

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-532128

(P2023-532128A)

(43)公表日 令和5年7月26日(2023.7.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全46頁)		

(21)出願番号	特願2022-581398(P2022-581398)	(71)出願人	518148685
(86)(22)出願日	令和3年7月1日(2021.7.1)		ザ トラスティーズ オブ プリンストン
(85)翻訳文提出日	令和5年2月16日(2023.2.16)		ユニバーシティ
(86)国際出願番号	PCT/US2021/040171		アメリカ合衆国 0 8 5 4 4 ニュージャ
(87)国際公開番号	WO2022/006447		ージー州 プリンストン ワン ナッソー
(87)国際公開日	令和4年1月6日(2022.1.6)		ホール
(31)優先権主張番号	63/047,612	(74)代理人	100083806
(32)優先日	令和2年7月2日(2020.7.2)		弁理士 三好 秀和
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100111235
			弁理士 原 裕子
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR, GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100195257
			弁理士 大淵 一志
		(72)発明者	ギタイ、ゼメル
			アメリカ合衆国 0 8 5 4 4 - 1 0 1 4
			ニュージャージー州 プリンストン ワシ 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 抗がん作用を有する化合物

(57)【要約】

一側面において、がんの治療用の化合物および関連する医薬組成物が記載される。いくつかの実施形態において、例えば、医薬組成物は、抗がん活性を示すのに十分な量の式(I)の化合物を含む。

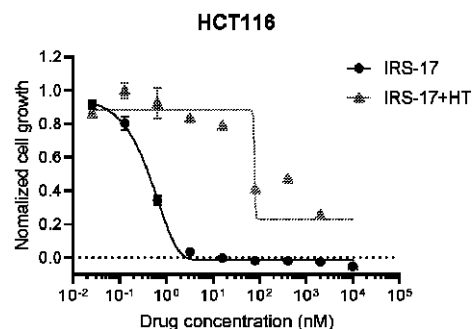


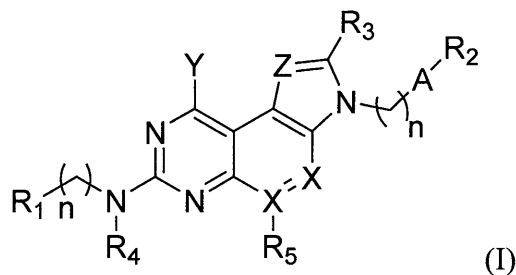
FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物および／またはその塩を含む医薬組成物であって、

【化 1】



10

式中、

R₁、R₃、R₄およびR₅は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、イミン、シアノイミン、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、酸、ハロ、および尿素からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミドおよびスルホンアミドは、任意で(C₁~C₁₀)-アルキル、(C₁~C₁₀)-アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アミド、スルホンアミド、尿素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、C(O)OR₆およびC(O)R₇からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、R₆は水素、アルキルおよびアルケニルからなる群から選択され、R₇は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびNR₈R₉からなる群から選択され、R₈およびR₉は独立に水素、アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から独立して選択され；

20

R₂は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アルケニル、アルキルニレンアルキル、アルキニレン-シクロアルキル、アルキニレン-ヘテロシクロアルキル、アルキニレン-アリール、アルキニレン-ヘテロアリール、アルキニレンアミン、アルキニレン-保護アミン、アルキニレン-アルキルシラン、フルオロアルキル、フルオロ、ブromo、B(OH)₂、ニトロ、シアノ、およびアルコキシからなる群から選択され；

30

Aは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され；

XおよびZは、独立に、C、N、O、S、SO₂、およびNR₁₀R₁₁からなる群から選択され、R₁₀およびR₁₁は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、およびC(O)R₁₂からなる群から選択され、R₁₂は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここでR₁₀およびR₁₁は任意で環構造を形成してもよく；

40

Yは、OH、アルコキシ、およびNR₁₃R₁₄からなる群から選択され、R₁₃およびR₁₄は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、およびC(O)R₁₅からなる群から選択され、R₁₅は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、R₁₃およびR₁₄は任意で環構造を形成してもよく、ここでアリール、ヘテロアリール、アルキレンアリール、およびアルキレンヘテロアリールは任意でアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、およびアルキニレン-アルキルシランからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく；

50

nは0から5までの整数であり、

式(I)の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量で前記医薬組成物中に存在する、
医薬組成物。

【請求項2】

R₂が、アルキニル、アルキルニレン-アルキル、アルキニレン-シクロアルキル、アルキニレン-ヘテロシクロアルキル、アルキニレン-アリール、アルキニレン-ヘテロアリール、アルキニレンアミン、アルキニレン保護アミン、およびアルキニレン-アルキルシランからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R₂が、アルキニル、アルケニル、およびアルキルニレンアルキルからなる群から選択される、請求項1に記載の医薬組成物。

10

【請求項4】

R₁およびR₄が、独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

YがNR₁₂R₁₃であり、R₁₂およびR₁₃は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項6】

XおよびZが独立にCおよびNから選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

20

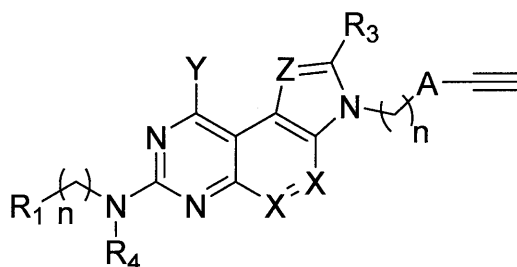
【請求項7】

R₃が、水素およびアルキルからなる群から選択される、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項8】

式(I)の化合物が、

【化2】



30

である、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項9】

XおよびZが、CおよびNからなる群から選択され、R₁、R₃およびR₄は独立に水素、アルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルからなる群から選択される、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

式(I)の化合物および／またはその塩が、0.01 nM～1 μMの量で存在する、請求項2に記載の医薬組成物。

40

【請求項11】

式(I)の化合物および／またはその塩が、0.1 nM～500 nMの量で存在する、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項12】

式(I)の化合物が、がん細胞におけるプリンおよび／またはチミンの生合成を阻害する、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項13】

前記がん細胞が膵がん細胞である、請求項12に記載の医薬組成物。

50

【請求項 14】

式(I)の化合物が、還元型葉酸キャリアを下方調節するがん細胞に対して、ペメトレキセドまたはメトトレキサートと比較してより高い効力を示す、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

式(I)の化合物が、結腸直腸腫瘍の増殖を阻害する、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

1つ以上のアジュバントまたは追加の化学療法剤をさらに含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

がん組織を有する患者に、請求項1に記載の医薬組成物を投与することを含む、がんの治療方法。

【請求項 18】

前記がん組織の細胞は還元型葉酸キャリアを下方調節する、請求項17に記載の方法。

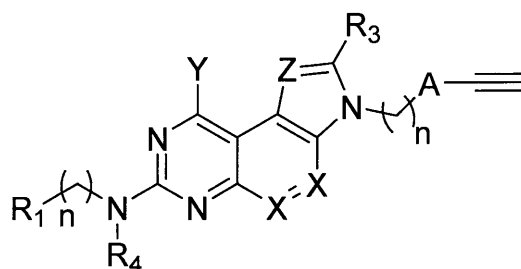
【請求項 19】

式(I)の化合物のIC50が0.1 nM未満である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

式(I)の化合物が、

【化3】



である、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のデータ

本願は、2020年7月2日に出願された米国仮特許出願第63/047,612号に対して特許協力条約第8条に基づく優先権を主張するものであり、該米国仮特許出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

政府の権利に関する声明

この発明は、国立衛生研究所(NIH)から授与されたグラント第DP1AI124669のもとで政府の支援を受けてなされた。政府は、この発明に関して一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、抗がん化合物およびその化合物に関連する作用様式に関する。

【背景技術】

【0004】

がんは、米国および世界中において年間死亡数のかなりを占めている。現在、がんの治療のために、放射線療法、化学療法、ならびに、がん組織の完全除去および細胞切除やがん緩和を含む手術など、多くの戦略が存在する。多くの場合、がんの治療戦略には、手術や化学療法などの補助療法が含まれる。例えば、細胞切除術では、術後に残った異常組織が化学療法で処置され得る。

【0005】

がん治療は本質的に破壊的であるため、健康な非がん組織への損傷などの有害な副作用が生じることが多い。例えば、さまざまな化学療法剤の細胞毒性は、貧血、脱毛（毛髪脱落）、吐き気や嘔吐、神経の損傷（灼熱痛、しびれ感、チクチクする痛み、または電撃痛をもたらす）を引き起こす可能性がある。化学療法はさらに免疫抑制や骨髄抑制に陥らせることがあり、それによって患者が感染症その他の疾患にかかる可能性を増加させ得る。

【0006】

ナノ粒子組成物を利用した低体温性技術などの代替的戦略も開発されている。ナノ粒子療法には、深部の腫瘍組織を治療できないことや、リンパ系のさまざまな領域に集まるナノ粒子のネガティブな免疫反応を含め、いくつかの欠点がある。したがって、ナノモラー濃度で効果的となり得る新しいがん治療が必要とされる。

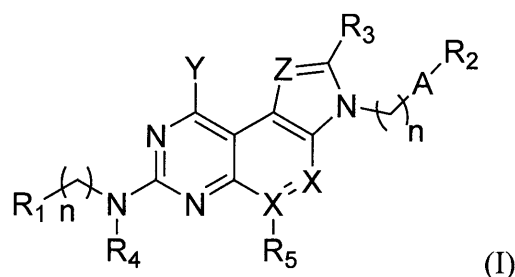
10

【発明の概要】

【0007】

一側面において、がんの治療用の化合物および関連する医薬組成物が本明細書に記載される。いくつかの実施形態において、例えば、医薬組成物は、下記式 (I) の化合物および／またはその塩を含み、

【化1】



(I)

20

式中、

R_1 、 R_3 、 R_4 および R_5 は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、イミン、シアノイミン、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、酸、ハロ、および尿素からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミドおよびスルホンアミドは、任意で、 (C_1-C_{10}) -アルキル、 (C_1-C_{10}) -アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アミド、スルホンアミド、尿素、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C(O)OR_6$ および $C(O)R_7$ からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、 R_6 は水素、アルキルおよびアルケニルからなる群から選択され、 R_7 は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび NR_8R_9 からなる群から選択され、 R_8 および R_9 は独立に水素、アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

30

40

R_2 は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルキニル、アルケニル、アルキレンアルキル、アルキニレン-シクロアルキル、アルキニレン-ヘテロシクロアルキル、アルキニレン-アリール、アルキニレン-ヘテロアリール、アルキニレンアミン、アルキニレン-保護アミン、アルキニレン-アルキルシラン、フルオロアルキル、フルオロ、プロモ、 $B(OH)_2$ 、ニトロ、シアノ、およびアルコキシからなる群から選択され、

Aは、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

XおよびZは、独立に、C、N、O、S、 SO_2 、および $NR_{10}R_{11}$ からなる群から選択され、ここで R_{10} および R_{11} は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド

50

、尿素、およびC(O)R₁₂からなる群から選択され、R₁₂は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、R₁₀およびR₁₁は任意で環構造を形成してもよく、

Yは、OH、アルコキシ、およびNR₁₃R₁₄からなる群から選択され、ここでR₁₃およびR₁₄は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、およびC(O)R₁₅からなる群から選択され、R₁₅は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、R₁₃およびR₁₄は任意で環構造を形成してもよく、ここでアリール、ヘテロアリール、アルキレンアリールおよびアルキレンヘテロアリールは、任意で、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロ、およびアルキニレン-アルキルシランからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、

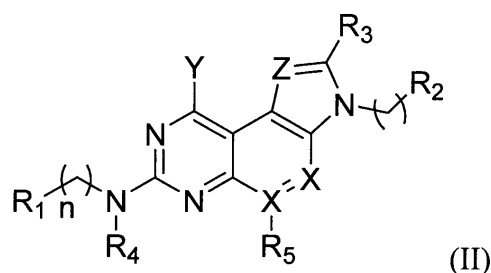
nは0から5までの整数であり、

式(I)の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量において医薬組成物中に存在する。

【0008】

いくつかの実施形態において、医薬組成物は、式(II)の化合物および／またはその塩を含み、

【化2】



式中、R₁、R₃、R₄およびR₅は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、酸、ハロ、および尿素からなる群から選択され、ここで、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルキレンアリール、アルキレンヘテロアリール、アミドおよびスルホンアミドは、任意で、(C₁-C₁₀)-アルキル、(C₁-C₁₀)-アルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アルコキシ、アミド、スルホンアミド、尿素、ハロ、ヒドロキシ、C(O)OR₆およびC(O)R₇からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、R₆は水素、アルキルおよびアルケニルからなる群から選択され、R₇は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびNR₈R₉からなる群から選択され、R₈およびR₉は、独立に、水素、アルキル、アルケニル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、

R₂は、アリーレンアルキニル、ヘテロアリーレンアルキニル、アリーレンアルケニル、ヘテロアリーレンアルケニル、アルキニレンアルキル、アルキニレンシクロアルキル、アルキニレンヘテロシクロアルキル、アルキニレンアリール、アルキニレンヘテロアリール、アルケニレンアリール、アルケニレンヘテロアリール、アルキニレンアミン、アルキニレン保護アミン、およびアルキニレンアルキルシランからなる群から選択され、

XおよびZは、独立に、C、N、O、S、SO₂、およびNR₁₀R₁₁からなる群から選択され、R₁₀およびR₁₁は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、およびC(O)R₁₂からなる群から選択され、R₁₂は水素、アルキル、アルケニル、

ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 R_{10} および R_{11} は任意で環構造を形成してもよく、

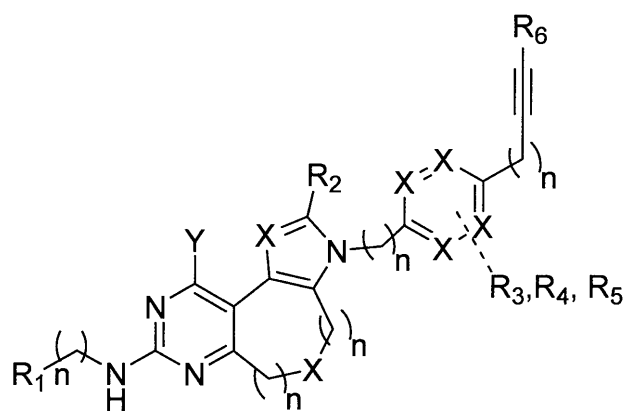
Yは、OHおよび $NR_{12}R_{13}$ からなる群から選択され、 R_{13} および R_{14} は、独立に、水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素および $C(O)R_{15}$ からなる群から選択され、 R_{15} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、 R_{13} および R_{14} は任意で環構造を形成してもよく、 n は0から5までの整数であり、

式(II)の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量において医薬組成物中に存在する。

【0009】

別の側面では、医薬組成物は、式(III)の化合物および／またはその塩を含み、

【化3】



(III)

式中、 $R_1 \sim R_6$ は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、ハロ、尿素、および $-C(O)OR_7$ からなる群から選択され、 R_7 は水素およびアルキルからなる群から選択され、各Xは独立にC、N、O、S、 SO_2 、 NR_8R_9 からなる群から選択され、ここで R_8 および R_9 は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{10}$ からなる群から選択され、 R_{10} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 R_8 および R_9 は任意で環構造を形成してもよく、Yは、OHおよび $NR_{11}R_{12}$ からなる群から選択され、 R_{11} および R_{12} は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素および $C(O)R_{13}$ からなる群から選択され、ここで R_{13} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、 R_{11} および R_{12} は任意で環構造を形成してもよく、 n は0から5までの整数であり、

式(III)の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量において該医薬組成物中に存在する。

【0010】

別の側面では、医薬組成物は、式(IV)の化合物および／またはその塩を含み、

10

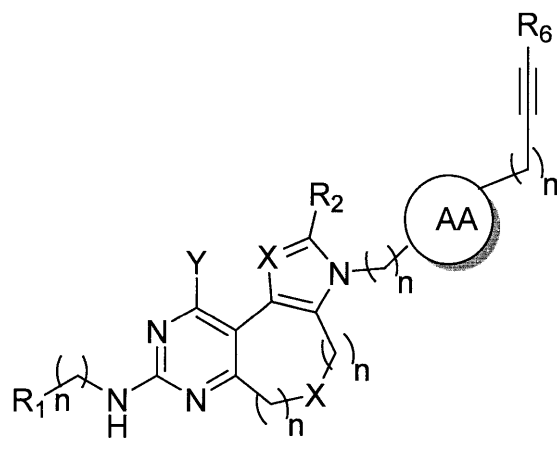
20

30

40

50

【化 4】



(IV)

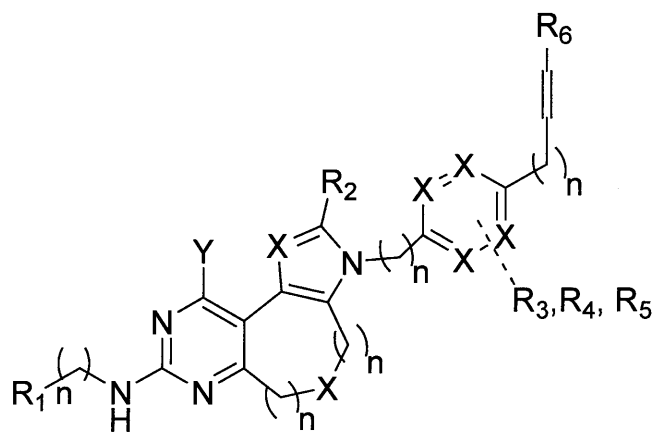
式中、 $R_1 \sim R_6$ は独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、ハロ、尿素、および $-C(O)OR_7$ からなる群から選択され、 R_7 は水素およびアルキルからなる群から選択され、各 X は独立に C 、 N 、 O 、 S 、 SO_2 、および NR_8R_9 からなる群から選択され、 R_8 および R_9 は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{10}$ からなる群から選択され、 R_{10} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_8 および R_9 は任意で環構造を形成していてもよく； Y は、 OH および $NR_{11}R_{12}$ からなる群から選択され、 R_{11} および R_{12} は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{13}$ からなる群から選択され、 R_{13} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_{11} および R_{12} は任意で環構造を形成していてもよく； AA はアリレン、ヘテロアリレン、シクロアルキレン、およびヘテロシクロアルキレンからなる群から選択され、 n は0から5までの整数であり、

式(IV)の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量で該医薬組成物中に存在する。

【 0 0 1 1 】

別の側面では、医薬組成物は式（V）の化合物および／またはその塩を含み、

【化 5】



(V)

式中、 $R_1 \sim R_6$ は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、

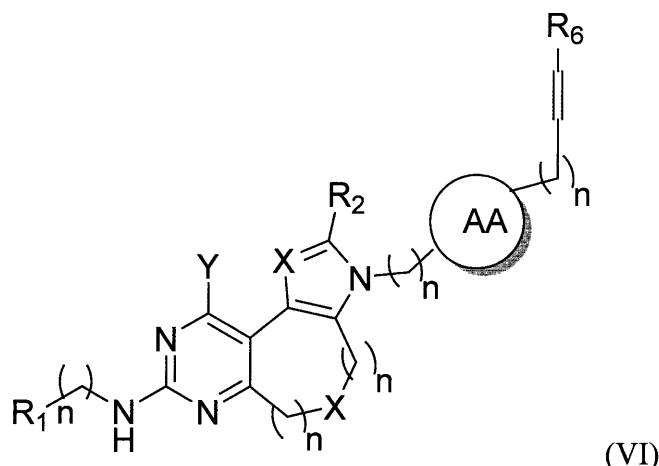
アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、ハロ、尿素、および $-C(O)OR_7$ からなる群から選択され、 R_7 は水素およびアルキルからなる群から選択され、各 X は独立に C 、 N 、 O 、 S 、 SO_2 、および NR_8R_9 からなる群から選択され、 R_8 および R_9 は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{10}$ からなる群から選択され、 R_{10} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_8 および R_9 は任意で環構造を形成していてもよく； Y は、 OH および $NR_{11}R_{12}$ からなる群から選択され、 R_{11} および R_{12} は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{13}$ からなる群から選択され、 R_{13} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_{11} および R_{12} は任意で環構造を形成していてもよく； n は 0 から 5 までの整数であり、

式 (V) の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量で該医薬組成物中に存在する。

【0012】

別の側面では、医薬組成物は、式 (VI) の化合物および／またはその塩を含み、

【化 6】



式中、 $R_1 \sim R_6$ は、独立に水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、ハロ、尿素、および $-C(O)OR_7$ からなる群から選択され、 R_7 は水素およびアルキルからなる群から選択され、各 X は独立に C 、 N 、 O 、 S 、 SO_2 、および NR_8R_9 からなる群から選択され、 R_8 および R_9 は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{10}$ からなる群から選択され、 R_{10} は、水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_8 および R_9 は任意で環構造を形成していてもよく； Y は、 OH および $NR_{11}R_{12}$ からなる群から選択され、 R_{11} および R_{12} は独立に水素、アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アルケニル、アリール、ヘテロアリール、アミド、スルホンアミド、尿素、および $C(O)R_{13}$ からなる群から選択され、 R_{13} は水素、アルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択され、ここで R_{11} および R_{12} は任意で環構造を形成していてもよく； AA は、アリレン、ヘテロアリレン、シクロアルキレン、およびヘテロシクロアルキレンからなる群から選択され、 n は 0 から 5 までの整数であり、

式 (VI) の化合物は、抗がん特性を示すのに十分な量で該医薬組成物中に存在する。

【0013】

いくつかの実施形態において、式 (I) ~ (VI) のうちの1つ以上に該当する1つ以上の化合物は、ナノモラー (nM) 濃度で抗がん特性を示す。いくつかの実施形態において、例えば、1つ以上の化合物は、0.01 nMから1 μ M超までの濃度において抗がん特性を示す。

【0014】

別の側面では、がん組織を治療する方法が本明細書に記載される。いくつかの実施形態では、方法は、治療的有効量の式I~VIの1つ以上の化合物を、がん組織を有する患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的有効量は、がん細胞の増殖および／または腫瘍の増殖を停止させる。いくつかの実施形態では、治療的有効量は、腫瘍の大きさを縮小させ得る。

10

【0015】

これらおよび他の実施形態は、以下の詳細な説明においてさらに説明される。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】図1Aおよび図1Bは、いくつかの実施形態に従って、本明細書に記載された式Iの化合物によるがん細胞増殖の阻害を示す。

【図2】図2は、いくつかの実施形態に従って、式Iの化合物からの葉酸競合を示す。

【図3】図3Aおよび3Bは、いくつかの実施形態に従って、式Iの化合物による処置にตอบสนองした経時的な腫瘍体積の変化および腫瘍倍加時間をそれぞれ示す。図3Cは、いくつかの実施形態に従って、式Iの化合物で処置された腫瘍におけるプリン合成の中間体グリンアミドリボヌクレオチド (GAR) および5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチド (AICAR) のレベルを示す。

20

【図4】図4Aおよび4Bは、いくつかの実施形態に従って、式Iの化合物による処置にตอบสนองした腫瘍体積の経時変化および腫瘍倍加時間をそれぞれ示す。

【図5】図5Aは、いくつかの実施形態に従って、式Iの化合物の投与にตอบสนองした腫瘍体積の変化を示す。図5Bは、化合物1の投与にตอบสนองした循環チミジンのプールサイズを示す。図5Cは、化合物1の投与にตอบสนองした腫瘍におけるチミジンリボヌクレオチド中間体dUMPならびにプリン中間体GARおよびAICARのレベルを示す。

【発明を実施するための形態】

【0017】

本明細書に記載される実施形態は、以下の詳細な説明と例、およびそれらの前後の記述を参照することによって、より容易に理解することができる。ただし、ここに記載される要素、装置および方法は、詳細な説明と例に提示されている特定の実施形態に限定されない。これらの実施形態は、本発明の原理を例示しているにすぎないことが認識されるべきである。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、多数の修正および適応が当業者に容易に明らかになるであろう。

30

【0018】

【定義】

本明細書において単独または組み合わせて使用される「アルキル」という用語は、任意で1つ以上の置換基で置換されてもよい直鎖または分岐鎖飽和炭化水素基を表す。例えば、アルキルはC₁~C₃₀またはC₁~C₁₈であり得る。

40

【0019】

本明細書において単独または組み合わせて使用される「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し任意で1つ以上の置換基で置換されてもよい直鎖または分岐鎖炭化水素基を表す。

【0020】

本明細書において単独または組み合わせて使用される「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し任意で1つ以上の置換基（アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アミン、および／またはアルキルシランを含むがこれらに限定されない）で置換されてもよい直鎖または分岐鎖炭化

50

水素基を表す。

【0021】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「アリール」という用語は、任意で1つ以上の環置換基で置換されてもよい芳香族単環または多環の環系を表す。

【0022】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「ヘテロアリール」という用語は、環原子のうちの1つ以上が窒素、酸素および／または硫黄などの炭素以外の元素である芳香族単環または多環の環系を表す。

【0023】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「シクロアルキル」という用語は、任意で1つ以上の環置換基で置換されてもよい非芳香族の単環または多環の環系を表す。

10

【0024】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環系中の原子のうちの1つ以上が窒素、酸素または硫黄などの炭素以外の元素（単独または組み合わせ）である、非芳香族の単環または多環の環系を表し、該環系は任意で1つ以上の環置換基で置換されてもよい。

【0025】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「ヘテロアルキル」という用語は、上記で定義されたアルキル部分であって、鎖中の1つ以上の炭素原子（例えば1つ、2つまたは3つの炭素原子）が1つまたは複数のヘテロ原子（同じであっても異なってもよい）で置き換えられているものを表し、分子の残りの部分との結合点はヘテロアルキルラジカルの炭素原子を介する。

20

【0026】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「アルコキシ」という用語は、化学部分R_O-を指し、ここでRは上記で定義されたアルキルまたはアルケニルである。

【0027】

本明細書において単独または組み合わせで使用される「ハロ」という用語は、周期表のVIIA族の元素（ハロゲン）を表す。化学環境に応じて、ハロはニュートラル状態またはアニオン状態になり得る。ハロは例えば、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを含む。

30

【0028】

〔I. がん治療用の医薬組成物〕

本明細書では様々な化合物が記述されている。上で論じられ、下記の例でさらに説明するように、化合物はいくつかの実施形態において抗癌特性を示すことができる。化合物は、上述した式I～VIのいずれか1つに該当し得る。式I～VIの化合物および／または塩（複数可）は、癌組織の増殖を防止または阻害することと合致する任意の量で個別に投与され得る。いくつかの実施形態では、1つ以上の化合物が0.001 nMから1 μM超の量または濃度で投与される。式I～VIのいずれかの化合物は、表Iから選択される量または濃度でも投与され得る。

40

【0029】

表I—式I～VIの化合物の量

【表1】

0.01 nM – 500 nM
0.1 nM – 300 nM
1 nM to 150 nM
0.1 nM to 10 μM
1 nM to 1 μm

50

【0030】

さらに、式I～VIの化合物および／または塩は、本明細書に記載される医薬組成物において、お互いと、および／または他の化学療法剤もしくはアジュバントと、組み合わせることができる。式I～VIの化合物および／または塩（複数可）はまた、任意の生理学的に適切な担体または賦形剤と組み合わせることもできる。

【0031】

本明細書に記載される医薬組成物に使用される式I～VIの化合物の量または濃度は、治療されるがんのアイデンティティおよび／または性質に依存し得る。いくつかの実施形態において、式I～VIの化合物は、還元型葉酸キャリア（RFC：reduced folate carrier）を下方調節するがん細胞株に対して適用される。これらの細胞株は、例えば、ペメトレキセドおよび／またはメトトレキサートに対して耐性であり得る。しかしながら、本明細書で示されるように、式I～VIの化合物は、ペメトレキセドおよび／またはメトトレキサートと比較して、RFCを下方調節する細胞株に対してより高い効力を示すことができる。式I～VIの化合物は、いくつかの実施形態において、プリンおよび／またはチミジン合成を妨害することによってがん細胞の増殖を阻害することができる。例えば、式I～VIの1つ以上の化合物は、膵がん細胞および／または結腸直腸がん細胞におけるプリンおよび／またはチミジン合成を妨害し得る。いくつかの実施形態において、式I～VIの化合物は、がん細胞増殖を阻害することについて0.001 nM～1 μMまたは0.1 nM～100 nMのIC50値を示すことができる。いくつかの実施形態においてIC50値は1 μM超である。

10

20

【0032】

【II. がんを治療する方法】

別の側面では、がん組織を処置する方法が本明細書に記述される。いくつかの実施形態では、方法は、治療的有効量の式I～VIの1つ以上の化合物またはその塩を、がん組織を有する患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、治療的有効量は、がん細胞の増殖および／または腫瘍の増殖を停止または阻害する。いくつかの実施形態では、治療的有効量は、腫瘍の大きさを縮小することもできる。いくつかの実施形態では、式I～VIのいずれかの化合物またはその塩は、表Iから選択される量で投与される。いくつかの実施形態では、式I～VIのいずれかの2つ以上の化合物の組み合わせが、がん性の細胞および組織を処置することに利用され得る。さらに、式I～VIの化合物は、がんの治療のために、任意のアジュバントまたは他の化学療法剤と組み合わせることができる。

30

【0033】

これらおよび他の実施形態は、以下の非限定的な実施例でさらに例示される。

【実施例】

【0034】

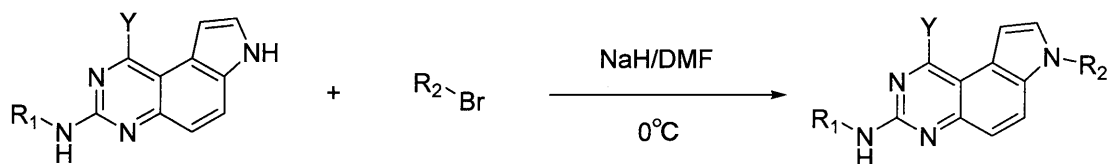
実施例—抗がん活性を示す化合物

いくつかの実施形態において、式I～VIの少なくとも1つに従う以下の化合物の1つ以上は抗がん活性を示す。化合物は、次の一般的反応スキームに従って調製された。一般的な溶媒は使用前に精製された。すべての試薬は試薬グレードであり、必要に応じて精製された。Whatmanプレコートシリカゲルプレートを用いた薄層クロマトグラフィー（TLC）によって反応を監視した。メルク社の超純シリカゲル（200～400メッシュ）上でフラッシュカラムクロマトグラフィーを行った。¹H NMRスペクトルはBruker AVANCE 300（300 MHz）、400 MHzまたは500 MHzの分光器で記録された。¹H NMRの多重度は、s=一重項、d=二重項、t=三重項、q=四重項、quint=五重項、sext=六重項、dd=二重項の二重項、dt=三重項の二重項、m=多重項、br=ブロードと指定される。エレクトロスプレー衝突（ESI）質量スペクトルをISQEC質量分析計で記録した。

40

50

【化 7】



【0035】

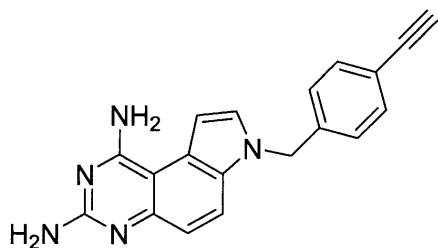
乾燥DMF (20 mL) 中の7H-ピロロ[3, 2-f]キナゾリン-1,3-ジアミン (1.0 mmol) の攪拌溶液にNaH (1.2 mmol) を加えた。得られた反応混合物を0℃で0.5時間攪拌した。次に、対応する臭化物 (1.5 mmol) を加えた。反応混合物を0℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィーで精製し、1% Et₃Nを含む10:1 DCM:MeOHで溶出させ、目的の化合物を固体として得た。上記の手順に従って、以下の特定の化合物を合成した。

10

【0036】

【化合物 1 (IRS-17)】

【化 8】



20

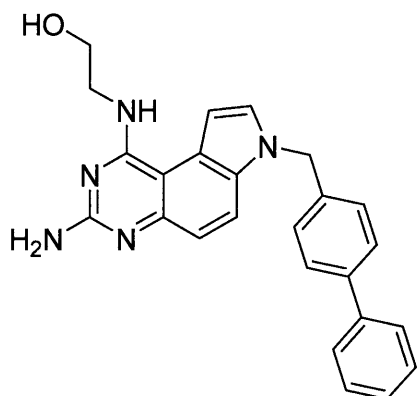
¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 5.89 (s, 2H), 5.53 (s, 2H), 4.14 (s, 1H). MS (ESI): [M+H⁺] 314.12.

【0037】

30

【化合物 2】

【化 9】



40

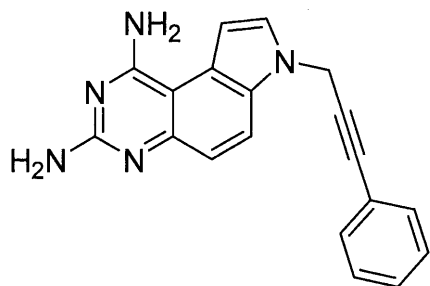
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65 - 7.56 (m, 5H), 7.47 - 7.40 (m, 2H), 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 6.74 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 3.84 - 3.66 (m, 4H).

【0038】

【化合物 3】

50

【化 1 0】



10

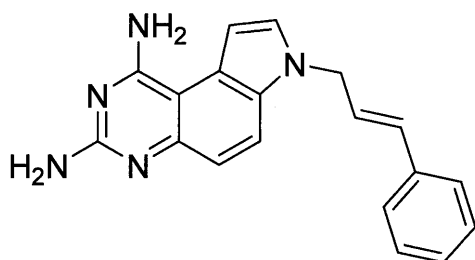
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 5H), 7.17 - 7.06 (m, 2H), 6.70 (s, 2H), 5.72 (s, 2H), 5.43 (s, 2H).

MS(ESI) : $[\text{M}+\text{H}^+]$ 314.12.

【0 0 3 9】

【化合物 4】

【化 1 1】



20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 6.52 - 6.46 (m, 2H), 5.67 (s, 2H), 5.09 - 5.01 (m, 2H).

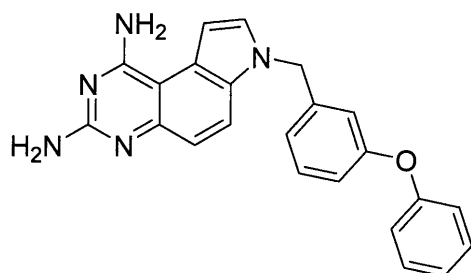
30

MS(ESI) : $[\text{M}+\text{H}^+]$ 316.15.

【0 0 4 0】

【化合物 5】

【化 1 2】



40

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.39 - 7.25 (m, 3H), 7.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.97 - 6.89 (m, 3H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.68 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 5.50 (s, 2H).

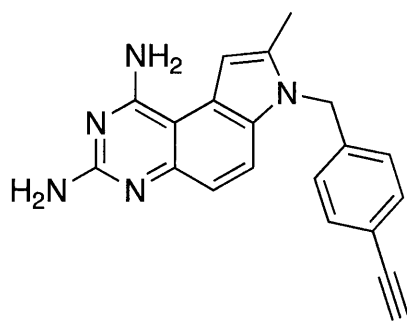
MS(ESI) : $[\text{M}+\text{H}^+]$ 382.12.

【0 0 4 1】

50

[化合物 6]

【化 1 3】



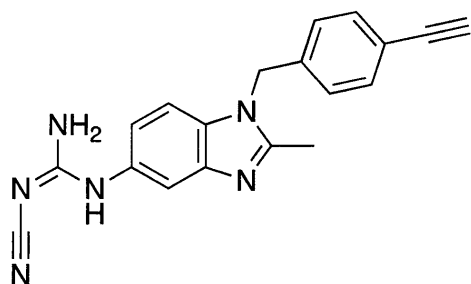
10

PPC-002-0036-1

【0 0 4 2】

[化合物 7]

【化 1 4】



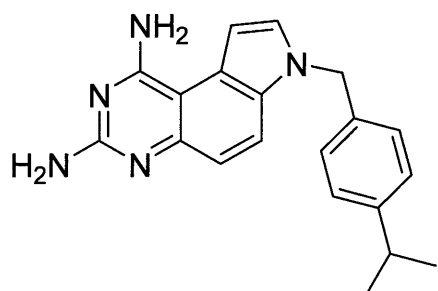
20

PPC-002-0053-1

【0 0 4 3】

[化合物 8]

【化 1 5】



30

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 5.65 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 2.80 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 6H).

MS(ESI):[M+H] $^+$ 332.42.

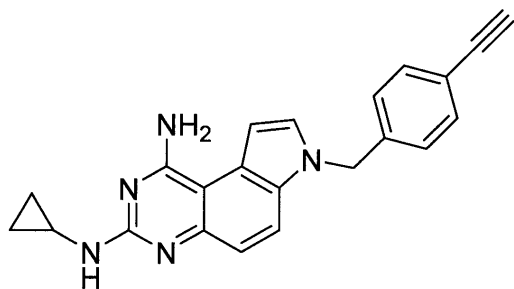
【0 0 4 4】

[化合物 9]

40

50

【化 1 6】



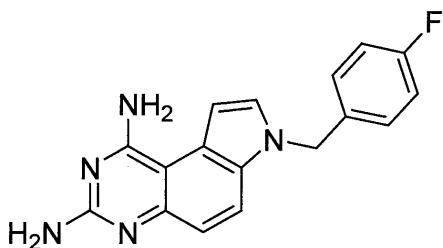
^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 6.47 - 6.30 (m, 1H), 5.53 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 2.84 - 2.70 (m, 1H), 0.68 - 0.57 (m, 2H), 0.48 - 0.39 (m, 2H).

MS(ESI): $[M+H]^+$ 354.15.

【0 0 4 5】

【化合物 1 0】

【化 1 7】



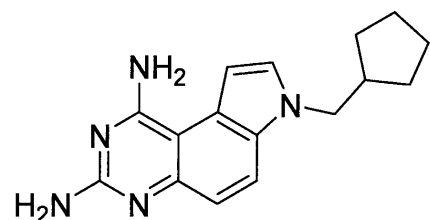
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.37 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 5.56 (s, 2H).

MS(ESI): $[M+H]^+$ 308.15.

【0 0 4 6】

【化合物 1 1】

【化 1 8】



^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 5.69 (s, 2H), 4.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.28 - 1.20 (m, 2H).

MS(ESI): $[M+H]^+$ 282.24.

【0 0 4 7】

【化合物 1 2】

10

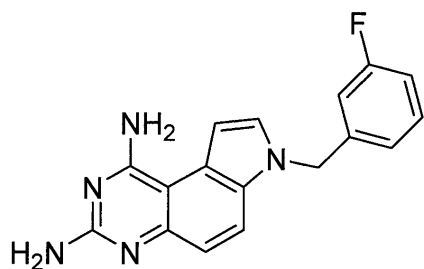
20

30

40

50

【化 1 9】



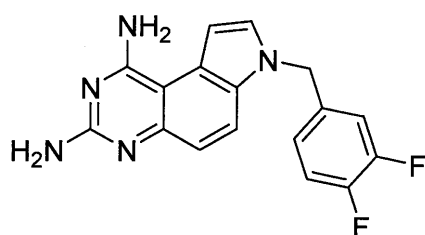
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.80 - 7.72 (m, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 2H), 7.04 - 6.96 (m, 2H), 5.55 (s, 2H).

MS(ESI): [M+H⁺] 308.06.

【0048】

【化合物 13】

【化 20】



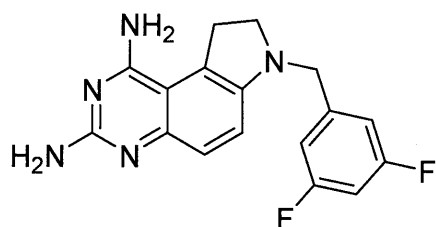
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 1H), 7.11 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.02 - 6.99 (m, 1H), 6.72 (s, 2H), 5.73 (s, 2H), 5.49 (s, 2H).

MS(ESI): [M+H⁺] 326.10.

【0049】

【化合物 14】

【化 21】



^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 2H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.90 - 6.84 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.54 (s, 2H).

MS(ESI): [M+H⁺] 326.10.

【0050】

【化合物 15】

10

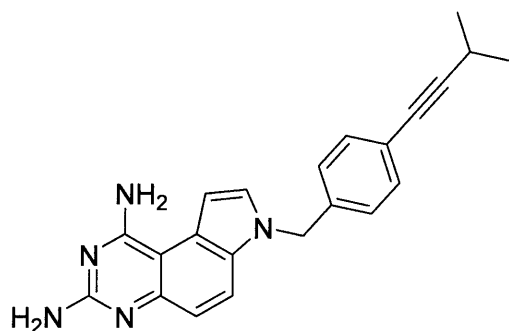
20

30

40

50

【化 2 2】



10

PPC-002-0076-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.69 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.77 (s, 2H), 5.78 (s, 2H), 5.48 (s, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 1H), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

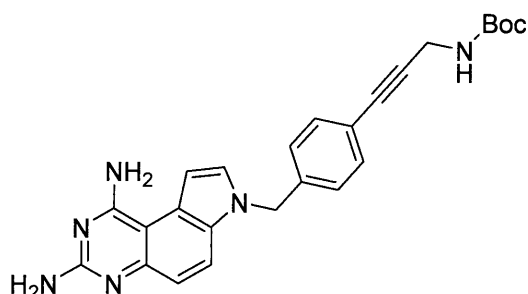
MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 356.20

【0051】

【化合物 16】

20

【化 2 3】



30

PPC-002-0077-1

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 1.35 (s, 9H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 443.53

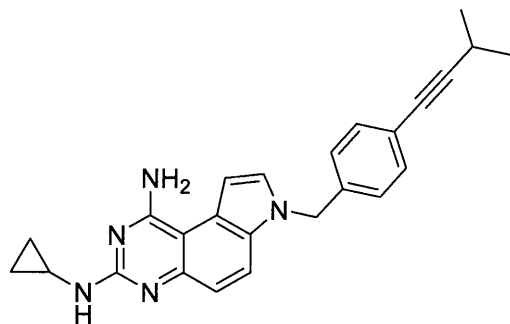
【0052】

【化合物 17】

40

50

【化 2 4】



PPC-002-0078-1

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.59 (m, 1H), 7.34 - 7.26 (m, 2H), 7.15 - 7.06 (m, 4H), 6.67 (s, 2H), 6.37 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 2.83 - 2.74 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 0.63 (m, 2H), 0.51 - 0.37 (m, 2H).

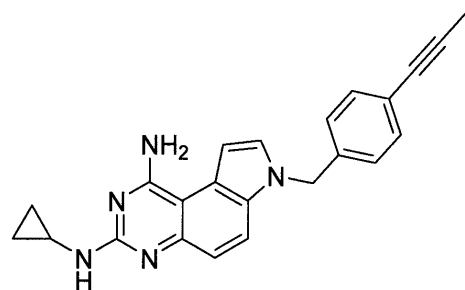
MS (ESI): $[M+H]^+$ 396.50

【0053】

【化合物 18】

【化 2 5】

20



PPC-002-0079-1

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.73 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.69 - 7.60 (m, 1H), 7.32 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.15 - 7.07 (m, 4H), 5.51 (s, 2H), 2.88 - 2.72 (m, 1H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 0.64 (dd, J = 6.4, 2.4 Hz, 2H).

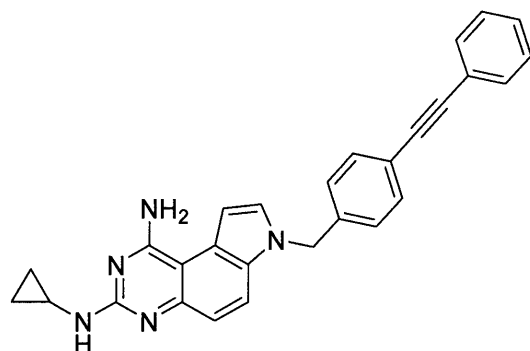
MS (ESI): $[M+H]^+$ 368.45

【0054】

【化合物 19】

【化 2 6】

40



PPC-002-0080-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 50

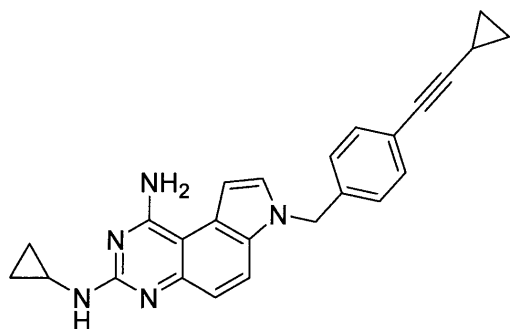
Hz, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 4H), 7.42 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.15 - 7.11 (m, 2H), 6.75 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 0.64 (m, 2H), 0.52 - 0.40 (m, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 430.49

【0055】

【化合物20】

【化27】



PPC-002-0081-1

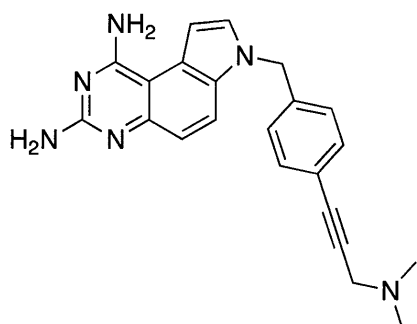
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.16 - 7.06 (m, 4H), 6.69 (s, 2H), 6.40 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 2.79 (m, 1H), 1.51 (m, 1H), 0.91 - 0.81 (m, 4H), 0.73 - 0.59 (m, 4H)

MS (ESI): [M+H⁺] 394.19

【0056】

【化合物21】

【化28】



PPC-002-0082-1

【0057】

【化合物22】

10

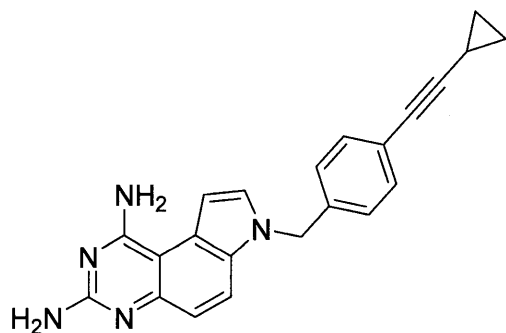
20

30

40

50

【化 2 9】



PPC-002-0083-1

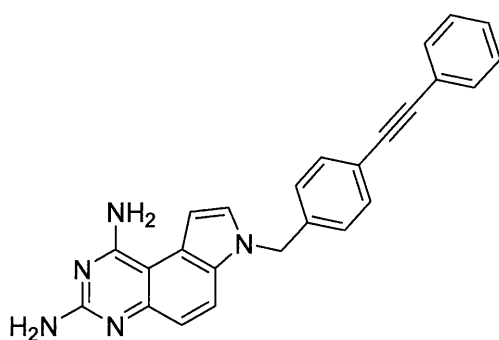
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 1.50 (m, 1H), 0.91 - 0.79 (m, 2H), 0.72 - 0.64 (m, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 354.46

【0058】

【化合物 23】

【化 30】



PPC-002-0084-1

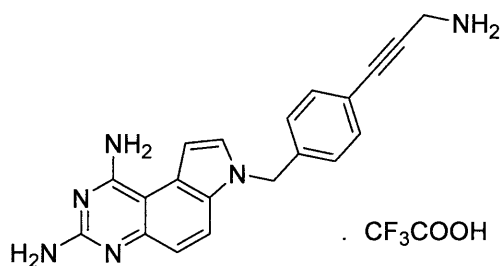
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.57 - 7.46 (m, 4H), 7.42 (q, J = 2.8 Hz, 3H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.13 (s, 2H), 5.58 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 390.41

【0059】

【化合物 24】

【化 31】



PPC-002-0085-1

10

20

30

40

50

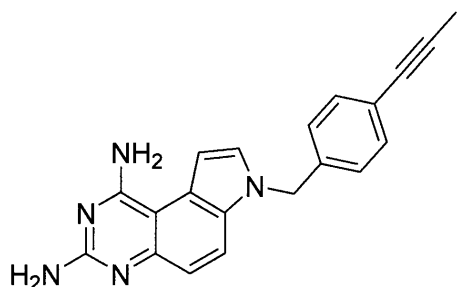
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 7.22 (dd, $J = 9.0, 2.4$ Hz, 3H), 5.64 (s, 2H), 3.98 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 343.38

【0060】

【化合物 25】

【化 3 2】



PPC-002-0087-1

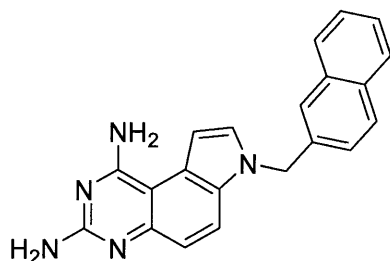
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.75 (d, $J= 9.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.37 - 7.26 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.88 (s, 2H), 5.93 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 2.00 (s, 3H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 328.37

【0061】

【化合物 26】

【化 3 3】



PPC-002-0089-1

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.90 - 7.79 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 8.5, 1.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.68 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 340.35

【0062】

【化合物 27】

10

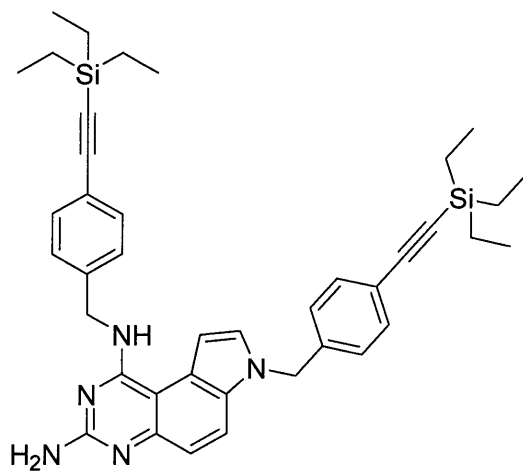
20

30

40

50

【化 3 4】



PPC-002-0090-1

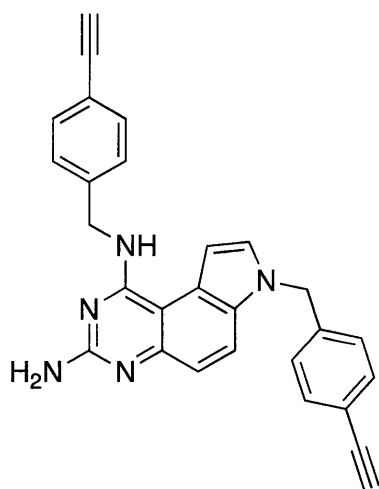
^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 6H), 7.31 (s, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.86 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 0.95 (m, 18H), 0.59 (m, 12H).

MS (ESI): $[M+H]^+$ 657.03

【0063】

【化合物 28】

【化 3 5】



PPC-002-0091-1

【0064】

【化合物 29】

10

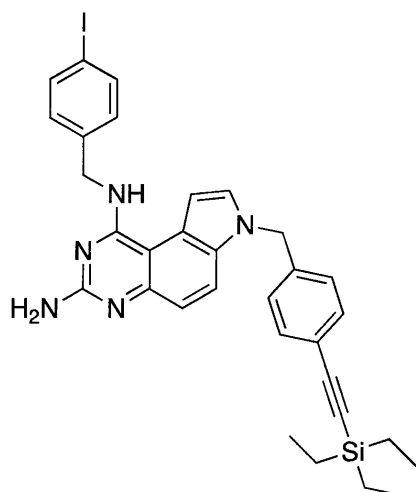
20

30

40

50

【化 3 6】



10

PPC-002-0092-1

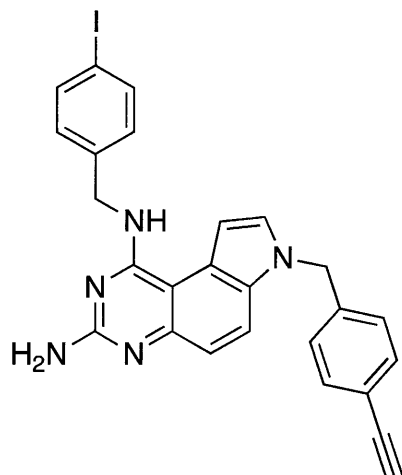
PPC-002-0092-1

【0065】

【化合物 30】

20

【化 3 7】



30

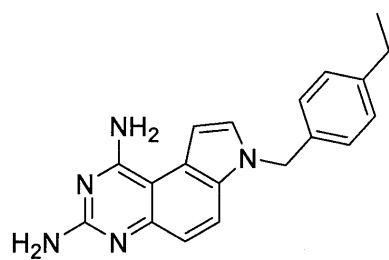
PPC-002-0093-1

【0066】

【化合物 31】

【化 3 8】

40



PPC-002-0094-1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 3.2 50

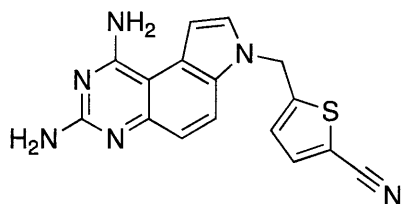
Hz, 1H), 7.13 (t, J = 3.2 Hz, 5H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.98 (s, 2H), 5.46 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.12 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

MS (ESI): [M+H⁺] 318.36

【0067】

【化合物32】

【化39】



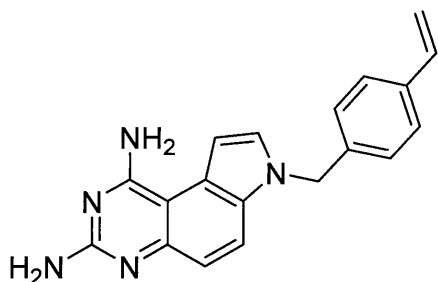
10

PPC-002-0095-1

【0068】

【化合物33】

【化40】



20

PPC-002-0096-1

¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.13 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.65 (dd, J = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 5.81 - 5.68 (m, 3H), 5.46 (s, 2H), 5.19 (dd, J = 10.9, 1.0 Hz, 1H).

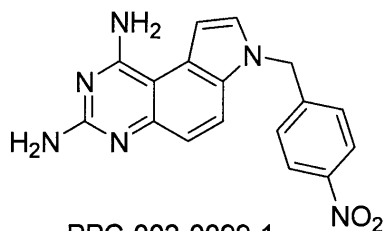
30

MS (ESI): [M+H⁺] 316.40

【0069】

【化合物34】

【化41】



PPC-002-0099-1

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 - 8.17 (m, 2H), 7.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 3H), 7.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12 (s, 2H), 5.76 (s, 2H).

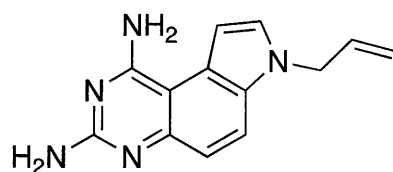
MS (ESI): [M+H⁺] 335.08

【0070】

【化合物35】

50

【化 4 2】



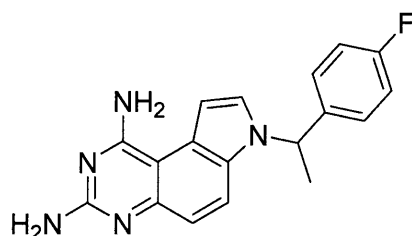
PPC-002-0101

【0 0 7 1】

【化合物 3 6】

【化 4 3】

10



PPC-002-0113-1

20

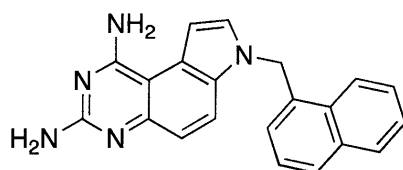
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.80 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 2H), 1.90 (d, J = 6.8 Hz, 3H).

MS (ESI): $[M+H]^+$ 322.32

【0 0 7 2】

【化合物 3 7】

【化 4 4】



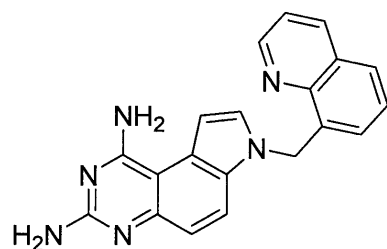
30

PPC-002-0114

【0 0 7 3】

【化合物 3 8】

【化 4 5】



40

PPC-002-0115-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (dd, J = 4.0, 2.0 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz

50

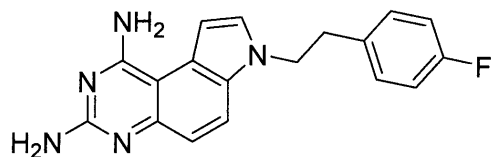
, 1H), 7.16 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 6.92 (s, 2H), 6.15 (s, 2H), 5.95 (s, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 341.33

【0074】

【化合物39】

【化46】



10

PPC-002-0116-1

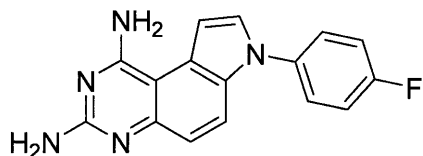
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.94 (m, 4H), 6.73 (s, 2H), 5.79 (s, 2H), 4.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.08 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 341.33

【0075】

【化合物40】

【化47】



20

PPC-002-0117-1

¹H NMR (300 MHz, Methanol-d₄) δ 7.78 (dd, J = 9.1, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 2H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 2H).

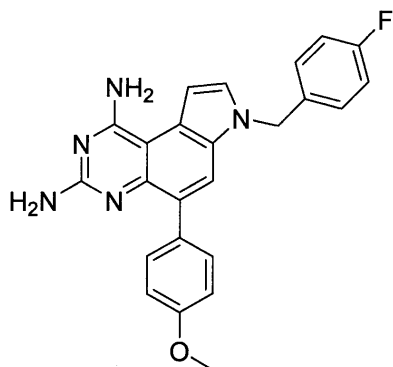
30

MS (ESI): [M+H⁺] 294.30

【0076】

【化合物41】

【化48】



40

PPC-002-0123-1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.01 - 6.9

50

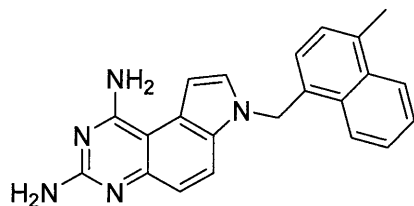
4 (m, 2H), 6.83 (s, 2H), 5.71 (s, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.80 (s, 3H).

MS (ESI): [M+H⁺] 414.48

[0077]

[化合物 4 2]

[化 4 9]



PPC-002-0125-1

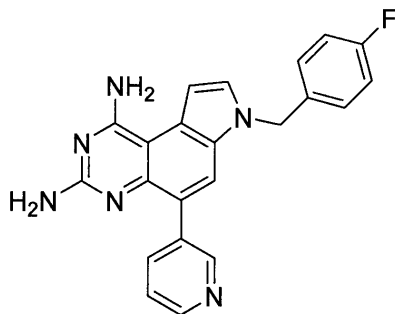
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.22 - 8.13 (m, 1H), 8.12 - 8.03 (m, 1H), 7.72 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66 - 7.57 (m, 2H), 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.97 (s, 2H), 5.70 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).

MS (ESI): [M+H⁺] 354.44

[0078]

[化合物 4 3]

[化 5 0]



PPC-002-0126-1

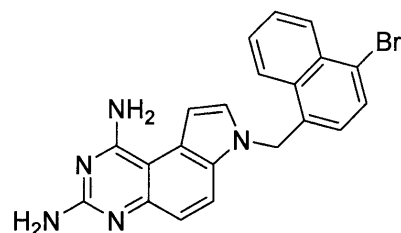
¹H NMR (400 MHz, Methanol-d₄) δ 8.70 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.04 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 2H), 5.56 (s, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 385.41

[0079]

[化合物 4 4]

[化 5 1]



PPC-002-0127-1

10

20

30

40

50

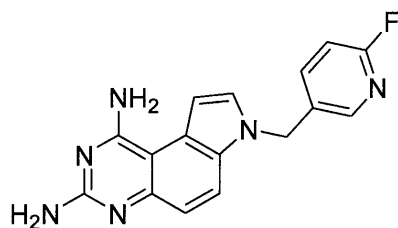
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25 (m, 2H), 7.79 - 7.70 (m, 4H), 7.55 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.54 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.76 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 418.31

【0080】

【化合物45】

【化52】



PPC-002-0129-1

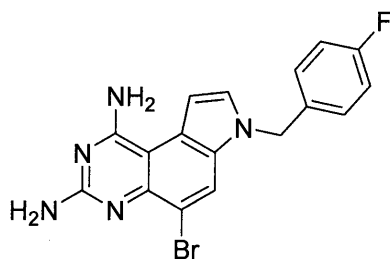
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.82 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.25 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 2H), 6.58 (s, 2H), 5.59 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 309.36

【0081】

【化合物46】

【化53】



PPC-002-0130-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.85 (s, 2H), 5.94 (s, 2H), 5.51 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 386.21

【0082】

【化合物47】

10

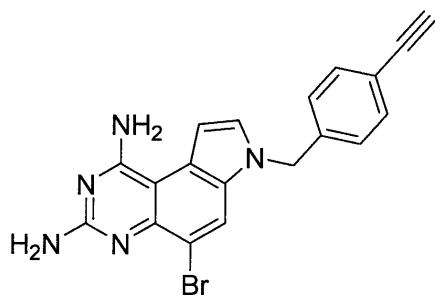
20

30

40

50

【化 5 4】



PPC-002-0131-1

10

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d +MeOD) δ 7.82 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 3.03 (s, 1H).

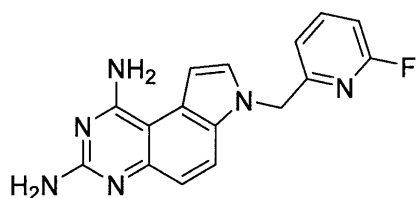
MS (ESI): $[M+H]^+$ 393.25

【0083】

【化合物 48】

【化 5 5】

20



PPC-002-0132-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.00 - 7.86 (m, 2H), 7.77 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.29 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.95 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 5.63 (s, 2H).

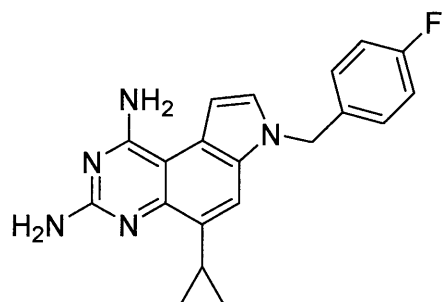
MS (ESI): $[M+H]^+$ 309.33

【0084】

【化合物 49】

【化 5 6】

30



PPC-002-0133-1

40

^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.59 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.27 - 7.15 (m, 2H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 5.53 (s, 2H), 2.20 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 2H), 0.76 - 0.65 (m, 2H).

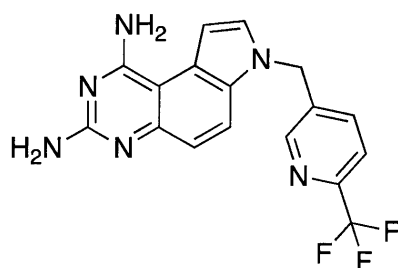
MS (ESI): $[M+H]^+$ 348.45

50

【 0 0 8 5 】

【化合物 5 0】

【化 5 7】



10

PPC-002-0134-1

^1H NMR (400 MHz, Chloroform- d_3 +MeOD) δ 8.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (m 2H), 7.35 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H).

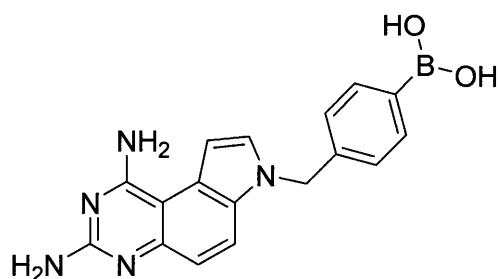
MS (ESI): $[M+H]^+$ 359.30

【 0 0 8 6 】

【化合物 5 1】

【化 5 8】

20



PPC-002-0135-1

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (m, 3H), 7.92 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.38 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H).

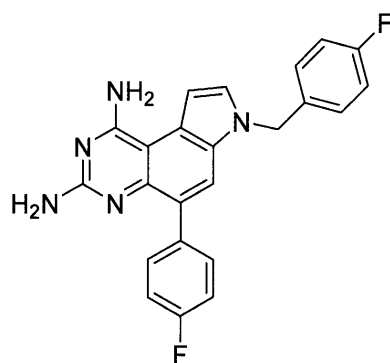
MS (ESI): $[M+H]^+$ 334.17

【 0 0 8 7 】

【化合物 5 2】

【化 5 9】

40



PPC-002-0136-1

50

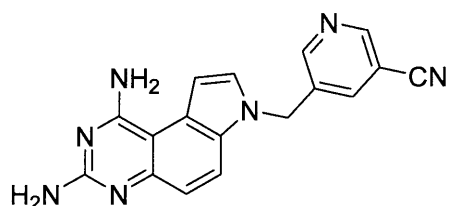
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 2H), 5.55 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 402.40

【0088】

【化合物53】

【化60】



PPC-002-0139-1

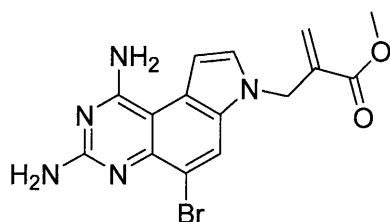
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.64 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 316.31

【0089】

【化合物54】

【化61】



PPC-002-0140-1

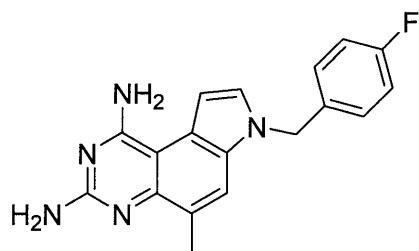
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 8.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.14 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 376.22

【0090】

【化合物55】

【化62】



PPC-002-0141-1

10

20

30

40

50

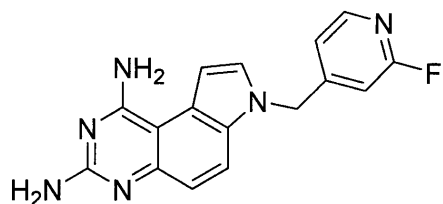
^1H NMR (400 MHz, Methanol- d_4) δ 7.60 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 2H), 6.95 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 3.2 Hz, 3H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 322.34

[0091]

[化合物 56]

[化63]



PPC-002-0143-1

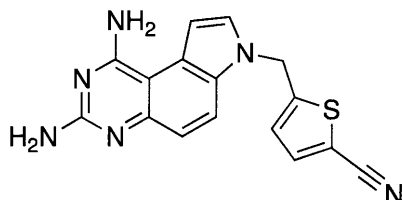
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.64 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 309.36

[0092]

[化合物 57]

[化64]



PPC-002-0144-1

PPC-002-0144-1

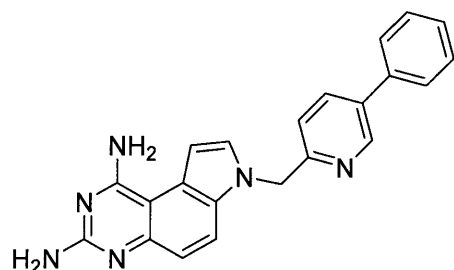
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.91 - 7.79 (m, 3H), 7.63 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 5.77 (s, 2H), 5.51 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}^+]$ 321.38

[0093]

[化合物 58]

[化65]



PPC-002-0145-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.98 (m, 1H), 6.84 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.80 (s, 2H), 5.64 (s, 2H).

10

20

30

40

50

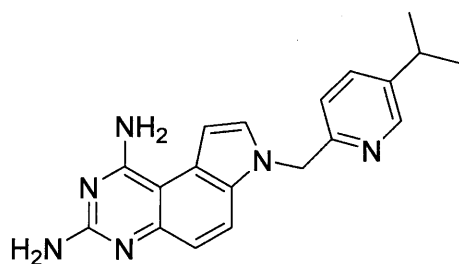
4, 2.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 3H), 7.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.82 (s, 2H), 5.83 (s, 2H), 5.65 (s, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 367.41

【0094】

【化合物59】

【化66】



PPC-002-0146-1

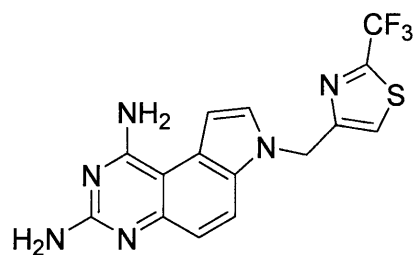
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (s, 2H), 5.91 (s, 2H), 5.55 (s, 2H), 2.88 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

MS (ESI): [M+H⁺] 333.40

【0095】

【化合物60】

【化67】



PPC-002-0147-1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.92 - 7.82 (m, 2H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.87 (s, 2H), 5.71 (s, 2H).

MS (ESI): [M+H⁺] 365.33

【0096】

【化合物61】

10

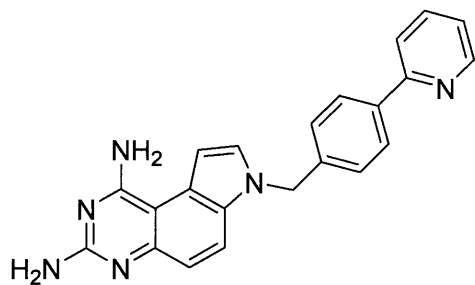
20

30

40

50

【化 6 8】



PPC-002-0148-1

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (dt, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 2H), 7.94 - 7.81 (m, 2H), 7.78 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.85 (s, 2H), 5.93 - 5.80 (m, 2H), 5.58 (s, 2H).

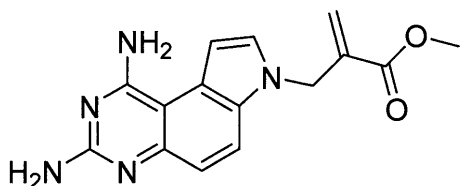
MS (ESI): $[M+H]^+$ 367.41

【0097】

【化合物 6 2】

【化 6 9】

20



PPC-002-0149-1

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.14 - 6.99 (m, 2H), 6.66 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 5.24 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

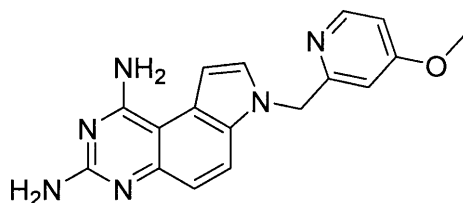
MS (ESI): $[M+H]^+$ 298.11

【0098】

【化合物 6 3】

【化 7 0】

30



PPC-002-00150-1

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.47 - 8.25 (m, 1H), 7.91 - 7.55 (m, 2H), 7.01 (m, 5H), 6.59 (s, 1H), 6.04 (s, 2H), 5.52 (s, 2H), 3.73 (s, 3H).

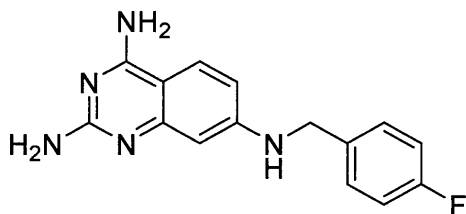
MS (ESI): $[M+H]^+$ 321.20.

【0099】

【化合物 6 4】

50

【化 7 1】



PPC-002-0152-1

10

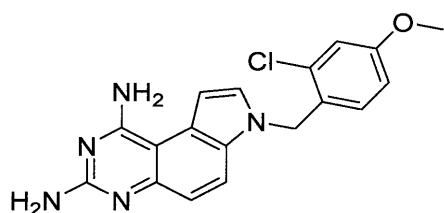
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.83 (s, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.19 - 7.11 (m, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 6.29 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.0 Hz, 2H).

MS (ESI): $[M+H]^+$ 284.30

【0 1 0 0】

【化合物 6 5】

【化 7 2】



PPC-002-0153-1

20

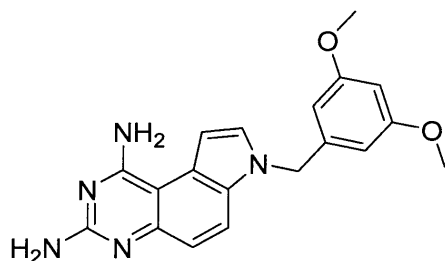
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.70 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 5.50 (s, 2H), 3.74 (s, 3H).

MS (ESI): $[M+H]^+$ 354.79

【0 1 0 1】

【化合物 6 6】

【化 7 3】



PPC-002-0154-1

30

40

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.13 - 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.38 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 3.67 (s, 6H).

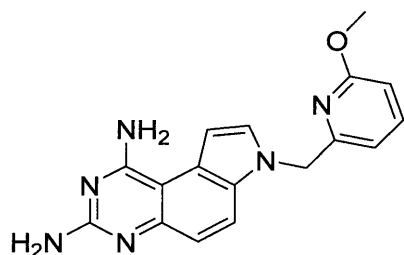
MS (ESI): $[M+H]^+$ 350.34

50

【 0 1 0 2 】

【化合物 6 7 】

【化 7 4 】



PPC-002-0156-1

10

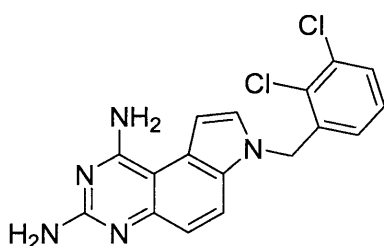
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (dd, $J = 9.0, 0.8$ Hz, 1H), 7.69 - 7.50 (m, 2H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 6.69 (dd, $J = 8.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H), 5.80 (s, 2H), 5.49 (s, 2H), 3.82 (s, 3H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ 321.37

【 0 1 0 3 】

【化合物 6 8 】

【化 7 5 】



PPC-002-0157-1

20

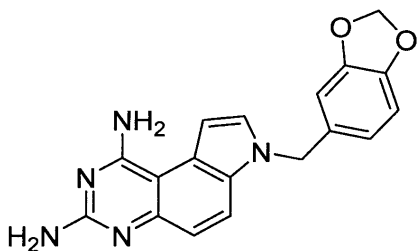
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 6.39 (d, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 5.76 (s, 2H), 5.65 (s, 2H).

MS (ESI): $[\text{M} + \text{H}^+]$ 359.21

【 0 1 0 4 】

【化合物 6 9 】

【化 7 6 】



PPC-002-0158-1

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.76 - 6.73 (m, 1H), 5.96 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.38 (s, 2H).

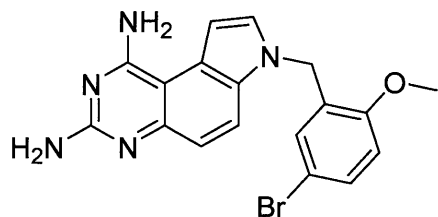
50

MS (ESI): [M+H⁺] 334.36

【0105】

【化合物70】

【化77】



PPC-002-00161-1

10

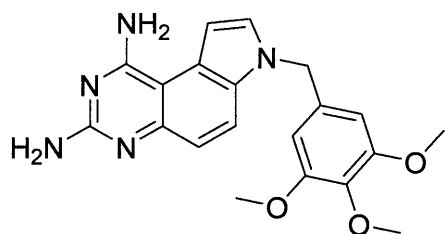
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.79 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.73 (s, 2H), 5.75 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

MS (ESI): [M+H⁺] 398.24.

【0106】

【化合物71】

【化78】



PPC-002-00162-1

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 5.76 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.59 (s, 3H).

MS (ESI): [M+H⁺] 398.24

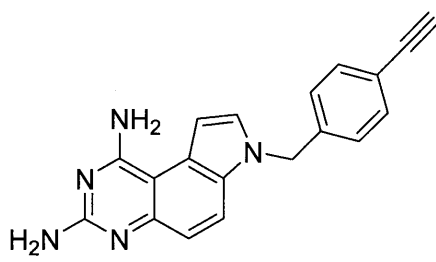
【0107】

【化合物1 (IRS-17) の抗がん特性】

化合物1の抗がん特性を以下のように調べた。

【化79】

30



(1).

40

【0108】

A. 化合物1：プリンとチミジンの阻害

(a) HCT116および (b) Panc1細胞株の細胞を、10 vol% 透析FBSを添加したDME M培地80 μL中3000／ウェルの密度で、それぞれ96ウェルプレートに播種した。翌日

50

、ヒポキサンチン（1 mM）およびチミジン（160 μ M）の有りまたは無しの培地10 μ Lを各ウェルに添加した。目的濃度の10倍ストックとして培地中に希釈された10 μ Lの化合物1も加えた。化合物1を加える直前と4日後に、レサズリンによって相対細胞数を測定する。すなわち、リン酸緩衝生理食塩水（PBS）に溶解したレサズリンを各ウェルに最終濃度10 μ g/mLで加えた後、37 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベートした。その後、蛍光（励起550 nm、発光590 nm）をマイクロプレートリーダーで測定する。結果を図1Aおよび図1Bに示す。図1Aおよび図1Bに示すように、化合物1は、サプリメント条件下および非サプリメント条件下で細胞増殖を阻害した。プリンおよびチミン合成の破壊を介して、両がん細胞株の増殖阻害が達成された。

【0109】

10

B．化合物1－葉酸競合

低および高RFC発現レベルを有する2つのアイソジェニックCHO細胞株に対して、ペメトレキシドおよびメトトレキサートと比較しながら化合物1を試験した。10 vol%の透析FBSおよび25 nMの5-ホルミルTHFを補充した葉酸フリーRPMI培地中でIC50値を測定した。表IIは、化合物1、ペメトレキシドおよびメトトレキサートのIC50値を示す。

表II

【表2】

	IC50 (nM)	
	低 RFC 発現	高 RFC 発現
化合物 1	<0.002	0.06
ペメトレキシド	800	150
メトトレキサート	4000	480

20

表IIに示すように、ペメトレキシドおよびメトトレキサートに抵抗性である、RFCを下方制御する細胞において、化合物1はより高い効力を示す。図2も、低RFC発現細胞における化合物1のより高い効力を図示している。

30

【0110】

C．KPC膵管腺癌同種移植に対する化合物1の効果

K-ras^{LSL.G12D/+}; Trp53^{R172H/+}; Pdx-1-Cre (KPC) マウスから採取した腫瘍をC57BL/6の側腹部皮下で継代させた。同種移植を開始するために、皮下腫瘍を採取してDMEM培地中で破碎し、等体積のマトリゲル基底膜マトリックス（コーニング354234）と混合し、雄C57BL/6マウスの側腹部に皮下注入した。腫瘍は週に2回測定された。平均腫瘍体積が100 mm³に達したら、化合物1（5 mg/kg体重、10% 2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンに溶解）およびビークル（10% 2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、10 mL/kg体重）を1日1回腹腔内に注入し、腫瘍モニタリングを継続した。実験の最後に、マウスを6時間絶食させた後、頸椎脱臼により安楽死させた。腫瘍をアルミホイル中に回収し、液体N₂中で予冷されたWollenbergクランプでクランプし、液体N₂中で低温に保たれる。

40

【0111】

腫瘍サンプルから代謝産物を抽出するために、腫瘍は最初にクライオミル（Retsch）によって粉碎された。約10 mgの粉碎組織を測定し、10 mgの組織あたり370 μ Lのバッファの比率で抽出バッファ（アセトニトリル:メタノール:H₂O=2:2:1とし、それから0.5 vol%ギ酸を添加）によって抽出する。サンプルをボルテックスし、15% NH₄HCO₃（10 mgの組織あたり30 μ L）によってpH7に調整した。サンプルを4 $^{\circ}$ Cで遠心

50

分離し（16000 gで20分間）、測定のために上清を採取した。負イオン化モードで動作する、疎水性相互作用クロマトグラフィー（HILIC）と組み合わせたQ Exactive Plus Hybrid Quadrupole-Orbitrapによって代謝物レベルを測定した。

【0112】

図3Aは経時的な腫瘍体積の変化を示し、図3Bは腫瘍倍加時間を示している。図3Aおよび3Bに示されているように、化合物1は試験期間中の腫瘍増殖を実質的に阻害し、腫瘍倍加時間を延長させた。図3Cは、腫瘍におけるプリン合成の中間体であるグリシンアミドリボヌクレオチド（GAR）および5-アミノイミダゾール-4-カルボキサミドリボヌクレオチド（AICAR）のレベルを示しており、葉酸の競合または干渉を示している。

【0113】

10

D. HCT116結腸直腸癌異種移植片に対する化合物1の効果

同種移植を開始するために、 2×10^6 のMC38細胞を雌C57BL/6マウスの側腹部に皮下注射した。平均腫瘍体積が50 mm³に達したら、化合物1（5 mg/kg体重、10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに溶解）およびビークル（10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、10 mL/kg体重）を1日1回腹腔内に注射する。最終投与後、マウスを12時間絶食させた。その後、テイルスニップにより血液を抗凝固剤なしでチューブに採取した。遠心分離後に上清を採ることにより血清を採取した。その後、マウスを頸部脱臼により安楽死させ、腫瘍を採取して液体N₂中で凍結させた。Cにおいて先述したように腫瘍代謝物を抽出して測定した。血清代謝物を抽出するために、2.5 μLの血清を80 μLのメタノールに加えた。サンプルを4℃で遠心分離し（16000 gで10分間）、上清を採取した。

20

【0114】

図4Aは経時的な腫瘍体積の変化を示し、図4Bは腫瘍倍加時間を示している。図4Aおよび4Bに示されているように、化合物1は試験期間中の腫瘍増殖を実質的に阻害し、腫瘍倍加時間を延長させた。

【0115】

E. MC38マウス結腸腺癌同種移植片に対する化合物1の効果

同種移植を開始するために、 2×10^6 のMC38細胞を雌C57BL/6マウスの側腹部に皮下注射した。平均腫瘍体積が50 mm³に達したら、IRS-17（5 mg/kg体重、10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリンに溶解）およびビークル（10% 2-ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、10 mL/kg体重）を1日1回腹腔内に注射する。最終投与後、マウスを12時間絶食させた。その後、テイルスニップにより血液を抗凝固剤なしでチューブに採取した。遠心分離後に上清を採ることにより血清を採取した。その後、マウスを頸部脱臼により安楽死させ、腫瘍を採取して液体N₂中で凍結させた。Cにおいて先述したように腫瘍代謝物を抽出して測定した。血清代謝物を抽出するために、2.5 μLの血清を80 μLのメタノールに加えた。サンプルを4℃で遠心分離し（16000 gで10分間）、上清を採取した。

30

【0116】

図5Aは、処置期間中の腫瘍体積のいくつかの減少を示している。図5Bは、循環チミジンのプールサイズを示し、図5Cは、化合物1の投与に応答した腫瘍におけるチミジンリボヌクレオチド中間体dUMPならびにプリン中間体GARおよびAICARのレベルを示している。

40

【0117】

本発明の様々な目的を達成する本発明の様々な実施形態を記述してきた。これらの実施形態は、本発明の原理の単なる例示であることが認識されるべきである。本発明の趣旨および範囲から逸脱することなく、それらの多数の修正および適応が当業者には容易に明らかになるであろう。

50

【図面】
【図 1】

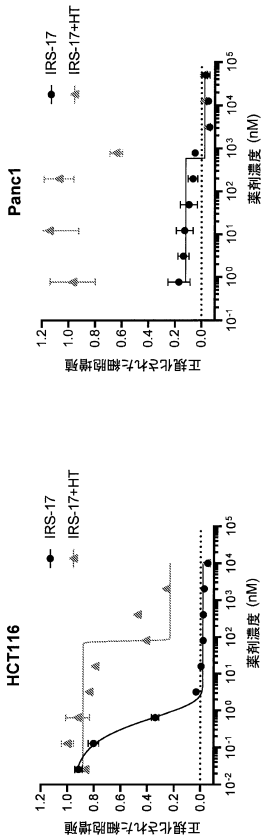


FIG. 1A

FIG. 1B

【図 3】

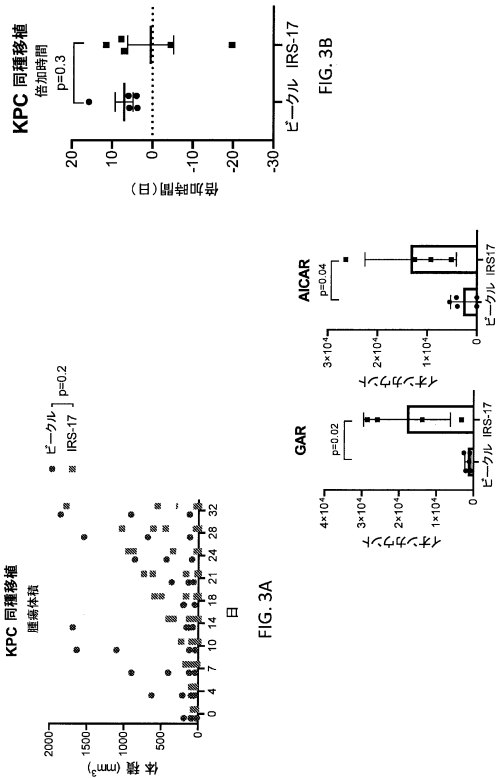


FIG. 3A

FIG. 3B

FIG. 3C

【図 2】

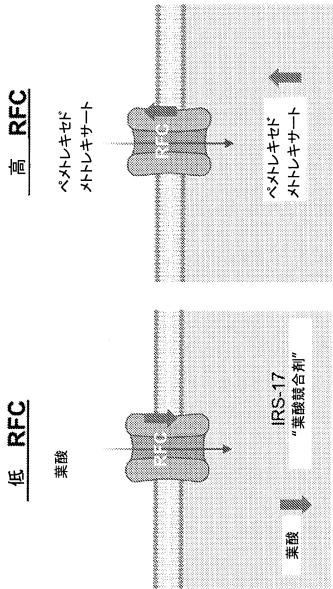


FIG. 2

【図 4】

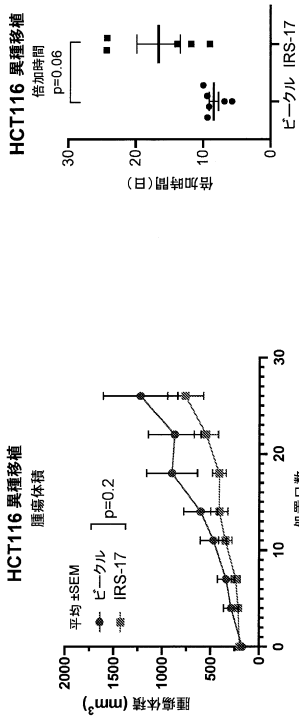


FIG. 4A

FIG. 4B

10

20

30

40

50

【図 5 - 1】

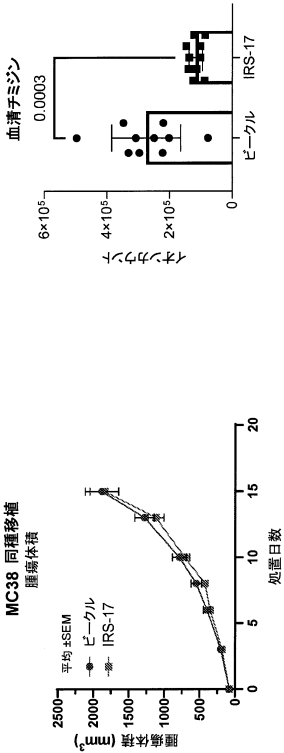


FIG. 5A

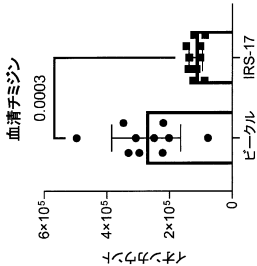


FIG. 5B

【図 5 - 2】

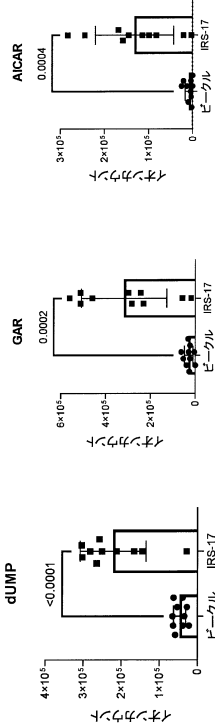


FIG. 5C

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 21/40171
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - C07D 487/02; A61P 35/00 (2021.01) CPC - C07D 487/02; A61P 35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2019/0201401 A1 (The Trustees of Princeton University) 04 July 2019 (04.07.2019) Figure 15; Figure 16	1
A	US 4,118,561 A (LEDIG) 03 October 1978 (03.10.1978) ENTIRE DOCUMENT	1
A	US 2014/0378486 A1 (XIAO, et al.) 25 December 2014 (25.12.2014) ENTIRE DOCUMENT	1
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 09 NOVEMBER 2021		Date of mailing of the international search report DEC 15 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Kari Rodriguez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/40171

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

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

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
—Please see attached sheet—

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 21/40171

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-16 directed to a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula (I), and/or salts thereof, wherein the compound of Formula (I) is present in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to exhibit anticancer properties. The pharmaceutical composition will be searched to the extent that the composition encompasses the first species of claim 1, wherein R1, R3, R4 and R5 are each hydrogen; R2 is alkyl; A is aryl; X and Z are each C; Y is OH; and each n is 0. It is believed that claim 1 reads on this first named invention, and this claim will therefore be searched without fee, to the extent that it encompasses the composition described above. Applicant is invited to elect additional composition(s), wherein each additional composition elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected composition. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention of Group I+, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention of Group I+ to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election for Group I+ would be a pharmaceutical composition comprising the compound specified in claim 8, wherein R1, R3 and R4 are each hydrogen; X and Z are each C; Y is NR12R13, where R12 and R13 are each hydrogen; A is aryl and each n is 1 (i.e., claims 1-16).

Group II: Claims 17-20, directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient having cancerous tissue the pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and/or its salts.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique pharmaceutical composition, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method of treating cancer in a patient, not required by Group I+.

Common technical features:

The inventions of Group I+ share the technical feature of pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and/or salts thereof.

Groups I+ and II also share the technical feature of a pharmaceutical composition comprising a compound of Formula I and/or salts thereof.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2019/0201401 A1 to The Trustees of Princeton University (hereinafter "Princeton"), which discloses a pharmaceutical composition comprising a compound of formula I (para [0006]) wherein R1 is cycloalkyl; R3 is C1-alkyl; R4 is H; R5 is H; R2 is alkyl; A is a heteroaryl; X and Z are each C; Y is NR13R14, wherein each of R13 and R14 is H; n as it relates to N(R4)-(CH2)n-R1 is 0 and n as it relates to -N-(CH2)n-A-R2 is 1 (Figure 15, Second row, Second Compound) and wherein the compound of formula I is present in the pharmaceutical composition in an amount sufficient to exhibit anticancer properties (para [0006];[0010]).

As said composition was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, that would otherwise unify the inventions of Groups I+-II.

The inventions of Group I+-II, thus lack unity under PCT Rule 13.

フロントページの続き

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

ントン ロード ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイ
オロジー

(72)発明者 キム、 ハーン

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

(72)発明者 マーチン、 ジェイムズ ケー.

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

(72)発明者 シーハン、 ジョセフ ピー.

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

(72)発明者 ラビノウィッツ、 ジョシュア ディー.

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

(72)発明者 シュー、 シンチェン

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

(72)発明者 チェイン、 コナー

アメリカ合衆国 08544-1014 ニュージャージー州 プリンストン ワシントン ロード
ルイス トーマス ラボラトリー 119 デパートメント オブ モレキュラー バイオロジー

F ターム (参考) 4C084 AA19 NA14 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC01 ZC75