

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-520741
(P2008-520741A)

(43) 公表日 平成20年6月19日(2008.6.19)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 209/88 (2006.01)	C07D 209/88	C S P	4 C037
C07D 495/04 (2006.01)	C07D 495/04	1 O 3	4 C050
A61K 31/407 (2006.01)	A61K 31/407		4 C063
A61K 31/403 (2006.01)	A61K 31/403		4 C064
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04		4 C071

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 136 頁) 最終頁に続く

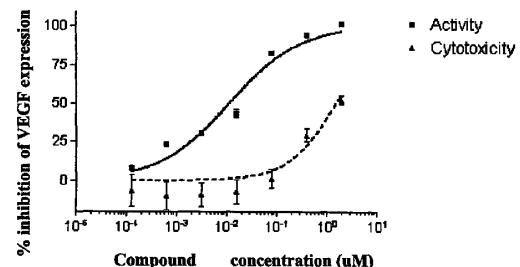
(21) 出願番号	特願2007-543449 (P2007-543449)	(71) 出願人	507166346 ピーティーシー セラピューティクス, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュー ジャージー O 7080, サウス プレーンフィールド , ミドルセックス ビジネス センター , コーポレイト コート 100
(86) (22) 出願日	平成17年11月23日 (2005.11.23)	(74) 代理人	100082005 弁理士 熊倉 賢男
(85) 翻訳文提出日	平成19年7月20日 (2007.7.20)	(74) 代理人	100084009 弁理士 小川 信夫
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/042483	(74) 代理人	100084663 弁理士 箱田 篤
(87) 國際公開番号	W02006/065480	(74) 代理人	100093300 弁理士 浅井 賢治
(87) 國際公開日	平成18年6月22日 (2006.6.22)		
(31) 優先権主張番号	60/629,889		
(32) 優先日	平成16年11月23日 (2004.11.23)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/633,738		
(32) 優先日	平成16年12月6日 (2004.12.6)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	60/639,283		
(32) 優先日	平成16年12月27日 (2004.12.27)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】翻訳制御による V E G F 生成を阻害するための活性因子としてのテトラヒドロカルバゾール

(57) 【要約】

本発明に従って、V E G F の転写後の発現を阻害する化合物が同定され、そして、これらの化合物の使用方法が、提供されている。本発明の1つの局面において、式(I)～式(VIII)の化合物が提供される。これらの化合物がV E G F 生成の阻害において、および/または脈管形成の阻害において、および/または癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置において有用である。

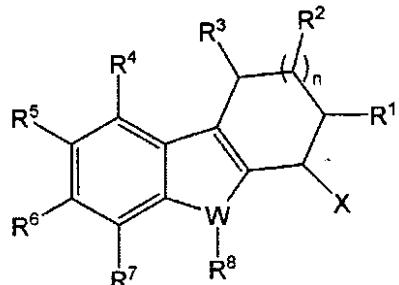


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)の化合物、

【化1】



式(I)

10

20

30

40

50

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物であって、

(a) Xは、-N⁹R¹⁰、-N(アルキル)-C(O)-アリール、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であり；ここで、

R⁹およびR¹⁰は、各々独立してH、置換もしくは非置換C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換C_{1～6}アルコール、置換もしくは非置換カルボニル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルであって、ここで、R⁹およびR¹⁰の少なくとも1つがHであるか、

あるいは、R⁹およびR¹⁰は、それらが結合する原子と一緒に単環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも1つの環が1つまたは2つのヘテロ原子を含み；

(b) R¹、R²およびR³は、各々独立して、H、-OH、またはアルキルであって、ここで、R¹は必要に応じて、Xとともに置換もしくは非置換5員～11員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) nは、0、1、または2であって、ここで、nが0の場合、R²は、存在せず；

(d) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、各々独立してH、-OH、置換もしくは非置換C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) WはN、O、またはSであり；

(f) R⁸はH、C_{1～3}アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニルであるか、またはXと一緒に置換もしくは非置換5員～11員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成し、ただし、WがOまたはSである場合、R⁸は、存在せず；

(g) ただし、式Iの化合物は、化合物156～188から選択される化合物ではない、化合物。

【請求項2】

R^5 がハロゲンであり、 n が 1 または 2 であり、そして R^1 、 R^2 、および R^3 が H または -OH である、請求項1に記載の化合物。

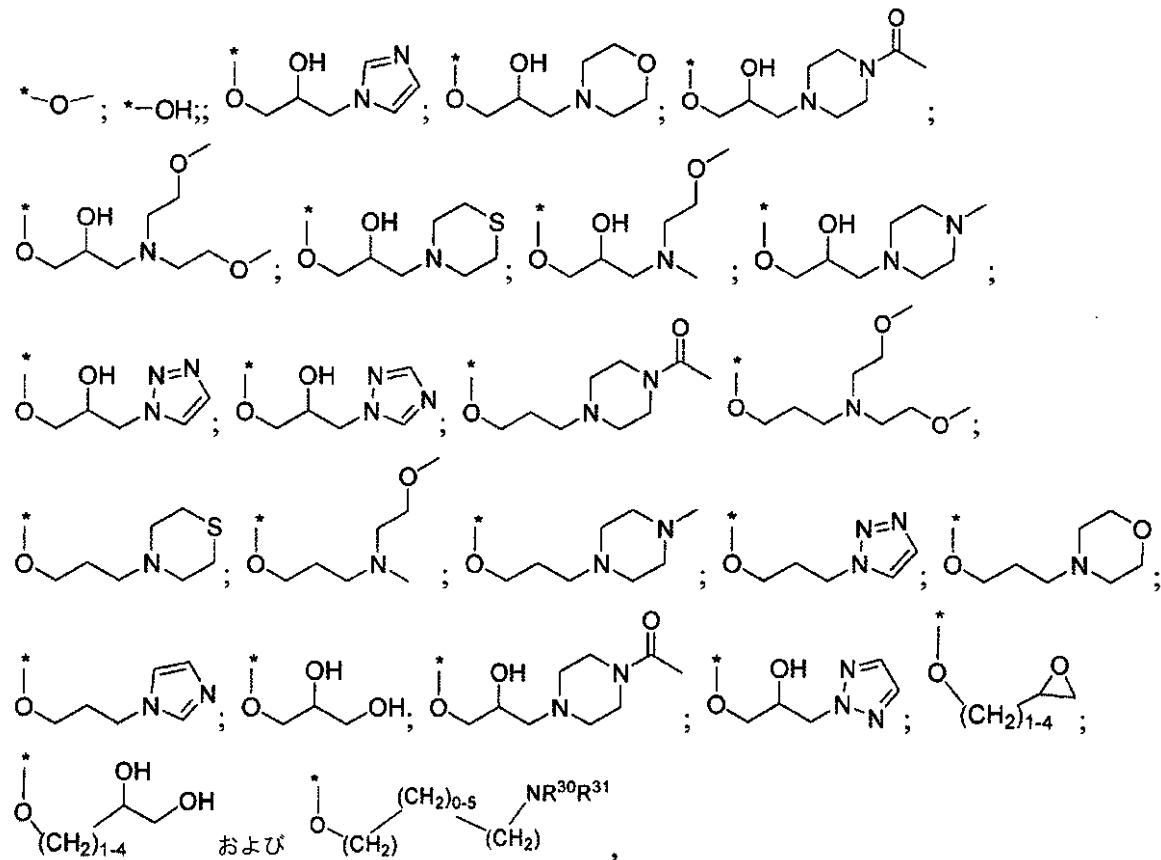
【請求項3】

R^5 が -CF₃、Br または Cl であり、 R^1 が H または -OH であり、 n が 1 または 2 であり、そして R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^6 、 R^7 および R^8 が H である、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

X が、以下：

【化2】



からなる群から選択される置換基で置換されたフェニルである、請求項1に記載の化合物。

【請求項5】

X が -NR⁹R¹⁰ であり、ここで、

R^9 および R^{10} は、各々独立して H、置換カルボニル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであって、ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも 1 つが H であるか、

あるいは、 R^9 および R^{10} が、それらが結合する原子と一緒に単環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも 1 つの環が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含む、請求項1に記載の化合物。

【請求項6】

R^9 が H であり、 R^{10} が置換カルボニルである、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

R^9 が H であり、 R^{10} が、置換もしくは非置換アリールである、請求項5に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 8】

R^9 が H であり、 R^{10} が、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環もしくは二環式ヘテロ環式環である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 9】

R^9 が H であり、 R^{10} が、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 10】

R^9 が H であり、 R^{10} が、置換もしくは非置換二環式ヘテロ環式環である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 11】

X がオキソである、請求項 1 に記載の化合物。

10

【請求項 12】

X が -OR⁹ である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 13】

X が置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 14】

X が置換もしくは非置換フェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 15】

X がオキシムである、請求項 1 に記載の化合物。

20

【請求項 16】

X が置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルである、請求項 1 に記載の化合物。

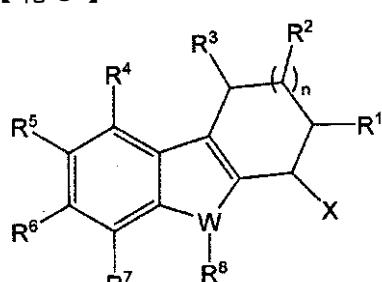
【請求項 17】

X が置換もしくは非置換ヘテロ環式環である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 18】

請求項 1 に記載の化合物であって、該化合物が式 (Ia) の化合物、

【化 3】



30

式 (Ia)

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物であり、ここで、

(a) X は、NR⁹R¹⁰、-N(アルキル)-C(O)-アリール、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であり；

40

R^9 および R^{10} は、各々独立して、H、置換もしくは非置換C₁~₆アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであって、ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも 1 つが H であるか、

あるいは、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一緒に单環式ヘテロ環式環

50

もしくは二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも1つの環が1つまたは2つのヘテロ原子を含み；

(b) R¹、R²およびR³は、各々独立して、H、またはアルキルであって、ここで、R¹は必要に応じて、Xとともに置換もしくは非置換5員～11員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) nは、0、1、または2であって、ここで、nが0の場合、R²は、存在せず；

(d) R⁴、R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、OH、C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、置換もしくは非置換単環式環ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) R⁵は、各々独立して、H、OH、置換もしくは非置換C_{2～6}アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(f) R⁸はH、C_{1～3}アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）であるか、またはR⁸はXと一緒に置換もしくは非置換5員～11員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成し、ただし、X、R⁹およびR¹⁰が非置換ピロールを形成する場合、R⁵は臭素ではなく、R⁸がHの場合、R⁸は、Xと一緒に、置換もしくは非置換ヘテロ環式環を形成し；そして

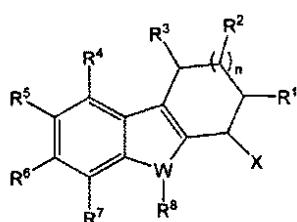
(g) WはN、O、またはSであり、ただし、WがOまたはSの場合、R⁸は存在しない、

化合物。

【請求項19】

請求項1に記載の化合物であって、該化合物が、式(Ib)の化合物、

【化4】



式(Ib)

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくはその混合物であり、ここで、

(a) Xは、NR⁹R¹⁰、-N(アルキル)-C(O)-アリール、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であって；

R⁹およびR¹⁰は、各々独立して、H、置換もしくは非置換C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換

10

20

30

40

50

もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルであって、ここで、R⁹およびR¹⁰の少なくとも1つがHであるか、あるいは、R⁹およびR¹⁰は、それらが結合する原子と一緒に单環式ヘテロ環式環もしくは二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも1つの環が1つまたは2つのヘテロ原子を含み；

(b) R¹、R²およびR³は、各々独立して、H、またはアルキルであって、ここで、R¹は必要に応じて、Xとともに置換もしくは非置換5員～11員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) nは、0、1、または2であって、ここで、nが0の場合、R²は、存在せず；

(d) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、OH、置換もしくは非置換C₁～₆アルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換单環式環ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであり；

(e) R⁸はH、C₁～₃アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）であり、ただし、X、R⁹およびR¹⁰が非置換ピロールを形成する場合、R⁸がHであるときR⁵は臭素でなく；

(f) WはN、O、またはSであり、ただし、WがOまたはSの場合、R⁸は存在しない、

化合物。

【請求項20】

R⁵がBrまたはClである、の請求項1～19のいずれかに記載の化合物。

【請求項21】

nが1である、請求項1～20のいずれかに記載の化合物。

【請求項22】

nが2である、請求項1～20のいずれかに記載の化合物。

【請求項23】

Wが窒素であり、R⁸がHまたはC₁～C₃アルキルである、請求項1～22のいずれかに記載の化合物。

【請求項24】

R²、R³、R⁴、R⁶、およびR⁷がHである、請求項1～23のいずれかに記載の化合物。

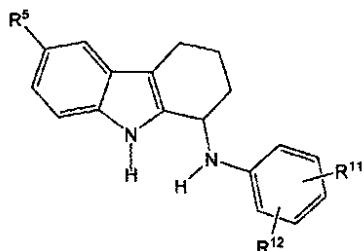
【請求項25】

化合物191～239、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくはその混合物から選択される、化合物。

【請求項26】

式(I)の化合物であって、

【化5】



式(II)

(a) R⁵はハロ、C₁～C₃ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁～C₆アルキルであり；

(b) R¹¹およびR¹²は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換C₁～C₆

10

20

30

40

50

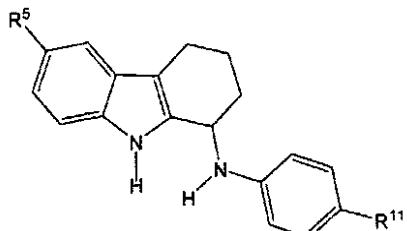
₆ アルキル、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルコキシ、フェノキシ、および置換もしくは非置換フェニルであるか；または

R¹¹ および R¹² は、それらが結合する原子と一緒に、N、O、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む、R¹¹ および R¹² が結合する原子を含めて 5 または 6 員の炭素環式環またはヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る、化合物。

【請求項 27】

式(III)の化合物であって、

【化6】



式(III)

(a) R⁵ はハロ、および置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；そして

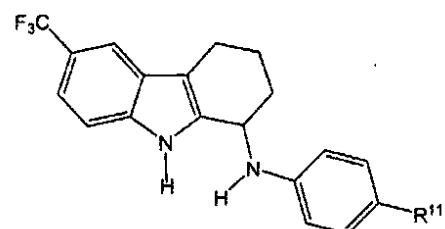
(b) R¹¹ は、H、ハロ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルコキシ、および置換もしくは非置換フェニルである、

化合物。

【請求項 28】

式(IV)の化合物であって、

【化7】



式(IV)

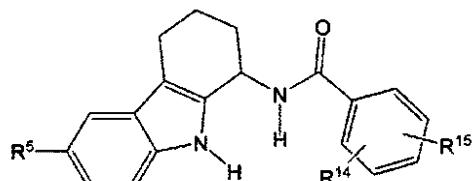
(a) R¹¹ は H、ハロ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルコキシ、または置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルである、

化合物。

【請求項 29】

式(V)の化合物であって、

【化8】



式(V)

(a) R⁵ はハロまたは置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；

(b) R¹⁴ および R¹⁵ は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換フェノキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであるか；または

R¹⁴ および R¹⁵ は、それらが結合する原子と一緒に、N、O、および S からなる

10

20

30

40

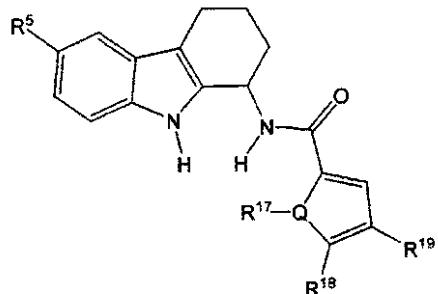
50

群から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含む、R^{1~4} および R^{1~5} が結合する原子を含めて 5 または 6 員の炭素環式環またはヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る、化合物。

【請求項 3 0】

式 (V I) の化合物であって、

【化 9】



式 (VI)

(a) R⁵ はハロまたは置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；

(b) Q は N、O、または S であり、

ただし、Q が O または S の場合、R^{1~7} は存在せず；

(c) R^{1~7} は H またはアルキルであり；

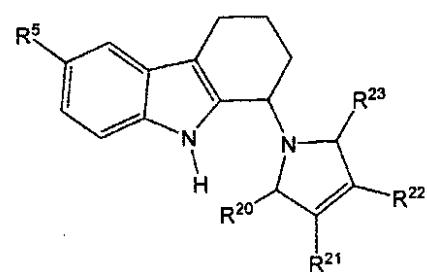
(d) R^{1~8} および R^{1~9} は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換フェニル、およびニトロからなる群から選択されるか；または

R^{1~8} および R^{1~9} はそれらが結合する原子と一緒に、必要に応じて、炭素環式芳香環を形成し得る、化合物。

【請求項 3 1】

式 (V I I) の化合物であって、

【化 1 0】



式 (VII)

(a) R⁵ はハロまたは C₁ ~ C₆ アルキルであり；

(b) R^{2~0} は H またはオキソであり

(c) R^{2~1} および R^{2~2} は H であるか；または

R^{2~1} および R^{2~2} は、それらが結合する原子と一緒に、必要に応じて、炭素環式芳香環、または R^{2~1} および R^{2~2} が結合する原子を含めて 5 員もしくは 6 員のヘテロ環式環を形成し得、該ヘテロ環式環は、N、O、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 のヘテロ原子を含み；そして

(d) R^{2~3} は H またはオキソである、化合物。

【請求項 3 2】

式 (V I I I) の化合物であって、

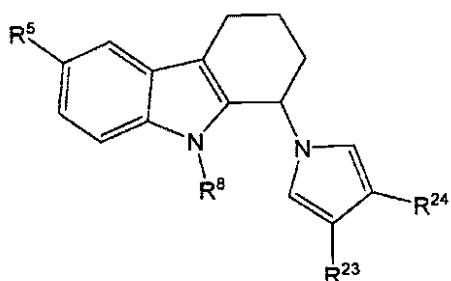
10

20

30

40

【化11】



10

(a) R⁵ はハロまたはC₁ ~ C₆ アルキルであり；

(b) R²³ およびR²⁴ は、H、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、ホルミル、シアノ、および置換もしくは非置換フェニルアミノアルキルからなる群から選択されるか；または

R²³ およびR²⁴ は、それらが結合する原子と一緒に、必要に応じて、炭素環式環、またはR²³ およびR²⁴ が結合する原子を含めて5または6員のヘテロ環式環を形成し得、該ヘテロ環式環は、N、O、およびSからなる群から選択される1 ~ 3のヘテロ原子を含み；そして

(c) R⁸ は置換もしくは非置換カルボニルである、
化合物。

20

【請求項33】

前記化合物が、鏡像異性的に約75%以上純粋であるか、またはその水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物である、請求項1 ~ 32のいずれかに記載の化合物。

【請求項34】

前記化合物が、鏡像異性的に約90%以上純粋であるか、またはその水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物である、請求項1 ~ 32のいずれかに記載の化合物。

30

【請求項35】

請求項1 ~ 34の1つ以上の化合物、またはその水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項36】

化合物番号191 ~ 239からなる群より選択される1つ以上の化合物、または該1つ以上の化合物の水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物と、薬学的に受容可能な賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項37】

薬学的組成物の調製のための、請求項1 ~ 32のいずれかに記載の化合物の使用。

40

【請求項38】

前記薬学的組成物がVEGF生成を阻害する、請求項37に記載の使用。

【請求項39】

前記薬学的組成物が脈管形成を阻害する、請求項37に記載の使用。

【請求項40】

前記薬学的組成物が癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置のためのものである、請求項37に記載の使用。

【請求項41】

前記薬学的組成物が癌、糖尿病性網膜症、または滲出性黄斑変性の処置のためのもので

50

ある、請求項 4 0 に記載の使用。

【請求項 4 2】

前記薬学的組成物が、癌の処置のためのものである、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 3】

前記薬学的組成物が、糖尿病性網膜症の処置のためのものである、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 4】

前記薬学的組成物が、滲出性黄斑変性の処置のためのものである、請求項 4 1 に記載の使用。

【請求項 4 5】

被験体において VEGF 生成を阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の VEGF 阻害量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 6】

被験体において脈管形成を阻害する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の脈管形成阻害量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 7】

被験体において癌を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 8】

被験体において糖尿病性網膜症を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 4 9】

被験体において滲出性黄斑変性を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 0】

被験体において関節リウマチを処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 1】

被験体において乾癬を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 2】

被験体においてアテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 3】

被験体において肥満症を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 4】

被験体において慢性炎症を処置する方法であって、該方法は、請求項 1 ~ 3 4 のいずれかに記載の化合物または請求項 3 5 ~ 3 6 のいずれかに記載の薬学的組成物の治療的有効量を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 5 5】

10

20

30

40

50

請求項 45～54のいずれかに記載の方法であって、前記化合物を投与する工程により、前記被験体に化合物191～239からなる群から選択される1つ以上の化合物が送達される、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願)

本願は、米国特許法第119条に基づいて、2004年12月6日に出願された米国仮特許出願第60/633,738号に対する優先権およびその利益を主張する。この仮特許出願は、その全体が参考として本明細書中に援用される。本願は、米国特許法第119条に基づいて、2004年11月23日に出願された米国仮特許出願第60/629,889号、および2004年12月27日に出願された米国仮特許出願第60/639,283号に対する優先権およびその利益を主張する。10

【0002】

(技術分野)

本発明は、脈管形成を阻害するための方法、化合物、および組成物に関する。さらに詳細には、本発明は、VEGF生成を阻害するための方法、化合物、および組成物に関する。20

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

異常な脈管形成は、多くの疾患（悪性障害、虚血性障害、炎症性障害、免疫性障害を含む）の病因において重大な役割を果たす（1、2）。これらの障害のうち最もよく知られているものは、癌、滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症（DR）であり、滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症は、米国での失明の主な原因である（3、4）。この十年の間に、脈管形成の分子的基礎に関する本発明者らの理解が、かなり養われている。脈管形成を刺激する多くのサイトカインおよび増殖因子（例えば、VEGF、FGF-2、PDGF、IGF-1、TGF、TNF、G-CSF）が同定されている（5～7）。これらの増殖因子の中で、血管内皮細胞増殖因子（VEGF）が、脈管形成において中心的な役割を果たす（2）。30

【0004】

VEGF（VEGF-Aとしても公知）は、脈管透過性を導く能力、および脈管の内皮細胞増殖を促進する能力に関して、最初に同定された（8～10）。VEGFは、可変スプライシングにより4つのアイソフォームを生じる単一遺伝子によりコードされる（11）。全4つのアイソフォームは、同一の異常に長くGCリッチな5' - UTR、および複数のRNA安定性決定因子を含む3' - UTRを共有する。レセプターVEGFR-2（KDRまたはFlk-1としても公知）およびVEGFR-1（Flt1として既に公知）は、VEGFの二量体形態を認識する。非常に特異的なVEGFR-2レセプターは、内皮細胞に発現される。VEGFR-2レセプターに結合しているVEGFは、レセプターのチロシンキナーゼ活性を活性化し、内皮細胞の増殖、分化および原始脈管形成を導く（14）。VEGFR-1は、おとりとして作用することによるか、または、VEGFR-2を通じてシグナル経路を抑制することによるかのいずれかで、増殖を阻害する（15）。

【0005】

30年以上前に、腫瘍脈管形成の阻害が、ガンの処置のための効果的なアプローチであり得ることが提案された（16）。その後の研究は、脈管形成の調節因子（VEGF, FGFs, PDGF, TGF, EGF, IL-8, IL-6、およびアンジオポエチンなどが挙げられる）が、腫瘍増殖および腫瘍転移に関与することを示している（17, 18）。VEGFおよびそのレセプターは、腫瘍脈管形成、特に、腫瘍増殖の初期段階において、中心的な役割を有することが示されている（19）。実際は、VEGF発現の増加した40

50

50

50

50

50

レベルは、原発腫瘍組織において、微細血管密度と相関している(20)。さらに、VEGF転写の増加したレベルは、ほとんど全ての一般的な固体腫瘍において見出されている(21)。一般に、腫瘍を有する患者は、腫瘍のない個体のVEGFレベルと比較して、より高いVEGFレベルを有しており、そして、血清／血漿中の高いVEGFレベルは、不良な予後と関係している(22)。腫瘍脈管形成におけるVEGFの役割と一致して、VEGFヌル胚幹細胞は、ヌードマウス中で腫瘍を形成することについて劇的に低下した能力を示した(23)。腫瘍形成におけるVEGFの関与に関する直接的な証拠は、ヌードマウス中に移植したヒト異種移植片において、VEGFに対する特異的な抗体を用いることにより示された(24、25)。これらの研究では、腫瘍増殖の阻害が、抗体で処置したマウスにおいて、脈管形成の減少と、ポジティブに相關した。可溶性のレセプターを用いたその後の実験は、腫瘍増殖におけるVEGF活性の重要性を実証し(26)、特異的な抗体処置によるVEGFの不活化が、腫瘍関連の新生血管形成のほぼ完全な抑制を直接的にもたらしたことを示した(27、28)。

10

【0006】

滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症では、臨床前実験および臨床試験により、VEGFの過剰生成が、異常な網膜の新生血管形成または脈絡膜の新生血管形成に重要であることが示されている(3で概説される)。眼内のVEGFレベルが、疾患(例えば、糖尿病性網膜症および湿式の黄斑変性)を有する患者において、活性な網膜の新生血管形成／脈絡膜の新生血管形成(CNV)と強く関与しているという証拠が得られている(29、30)。加えて、トランスジェニックマウスを使用した研究は、網膜色素上皮細胞または光受容細胞中のVEGFの過剰の発現が、脈絡膜の新生血管形成または網膜の新生血管形成をもたらすことを示した(31、32)。近年の研究において、中和抗体、可溶性レセプター、受容体アンタゴニスト、またはsiRNAが、動物モデルにおいておよび臨床において、VEGF媒介性の血管形成を減少するのに効果的であると判明している(33、34～37)。

20

【0007】

VEGF発現は、多くの要因および因子(サイトカイン、増殖因子、ステロイドホルモンおよび化学物質、ならびに癌遺伝子(例えば、rasまたは癌抑制遺伝子VHLの活性を調節する変異を含む)により調節される(38、39))。それにもかかわらず、低酸素症は、VEGF発現の調節に関する最も重大な生理的信号である。低酸素症は、転写速度およびVEGF転写産物の安定性の両方を増加させることにより、増大したVEGF発現をもたらす(40～42)。低酸素誘発性因子1(HIF-1)は、VEGFプロモータにある低酸素応答エレメント(HRE)に結合することによって、低酸素状態にある細胞中でのVEGF遺伝子発現を増大させる転写因子である(43、44)。VEGF mRNAの安定性はまた、3'-UTRにおける、エレメントへの因子の結合の結果として大いに増大される(45)。加えて、VEGF転写産物の翻訳開始は、特有の形で調節される。低酸素条件下では、キャップ依存性の翻訳開始プロセスにより媒介されるほとんどの細胞の転写産物の翻訳が、非常に減損する(46)。しかしながら、VEGF mRNAの翻訳の開始が、VEGF 5'UTR内で内部リボソーム侵入部位(IRES)を介して媒介されるという点で、このVEGF mRNAの翻訳の開始は、低酸素条件下で特有である(41、42、47、48)。

30

【0008】

腫瘍増殖が、新生血管形成の予防により阻害され得ることを示す、大多数の実験的な証拠がある(26、49)。腫瘍脈管は一般に未熟であり、絶えず再構築を受ける(1、50)。活性な脈管形成および異常な脈管形成は、脈管形成促進(proangiogenesis)因子および脈管形成阻害因子(サイトカイン、増殖因子およびステロイドホルモンを含む)の通常のバランスの崩壊の結果である。腫瘍脈管形成の調節の複雑性にもかかわらず、蓄積した証拠は、単一の脈管形成促進因子を標的とすることが、腫瘍脈管形成の阻害および腫瘍増殖の抑制に十分であり得ることを示す(24、51、52)。多くの脈管形成の標的の中で、VEGFおよびその受容体は、最も魅力的である(1、12)。

40

50

上記のように、VEGFを特異的に標的とするモノクローナル抗体を用いる処置は、ヌードマウスに移植されたヒト異種移植片での腫瘍の増殖を阻害した。その後、VEGFを不活性化するために設計された種々のアプローチが、腫瘍モデルで試験され、そして、癌腫、肉腫および神経膠腫を含む広範な腫瘍細胞株で非常に有効であることを示している(21、24、51～53)。加えて、抗VEGF抗体によるVEGFの阻害は、十分に発達したげっ歯類または靈長類において、重大な副作用を結果として生じなかった(54、55)。ひとまとめにすると、これらの結果は、VEGFが腫瘍治療の発達に関する有効性であることを示唆する。実際に、多くの臨床試験が、VEGFインヒビターを用いて、進行中である(17、25)。

【0009】

10

数種の脈管形成促進因子が、滲出性の加齢性黄斑変性の病理学に関与しているが、VEGFは、この疾患の病原論および発症において、最も重大であるようである(3, 56)。臨床前実験および臨床試験からのデータは、VEGFのみの遮断が、疾患の進行を軽減または安定させるのに十分であることを示している(33, 34～37)。例えば、特異的なチロシンキナーゼインヒビターによるVEGFRシグナル伝達の阻害は、早熟モデルのネズミの網膜において、網膜の新生血管形成を完全に防止するのに十分である(57)。さらに、近年、マウスのVEGFに対して向けられた低分子干渉RNA(siRNA)が、マウスモデルにおいて、レーザー光凝固後の眼の新生血管形成を十分に阻害したことが示されている(58)。これらの結果は、VEGF発現の選択的阻害が達成可能であり、そして眼の新生血管障害(例えば、滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症)の処置のための本発明のアプローチの有効性を提供することを示す。

20

【0010】

20

3つのアプローチが、VEGF活性を阻害するために使用されている。この3つのアプローチは、(1)VEGF/VEGFR相互作用に対する特異的な抗体、可溶性のVEGF受容体またはアブタマーオリゴを用いることによるVEGF活性の中和(24、26、27、49、51、59、60)；(2)特異的な低分子チロシンキナーゼインヒビターによるVEGFR媒介性のシグナル変換の阻害(52、61、62)；および(3)アンチセンス、siRNAまたはリボザイムを用いることによるVEGF/VEGFR発現の阻害(58、63～65)を包含する。これらの全てのアプローチは、インピボで脈管形成の有意な阻害を示すが、それら全ては、重大な制限を有する。例えば、治療タンパク質(抗体および可溶性レセプター)またはオリゴ(アンチセンス、siRNAおよびリボザイム)は、通常非経口投与を必要とし、そして生成するのに費用のかかる透過性の乏しい大きな分子である。眼の慢性新生血管形成の処置では、複数回の注入は、潜在的な合併症(例えば、網膜剥離および手順に関する感染)に起因して実用的でない可能性がある。さらに、チロシンキナーゼインヒビターは、制限された特異性に関する潜在性を有する。VEGFは、通常の眼および他の組織において、本質的に低レベルで発現される。従って、特に、AMDおよびRDの患者(その多くは高血圧でもある)に対して、抗体またはチロシンキナーゼインヒビターを全身的に投与することによりVEGF機能を完全に抑制するのは、有害であり得る(66～69)。

30

【発明の開示】

40

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、新規な新脈管形成阻害薬の開発のためにリード分子を開発し、特徴づけ、最適化する必要性が残されている。従って、そのような化合物を提供することが本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0012】

(発明の要旨)

本発明に従って、VEGFの転写後の発現を阻害する化合物が同定され、そして、これらの化合物の使用方法が、提供されている。

50

【0013】

本発明の1つの局面において、式(I)～式(VIII)の化合物が提供される。これらの化合物がVEGF生成の阻害において、および/または脈管形成の阻害において、および/または癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置において有用である。

【0014】

本発明の別の局面において、本明細書中に記載された化合物を用いて、VEGF生成の阻害、および/または脈管形成の阻害、および/または癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置に関して、方法が提供される。

10

【0015】

1つの実施形態では、本発明はVEGF生成の阻害方法に関する。この方法は、それを必要とする被験体に本発明の少なくとも1つの化合物のVEGFを阻害する量を投与する工程を包含する。

【0016】

別の実施形態では、脈管形成を阻害する方法が提供される。この方法は、それを必要とする被験体に本発明の少なくとも1つの化合物の抗脈管形成量を投与する工程を包含する。

20

【0017】

また別の実施形態では、癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置に関する方法が、それを必要とする被験体に提供される。この方法は、本発明の少なくとも1つの化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する。

【0018】

本発明のこれらの局面および他の局面が、以下の好ましい実施形態および詳細な説明に関して、より明確に理解される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

(特定の実施形態)

実施形態1。被験体において、VEGF生成を阻害する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物のVEGFを阻害する量を投与する工程を包含する、方法。

30

【0020】

実施形態2。被験体において、脈管形成を阻害する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の抗脈管形成量を投与する工程を包含する、方法。

40

【0021】

実施形態3。被験体において、癌を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【0022】

実施形態4。被験体において、糖尿病性網膜症を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

50

【0023】

実施形態 5。被験体において、滲出性黄斑変性を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【0024】

実施形態 6。被験体において、慢性関節リウマチを処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。
10

【0025】

実施形態 7。被験体において、乾癬を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【0026】

実施形態 8。被験体において、アテローム性動脈硬化症を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。
20

【0027】

実施形態 9。被験体において、肥満症を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【0028】

実施形態 10。被験体において、慢性炎症を処置する方法であって、その方法は、それを必要とする被験体に、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。
30

【0029】

実施形態 11。細胞中のVEGFを選択的に阻害する方法であって、その方法は、その細胞でVEGFを選択的に阻害するのに十分な条件下で十分な時間、式(I)～式(VII)の少なくとも1つの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物からなる群から選択される化合物の治療的有効量を投与する工程を包含する、方法。

【0030】

実施形態 12。細胞中のVEGFを選択的に阻害する方法であって、その方法は、その細胞でVEGFを選択的に阻害するのに十分な条件下で十分な時間、薬学的に受容可能な賦形剤および式(I)～式(VIII)の少なくとも1つの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物を含む組成物の有効量にその細胞を曝露する工程を包含する、方法。
40

【0031】

実施形態 13。疾患の徵候または経過が異常なVEGF生成により促進される疾患を処置するまたは予防する方法であって、その方法は、その細胞でVEGFを選択的に阻害するのに十分な条件下で十分な時間、式(I)～式(VIII)の少なくとも1つの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物の治療的有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を包含する、方法。
50

【0032】

実施形態14。異常な脈管形成を阻害する方法であって、その方法は、その細胞でVEGFを選択的に阻害するのに十分な条件下で十分な時間、式(I)～式(VIII)の少なくとも1つの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物の治療的有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を包含する、方法。

【0033】

実施形態15。薬学的組成物であって、式(I)～式(VIII)の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物および薬学的に受容可能な賦形剤からなる群から選択される化合物を含有する、薬学的組成物。

10

【0034】

実施形態16。VEGFを阻害する組成物であって、式(I)～式(VIII)の少なくとも1つの化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物を含有する、組成物。

【0035】

実施形態17。薬学的組成物の調製に関する式(I)～式(VIII)の化合物の使用。

【0036】

実施形態18。化合物191～化合物239から選択される化合物の使用。

20

【0037】

本発明に従って、VEGFの転写後の発現を阻害する化合物が同定され、そして、それらの化合物の使用方法が、提供されている。本発明の化合物は、VEGF生成の阻害において、および/または脈管形成の阻害において、および/または疾患の徵候または経過が異常なVEGF生成または異常な脈管形成により促進される疾患の処置または予防において有用であり得る。

30

【0038】

当業者に認識されるように、本発明の特定の化合物は、キラル中心を含み得、そして、そのようなものとして、ラセミ混合物としてまたは鏡像異性的に純粋な組成物として存在し得る。例えば、この化合物は、鏡像異性的に純粋な組成物中のR異性体またはS異性体として存在し得る。

【0039】

(発明の詳細な説明)

脈管形成に関する鍵となる要因である血管内皮細胞増殖因子(VEGF)のアップレギュレーションは、癌、糖尿病性網膜症および滲出性黄斑変性の病因の重要な一因である。本発明に従って、VEGFの転写後の発現を阻害する化合物が同定され、そしてそれらの使用方法を提供される。本発明の化合物は、VEGF発現の阻害に関する低いナノモル(nanomolar)活性を有する。

30

【0040】

(本発明の化合物)

本発明の1つの実施形態では、VEGF生成の阻害において、および/または新脈管形成の阻害において、および/または癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置において有用である化合物が提供される。特定の実施形態では、本発明の化合物は、VEGF生成を特異的に阻害する。他の実施形態において、本発明の化合物は、VEGF生成および他の脈管形成因子(例えば、FGF-2が挙げられる)の生成を阻害する。これに関して、全ての脈管形成インヒビターは、眼の新生血管形成障害の処置に関して好ましくあり得る。

40

【0041】

当業者により認識されるように、本発明の特定の化合物は、キラル中心を含み得、そして、そのようなものとして、ラセミ混合物としてまたは鏡像異性的に純粋な組成物として

50

存在し得る。例えば、この化合物は、鏡像異性的に純粋な組成物中で R 異性体または S 異性体として存在し得る。

【0042】

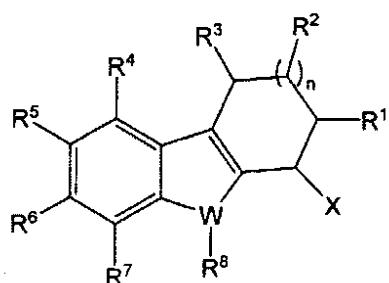
本明細書中で使用される場合、「鏡像異性的に純粋な」とは、実質的に单一の異性体からなり、好ましくは、75%、80%、85%、90%、92%、95%、98%、99%、または100%の单一の異性体からなる組成物をいう。

【0043】

本発明の好ましい化合物は、以下に示すような、式(I)の化合物、そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物を包含する：

【0044】

【化12】



式(I)

ここで：

(a) X は、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(\text{アルキル})-C(O)-\text{アリール}$ 、 $-N(\text{アルキル})-C(O)-\text{ハロゲン置換アリール}$ 、オキソ、 OR^9 、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル(すなわち、 $-COOH$)、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であって；ここで、

R^9 および R^{10} は、各々独立して H、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルコール、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、 $-C(O)H$)、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルであって、ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも 1 つが H であるか、

あるいは、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一緒に单環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成し、

ここで、少なくとも 1 つの環が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含み；

(b) R^1 、 R^2 および R^3 は、各々独立して H、 $-OH$ 、またはアルキルであって、ここで、 R^1 は必要に応じて、X とともに置換もしくは非置換 5 員 ~ 11 員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) n は、0、1、または 2 であって、ここで、n が 0 の場合、 R^2 は、存在せず；

(d) R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は、各々独立して H、 $-OH$ 、置換もしくは非置換 $C_{1\sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、 $-C(O)H$)、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、あるいは置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) W は N、O、または S であり；

10

20

30

40

50

(f) R⁸ は H、C₁ ~ C₃ アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)であるか、または X と一緒に置換もしくは非置換 5 員 ~ 11 員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成する。ただし、W が O または S である場合、R⁸ は、存在しない;

(g) ただし、式 I の化合物は、化合物 156 ~ 188 から選択される化合物ではない。

【0045】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキル」は、必要に応じて置換された、分枝もしくは直鎖の飽和炭化水素ラジカルを意味する。例えば、制限なく、アルキルの実施形態としては、C₁ ~ C₄ アルキル、C₁ ~ C₈ アルキル、または C₁ ~ C₁₂ アルキルが挙げられる。10

【0046】

本明細書中で使用される場合、用語「アルケニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素二重結合を有し、必要に応じて置換された、分枝もしくは直鎖の不飽和炭化水素ラジカルを意味する。

【0047】

本明細書中で使用される場合、用語「アルキニル」は、少なくとも 1 つの炭素 - 炭素三重結合を有し、必要に応じて置換された、分枝もしくは直鎖の脂肪族炭化水素ラジカルを意味する。

【0048】

本明細書中で使用される場合、用語「芳香環」は、必要に応じて置換された単環式芳香族炭化水素環を意味する。この芳香族環は、芳香族二環式環系(例えば、ナフチル)の一部であり得る。あるいは、二環式環系で芳香環が結合している環は、脂肪族環であり得る。

【0049】

本明細書中で使用される場合、用語「アリール」は、必要に応じて置換された安定な 5 員 ~ 7 員の単環式炭化水素ラジカル、または安定な 8 員 ~ 11 員の二環式芳香族炭化水素ラジカルを意味する。

【0050】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキル」は、必要に応じて置換された 3 ~ 10 個の炭素原子を有する脂肪族炭化水素環のラジカルを意味する。30

【0051】

本明細書中で使用される場合、用語「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル置換基を有する必要に応じて置換されたアルキルラジカルを意味する。

【0052】

本明細書中で使用される場合、用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素である原子を意味する。

【0053】

本明細書中で使用される場合、用語「複素環」および用語「ヘテロ環式環」は、必要に応じて置換された安定な 5 員 ~ 7 員の単環式炭化水素環、または必要に応じて置換された安定な 8 員 ~ 11 員の二環式炭化水素環であって、1 ~ 4 の炭素原子が、N、O、および S からなる群から選択されるヘテロ原子で置換されているものを意味する。二環式複素環の場合、置換は、いずれの環でも起こり得る。さらに、複素環は、飽和または不飽和であり得、そして脂肪族または芳香族であり得る。40

【0054】

本明細書中で使用される場合、用語「オキシム」は、オキシム基 = N OR^{2~6} のラジカルを意味する。ここで、R^{2~6} は、H または C₁ ~ C₆ アルキルであり、オキシムラジカルは、オキシム窒素から二重結合を介して特定の原子に結合される。好ましい実施形態では、R^{2~6} は、H である。

【0055】

10

20

30

40

50

本明細書中で使用される場合、句「薬学的に受容可能な塩」は、有機酸および無機酸（例えば、酢酸、乳酸、クエン酸、桂皮酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、マンデル酸、リンゴ酸、シュウ酸、プロピオン酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、硫酸、グリコール酸、ビルビン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、サリチル酸、安息香酸、および同様に受容可能な酸）に由来するそれらの塩をいう。

(0 0 5 6)

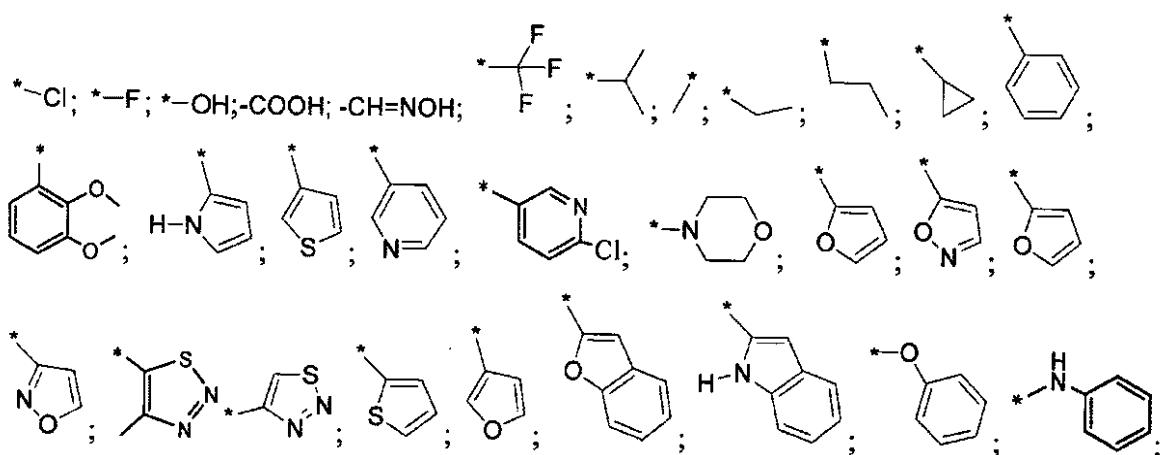
本明細書中で使用される場合、用語「アミノチオカルボニル」は、アミノ基がチオカルボニル基の炭素に結合されているラジカルを意味する。チオカルボニル基は、炭素原子が、二重結合を介して硫黄原子に結合されるものである。アミノチオカルボニルラジカルの示された原子に対する結合点は、チオカルボニル部分の炭素原子である。

【 0 0 5 7 】

本明細書中で使用される場合、用語「置換」は、一部分が、1つ以上の置換基により置き換えられた1つ以上のその水素原子を有することを意味する。適した置換基の例としては、以下のものが挙げられるが、これらに限定されない：

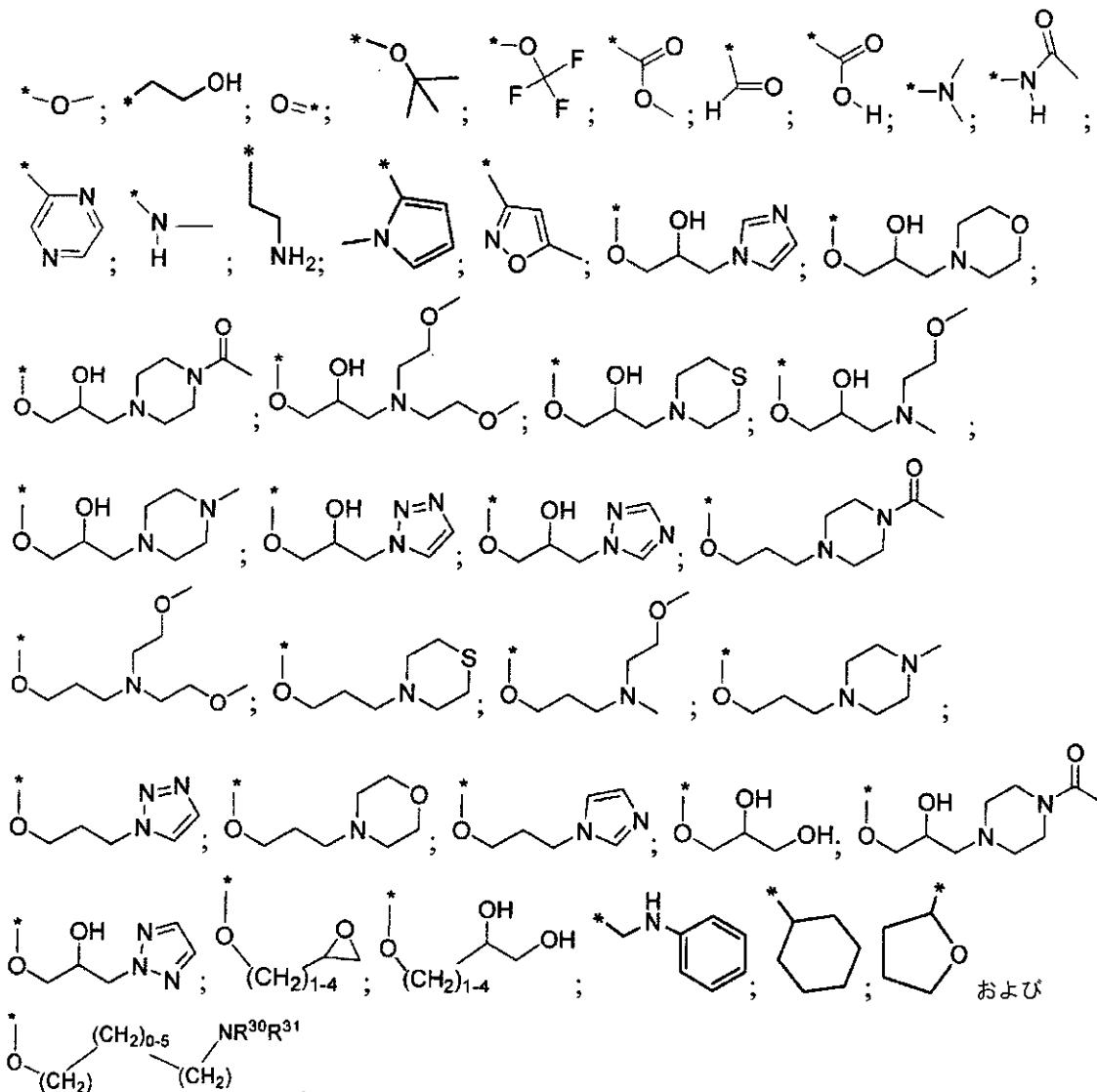
【 0 0 5 8 】

【化 1 3】



(0 0 5 9)

【化14】



ここで、

R^{30} および R^{31} は各々、独立して、H またはアルキルであるか；あるいは

R^{30} および R^{31} はそれらが結合する、5員～7員の窒素含有ヘテロ環式環を形成し得る。

【0060】

式(I)のある実施形態では、Xはフェニルである。式(I)の別の実施形態では、Xは置換フェニルである。式(I)の化合物の好ましい実施形態では、Xは置換フェニルであり、この置換フェニルは、1つ以上の R_a 基を単独でまたは上記用語「置換」に関して説明された部分と組合せて有し得る。

【0061】

R_a は、ハロゲン；-ORd基；5員～6員の複素環；5員～6員のヘテロアリール；またはC₁～C₆アルキル基から独立して選択される。ここで、アルキル基は、1つ以上の独立して選択されたハロゲン基で必要に応じて置換されている。

【0062】

R_b は、ヒドロキシル；アミノ；アルキルアミノ（ここで、アルキルアミノは、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、C₁～C₄アルコキシ、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₆アルキル、オキソ、-C(O)RCCで必要に応じて置換された3員～12員の複素環、またはC₁～C₄アルキルで必要に応じて置換された5員～12員のヘテロアリールで必要に応じて置換されている）；C₁～C₄アルコキシ；C₂～C₈ア

ルケニル；C₂～C₈アルキニル；C₆～C₁₀アリール（ここで、アリールは、少なくとも1つの独立して選択されたハロゲンまたはC₁～C₄アルコキシで必要に応じて置換されている）；5員～12員のヘテロアリール、3員～12員の複素環基（ここで、複素環は、少なくとも1つの独立して選択されたアセトアミド、-C(O)RCC、5員～6員の複素環、またはヒドロキシリ、C₁～C₄アルコキシ、アミノ基、もしくはアルキルアミノ基で必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルで必要に応じて置換されている）；あるいはC₁～C₈アルキル（ここで、アルキルは、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₄アルコキシ、C₆～C₁₀アリール、アミノ、または3員～12員の複素環基で必要に応じて置換されており、ここで、アミノおよび複素環基は、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₆アルキル、オキソ、または-C(O)O-RCC基で必要に応じて置換されている）であり；

R_bは、水素、アルキルアミノ（ここで、アルキルアミノは、ヒドロキシリ、アミノ、アルキルアミノ、C₁～C₄アルコキシ、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₆アルキル、オキソ、-C(O)O-RCCで必要に応じて置換された3員～12員の複素環、またはC₁～C₄アルキルで必要に応じて置換された5員～12員のヘテロアリールで必要に応じて置換されている）；C₂～C₈アルケニル；C₂～C₈アルキニル；C₆～C₁₀アリール（ここで、アリールは、少なくとも1つの独立して選択されたハロゲンまたはC₁～C₄アルコキシで必要に応じて置換されている）；5員～12員のヘテロアリール；3員～12員の複素環基（ここで、複素環は、少なくとも1つの独立して選択されたアセトアミド、-C(O)O-RCC、5員～6員の複素環、またはヒドロキシリ、C₁～C₄アルコキシ、アミノ基、もしくはアルキルアミノ基で必要に応じて置換されたC₁～C₆アルキルで必要に応じて置換されている）；あるいはC₁～C₈アルキル（ここで、アルキルは、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₄アルコキシ、C₆～C₁₀アリール、アミノ、または3員～12員の複素環基で必要に応じて置換されており、ここで、アミノ基および複素環基は、少なくとも1つの独立して選択されたC₁～C₆アルキル、オキソ、または-C(O)O-RCC基で必要に応じて置換されている）であり；

R_cは、ヒドロキシリ、C₁～C₄アルコキシ、アミノ、またはC₁～C₆アルキルであり；

R_cは、水素、またはC₁～C₆アルキルであり；そして

R_dは、水素；C₂～C₈アルキレン；C₂～C₈アルキニル；-C(O)O-R_bb；-C(O)-NH-R_bb；5員～6員の複素環；5員～6員のヘテロアリール；C₁～C₈アルキル基（ここで、アルキル基は、少なくとも1つの独立して選択されたヒドロキシリ、ハロゲン、C₁～C₄アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アセトアミド、-C(O)-R_b、-C(O)O-R_bb、C₆～C₁₀アリール、3員～12員の複素環、または5員～12員のヘテロアリール基で必要に応じて置換されており、さらにここで、アルキルアミノは、ヒドロキシリ、C₁～C₄アルコキシ、またはC₁～C₄アルキルで必要に応じて置換された5員～12員のヘテロアリールで必要に応じて置換されており、さらにここで、アセトアミドは、C₁～C₄アルコキシ、スルホニル、またはアルキルスルホニルで必要に応じて置換されており、そして、さらにここで、複素環基は、ヒドロキシリ基、-C(O)RC、-C(O)O-RCC、またはオキソ基で必要に応じて置換されたC₁～C₄アルキルで必要に応じて置換されている）である。

【0063】

別の好ましい実施形態では、本発明は、式(I)の範囲内の化合物の好ましいクラスを含む化合物を提供し、その好ましいクラスは以下に示される式(Ia)の化合物、およびそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒物またはその混合物を含み：

【0064】

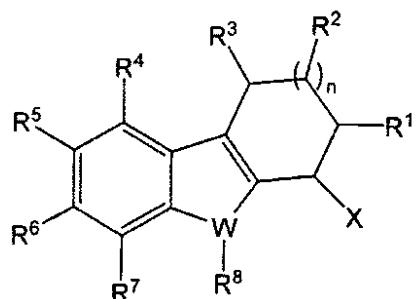
10

20

30

40

【化15】



式 (Ia)

10

20

30

40

50

ここで：

(a) X は、 $\text{N R}^9 \text{R}^{10}$ 、-N(アルキル)-C(O)-アリール、N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルまたは置換もしくは非置換ヘテロ環式環であり； R^9 および R^{10} は、各々独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも 1 つが H であるか、または R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一緒に、単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも 1 つの環は、1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含有する；

(b) R^1 、 R^2 および R^3 は、各々独立して、H またはアルキルであり、ここで、 R^1 は、X とともに置換もしくは非置換の 5 員～11 員のモノヘテロ環式環 (mono-heterocyclic ring) またはビヘテロ環式環 (bi-heterocyclic ring) を必要に応じて形成し得る；

(c) n は、0、1 または 2 であり、ここで、n が 0 の場合、 R^2 は、存在しない；
(d) R^4 、 R^6 および R^7 は、各々独立して、H、OH、 C_{1-6} アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルである；

(e) R^5 は、各々独立して、H、OH、置換もしくは非置換 C_{2-6} アルキル、置換もしくは非置換アルコキシ、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、または置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルである；

(f) R^8 は、H、 C_{1-3} アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H) であるか、または R^8 は X と一緒に、置換もしくは非置換の 5 員～11 員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成し、ただし、X、 R^9 および R^{10} が、非置換ピロールを形成する場合、 R^8 が H ならば、 R^5 は臭素ではなく、そして、 R^8 は X と一緒に、置換もしくは非置換ヘテロ環式環を形成する；そして

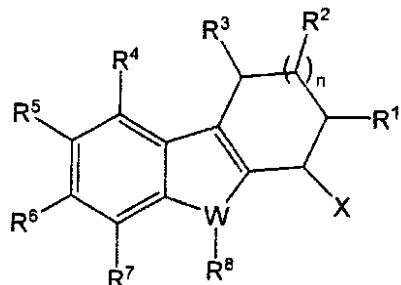
(g) W は N、O、または S であり、ただし、W が O または S である場合、 R^8 は存在しない。

【0065】

さらに別の実施形態では、本発明は、式(Ib)の化合物を含むVEGF阻害化合物およびそのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物を提供し：

【0066】

【化16】



式(Ib)

ここで：

(a) Xは、NR⁹R^{1~0}、-N(アルキル)-C(O)-アリール、N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニルまたは置換もしくは非置換ヘテロ環式環であり；R⁹およびR^{1~0}は各々、独立して、H、置換もしくは非置換C_{1~6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルであり、ここで、R⁹およびR^{1~0}の少なくとも1つがHであるか、またはR⁹およびR^{1~0}は、それらが結合する原子と一緒に、単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成し、ここで、少なくとも1つの環は、1つまたは2つのヘテロ原子を含有する；

(b) R¹、R²およびR³は、各々独立して、Hまたはアルキルであり、ここで、R¹は、Xとともに必要に応じて置換もしくは非置換の5員～11員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得る；

(c) nは、0、1または2であり、ここで、nが0の場合、R²は、存在せず；

(d) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は、各々独立して、H、OH、置換もしくは非置換C_{1~6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、または置換もしくは非置換アルキニルであり；

(e) R⁸はH、C_{1~3}アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)であり、ただし、X、R⁹およびR^{1~0}が非置換ピロールを形成する場合、R⁸がHならば、R⁵は臭素ではない；

(f) WはN、OまたはSであり、ただし、WがOまたはSである場合、R⁸は存在しない。

【0067】

好みしい実施形態では、Xは以下から選択される：

【0068】

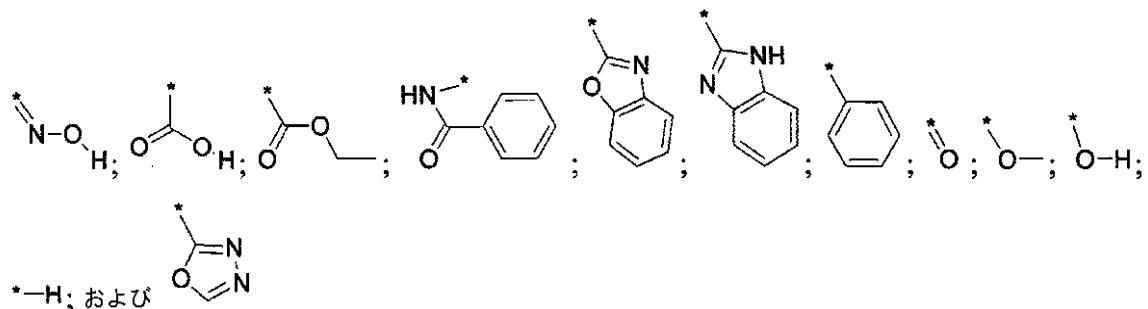
10

20

30

40

【化 1 7】

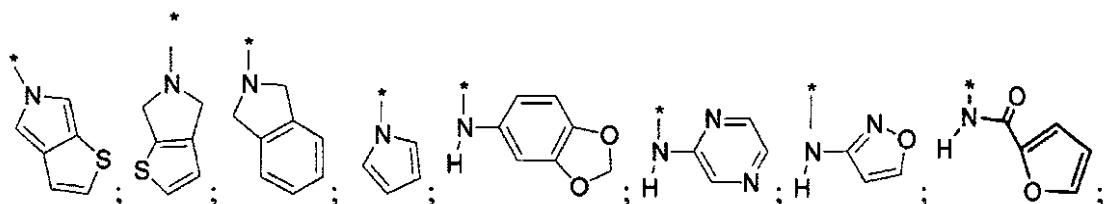


10

別の好ましい実施形態では、Xは、NR⁹R¹⁰である。NR⁹R¹⁰に関する好ましい置換基は以下を包含する：

【 0 0 6 9 】

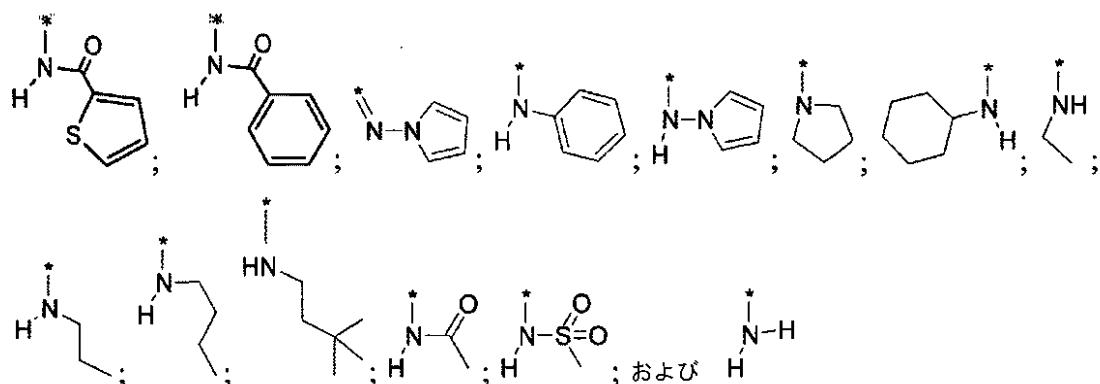
【化 1 8】



20

[0 0 7 0]

【化 1 9】



30

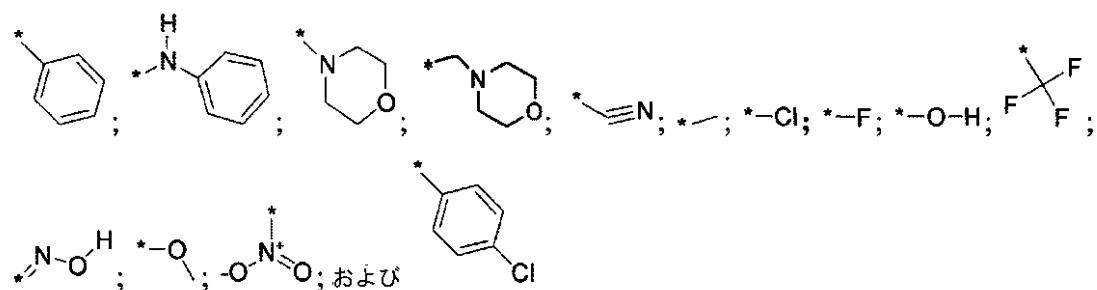
別の好ましい実施形態では、Xは-O-R⁹である。ここで、R⁹はフェノールである。

〔 0 0 7 1 〕

特定の上で示された X の好ましい実施形態（X が - N R⁹ R¹⁰、および - O R⁹ であるそれら的好ましい実施形態を含む）が、それ自体、例えば以下を含む置換基で置換され得ることは、当業者に対して明白である：

【 0 0 7 2 】

【化 2 0】



式(Ⅰ)の別の実施形態では、R⁹およびR¹⁰は、水素である場合を除いて、1つ以

50

上の同一のもしくは別のハロゲン、C₁～₆アルキル、C₁～₆アルコール、ヒドロキシル、シアノ、オキソ、アルコキシ、カルボニル（すなわち、-C(O)H）、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アミノ、または置換もしくは非置換フェニルで置換され得る。

【0073】

式(I)のさらに別の実施形態では、R⁹およびR¹⁰は、水素である場合を除いて、1つ以上の同一もしくは別のハロゲン、メチル、イソプロピル、エチル、-(CH₂)CH₃もしくは-C(CH₃)₃、-OCH₃、-COCH₃、-COOCH₃、トリフルオロメチル(-CF₃)、トリフルオロメトキシ(-OCF₃)、-NHCOCH₃もしくは-N(CH₃)₂、-(CH₂)₂OHで置換され得る。
10

【0074】

式(I)の好ましい実施形態では、R¹は、Hまたはメチルである。

【0075】

式(I)の好ましい実施形態では、R²およびR³は、Hである。

【0076】

式(I)の好ましい実施形態では、R⁴は、H、Br、またはClである。

【0077】

式(I)の好ましい実施形態では、R⁵は、Br、Cl、メチル、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、メトキシ、メトキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル、モルホリノ、ピロリジノ、または-C(O)NH₂である。
20

【0078】

式(I)の好ましい実施形態では、R⁶は、HまたはBrである。

【0079】

式(I)の好ましい実施形態では、R⁷は、HまたはBrである。

【0080】

式(I)の好ましい実施形態では、R⁸は、H、メチル、アシル、またはt-ブトキシカルボニルである。

【0081】

好ましい実施形態では、R⁵はハロゲンであり、R¹、R²、およびR³はHまたは-OHである。より好ましい実施形態では、R⁵はBrであり、R¹はHまたは-OHであり、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸はHである。
30

【0082】

式(I)の化合物の好ましい実施形態では、R⁵はハロゲン、nは1または2であり、R¹、R²、およびR³はHまたは-OHである。

【0083】

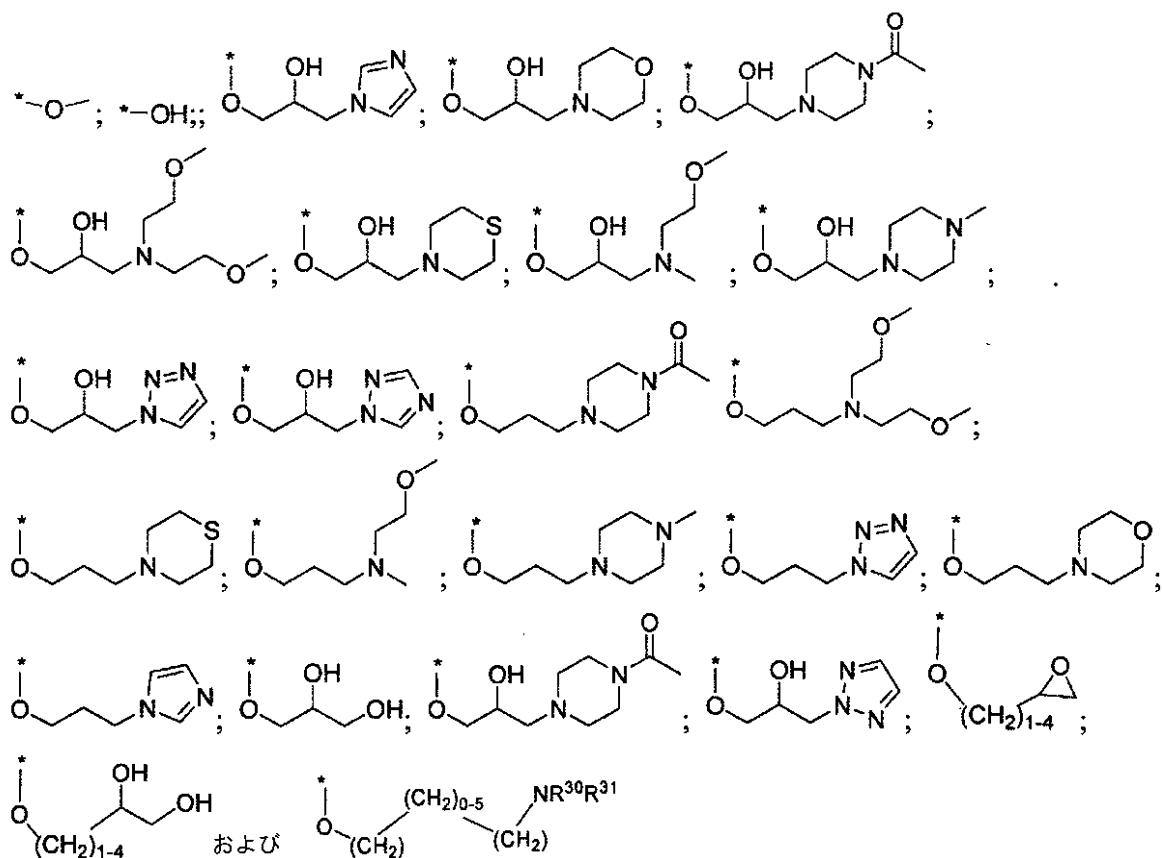
別の式(I)の化合物の好ましい実施形態では、R⁵はCF₃、BrまたはClであり、R¹はHまたは-OHであり、nは1または2であり、R²、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸はHである。

【0084】

式(I)の化合物のより好ましい実施形態では、Xは以下からなる群から選択される置換基で置換される。
40

【0085】

【化 2 1】



式(Ⅰ)の化合物の別の好ましい実施形態では、Xは- $\text{N}(\text{R}^9)\text{R}^{10}$ である；ここで、 R^9 および R^{10} は、各々独立して、H、置換カルボニル、置換もしくは非置換単環式シクロアルキルまたは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキルである。ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも1つがHであるか、または R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一緒に単環式ヘテロ環もしくは二環式ヘテロ環を形成する。ここで、少なくとも1つの環は、1つもしくは2つのヘテロ原子を含む。

[0 0 8 6]

X が $-NR^9R^{10}$ である式(Ⅰ)の化合物の別により好ましい実施形態では、 R^9 は H であり、 R^{10} は置換カルボニルである。

[0 0 8 7]

X が $-NR^9R^{10}$ である式(Ⅰ)の化合物の別により好ましい実施形態では、 R^9 は H であり、 R^{10} は置換もしくは非置換アリールである。

[0 0 8 8]

X が - N R⁹ R¹⁰ である式(Ⅰ)の化合物の別のより好ましい実施形態では、R⁹ は H であり、R¹⁰ は置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環もしくは二環式ヘテロ環式環である。

[0 0 8 9]

X が - N R⁹ R^{1~0} である式(Ⅰ)の化合物の別により好ましい実施形態では、R⁹ は H であり、R^{1~0} は置換もしくは非置換単環式ヘテロ環式環である。

[0 0 9 0]

X が - N R⁹ R¹⁰ である式(Ⅰ)の化合物の別により好ましい実施形態では、R⁹ は H であり、R¹⁰ は置換もしくは非置換二環式ヘテロ環式環である。

[0 0 9 1]

X が $-NR^9R^{10}$ である式(Ⅰ)の化合物の別により好ましい実施形態では、 R^9 は H であり、 R^{10} は置換もしくは非置換アリールアルキルである。

【0092】

本発明はまた、Xがオキソである式(I)の他の好ましい化合物を提供する。本発明はまた、Xが-O R⁹である式(I)の他の好ましい化合物を提供する。式(I)の化合物の他の実施形態では、Xは置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニルまたはオキシムである。

【0093】

本発明のある実施形態では、式(I)、(Ia)、および(Ib)の化合物が提供される。ここでXは、-N(アルキル)-C(O)-アリールもしくは-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリールである。別の実施形態では、-N(アルキル)-C(O)-アリールは、-N(C₁~C₆アルキル)-C(O)-(C₆~C₈アリール)である。別の実施形態では、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリールは、-N(C₁~C₆アルキル)-C(O)-(C₆~C₈ハロゲン置換アリール)である。
10

【0094】

本発明の別の好ましい実施形態では、式(I)、(Ia)、および(Ib)の化合物が提供される。ここでXは、-N(アルキル)-C(O)-アリールではない。

【0095】

本発明のより好ましい実施形態は、式(I)の化合物を提供する。ここで、Xは、置換もしくは非置換フェニルである。

【0096】

式(I)の化合物の別の好ましい実施形態では、Xが置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルである。
20

【0097】

式(I)の化合物のさらに他の好ましい実施形態では、Xが置換もしくは非置換ヘテロ環式環である。

【0098】

式(I)の化合物の他の好ましい実施形態は、式(Ia)の化合物および式(Ib)の化合物が挙げられる。

【0099】

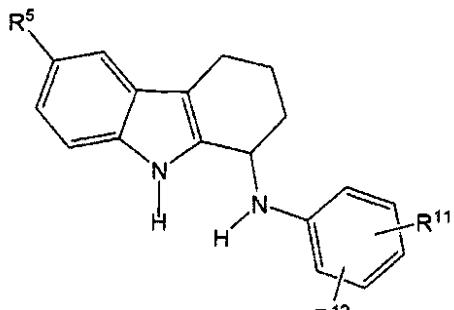
式(I)、式(Ia)または式(Ib)の他の好ましい実施形態では、R⁵はBrまたはClである。
30

【0100】

別の好ましいクラスの化合物は、以下に示すような式(II)の化合物が挙げられる：

【0101】

【化22】



式(II)

ここで、

(a) R⁵はハロ、C₁~C₃ハロアルキル、または置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル；

(b) R¹¹およびR¹²は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換C₁~C₆アルキル、置換もしくは非置換C₁~C₆アルコキシ、フェノキシ、および置換もしくは
40

50

非置換フェニルであり；または

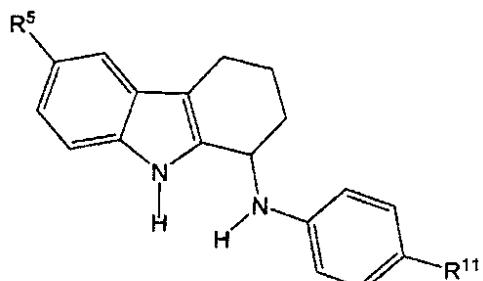
$R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ は、それらが結合する原子もしくは原子と一緒に、 $R^{1\ 1}$ および $R^{1\ 2}$ が結合している原子を含み、N、O、およびSからなる群から選択される1～3個のヘテロ原子を含有する5員もしくは6員の炭素環式環もしくはヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る。

【0102】

別の好ましいクラスの化合物は、式(III)の化合物が挙げられる。

【0103】

【化23】



式(III)

ここで、

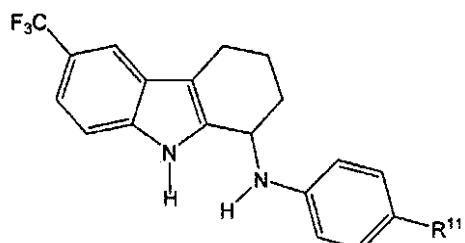
(a) R^5 は、ハロおよび置換もしくは非置換C₁～C₆アルキルであり；および
(b) $R^{1\ 1}$ はH、ハロ、置換もしくは非置換C₁～C₆アルキル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換C₁～C₆アルコキシ、および置換もしくは非置換フェニルである。

【0104】

さらに別の好ましいクラスでは、式(IV)の化合物が提供される：

【0105】

【化24】



式(IV)

ここで、

(a) $R^{1\ 1}$ はH、ハロ、置換もしくは非置換C₁～C₆アルコキシ、または置換もしくは非置換C₁～C₆アルキルである。

【0106】

さらに別の実施形態では、好ましい化合物は、式(V)の化合物が挙げられる：

【0107】

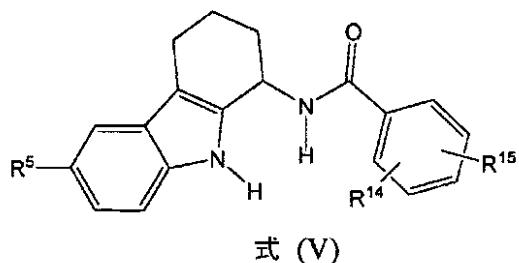
10

20

30

40

【化25】



ここで、

10

(a) R⁵ は、ハロまたは置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；

(b) R^{1~4} および R^{1~5} は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換フェノキシ、シアノ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；または

R^{1~4} および R^{1~5} は、それらが結合する原子もしくは原子と一緒に、R^{1~4} および R^{1~5} が結合する原子を含み、N、O、および S からなる群から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含有する 5 員もしくは 6 員のヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る。

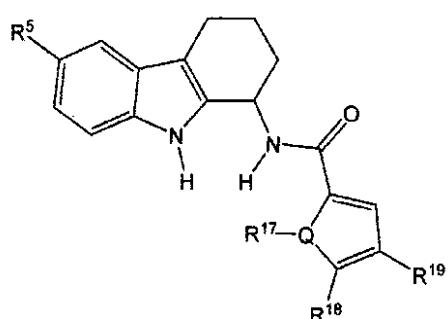
【0108】

別の実施形態では、好ましい化合物は、式(VI)の化合物が挙げられる：

【0109】

【化26】

20



式(VI)

30

ここで、

(a) R⁵ は、ハロまたは置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキルであり；

Q は N、O、または S である。

ただし、Q が O または S の場合、R は存在しない；

(c) R^{1~7} は H またはアルキルであり；

(d) R^{1~8} および R^{1~9} は各々、独立して、H、ハロ、置換もしくは非置換 C₁ ~ C₆ アルキル、置換もしくは非置換フェニル、およびニトロであり；または

R^{1~8} および R^{1~9} はそれらが結合する原子と一緒に、炭素環式芳香環を必要に応じて形成し得る。

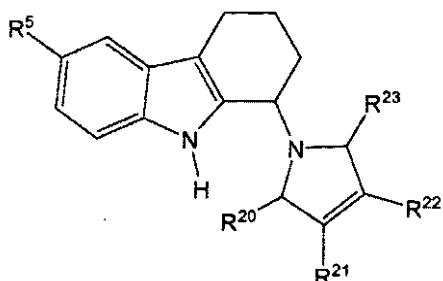
【0110】

40

さらに他の好ましい化合物は、式(VII)の化合物が挙げられる：

【0111】

【化27】



式 (VII)

10

ここで、

- (a) R⁵ は、ハロもしくはC₁ ~ C₆ アルキルであり；
 (b) R²⁰ は、Hもしくはオキソであり；
 (c) R²¹ およびR²² はHである；または

R¹⁸ およびR¹⁹ は、それらが結合する原子と一緒に、炭素環式芳香環、または5員もしくは6員のヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る。ヘテロ環式環は、R²¹ およびR²² が結合する原子を含み、N、O、およびSからなる群から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を包含する；および

- (d) R²³ は、Hもしくはオキソである。

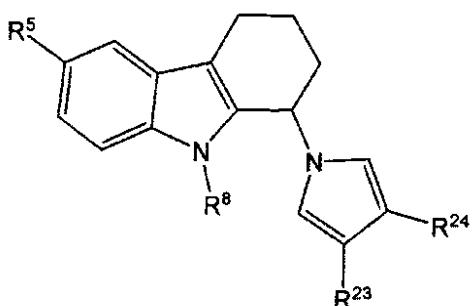
20

【0112】

別の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、式(VIII)の化合物を含む：

【0113】

【化28】



式 (VIII)

30

ここで、

- (a) R⁵ は、ハロもしくはC₁ ~ C₆ アルキルであり；
 (b) R²³ およびR²⁴ は、H、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、置換もしくは非置換アルキルカルボニル、ホルミル、シアノ、および置換もしくは非置換フェニルアミノアルキルからなる群から選択される；または

R²³ およびR²⁴ は、それらが結合する原子と一緒に、炭素環式芳香環、または5員もしくは6員のヘテロ環式環を必要に応じて形成し得る。ヘテロ環式環は、R²³ およびR²⁴ が結合する原子を含み、N、O、およびSからなる群から選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を包含する；および

- (c) R⁸ は、置換もしくは非置換カルボニルである。

【0114】

本発明のある実施形態では、式(I) ~ 式(VI)の化合物が提供される。ただし、この化合物は、化合物156 ~ 188のいずれかではない。

【0115】

本発明のより好ましい実施形態では、化合物は、化合物191 ~ 239、またはそのエンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物また

40

50

はその混合物から選択される。

【0116】

(本発明の方法)

本発明の別の局面では、本発明の1つ以上の化合物を使用するVEGF生成の阻害および/または脈管形成の阻害、および/または癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置のために、方法が提供される。

【0117】

別の実施形態では、本発明は、異常な脈管形成の処置法に関する。この方法は、本発明の化合物を、それを必要とする哺乳動物へ投与する工程を包含する。

10

【0118】

さらに別の実施形態では、本発明の化合物は、血管内皮細胞増殖因子の過剰発現の処置法に関する。この方法は、本発明の化合物を、それを必要とする哺乳動物へ投与する工程を包含する。

【0119】

さらに別の実施形態では、本発明は、癌の処置法に関する。この方法は、本発明の化合物を、癌に罹患している哺乳動物へ投与する工程を包含する。

【0120】

さらなる実施形態では、本発明は、眼の新生脈管形成障害の処置法に関する。この方法は、本発明の化合物を、眼の新生脈管形成障害に罹患している哺乳動物へ投与する工程を包含する。

20

【0121】

1つの実施形態では、本発明は、細胞中のVEGFの阻害方法に関する。この方法は、本発明の少なくとも1つの化合物の有効量に細胞を曝露する工程を包含する。本発明の化合物は、VEGF生成の阻害を必要とする被験体に投与され得る。本発明の化合物は、そのまま投与されても、薬学的に受容可能な賦形剤と処方されてもよい。

【0122】

用語「VEGFを阻害する」、「VEGFの阻害」などに関しては、十分な時間、本発明の化合物で処理された細胞中の転写後のVEGF発現またはVEGF生成が、非処理細胞に関してより低いことを意味する。そのようなものとして、VEGF活性（例えば、その脈管形成促進（pro-angiogenic）活性）もまた、減少される。望ましくは、非処理細胞に比較して、少なくとも10%の量による培養の間、本発明の化合物が細胞中のVEGF発現を阻害する。1つの実施形態では、本発明の化合物が、非処理細胞に比較して、少なくとも約25%の量により細胞中のVEGF発現を阻害する。別の実施形態では、この化合物は、非処理細胞に比較して、少なくとも約50%の量により細胞中のVEGF発現を阻害する。さらなる実施形態では、この化合物は、非処理細胞に比較して、少なくとも約75%の量により細胞中のVEGF発現を阻害する。

30

【0123】

別の実施形態では、異常な脈管形成の阻害方法が提供される。この方法は、本発明の少なくとも1つの化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を包含する。

40

【0124】

さらに別の実施形態では、異常なVEGF生成により促進される疾患の徴候または進行の処置または予防に関する方法が提供される。この方法は、本発明の少なくとも1つの化合物の治療的有効量を、それを必要とする被験体に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、疾患は、癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性から選択される。理論により制限されることを意図することなく、本発明の方法は、VEGFの活性を調節するメカニズムの組合せを通して作用すると考えられる。

【0125】

50

本発明の方法によると、1つ以上の化合物は、当該分野の公知の任意のドラッグデリバリー方法を介して被験体に投与され得る。特定の例示的な投与経路としては、経口、眼(ocular)、直腸、口腔、局所、鼻、眼(opthamalic)、皮下、筋内、静脈内(ボーラスおよび注入)、大脳内、経皮および肺が挙げられる。

【0126】

本明細書中で使用される、用語「治療的有効量」は、同定された疾患もしくは状態を処置する、改善するもしくは予防するため、または検出可能な治療的効果もしくは阻害効果を示すための薬学的因素の量をいう。この効果は、例えば、以下の実施例で開示されるアッセイによって検出され得る。被験体に対する正確な有効量は、被験体の体重、サイズ、および健康；状態の性質および範囲；および投与に関して選択される治療法もしくは治療法の組合せに依存する。所定の状態に対する治療的有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内である慣用的な実験により決定され得る。

【0127】

任意の化合物において、治療的有効量は、はじめに細胞培養アッセイ(例えば、新生物性細胞)、または動物モデル(通常、ラット、マウス、ウサギ、犬、もしくは豚)のいずれかで推定され得る。この動物モデルはまた、投与の適切な濃度範囲および投与の適切な方法を決定するために使用され得る。次いで、このような情報は、ヒトへの投与に関する有用な用量および有用な方法を決定するために使用され得る。治療的/予防の有効性および毒性は、細胞培養もしくは実験動物において、標準的な薬学的手順により決定され得る。例えば、ED₅₀(母集団の50%に対する治療的有効量)およびLD₅₀(母集団の50%に対する致死量)が挙げられる。治療的な効果と毒性の効果との間の用量比は治療的な指標であり、これはED₅₀/LD₅₀比として表現され得る。大きな治療的指標を示す薬学的な組成物は、好ましい。細胞培養アッセイおよび動物研究から得られたデータは、ヒト使用用の用量の範囲での処方に使用され得る。このような組成物を包含する用量は、好ましくは循環濃度の範囲内である。循環濃度は、微量の毒性もしくは無毒性でのED₅₀を包含する。この用量は、患者の感受性、および投与方法の用いられる用量形態に依存するこの範囲内で変動し得る。

【0128】

さらに明確に、本発明の化合物について観測された濃度効果と生物学的效果との関係は、約5μg/mLから約100μg/mLまで、好ましくは約10μg/mLから約50μg/mLまで、さらに好ましくは約10μg/mLから約25μg/mLまでに及ぶ初期の標的血漿濃度を示す。このような血漿濃度を得るためにには、本発明の化合物が、投与方法に依存して、0.1μgから100,000mgまで変動する用量で投与され得る。デリバリーの特定の用量および特定の方法についてのガイダンスは、文献で提供されており、そして、一般に当該分野の専門家に有用である。一般に用量は、患者の体重が約40kgと約100kgとの間(用量は、この体重範囲の上か下かで患者に関して調節し得る。特に子供の場合は、40kg以下である)の単一、分割、または継続的用量において、約1mg/日～約10g/日、または約0.1g/日～約3g/日、または0.3g/日～3g/日、または約0.5g/日～約2g/日の範囲内である。

【0129】

正確な用量は、被験体が必要とする処置に関する因子の観点から専門家により決定される。用量および投与は、活性因子の十分なレベルと供給するために、または所望の効果を維持するために調節される。考慮され得る因子は、障害状態、被験体の一般的な健康状態、年齢、体重、および被験体の性、ダイエット、投与の時間および回数、薬の組合せ、反応感受性、および治療に対する耐性/応答を包含する。長時間作用の薬学的組成物は、特定の処方の半減速度および除去速度に依存して、3～4日ごと、毎週、二週間に一度ごとに投与し得る。

【0130】

VEGFを阻害する方法であって、その方法は、薬学的組成物を、それを必要とする患者に対して投与する工程を包含し、任意の化合物156～188、式Iの化合物、

10

20

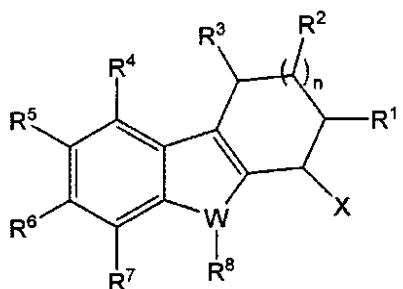
30

40

50

【0131】

【化29】



10

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくはその混合物から選択される化合物を包含する方法。

【0132】

ここで、

(a) X は、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-N(\text{アルキル})-C(O)-\text{アリール}$ 、 $-N(\text{アルキル})-C(O)-\text{ハロゲン置換アリール}$ 、オキソ、 OR^9 、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル(すなわち、 $-COOH$)、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であって；ここで、

20

R^9 および R^{10} は各々、独立して、H、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim C_6}$ アルコール、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、 $-C(O)H$)、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルである。ここで、 R^9 および R^{10} の少なくとも 1 つが H であるか、

20

あるいは、 R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一緒に単環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成する。ここで、少なくとも 1 つの環が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含み；

30

(b) R^1 、 R^2 および R^3 は各々、独立して、H、 $-OH$ 、またはアルキルである。ここで、 R^1 は必要に応じて、Xとともに置換もしくは非置換 5 員 ~ 11 員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) n は、0、1、または 2 であって、ここで、 n が 0 の場合、 R^2 は、存在せず；

40

(d) R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は各々、独立して、H、 $-OH$ 、置換もしくは非置換 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、 $-C(O)H$)、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、あるいは置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) W は N、O、または S であり；

(f) R^8 は H、 $C_{1 \sim 3}$ アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、 $-C(O)H$)であるか、または Xと一緒に、置換もしくは非置換 5 員 ~ 11 員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成する。ただし、W が O または S である場合、 R^8 は、存在しない。

【0133】

好みしい実施形態では、本発明は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択される化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者へ投与する工程を包含する VEGF 生成を

50

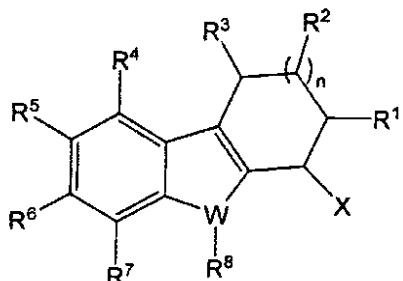
阻害する方法を提供する。VEGF生成を阻害する方法であって、その方法は、式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。ただし、該化合物は、任意の化合物156～188から選択されない。

【0134】

脈管形成を阻害する方法であって、その方法は、薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含し、任意の化合物156～188、式Iの化合物、

【0135】

【化30】



式(I)

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物またはその混合物から選択される化合物を包含する方法、

ここで、

(a) Xは、-NR⁹R¹⁰、-N(アルキル)-C(O)-アリール、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル(すなわち、-COOH)、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であって；ここで、

R⁹およびR¹⁰は各々、独立して、H、置換もしくは非置換C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換C_{1～6}アルコール、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルである。ここで、R⁹およびR¹⁰の少なくとも1つがHであるか、

あるいは、R⁹およびR¹⁰は、それらが結合する原子と一緒に単環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成する。ここで、少なくとも1つの環が1つまたは2つのヘテロ原子を含み；

(b) R¹、R²およびR³は各々、独立して、H、-OH、またはアルキルである。ここで、R¹は必要に応じて、Xとともに置換もしくは非置換5員～11員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) nは、0、1、または2であって、ここで、nが0の場合、R²は、存在せず；

(d) R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は各々、独立して、H、-OH、置換もしくは非置換C_{1～6}アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、あるいは置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) WはN、O、またはSであり；

(f) R⁸はH、C_{1～3}アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)であるか、またはXと一緒に、置換もし

10

20

30

40

50

くは非置換 5 員～11 員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成する。ただし、W が O または S である場合、R⁸ は、存在しない。

【0136】

好みの実施形態では、本発明は脈管形成の阻害方法を提供する。その方法は、任意の化合物 156～188 から選択される化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者へ投与する工程を包含する。脈管形成の阻害方法であって、その方法は、式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。ただし、該化合物は、任意の化合物 156～188 から選択されない。

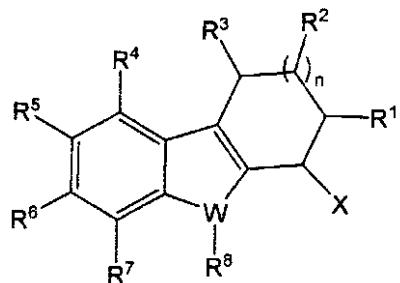
【0137】

癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性を処置する方法であって、その方法は、薬学的組成物を、それを必要とする患者へ投与する工程を包含し、任意の化合物 156～188 から選択される化合物、式 I の化合物、

10

【0138】

【化 31】



式 (I)

そのエナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくはその混合物から選択される化合物であって、

20

ここで、

(a) X は、-NR⁹R¹⁰、-N(アルキル)-C(O)-アリール、-N(アルキル)-C(O)-ハロゲン置換アリール、オキソ、OR⁹、H、置換もしくは非置換フェニルアミノカルボニル、置換もしくは非置換フェニル、オキシム、置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、ヒドロキシカルボニル(すなわち、-COOH)、または置換もしくは非置換ヘテロ環式環であって；ここで、

30

R⁹ および R¹⁰ は各々、独立して、H、置換もしくは非置換 C_{1～6} アルキル、置換もしくは非置換 C_{1～6} アルコール、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式シクロアルキル、置換もしくは非置換単環式もしくは二環式ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換スルホニル、置換もしくは非置換アリールアルキル、置換もしくは非置換ヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換アミノチオカルボニルである。ここで、R⁹ および R¹⁰ の少なくとも 1 つが H であるか、

40

あるいは、R⁹ および R¹⁰ は、それらが結合する原子と一緒に単環式もしくは二環式ヘテロ環式環を形成する。ここで、少なくとも 1 つの環が 1 つまたは 2 つのヘテロ原子を含み；

(b) R¹、R² および R³ は各々、独立して、H、-OH、またはアルキルである。ここで、R¹ は必要に応じて、X とともに置換もしくは非置換 5 員～11 員のモノヘテロ環式環またはビヘテロ環式環を形成し得；

(c) n は、0、1、または 2 であって、ここで、n が 0 の場合、R² は、存在せず；

(d) R⁴、R⁵、R⁶ および R⁷ は各々、独立して、H、-OH、置換もしくは非置換 C_{1～6} アルキル、置換もしくは非置換カルボニル(すなわち、-C(O)H)、置換もしくは非置換アルコキシ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ニトロ、シアノ、置換もしくは非置換ヘテロ環式環、置換もしくは非置換アミノ、置換もしくは非置換フェニ

50

ル、置換もしくは非置換フェノキシ、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換アルケニル、置換もしくは非置換アルキニル、あるいは置換もしくは非置換アルコキシカルボニル、またはヒドロキシカルボニルであり；

(e) W は N、O、または S であり；

(f) R⁸ は H、C₁ ~ C₃ アルキル、置換もしくは非置換シクロアルキル、置換もしくは非置換カルボニル（すなわち、-C(O)H）であるか、または X と一緒に、置換もしくは非置換 5 員 ~ 11 員の単環式ヘテロ環式環または二環式ヘテロ環式環を形成する。ただし、W が O または S である場合、R⁸ は、存在しない。

【0139】

好ましい実施形態では、本発明は、癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性を処置する方法を提供する。この方法は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択される化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する。癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性を処置する方法であって、その方法は、式(I)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含し、ただし、該化合物は、化合物 156 ~ 188 のいずれからも選択されない。

10

【0140】

VEGF 生成を阻害する方法であって、その方法は、化合物 156 ~ 188 いずれから選択される化合物、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。

20

【0141】

VEGF 生成を阻害する方法であって、その方法は、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。ただし、該化合物は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択されない。

【0142】

脈管形成を阻害する方法であって、その方法は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択される化合物、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。

30

【0143】

脈管形成を阻害する方法であって、その方法は、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。ただし、該化合物は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択されない。

【0144】

癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性を処置する方法であって、その方法は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択される化合物、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。

40

【0145】

癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性を処置する方法であって、その方法は、式(II) ~ 式(VIII)の化合物を含む薬学的組成物を、それを必要とする患者に投与する工程を包含する方法。ただし、該化合物は、任意の化合物 156 ~ 188 から選択されない。

【0146】

さらなる実施形態では、本発明は、以下から選択される少なくとも 1 つの化合物の有効量に細胞を曝露することにより、細胞中の VEGF を選択的に阻害する方法を提供する：

6 - プロモ - 1 - チエノ [2,3 - c] ピロール - 5 - イル - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール；

(6 - プロモ - 2,3,4,9 - テトラヒドロ - 1H - カルバゾール - 1 - イル) - フェニル - アミン；

50

(6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - クロロ - フェニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン ;
 5 - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 6 - オン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン ;
 6 - プロモ - 1 - (1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - イソプロピル - フェニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フエノキシ - フェニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン ;
 (6 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - フエニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - フルオロ - フェニル) - アミン ;
 1 - (6 - プロモ - 1 - ピロール - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - カルバゾール - 9 - イル) - エタノン ;
 フエニル - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 6 - プロモ - 1 - フエニル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 6 - プロモ - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (2 - フルオロ - フェニル) - アミン ;
 ベンゾ [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - クロロ - フェニル) - アミン ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ベンズアミド ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 3 - クロロ - ベンズアミド ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フルオロ - フェニル) - アミン ;
 2 - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン ;
 1 - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルエステル ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フエニル - シクロヘキシル) - アミン ;
 ピフェニル - 4 - イル - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバ
 10
 20
 30
 40
 50

ゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (2 - クロロ - フェニル) - アミン ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 3 - フエノキシ - ベンズアミド ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ピラジン - 2 - イル - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - アミン ;
 (2 - プロモ - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インドール - 6 - イル) - フェニル - アミン ;
 フェニル - (6 - トリフルオロメトキシ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 フラン - 2 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド ;
 チオフェン - 2 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド ;
 1 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 - シアノ - ベンズアミド ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 2 , 4 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
 N - (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 - クロロ - ベンズアミド ;
 (4 - クロロ - フェニル) - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン ;
 (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン ;
 (4 - クロロ - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (4 - メトキシ - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル - アミン ;
 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 N - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 6 - オン ;
 イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H

10

20

30

40

50

- カルバゾール - 1 - イル) - アミド;
 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド;
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド; および
 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド。

【0147】

またさらなる実施形態では、式(I)の化合物は、以下から選択される:

6 - ブロモ - 1 - チエノ[2 , 3 - c]ピロール - 5 - イル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール; 10
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - フェニル - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - クロロ - フェニル) - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン;
 5 - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ[2 , 3 - c]ピロール - 6 - オン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン; 20
 6 - ブロモ - 1 - (1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - イソプロピル - フェニル) - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フェノキシ - フェニル) - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - メトキシ - フェニル) - アミン;
 (6 - メチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - フェニル - アミン; 30
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - フルオロ - フェニル) - アミン;
 1 - (6 - ブロモ - 1 - ピロール - 1 - イル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - カルバゾール - 9 - イル) - エタノン;
 フェニル - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン;
 6 - ブロモ - 1 - フェニル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール;
 6 - ブロモ - 1 - (3 - メトキシ - フェニル) - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール; 40
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (2 - フルオロ - フェニル) - アミン;
 ベンゾ[1 , 3]ジオキソール - 5 - イル - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミン;
 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (3 - クロロ - フェニル) - アミン;
 N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ベンズアミド; 50

N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 3 - クロロ - ベンズアミド ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (10
3 , 5 - ジメチル - フェニル) - アミン ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フルオロ - フェニル) - アミン ;
2 - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 2 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン ;
1 - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸メチルエステル ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - フェニル - シクロヘキシル) - アミン ;
ビフェニル - 4 - イル - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバ
ゾール - 1 - イル) - アミン ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (20
2 - クロロ - フェニル) - アミン ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 3 - フエノキシ - ベンズアミド ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ピ
ラジン - 2 - イル - アミン ;
(6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (2 , 3 - ジフルオロ - フェニル) - アミン ;
(2 - ブロモ - 5 , 6 , 7 , 8 , 9 , 10 - ヘキサヒドロ - シクロヘプタ [b] インド
ール - 6 - イル) - フェニル - アミン ;
フェニル - (6 - トリフルオロメトキシ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カル
バゾール - 1 - イル) - アミン ;
フラン - 2 - カルボン酸 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバ
ゾール - 1 - イル) - アミド ;
チオフェン - 2 - カルボン酸 (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カ
ルバゾール - 1 - イル) - アミド ;
1 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル - 6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1
H - カルバゾール ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 4 - トリフルオロメチル - ベンズアミド ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 4 - シアノ - ベンズアミド ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 2 , 4 - ジフルオロ - ベンズアミド ;
N - (6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル)
- 4 - クロロ - ベンズアミド ;
(4 - クロロ - フェニル) - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カ
ルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
(6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン ;
(6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン ;
(4 - クロロ - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒド
ロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
50

(4 - メトキシ - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - (6 - トリフルオロメチル - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミン ;
 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 2 - イル - アミン ;
 1 - (1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - 6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール ;
 N - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) 10
 - 4 - メトキシ - ベンズアミド ;
 5 - (6 - クロロ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - 4 , 5 - ジヒドロ - チエノ [2 , 3 - c] ピロール - 6 - オン ;
 イソキサゾール - 5 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド ;
 5 - メチル - イソキサゾール - 3 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド ;
 5 - クロロ - チオフェン - 2 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド ; および
 1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸 (6 - プロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - アミド。 20

【0148】

(本発明の化合物の代謝産物)

本発明の目的の範囲内にあるものまたは、本明細書中に記載されている化合物のインビボ代謝産物である。このような産物は、例えば、酸化、還元、加水分解、アミド生成、エステル化および初期の酵素的プロセスに起因する投与される化合物のようなことから結果として生じ得る。従って、本発明は、化合物を含む。この化合物は、その代謝産物を得るために十分な時間の段階における哺乳動物の組織または哺乳動物で発明の化合物と接触することを包含するプロセスによって生成される。このような代表的な産物は、本発明の放射性の標識化合物（例えば、C¹⁴もしくはH³）の調製、新陳代謝を起こすのに可能な限り十分な時間（代表的に、約30秒～約30時間）の間、哺乳動物（例えば、ラット、マウ、テンジクネズミ、サル、またはヒト）への検出可能な用量（例えば、約0.5mg/kg以上）での化合物の投与、そして、尿、血液または他の生物学的サンプルからその変換産物を単離することにより定義される。これらの生成物は、それらが標識化されている（その他は、代謝産物中で生存している結合しているエピトープの受容能力のある抗体の使用により単離される）ため、容易に単離される。代謝産物の構造は、従来の様式で決定される（例えば、MSまたはNMR分析により）。一般に、代謝産物の分析は、当業者に対して周知である通常の薬の代謝の研究のような同様の方法でなされ得る。変換プロドラッグは、それらが、別の方法でインビボにおいて発見されなければ、それらが、それら自身の生物学的活性を有しないとしても、本発明の化合物の治療的服用に関する診断アッセイにおいて有用である。 30

【0149】

(本発明の薬学的組成物)

本発明の化合物は、適切に投与され得る上に、薬学的組成物として化合物を処方するのに好ましくあり得る。このように、本発明のさらに別の局面では、本発明の方法において有用な薬学的組成物が、提供される。本発明の薬学的組成物は、薬学的に受容可能な賦形剤（例えば、投与形態および用量形態の特定のモードに依存しているキャリア、溶媒、安定剤、アジュvant、賦形薬など）で処方され得る。この薬学的組成物は、一般に、生理学的に共存可能なpHを達成するために処方されるべきである。そして、そのpHは、投与の処方および方法に依存して、約3のpHから約11のpHまで、好ましくは、約pH3～約pH7に及び得る。代わりの実施形態では、pHが、約pH5から約pH8までの 40

10

20

30

40

50

範囲に調整されることが好ましくあり得る。ある実施形態では、pHが、約pH4から約pH7までの範囲に調整される。

【0150】

より具体的に、本発明の薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に、1つ以上の、2つ以上の、または3つ以上の本発明の化合物の治療的もしくは予防的有効量を含む。例えば、ある実施形態では、本発明の薬学的組成物は、式(I)～式(VIII)の1つ以上の化合物および1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤を含み得る。ある実施形態では、本発明の薬学的組成物は、化合物159～188の1つ以上、および1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤を含み得る。別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、式(I)～式(VIII)の1つ以上の化合物、および1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に、化合物159～188の1つ以上を含み得る。本発明のある実施形態では、薬学的組成物は、本発明の1つ以上の化合物、および1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤を含む。ただし、薬学的組成物は、化合物159～188を含まない。

10

【0151】

より好ましい実施形態では、薬学的組成物は、化合物番号191～化合物番号239、もしくはその水和物、エナンチオマー、ジアステレオマー、薬学的に受容可能な塩、プロドラッグ、溶媒和物もしくは1つ以上、2つ以上、または3つ以上の化合物、および述べられている1つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤の混合物からなる群から選択される1つ以上、2つ以上、または3つ以上の化合物を含むことが提供される。

20

【0152】

必要に応じて、本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の組合せを含むか、または癌、糖尿病性網膜症、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢性炎症または滲出性黄斑変性の処置において有用である第二の活性成分を含み得る。

【0153】

肺動脈投与に関する吸入可能な処方物は、粉末処方が一般的に好まれるために、一般に液体もしくは粉末であるが、本発明の処方物（例えば、非経口投与もしくは経口投与）は、最も代表的な固体、液体溶液、乳濁液もしくは懸濁液である。本発明の好ましい薬学的組成物はまた、親液性の固体として処方され得る。親液性の固体は、投与前に、生理学的に共存可能な溶媒で再形成される。本発明の別の薬学的組成物は、シロップ、クリーム、軟膏、錠剤などとして、処方され得る。

30

【0154】

用語「薬学的に受容可能な賦形剤」とは、本発明の化合物のような薬学的物質の投与に関する賦形剤をいう。この用語は、過度の毒性なしに投与され得る任意の薬学的賦形剤をいう。薬学的に受容可能な賦形剤は、投与される特定の組成物により、および組成物を投与するために使用される特定の方法によりある程度決定される。従って、幅広い種類の、本発明の薬学的組成物の適した処方（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciencesを参照のこと）が存在する。

【0155】

適した賦形剤は、大きな、ゆっくり代謝される高分子（例えば、タンパク質、多糖類、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、アミノ酸重合体、アミノ酸共重合体、および不活性ウイルス粒子）であるキャリア分子であり得る。他の典型的な賦形剤は、抗酸化物質（例えば、アスコルビン酸；キレート試薬（例えば、EDTA）；炭水化物（例えば、デキストリン、水酸化アルキルセルロース、水酸化アルキルメチルセルロース、ステアリン酸）；液体（例えば、油、水、食塩水、グリセロールおよびエタノール）；湿潤剤または乳化剤；pH緩衝液物質など）を包含する。リポソームはまた、薬学的に受容可能な賦形剤の定義の範囲内を包含する。

40

【0156】

本発明の薬学的組成物は、投与の意図される方法に適した任意の形態で処方され得る。口の使用が意図される場合、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水溶性の懸濁液もしくは油性の懸濁液、非水溶液、分散可能な粉末もしくは分散可能な顆粒剤（微粒化した粒子

50

もしくはナノ粒子を含む)、乳濁液、ハードカプセルもしくはソフトカプセル、シロップもしくはエリキシル剤が調製され得る。口の使用が意図される組成物は、薬学的組成物の製造に関して、当該分野で公知の任意の方法に従って調整され得、そして、そのような組成物は、味のよい調製を提供するために、1つ以上の物質(甘味剤、風味剤、着色剤および保存剤が挙げられる)を含有し得る。

【0157】

薬学的に受容可能な賦形剤は、特に、錠剤(例えば、不活性の賦形薬(例えば、セルロース)、炭酸カルシウムもしくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはリン酸ナトリウム;崩壊剤(例えば、クロスカルメロースナトリウム)、架橋されたポビドン、トウモロコシデンプン、もしくはアルギニン酸;結合剤(例えば、ポビドン)、デンプン、ゼラチンもしくはアカシア;および潤滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク)が挙げられる)と接合した使用に適している。錠剤は、公知技術(例えば、胃腸管での崩壊および吸着を遅らせるためのマイクロ被包が挙げられる)によりコーティングされて得ないか、またはコーティングされ得る。それによって、過剰により長い期間、維持される作用を提供する。例えば、ある時間は、物質(例えば、モノステアリン酸グリセリンのみもしくはジステアリン酸グリセリンのみ)または用いられ得るワックスで遅らせる。

10

【0158】

経口用の処方物はまた、活性成分が、不活性の固体賦形薬(例えば、セルロース、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはカオリン)を使用して混合されるハードゼラチンカプセルとして、または活性成分が、非水溶性媒質もしくは油性媒質(グリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、落花生油、液体パラフィンもしくはオリーブ油)を使用して混合されるソフトゼラチンカプセルとして存在し得る。

20

【0159】

別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、懸濁液の製造に適した少なくとも1つの薬学的に受容可能な賦形剤を使用して混合した本発明の化合物を含む懸濁液として処方され得る。さらに別の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、分散可能な粉末および顆粒の適した賦形剤の添加による懸濁液の適した調製として処方され得る。

【0160】

懸濁液に関連した賦形剤の適した使用は、懸濁剤(例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アカシアゴム)、分散剤もしくは湿潤剤(例えば、天然に生じているホスファチド(例えば、レシチン)、脂肪酸を使用したアルキレン酸化物の縮合生成物(例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン)、長鎖脂肪族アルコールを使用したエチレン酸化物の縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導された部分エステルを使用したエチレン酸化物の縮合生成物(モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン);および濃縮剤(カルボマー、蜜ろう、ハードパラフィンもしくはセチルアルコール)を包含する。この懸濁液はまた、1つ以上の防腐薬(例えば、酢酸、メチルおよび/またはn-ピロールp-ヒドロキシ-安息香酸塩);1つ以上の着色剤;1つ以上の風味剤;および1つ以上の甘味剤(スクロースもしくはサッカリン)を含有する。

30

40

【0161】

本発明の薬学的組成物はまた、水中の油(oil-in-water)のエマルジョンの形状でもあり得る。油相は、植物性油(例えば、オリーブ油または落花生油)、鉛油(例えば、液体パラフィン、またはこれらの混合物)であり得る。適した乳化剤は、天然起存在するゴム(例えば、アカシアゴムおよびトラガカントゴム);天然に存在するホスファチド(例えば、ダイズレシチン、エステルまたは脂肪酸から誘導された部分エステル);ヘキシトール無水物(例えば、モノオレイン酸ソルビタン);およびエチレン酸化物を使用したこれらの部分エステルの縮合生成物(例えば、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン)が挙げられる。このエマルジョンはまた、甘味剤および風味剤を含有する

50

。シロップおよびエリキシル剤は、甘味剤（例えば、グリセロール、ソルビトールまたはスクロース）を使用して処方され得る。このような処方はまた、粘滑薬、防腐薬、風味剤または着色剤を含有する。

【0162】

さらに、本発明の薬学的組成物は、殺菌した注射可能な製剤（殺菌した注射可能なエマルジョンまたは油状の懸濁液）の形状であり得る。このエマルジョンまたは懸濁液は、上で言及されている、それらの適した分散剤または湿润剤および懸濁剤を使用する公知の技術に従って処方され得る。殺菌した注射可能な製剤はまた、無毒性の非経口的に受容可能な賦形薬または溶媒（例えば、1，2-プロパン-ジオール）中の殺菌した注射可能な溶液または懸濁液であり得る。殺菌した注入可能な製剤はまた、親液性化された粉末として調製され得る。受容可能なビヒクルおよび溶媒の中で用いられるものは、水、リンガー液、および等張の塩化ナトリウム溶液である。さらに、殺菌した固定油は、溶媒または懸濁媒質として用いられ得る。この目的では、任意の低刺激の固定油（合成のモノグリセリドまたはジグリセリドが挙げられる）が用いられ得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は同様に、注射可能なものの製剤として使用され得る。

10

【0163】

一般に、本発明の方法において有用な本発明の化合物は、実質的に水に不溶であり、最も薬学的に受容可能なプロトン性溶媒中および植物性油中に控え目に溶解する。しかしながら、この化合物は、一般に、中鎖脂肪酸（例えば、カプリル酸およびカプリン酸）またはトリグリセリドに溶解する。そして、この化合物は、中鎖脂肪酸のプロピレングリコールエステル中において、高い溶解度を有する。本発明中で熟考された化合物はまた、化合物を例えば、エステル化、グリコシル化、PEG化などによるより適した運搬（例えば、溶解度、生物活性、味の良さ（p a l a t a b i l i t y）の増加、有害反応の減少など）で作製する化学部分または生物部分の置換または付加により修飾される。

20

【0164】

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、適した低溶解性化合物の脂質を基にした処方における経口投与に関して処方され得る。脂質を基にした処方は一般に、このような化合物の経口の生物学的利用能を増加させ得る。そういうものとして、本発明の薬学的組成物は、中鎖脂肪酸もしくはそのプロピレングリコールエステル（例えば、食用脂肪酸のプロピレングリコールエステル（例えば、カプリル酸およびカプリン酸））および薬学的に受容可能な界面活性剤（例えば、ポリオキシ40水素化ヒマシ油）からなる群から選択される少なくとも1つの薬学的に受容可能な賦形剤と一緒に、本発明の化合物の治療的有効量または予防的有効量を含む。

30

【0165】

代替的な好ましい実施形態では、シクロデキストリンは、水の溶解度エンハンサーとして添加され得る。好ましいシクロデキストリンは、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシルおよびマルトトリシル誘導体の- - - および- - シクロデキストリンが挙げられる。特に好ましいシクロデキストリン溶解度エンハンサーは、ヒドロキシプロピル- - - シクロデキストリン（HPBC）である。この溶解度エンハンサーは、本発明の化合物の水の溶解度特性をさらに改良するために、任意の上で記述された組成物を添加され得る。1つの実施形態では、この組成物は、0.1% ~ 20% のヒドロキシプロピル- - - シクロデキストリン、より好ましくは、1% ~ 15% ヒドロキシプロピル- - - シクロデキストリン、さらにより好ましくは2.5% ~ 10%までのヒドロキシプロピル- - - シクロデキストリンを含有する。用いられる溶解度エンハンサーの量は、組成物中の本発明の化合物の量に依存する。

40

【0166】

（併用療法）

任意の本発明の1つ以上の化合物と、処置の必要な患者に対して同時投与もしくは連続投与を意図されるまとまった用量形態における、または分離用量形態における化合物を包含する癌、滲出性黄斑変性、関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、肥満症、慢

50

性炎症または糖尿病性網膜症の処置に有用な1つ以上の他の活性成分とを組合せることも可能である。連続して投与される場合、この組合せは、2つ以上の投与を投与し得る。代わりの実施形態では、本発明の1つ以上の化合物および異なる方法による1つ以上の添加活性成分を投与する可能性を有する。

【0167】

当業者は、活性成分の種類が、本発明の化合物のVEGF阻害および/または脈管形成阻害活性を増大するため、または相乗作用的に増大するための作用をし得る本発明の化合物と組合せて投与され得る。

【0168】

本発明の方法に従って、活性成分の組合せは、以下を可能にする：(1)組合せたと処方において、共処方および投与または同時運搬；(2)分離処方として交互または同時運搬；または(3)当該分野において、公知の他の任意の組合せの治療の養生法。本発明の方法は、活性成分の投与または運搬を包含し得る。連続的に、例えば、分離溶液、エマルジョン、懸濁液、錠剤、ピルまたはカプセル中で、または、分離シリンジ中で異なる注入により。一般に、交互治療の間、各々の活性成分の有効用量は、連続的に投与される。すなわち、連続的である一方、同時治療では、2つ以上の活性成分の有効用量は、一緒に投与される。種々の間欠性の組合せの同時治療はまた、使用され得る。

10

【実施例】

【0169】

本発明は、以下の非限定的な実施例を参照してより詳細に記載される。これらの実施例は、本発明をより完全に説明するために示されているが、その範囲を制限すると解釈されべきではない。実施例は、本発明の特定の化合物の調製法、およびインピトロでのおよび/またはインピボでのこれらの化合物の試験を例示する。当業者は、これらの実施例で記載される技術が、本発明の実施において、十分に機能するために本発明者らによって記載された技術を表すことを理解し、そして、そういうものとして、それらの実施に関する好ましい様式を構成する。しかし、当業者が、本発明の開示に照らして、開示される特定の方法において多くの変更がなされ得、そして依然として本発明の精神および範囲から逸脱することなく類似もしくは同様の結果が得られ得ることを認めることができるが、理解されるはずである。

20

【0170】

30

(実施例1：本発明の化合物の調製)

本発明の化合物は、当該分野で公知の任意の様式で生成され得る。例として、本発明の化合物は、次の一般的なスキームにより調製され得る。より具体的には、スキームA、C、DおよびEは、XがNR⁹R¹⁰である場合、式Iもしくはその好ましいクラスの化合物を作製するために使用され得る。スキームBは、XがOである場合、式Iの化合物を作製するために使用され得る。スキームFは、R⁵がBrである開始化合物を用いる合成を示す。

【0171】

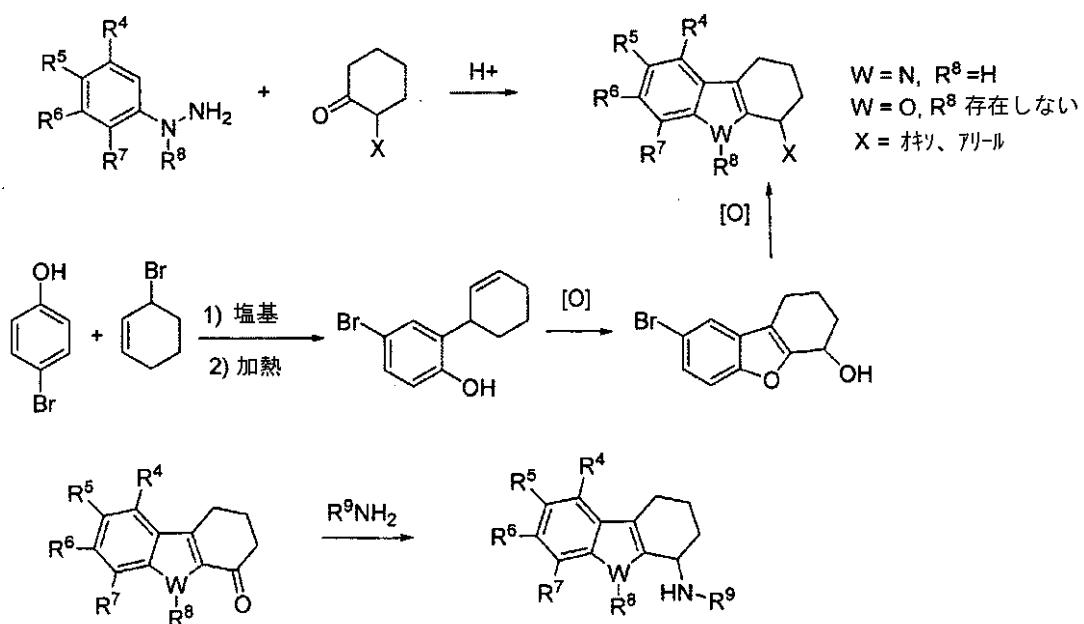
40

(一般的な合成法)

次のスキームは、本発明の化合物の調製についての代表的な合成アプローチを示すことを意図する。全ての場合において、別なように述べられている場合を除いて、置換基W、X、RおよびR¹～R²～R³は上で定義されている通りである。置換基「L」は、脱離基を意味する。Yとしては、置換したもしくは置換していないC₁～C₆アルキル、置換したもしくは置換していないC₂～C₆アルケニル、または置換したもしくは置換していないアリールが挙げられるが、これに限定しない。Zとしては、置換したもしくは置換していないカルボニル（すなわち、置換していないカルボニルは-C(O)Hである）、C₁～C₆アルコキカルボニル、置換したもしくは置換していないアミノカルボニル、またはスルホニルが挙げられるが、これに限定しない。

【0172】

【化32】

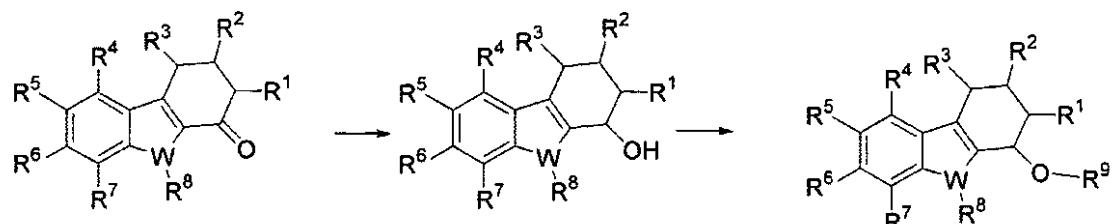
スキームA

スキームAは、式(I)、(Ia)、およびI(b)によって包含される化合物が得られる2つの経路を示す。また、本発明のカルボニル化合物を本発明のアミノ化合物へと変換するための標準的な手順が示される。

20

【0173】

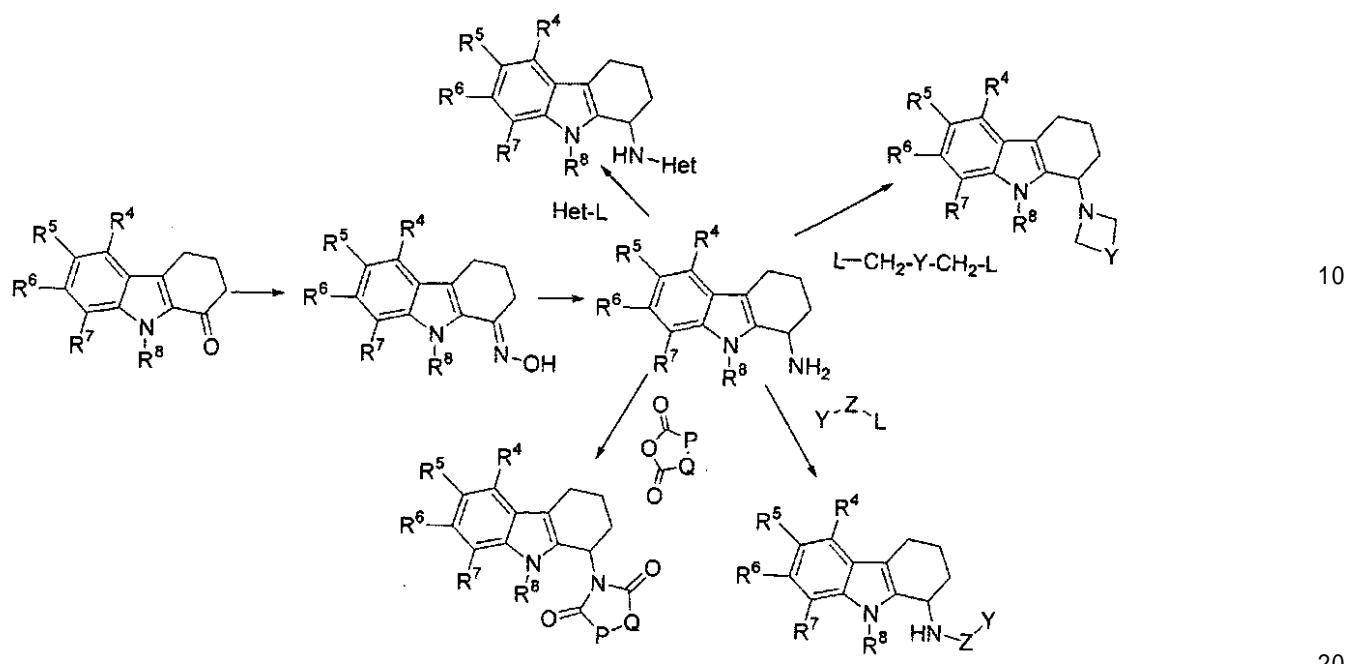
【化33】

スキームB

スキームBは、式(I)、I(a)、およびI(b)によって包含されるカルボニル化合物が、代表的な合成戦略によって、本発明のアルコール化合物へと酸化され得ることを示す。さらに本発明の化合物は、次いでアルコールから得られ得る。例えば、スキームBでは、本発明のアルコール化合物が、種々の他の化合物（他の化合物の中で、エーテルおよびエステルが挙げられる）に変換される。

【0174】

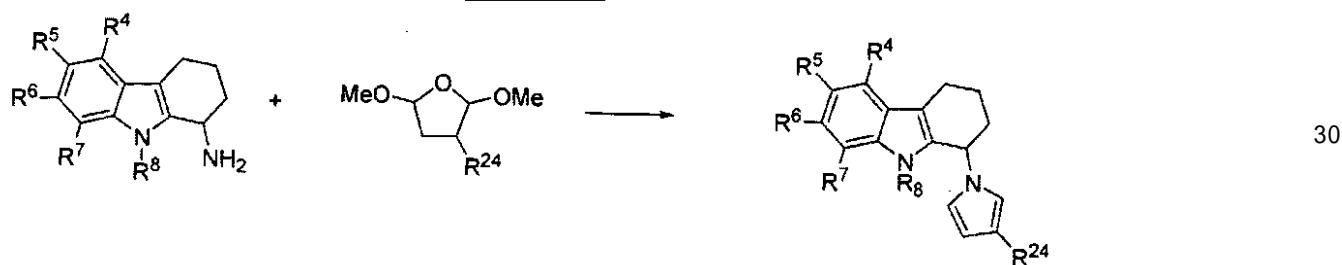
【化34】

スキームC

スキームCは、本発明のアミノ置換化合物の調製で使用される代表的な合成順序を示す。本発明のアミノ置換化合物は、それ自体、式(Ia)、(Ib)、および(Ic)によって包含される多種類の化合物に関する中間体として働く。

【0175】

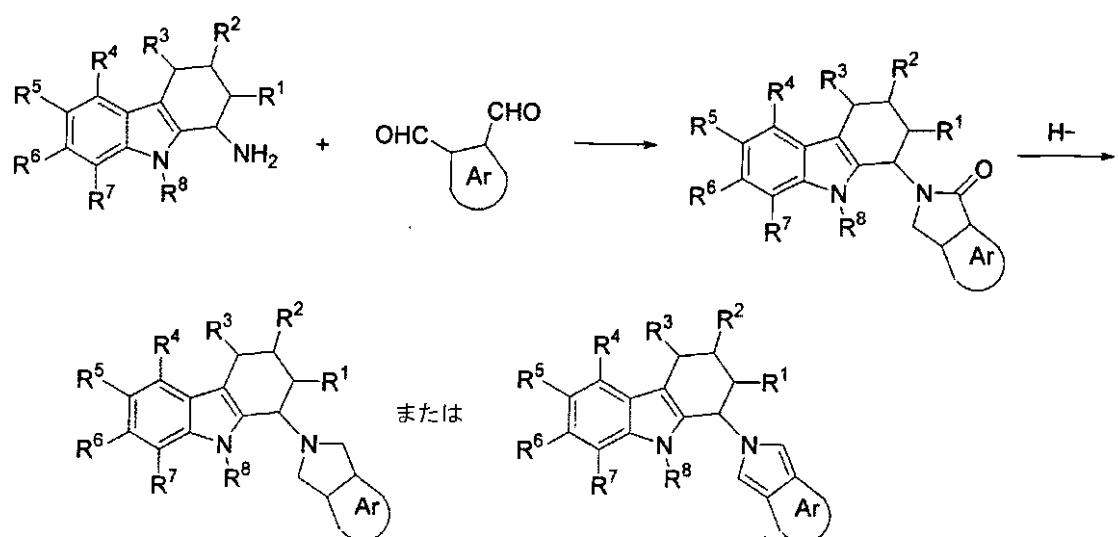
【化35】

スキームD

スキームDは、式(VIII)の化合物が、式(Ia)、(Ib)、および(Ic)によって包含される化合物から得られる代表的な経路を示す。

【0176】

【化36】

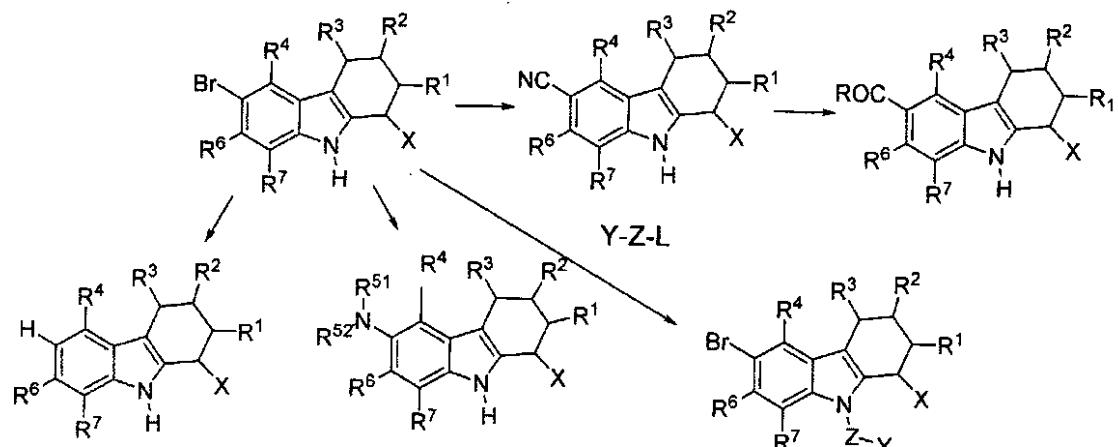
スキームE

スキームEは、本発明の化合物の代表的な合成を示す。ここで、アミノ置換基は、様々な二環式の環系中に組み入れられる。

【0177】

20

【化37】

スキームF

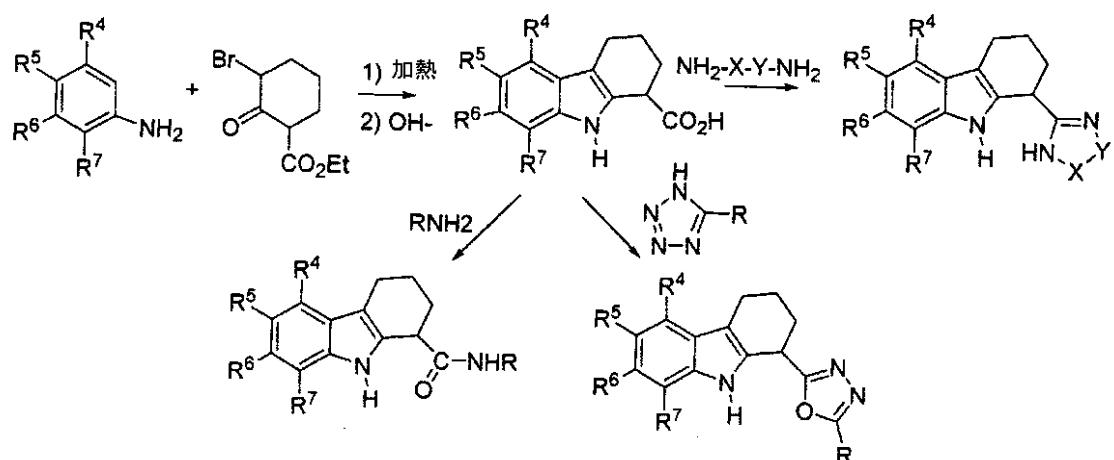
スキームFは、 $R^5 = Br$ である本発明の開始化合物から得られ得る本発明の様々な化合物の一部を示す。 Br 置換基は、種々の置換基（例えば、シアノ、アミノ、およびカルボニルが挙げられる）で置換され得る。 R^{51} および R^{52} は、 H 置換したおよび置換していない $C_1 \sim C_6$ アルキル、ならびに置換したおよび置換していない $C_1 \sim C_6$ アルキルカルボニルからなる群から選択される。

【0178】

40

【化38】

スキームG

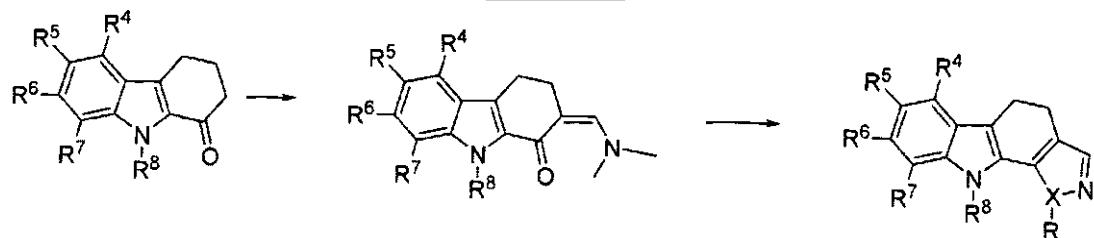


スキームGは、代表的な中間体、およびその中間体から得られる本発明の化合物の合成を示す。中間体はそれ自体、本発明の化合物である。

【0179】

【化39】

スキームH

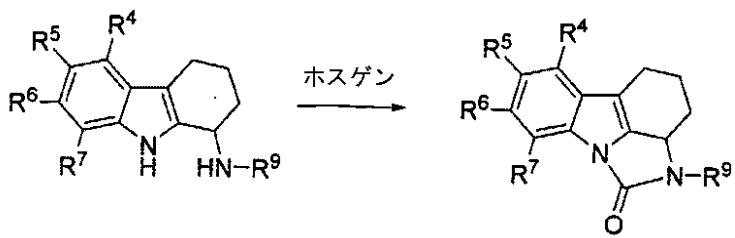


スキームHは、開始化合物のシクロヘキセノン環部分のカルボニル部分が、本発明の化合物を与える、三環式の環系への4番目の環の取り込みの基礎を提供する代表的な合成経路を示す。

【0180】

【化40】

スキームI

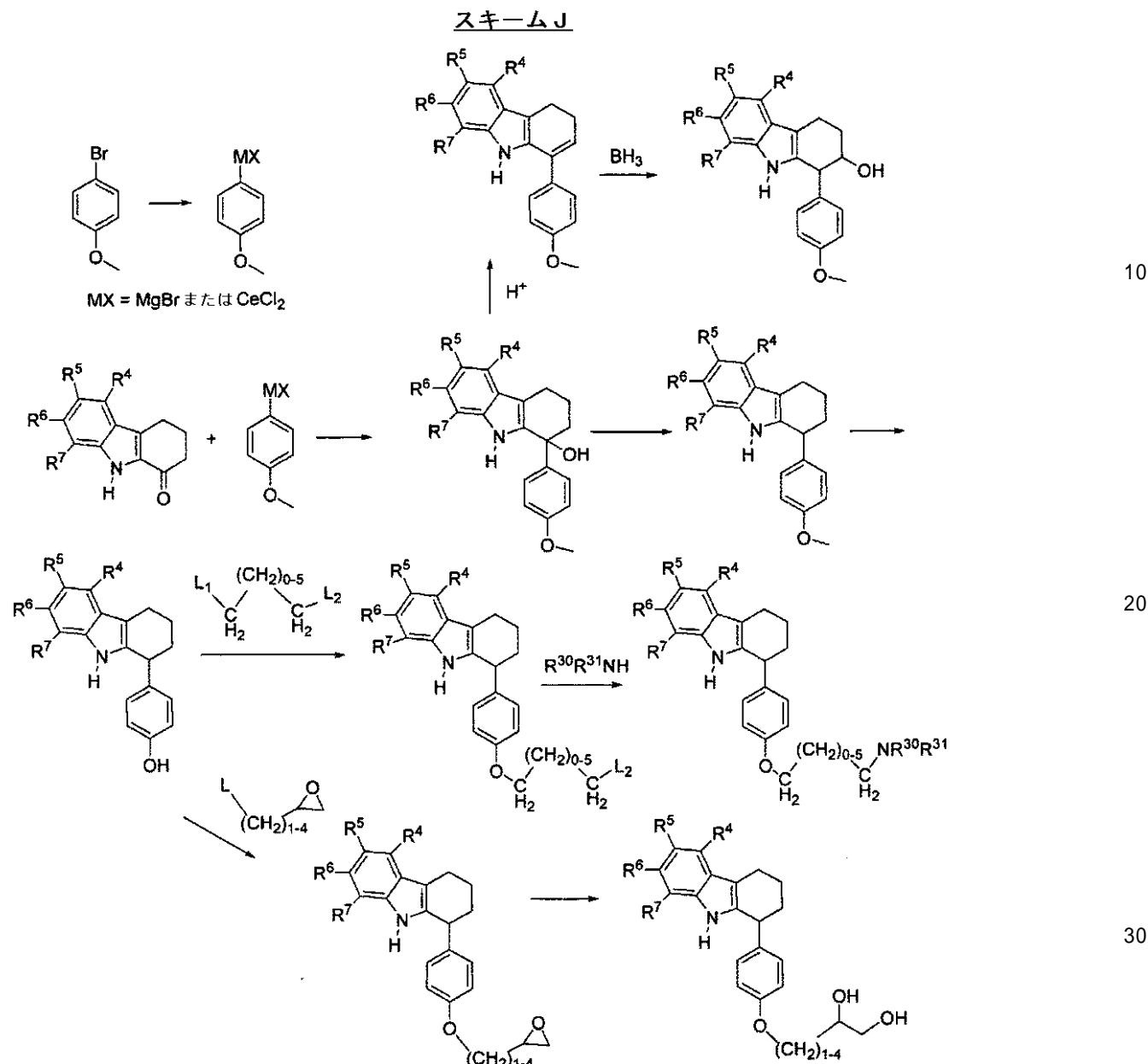


スキームIは、ヘテロ環式環を本発明の化合物中へ導入する代表的な方法を示す。それにより本発明の新規化合物が与えられる。

【0181】

40

【化41】



スキームJは、フェノールまたはフェニルエーテル基を有する化合物の代表的な合成を示す。

【0182】

これらおよび他の反応の方法論は、当業者によって認識されるように、本発明の化合物を調製することにおいて有用であり得る。上のスキームおよび手順対する様々な変更は、当業者には明白であり得、そして、本発明は、本発明の化合物の調製方法により明確に限定されない。

【0183】

一般に、本明細書中に記載される合成法は、種々の市販の開始物質、文献で公知の開始物質、ならびに標準の合成法および手順を使用することにより調製される容易に調製される(*readily-prepared*)開始物質を使用し得る。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作に関する標準の合成法および手順は、関連した科学文献から、またはその分野の標準的な参考テキストから得られ得る。いずれか1つまたは数種の供給源に限定されないが、認識される有機合成の参考テキストとしては、例えば、以下が挙げられる：*Smith, M. B. ; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms,*

and Structure, 5th ed.; John Wiley & Sons: New York, 2001; および Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd; John Wiley & Sons: New York, 1999。合成法の前述の記述は、本発明の化合物の調製に関する一般的な手順を説明するために設計されているが、これに限定されない。

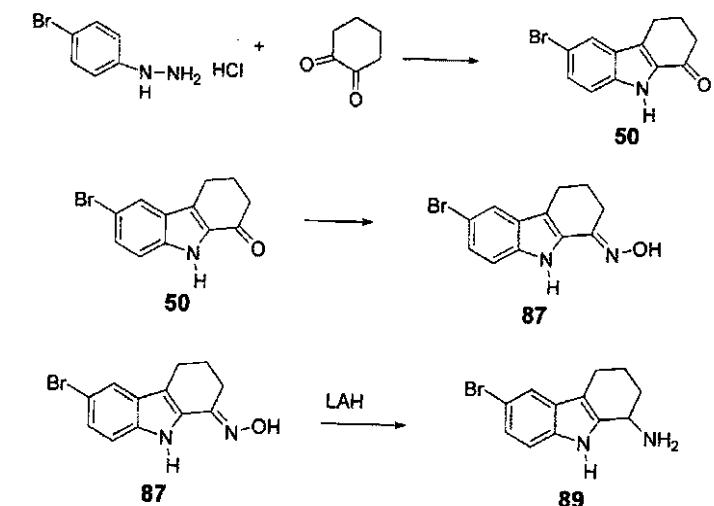
【0184】

(カルバゾール化合物の合成)

(手順I:)

【0185】

【化42】



酢酸(220 mL)中の1,2-シクロヘキサンジオン(10.0 g、84 mmol)および濃HCl(80 mL)の溶液に、60で1.5時間にわたって、滴下漏斗によりメタノール(200 mL)中の4-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩(9.5 g、42.5 mmol)の溶液を添加する。添加後、結果として生じた暗褐色の混合物をさらに1時間、60で加熱する。反応混合物を室温に冷却し、次いで、冷蔵庫中に置いて、一晩冷却する。フラスコの底に沈降している褐色の沈殿物をろ過により集め、最小限のMeOH(2x)で洗浄して、5.25 g(LC-MS > 95%純粋)の淡褐色の粉末を得る。暗褐色のろ液を、ロータバップ(root avap)で最初の体積の約半分に濃縮し、褐色の沈殿物をろ過し、MeOH(4x)で洗浄して、1.73 g(LC-MS、95%純粋)の茶色がかかった粉末を得る。50の総収率: 62%。

【0186】

化合物60、71、73、76、97および110は、同様の様式で調製される。

【0187】

エタノール(100 mL)中のケトン50(5.25 g、19.9 mmol)およびヒドロキシアミン塩酸塩(2.76 g、39.8 mmol)の混合物に、ピリジン(5.64 mL、39.8 mmol)を添加する。この混合物を、1時間還流する。この固体は、加熱によって溶解する。この反応混合物を真空下で濃縮し、乾燥する。結果として生じた粘着性の固体を処理し、そして、ヘキサン(3x)で洗浄して、オキシム87(6.1 g、100%)の黄褐色の粉末を得る。

【0188】

化合物84、92、93および98は、同様の様式で調製される。

【0189】

エーテル(75 mL)中のLAH(3.02 g、79.6 mmol)懸濁液に、DCM(90 mL)およびTHF(12 mL)中のオキシム87(6.1 g、19.9 mmol)

10

20

30

40

50

) の溶液を 0 ℃ で添加する。添加後、この混合物を、30 分間、0 ℃ で攪拌し、次いで、10 時間、50 ℃ で加熱する。0 ℃ に冷却し、この混合物を連続して水(3.2 mL)、20% NaOH(2.4 mL) および水(11.2 mL)を使用してクエンチする。濁った白色の混合物を、2 時間、室温で攪拌し、次いでろ過し、ろ液が紫外光の吸収を示さなくなるまで THF を用いて徹底的に洗浄する。この合わせたろ液を、真空中で濃縮して乾燥させ、そしてエーテル(4×)で洗浄し、LC-MS より 97% 純粋なアミン 89 を得る。收率: 4.14 g、90%。

【0190】

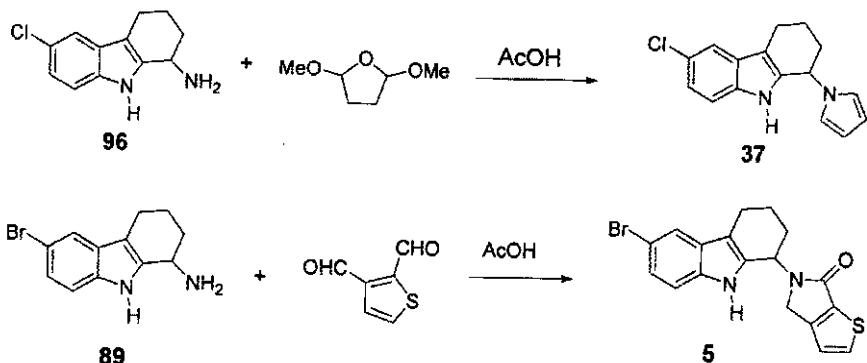
化合物 94, 95, 96 および 99 は、同様の様式で調製される。

【0191】

(手順 II :)

【0192】

【化43】



AcOH(5 mL) 中のアミン 96(0.110 g, 0.5 mmol) と 2,5-ジメトキシ - テトラヒドロ - フラン(78 mL, 0.6 mmol)との溶液を 6 時間、62 ℃ で加熱する。暗褐色の反応混合物を真空中で濃縮し、そして、クロマトグラフし、灰色がかかった白色の固体として 37 を得る。收率: 68.6 mg, 51%。

【0193】

化合物 5、25、38、48、56、70、118、121 および 149 は、同様の様式で作製される。

【0194】

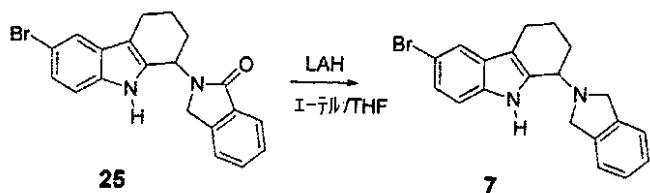
化合物 5 の構造の帰属は、次の参考文献に基づいている: JOC, 1997, 5392 および JCS, CC, 1985, 1183。

【0195】

(手順 III :)

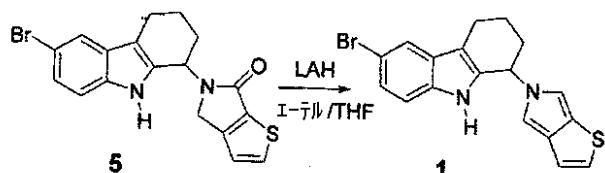
【0196】

【化44】



【0197】

【化45】



エーテル(2 mL)中のLAH(15.4 mg、0.4 mmol)の懸濁液に、THF(2 mL)中のラクタム25(76 mg、0.2 mmol)の溶液を0で添加する。この混合物を50で一晩攪拌し、0に冷却し、飽和Na₂SO₄(1 mL)を使用してクエンチする。混合物をろ過する。このろ液を真空下で濃縮し、そして、クロマトグラフ(ヘキサン中の25% EtOAc)し、化合物7を得る。収率: 51 mg、70%。

10

【0198】

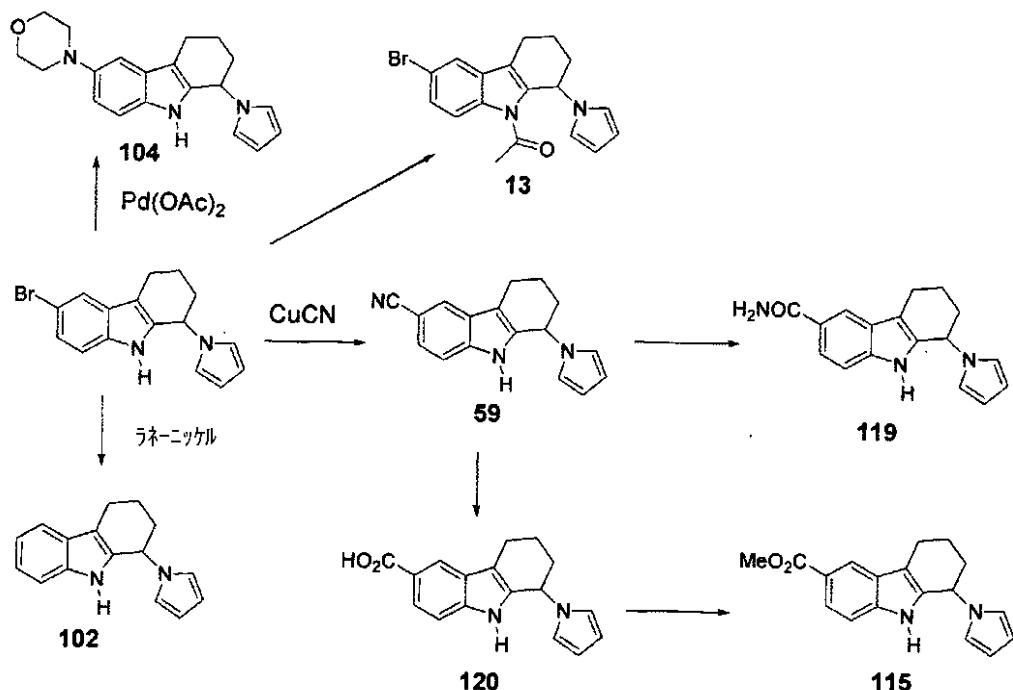
化合物1は、同様の手順で調製される。

【0199】

(手順IV:)

【0200】

【化46】



20

30

40

NMP(7 mL)中の1-ピロリル-6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロカルバゾール(1.226 g、4.0 mmol)の懸濁液に、キャップしたチューブ中でCuCN(2.86 g、32 mmol)を添加する。この混合物を30分間、220で加熱する。この固体は、加熱により溶解し、暗褐色のオイルを得る。この混合物を、EtAOc(50 mL)を用いて希釈し、セライトを通してろ過し、水(4×)およびブラインで洗浄する。有機物を真空下で濃縮し、灰色がかった白色の固体としてニトリル59を得る。収率: 0.961 g、92%。

【0201】

EtOH(8 mL)中のニトリル59(0.522 g、2.0 mmol)の懸濁液に、H₂O(4 mL)中のKOH(1.12 g、20.0 mmol)の溶液を添加する。40時間還流後、この混合物を真空下で濃縮し、EtOHを除去する。この混合物をH₂O(4 mL)で希釈し、そして、EtOAcを用いて洗浄する。この水性の部分を6N HClを用いて、pH 2~pH 3へ酸性化する。化合物120を、灰色がかった白色の固体として沈殿させる。この固体をろ過し、H₂Oで洗浄し、真空下で乾燥する。収率: 0.5

50

8 g、93.2%。

【0202】

D M F 中の酸 120 の溶液に、M e I および K₂ C O₃ を添加する。3日間、室温で攪拌後、この混合物を E t O A c で希釈し、そして、水(2x)で洗浄する。この有機物を真空下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、白色粉末としてエステル 115 を得る。収率：48 m g、82%。

【0203】

M e O H (0.5 m L) および T H F (3 m L) 中のニトリル 59 (0.13 g、0.5 m m o l) の溶液に、0°で過酸化水素(1 m L)を添加する。この混合物を、15分間、15°で攪拌し、次いで、0°へ冷却する。20% N a O H 添加後、この混合物を3.5時間、15°～20°で攪拌し、次いで、24時間、室温で攪拌する。この混合物を、pH 6～pH 7へ中性化し、E t O A c を用いて希釈し、ブラインで洗浄する。この有機物を真空下で濃縮し、そして、クロマトグラフ(E t O A c :ヘキサン = 1:1)し、白色固体としてアミド 119 を得る。収率：65 m g、47%。

10

【0204】

M e O H (10 m L) 中の 1 - ピロリル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール (157 m g、0.5 m m o l) の懸濁液に、ラネーニッケル (20 m g) を添加する。この混合物を、30分間、40 p s i でパー シェイカー (P a r r s h a k e r) で振とうする。この混合物をろ過する。ろ液を真空下で濃縮し、そして、クロマトグラフ(ヘキサン中の10% E t O A c)し、灰色がかった白色の固体として 102 を得る。収率：25 m g、21%。

20

【0205】

窒素雰囲気下、キシレン(3.0 m L)中の 1 - ピロリル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール (157 m g、0.5 m m o l) とモルホリン (0.1 m L、1.0 m m o l)との溶液に、t - ブトキシドナトリウム (67 m g、0.7 m m o l)、P d (O A C) 2 (8.9 m g、0.04 m m o l) および P (O t - B u) 3 (0.53 m L、0.16 m L)を添加する。7時間還流後、この混合物を、水および E t O A c で希釈する。この有機物を分離し、真空下で濃縮し、クロマトグラフ(ヘキサン中 20% E t O A c)し、黄色っぽいオイルとして 104 を得る。収率：30 m g、18.6%。

30

【0206】

化合物 106 は、同様の様式で調製される。

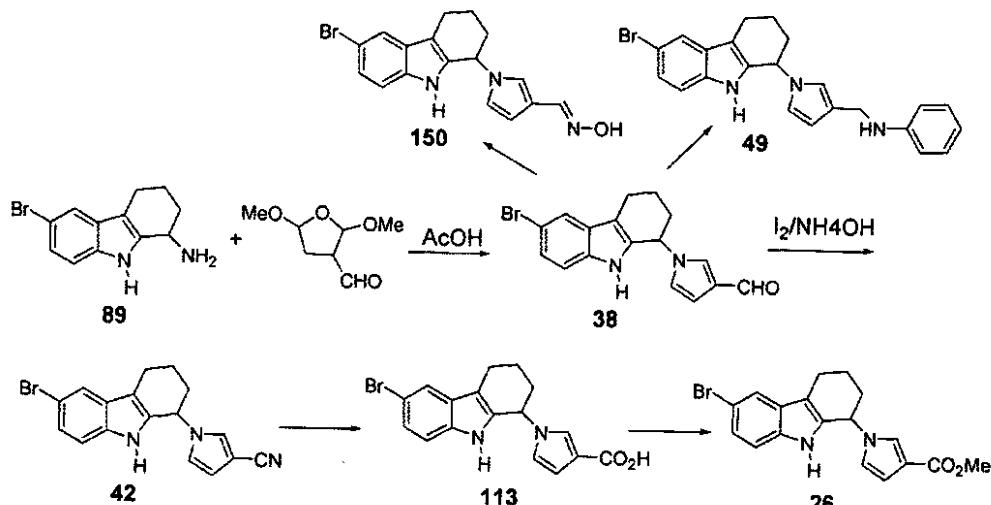
【0207】

T H F (5 m L) 中の 1 - ピロリル - 6 - プロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロカルバゾール (94 m g、0.3 m m o l) および 塩化アセチル (26 m L、0.36 m m o l) の溶液に、キャップしたチューブ中で D I E A (0.11 m L、0.6 m m o l) および D M A P (36.6 m g、0.3 m m o l) を添加する。この混合物を 24 時間、100°で加熱し、真空下で濃縮し、クロマトグラフし、白色固体として 13 を得る。収率：45.5 m g、46%。

40

【0208】

【化47】



化合物38は、手順I Iの化合物37と同様の様式で調製される。化合物49は、手順V Iの化合物17と同様の様式で調製される。

【0209】

化合物149は、手順Iの化合物87と同様の様式で調製される。

20

【0210】

化合物113は、手順I Vの化合物120と同様の様式で調製される。

【0211】

化合物26は、手順I Vの化合物115と同様の様式で調製される。

【0212】

化合物42：T H F (1.3mL)中のアルデヒド38 (102.6g, 0.3mmol)の溶液に、飽和水酸化アンモニウム (6mL) およびヨウ素 (238mg, 0.93mmol) を添加する。24時間、室温で攪拌後、この混合物を飽和Na₂SO₄で処理し、EtOAcで抽出する。この有機物を真空下で濃縮し、灰色がかった固体として42を得る。収率：94mg、92%。

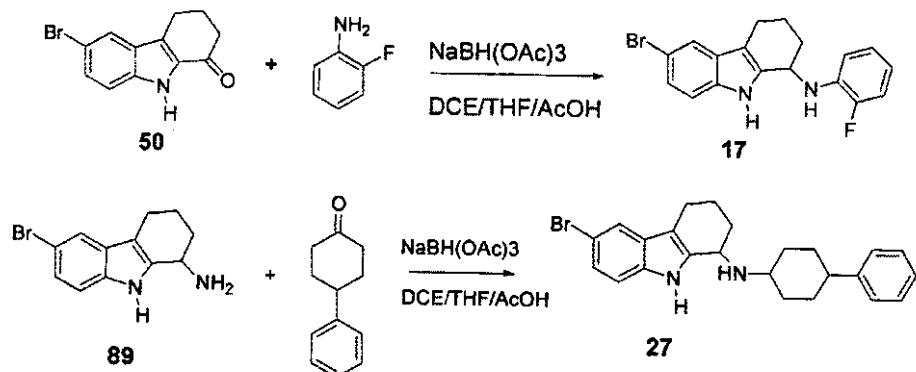
30

【0213】

(手順V I a :)

【0214】

【化48】



T H F (0.8mL)中のケトン50 (105mg, 0.4mmol)と2-フルオロアニリン (43mL, 0.44mmol)との混合物に、1,2-ジクロロエタン (1.6mL, 0.5M) およびNaBH(OAc)3 (169mg, 0.8mmol) 中のAcOHの溶液を添加する。6日間、28 ~ 30 で攪拌後、この混合物を水 (2mL) でクエンチし、そして、DCM (7mL) で希釈する。有機物を分離し、真空下で濃縮す

50

る。粗製の混合物のクロマトグラフィー(ヘキサン中の5%EA)により、灰色がかかった白色の固体として生成物17を得る。収率：72mg、50%。

【0215】

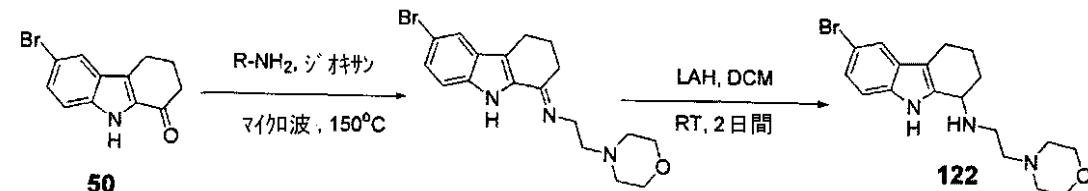
化合物2、3、4、6、8、9、10、11、12、14、18、19、20、23、24、28、29、31、32、33、34、36、40、43、44、45、47、51、57、61、63、107は、同様の様式で作製した。

【0216】

(手順VIb:)

【0217】

【化49】



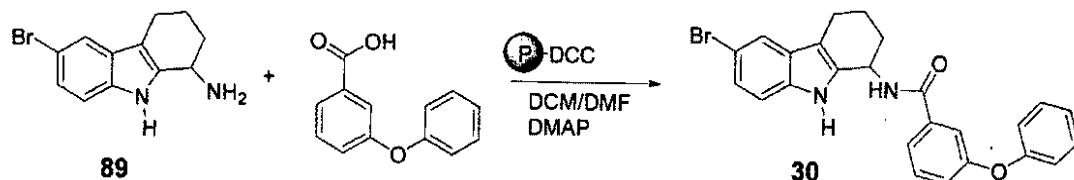
ケトンである6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン(0.3mmol)および2-モルホリン-4-イル-エチルアミン(0.9mmol)を、ジオキサン(3mL)に溶解し、そして、2時間、150でマイクロ波により加熱する。この溶媒を減圧下で除去し、そして、粗製の残留物をジクロロメタン(3mL)に溶解し、そして、室温で2日間、水素化アルミニウムリチウム(0.9mmol)を用いて処理する。この溶媒を減圧下で除去し、そして、粗製の残留物を、分取HPLCで精製し、トリフルオロ酢酸塩(7.7mg、5%)を得る。LC/MSデータは、表中に記載。化合物114、79、77、67、68、62、55は、同様の様式で作製する。

【0218】

(手順VIIa:)

【0219】

【化50】



DCM(4mL)中のアミン89(52.8mg、0.2mmol)と3-フェノキシ-安息香酸(64mg、0.3mmol)との混合物に、DMF(1mL、0.1M)中のDMAPの溶液を添加する。この混合物を、7日間、室温で振とうし、ろ過し、二者择一的にDCMおよびMeOH(4×)を使用して洗浄する。合わせたろ液をスピードバック(speed-vac)で濃縮し、クロマトグラフし、白色粉末として30を得る。収率：91mg、99%。

【0220】

化合物21、22、35、39、52、58、74、91、103、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、141、143、144、145、146、147、150、151、152、153、154および155を、同様の様式で作製した。

【0221】

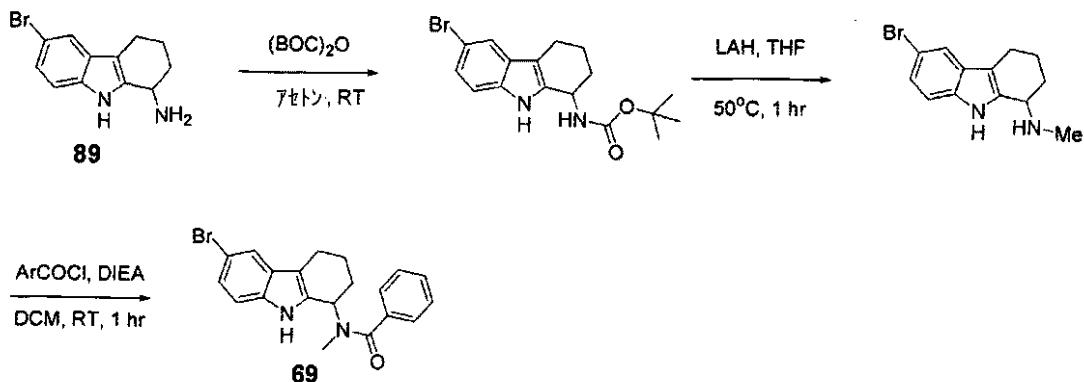
10

20

30

40

【化51】



10

((6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル :)

6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イルアミン 89 (1 . 0 g 、 3 . 77 mmol) および BOC 無水物 (0 . 91 g 、 4 . 15 mmol) を、 10 mL のアセトンに溶解し、そして、窒素雰囲気下、 3 時間、周囲温度で攪拌する。この溶媒を減圧下で除去し、そして、残留物を、移動相としてヘキサン中の 7 . 5 % 酢酸エチルを使用して、シリカゲルで精製し、所望の生成物 (550 mg 、 40 %) を得る。 LC / MS RT = 4 . 20 分 (M + Na + : 387)。

20

【0222】

((6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - メチル - アミン :)

BOC 保護化合物 (550 mg 、 1 . 51 mmol) を、窒素雰囲気下、周囲温度で、乾燥 THF (5 mL) に溶解する。この混合物に、水素化アルミニウムリチウム (ジエチルエーテル中の 1 . 0 M 6 mL 、 6 . 02 mmol) の溶液を添加する。反応を、全ての開始物質が消費するまで (1 時間) 50 ℃ へと加熱する。反応を、飽和硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) を使用してクエンチし、ろ過し、そして、THF (10 mL) で洗浄し、粗製の最終生成物 (331 mg) を生成する。 LC / MS RT = 2 . 23 分 (M - : 277 / 279)。

30

【0223】

((6 - ブロモ - 2 , 3 , 4 , 9 - テトラヒドロ - 1 H - カルバゾール - 1 - イル) - N - メチル - ベンズアミド :)

粗製のアミン (0 . 35 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中のジイソプロピルエチルアミン (1 . 05 mmol) および塩化ベンゾイル (0 . 70 mmol) と合わせ、そして、 1 時間、周囲温度で攪拌する。この溶媒を減圧下で除去し、そして、粗製の残留物を分取 HPLC により精製し、最終化合物 69 (3 . 9 mg 、 3 %) を得る。 LC / MS データは、表中に記載。

30

【0224】

化合物 66 を、同様の様式で調製した。

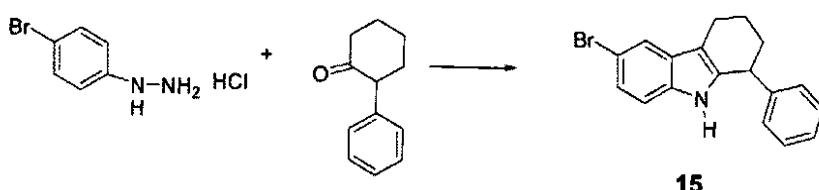
40

【0225】

(手順 V I I I :)

【0226】

【化52】



50

10% H₂SO₄ (5 mL) 中の 4 - ブロモヒドラジン塩酸塩 (223 mg、1.0 mmol) と 2 - フェニル - シクロヘキサンオノン (174 mg、1.0 mmol) との混合物を、1 時間還流する。この混合物を、室温に冷却し、そして、EtOAc を使用して抽出する。有機物を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ (ヘキサン中の 5% EtOAc) し、黄色っぽいオイルとして 15 を得る。収率：125 mg、38.5%。

【0227】

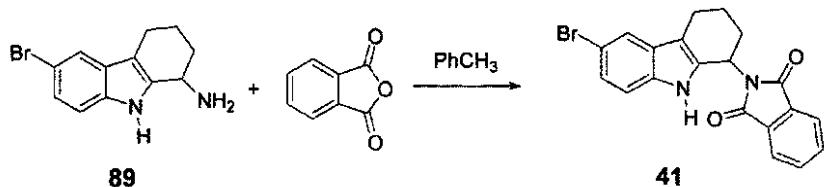
化合物 16 は、同様の様式で作製される。

【0228】

(手順 IX :)

【0229】

【化53】



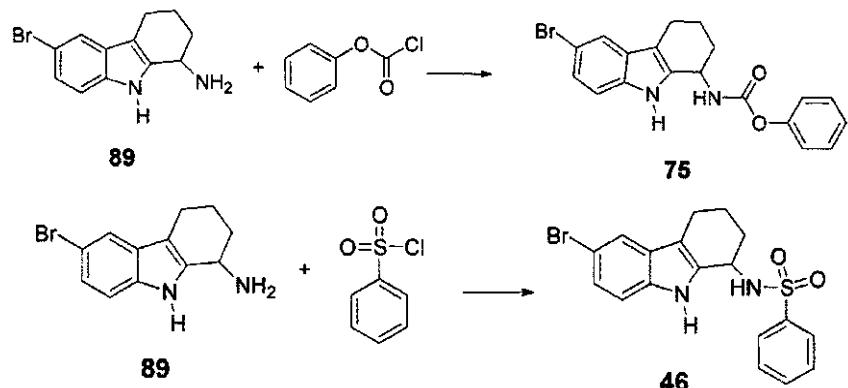
トルエン (10 mL) 中のアミン 89 (98.4 mg、0.6 mmol) と無水フタル酸 (110 mg、0.74 mmol) との混合物を、デッド - スターカー (Dead - Stark) トランクを使用して還流する。この固体を加熱によって溶解する。16 時間後、この混合物を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ (ヘキサン中の 25% EtOAc) し、黄色の粉末として 41 を得る。収率：95 mg、40%。

【0230】

(手順 X :)

【0231】

【化54】



DCM (2 mL) および THF (2 mL) 中のアミン 89 (53 mg、0.2 mmol) とクロロギ酸フェニル (38 mL、0.3 mmol) との溶液に、0 で DIEA (70 mL、0.4 mmol) を添加する。2 時間、室温で攪拌後、この混合物を、DCM および水を使用して希釈する。この有機物を分離し、減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、白色固体として 75 を得る。収率：68 mg、89%。

【0232】

化合物 46 は、同様の様式で調製される。

【0233】

(手順 XI :)

【0234】

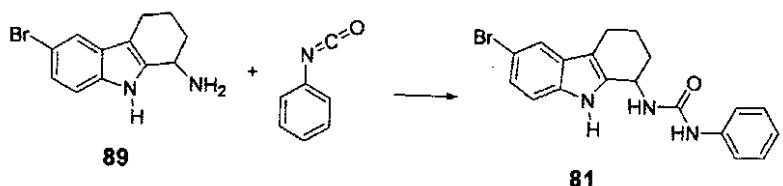
10

20

30

40

【化 5 5】



T H F (2 m L) 中のアミン 8 9 (5 3 m g 、 0 . 2 m m o l) とフェニルイソシアネート (2 6 m L 、 0 . 2 4 m m o l) との溶液に、 D I E A (7 0 m L 、 0 . 4 m m o l) を添加する。一晩還流後、この混合物を、減圧下で濃縮する。約 3 0 m g の粗製の生成物を、分取 H P L C で精製し、白色固体として 1 1 . 5 m g の化合物 8 1 を得る。

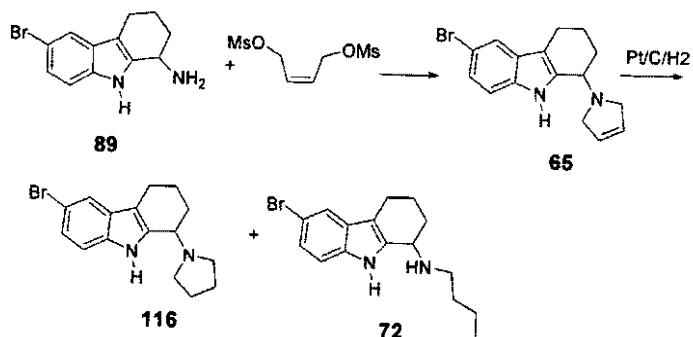
10

[0 2 3 5]

(手順 X I I :)

[0 2 3 6]

【化 5 6】



D C M (1 0 m L) 中のアミン 8 9 (0 . 1 3 3 g , 0 . 5 m m o l) とジメシラート (0 . 1 2 2 g , 0 . 5 m m o l) との溶液に、 D I E A (0 . 2 6 m L , 1 . 5 m m o l) を添加する。一晩、室温で攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ (D C M 中の 5 % M e O H) し、黄色っぽいオイルとして 6 5 を得る。収率 : 8 8 m g , 5 6 % 。

20

[0 2 3 7]

T H F 中の 6 5 (2 0 m g 、 6 3 %) の溶液に、炭素担持白金 (1 0 m g) を添加する。この混合物を、3 時間、4 0 p s i の H₂ 霧囲気下で、パー シェイカー (Parr sh a k e r) で振とうする。この混合物を、セライトを通してろ過し、減圧下で濃縮し、クロマトグラフし、両方オイルとして、7 2 および 1 1 6 を得る。7 2 の収率：9 . 2 m g 、4 6 %。1 1 6 の収率：1 1 . 2 m g 、5 4 %。

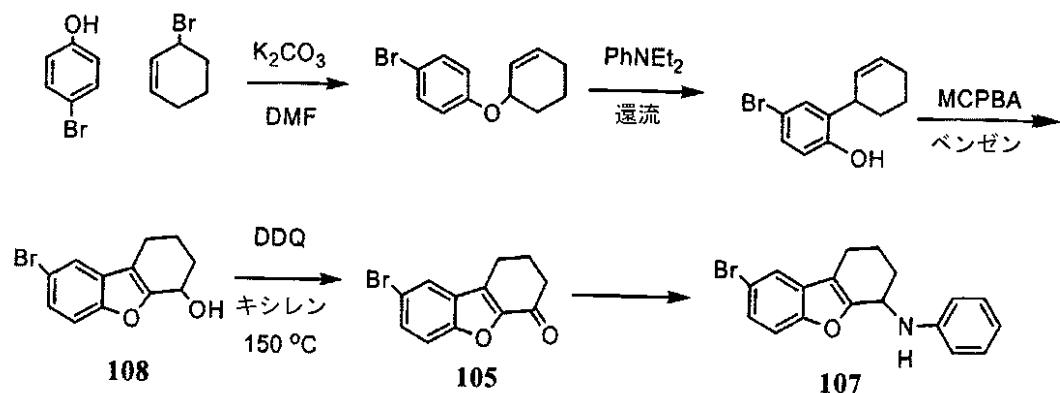
30

〔 0 2 3 8 〕

(手順 X I I I :)

【 0 2 3 9 】

【化57】



D M F (5 0 m L) 中の 4 - ブロモ - フエノール (2 . 5 9 5 g 、 1 5 . 0 m m o l) と 3 - ブロモ - シクロヘキセン (1 . 9 3 m L 、 1 5 . 0 m m o l) との溶液に、 K 2 C O 3 (4 . 1 5 g 、 3 0 m m o l) を添加する。室温で一晩攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮し、 E t O A c 中に溶解し、水およびブラインで洗浄する。この有機物を減圧下で濃縮し、茶色がかったオイル (3 . 8 0 g 、 1 0 0 %) としてエーテルを得る。

【0240】

N , N - デイチル - アニリン (1 0 m L) 中のこのエーテル (1 . 8 g 、 7 . 1 m m o l) の溶液を、 7 時間、 2 0 0 °C で加熱する。この混合物を室温へ冷却し、冷 6 N H C l (5 0 m L) 中に注ぎ、そして、エーテル (2 ×) を使用して抽出する。合わせた有機物を 1 N H C l およびブラインを使用して洗浄し、減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ (ヘキサン中の 1 0 % E t O A c) し、透明なオイルとして 4 - ブロモ - 2 - シクロヘクス - 2 - エニル - フエノール (1 . 7 0 g 、 9 4 . 4 %) を得る。

【0241】

ベンゼン中のフェノールと M C P B A との溶液を、一晩還流する。固体を、沈殿させ、そして、ろ過する。このろ液を、減圧下で濃縮し、クロマトグラフ (ヘキサン中の 1 0 % E t O A c) し、透明なオイルとして、 8 - ブロモ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ジベンゾフラン - 4 - オール 1 0 8 (0 . 6 6 g 、 3 9 %) を得る。

【0242】

キシレン (3 . 0 m L) 中のアルコール (7 0 m g 、 0 . 2 6 m m o l) の溶液に、 D D Q (1 0 0 m g 、 0 . 4 4 m m o l) を添加する。この溶液を暗赤色に変え、そして、 6 時間還流する。暗赤色が消え、そして、淡褐色の固体が沈殿する。この混合物をろ過する。このろ液を、減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、白色固体 (5 0 m g 、 7 2 %) として 1 0 5 を得る。

【0243】

化合物 1 0 7 は、手順 V I a の化合物 1 7 の手順と同様の様式で 1 0 5 から調製される。

【0244】

(手順 X I V :)

【0245】

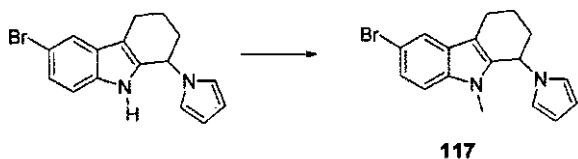
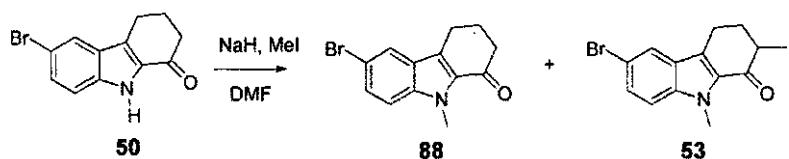
10

20

30

40

【化58】



10

D M F (2 0 m L) 中の 5 0 (0 . 7 9 5 g 、 3 . 0 m m o l) の溶液に、 0 で N a H (鉛油中 6 0 % 、 0 . 1 8 g 、 4 . 5 m m o l) を添加する。 3 0 分間、 室温で攪拌後、 M e I (0 . 5 6 m L 、 9 . 0 m m o l) を添加する。 この混合物を、 2 日間、 室温で攪拌し、 水を使用してクエンチし、 ほとんどの D M F を除去するために、 減圧下で濃縮する。 この残留物を E t O A c 中に入れ、 飽和 N H 4 C l およびブラインを使用して洗浄する。 この有機物を減圧下で濃縮し、 クロマトグラフ (ヘキサン中の 1 0 % E t O A c) し、 白色固体として化合物 5 3 および 8 8 を得る。 5 3 の収率 : 0 . 2 5 g 、 3 2 % 。 8 8 の収率 : 0 . 2 7 g 、 3 4 % 。

20

【0246】

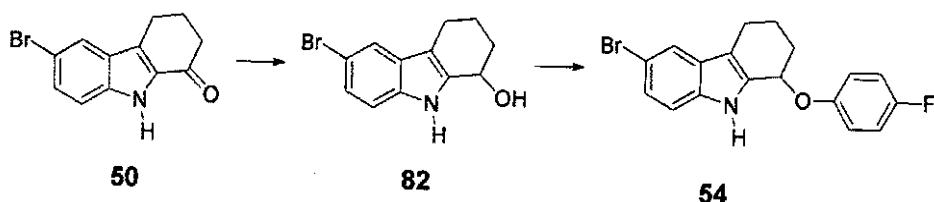
化合物 117 は、 同様の様式で調製される。

【0247】

(手順 X V :)

【0248】

【化59】



30

M e O H (2 0 m L) 中のケトン 5 0 (0 . 4 0 g 、 1 . 5 m m o l) の溶液に、 0 で N a B H 4 (0 . 5 6 g 、 1 5 m m o l) を分けて添加する。 一晩室温で攪拌後、 この混合物を、 水を使用してクエンチし、 M e O H を除去するために、 減圧下で濃縮する。 水層を、 D C M (3 ×) を使用して抽出する。 合わせた有機物を減圧下で濃縮し、 そして、 クロマトグラフし、 灰色がかった白色の固体として、 アルコール 8 2 を得る。 収率 : 0 . 2 3 g 、 5 7 % 。

40

【0249】

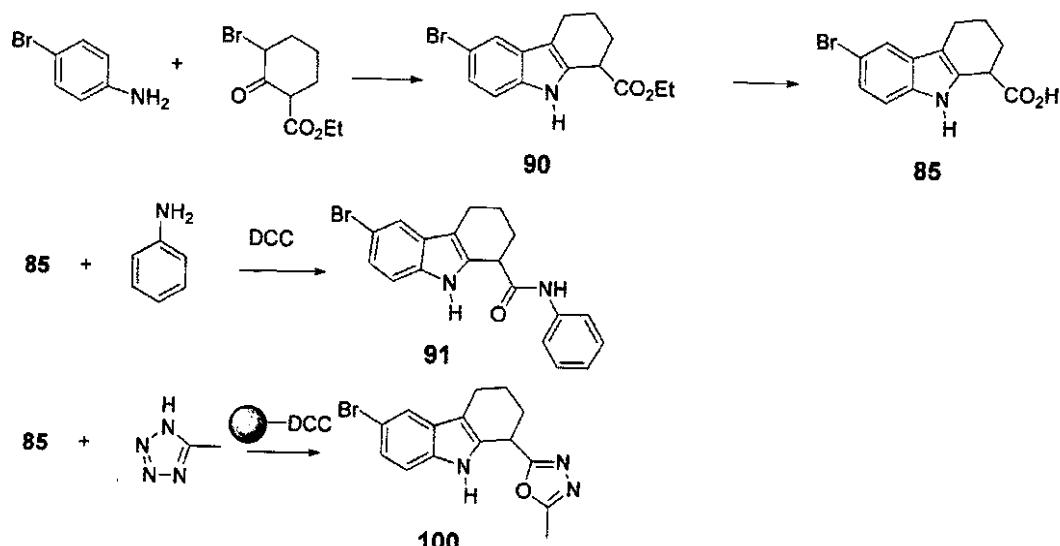
T H F (5 m L) 中のアルコール 8 2 (1 0 5 m g 、 0 . 4 m m o l) と 4 - フルオロ - フェノール (5 4 m g 、 0 . 4 8 m m o l) との溶液に、 0 で A D D P (3 0 3 m g 、 1 . 2 m m o l) および (n - B u) 3 P (0 . 3 0 m L 、 1 . 2 m m o l) を添加する。 結果として生じた黄色の混合物を、 一晩攪拌する。 この混合物を、 減圧下で濃縮し、 E t O A c を使用して処理し、 白色固体を生成する。 この白色固体を、 ろ過により除去する。 このろ液を減圧下で濃縮し、 そして、 クロマトグラフし、 灰色がかった白色の固体としてエーテル 5 4 を得る。 収率 : 1 2 m g 、 8 . 3 % 。

【0250】

(手順 X V I :)

【0251】

【化60】



10

20

30

4 - ブロモ - アニリン（固体）と 3 - ブロモ - 2 - オキソ - シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル（オイル）との混合物を、高真空下、150°で加熱する。この固体を溶解すると、塊全てが固体になる。約1時間後、固体は、暗褐色のオイルに融解する。室温への冷却により、反応混合物は、凝固する。この固体を、DCMを使用して処理し、そして、部分的に溶解させる。この混合物をろ過し、そして、DCMを使用して洗浄する。このろ液を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、黄色の固体として90を得る。収率：1.4g、36%。

【0252】

THF(10mL)中のエステル90(0.85g、2.64mmol)の溶液に、5N NaOH(2.6mL、13mmol)を添加する。2時間、90°で加熱後、この混合物を、THFを除去するために減圧下で濃縮し、水を使用して希釈し、そして、EtOAcを使用して洗浄する。水層を、6N HClを使用してpH3へ酸性化し、そして、DCM(3×)を使用して抽出する。合わせた有機物を減圧下で濃縮し、茶色がかった固体として85を得る。収率：0.71g、92%。

【0253】

DCM(4mL)およびTHF(1mL)中の酸85(88mg、0.3mmol)とアニリン(40mL、0.45mmol)との溶液に、HOBT(61mg、0.45mmol)およびDCC(93mg、0.45mmol)を添加する。一晩室温で攪拌後、この混合物を減圧下で濃縮し、次いで、EtOAcを使用して希釈する。その結果、白色の固体が生じる。この固体をろ過する。このろ液を減圧下で濃縮し、クロマトグラフ(ヘキサン中の25%EtOAc)し、茶色がかった固体として91を得る。収率：101mg、91%。

【0254】

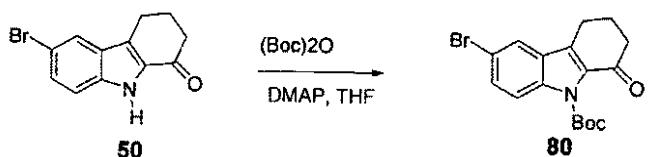
DCE(8mL)中の酸85(88mg、0.3mmol)とメチルテトラゾール(37.8mg、0.45mmol)との溶液に、ポリマー担持(DCC(0.36g、0.45mmol、1.26mmol/g)を添加する。一晩80°で加熱後、この混合物をろ過する。この樹脂を、二者選択的にDCMおよびMeOHを使用して洗浄する。このろ液を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ(EtOAc:hex = 1:1)し、灰色がかった白色の固体として100を得る。収率：33mg、33%。

【0255】

(手順XVII:)

【0256】

【化 6 1】



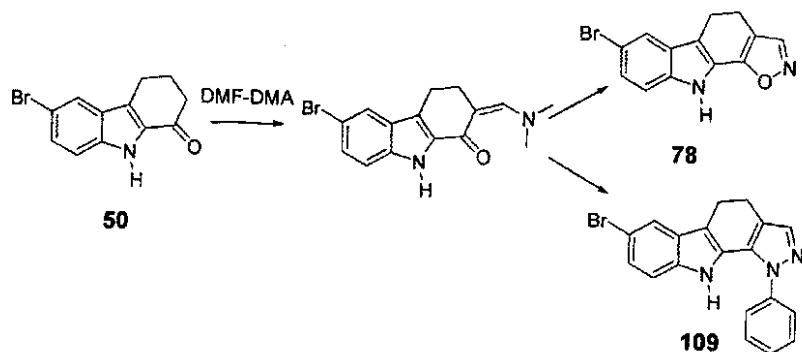
T H F 中の 5 0 (0 . 7 9 5 g、 3 . 0 m m o l) と B o c 無水物 (0 . 7 8 5 g、 3 . 6 m m o l) との溶液に、 D M A P (0 . 5 5 g、 4 . 5 m m o l) を添加する。 2 日間、 室温で攪拌後、 この溶液を減圧下で濃縮する。 この残留物に E t O A c を入れ、 飽和 N H 4 C l およびブラインで洗浄する。 溶媒のエバボレーションにより、 オイルとして 8 0 (1 . 1 4 8 g、 1 0 0 %) を得る。

【 0 2 5 7 】

(手順 X V I I I :)

【 0 2 5 8 】

【化 6 2】



D M F - D M A (ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール) (5.4mL, 4.0mmol) 中のケトン 50 (264mg, 1.0mmol) の溶液を、7時間還流する。室温への冷却により、黄色固体が、沈殿する。この固体をろ過し、そして、E t O A c で洗浄し、そして、室温、空气中で乾燥する。収率: 22mg, 7%。

【 0 2 5 9 】

E t O H 中のこの固体の懸濁液に、水および N H 2 O H H C l 塩を添加する。この混合物を一晩還流する。この固体を室温へと冷却し、そして、減圧下で濃縮する。この残留物を、D C M 中に溶解し、そして、水を使用して洗浄する。この有機物を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、白色固体として 1 0 9 を得る。収率：2 6 m g 、1 0 0 %。

【 0 2 6 0 】

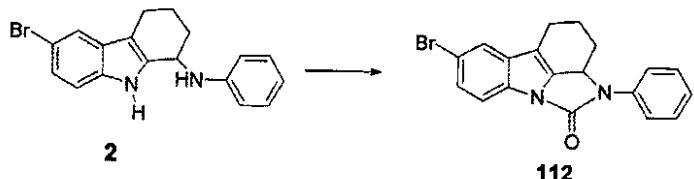
化合物 7 8 は、同様の様式で調製される。

【 0 2 6 1 】

(手順 X I X :)

【 0 2 6 2 】

【化 6 3】



T H F (2 m L) 中の化合物 2 (3 4 m g 、 0 . 1 m m o l) の溶液に、 0 % N a H (鉱油中 6 0 %) (0 . 1 0 g 、 0 . 4 m m o l) を添加する。気泡の発生の終了後、 C D I を添加する。一晩室温で攪拌後、この混合物を、水を使用してクエンチし、そして、

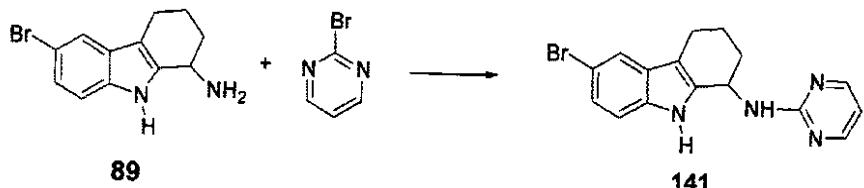
D C M を使用して抽出する。合わせた有機物を、減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフし、灰色がかった白色の固体として 112 を得る。収率： 26 mg、72%。

【0263】

(手順 X X :)

【0264】

【化64】



10

D M F 中のアミン 89 と 2 - ブロモピリミジンとの溶液に、T E A を添加する。一晩、100°で加熱後、この混合物を減圧下で濃縮し、そして、クロマトグラフ（ヘキサン中の 25% E t O A c ）し、灰色がかった白色の固体として 141 を得る。収率： 61 mg、60%。

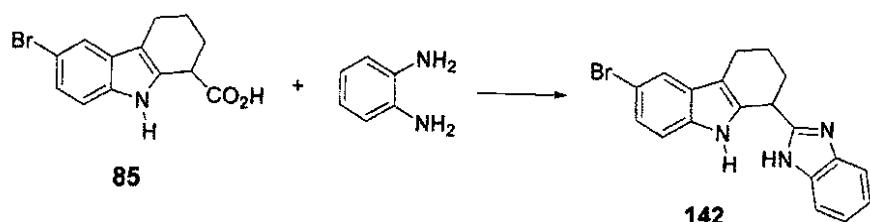
【0265】

(手順 X X I :)

【0266】

【化65】

20



30

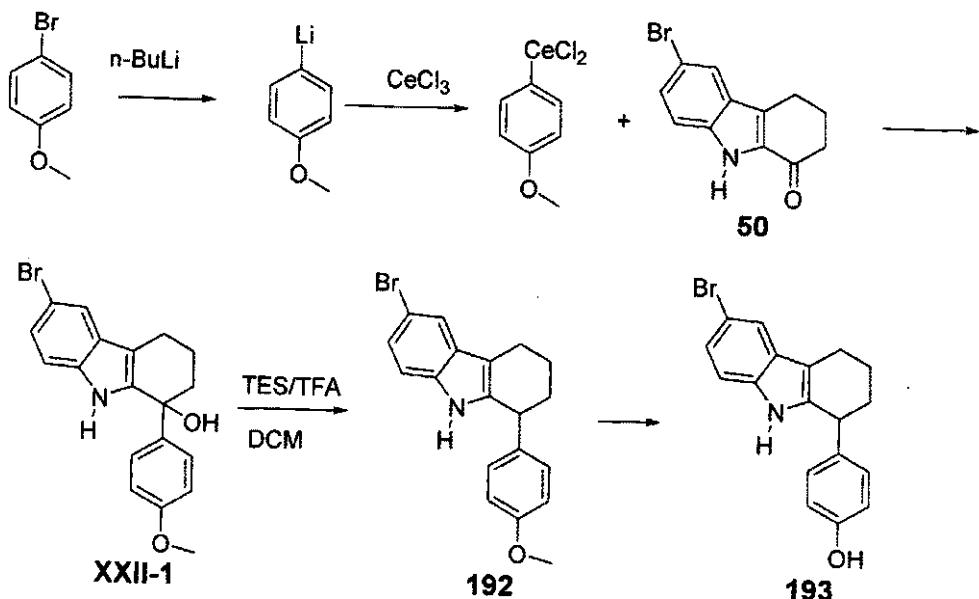
P O C 13 (1 mL) 中の酸 85 (20 mg、0.07 mmol) と 1,2 - ジアミノベンゼン (10 mg、0.1 mmol) との混合物を、4 時間、100°で加熱する。この混合物を、室温へ冷却し、そして、氷冷水中に注ぐ。p H を、20% NaOH の添加により、約 11 に調整する。その結果、褐色の固体が生じる。この固体を、ろ過により集め、そして、クロマトグラフィー（ヘキサン中の 10% E t O A c ）により精製し、茶色がかった固体として 142 を得る。収率： 5 mg、20%。

【0267】

(手順 X X I I :)

【0268】

【化66】



T H F (1 0 0 m L) 中の 4 - プロモ - アニソール (6 . 4 m L , 5 1 m m o l) の溶液に、 - 7 8 で、 1 5 分間、 n - B u L i を滴下する。 - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌後、この混合物を、 2 0 分間、 - 7 8 で、 T H F (5 0 m L) 中の無水 C e C l 3 (4 . 4 g , 9 9 m m o l) の混合物にカニューレを通して挿入する。室温で 2 時間、激しく攪拌する。 - 7 8 で 1 . 5 時間攪拌後、 T H F (6 0 m L) 中のケトン 5 0 (3 . 9 6 g , 1 5 m m o l) を、この黄色の懸濁液に滴下する。次いで、この混合物を、一晩、室温で攪拌する。この混合物を、 0 へ冷却し、飽和 N H 4 C l 水溶液を使用してクエンチし、 1 0 分間、室温で攪拌し、デカントする。この残留懸濁液を、セライトを通してろ過し、そして、 E t O A c を使用して洗浄する。合わせた有機物を、 N a 2 S O 4 で乾燥し、減圧下で濃縮する。粗製の生成物 X X I I - 1 を、 0 で E t 3 S i H (7 . 2 0 m L , 4 5 m m o l) と D C M (5 0 m L) との溶液中に溶解する。 T F A を滴下し、そして、この混合物を一晩、室温で攪拌する。この混合物を、飽和 N a H C O 3 水溶液を使用してクエンチし、 E t O A c を使用して抽出する。有機層を、飽和 N a H C O 3 水溶液およびブラインを使用して洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、減圧下で濃縮する。この残留物を、ヘキサン中の D C M (3 0 % ~ 5 0 %) を使用してクロマトグラフし、灰色がかった白色の粉末として 1 9 2 を得る。収率： 4 . 1 6 g , 8 2 % 。 L C - M S : データは表中に記載。

【0269】

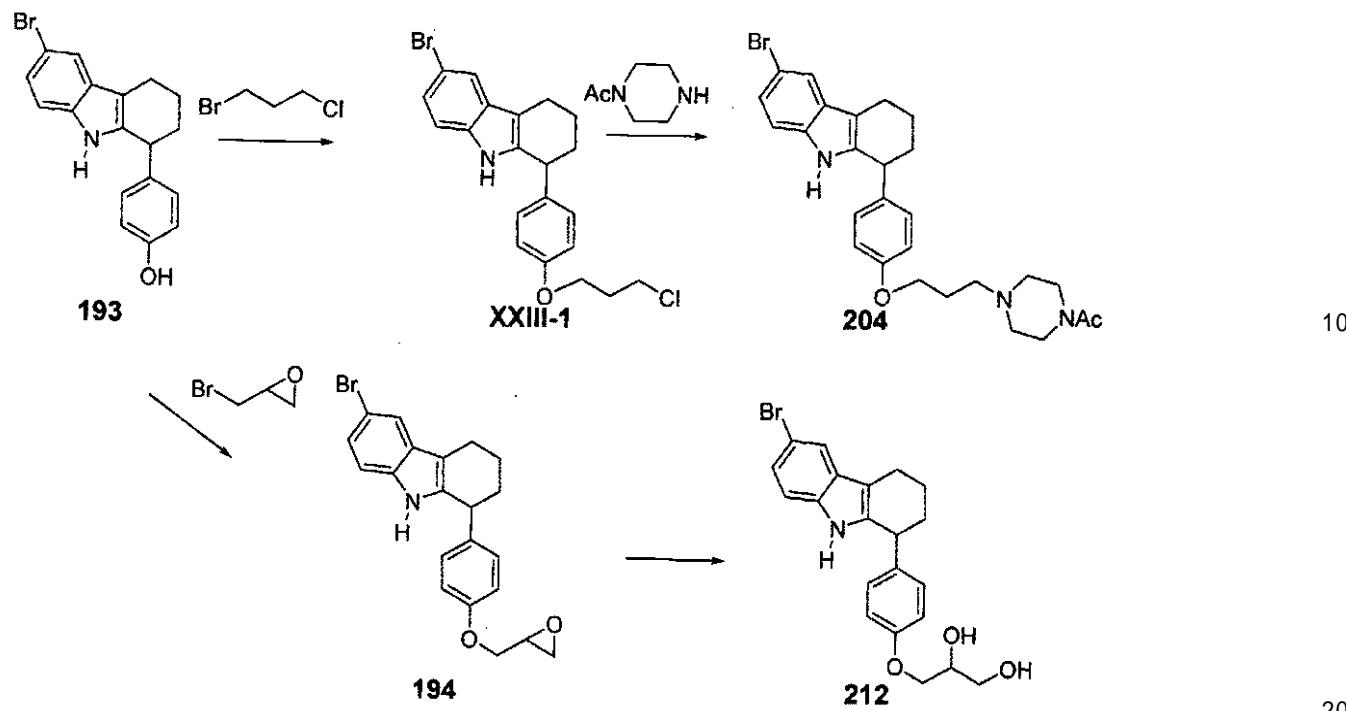
D C M 中の化合物 1 9 2 (4 . 1 6 g , 1 1 . 7 m m o l) の溶液に、 0 で、 1 5 分の間に B B r 3 を添加する。この混合物を一晩室温で攪拌する。暗紫色の混合物を濃縮し、飽和 N a H C O 3 水溶液を使用して処理する。有機層を、ブラインを使用して洗浄し、 N a 2 S O 4 で乾燥し、減圧下で濃縮する。この残留物をクロマトグラフ (1 0 % ~ 2 5 % ヘキサン中の E t O A c) し、紫色がかった固体として 1 9 3 (2 . 8 4 g , 7 1 %) を得る。

【0270】

(手順 X X I I I :)

【0271】

【化67】



D M F (2 0 m L) 中の 1 9 3 (7 6 6 m g 、 2 . 2 5 m m o l) と 1 - ブロモ - 3 - クロロ - プロパン (2 . 2 4 m L 、 2 2 . 5 m m o l) の 溶液に、 K 2 C O 3 (1 . 5 7 g 、 1 1 . 3 5 m m o l) を 添加する。この混合物を、 2 日間、 室温で攪拌し、 そして、 減圧下で濃縮する。この残留物を E t O A c 中に入れ、 そして、 H 2 O およびブラインを使用して洗浄する。この有機物を N a 2 S O 4 で乾燥し、 減圧下で濃縮する。この残留物をクロマトグラフ (ヘキサン中の 1 0 % E t O A c) し、 白色固体として 5 (0 . 4 0 g 、 4 2 . 6 %) を 得る。

【0272】

メチルエチルケトン (2 m L) 中の X X I I I - 1 (5 0 m g 、 0 . 1 2 m m o l) の 溶液に、 N - A c - ピペラジン (2 5 . 6 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 D I E A (7 0 μ l 、 0 . 4 m m o l) および N a I (7 5 m g 、 0 . 5 m m o l) を 添加する。この混合物を一晩 9 0 で攪拌し、 そして、 減圧下で濃縮する。この残留物を、 E t O A c に入れ、 そして、 H 2 O およびブラインを使用して洗浄する。この有機物を N a 2 S O 4 で乾燥し、 そして、 減圧下で濃縮する。この残留物をクロマトグラフ (E t O A c 中の 1 0 % M e O H) し、 黄色っぽい固体として 2 0 4 (4 0 m g 、 5 4 %) を 得る。

化合物 1 9 4 は、 化合物 X X I I I - 1 として 同様の方法で得られる。

【0273】

アセトン (0 . 9 m L) および水 (0 . 3 m L) 中の 7 (4 0 m g 、 0 . 1 m m o l) のわずかに濁った混合物に、 過塩素酸鉄 (I I I) を 添加する。さび色の溶液を、 一晩、 室温で攪拌し、 次いで、 7 時間、 6 0 で 加熱する。この混合物を、 減圧下で濃縮する。この残留物をクロマトグラフ (1 0 0 % E t O A c) し、 白色固体として 2 1 2 (2 3 . 3 m g 、 5 6 %) を 得る。

【0274】

(実施例 2 : 低酸素誘導性の内因性 V E G F 発現に関する効果を評価するためのアッセイ)

低酸素誘導性の内因性 V E G F 発現を調節するための本発明の化合物の能力を次のように分析する。 V E G F タンパク質レベルを、 E L I S A アッセイ (R & D S y s t e m s) によりモニターする。要するに、 H e L a 細胞を、 本発明の化合物の存在下または非存在下で、 低酸素条件 (1 % O 2 、 5 % C O 2 、 窒素を使用してバランスをとった) 下で、 2 4 ~ 4 8 時間培養する。次いで、 この条件付けられた培地を、 E L I S A によりアッ

40

50

セイし、そして、VEGFの濃度を、各々のアッセイの標準ELISA曲線から計算する。

【0275】

用量応答分析を、ELISAアッセイおよび上で記載された条件を用いて行う。様々の一連の濃度（例えば、7種）を分析する。並行して、用量応答の細胞毒性アッセイを、VEGF発現の阻害が細胞毒性によらないことを確実にするために、ELISAと同じ条件下で、Cell Titter Glo (Promega) を用いて行う。用量応答曲線は、阻害割合 対 化合物の濃度をプロットし、そして、EC₅₀ およびCC₅₀ 値は、最大阻害を100%として、最小阻害を0%として設定し、各々の化合物に関して生成される。

10

【0276】

以下の図1および表1は、本発明の代表的な化合物が、低酸素条件下で腫瘍細胞中の内因性VEGF生成を阻害する能力を示す。図1では、ELISA EC₅₀ は、0.0098 μmであり、一方、ELISA CC₅₀ (50%細胞毒性) は、1.68 μmよりも大きい。

【0277】

本発明の組成物および方法で用い得る一連の化合物に関するEC₅₀ 値は、以下の表1で与えられる。表1中の化合物156～188は、市販のものである。表1では、各々の表した化合物のあとに1～5の星が続く。特定の化合物の次にある星の数は、以下のスケールによる化合物のEC₅₀ (VEGF翻訳の量を50%まで低下させるのに必要とされる有効濃度) を示す：

20

【0278】

【化68】

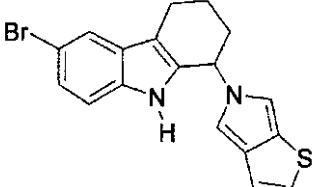
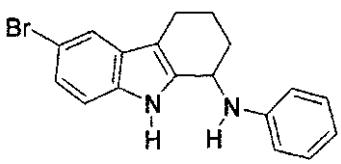
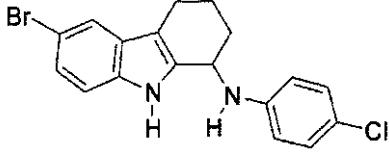
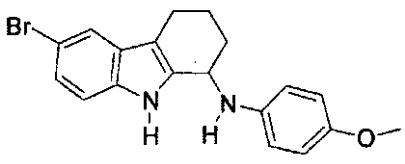
>1 μM:	*
0.2 μM～1 μM:	**
0.04 μM～0.2 μM:	***
0.01 μM～0.04 μM:	****
<0.01 μM:	***** (本発明の最も好ましい化合物)

30

【0279】

【化69】

表1：代表的な化合物およびVEGF翻訳の量を50%まで低下させるのに必要とされる有効濃度

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	6-ブロモ-1-チエノ[2,3-c]ピロール-5-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	371.02	4.49	***** 10
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-フェニルアミン	339.06	4.45	***** 20
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-クロロフェニル)アミン	373.02	4.68	***** 30
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-メトキシフェニル)アミン	369.06	3.93	***** 30

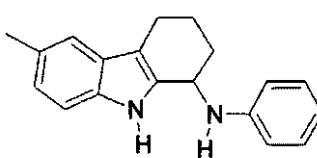
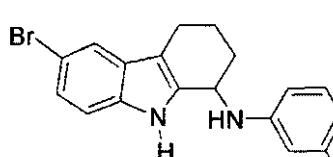
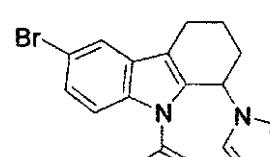
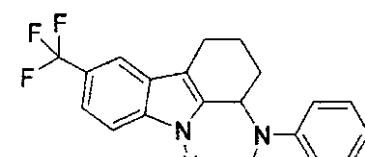
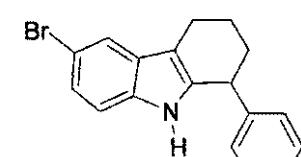
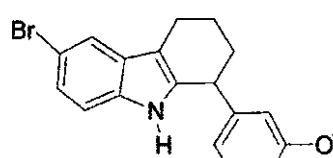
【0280】

【化70】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	5-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4,5-ジヒドロ-2H-クロムエン-6-オン	385.02	3.92	*****
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミン	407.10	4.57	*****
	6-ブロモ-1-(1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	365.21	2.49	*****
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-イソプロピルフェニル)-アミン	382.31	4.50	*****
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-フェノキシフェニル)-アミン			*****
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3-メトキシフェニル)-アミン	369.25	3.94	*****

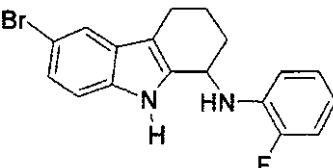
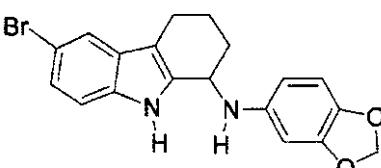
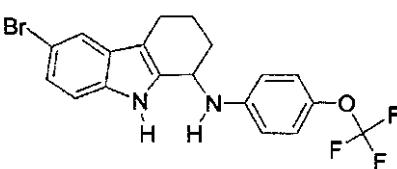
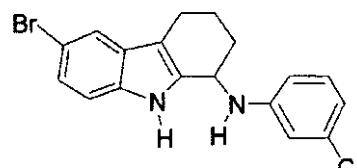
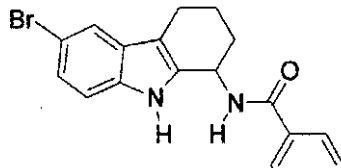
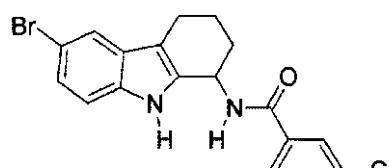
【0281】

【化71】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-フェニル)-アミン	375.03	4.47	*****
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3-フルオロ-フェニル)-アミン	357.23	4.00	*****
	1-(6-ブロモ-1-ピロール-1-イル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-9-イル)-エタノン	313.07	4.36	*****
	フェニル-(6-トリフルオロメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	438.13[M+H] ⁺	4.41	*****
	6-ブロモ-1-フェニル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	324.17	4.45	*****
	6-ブロモ-1-(3-メトキシフェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	354.12	4.51	*****

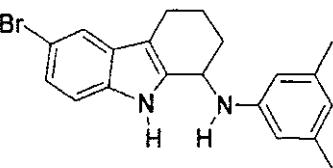
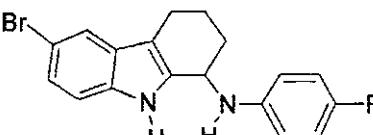
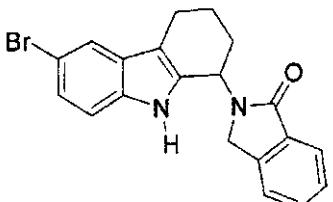
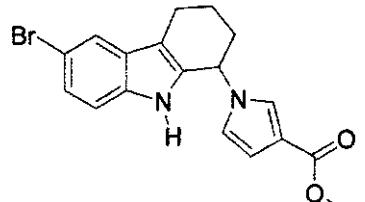
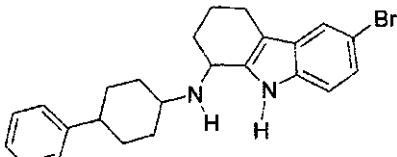
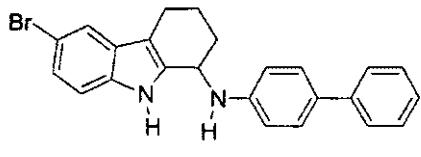
【0282】

【化72】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2-フルオロ-フェニル)-アミン	257.21	4.10	*****
17				
	ベンゾ[1,3]ジオキソール-5-イル-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	383.11	4.12	*****
18				
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン	423.08	4.67	*****
19				
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3-クロロ-フェニル)-アミン	373.22	4.19	*****
20				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ベンズアミド	367.21	3.54	*****
21				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-3-クロロ-ベンズアミド	401.10	4.16	*****
22				

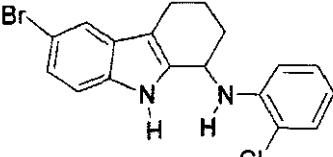
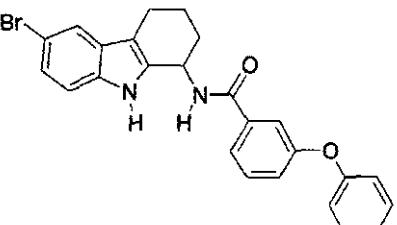
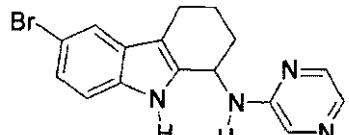
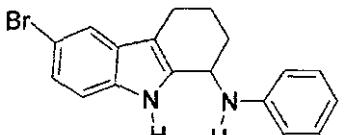
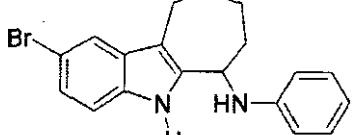
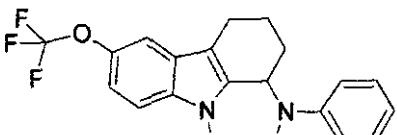
【0283】

【化73】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3, 5-ジメチルフェニル)-アミン	367.17	4.72	****
23				
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-フルオロフェニル)-アミン	357.25	3.97	****
24				
	2-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-2, 3-ジヒドロイソインドール-1-オン	379.18	3.84	****
25				
	1-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸メチルエステル	371.06	3.76	****
26				
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-フェニルシクロヘキシル)-アミン	421.12	2.83	****
27				
	ビフェニル-4-イル-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	415.17	4.94	****
28				

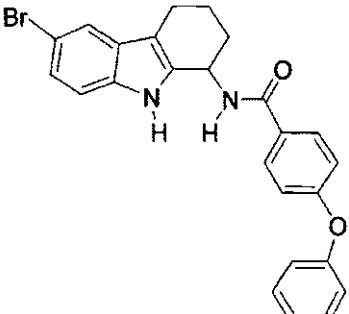
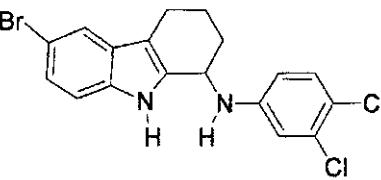
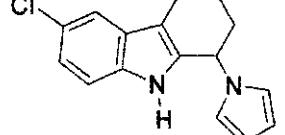
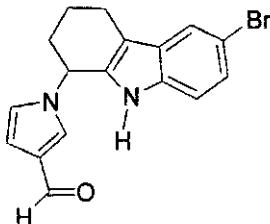
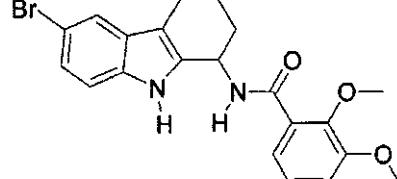
【0284】

【化74】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2-クロロ-フェニル)-アミン	373.20	4.39	****
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-3-フェノキシベンズアミド			****
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ピラジン-2-イル-アミン	343.16	3.77	****
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2, 3-ジフルオロ-フェニル)-アミン			****
	(2-ブロモ-5, 6, 7, 8, 9, 10-ヘキサヒドロ-シクロヘプタ[b]インドール-6-イル)-フェニル-アミン	353.20	4.57	****
	フェニル-(6-トリフルオロメトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	345.14	4.36	****

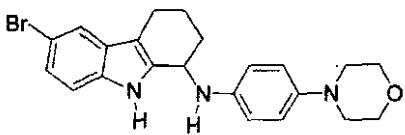
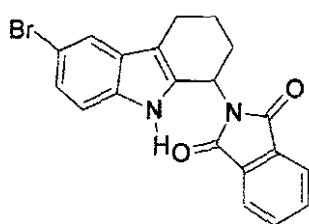
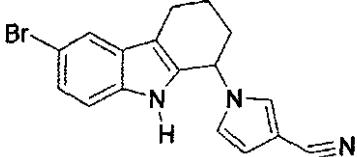
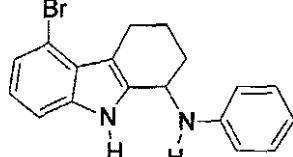
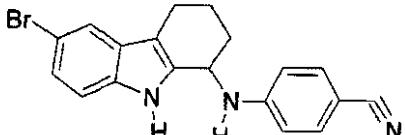
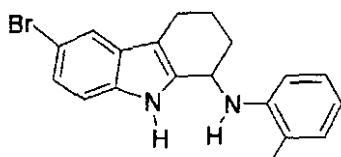
【0285】

【化75】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-フェノキシベンズアミド	248.1 [M- C ₁₃ H ₉ NO 2] ⁺	4.35	***
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3, 4-ジクロロフェニル)-アミン	409.07	4.80	***
	6-クロロ-1-ピロール-1-イル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	269.11	4.23	***
	1-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ピロール-3-カルバルデヒド	341.06	3.85	***
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-2, 3-ジメトキシベンズアミド	427.11	4.15	***

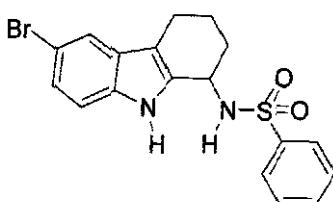
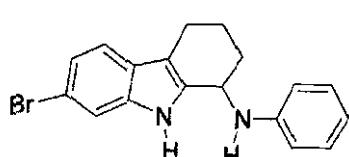
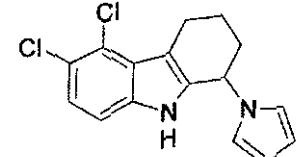
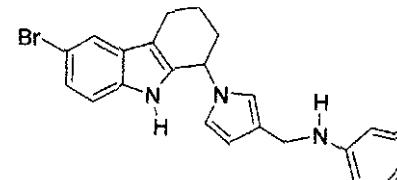
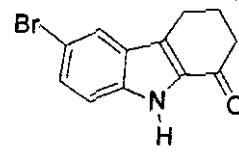
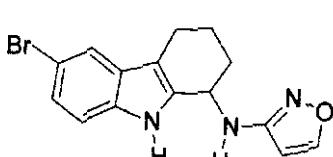
【0286】

【化76】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)- (4-モルフォリン-4-イル-フェニル)-アミン	424.26	3.01	***
	2-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-イソインドール-1, 3-ジオニン	393.12	4.01	***
	1-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボニトリル	338.15	3.93	***
	(5-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-フェニル-アミン	339.27	3.99	***
	4-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ベンゼンアミノ	364.19	4.09	***
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2-メトキシフェニル)-アミン	369.29	4.15	***

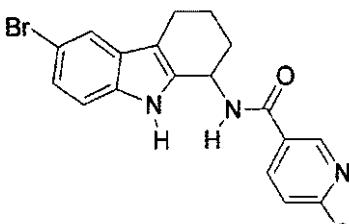
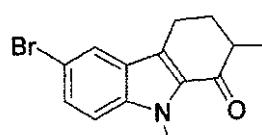
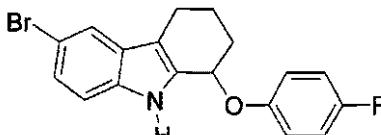
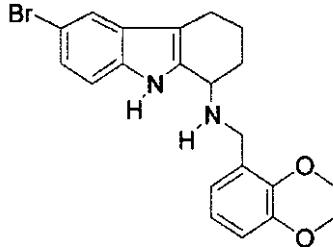
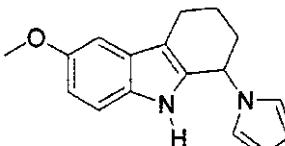
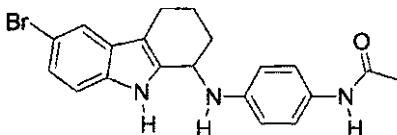
【0287】

【化77】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	N-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ベンゼンスルホンアミド	403.19	3.64	***
46				
	(7-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-フェニル-アミン	339.27	3.95	***
47				
	5,6-ジクロロ-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	306.05	4.45	***
48				
	[1-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ピロール-3-イルメチル]-フェニル-アミン	418.24	3.47	***
49				
	6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン	264.15 [M+H] ⁺	3.50	***
50				
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-イソキソザール-3-イル-アミン	248.08 (M-C ₃ H ₃ N ₂ O) ⁺	3.82	***
51				

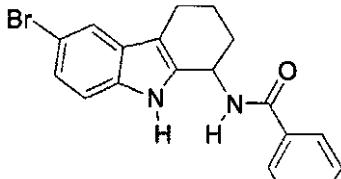
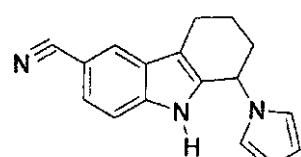
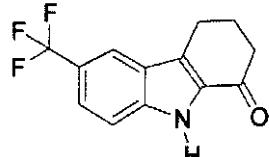
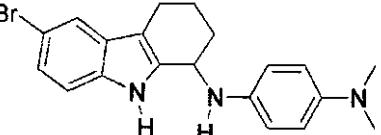
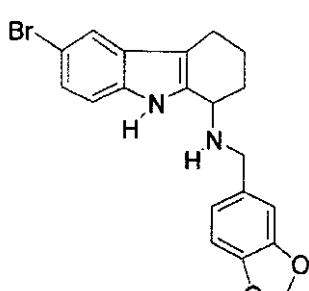
【0288】

【化78】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
 52	N-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-6-クロロニコチニアミド	403.22	3.44	***
 53	6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オニン	292.05[M+H] ⁺	4.32	***
 54	6-ブロモ-1-(4-フルオロフェノキシ)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	248.08 (M-C ₆ H ₄ FO)	4.50	***
 55	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2,3-ジメトキシベンジル)-アミン	413/415 1:1	2.70	***
 56	6-メトキシ-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	522.02	3.85	***
 57	N-[4-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-フェニル]-アセトアミド	396.19	3.51	**

【0289】

【化79】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ニコチンアミド	368.06	3.26	***
	8-ピロール-1-イル-6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-カルボニトリル	260.29	3.34	**
	6-トリフルオロメチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン	254.14 [M+H] ⁺	3.58	**
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-N,N'-ジメチルベンゼン-1, 4-ジアミン	382.22	2.65	**
	ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イルメチル-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	397/399 1:1	2.63	**

10

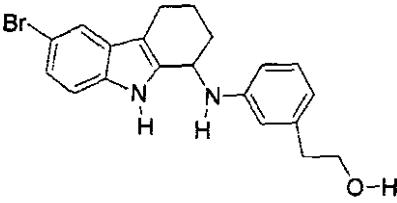
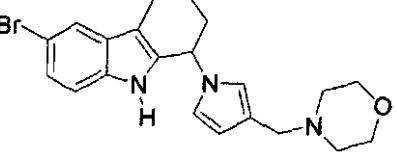
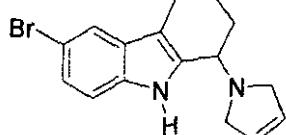
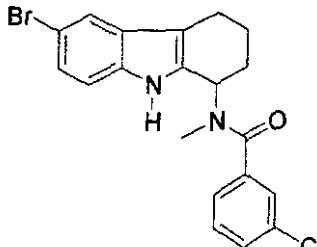
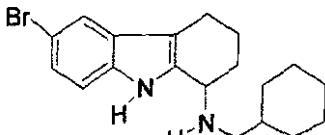
20

30

40

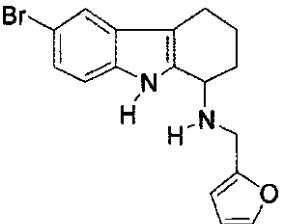
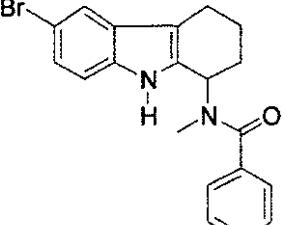
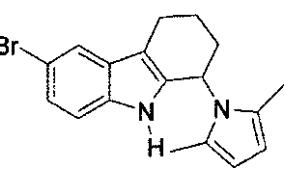
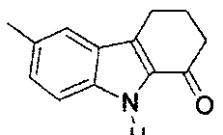
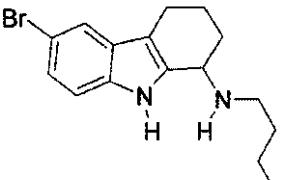
【0290】

【化 8 0】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	2-[3-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-フェニル]-エタノール	383.24	3.78	**
	6-ブロモ-1-(3-モルフオリン-4-イルメチル-ピロール-1-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	412.24	2.59	**
	6-ブロモ-1-(2,5-ジヒドロ-ピロール-1-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	315.07	2.45	**
	N-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-3-クロロ-N-メチル-ベンズアミド	415/417 1:1	4.11	**
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-シクロヘキシリメチル-アミン	359/361 1:1	2.73	**

【0291】

【化81】

化合物	化合物名	[M-H]-	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-フラニ-2-イルメチル-アミン	343/345 1:1	2.50	**
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-N-メチル-ベンズアミド	381/383 1:1	3.46	**
	6-ブロモ-1-(2, 5-ジメチル-ピロール-1-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	248.11 [M-C ₆ H ₅] ⁺	4.05	**
	6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン	198.16	3.29	**
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ブチル-アミン	319.10	2.63	**

10

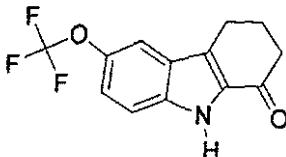
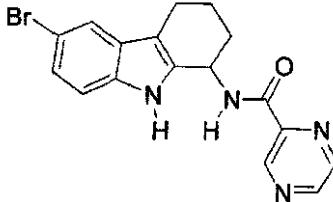
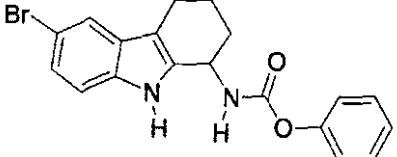
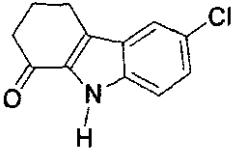
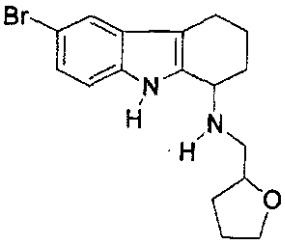
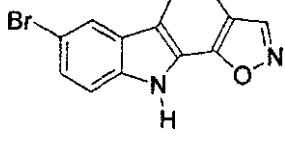
20

30

40

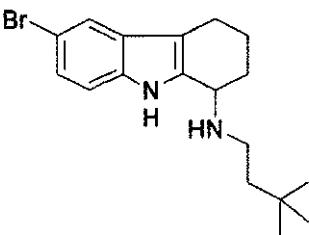
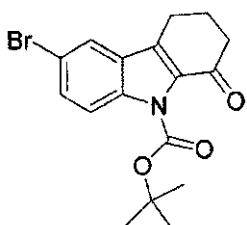
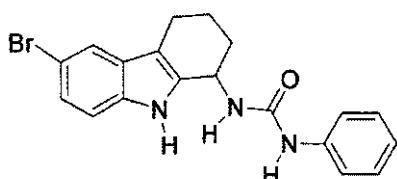
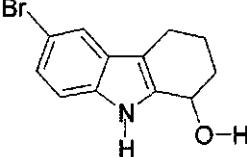
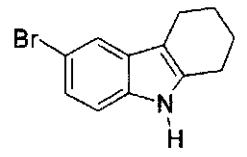
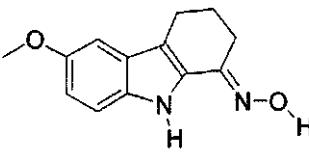
【0292】

【化 8 2】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	6-トリフルオロメトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン	268.14	3.52	**
73				10
	ピラジン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	369.12	3.60	*****
74				20
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-カルバミン酸フェニルエステル	248.11 [M-C ₇ H ₆ NO ₂] ⁻	3.70	*
75				30
	6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン	218.03	3.49	*
76				40
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(テトラヒドロ-フラン-2-イルメチル)-アミン	347/349 1:1	2.48	*
77				
	7-ブロモ-4,10-ジヒドロ-5H-1-オキサ-2,1,0-ジアザ-シクロペンタ[a]フルオリン	289.07[M+H] ⁺	3.78	*
78				

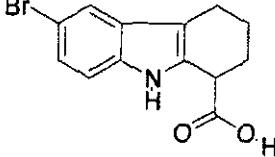
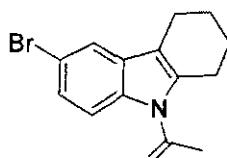
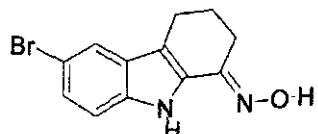
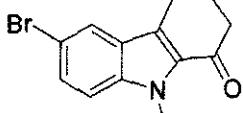
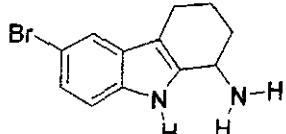
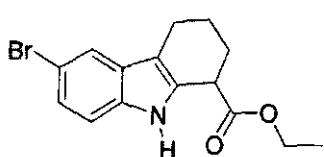
【0293】

【化 8 3】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3, 3-ジメチル-ブチル)-アミン	347/349 1:1	2.70	*
	6-ブロモ-1-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-カルバゾール-9-カルボン酸tert-ブチルエステル	363.10 (M-Boc)	4.47	*
	1-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-3-フェニル-ウレア	382.23	3.54	*
	6-ブロモ-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-オノン	264.13	3.00	*
	6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	248.11	3.95	*
	6-メトキシ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン オキシム	229.07/ 229.11	3.03/3. 10	*

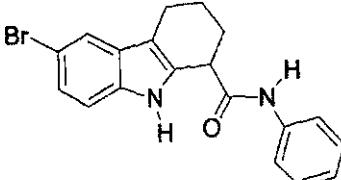
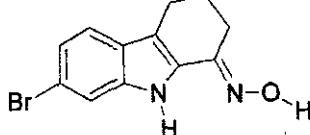
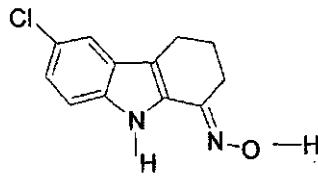
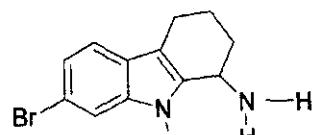
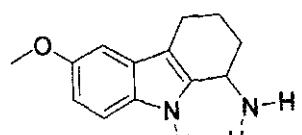
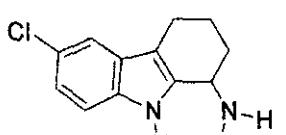
【 0 2 9 4 】

【化84】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
 85	6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-カルボン酸			*
 86	1-(6-ブロモ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-カルバゾール-1-イル)-エタノン	292.13 [M+H] ⁺	4.32	*
 87	6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン オキシム	277.02/ 277.02	3.53/3. 55	*
 88	6-ブロモ-9-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ- カルバゾール-1-オン	テトラ カルボリジン		*
 89	6-ブロモ-2, 3, 4, 9- テトラヒドロ-1H-カル バゾール-1-イルアミン	263.14	2.27	*
 90	6-ブロモ-2, 3, 4, 9- テトラヒドロ-1H-カル バゾール-1-カルボン酸 エチルエステル	322.17	4.15	*

【0295】

【化 8 5】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-カルボン酸フェニルアミド	365.17	3.75	*
	7-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン オキシム	277.00/277.01	3.55/3.65	*
	6-クロロ-9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン オキシム；一般的な無機中性成分を含む化合物	233.01/233.01	3.51/3.57	*
	7-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミン；メタンを含む化合物	263.00	2.30	*
	6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミン	200.08[M-NH] ⁺	1.72	*
	6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミン	219.09	2.34	*

10

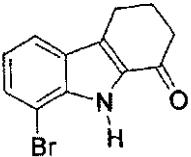
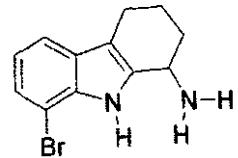
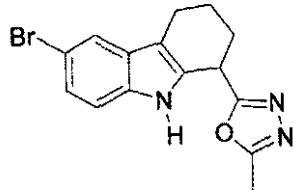
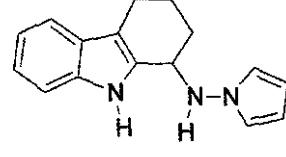
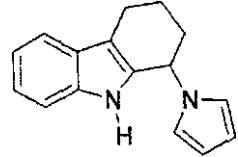
20

30

40

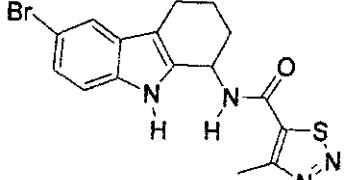
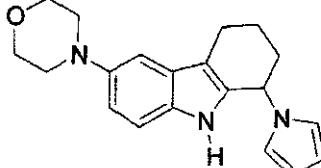
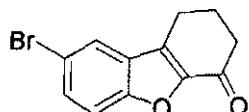
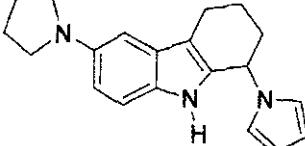
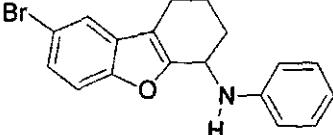
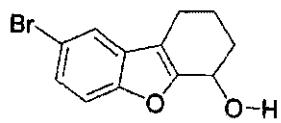
【0 2 9 6】

【化 8 6】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	8-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン 97	261.97	3.11	*
	8-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-カルバゾール-1-オン オキシム 98	277.01	3.23	*
	8-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミン 99	263.03	1.90	*
	6-ブロモ-1-(5-メチル-[1, 3, 4]オキサジアゾール-2-イル)-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール 100	330.18	3.49	*
	ピロール-1-イル-(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン 101	250.25	3.70	*
	1-ピロール-1-イル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール 102	235.20	3.82	*

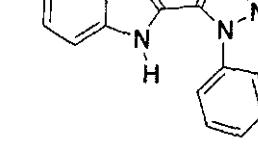
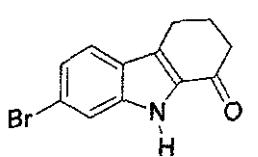
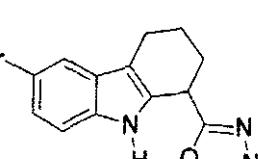
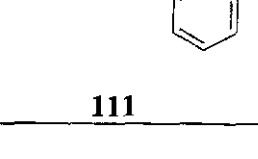
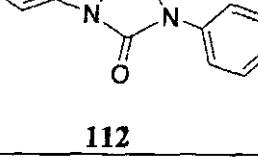
【0297】

【化 8 7】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	4-メチル-[1,2,3]チアジアゾール-5-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	293.10	3.37	**
103				
	6-モルフォリン-4-イル-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	320.25	2.40	*
104				
	8-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ジベンゾフラン-4-オン	265.08	3.42	*
105				
	6-ピロリジン-1-イル-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	304.22	2.29	*
106				
	(8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-4-イル)-フェニルアミン	547.15	4.44	*
107				
	8-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ジベンゾフラン-4-オール	268.13	3.14	*
108				

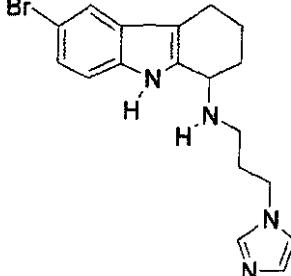
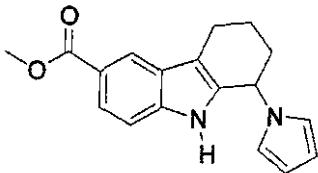
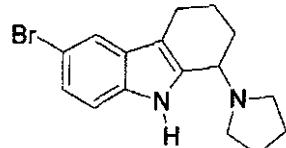
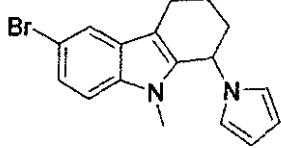
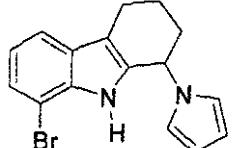
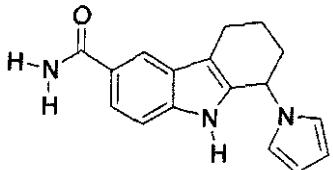
【0298】

【化 8 8】

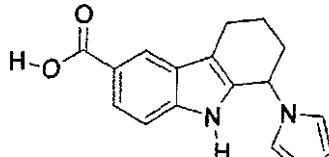
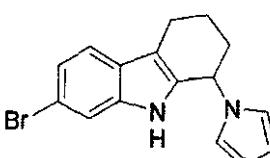
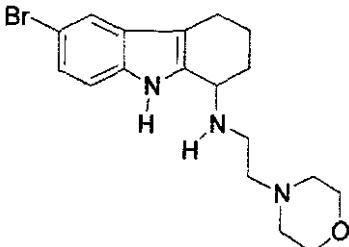
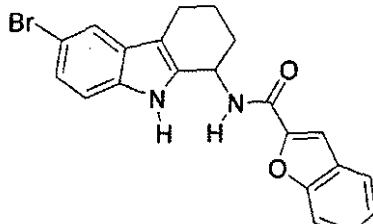
化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	7-ブロモ-1-フェニル-1,4,5,10-テトラヒドロ-1,2,10-トリアザ-シクロペンタ[<i>a</i>]フルオリン	362.07	4.07	*
109				
	7-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロカルバゾール-1-オン	261.99	3.21	*
110				
	6-ブロモ-1-(5-フェニル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	394.2 [M+H] ⁺	4.25	*
111				
	7-ブロモ-2-フェニル-2 <i>a</i> ,3,4,5-テトラヒドロ-2 <i>H</i> -2,9 <i>b</i> -ジアザ-シクロペンタ[<i>j k</i>]フルオレン-1-オン	368.15[M +H] ⁺	4.60	*
112				
	1-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ピロール-3-カルボン酸	357.02	3.33	*
113				

【 0 2 9 9 】

【化 8 9】

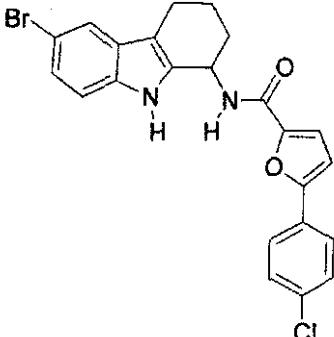
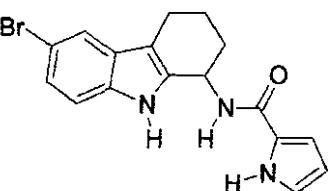
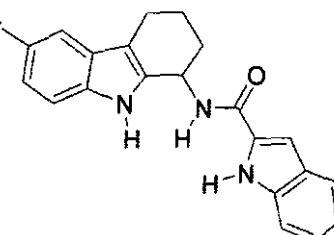
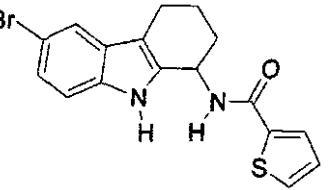
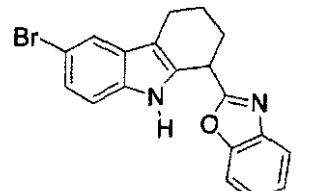
化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(3-イミダゾール-1-イル-プロピル)-アミン	371/373 1:1	2.00	*
114				
	8-ピロール-1-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-カルボン酸メチルエステル	293.29	3.40	*
115				
	6-ブロモ-1-ピロリジン-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	317.09	2.41	*
116				
	6-ブロモ-9-メチル-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	329.08[M+H] ⁺	4.63	*
117				
	8-ブロモ-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	313.22	3.82	*
118				
	8-ピロール-1-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-カルボン酸アミド	278.18	2.93	*
119				

【化90】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
 120	8-ピロール-1-イル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-カルバゾール-3-カルボン酸	279.20	3.25	*
 121	7-ブロモ-1-ピロール-1-イル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	313.07	4.26	*
 122	(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(2-モルフォリン-4-イルエチル)-アミン	376/378 1:1	2.15	*
 123	フラン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド			****
 124	ベンゾフラン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	407.01	4.09	**

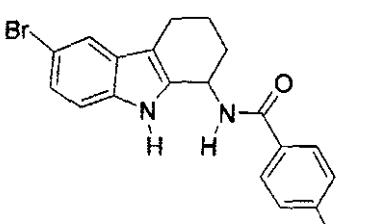
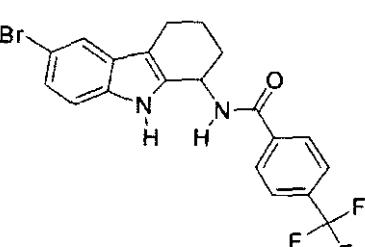
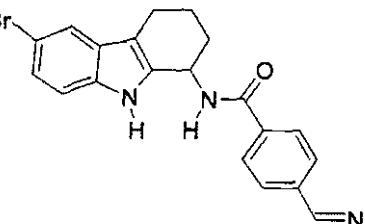
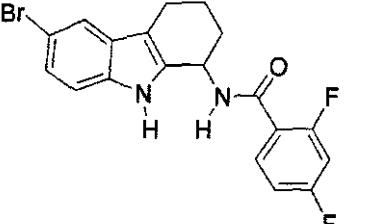
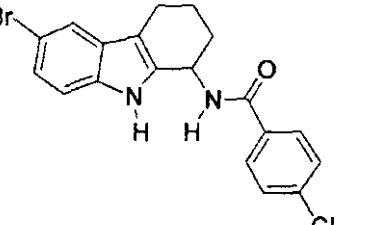
【0301】

【化91】

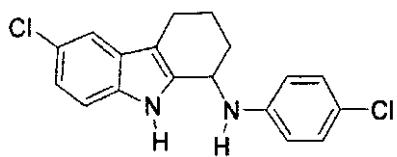
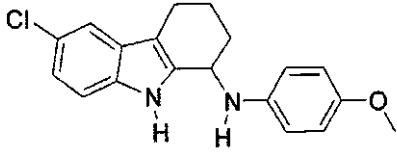
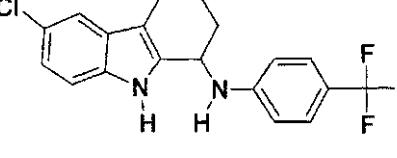
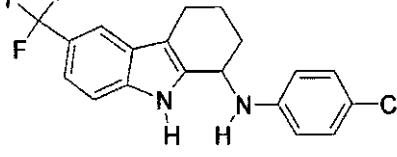
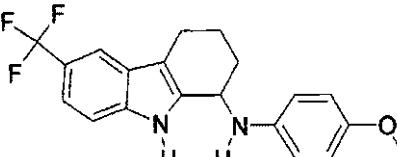
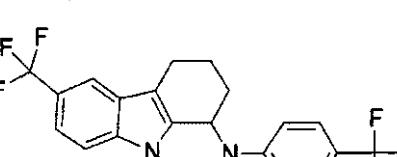
化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	5-(4-クロロ-フェニル)-フラン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド			***
125				
	1H-ピロール-2-カルボン酸(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	356.06	3.64	***
126				
	1H-インドール-2-カルボン酸(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	406.06	3.92	***
127				
	チオフェン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	315.07 [M+H] ⁺	3.68	*****
128				
	1-ベンゾオキサゾール-2-イル-6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	265.01	4.18	*****
129				

【0302】

【化92】

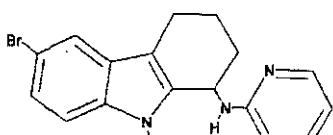
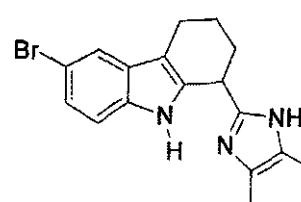
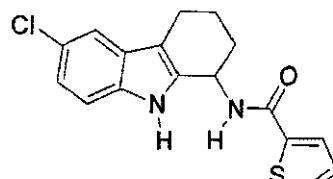
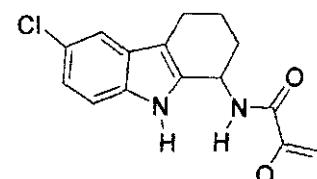
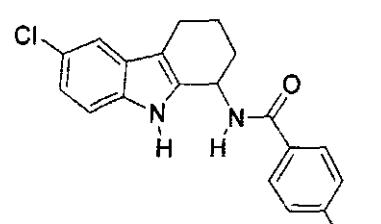
化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-メトキシベンズアミド	397.24	3.57	****
130				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-トリフルオロメチルベンズアミド	435.23	3.80	****
131				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-シアノベンズアミド	392.23	3.52	****
132				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-2, 4-ジフルオロベンズアミド	403.21	3.65	*****
133				
	N-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-クロロベンズアミド	401.17	3.75	****
134				

【化93】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
 135	(4-クロロフェニル)-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	329.21	4.31	****
 136	(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-メトキシフェニル)-アミン	325.25	3.59	*****
 137	(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-トリフルオロメチルフェニル)-アミン	363.21	4.37	*****
 138	(4-クロロフェニル)-(6-トリフルオロメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	363.21	4.34	****
 139	(4-メトキシフェニル)-(6-トリフルオロメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	359.26	3.79	****
 140	(4-トリフルオロメチルフェニル)-(6-トリフルオロメチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	397.22	4.39	****

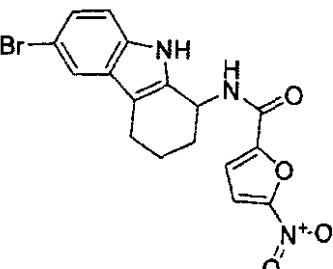
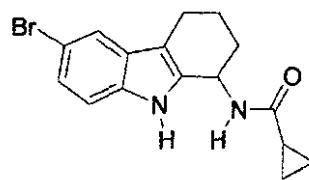
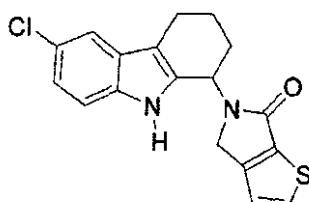
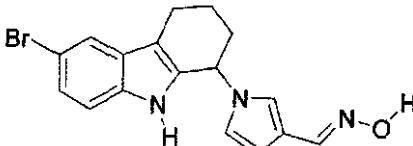
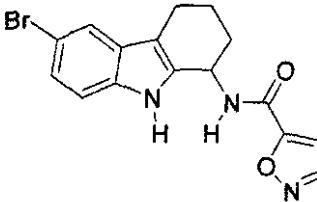
【0304】

【化94】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
 141	(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-ピリミジン-2-イル-アミン	341.23	3.37	*****
 142	1-(1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	364.17	2.30	****
 143	チオフェン-2-カルボン酸(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	329.22	3.68	***
 144	フラン-2-カルボン酸(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	313.21	3.52	***
 145	N-(6-クロロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4-メトキシベンズアミド	353.26	3.71	*****

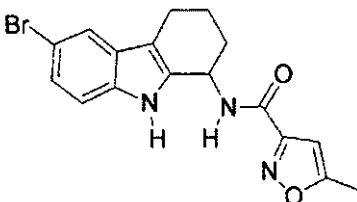
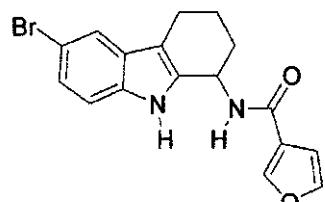
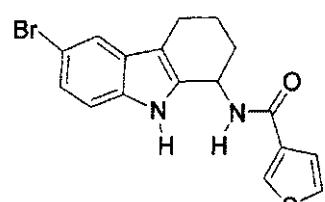
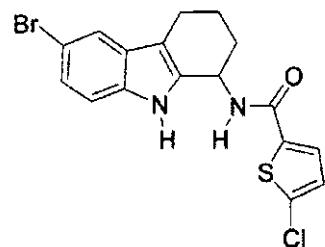
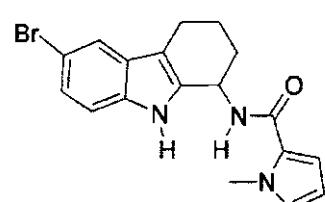
【0305】

【化95】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	5-ニトロ-フラン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	402.13	3.75	***
146				
	シクロプロパンカルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	331.17	3.48	***
147				
	5-(6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-4,5-ジヒドロ-チエノ[2,3-c]ピロール-6-オン	341.14	3.68	*****
148				
	1-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-1H-ビロール-3-カルバルデヒド オキシム	356.11	3.54	***
149				
	イソキサゾール-5-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	358.15	3.48	****
150				

【0306】

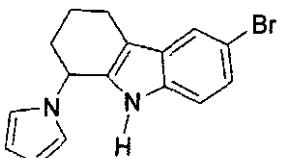
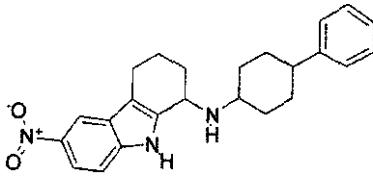
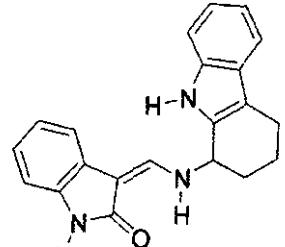
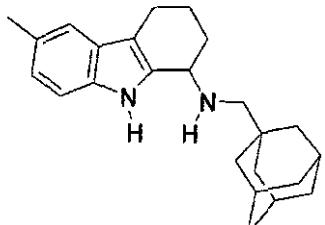
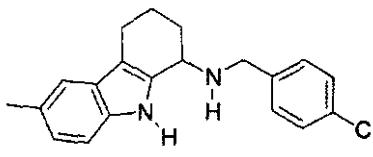
【化96】

化合物	化合物名	[M-H] ⁻	RT (分)	ELISA 活性
	5-メチル-イソキサゾール-3-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	372.23	3.47	****
	フラン-3-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	357.16	3.54	**
	チオフェン-3-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	373.14	3.66	***
	5-クロロ-チオフェン-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	407.13	4.00	*****
	1-メチル-1H-ピロール-2-カルボン酸(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミド	370.17	3.87	****

【0307】

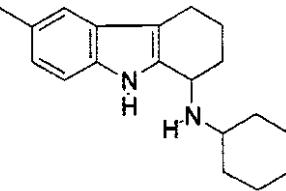
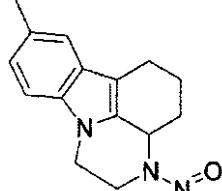
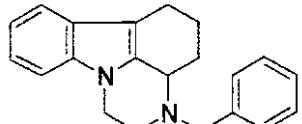
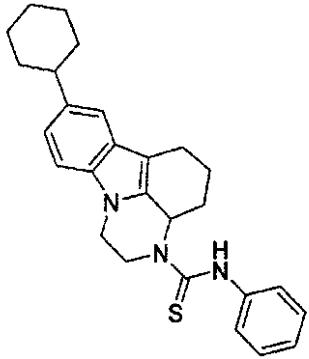
【化97】

購入した化合物 156-188

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
 156	6-ブロモ-1-ピロール-1-イル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール	0.010	*****
 157	(6-ニトロ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-(4-フェニル-	0.0149	****
 158	3-[(2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-メチレン]-1, 3-ジヒドロ-インドール-2-オン	0.2671	**
 159	アダマンタン-1-イルメチル-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	0.3600	**
 160	(4-クロロ-ベンジル)-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	0.42	**

【0308】

【化98】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
 161	シクロヘキシリ-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	0.67	**
 162	8-メチル-3-ニトロゾ-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3,2,1-jk]カルバゾール	0.89	**
 163	3-ベンジル-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3,2,1-jk]カルバゾール	1.79	*
 164	8-シクロヘキシリ-1,2,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3,2,1-jk]カルバゾール-3-カルボチオン酸フェニルアミド	2.17	*

【0309】

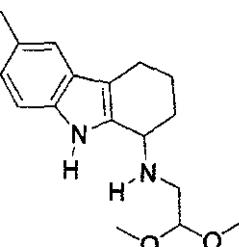
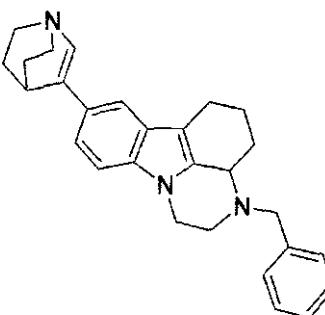
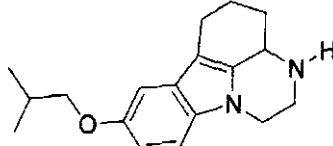
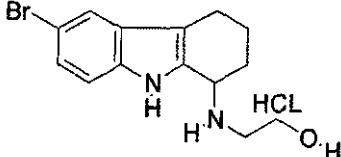
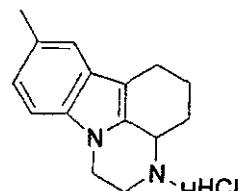
10

20

30

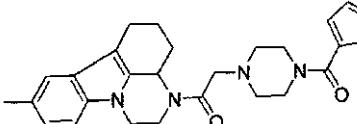
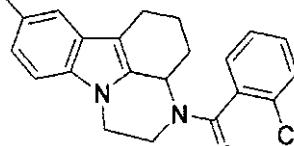
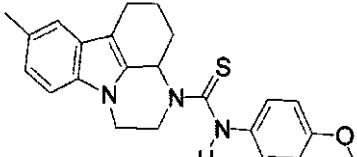
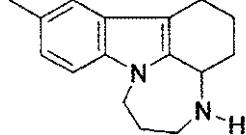
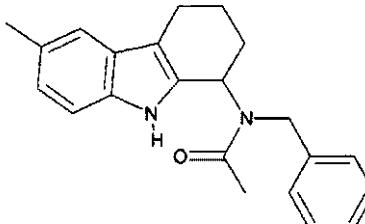
40

【化99】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
	(2, 2-ジメトキシ-エチル)-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	5.2	*
	8-(1-アザ-ビシクロ[2.2.2]オクト-2-エン-3-イル)-3-ベンジル-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール	6.631	*
	8-イソブтокシ-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール	6.93	*
	2-(6-ブロモ-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-エタノール塩酸塩	7.72	*
	8-メチル-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール塩酸塩	>10	*

【0310】

【化100】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
	2-[4-(フラン-2-カルボニル)-ピペラジン-1-イル]-1-(8-メチル-1,2,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3,2,1-j,k]カルバゾール-3-イル)-エタノン 170	>10	*
	(2-クロロ-フェニル)-(8-メチル-1,2,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3,2,1-j,k]カルバゾール-3-イル)-メタノン 171	>10	*
	8-メチル-1,2,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3,2,1-j,k]カルバゾール-3-カルボチオン酸(4-メトキシフェニル)-アミド 172	>10	*
	11-メチル-1,2,3,3a,4,5,6,7-オクタヒドロ-[1,4]ジアゼビノ[3,2,1-j,k]カルバゾール 173	>10	*
	N-ベンジル-N-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アセトアミド 174	>10	*

【0311】

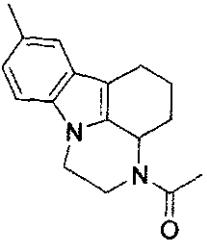
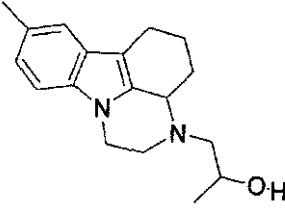
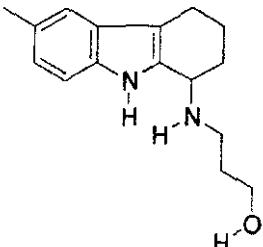
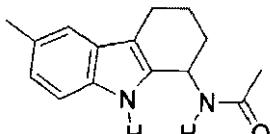
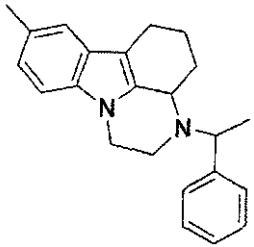
10

20

30

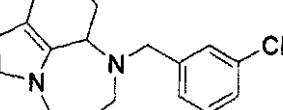
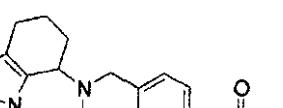
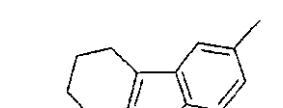
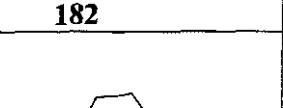
40

【化101】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
	1-(8-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-3-イル)-エタノン	>10	*
175			
	1-(8-メチル-1, 2, 3, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-3-イル)-プロパン-2-オール	>10	*
176			
	3-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-プロパン-1-オール	>10	*
177			
	N-(6-メチル-2, 3, 4, 9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アセトアミド	>10	*
178			
	8-メチル-3-(1-フェニル-エチル)-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール	>10	*
179			

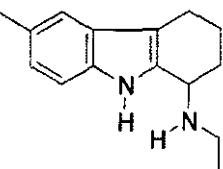
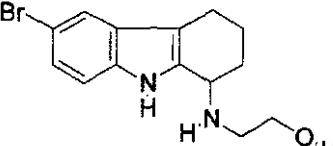
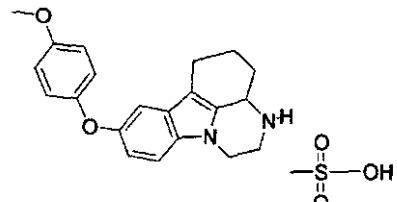
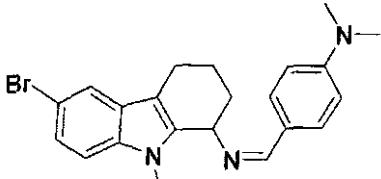
【0312】

【化 1 0 2】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
 180	4-(3-クロロ-ベンジル)-11-メチル-1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 7-オクタヒドロ-[1, 4]ジアゼビノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール	>10	*
 181	N-[4-(11-メチル-1, 2, 3, 3a, 6, 7-ヘキサヒドロ-5H-[1, 4]ジアゼビノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-4-イルメチル)-フェニル]-アセトアミド	>10	*
 182	チオ酢酸S-[3-(8-メチル-1, 2, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-3-イル)-3-オキソ-プロピル]エステル	>10	*
 183	3-(8-シクロヘキシリル-1, 2, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-3-イル)-プロピオン酸	>10	*
 184	3-アセチル-2, 3, 3a, 4, 5, 6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3, 2, 1-j k]カルバゾール-8-カルボン酸	>10	*

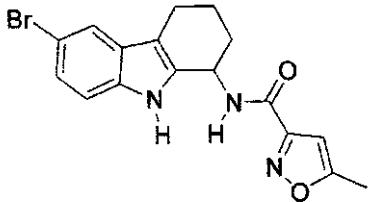
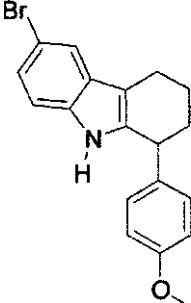
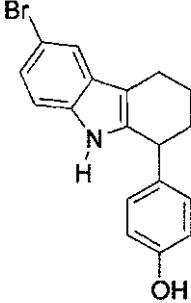
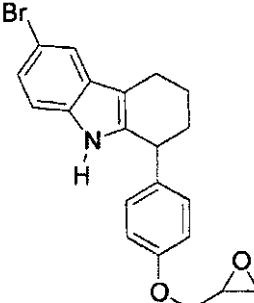
【 0 3 1 3 】

【化103】

化合物	化合物名	ELISA EC50 μM	ELISA 活性
 185	エチル-(6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イル)-アミン	>10	*
 186	2-(6-ブロモ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-カルバゾール-1-イルアミノ)-エタノール塩酸塩	12.16	*
 187	8-(4-メトキシフェノキシ)-2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-1H-ピラジノ[3,2,1-jk]カルバゾールメタンスルホン酸	18	*
 188			

【0314】

【化104】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		372.23 (M-H)	3.47	373.23	*****
191					
		356.40	4.33	356.26	*****
192					
		342.36	3.85	342.23	****
193					
		398.34	4.10	398.29	*****
194					

【0315】

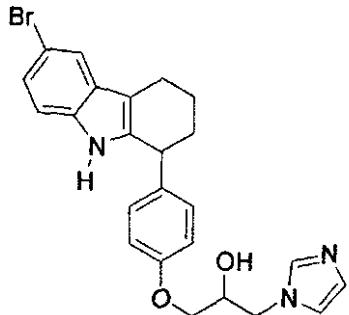
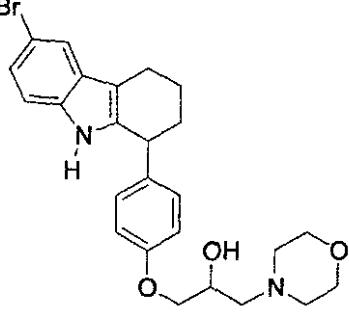
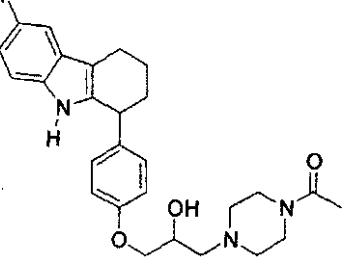
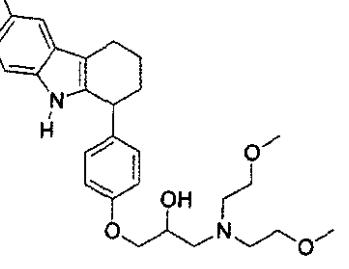
10

20

30

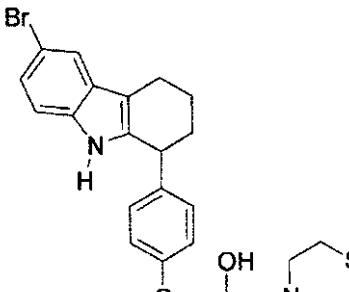
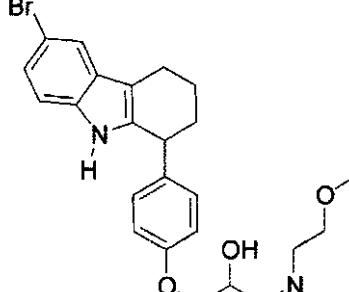
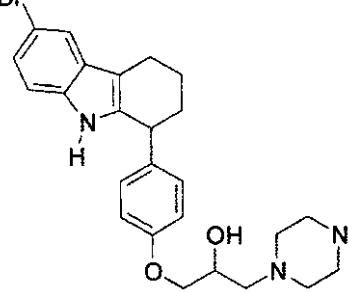
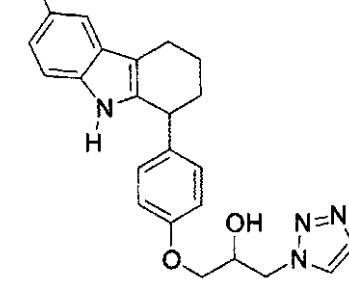
40

【化 1 0 5】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		466.39	2.77	466.37	*****
195					10
		485.41	2.70	485.41	*****
196					20
		526.42	2.92	526.46	*****
197					30
		531.45	3.12	531.47	*****
198					40

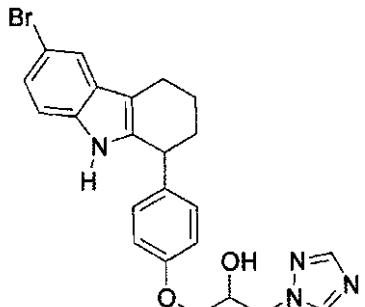
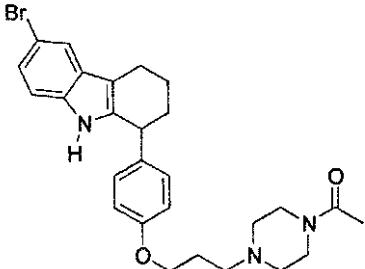
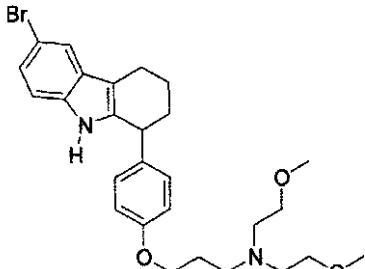
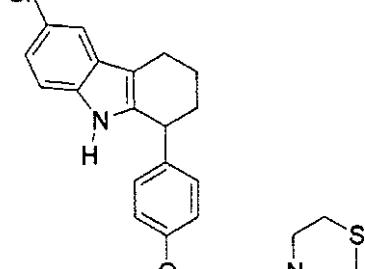
【0 3 1 6】

【化106】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (uM)
		501.38	3.07	501.47	*****
199					
		487.40	3.02	487.42	*****
200					
		498.42	2.77	498.45	****
201					
		467.35	3.68	467.35	*****
202					

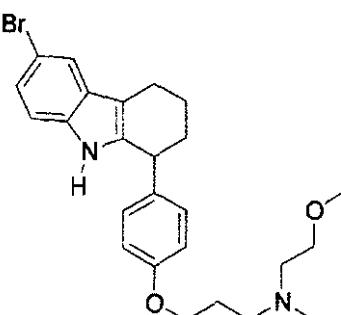
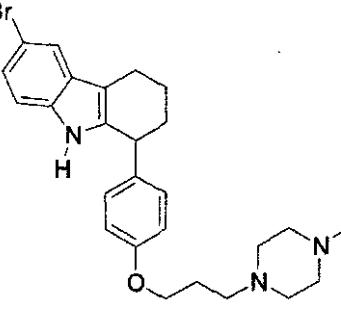
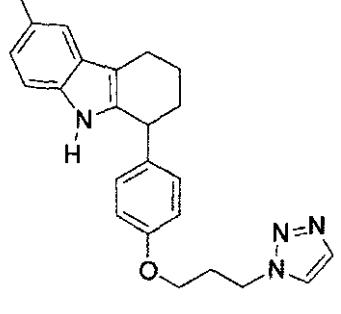
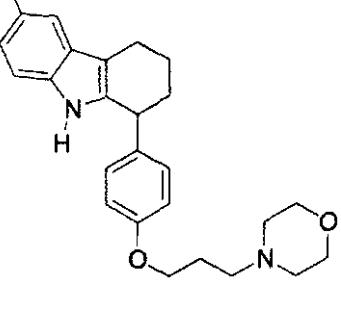
【0317】

【化107】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (uM)	
		467.35	3.60	467.35	****	10
		510.33	2.57	510.46 6	****	20
		516.36	2.72	515.48	****	30
		485.30	2.70	485.48	*****	40

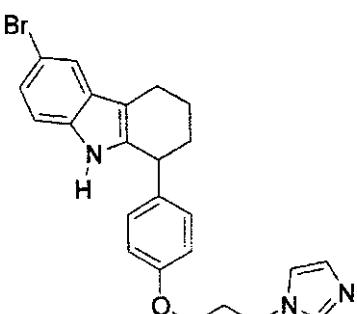
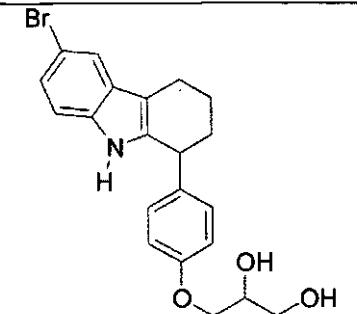
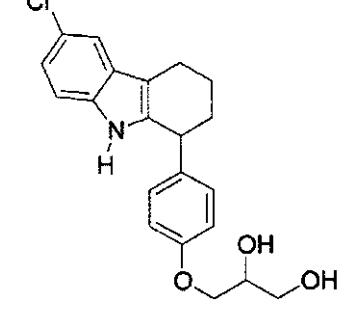
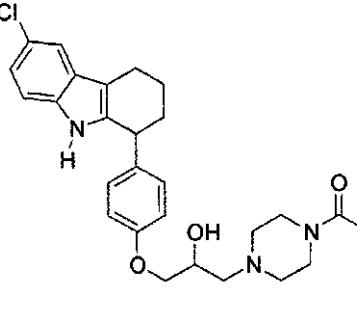
【0318】

【化108】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)	
		471.32	2.63	471.43	****	10
		483.34	2.50	482.46	***	20
		451.29	3.70	451.36	*****	30
		469.29	2.62	469.41	*****	40

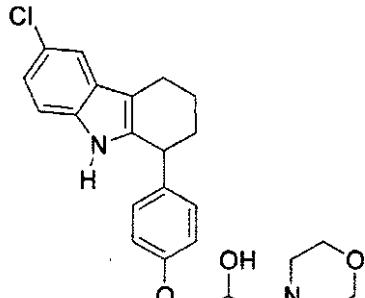
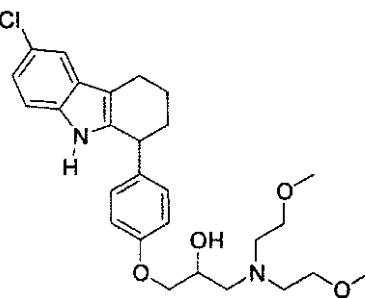
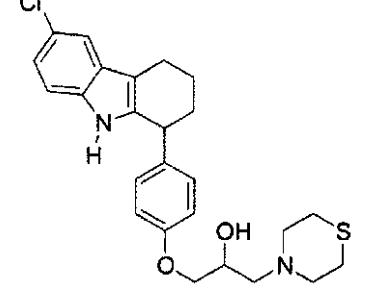
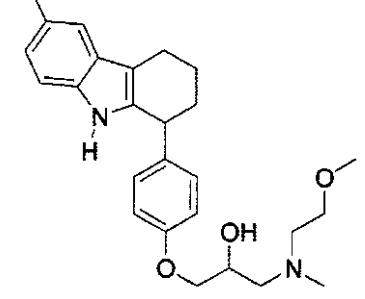
【0319】

【化109】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		450.28	2.63	450.37	*****
211					
		416.47	3.28	416.31	*****
212					
		372.36	3.25	371.86	****
213					
		482.59	2.42	482.01	***
214					

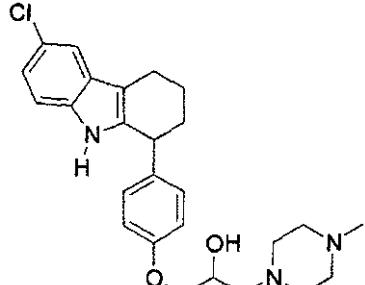
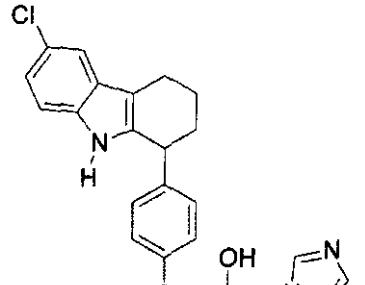
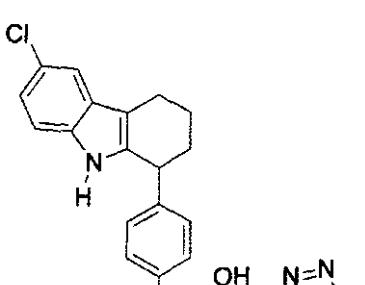
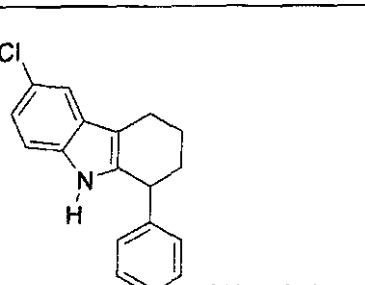
【0320】

【化 1 1 0】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (uM)
		441.51	2.47	440.96	****
		487.57	2.57	487.03	****
		457.51	2.52	457.03	****
		443.55	2.48	442.98	****

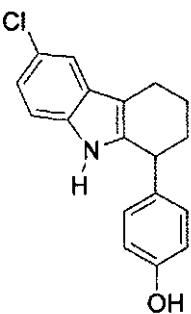
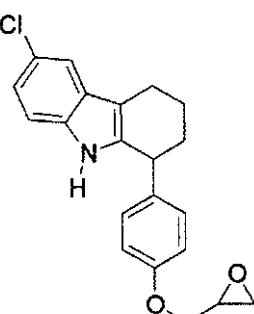
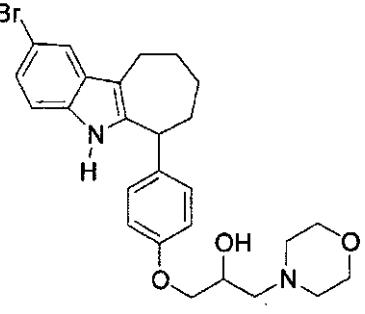
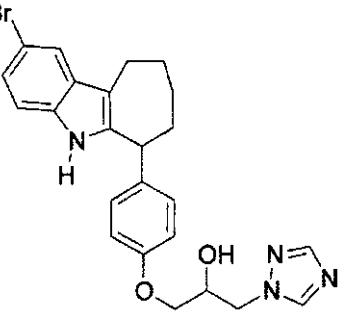
【0 3 2 1】

【化 1 1 1】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		454.58	2.35	454.00	**** 10
		422.50	2.49	421.92	**** 20
		423.51	3.35	422.91	**** 30
		423.51	3.28	422.91	*** 40

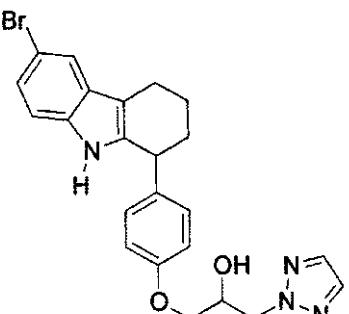
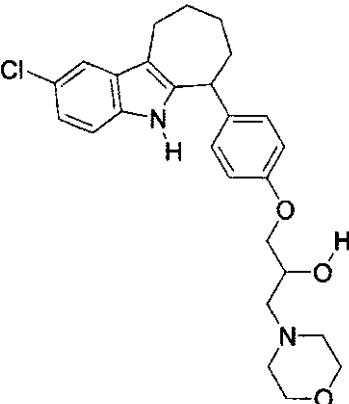
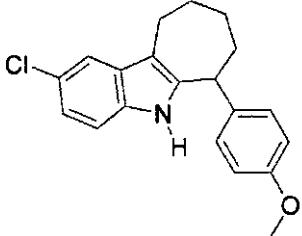
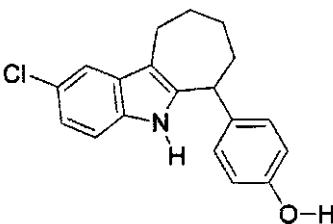
【0 3 2 2】

【化 1 1 2】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		298.27	3.65	297.78	***
		354.45	3.82	353.84	*****
		499.42	2.40	499.44	***
		481.38	3.63	481.38 51	***

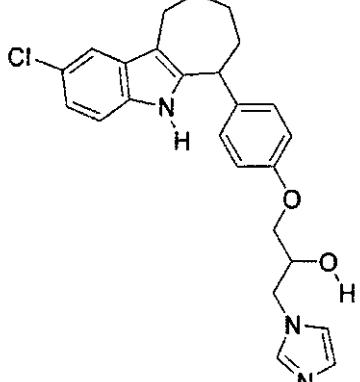
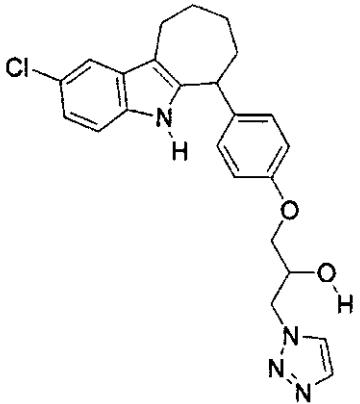
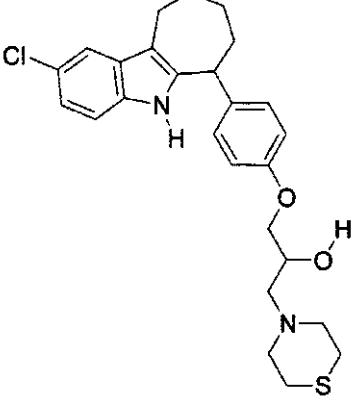
【0 3 2 3】

【化113】

化合物	化合物名	LCMS [M+H] ES-)	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)	
		465.22 (ES-)	3.90	467.35 85	*****	10
		455.5	4.68	454.99	*****	20
		326.5	5.58	325.83	****	30
		312.0	5.08	311.81	*****	40

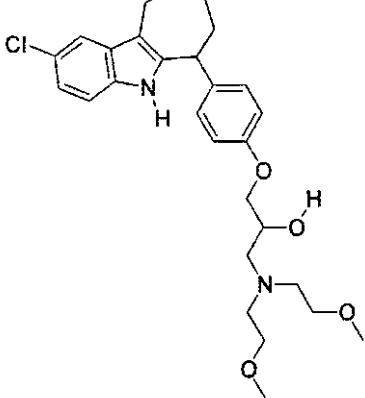
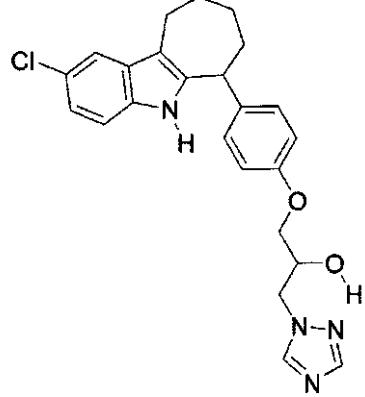
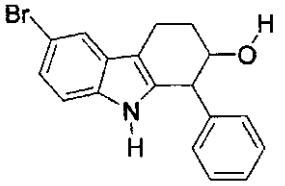
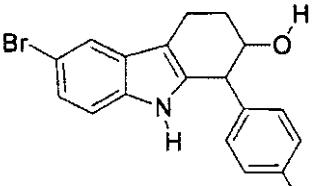
【0324】

【化114】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		436.5	4.79	435.95	*****
		437.5	4.99	436.93	****
		471.0	5.11	471.06	*****

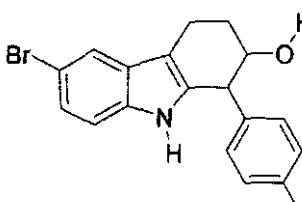
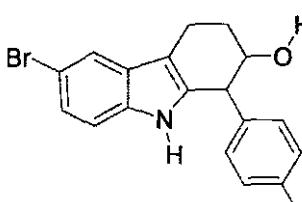
【0325】

【化115】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		501.5	5.32	501.06	*****
		437.0	4.91	436.93	****
		342.24 (ES+)	3.69	342.24	***
		354.17	3.77	356.26	**

【0326】

【化116】

化合物	化合物名	LCMS [M+H]	RT (分)	MW	ELISA 活性 EC50 (μM)
		374.09	3.86	376.68	*****
238					
		358.14	3.67	360.23	*****
239					

10

20

30

【0327】

(実施例3：本発明の化合物はインビボ腫瘍増殖PDモデルにおいてVEGF発現およびル腫瘍増殖を阻害する)

本発明の化合物はまた、腫瘍内のVEGFレベルを評価する以下の薬力学的モデルで活性を示した。簡単に述べると、HT1080細胞(ヒト纖維肉腫細胞株)を、ヌードマウスに皮下移植した。7日後、マウスに、所望の投薬範囲(例えば、7日間で200mg/kg/日)で、経口的に化合物を投与した。次いで、腫瘍をマウスから切除し、そして、プロテイナーゼインヒビターを含有するTris-HCl緩衝液中に均質化した。その後、腫瘍内のVEGFレベルを、ヒトVEGFE-LISAキット(R&D System)を用いて測定した。ホモジネートのタンパク質濃度を、Bio-Radタンパク質アッセイキットを使用して測定し、そして、腫瘍内のVEGFレベルを、タンパク質濃度に対して正規化した。

【0328】

100mm³の腫瘍で1週間使用した場合、本発明の好ましい化合物は、ビヒクリ処置されたコントロール群(データ示さず)と比較して、一般に少なくとも50%まで腫瘍の増殖を阻害する。

【0329】

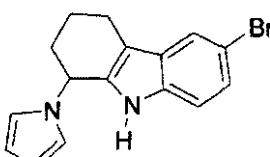
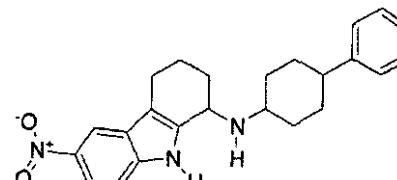
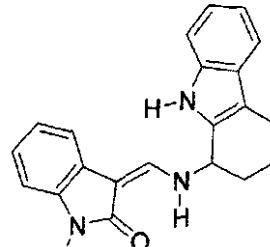
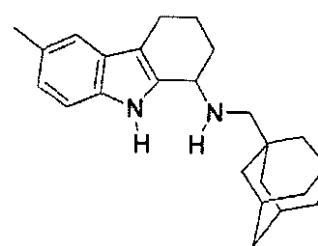
下の表2中に示される156~188と番号付けされた化合物は市販されている。これらの化合物は、薬物様化合物として一般的に公知であり、そして、化合物の新規用途を決定する目的で購入された。これらの商業的情報は以下のとおりである：

【0330】

40

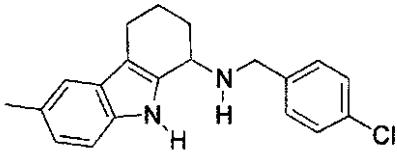
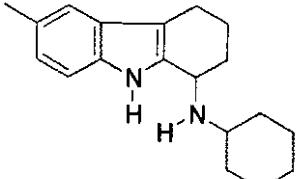
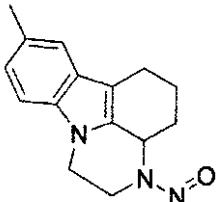
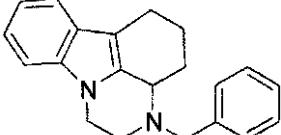
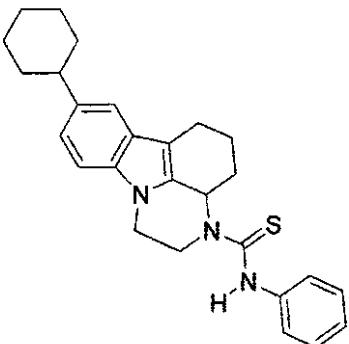
【化117】

表2：市販の化合物

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 156	ChemBridge	5920301 10
 157	ChemBridge	5781451 20
 158	ChemBridge	5666718 30
 159		

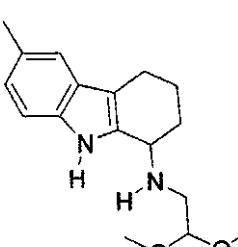
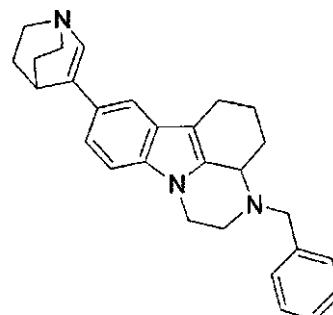
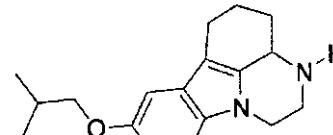
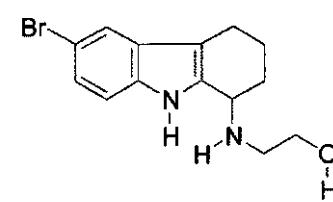
【0331】

【化118】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 160	ChemBridge	5219670 10
 161	ChemBridge	5303009
 162	ChemBridge	5133291 20
 163	ChemBridge	5309760 30
 164	ChemDiv	8010-1969 40

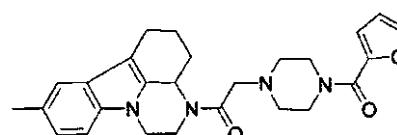
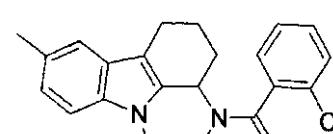
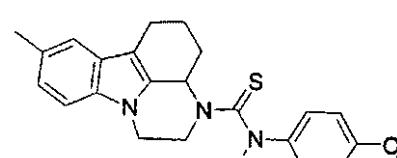
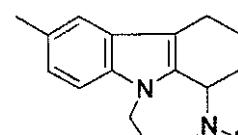
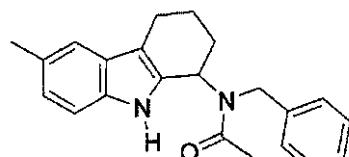
【0332】

【化119】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 165	ChemBridge	5259158 10
 166	Tripos	2000-13782 20
 167	Chem Div	3606-0172 30
 (HCl塩) 168	ChemDiv	3474-0005 40

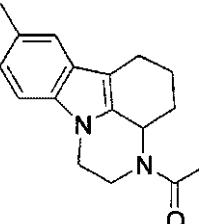
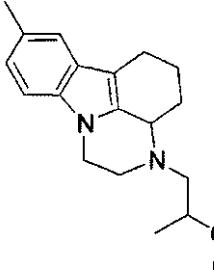
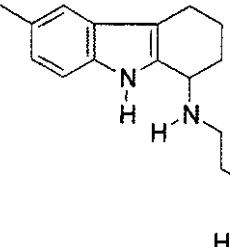
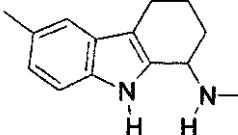
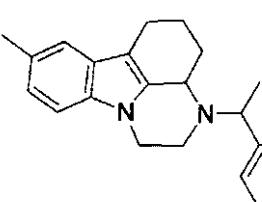
【0333】

【化120】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 169 (HCl 塩)	ChemDiv	0075-0033
 170	ChemDiv	3606-0516
 171	Tripos	2000-12661
 172	Tripos	2000-00255
 173	Tripos	2000-13573
 174	Tripos	2000-13758

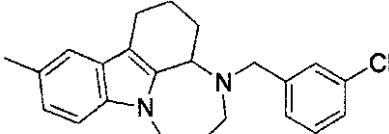
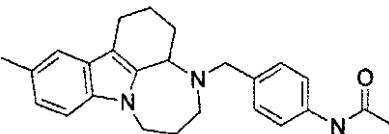
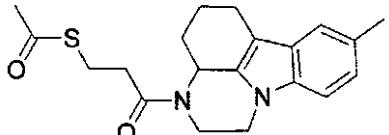
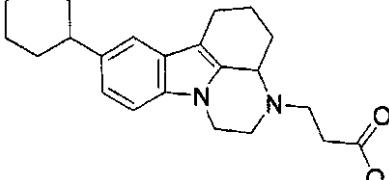
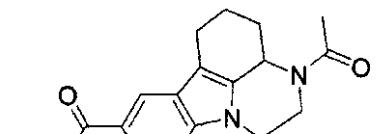
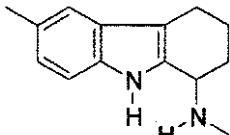
【0334】

【化121】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 175	ChemBridge	5133287 10
 176	ChemBridge	5259311 20
 177	ChemBridge	5257392 30
 178	ChemBridge	5373714 40
 179	ChemBridge	5475174

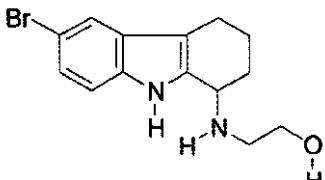
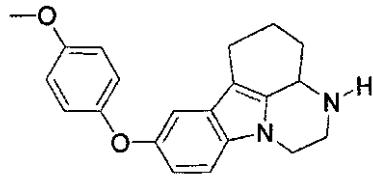
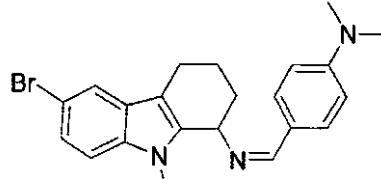
【0335】

【化122】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 180	ChemBridge	5782156 10
 181	ChemBridge	5782195
 182	ChemBridge	5915049 20
 183	ChemBridge	5920645 30
 184	ChemBridge	7111705 40
 185	ChemBridge	5277652

【0336】

【化123】

化合物	供給業者情報	カタログ情報
 186	ChemDiv	3474-0005
 187	ChemDiv	3606-0161
 188	ChemDiv	8005-8953

【0337】

10

20

30

【化124】

参考文献：

1. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nat Med.* 9(6):653-60,2003.
2. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol.* 29(6 Suppl 16):10-4, 2002.
3. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 22(1):1-29, 2003.
4. Clark A and Yorio T. Ophthalmic drug discovery. *Nat. Rev. Drug discovery.* 2:448-459, 2003.
5. Ferrara N, Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors. *Nat Med.* 5(12):1359-64, 1999
6. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer.* 2(10):727-39, 2002
7. Rofstad EK, Halsor EF. Vascular endothelial growth factor, interleukin 8, platelet-derived endothelial cell growth factor, and basic fibroblast growth factor promote angiogenesis and metastasis in human melanoma xenografts. *Cancer Res.* 60(17):4932-8, 2000.
8. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 246:1306-1309, 1989.
9. Plouet J, Schilling J, Gospodarowicz D. Isolation and characterization of a newly identified endothelial cell mitogen produced by AtT-20 cells. *EMBO J.* 8:3801-3806, 1989.
10. Connolly DT, Olander JV, Heuvelman D, Nelson R, Monsell R, Siegel N, Haymore BL, Leimgruber R, Feder J. Human vascular permeability factor. Isolation from U937 cells. *J. Biol. Chem.* 264:20017-20024, 1989.
11. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Godpodarowicz D, Fiddes JC, and Abraham JA. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J. Biol. Chem.* 266:11947-11954, 1991.
12. Ortega N, Hutchings H, and Plouet J. Signal relays in the VEGF system. *Front. Biosci.* 4:D141-52, 1999.
13. Sato Y, Kanno S, Oda N, Abe M, Ito M, Shitara K and Shibuya M. Properties of two VEGF receptors, Flt-1 and KDR, in signal transduction. *Annals of New York Academy of Science,* 902:201-207, 2000.
14. Shalaby F. et al. Failure of blood island formation and vasculogenesis in Flk-1-deficient mice. *Nature* 376: 62-66,1995.

【0338】

【化125】

15. Fong GH, Rossant J, Gertsenstein M and Breitman ML. Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating assembly of vascular endothelium. *Nature* 376: 66-70, 1995.

16. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* 285(21):1182-6, 1971.

17. Matter A. Tumor angiogenesis as a therapeutic target. *Drug Discovery Today* 6:1005-1024, 2001.

18. Yancopoulos GD, Davis S, Gale NW, Rudge JS, Wiegand SJ and Holash J. Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. *Nature* 407: 242-248, 2000.

19. Hanahan D and Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86:353-364, 1996.

20. Gasparini G, Toi M, Gion M, Verderio P, Dittadi R, Hanatani M, Matsubara I, Vinante O, Bonoldi E, Boracchi P, Gatti C, Suzuki H, Tominaga T. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 89:139-147, 1997.

21. Ferrara N and Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 18: 4-25, 1997.

22. Dirix LY, Vermeulen PB, Pawinski A, Prove A, Benoy I, De Pooter C, Martin M, Van Oosterom AT. Elevated levels of the angiogenic cytokines basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in sera of cancer patients. *Br. J. Cancer* 76:238-243, 1997.

23. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, Pollefeyt S, Kieckens L, Gertsenstein M, Fahrig M, Vandenhoeck A, Harpal K, Eberhardt C, Declercq C, Pawling J, Moons L, Collen D, Risau W, Nagy A. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature* 380:435-439, 1996.

24. Kim KJ, Li B, Wine J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS, and Ferrara N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumor growth *in vivo*. *Nature* 362: 841-844, 1993.

25. Hichlin DJ, Witte L, Zhu Z, Liao F, Wu Y, Li Y. and Bohlen P. Monoclonal antibody strategies to block angiogenesis. *Drug Discovery Today* 6: 517-528, 2001.

26. Lin P, Sankar S, Shan S, Dewhirst MW, Polverini PJ, Quinn TQ, Peters KG. Inhibition of tumor growth by targeting tumor endothelium using a soluble vascular endothelial growth factor receptor. *Cell Growth Differ.* 9(1):49-58, 1998.

【0339】

【化126】

27. Borgstrom P, Bourdon MA, Hillan KJ, Sriramarao P, Ferrara N. Neutralizing anti-vascular endothelial growth factor antibody completely inhibits angiogenesis and growth of human prostate carcinoma micro tumors *in vivo*. *Prostate* 35:1-10, 1998.

28. Yuan F, Chen Y, Dellian M, Safabakhsh N, Ferrara N, Jain RK. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 93:14765-14770, 1996.

10

29. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol.* 133(4):537-43, 2002.

30. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross M, Gibson JM, Lip GY. Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial growth factor, hemorheology and endothelial dysfunction. *Ophthalmology*. 108(4):705-10, 2001.

31. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, Joussen AM, Fernandez A, Meyer TN, Poulaki V, Ma JJ, Redmond TM, Liu S, Adamis AP, D'Amato RJ. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol.* 158(3):1161-72, 2001

20

32. Ohno-Matsui K, Hirose A, Yamamoto S, Saikia J, Okamoto N, Gehlbach P, Duh EJ, Hackett S, Chang M, Bok D, Zack DJ, Campochiaro PA. Inducible expression of vascular endothelial growth factor in adult mice causes severe proliferative retinopathy and retinal detachment. *Am J Pathol.* 2002 Feb;160(2):711-9, 2002.

33. Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *22(2):143-52*, 2002.

30

34. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA, Li W, Connolly E, O'Neill CA, Miller JW. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol.* 120(3):338-46, 2002.

35. Shen WY, Garrett KL, Wang CG, Zhang K, Ma ZZ, Constable IJ, Rakoczy PE. Preclinical evaluation of a phosphorothioate oligonucleotide in the retina of rhesus monkey. *Lab Invest.* 2002 Feb;82(2):167-82, 2002.

40

36. Honda M, Sakamoto T, Ishibashi T, Inomata H, Ueno H. Experimental subretinal neovascularization is inhibited by adenovirus-mediated soluble VEGF/flt-1 receptor

【0340】

【化127】

gene transfection: a role of VEGF and possible treatment for SRN in age-related macular degeneration. *Gene Ther.* 7(11):978-85, 2000.

37. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, Lima e Silva R, Hylton D, Rudge JS, Wiegand SJ, Campochiaro PA. VEGF-TRAP(R1R2) suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol.* 195(2):241-8, 2003.

38. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, Clifford SC, Vaux EC, Cockman ME, Wykoff CC, Pugh CW, Maher ER, Ratcliffe PJ. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature* 399:271-275, 1999. 10

39. Rak J, Mitsuhashi Y, Sheehan C, Tamir A, Viloria-Petit A, Filmus J, Mansour SJ, Ahn NG, Kerbel RS. Oncogenes and tumor angiogenesis: differential modes of vascular endothelial growth factor up-regulation in ras-transformed epithelial cells and fibroblasts. *Cancer Res.* 60:490-498, 2000.

40. Ikeda E, Achen MG, Breier G, Risau W. Hypoxia-induced transcriptional activation and increased mRNA stability of vascular endothelial growth factor in C6 glioma cells. *J. Biol. Chem.* 270:19761-19766, 1995. 20

41. Stein I, Itin A, Einat P, Skaliter R, Grossman Z and Keshet E. Translation of Vascular endothelial growth factor mRNA by internal ribosome entry: implication for translation under hypoxia. *Mol. Cell. Biol.* 18: 3112-3119, 1998.

42. Levy AP, Levy NS, and Goldberg MA. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia. *J. Biol. Chem.* 271: 2746-2753, 1996.

43. Liu Y, Cox SR, Morita T, Kourembanas S. Hypoxia regulates vascular endothelial growth factor gene expression in endothelial cells. Identification of a 5' enhancer. *Circ. Res.* 77:638-643, 1995. 30

44. Semenza GL. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. *Annu. Rev. Cell. Dev. Biol.* 5:551-578, 1999.

45. Goldberg I, Furneaux H and Levy AP. A 40 bp element that mediates stabilization of VEGF mRNA by HuR. *J. Biol. Cell. J Biol Chem.* 2002 Apr 19;277(16):13635-40, 2002.

46. Kraggerud SM, Sandvik JA, Pettersen EO. Regulation of protein synthesis in human cells exposed to extreme hypoxia. *Anticancer Res.* 15:683-686, 1995. 40

47. Huez I, Creancier L, Audiger S, Gensac MC, Prats AC and Prats H. Two independent internal ribosome entry sites are involved in translation initiation of vascular endothelial growth factor mRNA. *Mol. Cell. Biol.* 18: 6178-6190, 1998.

【0341】

【化128】

48. Akiri G, Nahari D, Finkelstein Y, Le SY, Elroy-Stein O and Levi BZ.

Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression is mediated by internal initiation of translation and alternative initiation of transcription. *Oncogene* 17: 227-236, 1998.

49. Zhu Z and Witte L. Inhibition of tumor growth and metastasis by targeting tumor-

associated angiogenesis with antagonists to the receptors of vascular endothelial growth factor. *Invest. New Drugs* 17:195-212, 1999.

50. Carmeliet P and Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407:249-257, 2000.

51. Millauer B, Shawver LK, Plate KH, Risau W and Ullrich A. Glioblastoma growth inhibited *in vivo* by a dominant-negative Flk-1 mutant. *Nature* 367: 576-579, 1994.

52. Fong TA, et al. SU5416 is a potent and selective inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor (Flk-1/KDR) that inhibits tyrosine kinase catalysis, tumor vascularizatiion, and growth of multiple tumor types. *Cancer Res.* 59: 99-106, 1999.

53. Geng L, Donnelly E, McMahon G, Lin PC, Sierra-Rivera E, Oshinko H, and Hallahan DE. Inhibition of vascular endothelial growth factor receptor signaling leads to reversal of tumor resistance to radiotherapy. *Cancer Res.* 61: 2413-2419, 2001.

54. Ryan, A.M., Eppler, D.B., Hagler, K.E., Bruner,R.H.,Thomford, P.J., Hall, R.L., Shopp, G.M. and O'neill, C.A. Preclinical safety evaluation of rhuMAbVEGF, an antiangiogenic humanized antibody. *Toxicol. Pathol.*, 27: 78-86,1999.

55. Ferrara, N., Chen, H., Davis-Smyth, T., Gerber, H-P., Nguyen, T-N., Peers, D., Chisholm, V., Hillan, K.J., and Schwall, R.H. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat. Med.*, 4: 336-340, 1998.

56. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D, Boland P, Alexander CR, Zagzag D, Yancopoulos GD, Wiegand SJ. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 284:1994-1998, 1999.

57. Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, Yamada H, Yamada E, Okamoto N, Hofmann F, Wood JM, Campochiaro PA. Blockade of vascular endothelial cell growth factor receptor signaling is sufficient to completely prevent retinal neovascularization. *Am J Pathol.* 156(2):697-707, 2000.

58. Reich SJ, Fosnot J, Kuroki A, Tang W, Yang X, Maguire AM, Bennett J, Tolentino MJ. Small interfering RNA (siRNA) targeting VEGF effectively inhibits ocular neovascularization in a mouse model. *Mol Vis.* 30;9:210-6, 2003.

【0342】

【化129】

59. Asano M, Yukita A, Suzuki H. Wide spectrum of antitumor activity of a neutralizing monoclonal antibody to human vascular endothelial growth factor. *Jpn J Cancer Res.* 90(1):93-100, 1999.

60. Brekken RA, Overholser JP, Stastny VA, Waltenberger J, Minna JD, Thorpe PE. Selective inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptor 2 (KDR/Flk-1) activity by a monoclonal anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice. *Cancer Res.* 60(18):5117-24, 2000.

10

61. Laird AD. et al. SU6668 is a potent antiangiogenic and antitumor agent that induces regression of established tumors. *Cancer Res.* 60(15):4152-60, 2000.

62. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Curwen JO, Hennequin LF, Thomas AP, Stokes ES, Curry B, Richmond GH, Wadsworth PF. ZD4190: an orally active inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling with broad-spectrum antitumor efficacy. *Cancer Res.* 60(4):970-5, 2000.

20

63. Parry TJ, Cushman C, Gallegos AM, Agrawal AB, Richardson M, Andrews LE, Maloney L, Mokler VR, Wincott FE, Pavco PA. Bioactivity of anti-angiogenic ribozymes targeting Flt-1 and KDR mRNA. *Nucleic Acids Res.* 27:2569-2577, 1999.

64. Ellis LM, Liu W, Wilson M. Down-regulation of vascular endothelial growth factor in human colon carcinoma cell lines by antisense transfection decreases endothelial cell proliferation. *Surgery* 120:871-878, 1996.

30

65. Filleur S, Courtin A, Ait-Si-Ali S, Guglielmi J, Merle C, Harel-Bellan A, Clezardin P, Cabon F. SiRNA-mediated Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Severely Limits Tumor Resistance to Antiangiogenic Thrombospondin-1 and Slows Tumor Vascularization and Growth. *Cancer Res.* 63(14):3919-22, 2003.

66. Giles FJ. Et al. Phase II study of SU5416--a small-molecule, vascular endothelial growth factor tyrosine-kinase receptor inhibitor--in patients with refractory myeloproliferative diseases. *Cancer.* 97(8):1920-8, 2003.

40

67. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D, Cosgrove D, Kieran M, Sudhakar A, Kalluri R. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem.* 278(15):12605-8, 2003.

68. Bergsland E. et al. A randomized phase II trial comparing rhuMAb VEGF (recombinant humanized mAb to vascular endothelial cell growth factor) plus 5-fluorouracil/leucovorin (FU/LV) to FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer.

【0343】

【化130】

American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 939.

69. DeVore, R.F. et al. A randomized Phase II trial comparing rhuMAb VEGF (recombinant humanized mAb to vascular endothelial cell growth factor) plus Carboplatin/Paclitaxel (CP) to CP alone in patients with stage IIIB/IV NSCLC. American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 1896

10

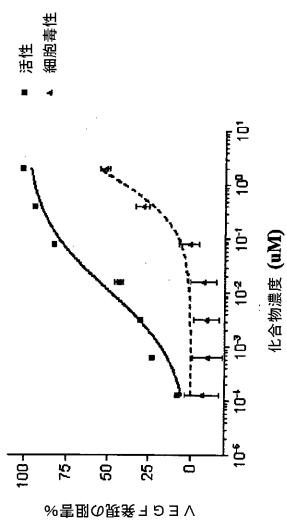
【図面の簡単な説明】

【0344】

【図1】図1は、本発明の代表的な化合物に関して、用量応答ELISAアッセイ、および同時に用量応答細胞毒性アッセイを示しているグラフである。用量応答曲線は、VEGFの転写後の発現の阻害パーセント 対 本発明の化合物の濃度を用いてプロットされた。

【図1】

Figure 1



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No PCT/US2005/042483									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/403 A61K31/4196 A61K31/422 A61K31/423 A61K31/4245 A61K31/427 A61K31/428 A61K31/496 A61K31/506 A61P35/00 C07D403/04 C07D405/02 C07D413/12 C07D401/12 C07D413/04														
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P														
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched														
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">US 6 514 981 B1 (TANG PENG CHO ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 21, line 20 - column 36, line 25; claim 16; compounds A63-65,67,68</td> <td style="padding: 2px;">1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">K. SHANMUGASUNDARAM ET AL.: "Synthesis of 3-Phenylisoxazolo[3,4-a]carbazoles" ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, vol. 54b, 1999, pages 1202-1204, XP002378366 page 1202</td> <td style="padding: 2px;">1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47 -/-</td> </tr> </tbody> </table>						Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 6 514 981 B1 (TANG PENG CHO ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 21, line 20 - column 36, line 25; claim 16; compounds A63-65,67,68	1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47	X	K. SHANMUGASUNDARAM ET AL.: "Synthesis of 3-Phenylisoxazolo[3,4-a]carbazoles" ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, vol. 54b, 1999, pages 1202-1204, XP002378366 page 1202	1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47 -/-
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 6 514 981 B1 (TANG PENG CHO ET AL) 4 February 2003 (2003-02-04) column 21, line 20 - column 36, line 25; claim 16; compounds A63-65,67,68	1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47												
X	K. SHANMUGASUNDARAM ET AL.: "Synthesis of 3-Phenylisoxazolo[3,4-a]carbazoles" ZEITSCHRIFT FÜR NATURFORSCHUNG, vol. 54b, 1999, pages 1202-1204, XP002378366 page 1202	1-4,11, 15, 18-24, 33-35, 37, 40-42,47 -/-												
<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 document 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			Date of mailing of the International search report											
30 May 2006			16/06/2006											
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer van Laren, M											

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/042483

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	K. SHANMUGASUNDARAM ET AL.: "Synthesis and biological activity of pyrazino[3,2,1-j,k]carbazoles" INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 37b, 1998, pages 1133-1136, XP008063392 page 1134; compounds 1A-D - 4A-D	1-3,11, 15, 18-21, 23,24, 33-35,37
X	US 4 014 890 A (WELCH, JR. ET AL) 29 March 1977 (1977-03-29) column 1, lines 62-64; examples 1-6	1-3, 18-21, 23,24, 33-35,37
X	US 6 175 015 B1 (YUAN JUN ET AL) 16 January 2001 (2001-01-16) claims 1-3; example 1; table 1; compounds 1,6,7	1,18,19, 21-24, 33-35,37
X	US 5 451 600 A (BANNER ET AL) 19 September 1995 (1995-09-19) abstract; claims 1-22; tables I-III	1,4,18, 19,21, 23,24, 33-37
X	WO 2004/069831 A (GLENMARK PHARMACEUTICALS LTD; BALASUBRAMANIAN, GOPALAN; GHARAT, LAXMIK) 19 August 2004 (2004-08-19) abstract; claims 1-58; examples 1-25,31-33	1,18,19, 21-23, 33-35,37
X	US 5 166 204 A (NAGAI ET AL) 24 November 1992 (1992-11-24) column 1, lines 62-64; table 11	1,18,19, 21,23, 33-35,37
X	US 6 706 750 B1 (BENTLEY JONATHAN MARK ET AL) 16 March 2004 (2004-03-16) table 4; compounds 2B-5B,9B-15B19B-32B	1-3, 18-21, 23,24, 33,34
X	WO 2004/096766 A (THE AUSTRALIAN NATIONAL UNIVERSITY; BANWELL, MARTIN, GERHARDT; LUPTON,) 11 November 2004 (2004-11-11) table 1; compounds 4,8,11	1,18,19, 21-24, 33,34
P,X	WO 2004/110999 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BOGGS, SHARON, DAVIS; GUDMUNDSSON, KRI) 23 December 2004 (2004-12-23) claims 1-29; examples 1-52	1-5, 7-12,14, 18-24, 26,27, 33-35,37
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2005/042483

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	<p>WO 2005/005386 A (SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION; BOGGS, SHARON, DAVIS; GUDMUNDSSON, KRI) 20 January 2005 (2005-01-20)</p> <p>examples 1-268; table 2</p> <p>-----</p>	1-7,11, 13,14, 18-21, 23,24, 26,27, 29, 33-35,37
P,X	<p>WO 2005/037791 A (CHIRON CORPORATION; NI, ZHI-JIE; CHANG, BRYAN; WANG, WEIBO; WEINER, AM) 28 April 2005 (2005-04-28)</p> <p>examples 1-268</p> <p>-----</p>	1-7,11, 13,14, 18-21, 23,24, 26,27, 29, 33-35,37

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/US2005/042483
--

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 45-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2005/042483

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6514981	B1	04-02-2003	US	2003203901 A1		30-10-2003
US 4014890	A	29-03-1977	NONE			
US 6175015	B1	16-01-2001	AU CA EP WO US	4057097 A 2263340 A1 0923574 A1 9806717 A1 5892041 A		06-03-1998 19-02-1998 23-06-1999 19-02-1998 06-04-1999
US 5451600	A	19-09-1995	NONE			
WO 2004069831	A	19-08-2004	NONE			
US 5166204	A	24-11-1992	BE CA CH DE DK FR GB IT KR NL SE SE	1004069 A3 2028960 A1 682151 A5 4034687 A1 261890 A 2655345 A1 2239013 A 1242004 B 9301407 B1 9002366 A 509700 C2 9003476 A		15-09-1992 02-05-1991 30-07-1993 02-05-1991 02-05-1991 07-06-1991 19-06-1991 02-02-1994 27-02-1993 03-06-1991 22-02-1999 01-05-1992
US 6706750	B1	16-03-2004	AT AU AU BR CA CN DE DE EP ES WO JP MX PT ZA	279392 T 773337 B2 6455500 A 0013307 A 2377646 A1 1368960 A 60014918 D1 60014918 T2 1202965 A1 2228588 T3 0112603 A1 2003507367 T PA01013235 A 1202965 T 200110217 A		15-10-2004 20-05-2004 13-03-2001 28-05-2002 22-02-2001 11-09-2002 18-11-2004 13-10-2005 08-05-2002 16-04-2005 22-02-2001 25-02-2003 04-06-2002 31-01-2005 12-12-2002
WO 2004096766	A	11-11-2004	NONE			
WO 2004110999	A	23-12-2004	AU CA EP MA	2004247676 A1 2528321 A1 1654228 A1 27880 A1		23-12-2004 23-12-2004 10-05-2006 02-05-2006
WO 2005005386	A	20-01-2005	AU CA EP MA	2004256052 A1 2528336 A1 1646610 A1 27879 A1		20-01-2005 20-01-2005 19-04-2006 02-05-2006
WO 2005037791	A	28-04-2005	NONE			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4035 (2006.01)	A 6 1 K 31/4035	4 C 0 7 2
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C 2 0 4
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/422 (2006.01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/455 (2006.01)	A 6 1 K 31/455	
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 3
A 6 1 K 31/424 (2006.01)	A 6 1 K 31/424	
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 417/12 (2006.01)	C 0 7 D 417/12	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/433 (2006.01)	A 6 1 K 31/433	
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 307/91 (2006.01)	C 0 7 D 307/91	
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 3 8
A 6 1 K 31/4162 (2006.01)	A 6 1 K 31/4162	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
C 0 7 D 409/12 (2006.01)	C 0 7 D 409/12	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
C 0 7 D 487/06 (2006.01)	C 0 7 D 487/06	
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
C 0 7 D 453/02 (2006.01)	C 0 7 D 453/02	
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4192 (2006.01)	A 6 1 K 31/4192	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
C 0 7 D 209/94 (2006.01)	C 0 7 D 209/94	
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,

CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 レノックス, ウィリアム ジョセフ

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 07080 , サウス プレーンフィールド , ロバート
プレイス 127

(72)発明者 チ, ホンヤン

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08536, プレーンズボロ, パーチ ドライブ 3
0

(72)発明者 リー・ダク・ヒュン

大韓民国 ソウル、シンスードン マポク、ソガン ユニバーシティー

(72)発明者 チョウイ・スーンキュ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08558 エスカルマン ダラム ノード 44

(72)発明者 ハーン・ヤン・チューン

アメリカ合衆国 ニュー ジャージー 08502 , ベル ミード , エッジウッド ドライブ
11

エターナ(参考) 4C037 SA04 SA05

4C050 AA01 AA02 AA07 AA08 BB04 BB05 CC04 CC08 CC11 EE02