(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号

特許第5174672号
(P5174672)

(45)発行日　平成25年4月3日(2013.4.3)　(24)登録日　平成25年1月11日(2013.1.11)

(51)Int.Cl.		F I		
C07H 5/06	(2006.01)	C07H	5/06	ZCC
C40B 40/12	(2006.01)	C40B	40/12	
G01N 33/15	(2006.01)	G01N	33/15	Z
G01N 33/50	(2006.01)	G01N	33/50	Z
C40B 30/00	(2006.01)	C40B	30/00	

請求項の数 20　(全 40 頁)　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2008-533820 (P2008-533820)
(86)(22)出願日　平成18年10月3日 (2006.10.3)
(65)公表番号　特表2009-510130 (P2009-510130A)
(43)公表日　平成21年3月12日 (2009.3.12)
(86)国際出願番号　PCT/AU2006/001431
(87)国際公開番号　WO2007/038829
(87)国際公開日　平成19年4月12日 (2007.4.12)
審査請求日　平成21年9月25日 (2009.9.25)
(31)優先権主張番号　2005905465
(32)優先日　平成17年10月4日 (2005.10.4)
(33)優先権主張国　オーストラリア(AU)

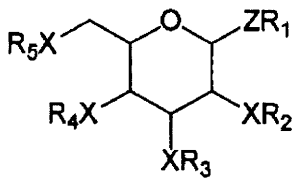
(73)特許権者　501284228
アルケミア　リミティッド
オーストラリア国　４１１３　クイーンズランド　エイト　マイル　プレインズ　ブリスベン　テクノロジー　パーク　ハイ－テク　コート　３
(74)代理人　100065215
弁理士　三枝　英二
(74)代理人　100099988
弁理士　斎藤　健治
(74)代理人　100108084
弁理士　中野　睦子
(74)代理人　100115484
弁理士　林　雅仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】薬物設計の方法

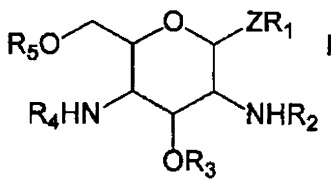
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
（ａ）分子多様性をスキャンするために、式１の化合物の第１ライブラリーを設計すること（前記ライブラリーの各化合物が、以下に定義される少なくとも２つのファーマコフォア基をＲ１～Ｒ５のいずれかに有し、かつ前記ライブラリーの化合物が、同数のファーマコフォア基を有する）；
（ｂ）１つまたは複数の生物学的アッセイにおいて、化合物の前記第１ライブラリーをアッセイすること；および
（ｃ）第１ライブラリーからの活性化合物を同定し、第１ライブラリーからのＳＡＲ情報に基づき、第２ライブラリーを設計すること（前記第２ライブラリーの各化合物が、前記第１ライブラリーに対して１つまたは複数の更なるファーマコフォア基を含有する）；
を含む、生物活性化合物を同定する方法であって、
前記第１および第２ライブラリーの前記成分／各成分が、式１：

【化１】

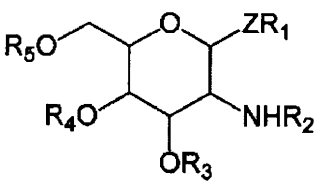


式Ｉ

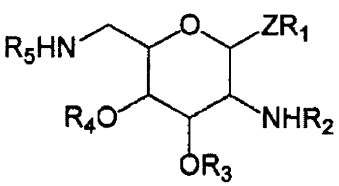
（式中、環がいずれかの立体配置をとり得；
Ｚは、硫黄、酸素、ＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^A、ＮＨ、ＮＲ^{A}または水素であり、Ｚが水素である場合には、Ｒ$_1$は存在せず、Ｒ^{A}は、Ｒ$_1$～Ｒ$_5$について定義されるセットから選択され、あるいはＺおよびＲ$_1$は一緒になって複素環を形成し、
Ｘは、式Ｉの少なくとも１つのＸが窒素であるという条件で酸素または窒素であり、Ｘは、Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの１つと独立して一緒になってアジドを形成することもでき、
Ｒ$_1$～Ｒ$_5$は、Ｈ、メチルおよびアセチルから独立して選択される非ファーマコフォア基、並びにＣ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキルまたはアセチルを除外したアシル；Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル；Ｃ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択され（任意に置換されかつ分岐状または直鎖状であることができる）ファーマコフォア基のいずれかであり、またはＸおよび対応するＲ部分、Ｒ$_2$～Ｒ$_5$がそれぞれ一緒になって複素環を形成する）
の化合物である、方法。
【請求項２】
前記第１ライブラリーにおいて、置換基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの３つが、非ファーマコフォア基であり、かつ水素またはメチルまたはアセチルから選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記第１ライブラリーにおいて、前記置換基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの２つが、非ファーマコフォア基であり、かつ水素またはメチルまたはアセチルから選択される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
Ｚが、硫黄または酸素である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記ファーマコフォア基のうちの少なくとも１つが、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアシルから選択される、請求項１～４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
式１の化合物から選択される化合物のライブラリーを含む、請求項２に記載の方法。
【請求項７】
式１の化合物から選択される化合物のライブラリーを含む、請求項３に記載の方法。
【請求項８】
前記ライブラリーの前記成分／各成分が、式２または式３または式４
【化２】



式２



式３



式４

から選択される化合物である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項９】
前記化合物／各化合物が、グルコまたはガラクトまたはアロ立体配置をとる、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記化合物／各化合物が、グルコ立体配置をとる、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記化合物／各化合物が、アロ立体配置をとる、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
前記化合物／各化合物が、ガラクト立体配置をとる、請求項９に記載の方法。
【請求項１３】
前記ライブラリーの設計が、分子多様性を評価するための分子モデリングを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
R_1～R_5の任意の置換基が、ＯＨ、ＮＯ、NO_2、NH_2、N_3、ハロゲン、CF_3、CHF_2、CH_2F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換イミン、スルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールまたはチオヘテロアリールから選択され、任意にさらに置換されていてもよい、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
前記化合物が合成される、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記生物学的アッセイが、ＧＰＣＲのペプチドリガンドクラスを含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
少なくとも１つのＸが窒素であり、かつ前記Ｘが、対応するR_2～R_5と一体となって複素環を形成する、式１による化合物を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
ＸおよびR_2が一体となって複素環を形成する、請求項１７に記載の方法。
【請求項１９】
前記複素環がヘテロアリールである、請求項１７または１８に記載の方法。
【請求項２０】
前記ヘテロアリールが、トリアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、ベンゾイミダゾロチオン、イミダゾール、ヒダントイン、チオヒダントインおよびプリンから選択される、請求項１７～１９のいずれか一項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、生物活性化合物を同定する方法、化合物のライブラリーに関する。
【背景技術】
【０００２】
酵素であれ、受容体であれ、治療標的との分子相互作用に関与する小分子は、標的と直接相互作用する結合性要素またはファーマコフォア基、および生物活性分子のフレームワークを形成する非結合性成分に関して記述されている場合が多い。例えば、ペプチドリガンドまたは基質の場合には、通常、多くのアミノ酸側鎖が、その受容体または酵素との直接的相互作用を形成するのに対して、ペプチド主鎖の特定の折り畳み（および他のアミノ酸残基）が、これらの側鎖の相対的な位置決めを制御する構造または足場（ｓｃａｆｆｏ

ｌｄ）を提供する。換言すれば、ペプチドの三次元構造は、治療標的に結合するのに適している、必要な様式で特定の側鎖を提示する役割を果たす。問題は、潜在的な活性化合物を同定するために莫大な量の化合物を合成する必要があるために、かかるモデルでは薬物候補を迅速に同定することができないことである。

【０００３】

これらのライブラリーのコンテクストにおけるファーマコフォア基は、分子に薬理活性を与える付加基または置換基、またはその一部である。

【０００４】

分子多様性は、ファーマコフォア基の組み合わせの多様性（置換基の多様性）およびこれらのファーマコフォア基が提示される様式での多様性（形状の多様性）からなると考えられ得る。置換基の多様性または形状の多様性、またはこれらのパラメーターの両方が系統的に変化される、化合物のライブラリーは、分子多様性をスキャンすると言われている。炭水化物の足場は、ファーマコフォア基を変化させることによって、系統的方法でファーマコフォア基の足場および結合位置を変化させることによって、構造的に多様な分子のライブラリーを作成するための固有の機会を提供する。かかる多様性ライブラリーによって、生物学的標的との相互作用に必要とされる、少なくとも２つのファーマコフォア基を含有する最小成分またはフラグメントを迅速に同定することが可能となる。これらの断片をさらに最適化して、薬物設計のための強力な分子を提供することができる。したがって、これらの種類の炭水化物ライブラリーは、分子多様性をスキャンするための優れた基盤を提供する。

【０００５】

先の出願（国際公開第２００４０１４９２９号パンフレットおよび国際公開第２００３０８２８４６号パンフレット）において、本発明者らは、コンビナトリアル法で新規な化合物のアレイを合成することができることを実証した。これらの発明に記載の分子のライブラリーは、ある範囲の化学的足場の周囲のファーマコフォア基の位置、配向、および化学的特性が修飾かつ／または制御されることができるような方法で合成された。これらの出願によって、多くの新規な化学的実体の合成および生物活性が実証されている。

【０００６】

受容体の天然リガンドの生物活性コンフォメーションの知識が欠如していること、または受容体の天然リガンドの生物活性コンフォメーションを上手く模倣することができないことから、多くの薬物発見戦略は失敗に終わっている。本発明の化合物のライブラリーによって、標的の生物活性コンフォメーションを同定するための、高次構造空間の系統的「スキャニング」が可能となる。

【０００７】

一般に先行技術では、分子多様性に基づくライブラリーは、系統的方法ではなくランダムな方法で作製されている。分子多様性についてスキャンするために、この種類のランダムなアプローチには、大量の化合物がライブラリーに含まれる必要がある。さらに、このアプローチの結果、すべての有効分子空間に効果的に到達するわけではないことから、モデルのギャップも生じ得る。

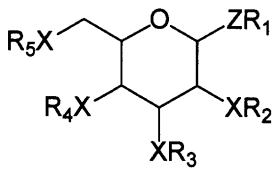
【０００８】

したがって、先行技術における問題の一つは、潜在的な活性化合物を同定するために莫大な量の化合物を合成する必要があることである。Ｓｏｆｉａら（Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ ＆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ（２００３）１３，２１８５－２１８９）によって、糖足場を用いてペプチドミメティックを開発する試みがなされている。Ｓｏｆｉａは、特に足場上の置換箇所としてカルボン酸基、マスクされたアミノ基（$Ｎ_3$）、およびヒドロキシル基を含有する単糖足場の合成を記述しており、残りの２つのヒドロキシル基は、そのメチルエーテルに変換される。Ｓｏｆｉａは、本発明によって包含されない足場の特異的なサブセットを教示しているが、ファーマコフォア基の最適化を単純化する方法は検討していない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】
【０００９】
したがって、より広範囲の様々なファーマコフォア基を有する化合物から設計されたライブラリーを効果的にスキャンする方法を提供することが依然として必要とされている。
【００１０】
本発明は、反復スキャンライブラリーを用いた薬物設計の方法であって、第１ライブラリーにおける選択数のファーマコフォア（例えば、２つ）から開始し、第１ライブラリーからのＳＡＲ情報に基づき、更なるファーマコフォアを有する次のライブラリーを設計する方法に関し、その結果として薬物候補が驚くほど効率的に同定される。
【００１１】
本発明は、活性分子を迅速に同定する新規な方法を提供することができる。
【００１２】
実施形態において、かつ本発明の多用性を実証するために、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）の１つ；ソマトスタチン受容体（ＳＳＴ受容体）を標的として選択した。テトラデカペプチドソマトスタチンは、内分泌および外分泌系に広く分布しており、ホルモン分泌［１－３］の調節において必須の役割を有する。今まで５つの異なるサブタイプが同定されており（ＳＳＴ１～５）、それらは身体の様々な組織全体に様々な比で発現する。ソマトスタチン受容体は、腫瘍においても発現し、オクトレオチド、ランレオチド、バプレオチドおよびセグリチド［４－７］などの主にＳＳＴ５に影響するソマトスタチンのペプチド類似体は、増殖抑制作用を有する。それらは、ホルモン産生下垂体、膵臓、および腸管腫瘍の治療に臨床的に使用されている。ＳＳＴ５は、血管形成にも関係しており、例えば腫瘍学において使用される、ＳＳＴ５受容体に作用する抗血管新生薬物を開発する可能性をもたらす。その生物活性を担うソマトスタチンにおける「コア配列」は、２つの芳香族基のモチーフおよび正電荷を表すＰｈｅ－Ｔｒｐ－Ｌｙｓ（ＦＷＫ）であり、ほぼすべてのＳＳＴ受容体活性化合物において見出される。
【００１３】
先行技術文献が本明細書において参照される場合、この参考文献は、その文献が豪州または他の国における当技術分野の一般的な知識の一部を形成することを認めるものではないことは明確に理解されよう。
【課題を解決するための手段】
【００１４】
一形態において、本発明は、
（ａ）分子多様性をスキャンするために、式１の化合物の第１ライブラリーを設計すること（前記ライブラリーの各化合物が、以下に定義される少なくとも２つのファーマコフォア基Ｒ１～Ｒ５を有し、かつ前記ライブラリーの化合物が、同数のファーマコフォア基を有する）；
（ｂ）１つまたは複数の生物学的アッセイにおいて、化合物の前記第１ライブラリーをアッセイすること；および
（ｃ）第２ライブラリーを設計すること（前記第２ライブラリーの各化合物が、前記第１ライブラリーに対して１つまたは複数の更なるファーマコフォア基を含有する）；
を含む、生物活性化合物を同定する方法であって、前記第１および第２ライブラリーの前記成分／各成分が、式１：
【００１５】

【化１】



式Ｉ

【００１６】

（式中、環がいずれかの立体配置をとり得；

Ｚは、硫黄、酸素、ＣＨ$_2$、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^A、ＮＨ、ＮＲ^{A}または水素であり、Ｚが水素である場合には、Ｒ$_1$は存在せず、Ｒ^{A}は、Ｒ$_1$～Ｒ$_5$について定義されるセットから選択され、あるいはＺおよびＲ１は一緒になって複素環を形成し、

Ｘは、式Ｉの少なくとも１つのＸが窒素であるという条件で酸素または窒素であり、Ｘは、Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの１つと独立して一緒になってアジドを形成することもでき、

Ｒ$_1$～Ｒ$_5$は、以下の非ファーマコフォア基、Ｈ、メチルおよびアセチルから独立して選択され、並びにファーマコフォア基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$は、限定されないが、Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$アルキルまたはアセチルを除外したアシル；Ｃ$_2$～Ｃ$_{20}$アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル；Ｃ$_5$～Ｃ$_{20}$アリール、ヘテロアリール、アリールアルキルまたはヘテロアリールアルキルを含む群から独立して選択され（任意に置換されかつ分岐状または直鎖状であることができる）、またはＸおよび対応するＲ部分、Ｒ$_2$～Ｒ$_5$がそれぞれ一緒になって複素環を形成する）

の化合物であるような方法を提供する。

【００１７】

他の形態において、本発明は、上述の方法によって同定される場合、生物活性化合物を含む。

【００１８】

好ましい実施形態において、本発明は、第１ライブラリーにおいて、置換基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの３つが、非ファーマコフォア基であり、かつ水素またはメチルまたはアセチルから選択される、前記方法に関する。

【００１９】

好ましい実施形態において、本発明は、第１ライブラリーにおいて、置換基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの２つが、非ファーマコフォア基であり、かつ水素またはメチルまたはアセチルから選択される、前記第１方法に関する。

【００２０】

好ましい実施形態において、本発明は、Ｚが硫黄または酸素である、前記第１方法に関する。

【００２１】

好ましい実施形態において、本発明は、ファーマコフォア基のうちの少なくとも１つが、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキルまたはアシルから選択される、前記第１方法に関する。

【００２２】

好ましい実施形態において、本発明は、第１ライブラリーにおいて、前記第１方法の従って使用した場合に、非ファーマコフォア基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの３つが、水素またはメチルまたはアセチルである、式１の化合物から選択される化合物のライブラリーに関する。

【００２３】

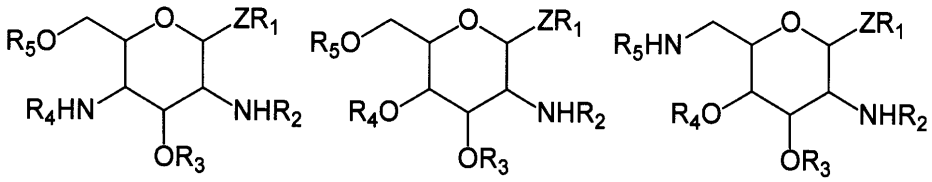
好ましい実施形態において、本発明は、第２ライブラリーにおいて、前記第１方法の従って使用した場合に、非ファーマコフォア基Ｒ$_1$～Ｒ$_5$のうちの２つが、水素またはメチルまたはアセチルである、式１の化合物から選択される化合物のライブラリーに関する。

【００２４】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーのその／各成分が、式２または式３または式４

【００２５】

【化２】



式２　式３　式４

【００２６】

から選択される化合物である、前記第１方法に関する。

【００２７】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーのその／各成分が、式２または式３または式４から選択される化合物であり、かつその／各化合物が、グルコまたはガラクトまたはアロ立体配置である、前記第１方法に関する。

【００２８】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーのその／各成分が、式２または式３または式４から選択される化合物であり、その／各化合物が、ガラクト立体配置である、前記第１方法に関する。

【００２９】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーのその／各成分が、式２または式３または式４から選択される化合物であり、かつその／各化合物が、グルコ立体配置である、前記第１方法に関する。

【００３０】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーのその／各成分が、式２または式３または式４から選択される化合物であり、かつその／各化合物が、アロ立体配置である、前記第１方法に関する。

【００３１】

好ましい実施形態において、本発明は、ライブラリーの設計が、分子多様性を評価するための分子モデリングを含む、前記第１方法に関する。

【００３２】

好ましい実施形態において、本発明は、R_1～R_5の任意の置換基が、ＯＨ、ＮＯ、NO_2、NH_2、N_3、ハロゲン、CF_3、CHF_2、CH_2F、ニトリル、アルコキシ、アリールオキシ、アミジン、グアニジニウム、カルボン酸、カルボン酸エステル、カルボン酸アミド、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、アミノアルキル、アミノジアルキル、アミノトリアルキル、アミノアシル、カルボニル、置換または非置換イミン、スルフェート、スルホンアミド、ホスフェート、ホスホルアミド、ヒドラジド、ヒドロキサメート、ヒドロキサム酸、ヘテロアリールオキシ、アミノアリール、アミノヘテロアリール、チオアルキル、チオアリールまたはチオヘテロアリールを含み、任意にさらに置換されていてもよい、前記第１方法に関する。

【００３３】

「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素、好ましくはフッ素、塩素または臭素を意味する。

【００３４】

単独で、または「任意に置換されたアルキル」、「任意に置換されたシクロアルキル」、「アリールアルキル」または「ヘテロアリールアルキル」などの化合物の単語で使用される「アルキル」という用語は、直鎖状、分岐状または環状アルキル、好ましくはＣ１～２０アルキルまたはシクロアルキルを意味する。直鎖状および分岐状アルキルの例として

は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、アミル、イソアミル、ｓｅｃ－アミル、１，２－ジメチルプロピル、１，１－ジメチルプロピル、ヘキシル、４－メチルペンチル、１－メチルペンチル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、１，１－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、１，２，２トリメチルプロピル、１，１，２－トリメチルプロピル、ヘプチル、５－メチルヘキシル（５－ｍｅｔｈｙｌｂｅｘｙｌ）、１－メチルヘキシル、２，２－ジメチルペンチル、３，３ジメチルペンチル、４，４－ジメチルペンチル、１，２－ジメチルペンチル、１，３－ジメチルペンチル、１，４－ジメチルペンチル、１，２，３トリメチルブチル、１，１，２－トリメチルブチル、１，１，３－トリメチルブチル、オクチル、６－メチルヘプチル、１－メチルヘプチル、１，１，３，３テトラメチルブチル、ノニル、１－、２－、３－、４－、５－、６－または７メチルオクチル、１－、２－、３－、４－または５－エチルヘプチル、１－、２－または３プロピルヘキシル、デシル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－メチルノニル、１－、２－、３－、４－、５－または６－エチルオクチル、１－、２－、３または４－プロピルヘプチル、ウンデシル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－、８または９－メチルデシル、１－、２－、３－、４－、５－、６－または７－エチルノニル、１－、２－、３－、４－または５－プロピルオクチル、１－、２－または３－ブチルヘプチル、１－ペンチルヘキシル、ドデシル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－、８－、９－または１０－メチルウンデシル、１－、２－、３－、４－、５－、６－、７－または８－エチルデシル、１－、２－、３－、４－、５－または６－プロピルノニル、１－、２－、３－または４－ブチルオクチル、１－２ペンチルヘプチル等が挙げられる。環状アルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル等の単環式または多環式アルキル基が挙げられる。

【００３５】

単独で、または「任意に置換されたアルキレン」など化合物の単語で使用される「アルキレン」という用語は、更なる水素が除去されて二価基が形成されていることを除いては、上記で定義される「アルキル」と同じ基を意味する。任意の置換基が、アルキレン鎖の一部に結合することができる、またはアルキレン鎖の一部を形成し得ることは理解されよう。

【００３６】

単独で、または「任意に置換されたアルケニル」などの化合物の単語で使用される「アルケニル」という用語は、上記で定義されるエチレン性モノ－、ジ－、またはポリ不飽和アルキルまたはシクロアルキル基を含む、直鎖状、分岐状または環状アルケンから形成される基、好ましくはＣ２～６アルケニルを意味する。アルケニルの例としては、ビニル、アリル、１－メチルビニル、ブテニル、イソ－ブテニル、３－メチル－２ブテニル、１－ペンテニル、シクロペンテニル、１－メチル－シクロペンテニル、１－ヘキセニル、３－ヘキセニル、シクロヘキセニル、１－ヘプテニル、３－ヘプテニル、１－オクテニル、シクロオクテニル、１－ノネニル、２－ノネニル、３－ノネニル、１－デセニル、３－デセニル、１，３－ブタジエニル、１，４－ペンタジエニル、１，３シクロペンタジエニル、１，３－ヘキサジエニル、１，４－ヘキサジエニル、１，３シクロヘキサジエニル、１，４－シクロヘキサジエニル、１，３－シクロヘプタジエニル、１，３，５－シクロヘプタトリエニルおよび１，３，５，７－シクロオクタテトラエニルが挙げられる。

【００３７】

単独で、または「任意に置換されたアルキニル」などの化合物の単語で使用される「アルキニル」という用語は、直鎖状、分岐状またはモノ－またはポリ－または環状アルキンから形成される基、好ましくはＣ２～６アルキニルを意味する。

【００３８】

アルキニルの例としては、エチニル、１－プロピニル、１－および２－ブチニル、２－メチル－２－プロピニル、２－ペンチニル、３－ペンチニル、４ペンチニル、２－ヘキシ

ニル、３－ヘキシニル、４－ヘキシニル、５－ヘキシニル、１０－ウンデシニル、４－エチル－１－オクチン－３－イル、７－ドデシニル、９－ドデシニル、１０－ドデシニル、３－メチル－１－ドデシン－３－イル、２－トリデシニル、１１トリデシニル、３－テトラデシニル、７－ヘキサデシニル、３－オクタデシニル等が挙げられる。

【００３９】

単独で、または「任意に置換されたアルコキシ」などの化合物の単語で使用される「アルコキシ」という用語は、直鎖状または分岐状アルコキシ、好ましくはＣ１～７アルコキシを意味する。アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、ｎプロピルオキシ、イソプロピルオキシおよび異なるブトキシ異性体が挙げられる。

【００４０】

単独で、または「任意に置換されたアリールオキシ」などの化合物の単語で使用される「アリールオキシ」という用語は、芳香族、ヘテロ芳香族、アリールアルコキシまたはヘテロアリールアルコキシ、好ましくはＣ６－１３アリールオキシを意味する。アリールオキシの例としては、フェノキシ、ベンジルオキシ、１－ナフチルオキシ、および２－ナフチルオキシが挙げられる。

【００４１】

単独で、または「任意に置換されたアシル」または「ヘテロアリールアシル」などの化合物の単語で使用される「アシル」という用語は、カルバモイル、脂肪族アシル基、および芳香族アシルと呼ばれる芳香族環を含有するアシル基、または複素環式アシルと呼ばれる複素環式環を含有するアシル基を意味する。アシルの例としては、カルバモイル；ホルミル、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、２－メチルプロパノイル、ペンタノイル、２，２－ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイル、およびアイコサノイルなどの直鎖状または分岐状アルカノイル；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ｔブトキシカルボニル、ｔ－ペンチルオキシカルボニルおよびヘプチルオキシカルボニルなどのアルコキシカルボニル；シクロプロピルカルボニル シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルおよびシクロヘキシルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル；メチルスルホニルおよびエチルスルホニルなどのアルキルスルホニル；メトキシスルホニルおよびエトキシスルホニルなどのアルコキシスルホニル；ベンゾイル、トルオイルおよびナフトイルなどのアロイル；フェニルアルカノイル（例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブチル、フェニルペンタノイルおよびフェニルヘキサノイル）およびナフチルアルカノイル（例えば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイルおよびナフチルブタノイル）などのアラルカノイル；フェニルアルケノイル（例えば、フェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリリル、フェニルペンテノイルおよびフェニルヘキセノイルおよびナフチルアルケノイル（例えば、ナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルおよびナフチルペンテノイル）などのアラルケノイル；フェニルアルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル）などのアラルコキシカルボニル；フェノキシカルボニルおよびナフチルオキシカルボニルなどのアリールオキシカルボニル；フェノキシアセチルおよびフェノキシプロピオニルなどのアリールオキシアルカノイル；フェニルカルバモイルなどのアリールカルバモイル；フェニルチオカルバモイルなどのアリールチオカルバモイル；フェニルグリオキシロイルおよびナフチルグリオキシロイルなどのアリールグリオキシロイル；フェニルスルホニルおよびナフチルスルホニルなどのアリールスルホニル；ヘテロサイクリックカルボニル；チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチルおよびテトラゾリルアセチルなどのヘテロサイクリックアルカノイル；ヘテロサイクリックプロペノイル、ヘテロサイクリックブテノイル、ヘテロサイクリックペンテノイルおよびヘテロサイクリックヘキセノイルなどのヘテロサイクリックアルケノイル；チアゾリルグリオキシロイルおよびチエニルグリオキシロイルなどのヘテロサイクリ

ックグリオキシロイルが挙げられる。

【００４２】

単独で、または「任意に置換されたアリール」、「アリールアルキル」または「ヘテロアリール」などの化合物の単語で使用される「アリール」という用語は、芳香族炭化水素または芳香族複素環式環系の単一、多核、共役および縮合残基を意味する。アリールの例としては、フェニル、ビフェニル、ターフェニル、クオーターフェニル、フェノキシフェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、アントラセニル、ジヒドロアントラセニル、ベンゾアントラセニル、ジベンゾアントラセニル、フェナントレニル、フルオレニル、ピレニル、インデニル、アズレニル、クリセニル、ピリジル、４－フェニルピリジル、３－フェニルピリジル、チエニル、フリル、ピリル、ピロリル、フラニル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピペリジニル、インドリル、ピリダジニル、ピラゾリル、ピラジニル、チアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、プリニル、キナゾリニル、フェナジニル、アクリジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル等が挙げられる。好ましくは、芳香族複素環式環系は、Ｎ、ＯおよびＳから独立して選択されるヘテロ原子１～４個を含有し、環に炭素原子９個までを含有する。

【００４３】

単独で、または「任意に置換された複素環」などの化合物の単語で使用される「複素環」という用語は、窒素、硫黄および酸素から選択される少なくとも１つのヘテロ原子を含有する、単環式または多環式ヘテロシクリル基を意味する。好適なヘテロシクリル基としては、窒素原子１～４個を含有する不飽和３～６員ヘテロ単環式基、例えば、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリルまたはテトラゾリルなどのＮ含有複素環式基；ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジンまたはピペラジニルなどの窒素原子１～４個を含有する飽和３～６員ヘテロ単環式基；インドリル、イソインドリル、インドリジニル、ベンゾイミダゾリル、キノリル、イソキノリル、インダゾリル、ベンゾトリアゾリルまたはテトラゾロピリダジニルなど、窒素原子１～５個を含有する不飽和縮合複素環式基；ピラニルまたはフリルなど、酸素原子を含有する不飽和３～６員ヘテロ単環式基；チエニルなど、硫黄原子１～２個を含有する不飽和３～６員ヘテロ単環式基；オキサゾリル、イソオキサゾリルまたはオキサジアゾリルなど、酸素原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する不飽和３～６員ヘテロ単環式基；モルホリニルなど、酸素原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する飽和３～６員ヘテロ単環式基；ベンゾオキサゾリルまたはベンゾオキサジアゾリルなど、酸素原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する不飽和縮合複素環式基；チアゾリルまたはチアジアゾリルなど、硫黄原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する不飽和３～６員ヘテロ単環式基；チアゾリジニルなど、硫黄原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する飽和３～６員ヘテロ単環式基；ベンゾチアゾリルまたはベンゾチアジアゾリルなど、硫黄原子１～２個および窒素原子１～３個を含有する不飽和縮合複素環式基が挙げられる。

【００４４】

好ましい実施形態において、本発明は、化合物が合成される、前記第１方法に関する。

【００４５】

好ましい実施形態において、本発明は、生物学的アッセイが、ＧＰＣＲのペプチドリガンドクラスから選択される、前記第１方法に関する。

【００４６】

他の態様において、本発明は、式中、少なくとも１つのＸが窒素であり、前記Ｘが、対応するR_2～R_5と一緒になって複素環を形成する、式１による化合物を提供する。本発明の複素環式コンポーネントの合成は、国際公開第２００４／０２２５７２号パンフレットに開示されている。

【００４７】

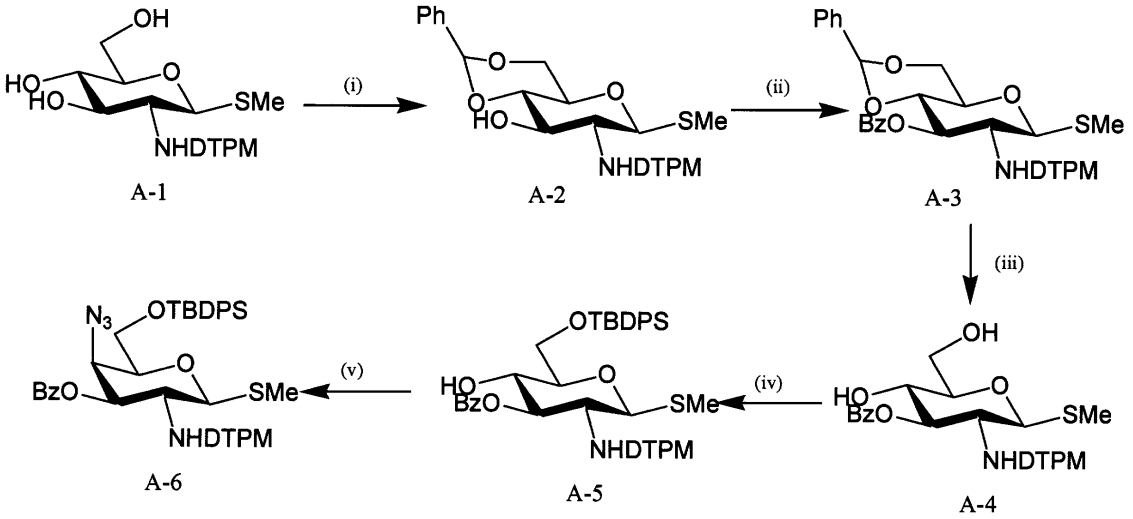
好ましい実施形態において、本発明は、式中、ＸおよびR_2が一緒になって複素環を形

成する、式１による化合物を提供する。
【００４８】
好ましい実施形態において、本発明は、その複素環が、トリアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾイミダゾロン、ベンゾイミダゾロチオン、イミダゾール、ヒダントイン、チオヒダントインおよびプリンを含むヘテロアリールである、式１による化合物を提供する。
【発明を実施するための最良の形態】
【００４９】
以下の実施例を参照して、本発明の実施形態が説明される。しかるべき場合に、以下の略語が使用される。

Ａｃ　アセチル
ＤＴＰＭ　５－アシル－１，３－ジメチルバルビツレート
Ｐｈ　フェニル
ＴＢＤＭＳ　ｔ－ブチルジメチルシリル
ＴＢＤＰＳ　ｔ－ブチルジフェニルシリル
Ｂｎ　ベンジル
Ｂｚ　ベンゾイル
Ｍｅ　メチル
ＤＣＥ　１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ　ジクロロメタン，塩化メチレン
Ｔｆ　トリフルオロメタンスルホニル
Ｔｓ　４－メチルフェニルスルホニル、ｐ－トルエンスルホニル
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＡＰ　Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
α，α－ＤＭＴ　α，α－ジメトキシトルエン、ベンズアルデヒドジメチルアセタール
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＴＴ　ジチオスレイトール
ＤＭＴＳＴ　ジメチル（メチルチオ）スルホニウムトリフルオロ－メタンスルホネート
ＴＢＡＦ　テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムフルオライド

【実施例】
【００５０】
パートＡ：ビルディングブロックの製造
本発明を完全に可能にするために、本発明の化合物の製造で使用される特定のビルディングブロックを製造する方法が以下に記述される。記載のビルディングブロックは、本発明の化合物の液相合成および固相合成のどちらにも適している。
【００５１】
実施例Ａ：２，４二窒素含有ガラクトピラノシドビルディングブロックの合成
【００５２】

【化３】



【００５３】

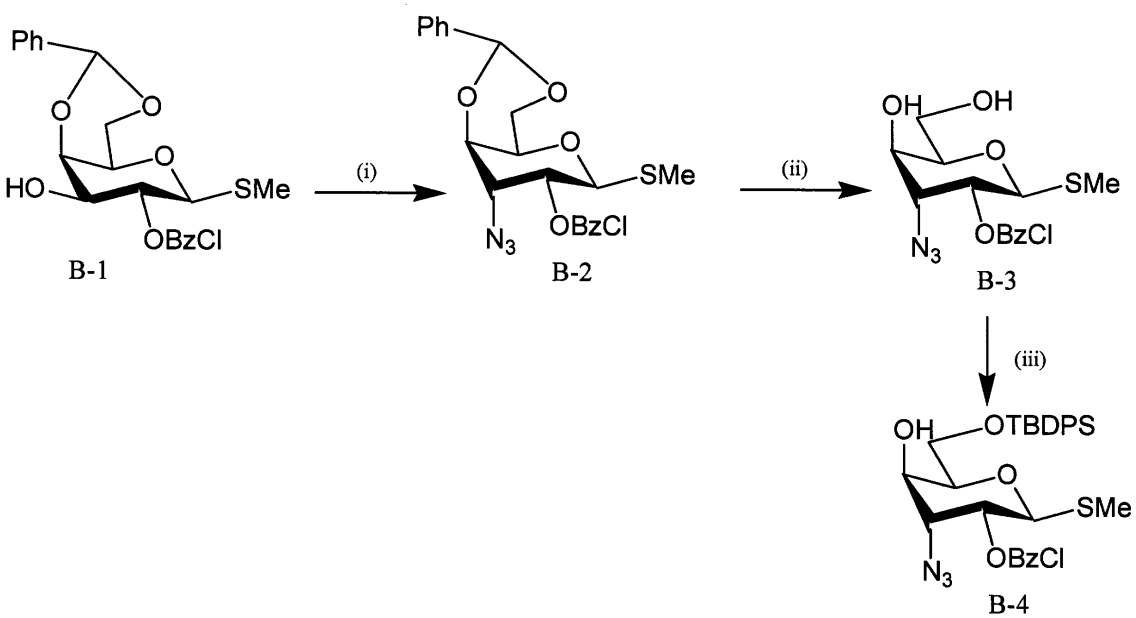
条件：（ｉ）α，α－ジメトキシトルエン（α，α－ＤＭＴ）、ｐ－トルエンスルホン酸（ＴｓＯＨ）、アセトニトリル（ＭｅＣＮ）、７６℃、８５％；（ｉｉ）塩化ベンゾイル（ＢｚＣｌ）、トリエチルアミン；ＤＣＭ、９９％；（ｉｉｉ）メタノール（ＭｅＯＨ）／ＭｅＣＮ／水、ＴｓＯＨ、７５℃、９８％；（ｉｖ）ｔ－ブチルジフェニルシリルクロリド（ＴＢＤＰＳ－Ｃｌ）、イミダゾール、ピリジン、１２０℃、９９％；（ｖ）Tf_2O、ピリジン、ＤＣＭ、０℃、１００％；（ｂ）NaN_3、ＤＭＦ、１６時間、室温、９９％。

【００５４】

実施例Ｂ：三窒素含有グロピラノシドビルディングブロックの合成

【００５５】

【化４】

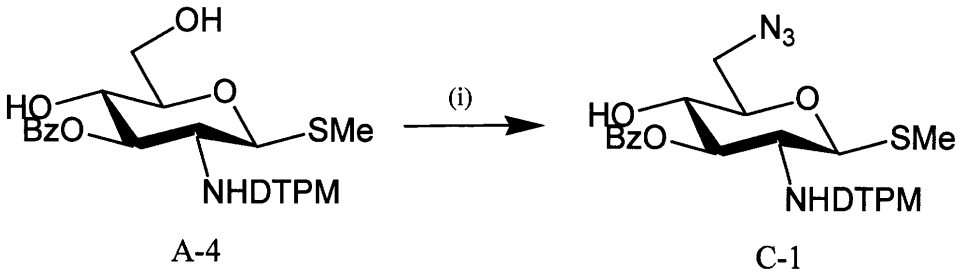


【００５６】

条件：（ｉ）（ａ）トリフルオロメタンスルホン酸無水物（Tf_2O）、ピリジン、－２０℃、ジクロロメタン（ＤＣＭ）、１時間、１００％、（ｂ）アジ化ナトリウム（NaN_3）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）、５０℃、５時間、定量的；（ｉｉ）ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ／水（１２：３：１）、９０℃、６時間、８８％；（ｉｉｉ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、ピリジン、１２０℃、１２時間、９３％

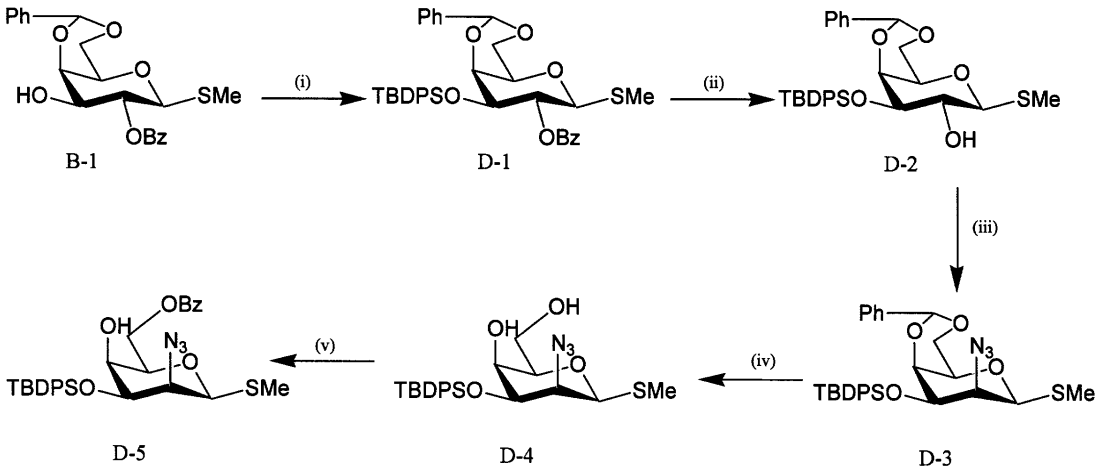
実施例Ｃ：２，６－二窒素置換グルコピラノシドビルディングブロックの合成

【００５７】
【化５】



A-4　　C-1

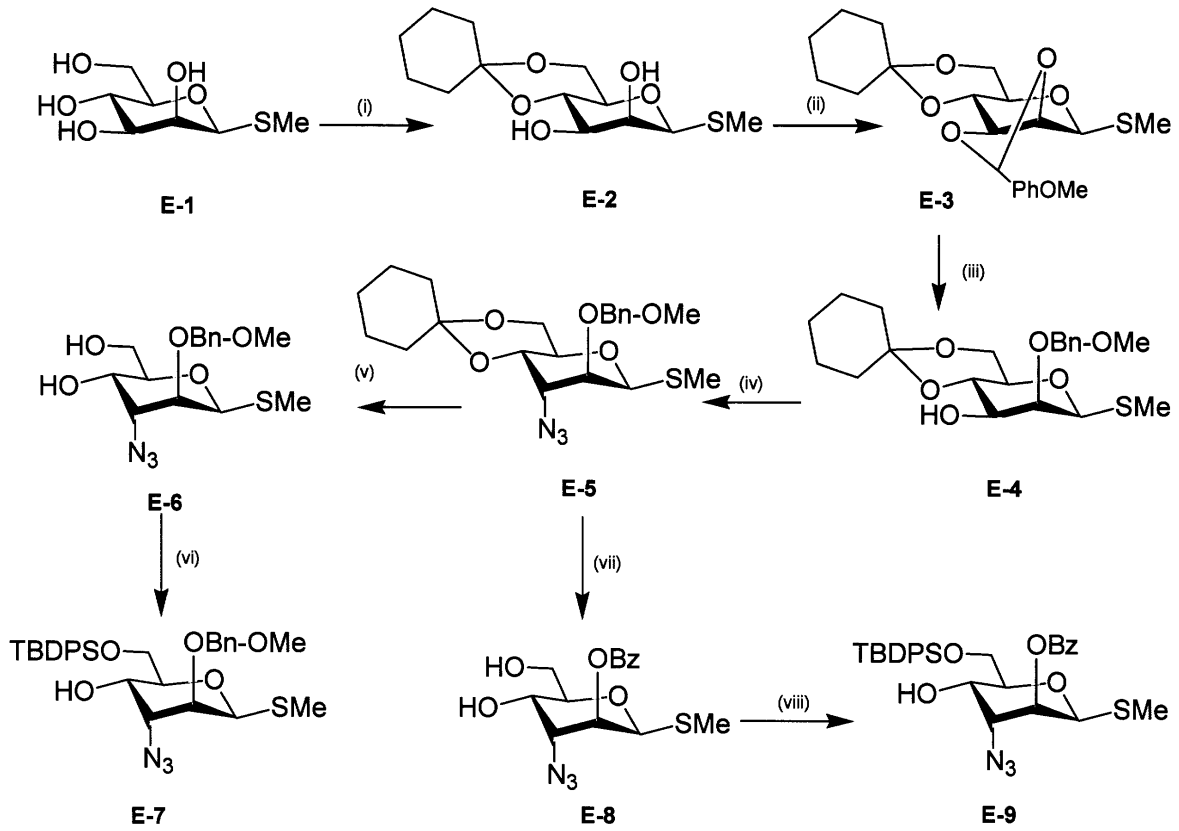
【００５８】
条件：（ｉ）（ａ）塩化トシル、ピリジン、室温、２４時間、３３％（ｂ）NaN_3、ＤＭＦ、室温、１６８時間。
【００５９】
実施例Ｄ：二窒素含有タロピラノシドビルディングブロックの合成
【００６０】
【化６】



B-1　D-1　D-2　D-3　D-4　D-5

【００６１】
条件：（ｉ）ＴＢＤＰＳＣｌ、イミダゾール、１，２－ＤＣＥ、還流；（ｉｉ）ＮａＯＭｅ／ＭｅＯＨ；（ｉｉｉ）（ａ）Tf_2O、ピリジン、－２０℃、ＤＣＭ、１時間、（ｂ）NaN_3、ＤＭＦ、５０℃、５時間；（ｉｖ）ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ／水；（ｖ）塩化ベンゾイル、ＤＭＡＰ、１，２－ＤＣＥ、－２０℃。
【００６２】
実施例Ｅ：２つの三窒素含有アルトロピラノシドビルディングブロックの合成
【００６３】

【化７】



【００６４】

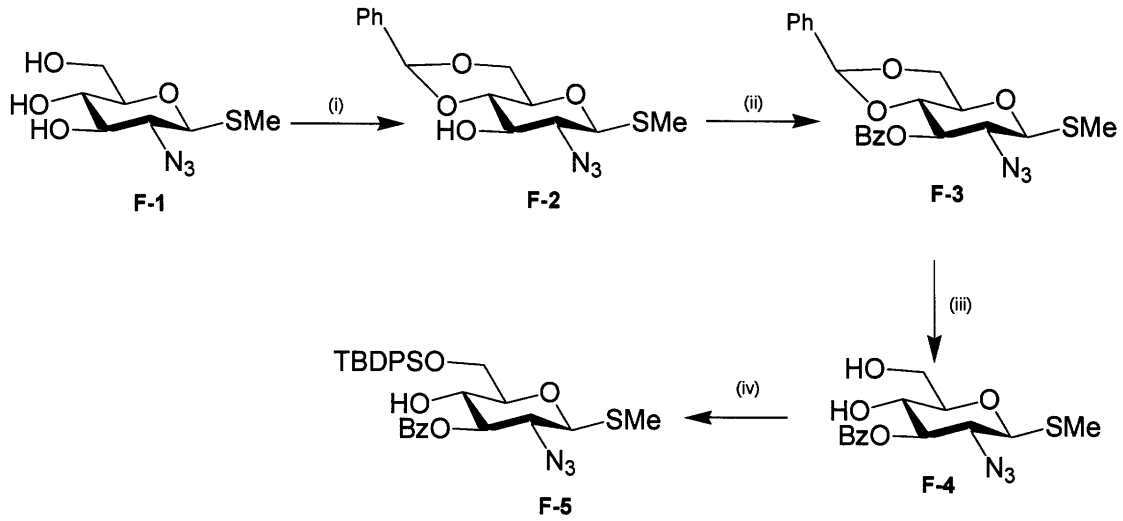
条件：（ｉ）シクロヘキサノンジメチルアセタール、ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ；（ｉｉ）ｐ－メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール、ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ；（ｉｉｉ）ＤＩＢＡＬ、－７８℃、ジエチルエーテル；（ｉｖ）（ａ）Tf_2O、ピリジン、－２０℃、ＤＣＭ、１時間、（ｂ）NaN_3、ＤＭＦ、５０℃、５時間；（ｖ）ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ／水；（ｖｉ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、１，２－ＤＣＥ；（ｖｉｉ）（ａ）ＣＡＮ、（ｂ）ＢｚＣｌ、ＤＭＡＰ、１，２－ＤＣＥ、（ｃ）ＴｓＯＨ、ＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ／水；（ｖｉｉｉ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、１，２－ＤＣＥ。

【００６５】

実施例Ｆ：二窒素含有グルコピラノシドビルディングブロックの合成

【００６６】

【化８】

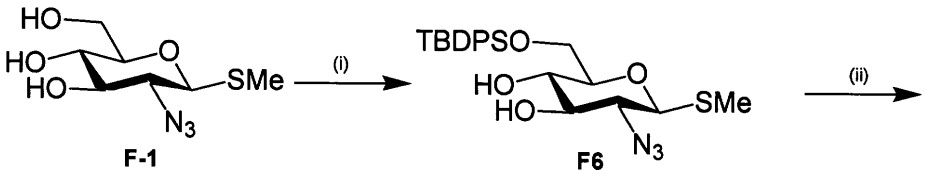


【００６７】

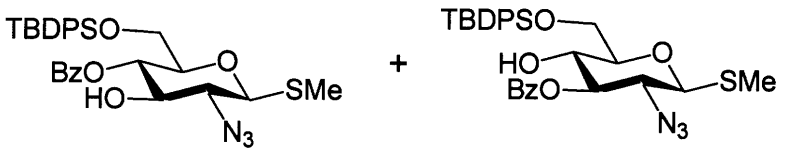
条件：（ｉ）α，α－ＤＭＴ、ＴｓＯＨ，ＭｅＣＮ；（ｉｉ）１，２－ＤＣＥ、ＢｚＣｌ、ＤＭＡＰ；（ｉｉｉ）ＴｓＯＨ、ＭｅＯＨ／ＭｅＣＮ；（ｉｖ）ＴＢＤＰＳ－Ｃｌ、ＤＭＡＰ、１，２－ＤＣＥ。

【００６８】

【化９】



F-1　　F6



F-7　　F-5

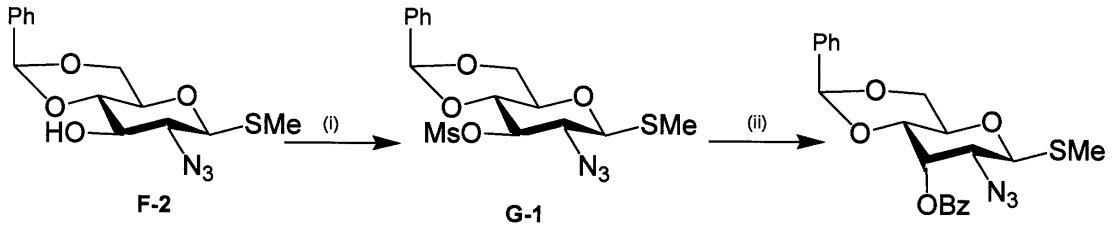
【００６９】

条件：（ｉ）ＴＢＤＰＳＣｌ、ＤＭＡＰ、ピリジン、１２０℃、０．５時間、８１％；（ｉｉ）ａ．（Ｂｕ）$_2$ＳｎＯ、ＭｅＯＨ；ｂ．塩化ベンゾイル、室温、２４時間；

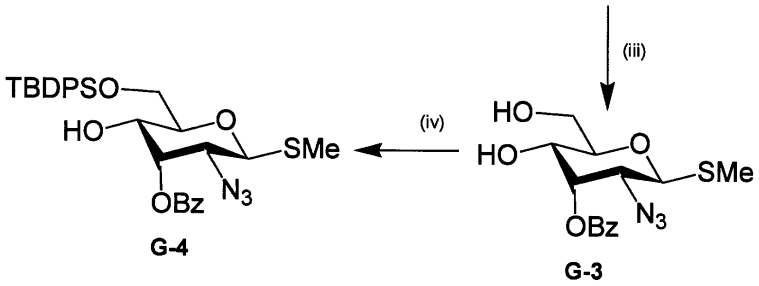
実施例Ｇ：二窒素含有アロピラノシドビルディングブロックの合成

【００７０】

【化１０】



F-2　　G-1　　G-2



G-3　　G-4

【００７１】

条件：（ｉ）ＤＣＭ／ピリジン、ＭｓＣｌ、ＤＭＡＰ、０℃；（ｉｉ）安息香酸ナトリウム、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、１４０℃；（ｉｉｉ）ＴｓＯＨ、ＭｅＯＨ／ＭｅＣＮ／水；（ｉｖ）ＴＢＤＰＳ－Ｃｌ、イミダゾール、ＤＣＭ、１時間、還流。

【００７２】

糖の固相ライブラリー合成がスキーム１に図示されている。

【００７３】

反応条件は以下の通りである：

（Ａ）２Ｐ化合物の合成：Ｒ$_1$＝Ｒ$_2$＝ＯＭｅ；

ｉ）２－ナフタレンメタノール、ＤＭＴＳＴ、ＤＣＭ；ｉｉ）ＴＣＡ－Ｗａｎｇ樹脂、ＢＦ$_3$・Ｅｔ$_2$Ｏ、ＤＣＭ；ｉｉｉ）ＮａＯＭｅ、メタノール；ｉｖ）ａ．ＫＯｔＢｕ、

ＤＭＦ；ｂ．ＭｅＩ、ＤＭＦ；ｖ）ＨＦ‘プロトンスポンジ’、ＡｃＯＨ、ＤＭＦ、６５℃；ｖｉ）ａ．ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｂ．ＭｅＩ、ＤＭＦ；ｖｉｉ）１，４－ジチオ－ＤＬ－スレイトール、ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｖｉｉｉ）ＨＢＴＵ、Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ；ｉｘ）ピペリジン／ＤＭＦ（１／４）；ｘ）ＴＦＡ、Et_3SiH、ＤＣＭ

（Ｂ）３Ｐ化合物の合成：R_1＝メチル－２－ナフチル、R_2＝ＯＭｅ；

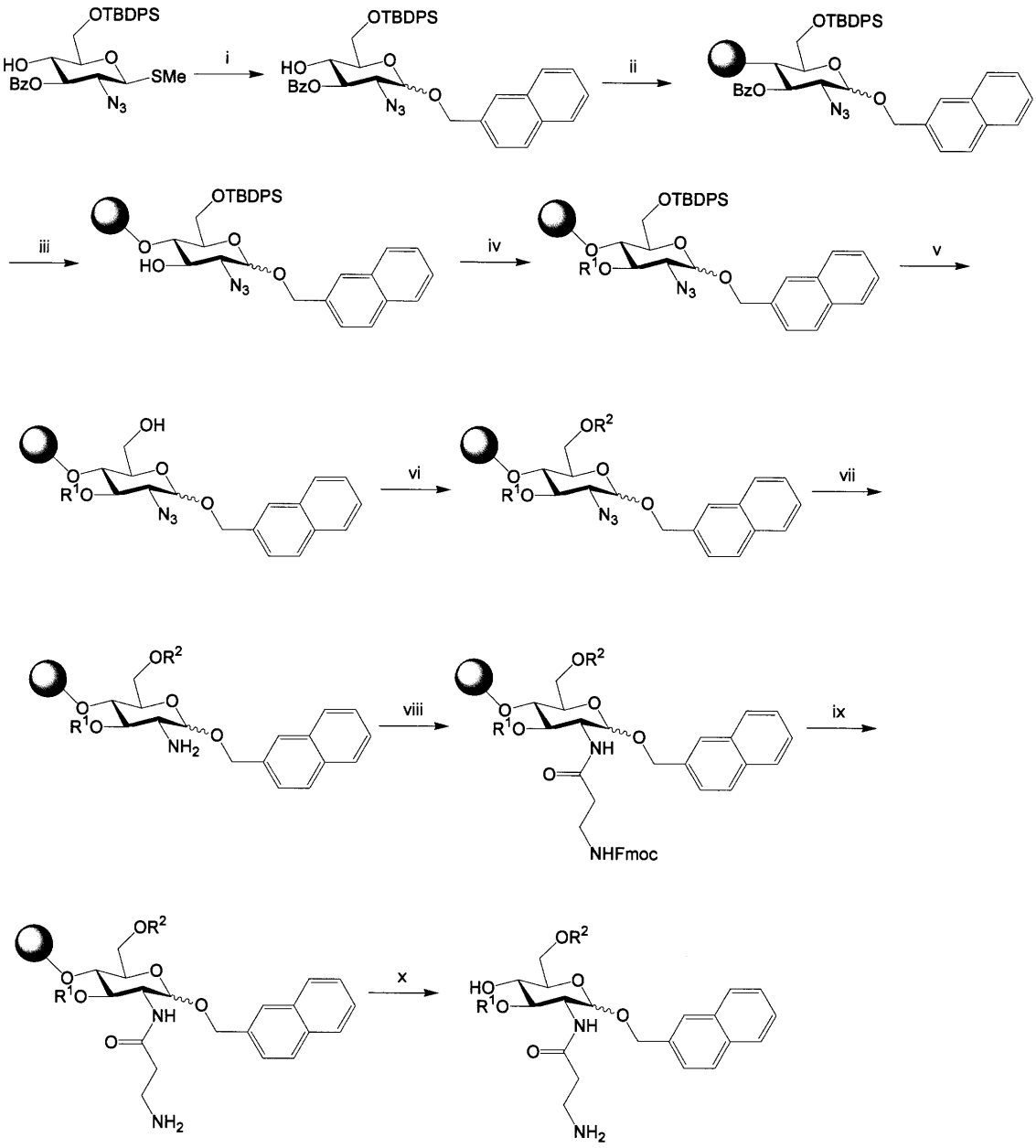
ｉ）２－ナフタレンメタノール、ＤＭＴＳＴ、ＤＣＭ；ｉｉ）ＴＣＡ－Ｗａｎｇ樹脂、BF_3・Et_2O、ＤＣＭ；ｉｉｉ）ＮａＯＭｅ、メタノール；ｉｖ）ａ．ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｂ．２－ブロモメチル－ナフタレン、ＤＭＦ；ｖ）ＨＦ‘プロトンスポンジ’、ＡｃＯＨ、ＤＭＦ、６５℃；ｖｉ）ａ．ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｂ．ＭｅＩ、ＤＭＦ；ｖｉｉ）１，４－ジチオ－ＤＬ－スレイトール、ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｖｉｉｉ）ＨＢＴＵ、Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ；ｉｘ）ピペリジン／ＤＭＦ（１／４）；ｘ）ＴＦＡ、Et_3SiH、ＤＣＭ

（Ｃ）４Ｐ化合物の合成：R_1＝メチル－２－ナフチル、R_2＝４－クロロベンジル

ｉ）２－ナフタレンメタノール、ＤＭＴＳＴ、ＤＣＭ；ｉｉ）ＴＣＡ－Ｗａｎｇ樹脂、BF_3・Et_2O、ＤＣＭ；ｉｉｉ）ＮａＯＭｅ、メタノール；ｉｖ）ａ．ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｂ．２－ブロモメチル－ナフタレン、ＤＭＦ；ｖ）ＨＦ‘プロトンスポンジ’、ＡｃＯＨ、ＤＭＦ、６５℃；ｖｉ）ａ．ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｂ．４－クロロベンジルブロミド、ＤＭＦ；ｖｉｉ）１，４－ジチオ－ＤＬ－スレイトール、ＫＯｔＢｕ、ＤＭＦ；ｖｉｉｉ）ＨＢＴＵ、Ｆｍｏｃ－β－Ａｌａ－ＯＨ、ＤＩＰＥＡ、ＤＭＦ；ｉｘ）ピペリジン／ＤＭＦ（１／４）；ｘ）ＴＦＡ、Et_3SiH、ＤＣＭ

【００７４】

【化１１】

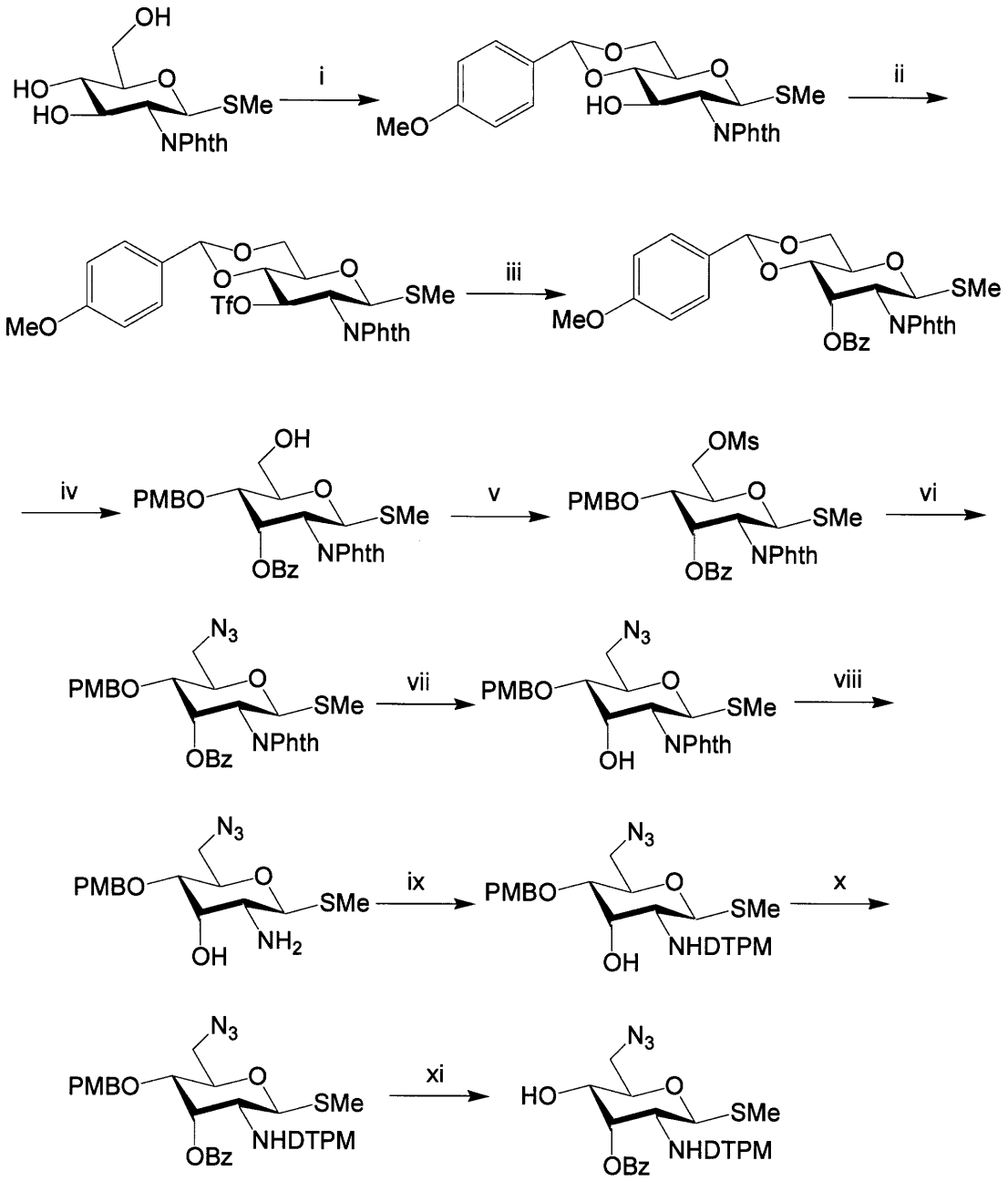


【００７５】

スキーム１　糖の固相ライブラリー合成

【００７６】

【化１２】



【００７７】

スキーム２　アロース２，６ビルディングブロックの合成；２Ｐ、３Ｐおよび４Ｐ型化合物の合成の例

アロース２，６Ｎビルディングブロックの合成がスキーム２に図示されている。反応条件は以下の通りである：

ｉ）ｐ－メトキシベンズアルデヒドジメチルアセタール、カンファースルホン酸、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）；ｉｉ）Tf_2O、ピリジン、ジクロロメタン（ＤＣＭ）；ｉｉｉ）テトラブチルアンモニウムベンゾエート、ＤＭＦ、５５℃；ｉｖ）BH_3ＴＨＦ、Bu_2BOTf、ＤＣＭ；ｖ）メタンスルホニルクロリド、ピリジン、ＤＣＭ；ｖｉ）アジ化ナトリウム、ＤＭＦ、８５℃；ｖｉｉ）ナトリウムメタノラート（ＮａＯＭｅ）、メタノール；ｖｉｉｉ）ｎ－ブタノール、エチレンジアミン、還流；ｉｘ）ＤＴＰＭ試薬、メタノール；ｘ）安息香酸無水物、ピリジン；ｘｉ）トリフルオロ酢酸、トリエチルシラン、ＤＣＭ

ライブラリーの設計：

ライブラリーの設計は、単糖足場上の異なる空間配列における正電荷および様々な数の

芳香族置換基の提示に基づく。正電荷およびコア足場上に示される１つの芳香族で開始して、第１ライブラリーからの活性化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）は、高活性な分子を迅速に同定するために、より多くの芳香族置換基をさらに変化させ、加えることによって産生された。

【００７８】

２Ｐライブラリーとして公知の化合物の第１ライブラリーは、２つのファーマコフォア基を含み、特に芳香族および正電荷を含有する。このライブラリーは、各分子が、異なる相対配向または提示（例えば、距離、相対角度、つまり空間における相対位置が異なる）で２つのファーマコフォア基を示すように設計された。

【００７９】

このライブラリーからの活性化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）を同定し、このライブラリーからのＳＡＲ情報を用いて、各化合物が３つのファーマコフォア基を含み得る、３Ｐライブラリーとして公知の次の化合物のライブラリーを設計した。４つのファーマコフォア基を有する次のライブラリーは、４Ｐライブラリーなどと呼ばれる。

【００８０】

著しく改善された活性のメンバーを第２ライブラリーから同定し、更なる薬物の開発のために選択した。

【００８１】

本発明の方法は、実在かつ仮想のライブラリーを含む。

【００８２】

したがって、式１による分子は、反復スキャンライブラリーの作製に非常に適しており、第１ライブラリーにおける選択数のファーマコフォア（例えば、２つ）から開始し、第１ライブラリーからのＳＡＲ情報に基づき、更なるファーマコフォアを有する次のライブラリーが設計され、それによって、ファーマコフォアの明確な線引きが助けられる。

【００８３】

実施例Ａ～Ｇに記載のビルディングブロックに従って、化合物の２Ｐおよび３Ｐライブラリーを合成した。

【００８４】

２Ｐ分子の分子多様性をスキャンするために、芳香族および正電荷を含有する、２Ｐライブラリー（表１）を設計した。２Ｐライブラリーを生物活性についてスクリーニングし、その結果を表１に示す。

【００８５】

同様に、３Ｐ分子の分子多様性をスキャンするために、３Ｐライブラリーを設計した。３Ｐライブラリーの設計は、表１における２Ｐライブラリーから得られたＳＡＲから得られた。

【００８６】

３Ｐライブラリーを生物活性についてスクリーニングし、その結果を表２に示す。

【００８７】

表１（２Ｐライブラリー）および表２（３Ｐライブラリー）による結果の視覚分析から以下のことが示されている：

１．式３による１，２アロース置換（および足場Ｃ／Ｄ）は、ライブラリーにおける分子の最も活性な配列を示し、式中、Ｚは酸素であり、$Ｒ_{1}$はナフチルであり、$Ｒ_{2}$はプロピルアミンまたはエチルアミンである。これらの化合物は、低いｎＭ範囲にて最高の活性化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）を表し、更なる薬物の開発に適している候補である。

２．ナフチルとしての$Ｒ_{1}$は、対応するｐ－クロロベンジル置換基より活性である。

３．式３による１，２アロース（足場Ｃ／Ｄ）は、対応する１，２グルコースコンフォメーション（足場Ａ／Ｂ）より活性である。

４．式３による１，２置換（足場Ｃ／Ｄ）は、対応する式４による２，６置換（足場Ｇ）より活性である。

５．プロピルアミンおよびエチルアミンとしての$Ｒ_{2}$は、メチルアミンより活性であり、

Z、R_1およびR_2は上述のとおりである。
6．式3による2，3アロース置換（足場C／D）（R_2はエチルアミンであり、R_3はp－クロロベンジルである）は、プロピルアミンおよびエチルアミンとしての対応するR_2と比較して、より活性な化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）を示す（式中、R_3はp－クロロベンジル置換基であり、かつまた、R_2はメチルアミン、エチルアミンまたはプロピルアミンであり、R_3はナフチルである）。
7．式3による2，3グルコース置換（足場A／B）（R_2はプロピルアミンであり、R_3はナフチルである）は、メチルアミンまたはエチルアミンとしての対応するR_2と比較して、より活性な化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）を示す（R_2はメチルアミン、エチルアミンまたはプロピルアミンであり、R_3はp－クロロベンジルである）。
8．式3による2，4および3，4置換（足場G）は、最も低い活性の化合物（ａｃｔｉｖｅｓ）を示す。

【００８８】

パートＢ：生物学的アッセイ

実施例Ｈ．ソマトスタチンサブタイプＳＳＴＲ－１～ＳＳＴＲ－５に対する化合物のｉｎ　ｖｉｔｒｏスクリーニング

一般法

所望のクローン化受容体（例えば、クローン化ヒトソマトスタチン受容体サブタイプ５，ＳＳＴＲ５）を含有する受容体膜調製物および放射標識化リガンドを試験に必要な濃度にて、受容体B_{max}、リガンドK_dおよび実験条件を最適化するのに必要な任意の他のパラメーターを含む選択された受容体－リガンドの組み合わせと関連する特定のパラメーターに従って希釈した。参照リガンドに対する競合活性について試験する場合、「化合物」を膜懸濁液、放射標識化参照リガンド（非特異的結合の測定のための、受容体に対する過剰量の未標識リガンドを含有する、または含有しない）と混合し、内部標準作業手順によって必要とされる温度でインキュベートした。インキュベートした後、氷冷洗浄バッファーを添加することによって、結合反応を止め、適切なフィルター上で濾過し、次いでそれをカウントした。データ分析および曲線フィッティングをＸＬｆｉｔ（ＩＤＢＳ）で行った。

【００８９】

化合物の製造

１００％ＤＭＳＯ中の試験化合物の１０ｍＭ溶液を調製した。約１６０μｌを各希釈液に使用した（３組で２０μｌ／ウェル）。１０ｍＭ溶液の１：８希釈液を調製することによって、１．２５ｍＭアッセイストックを調製した。１０ｍＭ溶液３０μｌにミリＱ水２１０μＬを添加した。次いで、ミリＱ水中の１：５希釈液系列を調製した。

【００９０】

		最終濃度 ＳＳＴ４アッセイ	最終濃度 ＳＳＴ５アッセイ
Ａ．	１．２５ｍＭ溶液２４０μＬ	０．２５ｍＭ	０．１２５ｍＭ
Ｂ．	Ａ４８μＬ＋ミリＱ水１９２μＬ	０．０５ｍＭ	０．０２５ｍＭ
Ｃ．	Ｂ２４μＬ＋ミリＱ水１９２μＬ	０．０１ｍＭ	０．００５ｍＭ

等

１：５希釈液系列内で各濃度：２５０μＭ、５０μＭ、１０μＭ、２ｍＭ、０．４μＭ、０．０８μＭ、０．０１６μＭ、０．００３２μＭ等（ＳＳＴ４アッセイに関して）および１２５μＭ、１０μＭ、２μＭ、１μＭ、０．５μＭ等（ＳＳＴ５アッセイに関して）にて三重反復でアッセイを行った。

【００９１】

ＳＳＴ５受容体に関するフィルタープレートアッセイ

ヒトＳＳＴ５ソマトスタチン受容体をＨＥＫ－２９３ＥＢＮＡ細胞内にトランスフェクトした。アッセイバッファー（５０ｍＭトリス－ＨＣｌ，１ｍＭ　ＥＧＴＡ，５ｍＭ　$MgCl_2$，１０％ショ糖，ｐＨ７．５）に膜を懸濁した。受容体濃度（B_{max}）は、［

^{125}Ｉ］ＳＳＴ－１４結合０．３１ｎＭ、体積０．４ｍｌ／バイアル（４００ミクロアッセイ／バイアル）、タンパク質濃度１．０３ｍｇ／ｍｌに対して０．５７ｐｍｏｌ／ｍｇタンパク質K_dであった。

【００９２】

凍結受容体標本を急速解凍した後、受容体を結合用バッファーで希釈し、ホモジナイズし、氷の上に保持した。

【００９３】

１．　０．５％ＰＥＩで４℃にて約２時間プレコートされたマルチスクリーンガラス繊維フィルタープレート（ミリポア（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）、カタログ番号ＭＡＦＣＮＯＢ１０）を使用する。使用前に、アッセイバッファー２００μｌ／ウェルを添加し、マルチスクリーン分離システム（Ｍｕｌｔｉｓｃｒｅｅｎ　Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ）を使用して濾過する。

【００９４】

２．　膜５．５μｇ（１：４０希釈液４０μｌ）、バッファーおよび［^{125}Ｉ］ＳＳＴ－１４（４ｎＭ、約８００００ｃｐｍ、２０００Ｃｉ／ｍｍｏｌ）を総容積２００μｌで２５℃にて６０分間インキュベートする。ＳＳＴ－１４（天然リガンドＳＳＴ－２８の切断型）（アウスペップ（Ａｕｓｐｅｐ）、カタログ番号２０７６）およびＳＳＴ－２８（アウスペップ（Ａｕｓｐｅｐ）、番号１６３８）のＩＣ５０を計算する。上述のように化合物の段階稀釈液（１：５）を調製し、ウェルにＳＳＴ－１４を添加する代わりに、化合物２０μｌを添加する（表３）。

【００９５】

３．　マルチスクリーン分離システムを用いて、氷冷アッセイバッファー５×０．２ｍｌで濾過する。

【００９６】

４．　プラスチック製アンダードレインを除去し、４０℃にてオーブン内でプレートを１時間乾燥させる。

【００９７】

５．　プレートの底をテープで密閉する。

【００９８】

６．　シンチラント（Ｓｕｐｅｒｍｉｘ，Ｗａｌｌａｃ、カタログ番号１２００－４３９）５０μｌ／ウェルを添加する。

【００９９】

７．　ＢＪＥＴ、プログラム２において密閉し、カウントする。

【０１００】

【表１】

表３

容積 (ul)	TB	NSB	化合物試験
膜 (5.5 μg/ウエル)	40	40	40
放射標識化ラベル (約 80 000 cpm, 約 4nM)	40	40	40
未標識リガンド	-	20	-
ミリＱ水	20	-	-
化合物			20
アッセイバッファー	100	100	100
総容積(μl)	200	200	200

ＴＢ：全結合
ＮＳＢ：非特異的結合

【０１０１】

パートＣ：一般的実験法

実施例Ｉ：表１および２における化合物のＨＰＬＣ法

表１および２における化合物ＨＰＬＣ分離は、以下に示す方法Ａまたは方法Ｂで行った。

方法Ａ

カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＳＢ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍ（５μｍ、８０Å）

ＬＣ移動相：

５％ＭｅＣＮ水溶液／１分

１００％ＭｅＣＮ／７～１２分

方法Ｂ

カラム：Ａｇｉｌｅｎｔ　ＳＢ　Ｚｏｒｂａｘ　Ｃ１８　４．６×５０ｍｍ（５μｍ、８０Å）

ＬＣ移動相：

５％ＭｅＣＮ水溶液／１分

３０％ＭｅＣＮ水溶液／３分

４０％ＭｅＣＮ水溶液／１２分

１００％ＭｅＣＮ／１３～１５分

表１および２のビルディングブロックの特徴

表１：＊化合物の２Ｐライブラリーに関してある濃度（μＭ）で置換されたＳＳＴ５放射－リガンド結合％

表２：＊化合物の３Ｐライブラリーに関してある濃度（μＭ）で置換されたＳＳＴ５放射－リガンド結合％；R_4＝Ｘ３０；化合物６０～６３、１１９および１５６～１５９は、２Ｐライブラリーからの比較用化合物である。

【０１０２】

「＋＋」：ある濃度（μＭ）で置換されたＳＳＴ５放射リガンド％＞６０％

「＋」：ある濃度（μＭ）で置換されたＳＳＴ５放射リガンド％　６０＞＋＞４０％

「－」：ある濃度（μＭ）で置換されたＳＳＴ５放射リガンド％－＜４０％

ブランク：未決定
ＲＴ：保持時間／分
Ｍ＋Ｈ：質量イオン＋１

【０１０３】

【表２－ａ】

表１：２Ｐライブラリー実施例の生物活性

対象ＩＤ	足場	R1	R2	R3	R4	R5	濃度 500	濃度 250	濃度 50*	RT	M+H
1	E	-	X15	X2	X30	X24				3.24	449.58
2	A	X7	X20	X24	X30	X24				3.4	383.46
3	A	X7	X15	X24	X30	X24				3.42	397.48
4	E	-	X20	X2	X30	X24				3.49	435.55
5	A	X2	X20	X24	X30	X24	++	+	-	3.88	419.21
6	A	X2	X15	X24	X30	X24	++	+	-	3.93	433.23
7	E	-	X19	X24	X30	X3	-	-	-	3.42	405.12
8	E	-	X19	X24	X30	X2	++	+	-	3.81	421.17
9	E	-	X19	X3	X30	X24	-	-	-	3.62	405.12
10	E	-	X19	X2	X30	X24	-	-	-	4.03	421.17
11	A	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.39	389.14
12	A	X2	X19	X24	X30	X24	-	-	-	4.08	405.19
13	B	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.4	389.14

【０１０４】

【表２－ｂ】

14	B	X2	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.68	405.19
15	E	-	X20	X24	X30	X3	-	-	-	3.25	419.13
16	E	-	X20	X24	X30	X2	+	-	-	3.59	435.19
17	E	-	X20	X3	X30	X24	-	-	-	3.68	419.13
18	E	-	X20	X2	X30	X24	-	-	-	4.06	435.19
19	A	X3	X20	X24	X30	X24	++	-	-	3.56	403.16
20	B	X3	X20	X24	X30	X24	+	-	-	3.37	403.16
21	B	X2	X20	X24	X30	X24	++	+	-	3.7	419.21
22	E	-	X15	X24	X30	X3	-	-	-	3.22	433.15
23	E	-	X15	X24	X30	X2	+	-	-	3.59	449.2
24	E	-	X15	X3	X30	X24	-	-	-	3.7	433.15
25	E	-	X15	X2	X30	X24	+	-	-	4.06	449.2
26	E	X3	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3.57	417.17
27	B	X3	X15	X24	X30	X24	-	-	-	3.4	417.17
28	B	X2	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3.68	433.23
29	F	-	X19	X24	X30	X3	-	-	-	3.55	405.12
30	F	-	X19	X24	X30	X2	+	-	-	3.84	421.17

【０１０５】

【表２－ｃ】

31	F	-	X19	X3	X30	X24	+	-	-	3.75	405.12
32	F	-	X19	X2	X30	X24	-	-	-	4.05	421.17
33	C	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.38	389.14
34	C	X2	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.72	405.19
35	D	X3	X19	X24	X30	X24	-	-	-	3.41	389.14
36	D	X2	X19	X24	X30	X24	+	-	-	3.77	405.19
37	F	-	X20	X3	X30	X24	-	-	-	3.76	419.13
38	C	X3	X20	X24	X30	X24	++	+	-	3.33	403.16
39	D	X3	X20	X24	X30	X24	++	-	-	3.44	403.16
40	D	X2	X20	X24	X30	X24	++	++	-	3.8	419.21
41	F	-	X15	X24	X30	X3	-	-	-	3.51	433.15
42	F	-	X15	X24	X30	X2	+	-	-	3.81	449.2
43	F	-	X15	X3	X30	X24	-	-	-	3.66	433.16
44	D	X3	X15	X24	X30	X24	++	-	-	3.51	417.17
45	D	X2	X15	X24	X30	X24	++	+	-	3.86	433.23
46	G	-	X24	X3	X19	X30	-	-	-	3.31	386.14
47	G	-	X19	X2	X24	X30	-	-	-	3.27	402.2

【０１０６】

【表２－ｄ】

48	G	-	X19	X24	X8	X30	-	-	-	2.48	352.18
49	G	-	X2	X24	X19	X30	-	-	-	3.64	388.18
50	G	-	X8	X24	X19	X30	-	-	-	2.61	352.18
51	G	-	X24	X3	X20	X30	-	-	-	3.08	400.16
52	G	-	X2	X24	X20	X30	-	-	-	3.46	402.2
53	G	-	X8	X24	X20	X30	-	-	-	2.73	366.2
54	G	-	X24	X3	X15	X30	-	-	-	3.27	414.17
55	G	-	X2	X24	X15	X30	-	-	-	3.79	416.21
56	G	-	X8	X24	X15	X30	-	-	-	2.78	380.21
57	F	-	X20	X2	X30	X24	-	-	-	4.01	435.19
58	F	-	X15	X2	X30	X24	-	-	-	4.08	449.2
59	C	X2	X20	X24	X30	X24	++	++	+	3.74	419.21

【０１０７】

【表３－ａ】

表２：３Ｐライブラリー実施例の生物活性

対象ＩＤ	足場	R1	R2	R3	R5	濃度 500	濃度 250	濃度 50	濃度 10	濃度 1.0	濃度 0.5	濃度 0.25	濃度 0.10	濃度 0.001*	RT	M+H
60	A	X2	X20	X24	X24	＋＋	＋	-							3.88	419.21
61	B	X2	X20	X24	X24	＋＋	＋	-							3.7	419.21
62	D	X2	X20	X24	X24	＋＋	＋＋	-							3.8	419.21
63	C	X2	X20	X24	X24	＋＋	＋＋	＋							3.72	419.21
64	CおよびD	X2	X20	X8	X24				＋＋	＋＋	＋＋		＋	-	4.98	
65	CおよびD	X2	X20	X8	X24				＋＋						4.98	
66	CおよびD	X2	X20	X3	X24				＋＋	＋＋	＋＋		-	-	5.25	
67	CおよびD	X2	X20	X3	X24				＋＋						5.25	
68	CおよびD	X2	X20	X1	X24				＋＋	＋＋	＋＋	-	-	-	5.49	
69	CおよびD	X2	X20	X2	X24				＋＋	＋＋	＋＋		＋＋	＋	5.23	
70	CおよびD	X2	X20	X3	X2					＋		-			5.85	

【０１０８】

【表３－ｂ】

71	Cキャリア D	X2	X20	X3	X8				++	-			5.61	
72	Cキャリア D	X2	X20	X3	X3				++	-			5.51	
73	Cキャリア D	X2	X20	X2	X2				+	-			5.95	
74	Cキャリア D	X2	X20	X2	X8				++	-			5.45	
75	Cキャリア D	X2	X20	X2	X3				++	-			6.46	
76	Cキャリア D	X2	X20	X8	X2				++	-			5.7	
77	Cキャリア D	X2	X20	X8	X8				++	-			5.01	
78	Cキャリア D	X2	X20	X8	X3				++	+			5.37	
79	B	X2	X20	X2	X2				++	-			10.31	
80	A	X2	X20	X2	X2				++	-			10.88	
81	B	X2	X20	X2	X8				++	-			8.02	
82	A	X2	X20	X2	X8				++	+			8.68	
83	B	X2	X20	X2	X3				++	-			9.39	
84	A	X2	X20	X2	X3				++	-			10.24	
85	D	X2	X20	X2	X24	++					++		50.92	
86	C	X2	X20	X2	X24	++					++		54.37	
87	A#4B	X2	X20	X8	X24				-	-			3.78	495.59

【０１０９】

【表３－ｃ】

88	A および B	X2	X20	X8	X24				-	-				3.86	495.59
89	A および B	X2	X20	X3	X24				-	-				3.95	530.03
90	A および B	X2	X20	X3	X24				+ +	+				3.97	530.03
91	A および B	X2	X20	X1	X24				-	-				4.5	571.69
92	A および B	X2	X20	X2	X24				+	-				4.33	545.65
93	A および B	X2	X20	X24	X8				+	-				4.13	495.59
94	A および B	X2	X20	X24	X3				-	-				4.33	530.03
95	A および B	X2	X20	X24	X3				-	-				4.33	530.03
96	A および B	X2	X20	X24	X1				-	-				4.77	571.69
97	A および B	X2	X20	X24	X2				+	-				4.52	545.65
98	A	X2	X20	X2	X24				+ +	+				5.45	545.65
99	A	X2	X31	X2	X24				+	-				5.07	559.67
100	A	X2	X32	X2	X24				+ +	+				5.05	559.67
101	A	X2	X33	X2	X24				+	-				4.79	557.66
102	A	X2	X34	X2	X24				-	-				6.24	613.77
103	A	X2	X35	X2	X24				+ +	+				5.85	585.71
104	A	X2	X36	X2	X24				-	-				6.33	599.74

【０１１０】

【表３－ｄ】

105	A	X2	X37	X2	X24				-	-						6.72	599.74
106	A	X2	X45	X2	X24				-	-						4.96	573.7
107	A	X2	X20	X46	X24				++	++						4.22	530.03
108	A	X2	X20	X47	X24				++	+						4.87	564.48
109	A	X2	X20	X48	X24				++	-						4.98	530.03
110	A	X2	X20	X49	X24				++	++						4.43	546.64
111	A	X2	X20	X50	X24				-	-						5.44	552.66
112	A	X2	X20	X51	X24				++	+						3.78	546.64
113	A	X2	X20	X52	X24				++	++						5.71	564.48
114	A	X2	X20	X9	X24				++	++						5.89	545.65
115	A	X2	X20	X53	X24				++	+						5.8	564.48
116	A	X2	X20	X54	X24				++	+						4.43	546.64
117	A	X2	X20	X55	X24				++	++						5.71	564.48
118	A	X2	X20	X56	X24				++	++						6.9	587.68
119	A	X2	X15	X24	X24	++	+	-									
120	A *および* B	X2	X15	X8	X24						++	+				4.29/4.57	
121	A *および* B	X2	X15	X24	X1						+	+				5.4	

【０１１１】

【表３－ｅ】

122	A および B	X2	X15	X24	X2			++		++			5.18	
123	A および B	X2	X15	X24	X8			-		-			4.78	
124	A および B	X2	X15	X24	X3			+		-			5.07	
125	A および B	X2	X15	X24	X4			+		-			4.28	
126	C および D	X2	X15	X8	X24			++	+	+		-	4.97	
127	C および D	X2	X15	X3	X24			++	++	++		-	5.17	
128	C および D	X2	X15	X1	X24			++	+	++	-	-	5.45	585.71
129	C および D	X2	X15	X2	X24			++	++		-	+	5.18	559.67
130	A および B	X2	X15	X4	X24			++						
131	A および B	X2	X15	X1	X24			++						
132	A および B	X2	X15	X2	X24			++						
133	A および B	X2	X15	X3	X24			++						
134	A	X2	X15	X3	X24			++	++	++		++	4.78	
135	A	X2	X15	X3	X2				++		-		9.87	
136	A	X2	X15	X3	X8				++		-		7.82	
137	A	X2	X15	X3	X3				++		-		9.32	
138	A	X2	X38	X2	X24				-		-		3.67	574.69

【０１１２】

【表３－ｆ】

139	A	X2	X39	X2	X24			+	-			5.07	573.7
140	A	X2	X40	X2	X24			+ +	+ +			4.96	573.7
141	A	X2	X41	X2	X24			-	-			5.16	587.73
142	A	X2	X53	X2	X24			+ +	+			5.69/7.43	599.74
143	A	X2	X42	X2	X24			-	-			5.98	613.77
144	A	X2	X15	X46	X24			+ +	+			4.34	544.06
145	A	X2	X15	X47	X24			+ +	+			5.07	578.5
146	A	X2	X15	X48	X24			+ +	-			5.05	544.06
147	A	X2	X15	X49	X24			+ +	+			4.5	560.66
148	A	X2	X15	X50	X24			-	-			5.34	566.69
149	A	X2	X15	X51	X24			+	-			3.95	560.66
150	A	X2	X15	X52	X24			+ +	+ +			5.78	578.5
151	A	X2	X15	X9	X24			+ +	+			5.78	559.67
152	A	X2	X15	X53	X24			+ +	+			5.97	578.5
153	A	X2	X15	X54	X24			+ +	+ +			4.32	560.66
154	A	X2	X15	X55	X24			+ +	+ +			5.88	578.5
155	A	X2	X15	X56	X24			+ +	+ +			7.25	601.71

【０１１３】

【表３－ｇ】

156	A	X3	X19	X24	X24	-	-	-						3.39	389.14
157	B	X3	X19	X24	X24	-	-	-							
158	C	X3	X19	X24	X24	-	-	-						3.38	389.14
159	D	X3	X19	X24	X24	-	-	-							
160	C及びD	X3	X19	X8	X24			-	-	-	-	-	-	4.8	
161	C及びD	X3	X19	X3	X24			++	-	-		-	-	5.14	
162	C及びD	X3	X19	X1	X24			+	-	-	-	-	-	5.45	542.04
163	C及びD	X3	X19	X2	X24			++	-	-		-	-	5.2	
164	C及びD	X3	X43	X24	X2			+		-				3.45	
165	C及びD	X3	X44	X24	X2			++		-				4	
166	A及びB	X3	X43	X24	X2			++		-				3.59	
167	A及びB	X3	X44	X24	X2			++		++				3.97	
168	A＊＊B	X3	X19	X8	X24				-		-				
169	A＊＊B	X3	X19	X8	X24				-		-				
170	A＊＊B	X3	X19	X3	X24				-		-				
171	A＊＊B	X3	X19	X3	X24				-		-				
172	A＊＊B	X3	X19	X1	X24				-		-				

【０１１４】

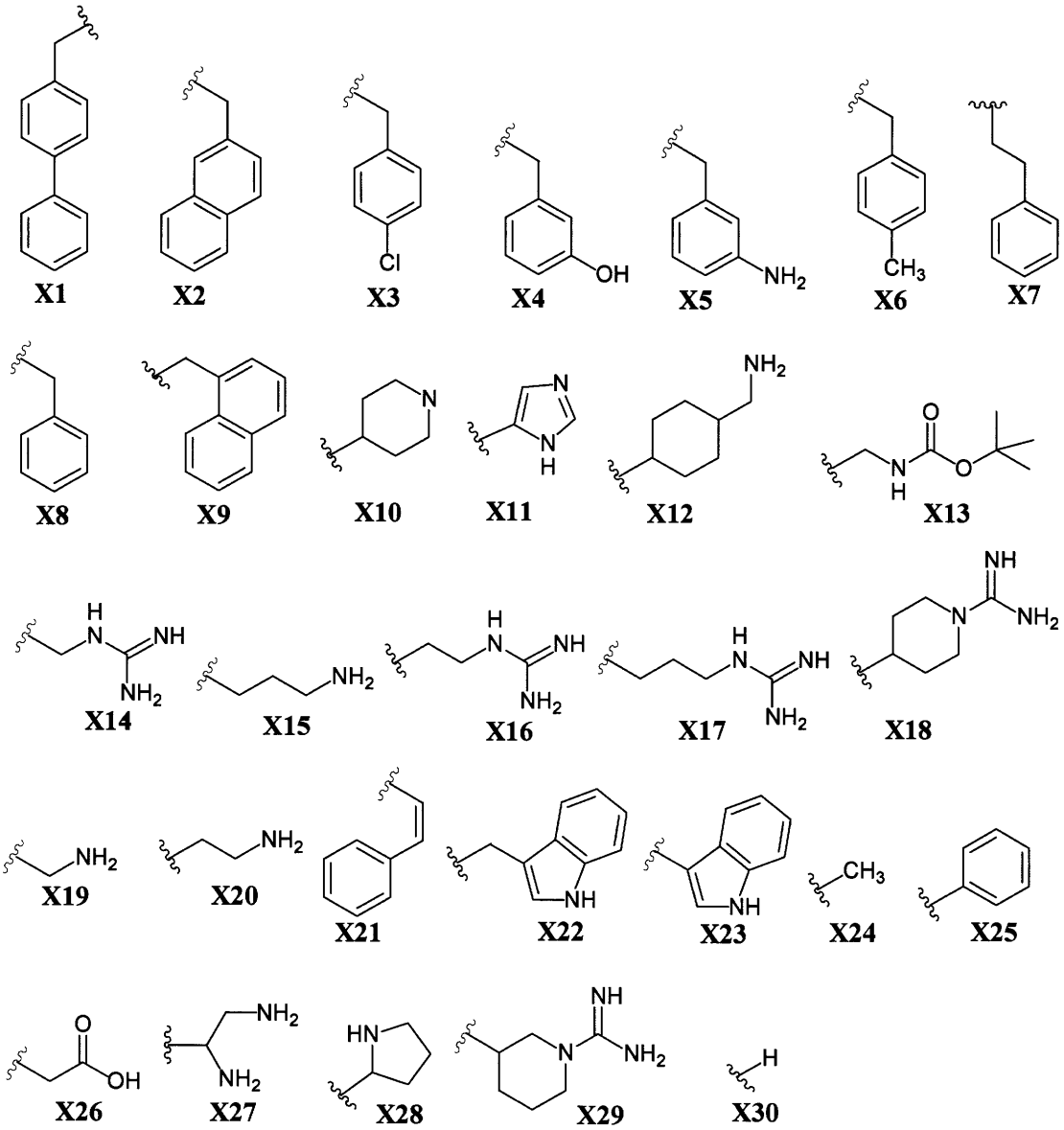
【表３－ｈ】

173	A and B	X3	X19	X1	X24			-									
174	A and B	X3	X19	X2	X24			-									
175	A and B	X3	X19	X2	X24			-									
176	A and/or B	X3	X19	X24	X8			-						-	4.88/5.61		465.95
177	A and/or B	X3	X19	X24	X3			-						-	6.06/6.52		500.39
178	A and/or B	X3	X19	X24	X1			-						-	9.09		542.04
179	A and/or B	X3	X19	X24	X2			-						-	7.43		516.01

【０１１５】

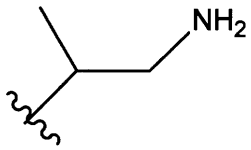
【表４－ａ】

図１：表１および２のサイドアーム（Ｓｉｄｅａｒｍ）

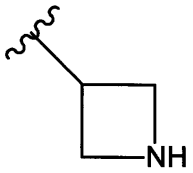


【０１１６】

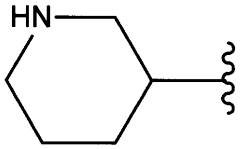
【表４－ｂ】



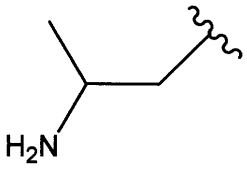
X31



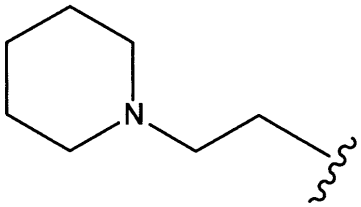
X33



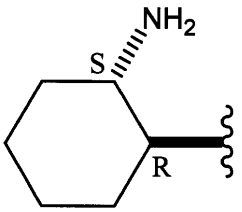
X35



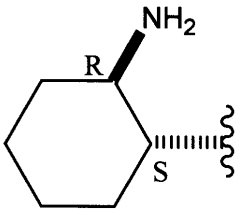
X32



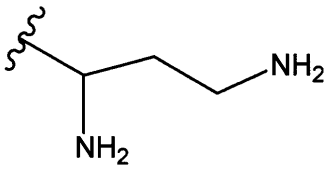
X34



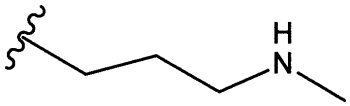
X36



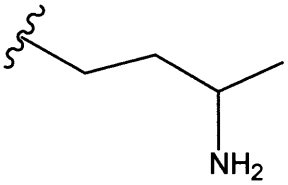
X37



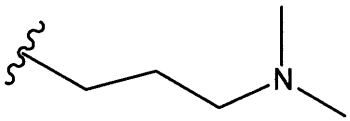
X38



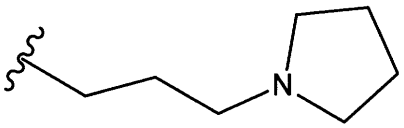
X39



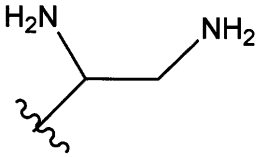
X40



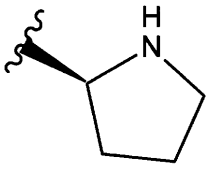
X41



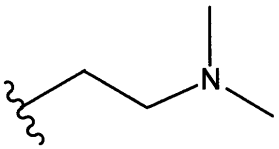
X42



X43



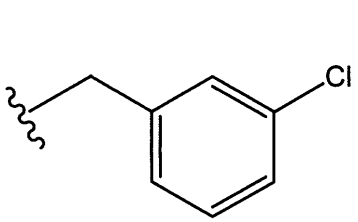
X44



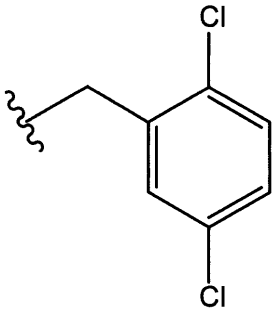
X45

【０１１７】

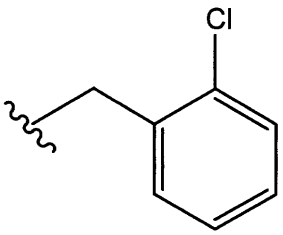
【表４－ｃ】



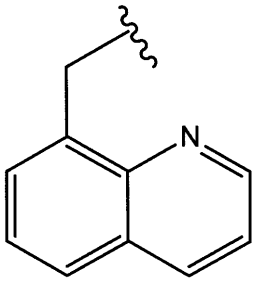
X46



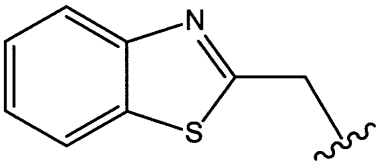
X47



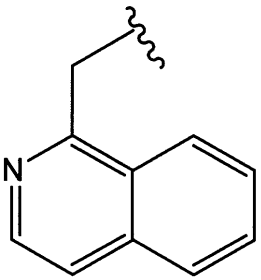
X48



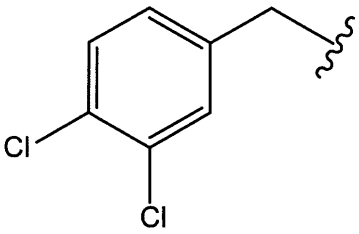
X49



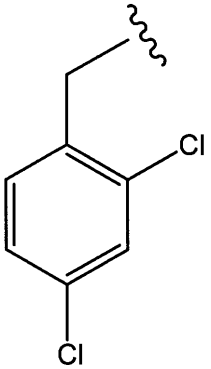
X50



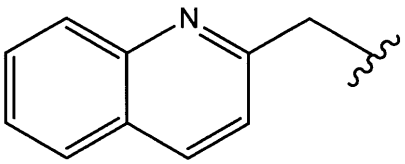
X51



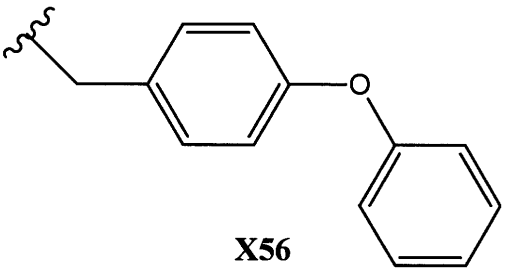
X52



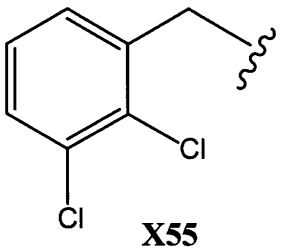
X53



X54



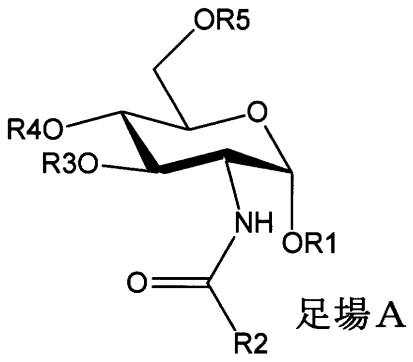
X56



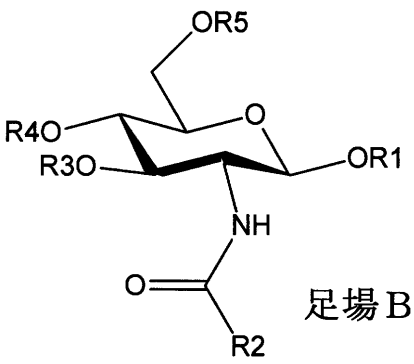
X55

【０１１８】

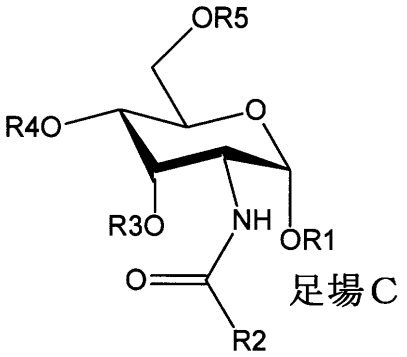
【表４－ｄ】



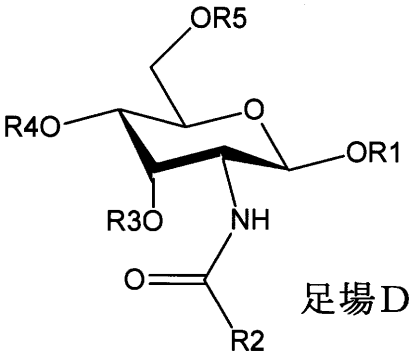
足場Ａ



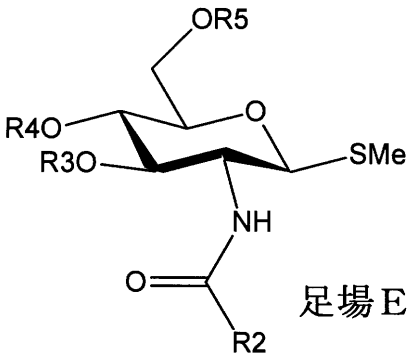
足場Ｂ



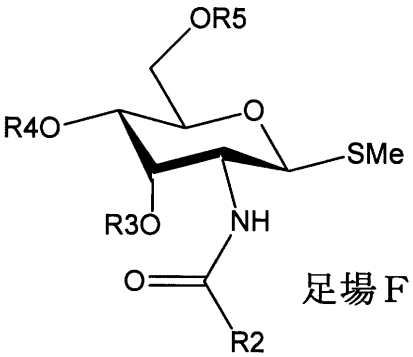
足場Ｃ



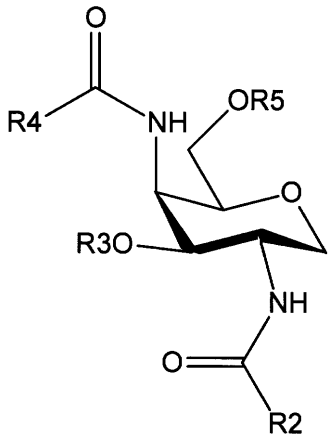
足場Ｄ



足場Ｅ



足場Ｆ



足場Ｇ

【０１１９】

その状況に特に必要がない限り、明細書および特許請求の範囲（存在する場合には）全体を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語、または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓ

ｅｓ）」または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形形態は、指定の整数または整数の群の包含に当てはまるが、他の整数または整数の群の除外には当てはまらないことを理解されよう。

【０１２０】

その状況に特に必要がない限り、明細書および特許請求の範囲（存在する場合には）全体を通して、「実質的に」または「約」という用語は、用語によって示される範囲の値に制限されないことを理解されよう。

【０１２１】

本発明の精神および範囲から逸脱することなく、記載の実施形態に種々の変更および修正を加えることができることを理解されたい。

【０１２２】

参考文献

[1] Patel, Y.C. (1999) Somatostatin and its receptor family. Front. Neuroendocr. 20, 157-198

[2] Csaba, Z. and Dournaud, P. (2001) Cellular biology of somatostatin receptors. Neuropeptides 35, 1-23

[3] T Reisine, T. (1995) Somatostatin receptors; Am. J. Pysiol. (Gastrointest. Liver Physiol. 32) 269, G813-G820

[4] Bauer, W. et al. (1982) SMS201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. Life Sci. 31, 1133-1140

[5] Lamberts, S.W.J. et al. (1996) Drug therapy: Octreotide. N. Eng. J. Med. 334, 246-254

[6] Robinson, C. and Castaner, J. (1994) Lanreotide acetate. Drugs Future 19, 992-999

[7] Reisine, T. and Bell. G.I. (1995) Molecular biology of somatostatin receptors. Endocr. Rev. 16, 427-442

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		
C07H 15/04	***(2006.01)***	C07H	15/04	B
C07H 15/12	***(2006.01)***	C07H	15/12	
C07H 15/203	***(2006.01)***	C07H	15/203	
C07H 15/22	***(2006.01)***	C07H	15/22	
C07H 17/02	***(2006.01)***	C07H	17/02	

(72)発明者 メウターマンズ ウィム
オーストラリア国 ４０６６ クイーンズランド トゥーウォング バードウッド テラス ２９３
(72)発明者 トメツキ ジェラード ビー
オーストラリア国 ４１７９ クイーンズランド マンリー ウエスト サムエル ウエスト ３８
(72)発明者 スエグ ジョハンズ
オーストラリア国 ４１７８ クイーンズランド ウィンナム ワゼル ストリート ４３

審査官 植原 克典

(56)参考文献 国際公開第２００４／０３２９４０（WO，Ａ１）
国際公開第２００４／０１４９２９（WO，Ａ１）
Drug Discovery Today，２００３年，8(15)，pp.701-709

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
C07H 5/06-17/02
C40B 30/00、40/12
CA/REGISTRY(STN)