃する唯一の標的剤の開発をもたらす治療戦略におけるシフトは、がんケアを強化し、多くの患者の生存を延長することができる。

20

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

30

#### 【0007】

本発明者らは、驚くべきことに、ベンゾピラン化合物の選択が、非CSCおよびCSCに対して強力な生物学的効果を発揮できることを発見した。

#### 【0008】

そのような化合物は、がんを治療し、がん再発の発生率またはリスクを低減させるための、代替的な化学療法戦略を提示する。

#### 【課題を解決するための手段】

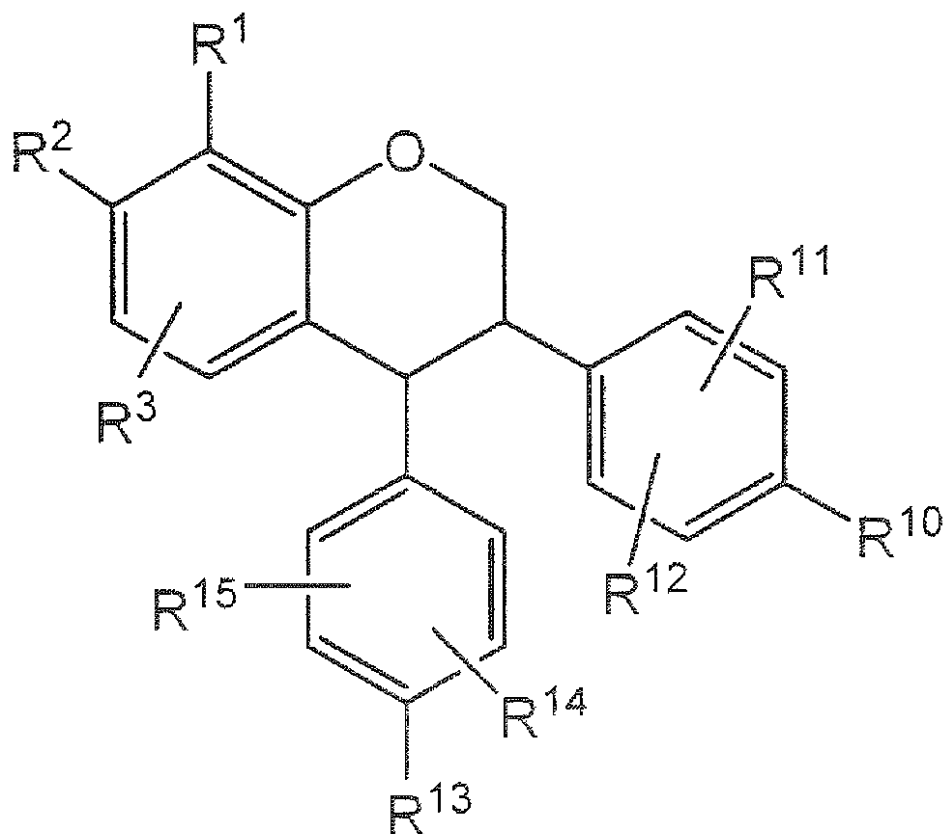
#### 【0009】

第1の態様において、本発明は、一般式（I）

#### 【0010】

40

## 【化 1】



(I)

の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、誘導体、溶媒和物もしくはプロドラッグ [ 式中、

R<sup>1</sup> は、H および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択され、

R<sup>2</sup> は、OH および C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシからなる群から選択され、

R<sup>3</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびハロからなる群から選択され、

R<sup>10</sup> ~ R<sup>12</sup> は、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシおよびハロからなる群から独立に選択され、

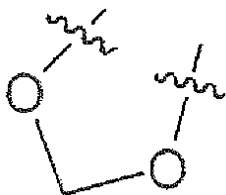
R<sup>13</sup> は、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシ、NH<sub>2</sub>、NHMe、NHEt、N(Me)<sub>2</sub> および N(Et)<sub>2</sub> からなる群から選択され、

R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> は、H、OH、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルおよびハロからなる群から独立に選択されるか、または

R<sup>13</sup> と、R<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> の一方とは、一緒になって下記の構造：

【0011】

【化 2】



を形成する ]

を提供する。

【 0 0 1 2 】

第 2 の態様において、本発明は、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物を、薬学的に許容される担体、賦形剤または添加剤と一緒に含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 1 3 】

第 3 の態様において、本発明は、それを必要とする対象におけるがんの治療のための方法であって、対象への、治療有効量の、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物または第 2 の態様による組成物の投与を含む、方法を提供する。

【 0 0 1 4 】

方法は、別の化学療法剤の投与をさらに含んでよい。

10

【 0 0 1 5 】

がんは、再発したがんであってよい。

【 0 0 1 6 】

がんは、1 つまたは複数の化学療法剤に抵抗性であってよい。

【 0 0 1 7 】

がんは、膵臓がん、結腸直腸がん、黒色腫、前立腺がん、脳がん ( 小児および成人を包含する ) 、卵巣がん、乳がん、肺がん、肝臓がん、子宮がん、神経芽細胞腫、中皮腫、悪性腹水または腹膜がんであってよい。

【 0 0 1 8 】

第 4 の態様において、本発明は、がんを治療するための医薬の製造における、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物の使用を提供する。

20

【 0 0 1 9 】

医薬は、別の化学療法剤をさらに含んでよい、またはそれとともに投与されてよい。

【 0 0 2 0 】

第 5 の態様において、本発明は、がんの治療において使用するための、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 0 2 1 】

第 6 の態様において、本発明は、がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはリスクを低減させるための方法であって、対象への、有効量の、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物または第 2 の態様の組成物の投与を含む、方法を提供する。

30

【 0 0 2 2 】

対象は、がん寛解状態にある対象であってよい。対象は、卵巣がん、脳がん、または上記で列挙したものの 1 つもしくは複数等のいくつかの他のがんから寛解している状態であってよい。

【 0 0 2 3 】

第 7 の態様において、本発明は、がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはそのリスクを低減させるための医薬の製造における、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物の使用を提供する。

【 0 0 2 4 】

40

第 8 の態様において、本発明は、がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはそのリスクを低減させるのに使用するための、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物を提供する。

【 0 0 2 5 】

第 9 の態様において、本発明は、がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導するため、またはその増殖を阻害するための方法であって、がん幹細胞を、有効量の、第 1 の態様による式 ( I ) の化合物と接触させることを含む、方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

がん幹細胞は、卵巣がん幹細胞または脳がん幹細胞であってよい。

【 0 0 2 7 】

50

第10の態様において、本発明は、がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導するため、またはその増殖を阻害するための医薬の製造における、第1の態様による式(I)の化合物の使用を提供する。

【0028】

第11の態様において、本発明は、がん幹細胞によって引き起こされた対象における疾患を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の、第1の態様による式(I)の化合物または第2の態様の組成物の投与を含む、方法を提供する。

【0029】

疾患はがんであってよい。がんは転移性がんであってよい。がん幹細胞は、卵巣がん幹細胞または脳がん幹細胞であってよい。

10

【0030】

第12の態様において、本発明は、がん幹細胞によって引き起こされた疾患を治療するための医薬の製造における、第1の態様による式(I)の化合物の使用を提供する。

【0031】

第13の態様において、本発明は、がん幹細胞によって引き起こされた疾患を治療するのに使用するための、第1の態様による式(I)の化合物を提供する。

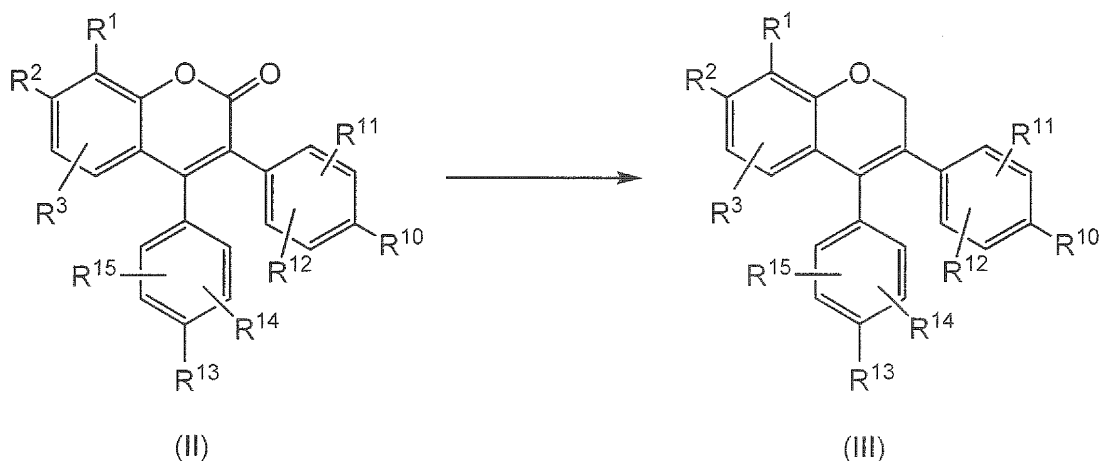
【0032】

第14の態様において、本発明は、式(I)の化合物を調製するための方法であって、(a)式(III)の化合物を還元して、式(III)の化合物：

【0033】

20

【化3】



30

[ 式中、式(III)の化合物では、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^{10} \sim R^{15}$ は、第1の態様において定義されている通りであり、 $R^2$ は、OAcまたは第1の態様において定義されている通りであり、式(III)の化合物では、 $R^1 \sim R^3$ および $R^{10} \sim R^{15}$ は、第1の態様において定義されている通りである ]

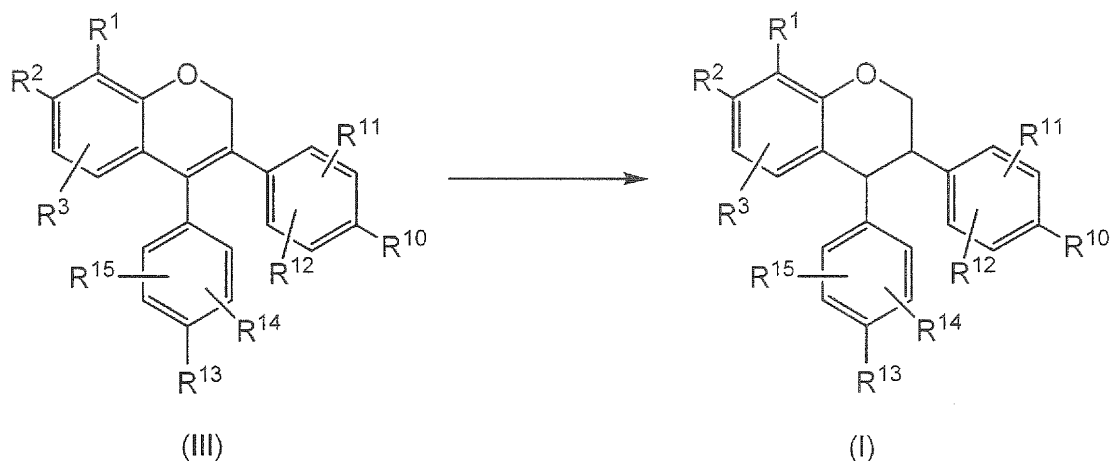
を生成する工程と、

40

(b)式(III)の化合物を水素化して、式(I)の化合物

【0034】

## 【化4】



10

[ 式中、 $R^1 \sim R^3$  および  $R^{10} \sim R^{15}$  は、第1の態様において定義されている通りである ]

を生成する工程と

を含む、方法を提供する。

## 【0035】

20

工程 (a) は、式 (II) の化合物を、ボラン試薬、例えば、ボランジメチルスルフィド錯体、デカボラン (decaborane)、9-BBN または ボランテトラヒドロフラン錯体と反応させることによって行われてよい。

## 【0036】

工程 (b) は、式 (III) の化合物を、不均一金属触媒と、水素雰囲気下で反応させることによって行われてよい。

## 【0037】

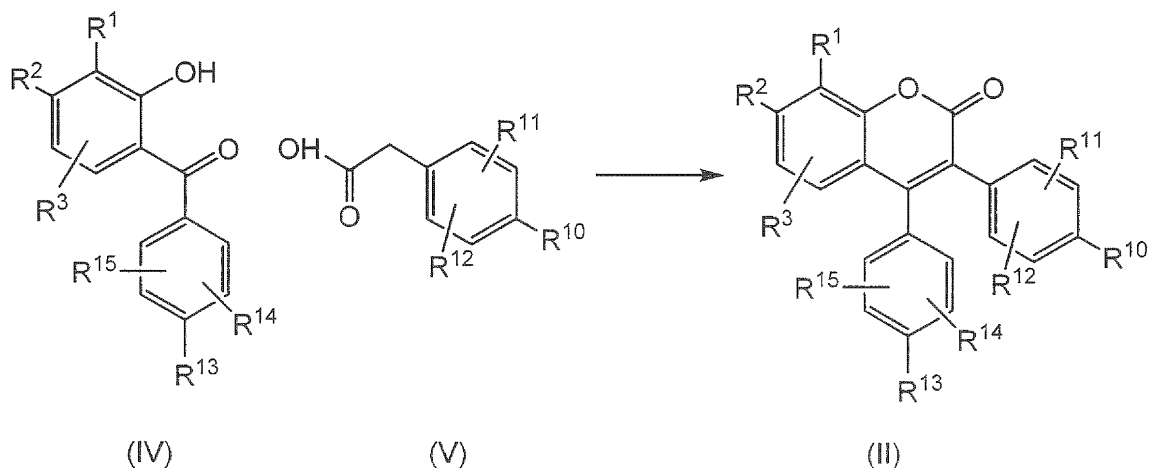
一実施形態において、方法は、

(c) 式 (IV) の化合物を、式 (V) の化合物と反応させて、式 (II) の化合物

## 【0038】

30

## 【化5】



40

[ 式中、式 (II) の化合物では、 $R^1$ 、 $R^3$  および  $R^{10} \sim R^{15}$  は、第1の態様において定義されている通りであり、 $R^2$  は、OAc または第1の態様において定義されている通りであり、式 (IV) の化合物では、 $R^1 \sim R^3$  および  $R^{13} \sim R^{15}$  は、第1の態様において定義されている通りであり、式 (V) の化合物では、 $R^{10} \sim R^{12}$  は、第1の態様において定義されている通りである ]

50



を生成することをさらに含んでよい。

【 0 0 3 9 】

工程 ( c ) は、塩基の存在下で行われてよい。

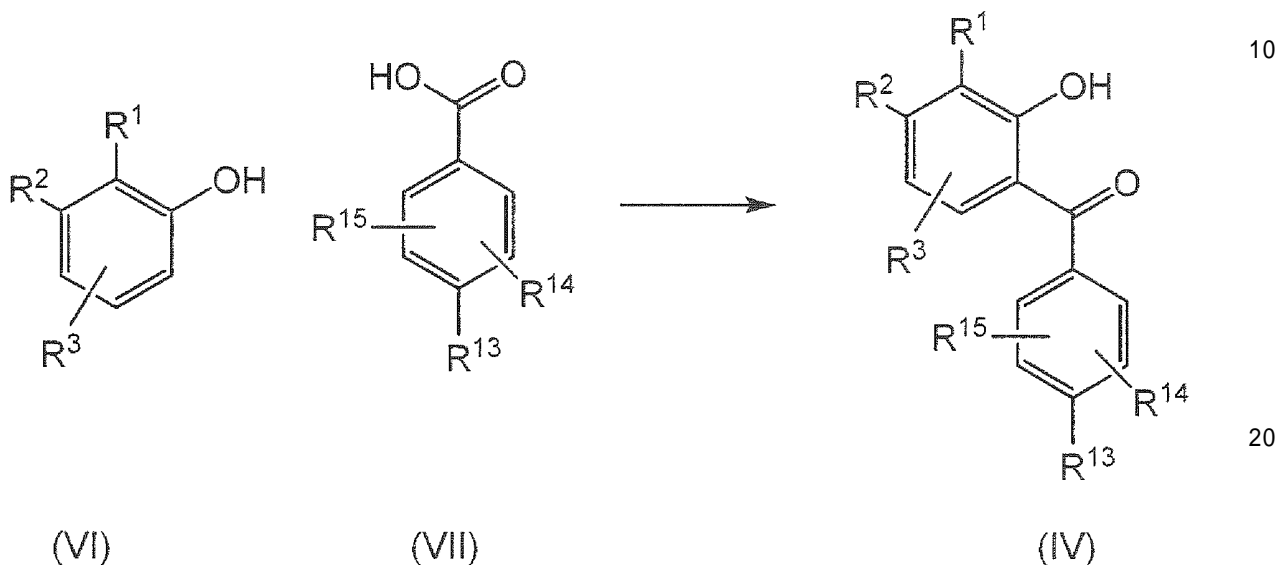
【 0 0 4 0 】

別の実施形態において、方法は、

( d ) 式 ( V I ) の化合物を、式 ( V I I ) の化合物と反応させて、式 ( I V ) の化合物

【 0 0 4 1 】

【 化 6 】



[ 式中、 $R^1 \sim R^3$  および  $R^{13} \sim R^{15}$  は、第 1 の態様において定義されている通りである ]

を生成することをさらに含んでよい。

【 0 0 4 2 】

工程 ( d ) は、化合物 ( V I ) および ( V I I ) を、オキシ塩化リンおよび塩化亜鉛の存在下で組み合わせることによって行われてよい。代替的な実施形態において、工程 ( d ) は、化合物 ( V I I ) を塩化チオニルと反応させ、続いて塩化アルミニウムおよび化合物 ( V I ) と反応させることによって行われてよい。

【 0 0 4 3 】

定義

下記は、本発明の記述を理解するのに役立つことができるいくつかの定義である。これらは、一般的定義として意図されており、本発明の範囲をそれらの用語だけにいかようにも限定すべきではなく、下記の記述のより良好な理解のために提案されるものである。

【 0 0 4 4 】

本明細書全体を通して、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、語「を含む (comprise)」または「を含む (comprises)」もしくは「を含む (comprising)」等の変化形は、明言されている要素、整数もしくは工程、または要素、整数もしくは工程の群の包含を暗示しており、いかなる他の要素、整数もしくは工程、または要素、整数もしくは工程の群の除外も暗示するものではないと理解されるであろう。

【 0 0 4 5 】

用語「a」および「an」は、本明細書において、文法的な目的語の物品の 1 つまたは 1 つ超 (すなわち、少なくとも 1 つ) を指すために使用される。例として、「要素」は、1 つの要素または 1 つを超える要素を意味する。

【 0 0 4 6 】

本明細書の文脈において、用語「アルキル」は、列挙されている数の炭素原子を有する

直鎖または分枝鎖一価飽和炭化水素基を意味するとされている。アルキル基の例は、メチル、エチル、1 - プロピル、イソプロピル、1 - ブチル、2 - ブチル、イソブチル、tert - ブチル、アミル、1, 2 - ジメチルプロピル、1, 1 - ジメチルプロピル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、4 - メチルペンチル、1 - メチルペンチル、2 - メチルペンチル、3 - メチルペンチル、2, 2 - ジメチルブチル、3, 3 - ジメチルブチル、1, 2 - ジメチルブチル、1, 3 - ジメチルブチル、1, 2, 2 - トリメチルプロピル、1, 1, 2 - トリメチルプロピル、2 - エチルペンチル、3 - エチルペンチル、ヘプチル、1 - メチルヘキシル、2, 2 - ジメチルペンチル、3, 3 - ジメチルペンチル、4, 4 - ジメチルペンチル、1, 2 - ジメチルペンチル、1, 3 - ジメチルペンチル、1, 4 - ジメチルペンチル、1, 2, 3 - トリメチルブチル、1, 1, 2 - トリメチルブチル、1, 1, 3 - トリメチルブチル、5 - メチルヘプチル、1 - メチルヘプチル、オクチル、ノニルまたはデシルを包含するがこれらに限定されない。

10

【0047】

本明細書の文脈において、用語「アルコキシ」は、アルキルが本明細書で定義されている通りであるO - アルキル基を意味するとされている。アルコキシ基の例は、メトキシ、エトキシ、n - プロポキシ、イソプロポキシ、sec - ブトキシおよびtert - ブトキシを包含するがこれらに限定されない。

【0048】

本明細書の文脈において、用語「プロドラッグ」は、代謝的手段によって（例えば、加水分解、還元または酸化によって）式（I）の化合物にin vivoで変換されることができる化合物を意味する。例えば、ヒドロキシ基を含有する式（I）の化合物のエステルプロドラッグは、親分子にin vivoで加水分解されることができる。好適なエステルは、例えば、アセテート、シトレート、ラクテート、タートレート、マロネート、オキサレート、サリチレート、プロピオネート、スクシネート、フマレートおよびマレエートである。

20

【0049】

本明細書の文脈において、用語「有効量」は、非毒性であるが明言されている効果を提供するために十分な活性化合物の量を包含する。がん再発に関連して使用される場合、「有効量」は、がん再発を経験する個体の発生率またはリスクを低減するために必要とされる式（I）の化合物の量を意味する。当業者であれば、必要とされる化合物の正確な量は、若干数の要因に基づいて変動し、故に、正確な「有効量」を特定することは不可能であることが分かるであろう。しかしながら、任意の所与の事例では、適切な「有効量」は当業者によって決定されてよい。

30

【0050】

本明細書の文脈において、用語「治療有効量」は、非毒性であるが所望の治療効果を提供するために十分な活性化合物の量を包含する。当業者であれば、必要とされる化合物の正確な量は、若干数の要因に基づいて変動し、故に、正確な「治療有効量」を特定することは不可能であることが分かるであろう。しかしながら、任意の所与の事例では、適切な「治療有効量」は当業者によって決定されてよい。

【0051】

40

本明細書の文脈において、用語「治療すること」、「治療」、「予防すること」および「予防」は、がんまたはその症状を回復させる、がんの確立を予防する、あるいはがんまたは他の望ましくない症状の進行を、いかなる手法であっても別様に予防する、妨げる、遅滞させるまたは逆転させる、ありとあらゆる使用を指す。故に、用語「治療すること」、「治療」、「予防すること」および「予防」等は、それらの最も広い文脈で考えられることになる。例えば、治療は、対象が完全回復まで治療されることを必ずしも暗示するものではない。

【0052】

本明細書の文脈において、用語「対象」は、ヒトおよび非ヒト動物も包含する。そのため、ヒトにおけるがんの治療に有用であることに加えて、本発明の化合物は、非ヒト動物

50

、例えばコンパニオンアニマルおよび家畜等の哺乳動物におけるがんの治療にも使用を見出している。コンパニオンアニマルおよび家畜の非限定的な例は、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ヒツジおよびブタを包含する。好ましくは、対象はヒトである。

#### 【0053】

本明細書の文脈において、用語「再発」は、がんに関する場合、がん性細胞および／またはがん性細胞の後のがん性腫瘍および／または以前に成功裏に治療されたがん性腫瘍の戻りを意味すると理解される。

#### 【0054】

本明細書の文脈において、用語「投与すること」ならびに「投与する」および「投与」を包含するその用語の変化形は、任意の適切な手段によって、本発明の化合物または組成物を生物に接触させること、適用すること、送達すること、または提供することを包含する。

10

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0055】

【図1】2つの異なるGBM患者由来の外植片；GBM14-CHA（ひし形）およびODA14-RAV（正方形）に対する化合物2の活性の差異を示す図である。

【図2】GBM14GBM患者由来の外植片に対する化合物2およびその精製したエナンチオマーの活性の差異を示す図である。

【図3】コンフルエンス（A、B）および細胞損傷（C、D）イメージングを使用する、OCS2細胞に対する化合物2の有効性の分析を示す図である。IC<sub>50</sub>は、時間に対するコンフルエンスおよび蛍光強度についてのAUCのプロットから算出した。IC<sub>50</sub>算出は、72時間培養後に行った。

20

【図4】コンフルエンスを使用する、OCS2細胞に対する化合物2の有効性の分析を示す図である。IC<sub>50</sub>算出は、72時間培養後に行った。GAD305は本明細書においては化合物9であり、GAD310は本明細書においては化合物13である。

【図5】A172（グリオーマ）（AおよびB）およびOVCA3（卵巣がん）（CおよびD）細胞株に対する化合物2のラセミ体（A、C）およびそのユートマー（B、D）の査定を示す図である。

【図6】卵巣がん幹細胞の増殖を遅滞させる化合物2の能力を示す図である。

【図7】化合物2 1μg/mlで24（B）および48時間（C）にわたって処置したOCS2細胞の、対照、72時間（A）と比較した顕微鏡的評価を示す図である。

30

【図8】化合物2 1μg/mlで48時間（B）にわたって処置したGFP標識OCS2幹細胞およびmCherry標識OCS2共培養物の、対照（A）と比較した蛍光顕微鏡法を示す図である。

【図9】化合物2が卵巣がん幹細胞球状物を破壊するのを示す図である。OCS2球状物は、標準的な方法論を使用して確立し、化合物2の濃度増大に24時間にわたって曝露した。A、対照；B、0.1μg/ml - 24時間；C、1μg/ml - 24時間。球状物の構造を顕微鏡法によって査定した。

【図10】30%Captisol（登録商標）製剤で送達された化合物2、6、9および13（31として標識されている）1mg/kgのPKプロファイルを示す図である。

40

【図11】GBMの側腹モデル（U87MG）に対する化合物9ユートマーのIn vivo有効性を示す図である。先述のU87側腹モデルを使用して、マウスを2つの群、ココアバター坐剤製剤中で製剤化し、100mg/kgで毎日投与した処置群（化合物9ユートマー）、および坐剤対照群（対照についてはn=10、化合物9についてはn=4）に分割した。マウスを毎日観察し、3日目ごとに秤量し、処置の12日後に安楽死させた。治療の終了時に、腫瘍を摘出し、秤量した。化合物9を坐剤製剤中100mg/kgで毎日投与し、一方、対照動物には坐剤製剤のみを投与した。処置の程度（12日）についての腫瘍成長曲線（平均±SEM）は、有意に異なっていた（P値が示されている）。腫瘍重量（中央値および四分位）も有意に低減していた（P値はグラフの上に示されている）。

50

【図12】 卵巣がん動物モデルにおける化合物2ユートマーのIn vivo有効性を示す図である。動物にOCSC1-F2 m-Cherry細胞を植菌し、次いで、植菌4日後に、2つの異なるレジメン(100mg/kg、i.p.、1日1回、50mg/kg、i.p.)を使用して、Captisol(登録商標)配合化合物2ユートマーを投薬し、有効性を対照と比較した。A、平均腫瘍蛍光強度(Vivo FXイメージングシステム、ROIを使用して、腫瘍を3日目ごとに視覚化した)、Captisol(登録商標)対照; 、化合物2ユートマー(50mg/kg i.p.毎日); 、化合物2ユートマー(100mg/kg i.p.毎日); B、平均末端腫瘍組織量は、対照およびCaptisol(登録商標)配合化合物2ユートマー処置動物の両方からのすべての腫瘍を取り出し、秤量することによって査定した。\*、 $p < 0.02$ ; \*\*、 $p < 0.0001$ ; 対それぞれの対照。

10

【発明を実施するための形態】

【0056】

本発明は、一般式(I)の選択されたベンゾピラン化合物、そのような化合物の調製、およびがんを治療しがん再発の発生率を低減させる際のそれらの使用に関する。本明細書で開示されている化合物は、US 2012/0251630およびWO 2012/061409に関して選択発明を表す。

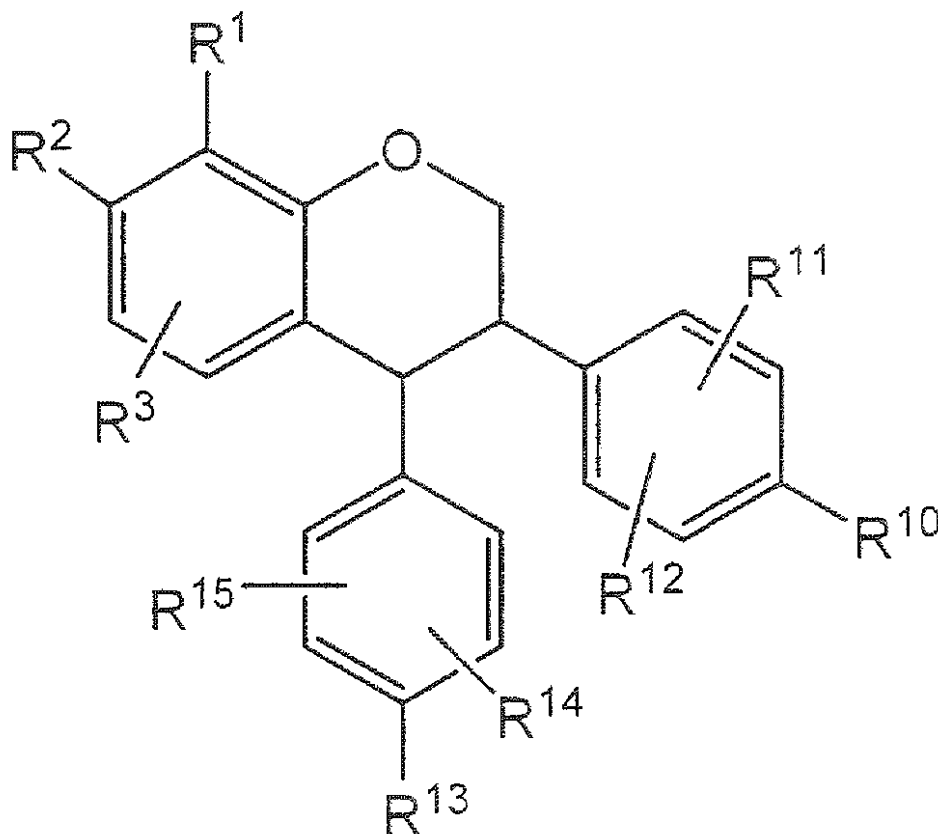
【0057】

一態様において、本発明は、一般式(I)

【0058】

20

【化7】



30

40

(I)

の化合物、または薬学的に許容されるその塩、水和物、誘導体、溶媒和物もしくはプロドラッグ[式中、

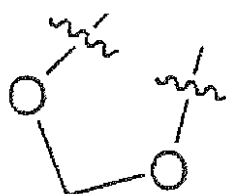
50

$R^1$  は、H および  $C_1 \sim C_6$  アルキルからなる群から選択され、  
 $R^2$  は、OH および  $C_1 \sim C_6$  アルコキシからなる群から選択され、  
 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロからなる群から選択され、  
 $R^{10} \sim R^{12}$  は、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシおよびハロからなる群から独立に選択され、  
 $R^{13}$  は、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシ、 $NH_2$ 、 $NHMe$ 、 $NHEt$ 、 $N(Me)_2$  および  $N(Et)_2$  からなる群から選択され、  
 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、OH、 $C_1 \sim C_6$  アルキルおよびハロからなる群から独立に選択されるか、または  
 $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  の一方とは、一緒になって下記の構造：

10

【0059】

【化8】



を形成する]

20

を提供する。

【0060】

一実施形態において、 $R^1$  は、H および  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択される。

【0061】

別の実施形態において、 $R^2$  は、OH または OMe である。さらなる実施形態において、 $R^2$  は OH である。

【0062】

また別の実施形態において、 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキルおよびハロからなる群から選択される。さらなる実施形態において、 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、F および Cl からなる群から選択される。

30

【0063】

またさらなる実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe およびハロからなる群から選択される。別の実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe、F および Cl からなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe および F からなる群から選択される。

【0064】

さらなる実施形態において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、OH、OMe、 $C_1 \sim C_4$  アルキルおよび F からなる群から独立に選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、OH、OMe、メチル、tert-ブチルおよび F からなる群から独立に選択される。またさらなる実施形態において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、OMe、メチル、tert-ブチルおよび F からなる群から独立に選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、OH、OMe、tert-ブチルおよび F からなる群から独立に選択される。またさらなる実施形態において、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチルおよび F からなる群から独立に選択される。

40

【0065】

別の実施形態において、 $R^{13}$  は、OH、OMe、 $NH_2$ 、 $NHEt$  および  $N(Et)_2$  からなる群から選択される。

【0066】

さらなる実施形態において、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F、Cl およびメチルからな

50

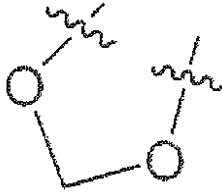
る群から独立に選択される。

【 0 0 6 7 】

またさらなる実施形態において、 $R^{13}$ ならびに $R^{14}$ および $R^{15}$ の一方は、下記の構造：

【 0 0 6 8 】

【化 9】



10

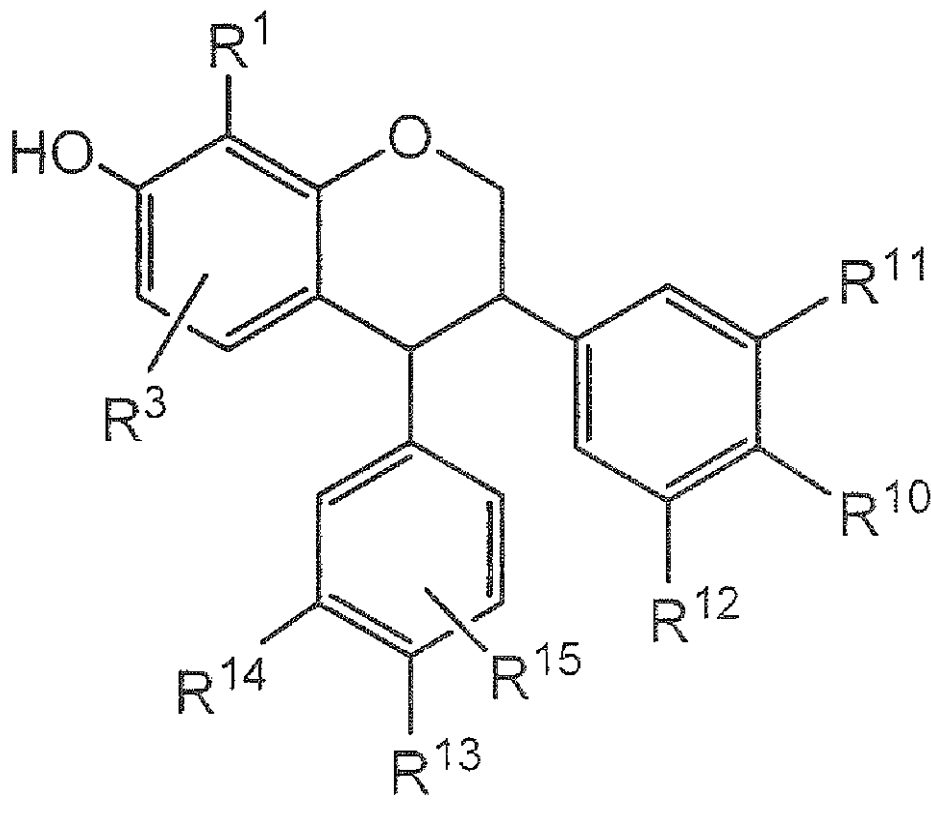
を形成する。

【 0 0 6 9 】

一実施形態において、式 (I) の化合物は、下記の構造

【 0 0 7 0 】

【化 1 0】



(Ia)

20

30

40

[ 式中、 $R^1$ 、 $R^3$ および $R^{10} \sim R^{15}$ は、上記で定義した通りである ]  
を有する。

【 0 0 7 1 】

一実施形態において、 $R^1$ は、Hおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。別の実施形態において、 $R^1$ は、Hおよび $C_1 \sim C_3$ アルキルからなる群から選択される。

【 0 0 7 2 】

さらなる実施形態において、 $R^3$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびハロからなる群から選択される。さらなる実施形態において、 $R^3$ は、H、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、Fおよび

50

Cl からなる群から選択される。

【0073】

別の実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe およびハロからなる群から選択される。

【0074】

またさらなる実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe、F および Cl からなる群から選択される。別の実施形態において、 $R^{10}$  は、OH、OMe および F からなる群から選択される。

【0075】

またさらなる実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe、メチルおよびハロからなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe、メチル、F および Cl からなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe、メチルおよび F からなる群から選択される。

10

【0076】

さらなる実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチル、メチルおよびハロからなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチル、メチル、F および Cl からなる群から選択される。またさらなる実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、メチル、tert-ブチルおよび F からなる群から選択される。

【0077】

またさらなる実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe およびハロからなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe、F および Cl からなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{11}$  は、tert-ブチル、OMe および F からなる群から選択される。

20

【0078】

さらなる実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチルおよびハロからなる群から選択される。また別の実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチル、F および Cl からなる群から選択される。またさらなる実施形態において、 $R^{12}$  は、OMe、tert-ブチルおよび F からなる群から選択される。

【0079】

また別の実施形態において、 $R^{13}$  は、OH、OMe、 $NH_2$ 、NHEt および NEt<sub>2</sub> からなる群から選択される。

30

【0080】

別の実施形態において、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、ハロおよびメチルからなる群から独立に選択される。別の実施形態において、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F、Cl およびメチルからなる群から独立に選択される。

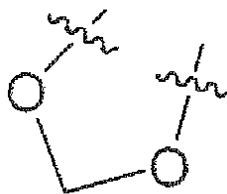
【0081】

またさらなる実施形態において、 $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  の一方とは、下記の構造：

【0082】

【化11】

40



を形成する。

【0083】

一実施形態において、 $R^1$  は、H および  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択され、

50

$R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、F および Cl からなる群から選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OH および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMe および F からなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe および OH から選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F、Cl およびメチルからなる群から独立に選択される。

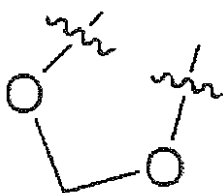
【0084】

別の実施形態において、 $R^1$  は、H および  $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択され、 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、F および Cl からなる群から選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OH および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMe および F からなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe および OH からなる群から選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F、Cl およびメチルからなる群から独立に選択されるか、または  $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  の一方とは、下記の構造：

10

【0085】

【化12】



20

を形成する。

【0086】

さらなる実施形態において、 $R^1$  および  $R^3$  は、H、メチルまたはエチルからなる群から独立に選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OH および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMe および F からなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe および OH からなる群から選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F およびメチルからなる群から独立に選択される。この実施形態において、 $R^{15}$  は、 $R^{13}$  に対してオルトまたはメタであってよい。

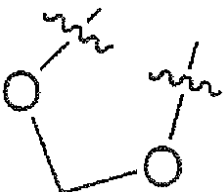
30

【0087】

別の実施形態において、 $R^1$  および  $R^3$  は、H、メチルまたはエチルからなる群から独立に選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OH および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMe および F からなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe および OH からなる群から選択され、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  は、H、F およびメチルからなる群から独立に選択されるか、または  $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および  $R^{15}$  の一方とは、下記の構造：

【0088】

【化13】



40

を形成する。

【0089】

一実施形態において、 $R^1$  および  $R^3$  は、H、メチルまたはエチルからなる群から独立に選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OH および F からなる群から選択され、 $R^{11}$  および  $R^{12}$

50



$R^{12}$  は、tert-ブチル、OMeおよびFからなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMeおよびOHからなる群から選択され、 $R^{14}$  および $R^{15}$  は、H、Fおよびメチルからなる群から独立に選択される。この実施形態において、 $R^{15}$  は $R^{13}$  に対してオルトであってよい。

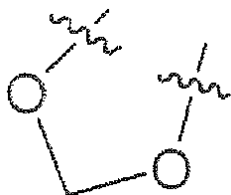
【0090】

別の実施形態において、 $R^1$  および $R^3$  は、H、メチルまたはエチルからなる群から独立に選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OHおよびFからなる群から選択され、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は、tert-ブチル、OMeおよびFからなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMeおよびOHからなる群から選択され、 $R^{14}$  および $R^{15}$  は、H、Fおよびメチルからなる群から独立に選択されるか、または $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および $R^{15}$  の一方とは、下記の構造：

10

【0091】

【化14】



20

を形成する。

【0092】

一実施形態において、 $R^1$  は、Hおよび $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択され、 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、FおよびClからなる群から選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OHおよびFからなる群から選択され、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMeおよびFからなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe、OH、 $NH_2$ 、NHEtおよびNEt<sub>2</sub>からなる群から選択され、 $R^{14}$  および $R^{15}$  は、H、F、Clおよびメチルからなる群から独立に選択される。

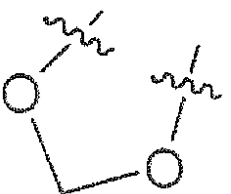
【0093】

別の実施形態において、 $R^1$  は、Hおよび $C_1 \sim C_3$  アルキルからなる群から選択され、 $R^3$  は、H、 $C_1 \sim C_3$  アルキル、FおよびClからなる群から選択され、 $R^{10}$  は、OMe、OHおよびFからなる群から選択され、 $R^{11}$  および $R^{12}$  は、tert-ブチル、メチル、OMeおよびFからなる群から独立に選択され、 $R^{13}$  は、OMe、OH、 $NH_2$ 、NHEtおよびNEt<sub>2</sub>からなる群から選択され、 $R^{14}$  および $R^{15}$  は、H、F、Clおよびメチルからなる群から独立に選択されるか、または $R^{13}$  と、 $R^{14}$  および $R^{15}$  の一方とは、下記の構造：

30

【0094】

【化15】



40

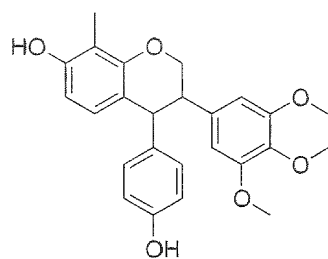
を形成する。

【0095】

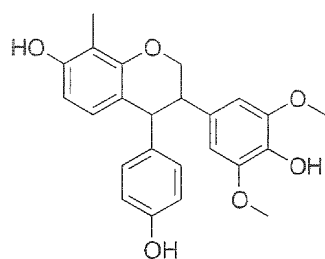
式(I)による例示的な化合物は、

【0096】

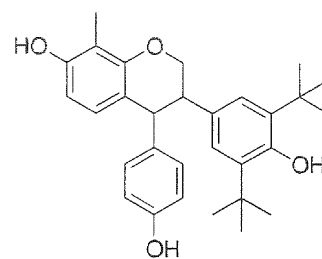
## 【化 1 6】



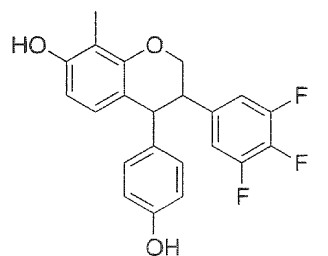
1



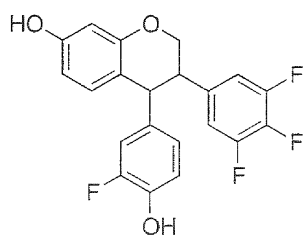
2



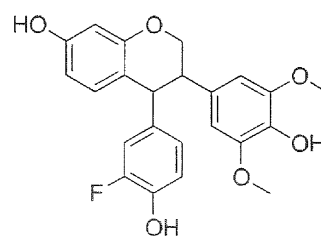
3



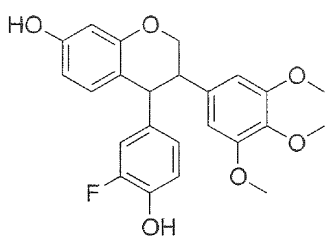
4



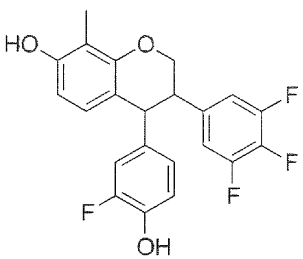
5



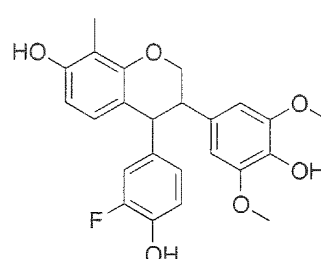
6



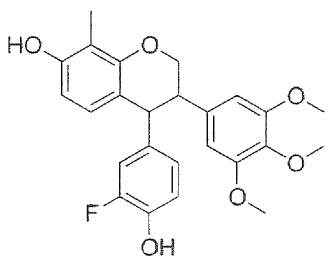
7



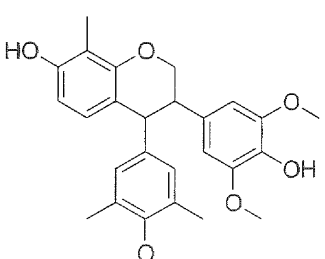
8



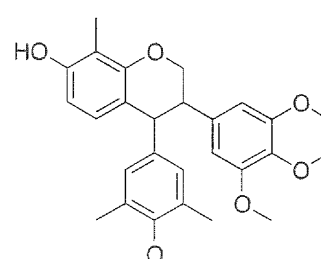
9



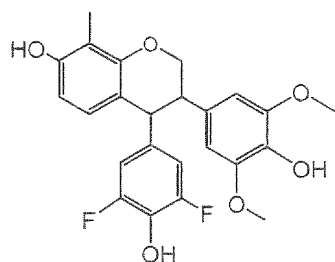
10



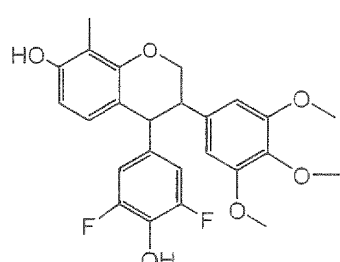
11



12



13



14

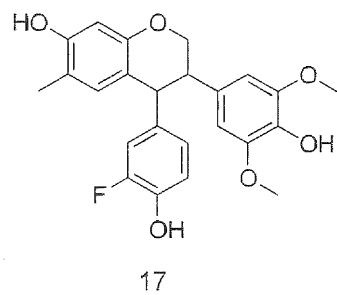
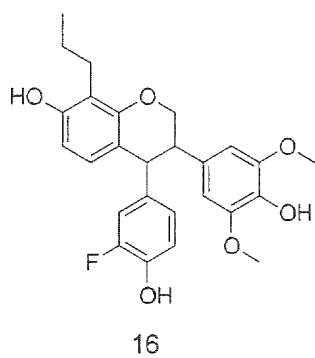
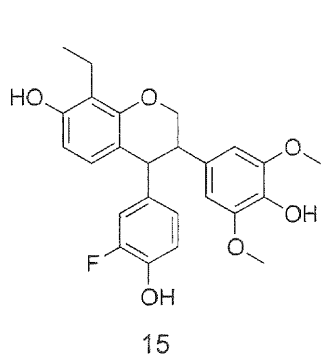
10

20

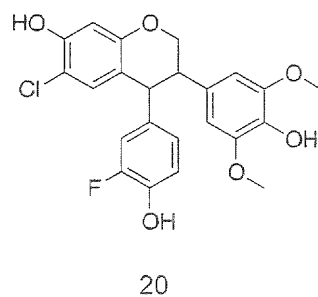
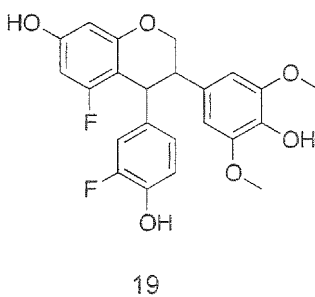
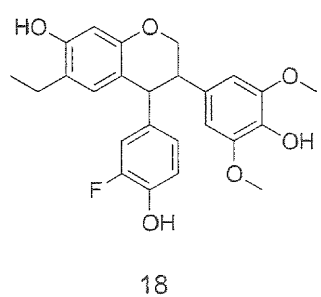
30

40

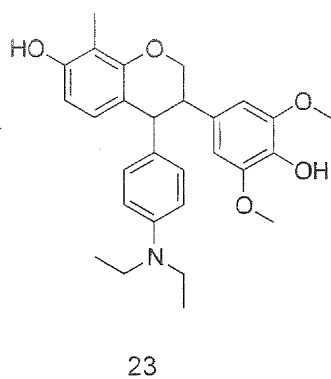
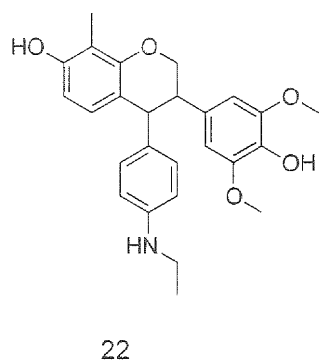
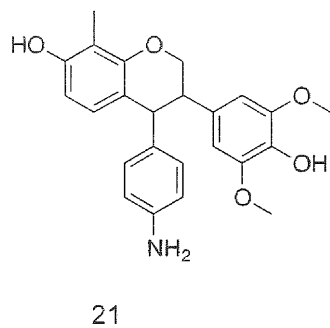
50



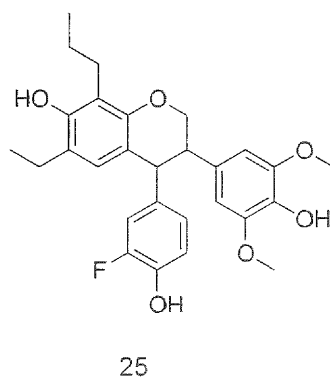
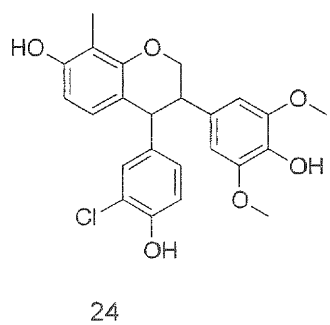
10



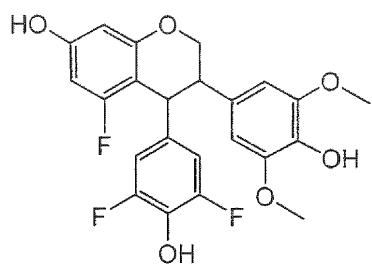
20



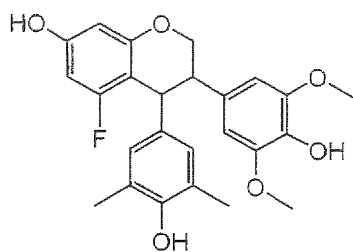
30



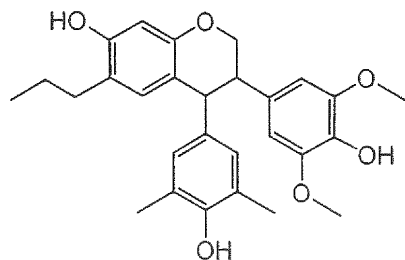
40



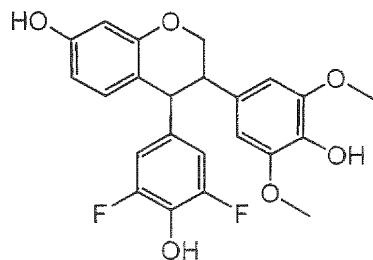
26



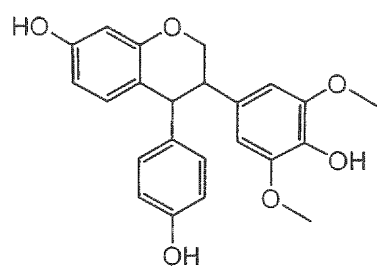
27



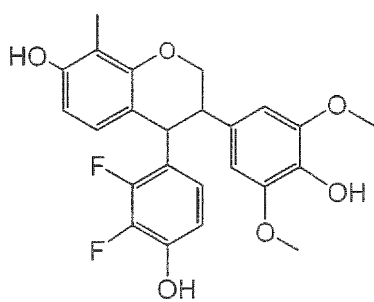
28



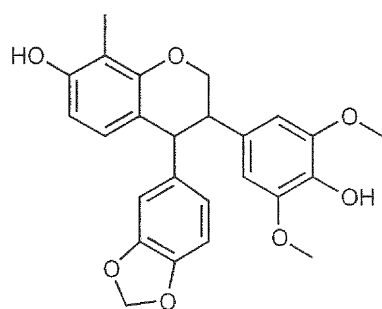
29



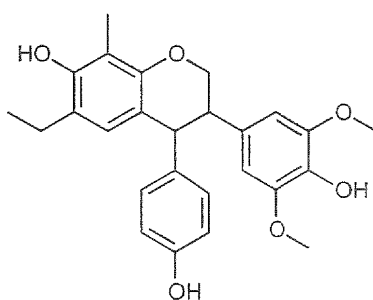
30



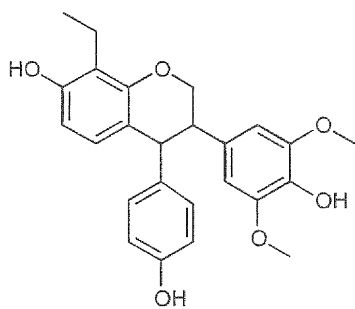
31



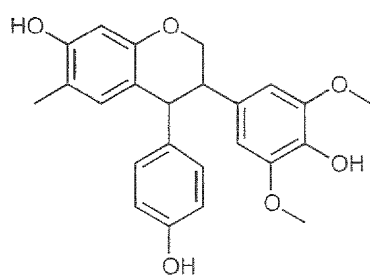
32



33



34



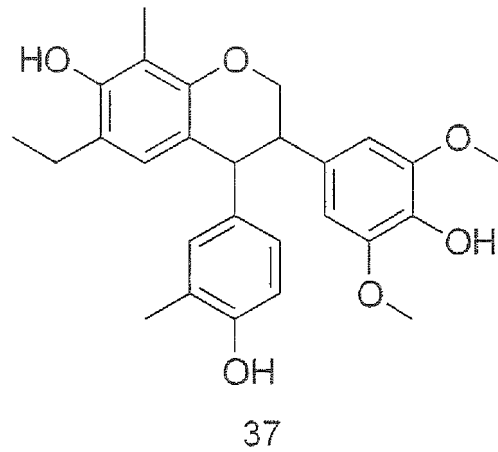
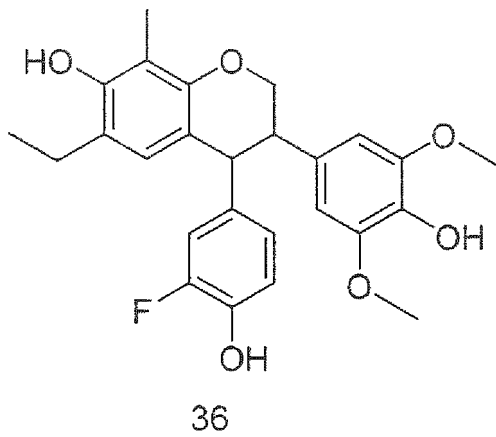
35

10

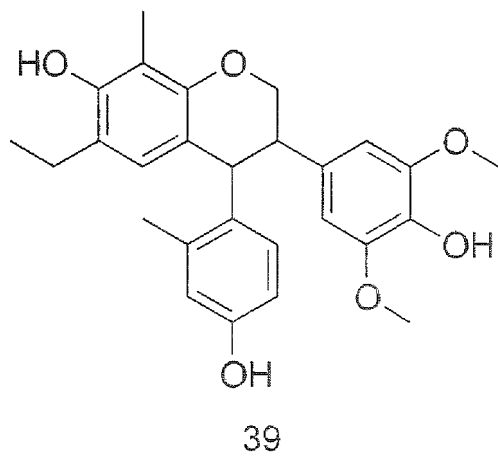
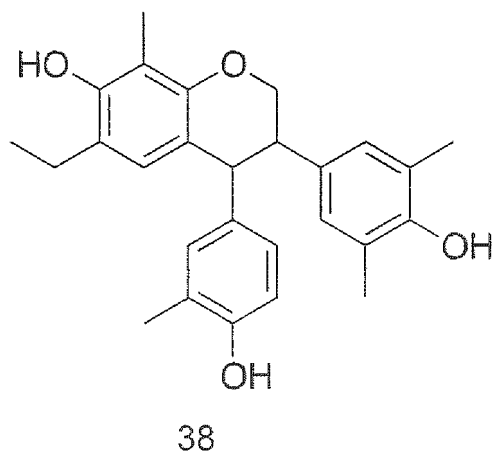
20

30

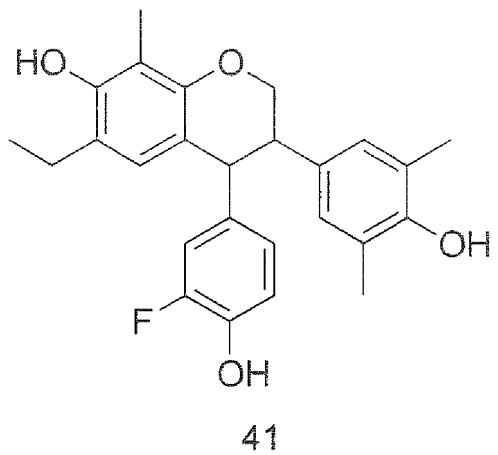
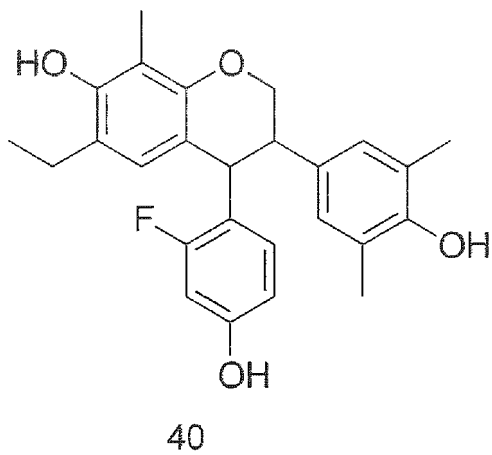
40



10



20



30

40

を包含する。

【 0 0 9 7 】

一実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 1 ～ 1 4、1 6、1 8 ～ 2 2、2 4 および 3 2 ～ 4 1 からなる群から選択される。別の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 1 ～ 1 4、1 6、1 8 ～ 2 2、2 4 および 3 2 ～ 4 0 からなる群から選択される。別の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 1 ～ 1 4、1 6、1 8 ～ 2 2、2 4 および 3 2 ～ 3 5 からなる群から選択される。別の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 1 ～ 1 4、1 6、1 8 ～ 2 2、2 4 および 3 2 ～ 3 6 からなる群から選択される。別の実施形態において、式（I）の化合物は、化合物 2、6、9、1 3、1 6、

50

18～22、24および32～41からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13、16、18～22、24および32～40からなる群から選択される。さらなる実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13、16、18～22、24および32～36からなる群から選択される。さらなる実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13、16、18～22、24および32～35からなる群から選択される。さらなる実施形態において、式(I)の化合物は、化合物33および36～41から選択される。さらなる実施形態において、式(I)の化合物は、化合物33、36、37および39から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、9および36からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、9、20、33および36からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、9、33および36からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13および36～41からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13および36～40からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2、6、9、13、36、37および39からなる群から選択される。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物2である。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物9である。別の実施形態において、式(I)の化合物は、化合物36である。代替的な実施形態において、式(I)の化合物は、化合物1～41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。

10

20

**【0098】**

式(I)の化合物は、少なくとも2つのキラル中心を包含する。本発明は、すべてのエナンチオマーおよびジアステレオ異性体ならびに任意の割合でのそれらの混合物を包含する。本発明はまた、単離されたエナンチオマーまたはエナンチオマーの対まで及ぶ。エナンチオマーおよびジアステレオ異性体を分離する方法は、当業者に周知である。一部の実施形態において、式(I)の化合物は、ラセミ混合物である。他の実施形態において、式(I)の化合物は、光学的に純粋な形態で存在する。

**【0099】**

式(I)の化合物において、ヘテロ環式環に付着したフェニル置換基が、互いに対してシスまたはトランスのいずれかであってよいことも、当業者には認識されるであろう。好ましくは、式(I)の化合物において、これらの置換基は互いに対してシスとなる。代替として、式(I)の化合物において、これらの置換基は互いに対してトランスであってよい。

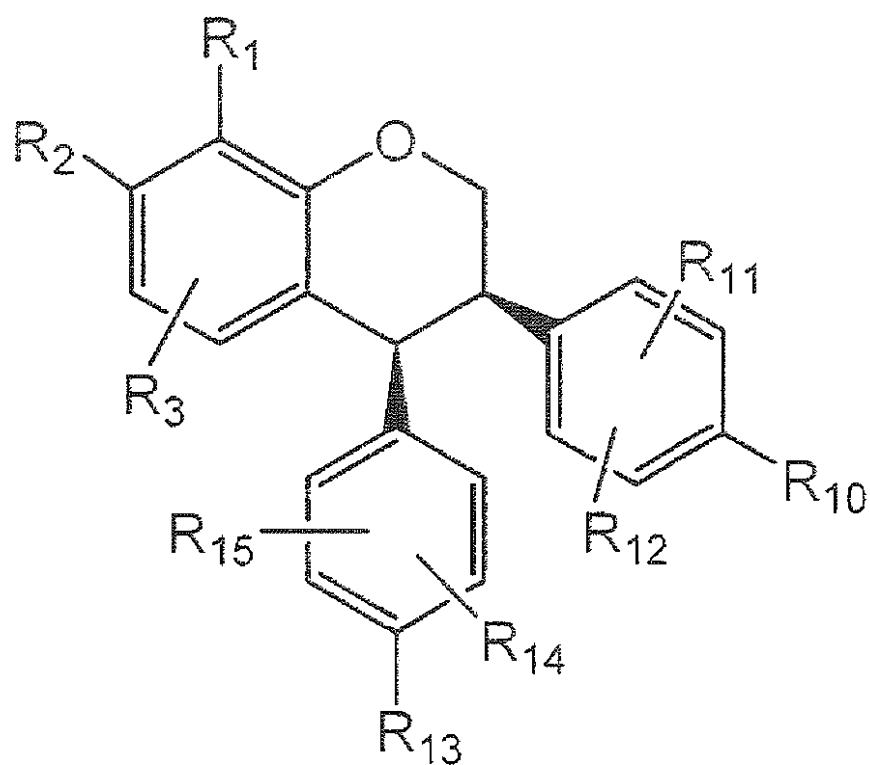
30

**【0100】**

一部の実施形態において、化合物1～41を包含する式(I)の化合物は、下記の構造：

**【0101】**

【化 17】



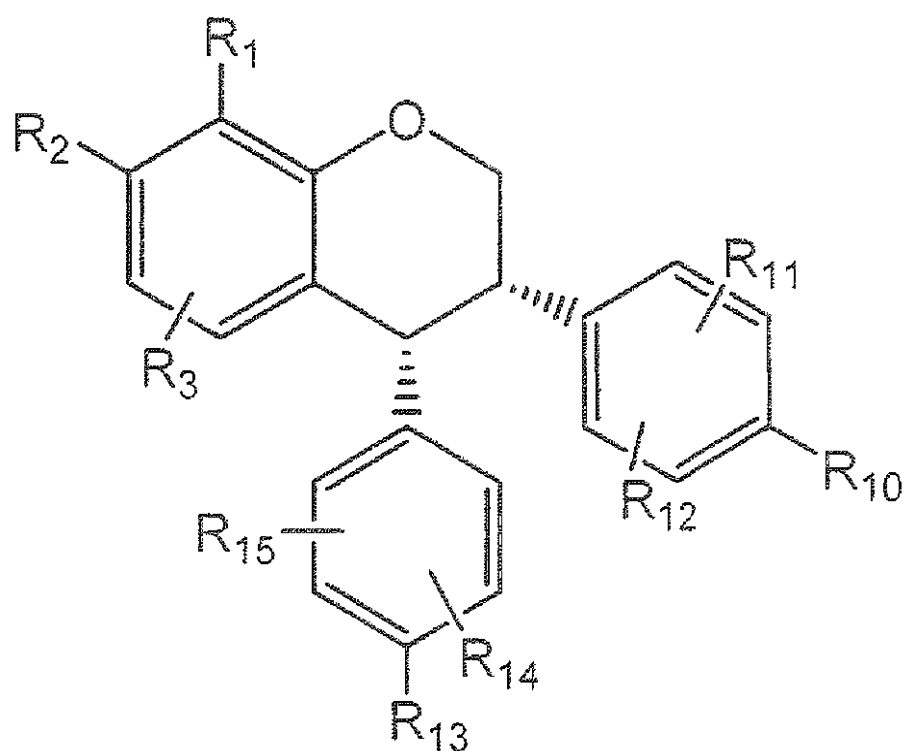
を有する。

【0102】

他の実施形態において、化合物 1 ~ 41 を包含する式 (I) の化合物は、下記の構造：

【0103】

【化 18】



を有する。

## 【0104】

式(I)の化合物はまた、水和物および溶媒和物を包含するとされている。溶媒和物は、溶媒の分子と式(I)の化合物との会合によって形成された錯体である。固体である式(I)の化合物の事例では、そのような化合物が異なる結晶性または多形形態で存在してよく、それらのすべてが本発明の範囲内であるように意図されていることが当業者によって理解されるであろう。

## 【0105】

式(I)の化合物は、薬学的に許容される塩の形態であってよい。そのような塩は、当業者に周知である。S. M. B e r g eらは、薬学的に許容される塩について、J. P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s、1977、66: 1~19において詳細に記述している。薬学的に許容される塩は、式(I)の化合物の最終単離および精製中に、または別個に遊離塩基化合物を好適な有機酸と反応させることによって、*i n s i t u*で調製することができる。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸からまたは有機酸から調製されてよい。そのような無機酸の例は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、カルボン酸、硫酸およびリン酸である。適切な有機酸は、有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、ヘテロ環式カルボン酸およびスルホン酸クラスから選択されてよく、その例は、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルコロン酸、フマル酸、マレイン酸、ピルビン酸、アルキルスルホン酸、アリールスルホン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、サリチル酸、*p*-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、アンボン酸、パモン酸、パントテン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、ステアリン酸、アルゲン酸(algenic)、 $\alpha$ -ヒドロキシ酪酸、ガラクトール酸およびガラクトン酸である。本発明の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウムおよび亜鉛から作製された金属性塩、ならびにコリン、ジエタノールアミン、モルホリン等の有機塩基から作製された有機塩を包含する。代替として、 $\alpha$ 、 $\beta$ -ジベンジルエチレンジアミン、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(N-メチルグルカミン)、プロカインから作製された有機塩、アンモニウム塩、テトラメチルアンモニウム塩等の第四級塩、グリシンおよびアルギニンとの塩等のアミノ酸付加塩。

## 【0106】

式(I)の化合物はまた、*i n v i v o*で開裂されて式(I)の化合物を提供することができる生理学的に開裂可能な脱離基を持つすべての誘導体を包含するにまで及ぶ。好適な脱離基は、アシル、ホスフェート、スルフェート、スルホネートを包含し、好ましくは、モノ-、ジ-およびペル-アシルオキシ置換化合物であり、ここで、ペンダントヒドロキシ基の1つまたは複数は、アシル基、好ましくはアセチル基によって保護されている。典型的には、アシルオキシ置換化合物は、対応するヒドロキシ置換化合物に容易に開裂可能である。

## 【0107】

式(I)の代表的な化合物は、後述する通りに合成されてよい。

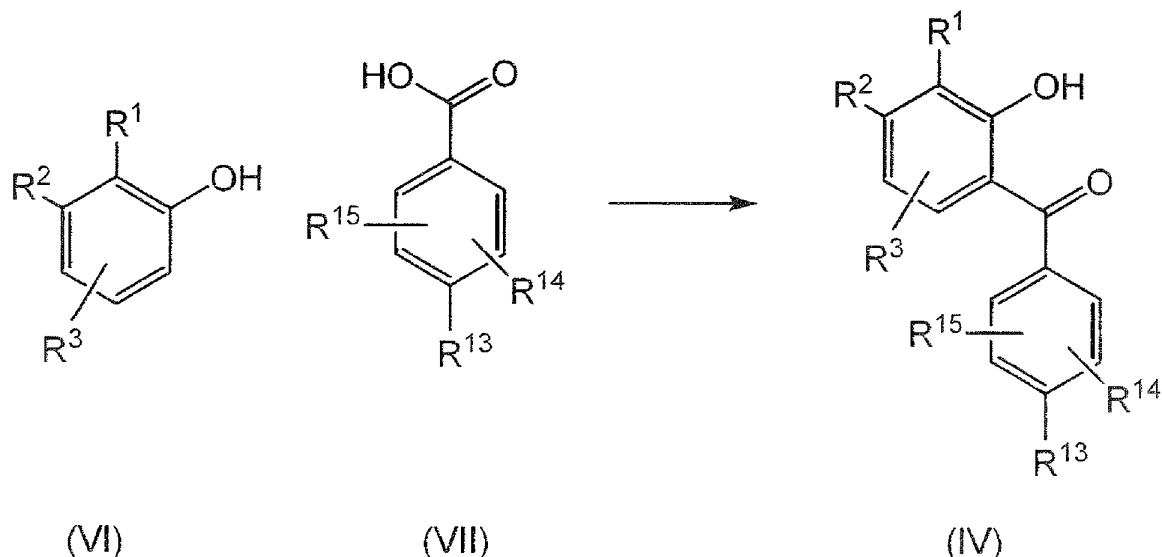
## 【0108】

合成の第一工程において、ベンゾフェノン中間体(IV)を、好適に官能化されたフェノール(VI)および好適に官能化された安息香酸(VII)から、スキーム1に従って調製する。

## 【0109】



## 【化 19】



10

## スキーム1:ベンゾフェノン中間体の調製

## 【0110】

化合物(VII)のフェニル環上における置換基 $R_{14}$ および $R_{15}$ の相対位置は、調製されている式(I)の化合物の4-フェニル環上で必要とされる置換パターンに基づいて選択してよい。適切なまたは必要な場合、保護基を用いてよい。標準的な保護基は当業者に公知であり、例えば、「Protective Groups in Organic Synthesis」、Theodora GreeneおよびPeter Wuts著(第3版、1999、John Wiley and Sons)において記述されているものを包含する。

20

## 【0111】

典型的には、スキーム1で描写されている反応において、フェノール性化合物(VI)および安息香酸化合物(VII)は、アシル化条件下で反応する。例えば、Indian Journal of Chemistry、1971、619~62に記述されている1つの方法において、フェノール性化合物(VI)および安息香酸化合物(VII)を、オキシ塩化リンおよび塩化亜鉛と組み合わせ、混合物を反応に十分な時間にわたって加熱して、実質的に完了まで進めることができる。厳密な期間は、反応の規模によって決まることになるが、当業者ならば、好適な時間および温度条件を容易に決定することができるであろう。典型的な反応においては、試薬を、約70℃の温度で約1~3時間加熱する。反応が十分に完了したと判断されたら、反応混合物を、例えば氷上に注ぐことによって冷却し、その後、ベンゾフェノン中間体(IV)を、当業者に公知の標準的な技術を使用して、単離し精製してよい。

30

## 【0112】

代替的な方法において、安息香酸化合物(VII)を還流塩化チオニル中で約2~6時間攪拌し、続いて、好適な有機溶媒(例えばジクロロメタン)中の触媒的N,N-ジメチルホルムアミドを約20分~1時間添加してよい。残留塩化チオニルを除去した後、典型的には混合物を冷却し(例えば氷浴中で)、次いで、塩化アルミニウムおよびフェノール性化合物(VI)を添加し、混合物を好適な時間にわたって、典型的には約18~36時間、室温にゆっくり加温しながら攪拌し、次いで、約2~8時間加熱還流する。反応は、不活性雰囲気下で行ってよい。

40

## 【0113】

ベンゾフェノン中間体(IV)を、当業者に公知の標準的な技術を使用して精製してよい。例えば、ベンゾフェノン中間体(IV)を濾過によって収集し、洗浄し(例えば水で)、次いで、好適な溶媒系から再結晶させてよい。再結晶溶媒の例は、メタノール、エタノール、水およびそれらの混合物を包含する。代替として、ベンゾフェノン中間体(IV)

50

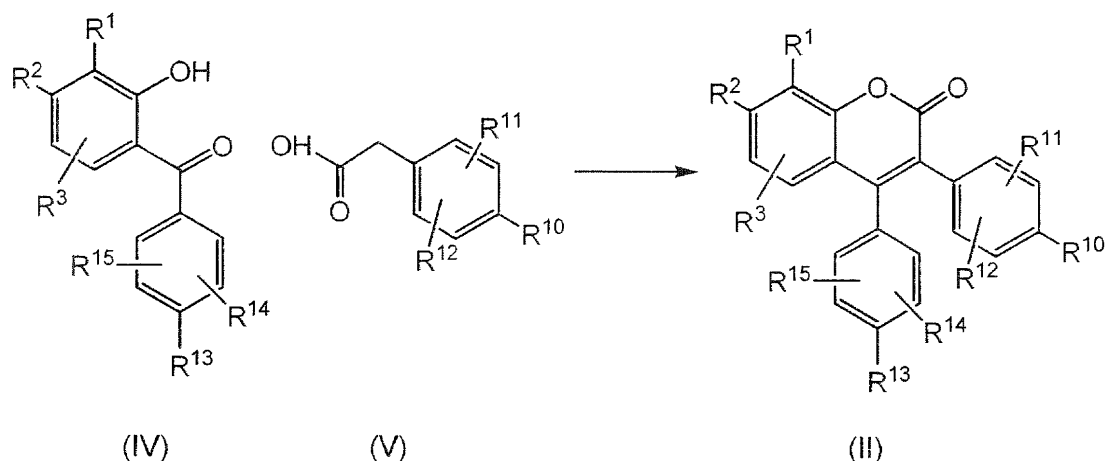
）を、カラムクロマトグラフィーによって精製してよい。

【 0 1 1 4 】

合成の次の工程は、官能化ベンゾピラノン（ⅡⅠ）を提供するための、ベンゾフェノン中間体（ⅠⅤ）と好適に官能化されたフェニルカルボン酸（Ⅴ）との反応を伴う（スキーム 2 を参照）。化合物（Ⅴ）のフェニル環上における置換基  $R_{11}$  および  $R_{12}$  の相対位置は、調製されている式（Ⅰ）の化合物の 3 - フェニル環上で必要とされる置換パターンに基づいて選択されてよい。適切なまたは必要な場合、保護基を用いてよい。

【 0 1 1 5 】

【 化 2 0 】



スキーム2:官能化ベンゾピラノンの調製

【 0 1 1 6 】

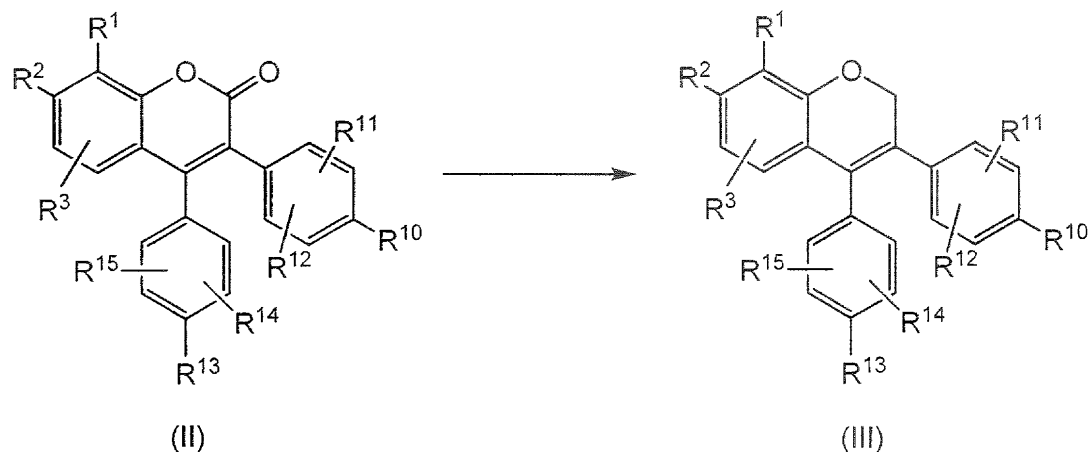
典型的には、スキーム 2 で描写されている縮合反応において、ベンゾフェノン中間体（ⅠⅤ）を、好適に官能化されたフェニル酢酸（Ⅴ）と、塩基および無水酢酸の存在下で反応させる。典型的には、塩基は、N, N - ジイソプロピルエチルアミン（DIEA）、N - メチルモルホリンまたはトリエチルアミン等の非求核有機塩基である。この反応中に、フェニル環上に存在する任意のヒドロキシ置換基が、対応するアセテートに変換され得る。反応は、典型的には、ある温度である期間にわたって加熱しながら、反応が実質的に完了したと判断されるまで（例えば TLC または GC 分析によって）行われる。当業者ならば、好適な期間が反応の規模および用いられる特定の試薬によって決まることを知っているであろう。典型的には、試薬を約 40 ~ 60 （例えば約 50 ）の温度で約 20 ~ 30 分間加温して、試薬のすべてが溶液中にあることを確実にし、次いで、約 130 ~ 150 （例えば約 135 ）等のより高温で、約 6 ~ 48 時間（例えば約 18 時間）加熱してよい。官能化ベンゾピラノン（ⅡⅠ）は、溶媒抽出（例えば、酢酸エチル、クロロホルム等の有機溶媒を使用して）、およびアルカリ性水溶液（例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸水素ナトリウム溶液）で洗浄すること、続いて、カラムクロマトグラフィー、好適な溶媒（例えば、エタノールまたはエタノール / 水混合物）からの再結晶、または好適な溶媒（例えば、メタノール、エタノールまたはそれらの混合物）による粉碎等、当業者に公知の技術を使用する標準的な精製等の従来の手段によって、単離することができる。

【 0 1 1 7 】

合成の次の工程は、官能化クロメン化合物（ⅡⅡⅠ）を提供するための、官能化ベンゾピラノン（ⅡⅠ）のラクTONの還元を伴う（スキーム 3 を参照）。

【 0 1 1 8 】

## 【化 2 1】



10

## スキーム3.官能化クロメンの調製

## 【0119】

典型的には、還元反応は、ベンゾピラノン（II）を、ピラノン環のケトン部分を還元することができる好適な還元剤で処理することによって行われる。好ましくは、還元剤は、ピラノン環のケトン部分を選択的に還元するが、3, 4二重結合は還元しない。還元により、フェニル環上に存在する任意のアシル化ヒドロキシ基を保護することもできる。好適な還元剤は当業者に公知となり、例えば、ボランジメチルスルフィド錯体、デカボラン、9-BBNおよびボランテトラヒドロフラン錯体等のボラン試薬を包含する。一部の実施形態において、還元剤はボランジメチルスルフィドである。還元は、キラル補助基の使用によって容易になり得る。例えば、ボランジメチルスルフィドは、キラルオキサザボロリジン触媒を使用する不斉ケトン還元の影響を受けやすい（Corey, E.J.; Helal, C. J. Angew. Chem. Int. 編、1998、1986）。反応は、テトラヒドロフラン、トルエンまたはクロロホルム等の有機溶媒中で行ってよい。反応は、不活性雰囲気下、室温未満の温度で、典型的には約 - 10 ~ 約 10 の温度で、または約 - 5 ~ 約 0 で、または約 0 で、約 15 分 ~ 約 4 時間、典型的には約 30 分 ~ 約 2 時間、実施してよい。還元反応が完了した（または実質的に完了した）と判断されたら、生成物を、当業者に公知の標準的な方法を使用する酸性ワークアップによって単離し、次いで、カラムクロマトグラフィー等の従来の技術を使用して精製してよい。

20

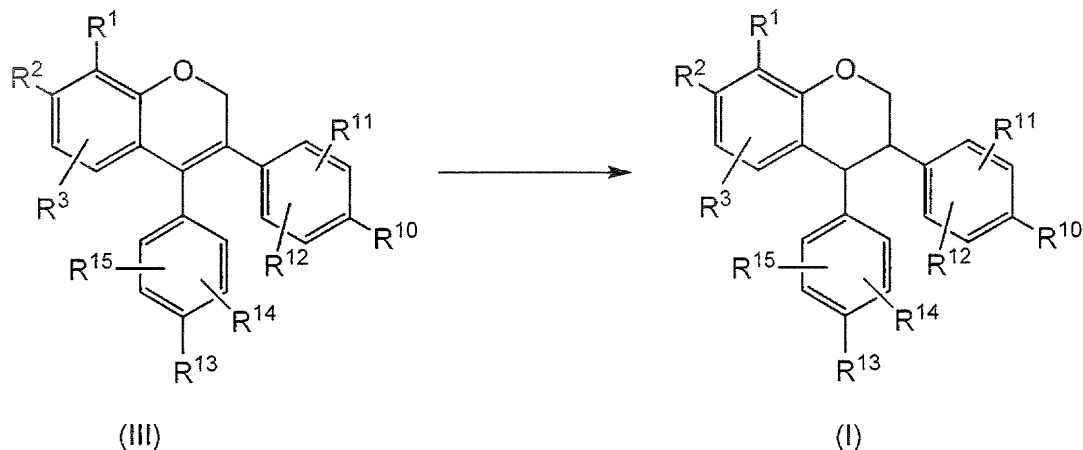
30

## 【0120】

全体的に脱保護したクロメン化合物（III）を手にし、合成の最終工程は、式（I）の化合物を得るためのクロメン化合物（III）のオレフィンの触媒的シソイド還元を伴う（スキーム4を参照）。

## 【0121】

## 【化 2 2】



10

## スキーム4.式(I)の化合物を提供するための触媒的還元

## 【0122】

二重結合の還元は、当業者に周知である試薬および条件を使用する水素化によって実施してよい。好適な試薬は、水素雰囲気存在下で、パラジウムおよび白金触媒等の不均一金属触媒を包含する。現時点で好ましい触媒は、Pd/C、Pd(OH)<sub>2</sub>/C、Pt/C、ラネーニッケル、Rh-DIPAMP等のキラルRh触媒を包含するRh触媒、およびウィルキンソン触媒を包含するがこれらに限定されない。好適な溶媒の例は、メタノールおよびエタノールを包含する。反応を室温で実施してよく、または反応混合物を加熱してよい（例えば約50～60℃に）。代替として、水素化反応を加圧下で実施してよい。当業者ならば、標準的な技術（例えば、TLC、GC-MS）を使用して反応がいつ完了する（または実質的に完了する）かを容易に決定することができるであろう。生成物を、標準的な技術（例えばクロマトグラフィー）を使用して精製してよい。

20

## 【0123】

精製後、式(I)の化合物は、実質的に純粋になり得る。例えば、式(I)の化合物は、少なくとも約80%、85%、90%、95%、98%、99%、99.5%または99.9%純粋である形態で単離され得る。

30

## 【0124】

式(I)の化合物は、ラセミ混合物として単離され得る。エナンチオマーは、キラル分割、超臨界流体クロマトグラフィーおよびエナンチオ選択的合成を包含する当業者に公知の技術を使用して単離してよい。個々のエナンチオマーは、実質的に純粋な形態でまたは鏡像体過剰率(ee)で単離され得る。例えば、好ましい実施形態において、エナンチオマーは、約70%、75%、80%、85%、90%、92%、95%、96%、97%、98%、99%または99%超の鏡像体過剰率で単離され得る。

## 【0125】

本発明者らは、式(I)の化合物が、分化したがん細胞に対して、および「がん幹細胞」または「がん前駆細胞」と様々に称される未分化がん細胞に対して驚くほど強い生物学的効果を発揮できることを発見した。生物学的効果は、細胞増殖の阻害、細胞死の誘導、細胞分化の誘導および異常な挙動の逆転を包含し得る。

40

## 【0126】

したがって、式(I)の化合物は、がんの治療における使用を見出している。特に、式(I)の化合物は、未分化および分化したがん細胞の両方を標的化することが望ましい場合、ならびに両方のがん細胞型に対する効果が異なるまたは逆でさえあるかもしれない場合に、がんの治療において使用され得る。例えば、式(I)の化合物は、分化したがん細胞において細胞死を誘導し、未分化がん細胞において細胞分化を誘導することができる。他の実施形態において、式(I)の化合物は、がん幹細胞および体細胞がん細胞等の分化

50

したがん幹細胞の増殖を阻害することができる。

【0127】

式(I)の化合物を、他の化学療法剤と併せて、または代替としてその非存在下で使用してよい。

【0128】

式(I)の化合物を、1つまたは複数の化学療法剤に抵抗性であるがんの治療において使用してよい。

【0129】

式(I)の化合物は、未分化がん細胞に対するそれらの生物学的効果によって、対象において再発したがんを治療する際の、およびがん再発のリスクがあると認められる対象、例えばがん寛解状態にある対象において、がんの再発の発生率またはリスクを低減させる際の、特定の使用を見出している。対象は、本明細書で定義されている固形腫瘍から寛解している状態にあってよい。式(I)の化合物は、がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導する際、またはその増殖を阻害する際の使用も見出すことができる。式(I)の化合物は、がん等のがん幹細胞によって引き起こされた疾患を治療する際の使用も見出すことができる。がんは、転移性がんであってよい。

10

【0130】

さらに、式(I)の化合物は、がん細胞等の増殖細胞上に過剰発現していてよいグルクロニルトランスフェラーゼおよびスルファラーゼ(sulfases)等の他の水可溶化トランスフェラーゼを介するコンジュゲーションに対する抵抗性の向上等、優れた薬学的特性を保有し得る。これにより、コンジュゲーションおよび排出の低減による薬物動態プロファイルの強化等の優れた薬学的特性を有利に与えることができる。

20

【0131】

本発明のすべての態様において、がんは、例えば、乳がん、肺がん(NSCLCおよびSCLC)、前立腺がん、卵巣がん、子宮がん、腹膜がん、脳がん(例えば、膠芽細胞腫、びまん性内在性橋グリオーマ(DIPG: Diffuse Intrinsic Pontine Glioma)および髄芽腫等のグリオーマを包含する)、皮膚がん、結腸がん、膀胱がん、結腸直腸がん、胃がん、肝臓がん、膵臓がん、頭頸部がん、黒色腫、悪性腹水、中皮腫または神経芽細胞腫等の固形腫瘍であってよい。脳がんは、成人または小児であってよい。グリオーマは、テモゾロマイド(TMZ: temozolomide)抵抗性またはTMZ感受性であってよい。

30

【0132】

特定の実施形態において、がんは、卵巣がん、神経芽細胞腫、前立腺がんまたは脳がん(例えば、膠芽細胞腫、DIPGおよび髄芽腫等のグリオーマを包含する)である。他の実施形態において、がんは、卵巣がん、前立腺がんまたは脳がん(例えば、膠芽細胞腫、DIPGおよび髄芽腫等のグリオーマを包含する)である。さらなる実施形態において、がんは、卵巣がん、グリオーマ、結腸直腸がん、前立腺がん、乳がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫または悪性腹水である。他の実施形態において、がんは、膵臓がん、結腸直腸がん、黒色腫、前立腺がん、脳がん(小児および成人を包含する)、卵巣がん、乳がん、肺がん、肝臓がん、子宮がん、神経芽細胞腫、中皮腫、悪性腹水または腹膜がんであってよい。

【0133】

式(I)の化合物は、卵巣がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導する際、またはその増殖を阻害する際の使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、卵巣がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導するため、またはその増殖を阻害するための方法であって、卵巣がん幹細胞を、有効量の式(I)の化合物と接触させることを含む、方法を提供する。式(I)の化合物は、化合物1~41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。式(I)の化合物は、化合物1~14および32~41から選択されてよく、または代替として、式(I)の化合物は、化合物1~14および32~40から選択されてよく、または代替として、化合物1~14から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9、13および36から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9および13から選択されてよい。式(I)の化合物は、化合物2であって

40

50

よい。式(Ⅰ)の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+)エナンチオマーの形態であってよい。卵巣がん幹細胞は、シスプラチンおよび/またはパクリタキセルに抵抗性であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、腹腔内に投与してよい。

【0134】

式(Ⅰ)の化合物は、対象における卵巣がんを治療する際の使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における卵巣がんの治療のための方法であって、対象への、治療有効量の式(Ⅰ)の化合物の投与を含む、方法を提供する。がんは、再発したがんであってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~14および32~41から選択されてよく、または代替として、式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~14および32~40から選択されてよく、または代替として、化合物1~14から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9、13および36から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9および13から選択されてよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物2であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+)エナンチオマーの形態であってよい。卵巣がんは、シスプラチンおよび/またはパクリタキセルに抵抗性であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、腹腔内に投与してよい。

10

【0135】

式(Ⅰ)の化合物は、がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはリスクを低減させる際の使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、がん再発のリスクがあると認められる対象における、がん再発の発生率またはリスクを低減させるための方法であって、対象への、有効量の式(Ⅰ)の化合物の投与を含む、方法を提供する。がん再発のリスクがあると認められる対象は、卵巣がんから寛解している状態にある対象またはグリオーマ等の脳がんから寛解している状態にある対象であってよい。方法は、対象における卵巣がん再発または脳がん再発の発生率またはリスクを低減させることを伴ってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~14から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9および13から選択されてよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物2または化合物9であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+)エナンチオマーの形態であってよい。

20

30

【0136】

式(Ⅰ)の化合物は、卵巣がん幹細胞によって引き起こされた対象における疾患を治療する際の使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、卵巣がん幹細胞によって引き起こされた対象における疾患を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式(Ⅰ)の化合物の投与を含む、方法を提供する。疾患はがんであってよい。がんは、卵巣がんまたは何らかの他のがん、例えば転移性がんであってよい。がんは、シスプラチンおよび/またはパクリタキセルに抵抗性であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、腹腔内に投与してよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~14から選択されてよく、または代替として、化合物2、6、9および13から選択されてよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物2であってよい。式(Ⅰ)の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+)エナンチオマーの形態であってよい。

40

【0137】

式(Ⅰ)の化合物は、グリオーマ幹細胞等の脳がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導する際、またはその増殖を阻害する際の使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、グリオーマ幹細胞等の脳がん幹細胞におけるアポトーシスを誘導するため、またはその増殖を阻害するための方法であって、脳がん幹細胞を、有効量の式(Ⅰ)の化合物と接触させることを含む、方法を提供する。式(Ⅰ)の化合物は、化合物1~41の1つまたは複数の任意の組合せであってよい。式(Ⅰ)の化合物は、化合物

50

1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 1 から選択されてよく、または代替として、式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 0 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 3 6 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6 および 9 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 1 3 から選択されてよく、または代替として、化合物 2 および 9 から選択されてよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 9 であってよい。式 ( I ) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

【 0 1 3 8 】

式 ( I ) の化合物は、グリオーマ幹細胞等の脳がん幹細胞によって引き起こされた対象における疾患を治療する際に使用を見出すことができる。したがって、一実施形態において、本発明は、グリオーマ幹細胞等の脳がん幹細胞によって引き起こされた対象における疾患を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 ( I ) の化合物の投与を含む、方法を提供する。疾患はがんであってよい。がんは、脳がんまたは何らかの他のがん、例えば転移性がんであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 4 1 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 1 から選択されてよく、または代替として、式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 0 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 3 6 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6 および 9 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 1 3 から選択されてよく、または代替として、化合物 2 および 9 から選択されてよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 9 であってよい。式 ( I ) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 ( I ) の化合物の投与を含む、方法を提供する。がんは、結腸直腸がん、脳がん (例えば、グリオーマ、DIPGまたは髄芽腫等)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、乳がん、肺がん、肝臓がん、黒色腫、神経芽細胞腫または悪性腹水であってよい。脳がんは、成人または小児であってよい。がんは、卵巣がん、前立腺がん、脳がんまたは神経芽細胞腫であってよい。がんは、卵巣がん、前立腺がんまたは脳がんであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 4 1 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4、1 6、8 ~ 2 2、2 4 または 3 2 ~ 4 1 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4、1 6、1 8 ~ 2 2、2 4 または 3 2 ~ 4 0 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4、1 6、1 8 ~ 2 2、2 4 または 3 2 ~ 3 6 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4、1 6、1 8 ~ 2 2、2 4 または 3 2 ~ 3 5 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9、1 3 および 3 6 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 1 3 から選択されてよい。式 ( I ) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

【 0 1 4 0 】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における脳がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 ( I ) の化合物の投与を含む、方法を提供する。脳がんは、グリオーマ、例えば、膠芽細胞腫、DIPGまたは髄芽腫であってよい。脳がんは、成人または小児であってよい。がんは、再発したがんであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 4 1 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 1 から選択されてよく、または代替として、式 ( I ) の化合物は、化合物 1 ~ 1 4 および 3 2 ~ 4 0 から選択されてよく、または代替として、化合物 1 ~ 1 4 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 3 6 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9 および 1 3 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6 および 9 から選択されてよく、または代替と

して、化合物 2、6、9 および 13 から選択されてよく、または代替として、化合物 2 および 9 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 9 であってよい。式 (I) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。グリオーマは、TMZ 抵抗性または TMZ に感受性であってよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。

#### 【0141】

またさらなる実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における前立腺がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 (I) の化合物の投与を含む、方法を提供する。式 (I) の化合物は、化合物 1 ~ 41 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 (I) の化合物は、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 41 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 40 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 33 ~ 41 から、または化合物 33 ~ 40 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 33 または 36 であってよい。式 (I) の化合物は、化合物 36 であってよい。式 (I) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。式 (I) の化合物を、直腸内に投与してよい。

10

#### 【0142】

またさらなる実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における神経芽細胞腫を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 (I) の化合物の投与を含む、方法を提供する。式 (I) の化合物は、化合物 1 ~ 41 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 (I) の化合物は、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 41 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 40 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 9 または化合物 36 であってよい。神経芽細胞腫は、小児神経芽細胞腫であってよい。式 (I) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。

20

#### 【0143】

またさらなる実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における黒色腫を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 (I) の化合物の投与を含む、方法を提供する。式 (I) の化合物は、化合物 1 ~ 41 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 (I) の化合物は、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 41 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 40 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 9 であってよい。式 (I) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。

30

#### 【0144】

また別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における悪性腹水を治療するための方法であって、対象への、治療有効量の式 (I) の化合物の投与を含む、方法を提供する。式 (I) の化合物は、化合物 1 ~ 41 の 1 つまたは複数の任意の組合せであってよい。式 (I) の化合物は、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 41 から選択されてよく、または代替として、化合物 2、6、9、19 ~ 22、24 および 32 ~ 40 から選択されてよい。式 (I) の化合物は、化合物 2 または化合物 9 であってよい。式 (I) の化合物は、化合物 2 であってよい。式 (I) の化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。

40

#### 【0145】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における、卵巣がん、腹膜がん、悪性腹水、子宮がん、膵臓がん、胃がん、結腸直腸がん、肝臓がん、乳がん、肺がんまたは前立腺がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の化合物 2 の投与を含む、方法を提供する。化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、(+) エナンチオマーの形態であってよい。

#### 【0146】

50



別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における、脳がん、神経芽細胞腫、黒色腫、卵巣がん、膵臓がん、肺がん、肝臓がん、結腸直腸がんまたは前立腺がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の化合物 9 の投与を含む、方法を提供する。脳がんは、グリオーマ、例えば D I P G であってよい。化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

【 0 1 4 7 】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における、前立腺がん、脳がん、肺がん、肝臓がん、乳がん、黒色腫、膵臓がん、卵巣がんまたは結腸直腸がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の化合物 3 6 の投与を含む、方法を提供する。脳がんは、グリオーマ、例えば D I P G であってよい。化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

10

【 0 1 4 8 】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする対象における肝臓がんを治療するための方法であって、対象への、治療有効量の化合物 2 0 または化合物 3 3 の投与を含む、方法を提供する。化合物を、他の化学療法剤の非存在下で使用してよい。化合物は、( + ) エナンチオマーの形態であってよい。

【 0 1 4 9 】

当業者ならば、本発明の化合物および医薬組成物が、有効量の化合物を治療される組織または部位に送達する任意の経路を介して投与され得ることを認識するであろう。概して、化合物および組成物は、非経口（例えば、静脈内、髄腔内、皮下または筋肉内）、経口または局所経路によって投与され得る。投与は、全身、局所的または局部であってよい。一実施形態において、投与は直腸内であってよい。

20

【 0 1 5 0 】

任意の所与のステータスにおいて使用される特定の投与経路は、治療されるがんの性質、がんの重症度および程度、送達される特定化合物の必要とされる投薬量ならびに化合物の潜在的な副作用を包含する若干数の要因によって決まることになる。

【 0 1 5 1 】

概して、好適な組成物は、当業者に公知の方法に従って調製されてよく、薬学的に許容される担体、賦形剤および/または添加剤を包含してよい。担体、賦形剤および添加剤は、組成物の他の原料と適合性であるという観点から「許容される」ものでなくてはならず、そのレシピエントに対して有害であってはならない。

30

【 0 1 5 2 】

薬学的に許容される担体または賦形剤の例は、脱塩または蒸留水；生理食塩水；ピーナッツ油、サフラワー油、オリーブ油、綿実油、トウモロコシ油またはココナツ油等の植物油ベースの油；メチルポリシロキサン、フェニルポリシロキサンおよびメチルフェニルポリシロキサン等のポリシロキサンを包含するシリコーン油；揮発性シリコーン；流動パラフィン、軟パラフィンまたはスクアラン等の鉱油；メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース等のセルロース誘導体；クレモホル（Cremaphor）；シクロデキストリン；低級アルカノール、例えば、エタノールまたは i - プロパノール；低級アラルカノール（aralkanols）；低級ポリアルキレングリコールまたは低級アルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコールまたはグリセリン；パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピルまたはオレイン酸エチル等の脂肪酸エステル；ポリビニルピリドン；寒天；カラギーナン；トラガカントガムまたはアカシアガムおよびワセリンである。典型的には、担体は、組成物の 1 0 % ~ 9 9 . 9 重量%を形成することになる。

40

【 0 1 5 3 】

本発明の医薬組成物は、注射による投与に好適な形態、経口摂取に好適な製剤（例えば、カプセル剤、錠剤、カプレット剤、エリキシル剤等）の形態、局所投与に好適な軟膏剤

50

、クリーム剤またはローション剤の形態、点眼薬としての送達に好適な形態、鼻腔内吸入または経口吸入による等、吸入による投与に好適なエアゾール形態、非経口投与、すなわち、皮下、筋肉内または静脈内注射に好適な形態であってよい。

【0154】

注射用液剤または懸濁剤としての投与のために、非毒性の非経口的に許容される賦形剤または担体は、シクロデキストリン（例えばCaptisol（登録商標））クレモホール、リンゲル液、等張食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、エタノールおよび1,2プロピレングリコールを包含することができる。注射および送達を補助するために、化合物を、PEGおよび非PEG化リポソームまたはミセルに、血液脳関門を越える通過を補助するためのRGDペプチドまたはグルタチオン等のPEG部分に付着している特異的標的化タグとともに添加してもよい。

10

【0155】

経口使用に好適な担体、賦形剤、添加剤およびアジュバントのいくつかの例は、シクロデキストリン、クレモホール、ピーナッツ油、流動パラフィン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アカシアガム、トラガカントガム、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、ゼラチンおよびレシチンを包含する。加えて、これらの経口製剤は、好適な香味剤および着色剤を含有してよい。カプセル剤形態で使用する場合、崩壊を遅延させるモノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル等の化合物でカプセル剤をコーティングしてよい。

【0156】

20

アジュバントは、典型的には、皮膚軟化剤、乳化剤、増粘剤、保存剤、殺菌剤および緩衝剤を包含する。

【0157】

経口投与のための固体形態は、ヒトおよび獣医学への医薬実務において許容される結合剤、甘味料、崩壊剤、賦形剤、香味剤、コーティング剤、保存剤、滑沢剤および/または時間遅延剤を含有してよい。好適な結合剤は、アカシアガム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガカントガム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースまたはポリエチレングリコールを包含する。好適な甘味料は、スクロース、ラクトース、グルコース、アスパルテムまたはサッカリンを包含する。好適な崩壊剤は、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、グァーガム、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸または寒天を包含する。好適な賦形剤は、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、デキストロース、カオリン、セルロース、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウムまたは第二リン酸カルシウムを包含する。好適な香味剤は、ペパーミント油、冬緑油、サクランボ、オレンジまたはラズベリー香味剤を包含する。好適なコーティング剤は、アクリル酸および/もしくはメタクリル酸および/もしくはそれらのエステルポリマーもしくはコポリマー、ワックス、脂肪アルコール、ゼイン、セラックまたはグルテンを包含する。好適な保存剤は、安息香酸ナトリウム、ビタミンE、アルファ-トコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベンまたは重亜硫酸ナトリウムを包含する。好適な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウムまたはタルクを包含する。好適な時間遅延剤は、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルを包含する。

30

40

【0158】

経口投与のための液体形態は、上記の作用物質に加えて、液体担体を含有してよい。好適な液体担体は、水、オリーブ油、ピーナッツ油、ゴマ油、ヒマワリ油、サフラワー油、ココナツ油等の油、流動パラフィン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、グリセロール、脂肪アルコール、トリグリセリドまたはそれらの混合物を包含する。

【0159】

経口投与のための懸濁剤は、分散剤および/または懸濁化剤をさらに含んでよい。好適な懸濁化剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシ

50

プロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウムまたはアセチルアルコールを包含する。好適な分散剤は、レシチン、ステアリン酸等の脂肪酸のポリオキシエチレンエステル、ポリオキシエチレンソルビトールモノ - またはジ - オレエート、 - ステアレートまたは - ラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノ - またはジ - オレエート、 - ステアレートまたは - ラウレート等を包含する。

【 0 1 6 0 】

経口投与のための乳剤は、1つまたは複数の乳化剤をさらに含んでよい。好適な乳化剤は、上記で例示した通りの分散剤、またはグァーガム、アカシアガムもしくはトラガカントガム等の天然ガムを包含する。

【 0 1 6 1 】

非経口的に投与可能な組成物を調製するための方法は、当業者に明らかであり、例えば、参照により本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Science、第15版、Mack Publishing Company、Easton、Pa.においてより詳細に記述されている。

【 0 1 6 2 】

局所製剤は、活性成分を、1つまたは複数の許容される担体、および任意選択により、任意の他の治療成分と一緒に含んでよい。局所投与に好適な製剤は、リニメント剤、ローション剤、クリーム剤、軟膏剤またはペースト剤等の、治療が必要とされる部位への皮膚を経由する浸透に好適な液体または半液体調製物、および目、耳または鼻への投与に好適な液滴剤を包含する。

【 0 1 6 3 】

本発明による液滴剤は、滅菌水性または油性液剤または懸濁剤を含んでよい。これらは、活性成分を、殺菌および/もしくは殺真菌剤ならびに/または任意の他の好適な保存剤の水溶液に溶解し、任意選択により、表面活性剤を包含することによって調製することができる。次いで、得られた溶液を、濾過によって浄化し、好適な容器に移し、滅菌してよい。滅菌は、90 ~ 100 で1時間半にわたりオートクレーブ処理するまたは維持することによって、または、濾過、続いて無菌技術による容器への移動によって、達成することができる。液滴剤への包含に好適な殺菌および殺真菌剤の例は、硝酸または酢酸フェニル水銀(0.002%)、塩化ベンザルコニウム(0.01%)および酢酸クロルヘキシジン(0.01%)である。油性液剤の調製に好適な溶媒は、グリセロール、希釈アルコールおよびプロピレングリコールを包含する。

【 0 1 6 4 】

本発明によるローション剤は、皮膚または目への適用に好適なものを包含する。洗眼薬は、任意選択により殺菌剤を含有する滅菌水溶液を含んでよく、液滴剤の調製に関連して上述したものと同様の方法によって調製することができる。皮膚への適用のためのローション剤またはリニメント剤は、アルコールもしくはアセトン等、乾燥を加速させ、皮膚を冷却するための作用物質、および/またはグリセロール、もしくはオリーブ油等の油等、保湿剤を包含してもよい。

【 0 1 6 5 】

本発明によるクリーム剤、軟膏剤またはペースト剤は、外用のための活性成分の半固体製剤である。これらは、微粉化または粉末化形態の活性成分を、単独で、または水性もしくは非水性流体中の溶液もしくは懸濁液で、脂肪性または非脂肪性基剤と混合することによって、作製することができる。基剤は、硬、軟または流動パラフィン、グリセロール、蜜ロウ、金属せっけん等の炭化水素；粘液；アーモンド、コーン、ラッカセイ、ヒマシまたはオリーブ油等の天然起源の油；羊毛脂もしくはその誘導体、またはプロピレングリコールもしくはマクロゴール等のアルコールと一緒にしたステアリン酸もしくはオレイン酸等の脂肪酸を含んでよい。

【 0 1 6 6 】

組成物は、ソルビタンエステルまたはそのポリオキシエチレン誘導体等のアニオン性、カチオン性または非イオン性界面活性剤等、任意の好適な界面活性剤を組み込んでよい。

10

20

30

40

50

天然ガム、セルロース誘導体、または珪質 (silicaceous) シリカ等の無機材料等の懸濁化剤、およびラノリン等の他の原料を包含してもよい。

【0167】

一部の実施形態において、組成物は、式 (I) の化合物の直腸内投与に好適な坐剤の形態で投与される。これらの組成物は、式 (I) の化合物を、常温では固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸内で溶解して式 (I) の化合物を放出する、好適な非刺激性添加剤と混合することによって調製される。そのような材料は、ココアバター、グリセリン化ゼラチン、水素化植物油、種々の分子量のポリエチレングリコールの混合物およびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルを包含する。

【0168】

組成物を、リポソームの形態で標的細胞に投与または送達してもよい。リポソームは、概して、リン脂質または他の脂質物質から誘導され、水性媒質中に分散している単膜または多重膜の水和液晶によって形成される。組成物を標的細胞に投与または送達する際に使用されるリポソームの具体例は、合成コレステロール (Sigma)、リン脂質 1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホコリン (DSPC); *Avanti Polar Lipids*)、PEG 脂質 3 - N - [( - メトキシポリ (エチレングリコール) 2000) カルバモイル] - 1, 2 - ジミレスチルオキシ - プロピルアミン (PEG-cDMA)、およびカチオン性脂質 1, 2 - ジ - o - オクタデセニル - 3 - (N, N - ジメチル) アミノプロパン (DODMA) または 1, 2 - ジリノレイルオキシ - 3 - (N, N - ジメチル) アミノプロパン (DLinDMA) であり、PEG - cDMA、DODMA および DLinDMA のモル比はそれぞれ 55 : 20 : 10 : 15 または 48 : 20 : 2 : 30 である。リポソームは、1, 2 - ジステアロイル - sn - グリセロ - 3 - ホスホエタノールアミン - N - [(メトキシ (ポリエチレングリコール) - 2000)] (DSPE PEG2000) ならびに大豆から誘導され 50 ~ 100 % の間で水素化されたホスファチジルコリン、例えば *Soy PC - 75* または *Soy PC - 100* から構築され (constructed) 得る。異なる MW PEG を使用してよく、グルタチオン、RGD ペプチドまたは他の認められているリポソーム標的化剤等の種々の特異的標的化剤と共有結合してよい。リポソームを形成することができる、任意の非毒性、生理学的に許容され、かつ代謝可能な脂質を使用することができる。リポソーム形態の組成物は、安定剤 (stabilisers)、保存剤、添加剤等を含有してよい。好ましい脂質は、天然および合成両方のリン脂質およびホスファチジルコリン (レシチン) である。リポソームを形成するための方法は当技術分野において公知であり、これに関連して、Prescott 編、*Methods in Cell Biology*、第 XIV 巻、Academic Press、New York、N. Y. (1976)、33 頁以下参照への具体的な言及が為され、その内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0169】

組成物を、微粒子またはナノ粒子の形態で投与してもよい。ポリ乳酸 (PLA)、ポリ乳酸 - co - グリコリド (PLGA) およびイブシロン - カプロラクトン ( - カプロラクトン) から形成された生分解性微粒子は、血漿中の半減期を増大させ、それにより、有効性を延長するための薬物担体として広範に使用されてきた (R. Kumar, M., 2000. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 3(2) 234-258)。微粒子は、ワクチン、抗生物質および DNA を包含する広範な薬物候補の送達用に製剤化されてきた。その上、これらの製剤は、非経口皮下注射、静脈内注射および吸入を包含する種々の送達経路のために開発されてきたものである。

【0170】

組成物は、イソ酪酸酢酸スクロース (SAIB) および有機溶媒または有機溶媒混合物から構成される制御放出マトリックスを組み込んでいてよい。粘度をさらに増大させ、放出速度を減速するための放出調節剤として、ポリマー添加物をビヒクルに添加してよい。SAIB は、周知の食品添加物である。これは、6 つのイソブチレート対 2 つのアセテート基の公称比の、非常に疎水性の、完全にエステル化されたスクロース誘導体である。混合エ

10

20

30

40

50

ステルとして、S A I Bは結晶化しないが透明な粘性液体として存在する。S A I Bを、エタノールまたはベンジルアルコール等の薬学的に許容される有機溶媒と混合することにより、混合物の粘度が注射を可能にするのに十分に減少する。医薬品活性成分をS A I B送達ビヒクルに添加して、S A I B溶液または懸濁液製剤を形成することができる。製剤が皮下に注射される場合、溶媒は、S A I B - 薬物またはS A I B - 薬物 - ポリマー混合物を*in situ*形成デポー剤として設置させるマトリックスとは異なる。

【0171】

本発明の目的のために、化合物および組成物を、治療的にまたは予防的にのいずれかで対象に投与してよい。治療的適用において、組成物は、がん既に罹患している患者に、がんおよびその合併症を治癒させるまたは少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与される。組成物は、対象を有効に治療するのに十分な分量の化合物または作用物質を提供するはずである。

10

【0172】

任意の特定の対象のための治療有効量は、治療されているがんおよびその重症度；投与されている化合物の活性；化合物が存在する組成物；対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食生活；投与時間；投与経路；化合物の隔離速度（rate of sequestration）；治療の持続時間；化合物と組み合わせて、または同時に、医学において周知である他の関連要因と一緒に使用される薬物を包含する、様々な要因によって決まることになる。

【0173】

当業者ならば、日常実験により、特定のがんを治療するまたは予防するために必要とされるであろう化合物の有効な非毒性の量を決定することができるであろう。

20

【0174】

概して、有効な投薬量は、約0.0001mg～約1000mg/体重1kg/24時間；典型的には、約0.001mg～約750mg/体重1kg/24時間；約0.01mg～約500mg/体重1kg/24時間；約0.1mg～約500mg/体重1kg/24時間；約0.1mg～約250mg/体重1kg/24時間；約1.0mg～約250mg/体重1kg/24時間の範囲内であると予想されている。より典型的には、有効な用量範囲は、約1.0mg～約200mg/体重1kg/24時間；約1.0mg～約100mg/体重1kg/24時間；約1.0mg～約50mg/体重1kg/24時間；約1.0mg～約25mg/体重1kg/24時間；約5.0mg～約50mg/体重1kg/24時間；約5.0mg～約20mg/体重1kg/24時間；約5.0mg～約15mg/体重1kg/24時間の範囲内であると予想されている。

30

【0175】

代替として、有効な投薬量は、最大約500mg/m<sup>2</sup>であってよい。概して、有効な投薬量は、約25～約500mg/m<sup>2</sup>、好ましくは約25～約350mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは約25～約300mg/m<sup>2</sup>、なお一層好ましくは約25～約250mg/m<sup>2</sup>、さらに一層好ましくは約50～約250mg/m<sup>2</sup>、さらになお一層好ましくは約75～約150mg/m<sup>2</sup>の範囲内であると予想されている。

【0176】

典型的には、治療的適用において、治療は病態の持続時間にわたるであろう。

40

【0177】

さらに、個々の投薬量の最適な分量および間隔は、治療されているがんの性質および程度、投与の形態、経路および部位、ならびに治療されている特定の個体の性質によって決定されることが、当業者には明らかであろう。また、そのような最適条件は、従来の技術によって決定することができる。

【0178】

式(I)の化合物を、がんの治療において単独で、あるいは代替として、組合せ療法の一部として、放射線療法および/または手術および/または他の治療剤、例えば化学療法剤および免疫刺激剤と組み合わせて、使用してよい。式(I)の化合物は、未分化細胞がんを、他の化学療法剤および/または放射線療法に対して増感させることができる。

50

## 【0179】

用語「組合せ療法」および「補助療法」は、有益な効果を提供するであろうレジメンにおける順次様式での複数の治療剤の投与を内包するように意図されており、単一の製剤または別個の製剤いずれかでのこれらの作用物質の投与を内包するように意図されている。

## 【0180】

組合せ療法は、各事例において適宜、一緒に、順次にまたは間隔を空けて投与される活性剤を伴い得る。本発明の化合物を包含する活性剤の組合せは、相乗的であってよい。

## 【0181】

式(I)の化合物と他の治療剤との共投与は、他の治療剤と同じ単位用量形態である式(I)の化合物によって実現することができるか、あるいは式(I)の化合物および他の治療剤は、順次に、同時にまたは同様の時期に投与される、個々の不連続な単位剤形中に存在してよい。順次投与は、必要に応じて任意の順序であってよく、第二のまたは後の作用物質が投与される場合、とりわけ累積または相乗効果が望ましい場合には、第一のまたは最初の作用物質の進行中の生理学的効果が現在通用していることを必要とし得る。別個に投与される場合、式(I)の化合物および他の作用物質が、同じ投与経路によって投与されることが好ましいとするようにできるが、必ずしもそうである必要はない。

## 【0182】

本発明の種々の実施形態に従って、1つまたは複数の式(I)の化合物が、手術および/もしくは放射線療法ならびに/または1つもしくは複数の化学療法剤との組合せ療法に包含されてよい。

## 【0183】

臨床評価および前臨床開発において現在使用されている多数の化学療法剤があり、これらは、式(I)の化合物と組み合わせてがんの治療のために選択され得る。そのような作用物質は、いくつかの主要カテゴリー、すなわち、抗生物質型剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ホルモン剤、免疫学的剤、インターフェロン型剤および各種薬剤のカテゴリーに分類される。代替として、メタロマトリックスプロテアーゼ(MMP)阻害剤等の他の化学療法剤を使用してよい。組合せ療法において使用され得る好適な作用物質は、例えば、Merck Index、An Encyclopaedia of Chemicals、Drugs and Biologicals、第12版、1996において記載されているものを包含し、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

## 【0184】

固形腫瘍の治療において使用する場合、式(I)の化合物を、下記の化学療法剤：アドリアマイシン、タキソール、ドセタキセル、フルオロウラシル、メルファラン、シスプラチン、アルファインターフェロン、COMP(シクロホスファミド、ピンクリスチン、メトトレキサートおよびプレドニソン)、エトポシド、mBACOD(メトトレキサート、ブレオマイシン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチンおよびデキサメタゾン)、PROMACE/MOPP(プレドニソン、メトトレキサート(ロイコボリン(leucovin)レスキューとともに)、ドキソルビシン、シクロホスファミド、タキソール、エトポシド/メクロレタミン、ピンクリスチン、プレドニソンおよびプロカルバジン)、ピンクリスチン、ピンブラスチン、アンギオインヒピン、TNP470、多硫酸ペントサン、血小板第4因子、アンギオスタチン、LM609、SU101、CM101、テクガラン(Techgalan)、サリドマイド、SP-PG等の1つまたは複数とともに投与してよい。

## 【0185】

下記の非限定的な例を参照することにより、本発明について以下でさらに説明する。

## 【実施例】

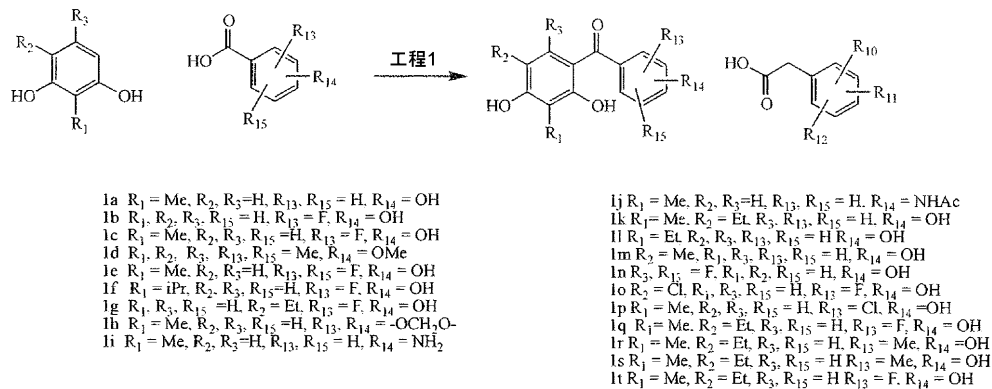
## 【0186】

実施例1 - 式(I)の化合物の合成

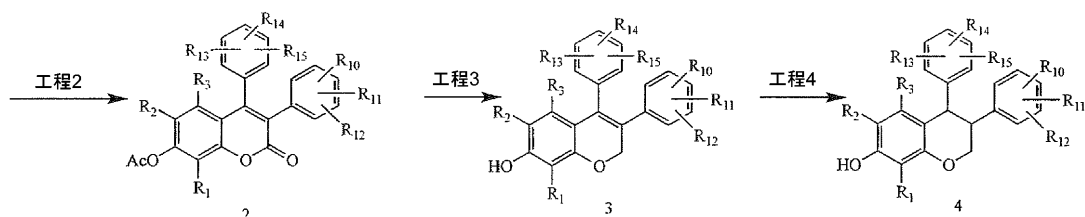
式(I)の代表的な化合物は、次の通りに調製した。

## 【0187】

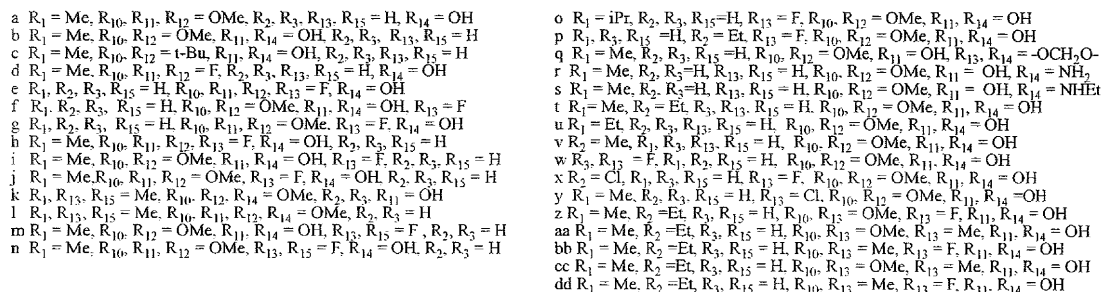
## 【化 2 3】



10



20



30

## 【0188】

工程1.  $\text{ZnCl}_2$ 、 $\text{POCl}_3$ 、70℃、2時間；工程2. DiPEA、 $\text{Ac}_2\text{O}$ 、135℃、18時間。工程3. THF、THF中 $\text{BH}_3 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ 、35℃、18時間；工程4.  $\text{H}_2$ 、Pd/C、EtOH、3パール、40℃、18時間。

## 【0189】

工程1. (2, 4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(1-1a)

2-メチルレゾルシノール(50g、1当量)、4-ヒドロキシ安息香酸(55.5g、1当量)、塩化亜鉛(120g、2.2当量)および $\text{POCl}_3$ (550mL)を $\text{N}_2$ 下でフラスコに添加し、撹拌させた。混合物を70℃に2時間加熱し、室温に冷却し、温度を30℃未満に保ちながら、氷/水(4L)上に注いだ。水(3×500mL)で洗浄しながら固体を濾過した。次いで、湿った固体をIMS(250mL)から再結晶させ、乾燥させて、生成物を橙色固体85g(87%)として得た。 $^1\text{H}$  NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) 12.91(s, 1H)、10.59(s, 1H)、10.30(s, 1H)、7.28(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H)、7.18(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H)、6.46(d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H)、6.24(d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H)、2.02(s, 3H)。

40

## 【0190】

この方法によって調製した他の類似体：

(2, 4-ジヒドロキシフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン

50

(1-1b) (47%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.90 (bs, 1H)、7.51~7.32 (m, 3H)、7.09 (t, J = 8.5 Hz, 1H)、6.45~6.33 (m, 2H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(1-1c) (41%)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.72 (s, 1H)、10.76 (s, 1H)、10.65 (s, 1H)、7.43 (dd, J = 1.96, 11.74 Hz, 1H)、7.33 (d, J = 9.00 Hz, 2H)、7.06 (t, J = 8.41 Hz, 1H)、6.45 (d, J = 9.00 Hz, 1H)、1.99 (s, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(4-メトキシ-3,5-ジメチルフェニル)メタノン(1-1d) (63%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.89 (s, 1H)、10.67 (s, 1H)、10.15 (s, 1H)、7.38~7.15 (m, 3H)、6.52~6.43 (m, 1H)、3.72 (s, 3H)、2.28 (s, 6H)。

(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)メタノン(1-1e) (43%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.61 (s, 1H)、10.84 (bs, 1H)、9.70 (bs, 1H)、7.23~7.10 (m, 2H)、6.98~6.85 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-*i*-プロピルフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(1-1f) (18%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.88 (bs, 1H)、7.62 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、7.12 (d, J = 8.9 Hz, 2H)、6.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、1.95 (m, 2H)、1.65 (m, 2H)、1.2 (t, J = 9.1 Hz, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-5-エチルフェニル)(3-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)メタノン(1-1g) (77%)<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.32 (d, J = 1.4 Hz, 1H)、7.22 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、7.00 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、2.51 (q, J = 9.1 Hz, 2H)、1.22 (t, J = 9.2 Hz, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(3-4-メチレンジオキシフェニル)メタノン(1-1h) (22%)<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.65 (br s, 1H)、9.87 (br s, 1H)、7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.25 (m, 2H)、7.05 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.06 (s, 2H)、2.02 (s, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(4-ニトロフェニル)メタノン(1-1i) (38%)<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.96 (br s, 1H)、8.33 (d, J = 8.7 Hz, 2H)、7.97 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.09 (d, J = 8.12 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、2.05 (s, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(4-アセトアミドフェニル)メタノン(1-1j) (38%)<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.21 (br s, 1H)、9.66 (br s, 1H)、7.88 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、7.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.10 (s, 1H)、2.09 (s, 3H)、2.02 (s, 3H)。

(2,4-ジヒドロキシ-5-エチル-3-メチルフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(1-1k) (42%)<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.55 (s, 1H)、11.20 (br, 1H)、10.90 (br, 1H)、7

10

20

30

40

50



. 44 (d, J = 8, 2 Hz, 2 H)、7.11 (s, 1 H)、6.99 (d, J = 8.2 Hz, 2 H)、3.45 (q, J = 7.9 Hz, 2 H)、2.2 (s, 3 H)、1.34 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - エチルフェニル) (4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 l)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 12.2 (s, 1 H)、7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、6.55 (d, J = 8.4 Hz, 2 H)、2.65 (m, 2 H)、1.04 (t, J = 7.8 Hz, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) (4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 m)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 11.90 (s, 1 H)、10.90 ~ 9.5 (br, 2 H)、7.40 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)、7.33 (s, 1 H)、7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2 H)、6.33 (s, 1 H)、2.05 (s, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - フルオロフェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 n)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 7.99 (m, 1 H)、7.55 ~ 7.35 (m, 3 H)、7.05 (m, 1 H)、6.55 (s, 1 H)。

(5 - クロロ - 2, 4 - ジヒドロキシフェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 o)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 11.11 (s, 1 H)、7.89 (m, 1 H)、7.55 ~ 4.5 (m, 2 H)、7.11 (s, 1 H)、6.5 (s, 1 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 3 - メチルフェニル) (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 p)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 12.91 (s, 1 H)、11.11 (br, 1 H)、10.65 (br, 1 H)、7.90 (s, 1 H)、7.55 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、7.36 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1 H)、6.23 (d, J = 8.2 Hz, 1 H)、2.05 (s, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - 3 - メチルフェニル) (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 q) (42%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 13.55 (s, 1 H)、11.20 (br, 1 H)、10.90 (br, 1 H)、7.55 ~ 7.45 (m, 2 H)、7.11 (brs, 1 H)、7.01 (s, 1 H)、3.45 (q, J = 7.9 Hz, 2 H)、2.2 (s, 3 H)、1.34 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - 3 - メチルフェニル) (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 r) (41%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 9.55 (s, 1 H)、8.20 (br, 1 H)、7.90 (br, 1 H)、6.65 (d, J = 7.1 Hz, 1 H)、6.60 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1 H)、6.45 (s, 1 H)、6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1 H)、3.15 (q, J = 7.9 Hz, 2 H)、2.2 (s, 3 H)、1.14 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - 3 - メチルフェニル) (2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 s) (32%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 9.59 (s, 1 H)、8.60 (br, 1 H)、7.95 (br, 1 H)、6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1 H)、6.60 (s, 1 H)、6.56 (d, J = 7.1 Hz, 1 H)、6.35 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1 H)、3.25 (q, J = 7.8 Hz, 2 H)、2.2 (s, 3 H)、1.24 (t, J = 8.0 Hz, 3 H)。

(2, 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチル - 3 - メチルフェニル) (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) メタノン (1 - 1 t) (38%)  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 10.9 (s, 1 H)、9.16 (br, 1 H)、7.95 (br, 1

10

20

30

40

50

H)、6.78 (dd,  $J = 6.9$ , 6.2 Hz, 1H)、6.62 (brd,  $J = 7.1$  Hz, 1H)、6.56 (s, 1H)、6.45 (brd,  $J = 6.9$  Hz, 1H)、3.28 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H)、2.2 (s, 3H)、1.14 (t,  $J = 8.0$  Hz, 3H)。

#### 【0191】

工程2. 3-(4-アセトキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-(4-アセトキシフェニル)-8-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イルアセテート(1-2a)

(2,4-ジヒドロキシ-3-メチルフェニル)(4-ヒドロキシフェニル)メタノン(36.8g、1当量)および3,5-ジメトキシ-4-ヒドロキシフェニル酢酸(32g、1当量)を、無水酢酸(110mL)に撹拌しながら添加し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン(64.4g、4.5当量)を5分間かけて添加した。反応物を130~140℃に18時間加熱し、次いで、室温に冷却し、水(750mL)上に注いだ。水性物(aqueous)をDCM(2×750mL)で抽出し、水(500mL)、ブライン(300mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、次いで、揮散させて、暗褐色粘性固体を得た。粗材料をEtOAc(200mL)で処理し、撹拌し、還流まで加熱し、冷却し、固体を濾過除去し、氷冷EtOAc(50mL)で洗浄して、淡黄色固体(66g)を得た。固体を室温で撹拌しながら2×EtOAc(100mL)で30分間処理し、濾過して、白色固体(62g、76%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18~7.07(m, 5H)、6.93(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)、6.37(s, 2H)、3.62(s, 6H)、2.38(s, 3H)、2.36(s, 3H)、2.30(s, 3H)、2.28(s, 3H)。

#### 【0192】

この方法を介して調製した他の類似体：

4-(7-アセトキシ-8-メチル-2-オキソ-3-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-2H-クロメン-4-イル)フェニルアセテート(1-2b)(61%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.17~7.06(m, 5H)、6.91(d,  $J = 8.3$  Hz, 1H)、6.34(s, 2H)、3.80(s, 3H)、3.65(s, 6H)、2.38(s, 3H)、2.36(s, 3H)、2.30(s, 3H)。

3-(4-アセトキシ-3,5-ジ-tert-ブチルフェニル)-4-(4-アセトキシフェニル)-8-メチル-2-オキソ-2H-クロメン-7-イルアセテート(1-2c)(21%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20~7.00(m, 7H)、6.94~6.86(m, 2H)、2.36(s, 3H)、2.34(s, 3H)、2.29(s, 3H)、1.44(s, 9H)、1.09(s, 9H)。

4-(7-アセトキシ-8-メチル-2-オキソ-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-4-イル)フェニルアセテート(1-2d)(20%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18~7.08(m, 5H)、7.01(d,  $J = 8.8$  Hz, 1H)、6.80~6.71(m, 2H)、2.38(s, 3H)、2.36(s, 3H)、2.33(s, 3H)。

4-(7-アセトキシ-2-オキソ-3-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-2H-クロメン-4-イル)-2-フルオロフェニルアセテート(1-2e)(76%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 7.57~7.29(m, 4H)、7.21~7.10(m, 4H)、2.31(s, 6H)。

3-(4-アセトキシ-3,5-ジメトキシフェニル)-4-(4-アセトキシ-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-2H-クロメン-7-イルアセテート(1-2f)(68%)。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.31~7.20(m, 2H)、7.17~7.10(m, 1H)、7.07~6.98(m, 2H)、6.94~6.88(m, 1H)、6.38(s, 2H)、3.64(s, 6H)、2.36(s, 3H)、2.34(s, 3H)、2.29(s, 3H)。

4 - (7 - アセトキシ - 2 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 4 - イル) - 2 - フルオロフェニルアセテート (1 - 2 g) (50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.32 ~ 7.22 (m, 2H)、7.18 ~ 7.05 (m, 1H)、7.08 ~ 6.90 (m, 3H)、6.33 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.69 (s, 6H)、2.38 (s, 6H)。

4 - (4 - アセトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 h) (49%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.37 ~ 7.05 (m, 4H)、7.03 ~ 6.88 (m, 2H)、6.81 ~ 6.70 (m, 1H)、6.38 (s, 1H)、2.36 (bs, 9H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 i) (46%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18 ~ 6.87 (m, 5H)、6.39 (s, 2H)、3.66 (s, 6H)、2.38 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.29 (s, 3H)。

4 - (4 - アセトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 j) (49%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.16 ~ 6.89 (m, 5H)、6.34 (s, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.68 (s, 6H)、2.38 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.31 (s, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 k) (30%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.77 (s, 2H)、6.42 (s, 2H)、3.72 (s, 3H)、3.61 (s, 6H)、2.38 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.20 (s, 6H)。

4 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 l) (34%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.15 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H)、6.76 (s, 2H)、6.38 (s, 2H)、3.80 (s, 3H)、3.71 (s, 3H)、3.66 (s, 6H)、2.39 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.30 (s, 3H)、2.20 (s, 6H)。

4 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 m) (30%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.03 ~ 6.90 (m, 3H)、6.84 ~ 6.76 (m, 1H)、6.47 (s, 2H)、3.73 (s, 6H)、2.39 (s, 3H)、2.37 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)、2.28 (s, 3H)。

4 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 n) (22%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.03 ~ 6.77 (m, 4H)、6.40 (s, 2H)、3.77 (s, 3H)、3.71 (s, 6H)、2.38 (s, 3H)、2.36 (s, 3H)、2.34 (s, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - アセトキシフェニル) - 8 - プロピル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 o) (34%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.15 ~ 0.9 (m, 2H)、6.87 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.36 (s, 2H)、3.73 (s, 6H)、2.75 (t, J = 7.6 Hz, 2H)、2.13 (s, 3H)、2.1

10

20

30

40

50

0 (s, 3H)、2.05 (s, 3H)、1.65 (m, 1H)、1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (3 - フルオロ - 4 - アセトキシフェニル) - 6 - エチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 p) (34%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.18 (s, 1H)、7.16 (m, 1H)、7.08 (s, 1H)、7.04 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H)、6.95 (dd, J = 8.3, 2.5 Hz, 1H)、6.35 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)、2.56 (q, J = 7.6 Hz, 2H)、2.12 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)、2.09 (s, 3H)、1.04 (t, J = 7.7 Hz, 3H)。

10

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 q) (75%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.56 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.51 (s, 1H)、6.34 (s, 2H)、5.96 (s, 1H)、5.91 (s, 1H)、3.58 (s, 6H)、2.25 (s, 3H)、2.20 (s, 3H)、1.65 (s, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 r) (25%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 8.25 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.35 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.96 (m, 2H)、6.34 (s, 2H)、3.67 (s, 6H)、2.25 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、1.89 (s, 3H)。

20

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - エチルアミノフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 s) (45%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.17 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、7.09 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.87 (d, J = 8.3 Hz, 1H)、6.43 (s, 2H)、3.61 (s, 6H)、2.42 (s, 3H)、2.25 (s, 3H)、2.12 (s, 3H)、1.96 (s, 3H)。

30

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 t) (25%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.96 (s, 1H)、6.87 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.35 (s, 2H)、3.61 (s, 6H)、2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.16 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシフェニル) - 8 - エチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 u) (45%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.41 (s, 2H)、3.61 (s, 6H)、2.81 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.25 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、1.25 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシフェニル) - 6 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 v) (55%)。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.18 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、7.07 (m, 1H)、6.88 (m, 1H)、6.34 (s, 2H)、3.61 (s, 6H)、2.28 (s, 3H)、2.21 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、1.96 (s, 3H)。

50

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 5 - フルオロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 w) (15 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.07 ~ 7.02 (m, 2 H)、6.96 ~ 8.6 (m, 1 H)、6.58 (s, 1 H)、6.50 (s, 1 H)、6.36 (s, 2 H)、3.61 (s, 6 H)、2.23 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)、2.18 (s, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシフェニル) - 6 - クロロ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 x) (45 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.21 (m, 2 H)、7.18 (dd,  $J = 1.4, 1.2$  Hz, 1 H)、7.02 (dd,  $J = 1.2, 8.1$  Hz, 1 H)、6.96 (dd,  $J = 1.3, 8.6$  Hz, 1 H)、6.41 (s, 2 H)、3.61 (s, 6 H)、2.45 (s, 3 H)、2.35 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - クロロフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 y) (55 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.31 (s, 1 H)、7.10 (m, 2 H)、7.05 ~ 7.01 (m, 2 H)、6.45 (s, 2 H)、3.66 (s, 6 H)、2.35 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)、2.18 (s, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - フルオロフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 z) (35 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.07 ~ 7.02 (m, 2 H)、6.96 ~ 8.8 (m, 1 H)、6.86 (s, 1 H)、6.35 (s, 2 H)、3.61 (s, 6 H)、2.32 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H)、2.25 (s, 3 H)、2.21 (s, 3 H)、2.16 (s, 3 H)、1.95 (s, 3 H)、1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - メチルフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 a a) (38 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H)、6.65 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1 H)、6.45 (s, 1 H)、6.35 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H)、5.98 (s, 2 H)、3.61 (s, 6 H)、2.38 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H)、2.26 (s, 3 H)、2.18 (s, 3 H)、2.16 (s, 3 H)、1.95 (s, 3 H)、1.05 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - メチルフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 b b) (38 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.68 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1 H)、6.65 (dd,  $J = 7.1, 2.1$  Hz, 1 H)、6.45 (s, 1 H)、6.35 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H)、6.23 (s, 2 H)、2.31 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H)、2.23 (s, 3 H)、2.15 (s, 3 H)、2.14 (s, 3 H)、2.11 (s, 6 H)、1.98 (s, 3 H)、1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3 , 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 2 - メチルフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 c c) (36 % )。  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 6.68 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H)、6.60 (s, 1 H)、6.46 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H)、6.30 (dd,  $J = 6.9, 2.1$  Hz, 1 H)、5.92 (s, 2 H)、3.65 (s, 6 H)、2.33 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2 H)、2.2 (s, 3 H)、2.18 (s, 3 H)、2.16 (s, 3 H)、1.95 (s, 3 H)、1.15 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3 H)。

10

20

30

40

50

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 2 d d) (38%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.88 (dd, J = 6.9, 6.5 Hz, 1H)、6.66 (br d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.56 (s, 1H)、6.45 (br d, J = 6.5 Hz, 1H)、2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、2.12 (s, 6H)、1.95 (s, 3H)、1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

# 【0193】

工程 3. 3 - {4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル} - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 a)

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - アセトキシフェニル) - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (24 g、1 当量) および THF (1500 mL) を N<sub>2</sub> 下でフラスコに添加し、5 に冷却した。THF 中のボラン硫化ジメチル錯体 2 M (400 mL、18 当量) を 10 分間かけて添加した。溶液をこの温度で 2 時間攪拌し、次いで、40 に終夜加熱した。混合物を 15 未満で 2 M HCl (2000 mL) 上に注ぎ、次いで、EtOAc (2 × 1000 mL) で抽出した。合わせた有機物を、水 (2 × 1000 mL)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、次いで、揮散乾固させて、粗製物 (1 - 3 a) を粘性黄色固体として得た。材料を、ヘプタン ~ ヘプタン / EtOAc 3 : 2 で溶離するカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物画分を揮散除去して、表題化合物 (9.5 g、53%) を橙色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.39 (bs, 2H)、7.14 (s, 1H)、6.98 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、6.82 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.35 (s, 2H)、5.07 (s, 2H)、3.61 (s, 6H)、2.12 (s, 3H)。

# 【0194】

この方法によって調製した他の類似体：

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 b) (47%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.38 (bs, 2H)、6.98 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.81 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、6.53 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.43 ~ 6.35 (m, 3H)、5.08 (s, 2H)、3.66 (s, 3H)、3.61 (s, 6H)、2.22 (s, 3H)。

3 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 c) (36%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.36 ~ 8.29 (m, 2H)、7.50 ~ 7.42 (m, 1H)、6.94 ~ 6.77 (m, 5H)、6.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、5.97 (s, 1H)、5.09 (s, 2H)、2.13 (s, 3H)、1.51 (s, 9H)、1.30 (s, 9H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 d) (41%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.52 (bs, 1H)、8.50 (bs, 1H)、6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.90 ~ 6.80 (m, 4H)、6.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、5.05 (s, 2H)、2.12 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 e) (34%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.80 (bs, 1H)、8.66 (bs, 1H)、7.

0.5 ~ 6.77 (m, 5H)、6.74 ~ 6.66 (m, 1H)、6.45 ~ 6.34 (m, 2H)、5.03 (s, 2H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 f) (44%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.72 (bs, 1H)、8.57 (bs, 1H)、7.20 (bs, 1H)、7.06 ~ 6.96 (m, 1H)、6.91 ~ 6.80 (m, 2H)、6.81 ~ 6.75 (m, 1H)、6.45 ~ 6.37 (m, 4H)、5.08 (s, 2H)、3.63 (s, 6H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 g) (48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.74 (bs, 1H)、8.59 (bs, 1H)、7.04 ~ 6.80 (m, 3H)、6.84 ~ 6.82 (m, 1H)、6.48 ~ 6.37 (m, 4H)、5.08 (s, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.62 (s, 6H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 h) (48%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.80 (bs, 1H)、8.57 (bs, 1H)、7.04 ~ 6.75 (m, 5H)、6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、5.06 (s, 2H)、2.12 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 i) (53%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.66 (bs, 1H)、8.37 (bs, 1H)、7.19 (bs, 1H)、7.06 ~ 6.76 (m, 3H)、6.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.45 ~ 6.35 (m, 3H)、5.07 (s, 2H)、3.63 (s, 6H)、2.17 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 j) (49%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.68 (bs, 1H)、8.49 (bs, 1H)、7.04 ~ 6.77 (m, 3H)、6.53 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.48 ~ 6.36 (m, 3H)、5.07 (s, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.65 (s, 6H)、2.13 (s, 3H)。

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 k) (22%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.37 (bs, 1H)、7.21 (bs, 1H)、6.32 (s, 2H)、6.49 ~ 6.34 (m, 4H)、5.08 (s, 2H)、3.71 (s, 3H)、3.60 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.13 (s, 3H)。

4 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 l) (15%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.41 (bs, 1H)、6.81 (s, 2H)、6.49 ~ 6.36 (m, 4H)、5.08 (s, 2H)、3.73 (s, 3H)、3.66 (s, 3H)、3.61 (s, 6H)、2.22 (s, 6H)、2.12 (s, 3H)。

4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 m) (47%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.86 ~ 6.74 (m, 2H)、6.47 ~ 6.36 (m, 4H)、5.10 (s, 2H)、3.66 (s, 6H)、2.13 (s, 3H)。

4 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 n) (55%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.86 ~ 6.75 (m, 2H)、6

10

20

30

40

50

、4.9～6.37 (m, 4H)、5.12 (s, 2H)、3.66 (s, 9H)、2.14 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - プロピル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 o) (36%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.72 (s, 1H)、8.12 (s, 1H)、7.05 (s, 1H)、7.01 (m, 1H)、6.95～7.8 (m, 2H)、6.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.41 (s, 2H)、5.02 (s, 2H)、3.71 (s, 6H)、2.65 (m, 1H)、1.65 (m, 1H)、1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 p) (54%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.54 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.29 (s, 1H)、7.05 (m, 1H)、6.78 (m, 1H)、6.66 (s, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.34 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、3.65 (s, 6H)、2.45 (m, 2H)、1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 q) (54%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.23 (s, 1H)、7.31 (s, 1H)、6.82 (d, J = 8.01 Hz, 1H)、6.66 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.42 (s, 2H)、6.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.04 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.57 (s, 6H)、1.78 (s, 3H)。

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ニトロフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 r) (24%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.23 (s, 1H)、8.23 (d, J = 8.6 Hz, 2H)、7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.25 (s, 1H)、6.38 (s, 2H)、6.32 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)、2.01 (s, 3H)。

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - エチルアミノフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 s) (21%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.23 (s, 1H)、7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.66 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.34 (s, 2H)、5.04 (s, 2H)、3.45 (s, 6H)、3.05 (m, 2H)、1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 t) (31%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.67 (s, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.98 (d, J = 8.3 Hz, 2H)、6.65 (s, 1H)、6.45 (s, 2H)、5.08 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)、2.55 (m, 2H)、2.05 (s, 3H)、1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - エチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 u) (61%)。  
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.34 (s, 1H)、8.11 (s, 1H)、7.26 (s, 1H)、7.01 (m, 2H)、6.76 (m, 2H)、6.56 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.45 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.47 (s, 6H)、2.65 (m, 2H)、1.06 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

10

20

30

40

50



4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 v) (68%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.88 (s, 1H)、8.23 (s, 1H)、7.33 (d, J = 3 Hz, 1H)、7.05 (m, 2H)、6.78 (m, 2H)、6.65 (s, 1H)、6.34 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)、2.07 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 5 - フルオロ - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 w) (21%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.12 (s, 1H)、7.23 (s, 1H)、6.88 ~ 7.6 (m, 3H)、6.50 (s, 1H)、6.45 (s, 2H)、6.05 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、4.89 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)。

10

6 - クロロ - 4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - トリメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 x) (21%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 7.32 (m, 1H)、7.16 ~ 0.9 (m, 2H)、6.94 (s, 1H)、6.59 (s, 1H)、6.39 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、3.65 (s, 6H)。

4 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチル - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 y) (41%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 7.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、6.96 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.88 (dd, J = 1.2, 8.2 Hz, 1H)、6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.42 (s, 2H)、5.11 (s, 2H)、3.65 (s, 6H)、2.05 (s, 3H)。

20

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 z) (41%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.77 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.15 (m, 2H)、6.98 (brs, 1H)、6.65 (s, 1H)、6.45 (s, 2H)、5.08 (s, 2H)、3.56 (s, 6H)、2.55 (m, 2H)、2.05 (s, 3H)、1.07 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

30

4 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 aa) (38%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (br, 2H)、7.66 (s, 1H)、6.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、6.55 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H)、6.41 (s, 1H)、6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、5.95 (s, 2H)、3.51 (s, 6H)、2.32 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.21 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、1.92 (s, 3H)、1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (1 - 3 bb) (38%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.23 (s, 2H)、2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.23 (s, 3H)、2.15 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、2.11 (s, 6H)、1.98 (s, 3H)、1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

40

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 3 - メチルフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 3 cc) (36%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.

50

6.8 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.46 (d, J = 7 Hz, 1H)、6.30 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H)、5.92 (s, 2H)、3.65 (s, 6H)、2.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.2 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.16 (s, 3H)、1.95 (s, 3H)、1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

3 - (4 - アセトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 4 - (4 - アセトキシ - 2 - フルオロフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 2 - オキソ - 2H - クロメン - 7 - イルアセテート (1 - 3 dd) (38%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.08 (br 1H)、8.65 (s, 1H)、8.22 (br 1H)、6.81 (dd J = 6.6, 6.3 Hz, 1H)、6.62 (br d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.46 (s, 1H)、6.35 (br d, J = 6.5 Hz, 1H)、2.31 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、2.29 (s, 3H)、2.18 (s, 3H)、2.14 (s, 3H)、2.12 (s, 6H)、1.95 (s, 3H)、1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 【0195】

工程4. 3 - {4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル} - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物2) (1 - 4a)

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 2H - クロメン - 7 - オール (4.8 g, 1当量)、IMS (500 mL) および Pd/C 10% 338 型ペースト (3.0 g) を、水素化装置に添加して、H<sub>2</sub> 2.5 バールで満たした。反応物を40 で終夜放置すると、完全変換を示した。触媒を濾過除去し、濾液を揮散乾固させた。3つの等しいバッチをブレンドし、乾燥させて、化合物2 12.6 g (88%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.65 ~ 6.51 (m, 5H)、6.40 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.04 (s, 2H)、4.44 ~ 4.35 (m, 1H)、4.25 ~ 4.15 (m, 2H)、3.64 (s, 6H)、3.46 ~ 3.37 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)。

#### 【0196】

この方法によって調製した式 (I) の他の化合物：

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物1) (1 - 4b) (99%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.63 ~ 6.49 (m, 5H)、6.36 (d, J = 7.9 Hz, 1H)、6.04 (s, 2H)、4.46 ~ 4.36 (m, 1H)、4.25 ~ 4.17 (m, 2H)、3.68 (s, 3H)、3.63 (s, 6H)、3.49 ~ 3.40 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)。

3 - (3, 5 - ジ - tert - ブチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物3) (1 - 4c) (33%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.10 (bs 1H)、8.05 (bs, 1H) 7.28 ~ 7.20 (m, 1H)、6.63 ~ 6.52 (m, 3H)、6.43 ~ 6.36 (m, 2H)、6.04 (s, 2H)、4.47 ~ 4.35 (m, 1H)、4.24 ~ 4.09 (m, 2H)、3.64 (s, 6H)、3.78 ~ 3.66 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)、1.45 (s, 9H)、1.32 (s, 9H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物4) (1 - 4d) (95%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.67 ~ 6.52 (m, 7H)、6.42 (d, J = 7.8 Hz, 1H)、4.48 ~ 4.40 (m, 1H)、4.35 ~ 4.26 (m, 2H)、3.64 ~ 3.55 (m, 1H)、2.15 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3, 4, 5 - トリフルオロフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物5) (1 - 4e) (50%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.84 ~ 6.65 (m, 4H)、6.49 ~ 6.3

10

20

30

40

50

0 (m, 4H)、4.48~4.18 (m, 3H)、3.67~3.56 (m, 1H)。  
4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメ  
トキシフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物 6) (1 - 4 f) (39%)。<sup>1</sup>H N  
MR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.80~6.74 (m, 2H)、6.4  
4~6.32 (m, 4H)、6.08 (s, 2H)、4.41~4.33 (m, 1H)、  
4.24~4.12 (m, 2H)、3.66 (s, 6H)、3.52~3.38 (m, 1  
H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェ  
ニル) クロマン - 7 - オール (化合物 7) (1 - 4 g) (22%)。<sup>1</sup>H NMR (30  
0 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.80~6.72 (m, 2H)、6.48~6.3  
3 (m, 4H)、6.11 (s, 2H)、4.44~4.35 (m, 1H)、4.25~  
4.14 (m, 2H)、3.70 (s, 3H)、3.64 (s, 6H)、3.52~3.  
45 (m, 1H)。

10

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリ  
フルオロフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物 8) (1 - 4 h) (50%)。<sup>1</sup>H  
NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.81~6.65 (m, 3H)、6.  
60 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、6.49~6.40 (m, 2H)、6.39~6.  
30 (m, 1H)、4.50~4.42 (m, 1H)、4.38~4.30 (m, 2H)  
、3.66~3.55 (m, 1H)、2.16 (s, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメ  
トキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 9) (1 - 4 i) (60%)  
。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.78~6.70 (m, 1  
H)、6.60 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.46~6.32 (m, 3H)、6.  
07 (s, 2H)、4.45~4.35 (m, 1H)、4.28~4.17 (m, 2H)  
、3.65 (s, 6H)、3.49~3.41 (m, 1H)、2.20 (s, 3H)。

20

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリ  
メトキシフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物 10) (1 - 4 j) (44%)。<sup>1</sup>H  
NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.80~6.71 (m, 1H)、6.  
60 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.46~6.32 (m, 4H)、6.10 (s  
, 2H)、4.48~4.38 (m, 1H)、4.31~4.22 (m, 2H)、3.6  
9 (s, 3H)、3.65 (s, 6H)、3.53~3.41 (m, 1H)、2.17 (s  
, 3H)。

30

3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 4 - (4 - メトキシ - 3, 5 -  
ジメチルフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 11) (1 - 4 k) (8  
3%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 6.52 (d, J = 8.  
5 Hz, 1H)、6.33 (d, J = 8.5 Hz, 1H)、6.25 (s, 2H)、5.  
91 (s, 2H)、4.34~4.24 (m, 1H)、4.18~4.05 (m, 2H)  
、3.57 (s, 3H)、3.50 (s, 6H)、3.48~3.33 (m, 1H)、2.  
05 (s, 3H)、2.03 (s, 6H)。

4 - (4 - メトキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - ト  
リメトキシフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物 12) (1 - 4 l) (99%)。<sup>1</sup>  
H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1  
H)、6.42 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、6.33 (s, 2H)、6.05 (s,  
2H)、4.52~4.37 (m, 1H)、4.25~4.12 (m, 2H)、3.68  
(s, 3H)、3.65 (s, 3H)、3.11 (s, 6H)、3.50~3.39 (m  
, 1H)、2.15 (s, 3H)、2.07 (s, 6H)。

40

4 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 -  
ジメトキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 13) (1 - 4 m)  
(60%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.73~6.68  
(m, 1H)、6.64~6.57 (m, 1H)、6.55~6.49 (m, 1H)、6

50

. 42 (d, J = 9.6 Hz, 1H)、6.08 (s, 2H)、4.59 ~ 4.55 (m, 1H)、4.46 ~ 4.36 (m, 1H)、4.25 ~ 4.21 (m, 1H)、3.63 (s, 6H)、3.53 ~ 3.47 (m, 1H)、2.14 (s, 3H)。

4 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 8 - メチル - 3 - (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) クロマン - 7 - オール (化合物 14) (1 - 4n) (66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.74 ~ 6.68 (m, 1H)、6.60 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、6.55 ~ 6.47 (m, 1H)、6.44 (d, J = 9.5 Hz, 1H)、6.13 (s, 2H)、4.61 ~ 4.57 (m, 1H)、4.48 ~ 4.36 (m, 1H)、4.29 ~ 4.22 (m, 1H)、3.67 (s, 3H)、3.64 (s, 6H)、3.58 ~ 3.48 (m, 1H)、2.14 (s, 3H)。

10

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - プロピルクロマン - 7 - オール (化合物 16) (1 - 4o) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.76 (m, 1H)、6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.45 ~ 3.3 (m, 3H)、6.05 (s, 2H)、4.44 (m, 1H)、4.27 (m, 1H)、3.56 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.65 (m, 2H)、1.67 (m, 2H)、1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - エチルクロマン - 7 - オール (化合物 18) (1 - 4p) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.76 (m, 1H)、6.66 (s, 1H)、6.56 ~ 3.8 (m, 3H)、6.05 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.12 (m, 1H)、3.55 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.51 (m, 2H)、1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

20

4 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 32) (1 - 4q) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 8.08 (s, 1H)、7.01 (s, 1H)、6.71 (m, 2H)、6.55 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.23 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.06 (s, 2H)、4.47 (m, 1H)、4.18 (m, 1H)、3.65 (s, 6H)、3.46 (m, 1H)、2.05 (s, 3H)。

30

4 - (4 - アミノフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 21) (1 - 4r) (70%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.67 (m, 1H)、6.45 ~ 3.3 (m, 5H)、6.09 (s, 2H)、4.47 (m, 1H)、4.13 (m, 1H)、3.64 (s, 6H)、3.35 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)。

4 - (4 - エチルアミノフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 22) (1 - 4s) (78%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.65 (m, 1H)、6.51 ~ 3.9 (m, 5H)、6.01 (s, 2H)、4.65 (m, 1H)、4.45 (m, 1H)、4.40 (m, 1H)、3.65 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、3.11 (m, 2H)、2.06 (s, 3H)、1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 33) (1 - 4t) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン - d<sub>6</sub>) 6.75 (m, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.45 (m, 3H)、6.01 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.23 (m, 2H)、3.65 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.55 (m, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - エチルクロマン - 7 - オール (化合物 34) (1 - 4u) (86%)。<sup>1</sup>H N

50

MR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 6.72 (m, 1H)、6.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.50 ~ 3.3 (m, 4H)、6.01 (s, 2H)、4.51 (m, 1H)、4.32 (m, 2H)、3.65 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.65 (m, 2H)、1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

4 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 35) (1 - 4 v) (96%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 6.67 (m, 1H)、6.56 (s, 1H)、6.45 ~ 3.2 (m, 4H)、6.01 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.32 (m, 2H)、3.67 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.06 (s, 3H)。

10

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 5 - フルオロクロマン - 7 - オール (化合物 19) (1 - 4 w) (66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 6.67 (m, 1H)、6.45 (m, 2H)、6.25 (m, 1H)、6.18 (m, 1H)、6.01 (s, 2H)、4.50 (m, 1H)、4.35 (m, 1H)、4.27 (m, 1H)、3.67 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - クロロクロマン - 7 - オール (化合物 20) (1 - 4 x) (56%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 8.16 (s, 1H)、7.89 (s, 1H)、7.21 (s, 1H)、6.96 (s, 1H)、6.75 (m, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.45 (m, 1H)、6.01 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.30 (m, 2H)、3.67 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)。

20

4 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 24) (1 - 4 y) (66%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 8.1 (s, 1H)、7.6 (s, 1H)、7.0 (s, 1H)、6.65 ~ 5.0 (m, 4H)、6.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H)、6.01 (s, 2H)、4.41 (m, 1H)、4.35 (m, 2H)、3.64 (s, 6H)、3.46 (m, 1H)。

4 - (3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 36) (1 - 4 z) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) 6.75 (m, 1H)、6.61 (s, 1H)、6.45 (m, 3H)、6.01 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.23 (m, 2H)、3.65 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.55 (m, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

30

4 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチルクロマン - 7 - オール (化合物 37) (1 - 4 aa) (88%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.22 (br, 2H)、7.66 (s, 1H)、6.62 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、6.55 (dd, J = 7.1, 2.3 Hz, 1H)、6.41 (s, 1H)、6.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、5.95 (s, 2H)、4.48 (m, 1H)、4.21 (m, 2H)、3.61 (s, 6H)、3.45 (m, 1H)、2.55 (m, 2H)、2.01 (s, 3H)、1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

40

4 - (3 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (化合物 38) (1 - 4 bb) (80%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H)、6.65 (dd, J = 7.1, 2.1 Hz, 1H)、6.45 (s, 1H)、6.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H)、6.23 (s, 2H)、4.45 (m, 1H)、4.23 (m, 2H)、3.45 (m, 1H)、2.55 (m, 2H)、2.15 (s, 6H)、2.01 (s, 3H)、1.02 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

50

3 H)。

4 - (2 - メチル - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (化合物 39) (1 - 4 c c) (76%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 6.68 (d, J = 7.1 Hz, 1H)、6.60 (s, 1H)、6.46 (d, J = 7 Hz, 1H)、6.30 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H)、5.92 (s, 2H)、4.42 (m, 1H)、4.31 (m, 2H)、3.65 (s, 6H)、3.41 (m, 1H)、2.51 (m, 2H)、2.11 (s, 3H)、1.01 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

4 - (2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - エチル - 8 - メチル - 3 - (4 - ヒドロキシ - 3, 5 - ジメチルフェニル) - 2 H - クロメン - 7 - オール (化合物 40) (1 - 4 dd) (70%)。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 9.1 (br 1H)、8.75 (s, 1H)、7.22 (br 1H)、6.85 (dd J = 6.6, 6.1 Hz, 1H)、6.58 (br d, J = 7.3 Hz, 1H)、6.42 (s, 1H)、6.25 (br d, J = 6.1 Hz, 1H)、4.35 (m, 1H)、4.13 (m, 2H)、3.35 (m, 1H)、2.45 (m, 2H)、2.18 (s, 6H)、2.11 (s, 3H)、1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

【0197】

化合物 2 のエナンチオマーは、順相キラルセル OD - H、30 × 250 mm、5 ミクロンのカラム上でのキラル分割によって調製した。このカラム上で最低保持時間を持つ化合物の分析は、下記の旋光度特性を明示した：

【0198】

【表 1】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:1.0%	+282.250°
---	-----------

【0199】

このカラム上で最長保持時間を持つエナンチオマーは、下記の旋光度特性を有していた。

【0200】

【表 2】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:1.0%	+277.00°
---	----------

【0201】

化合物 6 のエナンチオマーは、順相キラルセル OD - H、30 × 250 mm、5 ミクロンのカラム上でのキラル分割によって調製した。このカラム上で最低保持時間を持つ化合物 (エナンチオマー 1) の分析は、下記の旋光度特性を明示した：

【0202】

【表 3】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:0.1%	+238.835°
---	-----------

10

20

30

40

50

## 【 0 2 0 3 】

このカラム上で最長保持時間を持つエナンチオマー（エナンチオマー 2）は、下記の旋光度特性を有していた。

## 【 0 2 0 4 】

## 【表 4】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:0.1%	-259.410°
---	-----------

10

## 【 0 2 0 5 】

化合物 9 のエナンチオマーは、順相キラルセル OD - H、30 × 250 mm、5 ミクロンのカラム上でキラル分割によって調製した。このカラム上で最低保持時間を持つ化合物（エナンチオマー 1）の分析は、下記の旋光度特性を明示した：

## 【 0 2 0 6 】

## 【表 5】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:0.1%	+252.727°
---	-----------

20

## 【 0 2 0 7 】

このカラム上で最長保持時間を持つエナンチオマー（エナンチオマー 2）は、下記の旋光度特性を有していた。

## 【 0 2 0 8 】

## 【表 6】

比旋光度 $[\alpha]_{589}^{25}$ 溶媒:メタノール 濃度:0.1%	-281.900°
---	-----------

30

## 【 0 2 0 9 】

## 実施例 2 - In vitro 試験

化合物 2（ラセミ形態ならびに精製したユートマーおよびジストマー）の抗がん活性は、腫瘍生検から確立された 2 つの多形膠芽腫患者由来の外植片中、XenTech により、詳述されている方法論に準拠して査定した。初代細胞培養物は、移植し解離した ODA 14 - RAV および GBM 14 - CHA 異種移植片から取得した。細胞を、37 °C の水浴中で急速に解凍した。細胞の 1 つのバイアル（細胞約 1000 万個）を、完全成長培地 10 mL（8 % のウシ胎仔血清、ペニシリン G ナトリウム 100 μg / mL、硫酸ストレプトマイシン 100 μg / mL を補充した F12 / DMEM）中に希釈した。150 × g で 5 分間の遠心分離後、細胞ペレットを完全成長培地に再懸濁し、75 cm<sup>2</sup> の細胞培養フラスコ中、少なくとも 140,000 細胞 / cm<sup>2</sup> の密度で平板培養した。細胞を、5 % CO<sub>2</sub> の加湿雰囲気中、37 °C で少なくとも 1 週間維持した。次いで、細胞を収穫し、細胞毒性アッセイのために 2.5 × 10<sup>3</sup> 細胞 / ウェルの密度で 96 ウェルプレート中に播種した。細胞を 37 °C で 48 時間インキュベートした後、試験化合物を添加した。試験化合物を所望の最終濃度で添加し、72 時間さらにインキュベートした。

40

## 【 0 2 1 0 】

試験化合物（T0）を添加する前および 72 時間後に、CellTiter - Glo（登録商標）ルミネッセンス細胞生存性アッセイ（Promega）を使用し、製造業者の指示に従って細胞の ATP 細胞含有物を測定することにより、細胞生存性を査定した。

50

## 【 0 2 1 1 】

ODA 14 は、異種移植片研究、p 5 3 突然変異体、p T E N 野生型で査定し、E G F R 発現を増幅した場合、T M Z に対して感受性のグレード I I I (組織病理学によって決定される)として指定した。GBM 14 は、T M Z 抵抗性、p 5 3 w t、p T E N 突然変異体、E G F R w t として指定した。GBM グレードは不明であった。化合物 2 への 72 時間の曝露後、GBM 14 に対して 0.14  $\mu$ M および ODA 14 に対して 48  $\mu$ M の I C<sub>50</sub> が観察された。結果を図 1 に示す。化合物 2 のユートマーの 72 時間曝露後、0.051  $\mu$ M の I C<sub>50</sub> が観察されたのとは対照的に、化合物 2 のジストマーは、GBM 14 - C H A 細胞株に対して 3.43  $\mu$ M (図 2 を参照)の I C<sub>50</sub> を有していた。これらのデータは、化合物 2 のユートマー (+ エナンチオマー) が、化合物 2 のラセミ体と比較して GBM 14 - C H A に対しておよそ 2 ~ 3 倍活性であり、化合物 2 のジストマー (- エナンチオマー) よりも 60 倍超活性であることを実証するものである。

10

## 【 0 2 1 2 】

化合物 6 および 9 のエナンチオマーも、上述した方法論を使用し、GBM 14 - C H A 膠芽細胞腫細胞株に対して査定した。結果を以下の表 1 に提示する。

## 【 0 2 1 3 】

## 【表 7】

**表 1: 膠芽細胞腫細胞株 GBM14-CHA に対する化合物 6 および 9 のラセミ体およびキラル形態についての IC<sub>50</sub> データ**

化合物	キラル形態	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)
6	ラセミ体	0.19
	エナンチオマー1	0.069
	エナンチオマー2	28.3
9	ラセミ体	0.19
	エナンチオマー1	0.017
	エナンチオマー2	11.29

20

## 【 0 2 1 4 】

化合物 2 について観察されたように、化合物 6 および 9 のユートマーは、対応するジストマーよりも劇的に活性であった。

## 【 0 2 1 5 】

化合物 2 の抗増殖活性を、整合 T M Z 感受性 (D 5 4 - S および U 8 7 - S) または抵抗性 (D 5 4 - R および U 8 7 - R) 細胞株においても査定した (Hong Kong University、Dr Gilberto Leung)。データは、T M Z が、U 8 7 および D 5 4 両方の T M Z 抵抗性サブクローンに対する有効性を、それらのそれぞれの T M Z 感受性サブクローンと比較して低減させたことを裏付けるものである。T M Z とは対照的に、化合物 2 およびそのユートマーは、それらの T M Z 抵抗性ステータスにかかわらず、D 5 4 および U 8 7 GBM 細胞株の両方に対する等効力抗増殖活性を実証した。2 つの方法論 (S R B および M T T) を使用して生存性を査定し、いずれも、化合物 2 は、T M Z 抵抗性ステータスにかかわらず、GBM 細胞生存性を抑制する際に等しく有効であることを示した。S R B は、M T T と比較して細胞毒性を過大評価する傾向があった。しかしながら、I C<sub>50</sub> 値は、化合物 2 で処理した場合、方法論、細胞株および T M Z ステータスにかかわらず、0.36  $\mu$ M 未満であった。したがって、化合物 2 の I C<sub>50</sub> 値は、T M Z 感受性サブクローンに対してさえも、T M Z より著しく低い。化合物 2 ユートマーも T M Z 抵抗性および感受性サブクローンに対して等効力であったが、抗がん有効性はラセミ体よりも活性エナンチオマーに対してより強力であった。I C<sub>50</sub> 値は、細胞株および T M Z ステータスにかかわらず、0.065  $\mu$ M 未満であった (表 2 参照)。

30

40

50



【 0 2 1 6 】

【表 8】

表 2:TMZ、化合物 2 または化合物 2 ユートマーによる処理後の U87 および D54TMZ 抵抗性および感受性サブクロンの細胞生存性\*

化合物	TMZ (SRB)	化合物 2 (SRB)	化合物 2 (MTT)	化合物 2 (+エナンチオマー) (MTT)
U87-感受性	609.12	0.106	0.329	0.037
U87-抵抗性	1828.51	0.128	0.358	0.041
D54-感受性	630.99	0.090	0.271	0.065
D54-抵抗性	2755.76	0.092	0.215	0.065

\*処理後 72 時間での細胞生存性(IC<sub>50</sub>)を、SRB または MTT によって測定した(明示されている通り)。IC<sub>50</sub>は単位 μM。

【 0 2 1 7 】

化合物 9 のユートマー (+エナンチオマー) の抗増殖活性も査定し、U 8 7 および D 5 4 両方の T M Z 抵抗性および感受性サブクロンに対して等効力であり、化合物 2 のユートマーと同様であることが分かり、I C <sub>5 0</sub> 値は、細胞株および T M Z ステータスにかかわらず、0 . 0 6 5 μ 未満であった。

【 0 2 1 8 】

化合物 9 および 3 6 のユートマーの有効性も小児神経芽細胞腫細胞株に対して試験した。I C <sub>5 0</sub> 値は、化合物 9 ユートマーについては 0 . 0 2 0 μ ~ 0 . 0 8 8 μ 、化合物 3 6 ユートマーについては 0 . 2 4 3 μ ~ 0 . 6 9 8 μ の範囲であった(表 3 参照)。もう 2 つの小児神経がんを、化合物 9 のユートマーに対する感受性について査定した。I n v i t r o 研究は、D I P G 細胞株に対する低マイクロモル~サブマイクロモル有効性、および髄芽腫細胞株に対するナノモル有効性も示した (D 2 8 3 L = 0 . 0 9 7 μ ; 5 4 7 L = 0 . 0 6 3 μ M ; および D 4 2 5 L = 0 . 1 0 1 μ )。G B M 細胞株および P D X 培養物を使用するこれまでの研究と一緒にして、これらの結果は、化合物 9 が、主要な小児期がんを包含する広範な神経がんに対して相当な効力を有することを示唆している。

【 0 2 1 9 】

【表 9】

表 3:神経芽細胞腫に対する化合物 9 および 36 ユートマーの細胞毒性\*

細胞株	P53 ステータス	nMYC ステータス	Cpd 9 (+エナンチオマー) IC <sub>50</sub> (μm)	Cpd 36 (+エナンチオマー) IC <sub>50</sub> (μm)
CHLA-20	野生型	増幅されていない	0.061	0.243
CEP-134	野生型	増幅されている	0.020	0.698
CHLA-90	突然変異体	増幅されていない	0.088	0.336
SK-N-Be(2)	突然変異体	増幅されている	0.064	0.308

\*細胞生存性は 72 時間後に査定した

【 0 2 2 0 】

卵巣がん幹細胞の増殖を阻害する化合物 1 ~ 1 4 の能力は、患者由来の外植片から確立された。D r G i l M o r (Yale University) の実験室は、2 種類の上皮卵巣がん細胞を同定し、I 型は、化学療法抵抗性の C D 4 4 + v e 上皮卵巣がん (EOC) 細胞であ

り、I I型は化学療法感受性のCD44-ve EOC細胞である。卵巣がん幹細胞は前述した通りに調製した(Aiveroら、2009)。細胞増殖は、Incucyte Kinetic イメージングシステムを使用して査定した。化合物の細胞毒性効果は、CellTox (商標) (Promega、カタログ番号: G8731) を使用するCellPlayer細胞毒性アッセイを使用して同時に査定した。単層細胞をトリプシン処理し、96ウェルプレート中で平板培養した。24時間後、細胞が付着したら、10% FBSを加えたRPMI中に処理を分注した。使用した薬物濃度は、0.001、0.01、0.1、1および10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。試験化合物を添加した後、適切な希釈のCellTox (商標) 試薬(1:1000)を各ウェルに添加した。培養プレートを直ちにIncucyteシステムに入れ、Incucyte機器で「蛍光および位相差」オプションを使用して2時間毎に撮像した。成長曲線は、増殖速度を決定するために細胞数の代理として統合コンフルエンスアルゴリズムを使用し、細胞コンフルエンスの尺度として算出した。次いで、経時的なCsttTox Count/ $\text{mm}^2$ のプロットから算出した濃度曲線下面積を使用して、 $\text{IC}_{50}$ を算出した。2連の実験において、化合物2は、OCSC-1およびOCSC-2について0.01~0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間の濃度で卵巣がん幹細胞の増殖を遅滞させる際に最も強力であることが分かった。化合物6、9および13も、0.1~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間の濃度でOCSC-2細胞の増殖を阻害する際に強力であった(表4)。化合物2は、対数倍高い濃度(0.1~1  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )のF2細胞に対しても同様の効果を引き出した。査定した場合、すべての他の類似体は、1~10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗増殖活性を呈した(表4参照)。

【0221】

【表10】

**表 4:卵巣がん幹細胞に対する一連の化合物の抗がん効果**

化合物	IC <sub>50</sub> 範囲( $\mu\text{M}$ )		
	OCSC1	OCSC2	F2
1	1~10	1~10	NT
2	0.1~0.01	0.1~0.01	0.1~1
3	>10	1~10	NT
4	1~10	1~10	NT
5	NT	1~10	NT
6	NT	0.1~1	NT
7	NT	>10	NT
8	NT	1~10	NT
9	NT	0.1~1	NT
10	NT	1~10	NT
11	NT	1~10	NT
12	NT	>10	NT
13	NT	0.1~1	NT
14	NT	>10	NT

NT=試験せず

【0222】

より多数の濃度を用いた Incucyte コンフルエンス研究を使用する確認研究は、化合物 2 が、OCS C2 に対して  $0.052 \mu\text{g}/\text{ml}$  の  $\text{IC}_{50}$  を有することを実証した。この観察は、Cytotox グリーン、死滅細胞の損なわれた膜完全性を活用する染料試薬を使用してさらに裏付けられ、膜を横断して DNA と結合することができる試薬は、それにより、定量化することができる蛍光シグナルを放出する。CellTox グリーンを使用した化合物 2 についての  $\text{IC}_{50}$  は、 $0.051 \mu\text{g}/\text{ml}$  であった。これらのデータは、2 つの異なる方法論によって査定した際に、化合物 2 が高活性抗がん化合物であることを実証するものである。また、 $0.12 \text{ g}/\text{ml}$  の  $\text{IC}_{50}$  値が化合物 9 および 13 について発生した (図 3 および 4 参照)。

【0223】

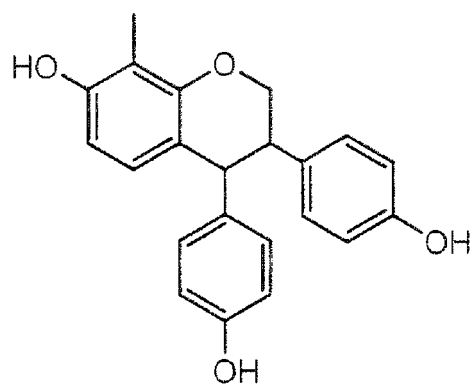
黒色腫、非小細胞肺癌、結腸直腸がん、乳がん (エストロゲン (Estrogen) 受容体陰性 (ER-ve、TNBC-ER-ve、プロゲステロン受容体陰性および EGFR 増幅に対して陰性)、前立腺がん、肝臓がん、卵巣がん、膵臓がんおよび脳がんを代表する、がん細胞の増殖を阻害する選択された化合物の能力を研究した。用いられた細胞株のそれぞれについて細胞成長アッセイから算出された通りの所定数の細胞を、それらのそれぞれの培養培地に (ATCC 培養パラメーターを使用して <http://www.atcc.org>) 播種し、96 ウェル培養プレート中、37 °C および 5%  $\text{CO}_2$  で 24 時間培養した。付着したら、次いで、各細胞株を種々の濃度の各それぞれの類似体 (30、3、0.3 および  $0.03 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) に曝露し、さらに 72 時間培養し、セルタイター発光試薬 ( $100 \mu\text{l}/\text{ウェル}$ ) にさらに 30 分間曝露した)。エンビジョンマルチレベルリーダーを使用して発光を捕捉し、各類似体濃度についてのデータを対照と比較した。対照対濃度のパーセントの半対数プロットを準備し、線形回帰分析を使用して、 $\text{IC}_{50}$  を決定した。データを表 5 および 6 に提示する。表 6 において、化合物比較 1、比較 2 および比較 3 は、下記の構造を有する比較化合物である：

【0224】

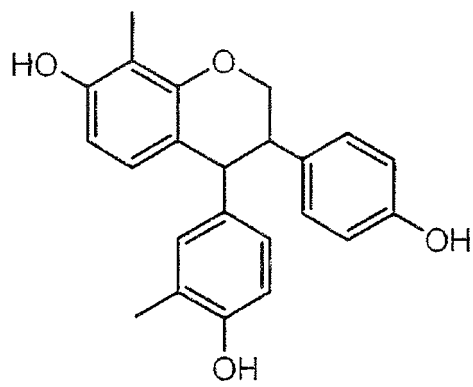
10

20

【化 2 4】

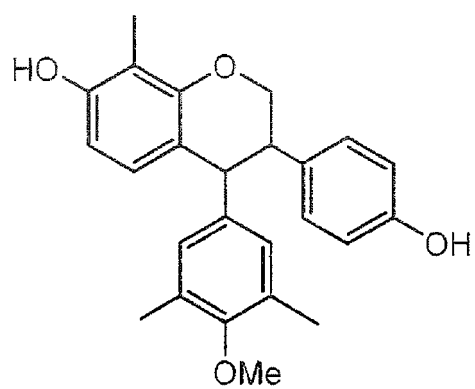


比較1



比較2

10



比較3

20

【 0 2 2 5】

30

【表 1 1】

表 5: 広範な体細胞がん細胞の増殖を遅滞させる能力についての一連の化合物の査定

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)							
	結腸直腸	黒色腫	前立腺		乳房		肺 (NSCLC)	肝臓
	HT-29	SK-Mer-28	PC3	DU145	MCF-7	MDA-MB-231	A549	HepG2
1	11	>30	>30	>30	>30	13.7	>30	>30
2	8.2	1.4	1.49	0.08	13.6	0.8	0.04	1.9
3	7.5	>30	>30	15.1	26.7	7.5	11.8	>30
4	4.1	>30	>30	4.5	>30	9.9	6.9	>30
5	6.6	>30	>30	>30	>30	21.8	8.4	>30
6	8.4	>30	0.5	0.8	>30	1.7	0.7	2
7	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
8	4.3	>30	27	9.4	>30	>30	25.3	>30
9	6.5	2.7	0.12	0.13	>30	0.13	0.13	3.7
10	8.4	>30	6.2	25.2	>30	29.9	8.3	26.9
11	5	>30	1.4	3.1	>30	3.4	9.6	5.6
12	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
13	11.1	>30	0.8	1.5	>30	3	2.3	9.6
14	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30	>30
16	2.65	16.14	2.22	2.78	5.6	9.80	5.45	5.29
18	12.70	6.43	2.12	1.59	6.2	7.28	5.54	1.14
19	2.34	2.30	0.34	0.21	0.3	8.62	4.84	0.32
20	3.25	0.96	0.85	0.26	1.0	8.5	4.21	0.19
21	3.02	0.7	0.42	0.64	0.6	5.67	2.66	0.35
22	2.42	1.22	0.62	0.45	1.6	12.6	8.87	0.67
24	>30	>30	0.2	0.3	>30	4.4	2.06	>30
32	3.56	2.06	1.42	0.95	2.2	25.29	11.77	1.21
33	2.38	0.43	0.34	0.39	0.5	5.29	3.71	0.1
34	2.07	1.38	1.07	0.63	1.5	3.77	1.7	0.47
35	5.79	2.37	1.03	0.77	4.2	9.89	4.25	1.06
36	NT	0.16	0.18	NT	NT	0.2	0.24	NT
37	NT	0.21	0.53	0.44	NT	0.92	0.4	NT
38	NT	>30	1.40	5.51	NT	23.12	2.60	NT
39	NT	0.52	0.73	0.49	NT	1.43	0.8	NT
40	NT	>30	1.31	3.02	NT	14.11	1.91	NT

NT=試験せず

【 0 2 2 6 】

## 【表 1 2】

表 6:広範な体細胞がん細胞の増殖を遅滞させる能力についての一連の化合物の査定

化合物	IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M)					
	膵臓	脳		卵巣		
	MiaPaCa-2	U87-MG	A172	OVCAR-3	A2780	SK-OV-3
2	0.05	0.05	0.127	0.063	0.06	0.106
6	NT	0.478	0.193	0.063	NT	0.193
9	0.06	0.05	0.16	0.058	0.09	0.142
13	NT	0.513	0.388	0.171	NT	0.621
36	0.17	0.22	NT	NT	0.14	NT
37	0.52	0.38	NT	NT	0.32	NT
39	0.58	0.49	NT	NT	0.61	NT
比較 1	0.89	0.25	NT	NT	0.21	NT
比較 2	0.59	0.23	NT	NT	0.37	NT
比較 3	>3	>3	NT	NT	>3	NT

NT=試験せず

## 【0 2 2 7】

データは、化合物 2 が、NSCLC (A549)、TNBC (MDA-MB-231) および前立腺がん (DU-145) を代表する細胞株に対して、強力な抗増殖活性 (IC<sub>50</sub> 1  $\mu$ ) を呈したことを実証するものである。化合物 2 は、肝臓がん細胞 (HepG2) に対して適度に活性であった (IC<sub>50</sub> = 1.9  $\mu$ )。

## 【0 2 2 8】

化合物 6 および 9 はまた、DU-145 に対してのみ活性であった化合物 2 とは違い、NSCLC (A549)、両方の前立腺がん細胞株 (PC3 および DU-145) に対して強力な活性 (IC<sub>50</sub> 1  $\mu$ ) を呈した。化合物 6 および 9 はまた、MDA-MB-231 (IC<sub>50</sub> < 2  $\mu$ ) および HepG2 (IC<sub>50</sub> < 4  $\mu$ ) に対して適度に活性であった

## 【0 2 2 9】

同じ方法論を使用して、化合物 2 のラセミ体およびそのエナンチオマーを A172 膠芽細胞腫および OVCAR-3 卵巣がん細胞株に対して査定した。上記の GBM 外植片研究において観察された通り、化合物 2 のユートマーは、ラセミ体と比較した場合、両方の細胞株に対して少なくとも 2 倍活性であった (図 5 参照)。ジストマーは、ラセミ体と比較して 5 倍超低い活性であった (図示せず)。

## 【0 2 3 0】

治療後の腫瘍内の残留がん前駆細胞が腫瘍再発生 (relapse) の原因になるという概念を考慮すると、生存を延長するための重大な治療戦略は、再発生に至らせる腫瘍前駆細胞を根絶することである。In vitro 研究は、薬物圧力が除去された時点で化合物 2 が OCS 増殖を阻害することができるか否かを決定するために行った。OCS-2 細胞を、化合物 2 0.1、1 および 10  $\mu$ g/ml で 24 時間処理し、培養培地で洗浄し、標準的なインキュベーション条件下でさらに 50 時間回復させた。培養プレートを直ちに Incucyte システムに入れ、2 時間毎に撮像した。成長曲線は、増殖速度を決定するために細胞数の代理として統合コンフルエンスアルゴリズムを使用し、細胞コンフルエンスの尺度として算出した。

## 【0231】

ビヒクルで処理したOCSC-2細胞とは対照的に、化合物2で24時間予め処理した細胞は、薬物のない培地中でさらに48時間の培養後、対数成長に入ることができなかった(図6参照)。形態学的に、これらの細胞は丸く見え、細胞が24時間の曝露からモはや生存できないことを示唆するアポトーシス小体を有していた(図7参照)。

## 【0232】

## 実施例3 - 細胞研究

GFP標識OCSC2およびmCherry標識OCC2細胞は、細胞に蛍光タンパク質を発現しているレンチウイルスを感染させることによって確立した(Craveiroら、2013)。GFP+OCSC2およびmCherry+OCC2の共培養物を、化合物2 1 μg/mlで48時間処理し、もう72時間回復させた。蛍光顕微鏡法によって蛍光を決定した。化合物2は、GFP標識OCSC2幹細胞数を著しく低減させ、mCherry標識OCC2細胞を集めて培養表面を持ち上げさせた(図8参照)。これらのデータは、化合物2が、卵巣がん幹細胞および卵巣がん体細胞両方の増殖を中断させることを示している。

## 【0233】

卵巣がん幹細胞球状物は、自己複製能を持つ細胞のために選択された特殊な条件下で成長した培養物から取得した(Alveroら、2009)。簡潔に述べると、CD44+細胞を、付着を防止するために持続回転しているガラス管からなる懸濁システム内でインキュベートした。これらの細胞は48時間でクラスターを、4日間で小型の球状物を形成した。次いで、球状物を0.1および化合物2 1 μg/mlに曝露し、24時間後、顕微鏡的に調査した。化合物2 0.1 μg/mlに24時間曝露後、卵巣がん球状物基礎構造が崩壊し始めた。化合物2 1 μg/mlでは、球状物構造は、ほぼ完全に破壊された。これらのデータは、化合物2が球状物に浸透してその基礎構造を破壊することができる(図9を参照)ことを実証し、化合物が腫瘍ミクロ環境に入ることができるはずであることを示唆するものである。

## 【0234】

## 参考文献

Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Holmberg, J. C., Sumi, N. J., Pizzonia, J., Griffin, B., Gill, S. K., Siyasi, D-A., Azodi, M., Rutherford, T., Alvero, A. B., or, G. (2013). "Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment" *Cancer Medicine*, 2(6), 751 -762.  
Alvero A. B., Chen R, Fu H. H., Montagna M., Schwartz P. E., Rutherford T., Siyasi D. A., Steffensen K. D., Waldstrom M., Visintin I., Mor G. (2009) "Molecular phenotyping of human ovarian cancer stem cells unravels the mechanisms for repair and chemoresistance" *Cell Cycle*. 2009 Jan 1 ;8(1): 158-66.

## 【0235】

## 実施例4 - 薬物動態試験

化合物2、6、9、13の薬物動態挙動の研究を実施した。結果は、化合物が送達されて、有効性の薬学的領域が提案されている血漿濃度を達成できることを実証するものであった。

## 【0236】

研究は、第1相、すべての化合物が30% Captisol (登録商標) 溶液に可溶性であり、i.v送達に好適な均質な混合物を形成することを確実にするプレフォーミュレーション研究を含んでいた。若干数のLC-MS方法を開発し、各被験物質が血漿マトリックスから定量化され得ること、および被験物質のいずれの間にも干渉がないことを確実にするために部分的に検証した。第2相は、スブラグ・ドーリー系ラットを3日間順化させた後、4つの化合物のカセットドーズを、それぞれ1 mg/kgの最終濃度で尾静脈に注射する、生存中研究を含んでいた。合計3匹のラットを研究において使用し、5分、

30分、1時間、2時間、4時間、6時間および8時間で、抗凝固剤チューブを用いて血液採取した。研究の第3相は、被験物質の生物分析であった。血液試料を、1200rpmで10分間、4にて遠心分離した。RBCおよび血漿が分離された後、血漿を処理してLC-MSに注入するまで-80で貯蔵した。個々のラットからの試料を、3匹のラット由来のデータの平均から発生したPKプロファイルを持つ個々の試料として処理した。結果を図10に示す。

#### 【0237】

##### 実施例5 - *in vivo* 有効性

先述したU87側腹モデルを使用して、化合物9のユートマー100mg/kgの毎日の坐剤送達は、強い抗腫瘍効果を引き出した。結果を図11に示す。複数の比較のためのシダックの補正を伴う二元ANOVAは、治療開始後わずか7日までに腫瘍サイズが有意に小さくなり、これが12日目まで継続することを示した（最終時点を査定した）。腫瘍成長速度も化合物9のユートマーによって有意に低減した。終点における腫瘍重量は、化合物9のユートマーにより、Captisol（登録商標）対照と比較して有意に低減した（対応のないt検定、 $P = 0.0036$ ）。処置群および対照群における最終マウス重量は有意に異なっていたが、元は7匹であった処置群のうち3匹のマウスが死亡した（死亡したすべての動物は、動物重量範囲の下位四分位内であった）。これらのマウスは、腫瘍成長の有意な低減も示したが、一貫性を保つために、これらの動物からのデータを、提示されているすべてのデータからおよび統計的分析から除去した。これまでの投薬スケジュールと同様に、毒性の明白な臨床兆候（すなわち、立毛、病的状態、下痢）は見られなかった。死因を同定するために病理組織学的分析が進行中である。血球数は正常であった。

#### 【0238】

##### 実施例6 - *In vivo* 有効性

化合物2の*in vivo* 有効性を査定するために使用される卵巣がん動物モデルは、無胸腺マウスへの $7 \times 10^6$  mCherry-CD44+卵巣がん幹細胞の腹腔内注射からなる。このモデルにおいて、腫瘍形成は、ヒト卵巣がんの形態学を複製して、CD44+およびCD44-OCの両方を含む播種性腫瘍を生じさせ、注射されたがん幹細胞が異種腫瘍を形成できることを裏付けている。このげっ歯類モデルにおいて、腫瘍進行は、腫瘍が、卵巣、腸間膜、腹膜、横隔膜、肝臓、脾臓および脾臓において見られる、播種性癌腫症を特徴とする。このモデルは、卵巣がんの臨床プロファイルも模倣しており、パクリタキセルまたはシスプラチンへの部分奏効、続いて、再発および元の療法に対する抵抗性を特徴とする。腫瘍進行は、Bruker蛍光/X線イメージングシステムVivoFXシステム（Bruker Corp., Billerica, MA）を使用する寿命イメージングによってモニターする（Craveiroら、2013）。

#### 【0239】

20%Captisol（登録商標）で処理した対照動物と比較して、シクロデキストリン中に配合しipスケジュールで毎日投薬した化合物2のユートマーは、腫瘍増殖速度（図12A）および末端腫瘍組織量（図12B）において著しい用量依存的低減を引き出した。本発明者らは、化合物2を50mg/kgおよび100mg/kgで投薬した動物が、対照と比較してそれぞれ腫瘍組織量における65%および80%超の低減を有していた場合に、濃度依存性応答を観察した。

#### 【0240】

##### 参考文献

Craveiro, V., Yang-Hartwich, Y., Holmberg, J. C., Suml, N. J., Pizzonia, J., Grffin, EL, Gill, S. K., Sias, D-A., Azodi, M., Rutherford, T., Alvero, A., B., Mor, G. (2013). "Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment" Cancer Medicine. 2(6), 751 -762.

#### 【0241】

本明細書におけるあらゆる参考文献の引用は、そのような参考文献を本出願の先行技術

10

20

30

40

50



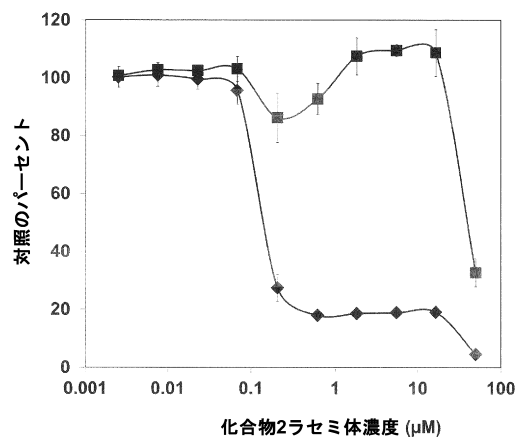
として利用可能であるということの承認として解釈すべきではない。さらに、本明細書におけるあらゆる先行刊行物（またはそれから派生した情報）への、または公知であるあらゆる事柄への言及は、先行刊行物（またはそれから派生した情報）または公知の事柄が、本明細書が関する試みの分野において共通一般知識の一部を形成することの、肯定もしくは承認またはいかなる形態の示唆としても受け取られず、受け取られるべきではない。

【 0 2 4 2 】

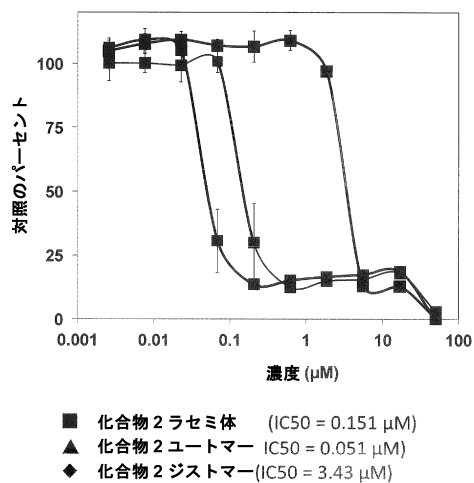
当業者ならば、本明細書において記述されている発明は、具体的に記述されているもの以外の変形形態および修正形態を受け入れる余地があることが分かるであろう。本発明は、そのような変形形態および修正形態をすべて包含することを理解されたい。本発明は、本明細書において個々にまたは総称的に言及されているまたは明示されている工程、特色、組成物および化合物のすべて、ならびにこの工程、特色、組成物および化合物の任意の2つ以上のありとあらゆる組合せも包含する。

10

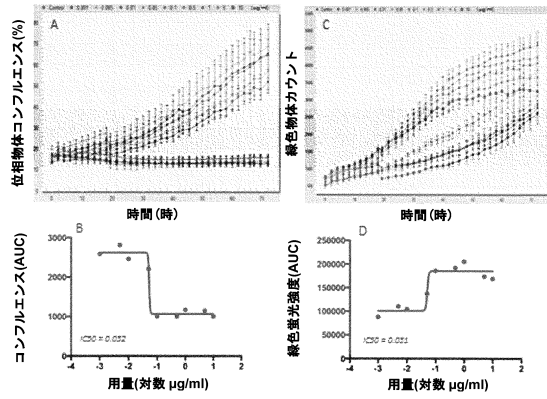
【 図 1 】



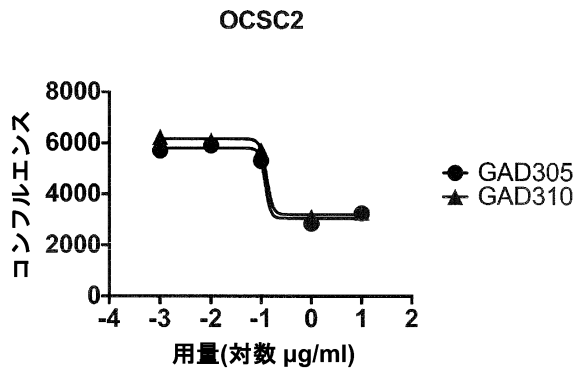
【 図 2 】



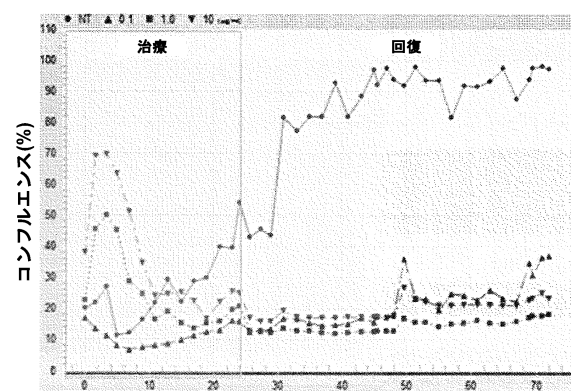
【図 3】



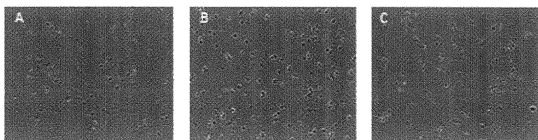
【図 4】



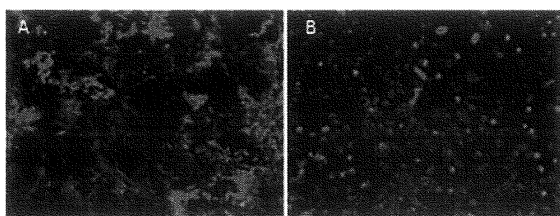
【図 6】



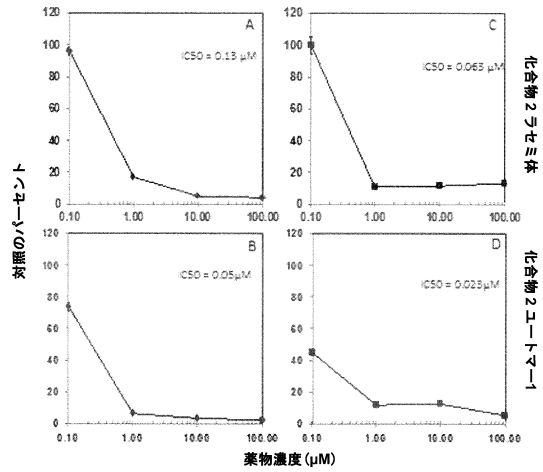
【図 7】



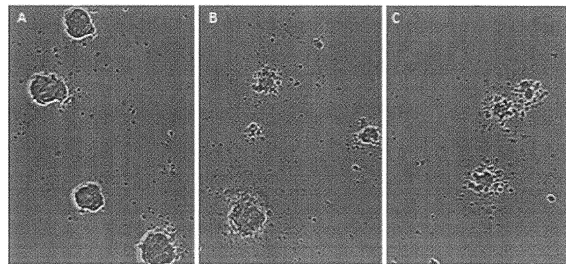
【図 8】



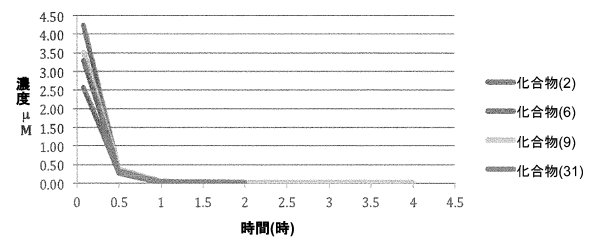
【図 5】



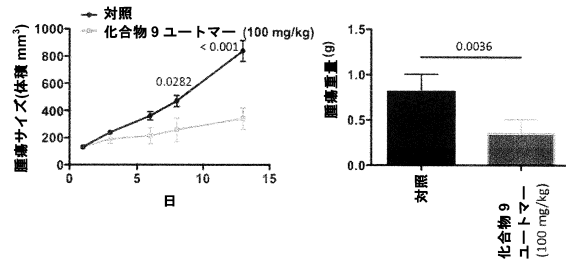
【図 9】



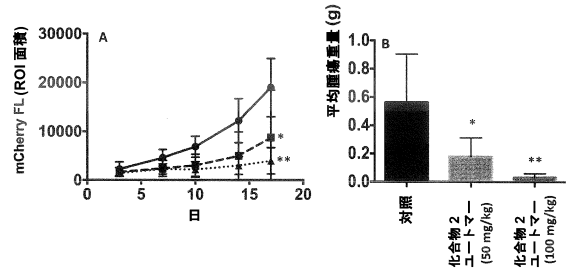
【図 10】



## 【図 1 1】



## 【図 1 2】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 B 61/00	(2006.01)	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(72)発明者 ヒートン, アンドリュー  
 アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 4 8 5 0, ニューヨーク, イサカ, ルーミス コート 1 0  
 0

(72)発明者 ブラウン, デイビット  
 オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2 1 1 3, ノース ライド, パシー アベニュー 3 1

(72)発明者 ケリー, グラハム  
 オーストラリア国, ニュー サウス ウェールズ 2 0 7 6, ワールンガ, パウンダリー ロード 6 6

審査官 吉 澤 英一

(56)参考文献 特表2013-541563(JP, A)  
 米国特許出願公開第2012/0251630(US, A1)  
 特表2007-525485(JP, A)  
 特開2006-096734(JP, A)  
 特表2001-502705(JP, A)  
 特表2008-513376(JP, A)  
 国際公開第2013/026942(WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
 C 0 7 D  
 A 6 1 K  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )