

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号  
特表2024-543111  
(P2024-543111A)

(43)公表日 令和6年11月19日(2024.11.19)

|                          |                 |             |
|--------------------------|-----------------|-------------|
| (51)国際特許分類               | F I             | テーマコード (参考) |
| A 6 1 K 31/4196(2006.01) | A 6 1 K 31/4196 | 4 C 0 8 6   |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01)  | A 6 1 P 35/00   |             |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01)  | A 6 1 P 35/04   |             |
| A 6 1 P 1/00 (2006.01)   | A 6 1 P 1/00    |             |

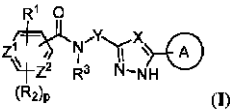
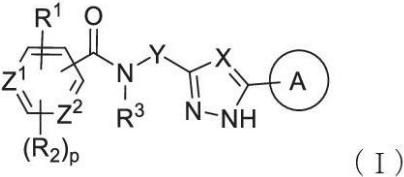
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全40頁)

|                   |                                                                                                                                                                         |         |                                                     |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------------------------------------------------|
| (21)出願番号          | 特願2024-529934(P2024-529934)                                                                                                                                             | (71)出願人 | 512235921                                           |
| (86)(22)出願日       | 令和4年11月17日(2022.11.17)                                                                                                                                                  |         | ビーピージーバイオ, インコーポレイテッド                               |
| (85)翻訳文提出日        | 令和6年7月9日(2024.7.9)                                                                                                                                                      |         | アメリカ合衆国マサチューセッツ州01701, フレーミングハム, オールド・コネチカット・パス 500 |
| (86)国際出願番号        | PCT/US2022/050289                                                                                                                                                       | (74)代理人 | 100118902                                           |
| (87)国際公開番号        | WO2023/091590                                                                                                                                                           |         | 弁理士 山本 修                                            |
| (87)国際公開日         | 令和5年5月25日(2023.5.25)                                                                                                                                                    | (74)代理人 | 100106208                                           |
| (31)優先権主張番号       | 63/280,540                                                                                                                                                              |         | 弁理士 宮前 徹                                            |
| (32)優先日           | 令和3年11月17日(2021.11.17)                                                                                                                                                  | (74)代理人 | 100196508                                           |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US)                                                                                                                                                                  |         | 弁理士 松尾 淳一                                           |
| (81)指定国・地域        | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,最終頁に続く | (74)代理人 | 100163784                                           |
|                   |                                                                                                                                                                         |         | 弁理士 武田 健志                                           |
|                   |                                                                                                                                                                         | (72)発明者 | ビシュヌダス, ビベク・ケイ                                      |
|                   |                                                                                                                                                                         |         | 最終頁に続く                                              |

(54)【発明の名称】 胃がんの治療に使用するための化合物

(57)【要約】

式 I :



を有する化合物及びその薬学的に許容される塩を含む化合物及び組成物を使用して対象の胃がんを治療する方法が提供される。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

治療有効量の 2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、胃がんを治療することを、それを必要とする対象において行う方法。

## 【請求項 2】

前記胃がんは、転移性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

## 関連出願

本出願は、2021年11月17日に出願された米国仮出願第63/280,540号に対する優先権の利益を主張し、その内容全体が参照により本明細書に援用される。

## 【背景技術】

## 【0002】

アメリカがん協会（American Cancer Society）は、胃がん（gastric cancer）（胃がん（stomach cancer）としても知られる）の本年の新規症例は約26,560件であり、このタイプのがんによる死亡者数は11,180人であると推定している。胃がんと診断される10人あたり約6人が65歳以上である。胃がんは治療が難しく、現在の治療法では生存率が低く（全ての病期での5年生存率は32%であり、転移性胃がんについては5%である）、明らかに達成されていない臨床上のニーズが示されている。

20

## 【発明の概要】

## 【0003】

現在、2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドが、胃がんのヒト異種移植モデルにおいて腫瘍の増殖を著しく減少させることが見出されている。例えば、2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドがヌードマウスにおいて150mg/kgで70%を超えるHS764T腫瘍増殖抑制率（TGI）を示した図1を参照されたい。

30

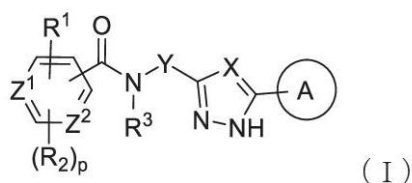
## 【0004】

従って、2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩を使用して胃がんを治療する方法が本明細書に提供される。

## 【0005】

## 【化1】

式 I :



40

の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を使用して胃がんを治療する方法も本明細書に提供され、ここでA、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、及びpは、本明細書で定義される通りである。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0006】

50

【図 1】ヌードマウスにおける H S 7 4 6 T 腫瘍に対する 2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドの 15 日間にわたる処置による腫瘍増殖抑制効果を示す図である。

【図 2】2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドで処置した異種移植モデルにおける H S 7 4 6 T 異種移植腫瘍からのサイクリン B 1（C C N B 1）及びホスホヒストン H 3（p H H 3）のレベルを示す図である。

【図 3】ヌードマウスにおける S N U 5 腫瘍に対する 2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドの 21 日間にわたる処置による腫瘍増殖抑制効果を示す図である。

【図 4】2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドで処置した腫瘍におけるサイクリン B 1 及び p H i s H 3 の用量依存的増加を示す図である。

【発明を実施するための形態】

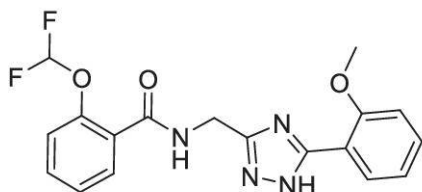
【0007】

治療有効量の 2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象の胃がんを治療する方法が提供される。

【0008】

2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドは、以下に示される化学構造を有し、内容全体が参照により本明細書に援用される、米国特許第 11, 091, 447 号における化合物 126 について記載される手順に従って合成され得る。

【化 2】



2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドは、ポリユビキチン化アッセイにおいてモノユビキチン化 U B E 2 K を安定化することが以前に示されており、従って、一側面では、U B E 2 K のエフェクターであるとみなされる。例えば、米国特許第 11, 091, 447 号の図 2 を参照されたい。しかし、近年の証拠により、2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドが微小管形成の調節因子（例えば、阻害因子）としても作用し得ることが示唆されている。

【0009】

2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドは、様々な互変異性型で存在し得、その各々は、本発明の一部として明示的に含まれる。

【0010】

治療有効量の 2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の胃がんを治療する方法も提供される。

【0011】

（例えば、対象の）胃がんを治療するための医薬を製造するための 2-（ジフルオロメ

10

20

30

40

50

トキシ) - N - [ [ 5 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル ] ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【 0 0 1 2 】

( 例えば、対象の ) 胃がんを治療するための 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ [ 5 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル ] ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【 0 0 1 3 】

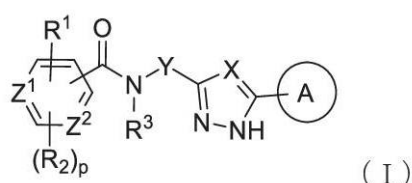
( 例えば、対象の ) 胃がんを治療するための 2 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ [ 5 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル ] ベンズアミド又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容される組成物も提供される。

10

【 0 0 1 4 】

治療有効量の式 I :

【 化 3 】



20

の化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む、対象の胃がんを治療する方法も提供され、ここで

$Z^1$  及び  $Z^2$  は、各々独立して N 又は CH であり、

X は、N 又は CH であり、

環 A は、フェニル又は 5 から 9 員ヘテロアリールであり、その各々が  $R^5$  から選択される 1 ~ 3 個の基で任意に置換され、

Y は、 $CH_2$ 、 $-CHR^a$ 、 $-CR^aR^b$ 、又は SO であり、

$R^a$  及び  $R^b$  は、各々独立してハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、若しくはハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキルであるか、又は  $R^a$  及び  $R^b$  は、 $R^a$  及び  $R^b$  が結合する炭素原子と共に 3 ~ 6 員シクロアルキル若しくは 3 から 6 員ヘテロシクリルを形成し、その各々がハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル OH、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル O  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、及び OH から選択される 1 から 3 個の基で任意に置換され、

30

$R^1$  は、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、又は  $-NR^cR^d$  であり、ここで当該ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル及びハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ上の利用可能な 2 個の水素原子は、当該ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル及びハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシが結合する炭素原子と共に、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、及びハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシから選択される 1 から 3 個の基で任意に置換される 3 から 6 員シクロアルキルを形成してよく、

40

$R^c$  及び  $R^d$  は、各々独立して水素、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル O  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル O  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - O - ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル - O - ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、若しくは  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル OH であるか、又は  $R^c$  及び  $R^d$  は、 $R^c$  及び  $R^d$  が結合する窒素原子と共に、ハロ、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルコキシ、及びオキソから選択される 1 から 3 個の基で任意に置換される 4 から 7 員ヘテロシクリルを形成し、

$R^2$  は、CN、ハロ、OH、 $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_6)$  アルキル、

50

( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、若しくはハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシであるか、又は  $R^1$  及び  $R^2$  は、隣接する炭素原子上にある場合、 $R^1$  及び  $R^2$  が結合する炭素原子と共に、ハロ、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、及びハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルから選択される 1 から 3 個の基で任意に置換される 5 若しくは 6 員酸素含有ヘテロシクリルを形成してよく、  
 $R^3$  は、水素、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、又はハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキルであり、  
 $R^4$  は、CN、ハロ、OH、( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、ハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、ハロ ( $C_1 \sim C_6$ ) アルコキシ、 $-NH$  ( $C_1 \sim C_6$ ) アルキル、 $-N[(C_1 \sim C_6) \text{ アルキル}]_2$ 、又は 5 若しくは 6 員ヘテロシクリルであり、  
 $p$  は、0 又は 1 である。

【0015】

治療有効量の式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を対象に投与することを含む、対象の胃がんを治療する方法も提供される。

【0016】

(例えば、対象の) 胃がんを治療するための医薬を製造するための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

【0017】

(例えば、対象の) 胃がんを治療するための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用も提供される。

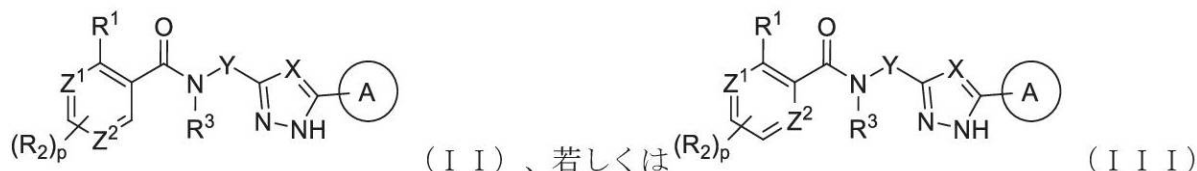
【0018】

(例えば、対象の) 胃がんを治療するための式 I の化合物又はその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容される組成物も提供される。

【0019】

一態様において、式 I の化合物は、式 II 若しくは III :

【化 4】

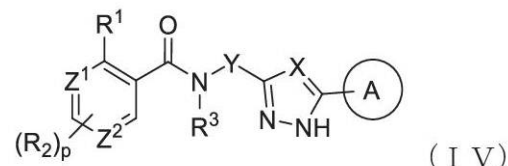


の化合物、又はその薬学的に許容される塩であり、ここで残りの可変要素は式 I について上述した通りである。

【0020】

一態様において、式 I の化合物は、式 IV :

【化 5】



の化合物又はその薬学的に許容される塩であり、ここで残りの可変要素は式 I について上述した通りである。

【0021】

一態様において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^3$  は、水素であり、ここで残りの可変要素は式 I について上述した通りである。

## 【0022】

一態様において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩におけるYは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{SO}_2$ 、又はシクロプロピルであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩におけるYは、 $\text{CH}_2$ であり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

## 【0023】

一態様において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩において、 $Z^1$ はNであり $Z^2$ はCHであるか、 $Z^1$ はCHであり $Z^2$ はNであるか、又は $Z^1$ 及び $Z^2$ は各々CHであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における $Z^1$ 及び $Z^2$ は、各々CHであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

10

## 【0024】

一態様において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における環Aは、各々が $R^5$ から選択される1から3個の基で任意に置換されるフェニル又は5若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における環Aは、各々が $R^5$ から選択される1から3個の基で任意に置換されるフェニル、ピリジル、フラニル、又はピラゾリルであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。別の代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における環Aは、各々が $R^5$ から選択される1から3個の基で任意に置換されるフェニル又はフラニルであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。別の代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における環Aは、 $R^5$ から選択される1から3個の基で任意に置換されるフェニルであり、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

20

## 【0025】

一態様において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する炭素原子上にあり、 $R^1$ 及び $R^2$ が結合する炭素原子と共に、1又は2個のハ口で任意に置換される5員酸素含有ヘテロシクリルを形成し、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における $R^1$ 及び $R^2$ は、隣接する炭素原子上にあり、 $R^1$ 及び $R^2$ が結合する炭素原子と共に、1又は2個のハ口で任意に置換されるジオキサニルを形成し、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

30

## 【0026】

一態様において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における $R^1$ は、ハ口( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、ハ口( $C_1 \sim C_4$ )アルコキシ、又は $-\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、 $R^c$ は水素であり、 $R^d$ はハ口( $C_1 \sim C_4$ )アルキルであるか、又は $R^c$ 及び $R^d$ は共に、ハ口、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、及びオキソから選択される1から3個の基で任意に置換される4から7員ヘテロシクリルを形成し、ここで残りの可変要素は式Ⅰ又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式Ⅰ、ⅠⅠ、ⅠⅠⅠ、若しくはⅠⅤの化合物又はその薬学的に許容される塩における $R^1$ は、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、ピペリジニル、ピロリジニル、アザパニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ペラジニル、又はアゼチジニルであり、ここで当該複素環の各々は、ハ口、( $C_1 \sim C_4$ )アルキル、及びオキソから選択される1から3個の基で任意に置換され、残りの可変要素

40

50

素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

【0027】

一態様において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^2$  は、CN、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、又は  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシであり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^2$  は、CN 又はハロであり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。別の代替形態において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^2$  は、フルオロであり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

10

【0028】

一態様において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $p$  は、0 であり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

【0029】

一態様において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^5$  は、ハロ、 $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルキル、ハロ  $(C_1 \sim C_4)$  アルコキシ、 $-N[(C_1 \sim C_4) \text{ アルキル}]_2$ 、又は 6 員ヘテロシクリルであり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。代替形態において、式 I、II、III、若しくは IV の化合物又はその薬学的に許容される塩における  $R^5$  は、F、Br、Cl、 $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、OH、 $-O(CH_2)_2CH_3$ 、 $-NMe_2$ 、 $-CH(CH_3)_2$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-OCH(CH_3)_2$ 、モルホリニル、 $-CH_3$ 、又は  $-CF_3$  であり、ここで残りの可変要素は式 I 又は上述の態様の何れかについて上述した通りである。

20

【0030】

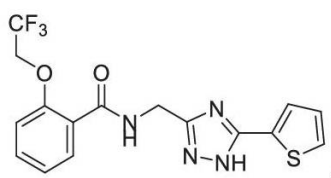
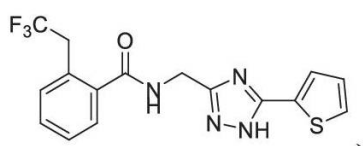
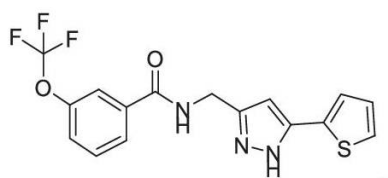
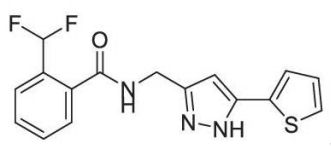
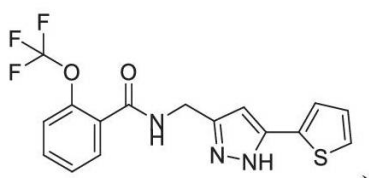
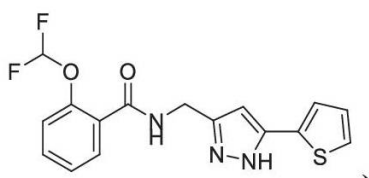
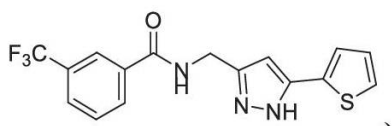
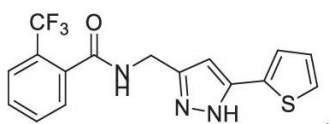
一部の態様において、式 I の化合物は、以下の何れか、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

30

40

50

## 【化 6 - 1】



10

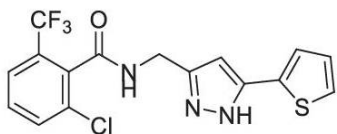
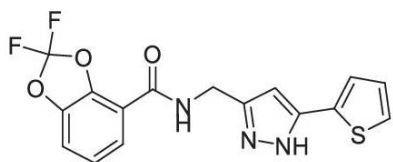
20

30

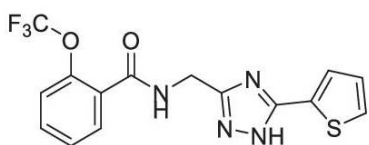
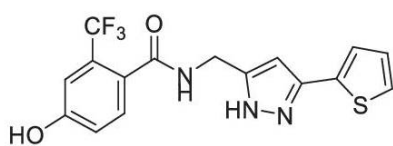
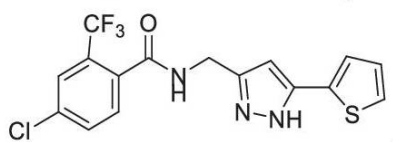
40

50

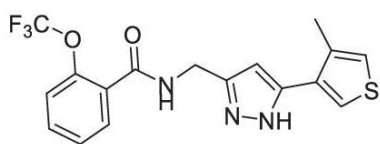
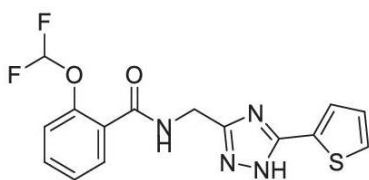
## 【化 6 - 2】



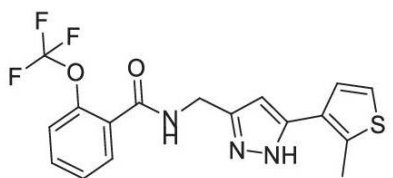
10



20



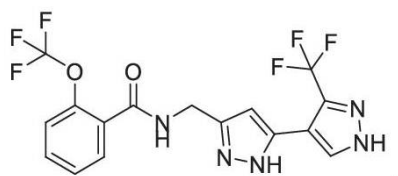
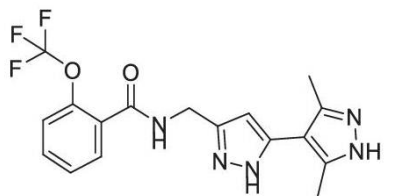
30



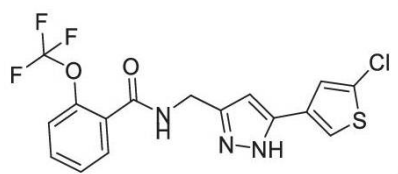
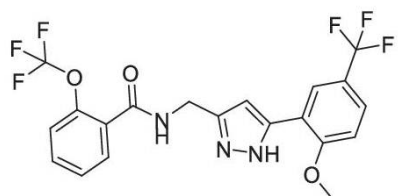
40

50

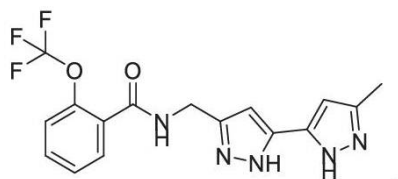
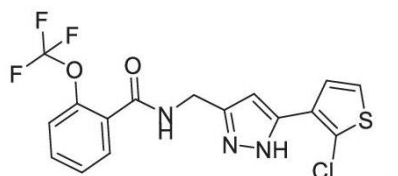
## 【化 6 - 3】



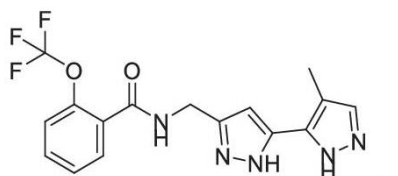
10



20



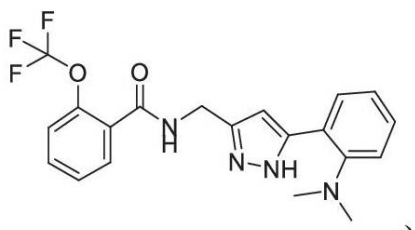
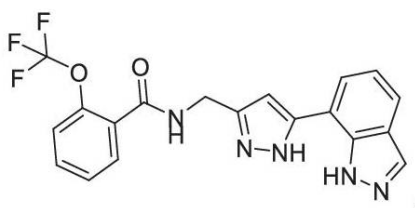
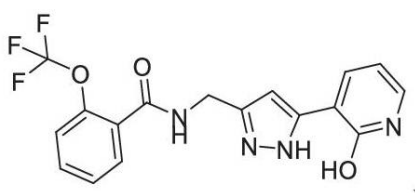
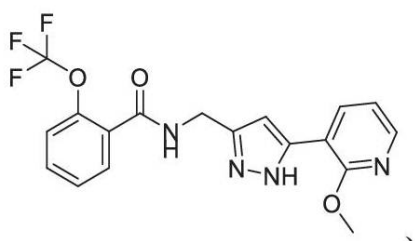
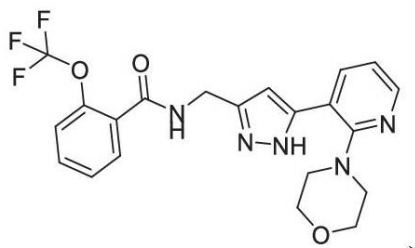
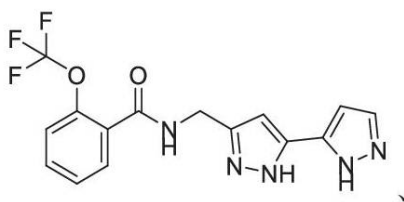
30



40

50

## 【化 6 - 4】



10

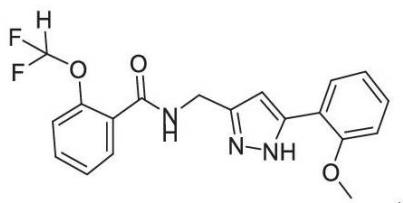
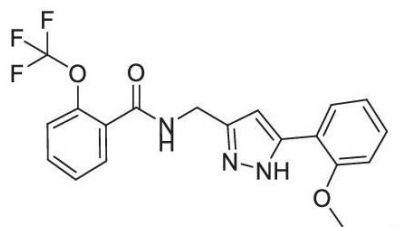
20

30

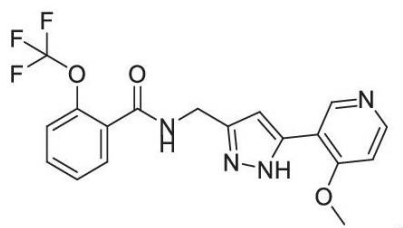
40

50

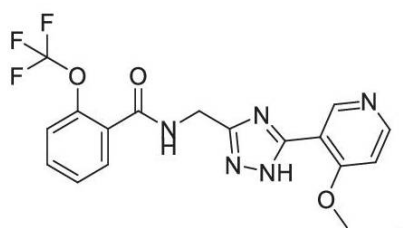
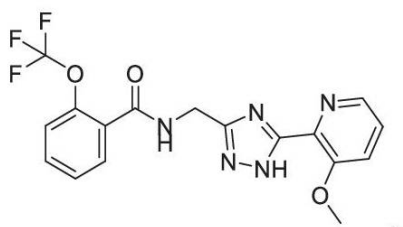
## 【化 6 - 5】



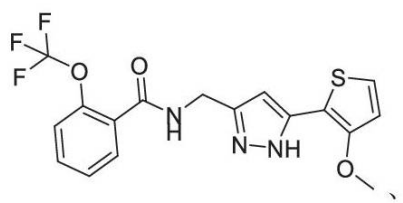
10



20



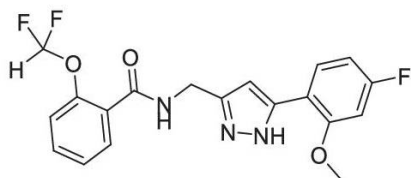
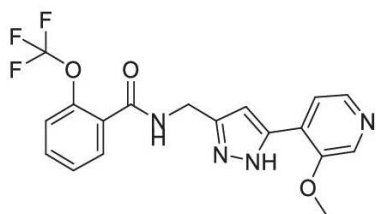
30



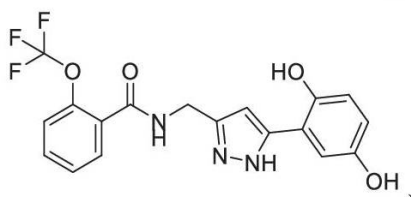
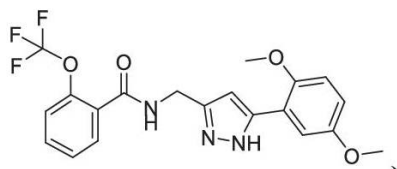
40

50

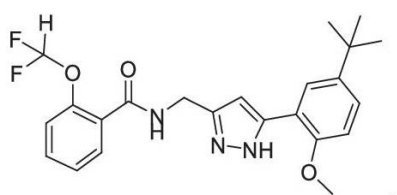
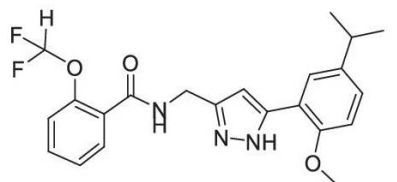
## 【化 6 - 6】



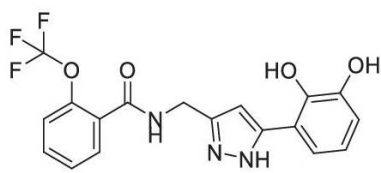
10



20



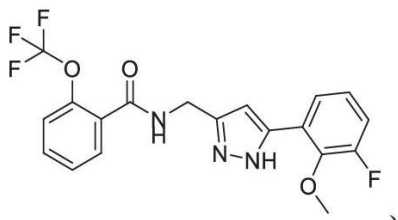
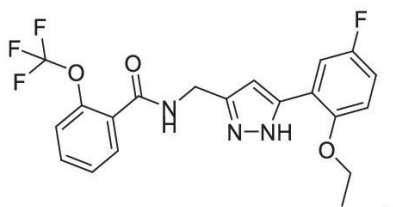
30



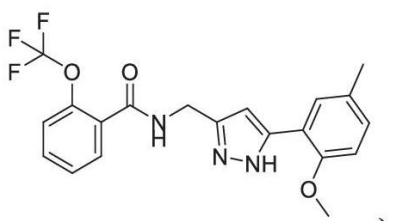
40

50

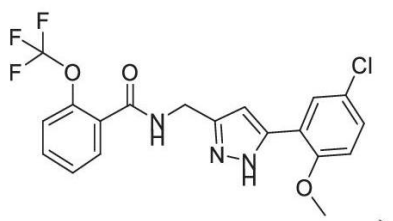
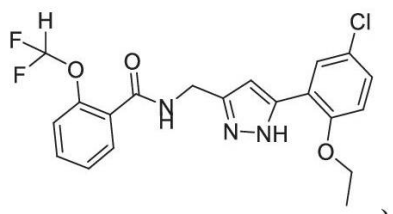
## 【化 6 - 7】



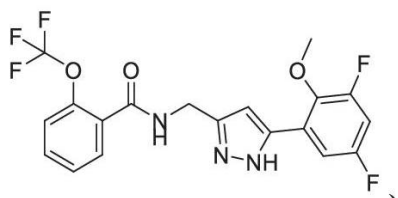
10



20



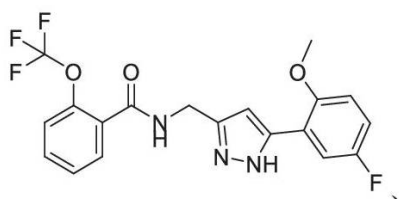
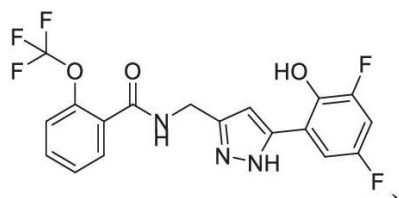
30



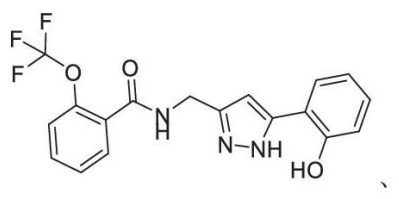
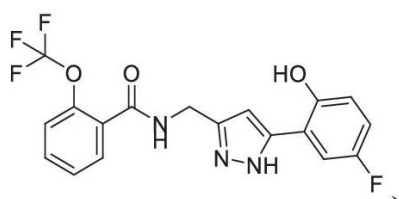
40

50

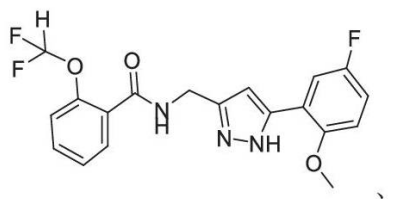
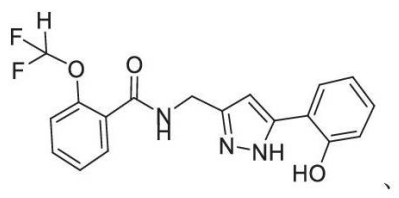
## 【化 6 - 8】



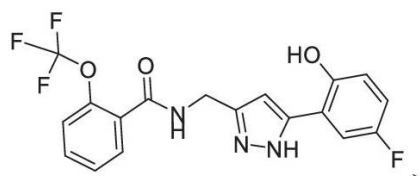
10



20



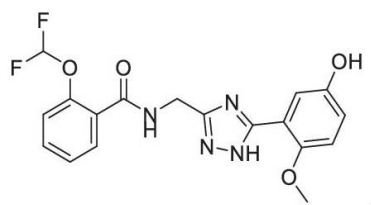
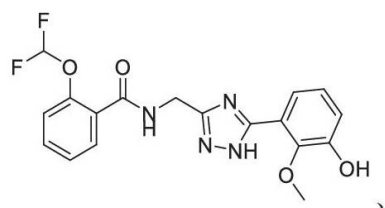
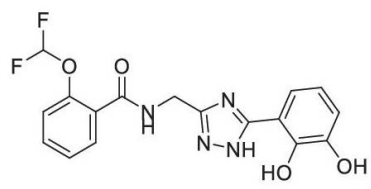
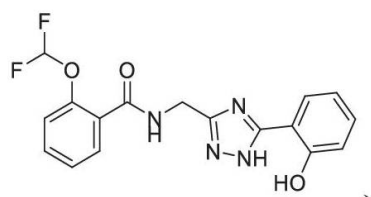
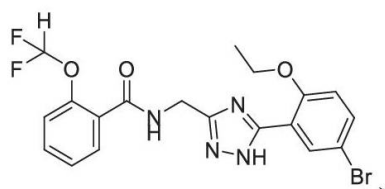
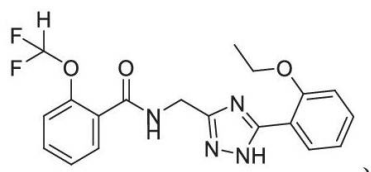
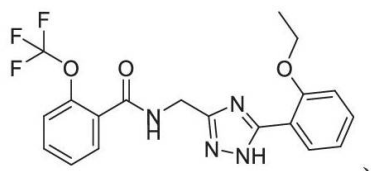
30



40

50

## 【化 6 - 9】



10

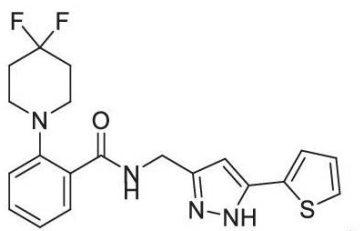
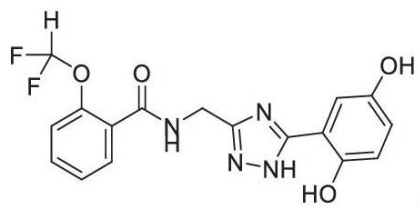
20

30

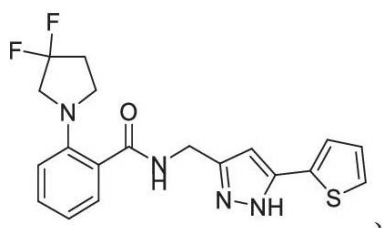
40

50

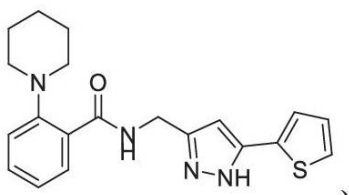
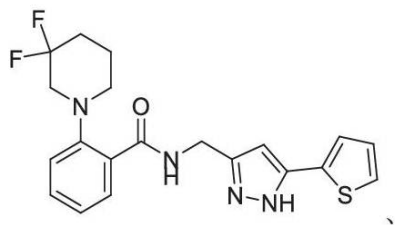
## 【化 6 - 1 0】



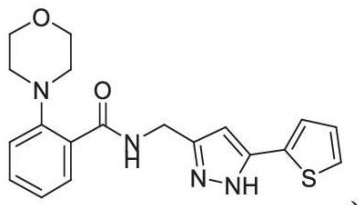
10



20



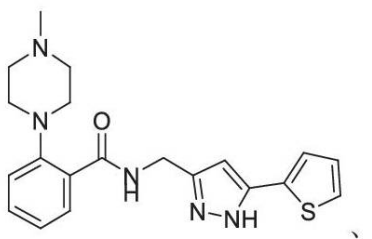
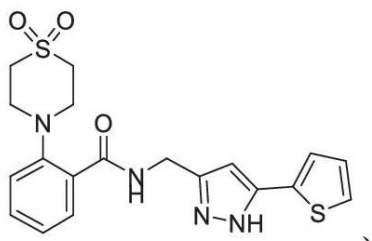
30



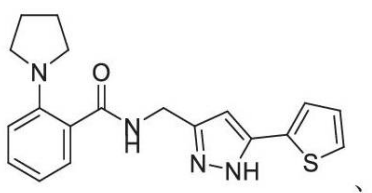
40

50

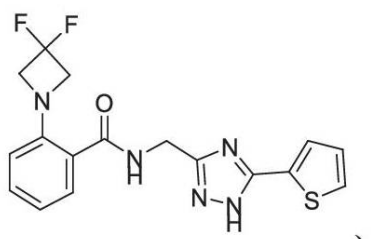
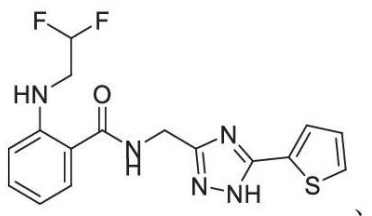
## 【化 6 - 1 1】



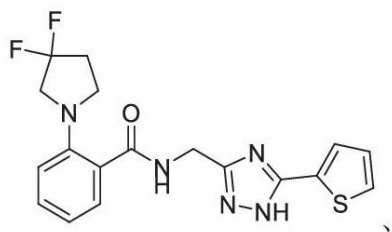
10



20



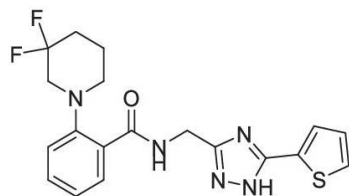
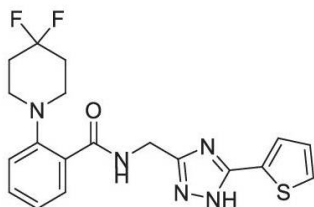
30



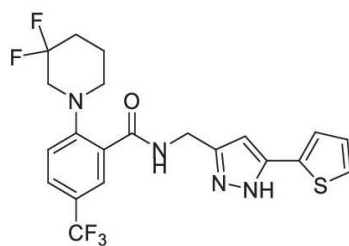
40

50

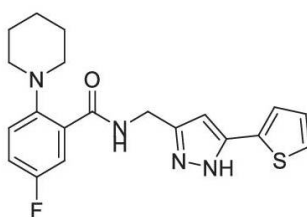
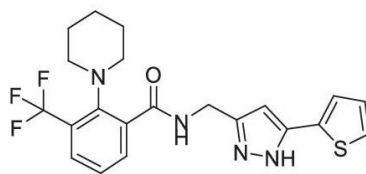
## 【化 6 - 1 2】



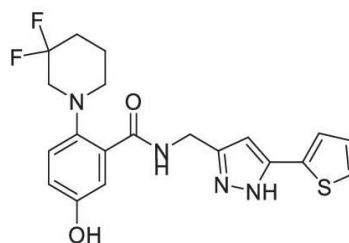
10



20



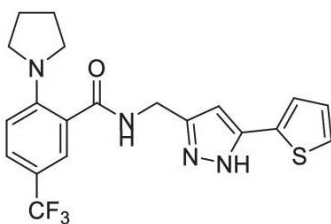
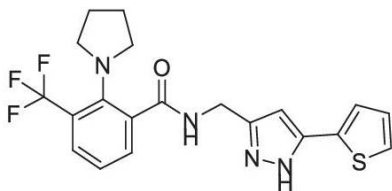
30



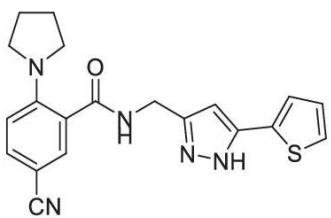
40

50

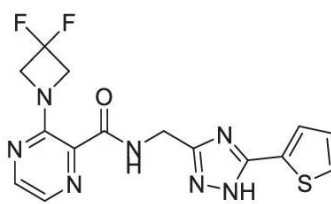
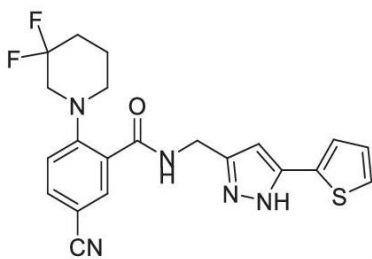
## 【化 6 - 1 3】



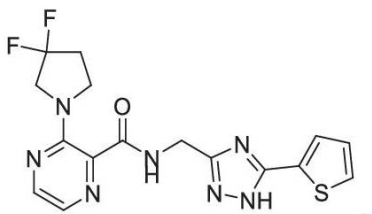
10



20



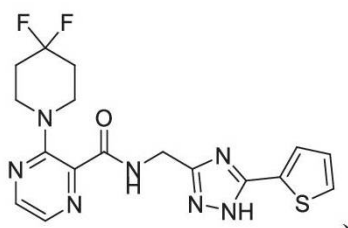
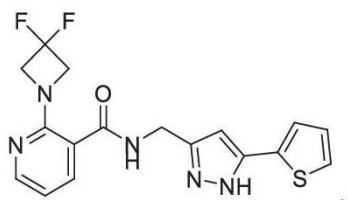
30



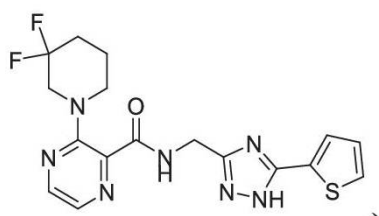
40

50

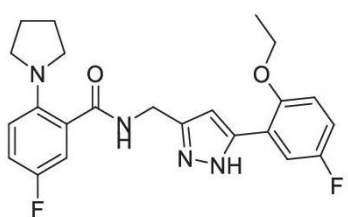
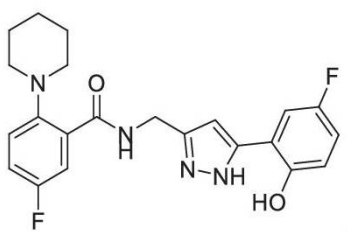
## 【化 6 - 1 4】



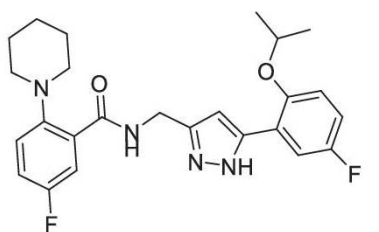
10



20



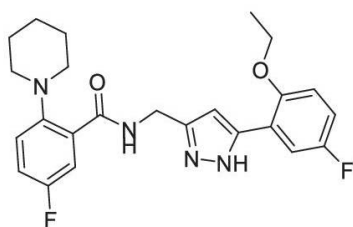
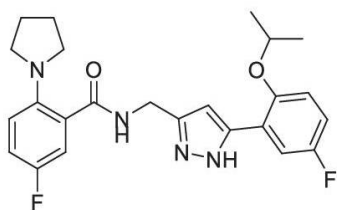
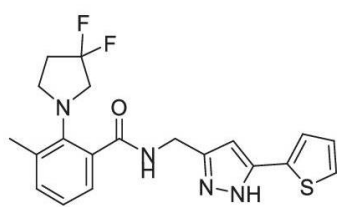
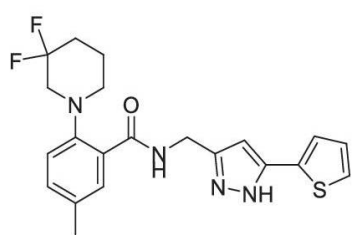
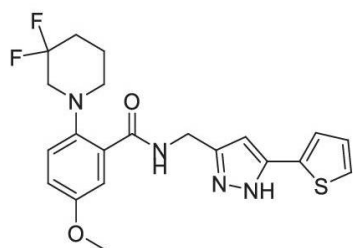
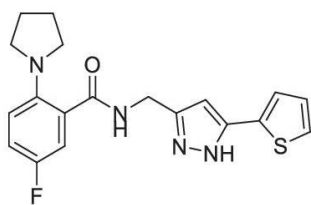
30



40

50

## 【化 6 - 1 5】



10

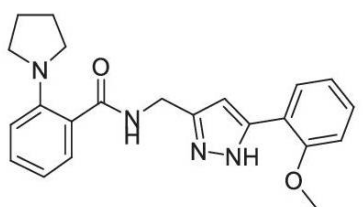
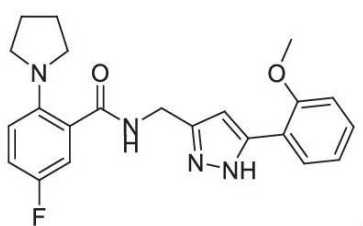
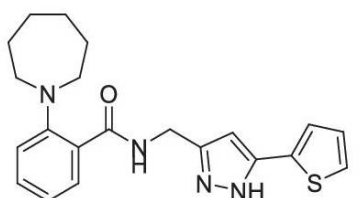
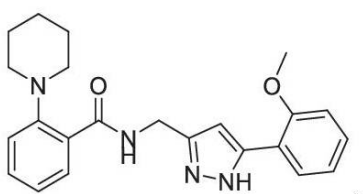
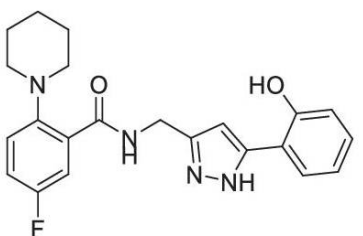
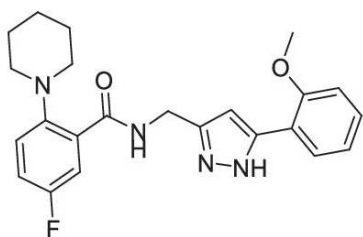
20

30

40

50

## 【化 6 - 1 6】



10

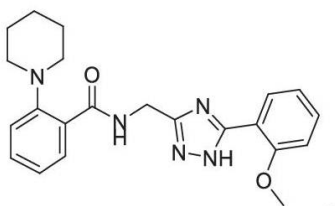
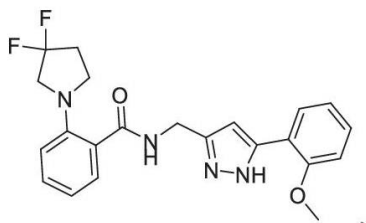
20

30

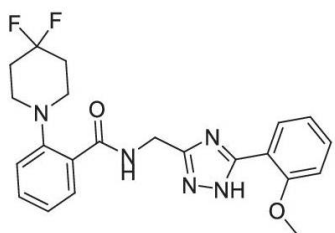
40

50

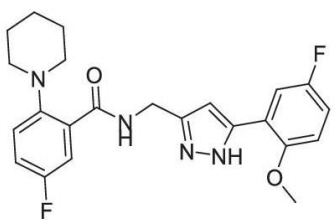
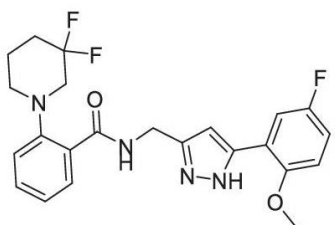
## 【化 6 - 1 7】



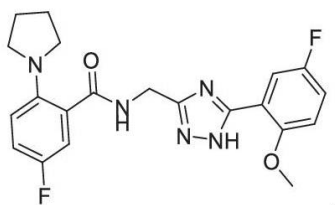
10



20



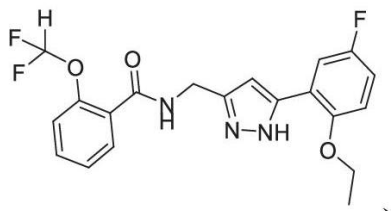
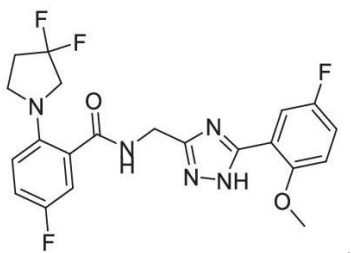
30



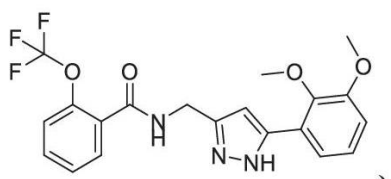
40

50

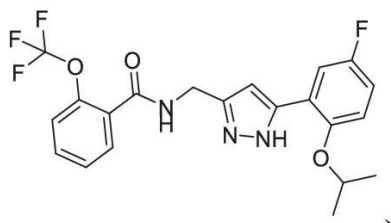
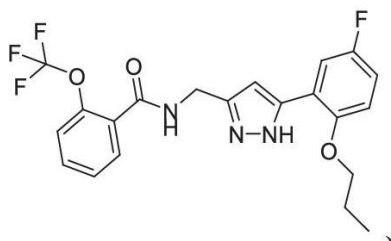
## 【化 6 - 1 8】



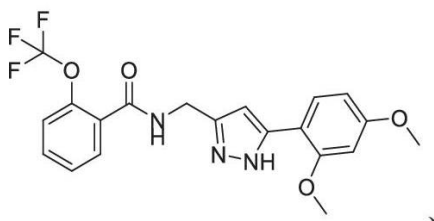
10



20



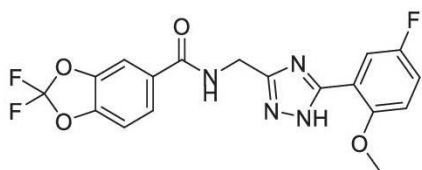
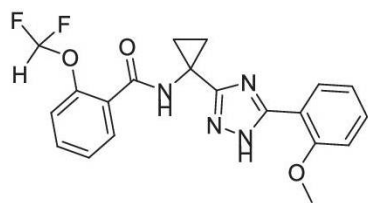
30



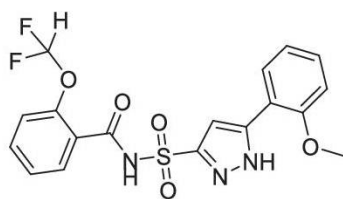
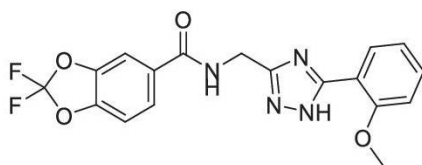
40

50

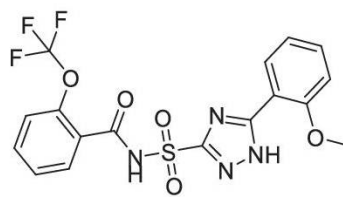
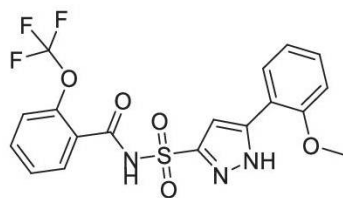
## 【化 6 - 1 9】



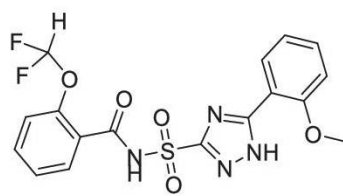
10



20



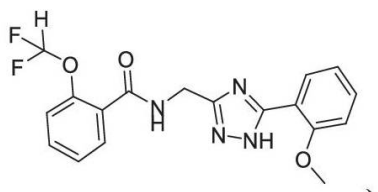
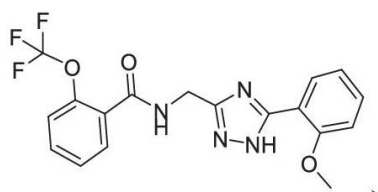
30



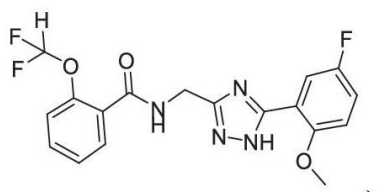
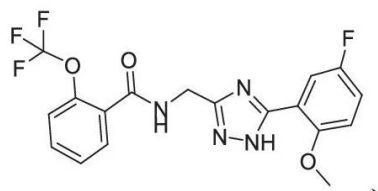
40

50

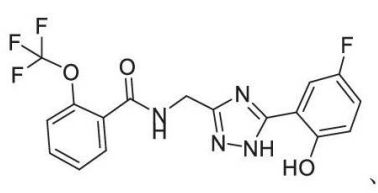
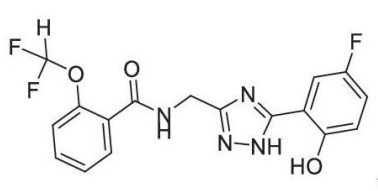
## 【化 6 - 2 0】



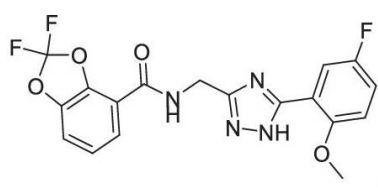
10



20



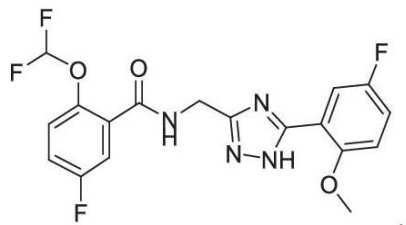
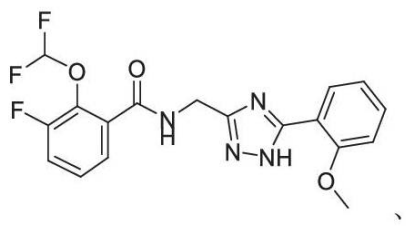
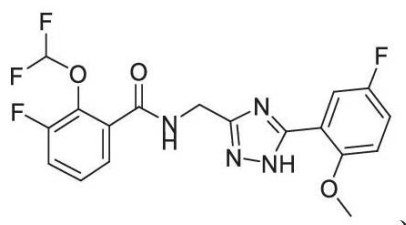
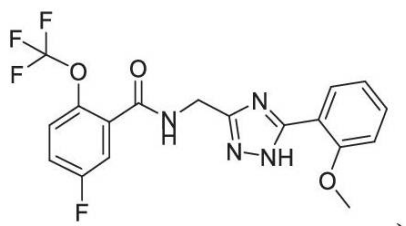
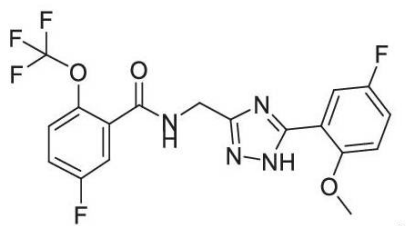
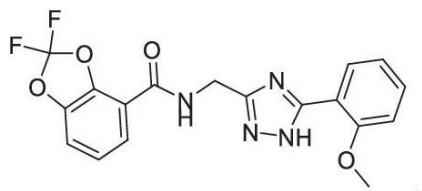
30



40

50

## 【化 6 - 2 1】



10

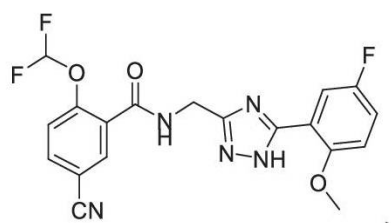
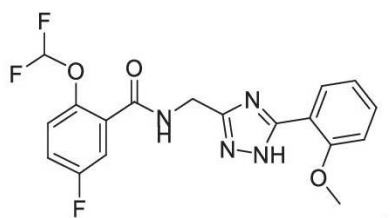
20

30

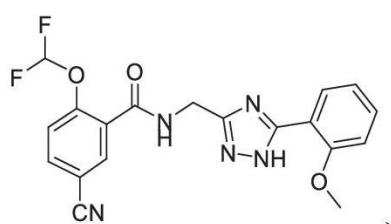
40

50

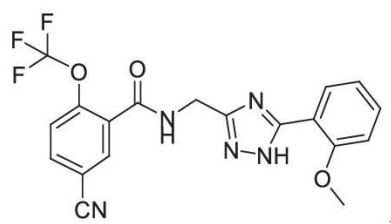
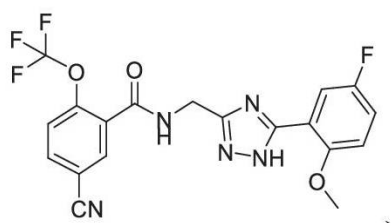
## 【化 6 - 2 2】



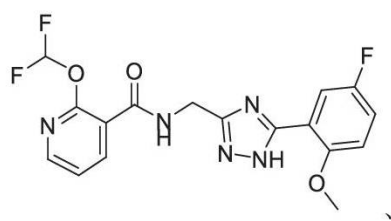
10



20



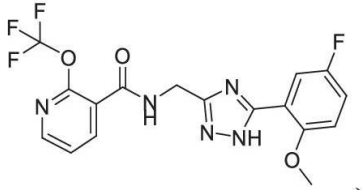
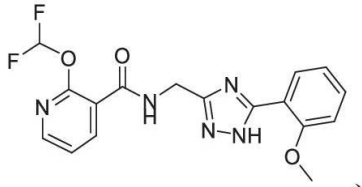
30



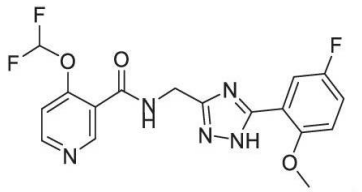
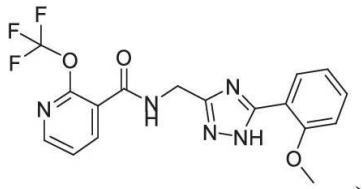
40

50

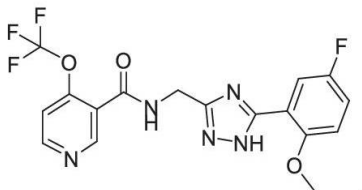
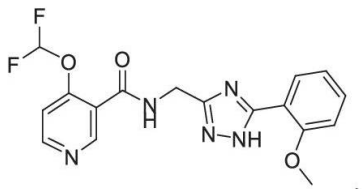
## 【化 6 - 2 3】



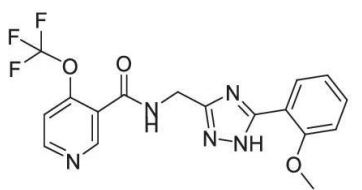
10



20



30



40

## 【0031】

上述の化合物は、米国特許第 11, 091, 447 号に記載の手順に従って調製することができる。

## 【0032】

一態様において、本方法によって治療される胃がんは転移性である。

## 【0033】

複数の結合点を有し得る化学基の説明に関連して使用される場合、ハイフン (—) は、定義される可変要素へのその基の結合点を示す。例えば、—NH(C<sub>1</sub>—C<sub>6</sub>)アルキルは、この基の結合点が窒素原子上にあることを意味する。

50

## 【0034】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、及びヨウ素（ヨード、 $-I$ ）から選択される原子を指す。

## 【0035】

単独で又は「ハロアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される場合、「アルキル」という用語は、飽和直鎖又は一価の分枝炭化水素基を意味する。別段の指定がない限り、アルキル基は、典型的には1～4個の炭素原子を有する（すなわち（ $C_1 \sim C_4$ ）アルキル）。

## 【0036】

「アルコキシ」は、連結酸素原子を介して結合するアルキル基を意味し、 $-O-$ アルキルで表される。例えば、「（ $C_1 \sim C_4$ ）アルコキシ」は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、及びブトキシを含む。

## 【0037】

「ハロアルキル」という用語は、モノ、ポリ、及びペルハロアルキル基を含み、ここでハロゲンは、独立してフッ素、塩素、臭素、及びヨウ素から選択される。

## 【0038】

「ハロアルコキシ」は、酸素原子を介して別の部分に結合するハロアルキル基であり、例えば、 $-OCH_2CF_2$ 又は $-OCF_3$ などであるが、これらに限定されない。

## 【0039】

「オキソ」は、二価の官能基 $=O$ 、すなわち二重結合によって別の原子（典型的には炭素又は硫黄）に結合する酸素原子を指す。

## 【0040】

「ヘテロアリール」という用語は、N、O、及びSから独立して選択される1から4個のヘテロ原子を含有する特定の大きさ（例えば、5員環、6員環、7員環、8員環、又は9員環）の芳香環を指す。ヘテロアリール基は、単環であっても、又は二環であってもよい。単環式ヘテロアリールとしては、例えば、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニルなどが挙げられる。二環式ヘテロアリールは、単環式ヘテロアリール環が1つ又は複数のアリール又はヘテロアリール環に縮合する基を含む。非限定的な例としては、インドリル、イミダゾピリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリニル、ピラゾロピリジニル、チエノピリジニル、チエノピリミジニル、インドリジニルなどが挙げられる。指定される場合、ヘテロアリール基上の任意の置換基は、任意の置換可能な位置に存在してよい。

## 【0041】

「ヘテロシクリル」という用語は、N、O、及びSから独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含有する特定の大きさ（例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、又は7員環）の飽和又は部分不飽和の単環を指す。ヘテロシクリル環の側鎖基には、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子又は炭素原子が結合することができる。このような飽和又は部分不飽和ヘテロ環基の例としては、オキシラニル、チイラニル、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テラヒドロピラニル、ピロリジニル、ピリジノニル、ピロリドニル、ピペリジニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキサラニル、モルホリニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、オキセタニル、アゼチジニル及びテトラヒドロピリミジニルが挙げられるが、これらに限定されない。指定される場合、ヘテロシクリル基上の任意の置換基は、任意の置換可能な位置に存在してよく、例えば、ヘテロシクリルが結合する位置を含む。

## 【0042】

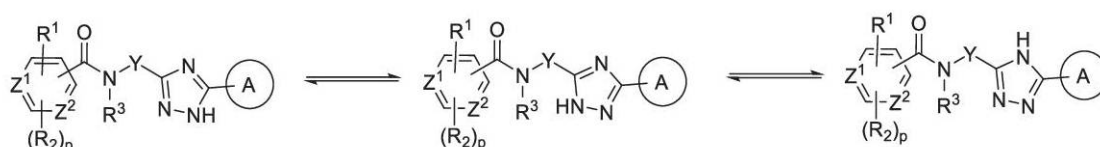
「シクロアルキル」という用語は、特定の大きさ（例えば、3員環、4員環、5員環、6員環、又は7員環）の単環式炭化水素を指す。シクロアルキル基として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、及びシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。指定される場合、シクロアルキル基上の任意の置換基は、任意の置換可能な位置に存在してよく、例えば、シクロアルキルが結合する位置を含む。

#### 【0043】

開示される化合物は、様々な互変異性型で存在し、本開示の一部である。「互変異性体」又は「互変異性」という用語は、少なくとも1つの水素原子の形式的転移及び少なくとも1つの原子価の変化から生じる2つ以上の相互変換可能な化合物／置換基を指す。例示的な互変異性化には、例えば、以下が含まれる。

10

#### 【化7】



このような化合物のこのような異性体形態は、全て明示的に含められる。従って、本明細書の化合物が構造式によって表されるか、又は本明細書の化学名によって指定される場合、その化合物について存在し得る他の互変異性形態は、全て当該構造式に包含される。これは、XがN又はCである式Iの化合物を含む。

20

#### 【0044】

本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容される塩の形態で存在してよい。医薬における使用に関して、本明細書に記載される化合物の塩は、非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。薬学的に許容される塩の形態には、薬学的に許容される酸性／アニオン性又は塩基性／カチオン性の塩が含まれる。本明細書に記載の化合物の好適な薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば、無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、及び硫酸など）の塩、及び有機酸（酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、及びp-トルエンスルホン酸など）の塩が挙げられる。カルボン酸などの酸性基を有する本教示の化合物は、薬学的に許容される塩基（複数可）と薬学的に許容される塩を形成し得る。好適な薬学的に許容される塩基性塩としては、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム及びカリウム塩など）及びアルカリ土類金属塩（マグネシウム及びカルシウム塩など）が挙げられる。四級アンモニウム基を有する化合物は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸、過塩素酸などの対イオンも含有する。そのような塩の他の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、安息香酸塩、及びグルタミン酸などのアミノ酸との塩が挙げられる。

30

#### 【0045】

「対象」及び「患者」という用語は、互換的に使用され得、治療を必要とする哺乳動物、例えば、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギなど）、及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）を指す。典型的には、対象は、治療を必要とするヒトである。

40

#### 【0046】

本明細書で使用される、「治療（treatment）」、「治療する（treat）」、及び「治療すること（treating）」という用語は、本明細書に記載されるように、胃がん又はその1つ若しくは複数の症状を逆転させる、緩和する、その発症を遅らせる、又はその進行を抑制することを指す。いくつかの態様において、治療は、1つ又は複数の症状が発現した後に施され得る、すなわち、療法的治療であり得る。他の態様において、治療は、症状の非存在下で施され得る。例えば、治療は、（例えば、症状の既往歴、及び／又は特定の微生物若しくは他の感受性因子へのばく露を考慮して）症状が発症する前に感受性のある個体に施され得る（すなわち、予防的治療）。治療はまた、症状が消

50

失した後、例えば、その再発を遅らせるために継続され得る。

【0047】

「薬学的に許容される担体」という用語は、担体ともに配合される化合物の薬理的活性を損なわない非毒性の担体、アジュバント、又はビヒクルを指す。本明細書に記載の組成物に使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルとしては、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸などの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分的グリセリド混合物、水、硫酸プロタミンなどの塩又は電解質、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリラート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及びウール脂肪が挙げられるがこれらに限定されない。

10

【0048】

「有効量」又は「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答を誘発する2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドの量、例えば0.01~100mg/体重kg/日の投与量を指す。

【0049】

本明細書に記載の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、口腔内に、経膈的に、又はインプラントしたリザーバを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病変内、及び頭蓋内への注射又は注入技法を含む。いくつかの実施形態において、組成物は、経口的、腹腔内、又は静脈内に投与される。本明細書に記載の組成物の滅菌注射可能形態は、水性又は油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用し、当該技術分野で既知の技術に従って製剤化され得る。

20

【0050】

任意の特定の患者のための特定の投薬量及び治療レジメンは、使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、全身健康状態、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、並びに治療する医師の判断、及び治療される特定の疾患の重症度を含む、様々な要因に依存するであろう。

30

【実施例】

【0051】

胃がん異種移植モデル

Hs746T細胞株は、左脚筋肉の転移部位から分離された胃由来の胃がん上皮細胞型である。Hs746T細胞株をヌードマウスに皮下移植した。腫瘍を増殖させた。平均腫瘍体積が120mm<sup>3</sup>に達した時点で、各群10匹ずつ、ビヒクル対照群、並びに75mg/kg、100mg/kg、及び150mg/kgの2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド投与群の4つに動物を無作為に分けた。ミリQ（Milli-Q）水中のラブラソール（Labrasol）2%を含むメトセルE3プレミアムLVをビヒクル対照に使用した。ミリQ水に溶解した2%ラブラソールにて2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドを各投与前に調製した。2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドを1日2回（BID）強制経口投与した。本実験では、各群で10匹の動物を使用した。動物は、15日間の実験期間を通して全て生存していた。各群の平均腫瘍体積の経時変化及び各動物個体における腫瘍の増殖を下記にプロットする。ビヒクル群の各動物個体について、所与の実験日数各々における個々の腫瘍の腫瘍増殖抑制に基づき、

40

50

当該所与の実験日数における群全体の平均と比較してTGI%を計算した。2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドで処置された各群について、所与の実験日数各々におけるP値を、同日のTGIをビヒクル群のTGIと比較することにより計算した。このP値は、CROの報告に規定されるTGI%ではなく腫瘍体積に関連するP値とは異なる。両側分布及び（等分散的）二標本等分散を使用し、ExcelのプログラムでP値を計算した。nsは $P > 0.05$ 、\*は $P < 0.05$ 、\*\*は $P < 0.01$ 、\*\*\*は $P < 0.001$ 、\*\*\*\*は $P < 0.0001$ である。

#### 【0052】

実験最終日における腫瘍体積の線形混合効果モデルを使用した統計解析により、3つの投与量でそれぞれ60.3%、71.2%、及び85.3%の腫瘍増殖抑制が示された。体重に有意な影響はなかった。図1及び以下の表1を参照のこと。これらの結果は、2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドに応答するサイクリンB1及びホスホヒストンH3の両腫瘍組織における用量依存的増加と良好に相関している。図2を参照のこと。

#### 【0053】

##### 【表1】

表1：HS746T異種移植モデルにおける腫瘍増殖抑制（TGI）に対する2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドの経口投与の効果

| 各日数の腫瘍増殖抑制%(TGI%) |      |      |      |      |      |      |
|-------------------|------|------|------|------|------|------|
| 実験日数/投与量          | 3    | 5    | 8    | 10   | 12   | 15   |
| 75mg/kg           | 47.2 | 45.9 | 46.3 | 46.3 | 36.8 | 35.7 |
| 100mg/kg          | 65.8 | 56.2 | 57.7 | 59.4 | 49.3 | 52.4 |
| 150mg/kg          | 98.3 | 93.1 | 89.8 | 84.2 | 72.9 | 74.3 |

#### 【0054】

SNU-5は、低分化胃がんの患者の腹水に由来する。患者は以前に5-フルオロウラシル、ドキシソルビシン、及びマイトマイシンCを含む化学療法を受けており、この細胞株は転移部位である腹水に由来する。

#### 【0055】

SNU-5細胞株をヌードマウスに皮下移植した。腫瘍を増殖させた。平均腫瘍体積が $122\text{ mm}^3$ に達した時点で、各群12匹ずつ、ビヒクル対照群、並びに75mg/kg及び150mg/kgの2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミド投与群の3つに動物を無作為に分けた。ミリQ水中のメトセルE3プレミアムLVをビヒクル対照に使用した。ミリQ水にて2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドの固体分散体を各投与前に調製した。2-（ジフルオロメトキシ）-N-[[5-（2-メトキシフェニル）-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル]メチル]ベンズアミドを1日2回（BID）強制経口投与した。本実験では、各群で12匹の動物を使用した。動物は、第2群（75mg/kg）の2匹を除き、23日間の実験期間を通して全て生存していた。23日目以前に死亡し実験対象外となった動物は、全て計算から除外した。個々の腫瘍について、腫瘍増殖抑制率（TGI%）を計算した。各群の平均腫瘍体積の経時変化及び各動物個体における腫瘍の増殖を下記にプロットする。ビヒクル群の各動物個体について、所与の実験日数各々における個々の腫瘍の腫瘍増殖抑制に基づき、当該所与の実験日数における群全体の平均と比較してTGI%を計算した。2-（ジフルオロメトキシ）-N

ー [ [ 5 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル ] ベンズアミドで処置された各群について、所与の実験日数各々における P 値を、同日の T G I をビヒクル群の T G I と比較することにより計算した。この P 値は、C R O の報告に規定される T G I % ではなく腫瘍体積に関連する P 値とは異なる。両側分布及び ( 等分散的 ) 二標本等分散を使用し、E x c e l のプログラムで P 値を計算した。n s は  $P > 0.05$ 、\* は  $P < 0.05$ 、\*\* は  $P < 0.01$ 、\*\*\* は  $P < 0.001$ 、\*\*\*\* は  $P < 0.0001$  である。

#### 【 0 0 5 6 】

結果は、150 mg / kg で 64 % の腫瘍増殖抑制を示した。体重に有意な影響はなかった。図 3 及び以下の表 2 を参照のこと。これらの結果は、2 - ( ジフルオロメトキシ ) - N - [ [ 5 - ( 2 - メトキシフェニル ) - 1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル ] メチル ] ベンズアミドに応答するサイクリン B 1 及びホスホヒストン H 3 の腫瘍組織における用量依存的増加と良好に相関している。図 4 を参照のこと。

#### 【 0 0 5 7 】

#### 【 表 2 】

表 2

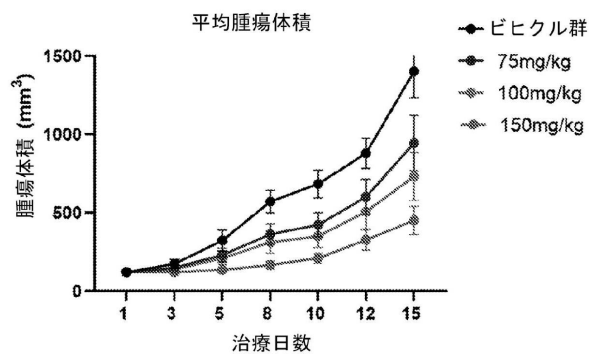
| 各日の腫瘍増殖抑制% (TGI%) |     |    |    |    |    |    |    |    |    |
|-------------------|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 実験日数/投与量          | 2   | 5  | 7  | 9  | 12 | 14 | 16 | 19 | 21 |
| 75mg/kg           | 79  | 41 | 36 | 49 | 51 | 47 | 56 | 47 | 40 |
| 150mg/kg          | 129 | 70 | 58 | 64 | 63 | 54 | 64 | 52 | 49 |

#### 【 0 0 5 8 】

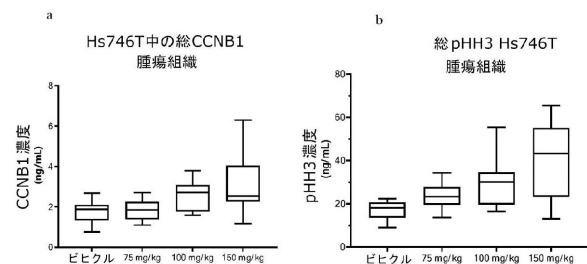
別段定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、当業者に一般的に知られている意味と同じである。

#### 【 図 面 】

#### 【 図 1 】



#### 【 図 2 】



10

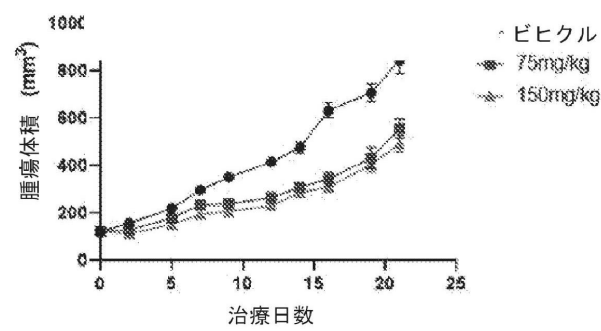
20

30

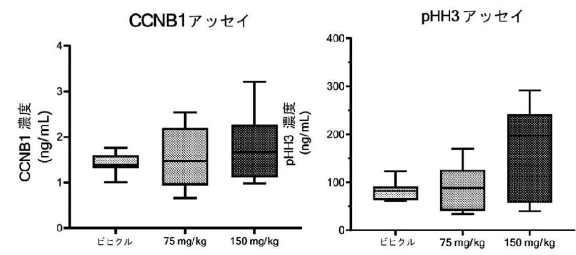
40

50

【 図 3 】



【 図 4 】



10

20

30

40

50

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
**PCT/US2022/050289**

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
**INV. A61K31/4196 A61P35/00 A61P35/04**  
**ADD.**

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
**A61K A61P**

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

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

**EPO-Internal, EMBASE**

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Y</b>  | <b>US 10 308 617 B2 (AN2H DISCOVERY LTD [IE])</b><br><b>4 June 2019 (2019-06-04)</b><br><b>column 68, line 31 - line 39</b><br><b>column 71, line 7 - column 72, line 30</b><br><b>-----</b><br><b>-/--</b> | <b>1, 2</b>           |

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

**14 March 2023**

Date of mailing of the international search report

**22/03/2023**

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

**Moutafidou, Nikoleta**

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2022/050289

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X,P       | <p>Kazerounian Shiva: "Abstract 5320: BRG399, a small molecule modulator of UBE2K demonstrated dose-dependent anti-cancer efficacy in an in vivo model for gastric cancer   Cancer Research   American Association for Cancer Research",<br/>,<br/>15 June 2022 (2022-06-15), pages 1-4, XP93031523,<br/>Retrieved from the Internet:<br/>URL:<a href="https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/5320/699590/Abstract-5320-BRG399-a-small-molecule-modulator-of">https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/5320/699590/Abstract-5320-BRG399-a-small-molecule-modulator-of</a><br/>[retrieved on 2023-03-14]<br/>abstract</p> | 1,2                   |
| Y         | <p>-----<br/>WO 2020/055906 A1 (BERG LLC [US])<br/>19 March 2020 (2020-03-19)<br/>claims 1-14<br/>page 1, line 26 - page 2, line 5<br/>page 10, line 5 - line 17<br/>especially lines 16-22 on page 18;<br/>page 17 - page 20<br/>especially lines 13 and 15 on page 34, as<br/>well as line 7 on page 38;<br/>page 31 - page 38</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 1,2                   |
| X         | <p>-----<br/>US 11 091 447 B2 (BERG LLC [US])<br/>17 August 2021 (2021-08-17)<br/>cited in the application<br/>claims 1, 2, 5, 6<br/>compound 126;<br/>column 79 - column 80<br/>column 1, line 53 - line 57<br/>column 8, line 8 - line 35<br/>Cellular viability assay;<br/>column 123; table 11<br/>column 125 - column 126<br/>column 84, line 11 - line 13<br/>-----</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 1,2                   |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/050289

| Patent document<br>cited in search report |    | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|----|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 10308617                               | B2 | 04-06-2019          | CA 3066110 A1              | 07-12-2017          |
|                                           |    |                     | CN 109922802 A             | 21-06-2019          |
|                                           |    |                     | EP 3463347 A1              | 10-04-2019          |
|                                           |    |                     | US 2018118697 A1           | 03-05-2018          |
|                                           |    |                     | US 2019359578 A1           | 28-11-2019          |
|                                           |    |                     | WO 2017210694 A1           | 07-12-2017          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |
| WO 2020055906                             | A1 | 19-03-2020          | AU 2019339896 A1           | 08-04-2021          |
|                                           |    |                     | BR 112021004417 A2         | 01-06-2021          |
|                                           |    |                     | CA 3112191 A1              | 19-03-2020          |
|                                           |    |                     | CN 112996504 A             | 18-06-2021          |
|                                           |    |                     | EP 3849543 A1              | 21-07-2021          |
|                                           |    |                     | IL 281327 A                | 29-04-2021          |
|                                           |    |                     | JP 2022500378 A            | 04-01-2022          |
|                                           |    |                     | KR 20210057121 A           | 20-05-2021          |
|                                           |    |                     | MA 53623 A                 | 21-07-2021          |
|                                           |    |                     | SG 11202102417T A          | 29-04-2021          |
|                                           |    |                     | US 2021252036 A1           | 19-08-2021          |
|                                           |    |                     | WO 2020055906 A1           | 19-03-2020          |
|                                           |    |                     | -----                      |                     |
| US 11091447                               | B2 | 17-08-2021          | AU 2020417293 A1           | 01-09-2022          |
|                                           |    |                     | CA 3166630 A1              | 08-07-2021          |
|                                           |    |                     | CN 115210229 A             | 18-10-2022          |
|                                           |    |                     | EP 4085056 A1              | 09-11-2022          |
|                                           |    |                     | JP 2023509452 A            | 08-03-2023          |
|                                           |    |                     | US 2021214320 A1           | 15-07-2021          |
|                                           |    |                     | US 2022002255 A1           | 06-01-2022          |
|                                           |    |                     | WO 2021138540 A1           | 08-07-2021          |
| -----                                     |    |                     |                            |                     |

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. LABRASOL

アメリカ合衆国マサチューセッツ州01730, ベッドフォード, ケンドール・コート 42

Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC60 GA13 MA01 MA52 NA14 ZA66 ZB26