

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局

(43) 国際公開日  
2023年8月10日(10.08.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/149549 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/343 (2006.01) C07D 307/80 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01) C07D 307/83 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2023/003581

(22) 国際出願日: 2023年2月3日(03.02.2023)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2022-015849 2022年2月3日(03.02.2022) JP

(71) 出願人: 国立大学法人富山大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION UNIVERSITY OF TOYAMA) [JP/JP]; 〒9308555 富山県富山市五福3190 Toyama (JP).

(72) 発明者: アワレ スレス (AWALE, Suresh); 〒9300194 富山県富山市杉谷2630 国立大学法人富山大学杉谷キャンパス内 Toyama (JP). 豊岡 尚樹(TOYOOKA, Naoki); 〒9308555

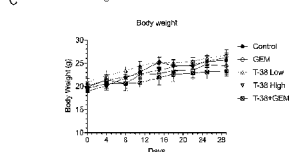
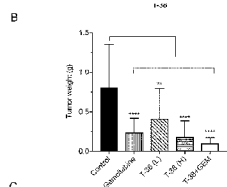
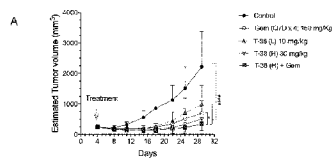
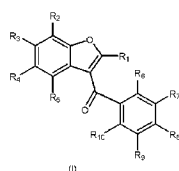
富山県富山市五福3190 国立大学法人富山大学五福キャンパス内 Toyama (JP).

(74) 代理人: 弁理士法人秀和特許事務所 (IP FIRM SHUWA); 〒1030004 東京都中央区東日本橋三丁目4番10号 アクロポリス 21ビル8階 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, 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, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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.

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: 新規医薬組成物



(57) Abstract: A purpose of the present invention is to provide a novel pharmaceutical composition, particularly a novel anti-cancer pharmaceutical composition, and a novel compound used for the anti-cancer agent. The present invention provides a pharmaceutical composition including, as an active ingredient, a compound represented by the formula (I) below or a pharmacologically acceptable salt thereof.

(57) 要約: 本発明は、新規医薬組成物、特に新規抗がん剤用医薬組成物、および同抗がん剤に用いられる新規化合物を提供することを課題とする。本発明は、下記式(1)で示される化合物、またはその薬理学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物を提供する。

WO 2023/149549 A1

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

## 明 細 書

**発明の名称：新規医薬組成物**

### 技術分野

[0001] 本発明は、新規医薬組成物、特に新規抗がん用医薬組成物、および同医薬組成物に用いられる新規化合物に関する。

### 背景技術

[0002] がんの中でも膵(臓)がんは、全固形がん中で5年生存率が最も低く、極めて予後不良ながんである。膵臓がんの最も効果的な治療は外科手術であるが、術前および術後における化学療法剤の果たす役割は大きい。しかし、現在膵臓がん治療における効果的な化学療法剤は極めて少なく、またその効果も限定的である。

[0003] 膵臓がんにおける化学療法剤として、以前はGemcitabine (ゲムシタビン) が第一選択薬として使用されていた。しかし、Gemcitabineに対して耐性を示す膵臓がんもある(非特許文献1)。また、近年では、Gemcitabineと他剤の併用療法が主流となっている(非特許文献2、3)。Fluorouracil、oxaliplatin、irinotecan等を併用するFOLFIRINOXや本邦のみに適用ではあるが、経口剤としてTS-1も用いられている。さらに、リポソーム製剤としてnab-paclitaxelやonivyde等副作用軽減を目指したドラッグデリバリーシステムも活用されている(非特許文献4)。しかしながら、十分な治療効果が得られる膵臓がんの化学療法剤は得られていない。

[0004] また、膵臓がん以外のがんについても、治療に決定的な化学療法剤は未だ見いだされておらず、新規抗がん剤の開発が求められている。また、抗がん剤には、副作用の問題もあり、副作用の少ない抗がん剤が求められている。

### 先行技術文献

#### 非特許文献

[0005] 非特許文献1: Ueno et al. Journal of Clinical Oncology (2013) 31(13), 1640-1648

非特許文献2 : Sasaki et al. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2021) 40:212

非特許文献3 : Cheon et al., Ther Adv Med Oncol 2021, Vol. 13: 1-8

非特許文献4 : Palchetti et al., Pharmaceutics 2019, 11(1), 31

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0006] 前記の状況を鑑み、本発明は、新規医薬組成物、特に新規抗がん用医薬組成物、および同医薬組成物に用いられる新規化合物を提供することを課題とする。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本発明の技術は、既存の膵臓がんに対する抗がん剤とは作用機序が異なる新規抗がん用医薬組成物等の提案であり、抗がん剤特有の深刻な副作用がほとんど確認されない。

すなわち、本発明の抗がん用医薬組成物単独、および既存の抗がん剤との併用においても効果を発揮する画期的な薬剤を提供するものである。

また、副作用軽減の観点からも、本発明は、抗がん剤多剤併用に新たなピースを加えることができるのみならず、単独使用においても副作用の発現を大きく改善できると考えられる。

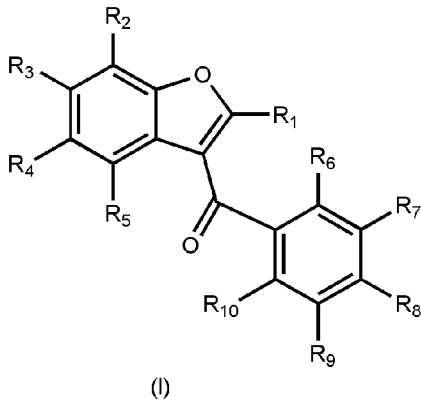
さらに、膵臓がんの第一選択薬であるGemcitabineに対して、耐性を示す膵臓がんにも効果がある薬剤を提供するものである。

[0008] すなわち、本発明の要旨は、以下のとおりである。

[1] 下記式(1)で示される化合物、またはその薬理学的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物：

[0009]

[化1]



[0010] 式中、

$R_1$ は、置換基を有してもよい炭素数1～20の炭化水素基を示し、

$R_2 \sim R_5$ は、それぞれ独立に、水素、炭素数1～4の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2 \sim R_5$ は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6 \sim R_{10}$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数1～20のアルコキシ、炭素数1～4のアルキルアミノで置換された炭素数1～4のアルコキシ、または炭素数1～4のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$ ;  $R$ はアルキルを示す)を示し、 $R_6 \sim R_{10}$ は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよい。

[2] 前記 $R_7$ および $R_9$ が、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数1～4のアルキルスルホニルである、[1]に記載の医薬組成物。

[3] 前記 $R_1$ が、置換基を有してもよい炭素数1～10のアルキルである、[1]または[2]に記載の医薬組成物。

[4] 前記 $R_8$ が、ヒドロキシ、水素、炭素数1～20のアルコキシ、または炭素数1～4のアルキルアミノで置換された炭素数1～4のアルコキシである、[1]～[3]のいずれかに記載の医薬組成物。

[5] 電子吸引性基が、ハロゲン、炭素数1～4のハロゲン化アルキル、炭素数1～10のカルボン酸エステル、炭素数1～4のアシル、シアノ ( $-CN$ )、ニトロ ( $-NO_2$ )、炭素数1～4のアルキルチオ ( $-SR$ ;  $R$ はア

ルキルを示す)、炭素数1~4のアルキルスルフィニル(-SOR; Rはアルキルを示す)、もしくは炭素数1~4のアルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>R; Rはアルキルを示す); またはこれらの電子吸引性基を置換基として有するアリールもしくはヘテロアリールである、[1]~[4]のいずれかに記載の医薬組成物。

[6] 電子供与性基がヒドロキシ、炭素数1~4のアルコキシ、またはアミノである、[1]~[5]のいずれかに記載の医薬組成物。

[7] 栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させるための、[1]~[6]のいずれかに記載の医薬組成物。

[8] 抗がん用である、[1]~[7]のいずれかに記載の医薬組成物。

[9] 前記がんが、膵臓がんである、[8]に記載の医薬組成物。

[10] 前記膵臓がんが、式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物に対して耐性を示す膵臓がんである、[9]に記載の医薬組成物。

[11] がん幹細胞の発生抑制用、または、がん幹細胞の殺傷用である、[1]~[10]のいずれかに記載の医薬組成物。

[12] さらに、式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物を含有する、[1]~[11]のいずれかに記載の医薬組成物。

[13] 式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物と併用投与されるように用いられるための、[1]~[12]のいずれかに記載の医薬組成物。

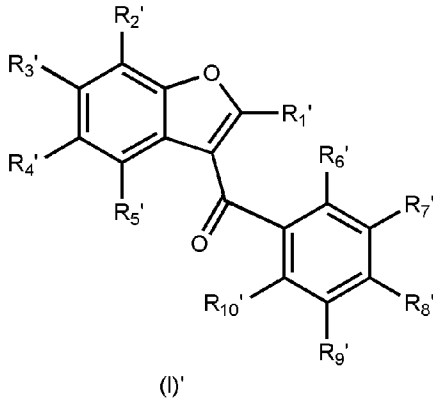
[14] 前記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物が、代謝拮抗薬である、[10]、[12]または[13]のいずれかに記載の医薬組成物。

[15] 前記代謝拮抗薬が、ゲムシタピンである、[14]に記載の医薬組成物。

[16] 下記式(1)'で示される化合物、またはその薬理的に許容可

能な塩：

[0011] [化2]



[0012] 式中、

$R_1'$  は、置換基を有してもよい炭素数 1～20 の炭化水素基を示し、

$R_2'$  ～ $R_5'$  は、それぞれ独立に、水素、炭素数 1～4 の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2'$  ～ $R_5'$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6'$  および  $R_{10}'$  は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数 1～20 のアルコキシ、炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$  ;  $R$  はアルキルを示す) を示し、

$R_7'$  および  $R_9'$  は、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニルを示し、

$R_8'$  は、ヒドロキシ、水素、炭素数 1～20 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシを示し、

$R_1'$  が炭素数 4 のアルキルである場合、 $R_2'$  ～ $R_5'$  の少なくとも 1 つは水素以外である。

[17] 電子吸引性基が、ハロゲン、炭素数 1～4 のハロゲン化アルキル、炭素数 1～10 のカルボン酸エステル、炭素数 1～4 のアシル、シアノ ( $-CN$ )、ニトロ ( $-NO_2$ )、炭素数 1～4 のアルキルチオ ( $-SR$  ;  $R$  はアルキルを示す)、炭素数 1～4 のアルキルスルフィニル ( $-SOR$  ;  $R$  は

アルキルを示す)、もしくは炭素数1~4のアルキルスルホニル( $-SO_2R$ ; Rはアルキルを示す); またはこれらの電子吸引性基を置換基として有するアリアルもしくはヘテロアリアルである、[16]に記載の化合物。

[18] 電子供与性基がヒドロキシ、炭素数1~4のアルコキシ、またはアミノである、[16]または[17]に記載の化合物。

[19] [16]~[18]のいずれかに記載の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させる抗がん剤としての使用。

[20] [16]~[18]のいずれかに記載の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、がん幹細胞の発生を抑制させる、または、がん幹細胞を殺傷させる抗がん剤としての使用。

[21] 上記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、がんの治療または予防方法。

[22] さらに、式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物を対象に投与することを含む、[21]に記載の方法。

[23] 前記抗がん化合物が、ゲムシタピンである、[22]に記載の方法。

[24] 上記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、がんの治療または予防のための組成物の製造における使用。

## 発明の効果

[0013] 本発明は、新規医薬組成物、特に新規抗がん用医薬組成物、および同医薬組成物に用いられる新規化合物を提供する。

## 図面の簡単な説明

[0014] [図1]図1は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のPANC-1に対するin vitro阻害活性の評価結果を示す図(図面代用写真)である。Aは、ライブセルイメージング装置による観察像(各図は、左からコントロール、T-38処置)である。Bは、顕微鏡による観察像(各列は、左からA0染色像、EB染色像、位



相画像、マージ画像)である。

[図2]図2は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のPANC-1に対する転移阻害活性の評価結果を示す図(図面代用写真)である。Aは、顕微鏡による観察像(各図は、左からコントロール、T-38 5 $\mu$ M処置、T-38 40 $\mu$ M処置)である。上段は、開始時、下段は、開始24時間後の像である。Bは、各時間の開口領域を示すグラフである。

[図3]図3は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のin vivo抗腫瘍効果の評価結果を示す図である(\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ , \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ , Anova-test)。Aは、各群の腫瘍サイズを示すグラフである。Bは、各群の腫瘍重量を示すグラフである。Cは、各群の体重を示すグラフである。

[図4]図4は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のin vivo抗腫瘍効果の評価結果(摘出腫瘍画像)を示す図(図面代用写真)である。

[図5]図5は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-79のin vivo抗腫瘍効果の評価結果を示す図である(\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ , \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ , Anova-test)。Aは、各群の腫瘍サイズを示すグラフである。Bは、各群の腫瘍重量を示すグラフである。Cは、各群の体重を示すグラフである。

[図6]図6は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-79のin vivo抗腫瘍効果の評価結果(摘出腫瘍画像)を示す図(図面代用写真)である。

[図7]図7は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のin vivo抗腫瘍効果の評価結果を示す図である(\*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$ , \*\*\*:  $P < 0.001$ , \*\*\*\*:  $P < 0.0001$ , Anova-test)。Aは、各群の腫瘍サイズを示すグラフである。Bは、各群の腫瘍重量を示すグラフである。Cは、各群の体重を示すグラフである。

[図8]図8は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のin vivo抗腫瘍効果の評価結果(摘出腫瘍画像)を示す図(図面代用写真)である。

[図9]図9は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のAkt/mTOR活性化阻害活性の評価結果を示す図(図面代用写真)である。Aは、NDMおよびDMEMにおけるpAktおよびpmTOR阻害活性の評価結果を示す。Bは、pAktおよびpmTOR阻害活性の評価結果(Akt阻害剤および活性化剤IGF-1との比較または併用効果)を

示す。

[図10]図10は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のAMPK/ULK1 pathway阻害活性の評価結果を示す図（図面代用写真）である。Aは、NDMおよびDMEMにおけるpAMPKおよびpULK1阻害活性の評価結果を示す。Bは、LC3阻害活性の評価結果（オートファジー阻害剤3-MAおよびchloroquine (CQ)との比較または併用効果）を示す。

[図11]図11は、ベンゾイルベンゾフラン誘導体T-38のSOX2、c-MYC、OCT-4阻害活性の評価結果を示す図（図面代用写真）である。Aは、DMEMにおけるGemcitabineによる幹細胞性誘導下における結果を示す。Bは、NDMおよびDMEMにおける結果を示す。

[図12]図12は、T-化合物のマウス同所性KPCY固形腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍活性についての試験の実験プロトコルを示す図である。

[図13]図13は、エンドポイント試験の結果を示す図である。Aは、実験中のマウスの体重を示す。体重は、試験終了まで毎日測定した。T-38のみを投与しても、併用投与しても、マウスの体重に変化はなく、忍容性が高いことが示唆される。Bは、免疫コンピテントC57Bl/6マウスの同所性KPCY固形腫瘍移植モデルにおいて、化合物T-38および/またはゲムシタピンで処理したマウスの腫瘍重量を示す。X軸は対照、T-38、GEM、およびT-38とGEMとの組み合わせを含む治療群を、Y軸は腫瘍重量を表す。統計解析はBrown-Forsythe and Welch ANOVA testを用いて行い（n=8）、有意性は\*\* $P < 0.01$ および\*\*\* $P < 0.001$ と表記した。

### 発明を実施するための形態

[0015] 以下、本発明の実施の形態について、説明する。ただし、本発明は、以下の好ましい実施形態に限定されず、本発明の範囲内で自由に変更することができるものである。なお、本明細書において、数値範囲を「下限～上限」で表現するものに関しては、上限は「以下」であっても「未満」であってもよく、下限は「以上」であっても「超」であってもよい。

[0016] 本明細書において「炭素数1～10のアルキル」とは、直鎖、分岐または

環状の炭素数が1～10個の飽和炭化水素基を意味し、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、ペンチル、イソペンチル、2,3-ジメチルプロピル、ヘキシル、およびシクロヘキシル等が挙げられる。

「炭素数1～4のアルキル」とは、直鎖または分岐状の炭素数が1～4個の飽和炭化水素基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル等が挙げられる。

「炭素数1～3のアルキル」とは、直鎖または分岐状の炭素数が1～3個の飽和炭化水素基を意味し、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル等が挙げられる。

[0017] 本明細書において「アリアル」とは、炭素原子を有する芳香族炭化水素基のことであり、ベンゼンおよびナフタレンを包含する。

[0018] 本明細書において「ヘテロアリアル」とは、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選択される1種類以上のヘテロ原子を少なくとも1個含む3～10員の単環式複素環基または5～10員の縮合複素環基を意味する。ヘテロアリアルが含有するヘテロ原子の数は、例えば、1～5個、1～4個、1～3個、1～2個、2個、1個であってよい。例えば、窒素原子を1個含む複素環基、窒素原子を2個含む複素環基、窒素原子を3個含む複素環基、酸素原子1個を含む複素環基、酸素原子を2個含む複素環基、酸素原子1個と窒素原子1個を含む複素環基、硫黄原子を1個含む複素環基等様々な組み合わせが存在する。複素環基は、芳香族性であっても、非芳香族性であってもよい。単環式複素環基は、好ましくは、5～6員環である。縮合複素環基は、好ましくは、8～10員環である。炭素数5～10のヘテロアリアルとしては、例えば、ピペリジル、ピペラジル、モルホルル、キヌクリジル、ピロリジル、アゼチジル、オキセチル、アゼチジン-2-オン-イル、アジリジニル、トロパニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、ピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、ジオキサラニル、オキサゾリル、オキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、イミダ

ゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、オキサジアゾリル、フラザニル、チアジアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピラニル、ピリジル、ピペリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、オキサジニル、モルホリニル、チアジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロイソベンゾフラニル、ベンゾチエニル、イソベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロイソベンゾチエニル、テトラヒドロベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、フタラジニル、プテリジニル、クマリル、クロモニル、1,4-ベンゾジアゼピニル、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾイル、ベンゾフリル、プリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾジオキサソラニル、ベンゾジオキサニルクロメニル、クロマニル、イソクロマニル、クロマノニル、シンノリニル、キノキサリニル、インドリジニル、キノリジニル、イミダゾピリジル、ナフチリジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ジヒドロベンゾオキサゾリノニル、ジヒドロベンゾオキサジノニル、およびベンゾチオキサニルを挙げることができる。

[0019] 本明細書において「炭素数1～20のアルコキシ」とは、前述の「炭素数1～20のアルキル」が酸素原子(O)を介して結合する基である。

[0020] 本明細書において「炭素数1～4のアルコキシ」とは、前述の「炭素数1～4のアルキル」が酸素原子(O)を介して結合する基である。

[0021] 本明細書において「炭素数1～4のアルキルアミノ」とは、前述の「炭素数1～4のアルキル」が窒素原子(N)を介して結合する基である。

[0022] 本明細書において「炭素数1～10のカルボン酸エステル」とは、アルコールとカルボン酸が脱水縮合してできた基を意味し、単に「炭素数1～10のエステル」という場合もある。例えば、メチルエステル基、エチルエステル基、プロピルエステル基、ブチルエステル基、ペンチルエステル基、ヘキ

シルエステル基等が挙げられる。

[0023] 本明細書において「アシル」とは、ホルミル、またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、またはヘテロアリールがカルボニル基 ( $>C=O$ ) を介して結合する基である。炭素数 1~4 のアシルとは、ホルミル、または炭素数 1~3 のアルキル、アルケニルまたはアルキニルがカルボニル基を介して結合する基である。「炭素数 1~10 のカルボン酸エステル」は、炭素数 1~10 のアシルがオキシ基 ( $-O-$ ) を介して結合する基であってもよい。

[0024] 本明細書において「炭素数 1~4 のハロゲン化アルキル」とは、ハロゲンで置換された炭素数 1~4 のアルキルを意味する。置換するハロゲンの数としては、例えば、1~6 個、1~5 個、1~4 個、1~3 個、3 個、2 個、または 1 個とすることができる。例えば、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、イオドメチル、ジイオドメチル、トリイオドメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル、フルオロエチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ブロモエチル、ジブロモエチル、トリブロモエチル、イオドエチル、ジイオドエチル、トリイオドエチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、イオドメチル、ジイオドメチル、トリイオドメチル、クロロプロピル、ジクロロプロピル、トリクロロプロピル、フルオロプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル、ブロモプロピル、ジブロモプロピル、トリブロモプロピル、イオドプロピル、ジイオドプロピル、トリイオドプロピル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、イオドメチル、ジイオドメチル、トリイオドメチル、クロロブチル、ジクロロブチル、トリクロロブチル、フルオロブチル、ジフルオロブチル、トリフルオロブチル、ブ

ロモブチル、ジブロモブチル、トリブロモブチル、イオドブチル、ジイオドブチル、およびトリイオドブチル等を挙げることができる。

[0025] 本明細書において「炭素数1～4のアルキルチオ」とは、前述の「炭素数1～4のアルキル」が硫黄原子(S)を介して結合する基である。「炭素数1～4のアルキルスルフィニル」とは、前述の「炭素数1～4のアルキルチオ」における硫黄原子が1個の酸素原子(=O)と結合している基である。「炭素数1～4のアルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>R)」とは、前述の「炭素数1～4のアルキルチオ」における硫黄原子が2個の酸素原子(=O)と結合している基である。

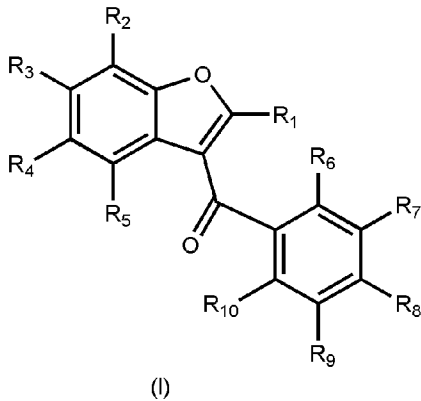
[0026] <医薬組成物>

本発明の一態様は、下記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物(以下、「本発明の医薬組成物」ということがある)に関する。

[0027] 本発明者らは、抗がん活性を有する化合物として、ベンゾイルベンゾフラン誘導体、すなわち、下記式(1)で示される化合物を見出した。また、同化合物が、Akt、mTORC1、AMPK、ULK1、SOX2、c-MYC、OCT-4を阻害することを知見した。同知見に基づいて、下記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物を開発した。すなわち、医薬組成物としては、抗がん剤(抗がん用医薬組成物)、マルチキナーゼ阻害剤、Akt阻害剤、mTORC1阻害剤、AMPK阻害剤、ULK1阻害剤、SOX2阻害剤、c-MYC阻害剤、OCT-4阻害剤(Akt、mTORC1、AMPK、ULK1、SOX2、c-MYC、OCT-4が関わる疾患治療用医薬組成物)等である。本発明はこのようにして完成されたものである。

[0028]

[化3]



[0029] 式中、

$R_1$ は、置換基を有してもよい炭素数1～20の炭化水素基を示し、

$R_2 \sim R_5$ は、それぞれ独立に、水素、炭素数1～4の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2 \sim R_5$ は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6 \sim R_{10}$ は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数1～20のアルコキシ、炭素数1～4のアルキルアミノで置換された炭素数1～4のアルコキシ、炭素数1～4のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$ ; Rはアルキルを示す) を示し、 $R_6 \sim R_{10}$ は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよい。

[0030] ≪式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩≫

以下、式(I)で示される化合物(以下、「本発明に用いられる化合物」または「化合物(I)」ということがある。)について説明する。

[0031]  $R_1$ は、置換基を有してもよい炭素数1～20の炭化水素基を示す。

炭化水素基の炭素数は1～20であり、好ましくは1～10、より好ましくは2～7、さらに好ましくは3～6、特に好ましくは3～4、最も好ましくは4である。炭化水素基は、直鎖、分岐鎖、および環状のいずれであってもよい。また、飽和でもよく、不飽和結合を含んでいてもよい。例えば、炭素数1～10のアルキル、炭素数2～10のアルケニル、炭素数2～10のアルキニル、または炭素数6～10のアリール、好ましくは直鎖、分岐鎖、

または環状の炭素数 1～10 のアルキルであり、より好ましくは直鎖の炭素数 4 のアルキルである。

[0032] 炭化水素基の置換基としては、限定されないが、例えば、ハロゲン、炭素数 1～4 のハロアルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、炭素数 1～4 のアルキルアミノ、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 6～10 のアリール、炭素数 1～4 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアシル等が挙げられ、好ましくは、炭素数 1～4 のアルキル、またはフェニルである。

[0033] 化合物 (1) の一態様では、 $R_1$  が、直鎖、分岐鎖、または環状の炭素数 1～10 のアルキル、またはベンジルである。

化合物 (1) の別の態様では、 $R_1$  が、炭素数 4 のアルキルである。

[0034]  $R_2 \sim R_5$  は、それぞれ独立に、水素、炭素数 1～4 の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示す。 $R_2 \sim R_5$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよい。具体的には、例えば、 $R_2$  と  $R_3$ 、 $R_3$  と  $R_4$ 、または  $R_4$  と  $R_5$  が結合し、飽和、不飽和またはヘテロ環を形成していてもよい。

炭化水素基の炭素数は 1～4 であり、好ましくは 1～3、より好ましくは 1 または 2、さらに好ましくは 1 である。炭化水素基は、直鎖、分岐鎖、および環状のいずれであってもよい。また、飽和でもよく、不飽和結合を含んでいてもよい。例えば、炭素数 1～4 のアルキル、炭素数 2～4 のアルケニル、または炭素数 2～4 のアルキニルである。

[0035] 電子供与性基は、置換した原子団に、電子を与える基である。本発明において、電子供与性基は、ベンゾフラン環に電子を供与する。電子供与性基は、このような作用を有するものであれば限定されない。電子供与性基は、限定されないが、例えば、ヒドロキシ、炭素数 1～4 のアルコキシ、またはアミノ等が挙げられる。

[0036] 電子吸引性基は、置換した原子団から、電子を吸引する基である。本発明において、電子吸引性基は、ベンゾフラン環より電子を吸引する。電子吸引性基は、このような作用を有するものであれば限定されない。電子吸引性基は、限定されないが、例えば、フッ素 ( $-F$ )、塩素 ( $-Cl$ )、臭素 ( $-$



B r)、ヨウ素(-I)等のハロゲン(X)、炭素数1~4のハロゲン化アルキル、炭素数1~10のカルボン酸エステル、炭素数1~4のアシル、シアノ(-CN)、ニトロ(-NO<sub>2</sub>)、炭素数1~4のアルキルチオ(-SR)、炭素数1~4のアルキルスルフィニル(-SOR)、もしくは炭素数1~4のアルキルスルホニル(-SO<sub>2</sub>R) ; またはこれらの電子吸引性基を置換基として有する炭素数6~10のアリールもしくは炭素数3~10のヘテロアリール等が挙げられる。

[0037] R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub>として、好ましくは、水素、炭素数1~4のアルキル、ヒドロキシ、炭素数1~4のアルコキシ、ハロゲン、炭素数1~4のハロゲン化アルキル、炭素数1~4のアルキルチオ、炭素数1~4のアルキルスルフィニル、または炭素数1~4のアルキルスルホニル等が挙げられる。

[0038] 化合物(1)の一態様では、R<sub>2</sub>~R<sub>5</sub>が、水素、またはハロゲンである。  
化合物(1)の別の一態様では、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>の少なくとも一方が、ハロゲン、それ以外が水素である。

化合物(1)の別の一態様では、R<sub>2</sub>およびR<sub>5</sub>が、水素である。

[0039] R<sub>6</sub>~R<sub>10</sub>は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数1~20(好ましくは炭素数1~10、より好ましくは炭素数1~3、さらに好ましくは炭素数1の直鎖、分岐鎖、または環状)のアルコキシ、炭素数1~4のアルキルアミノで置換された炭素数1~4のアルコキシ、または炭素数1~4のアルキルスルホニルを示す。R<sub>6</sub>~R<sub>10</sub>は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよい。具体的には、例えば、R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>、R<sub>7</sub>とR<sub>8</sub>、R<sub>8</sub>とR<sub>9</sub>、またはR<sub>9</sub>とR<sub>10</sub>が結合し、飽和、不飽和またはヘテロ環を形成していてもよい。

[0040] 化合物(1)の一態様では、R<sub>8</sub>が、ヒドロキシ、水素、炭素数1~20のアルコキシ、または炭素数1~4のアルキルアミノで置換された炭素数1~4のアルコキシである。さらなる一態様では、R<sub>8</sub>が、ヒドロキシである。

[0041] 化合物(1)の別の一態様では、R<sub>7</sub>およびR<sub>9</sub>が、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数1~4のアルキルスルホニルである。さらなる一態様で

は、 $R_7$ および $R_9$ が、ハロゲンである。さらなる一態様では、 $R_7$ および $R_9$ が、臭素、またはヨウ素である。

[0042] 化合物 (I) の別の態様では、 $R_6$ および $R_{10}$ が、水素である。

[0043] 化合物 (I) の別の態様では、 $R_1$ が置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 10 のアルキルであり、 $R_2 \sim R_5$ が水素、またはハロゲンであり、 $R_6$ および $R_{10}$ が水素であり、 $R_7$ および $R_9$ がハロゲンであり、 $R_8$ がヒドロキシである。

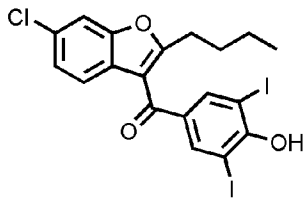
化合物 (I) の別の態様では、 $R_1$ が直鎖の炭素数 4 のアルキルであり、 $R_2$ および $R_5$ が水素であり、 $R_3$ および $R_4$ の少なくとも一方がハロゲン、それ以外が水素であり、 $R_6$ および $R_{10}$ が水素であり、 $R_7$ および $R_9$ がハロゲンであり、 $R_8$ がヒドロキシである。

化合物 (I) の別の態様では、 $R_1$ が直鎖の炭素数 4 のアルキルであり、 $R_2$ がハロゲンであり、 $R_3$ および $R_4$ の少なくとも一方がハロゲン、それ以外が水素であり、 $R_5$ が水素であり、 $R_6$ および $R_{10}$ が水素であり、 $R_7$ および $R_9$ がハロゲンであり、 $R_8$ がヒドロキシである。

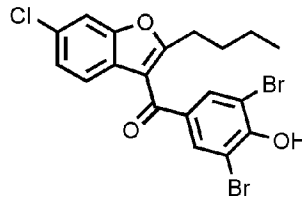
化合物 (I) として、限定されないが、例えば、後記実施例に示される化合物が挙げられる。化合物 (I) としては、それらのうち、下記式で示される構造の化合物が好ましい。化合物 (I) としては、それらのうち、化合物 T-38、T-39、T-79 が特に好ましい。

[0044]

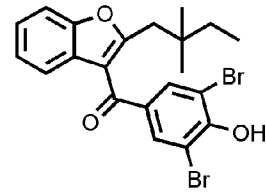
[化4]



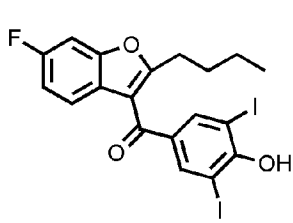
T-38



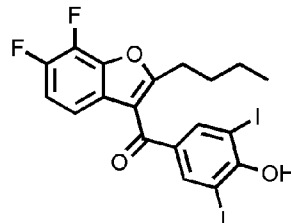
T-39



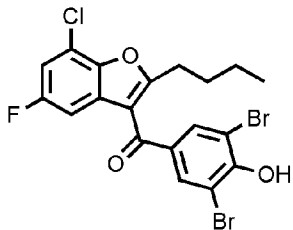
T-53



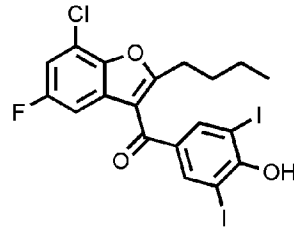
T-67



T-79



T-81



T-82

[0045] 化合物 (I) は、後記実施例を参照し、公知の合成方法により合成することができる。

[0046] 本明細書における「薬理的に許容可能な塩」とは、無機または有機の塩基または酸と結合して形成した塩であって、医薬として体内に投与することが許容可能な塩のことである。このような塩は、例えば、Bergerら、J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977) 等に記載されている。カルボン酸基等の酸性基との塩としては、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム等のアルカリ金属およびアルカリ土類金属塩；アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、エチルアミン、メタノールアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N,N-ビス(ヒドロキシエチル)ピペラジン、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、エタノールア

ミン、N-メチルグルカミン、L-グルカミン等のアミンの塩；またはリジン、 $\delta$ -ヒドロキシリジン、アルギニン等の塩基性アミノ酸との塩を形成することができる。塩基性基が存在する場合には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸、ホウ酸等との塩（無機酸塩）；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸、ギ酸、プロピオン酸塩、酢酸、乳酸、フマル酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、マンデル酸、ケイ皮酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸、トシル酸、グリコール酸、グルクロン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、サリチル酸等との塩（有機酸塩）；またはアスパラギン酸、グルタミン酸等の酸性アミノ酸との塩等を挙げることができる。これらの塩の調製は慣用手段によって行なうことができる。なお、以上の例示は、「薬理的に許容可能な塩」が限定解釈されるために用いられるべきではない。即ち、「薬理的に許容可能な塩」は、広義に解釈されるべきであり、各種の塩を含む用語である。本明細書における化合物は、それが明らかに適さない場合を除き、明示されていない場合にも、当該化合物またはその塩の水和物または溶媒和物をも含む。

[0047] 《抗がん用医薬組成物》

本発明において、用語「がん」は広義に解釈され、用語「悪性腫瘍」と互換的に使用される。また、病理学的に診断が確定される前の段階、すなわち腫瘍としての良性、悪性のどちらかが確定される前には、良性腫瘍、良性悪性境界病変、悪性腫瘍を総括的に含む場合もあり得る。一般に、がんはその発生の母体となった臓器の名、もしくは発生母組織の名で呼ばれ、主なものを列記すると、舌がん、歯肉がん、咽頭がん、上顎がん、喉頭がん、唾液腺がん、食道がん、胃がん、小腸がん、大腸がん、直腸がん、肝臓がん、胆道がん、胆嚢がん、膵（臓）がん、肺がん、乳がん、甲状腺がん、副腎がん、脳下垂体腫瘍、松果体腫瘍、子宮がん、卵巣がん、膣がん、膀胱がん、腎臓がん、前立腺がん、尿道がん、網膜芽細胞腫、結膜がん、神経芽腫、神経膠腫、神経膠芽細胞腫、皮膚がん、髄芽腫、白血病、悪性リンパ腫、睾丸腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、血管肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、ユ-

イング肉腫等である。そして、さらに発生臓器の部位の特徴によって、上・中・下咽頭がん、上部・中部・下部食道がん、胃噴門がん、胃幽門がん、子宮頸がん、子宮体がん等と細分類されているが、これらが限定的ではなく本発明の「がん」としての記載に含まれる。本発明の抗がん用医薬組成物は、「がん」全般に効果を奏するものであるが、特に膵臓がん、膵臓がんの固形がんに好ましく用いられ得る。膵臓がんとは、膵臓にできた悪性腫瘍のことであり、浸潤性膵管がんや、膵神経内分泌腫瘍、悪性の膵管内乳頭粘液性腫瘍、悪性の粘液嚢胞性腫瘍等に分類することができるが、一般的に膵臓がんと言えば、「浸潤性膵管がん（通常型膵臓がん）」をあらわす。また、「固形がん」とは、特定の臓器や組織等に、明らかな塊として認められる充実性のがんである。

[0048] 「抗がん用医薬組成物」とは、標的の疾病ないし病態である、がんに対する治療的または予防的効果を示す医薬組成物のことをいう。治療的効果には、がんの特徴的な症状または随伴症状を緩和すること（軽症化）、症状の悪化を阻止ないし遅延すること等が含まれる。後者については、重症化を予防するという点において予防的効果の一つと捉えることができる。このように、治療的効果と予防的効果は一部において重複する概念であり、明確に区別して捉えることは困難であり、またそうすることの実益は少ない。なお、予防的効果の典型的なものは、がんの特徴的な症状の再発発現（発症）を阻止ないし遅延することである。なお、がんに対して何らかの治療的効果または予防的効果、あるいはこの両者を示す限り、抗がん用医薬組成物に該当する。また、化合物（I）またはその併用剤がもたらす癌に対する治療的または予防的効果は、がんの合併症（例えば、悪液質）の改善を含んでいてもよい。すなわち、本明細書における「抗がん」や「がん治療」とは、がん組織そのものに対して増殖抑制や縮小等の効果を奏することに加えて、合併症（好ましくは、悪液質）を改善することを含んでいてもよい。

[0049] 本発明の医薬組成物の製剤化は、有効成分である化合物（I）、またはその薬理的に許容可能な塩を配合すること以外は、常法に従って行うことが

できる。化合物（1）、またはその薬理的に許容可能な塩は、1種のみまたは任意の2種以上を組み合わせ用いられ得る。

製剤化する場合には、製剤上許容される他の成分（例えば、担体、賦形剤、崩壊剤、緩衝剤、乳化剤、懸濁剤、無痛化剤、安定剤、保存剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、稀釈剤、被覆剤、糖衣剤、矯味矯臭剤、乳化・可溶化・分散剤、pH調製剤、等張剤、可溶化剤、香料、着色剤、溶解補助剤、生理食塩水等）を含有させることができる。製剤化する場合の剤形も特に限定されない。剤形の例は錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤、乳剤、ゼリー剤、注射剤、外用剤、吸入剤、点鼻剤、点眼剤および座剤である。本発明の抗がん剤には、期待される治療効果（または予防効果）を得るために必要な量（即ち治療上有効量）の有効成分が含有される。本発明の医薬組成物中の有効成分量は一般に剤形によって異なるが、所望の投与量を達成できるように有効成分量を、例えば、約0.01質量%～約99.9質量%の範囲内で設定し得る。

[0050] 本発明の医薬組成物は、その剤形に応じて、経口投与または非経口投与（静脈内、動脈内、皮下、皮内、筋肉内、または腹腔内注射、経皮、経鼻、経粘膜等）によって対象に適用される。これらの投与経路は互いに排他的なものではなく、任意に選択される二つ以上を併用することもできる（例えば、経口投与と同時にまたは所定時間経過後に静脈注射等を行う等）。全身投与によらず、局所投与することにしてもよい。ドラッグデリバリーシステム（DDS）を利用して標的組織特異的に有効成分が送達されるように投与してもよい。ここでの「対象」は特に限定されず、がんの治療または予防が必要なヒトおよびヒト以外の哺乳動物（ペット動物、家畜、実験動物を含む。具体的には例えばマウス、ラット、モルモット、ハムスター、サル、ウシ、ブタ、ヤギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ニワトリ、ウズラ等である）を含む。好ましい一態様では、適用対象はヒトである。

[0051] 本発明のさらなる態様として、本発明の抗がん用医薬組成物を使用した、がんに対する治療方法または予防方法（以下、これら二つの方法をまとめて

「治療方法等」という)が提供される。本発明の治療方法等は、上記本発明の抗がん用医薬組成物を、がんを罹患するまたはがんの兆候を認める患者に投与するステップを含む。投与経路は特に限定されず、例えば、経口、静脈内、動脈内、皮内、皮下、筋肉内、腹腔内、経皮、経鼻、経粘膜等を挙げることができる。これらの投与経路は互いに排他的なものではなく、任意に選択される二つ以上を併用することもできる。抗がん用医薬組成物の投与量は一般に、患者の症状、年齢、性別、および体重等によって変動し得るが、当業者であれば適宜適当な投与量を設定することが可能である。限定されないが、例えば、経口投与では、成人に対して、例えば、1日約0.01mg~1000mgを1回、または数回に分けて投与することができる。また、非経口投与では、例えば、1回約0.01mg~1000mgを皮下注射、筋肉注射または静脈注射によって投与することができる。投与スケジュールとしては例えば1日1回~数回、2日に1回、あるいは3日に1回等を採用できる。投与スケジュールの設定においては、患者の症状や有効成分の効果持続時間等を考慮することができる。

[0052] ≪マルチキナーゼ阻害剤およびがん幹細胞の発生抑制またはがん幹細胞殺傷剤≫

後記実施例に記載のとおり、化合物(1)は、がんの増殖や栄養飢餓耐性等に関連するとされる複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害活性を有する。このため、従来の細胞障害性抗がん剤では効果がほとんどなかった悪性腫瘍の増殖や栄養飢餓耐性に対して優れた治療効果をもたらすことができると考えられる。また、本発明によれば、複数の薬剤を使用せずに、単一の薬剤により複数のキナーゼを阻害するため、がん治療において投与する薬剤を少なくすることができ、これにより患者に対する副作用を軽減することができる。また、本発明によれば、栄養飢餓状態においてのみ細胞に毒性を示すため、がんに特異的に作用することを可能とし、これにより抗がん剤特有の深刻な副作用を回避することができる。また、本発明によれば、がんの悪性化や栄養飢餓耐性に関与する極めて重要な分子であるAkt、mTORC1、AMPK

、ULK1に対する分子標的治療薬が得られる。更に、Akt、mTORC1、AMPK、ULK1が関わる疾患の治療薬が得られると予測できる。

[0053] したがって、本発明の別のさらなる態様として、化合物（1）、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、マルチキナーゼ阻害剤が提供される。

一態様では、前記マルチキナーゼ阻害剤は、Aktを阻害する。

別の態様では、前記マルチキナーゼ阻害剤は、mTORC1を阻害する。

別の態様では、前記マルチキナーゼ阻害剤は、AMPKを阻害する。

別の態様では、前記マルチキナーゼ阻害剤は、ULK1を阻害する。

本発明の別の態様として、栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させるための、化合物（1）、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物が提供される。上記のとおり、化合物（1）は、がんの増殖や栄養飢餓耐性等に関連するとされる複数のキナーゼを阻害するマルチキナーゼ阻害活性を有する。上記医薬組成物は、栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させるためのメカニズムの1つとして、化合物（1）、またはその薬理的に許容可能な塩のマルチキナーゼ阻害活性を利用するものである。

本発明の別のさらなる態様として、前記マルチキナーゼ阻害剤を有効成分として含有する、抗がん剤が提供される。

[0054] また、後記実施例に記載のとおり、化合物（1）はSOX2、c-MYC、OCT-4を阻害することで、がんの治療抵抗性、再発・転移と深く結び付いているとされるがん幹細胞の発現を阻害（発生を抑制）、または、がん幹細胞を殺傷する。このため、がんの治療抵抗性、再発・転移に対して優れた効果をもたらすことができると考えられる。特に、膵臓がんに対してがんの治療抵抗性、すなわち膵臓がんに対して耐性を示す抗がん化合物が存在する中で、本発明に用いられる化合物、あるいは本発明に用いられる化合物とそれ以外の（他の）抗がん化合物を併用することによって、膵臓がんに対してほとんど耐性を示すことなく、優れた効果をもたらすことができる。また、本発明によれ



ば、がんの治療抵抗性、再発・転移に関与する極めて重要な分子であるSOX2、c-MYC、OCT-4に対する分子標的治療薬が得られる。更に、SOX2、c-MYC、OCT-4が関わる疾患の治療薬が得られると予測できる。

[0055] したがって、本発明の別のさらなる態様として、化合物(1)、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、SOX2阻害剤、c-MYC阻害剤、OCT-4阻害剤が提供される。

本発明の別のさらなる態様として、前記SOX2阻害剤、c-MYC阻害剤、OCT-4阻害剤を有効成分として含有する、抗がん剤、がん転移抑制剤、およびがん幹細胞阻害剤（一態様では、がん幹細胞の発生抑制剤、がん幹細胞の殺傷剤）が提供される。

[0056] 膵臓がんに対して耐性を示す抗がん化合物としては、様々な抗がん化合物が考えられるが、特に代謝拮抗剤、例えば、エノシタビン、カルモフル、カペシタビン、テガフル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、ゲムシタビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ネララビン、フルオロウラシル、フルダラビン、ペメトレキセド、ペントスタチン、メトトレキサート、クラドリビン、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メルカプトプリン等が挙げられ、特にゲムシタビンが膵臓がんに対して耐性を示すことがある。

[0057] なお、任意成分、投与量、対象となるがん、予防または治療対象等については、上記「抗がん用医薬組成物」の項で説明した内容を、前記マルチキナーゼ阻害剤、およびがん幹細胞の発生抑制またはがん幹細胞殺傷剤においても適用することができる。また、前記マルチキナーゼ阻害剤、およびがん幹細胞の発生抑制またはがん幹細胞殺傷剤は、試薬としても使用可能であり、試薬の製造、使用等は、分子生物学分野における常法に基づいて、行うことができる。

[0058] なお、本発明に用いられる化合物は、単独で、上記効果等を発揮し得る。そのため、本発明の薬剤は、これらの効果および／または作用を有する他の成分を含まなくとも、その所望の効果を発揮することができるが、薬理作用

を有する他の成分が含有されていてもよい。よって、本発明は、がん治療用医薬組成物を製造するための、化合物（I）の使用を含む。あるいは、本発明は、がんの治療若しくは予防のための化合物（I）の使用を含む。更に、本発明は、化合物（I）を投与することを含む、がんの治療方法若しくは予防方法に関する。

[0059] 《併用のための医薬組成物》

化合物（I）（その塩も含む。本段落において以下同様。）は、他の抗がん化合物とともに医薬組成物とすることができ、また、他の抗がん化合物と併用することができる。これにより、より向上した効果を発揮することも可能である。よって、本発明は、化合物（I）および他の抗癌剤を含有するがん治療用医薬組成物、および、他の抗がん剤と共に使用するための、化合物（I）を含有するがん治療用医薬組成物に関する。あるいは、本発明は、他の抗がん剤と共に使用するためのがん治療用医薬組成物を製造するための、化合物（I）の使用を含む。あるいは、本発明は、他の抗がん剤と共に投与されるための、がんの治療若しくは予防のための化合物（I）の使用、およびがんの治療若しくは予防のための化合物（I）および他の抗癌剤の使用を含む。を含む。更に、本発明は、他の抗がん剤と共に化合物（I）を投与することを含む、がんの治療方法若しくは予防方法に関する。併用における配合比等は、常法に基づいて、設定することができる。なお、本発明において「併用して投与する」とは、上記薬剤を同時に、連続して、あるいは、一方を先に投与した後、時間をおいて投与してもよい。

[0060] 他の抗がん化合物としては、特に制限されず、各種抗がん化合物を用いることができる。抗がん化合物としては、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤、微小管阻害剤、抗生物質抗がん剤、トポイソメラーゼ阻害剤、白金製剤、分子標的薬、ホルモン剤、生物製剤等が挙げられ、好ましくは代謝拮抗剤、抗生物質抗がん剤、白金製剤等が挙げられ、より好ましくは代謝拮抗剤である。これらの化合物のうち、ゲムシタビン（Gemcitabine）との併用は、ゲムシタビン耐性がんの効果があるのみならず、非耐性がんに対しても相乗効果を

発揮することから、特に好ましくはゲムシタビンである。

- [0061] 代謝拮抗剤としては、例えば、エノシタビン、カルモフル、カペシタビン、テガフル、テガフル・ウラシル、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、ゲムシタビン、シタラビン、シタラビンオクホスファート、ネララビン、フルオロウラシル、フルダラビン、ペメトレキセド、ペントスタチン、メトトレキサート、クラドリビン、ドキシフルリジン、ヒドロキシカルバミド、メルカプトプリン等が挙げられる。
- [0062] アルキル化剤としては、例えばシクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソウレア、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、メルファラン、プロカルバジン、ラニムスチン等が挙げられる。
- [0063] 微小管阻害剤としては、例えば、ビクリスチン等のアルカロイド系抗がん剤、ドセタキセル、パクリタキセル等のタキサン系抗がん剤が挙げられる。
- [0064] 抗生物質抗がん剤としては、例えば、マイトマイシンC、ドキシソルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ブレオマイシン、アクチノマイシンD、アクラルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、ペプロマイシン、ミトキサントロン、アムルビシン、ジノスタチンスチマラマー等が挙げられる。
- [0065] トポイソメラーゼ阻害剤としてはトポイソメラーゼI阻害作用を有するCPT-11、イリノテカン、ノギテカン、トポイソメラーゼII阻害作用をもつエトポシド、ソブゾキササンが挙げられる。
- [0066] 白金製剤としては、例えば、シスプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン等が挙げられる。
- [0067] ホルモン剤としては、例えば、デキサメタゾン、フィナステリド、タモキシフェン、アストロゾール、エキセメスタン、エチニルエストラジオール、クロルマジノン、ゴセレリン、ピカルタミド、フルタミド、ブレドニゾロン、リュープロレリン、レトロゾール、エストラムスチン、トレミフェン、ホスフェストロール、ミトタン、メチルテストステロン、メドロキシプロゲステロン、メピチオスタン等が挙げられる。

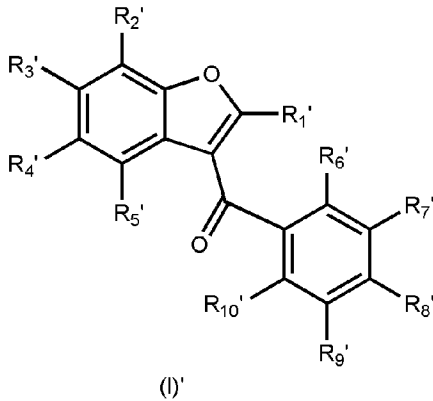
- [0068] 生物製剤としては、例えば、インターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ および $\gamma$ 、インターロイキン2、ウベニメクス、乾燥BCG等が挙げられる。
- [0069] 分子標的薬としては、例えば、リツキシマブ、アレムツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ、パニツムマブ、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、テムシロリムス、ベバシズマブ、VEGF trap、スニチニブ、ソラフェニブ、トシツズマブ、ボルテゾミブ、ゲムツズマブ・オゾガマイシン、イブリツモマブ・オゾガマイシン、イブリツモマブチウキセタン、タミバロテン、トレチノイン等が挙げられる。ここに特定する分子標的薬以外にも、ヒト上皮性増殖因子受容体2阻害剤、上皮性増殖因子受容体阻害剤、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤、上皮性増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤、mTOR阻害剤、血管内皮増殖因子受容体2阻害剤 ( $\alpha$ -VEGFR-2抗体)等の血管新生を標的にした阻害剤、MAPキナーゼ阻害剤等の各種チロシンキナーゼ阻害剤、サイトカインを標的とした阻害剤、プロテアソーム阻害剤、抗体-抗がん剤配合体等の分子標的薬等も含めることができる。これら阻害剤には抗体も含む。

[0070] <新規化合物>

式(1)で示される化合物のうち、式(1)'で示される化合物は、本発明者らによって開発された新規化合物である。すなわち、本発明の別の態様は、下記式(1)'で示される化合物、およびその薬理的に許容可能な塩に関する。式(1)'で示される化合物(以下、「本発明の化合物」、または「化合物(1)')ということがある)、およびその薬理的に許容可能な塩は、栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させ、また、抗がん活性を有し、抗がん用医薬組成物として用いることができる。なお、任意成分、投与量、対象となるがん、予防または治療対象等については、上記「抗がん用医薬組成物」の項で説明した内容を、式(1)'で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、抗がん用医薬組成物においても適用することができる。さらに、別の態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、栄養飢餓状態の

腫瘍細胞を選択的に死滅させる抗がん剤としての使用に関する。別の態様として、本発明は、本発明の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、がん幹細胞の発生を抑制させる、または、がん幹細胞を殺傷させる抗がん剤としての使用に関する。

[0071] [化5]



[0072] 式中、

$R_1'$  は、置換基を有してもよい炭素数 1～20 の炭化水素基を示し、

$R_2' \sim R_5'$  は、それぞれ独立に、水素、炭素数 1～4 の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2' \sim R_5'$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6'$  および  $R_{10}'$  は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数 1～20 のアルコキシ、炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$ ) を示し、

$R_7'$  および  $R_9'$  は、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニルを示し、

$R_8'$  は、ヒドロキシ、水素、炭素数 1～20 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシを示し、

$R_1'$  が炭素数 4 のアルキルである場合、 $R_2' \sim R_5'$  の少なくとも 1 つは水素以外である。

[0073]  $R_1' \sim R_{10}'$  のそれぞれの基の具体例は、化合物 (I) における  $R_1 \sim R_{10}$

。で説明されたものと同様である。

[0074] 化合物 (I)' の好ましい化合物としては、化合物 (I) と同様に、化合物 T-38、T-39、T-79である。

化合物 (I)' は、後記実施例を参照し、公知の合成方法により、合成することができる。

## 実施例

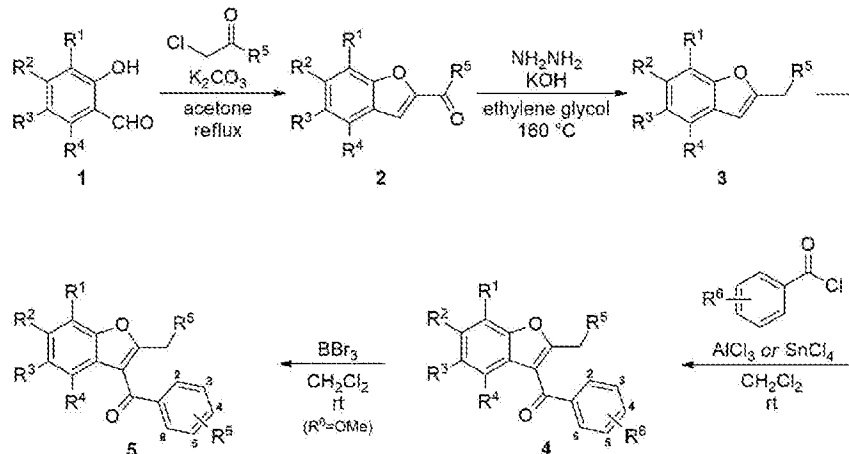
[0075] 以下、実施例により、本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はその要旨を超えない限り、これらの実施例に限定されるものではない。

[0076] <方法>

### 1. 化合物の合成

T-化合物を、以下のようにして合成した。

[0077] [化6]



T-3:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=(CH_2)_2CH_3$ ,  $R^6=4-OH$

T-12:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=(CH_2)_2CH_3$ ,  $R^6=2-OH$

T-13:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=(CH_2)_2CH_3$ ,  $R^6=3-OH$

T-14:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=4-OH$

T-15:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=2-OH$

T-16:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=CH_3$ ,  $R^6=3-OH$

T-17:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=c-Hex$ ,  $R^6=4-OH$

T-18:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=c-Hex$ ,  $R^6=2-OH$

T-19:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=c-Hex$ ,  $R^6=3-OH$

T-20:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=Ph$ ,  $R^6=4-OH$

T-21:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=Ph$ ,  $R^6=2-OH$

T-22:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=Ph$ ,  $R^6=3-OH$

T-1:  $R^1=R^2=R^3=R^4=R^6=H$ ,  $R^5=(CH_2)_2CH_3$

T-2:  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$ ,  $R^5=(CH_2)_2CH_3$ ,  $R^6=4-OCH_3$

[0078] 参考文献：

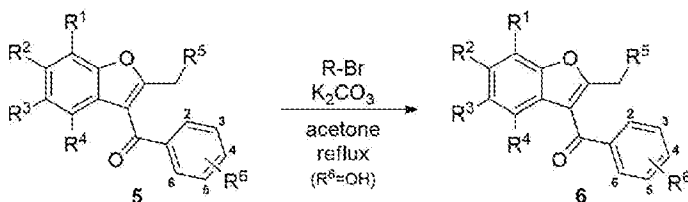
1から2の合成：M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713.

2から3の合成：M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713.

3から4の合成 : (a) B. Bhushan, et al. Bioorg. Med. Chem., 2018, 26, 29 84-2991. (AlCl<sub>3</sub>) (b) M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713. (SnCl<sub>4</sub>)

4から5の合成 : W. Huang, et al. J. Org. Chem., 2019, 84, 2941-2950.

[0079] [化7]

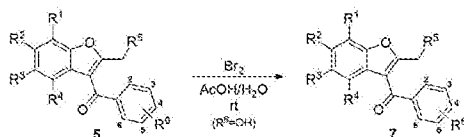


- T-4: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
 T-5: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 T-6: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>c-Pen  
 T-7: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>c-Hex  
 T-8: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>  
 T-9: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=4-O(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

[0080] 参考文献 :

5から6の合成 : B. Bhushan, et al. Bioorg. Med. Chem., 2018, 26, 2984-2991.

[0081] [化8]



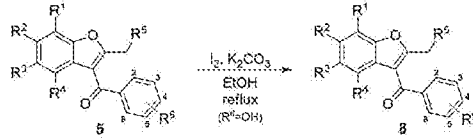
- T-33: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-25: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-27: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Br, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-31: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-33: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Br, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-36: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-37: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-39: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-41: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-43: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-46: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-47: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-53: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-55: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-57: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-59: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-61: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-63: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=Cl, R<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-66: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-68: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-73: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-75: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-78: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-80: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-81: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=H, R<sup>3</sup>=Cl, R<sup>4</sup>=F, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-83: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-85: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH  
 T-87: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=H, R<sup>4</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-Br, 4-OH

[0082] 参考文献 :

5から7の合成 : M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713.

[0083]

[化9]



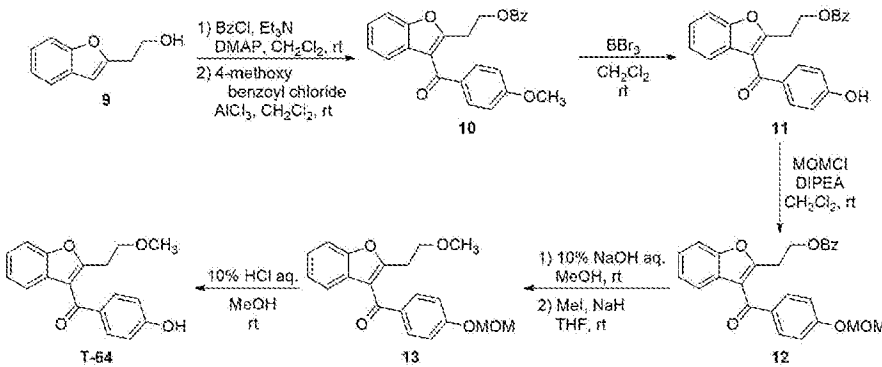
- T-10: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-11: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3-I, 4-OH
- T-24: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-26: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Br, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-28: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-29: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-30: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-32: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Br, R<sup>6</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-34: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-38: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-40: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=c-Hex, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-42: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-44: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-46: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-50: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-52: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-54: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-56: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-58: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-60: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-62: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-65: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-67: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-70: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-72: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Br, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-74: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH

- T-76: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-77: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-79: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-82: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=F, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-84: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SOCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-88: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SOCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-88: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-89: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SOCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-90: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SOCH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-91: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-92: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-95: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3-I, 4-OH
- T-96: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-97: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=CF<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-98: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-99: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 4-OH
- T-100: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-101: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-102: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-103: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Br, R<sup>6</sup>=CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-104: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-105: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=I, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-106: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=Br, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-107: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=Cl, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH
- T-108: R<sup>1</sup>=R<sup>2</sup>=R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H, R<sup>5</sup>=R<sup>6</sup>=I, R<sup>6</sup>=(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R<sup>6</sup>=3,5-di-I, 4-OH

[0084] 参考文献：

5から8の合成：W. Ou, et al. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2020, 60, 6357-6361.

[0085] [化10]



[0086] 参考文献：

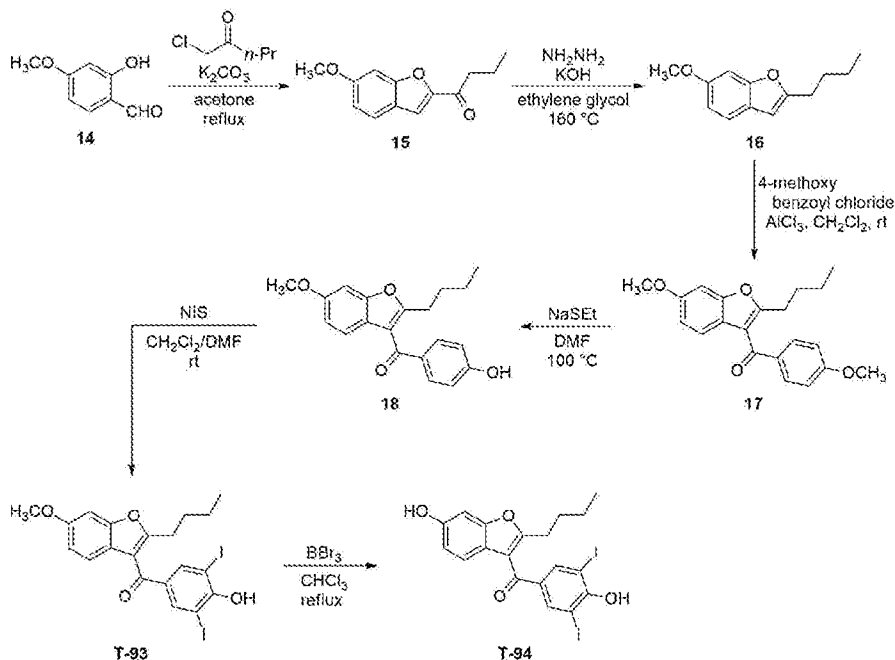
9から10の合成：N. A. Paras, et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, 124, 7894-7895.  
 10から11の合成：W. Huang, et al. *J. Org. Chem.*, 2019, 84, 2941-2950.  
 11から12の合成：J. H. Han, et al. *Tetrahedron*, 2010, 66, 1673-1677.



12から13の合成 : W. Kirmse, et al. J. Am. Chem. Soc., 1989, 111, 1465-1473.

12からT-64の合成 : S. H. M. Mehr, et al. J. Org. Chem., 2015, 80, 5144-5150.

[0087] [化11]



[0088] 参考文献 :

14から15の合成 : M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713.

15から16の合成 : M. F. Wempe, et al. J. Med. Chem., 2011, 54, 2701-2713.

16から17の合成 : B. Bhushan, et al. Bioorg. Med. Chem., 2018, 26, 2984-2991.

17から18の合成 : M. Wempe, et al. PCT Int. Appl., 2012048058, 12 Apr 2012.

18からT-93の合成 : R. Heald, et al. J. Med. Chem., 2005, 48, 2993-3004.

T-93からT-94の合成 : W. Huang, et al. J. Org. Chem., 2019, 84, 2941-29

50.

## [0089] &lt;結果&gt;

予備的に見出した抗がん活性を有するベンゾイルベンゾフラン骨格を有する化合物をリード化合物とし、構造最適化研究を行った。合成した化合物のNMRスペクトル値を以下に示す。

## [0090] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(phenyl)methanone (T-1)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.34 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.75 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz, 2 H), 7.18 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.48 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz)

## [0091] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-methoxyphenyl)methanone (T-2)

既報に従い合成した

## [0092] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanone (T-3)

既報に従い合成した

## [0093] (4-Butoxyphenyl)(2-butylbenzofuran-3-yl)methanone (T-4)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.00 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.31-1.38 (2H, m), 1.47-1.55 (2H, m), 1.71-1.83 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.05 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.27 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz)

## [0094] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-((3-ethylpentyl)oxy)phenyl)methanone (T-5)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88-0.92 (9H, m), 1.31-1.49 (7H, m), 1.72-1.81 (4H, m), 2.91 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 4.07 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.94 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.18 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.27 (1H, td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 7.6, 1.2$  Hz), 7.83 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz)

## [0095] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-(2-cyclopentylethoxy)phenyl)methanone (T-6)

)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.14–2.05 (15H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.27 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.8 Hz)

[0096] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-(2-cyclohexylethoxy)phenyl)methanone (T-7)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.85–1.79 (20H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 4.08 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.94 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.25–7.29 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.4 Hz)

[0097] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-(2-(dimethylamino)ethoxy)phenyl)methanone (T-8)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.75 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.37 (6H, s), 2.78 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.4 Hz), 4.16 (2H, t, J = 5.6 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.34 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.6 Hz)

[0098] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-(2-(diethylamino)ethoxy)phenyl)methanone (T-9)

既報に従い合成した

[0099] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-10)

既報に従い合成した

[0100] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodophenyl)methanone (T-11)

既報に従い合成した

[0101] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone (T-12)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (2H, sext,

J = 7.4 Hz), 1.79 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.93 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.86 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.23 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (1H, td, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 12.1 (1H, s)

[0102] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(3-hydroxyphenyl)methanone (T-13)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.89 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.34 (2H, sext, J = 7.0 Hz), 1.75 (2H, quint, J = 7.0 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.0 Hz), 7.07-7.12 (1H, m), 7.19 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.32-7.36 (3H, m), 7.38 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.47 (1H, d, J = 7.9 Hz)

[0103] (2-Ethylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanone (T-14)

既報に従い合成した

[0104] (2-Ethylbenzofuran-3-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone (T-15)

既報に従い合成した

[0105] (2-Ethylbenzofuran-3-yl)(3-hydroxyphenyl)methanone (T-16)

既報に従い合成した

[0106] (2-(Cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanone (T-17)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86-1.27 (5H, m), 1.62-1.67 (5H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.83 (2H, d, J = 7.6 Hz), 5.98 (1H, s), 6.90 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.17 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.27 (1H, td, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.23 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 7.7, 1.2 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz)

[0107] (2-(Cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone (T-18)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.87-1.28 (5H, m), 1.63-1.69 (5H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.83 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.85 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz)

z), 7.08 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.22 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.8, 1.2 Hz), 7.52 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 12.1 (s, 1H)

[0108] (2-(Cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(3-hydroxyphenyl)methanone (T-19)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88–1.28 (5H, m), 1.64–1.67 (5H, m), 1.80–1.89 (1H, m), 2.82 (2H, d, J = 7.2 Hz), 5.5 (1H, s), 7.07–7.12 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.27 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.32–7.36 (4H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz)

[0109] (2-Benzylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxyphenyl)methanone (T-20)

既報に従い合成した

[0110] (2-Benzylbenzofuran-3-yl)(2-hydroxyphenyl)methanone (T-21)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.24 (2H, s), 6.80 (1H, td, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.16–7.22 (2H, m), 7.24–7.31 (5H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz)

[0111] (2-Benzylbenzofuran-3-yl)(3-hydroxyphenyl)methanone (T-22)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4.23 (2H, s), 5.36 (1H, s), 7.05 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.14 (1H, td, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.17–7.26 (5H, m), 7.27–7.35 (5H, m), 7.41 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz)

[0112] (2-Butylbenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-23)

既報に従い合成した

[0113] (2-Butyl-5-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-24)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.6 Hz), 1.76 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.21 (1H, s), 7.27 (1H, dd, J = 9.0, 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.11 (2H, s)

[0114] (2-Butyl-5-chlorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-25)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.2 Hz), 1.75 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.4 Hz), 6.18 (1H, br), 7.27 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (2H, s)

[0115] (5-Bromo-2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-26)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.6 Hz), 1.76 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.82 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.21 (1H, s, 1H), 7.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (2H, s)

[0116] (5-Bromo-2-butylbenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-27)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.90 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.34 (2H, sext, J = 7.6 Hz), 1.76 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.83 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.36 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (2H, s)

[0117] (2-(Cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-28)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.97-1.28 (5H, m), 1.61-1.70 (5H, m), 1.83-1.88 (1H, m), 2.80 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.19 (1H, s), 7.23 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.28 (1H, td, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 1.2 Hz), 8.18 (2H, s)

[0118] (5-Chloro-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-29)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.83-1.29 (5H, m), 1.62-1.70 (5H, m), 1.79-1.89 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.23 (1H, s), 7.27 (1H, dd,

J = 8.2, 2.4 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 8.2 Hz),  
8.16 (2H, s)

[0119] (2-(Cyclohexylmethyl)-5-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-30)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95-1.28 (5H, m), 1.62-1.69 (5H, m), 1.80-1.90 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.22 (1H, br), 7.02 (1H, td, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.7, 2.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.15 (2H, s)

[0120] (2-(Cyclohexylmethyl)-5-fluorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-31)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90-1.33 (5H, m), 1.60-1.67 (5H, m), 1.82-1.98 (1H, m), 2.81 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.24 (1H, br), 7.07 (1H, td, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.031 (1H, dd, J = 9.2, 2.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.94 (2H, s)

[0121] (5-Bromo-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-32)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92-1.28 (5H, m), 1.61-1.70 (5H, m), 1.79-1.90 (1H, m), 2.75 (2H, d, J = 7.6 Hz), 6.23 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 8.9, 2.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.16 (2H, s)

[0122] (5-Bromo-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-33)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86-1.27 (5H, m), 1.61-1.69 (5H, m), 1.80-1.87 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.2 Hz), 6.37 (1H, br), 7.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 2.0 Hz), 7.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (s, 2H)

[0123] (2-(Cyclohexylmethyl)-5-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-34)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–1.28 (5H, m), 1.61–1.68 (5H, m), 1.81–1.90 (1H, m), 2.39 (3H, s), 2.76 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 6.19 (1H, s), 7.11 (1H, dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz), 8.19 (2H, s)

[0124] (2-(Cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-36)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97–1.28 (5H, m), 1.59–1.68 (5H, m), 1.77–1.84 (1H, m), 2.81 (2H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.20 (1H, s), 7.25 (1H, td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.31 (1H, td,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.30 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.6$  Hz), 7.93 (2H, s)

[0125] (5-Chloro-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-37)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86–1.30 (5H, m), 1.61–1.69 (5H, m), 1.80–1.89 (1H, m), 2.76 (2H, d,  $J = 6.8$  Hz), 6.39 (1H, s), 7.26 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 (2H, s)

[0126] (2-Butyl-6-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-38)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.35 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.30 (1H, br), 7.22 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.50 (1H, s), 8.15 (2H, s)

[0127] (2-Butyl-6-chlorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-39)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.38 (1H, br), 7.22 (1H, dd,  $J = 8.2, 2.0$  Hz), 7.31 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.95 (2H, s)



[0128] (6-Chloro-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-40)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.88–1.28 (5H, m), 1.62–1.70 (5H, m), 1.83–1.88 (1H, m), 2.77 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 6.20 (1H, s), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 8.15 (2H, s)

[0129] (6-Chloro-2-(cyclohexylmethyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-41)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92–1.30 (5H, m), 1.54–1.72 (5H, m), 1.76–1.90 (1H, m), 2.76 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 6.40 (1H, br), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.95 (2H, s)

[0130] (2-Butyl-5-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-42)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.77 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.21 (1H, s), 7.02 (1H, td,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.13 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 8.16 (2H, s)

[0131] (2-Butyl-5-fluorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-43)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.37 (1H, s), 7.02 (1H, td,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.8$  Hz), 7.96 (2H, s)

[0132] (4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl)(2-octylbenzofuran-3-yl)methanone (T-44)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.16–1.34 (10H, m), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.34 (1H, br), 7.23 (1H, td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 7.31 (1H, td,  $J = 7.8, 1.2$  Hz),

7.39 (1H, d, J = 7.8 Hz) 7.49 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.18 (s, 2H)

[0133] (4-Hydroxy-3,5-diodophenyl)(2-octylbenzofuran-3-yl)methanone (T-45)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.16–1.34 (10H, m), 1.77 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.29 (1H, brs), 7.22 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.31 (1H, td, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.2 Hz) 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.98 (s, 2H)

[0134] (4-Hydroxy-3,5-diodophenyl)(2-isopentylbenzofuran-3-yl)methanone (T-46)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.59 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 1.69 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.19 (1H, br), 7.24 (1H, t, J = 7.2, Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.18 (2H, s)

[0135] (3,5-Dibromo-4-hydroxyphenyl)(2-isopentylbenzofuran-3-yl)methanone (T-47)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.59 (1H, sept, J = 6.8 Hz), 1.69 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.89 (2H, t, J = 6.8 Hz), 6.37 (1H, br), 7.23 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.98 (2H, s)

[0136] (2-(3,3-Dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-50)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (9H, s), 1.67–1.76 (2H, m), 2.82–2.87 (2H, m), 6.18 (1H, br), 7.24 (1H, td, J = 7.2, 1,2 Hz), 7.30 (1H, td, J = 7.2, 1,2 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 7.2, 1.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 7.2 Hz), 8.18 (2H, s)

[0137] (2-(2,2-Dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-52)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.92 (6H, s), 1.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.20 (1H, br), 2.91

(2H, s), 7.19–7.25 (2H, m) 7.30 (1H, td, J= 7.8, 1.2 Hz), 7.51 (1H, d, J= 7.8 Hz), 8.18 (2H, s)

[0138] (2-(2,2-Dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-53)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.88 (3H, t, J = 7.2 Hz), 0.95 (6H, s), 1.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.91 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.22 (1H, br), 7.19–7.26 (2H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.4, 1.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.98 (2H, s)

[0139] (6-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-54)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.91 (9H, s), 1.53–1.73 (2H, m), 2.75–2.84 (2H, m), 6.18 (1H, br), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.15 (2H, s)

[0140] (6-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-55)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (9H, s), 1.65–1.70 (2H, m), 2.80–2.85 (2H, m), 6.33 (1H, br), 7.22 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 7.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.96 (2H, s)

[0141] (2-Butyl-7-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-56)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, sext, J = 7.2 Hz), 1.80 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.0 Hz), 6.20 (1H, br), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.32 (2H, m), 8.16 (2H, s)

[0142] (2-Butyl-7-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-57)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.38 (2H, sext, J = 7.2 Hz), 1.80 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6

.24 (1H, br), 7.17 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.30–7.32 (2H, m), 7.96 (2H, s)

[0143] (2-Butyl-4-chlorobenzofuran-3-yl)(3,5-diiodo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-58)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.72 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.74 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.36 (1H, brs), 7.27–7.21 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 7.99 (2H, s)

[0144] (2-Butyl-4-chlorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-59)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.33 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.72 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.22 (1H, brs), 7.28–7.20 (2H, m), 7.43 (1H, dd, J = 8.8, 1.2 Hz), 8.20 (2H, s)

[0145] (7-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-60)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (9H, s), 1.69–1.73 (2H, m), 2.84–2.89 (2H, m), 6.20 (1H, br), 7.17 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (2H, s)

[0146] (7-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-61)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (9H, s), 1.70–1.75 (2H, m), 2.80–2.84 (2H, m), 6.20 (1H, br), 7.14 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.94 (2H, s)

[0147] (4-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-62)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (9H, s), 1.63–1.67 (2H, m), 2.65–2.70 (2H, m), 6.25 (1H, br), 7.21–7.27 (2H, m), 7.42 (1H, dd, J = 7.6 Hz,

2.0 Hz), 8.20 (2H, s)

[0148] (4-Chloro-2-(3,3-dimethylbutyl)benzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-63)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89 (9H, s), 1.62–1.66 (2H, m), 2.66–2.73 (2H, m), 6.25 (1H, br), 7.20–7.28 (2H, m), 7.45 (1H, dd,  $J = 7.6$  Hz, 2.0 Hz), 7.92 (2H, s)

[0149] (4-Hydroxy-3,5-diiodophenyl)(2-(2-methoxyethyl)benzofuran-3-yl)methanone (T-64)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 3.23 (3H, s), 3.77 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 6.20 (1H, br), 7.23–7.26 (1H, m), 7.32 (1H, td,  $J = 8.0, 1.2$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.00 (2H, s)

[0150] (2-Ethyl-6-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-65)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.32 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.82 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 6.25 (1H, br), 6.99 (1H, td,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.8, 4.8$  Hz, 1H), 8.14 (2H, s)

[0151] (2-Ethyl-6-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-66)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 2.83 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 6.46 (1H, br), 6.99 (1H, td,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.19 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz), 7.35 (dd,  $J = 8.4, 4.8$  Hz, 1H), 7.94 (s, 2H)

[0152] (2-Butyl-6-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-67)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.35 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.26 (1H, br), 7.01 (1H, td,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4$  Hz), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.8, 4.8$  Hz), 8.16 (2H, s)

[0153] (2-Butyl-6-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methano

ne (T-68)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.35 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.26 (1H, br), 7.01 (1H, td,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.21 (1H, dd,  $J = 9.2, 2.4$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 9.2, 4.8$  Hz), 7.96 (2H, s)

[0154] (2-Butyl-6-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-70)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (4H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.47 (3H, s), 2.86 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.20 (1H, s), 7.05 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.6$  Hz), 7.23–7.27 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 0.6$  Hz), 8.18 (2H, s)

[0155] (6-Bromo-2-butylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-72)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.84 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.23 (1H, br), 7.28 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.36 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.66 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.15 (2H, s)

[0156] (2-Butyl-4-fluorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-73)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.22 (1H, s), 6.93 (1H, ddd,  $J = 10.0, 8.0, 0.9$  Hz), 7.26 (1H, td,  $J = 8.0, 5.0$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.9$  Hz), 7.99 (2H, s)

[0157] (2-Butyl-4-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diodophenyl)methanone (T-74)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.22 (1H, s), 6.93 (1H, ddd,  $J = 9.8, 8.0, 0.8$  Hz), 7.26 (1H, td,  $J = 8.0, 5.0$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 0.9$  Hz), 7.99 (2H, s)

0, 5.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J= 8.0, 0.8 Hz), 8.20 (1H, s)

[0158] (2-Butyl-7-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-75)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.80 (2H, quint, J = 7.3 Hz), 2.90 (2H, t, J= 7.6 Hz), 6.38 (1H, br), 7.05 (1H, ddd, J= 10.4, 5.8, 3.3 Hz), 7.15–7.19 (2H, m), 7.97 (2H, s)

[0159] (2-Butyl-7-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-76)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.38 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.80 (2H, quint, J = 7.3 Hz), 2.88 (2H, t, J= 7.6 Hz), 6.22 (1H, s), 7.05 (1H, ddd, J= 10.4, 5.8, 3.3 Hz), 7.11–7.21 (2H, m), 8.17 (2H, s)

[0160] (2-Butyl-7-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-77)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.78 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.55 (3H, s), 2.89 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.19 (1H, s), 7.06–7.16 (2H, m), 7.18–7.23 (1H, m), 8.18 (2H, s)

[0161] (2-Butyl-6,7-difluorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-78)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.36 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.79 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.85 (2H, t, J= 7.4 Hz), 6.53 (1H, br), 7.05–7.16, 2H, m), 7.95 (2H, s)

[0162] (2-Butyl-6,7-difluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-79)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.36 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.79 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.84 (2H, t, J= 7.4 Hz), 6

.25 (1H, br), 6.98–7.17 (2H, m), 8.15 (2H, s)

[0163] (2-Butyl-7-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-80)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.39 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.55 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.32 (1H, s), 7.09–7.19 (3H, m), 7.98 (2H, s)

[0164] (2-Butyl-7-chloro-5-fluorobenzofuran-3-yl)(3,5-dibromo-4-hydroxyphenyl)methanone (T-81)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.3$  Hz), 2.86 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 6.45 (1H, br), 7.05 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 7.94 (2H, s)

[0165] (2-Butyl-7-chloro-5-fluorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-82)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.85 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 6.27 (1H, br), 7.06–7.10 (2H, m), 8.14 (2H, s)

[0166] (2-Butyl-5-(methylthio)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-83)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.74 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 7.64–7.68 (2H, m), 7.73 (1H, s), 7.97 (2H, s)

[0167] (2-Butyl-5-(methylthio)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-84)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.46 (3H, s), 2.85 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.20 (1H, s), 7.28 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.19 (2H, s)



[0168] (2-Butyl-5-(methylsulfinyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-85)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.36 (2H, sext  $J = 7.3$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.3$  Hz), 2.75 (3H, s), 2.90 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 7.64–7.75 (3H, m), 7.95 (2H, s)

[0169] (2-Butyl-5-(methylsulfinyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-86)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.38 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.74 (3H, s), 2.89 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.36 (1H, s), 7.64–7.73 (3H, m), 8.18 (2H, s)

[0170] (2-Butyl-5-(methylsulfonyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-dibromophenyl)methanone (T-87)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.3$  Hz), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.3$  Hz), 2.89 (2H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.06 (3H, s), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 7.93 (dd,  $J = 8.6, 1.5$  Hz), 7.97 (2H, s), 8.09 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz)

[0171] (2-Butyl-5-(methylsulfonyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-88)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.6$  Hz), 1.38 (2H, sext,  $J = 7.6$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.6$  Hz), 2.90 (2H, t,  $J = 7.6$  Hz), 3.08 (3H, s), 6.27 (1H, s), 7.66 (1H, dd,  $J = 8.6, 0.5$  Hz), 7.93 (1H, dd,  $J = 8.6, 1.9$  Hz), 8.06–8.16 (1H, m), 8.18 (2H, s)

[0172] (2-Butyl-6-(methylthio)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-89)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.29–1.43 (2H, m), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.54 (3H, s), 2.82–2.89 (2H, m), 6.19 (1H, s), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.17 (2H, s)

[0173] (2-Butyl-6-(methylsulfinyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-90)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.22–1.44 (2H, m), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.77 (3H, s), 2.85–2.92 (2H, m), 7.44 (1H, dd,  $J = 8.2, 1.5$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz), 8.17 (2H, s)

[0174] (2-Butyl-6-(methylsulfonyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-91)

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.38 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.80 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.87–2.99 (2H, m), 3.11 (3H, s), 7.62 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 8.3, 1.6$  Hz), 8.12 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.16 (2H, s)

[0175] (2-Butyl-6,7,8,9-tetrahydronaphtho[1,2-b]furan-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-92)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.38 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 1.81–1.95 (4H, m), 2.72–2.91 (4H, m), 2.98 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 6.16 (1H, s), 6.95 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.07 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.18 (2H, s)

[0176] (2-Butyl-6-methoxybenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-93)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.4$  Hz), 1.75 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.4$  Hz), 3.86 (3H, s), 6.86 (1H, dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz), 7.02 (1H, d,  $J = 2.3$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.17 (2H, s)

[0177] (2-Butyl-6-hydroxybenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-94)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, acetone- $d_6$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 1.30–1.41 (2H, m), 1.75 (2H, quint,  $J = 7.4$  Hz), 2.09 (1H, s), 2.77–2.86 (2H, m)

), 6.84 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (2H, s)

[0178] (2-Butyl-6-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-iodophenyl)methanone (T-95)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.3 Hz), 1.70-1.82 (2H, quint, J = 7.3 Hz), 2.86 (2H, t, J = 7.3 Hz), 6.02 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz)

[0179] (2-Butyl-5-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-96)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.91 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.35 (2H, sext, J = 7.5 Hz), 1.75 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.39 (3H, s), 2.81 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.18 (1H, br), 7.11 (1H, dd, J = 8.0, 1.5 Hz), 7.23 (1H, s), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (2H, s)

[0180] (2-Butyl-6-(trifluoromethyl)benzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-97)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.93 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.39 (2H, sext, J = 7.6 Hz), 1.78 (2H, quint, J = 7.6 Hz), 2.89 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.22 (1H, br), 7.51-7.52 (2H, m), 7.77 (1H, s), 8.16 (2H, s)

[0181] (2-Butyl-7,8-dihydro-6H-indeno[4,5-b]furan-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-98)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.38 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.77 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.03 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.16 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.23 (1H, s), 7.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.19 (2H, s)

[0182] (2-Butyl-6-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3-(methylsulfonyl)phenyl)methanone (T-99)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.89 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.34 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.75 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.15 (3H, s), 7.14–7.26 (3H, m), 7.50 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.20 (1H, s), 9.52 (1H, s)

[0183] (2-Butyl-6,7-dimethylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-100)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.39 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.78 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.38 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.90 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.26 (1H, br), 7.03 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.07 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.19 (2H, s)

[0184] (2-Butyl-4,7-dimethylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-101)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.93 (3H, t, J = 7.4 Hz), 1.30 (2H, sext, J = 7.4 Hz), 1.71 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 2.17 (3H, s), 2.51 (3H, s), 2.65 (2H, t, J = 7.4 Hz), 6.29 (1H, br), 6.92 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.02 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.24 (2H, s)

[0185] (2-Butyl-4,6-dimethylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-102)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.86 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.28 (2H, sext, J = 7.2 Hz), 1.68 (2H, quint, J = 7.2 Hz), 2.17 (3H, s), 2.43 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 7.2 Hz), 6.21 (1H, s), 6.86 (1H, s), 7.14 (1H, s), 8.24 (2H, s)

[0186] (7-Bromo-2-butyl-5-methylbenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)methanone (T-103)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.92 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.36 (2H, sext, J = 7.5 Hz), 1.77 (2H, quint, J = 7.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 7.5 Hz), 6.19 (1H, br), 7.18 (1H, s), 7.30 (1H, s), 8.17 (2H, s)

[0187] (2-Butyl-5-chloro-7-iodobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiodophenyl)m

ethanone (T-104)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.22 (1H, br), 7.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.14 (s, 2H)

[0188] (2-Butyl-5-iodobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiiodophenyl)methanone (T-105)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.91 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.34 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.73 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.81 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.21 (1H, br), 7.25-7.27 (1H, m), 7.59 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.16 (2H, s)

[0189] (5-Bromo-2-butyl-7-chlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiiodophenyl)methanone (T-106)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.78 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.23 (1H, br), 7.46 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.15 (2H, s)

[0190] (2-Butyl-6,7-dichlorobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiiodophenyl)methanone (T-107)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.37 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.79 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.87 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.23 (1H, br), 7.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.15 (2H, s)

[0191] (2-Butyl-5,7-diiiodobenzofuran-3-yl)(4-hydroxy-3,5-diiiodophenyl)methanone (T-108)  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.90 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.36 (2H, sext,  $J = 7.2$  Hz), 1.76 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 6.23 (1H, br), 7.80 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.15 (2H, s)

## [0192] 2. ヒト膵臓がん由来細胞株PANC-1に対するin vitro阻害活性の評価

PANC-1に対するin vitroにおけるT-化合物の阻害活性を栄養豊富な培地 (DMEM) と栄養欠乏培地 (NDM) と比較しながら試験することにより評価した。

具体的には、以下のようにして試験した。

PANC-1 (RBRC-RCB2095) ヒト膵臓がん細胞株は、理研BRC細胞バンクから購入し、10%FBSを補充した標準的なDMEMで維持し、5%CO<sub>2</sub>と95%空気の加湿雰囲気下で37°Cで保存した。ヒト膵臓がん細胞を96ウェルプレート (1.5×10<sup>4</sup>/ウェル) に播種し、新鮮なDMEMを用いて、5% CO<sub>2</sub>および95%空気の下、37°Cで24時間培養した。細胞をPBSで2回洗浄した後、培地を栄養豊富な培地 (DMEM) と栄養欠乏培地 (NDM) のそれぞれで連続的に希釈した試験用培地に変更し、各試験プレートにコントロールとブランクを入れた。NDMの組成は以下の通りであった。0.1 mg L<sup>-1</sup> Fe (NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> (9 H<sub>2</sub>O)、265 mg L<sup>-1</sup> CaCl<sub>2</sub> (2 H<sub>2</sub>O)、400 mg L<sup>-1</sup> KCl、200 mg L<sup>-1</sup> MgSO<sub>4</sub> (7 H<sub>2</sub>O)、6400 mg L<sup>-1</sup> NaCl、700 mg L<sup>-1</sup> NaHCO<sub>3</sub>、125 mg L<sup>-1</sup> NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、15 mg L<sup>-1</sup>フェノールレッド、25 mM L<sup>-1</sup> HEPES緩衝液 (pH 7.4)、MEMビタミン液 (Life Technologies, Inc)、最終的なpHは10%のNaHCO<sub>3</sub>水溶液で7.4に調整した。DMEMおよびNDM中で各試験化合物と24時間インキュベートした後、PBSで2回洗浄し、10% WST-8細胞計数キット溶液を含む100 μLのDMEMに交換した。3時間インキュベートした後、EnSpireマルチモードプレートリーダー (PerkinElmer, Inc., Waltham, MA, USA) で450nmの吸光度を測定した。細胞生存率は、3つのウェルの平均値から以下の式を用いて算出した。

$$[0193] \text{Cellviability}(\%) = [\text{Abs}_{(\text{test sample})} - \text{Abs}_{(\text{blank})} / \text{Abs}_{(\text{control})} - \text{Abs}_{(\text{blank})}] \times 100$$

## [0194] &lt;結果&gt;

がん細胞は低栄養・低酸素といった極限状態におかれると、エネルギー代謝を変えることで生存する特有の耐性機構を示す。特に、PANC-1のようなヒト膵臓がん細胞は、このような耐性を獲得しており、低栄養・低酸素といった厳しい環境下においても長期間の生存が可能となっている。したがって、がん細胞の栄養飢餓耐性を解除する化合物 (antiausterity agent) は、新た

な抗がん剤探索の標的となる。

上記のとおり、T-化合物を合成し、PANC-1に対する *in vitro* 阻害活性を評価した。

T-化合物は、膵臓がん由来細胞に対する細胞傷害性活性を示した（表1）。中でも、化合物T-38は栄養飢餓選択的50%細胞阻害濃度（PC<sub>50</sub>）値が5 nMと特に強力な阻害活性を示した。また、化合物T-39はPC<sub>50</sub>値が<10nM、化合物T-53はPC<sub>50</sub>値が13 nM、化合物T-67はPC<sub>50</sub>値が25 nM、化合物T-79はPC<sub>50</sub>値が0.7 nM、化合物T-81はPC<sub>50</sub>値が2.0 nM、化合物T-82はPC<sub>50</sub>値が1.5 nMであり、強力な阻害活性を示した。

[0195]

[表1]

表 1

Comp.Name	PC50	Comp.Name	PC50
T-1	13000nM	T-52	16nM
T-2	6600nM	T-53	<b>13nM</b>
T-3	3400nM	T-54	n.d.
T-4	4300nM	T-55	n.d.
T-5	17000nM	T-56	n.d.
T-6	13000nM	T-57	n.d.
T-7	27000nM	T-58	n.d.
T-8	9700nM	T-59	n.d.
T-9	6500nM	T-60	n.d.
T-10	3nM	T-61	n.d.
T-11	55nM	T-62	n.d.
T-12	13000nM	T-63	n.d.
T-13	630nM	T-64	n.d.
T-14	12000nM	T-65	300nM
T-15	46000nM	T-66	1500nM
T-16	4700nM	T-67	<b>25nM</b>
T-17	1400nM	T-68	300nM
T-18	2200nM	T-70	87nM
T-19	2500nM	T-72	25nM
T-20	4000nM	T-73	300nM
T-21	9500nM	T-74	30nM
T-22	3500nM	T-75	60nM
T-23	103nM	T-76	50nM
T-24	522nM	T-77	10nM
T-25	143nM	T-78	20nM
T-26	263nM	T-79	<b>0.7nM</b>
T-27	527nM	T-80	130nM
T-28	64nM	T-81	2nM
T-29	65nM	T-82	1.5nM
T-30	46nM	T-83	600nM
T-31	137nM	T-84	20nM
T-32	50nM	T-85	900nM
T-33	74nM	T-86	80nM
T-34	62nM	T-87	200nM
T-36	83nM	T-88	28nM
T-37	51nM	T-89	200nM
T-38	<b>5nM</b>	T-90	500nM
T-39	<b>&lt;10nM</b>	T-91	200nM
T-40	68nM	T-92	400nM
T-41	28nM	T-93	560nM
T-42	18nM	T-94	7600nM
T-43	36nM	T-95	1182nM
T-44	87nM	T-96	1137nM
T-45	33nM	T-97	363nM
T-46	51nM	T-98	1065nM
T-47	26nM	T-99	6641nM
T-50	10nM	T-100	313nM
		T-101	290nM
		T-102	915nM
		T-103	713nM
		T-104	120nM
		T-105	n.d.
		T-106	n.d.
		T-107	n.d.
		T-108	n.d.

n.d. = no data

[0196] 3. 栄養欠乏培地 (NDM) 培養下のPANC-1に対する阻害活性の評価

上記試験におけるコントロール、およびT-38処置 (1 μM) の細胞を光学顕



顕微鏡で観察した。また、コントロール、およびT-38処置 (0.1  $\mu$ M, 1  $\mu$ M) の細胞を、Acridine orange (AO) 染色、Ethidium bromide (EB)染色し、蛍光顕微鏡で観察した。

[0197] <結果>

栄養飢餓状態におけるこれらT-化合物のin vitro阻害活性を、NDM培養下のPANC-1の形質から確認した結果を図1 A、図1 Bに示す。すなわち、T-38処置細胞では、細胞形状が崩れ、死細胞を染色するAcridine orange (AO)、Ethidium bromide (EB)による染色が増加した。すなわち、T-化合物である化合物T-38は、NDM培養下のPANC-1に対して強力な阻害活性を示した。T-化合物は、anti-austerity agentとして有用であることが示された。

[0198] 4. 栄養豊富培地 (DMEM) 培養下のPANC-1に対する転移阻害活性の評価

PANC-1細胞懸濁液70  $\mu$ l (3 $\times$ 10<sup>5</sup>cells/mL) を35mm  $\mu$ -dishのCulture-Insert 2 Wellの各ウェルに播種し、37 $^{\circ}$ C、5% CO<sub>2</sub>で24時間以上インキュベートして細胞を接着させた。その後、Culture-Insert 2ウェルを滅菌したピンセットで静かに取り除き、細胞層をPBSで洗浄した。 $\mu$ -DishにDMEM単独 (コントロール) または試験化合物 (T-38) を含むDMEMをそれぞれ2mL入れ、CO<sub>2</sub>インキュベーター内に設置したCytoSMARTデバイスに載せた。画像は15分ごとに自動的に撮影された。各画像の開創面積はImageJソフトウェアを用いて算出し、データはGraphPad Prism 7を用いて処理した。

[0199] <結果>

DMEM培養下のPANC-1に対する転移阻害活性を評価してT-化合物のがん細胞転移能に対する活性を確認した結果を図2 A、図2 Bに示す。

コントロールでは、細胞が大幅に移動したのに対し、T-38処置細胞では、濃度依存的に移動が抑制された。すなわち、T-化合物である化合物T-38は、DMEM培養下のPANC-1に対して強力な転移阻害活性を示した。T-化合物は、転移能を有することが示された。

[0200] 5. ノードマウスにおけるMIA PaCa-2腫瘍の増殖に対するT-38の効果

in vitro検討において強力な阻害活性を示したT-38の抗腫瘍効果について

、in vivo抗腫瘍効果を検討した。5週齢の雄BALB/cヌードマウス (CAnN, Cg-Fixbk<nu>/CrlCrLJ 5Wオス) を1週間、動物舎で馴化させた。MIA PaCa-2腫瘍細胞 (10,000,000 細胞/200 mL PBS) を全マウスの左右の脇腹に皮下注射して移植した。腫瘍細胞接種後4日目に、マウス (n=8/群) を (i) 対照群、(ii) 低用量T-38投与群(T-38(L)) (10mg / kg /日; 低用量; 週5回)、(iii) 高用量T-38投与群(T-38(H)) 30mg / kg /日; 高用量; 5回/週)、(iv) Gemcitabine (GEM) 投与群 (150mg / kg /週; 1回/週)、(v) T-38とGemcitabineの併用投与群(T-38(H)+GEM)[Gemcitabine150mg / kg /週; 1回/週+ T-化合物、30mg / kg /日, 5 times/week]の5群に無作為に分けた。

[0201] T-化合物またはGemcitabine(処理群)またはPBS(対照群)をマウスの腹腔内に注射した。すべてのマウスは、固形食物と水を自由に摂取できる状態とした。体重と腫瘍の大きさを週に2回、以下の計算式を用いて測定した。また、実験開始31日目に腫瘍を摘出して写真を撮影し、重量を測定した。

[0202] 推定腫瘍体積 (週2回の測定) =  $(\pi \times \text{長さ} \times \text{幅}^2) / 6$

[0203] <結果>

T-38を投与した群では、顕著な腫瘍サイズおよび重量の抑制効果が示された (図3)。効果は濃度依存的であった。GemcitabineおよびT-38を投与した群でも、顕著な腫瘍サイズおよび重量の抑制効果が示された。実験開始31日目に摘出した腫瘍の写真を図4に示す。これらの結果から、T-化合物単独、およびT-38およびGemcitabineの多剤併用において、抗がん活性を有することが示された。特に、T-38およびGemcitabineの多剤併用投与の場合、それぞれの化合物を単独で投与するよりも、より優れた効果が認められた。一方、T-38の投与は、マウス体重の増加に影響せず、生育への副作用は認められなかった。

[0204] 6. ヌードマウスにおけるMIA PaCa-2腫瘍の増殖に対するT-79の効果

T-化合物をT-79とし、併用するGemcitabineを60mg / kg /週; 1回/週とした以外は、上記実施例5. と同様にして試験した。

[0205] <結果>

T-79においても、顕著な腫瘍サイズおよび重量の抑制効果が示された（図5～6）。効果は濃度依存的であった。GemcitabineおよびT-79を投与した群でも、顕著な腫瘍サイズおよび重量の抑制効果が示された。さらに、T-化合物単独、およびT-79およびGemcitabineの多剤併用において、抗がん活性を有することが示された。特に、T-79は、T-38より低用量のGemcitabineの多剤併用投与でも、それぞれの化合物を単独で投与するより、より優れた効果が認められた。また、T-79は、マウス体重増加に影響せず、生育への副作用は認められなかった。

[0206] 7. C57BL/6マウスにおけるKPCY腫瘍の増殖に対するT-化合物の効果

T-38の抗腫瘍効果について、C57BL/6マウスにおけるKPCY腫瘍の増殖に対するin vivo抗腫瘍効果を検討した。免疫機能が正常なC57BL/6マウスと、マウス由来のKPCY細胞株を用いた、T-38 (30mg/kg) とGEM (60mg/kg) のそれぞれ単独投与群 (5匹/群) の試験を、上記実施例5. と同様の方法で行った。移植に用いた細胞数は1,000,000個/200 $\mu$ L PBSとした。上記MIA PaCa-2細胞で用いた10,000,000個との細胞数の違いは、これらの細胞株の増殖率の違いによるものである。実験開始29日目に腫瘍を摘出し、写真を撮影して重量を測定した。

[0207] <結果>

T-38を投与した群では、顕著な腫瘍サイズおよび重量の抑制効果が示された（図7）。実験開始29日目に摘出した腫瘍の写真を図8に示す。これらの結果から、T-化合物において、抗がん活性を有することが示された。一方、T-38は、マウス体重増加に影響せず、生育への副作用は認められなかった。

[0208] 8. T-化合物の機能の検討

T-化合物の機能をさらに検討した。0.5 mMフェニルメチルスルホニルフルオリド (PMSF) (pH 7.4)、cOmplete (商標) プロテアーゼ阻害剤カクテル (Roche、マンハイム、ドイツ) を含むRIPAバッファー (和光純薬、大阪、日本) を使用して、細胞から抽出したタンパク質サンプルを、2x Laemmlisサンプルバッファー (Bio-Rad、Hercules、カリフォルニア、米国) 中、100°Cで5

分間加熱した。等量のタンパク質を8~15%のアクリルアミドゲル上でSDS-ポリアクリルアミドゲル電気泳動にかけた。続いて、ゲルをImmobilon-P転写ポリフッ化ビニリデン膜 (Millipore Corp, Bedford, MA, USA) に転写した。メンブレンを直ちにブロッキングバッファー [10mM Tris, 100mM NaCl, 0.1% Tween 20, pH7.5を含むTBS-Tween (TBS-T) バッファー中に5%脱脂粉乳を含む] に室温で1時間浸し、次にTBS-Tバッファーで30分洗浄した後、市販の適切な特異的二次抗体と4°Cで一晩インキュベートした。その後、TBS-Tバッファーで30分洗浄した後、二次抗体 (DakoCytomation, Glostrup, Denmark) と室温で1時間インキュベートし、さらにTBS-Tバッファーで40分洗浄した後、ImageQuant LAS 4000を用いて強化化学発光溶液 (Bio-Rad, Hercules, CA, USA) でバンドを検出した。

[0209] <結果>

T-38処置細胞では、栄養飢餓条件下で、濃度依存的にpAkt、pmTOR、pAMPK、pULK、SOX-2、c-MYC、OCT-4の減少が認められた (図9~11)。

すなわち、T-化合物は、栄養飢餓条件下で、Akt/mTOR活性化、およびAMPK/ULK1 pathwayを阻害した。

[0210] セリン/スレオニンキナーゼAkt (プロテインキナーゼBとも呼ばれる) は、細胞シグナル伝達における中心的役割を果たし、これらのシグナル伝達の異常はがんおよび糖尿病から神経変性に至る広範囲の疾患に影響を及ぼす。

また、mTORは、PI3K関連プロテインキナーゼ (PIKK) ファミリーのメンバーで、増殖因子経路のシグナルを伝播する機能を持ち、それによって細胞の成長、増殖、および生存をサポートする。さまざまながんにおいて、上方制御されているmTORシグナル伝達が検出されている。mTORは、2種類のタンパク質複合体mTORC1およびmTORC2のコア触媒ユニットで、mTORC1複合体は、ラパマイシン感受性で、mTOR、Raptor、およびmLST8から構成される。mTORC1は、細胞の成長および増殖を制御する。翻訳、リボソーム生合成、オートファジー、グルコース代謝、低酸素に対する細胞反応、および転移等のさまざまな腫瘍細胞特異的なプロセスを含むその他の生物学的プロセスもmTORC1によ

って制御される。

また、ULK1のリン酸化は、オートファジーの制御の主な機構であり、セリン/スレオニンキナーゼAMPKとmTORが、ULK1をリン酸化する2つのキナーゼである。

[0211] がん細胞は一般に不規則かつ急速に増殖し、多くの場合、脆弱で無秩序に血管系が形成されるためグルコース欠乏や低酸素、その他栄養素の不足等ストレスの多い微小環境にさらされている。しかしながら、がん細胞はエネルギー代謝を調節して、低栄養・低酸素供給のような苛酷な条件に耐える固有の能力を示す。オートファジーは、その一機構と考えられる。T-化合物は、オートファジーを阻害するanti-austerity agentとして有用であることが示された。

[0212] また、T-化合物は、栄養飢餓条件下で、SOX2、c-MYC、OCT-4を阻害した。がん幹細胞は、自己複製能と、多分化能を有し、少数の細胞からでも高率にがんを形成する強い造腫瘍能を有する細胞である。がん幹細胞は、がんの治療抵抗性、再発・転移と深く結び付いているとも考えられる。SOX2、c-MYC、OCT-4はがん細胞の脱分化を促進し、幹細胞性を付与することが知られる。T-化合物は、がん細胞の脱分化を促進し、幹細胞性を付与を阻害し、がんの治療抵抗性、再発・転移の抑制に有用であることが示された。特に、本発明に用いられる化合物は、SOX2、c-MYC、OCT-4を阻害することによって、がんの治療抵抗性、すなわち、膵臓がんに対してほとんど耐性を示すことなく、優れた効果をもたらすことが示唆された。

[0213] 9. T-化合物のマウス同所性KPCY固形腫瘍移植モデルにおける抗腫瘍活性  
本発明の実験プロトコール（図12）では、まずKPCYマウス膵臓がん細胞を皮下接種し、宿主BALB/c-nuマウスで2~3週間培養した。移植日に、宿主BALB/c-nuマウスの腫瘍を摘出し、約15mgの大きさの小片に切断した。この腫瘍の小片を、外科手術によってC57Bl/6レシピエントマウスの膵臓に移植した。マウスは手術3日目にランダム化され、3日目からT-38、GEM、または2つの薬剤の組み合わせで治療された。16日目にマウスを犠牲にし、腫瘍を摘出し、

体重を測定した。

[0214] <結果>

エンドポイント試験の結果を図13に示す。グラフから、T-38単独投与では、対照群に比べ、腫瘍重量が有意に減少していることがわかる。ゲムシタビンとの併用で、腫瘍重量はさらに減少する。これらの結果から、T-38は免疫コンピテントマウスにおいて強力な抗腫瘍活性を有し、T-38とゲムシタビンの併用は、どちらか一方の薬剤単独に比べ、より効果的に腫瘍の成長を阻害することが示唆された。重要なことは、併用療法はマウスの体重を変化させないことであり、忍容性が高いことが示唆された。これらの結果は、T-化合物が膵臓がんにおけるゲムシタビン耐性を克服する可能性を持ち、併用療法ががん、特に膵臓がんの治療に新たな有効な方法を提供する可能性を示唆した。

T-38は、臨床的に使用されている抗がん剤ゲムシタビンと比較して、優れたin vivo抗腫瘍活性を有することが、T-38を免疫正常C57Bl/6マウスに投与した上記実施例の試験で実証されている。また、T-38とゲムシタビンの併用は、腫瘍重量のグラフに示されるように、強力な腫瘍増殖抑制効果を示した。重要なことは、T-38および関連するT-化合物は、免疫不全マウスと免疫能力を有するコンピテントマウスの両方で、体重を変えずに腫瘍の成長を阻害することが示されたことである。したがって、T-38および関連するT-化合物は、がんの治療に使用できる可能性のある、有望な新しいクラスの抗腫瘍剤である。

[0215] <考察>

本発明は、既存の抗がん剤とは全く異なるスクリーニングで見出したものである。すなわち、栄養の豊富な状態では毒性をほとんど示さず、栄養飢餓状態においてのみがん細胞に毒性を示す極めてユニークな化合物である複数のT-化合物が見出された。これは、まさしく抗がん剤特有の深刻な副作用を回避することができることを示している。また、T-化合物は、がんの増殖や栄養飢餓耐性等の主要機構に関する複数のキナーゼを阻害する。したがって

、膵臓がんのみならず、耐性を示す膵臓がんやがん全般に効果を奏すると考えられる。

一方、がん細胞では、栄養飢餓状態であればある程、増殖能、転移能さらには悪性度が高いことが明らかになりつつある。これは、がん幹細胞に密接に関わっていると考えられ、事実栄養飢餓状態においてはがん幹細胞の発現が著しく増大している。がん幹細胞を効果的に死滅させなければ、やがてがんの再発を招くことになり極めて深刻である。本発明は、がん微小環境、すなわち栄養飢餓状態における細胞毒性に特に焦点を当てたアプローチであり、このがん幹細胞にも効果を発揮する可能性が極めて高いことに加え、複数の作用機序によって、がん細胞を効果的に死滅させることができる画期的薬剤の提案である。さらに、本発明に用いられる化合物とともに、他の抗がん剤、特に膵臓がんの場合、Gemcitabineを多剤併用すると、単独投与に比べさらに優れた腫瘍効果を示す。

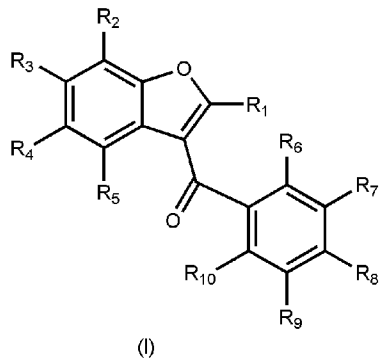
#### 産業上の利用可能性

[0216] 本発明は、がん治療用医薬組成物として用いることができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 下記式 (I) で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩を有効成分として含有する、医薬組成物：

[化1]



式中、

$R_1$  は、置換基を有してもよい炭素数 1～20 の炭化水素基を示し

、

$R_2 \sim R_5$  は、それぞれ独立に、水素、炭素数 1～4 の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2 \sim R_5$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6 \sim R_{10}$  は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数 1～20 のアルコキシ、炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$  ;  $R$  はアルキルを示す) を示し、 $R_6 \sim R_{10}$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよい。

[請求項2] 前記  $R_7$  および  $R_9$  が、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数 1～4 のアルキルスルホニルである、請求項 1 に記載の医薬組成物。

[請求項3] 前記  $R_1$  が、置換基を有してもよい炭素数 1～10 のアルキルである、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

[請求項4] 前記  $R_8$  が、ヒドロキシ、水素、炭素数 1～20 のアルコキシ、または炭素数 1～4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1～4 のアルコキシである、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。



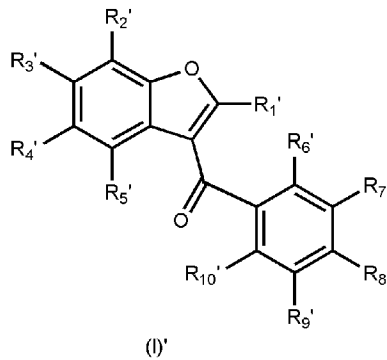
- [請求項5] 電子吸引性基が、ハロゲン、炭素数1～4のハロゲン化アルキル、炭素数1～10のカルボン酸エステル、炭素数1～4のアシル、シアノ(−CN)、ニトロ(−NO<sub>2</sub>)、炭素数1～4のアルキルチオ(−SR; Rはアルキルを示す)、炭素数1～4のアルキルスルフィニル(−SOR; Rはアルキルを示す)、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル(−SO<sub>2</sub>R; Rはアルキルを示す); またはこれらの電子吸引性基を置換基として有するアリールもしくはヘテロアリールである、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項6] 電子供与性基がヒドロキシ、炭素数1～4のアルコキシ、またはアミノである、請求項1～5のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項7] 栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させるための、請求項1～6のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項8] 抗がん用である、請求項1～7のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項9] 前記がんが、膵臓がんである、請求項8に記載の医薬組成物。
- [請求項10] 前記膵臓がんが、式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物に対して耐性を示す膵臓がんである、請求項9に記載の医薬組成物。
- [請求項11] がん幹細胞の発生抑制用、または、がん幹細胞の殺傷用である、請求項1～10のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項12] さらに、式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物を含有する、請求項1～11のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項13] 式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物と併用投与されるように用いられるための、請求項1～12のいずれか1項に記載の医薬組成物。
- [請求項14] 前記式(1)で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩以外の抗がん化合物が、代謝拮抗薬である、請求項10、12また

は 1 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

[請求項15] 前記代謝拮抗薬が、ゲムシタピンである、請求項 1 4 に記載の医薬組成物。

[請求項16] 下記式 ( I ) ' で示される化合物、またはその薬理的に許容可能な塩：

[化2]



式中、

$R_1'$  は、置換基を有してもよい炭素数 1 ~ 20 の炭化水素基を示し、

$R_2' \sim R_5'$  は、それぞれ独立に、水素、炭素数 1 ~ 4 の炭化水素基、電子供与性基または電子吸引性基を示し、 $R_2' \sim R_5'$  は、隣り合った基と結合し環を形成していてもよく、

$R_6'$  および  $R_{10}'$  は、それぞれ独立に、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、炭素数 1 ~ 20 のアルコキシ、炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ、または炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニル ( $-SO_2R$ ; R はアルキルを示す) を示し、

$R_7'$  および  $R_9'$  は、それぞれ独立に、ハロゲン、または炭素数 1 ~ 4 のアルキルスルホニルを示し、

$R_8'$  は、ヒドロキシ、水素、炭素数 1 ~ 20 のアルコキシ、または炭素数 1 ~ 4 のアルキルアミノで置換された炭素数 1 ~ 4 のアルコキシを示し、

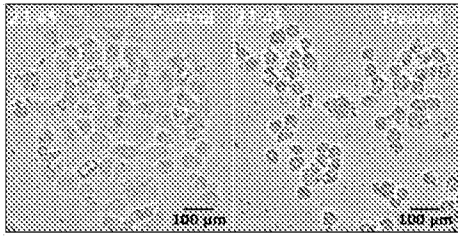
$R_1'$  が炭素数 4 のアルキルである場合、 $R_2' \sim R_5'$  の少なくとも

も1つは水素以外である。

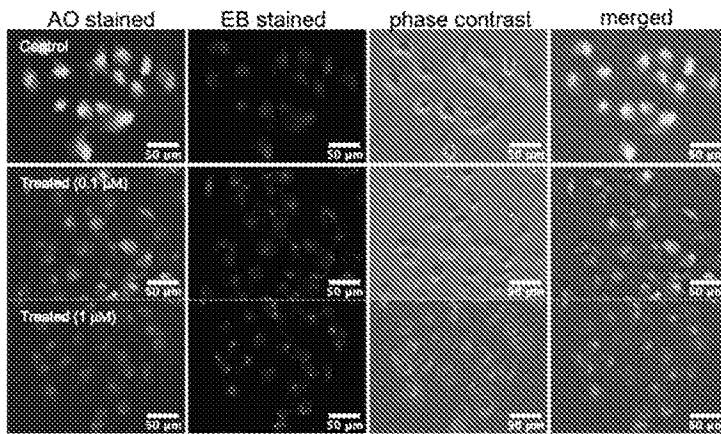
- [請求項17] 電子吸引性基が、ハロゲン、炭素数1～4のハロゲン化アルキル、炭素数1～10のカルボン酸エステル、炭素数1～4のアシル、シアノ(−CN)、ニトロ(−NO<sub>2</sub>)、炭素数1～4のアルキルチオ(−SR；Rはアルキルを示す)、炭素数1～4のアルキルスルフィニル(−SOR；Rはアルキルを示す)、もしくは炭素数1～4のアルキルスルホニル(−SO<sub>2</sub>R；Rはアルキルを示す)；またはこれらの電子吸引性基を置換基として有するアリールもしくはヘテロアリールである、請求項16に記載の化合物。
- [請求項18] 電子供与性基がヒドロキシ、炭素数1～4のアルコキシ、またはアミノである、請求項16または17に記載の化合物。
- [請求項19] 請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、栄養飢餓状態の腫瘍細胞を選択的に死滅させる抗がん剤としての使用。
- [請求項20] 請求項16～18のいずれか1項に記載の化合物、またはその薬理的に許容可能な塩の、がん幹細胞の発生を抑制させる、または、がん幹細胞を殺傷させる抗がん剤としての使用。

[図1]

A

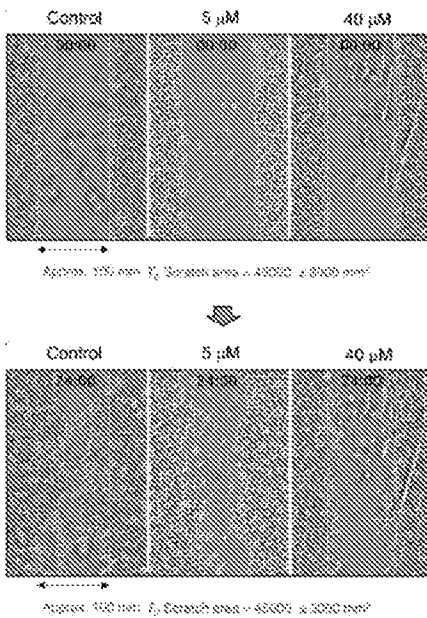


B

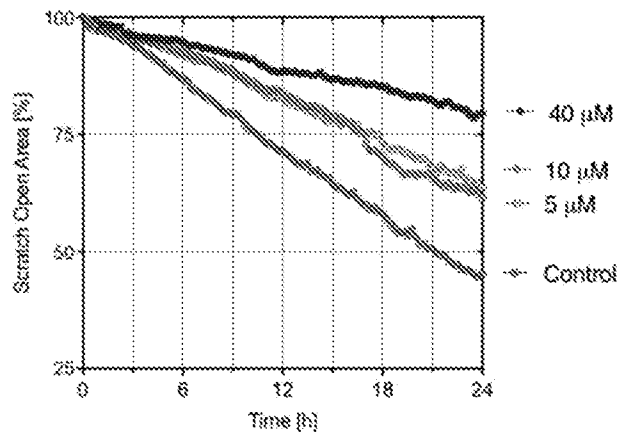


[図2]

A

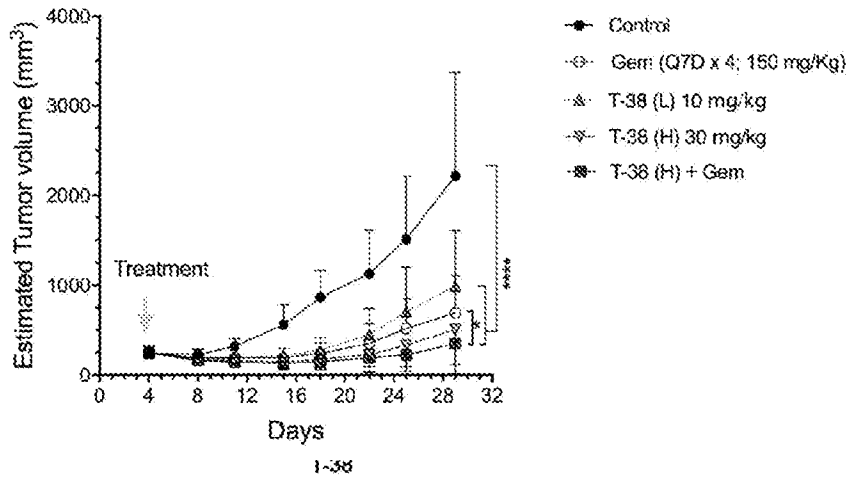


B

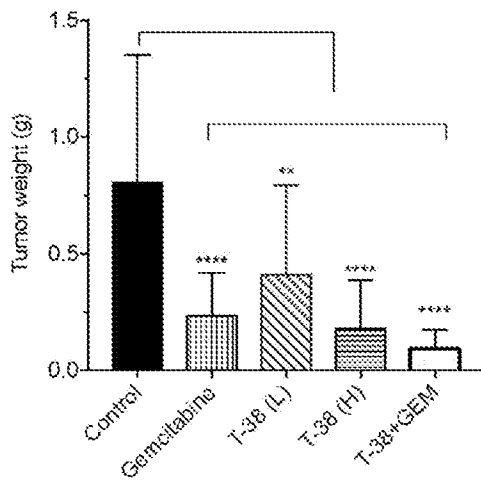


[圖3]

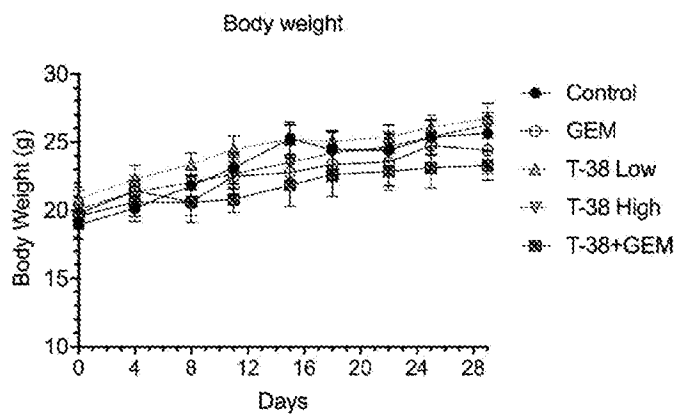
A



B



C

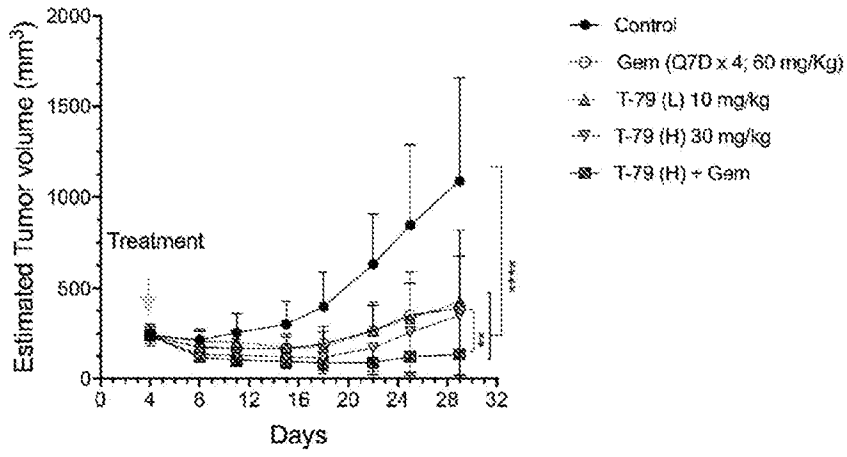


[図4]

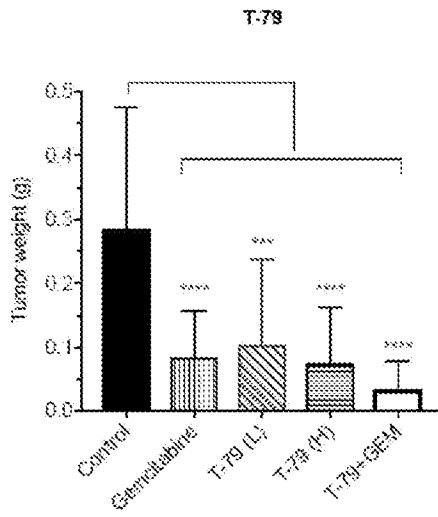
The image displays a grid of 40 small diagrams, organized into 5 rows and 8 columns. Each column is headed by a label: 'Form 1', 'Form 2', 'Form 3', 'Form 4', 'Form 5', 'Form 6', 'Form 7', and 'Form 8'. Each diagram within the grid shows a rectangular shape with various internal lines, possibly representing different stages or configurations of a device or system. The diagrams are arranged in a regular grid pattern, with each cell containing one diagram. The overall appearance is that of a technical drawing or a series of schematic diagrams.

[圖5]

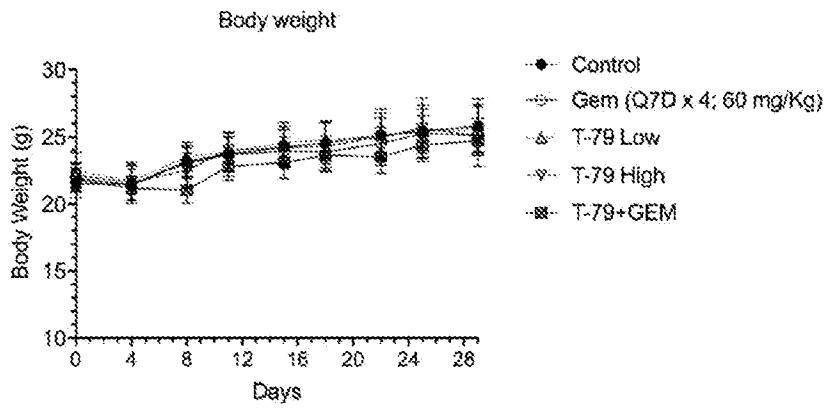
A



B



C



[図6]

Control



GEM



T-79 (L)



T-79 (H)

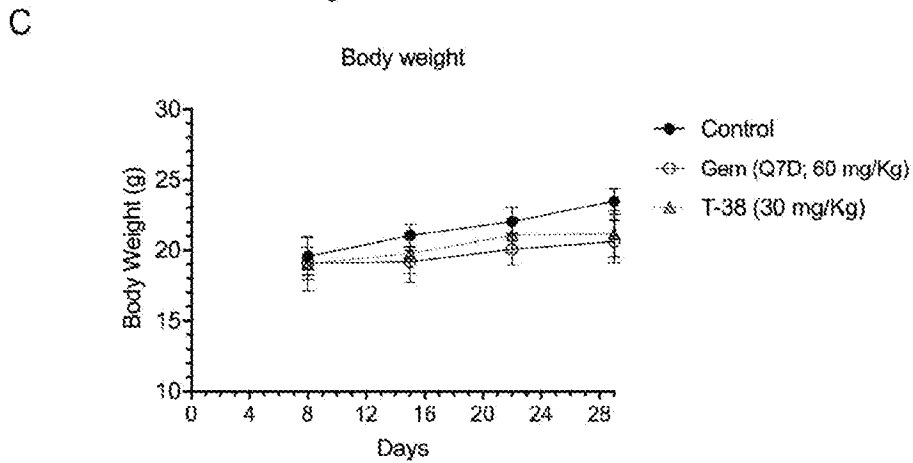
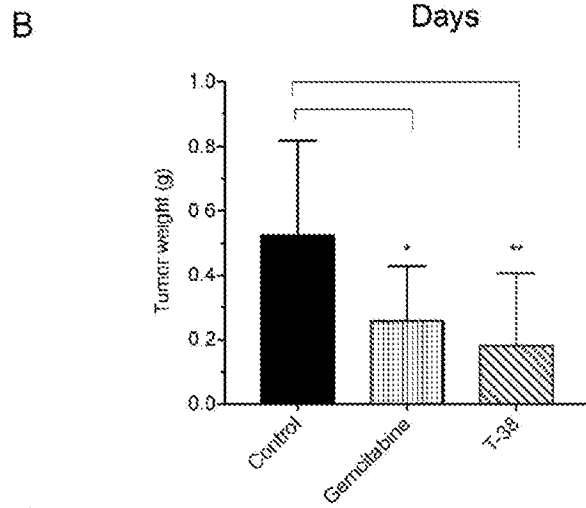
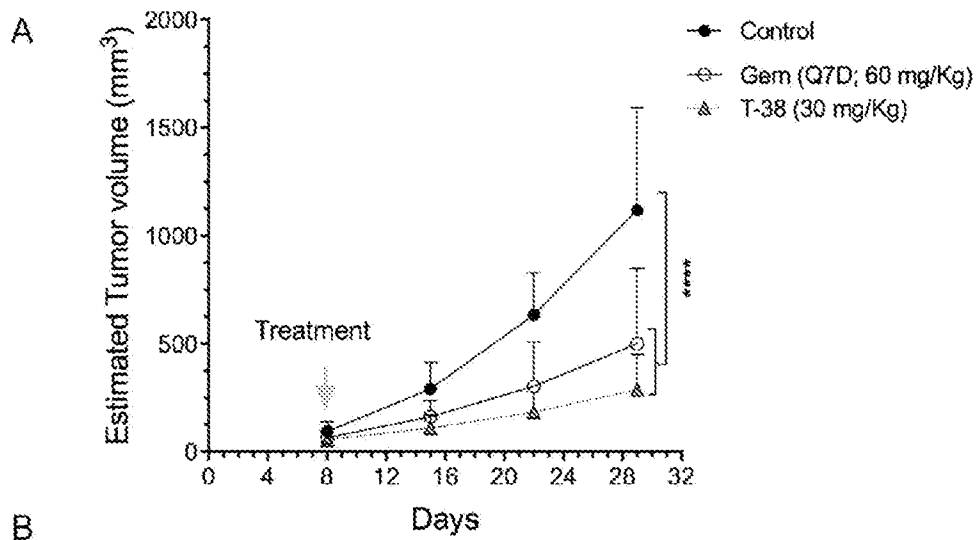


GEM+T-79 (H)

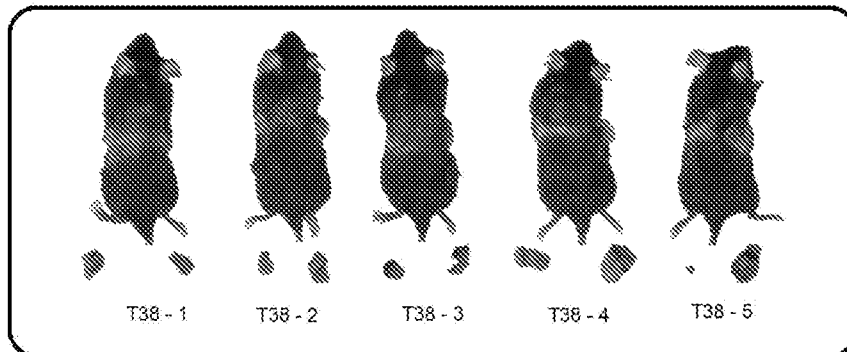
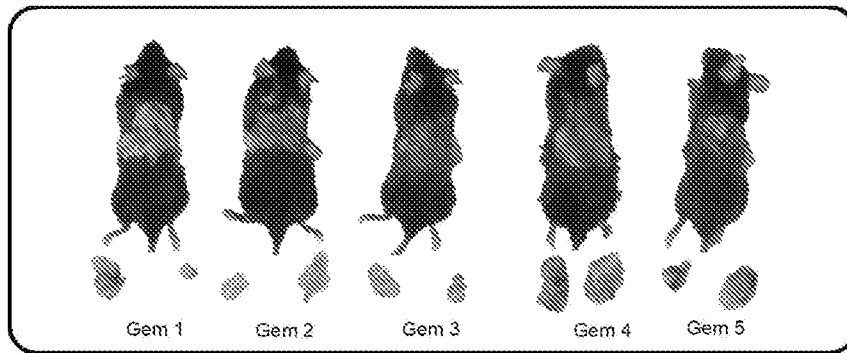
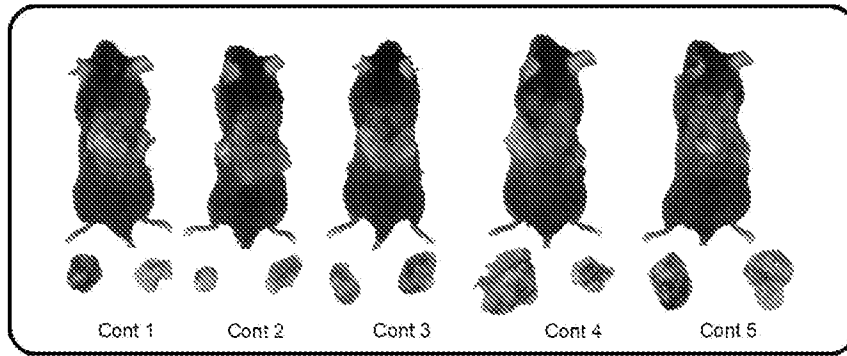




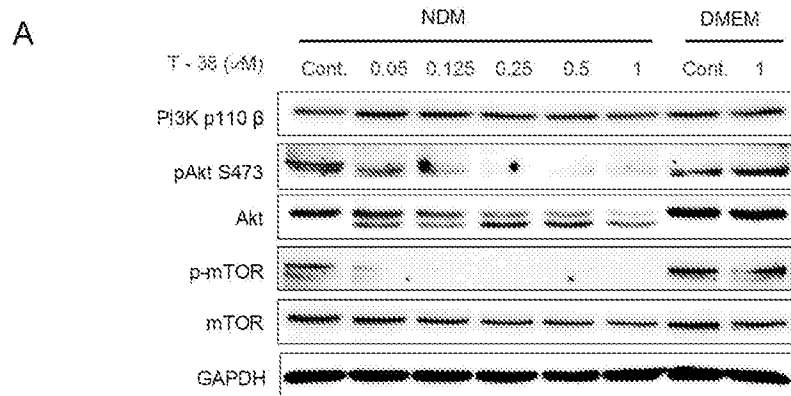
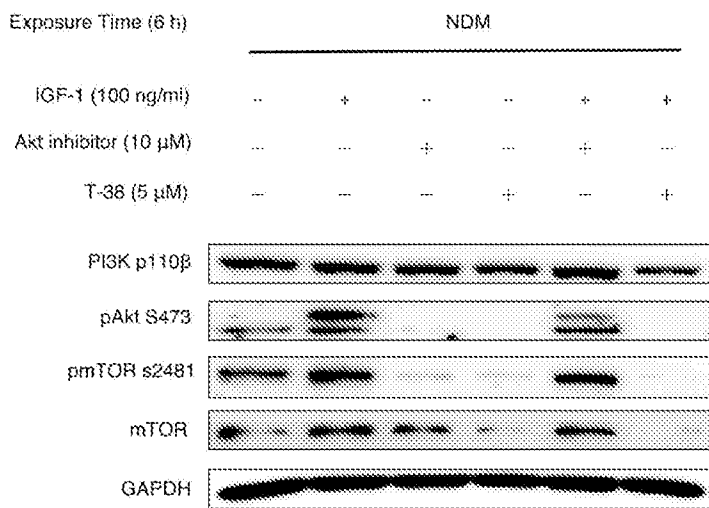
[7]



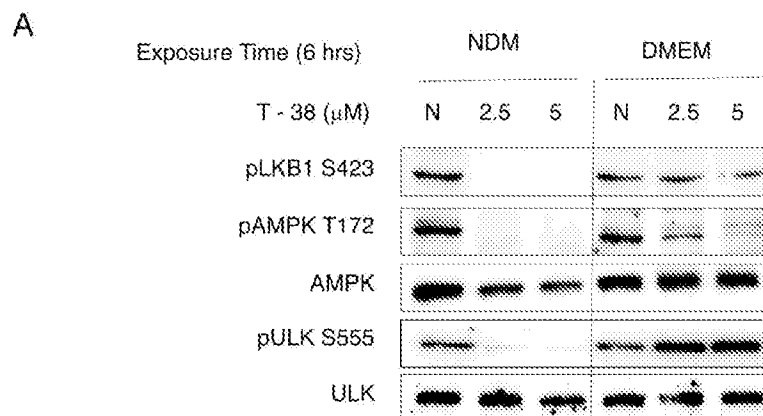
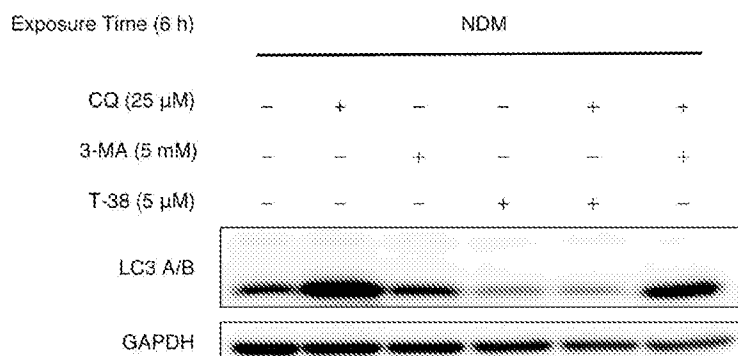
[図8]



[図9]

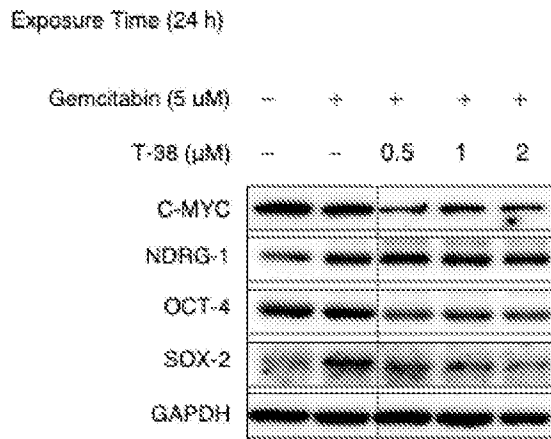
**B**

[図10]

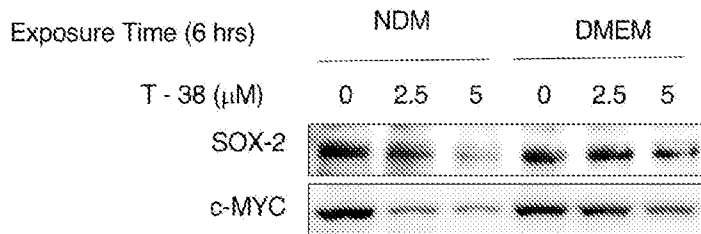
**B**

[圖11]

A

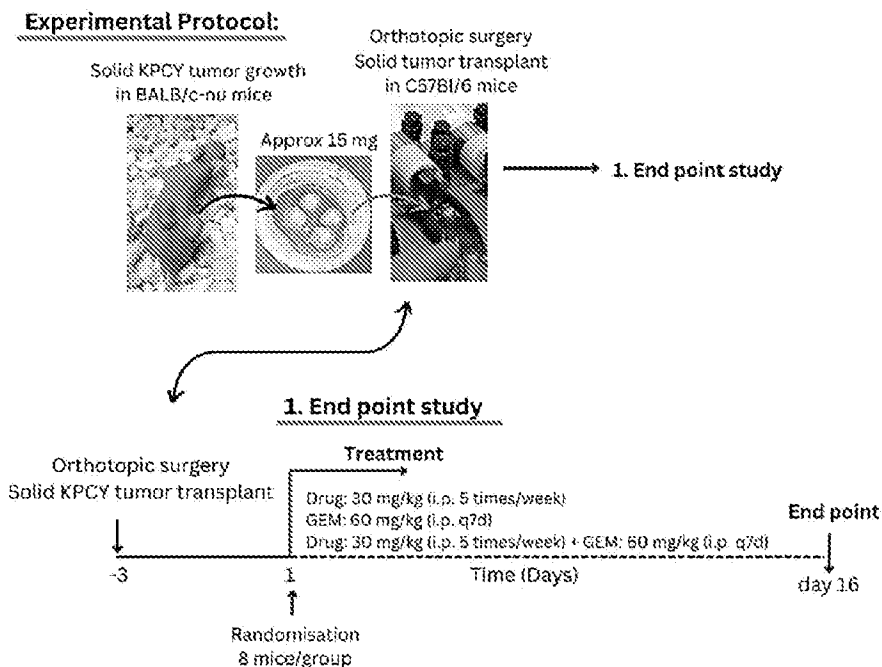


B

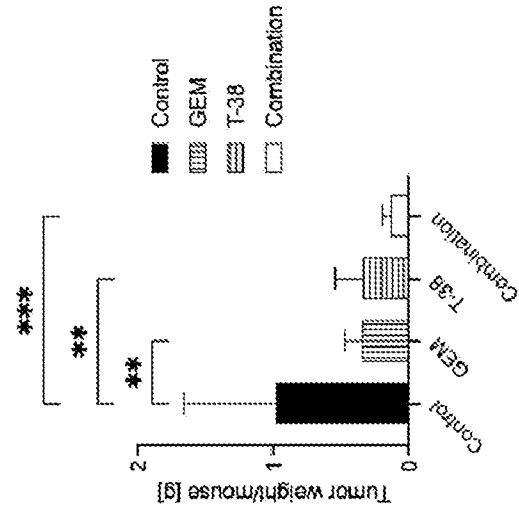


[圖12]

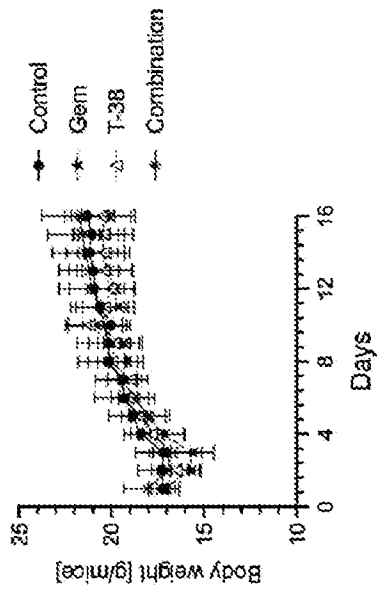
### Orthotopic solid KPCY tumor transplantation studies in immunocompetent C57Bl/6 mice model



[13]



B)



A)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2023/003581

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
A61K 31/343(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 307/80(2006.01)i; C07D 307/83(2006.01)i FI: A61K31/343; A61P35/00; C07D307/80 CSP; C07D307/83		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K31/343; A61P35/00; C07D307/80; C07D307/83		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023 Registered utility model specifications of Japan 1996-2023 Published registered utility model applications of Japan 1994-2023		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2014/0128460 A1 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 08 May 2014 (2014-05-08) paragraphs [0005], [0101]-[0105], [0212], [0248], [0296], [0298]	1-4, 6-16, 18-20
X	BOGNAR, Z. et al. Desethylamidarone-A metabolite of amiodarone-Induces apoptosis on T24 human bladder cancer cells via multiple pathways. PLOS ONE. 2017, vol. 12, no. 12, e0189470, pp. 1-18 abstract, materials and methods results	1-4, 7-15
X	JP 2019-524747 A (ARTHROSI THERAPEUTICS, INC) 05 September 2019 (2019-09-05) claims 1-44, paragraphs [0045]-[0064]	1-6, 16-18
X	CN 102718735 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 10 October 2012 (2012-10-10) claims 1-6, paragraphs [0071], [0084], [0117], [0132]	1-6, 16-18
X	JP 2002-514636 A (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 21 May 2002 (2002-05-21) paragraphs [0008]-[0012], [0039]	1-6, 16-18
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "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 <b>21 April 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>09 May 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/JP <b>Japan Patent Office (ISA/JP) 3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915 Japan</b>		Authorized officer  Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No. <b>PCT/JP2023/003581</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2014/0128460 A1	08 May 2014	(Family: none)	
JP 2019-524747 A	05 September 2019	US 2019/0040030 A1 claims 1-20, paragraphs [0036]-[0055]	
CN 102718735 A	10 October 2012	(Family: none)	
JP 2002-514636 A	21 May 2002	WO 1999/058519 A1 p. 3, line 10 to p. 4, line 15, p. 20, lines 15-19	
JP 2013-539757 A	28 October 2013	US 2013/0225673 A1 claim 1, paragraphs [0006], [0070]-[0074]	



A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/343(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C07D 307/80(2006.01)i; C07D 307/83(2006.01)i FI: A61K31/343; A61P35/00; C07D307/80 CSP; C07D307/83		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/343; A61P35/00; C07D307/80; C07D307/83 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2023年 日本国実用新案登録公報 1996-2023年 日本国登録実用新案公報 1994-2023年		
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII), CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	US 2014/0128460 A1 (CHILDREN'S HOSPITAL MEDICAL CENTER) 08.05.2014 (2014 - 05 - 08) [0005], [0101]-[0105], [0212], [0248], [0296], [0298]	1-4, 6-16, 18-20
X	BOGNAR, Z. et al., Desethylamiodarone-A metabolite of amiodarone-Induces apoptosis on T24 human bladder cancer cells via multiple pathways, PLOS ONE, 2017, Vol.12, No.12, e0189470, p.1-18 Abstract, Materials and methods, Results	1-4, 7-15
X	JP 2019-524747 A (アースローシ セラピューティクス, インク.) 05.09.2019 (2019 - 09 - 05) 請求項1-44, [0045]-[0064]	1-6, 16-18
X	CN 102718735 A (SHENYANG PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) 10.10.2012 (2012 - 10 - 10) 請求項1-6, [0071], [0084], [0117], [0132]	1-6, 16-18
X	JP 2002-514636 A (アメリカン・ホーム・プロダクツ・コーポレーション) 21.05.2002 (2002 - 05 - 21) [0008]-[0012], [0039]	1-6, 16-18
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日	21.04.2023	国際調査報告の発送日 09.05.2023
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官）  籠島 福太郎 4C 4800  電話番号 03-3581-1101 内線 3452	

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X	JP 2013-539757 A (ジェイファーマ株式会社) 28.10.2013 (2013 - 10 - 28) 請求項1, [0006], [0061]-[0065]	1-6, 16-18

国際調査報告  
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号  
 PCT/JP2023/003581

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
US 2014/0128460 A1	08.05.2014	(ファミリーなし)	
JP 2019-524747 A	05.09.2019	US 2019/0040030 A1 請求項1-20, [0036]-[0055]	
CN 102718735 A	10.10.2012	(ファミリーなし)	
JP 2002-514636 A	21.05.2002	WO 1999/058519 A1 第3頁10行-第4頁15行, 第20 頁15-19行	
JP 2013-539757 A	28.10.2013	US 2013/0225673 A1 請求項1, [0006], [0070]- [0074]	