

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6864379号
(P6864379)

(45) 発行日 令和3年4月28日 (2021.4.28)

(24) 登録日 令和3年4月6日 (2021.4.6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/34 (2006.01)

C O 7 D 209/34 C S P

C O 7 D 209/38 (2006.01)

C O 7 D 209/38

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

C O 7 D 403/06 (2006.01)

C O 7 D 403/06

C O 7 D 413/06 (2006.01)

C O 7 D 413/06

請求項の数 26 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-551785 (P2018-551785)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月16日 (2017.3.16)
 (65) 公表番号 特表2019-510069 (P2019-510069A)
 (43) 公表日 平成31年4月11日 (2019.4.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/022682
 (87) 国際公開番号 W02017/172368
 (87) 国際公開日 平成29年10月5日 (2017.10.5)
 審査請求日 令和2年2月18日 (2020.2.18)
 (31) 優先権主張番号 62/417, 621
 (32) 優先日 平成28年11月4日 (2016.11.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/316, 156
 (32) 優先日 平成28年3月31日 (2016.3.31)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 517123690
 オンタナル セラピューティック イン
 コーポレイテッド
 ONCTERNAL THERAPEUT
 ICS, INC.
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 130 サンディエゴ デル・マー・ハイ
 ツ・ロード 3525, 821
 (74) 代理人 100121728
 弁理士 井関 勝守
 (74) 代理人 100165803
 弁理士 金子 修平
 (74) 代理人 100170900
 弁理士 大西 渉

最終頁に続く

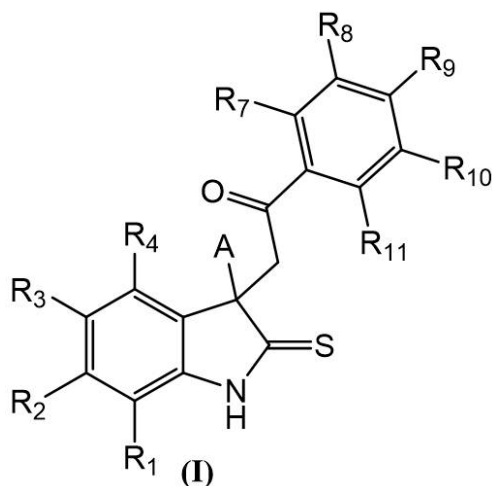
(54) 【発明の名称】 インドール類似体及びその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



(式中、

A は、-OH、D、H、F、及び -NH₂ からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及び R₄ は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁

- $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、及び $-OH$ からなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 CN 、 CF_3 、 $-OCH_3$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHSO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHCO_2$ (アリール)、 $-NHCONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) CON ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、及び $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

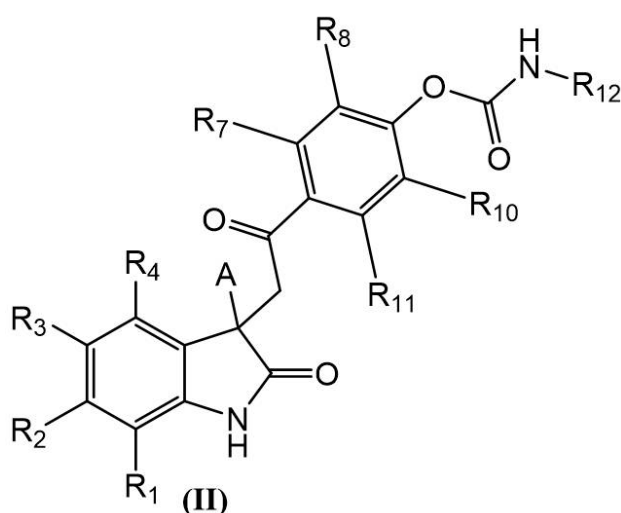
10

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 (I I) :

【化 2】



20

(式中、

30

A は、 $-OH$ 、 D 、 H 、 F 、及び $-NH_2$ からなる群より選ばれ、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、及び $-OH$ からなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 CN 、 CF_3 、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHCO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHCO_2$ (アリール)、 $-NHCONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NHCON$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) CON ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、及び $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれ、

40

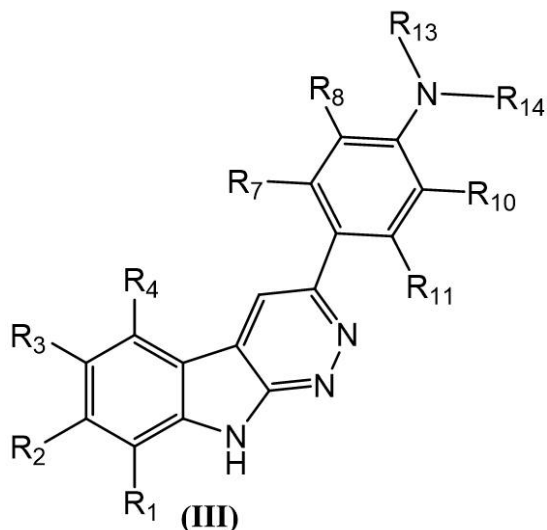
R_{12} は、 $C_1 - 6$ アルキルである)

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 3】

式 (I I I) :

【化 3】



10

(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、H、D、F、Cl、CN、CF₃、C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-CO₂H、-CO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(アリール)、-NHCONH(C₁-6アルキル)、-NHCON(C₁-6アルキル)₂、-N(C₁-6アルキル)CONH₂、-N(C₁-6アルキル)CONH(C₁-6アルキル)、-N(C₁-6アルキル)CON(C₁-6アルキル)₂、-SO₂(C₁-6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-6アルキル)、-SO₂N(C₁-6アルキル)₂、C₃-8シクロアルキル、及びC₃-8ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれ、

20

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、C₁-6アルキルである)

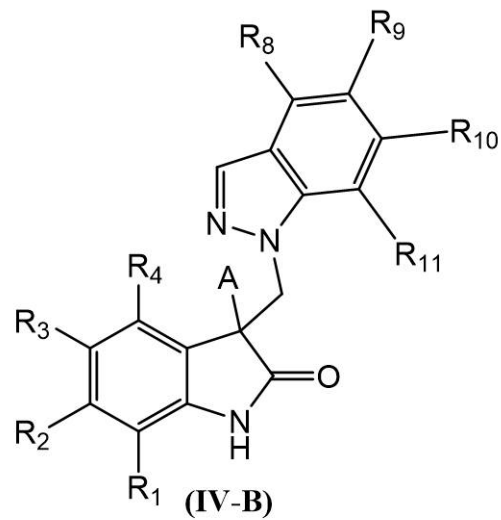
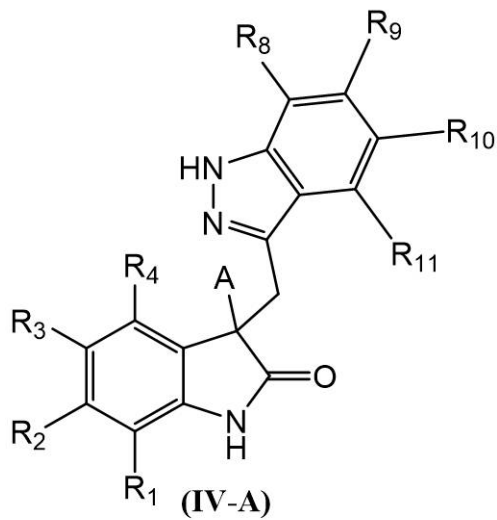
で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

30

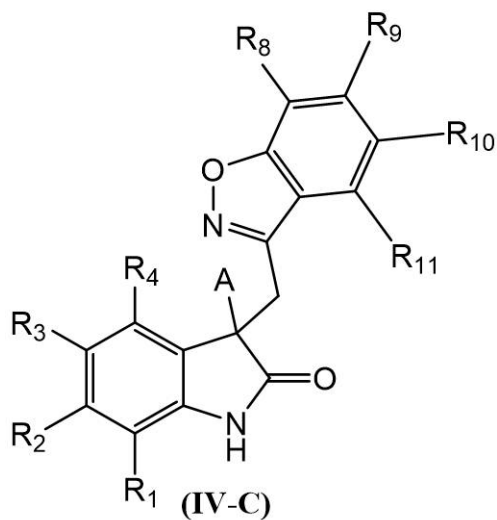
【請求項 4】

式(IV-A)、式(IV-B)、式(IV-C)、又は式(IV-D)：

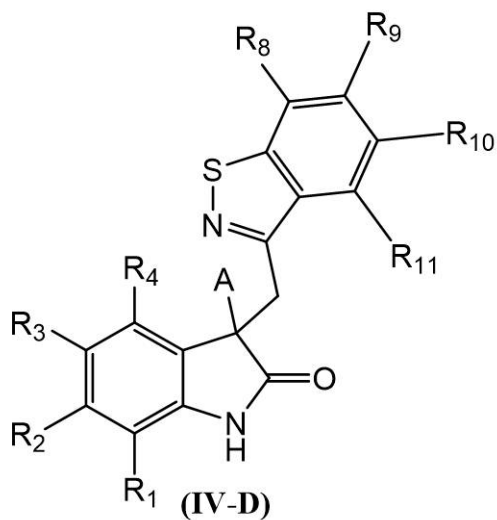
【化 4】



10



、又は



20

30

(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁-₆アルキル、C₁-₆アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

R₈、R₉、R₁₀、及びR₁₁は、それぞれ独立して、-OCH₃、H、D、F、Cl、CN、CF₃、C₁-₆アルキル、アリール、ヘテロアリール、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-CO₂H、-CO₂(C₁-₆アルキル)、-NH₂SO₂(C₁-₆アルキル)、-NH₂SO₂(アリール)、-NHCONH(C₁-₆アルキル)、-NHCON(C₁-₆アルキル)₂、-N(C₁-₆アルキル)CONH₂、-N(C₁-₆アルキル)CONH(C₁-₆アルキル)、-N(C₁-₆アルキル)CON(C₁-₆アルキル)₂、-SO₂(C₁-₆アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-₆アルキル)、-SO₂N(C₁-₆アルキル)₂、C₃-₈シクロアルキル、及びC₃-₈ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

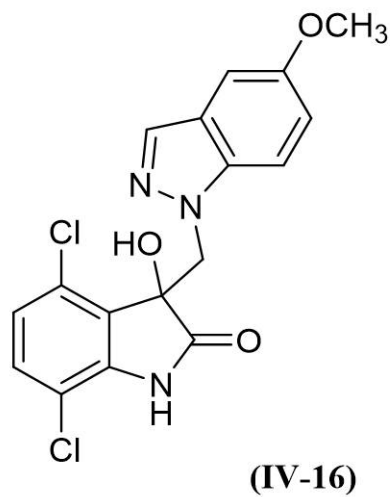
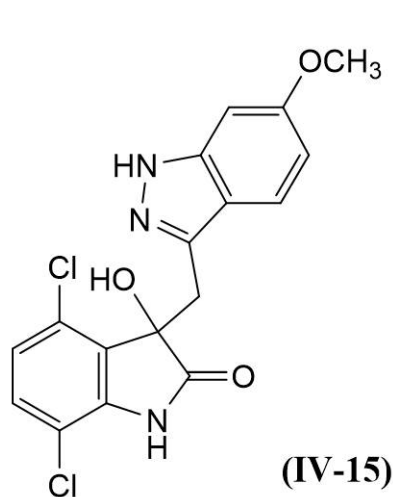
40

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

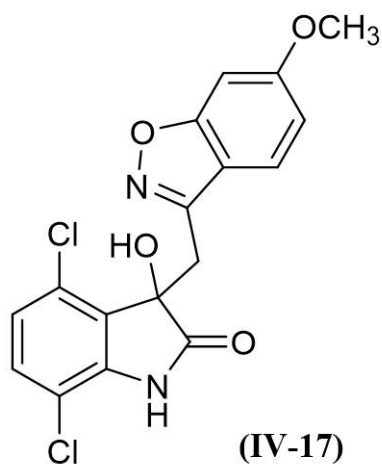
【請求項 5】

式(IV-15)、式(IV-16)、式(IV-17)、又は式(IV-18)：

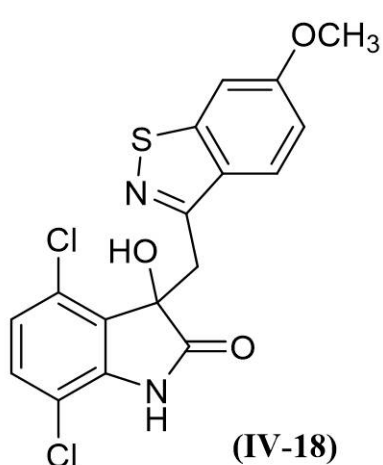
【化 5】



10



、又は



20

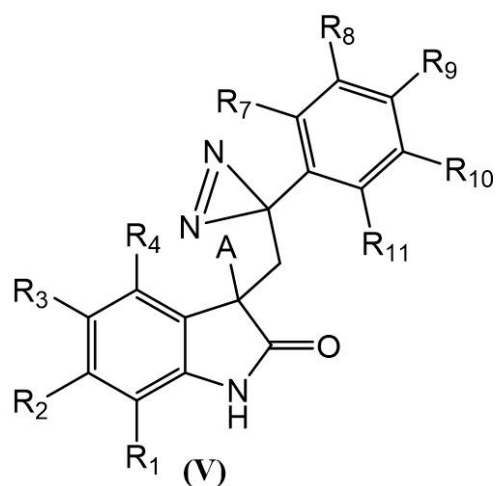
で表される、請求項 4 に記載の化合物。

30

【請求項 6】

式 (V) :

【化 6】



40

(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁

50

- 6 アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、及び $-OH$ からなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、 $-OCH_3$ 、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 CN 、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NHSO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NHSO_2$ (アリール)、 $-NHCONH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NHCON$ (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) $CONH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) CON (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 $-SO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-SO_2N$ (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、及び C_{3-8} ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

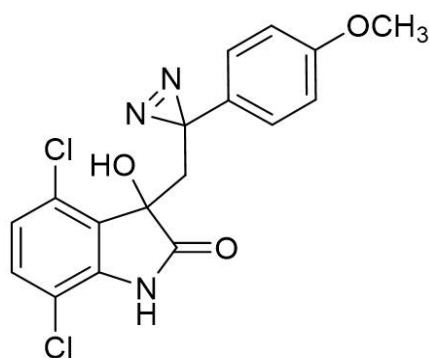
10

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 7】

式 (V-19) :

【化 7】



(V-19)

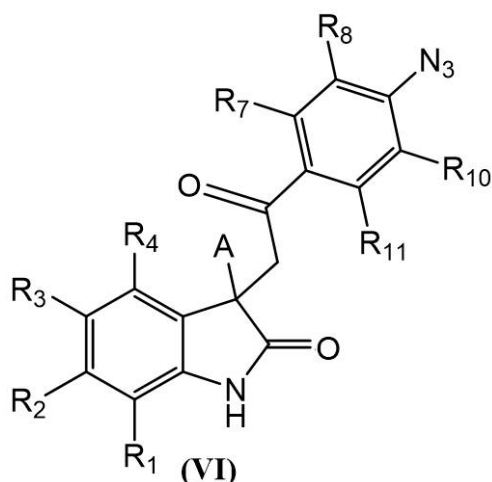
20

で表される、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 (VI) :

【化 8】



(VI)

40

(式中、

A は、 $-OH$ 、 D 、 H 、 F 、及び $-NH_2$ からなる群より選ばれ、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、及び $-OH$ からなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、 H 、 D 、 F 、 Cl 、 CN 、 CF

50

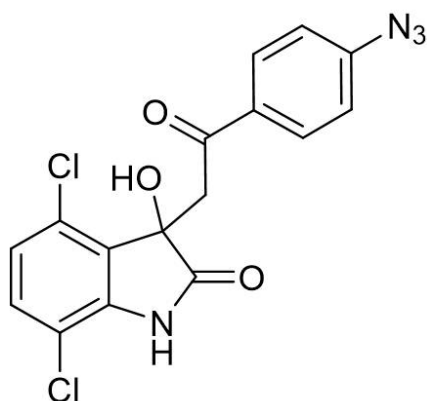
3、 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NH SO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NH SO_2$ (アリール)、 $-NH CONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-NH CON$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $CONH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-N$ ($C_1 - 6$ アルキル) CON ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $-SO_2$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH$ ($C_1 - 6$ アルキル)、 $-SO_2 N$ ($C_1 - 6$ アルキル) $_2$ 、 $C_3 - 8$ シクロアルキル、及び $C_3 - 8$ ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

式 (VI - 20) :

【化 9】



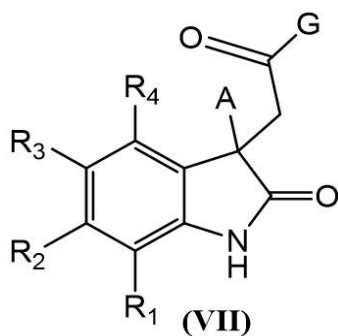
(VI-20)

で表される、請求項 8 に記載の化合物。

【請求項 10】

式 (VII) :

【化 10】



(VII)

(式中、

A は、 $-OH$ 、 D 、 H 、 F 、及び $-NH_2$ からなる群より選ばれ、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、 H 、 Cl 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、及び $-OH$ からなる群より選ばれ、

G は、

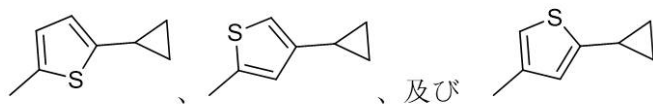
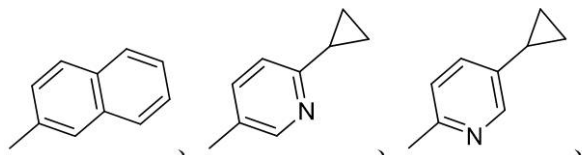
10

20

30

40

【化 1 1】



10

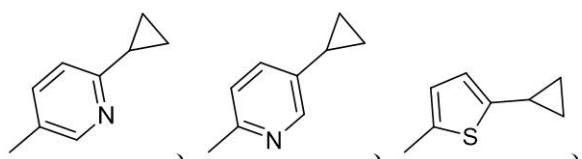
からなる群より選ばれる)

で表される、化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物。

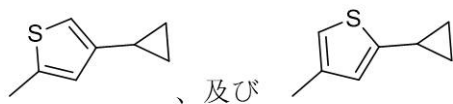
【請求項 1 1】

前記 G は、

【化 1 2】



20



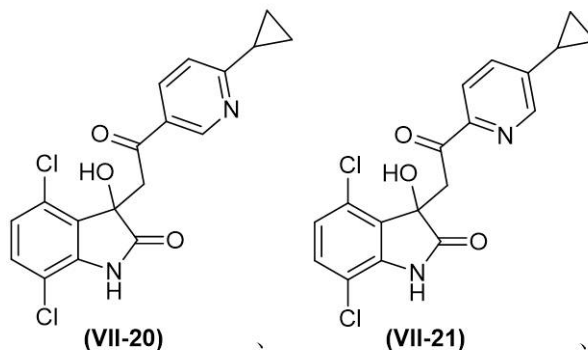
からなる群より選ばれる、請求項 1 0 に記載の化合物。

【請求項 1 2】

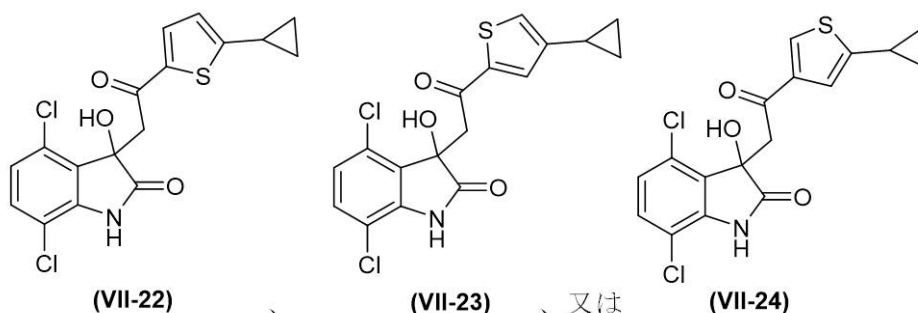
式 (VII - 20)、式 (VII - 21)、式 (VII - 22)、式 (VII - 23)、又は式 (VII - 24) :

30

【化 1 3】



10



20

で表される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H 及び Cl からなる群より選ばれる、請求項 1、2、3、4、6、8、及び 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 14】

前記 R_1 及び R_4 は Cl であり、前記 R_2 及び R_3 は H である、請求項 1、2、3、4、6、8、及び 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

前記 A は -OH である、請求項 1、2、4、6、8、及び 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 16】

前記 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は H である、請求項 1、2、3、4、6、及び 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 17】

前記 R_9 は H 又は -OCH₃ である、請求項 1、4、及び 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物と、医薬的に許容し得る担体又は医薬的に許容し得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

40

【請求項 19】

請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物と、少なくとも 1 種の追加の医薬的活性剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

癌の治療用薬剤の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 21】

腫瘍細胞を殺傷する又は腫瘍細胞の増殖を阻害する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 22】

50

細胞の増殖を阻害する薬剤の製造における、請求項 1 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用であり、

前記細胞は、E T S 遺伝子を過剰発現させるか又は E T S 融合遺伝子を含む、使用。

【請求項 23】

前記 E T S 遺伝子又は E T S 融合遺伝子は、F L I 1、E R G、E T V 1、及び E T V 4 からなる群より選ばれる、請求項 22 に記載の使用。

【請求項 24】

前記癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる、請求項 20 に記載の使用。

10

【請求項 25】

前記腫瘍細胞は癌細胞であり、該癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる、請求項 21 に記載の使用。

【請求項 26】

前記細胞は癌細胞であり、該癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる、請求項 22 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

【関連出願】

本出願は、米国仮出願第 62 / 316156 号 (2016 年 3 月 31 日出願) 及び米国仮出願第 62 / 417621 号 (2016 年 11 月 4 日出願) の利益を主張するものである。前記出願のそれぞれの内容は、本明細書に参考として組み込まれ、それにより明確に本明細書の一部を構成する。

【0002】

EWS - F L I 1 転写因子阻害剤として作用するインドリン類似体化合物を提供する。また、インドリン類似体の医薬組成物、その合成方法、それを用いた治療方法、及び EWS - F L I 1 腫瘍性タンパク質の阻害剤を同定するためのアッセイも提供する。

30

【背景技術】

【0003】

莫大な各種ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (E S F T) に存在する EWS - F L I 1 転写因子が、10 年以上前に特徴付けられた。子供及び青年の 2 番目に一般的な骨腫瘍であるユーイング肉腫の治療における進歩により、局部腫瘍を有する患者の生存性が向上してきた。しかしながら、転移した患者は、未だに悪い状態であり、治療には短期間及び長期間の毒性が伴う。ユーイング肉腫ファミリー腫瘍 (E S F T) は、連続した発現が E S F T 細胞の生存にとっての臨界であると考えられている発癌性融合転写因子上に EWS - F L I 1 を生成する染色体転座を特徴とする (Balamuth, N J、Womer, R B、Lancet Oncology 11 184 - 192 (2010))。

40

【0004】

インビトロ及びインビボ研究では、腫瘍性タンパク質である EWS - F L I 1 の RNA ヘリカーゼ A (R H A) への結合を阻害することにより、E S F T 細胞株の増殖が減少し、腫瘍量が減少することが実証されている。しかし、EWS - F L I 1 には酵素活性がなく、RNA ヘリカーゼ A (R H A) と EWS - F L I 1 との間のタンパク質 - タンパク質相互作用が発癌性を変調する。したがって、腫瘍増殖の維持には該相互作用が必要とされる (Hyariye N Erkiizanら、Nature Medicine 15 (7) 750 - 756 (2009))。重要なタンパク質相互作用を破壊するパラダイムには、類似の転座を有する肉腫及び M L L 転座を有する白血病を含む疾病の治療において、実用性があるかもしれない (Helman L J、Meltzer P. Mechanis

50

ms of sarcoma development., Nat Rev Cancer 2003; 3(9): 685 - 94、及び、Pui CHら, N Engl J Med 2004; 350(15): 1535 - 48)。さらに、変性タンパク質は、固有の生化学的性質に基づいて、優れた治療標的となりうる (Cheng Y、Le Gall T、Oldfield CJら, Trends Biotechnol 2006; 24(10): 435 - 42)。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Balamuth, NJ、Womer, RB., Lancet Oncology 11 184 - 192 (2010) 10

【非特許文献2】Hyariye N Erkiizanら, Nature Medicine 15(7) 750 - 756 (2009)

【非特許文献3】Helman LJ、Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development., Nat Rev Cancer 2003; 3(9): 685 - 94

【非特許文献4】Pui CHら, N Engl J Med 2004; 350(15): 1535 - 48

【非特許文献5】Cheng Y、Le Gall T、Oldfield CJら, Trends Biotechnol 2006; 24(10): 435 - 42 20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

EWS - FLI1に対するアンチセンス及びsiRNAを用いたインビトロ及び異種移植の長年にわたる研究にもかかわらず、送達及び安定性が不十分なため、今までこれらのどれもヒトの治療として実用的なものはない。したがって、ESFTのような疾患を治療するために、治療法の改善が必要とされる。

【0007】

FLI - 1は、通常発育中の胚で活性を示すが生後は示さない、ETSファミリー転写因子のメンバーである。該ファミリー転写因子には29のメンバーがあり、これらのうちの4つ、FLI - 1、ETV1、ETV4、及びERGは、広範囲に癌と関係している。 30

【0008】

FLI1、ETV1、ETV4、又はERGの発癌性融合タンパク質、又はこれら自身の転写因子の結合の阻害を標的とする治療化合物は、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、膀胱癌、前立腺癌、神経膠芽腫、非小細胞肺癌、及び数種の他の癌を始めとする癌の治療に実用的であろう。好適な実施形態は、これらの要求を満足し、そのうえ他の利点も提供する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本明細書に開示するいくつかの実施形態は、本明細書に記載する式(I) ~ (VII)の化合物に関し、該化合物は、立体異性体、遊離体、その医薬的に許容し得る塩又はエステル、溶媒和物、もしくはこれらの組合せ等の形態を含む。 40

【0010】

本明細書に開示するいくつかの実施形態は、哺乳動物における癌を治療する方法であって、該哺乳動物に、1種又はそれ以上の式(I) ~ (VII)の化合物(立体異性体、遊離体、又はその医薬的に許容し得る塩の形態を含む)、もしくは1種又はそれ以上の式(I) ~ (VII)の化合物(立体異性体、遊離体、又はその医薬的に許容し得る塩の形態を含む)を含む医薬組成物を、有効量で投与することを含む方法に関する。本明細書に記載する他の実施形態は、癌の治療用薬剤の製造における、1種又はそれ以上の式(I) ~ (VII)の化合物(立体異性体、遊離体、又はその医薬的に許容し得る塩の形態を含む 50

）の使用に関する。

【 0 0 1 1 】

本明細書に記載するさらなる他の実施形態は、癌の治療のための、式（Ⅰ）～（ⅤⅠⅠ）の化合物（立体異性体、遊離体、又はその医薬的に許容し得る塩の形態を含む）であって、前記癌として、ユーイング肉腫、膠芽細胞腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる、化合物に関する。以下に、これら及び他の実施形態をさらに詳しく記載する。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 1 2 】

【図 1】図 1 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 2 1 6 - 2 のデータを示す。図 1 A は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 1 B は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）を示す。図 1 C は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

10

【図 2】図 2 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する Y K - 4 - 2 7 9 のデータを示す。図 2 A は、異なる濃度の Y K - 4 - 2 7 9 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 2 B は、異なる濃度の Y K - 4 - 2 7 9 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）を示す。図 2 C は、異なる濃度の Y K - 4 - 2 7 9 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

20

【図 3】図 3 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 1 0 0 - O C D 3 のデータを示す。図 3 A は、異なる濃度の T K 1 0 0 - O C D 3 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 3 B は、異なる濃度の T K 1 0 0 - O C D 3 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）を示す。図 3 C は異なる濃度の T K 1 0 0 - O C D 3 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

【図 4】図 4 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 類似体 6 のデータを示す。図 4 A は、異なる濃度の T K 類似体 6 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 4 B は、異なる濃度の T K 類似体 6 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）データを示す。図 4 C は、異なる濃度の T K 類似体 6 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

30

【図 5】図 5 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 類似体 7 のデータを示す。図 5 A は、異なる濃度の T K 類似体 7 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 5 B は、異なる濃度の T K 類似体 7 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）データを示す。図 5 C は、異なる濃度の T K 類似体 7 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

40

【図 6】図 6 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 類似体 8 のデータを示す。図 6 A は、異なる濃度の T K 類似体 8 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 6 B は、異なる濃度の T K 類似体 8 に曝された S K E S（2 型、7 / 5）細胞の細胞生存率（％）データを示す。図 6 C は、異なる濃度の T K 類似体 8 による A 4 5 7 3（3 型、1 0 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。

【図 7】図 7 A ～ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 2 1 6 - 2 のデータを示す。図 7 A は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 による T C 7 1（1 型、7 / 6）細胞の増殖阻害のデータ（吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる）を示す。図 7 B は、

50

異なる濃度のTK216-2に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図7Cは、異なる濃度のTK216-2によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

【図8】図8A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体9のデータを示す。図8Aは、異なる濃度のTK類似体9によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図8Bは、異なる濃度のTK類似体9に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図8Cは、異なる濃度のTK類似体9によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

10

【図9】図9A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体10のデータを示す。図9Aは、異なる濃度のTK類似体10によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図9Bは、異なる濃度のTK類似体10に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図9Cは、異なる濃度のTK類似体10によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

【図10】図10A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体11のデータを示す。図10Aは、異なる濃度のTK類似体11によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図10Bは、異なる濃度のTK類似体11に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図10Cは、異なる濃度のTK類似体11によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

20

【図11】図11A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK216-2のデータを示す。図11Aは、異なる濃度のTK216-2によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図11Bは、異なる濃度のTK216-2に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図11Cは、異なる濃度のTK216-2によるA4573(3型、10/6)細胞の生存率(%)のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

30

【図12】図12A~Cは、細胞生存率に関するTK類似体2のデータを示す。図12Aは、異なる濃度のTK類似体2に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図12Bは、異なる濃度のTK類似体2に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図12Cは、異なる濃度のTK類似体2に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図13】図13A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体3のデータを示す。図13Aは、異なる濃度のTK類似体3によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図13Bは、異なる濃度のTK類似体3に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図13Cは、異なる濃度のTK類似体3によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

40

【図14】図14A~Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体4のデータを示す。図14Aは、異なる濃度のTK類似体4によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図14Bは、異なる濃度のTK類似体4に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図14Cは、異なる濃度のTK類似体4によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

50

【図 15】図 15 A ~ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 類似体 5 のデータを示す。図 15 A は、異なる濃度の T K 類似体 5 による T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる) を示す。図 15 B は、異なる濃度の T K 類似体 5 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 15 C は、異なる濃度の T K 類似体 5 による A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる) を示す。

【図 16】図 16 A ~ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 2 1 6 - 2 のデータを示す。図 16 A は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 による T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる) を示す。図 16 B は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 16 C は、異なる濃度の T K 2 1 6 - 2 による A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる) を示す。

【図 17】図 17 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 1 6 のデータを示す。図 17 A は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 17 B は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 17 C は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 18】図 18 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 1 6 A のデータを示す。図 18 A は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 A に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 18 B は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 A に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 18 C は、異なる濃度の T K 類似体 1 6 A に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 19】図 19 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 1 7 のデータを示す。図 19 A は、異なる濃度の T K 類似体 1 7 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 19 B は、異なる濃度の T K 類似体 1 7 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 19 C は、異なる濃度の T K 類似体 1 7 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 20】図 20 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 1 8 のデータを示す。図 20 A は、異なる濃度の T K 類似体 1 8 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 20 B は、異なる濃度の T K 類似体 1 8 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 20 C は、異なる濃度の T K 類似体 1 8 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 21】図 21 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 1 9 のデータを示す。図 21 A は、異なる濃度の T K 類似体 1 9 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 21 B は、異なる濃度の T K 類似体 1 9 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 21 C は、異なる濃度の T K 類似体 1 9 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 22】図 22 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 0 のデータを示す。図 22 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 0 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 22 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 0 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 22 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 0 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、10 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

10

20

30

40

50

【図 2 3】図 2 3 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 1 のデータを示す。図 2 3 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 1 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 3 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 1 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 3 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 1 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 2 4】図 2 4 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 2 のデータを示す。図 2 4 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 2 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 4 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 2 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 4 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 2 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

10

【図 2 5】図 2 5 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 3 のデータを示す。図 2 5 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 3 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 5 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 3 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 5 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 3 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 2 6】図 2 6 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 4 のデータを示す。図 2 6 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 4 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 6 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 4 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 6 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 4 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

20

【図 2 7】図 2 7 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 のラセミ体のデータを示す。図 2 7 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 7 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 7 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

30

【図 2 8】図 2 8 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 - 1 (エナンチオマー 1) のデータを示す。図 2 8 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 1 (エナンチオマー 1) に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 8 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 1 (エナンチオマー 1) に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 8 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 1 (エナンチオマー 1) に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

【図 2 9】図 2 9 A ~ C は、細胞生存率に関する T K 類似体 2 - 2 のエナンチオマー (エナンチオマー 2) のデータを示す。図 2 9 A は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 2 (エナンチオマー 2) に曝された T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 9 B は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 2 (エナンチオマー 2) に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 2 9 C は、異なる濃度の T K 類似体 2 - 2 (エナンチオマー 2) に曝された A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。

40

【図 3 0】図 3 0 A ~ C は、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関する T K 類似体 7 のラセミ体のデータを示す。図 3 0 A は、異なる濃度の T K 類似体 7 による T C 7 1 (1 型、7 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる) を示す。図 3 0 B は、異なる濃度の T K 類似体 7 に曝された S K E S (2 型、7 / 5) 細胞の細胞生存率 (%) データを示す。図 3 0 C は、異なる濃度の T K 類似体 7 による A 4 5 7 3 (3 型、1 0 / 6) 細胞の増殖阻害のデータ (吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きく

50

なる)を示す。

【図31】図31A～Cは、細胞生存率に関するTK類似体7(エナンチオマー1)のデータを示す。図31Aは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー1)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図31Bは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー1)に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図31Cは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー1)に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図32】図32A～Cは、細胞生存率に関するTK類似体7(エナンチオマー2)のデータを示す。図32Aは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー2)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図32Bは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー2)に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図32Cは、異なる濃度のTK類似体7(エナンチオマー2)に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図33】図33A～Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK類似体10のラセミ体のデータを示す。図33Aは、異なる濃度のTK類似体10によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図33Bは、異なる濃度のTK類似体10に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図33Cは、異なる濃度のTK類似体10によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

【図34】図34A～Cは、細胞生存率に関するTK類似体10(エナンチオマー1)のデータを示す。図34Aは、異なる濃度のTK類似体10(エナンチオマー1)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図34Bは、異なる濃度のTK類似体10(エナンチオマー1)に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図34Cは、異なる濃度のTK類似体10(エナンチオマー1)に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図35】図35A～Cは、細胞生存率に関するTK類似体10のエナンチオマー(エナンチオマー2)のデータを示す。図35Aは、異なる濃度のTK類似体10(エナンチオマー2)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図35Bは、異なる濃度のTK類似体10(エナンチオマー2)に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図35Cは、異なる濃度のTK類似体10に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図36】図36A～Cは、細胞の増殖阻害及び細胞生存率に関するTK100-OC D3のラセミ体のデータを示す。図36Aは、異なる濃度のTK100-OC D3によるTC71(1型、7/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。図36Bは、異なる濃度のTK100-OC D3に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図36Cは、異なる濃度のTK100-OC D3によるA4573(3型、10/6)細胞の増殖阻害のデータ(吸光度の数値が低い程、増殖阻害は大きくなる)を示す。

【図37】図37A～Cは、細胞生存率に関するTK100-OC D3(エナンチオマー1)のデータを示す。図37Aは、異なる濃度のTK100-OC D3(エナンチオマー1)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図37Bは、異なる濃度のTK100-OC D3(エナンチオマー1)に曝されたSKES(2型、7/5)細胞の細胞生存率(%)データを示す。図37Cは、異なる濃度のTK100-OC D3(エナンチオマー1)に曝されたA4573(3型、10/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

【図38】図38A～Cは、細胞生存率に関するTK100-OC D3のエナンチオマー(エナンチオマー2)のデータを示す。図38Aは、異なる濃度のTK100-OC D3(エナンチオマー2)に曝されたTC71(1型、7/6)細胞の細胞生存率(%)データを示す。

タを示す。図38Bは、異なる濃度のTK100-OC3D3（エナンチオマー2）に曝されたSKES（2型、7/5）細胞の細胞生存率（%）データを示す。図38Cは、異なる濃度のTK100-OC3D3（エナンチオマー2）に曝されたA4573（3型、10/6）細胞の細胞生存率（%）データを示す。

【図39】図39は、アポトーシス、18時間処置、CASP-3蛍光発生基質切断に関し、種々の化合物及び類似体の活性をTK-216-2の活性の百分率として比較したデータを示す。

【図40】図40は、アポトーシス、18時間処置、CASP-3蛍光発生基質切断に関し、TK-216-2の活性に規格化した種々の化合物及び類似体の活性を比較したデータを示す。

【図41】図41は、1 μ M及び3 μ Mの濃度での種々の化合物及び類似体のEWS/FLI1活性（ホタルルシフェラーゼ単位/ μ gタンパク質可溶化液）を示す。

【発明を実施するための形態】

【0013】

以下の記載及び実施例では、本発明の好適な実施形態を詳細に説明する。当業者は、その範囲に含まれる本発明の多数の変更及び修飾が存在することを理解するであろう。したがって、好適な実施形態の記載により、本発明の範囲が限定されるものではない。

【0014】

発癌性転写因子を生じる染色体転座は、多くの肉腫を含む、各種腫瘍の特質である。ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）は、この腫瘍の高い悪性形質の原因となる、ユーイング肉腫ブレイクポイントリージョン1及びフレンド白血病ウイルスインテグレーション1（EWS-FLI1）融合転移因子を生じるt（11；22）（q24；q12）転座を特徴とする。EWS-FLI1の連続した発現は、ESFT細胞の生存にとっての臨界であると考えられる。EWS-FLI1は、その悪性細胞特異性の点から、ユーイング肉腫に対する魅力的な治療の標的である。さらに、EWS/FLI1発現は、ユーイング肉腫腫瘍細胞にとって不可欠であることが、実験によって証明されている。インビトロにおいて、アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド及びRNA干渉（RNAi）でEWS-FLI1を標的にすることにより、潜在的治療様相としてのEWS-FLI1減衰をサポートする、ユーイング肉腫細胞の生存能力、増殖、及び発癌性形質転換が阻害される。好適な実施形態に係る治療剤は、より大きな腫瘍群に対して広く適用可能であり、化学療法耐性肉腫及び白血病、並びにユーイング肉腫のような治療が困難な腫瘍等、悪性腫瘍に関連した他の発癌性転写因子を処置するための治療薬として有用である。

【0015】

< 定義 >

本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、特に定義がない限り、当業者が通常理解しているものと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許、出願、公開出願、及び他の公開物は、特に規定がない限り、もっぱら参考として組み込まれている。本明細書の用語について複数の定義がある場合には、特に規定がない限り、該セクションにおける定義を優先する。

【0016】

本明細書において、例えば、限定はないが、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、及びR₁₂等のいずれの「R」基も、指定される原子に結合できる置換基を示す。R基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。2つの「R」基が「一緒になって」と記載される場合、該R基とそれらが結合する原子とにより、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環を形成できる。例えば、限定はないが、NR^aR^b基におけるR^a及びR^bは、「一緒になって」と示される場合、R^aとR^bとは互いに共有結合して下記のような環：

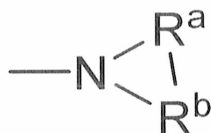
10

20

30

40

【化 1】



10

を形成することを意味する。さらに、2つの「R」基が、それらが結合する原子で「一緒になって」と記載され、選択枝として環を形成する場合、「R」基は、先に定義の可変基又は置換基に限定されない。

【0017】

本明細書において、「アルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合を有しない）炭化水素基を含む直鎖状又は分岐鎖状の炭化水素鎖を指す。アルキル基は、1個～20個の炭素原子（本定義は数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の存在も包含するが、本明細書で示される場合、「1～20」等の数値範囲は、その指定された範囲における各整数を指す。例えば、「1個～20個の炭素原子」は、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子等の、20個以下の炭素原子からなり得るアルキル基を意味する）を有してもよい。アルキル基は、1個～10個の炭素原子を有する中間サイズのアルキルであってもよい。アルキル基は、1個～6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。化合物のアルキル基は、「C₁～C₆アルキル」又は類似の名称として示されてもよい。単なる例として、「C₁～C₆アルキル」は、アルキル鎖において1個～6個の炭素原子があることを示す。すなわち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル（直鎖状及び分岐鎖状）、及びヘキシル（直鎖状及び分岐鎖状）から選ばれる。代表的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチル（直鎖状及び分岐鎖状）、及びヘキシル（直鎖状及び分岐鎖状）が挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。

20

30

【0018】

本明細書において、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合を有しない）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ又はそれ以上の環から構成される場合、それらの環は、縮合環の形で互いに結合されてもよい。シクロアルキル基は、環中に3個～10個の原子、又は3個～8個の原子を含んでもよい。シクロアルキル基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。代表的なシクロアルキル基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0019】

本明細書において、「アリール」は、すべての環にわたって完全に非局在化した電子系を有する炭素環式（すべて炭素）の単環式又は多環式芳香環系（2つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基の炭素原子数は変更可能である。例えば、アリール基は、C₆～C₁₄アリール基、C₆～C₁₀アリール基、又はC₆アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。

50

【 0 0 2 0 】

本明細書において、「ヘテロアリール」は、1つ又はそれ以上のヘテロ原子（例えば、1個～5個のヘテロ原子）、すなわち炭素以外の元素を含む単環式又は多環式芳香環系（完全に非局在化した電子系を有する環系）を指す。そのヘテロ原子としては、チッ素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基の環の原子数は変更可能である。例えば、ヘテロアリール基は、環に4個～14個の原子、環に5個～10個の原子、又は環に5個～6個の原子を含んでもよい。さらに、用語「ヘテロアリール」は縮合環系を含み、その縮合環系において、2つの環、例えば少なくとも1つのアリール環及び少なくとも1つのヘテロアリール環、又は少なくとも2つのヘテロアリール環は、少なくとも1つの化学結合を共有する。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフェン、ベンゾチオフェン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、チアゾール、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。

10

【 0 0 2 1 】

本明細書において、「ヘテロシクロアルキル」は、炭素原子と1個～5個のヘテロ原子とにより構成される、三員、四員、五員、六員、七員、八員、九員、十員、十八員までの単環式、二環式、及び三環式の環系を指す。複素環は、このように位置している1つ又はそれ以上の不飽和結合を任意に含んでもよいが、完全に非局在化した電子系がすべての環にわたって発生することはない。ヘテロ原子は炭素以外の元素であり、酸素、硫黄、及びチッ素が挙げられるが、これらに限定されるものではない。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバマート等のオキソ系及びチオ系を含む定義とするように、1つ又はそれ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基をさらに含んでもよい。2つ又はそれ以上の環から構成される場合、それらの環は、縮合環の形で互いに結合されてもよい。また、ヘテロシクロアルキルにおける任意のチッ素は、四級化されてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。このようなヘテロシクロアルキル基の例としては、1,3-ジオキシン、1,3-ジオキサン、1,4-ジオキサン、1,2-ジオキソラン、1,3-ジオキソラン、1,4-ジオキソラン、1,3-オキサチアン、1,4-オキサチン、1,3-オキサチオラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、1,4-オキサチアン、テトラヒドロ-1,4-チアジン、2H-1,2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1,3,5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、3,4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【 0 0 2 2 】

「医薬的に許容し得る塩」という用語は、それが投与される有機体に重篤な刺激を生じさせず、化合物の生物活性及び特性をなくすることがない化合物の塩を指す。いくつかの実施形態では、該塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的な塩は、化合物と、ハロゲン化水

50

素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸等の無機酸との反応によって得られる。また、薬学的な塩は、化合物と、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、もしくはナフタレンスルホン酸等の脂肪族酸、芳香族カルボン酸又はスルホン酸のような有機酸との反応によっても得られる。また、薬学的な塩は、化合物と、塩基とを反応させることによっても得られ、アンモニウム塩、ナトリウム塩又はカリウム塩といったアルカリ金属塩、カルシウム塩又はマグネシウム塩といったアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン、N-メチル-D-グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁~C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン等の有機塩基の塩、並びにアルギニン及びリシンといったアミノ酸塩のような塩を形成する。

10

【0023】

本明細書に記載の、1つ又はそれ以上の不斉中心を有する如何なる化合物も、絶対立体化学式が明確に示されていないのであれば、各中心はそれぞれ独立して、(R)体、又は(S)体、又はこれらの混合物のものであればよいと理解される。従って、本明細書にて提供される化合物は、エナンチオ異性的に純粋なものであるか、エナンチオ異性的に強化されたものであるか、ラセミ体混合物であるか、ジアステレオ異性的に純粋なものであるか、ジアステレオ異性的に強化されたものであるか、又は立体異性体混合物であればよい。さらに、本明細書に記載の、E又はZとして定義することができる幾何異性体を生成する1つ又はそれ以上の二重結合を有する任意の化合物では、各二重結合はそれぞれ独立して、E又はZ、又はこれらの混合物であってもよい。

20

【0024】

本明細書に開示の化合物が未充足原子価を有する場合、該原子価は、水素又はその同位元素、例えば水素1（軽水素）及び水素2（重水素）及び水素3（三重水素）によって充足されるべきであると理解される。本発明に存在する任意の化学式では、Hは軽水素を、Dは重水素を、及びTは三重水素を示すと理解すべきである。

【0025】

本明細書に記載の化合物は、同位体標識され得ると理解される。重水素等の同位元素での置換により、例えば、インビボでの半減期の増大又は必要摂取量の減少といった、より優れた代謝的安定性に起因する特定の治療上の利点をもたらされる。化合物構造において表されている各化学元素は、該元素の任意の同位元素を含んでいてもよい。例えば、化合物構造において水素原子は、明らかに開示されているか、又は化合物中に存在していることが理解されている。水素原子が存在している化合物の任意位置で、水素原子は、水素1（軽水素）、水素2（重水素）及び水素3（三重水素）を始めとする（これらは限定ではない）水素の同位元素であり得る。同様に、炭素の同位元素、例えば、炭素12（¹²C）、炭素13（¹³C）、及び炭素14（¹⁴C）も考慮に入れる。このように、本明細書で記載される化合物は、特に明記しない限り、全ての潜在的な同位体形を含む。

30

【0026】

本明細書に記載の方法及び組み合わせは、結晶形（「多形」としても既知、化合物と同じ元素組成の異なる結晶パッキング配列を含むもの）、非晶形相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むと理解される。いくつかの実施形態において、本明細書に記載の化合物は、水、エタノール等の医薬的に許容し得る溶媒と共に、溶媒和物の形態で存在する。他の実施形態においては、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和物の形態で存在する。溶媒和物は、化学量論的な、又は非化学量論的な量の溶媒を含有しており、水、エタノール等の医薬的に許容し得る溶媒での結晶化の過程で形成されうる。水和物は、溶媒が水の場合に形成され、アルコールは、溶媒がアルコールの場合に形成される。さらに、本明細書において提供される化合物は、溶媒和物の形態だけでなく、非溶媒和物の形態でも存在する。通常、本明細書において提供される化合物及び方法の目的に対して、溶媒和物の形態は、非溶媒和物の形態と同等であると考えられる。

40

【0027】

50

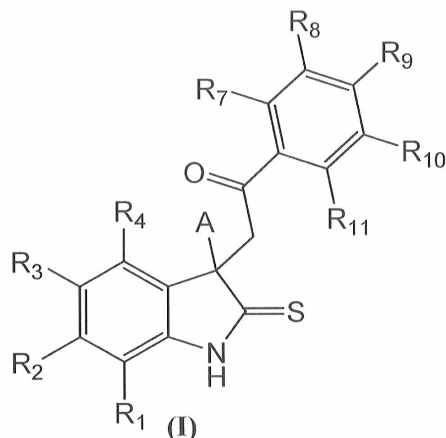
数値範囲を提供する場合、上限及び下限、並びにその範囲における上限と下限との間の各介在値は、実施形態の範囲内に包含されると理解されるべきである。

【 0 0 2 8 】

< 化合物 >

第 1 態様では、式 (I) :

【 化 2 】



10

20

(式中、

A は、 - O H、D、H、F、及び - N H₂ からなる群より選ばれ、

R₁、R₂、R₃、及び R₄ は、それぞれ独立して、H、C l、- C N、- C F₃、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、- C (= O) N H₂、- N O₂、- N H₂ 及び - O H からなる群より選ばれ、

R₇、R₈、R₉、R₁₀、及び R₁₁ は、それぞれ独立して、H、D、F、C l、ハロゲン、C N、C F₃、C₁ - 6 アルキル、アリール、ヘテロアリール、- O (アリール)、- O (ヘテロアリール)、- C O₂ H、- C O₂ (C₁ - 6 アルキル)、- N H S O₂ (C₁ - 6 アルキル)、- N H S O₂ (アリール)、- N H C O N H (C₁ - 6 アルキル)、- N H C O N (C₁ - 6 アルキル)₂、- N (C₁ - 6 アルキル) C O N H₂、- N (C₁ - 6 アルキル) C O N H (C₁ - 6 アルキル)、- N (C₁ - 6 アルキル) C O N (C₁ - 6 アルキル)₂、- S O₂ (C₁ - 6 アルキル)、- S O₂ N H₂、- S O₂ N H (C₁ - 6 アルキル)、- S O₂ N (C₁ - 6 アルキル)₂、C₃ - 8 シクロアルキル及び C₃ - 8 ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

30

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 2 9 】

第 1 態様の一実施形態では、R₁、R₂、R₃、及び R₄ は、それぞれ独立して、H 及び C l からなる群より選ばれる。

【 0 0 3 0 】

第 1 態様の一実施形態では、R₁ 及び R₄ は C l であり、R₂ 及び R₃ は H である。

40

【 0 0 3 1 】

第 1 態様の一実施形態では、A は - O H である。

【 0 0 3 2 】

第 1 態様の一実施形態では、R₇、R₈、R₁₀、及び R₁₁ は H である。

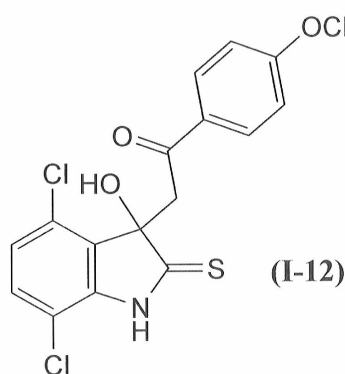
【 0 0 3 3 】

第 1 態様の一実施形態では、R₉ は - O C H₃ である。

【 0 0 3 4 】

第 1 態様の一実施形態では、化合物は、式 (I - 1 2) :

【化 3】



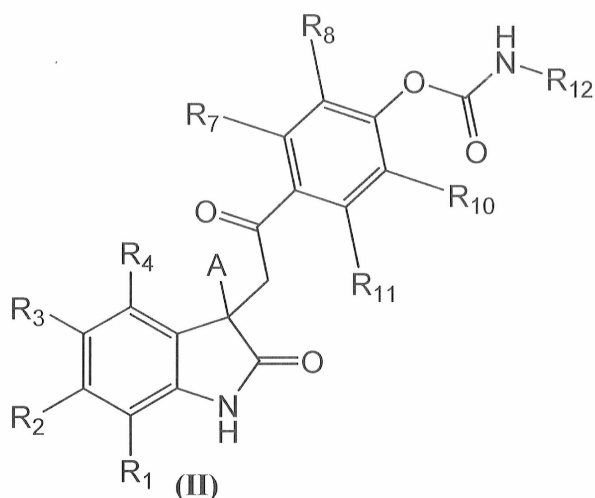
10

で表される。

【 0 0 3 5 】

第 2 態様では、式 (I I) :

【化 4】



20

30

(式中、

A は、- OH、D、H、F、及び - NH₂ からなる群より選ばれ、

R₁、R₂、R₃、及び R₄ は、それぞれ独立して、H、Cl、- CN、- CF₃、C₁-₆ アルキル、C₁-₆ アルコキシ、- C(=O)NH₂、- NO₂、- NH₂ 及び - OH からなる群より選ばれ、

R₇、R₈、R₁₀、及び R₁₁ は、それぞれ独立して、H、D、F、Cl、ハロゲン、CN、CF₃、C₁-₆ アルキル、アリール、ヘテロアリール、- O(アリール)、- O(ヘテロアリール)、- CO₂H、- CO₂(C₁-₆ アルキル)、- NHSO₂(C₁-₆ アルキル)、- NHSO₂(アリール)、- NHCONH(C₁-₆ アルキル)、- NHCON(C₁-₆ アルキル)₂、- N(C₁-₆ アルキル)CONH₂、- N(C₁-₆ アルキル)CONH(C₁-₆ アルキル)、- N(C₁-₆ アルキル)CON(C₁-₆ アルキル)₂、- SO₂(C₁-₆ アルキル)、- SO₂NH₂、- SO₂NH(C₁-₆ アルキル)、- SO₂N(C₁-₆ アルキル)₂、C₃-₈ シクロアルキル、及び C₃-₈ ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれ、

40

R₁₂ は、置換又は非置換 C₁-₆ アルキルである)

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【 0 0 3 6 】

50

第2態様の一実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H及びC1からなる群より選ばれる。

【0037】

第2態様の一実施形態では、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、H及びC1からなる群より選ばれる。

【0038】

第2態様の一実施形態では、Aは-OHである

【0039】

第2態様の一実施形態では、前記 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} はHである。

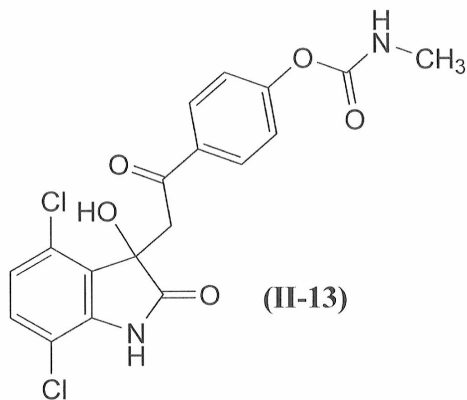
【0040】

第2態様の一実施形態では、 R_{12} は-CH₃である。

【0041】

第2態様の一実施形態では、化合物は、式(II-13)：

【化5】

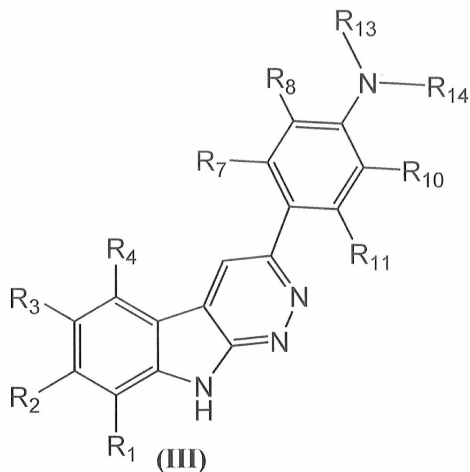


で表される。

【0042】

第3態様では、式(III)：

【化14】



(式中、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-

10

20

30

40

50

OH からなる群より選ばれ、

R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は、それぞれ独立して、H、D、F、Cl、ハロゲン、CN、 CF_3 、 C_{1-6} アルキル、アリール、ヘテロアリール、 $-O$ (アリール)、 $-O$ (ヘテロアリール)、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NH SO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NH SO_2$ (アリール)、 $-NH CONH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-NH CON$ (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) $CONH_2$ 、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) $CONH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-N$ (C_{1-6} アルキル) CON (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 $-SO_2$ (C_{1-6} アルキル)、 $-SO_2 NH_2$ 、 $-SO_2 NH$ (C_{1-6} アルキル)、 $-SO_2 N$ (C_{1-6} アルキル) $_2$ 、 C_{3-8} シクロアルキル、及び C_{3-8} ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれ、

10

R_{13} 及び R_{14} は、それぞれ独立して、置換又は非置換 C_{1-6} アルキルである) で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0043】

第3態様の一実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H 及び Cl からなる群より選ばれる。

【0044】

第3態様の一実施形態では、 R_1 及び R_4 は Cl であり、 R_2 及び R_3 は H である。

【0045】

第3態様の一実施形態では、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は H である。

20

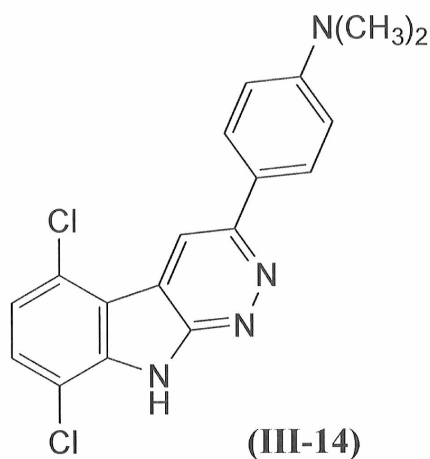
【0046】

第3態様の一実施形態では、 R_{13} 及び R_{14} は $-CH_3$ である。

【0047】

第3態様の一実施形態では、化合物は式 (III-14) :

【化7】



30

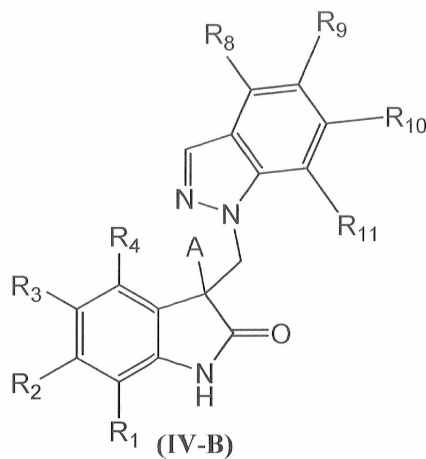
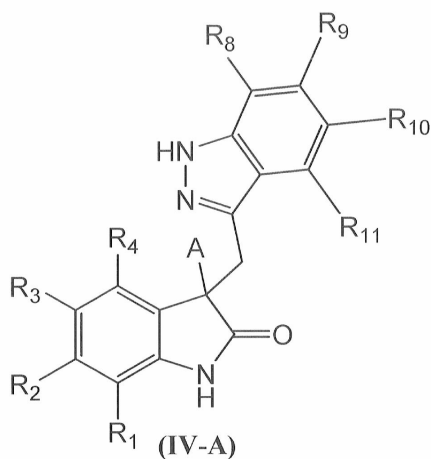
で表される。

【0048】

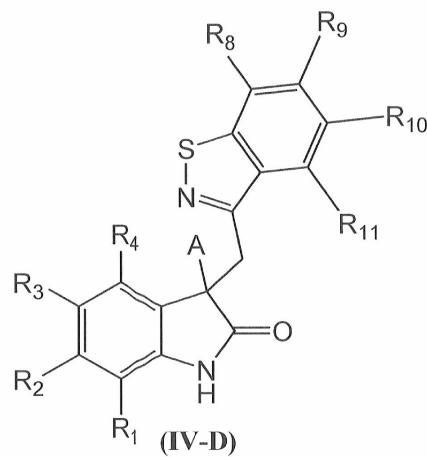
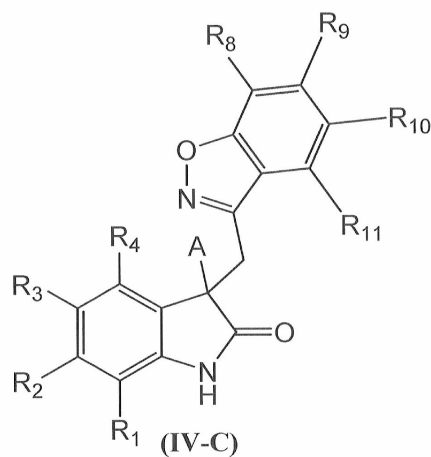
第4態様では、式 (IV-A)、式 (IV-B)、式 (IV-C)、又は式 (IV-D) :

40

【化 8】



10



20

、又は

30

(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

R₈、R₉、R₁₀、及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、F、Cl、ハロゲン、CN、CF₃、C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-CO₂H、-CO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(アリール)、-NHCONH(C₁-6アルキル)、-NHCON(C₁-6アルキル)₂、-N(C₁-6アルキル)CONH₂、-N(C₁-6アルキル)CONH(C₁-6アルキル)、-N(C₁-6アルキル)CON(C₁-6アルキル)₂、-SO₂(C₁-6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-6アルキル)、-SO₂N(C₁-6アルキル)₂、C₃-8シクロアルキル、及びC₃-8ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

40

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0049】

第4態様の一実施形態では、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H及びClからなる群より選ばれる。

【0050】

50

第4態様の一実施形態では、 R_1 及び R_4 は Cl であり、前記 R_2 及び R_3 は H である。

【0051】

第4態様の一実施形態では、A は -OH である。

【0052】

第4態様の一実施形態では、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} は H である。

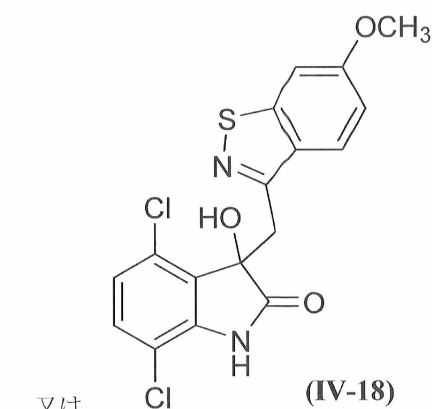
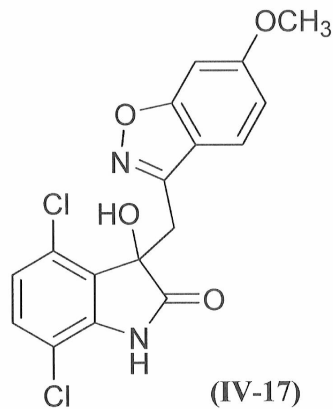
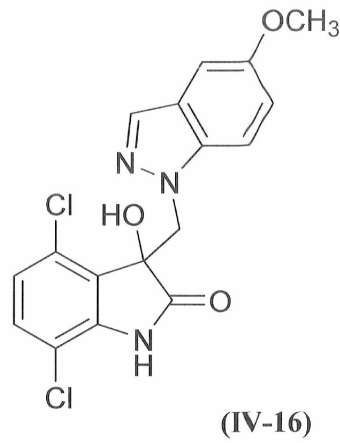
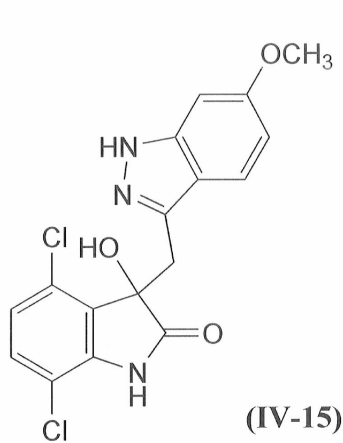
【0053】

第4態様の一実施形態では、 R_9 は H である。

【0054】

第4態様の一実施形態では、化合物は、式 (IV-15)、式 (IV-16)、式 (IV-17)、又は式 (IV-18)：

【化9】



で表される。

【0055】

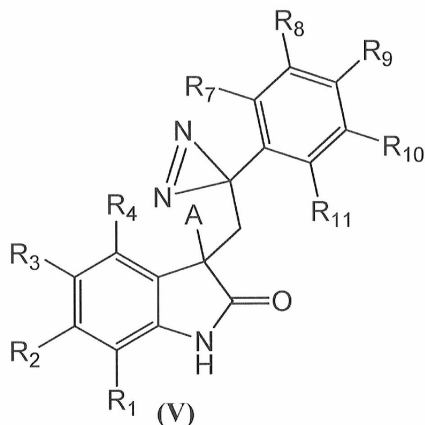
第5態様では、式 (V)：

20

30

40

【化 15】



10

(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

R₇、R₈、R₉、R₁₀、及びR₁₁は、それぞれ独立して、-OCH₃、H、D、F、Cl、ハロゲン、CN、CF₃、C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-CO₂H、-CO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(アリール)、-NHCONH(C₁-6アルキル)、-NHCON(C₁-6アルキル)₂、-N(C₁-6アルキル)CONH₂、-N(C₁-6アルキル)CONH(C₁-6アルキル)、-N(C₁-6アルキル)CON(C₁-6アルキル)₂、-SO₂(C₁-6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-6アルキル)、-SO₂N(C₁-6アルキル)₂、C₃-8シクロアルキル、及びC₃-8ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

20

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

30

【0056】

第5態様の一実施形態では、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H及びClからなる群より選ばれる。

【0057】

第5態様の一実施形態では、R₁及びR₄はClであり、前記R₂及びR₃はHである。

【0058】

第5態様の一実施形態では、Aは-OHである。

【0059】

第5態様の一実施形態では、R₇、R₈、R₁₀、及びR₁₁はHである。

40

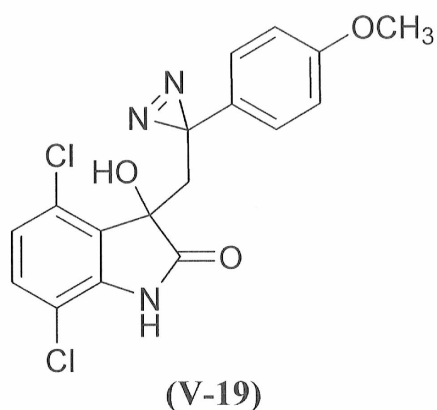
【0060】

第5態様の一実施形態では、R₉は-OCH₃である。

【0061】

第5態様の一実施形態では、化合物は、式(V-19)：

【化 1 1】



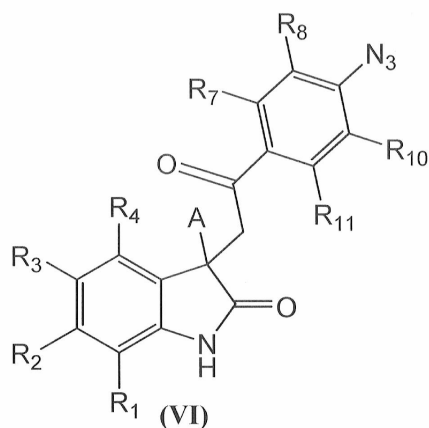
10

で表される。

【0062】

第6態様において、式(VI)：

【化 1 6】



20

30

(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、R₁、R₂、R₃、及びR₄は、それぞれ独立して、H、Cl、-CN、-CF₃、C₁-6アルキル、C₁-6アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

R₇、R₈、R₁₀、及びR₁₁は、それぞれ独立して、H、D、F、Cl、ハロゲン、CN、CF₃、C₁-6アルキル、アリール、ヘテロアリール、-O(アリール)、-O(ヘテロアリール)、-CO₂H、-CO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(C₁-6アルキル)、-NH₂SO₂(アリール)、-NHCONH(C₁-6アルキル)、-NHCON(C₁-6アルキル)₂、-N(C₁-6アルキル)CONH₂、-N(C₁-6アルキル)CONH(C₁-6アルキル)、-N(C₁-6アルキル)CON(C₁-6アルキル)₂、-SO₂(C₁-6アルキル)、-SO₂NH₂、-SO₂NH(C₁-6アルキル)、-SO₂N(C₁-6アルキル)₂、C₃-8シクロアルキル、及びC₃-8ヘテロシクロアルキルからなる群より選ばれる)

40

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0063】

50

第6態様の一実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H及びC1からなる群より選ばれる。

【0064】

第6態様の一実施形態では、 R_1 及び R_4 はC1であり、 R_2 及び R_3 はHである。

【0065】

第6態様の一実施形態では、Aは-OHである。

【0066】

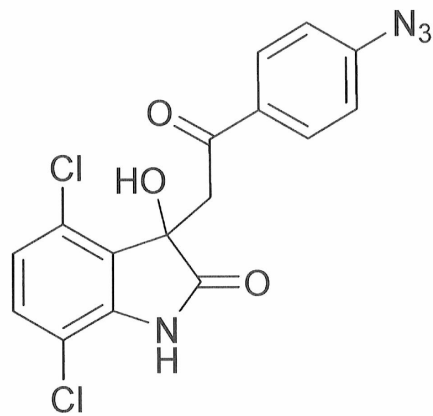
第6態様の一実施形態では、 R_7 、 R_8 、 R_{10} 、及び R_{11} はHである。

【0067】

第6態様の一実施形態では、化合物は、式(VI-20)：

10

【化13】



20

(VI-20)

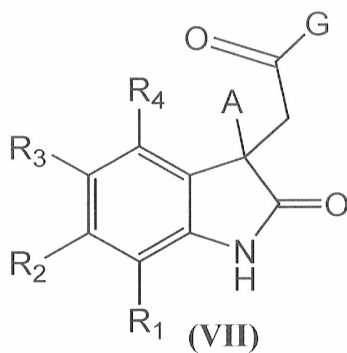
で表される。

【0068】

第7態様では、式(VII)：

【化14】

30



40

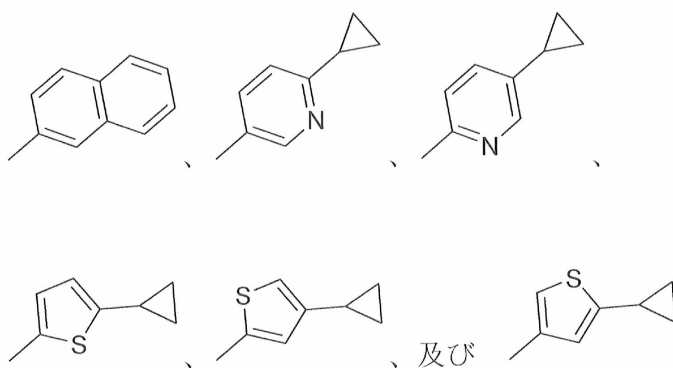
(式中、

Aは、-OH、D、H、F、及び-NH₂からなる群より選ばれ、

R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H、C1、-CN、-CF₃、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、-C(=O)NH₂、-NO₂、-NH₂、及び-OHからなる群より選ばれ、

Gは、

【化 15】



10

からなる群より選ばれる)

で表される化合物、又はその立体異性体、医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物が提供される。

【0069】

第7態様の一実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、それぞれ独立して、H及びC1からなる群より選ばれる。

20

【0070】

第7態様の一実施形態では、 R_1 及び R_4 はC1であり、 R_2 及び R_3 はHである

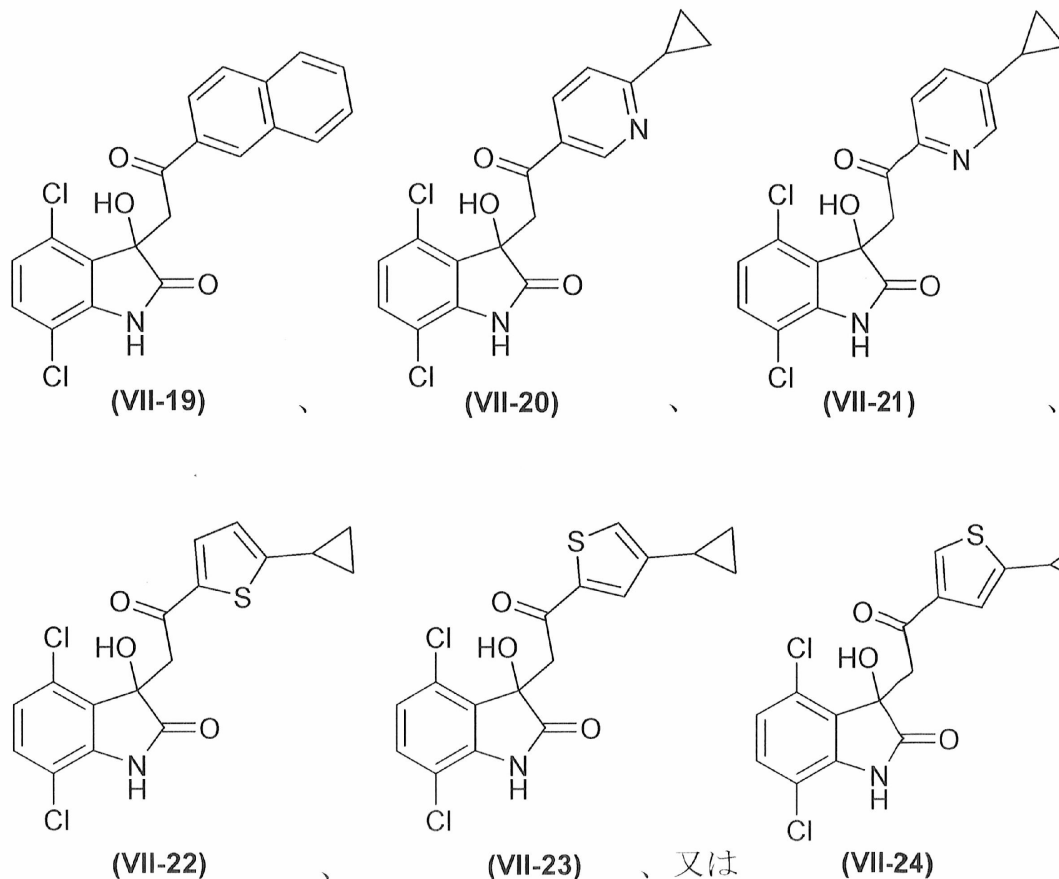
【0071】

第7態様の一実施形態では、Aは-OHである。

【0072】

第7態様の一実施形態では、化合物は、式(VII-19)、式(VII-20)、式(VII-21)、式(VII-22)、式(VII-23)、又は式(VII-24)：

【化 17】



10

20

で表される。

【0073】

第8態様では、第1～第6態様又はそのいずれかの実施形態に記載の化合物と、医薬的に許容し得る担体とを含む医薬組成物が提供される。

30

【0074】

第9態様では、第1～第6態様又はそのいずれかの実施形態に記載の化合物と、医薬的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0075】

第10態様では、第1～第6態様又はそのいずれかの実施形態に記載の化合物と、少なくとも1種の追加の医薬的活性剤とを含む医薬組成物が提供される。

【0076】

第11態様では、有効量の第1態様又はその任意の実施形態の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む癌を治療する方法が提供される。

【0077】

第11態様の一実施形態では、対象は哺乳動物である。

40

【0078】

第11態様の一実施形態では、対象はヒトである。

【0079】

第11態様の一実施形態では、癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる。

【0080】

第12態様では、腫瘍細胞を殺傷する又は腫瘍細胞の増殖を阻害する方法であって、腫瘍細胞を、有効量の第1態様又はその任意の実施形態に記載の化合物と接触させることを

50

含む方法が提供される。

【0081】

第12態様の一実施形態では、細胞は哺乳動物のものである。

【0082】

第12態様の一実施形態では、細胞はヒトのものである。

【0083】

第12態様の一実施形態では、細胞はインビトロのものである。

【0084】

第12態様の一実施形態では、細胞はインビボのものである。

【0085】

第12態様の一実施形態では、細胞は癌細胞であり、該癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる。

【0086】

第13態様では、ETS遺伝子を過剰発現させる又はETS融合遺伝子を含む細胞の増殖を阻害する方法であって、該細胞を、有効量の第1態様又はその任意の実施形態に記載の化合物と接触させることを含む方法が提供される。

【0087】

第13態様の一実施形態では、ETS遺伝子又はETS融合遺伝子は、FLI1、ERG、ETV1、及びETV4からなる群より選ばれる。

【0088】

第13態様の一実施形態では、細胞は哺乳動物のものである。

【0089】

第13態様の一実施形態では、細胞はヒトのものである。

【0090】

第13態様の一実施形態では、細胞はインビトロのものである。

【0091】

第13態様の一実施形態では、細胞はインビボのものである。

【0092】

第13態様の一実施形態では、細胞は癌細胞であり、該癌は、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌からなる群より選ばれる。

【0093】

第1～第13態様の実施形態の特徴のいかなるものも、本明細書に示す全ての態様及び実施形態に適用可能である。また、第1～第13態様の実施形態の特徴のいかなるものも、それぞれ独立して、本明細書に記載する他の実施形態と、いかなる方法でも部分的又は全体的に組合せ可能であり、例えば、1、2、3、又はそれ以上の実施形態を、全体として又は部分的に組み合わせることが可能である。さらに、第1～第13態様の実施形態の特徴のいかなるものも、他の態様又は実施形態に使用することができる。方法の任意の態様又は実施形態は、他の態様又は実施形態の化合物又は組成物を使用して実施することができ、化合物又は組成物の任意の態様又は実施形態は、他の態様又は実施形態の方法を実施するために使用することができる。

【0094】

<合成方法>

本明細書に記載の式(I)～(VII)の化合物は、種々の方法で調製される。本明細書では、式(I)～(VII)の化合物を合成する一般的な合成経路を示し、記載する。本明細書に示して説明する経路は単なる例示であり、いかなる場合でも、本請求の範囲を限定することを意味するものではないと解釈される。当業者によって、開示された合成方法の変更が可能であり、本明細書の開示に基づく代替経路の考案も可能である。このような変更及び代替経路は、全て本請求の範囲の範囲内である。

10

20

30

40

50

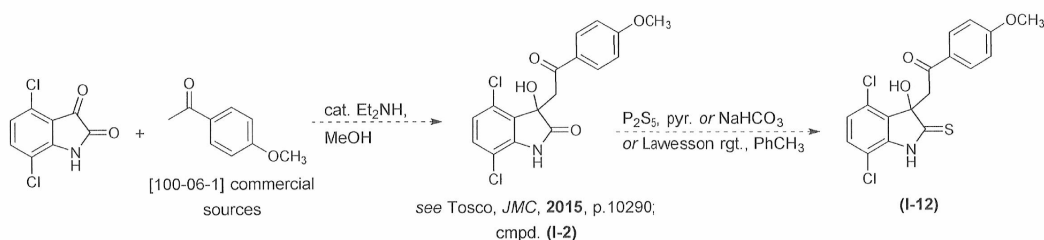
【 0 0 9 5 】

< 式 (I) の化合物 >

式 (I) の化合物は、以下の合成経路によって調製することができる。該合成経路は、Thompsonら、「Tyrosine Kinase Inhibitors . 1 . Structure - Activity Relationships for Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Activity by 2 , 3 - Dihydro - 2 - thioxo - 1 H - indole - 3 - alkanolic Acids and 2 , 2 ' - Dithiobis (1 H - indole - 3 - alkanolic acids) 」 J . Med . Chem . 1993年、36、2459 - 2469頁に記載の経路の修正法であり、これらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。

10

【 化 1 7 】



20

【 0 0 9 6 】

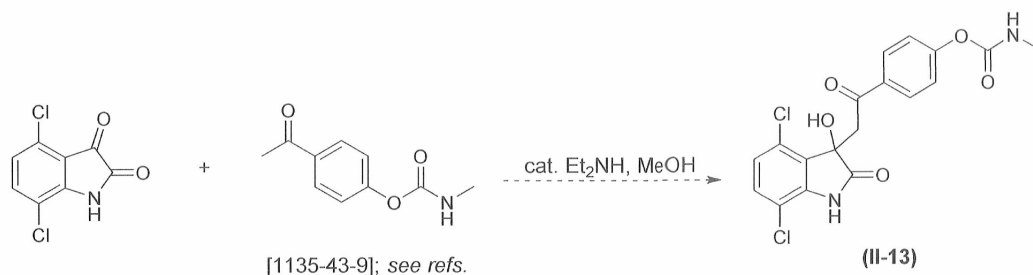
< 式 (II) の化合物 >

式 (II) の化合物は、以下の合成経路によって調製することができる。該合成経路は、Al - Rawi , H . ; Williams , A . ; Journal of the American Chemical Society ; 第99巻 ; (1977) ; p . 2671 - 2678 ; Kulkarni ; Naik ; Tandel ; Rajappa ; Tetrahedron ; 第47巻 ; nb . 7 ; (1991) ; p . 1249 - 1256 ; Deshpande , Sunita R . ; Likhite , Anjali P . ; Rajappa , Srinivasachari ; Tetrahedron ; 第50巻 ; nb . 34 ; (1994) ; p . 10367 - 10370 ; Al Sabbagh , Mohamed Mowafak ; Calmon , Michelle ; Calmon , Jean - Pierre ; Bulletin de la Societe Chimique de France ; 第2巻 ; nb . 3 - 4 ; (1983) ; p . 73 - 77 ; Iwakura ; Nabeya ; Journal of Organic Chemistry ; 第26巻 ; (1961) ; p . 4384 , 4387 ; Iwakura ; Nabeya ; Journal of Organic Chemistry ; 第26巻 ; (1961) ; p . 4384 , 4387 ; Schwezowa - Schilowskajaら ; J . Gen . Chem . USSR (Engl . Transl .) ; 第33巻 ; (1963) ; p . 2109 , 2054 ; 及び米国特許第4 , 376 , 731号明細書に記載の経路の修正法であり、これらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。

30

40

【化 18】



10

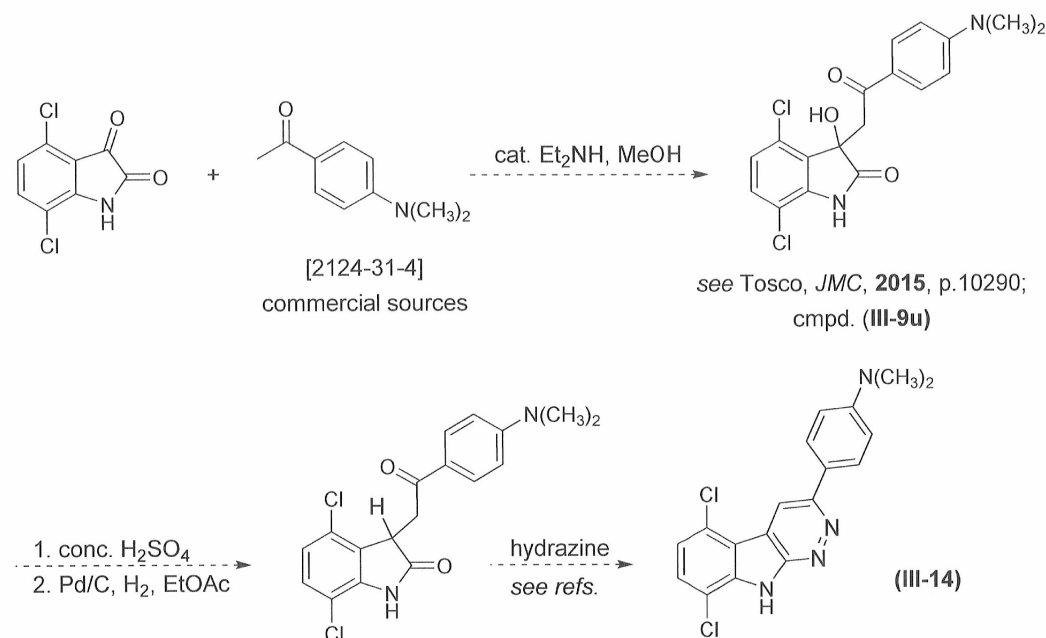
【0097】

< 式 (III) の化合物 >

式 (III) の化合物は、以下の合成経路によって調製することができる。該合成経路は、米国特許第 3,631,177 号；米国特許第 3,592,813 号；米国特許第 3,435,034 号明細書；及び Kobayashi ら「Studies on Indole Derivatives. I. Synthesis of 3-Phenyl-9H-pyridazino[3,4-b]indole Derivatives」Chemical & Pharmaceutical Bulletin 12(10), 1964 年 10 月, 1129-1135 頁に記載の経路の修正法であり、これらの内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。

20

【化 19】



30

40

【0098】

< 式 (IV) の化合物 >

式 (IV) の化合物は、以下の合成経路で調製することができる

【0099】

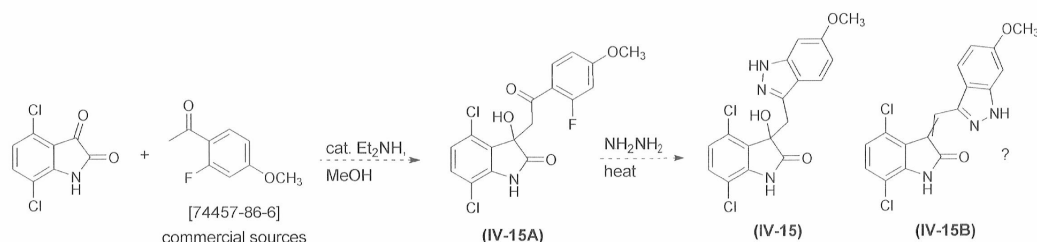
< 式 (IV-A) の化合物 >

式 (IV-A) の化合物を調製するには、2つの代替経路を使用することができる。1つのアプローチでは、合成順序の最後のステップで最後から2番目の中間体 (IV-15A) のフッ素原子の分子内置換によってインダゾールを形成する。しかし、高い温度を必

50

要とし、これにより、第3級水酸基の脱離が起こりE/Zオレフィンが生成するかもしれない。

【化20】



10

【0100】

代替の合成アプローチは、直接脱プロトン又はハロゲン交換により、Li又はMg有機金属のいずれかとして、異なる方法により生成してもよい有機金属インダゾール試薬を使用することを含む。国際特許出願第2004/18441号；国際特許出願第2006/135826号；Lipshutzら，Journal of Organic Chemistry；第49巻；nb.21；(1984)；p.3928-3938；Soneraら，Journal of the American Chemical Society；第130巻；nb.31；(2008)；p10078-10079；国際特許出願第2012/177603号；Chenら，Journal of Organic Chemistry；第62巻；nb.13；(1997)；p4349-4357；Yadavら，Tetrahedron Letters；第42巻；nb.13；(2001)；p2557-2559；Archelaras；Furstoss；Journal of Organic Chemistry；第64巻；nb.16；(1999)；p6112-6114；Fujisawaraら，Chemistry Letters；(1988)；p59-62；米国特許第5057529号明細書；Wakabayashiら，Journal of Organic Chemistry；第75巻；nb.13；(2010)；p4337-4343；Kireenkoら，Dalton Transactions；第44巻；nb.26；(2015)；p11963-11976；Bawdenら，European Journal of Medicinal Chemistry；第18巻；nb.1；(1983)；p91-96；Coppolaら，Journal of Heterocyclic Chemistry；第18巻；(1981)；p31-35；欧州特許第613890号；米国特許第4935436号明細書；Cristolら；Journal of the American Chemical Society；第73巻；(1951)；p816；Lipshutzら，Journal of the American Chemical Society；第104巻；nb.8；(1982)；p2305-2307；米国特許第2016/75712号明細書；Lamら，Chemistry - A European Journal；第22巻；nb.13；(2016)；p4440-4446；Buchstallerら，Synthesis；nb.19；(2011)；p3089-3098；Art.No:T48411SS；Lynchら，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters；第23巻；nb.9；(2013)；p2793-2800；Youngsayeら，Beilstein Journal of Organic Chemistry；第9巻；(2013)；p1501-1507；Sladeら，Journal of Organic Chemistry；第74巻；nb.16；(2009)；p6331-6334；Lukinら，Journal of Organic Chemistry；第71巻；nb.21；(2006)；p8166-8172；Tungら，Journal of Medicinal Chemistry；第54巻；nb.8；(2011)；p3076-3080；国際特許出願第2012/3418号；Wheelerら，Organic

20

30

40

50

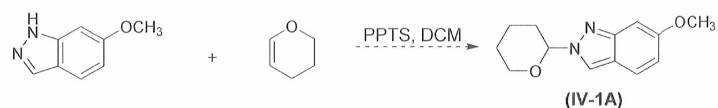
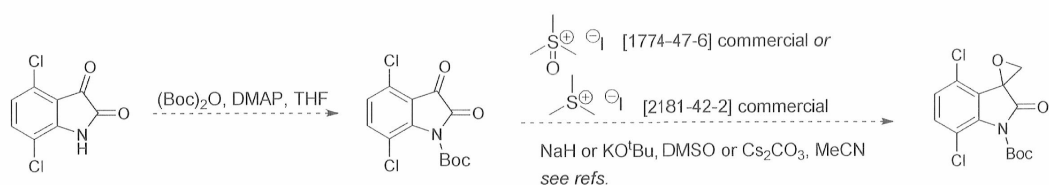
Process Research and Development; 第15巻; nb. 3; (2011); p565-569; 国際特許出願2014/152144号; Tonno-Oka, Bulletin of the Chemical Society of Japan; 第58巻; nb. 1; (1985); p309-315; Vernekar, Journal of Medicinal Chemistry; 第53巻; nb. 5; (2010); p2324-2328; Shimada, Bioorganic and Medicinal Chemistry; 第16巻; nb. 4; (2008); p1966-1982; Senwar, European Journal of Medicinal Chemistry; 第102巻; (2015); p413-424; Art. No: 8053; Hajra, Organic Letters; 第17巻; nb. 14; (2015); p3430-3433; Gorokhovich, Organic Letters; 第13巻; nb. 20; (2011); p5536-5539; Pace, Advanced Synthesis and Catalysis; 第358巻; nb. 2; (2016); p172-177; Kennewell, Journal of Chemical Research, Miniprint; nb. 10; (1995); p2380-2388; Chouhan, Green Chemistry; 第13巻; nb. 9; (2011); p2553-2560; Li, Organic Letters; 第17巻; nb. 5; (2015); p1098-1101; Allous, European Journal of Organic Chemistry; nb. 27; (2011); p5303-5310; Wille, S., Synthesis; nb. 5; (2001); p759-762; Aikawa, European Journal of Organic Chemistry; nb. 1; (2011); p62-65; Vyas, Journal of Organic Chemistry; 第75巻; nb. 19; (2010); p6720-6723; Banerjee, RSC Advances; 第4巻; nb. 63; (2014); p33236-33244; Sabahi, Angewandte Chemie - International Edition; 第45巻; nb. 26; (2006); p4317-4320; Noolle, Chemistry - A European Journal; 第18巻; nb. 47; (2012); p14929-14933; Li, Angewandte Chemie - International Edition; 第52巻; nb. 17; (2013); p4628-4632; Quintavalla, Journal of Organic Chemistry; 第78巻; nb. 23; (2013); p12049-12064; Badiola, Journal of the American Chemical Society; 第136; nb. 51; (2014); p17869-17881に記載されているように、エボキシドを開環する場合は、銅塩を使用することもできる。前記刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。6-メトキシ-1H-インダゾールは、6-ヒドロキシインダゾール又は2-フルオロ-4-メトキシ-ベンズアルデヒドから調製することができる。

10

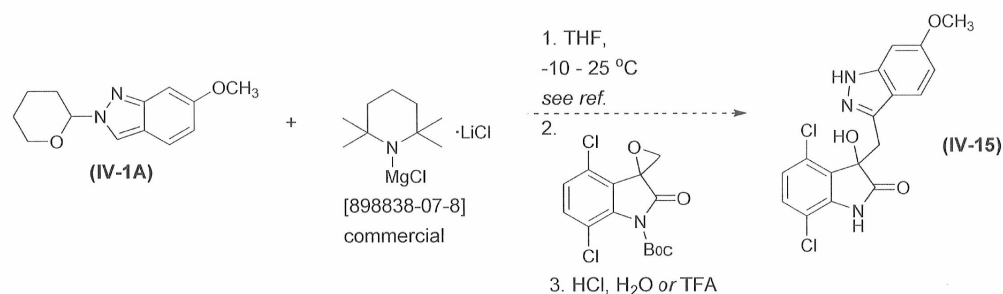
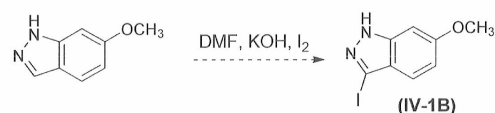
20

30

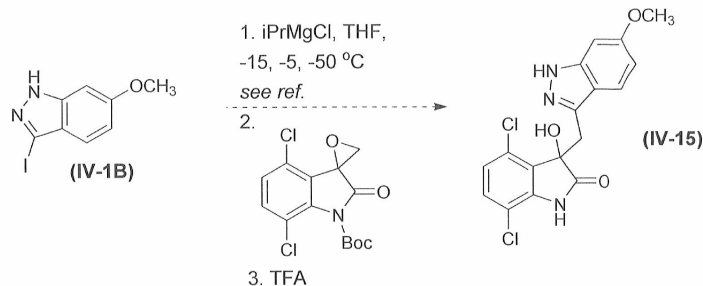
【化 2 1】



10



20



30

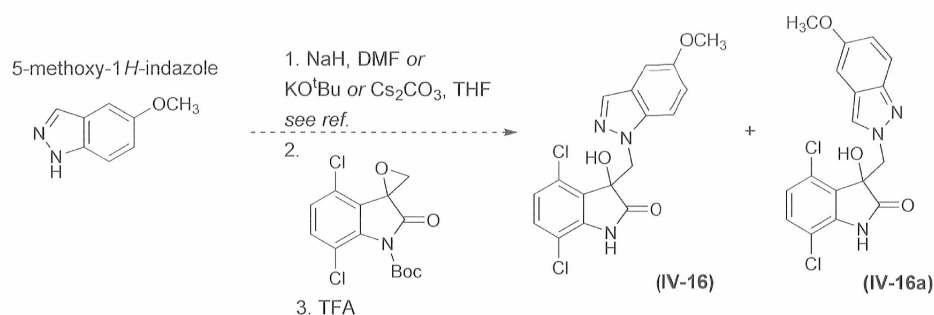
【 0 1 0 1 】

< 式 (IV-B) の化合物 >

式 (IV-B) の化合物は、米国特許第 2008/194661 号明細書；国際特許出願 2006/109933 号；Lebouvierら，Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters；第 17 巻；nb. 13；(2007)；p 3686 - 3689 に記載されているような反応の修正法を使用して調製することができる。前記刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。5 - メトキシ - 1H - インダゾールは、2 - フルオロ - 5 - メトキシ - ベンズアルデヒド (Lukin, JOC, 2006, p 8166 参照) から調製することもできる。

40

【化 2 2】



10

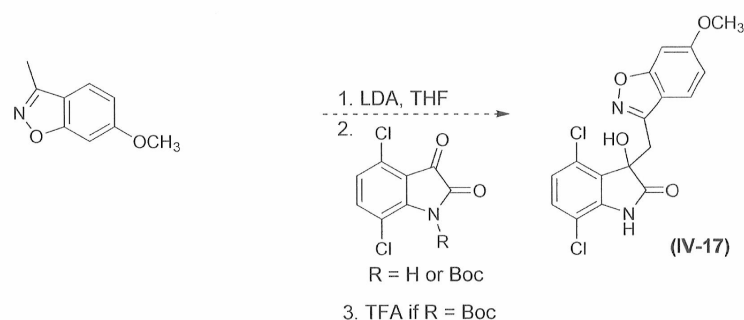
【0102】

< 式 (IV - C) の化合物 >

式 (IV - C) の化合物は、米国特許第 5 5 3 8 9 8 4 号明細書 ; Chen ら , Organic Letters ; 第 13 巻 ; nb . 23 ; (2 0 1 1) ; p 6 3 0 0 - 6 3 0 3 ; Villalobos ら , Journal of Medicinal Chemistry ; 第 37 巻 ; nb . 17 ; (1 9 9 4) ; p 2 7 2 1 - 2 7 3 4 ; Sahasrabudhe ら , Indian Journal of Chemistry , Section B : Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry ; 第 22 巻 ; nb . 12 ; (1 9 8 3) ; p 1 2 6 6 - 1 2 6 7 ; 米国特許第 US 5 8 5 6 5 0 3 号明細書に記載されているような反応の修正法を使用して調製することができる。前記刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。6 - メトキシ - 3 - メチルベンゾ [d] イソオキサゾールは、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシ - アセトフェノンから調製することができる。

20

【化 2 3】



30

【0103】

< 式 (IV - D) の化合物 >

式 (IV - D) の化合物は、Villalobos ら , Journal of Medicinal Chemistry ; 第 37 巻 ; nb . 17 ; (1 9 9 4) ; p 2 7 2 1 - 2 7 3 4 ; Buchwald , S . ; Watson , B . T . ; Lum , R . T . ; Journal of the American Chemical Society ; 第 109 巻 ; (1 9 8 7) ; p 7 1 3 7 , McKinnon , David M . ; Lee , Kingsley R . ; Canadian Journal of Chemistry ; 第 66 巻 ; (1 9 8 8) ; p 1 4 0 5 - 1 4 0 9 ; Devarie - Baez , Nelmi O . ; Xian , Ming ; Organic Letters ; 第 12 巻 ; nb . 4 ; (2 0 1 0) ; p 7 5 2 - 7 5 4 ; Creed ; Leardini ; McNab ; Nanni ; Nicolson ; Reed ; Journal of the Chemical Society . Perkin Transactions 1 ; nb . 9 ; (

40

50

2001); p1079-1085; Clarke, K. B.; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999); (1973); p356-359; Carrington, D. E. L. B.; Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999); (1972); p3006-3010; 米国特許第US5856503号明細書; 国際特許出願第2010/33643号; Lou, Zhen-Bang; Pang, Xin-Long; Chen, Chao; Wen, Li-Rong; Li, Ming; Chinese Chemical Letters; 第26巻; nb. 10; (2015); p1231-1235; Chen, Qiang; Huo, Xing; Zheng, Huaiji; She, Xuegong; Synlett; 第23巻; nb. 9; (2012); p1349-1352; Wang, Feijun; Zhang, Yong Jian; Wei, Hao; Zhang, Jiaming; Zhang, Wanbin; Tetrahedron Letters; 第48巻; nb. 23; (2007); p4083-4086; Wang, Feijun; Zhang, Yong Jian; Yang, Guoqiang; Zhang, Wanbin; Tetrahedron Letters; 第48巻; nb. 24; (2007); p4179-4182; Pump, Eva; Poater, Albert; Zirngast, Michaela; Torvisco, Ana; Fischer, Roland; Cavallo, Luigi; Slugovc, Christian; Organometallics; 第33巻; nb. 11; (2014); p2806-2813; Moreno-Sanz, Guillermo; Duranti, Andrea; Melzig, Laurin; Fiorelli, Claudio; Ruda, Gian Filippo; Colombano, Giampiero; Mestichelli, Paola; Sanchini, Silvano; Tontini, Andrea; Mor, Marco; Bandiera, Tiziano; Scarpelli, Rita; Tarzia, Giorgio; Piomelli, Daniele; Journal of Medicinal Chemistry; 第56巻; nb. 14; (2013); p5917-5930; 国際特許出願第2011/30955号; 米国特許第2012/214991号明細書; Oki; Bulletin of the Chemical Society of Japan; 第26巻; (1953); p331, 334; Zara-Kaczian, Erzsebet; Deak, Gyula; Gyoergy, Lajos; Acta Chimica Hungarica; 第126巻; nb. 4; (1989); p441-454; Bartoli, Giuseppe; Bosco, Marcella; Marcantoni, Enrico; Massaccesi, Massimo; Rinaldi, Samuele; Sambri, Letizia; Tetrahedron Letters; 第43巻; nb. 36; (2002); p6331-6333; 米国特許公開公報第2010/4159号; Zhang, Xiaohong; Lou, Cong; Li, Ningbo; Xu, Xinhua; Qiu, Renhua; Yin, Shuangfeng; Journal of Organometallic Chemistry; 第749巻; (2014); p241-245; Tan, Lay Pheng; Wu, Hao; Yang, Peng-Yu; Kalesh, Karunakaran A.; Zhang, Xiaohua; Hu, Mingyu; Srinivasan, Rajavel; Yao, Shao Q.; Organic Letters; 第11巻; nb. 22; (2009); p. 5102-5105に記載されているような反応の修正法を使用して調製することができる。前記刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。6-メトキシ-3-メチルベンゾ[d]イソチアゾールは、2-フルオロ-4-メトキシ-アセトフェノン又は2-ブロモ-4-メトキシ-アセトフェノンから調製することができる。

10

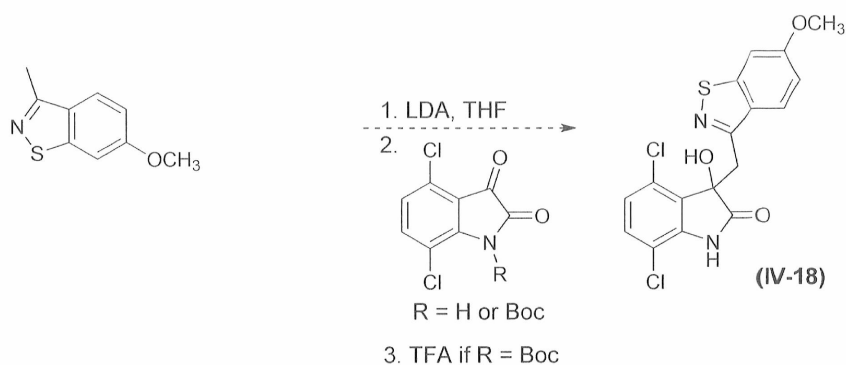
20

30

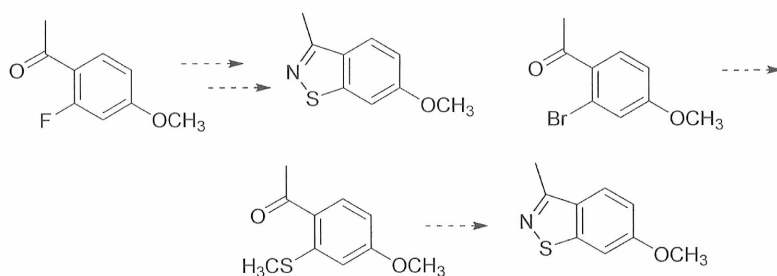
40

50

【化 2 4】



10



20

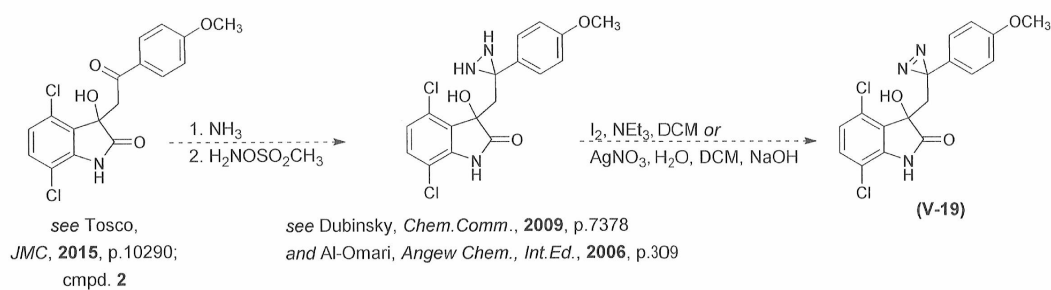
【 0 1 0 4】

< 式 (V) の化合物 >

式 (V) の化合物は、以下の合成経路により、Dubinskiら, *Diazirine based photoaffinity labeling, Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20 (2012) 554 - 570に記載されるような反応の修正法を使用して調製することができる。前記刊行物の内容は、その全体が参照により本明細書に組み入れられている。

30

【化 2 5】



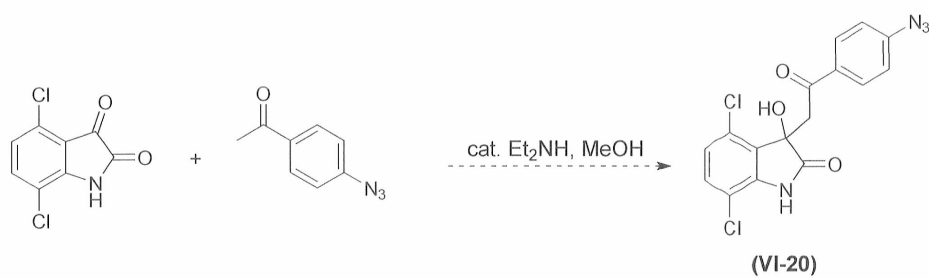
40

【 0 1 0 5】

< 式 (V I) の化合物 >

式 (V I) の化合物は、以下の合成経路により調製することができる。1 - (4 - アジドフェニル) エタン - 1 - オンは、4 - アミノ - アセトフェノンから調製することができる。

【化 2 6】

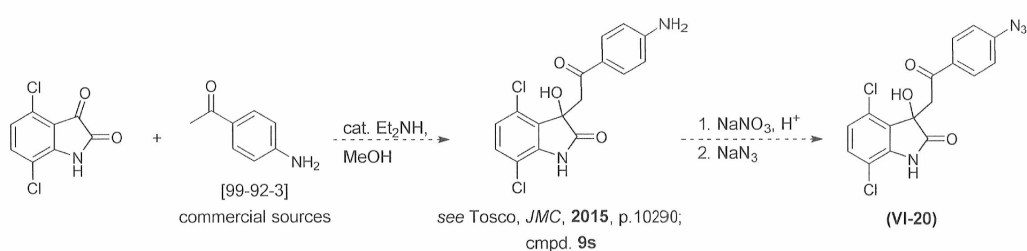


10

【 0 1 0 6】

代替の経路を使用することもできる。

【化 2 7】



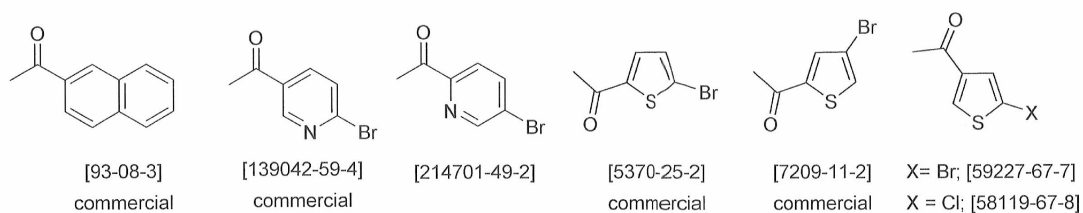
20

【 0 1 0 7】

< 式 (V I I) の化合物 >

式 (V I I) の化合物は、4,7-ジクロロイサチンと適切なメチル-アリールケトンとの間の標準的な縮合条件を使用して調製することができる。例えば、以下が参照される。

【化 2 8】



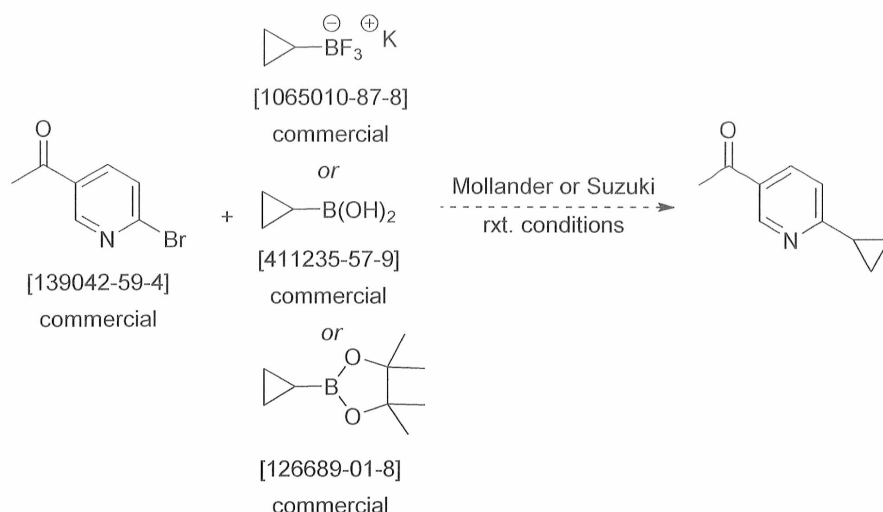
30

【 0 1 0 8】

以下の合成経路を使用することができる。

40

【化 29】



10

【0109】

式(VII)の化合物の調製に採用することができる合成経路の説明には、以下のものが挙げられる。Reck,ら; Journal of Medicinal Chemistry; 第50巻; nb. 20; (2007); p4868-4881; 国際特許出願第98/46605号; 国際特許出願第2005/116022号; 国際特許出願第2005/116023号; Markevitch,ら; 33; 19; 2003; 3285-3290; Fosso,ら; Organic and Biomolecular Chemistry; 第13号; nb. 36; (2015); p9418-9426; 国際特許出願第2008/108988号; Jo,ら; Bioorganic and Medicinal Chemistry; 第12巻; nb. 22; (2004); p5909-5915; Abarca,ら; Tetrahedron; 第64巻; nb. 17; (2008); p3794-3801; Huo,ら; Dalton Transactions; 第40巻; nb. 29; (2011); p7534-7540; 国際特許出願第2015/27021号; 国際特許出願第2012/21467号; 米国特許公開公報第2014/249132号; 国際特許出願第2008/91681号; 米国特許公開公報第2010/16298号; 国際特許出願第2013/144224号; 国際特許出願第2013/91096号; Matulenko,ら; Bioorganic and Medicinal Chemistry; 第13巻; nb. 11; (2005); p3705-3720; Karlsson, Olle; Synthetic Communications; 第11巻; nb. 1; (1981); p29-34; Sun,ら; Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; 第21巻; nb. 19; (2011); p5849-5853; 米国特許第9138427号明細書; Stamford,ら; ACS Medicinal Chemistry Letters; 第3巻; nb. 11; (2012); p897-902; 米国特許公開公報第2003/114666号; 国際特許出願第2014/31784号; Stanetty,ら; Monatshefte fuer Chemie; 第120巻; (1989); p53-63; Sharf,ら; Chemistry of Heterocyclic Compounds (ニューヨーク, NY, 米国); 第18巻; nb. 2; (1982); p130-133; Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii; 第18巻; nb. 2; (1982); p171-175; Mollander,ら; Journal of Organic Chemistry; 第73巻; nb. 19; (2008); p7481-7485; 国際特許出願第2015/134701号である。

【0110】

50

< 塩の形態 >

存在する置換基によっては、小分子阻害剤は、医薬的に許容し得る塩の形態であってもよい。本明細書で使用される用語「医薬的に許容し得る塩」は、広義の用語であり、当業者にとって通常かつ慣用的な意味である（特別な意味又はカスタマイズされた意味に限定されるべきではない）。また、医薬的に許容し得る、非毒性の酸又は塩基で調製される塩を指すが、これに限定されない。適切な医薬的に許容し得る塩として、アルミニウム及び亜鉛の塩、リチウム、ナトリウム、及びカリウムの塩等のアルカリ金属塩、カルシウム及びマグネシウムの塩等のアルカリ土類金属塩が例示される金属塩；リジン、N, N' - 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、及びトリスヒドロキシメチルアミノメタンの塩等が例示される有機塩；遊離酸及び遊離塩基の塩；硫酸塩、塩酸塩、及び臭化水素酸塩等が例示される無機塩；並びに例えば Merck Index のような当業者に周知の情報源に記載され、現在広範な医薬用途に用いられる他の塩が挙げられる。いずれかの好適な成分を選択して、非毒性で、所望の活性を実質上阻害しない、本明細書でいう治療薬の塩を製造することが可能である。

10

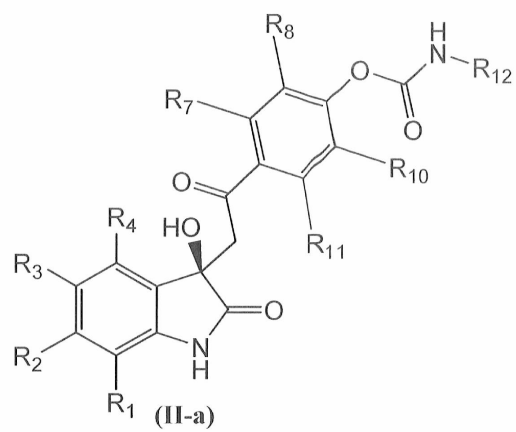
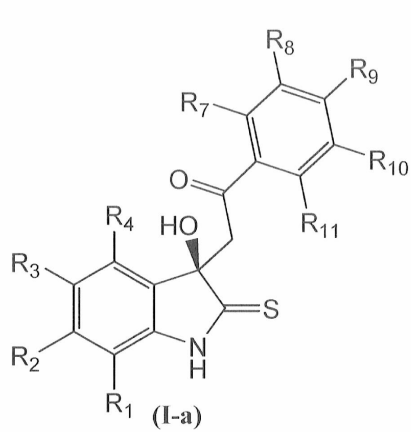
【 0 1 1 1 】

< 異性体 >

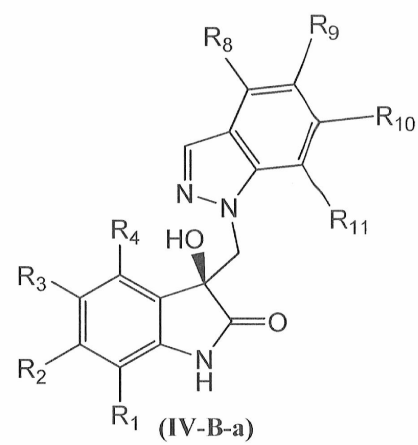
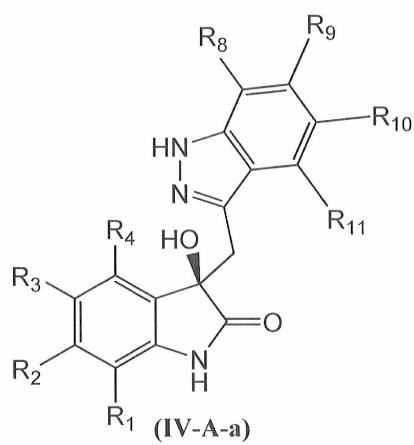
好適な実施形態に係る化合物は、異性体、ラセミ体、光学異性体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、及びシス/トランス配座異性体を含み得る。これらの異性体は全て、これらの混合物を含めて、好適な実施形態の範囲内に含まれる。前記のとおり、好適な実施形態に係る化合物は、不斉中心を有していてもよく、例えば、これらの化合物は不斉炭素原子を含んでもよく、従って、これらの化合物は、エナンチオマー又はジアステレオ異性体の形態、及びこれらの混合物、例えばラセミ体の形態として存在してもよい。不斉炭素原子は、(R) 体又は (S) 体として、もしくは (R) 体及び (S) 体の混合物として存在することができる。以下に、式 (I) ~ (V I I) の化合物の異性体を示す。

20

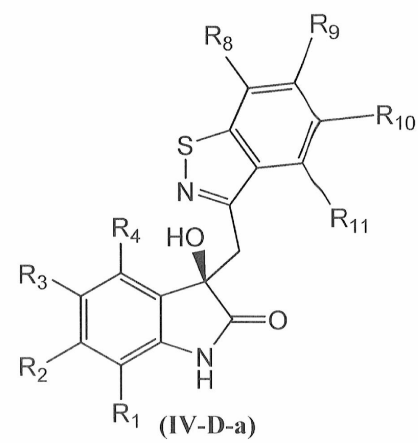
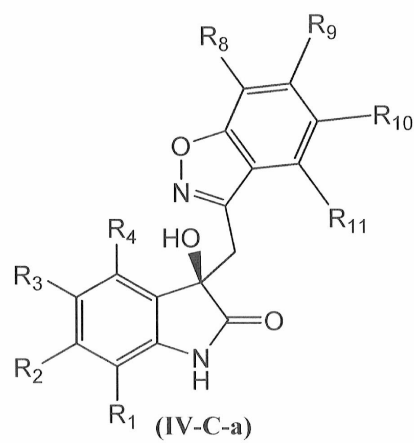
【化 30】



10



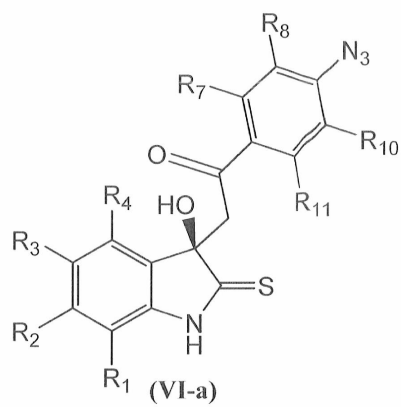
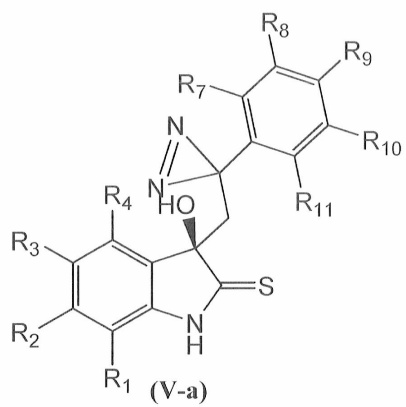
20



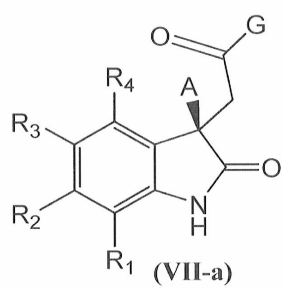
30

40

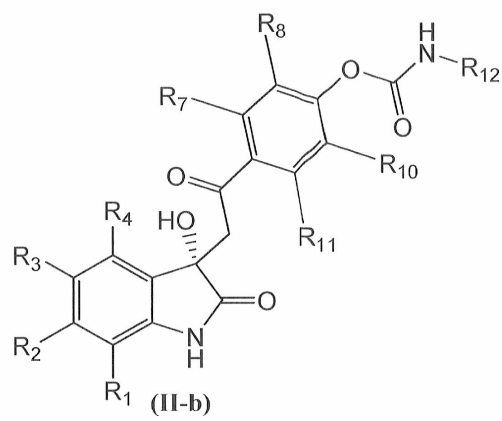
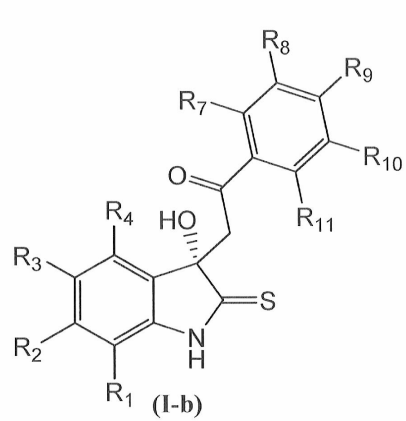
【化 3 1】



10

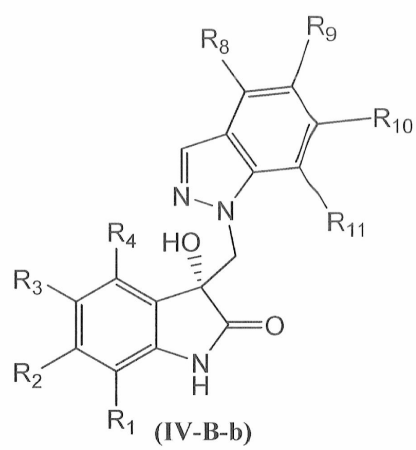
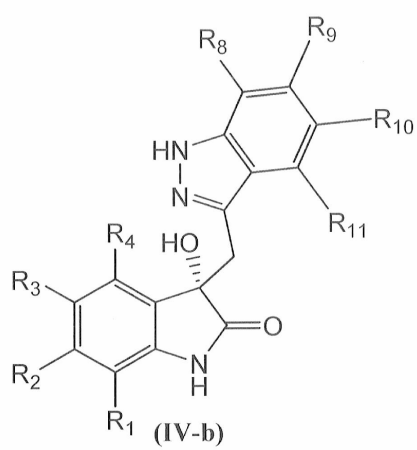


20

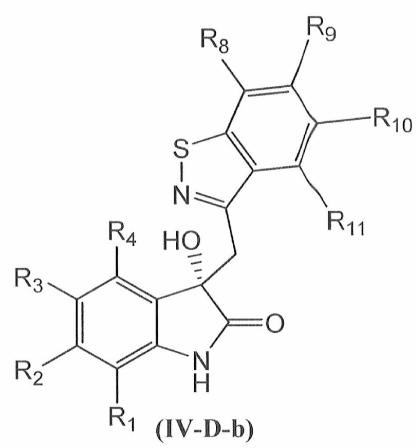
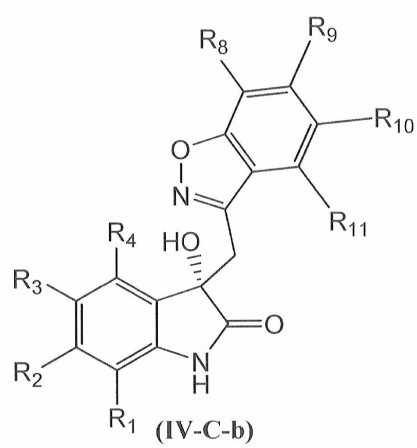


30

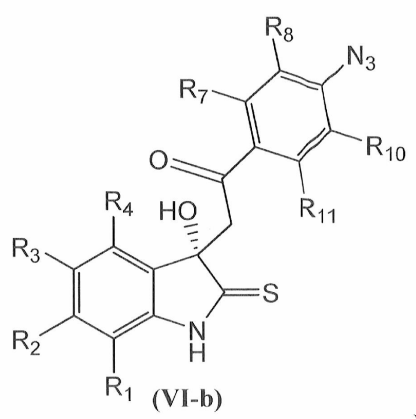
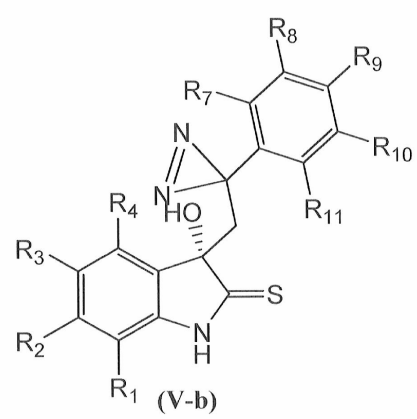
【化 3 2】



10



20

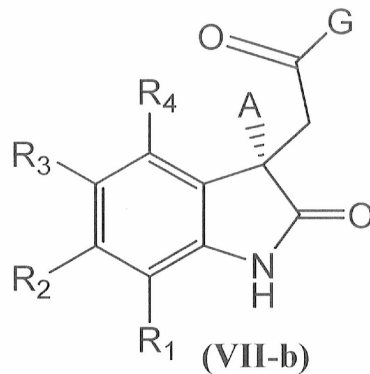


30

、又は

40

【化 3 3】



10

【0 1 1 2】

これらの化合物は、非晶形であってもよく、結晶形であってもよい。好適な実施形態に係る化合物の結晶形は、好適な実施形態に含まれる多形であってもよい。さらに、好適な実施形態に係るいくつかの化合物は、水又は他の有機溶媒とともに溶媒和物を形成していてもよい。そのような溶媒和物は、同様に、好適な実施形態の範囲内に含まれる。

20

【0 1 1 3】

< 特定の医薬組成物 >

一般的に、好適な実施形態に係る阻害剤を、静脈内又は皮下の単位剤形で投与することが好ましいが、他の投与経路も考えられる。考えられる投与経路としては、経口、非経口、静脈内、及び皮下が含まれるが、これらに限定されない。好適な実施形態に係る阻害剤は、例えば経口投与等のための液体製剤に製剤化することができる。適切な剤形として、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。経口投与のための特に好適な単位剤形には、錠剤及びカプセル剤が含まれる。単位剤形は、1日1回投与するように構成されることが特に好ましいが、特定の実施形態においては、1日2回又はそれ以上の回数で投与するように構成されることが望ましい場合もある。

30

【0 1 1 4】

好適な実施形態に係る医薬組成物は、受容者の血液又は他の体液と等張であることが好ましい。組成物の等張性は、酒石酸ナトリウム、プロピレングリコール、又は他の無機もしくは有機溶質によって得られる。塩化ナトリウムは特に好ましい。例えば、酢酸及びその塩、クエン酸及びその塩、ホウ酸及びその塩、並びにリン酸及びその塩等の緩衝剤を使用することができる。非経口用賦形剤として、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロース及び塩化ナトリウム、乳酸リンゲル、又は不揮発性油が挙げられる。静脈内用賦形剤として、流体及び栄養補充液、電解質補充液（例えば、リンゲルデキストロースに基づくもの）等が挙げられる。

【0 1 1 5】

医薬組成物の粘度は、医薬的に許容しうる増粘剤を使用して、選択されたレベルに維持することができる。メチルセルロースは、容易に入手可能かつ経済的に利用可能で、使い易いので好ましい。他の適切な増粘剤としては、例えば、キサンタンガム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボマー等が挙げられる。増粘剤の好適な濃度は、選択された増粘剤に依る。選択された粘度を達成する量で使用することが好ましい。粘性組成物は、通常、このような増粘剤を添加することによって溶液で調製される。

40

【0 1 1 6】

医薬的に許容し得る保存剤は、医薬組成物の貯蔵寿命を増長させるために使用することができる。ベンジルアルコールが適切であるが、例えば、パラベン、チメロサル、クロ

50

ロブタノール、又は塩化ベンザルコニウムを始めとする種々の保存剤を使用できる。保存剤の適切な濃度は、一般的には、組成物の総重量に基づいて約0.02%～約2%であるが、選択された保存剤に応じて、多い量が望ましい場合も、少ない量が望ましい場合もある。先に記載したような還元剤の使用は、製剤の良好な貯蔵寿命を維持するために有利である。

【0117】

好適な実施形態に係る阻害剤は、適切な担体、希釈剤、又は滅菌水、生理食塩水、グルコース等の賦形剤と混合されてもよく、所望の投与経路及び製剤に応じて、湿潤剤又は乳化剤、pH緩衝剤、ゲル化又は増粘剤、保存剤、香料、着色剤等の補助物質を含んでもよい。例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」Lippincott Williams & Wilkins; 第20編(2003年6月1日)、及び「Remington's Pharmaceutical Sciences」Mack Pub. Co.; 第18及び第19編(それぞれ、1985年12月及び1990年6月)を参照のこと。このような製剤としては、錯化剤、金属イオン、ポリ酢酸、ポリグリコール酸、ヒドロゲル、デキストラン等の高分子化合物、リボソーム、マイクロエマルジョン、ミセル、単層又は多層ベシクル、赤血球ゴースト、スフェロブラストを挙げることができる。リボソーム製剤に適した脂質としては、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸等が挙げられるが、これらに限定されない。このような追加成分の存在により、物理的状態、溶解性、安定性、インビボ放出速度、及びインビボクリアランス速度は影響を受けうるので、担体の特性が選択された投与経路に合わさるように、意図された用途に応じて選択される。

【0118】

経口投与の場合、医薬組成物は、錠剤、水性もしくは油性懸濁液、分散性粉末もしくは顆粒剤、エマルジョン、硬カプセル剤もしくは軟カプセル剤、シロップ剤、又はエリキシル剤として提供することができる。経口用組成物は、医薬組成物を製造するための当技術分野で既知の任意の方法に従って調製することができ、甘味料、香料、着色剤、及び保存剤のうちの1種又はそれ以上の添加剤を含んでもよい。水性懸濁剤は、活性成分を、水性懸濁剤の製造に適した賦形剤と混合されて含んでもよい。

【0119】

経口使用のための製剤は、活性成分が炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、又はカオリン等の不活性固体希釈剤と混合されている硬ゼラチンカプセル剤として提供されてもよく、軟ゼラチンカプセル剤として提供されてもよい。軟カプセル剤では、阻害剤を、水、又はピーナッツ油、オリーブ油、脂肪油、流動パラフィンもしくは液体ポリエチレングリコール等の油媒体のような適切な液体に溶解又は懸濁させることができる。経口投与用の安定剤及びマイクロスフェアを使用することもできる。カプセル剤として、ゼラチンで作られるプッシュフィットカプセル剤、及びゼラチンとグリセロール又はソルビトール等の可塑剤とで作られる軟密閉カプセル剤を挙げることができる。プッシュフィットカプセル剤は、活性成分を、ラクトース等の充填剤、デンプン等の結合剤、及び/又はタルクもしくはステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤、並びに、場合によっては安定剤と混合して含んでもよい。

【0120】

錠剤は、素錠であってもよく、又は、消化管での崩壊及び吸収を遅らせることによって、長期間にわたって持続作用が提供されるように、既知の方法でコーティングされていてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリン等の時間遅延材料を使用することができる。錠剤等の固形の薬剤を投与する場合、固形の薬剤は、一般的に、約0.001重量%以下から約50重量%以上の活性成分を含み、好ましくは、約0.005重量%、0.01重量%、0.02重量%、0.03重量%、0.04重量%、0.05重量%、0.06重量%、0.07重量%、0.08重量%、0.09重量%、0.1重量%、0.2重量%、0.3重量%、0.4重量%、0.5重量%、0.6重量%、0.7重量%、0.8

重量%、0.9重量%、又は1重量%から、約2重量%、3重量%、4重量%、5重量%、6重量%、7重量%、8重量%、9重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、又は45重量%までの活性成分を含む。

【0121】

錠剤は、活性成分を、不活性物質を始めとする非毒性の医薬的に許容し得る賦形剤と混合されて含んでいてもよい。例えば、錠剤は、場合によっては1つ又はそれ以上の追加成分とともに、圧縮又は成形によって製造することができる。圧縮錠剤は、粉末又は顆粒等の自由流動形態の活性成分を、場合によっては、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤、又は分散剤と混合して、適当な機械で圧縮することによって製造することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で濡れた粉状阻害剤の混合物を、適切な機械で成形することによって製造することができる。

10

【0122】

好適には、各錠剤又はカプセル剤は、約1mg以下から約1000mg以上の好適な実施形態に係る阻害剤を含み、より好適には、約10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、90mg、又は100mgから、約150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、又は900mgまでの好適な実施形態に係る阻害剤を含む。最も好適には、錠剤又はカプセル剤は、分割投与を可能にするための用量範囲で提供される。患者に適した投与量及び1日当たりの投与回数をこのように都合よく選択することができる。特定の実施形態では、2つ又はそれ以上の治療薬を併用して単一の錠剤又は他の剤形で投与する（例えば、併用療法において）ことが好ましいが、他の実施形態においては、別個の剤形で治療薬を提供することが好ましい。

20

【0123】

適切な不活性物質として、炭水化物、マンニトール、ラクトース、無水ラクトース、セルロース、スクロース、修飾デキストラン、及びデンプン等の希釈剤、又は三リン酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸マグネシウム、及び塩化ナトリウム等の無機塩類が挙げられる。製剤には崩壊剤又は造粒剤が含まれていてもよく、崩壊剤又は造粒剤としては、例えば、コーンスターチ等のデンプン、アルギン酸、デンプングリコール酸ナトリウム、アンバーライト、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ウルトラミロペクチン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、オレンジピール、カルボキシメチルセルロース酸、天然スポンジ及びベントナイト、不溶性陽イオン交換樹脂、寒天、カラヤゴム又はトラガカントゴム等の粉末樹脂、又はアルギン酸又はその塩等が挙げられる。

30

【0124】

硬い錠剤を形成するために、結合剤を使用することができる。結合剤としては、アカシア、トラガカント、デンプン及びゼラチン等の天然物由来の材料、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、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が挙げられる。

40

【0125】

錠剤製剤は、例えば、ステアリン酸もしくはそのマグネシウム塩又はカルシウム塩、ポリテトラフルオロエチレン、流動パラフィン、植物油及びワックス、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、デンプン、タルク、焼成シリカ、シリコアルミネート水和物等の潤滑剤を含むことができる。

【0126】

また、界面活性剤も使用することができ、界面活性剤としては、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ジオクチルスルホコハク酸ナトリウム、及びジオクチルスルホン酸ナトリウム等の陰イオン界面活性剤、塩化ベンザルコニウムもしくは塩化ベンゼトニウム等の陽イオン界面活性剤、又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセロール

50

、ポリソルベート、ショ糖脂肪酸エステル、メチルセルロース、又はカルボキシメチルセルロース等の非イオン界面活性剤が挙げられる。

【0127】

拡散機構又は浸出機構のいずれかにより放出を可能にする不活性マトリクスにアミホスチン又はその類似物が組み込まれている放出制御製剤を使用することができる。また、徐々に変性するマトリクスを製剤に組み込むこともできる。他の送達システムとして、徐放、遅延放出、又は持続放出送達システムが挙げられる。

【0128】

コーティング剤を使用することができ、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、プロピドン、及びポリエチレングリコール類等の非腸溶性材料、又はフタル酸エステル等の腸溶性材料が挙げられる。識別のため又は阻害剤の用量の異なる組み合わせを特徴づけるために、染料又は顔料を添加することができる。

【0129】

液体形態で経口投与する場合、水、石油、ピーナッツ油、鉱油、大豆油、ゴマ油等の動物性油もしくは植物性油、又は合成油等の液体担体を、活性成分に添加することができる。また、生理食塩水溶液、デキストロースもしくは他の糖溶液、又は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等のグリコール類も、適切な液体担体である。医薬組成物は、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、オリーブ油もしくはラッカセイ油等の植物油、流動パラフィン等の鉱油、又はこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤としては、アカシア樹脂及びトラガカントゴム等の天然ゴム、大豆レシチン等の天然リン脂質、モノオレイン酸ソルビタン等の、脂肪酸及び無水ヘキシトールに由来するエステル又は部分エステル、及びモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン等の、これらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物が挙げられる。エマルジョンは、甘味料及び香料を含んでいてもよい。

【0130】

また、肺送達を使用することもできる。化合物は、吸入の間に肺に送達され、肺上皮層を透過して血流に達する。治療薬の肺送達のために設計された種々の機器を使用することができ、該機器としては、当業者に周知の噴霧器、定量吸入器、及び粉末吸入器が挙げられるが、これらに限定されない。これらの機器には、化合物の投薬に適した製剤を使用する。一般的に、各製剤は、使用する機器の種類に応じて特定され、治療に有効な希釈剤、補助剤、及び/又は担体に加え、適切な噴射剤材料を使用することができる。

【0131】

化合物及び/又は他の任意の活性成分は、有利には、 $0.1\text{ }\mu\text{m}$ 以下から $10\text{ }\mu\text{m}$ 以上、より好適には約 $0.2\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.3\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.4\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.6\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.7\text{ }\mu\text{m}$ 、 $0.8\text{ }\mu\text{m}$ 、又は $0.9\text{ }\mu\text{m}$ から、約 $1.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $1.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $2.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $3.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $3.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $4.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $4.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $5.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $6.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $6.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $7.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $7.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $8.0\text{ }\mu\text{m}$ 、 $8.5\text{ }\mu\text{m}$ 、 $9.0\text{ }\mu\text{m}$ 、又は $9.5\text{ }\mu\text{m}$ までの平均粒径を有する粒子の形態で、肺送達のために調製される。阻害剤の肺送達のための医薬的に許容し得る担体として、トレハロース、マンニトール、キシリトール、スクロース、ラクトース、及びソルビトール等の炭水化物が挙げられる。製剤に使用する他の成分として、DPPC、DOPC、DSPC、及びDOPCを挙げることができる。ポリエチレングリコールと、シクロデキストラン等のデキストランを始めとする天然又は合成の界面活性剤を使用することができる。また、セルロース及びセルロース誘導体と同様に、胆汁酸塩類及び他の関連する増強剤類、並びにアミノ酸類も使用することができる。リポソーム、マイクロカプセル、ミクロスフェア、包接錯体、及び他の種類の担体を使用することもできる。

【0132】

ジェット式又は超音波式のいずれかの噴霧器での使用に適している医薬製剤は、一般的

10

20

30

40

50

に、水に溶解又は懸濁される阻害剤を、約 0.01 mg/mL 以下から約 100 mg/mL 以上の溶液における阻害剤の濃度で、好適には約 0.1 mg/mL、1 mg/mL、2 mg/mL、3 mg/mL、4 mg/mL、5 mg/mL、6 mg/mL、7 mg/mL、8 mg/mL、9 mg/mL、又は 10 mg/mL から、約 15 mg/mL、20 mg/mL、25 mg/mL、30 mg/mL、35 mg/mL、40 mg/mL、45 mg/mL、50 mg/mL、55 mg/mL、60 mg/mL、65 mg/mL、70 mg/mL、75 mg/mL、80 mg/mL、85 mg/mL、又は 90 mg/mL までの溶液における阻害剤の濃度で含む。また、製剤は、緩衝液及び単糖を含んでもよい（例えば、タンパク質安定化及び浸透圧の調節のために）。噴霧器製剤には、エアロゾルを形成する際、溶液の噴霧化による阻害剤の表面誘起凝集を減少又は防止するために、界面活性剤が含まれていてもよい。

10

【0133】

定量吸入装置とともに使用するための製剤は、一般的に、界面活性剤の助けを借りて噴射剤に懸濁される活性成分を含有する微粉を含む。噴射剤として、クロロフルオロカーボン、ヒドロクロロフルオロカーボン、ヒドロフルオロカーボン、及び炭化水素等のような従来の噴射剤を挙げることができる。好ましい噴射剤としては、トリクロロフルオロメタン、ジクロロジフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタノール、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、及びこれらの組み合わせが挙げられる。適切な界面活性剤としては、ソルビタントリオレート、大豆レシチン、及びオレイン酸が挙げられる。

【0134】

20

粉末吸入装置から投薬するための製剤は、一般的に、阻害剤と、場合によってはラクトース、ソルビトール、スクロース、マンニトール、トレハロース、又はキシリトール等の充填剤とを含む乾燥微粉碎粉末を含み、該乾燥微粉碎粉末は、装置からの粉末の分散を促進する量、一般的には、製剤の約 1 重量% 以下から約 99 重量% 以上、好適には製剤の約 5 重量%、10 重量%、15 重量%、20 重量%、25 重量%、30 重量%、35 重量%、40 重量%、45 重量%、又は 50 重量% から、55 重量%、60 重量%、65 重量%、70 重量%、75 重量%、80 重量%、85 重量%、又は 90 重量% までの量で含まれる。

【0135】

好適な実施形態に係る化合物が、静脈内、非経口、又は他の注射経路により投与される場合、発熱物質を含まない、非経口的に許容され得る水溶液又は油性懸濁液の形態であることが好ましい。懸濁液は、当技術分野で周知の方法に従って、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を用いて調製することができる。適切な pH、等張性、安定性等を有し、許容され得る水溶液の調製方法は、当業者に周知の範囲内にある。好適な注射用医薬組成物は、1, 3-ブタンジオール、水、等張塩化ナトリウム溶液、リンゲル溶液、デキストロース溶液、デキストロース及び塩化ナトリウム溶液、乳酸リンゲル溶液等の等張賦形剤、又は当技術分野で周知の他の賦形剤を含むことが好ましい。さらに、滅菌不揮発性油を、溶媒又は懸濁媒体として従来通り使用することができる。この目的のために、合成のモノグリセリド又はジグリセリドを始めとする任意の無菌性不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸等の脂肪酸を、注射用製剤の調製において上記のように使用することができ

30

40

【0136】

注射の持続時間は、種々の要因に応じて調整することができ、数秒以下で投与される単回注射時間から 0.5 時間、0.1 時間、0.25 時間、0.5 時間、0.75 時間、1 時間、2 時間、3 時間、4 時間、5 時間、6 時間、7 時間、8 時間、9 時間、10 時間、11 時間、12 時間、13 時間、14 時間、15 時間、16 時間、17 時間、18 時間、19 時間、20 時間、21 時間、22 時間、23 時間、又は 24 時間以上の持続静脈内投与時間までを含むことができる。

【0137】

50

好適な実施形態に係る化合物では、医薬組成物によく見られる従来の補助成分を、それらの技術分野で慣用の方法、及び慣用のレベルで、追加的に、使用することができる。従って、例えば、組成物は、併用療法用の、追加の相溶性のある薬学的活性物質（例えば、補助的抗菌剤、止痒剤、収斂剤、局所麻酔剤、抗炎症剤、還元剤、化学療法剤等）を含んでいてもよく、又は好適な実施形態に係る種々の剤形を物理的に調製するのに有用な材料、例えば、賦形剤、染料、増粘剤、安定剤、保存剤又は抗酸化剤等を含んでいてもよい。好適な実施形態に係る化合物と併用可能である抗癌剤として、ビンブラスチン及びビンクリスチン等のピンカアルカロイド；ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン等のアントラサイクリン；ピスアントレン及びミトキサントロン等のアントラセン；エトポシド及びテニポシド等のエピポドフィロトキシシン；アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ミトラマイシン、メトトレキサート、ドセタキセル、エトポシド（VP-16）、パクリタキセル、ドセタキセル、及びアドリアマイシン等のその他の抗癌剤；並びに免疫抑制剤（例えば、シクロスポリンA、タクロリムス）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物、組成物、及び方法は、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、オーロラキナーゼ阻害剤、脱メチル化剤（例えば、5-AZAシチジン）、ナチュラルキラー細胞による免疫療法、IGF-IR抗体、ユーイング抗原抗体、免疫抑制薬、及びヒドロキシウレアと併用されてもよい。ヒストンデアセチラーゼ阻害剤の例として、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、ベリノスタット、モセチノスタット、ギビノスタット、及びトリコスタチンAが挙げられる。オーロラキナーゼ阻害剤の例として、ZM447439、ヘスペラジン、及びVX-680が挙げられる。脱メチル化剤の例として、5-アザシチジン、5-アザデオキシシチジン、及びプロカインが挙げられる。免疫抑制薬の例として、6-メルカプトプリン、及びアザチオプリンが挙げられる。

【0138】

<特定のキット>

好適な実施形態に係る化合物は、キットの形として、医師又は他の医療専門家による投与に提供することができる。キットは、適切な医薬組成物における化合物を含む収納容器と、対象に医薬組成物を投与するための使用説明とを収容するパッケージである。また、キットは、場合によっては、例えば、本明細書に記載される肉腫の治療に現在使用されている化学療法薬等の1つ又はそれ以上の付加的治療薬を含んでもよい。例えば、1つ又はそれ以上の付加的化学療法薬と組み合わせて、好適な実施形態に係る化合物が含まれる1つ又はそれ以上の組成物を含有するキットを提供することができ、又は、好適な実施形態に係る阻害剤が含まれる別の医薬組成物と付加的治療薬とを分割して提供することもできる。また、キットは、順次又は連続投与のために、個別投与量の好ましい実施形態に係る化合物を含んでもよい。キットは、場合によっては、1つ又はそれ以上の診断ツール及び使用説明を含んでもよい。キットは、例えば注射器などの適切な送達デバイスを、阻害剤及び他の任意の治療薬を投与するための使用説明とともに含んでもよい。キットは、場合によっては、それに含まれる一部又は全ての治療薬の保管、再構成（必要な場合）、及び投与のための使用説明を含んでもよい。キットは、対象への投与回数に対応する複数の容器を含んでもよい。

【0139】

<使用方法>

本明細書で提供されるいくつかの実施形態は、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍（ESFT）を治療する方法に関する。ESFTは、特有の融合タンパク質であるEWS-FLI1を含む。ESFTは、3歳～40歳の患者に影響を与え、ほとんどの場合20代の患者に発生する。ESFTの由来となる発生学的細胞型は不明であるが、腫瘍は骨に近接して成長する場合が多く、しかし軟組織塊として発生する可能性もある。転位性ESFTを呈する患者の75%～80%は、高用量の化学療法にもかかわらず、5年以内に死亡することになる一方、局所腫瘍を呈する患者のうち40%を超える患者は、再発性疾患を発症し、これらの患者の大部分は、ESFTで死亡することになる（Grier HE, Kra

10

20

30

40

50

ilo MD, Tarbell NJら、Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348(8): 694 - 701)。これらの患者の生存率は、高用量化学治療(dose-intensifying chemotherapy)後でも、過去20年間改善していない。生存率を改善し、治療関連死亡率を減少させるために、好適な実施形態で提供されるような、ESFT患者を治療するための新規標的戦略を使用することができる。

【0140】

ESFTは、95%の腫瘍において、22番染色体に存在するEWS遺伝子(ユーイング肉腫)の中央エクソンとetsファミリー遺伝子の中央エクソンとの間、すなわち、11番染色体に存在するFLI1(フレンド白血病統合体)又はt(11;22)、もしくは、21番染色体に存在するERG又はt(21;22)のいずれかで発生する転座を特徴とする。EWS-FLI1融合転写物は、2つのプライマリドメインを有する55kDaタンパク質(約68kDの電気泳動移動度)をコードする。EWSドメインは、強力な転写活性化因子であり、一方、FLI1ドメインは、高度に保存されたetsDNA結合ドメインを含有する(May WA, Lessnick SL, Braun BSら、The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1. *Mol Cell Biol* 1993; 13(12): 7393 - 8)。得られたEWS-FLI1融合タンパク質は、異常な転写因子として作用する。マウス線維芽細胞のEWS-FLI1形質転換には、EWS及びFLI1双方の機能ドメインが無傷であることが必要である(May WA, Gishizky ML, Lessnick SLら、Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90(12): 5752 - 6)。

【0141】

EWS-FLI1は、腫瘍細胞のみで発現され、ESFT細胞株の増殖を維持するために必要とされる点において、優れた治療標的である。アンチセンスオリゴデオキシヌクレオチド(ODN)(Toretsky JA, Connell Y, Neckers L, Bhat NK. Inhibition of EWS-FLI-1 fusion protein with antisense oligodeoxynucleotides. *J Neurooncol* 1997; 31(1-2): 9 - 16; Tanaka K, Iwakuma T, Harimaya K, Sato H, Iwamoto Y. EWS-Fli1 antisense oligodeoxynucleotide inhibits proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. *J Clin Invest* 1997; 99(2): 239 - 47)、又は低分子干渉RNAs(siRNA)(Ouchida M, Ohno T, Fujimura Y, Rao VN, Reddy ES. Loss of tumorigenicity of Ewing's sarcoma cells expressing antisense RNA to EWS-fusion transcripts. *Oncogene* 1995; 11(6): 1049 - 54; Maksimenko A, Malvy C, Lambert Gら、Oligonucleotides targeted against a junction oncogene

10

20

30

40

50

are made efficient by nanotechnologies. Pharm Res 2003; 20(10): 1565-7; Kovar H, Aryee DN, Jug Gr, EWS/FLI-1 antagonists induce growth inhibition of Ewing tumor cells in vitro. Cell Growth Differ 1996; 7(4): 429-37) の使用によって、EWS-FLI1 の発現量が減少し、それによりヌードマウスにおいて E S F T 細胞株の増殖減少及び腫瘍の退縮が誘発される。ナノテクノロジーの近年の進歩により、siRNA の送達及び制御放出は改善されたが、ヒトにおいて EWS-FLI1 を減少させることは、アンチセンス ODN を用いても siRNA を用いても、現在の技術では不可能である (Maksimenko A, Malvy C, Lambert Gr, Oligonucleotides targeted against a junction oncogene are made efficient by nanotechnologies. Pharm Res 2003; 20(10): 1565-7; Lambert G, Bertrand JR, Fattal Er, EWS FLI-1 antisense nanocapsules inhibit Ewing sarcoma-related tumor in mice. Biochem Biophys Res Commun 2000; 279(2): 401-6)。EWS-FLI1 標的化への興味深いアプローチの 1 つでは、Ara-C による現在の臨床試験につながる、EWS-FLI1 を減少させる siRNA と小分子ライブラリとの間の比較発現を使用した (Stegmaier K, Wong JS, Ross KN, Signature-based small molecule screening identifies cytosine arabinoside as an EWS/FLI modulator in Ewing sarcoma. PLoS medicine 2007; 4(4): e122)。Ara-C を同定する方法では、ドキソルビシン及びピューロマイシンが EWS-FLI1 レベルを減少させることも示された。ドキソルビシンは、現在、E S F T 患者の標準的治療として使用されているが、生存率は許容範囲とはかけ離れている (Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003; 348(8): 694-701)。E S F T 患者における Ara-C の使用は、現在、第 II 相試験で評価されている。これは必要な臨床突破口を示すと期待されている一方、EWS-FLI1 の小分子標的化の重要性を確実に示している。好適な実施形態は、重要なタンパク質パートナーから EWS-FLI1 を破壊する小分子タンパク質間相互作用阻害剤 (SMPPII) を提供することによって、EWS-FLI1 の腫瘍特異性及びより正確な標的化を達成する。

【0142】

EWS-FLI1 は、腫瘍細胞のみで発現するので、重要な治療標的であるが、この腫瘍特異性癌遺伝子を標的とする能力は、これまでは十分に発揮されていない。小分子の発展に向けた課題の 1 つは、EWS-FLI1 が、任意の既知の酵素ドメインを欠いていることであり、酵素ドメインは標的治療に重要であると考えられる。さらに、EWS-FLI1 は変性タンパク質であり、このことは、構造に基づく医薬品設計に使用できる強固な構造を提示しないことを示す (Uren A, Tcherkasskaya O, Toretzky JA. Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. Biochemistry 2004; 43(42): 13579-89)。実際には、EWS-FLI1 の変性特質は、その転写調節にとって重要である (Ng KP, Potikyan G, Savene RO, Denny CT, Uversky VN, Lee KA. Multiple aromatic side chains within a disordered

10

20

30

40

50

structure are critical for transcription and transforming activity of EWS family oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(2): 479-84)。変性タンパク質は、特に、それらの生化学的変性特性のため、小分子タンパク質間相互作用阻害剤のより魅力的な標的と考えられる (Chen g Y, Le Gall T, Oldfield CJら, *Rational drug design via intrinsically disordered protein. Trends Biotechnol* 2006; 24(10): 435-42)。

【0143】

EWS-FLI1は、インビトロ及びインビボでRNAヘリカーゼAを結合する。EWS-FLI1のタンパク質間相互作用は、その発癌性に寄与する可能性があるかもしれないと考えられるので、新規タンパク質は、EWS-FLI1と直接に相互作用し、これを機能的に調節すると考えられる。転写活性のある組み換えEWS-FLI1 (Uren A, Tcherkasskaya O, Toretsky JA. *Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. Biochemistry* 2004; 43(42): 13579-89) は、市販のペプチドファージディスプレイライブラリをスクリーニングするための標的として使用された。EWS-FLI1と特異的に結合している28個の新規ペプチドは、ファージシークエンシングから同定した。国立生物工学情報センターのデータベースにより、これらのペプチドと相同のヒトタンパク質を検索するため、ヒトRNAヘリカーゼAの aa823-832と相同のペプチドを同定した (RHA、遺伝子バンク登録番号A47363) (Toretsky JA, Erkizan V, Levenson Aら, *Oncoprotein EWS-FLI1 activity is enhanced by RNA helicase A. Cancer Res* 2006; 66(11): 5574-81)。

【0144】

EWS-FLI1がESFT細胞に非常に特異的である一方、EWS及びRHAは、遍在的に発現される。EWS-FLI1は腫瘍においてのみ発現されるとともに、RHAとの相互作用点が特有であるので、EWS-FLI1とRHAとの間の領域は、特異性のある分子治療薬の標的とされる。治療薬、すなわち、小分子タンパク質間相互作用阻害剤は、EWS-FLI1機能を阻害するように本明細書中で提供される。

【0145】

ESFTを始めとするほとんどの転座融合タンパク質肉腫は、予後不良の前兆となる。特有で重要な融合タンパク質EWS-FLI1につながる染色体転座t(11;22)は、完全な癌標的である。他の多くの肉腫は、同様の転座変異体を共有する (Helman LJの表2, Meltzer P. *Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer* 2003; 3(9): 685-94の表2)。

【0146】

EWS-FLI1転座は、膵臓の充実性偽乳頭腫瘍で報告されている (Maitra A.ら, *Detection of t(11;22)(q24;q12) translocation and EWS-FLI-1 fusion transcript in a case of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. Pediatr Dev Pathol* 2000; 3: 603-605) が、全ての充実性偽乳頭腫瘍におけるEWS-FLI1の役割は、まだ解明されていない (Katharina Tiemannら, *Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas are associated with FLI-1 expression, but not with EWS/FLI-1 translocation*)。

【0147】

EWS又はFLI1の相同体は、広範囲の肉腫及び白血病で発生する転座のパートナーである。EWS、又は相同体TLSもしくはFUSは、明細胞肉腫、粘液性脂肪肉腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、軟骨肉腫、及び急性骨髄性白血病の染色体転座に関与する。FLI1は、遺伝子のetsファミリーに属する。FLI1相同体ERGは、約10%のユーイング肉腫及び20%の急性骨髄性白血病で転座する。これは、EWS-FLI1は、多数の患者に影響する疾患群（転座パートナーによって関連付けられる）に影響を与える可能性のあるモデルシステムとして役立つことを示唆する（Uren A., Tcherkasskaya O. and Toretsky J. A. Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. *Biochemistry* 43(42)13579-89(2004)）。

10

【0148】

また、ERGは、TMPRSS2:ERG融合が疾患進行のリスクを定義できるかもしれない特異的な分子サブタイプを示唆する、前立腺がんにおいても、転座する（F. Demichelisら, TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal cancer in a watchful waiting cohort. *Oncogene* (2007) 26, 4596-4599）。EWS又はFLI1ファミリーメンバーの転座が認められる他の疾患として、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、及び子宮癌が挙げられる（Janknecht, Ralf; Shin, Sook, and Oh, Sangphil, ETV1, 4 and 5: An Oncogenic Subfamily of ETS Transcription Factors. *Biochim. Biophys. Acta* 1826(1), 1-12(2012)）。

20

【0149】

従って、好適な実施形態に係る治療薬は、他の多くの腫瘍に適用する可能性がある。さらに広くは、最も困難な白血病のいくつかも、混合系統白血病遺伝子（MLL, 11q23）に関与する転座発生融合タンパク質を有し、本発明者らの研究は、非常に治療抵抗性のある癌グループのためのパラダイムとして役立つ（Pui CH, Chessel J M, Camitta Bら, Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. *Leukemia* 2003; 17(4): 700-6.）。このように、本発明に係る実施形態は、転座が発生した癌を含む。表1に、転座融合遺伝子を示す。

30

【0150】

【表1】

表 1

ユーイング肉腫		
転座	遺伝子	融合遺伝子の種類
t(11;22) (q24;q12)	EWSR1-FL11	転写因子
t(21;22) (q22;q12)	EWSR1-ERG	転写因子
t(7;22) (p22;q12)	EWSR1-ETV1	転写因子
t(17;22) (q21;q12)	EWSR1-ETV4	転写因子
t(2;22) (q33;q12)	EWSR1-FEV	転写因子

40

【0151】

50

多数の疾患が、ETS遺伝子の過剰発現又はETS遺伝子融合、すなわち、ETS遺伝子を含む遺伝子転座を含む。このようなETS遺伝子の例として、FLI1、ERG、ETV1、及びETV4が挙げられる。融合遺伝子の例として、EWS-FLI、TMPRSS2-ERGが挙げられる。表2に、1つ又はそれ以上のETS遺伝子ファミリーメンバーの過剰発現及び/又は再編成が見られる数種の癌を示す。

【0152】

【表2】

表 2

癌	ETS 過剰発現又は 遺伝子融合のある腫瘍	ETS メンバー			
		FLI1	ERG	ETV1	ETV4
前立腺	41%	2%	25%	10%	6%
黒色腫	34%	8%	8%	20%	5%
非小細胞肺癌	33%	12%	8%	12%	5%
子宮	25%	6%	9%	11%	6%
頭部及び頸部	24%	6%	4%	7%	9%
卵巣	21%	7%	3%	10%	3%
多形性神経膠芽腫	19%	7%	4%	7%	4%
急性骨髄性白血病	19%	8%	8%	4%	2%
乳	18%	5%	4%	5%	7%

【0153】

< 適応 >

本明細書で提供される特定の化合物、組成物、及び方法は、数多くの疾患を治療するために使用することができ、疾患として、例えば、表1に挙げた、ユーイング肉腫、前立腺癌、神経膠芽腫、急性骨髄性白血病、乳癌、頭部及び頸部癌、黒色腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、並びに子宮癌のような、転座遺伝子融合を含む腫瘍又は腫瘍細胞が挙げられる。本明細書で提供される方法のいくつかの実施形態には、細胞の増殖を阻害する方法がある。いくつかの実施形態では、細胞はETS遺伝子を過剰発現する。いくつかの実施形態では、過剰発現したETS遺伝子として、FLI1、ERG、ETV1、又はETV4が挙げられる。いくつかの実施形態では、細胞はETS融合遺伝子を含む。いくつかの実施形態では、該ETS融合遺伝子として、FLI1、ERG、ETV1、及びETV4等のETS遺伝子が挙げられる。

【0154】

転写因子のETSファミリーは、発生、分化、増殖に重大で、アポトーシス及び細胞修復において重要な役割を担う。過剰発現によるETSタンパク質調節解除の転写結果、遺伝子融合、及びRAS/MAPK及びPI3K信号伝達による調整は、正常な細胞機能では、変更に関わり、増殖、血管形成の持続、浸潤、及び転移を増加させることになる。過剰発現したETSタンパク質及びETSファミリー融合タンパク質は、急性骨髄性白血病(AML)及びびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)で報告されている。DLBCLでは、11q24.3領域が、再発病変及び疾患の病因へ影響している者として同定され、これにより、ETSファミリーメンバー、ETS1及びFLI1の調節解除へつながる。また、AMLにおけるETSファミリーメンバーであるERGの過剰発現及び転座は、複雑又は正常核型において予後不良と関連することが示されている。

【0155】

式(I)～(VII)の化合物は、ETS-ファミリー転写因子腫瘍性タンパク質の生

物活性を阻害するEWS - FLI1と直接結合するかもしれず、ユーイング肉腫を患う患者の治療に使用され得る。EWS1 - FLI1は、ユーイング肉腫(ES)のドライバーであることが示された融合タンパク質である。式(I)~(VII)の化合物は、EWS - FLI1とRNAヘリカーゼAとの間の結合をブロックし、EWS - FLI1応答性プロモーターで形質移入されるCOS7細胞において転写的減少を示し($EC_{50} < 100$ nM)、ナノモル濃度でA4573細胞(ユーイング肉腫細胞株を発現するEWS - FLI1)の増殖を阻害するかもしれない($EC_{50} < 200$ nM)。

【0156】

また、式(I)~(VII)の化合物は、抗増殖効果を有し、細胞周期停止を引起し、調節解除されたETSファミリーメンバーを持つAML及びDLBCL細胞株において、アポトーシスを誘発するかもしれない。FLI1及び/又はERG ETSファミリーメンバーの発現上昇は、骨髄性細胞株(例えば、HL60、Kasumi-1、ML-2、MOLM-13、及びMOLM-16)において観察され得る。式(I)~(VII)の化合物を使用する治療により、48時間で、細胞生育力及び細胞の誘発された用量依存的アポトーシスにおいて減少が示されるかもしれない。DLBCL細胞株(例えば、TMD8、HBL1、U2932、DOHH2、WSUDLCL2、及びOCI-Ly18)において、式(I)~(VII)の化合物を使用する治療により、細胞増殖は減少し、アポトーシスは増加する結果となるかもしれない。DLBCLの異種移植モデルにおけるインビボ効能の研究では、抗腫瘍活性が示され、疾患の病因に影響を及ぼす、転写因子のETS - ファミリー中の異常発現及び転座を標的化することによるAML及びDLBCLの治療において、式(I)~(VII)の化合物の有用性及び効能が確認されるかもしれない。

【0157】

<例示>

式(I)~(VII)の化合物のような構造を有する数多くの類似体を調製した。化合物は、NMR、質量分析法、及びUPLC及びLCMSによるクロマトグラフ精製法を使用して同定した。構造はNMR分析に応じた。表3に、これらの類似体の構造、質量分析による質量「 $[M+H]^+$ 」、UPLC(重量%)によるクロマトグラフ純度、及びLCMS(重量%)によるクロマトグラフ純度を示す。

【0158】

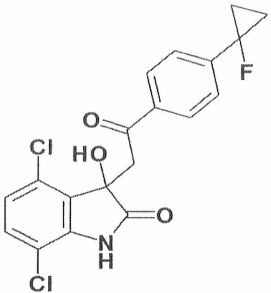
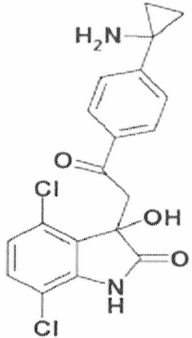
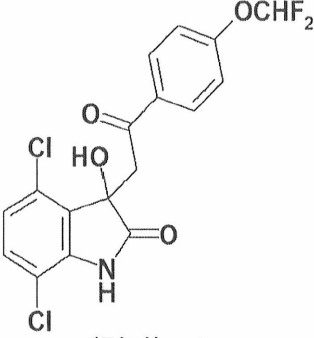
10

20

30

【表 3】

表 3

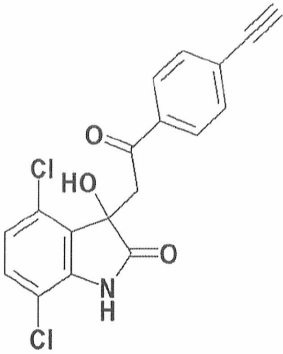
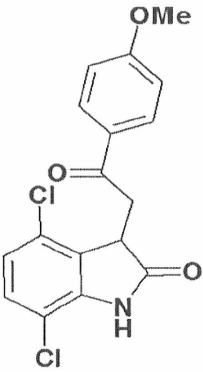
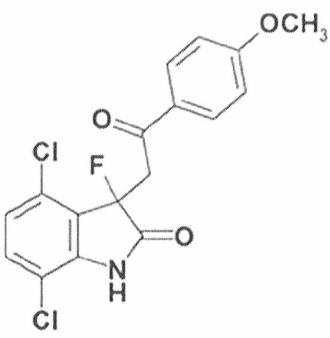
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 2 (TK Analog 2)	392.07	97.89	99.67	 <p>類似体-2</p>
TK 類似体 3 (TK Analog 3)	391.30	96.13	97.37	
TK 類似体 4 (TK Analog 4)	402.21	99.69	99.82	 <p>類似体-4</p>

10

20

30

【表 4】

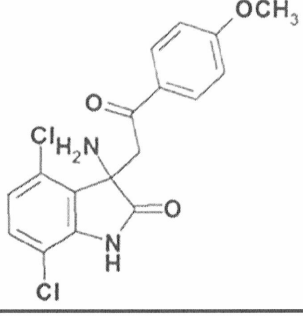
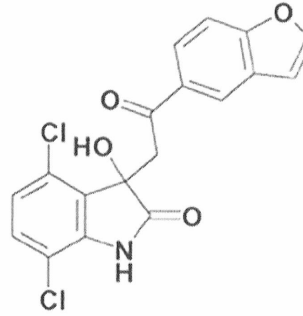
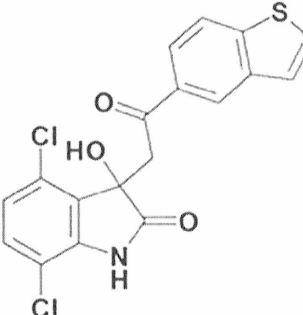
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 5 (TK Analog 5)	360.25	99.41	99.79	
TK 類似体 6 (TK Analog 6)	350.25	98.14	98.00	
TK 類似体 7 (TK Analog 7)	368.22	99.19	98.58	

10

20

30

【表 5】

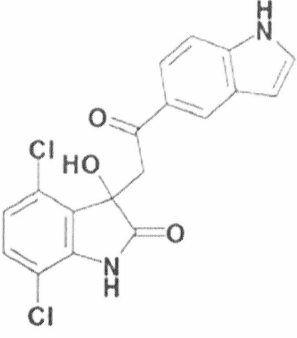
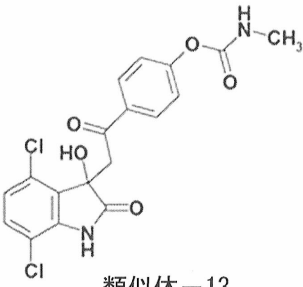
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 8 (TK Analog 8)	365.25	99.27	99.10	
TK 類似体 9 (TK Analog 9)	376.23	99.19	99.68	
TK 類似体 10 (TK Analog 10)	392.18	99.32	99.56	 <p>類似体-10</p>

10

20

30

【表 6】

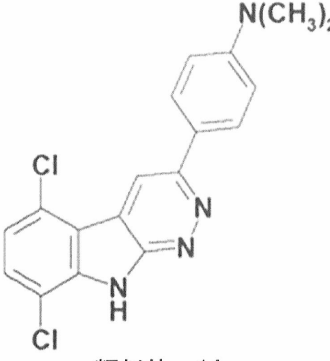
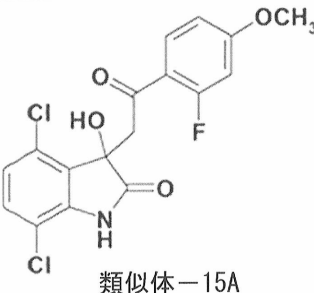
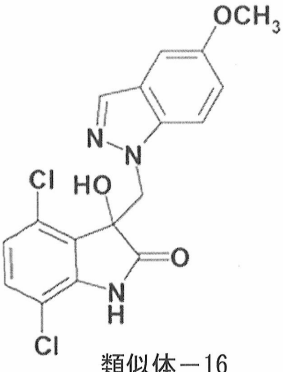
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 11 (TK Analog 11)	375.22	97.54	97.87	
TK-100-OCD3	355	—	—	
TK 類似体 13 (TK Analog 13)	409.30	98.27	98.94	 <p>類似体-13</p>

10

20

30

【表 7】

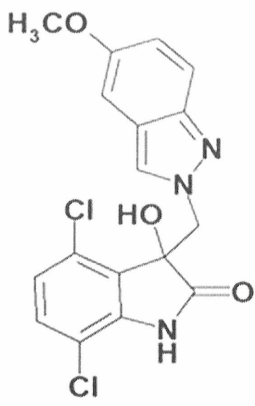
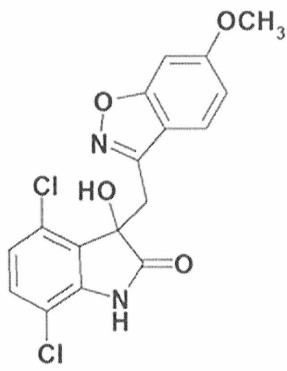
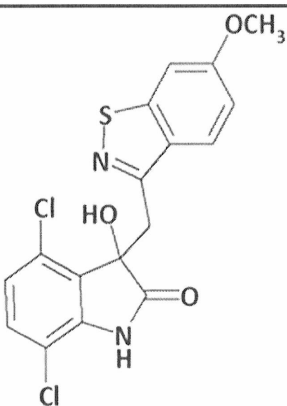
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 14 (TK Analog 14)	357.27	98.13	97.72	 <p>類似体-14</p>
TK 類似体 15A (TK Analog 15A)	384.27	97.05	97.86	 <p>類似体-15A</p>
TK 類似体 16 (TK Analog 16)	378.24	98.10	99.03	 <p>類似体-16</p>

10

20

30

【表 8】

化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 16A (TK Analog 16A)	378.24	99.35	98.70	 <p>類似体-16A</p>
TK 類似体 17 (TK Analog 17)	379.23	99.12	97.32	 <p>類似体-17</p>
TK 類似体 18 (TK Analog 18)	395.22	96.56	97.81	 <p>類似体-18</p>

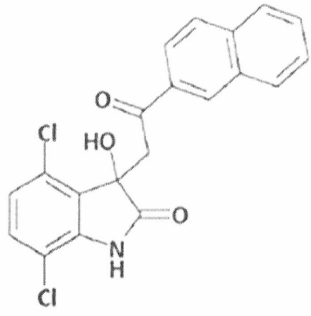
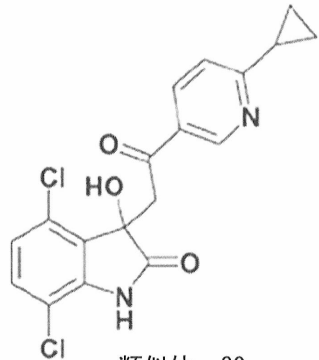
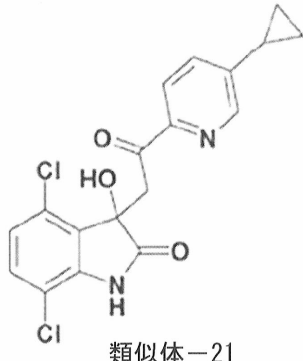
10

20

30

40

【表 9】

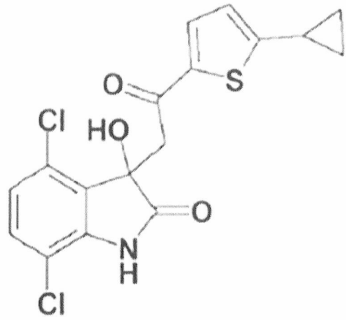
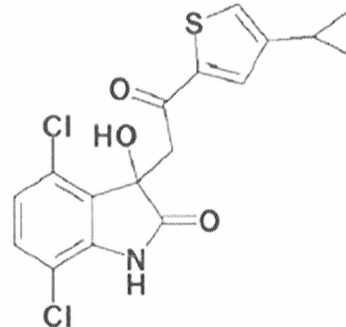
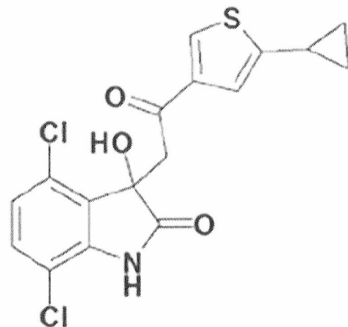
化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 19 (TK Analog 19)	386.1	99.25	99.76	 <p>類似体-19</p>
TK 類似体 20 (TK Analog 20)	377.0	97.64	99.76	 <p>類似体-20</p>
TK 類似体 21 (TK Analog 21)	377.1	99.18	99.68	 <p>類似体-21</p>

10

20

30

【表 10】

化合物	[M+H] ⁺	クロマトグラフ純度		構造
		UPLC	LCMS	
TK 類似体 22 (TK Analog 22)	382.0	97.01	96.86	 類似体-22
TK 類似体 23 (TK Analog 23)	382.1	98.01	98.46	 類似体-23
TK 類似体 24 (TK Analog 24)	382.0	96.75	95.76	 類似体-24

【実施例】

【0159】

<細胞増殖の検討>

CCK-8キット(Sigma-Aldrich; St. Louis, MO)を用いた修飾テトラゾリウム塩分析・評価により、ヒト腫瘍細胞増殖の阻害を測定した。腫瘍細胞(5000~7500/ウェル)を96ウェルプレートに播種し、4~5時間にわたって接着させた。化合物を段階的に希釈し、0.02~5 μMの濃度で3種添加した。DMSOをビヒクルコントロールとして含ませた。化合物の存在下、細胞を3日間インキュベートした。インキュベーション後、各ウェルにCCK-8試薬を添加し、2~4時間インキュベートした。分光光度測定により波長450 nmで生細胞を定量した。各サンプルの生存率(%)をA450値から以下のように算出した。

生存率(%) = (サンプルのA450値 / DMSO処置細胞のA450値 × 100)

細胞生存率を50%阻害した濃度をIC₅₀と定義した。特定化合物のIC₅₀活性を、

10

20

30

40

50

S K E S (2 型、 7 / 5) 細胞 (ユーイング肉腫細胞株)、 T C 7 1 (1 型、 7 / 6) 細胞 (ユーイング肉腫細胞株)、 及び A 4 5 7 3 (3 型、 1 0 / 6) 細胞 (ユーイング肉腫細胞株) を用いて測定した。小分子 Y K - 4 - 2 7 9 (4 , 7 - ジクロロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - (2 - (4 - メトキシフェニル) - 2 - オキソエチル) インドリン - 2 - o n e) は、ユーイング肉腫細胞における増殖阻止及びアポトーシスで、 E W S 1 - F L I 1 融合タンパク質の R H A への結合を阻害し、インビトロ抗リンパ腫活性を阻害する。 T K - 2 1 6 は、第 I 相において再発又は難治性ユーイング肉腫を患う患者に関し、 Y K - 4 - 2 7 9 臨床誘導体である。前臨床試験が、リンパ腫モデルにおいて T K - 2 1 6 について行われている。類似体に関する試験結果は、 T K - 2 1 6 及び Y K - 4 - 2 7 9 の試験結果と比較した。表 4 に結果を纏める。

【 0 1 6 0 】

【表 1 1】

表 4

化合物	TC71 IC ₅₀ (μM)	SKES IC ₅₀ (μM)	A4573 IC ₅₀ (μM)
YK-4-279	<5	<5	<5
TK-216-2	<5	<5	<5
TK 類似体 2	<5	<5	<5
TK 類似体 3	>5	<5	>5
TK 類似体 4	>5	>5	>5
TK 類似体 5	>5	>5	>5
TK 類似体 6	<5	<5	<5
TK 類似体 7	<5	<5	<5
TK 類似体 8	>5	<5	>5
TK 類似体 9	>5	<5	>5
TK 類似体 10	<5	<5	<5
TK 類似体 11	<5	<5	<5
TK-100-OCD3	<5	<5	<5
TK 類似体 13	>5	>5	>5
TK 類似体 14	>5	>5	>5
TK 類似体 15A	<5	<5	<5
TK 類似体 16	>5	<5	>5
TK 類似体 16A	>5	>5	>5
TK 類似体 17	>5	>5	>5
TK 類似体 18	>5	<5	>5
TK 類似体 19	<5	<5	<5
TK 類似体 20	>5	>5	>5
TK 類似体 21	>5	>5	>5
TK 類似体 22	>5	<5	>5
TK 類似体 23	>5	>5	>5
TK 類似体 24	>5	>5	>5

【0 1 6 1】

本開示を、図面及び前述の記載で詳しく例証及び説明してきたが、このような例証及び説明は、事例又は例示にすぎず、限定的に解釈すべきではない。本開示は、開示された実施形態に限定されるものではない。特許請求された開示を実施する際に、開示された実施形態の変形は、図面、本開示、及び添付された特許請求の範囲への検討から、当業者によって理解及び達成され得る。

【0 1 6 2】

本明細書で引用した全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。参考として組み込まれている刊行物及び特許又は特許出願が本明細書に含まれる開

10

20

30

40

50

示と矛盾する場合、本明細書は、任意のこのような矛盾する素材にとって代わり及び／又は優先することを意図している。

【0163】

別段の定めがない限り、すべての用語（技術用語及び科学用語を含む）は、当業者にとって通常かつ慣用の意味であり、本明細書で明白に定義しない限り、特別な又はカスタマイズされた意味に限定されるものではない。本開示の特定の特徴又は様態を説明する場合に特定の専門用語の使用は、専門用語が関連する本開示の特徴又は様態の任意の特定の特性を含むように制限されるために、本明細書中でその専門用語が再定義される意味に解釈されるべきではないことを注意すべきである。

【0164】

数値範囲が記載される場合、上限及び下限、並びにその範囲における上限と下限との間の各介在値は、実施形態の範囲内に包含されると理解されるべきである。

【0165】

本願に使用される用語及び表現、並びにそれらの変形は、特に添付の特許請求の範囲において、特に明記しない限り、限定に対立する無制限（オープンエンド）として解釈されるべきである。先に記載の例示として、用語「含む（including）」は「限定なく含む」、「含むが、これらに限定されない」などの意味に解釈されるべきである。本明細書で使用する用語「含む（comprising）」は、「含む（including）」、「含む（containing）」、又は「を特徴とする」と同義であり、包含的又は無制限であり、追加の、記載されていない要素又は方法ステップを除外しない。用語「有する（having）」は、「少なくとも有する」と解釈されるべきである。用語「含む（includes）」は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。用語「（実施）例（example）」は、討論される項目の代表的な事例を提供するために使用され、それらの完全又は限定的なリストではない。「既知の（known）」、「慣用の（normal）」、「標準の（standard）」などの形容詞、及び類似した意味の用語は、所定の期間に記載される項目、又は所定の時点で利用可能なアイテムに限定されるものとして解釈すべきではなく、その代わりに、現在又は将来の任意の時点で入手可能又は知られる、既知、慣用又は標準の技術を包含すると解釈すべきである。「好適な（preferably）」、「好適な（preferred）」、「所望（desired）」、又は「所望（desirable）」などの用語、及び類似した意味の言葉の使用は、特定の特徴が本発明の構造や機能に対して重大、本質的、又は重要であることを意味するのではなく、その代わりに、単に、本発明の特定の実施形態に利用可能又は利用できない代替的又は追加の特徴を強調することを意図していると理解すべきである。同様に、接続詞「及び（and）」に関連している項目のグループは、それらの項目の一つ一つがグルーピングに存在する必要があると理解すべきではなく、別段の記載がない限り、むしろ、「及び／又は（and/or）」として理解すべきである。同様に、接続詞「又は（or）」に関連している項目のグループは、それらのグループの間で相互排他性を必要とすると理解すべきではなく、別段の記載がない限り、むしろ、「及び／又は（and/or）」と理解されるべきである。

【0166】

本明細書における実質的に任意の複数形及び／又は単数形の使用に関して、当業者は、複数形から単数形への変換、及び／又は、単数形から複数形への変換を文脈及び／又は適用に合わせるように行うことができる。種々の単数形／複数形の置き換えは、明確にするために、本明細書に明示的に説明されてもよい。不定冠詞「a」又は「an」は複数を除外しない。特定の手段が互に異なる従属請求項に記載されるという単なる事実は、これらの手段の組み合わせを有利に使用できないことを示すものではない。特許請求の範囲における任意の引用符号は、本発明の範囲を限定すると解釈すべきではない。

【0167】

導入される請求項の記載における特定の数字が意図される場合に、そのような意図が請求項に明確に記載される一方、そのような記載が存在しない場合に、そのような意図は存

10

20

30

40

50

在しないことは、当業者にとって理解されるであろう。例えば、理解の助けとして、以下に添付される特許請求の範囲には、請求項の記載を導入する導入句「少なくとも1つ）」及び「1つ又はそれ以上」の使用を含むことができる。しかしながら、このような語句の使用は、同一の請求項が導入句「1つ又はそれ以上」又は「少なくとも1つ」、及び「a」又は「an」などの不定冠詞（例えば、「a」及び「an」は、一般的に、「少なくとも1つ」又は「1つ又はそれ以上」を意味すると解釈されるべきである）を含む場合であっても、不定冠詞「a」又は「an」による請求項の記載の導入が、そのような導入された請求項の記載を含む任意の特定の請求項を、このような記載の1つのみを含む実施形態に限定すると解釈すべきではない。請求項の記載を導入するために使用される定冠詞の使用についても同じである。さらに、導入された請求項の記載における特定の数字を明示的に記載する場合であっても、そのような記載が典型的に少なくとも記載の数を意味するように解釈されるべきであることは、当業者に理解されるであろう（例えば、他の修飾のない「2つの記載」という最低限の記載は、一般的に、少なくとも2つの記載、又は2つ以上の記載を意味する）。さらに、「A、B、及びCなどの少なくとも1つ」に類似している慣例を使用するこれらの例において、一般的に、このような構成は、その慣例について当業者が理解する意味で意図されている（例えば、「A、B、及びCの少なくとも1つを有するシステム」は、単独のA、単独のB、単独のC、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び／又は、AとBとCと一緒になどを有するシステムを含むが、これらに限定されない）。「A、B、及びC等の少なくとも1つ」に類似している慣例を使用するこれらの例において、一般的に、このような構成は、その慣例について当業者が理解する意味で意図されている（例えば、「A、B、及びCの少なくとも1つを有するシステム」は、単独のA、単独のB、単独のC、AとBと一緒に、AとCと一緒に、BとCと一緒に、及び／又は、AとBとCと一緒に、等を有するシステムを含むが、これらに限定されない）。さらに、2つ以上の選択可能な用語が存在する実質的に任意の離接語及び／又は語句は、明細書、特許請求の範囲、又は図面にあるなしを問わず、その選択可能な用語の1つ、いずれか一方、又は両方ともを含む可能性を意図すると理解されるべきであることは当業者に理解されるであろう。例えば、語句「A又はB」は、「A」又は「B」又は「A及びB」の可能性を含むと理解されるであろう。

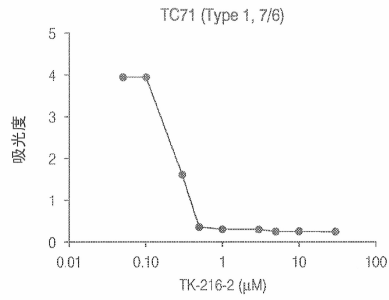
【0168】

明細書中で使用される成分、反応条件などの数量を表す全ての数字は、全ての例において用語「約」により修飾されるものとして理解されるべきである。従って、反対のことが示されていない限り、本明細書に記載される数値パラメータは、得ようとする所望の特性に応じて変更できる近似値である。本願の優先権を主張する任意の出願における任意の特許請求の範囲に対しては、少なくとも均等論が適用されるが、これに限定されず、各数値パラメータは、有効数字及び通常の丸めアプローチの数字に照らして解釈されるべきである。

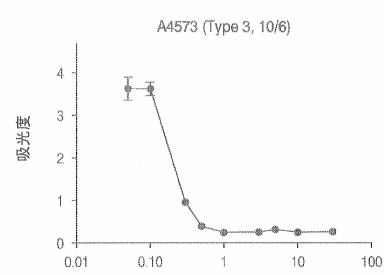
【0169】

さらに、前述において、明瞭さ及び理解のために例示及び実施例を手段として多少詳しく述べられるが、特定の変更及び修飾が実施できることは、当業者には明らかである。従って、説明及び実施例は、本発明の範囲を本明細書に記載される特定の実施形態及び実施例に限定するものとして解釈すべきではなく、むしろ、本発明の真の範囲及び趣旨に伴うすべての修正及び代替物を包含する。

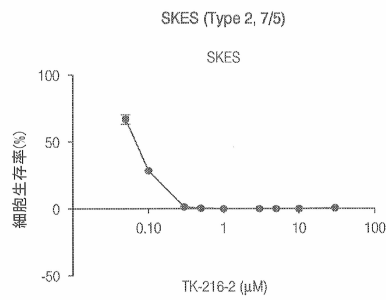
【図 1 A】



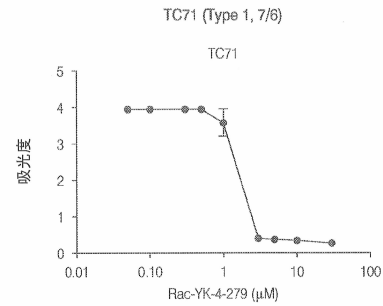
【図 1 C】



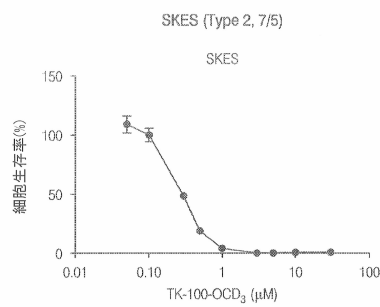
【図 1 B】



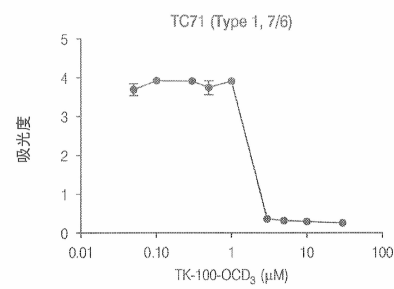
【図 2 A】



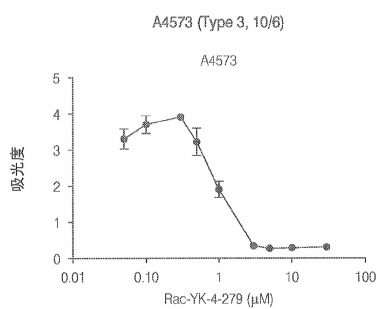
【図 2 B】



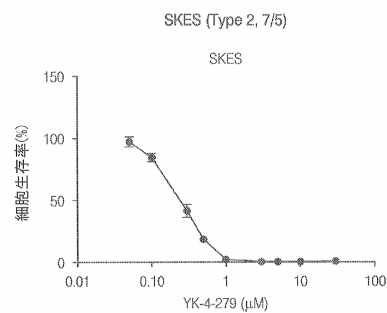
【図 3 A】



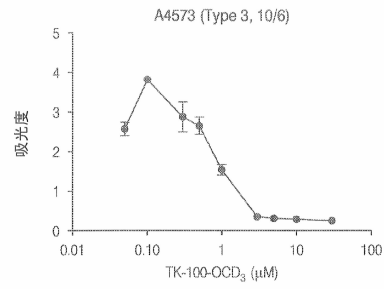
【図 2 C】



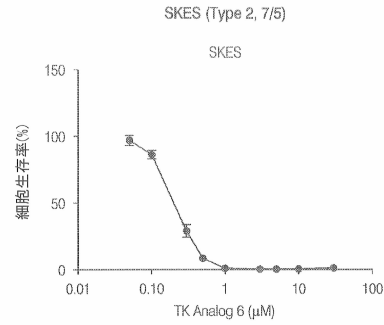
【図 3 B】



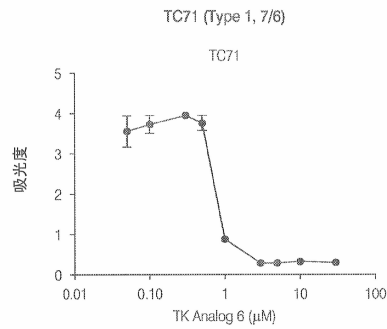
【図 3 C】



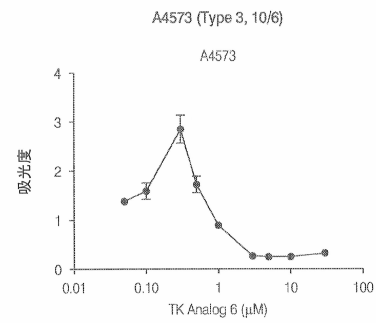
【図 4 B】



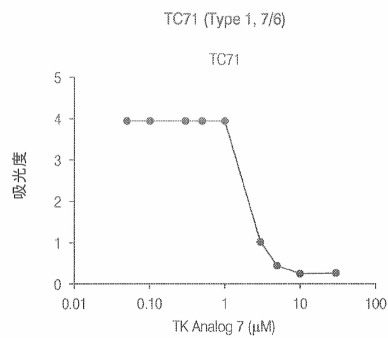
【図 4 A】



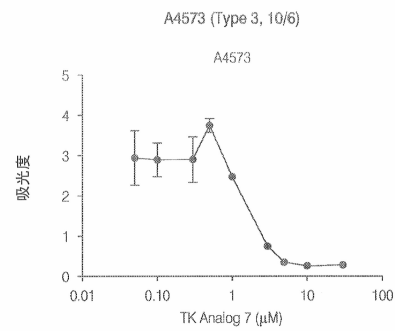
【図 4 C】



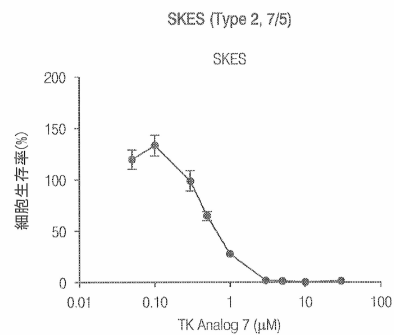
【図 5 A】



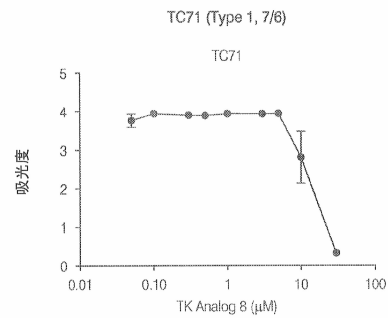
【図 5 C】



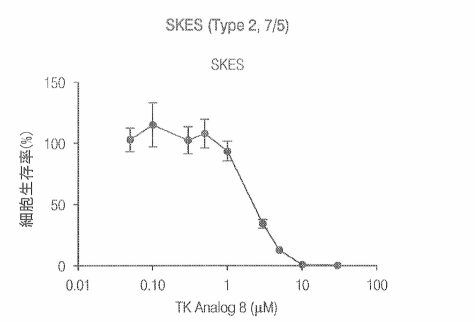
【図 5 B】



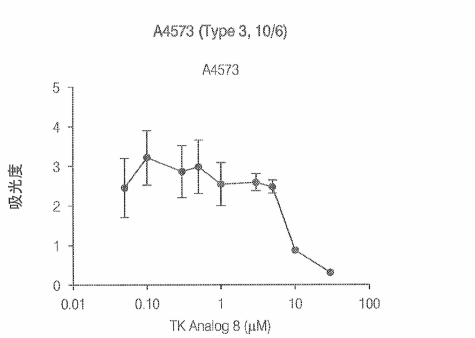
【図 6 A】



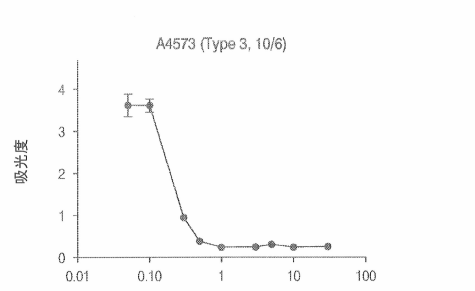
【図 6 B】



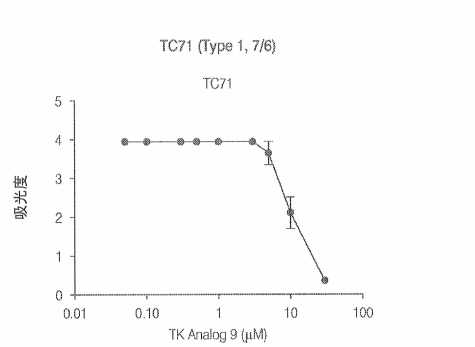
【図 6 C】



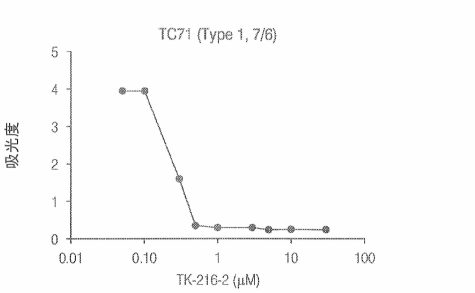
【図 7 C】



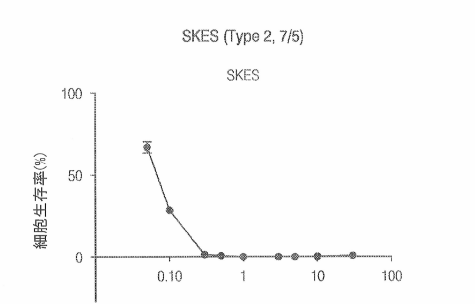
【図 8 A】



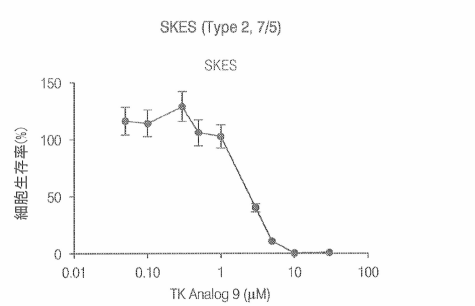
【図 7 A】



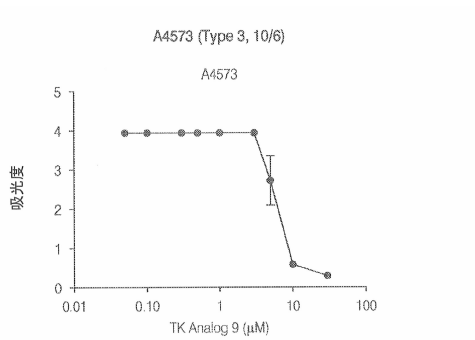
【図 7 B】



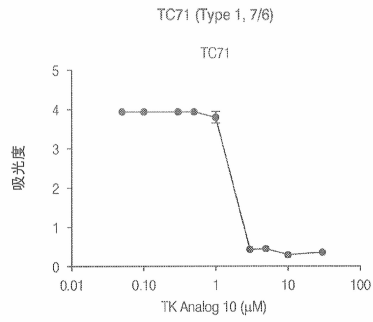
【図 8 B】



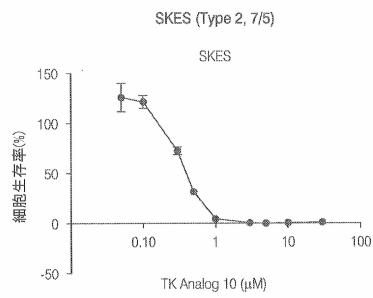
【図 8 C】



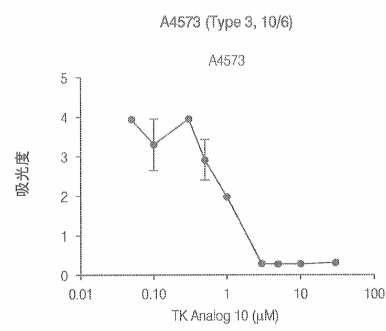
【図 9 A】



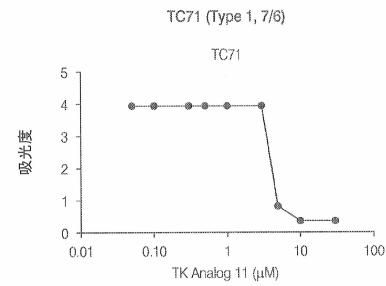
【図 9 B】



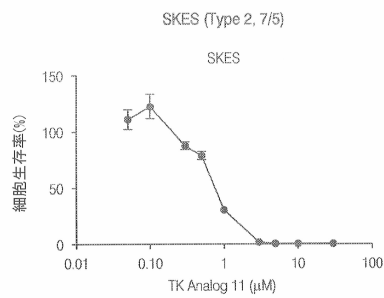
【図 9 C】



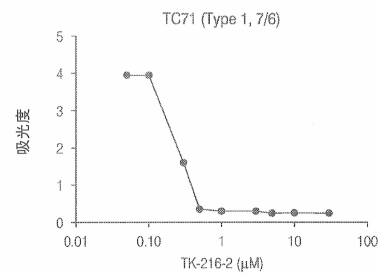
【図 10 A】



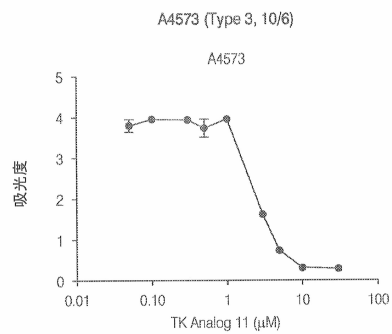
【図 10 B】



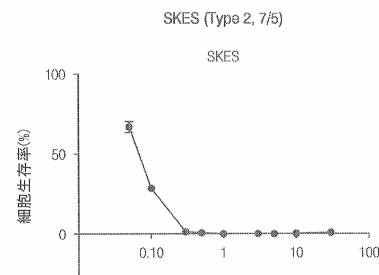
【図 11 A】



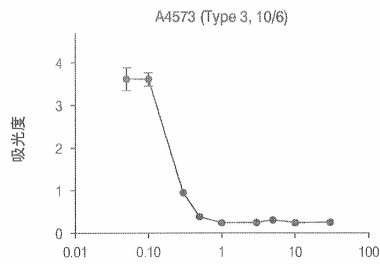
【図 10 C】



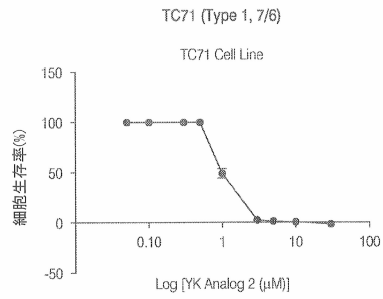
【図 11 B】



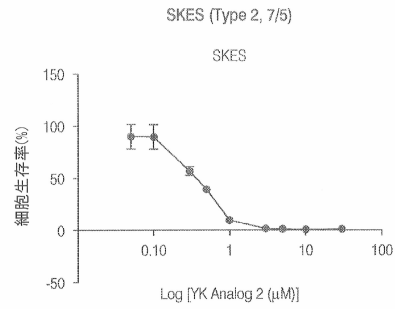
【図 1 1 C】



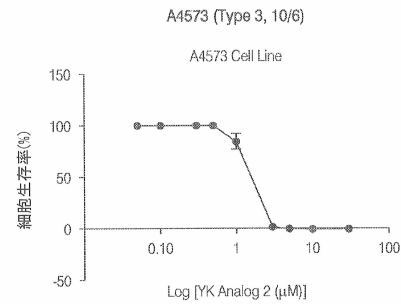
【図 1 2 A】



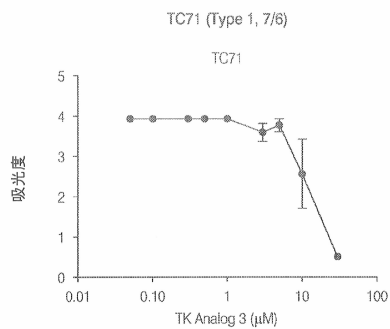
【図 1 2 B】



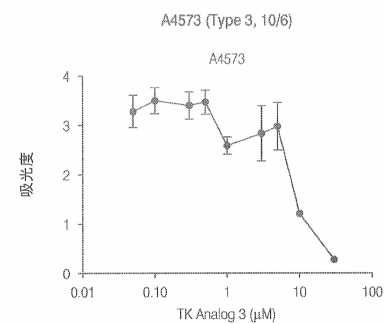
【図 1 2 C】



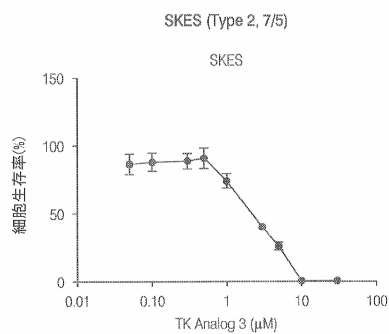
【図 1 3 A】



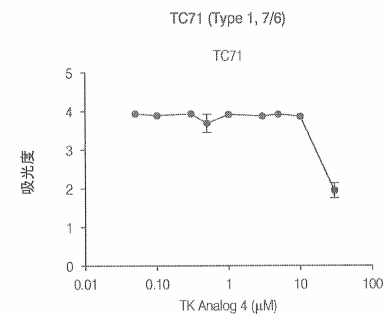
【図 1 3 C】



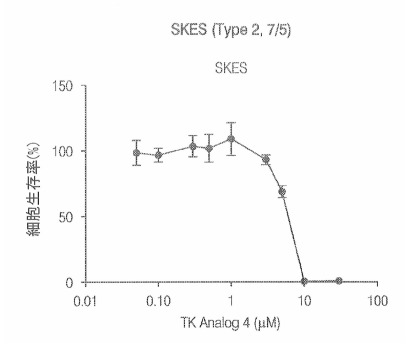
【図 1 3 B】



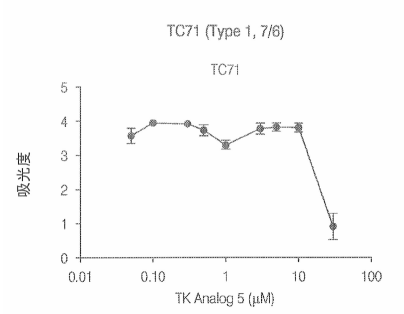
【図 1 4 A】



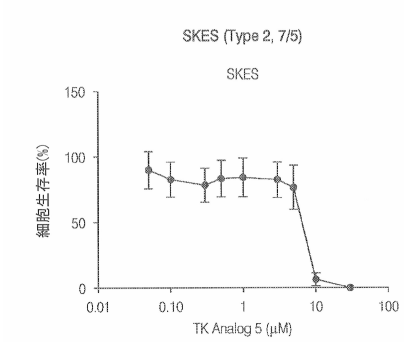
【図 1 4 B】



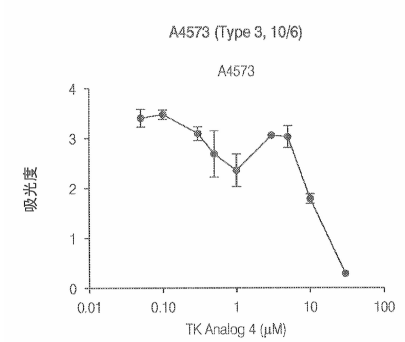
【図 1 5 A】



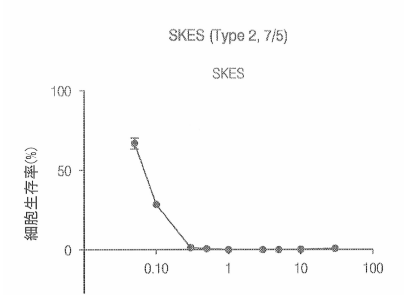
【図 1 5 B】



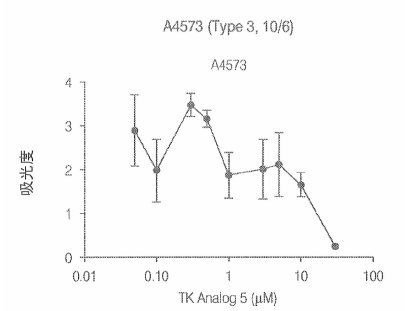
【図 1 4 C】



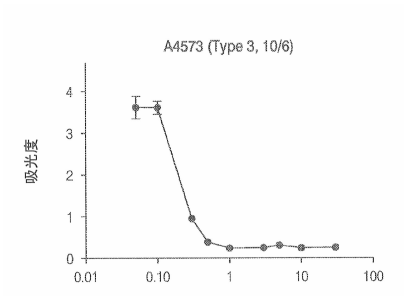
【図 1 6 B】



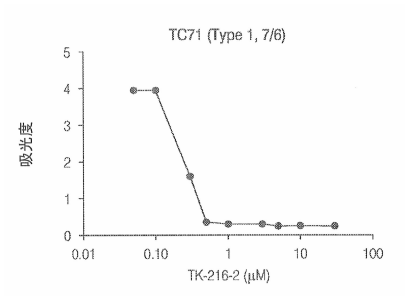
【図 1 5 C】



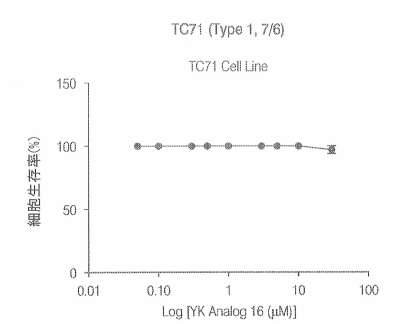
【図 1 6 C】



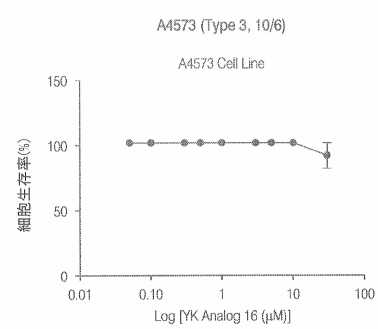
【図 1 6 A】



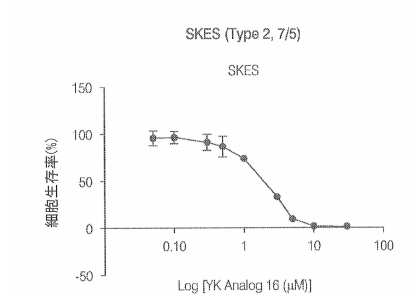
【図 17 A】



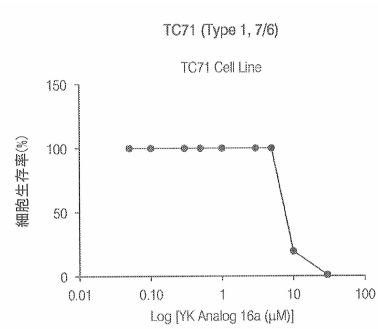
【図 17 C】



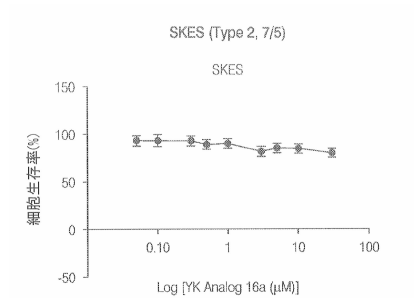
【図 17 B】



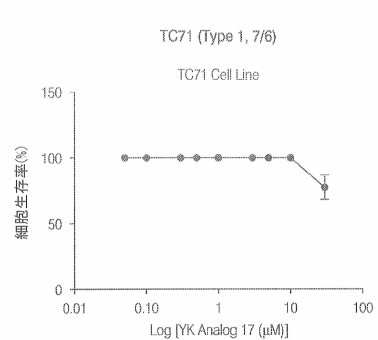
【図 18 A】



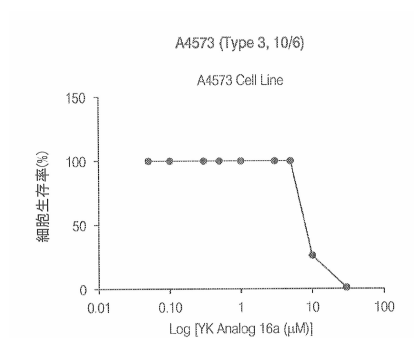
【図 18 B】



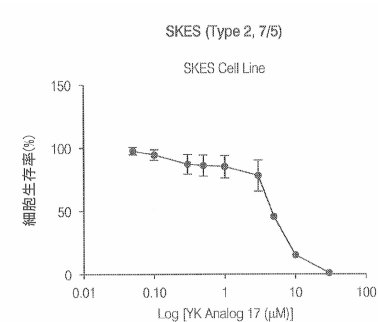
【図 19 A】



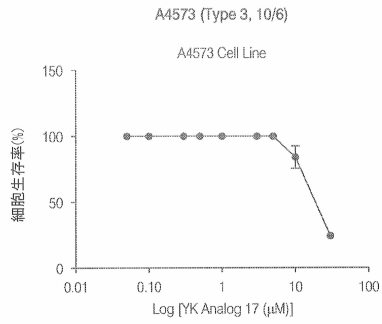
【図 18 C】



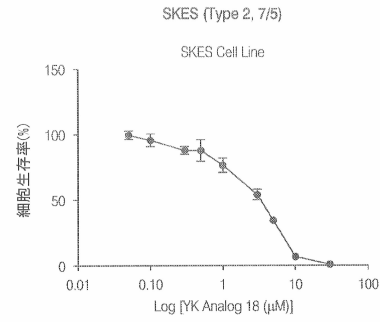
【図 19 B】



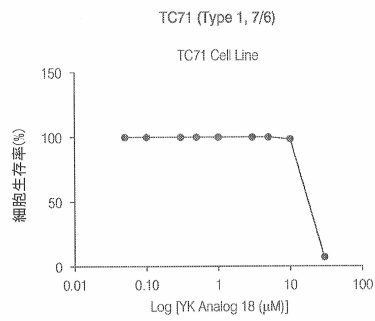
【図 19 C】



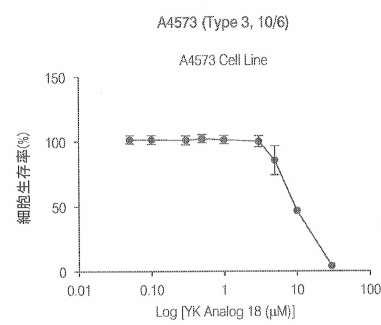
【図 20 B】



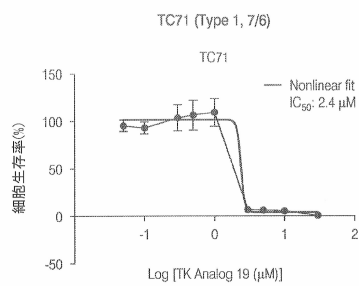
【図 20 A】



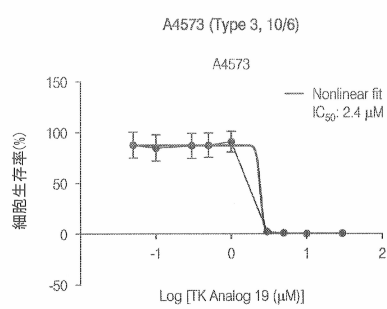
【図 20 C】



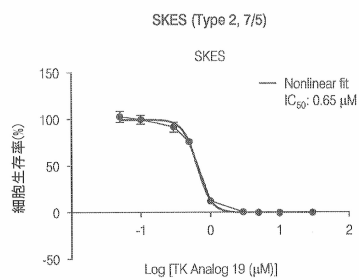
【図 21 A】



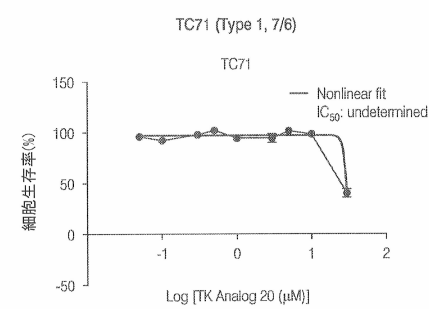
【図 21 C】



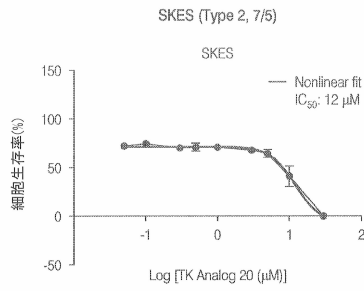
【図 21 B】



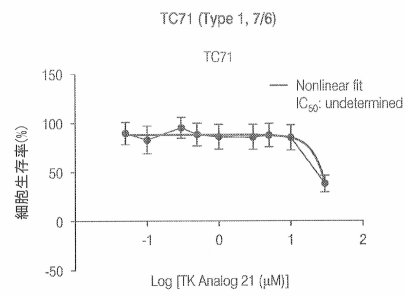
【図 22 A】



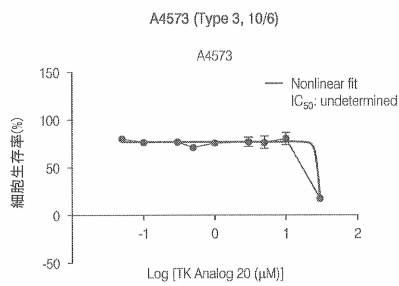
【図 2 2 B】



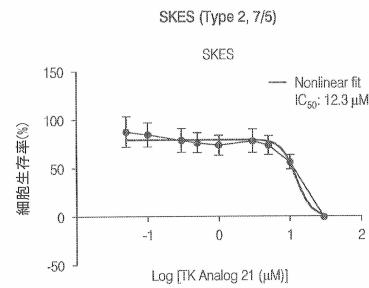
【図 2 3 A】



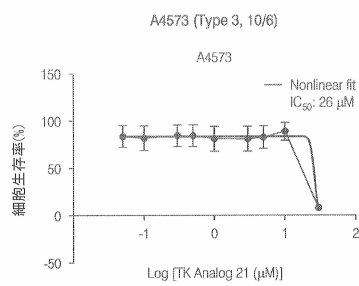
【図 2 2 C】



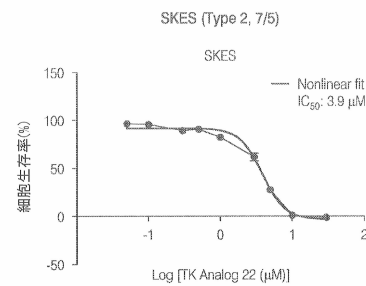
【図 2 3 B】



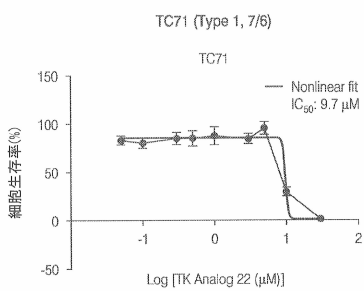
【図 2 3 C】



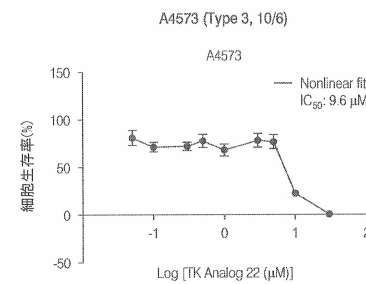
【図 2 4 B】



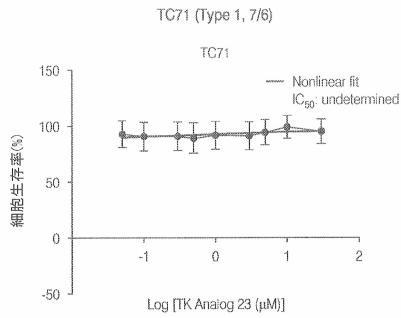
【図 2 4 A】



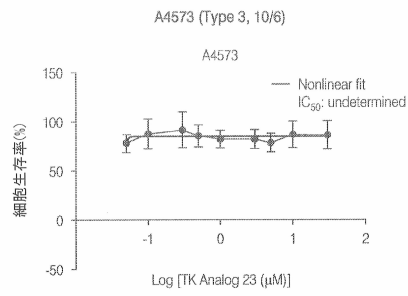
【図 2 4 C】



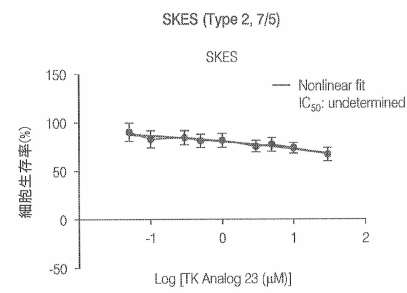
【図 2 5 A】



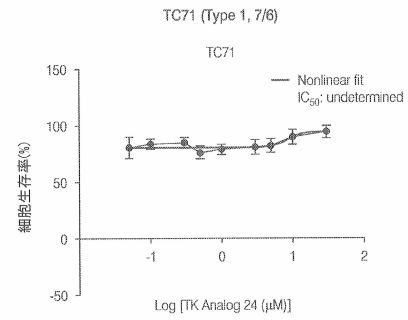
【図 2 5 C】



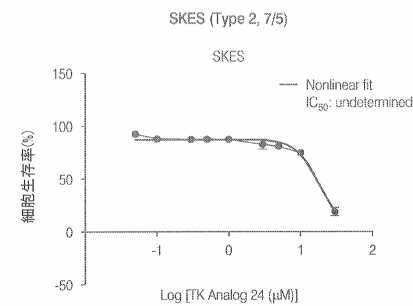
【図 2 5 B】



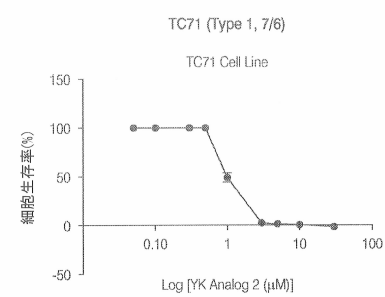
【図 2 6 A】



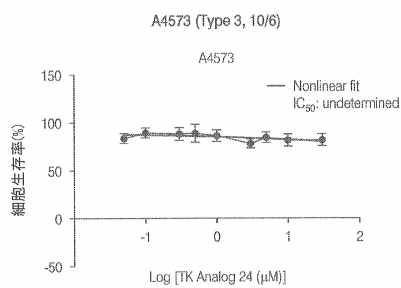
【図 2 6 B】



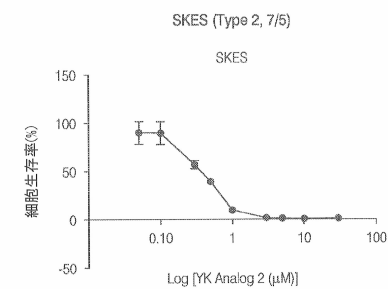
【図 2 7 A】



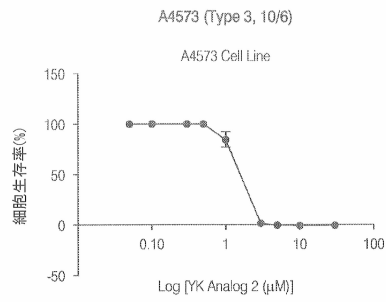
【図 2 6 C】



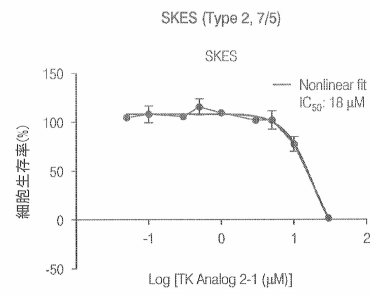
【図 2 7 B】



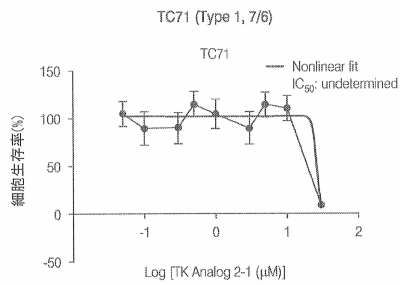
【図 2 7 C】



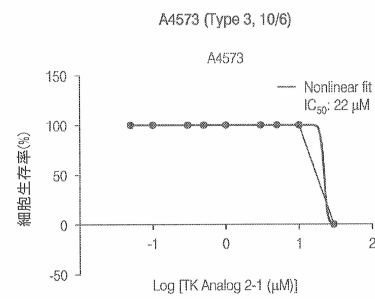
【図 2 8 B】



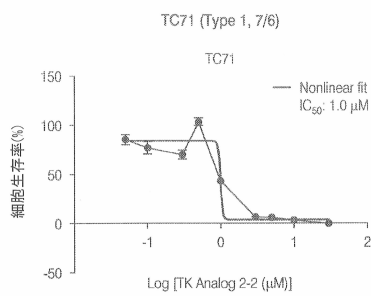
【図 2 8 A】



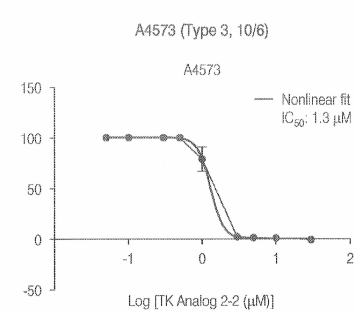
【図 2 8 C】



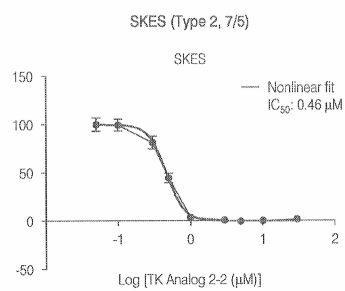
【図 2 9 A】



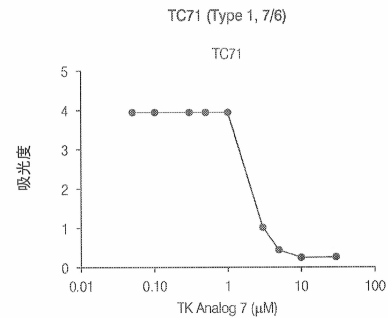
【図 2 9 C】



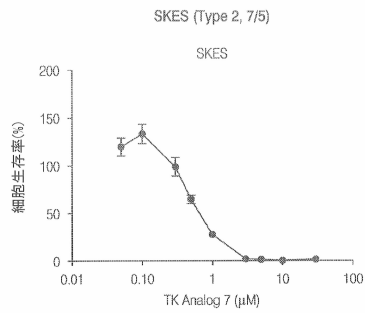
【図 2 9 B】



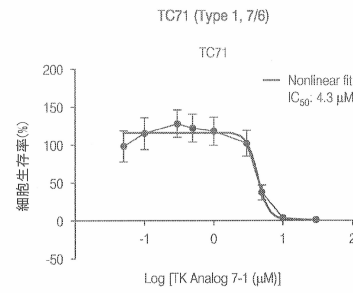
【図 3 0 A】



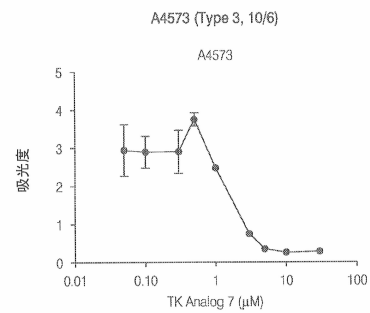
【図 3 0 B】



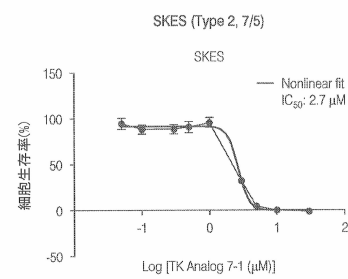
【図 3 1 A】



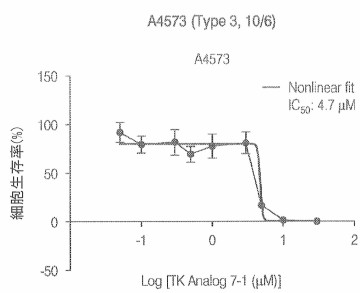
【図 3 0 C】



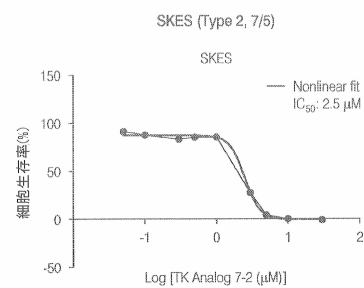
【図 3 1 B】



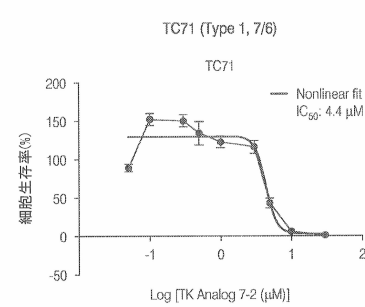
【図 3 1 C】



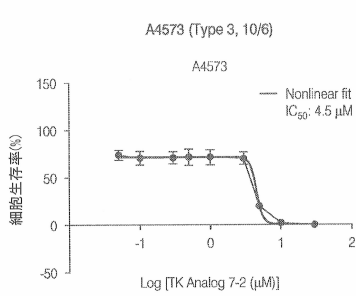
【図 3 2 B】



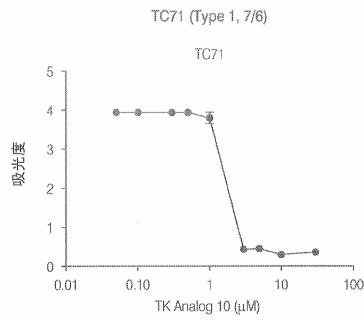
【図 3 2 A】



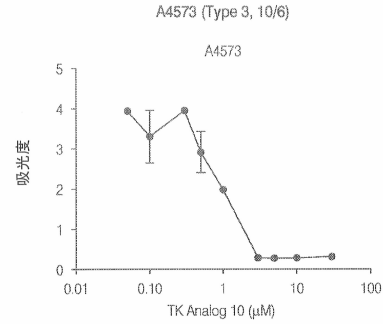
【図 3 2 C】



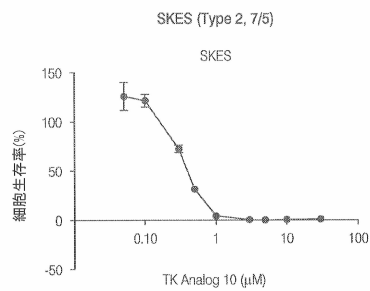
【図 3 3 A】



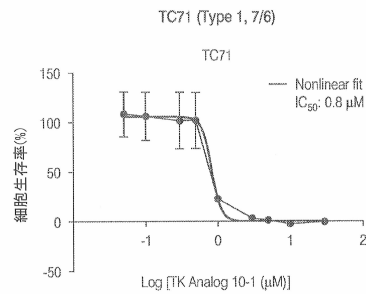
【図 3 3 C】



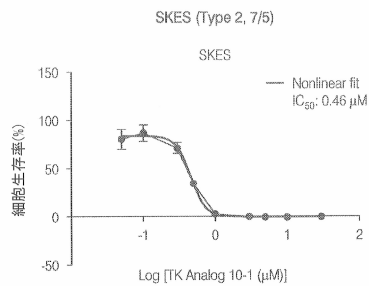
【図 3 3 B】



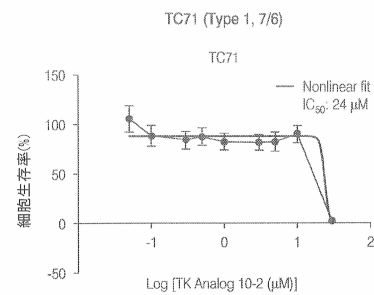
【図 3 4 A】



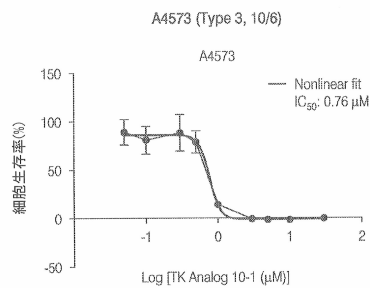
【図 3 4 B】



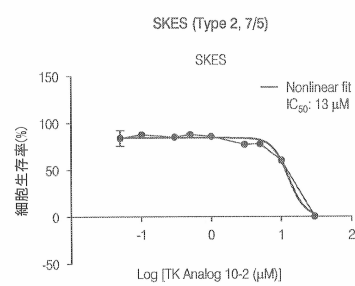
【図 3 5 A】



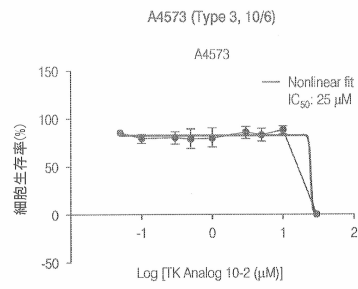
【図 3 4 C】



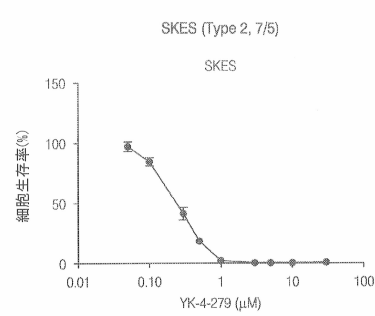
【図 3 5 B】



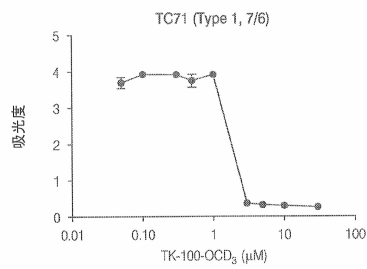
【図 3 5 C】



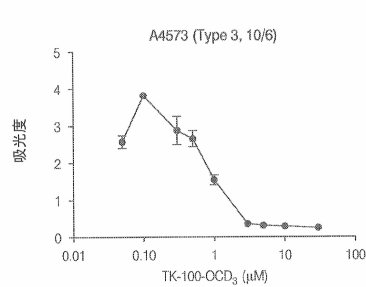
【図 3 6 B】



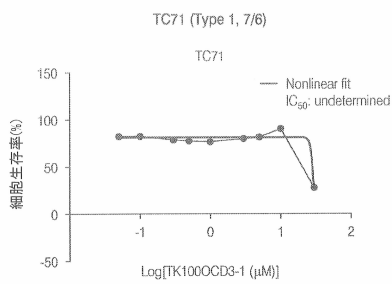
【図 3 6 A】



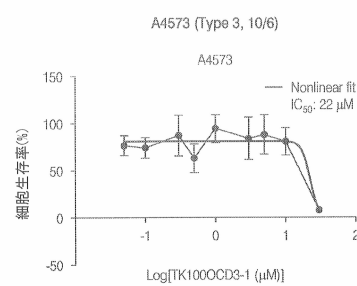
【図 3 6 C】



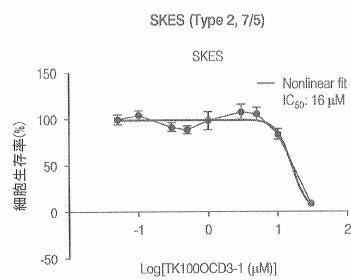
【図 3 7 A】



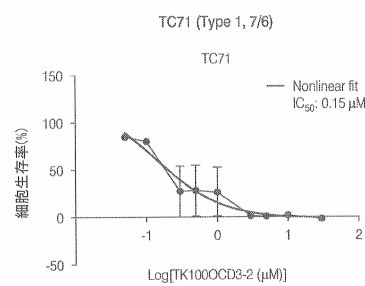
【図 3 7 C】



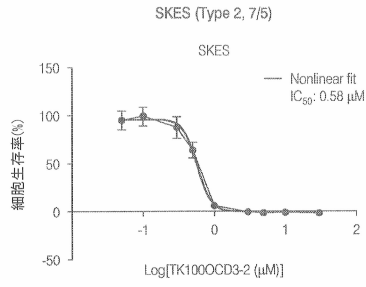
【図 3 7 B】



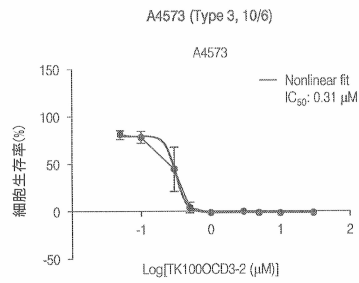
【図 3 8 A】



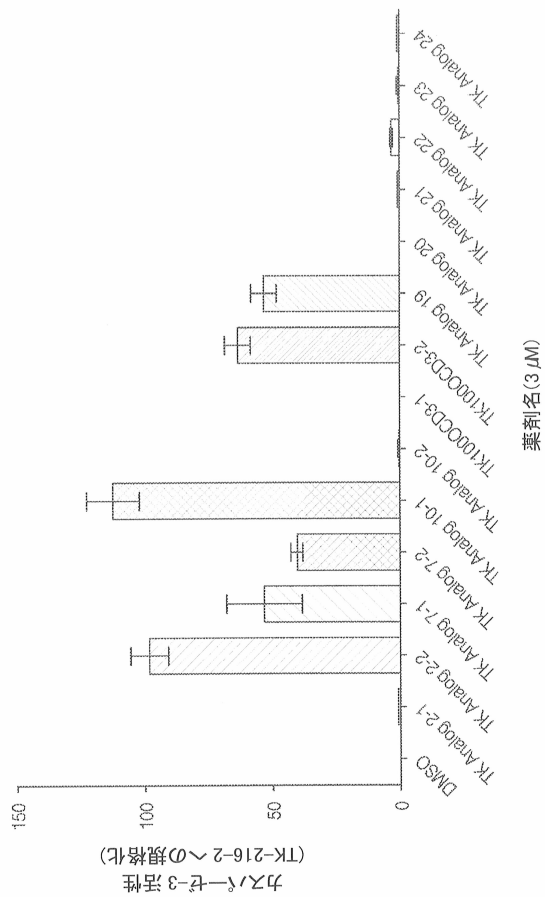
【図 38 B】



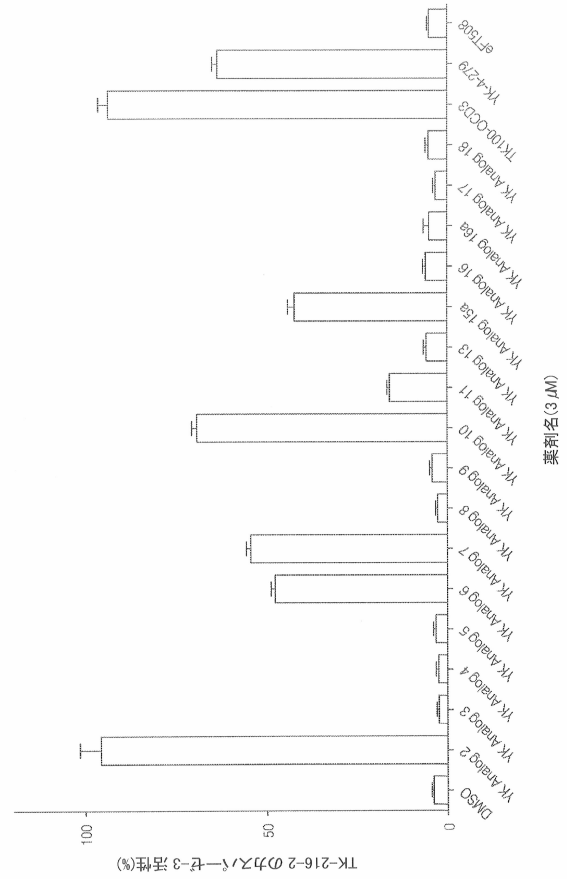
【図 38 C】



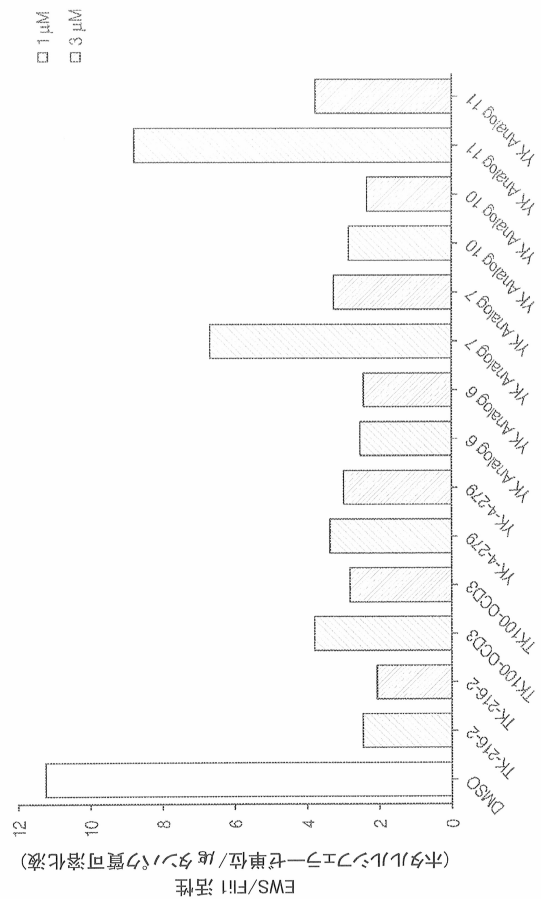
【図 40】



【図 39】



【図 41】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 417/06	(2006.01)	C 0 7 D 417/06
C 0 7 D 401/06	(2006.01)	C 0 7 D 401/06
C 0 7 D 409/06	(2006.01)	C 0 7 D 409/06
C 0 7 D 405/06	(2006.01)	C 0 7 D 405/06
A 6 1 K 31/404	(2006.01)	A 6 1 K 31/404
A 6 1 K 31/5025	(2006.01)	A 6 1 K 31/5025
A 6 1 K 31/416	(2006.01)	A 6 1 K 31/416
A 6 1 K 31/655	(2006.01)	A 6 1 K 31/655
A 6 1 K 31/423	(2006.01)	A 6 1 K 31/423
A 6 1 K 31/428	(2006.01)	A 6 1 K 31/428
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00

(72)発明者 ウェッバー, ステファン イー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 3 0 - 2 1 2 2 サンディエゴ デル・マー・ハイッ
・ロード 3 5 2 5, 8 2 1

審査官 桜田 政美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 3 3 2 6 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 1 5 1 5 3 (WO, A 1)

国際公開第 2 0 1 6 / 0 5 7 6 9 8 (WO, A 1)

TOSSO, Perrin N., Synthesis and Structure - Activity Relationship Studies of Small Mole
cule Disruptors of EWS-FLI1 Interactions in Ewing ' s Sarcoma, Journal of Medicinal Che
mistry, 2 0 1 4 年, vol.57, pp.10290-10303

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 9 / 3 4
A 6 1 K 3 1 / 4 0 4
A 6 1 K 3 1 / 4 1 6
A 6 1 K 3 1 / 4 2 3
A 6 1 K 3 1 / 4 2 8
A 6 1 K 3 1 / 5 0 2 5
A 6 1 K 3 1 / 6 5 5
A 6 1 P 3 5 / 0 0
C 0 7 D 2 0 9 / 3 8
C 0 7 D 4 0 1 / 0 6
C 0 7 D 4 0 3 / 0 6
C 0 7 D 4 0 5 / 0 6
C 0 7 D 4 0 9 / 0 6
C 0 7 D 4 1 3 / 0 6
C 0 7 D 4 1 7 / 0 6
C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
CAplus / REGISTRY (STN)