

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6353159号
(P6353159)

(45) 発行日 平成30年7月4日 (2018.7.4)

(24) 登録日 平成30年6月15日 (2018.6.15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 209/42 (2006.01)

C O 7 D 209/42 C S P

C O 7 D 307/85 (2006.01)

C O 7 D 307/85

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/404 (2006.01)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 P 37/04 (2006.01)

A 6 1 P 37/04

請求項の数 12 (全 52 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-506931 (P2017-506931)
 (86) (22) 出願日 平成27年8月5日 (2015.8.5)
 (65) 公表番号 特表2017-530943 (P2017-530943A)
 (43) 公表日 平成29年10月19日 (2017.10.19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/043830
 (87) 国際公開番号 W02016/022700
 (87) 国際公開日 平成28年2月11日 (2016.2.11)
 審査請求日 平成29年11月2日 (2017.11.2)
 (31) 優先権主張番号 62/033, 918
 (32) 優先日 平成26年8月6日 (2014.8.6)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 501244222
 ザ スクリプス リサーチ インスティテ
 ユート
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 92
 037, ラ ホヤ, ノース トーリー
 パインズ ロード 10550
 (73) 特許権者 317011126
 ボード オブ リージェンツ オブ ザ
 ユニヴァーシティ オブ テキサス シス
 テム, オースティン
 アメリカ合衆国 テキサス州 78701
 オースティン ウェスト セブンス ス
 トリート 201
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎

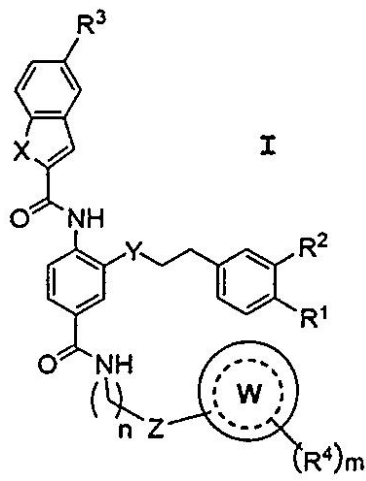
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 T L R非依存性低分子アジュバント

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

構造が下記式 I に対応する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



[式中]

Xは、O、S、NR⁵またはCH₂であり、ここで、R⁵は、ヒドリド(H)またはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

Yは、O、CH₂であるかまたは存在せず；

Zは、O、S、NR⁶またはCH₂であり、ここで、R⁶は、ヒドリドまたはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

nは、0、1または2の数字であるが、ZがCH₂である場合、nはゼロのみであり；

R¹は、HまたはOHであり、R²は、HまたはOHであるか、またはR¹は、OHであり、R²はOHであるが、R¹およびR²の少なくとも1つはOHであり；

R³は、ヒドリド、ハロゲン、アジド、C₁-C₄ヒドロカルビル、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシまたはトリフルオロメチルであり；

R⁴は、ヒドリド、ヒドロキシ、ハロゲン、アジド、C₁-C₄ヒドロカルビル、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシおよびトリフルオロメチルからなる群から独立して選択され；

mは、1～3の整数であり、

Wは、フェニル環である。]

【請求項2】

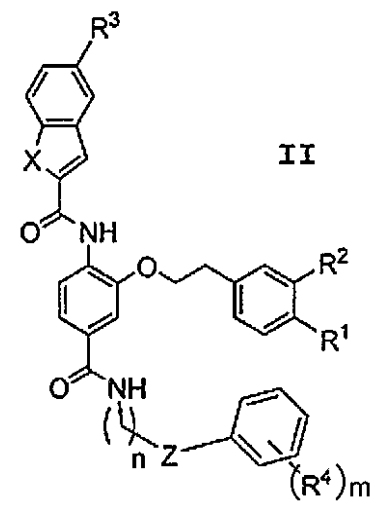
Xが、OまたはNR⁵である、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項3】

Yが、Oである、請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項4】

構造が、下記式IIに対応する請求項1に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



(式中、Z、n、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびmは、上で定義した通りであり、Xは、OまたはR⁵である。)

【請求項5】

Xが、Oである、請求項4に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項6】

Zが、CH₂である、請求項4に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項7】

前記フェニル環が、ヒドリドまたはハロである単一の置換基R⁴を含む、請求項4に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項8】

R⁴が、メタ置換またはパラ置換のハロゲン、アジド基、C₁-C₄ヒドロカルビル基、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシ基、またはトリフルオロメチル基である単一の置換基である、請求項5に記載の化合物またはその医薬的に許容され得る塩。

【請求項9】

R²が、ヒドリドであり、R¹が、ヒドロキシルである、請求項5に記載の化合物またはそ

10

20

30

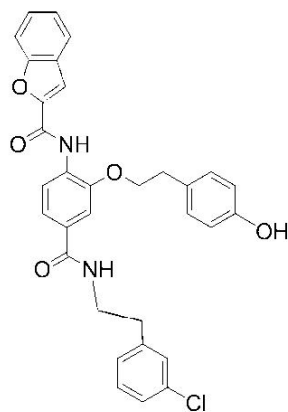
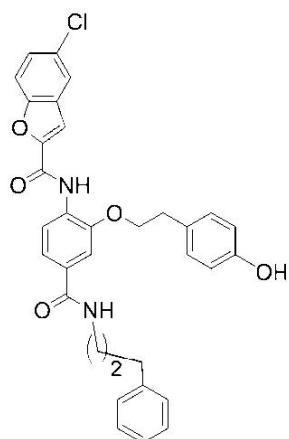
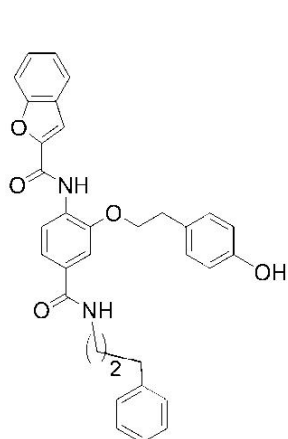
40

50

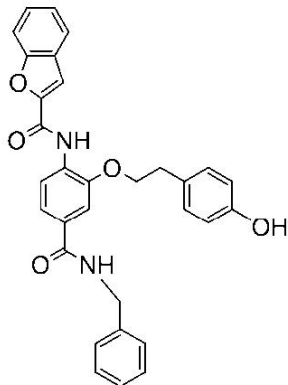
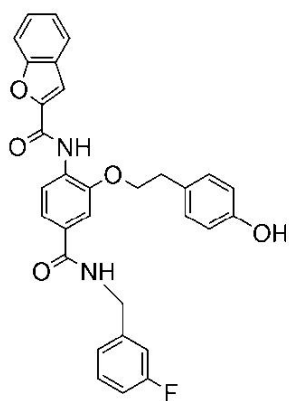
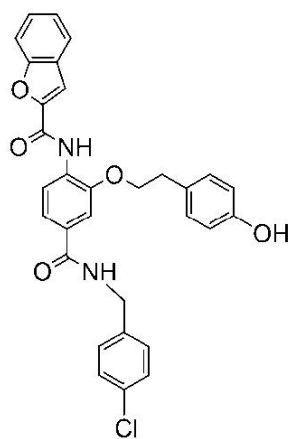
の医薬的に許容され得る塩。

【請求項 10】

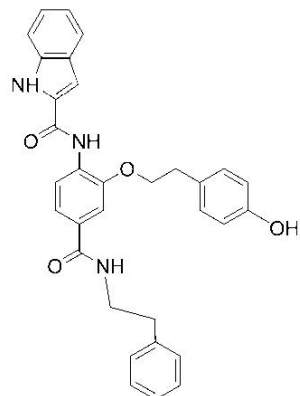
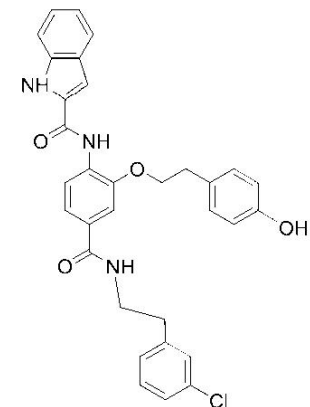
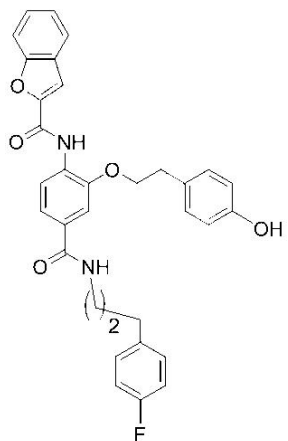
構造が、下記構造式に対応する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



10

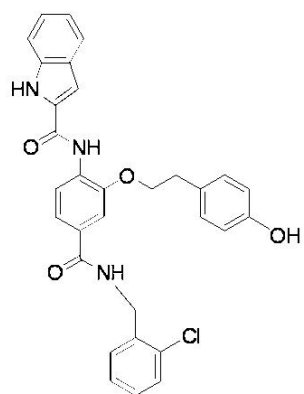
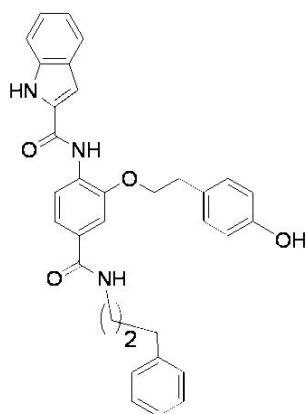


20

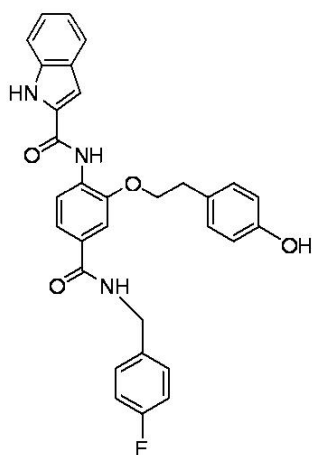


30

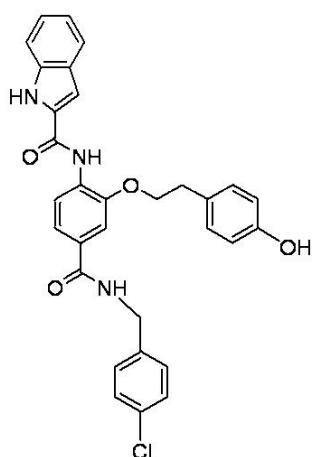
40



10



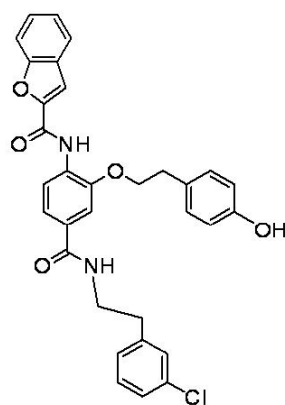
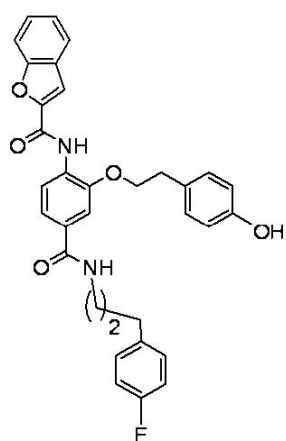
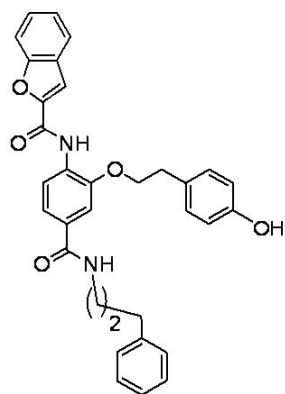
および



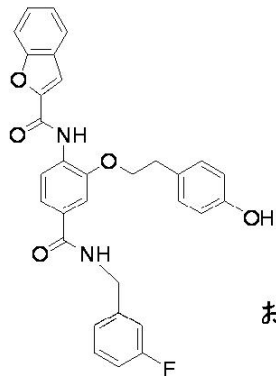
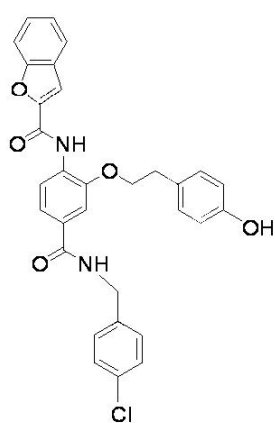
20

【請求項 1 1】

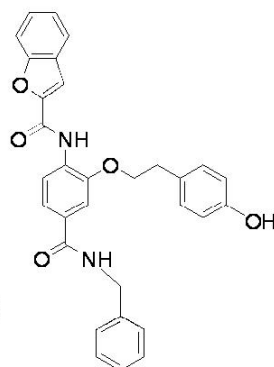
構造が、下記構造式に対応する化合物またはその医薬的に許容され得る塩。



30



および



40

50

【請求項 1 2】

生理的に許容され得る担体に溶解または分散したアジュバント有効量の請求項 1 に記載の化合物又はその医薬的に許容され得る塩を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2014年8月06日に本出願の仮出願の出願番号第62/033918号の優先権を主張し、その開示内容は援用されている。

【0002】

10

政府支援

本発明は、アメリカ国立衛生研究所/アメリカ国立アレルギー・感染症研究所からの研究費AI082657に基づく政府支援により行われた。政府は、本発明の一定の権利を有する。

【0003】

本発明は、低分子アジュバント化合物、特にマクロファージ製剤においてTNF- α の分泌を誘発し、このことによりTLRファミリーの分子の1種以上が明らかに介入することなく免疫刺激を与える明確に定義された化合物の一群を企図する。

【背景技術】

【0004】

自然免疫系は、感染に対する防御の最前線であり、主にマクロファージや樹状細胞のような食細胞の免疫細胞によって仲介されると考えられている。これらの細胞は、微生物の生存にとって重要であり、それ故、微生物が変化するのが困難である、病原体関連分子パターンとして知られる微生物成分を認識する限られた数の生殖細胞系にコードされたパターン認識受容体(PRR)によって微生物成分を認識する。

20

細胞表面に位置するToll様受容体(TLR)および細胞質受容体が含まれるPRRのいくつかの種類は、異なった微生物成分を認識するとともに免疫細胞を直接活性化し、種々のオーバーラッピング免疫応答を開始する種々の炎症性サイトカインの発現を急速に誘導する細胞内シグナル伝達カスケードの引き金となる。ショウジョウバエからヒトおよびマウスまでの範囲にある動物において少なくとも13の異なるTLRが同定されている[Beutler, Blood, 113:1399-1407 (2009)]。最もよく知られているPRRの1つはTLR4であり、これは主要なグラム陰性菌表面成分リポ多糖(LPS)を認識する[Akira et al., Cell 124:783-801 (2006)]。また、Beutler, Blood, 113:1399-1407 (2009)、およびMoresco et al., Curr. Biol. 21(13):R488-93, (2011)およびTLRの発見およびTLRの機能の決定においてなされた研究の歴史的観点に対するその中の引用を参照のこと。

30

TLRのほとんどは機能性多量体である。いくつかはヘテロマーである。いくつかはホモマーのようであり、場合によっては、非TLRサブユニットはシグナル伝達複合体の一部である。例えば、TLR4は、TLR4細胞外ドメインとしっかりと結合する低分子量分泌タンパク質、MD-2との複合体として以外、直接LPSを検出しないようである。結晶解析は、LPSとMD-2:TLR4複合体の間の相互作用が含まれる特定のTLRリガンドとToll様受容体の間の相互作用の性質を示した。Beutler, Blood 113:1399-1407 (2009)。

40

【0005】

単球、マクロファージ、および樹状細胞におけるTLR4シグナル伝達に関する研究により、LPSによるMD-2:TLR4複合体(以後「TLR4」、表現が容易なため)の関与がいくつかの細胞質転写因子及び核転写因子を必要とするシグナル伝達カスケードの引き金となることが分かった。TLR4活性化によって、最初に、TLR4をセリン/トレオニンキナーゼに結合する一組のアダプターファミリーメンバーが関与する。これらのキナーゼは、種々の基質のリン酸化およびユビキチン結合を仲介し、最終的に転写因子NF- κ Bの活性化を引き起こし、これによりいくつかの免疫調節サイトカインの発現が調節される[Kawai et al., Cell Death Differ 13:816-825 (2006)]。

フロイントアジュバント(鉱物または植物油中のマイコバクテリア)、水酸化アルミニウ

50

ム(「ミョウバン」)、およびLPS(リポ多糖)が、同時投与されたタンパク質に対する抗体反応を増強させるために使用されてきた。米国においては、ミョウバンだけがヒトワクチンに使用するために認可されている。

これらのアジュバントのうち、LPSおよびその誘導脂質Aだけが明確に定義された標的-TLR4を有するが、生体内で不安定性であるようにこれらのTLR4リガンドの毒性が著しく且つこれらのTLR4リガンドは抗原に容易に結合されない。

「非天然」合成アジュバント発見のための強力なパラダイムを提供する研究において、我々は、(1) α -ヘリックス擬態ライブラリをスクリーニングすることから出現し、(2) 明確に定義された機序(TLR4アゴニスト)によって作用し、(3) 製造及び構造的に操作するのが容易であり、(4) 非毒性であり、且つ(5) 同じ受容体を共有する場合であってもLPSから改良された質的に異なる応答を誘発する、新規な種類の強い低分子アジュバントを同定した。このようなアジュバントは、抗体ベースの防御免疫化に影響されやすい任意の微生物に対して同時投与のために又は共有結合で固定化したワクチン接種のために使用され得る。

【発明の概要】

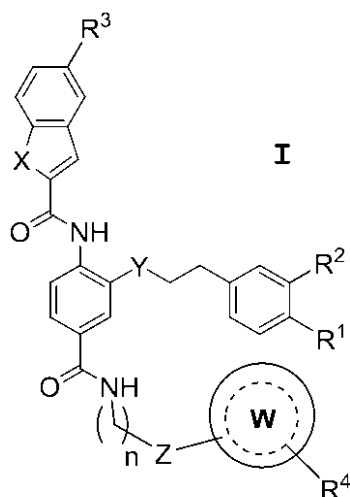
【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、多くの同様の細胞シグナル伝達経路の活性化を示しつつLPSの毒性を示さないTLR4非依存性免疫アジュバント化合物を企図する。企図された化合物またはその医薬的に許容され得る塩は、構造が下記式Iに対応する。

【0007】

【化1】



【0008】

[式中:]

Xは、O、S、NR⁵またはCH₂であり、ここで、R⁵は、ヒドリド(H)またはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

Yは、O、CH₂であるかまたは存在せず；

Zは、O、S、NR⁶またはCH₂であり、ここで、R⁶は、ヒドリド(H)またはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

nは、0、1または2の数字であるが、ZがCH₂である場合、nはゼロのみであり；

R¹は、HまたはOHであり、R²は、HまたはOHであるか、またはR¹は、OHであり、R²はOHであるが、R¹およびR²の少なくとも1つはOHであり；

R³は、ヒドリド(H)、ハロゲン(F、ClまたはBr)、アジド(N₃)、C₁-C₄ヒドロカルビル、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシまたはトリフルオロメチル(CF₃)であり；

R⁴は、ヒドリド、ハロゲン、アジド、C₁-C₄ヒドロカルビル、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシまたはトリフルオロメチルであり；

Wは、単環または二環を有する環構造、好ましくは芳香環構造であり、環構造には5～12個の原子が含まれる。その環構造Wは、任意に、a)独立して、酸素、窒素または硫黄である1、2、3または4個のヘテロ原子、b)1個以上の環原子に結合されるヒドリド(H)、ヒドロキシル(OH)、 C_1 - C_4 ヒドロカルビル、 C_1 - C_4 ヒドロカルビルオキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される1つ以上の置換基を含む1～3つの置換基(ひとまとめにして R^4 と呼ばれる)を有する。点線(----)は、任意に存在する1つ以上のエチレン(-C=C-)結合を表す。]

【0009】

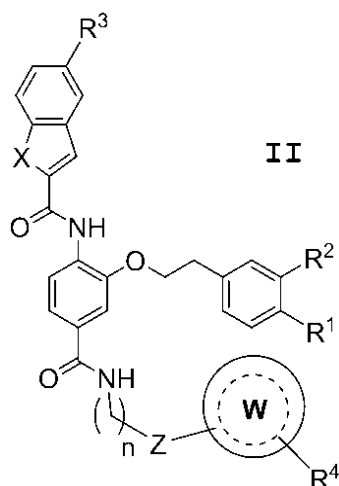
式Iの化合物に関して別の選択において、a)Xは、0または NR^5 であり；b)Yは、0である

。

1つの好ましい式Iの化合物は、下記式IIの化合物である。

【0010】

【化2】



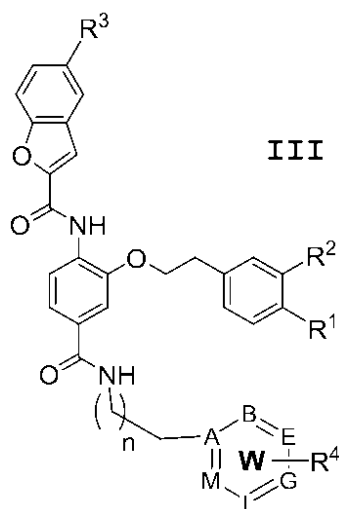
【0011】

式IIにおいて、W、Z、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 は式Iに定義された通りであり、Xは、0または NR^5 である。好ましくは式IIの化合物において、環構造Wは単一の6員芳香環構造(アリール基またはヘテロアリール基)であり、Xは0であり、Zは CH_2 である。

したがって、式IIの好ましい化合物は、構造が下記式IIIに対応する。

【0012】

【化3】



【0013】

(式中、n、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、式Iで定義した通りある。ここで、Wは、環原子：A、B、E、G、LおよびMは、炭素(C)原子または窒素(N)原子である6員芳香環構造であり、A、B

10

20

30

40

50

、E、G、LおよびMの2つ以下は窒素である)

【0014】

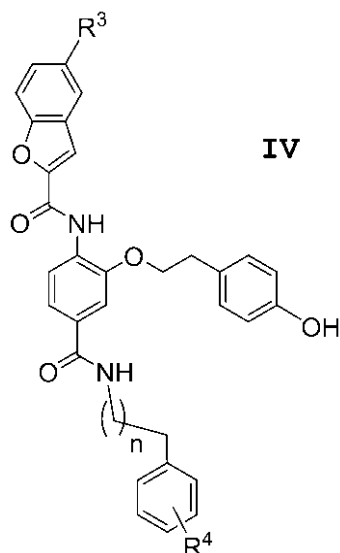
好ましくは、6員芳香環構造Wはフェニル環であり、 R^4 はメタ置換またはパラ置換ハロゲン、アジド基、 C_1 - C_4 ヒドロカルビル基、 C_1 - C_4 ヒドロカルビルオキシ基またはトリフルオロメチル基である単一の置換基である。他の選択において、 R^2 はヒドリドであり、 R^1 はヒドロキシルである。

したがって、式IIIの好ましい化合物は、構造が下記式IV(式中、 n 、 R^3 、および R^4 は上で定義した通りである)に対応する。

【0015】

【化4】

10



20

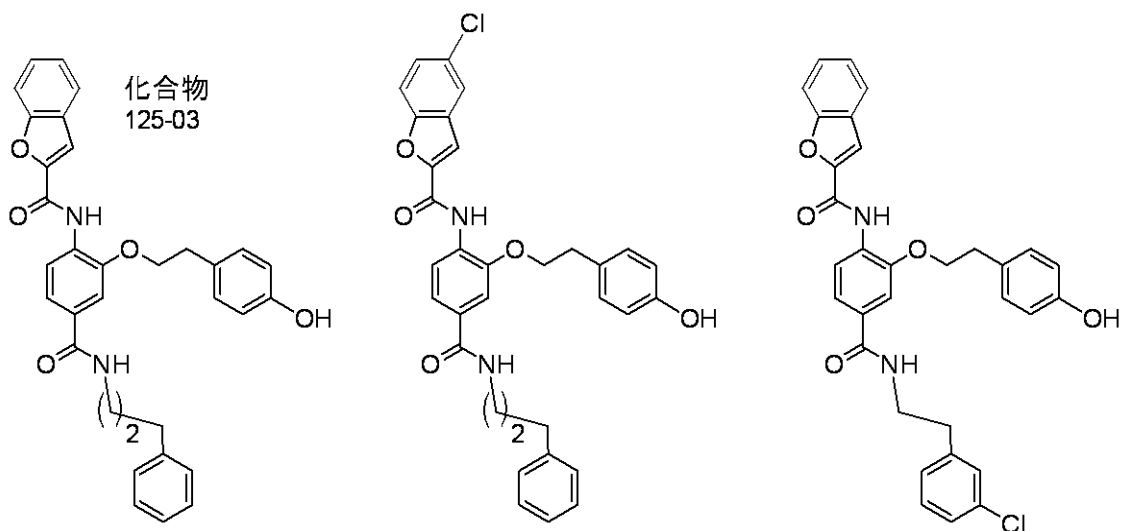
【0016】

式IIおよび式IVの特に好ましい化合物を下記に示す。これらの化合物の生体外有効性を例示するデータは、追加の企図された化合物のためのデータとともに以下に示す。

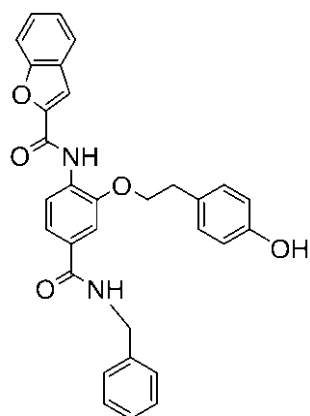
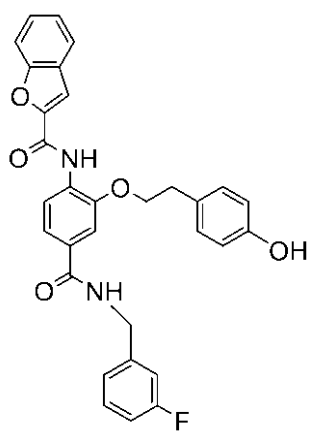
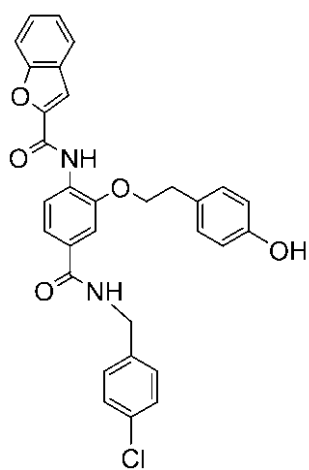
【0017】

【化5】

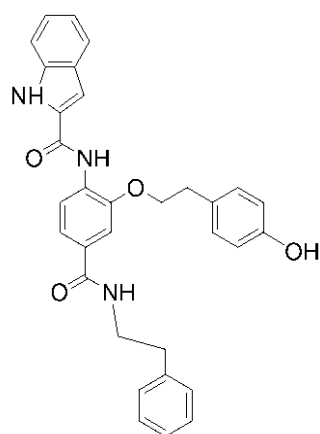
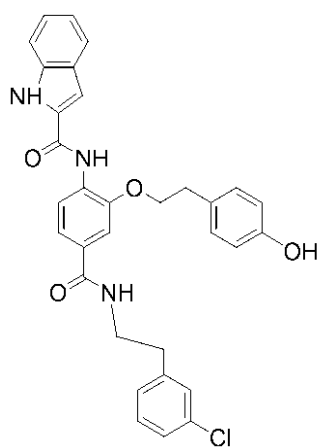
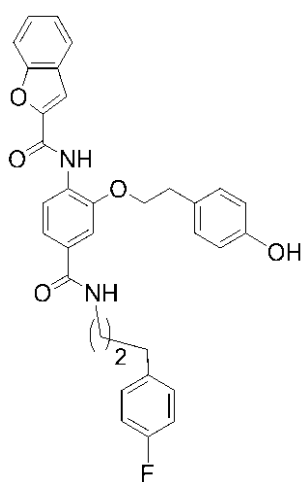
30



40



10



20

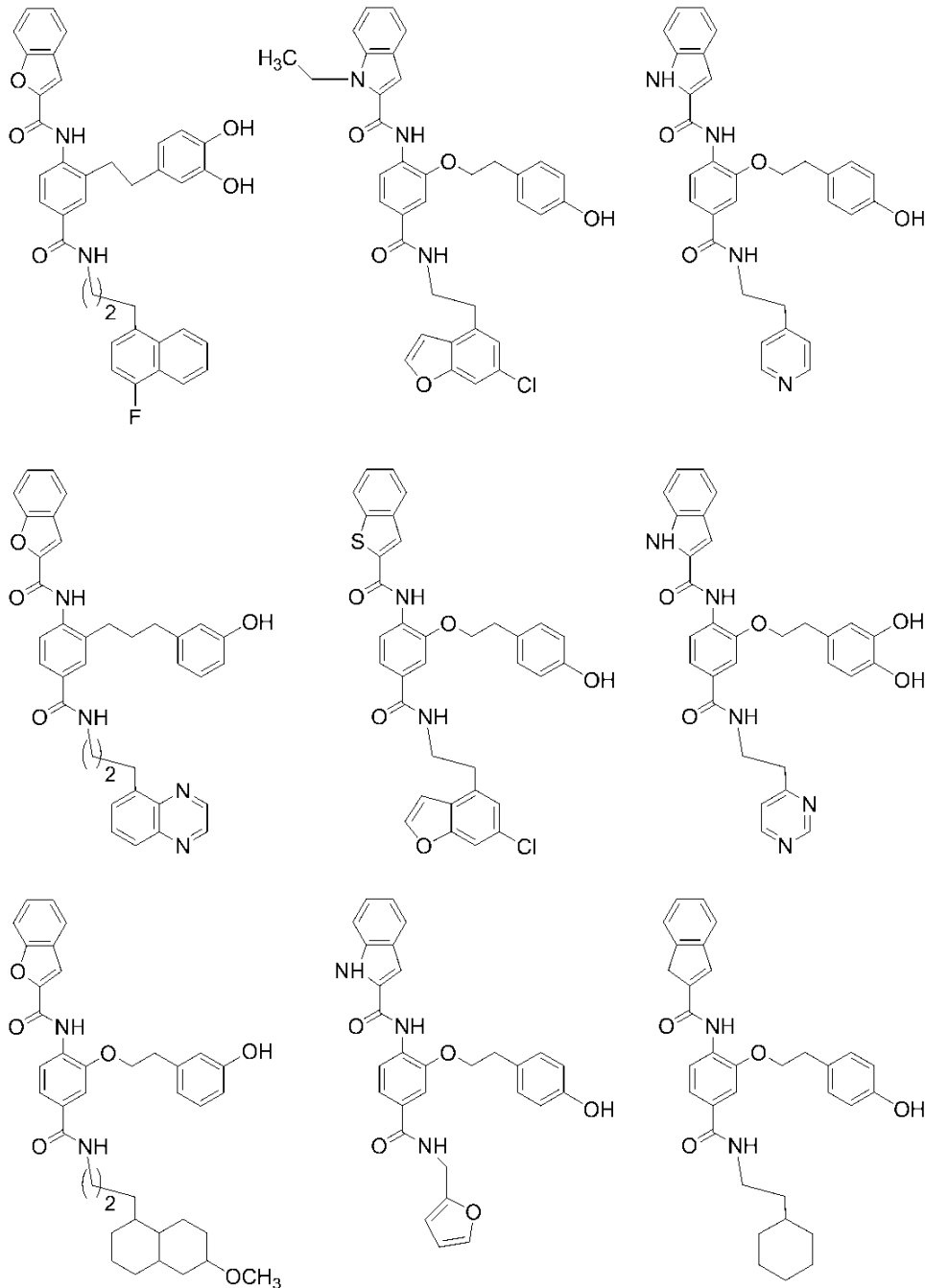
【 0 0 1 8 】

式 I の更なる説明的化合物を下記に例示する。

【 0 0 1 9 】

30

【化 6】



10

20

30

【 0 0 2 0 】

生理的に許容され得る担体に溶解または分散したアジュバント有効量の式 I の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を含有する医薬組成物もまた企図される。

改良されたワクチン接種方法もまた企図される。ここで、ワクチン接種を必要としている哺乳類細胞を免疫有効量の免疫原およびアジュバント有効量のアジュバントを含む免疫化組成物と接触させる。本方法における改良は、アジュバントとして式 I の化合物または医薬的に許容され得る化合物の塩の使用を含んでいる。

40

【図面の簡単な説明】

【 0 0 2 1 】

【図 1】TLRおよび下流のシグナル伝達タンパク質をコードしている遺伝子の使用不能生殖細胞突然変異またはロックアウトを含有するマウスからマクロファージにおける標準化したTNF- α 産生の分析を示す棒グラフであり、化合物125-03によって刺激されたものが、TLR4/MD-2が含まれるTLRに非依存性であることを示している。

【図 2】化合物125-03およびLPSの活性を比較するグラフであり、化合物125-03がヒト細

50

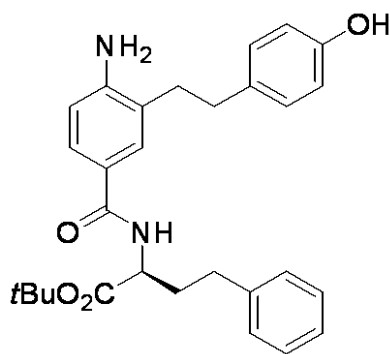
胞における用量依存性活性を示し、分化したヒトTHP-1細胞からTNF- α の放出を刺激することを示している。

【図3】化合物125-03のアジュバント効果に対するELISA結果を示すグラフである。図3において、アジュバントをオボアルブミン(OVA、100 μ g)と混合し、指示された投与量でC57BL/6Jマウスに筋肉内注射した。7日目に追加免疫して2回の免疫を与えた。免疫化後35日目にOVA特異的なIgGの血清レベルが測定(ELISA)され、化合物125-03が強い用量依存性アジュバント活性であることを示している。

【図4】オボアルブミン(OVA、100 μ g)を有するアジュバントを用いてC57BL/6Jマウスに筋肉内注射した免疫化後14日目の抗オボアルブミン力価を示す一連のグラフである。アジュバントは、化合物125-03、ネオセプチン-3(下記)、LPS、MPLA(サルモネラ・ミネソタ(*Salmonella minnesota*)R595からのモノホスホリル脂質A)、およびミョウバンを示される量で使用した。n = 3。

【0022】

【化7】



ネオセプチン-3

【0023】

本発明は、いくつかの利点や長所を有する。1つの利点は、明確に定義されていないフロイントアジュバントまたはミョウバン(水酸化アルミニウム)および毒性LPSを置き換える分子的に明確に定義されかつ容易に構造的に操作されるアジュバントの発見が大きな進歩であることである。

長所は、開発されたアジュバントが感染による早死にの予防に有効であることができることである。開示される低分子は、天然リガンド(LPSまたは脂質A)より、製造および構造的に操作するのが容易である有望なアジュバント候補であり、それらは毒性が低く、TLR4のようなTLR受容体を1種以上使うLPSまたは脂質Aと異なる仲介受容体によって作用させつつ、LPSまたは脂質Aより改善された質的に異なる応答を誘発する。

なお更なる利点および効果は、以下の開示内容から当業者に明らかになるであろう。

【0024】

定義

本発明および添付の特許請求の範囲に関して、下記の用語は下記の意味を有する：

本明細書に使用される「1つの」という冠詞は、1つまたは1つを超える(すなわち、少なくとも1つ)の冠詞の文法上の対象物を意味する。一例として、「要素」は、1つの要素または1つを超える要素を意味する。

「抗原」という語句は、歴史的には、抗体によって結合される物質を示し、更に抗体の生産を誘導する物質を示すために用いられてきた。現在の使用法は抗原の意味を抗体によって結合される物質に限定し、一方、抗体産生を誘導する物質には「免疫原」という語句が使用される。その現在の使用法は、本明細書において適用される。

「オルト」、「メタ」および「パラ」という語句は、それぞれ「1-2」、「1-3」および「1-4」に置換されているベンゼノイド化合物を記載するためにそれらの通常の方法で使用される。それらの同じ語句もまた、脂肪族化合物でのその同じ置換パターンを記載するために便利なものとして本明細書に使用される。

「ヒドロカルビル」という語句は、炭素と水素だけを含有する直鎖および分枝鎖脂肪族基が含まれる非芳香族基並びに脂環基の簡略な用語として本明細書に使用される。従って、アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基が企図され、一方、厳密に言ってヒドロカルビル基でもある、フェニル基やナフチル基のような芳香族炭化水素は以下に記載されるように本明細書においてアリール基を意味する。

個々の脂肪族ヒドロカルビル置換基を意味する場合に、その基、すなわち、 C_1 - C_4 アルキル、メチル又はtert-ブチルが挙げられる。例示的なヒドロカルビル基は、1～4個の炭素原子、好ましくは1又は2個の炭素原子の鎖を含有する。

【0025】

特に好ましいヒドロカルビル基は、アルキル基である。結果として、全般的な、しかしより好ましい置換基は、「ヒドロカルビル」という記述子を本明細書に列挙される置換基のいずれにも「アルキル」に置き換えることによって、汎用のより好ましい置換基を挙げることができる。

アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル及びシクロプロピルが挙げられる。適切なアルケニル基の例としては、エテニル(ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル及び3-ブテニルが挙げられる。アルキニル基の例としては、エチニル、2-プロピニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、及び1-メチル-2-プロピニルが挙げられる。

当業者が解釈するように、 C_1 アルケニル基のような存在することができない置換基は「ヒドロカルビル」という語句によって包含されることを意図しないが、2個以上の炭素原子を有するそのような置換基は意図される。

得られた名称の1つ以上の置換基との類似性が可能なため末端の「イル」を取り除き適切な接尾語を加える通常の実施が必ずしも適用されないことを除いて「ヒドロカルビル」という語句を用いる場合には通常化学接尾語命名法が適用される。従って、ヒドロカルビルエーテルは、化学命名法の通常原則に従う場合、おそらくより適切であり得る「ヒドロカルボキシ」基よりもむしろ「ヒドロカルビルオキシ」基と呼ばれる。説明的ヒドロカルビルオキシ基としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、及びtert-ブトキシ基が含まれる。

【0026】

本明細書に使用される「環構造」という用語は、イミダゾリル基またはフェニル基のような単環を含有することができる環式置換基、またはナフチル基、プリニル基、またはデカリニル基に存在する2つの縮合環、又はビフェニル基に存在する2つの結合環を意味する。

「シクロヒドロカルビル」または「炭素環式」という用語は、単独あるいは組み合わせて、5～約12個の炭素原子、好ましくは5～約12個の炭素原子を有する環式ヒドロカルビル基(または環)を意味する。このようなシクロヒドロカルビル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチニル、1-および2-デカリニルなどが挙げられる。

「アリール」という用語は、単独で或いは組み合わせて、芳香環系を意味する。このような環系としては、フェニル環系、ナフチル環系及びビフェニル環系が挙げられる。

ヘテロシクリル(ヘテロシクロ)は、飽和または部分的に不飽和の環において独立して窒素原子、酸素原子または硫黄原子である1～4個のヘテロ原子(非炭素)を環に有する5員または6員の単環または5,5員、5,6員又は6,6員の縮合又は結合環系である。このようなヘテロシクリル基の例は、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基、オキサチアゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、ピラゾリル基、1,2,4-オキサジアジニル基およびアゼピニル基およびビペリジニル基である。

【0027】

「ヘテロアリール」基は、炭素以外の環に 1、又は 2、又は 3 又は 4 個の原子を有することが好ましい芳香族複素環である。このヘテロ原子は、独立して、窒素、硫黄又は酸素であることができる。ヘテロアリール基は、5 員又は 6 員の単環又は 2 つの 6 員環又は 5 員環と 6 員環、又はジピリジニル基のような 5,5 員、5,6 員又は 6,6 員結合環を含有することができる。例示的な追加のヘテロアリール基としては、6 員環置換基、例えばピリジル、ピラジル、ピリミジニル、ピリダジニル；5 員環置換基、例えば 1,3,5-、1,2,4-又は 1,2,3-トリアジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、又は 1,3,4-オキサジアゾリル基及びイソチアゾリル基；6/5 員縮合環置換基、例えばベンゾチオフラニル基、イソベンゾチオフラニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、プリニル基、アントラニル基；及び 6/6 員縮合環、例えば 1,2-、1,4-、2,3-及び 2,1-ベンゾピロニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、1,4-ベンゾキサジニル基が挙げられる。

上記の 4 つの環系の各々は、環系 W によって包含されている。「芳香環系」という語句は、アリール環系とヘテロアリール環系とを含めることを意味する。その環系の各々は、フッ素、塩素、炭素、窒素、酸素および硫黄、およびこれらの混合物からなる群から選択される合計 8 個までの原子を有する 1 つ以上の置換基をもっていてよい。水素は、1 つ以上の置換基中に存在する合計数の原子に計数されない。

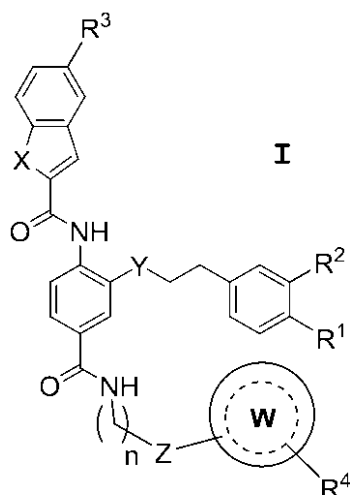
【0028】

発明の詳細な説明

本発明は、式 I の化合物またはその医薬的に許容され得る塩、アジュバント効果量の該化合物またはその塩を含有する医薬組成物、および化合物またはその医薬的に許容され得る塩を使用する方法を企図する。より詳しくは、企図された化合物は、構造が下記式 I に対応する。

【0029】

【化 8】



【0030】

[式中:]

Xは、O、S、NR⁵またはCH₂であり、ここで、R⁵は、ヒドリド(H)またはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

Yは、O、CH₂であるかまたは存在せず；

Zは、O、S、NR⁶またはCH₂であり、ここで、R⁶は、ヒドリド(H)またはC₁-C₄ヒドロカルビルであり；

nは、0、1または2の数字であるが、ZがCH₂である場合、nはゼロのみであり；

R¹は、HまたはOHであり、R²は、HまたはOHであるか、またはR¹は、OHであり、R²はOHであるが、R¹およびR²の少なくとも 1 つはOHであり；

R^3 は、ヒドリド(H)、ハロゲン(F、ClまたはBr)、アジド(N_3)、 C_1 - C_4 ヒドロカルビル、 C_1 - C_4 ヒドロカルビルオキシまたはトリフルオロメチル(CF_3)であり；

R^4 は、ヒドリド、ハロゲン、アジド、 C_1 - C_4 ヒドロカルビル、 C_1 - C_4 ヒドロカルビルオキシまたはトリフルオロメチルであり；

Wは、単環または二環を有する環構造、好ましくは芳香環構造であり、環構造には5～12個の原子、好ましくは5～10個の原子、より好ましくは環に5または6個の原子が含まれる。任意に、その環構造Wは、a)独立して酸素、窒素または硫黄である1、2、3または4個のヘテロ原子、b)1個以上の環原子に結合したヒドリド(H)、ヒドロキシル(OH)、 C_1 - C_4 ヒドロカルビル、 C_1 - C_4 ヒドロカルビルオキシ、ハロゲン、およびトリフルオロメチルからなる群から選択される1つ以上の置換基が含まれる1～3つの置換基(ひとまとめにして R^4 と呼ばれる)を含有する。好ましい置換基には、アジド基、フルオロ基、クロロ基、メチル基、メトキシ基およびトリフルオロメチル基が含まれる。点線(---)は、1つ以上の任意に存在するエチレン($-C=C-$)結合を表す。 R^4 が2つまたは3つの置換基である場合、それらの置換基は、存在するように、それぞれ、個々に R^{4a} 、 R^{4b} 、および R^{4c} と呼ばれる]。

【0031】

環系Wは、シクロヒドロカルビルまたはヘテロシクロであるものと比較して、好ましくは芳香族または複素環式芳香族(アリールまたはヘテロアリール)であるので、選択できる二重結合が存在する。また、4個のヘテロ原子までが存在すること及びそれらのヘテロ原子が各々窒素であることも好ましい。環系Wに1又は2個の窒素原子があることがより好ましい。

広く見れば、説明的W環系としては、シクロペンテニル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチニル基、シクロオクチル基、1-デカリニル基、2-デカリニル基、フェニル基、ナフチル基、ピフェニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チアモルホリニル基、オキサチアゾリル基、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、ピラゾリル基、1,2,4-オキサジアジニル基、アゼピニル基、ビピリジニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1,3,5-、1,2,4-または1,2,3-トリアジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、または1,3,4-オキサジアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチオフラニル基、イソベンゾチオフラニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、プリニル基、アントラニロイル基、1,2-ベンゾピロニル基、1,4-ベンゾピロニル基、2,3-ベンゾピロニル基、2,1-ベンゾピロニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、シンノリニル基、キナゾリニル基、および1,4-ベンゾキサジニル基が挙げられる。

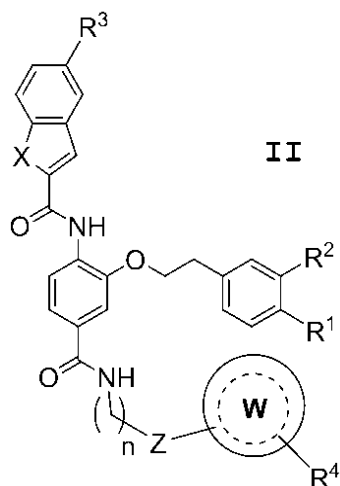
6員または5員芳香族単環は、好ましいW環系である。そのような好ましい環系は、フェニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、イミダジニル基、フラニル基、チオフェニル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-、または1,3,4-オキサジアゾリル基およびイソチアゾリル基によって例示される。フェニル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、イミダジニル基およびフラニル基がより好ましく、現在フェニルが特に好ましい。

式Iの化合物に関して別の選択において、a)Xは、Oまたは NR^5 であり；b)YはOであり、XもYもOであることが最も好ましい。

式Iの1つの好ましい化合物は、下記式IIの化合物である。

【0032】

【化 9】



10

【0033】

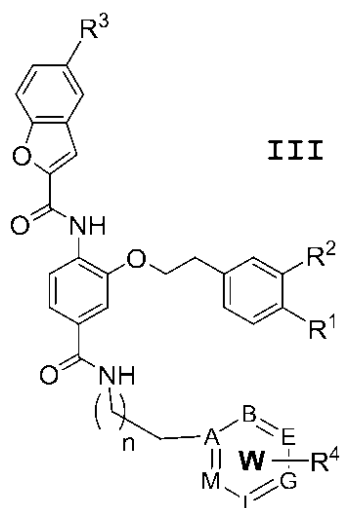
式IIにおいて、W、Z、n、R¹、R²、R³、R⁴およびR⁵は式Iで定義した通りであり、Xは、OまたはNR⁵である。好ましくは式IIの化合物において、環構造Wは、6員芳香単環構造(アリール基またはヘテロアリール基)、例えばフェニル基、ピリジル基、ピリミジニル基またはピラジニル基であり、Xは、Oであり、Zは、CH₂である。

したがって、式の好ましい化合物は、構造が下記式IIIに対応する。

20

【0034】

【化 10】



30

【0035】

(式中、

n、R¹、R²、R³、およびR⁴は、式Iで定義した通りある。Wは、6員芳香環構造であり、その環原子：A、B、E、G、LおよびMは、炭素(C)または窒素(N)原子であり、A、B、E、G、LおよびMの窒素は2個以下である)

40

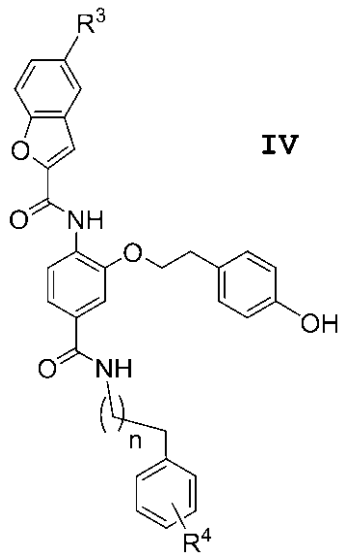
【0036】

好ましくは、6員芳香環構造Wは、フェニル環であり、R⁴は、メタ置換ハロゲン、パラ置換ハロゲン、アジド基、C₁-C₄ヒドロカルビル基、C₁-C₄ヒドロカルビルオキシ基またはトリフルオロメチル基である単一の置換基である。他の選択において、R²はヒドリドであり、R¹はヒドロキシルである。

したがって、式IIIの好ましい化合物は構造が下記式IV(式中、n、R³、およびR⁴は、前で定義した通りある)に対応する。

【0037】

【化 1 1】



10

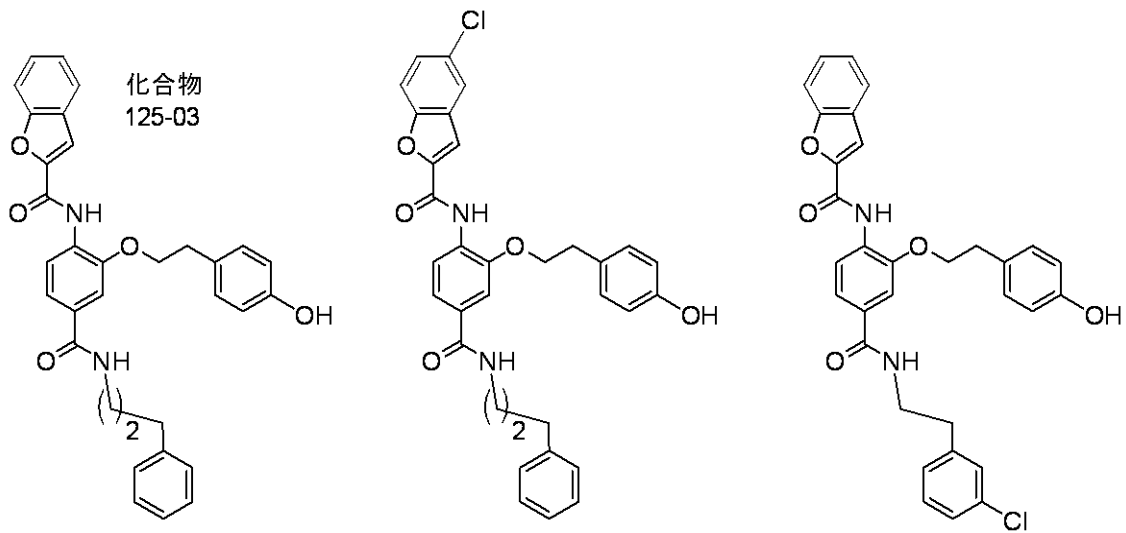
【 0 0 3 8】

特に好ましい式IIおよび式IVの化合物は下記に示され、ここで、 R^3 は、H(ヒドリド)であることが好ましい。これらの化合物の一部の生体外有効性を例示するデータを以下に示す。

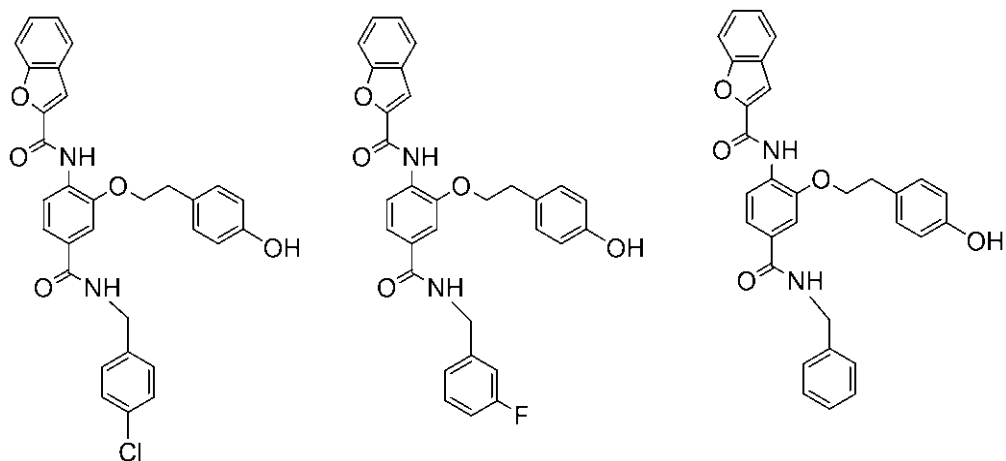
20

【 0 0 3 9】

【化 1 2】

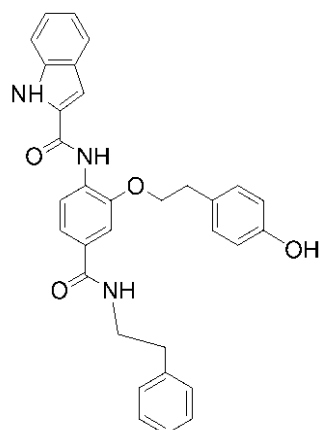
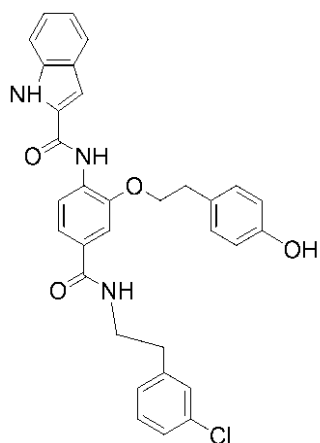
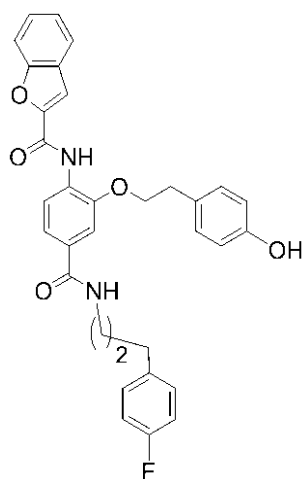


30



40

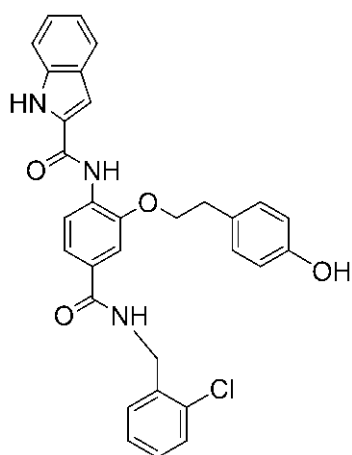
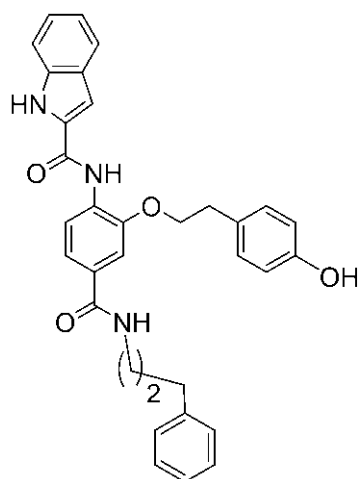
50



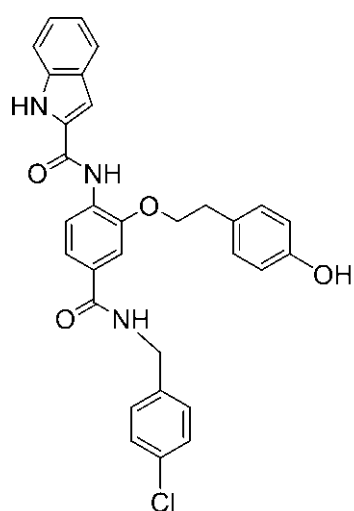
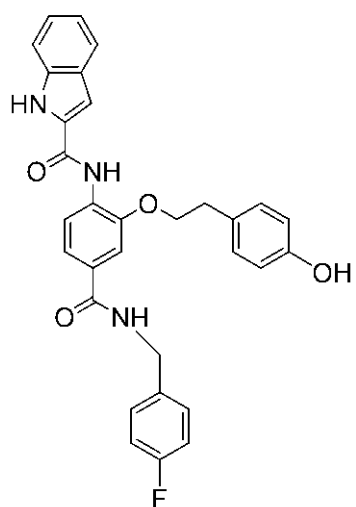
10

【 0 0 4 0 】

【 化 1 3 】



20



30

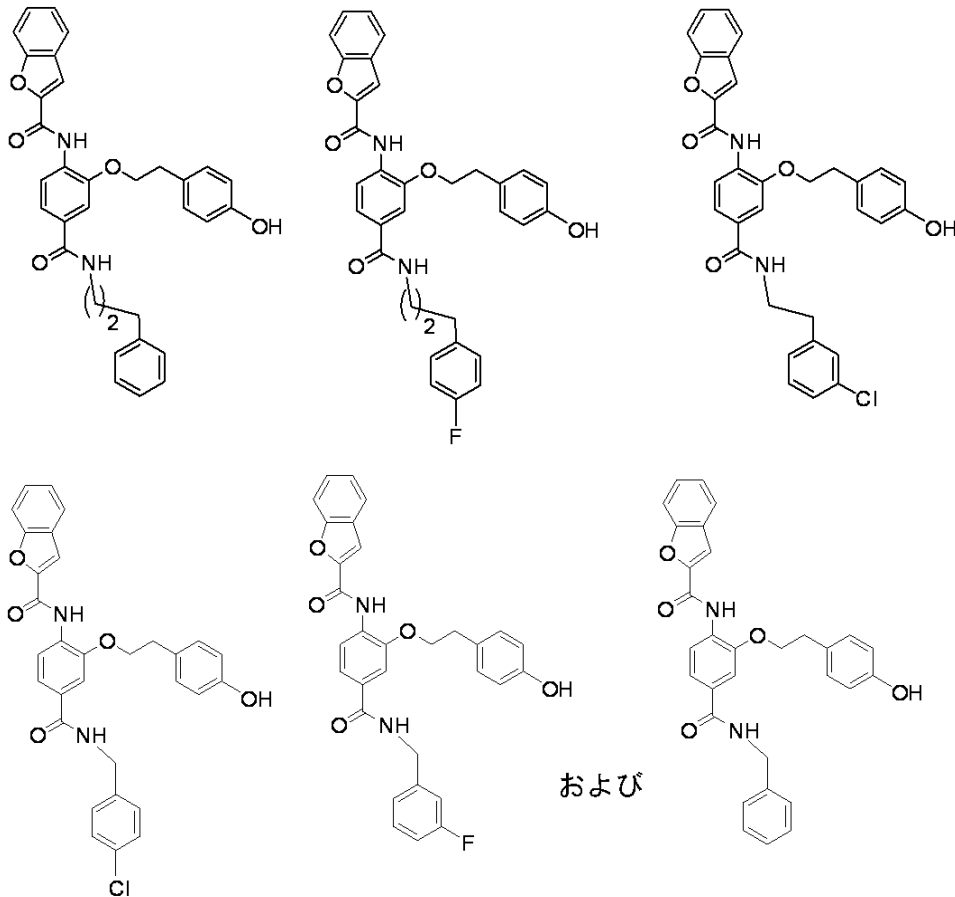
40

【 0 0 4 1 】

特に好ましい上記基の化合物またはその医薬的に許容できる塩は、構造が下記に示される構造式に対応する。

【 0 0 4 2 】

【化 1 4】



10

20

【0043】

医薬組成物および方法

企図された式 I の化合物は、また、薬剤(医薬組成物)の製造に使用することができる。そのように使用する場合、企図された式 I の化合物は、医薬的に許容され得る希釈剤(または担体)に溶解または分散したアジュバント有効量で存在する。

30

このような組成物の一使用は、ワクチン用のアジュバントとしてである。このように、ワクチン接種を必要としている哺乳類に有効な量の免疫原と有効な量のアジュバントを投与する改良されたワクチン接種方法が企図される。ここで、改良は、アジュバントとして式 I の化合物またはその医薬的に許容され得る塩を使用することを含んでいる。

例えば、本明細書の他で例示される実験では、説明的化合物125-03がTLRおよび下流のシグナル伝達タンパク質をコードしている遺伝子の使用不能生殖細胞突然変異またはノックアウトを含有するC57BL/6マウスからのマクロファージにおいてTNF- α 産生を惹起した強い生体内アジュバントであることを示している(図1)。これらの実験は、説明的化合物125-03が、TLR4/MD2が含まれるTLRに非依存性であるようにしてマクロファージからTNF- α 分泌を誘導することを示している。

40

筋肉内(I.M.)経路により免疫原としてオボアルブミンと同時注入される場合に説明的化合物125-03は、また、野生型C57BL/6マウスにおいて持続性IgG免疫応答を誘導した(図3および4)。その免疫応答は、用量依存性であることを示した(図3)。

更に、投与ができる最大用量で、化合物125-03は、アジュバントとして使用した場合にLPS投与の特徴である顕性の毒性を示さなかった。従って、企図された式 I の化合物は、免疫細胞(例えば白血球)による応答の引き金となるように作用し、そのことにより、アジュバントとしてLPSを使用することからの毒性結果を含まずに、LPSの作用を模倣する。

【0044】

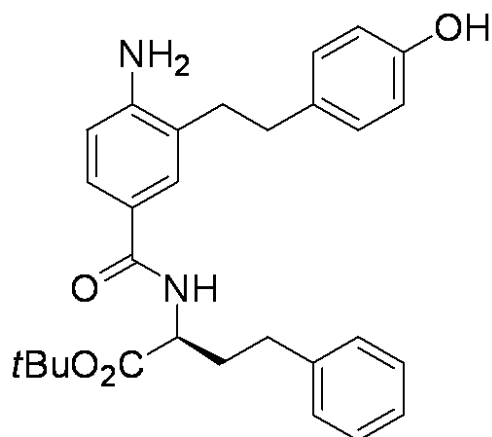
ヒトTHP-1細胞における生体外実験は、それらの細胞に投与される量の化合物125-03に対して用量依存性反応を示した(図2)。ネオセプチン-3、構造式が下記で示されるモデル

50

の低分子アジュバントは、14日目に同様の抗体反応を生じる濃度の約2倍を必要とした。ネオセプチンは、TLR4アゴニストであることが示されており、ヒト細胞においては活性でない。

【0045】

【化15】



ネオセプチン-3

【0046】

企図された組成物は、また、典型的には、生体外分析のように医薬使用を意図しない組成物中に存在することができるものと比較して集団的に医薬的に(または生理的に)許容され得る希釈剤または担体と呼ばれる医薬的に許容され得る塩、緩衝剤および同様の賦形剤を含有する。

本発明の化合物は、それ自体で、または医薬的に許容され得る塩として使用するために供給することができる。例えば、 R^1 または R^2 フェノール性ヒドロキシル基は酸性であることができ、フェノラートイオンは正に荷電したカチオンによって中和することができる。

企図された化合物に有効な例示的な塩としては、以下のもの：硫酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ブチル酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、ジグルコン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニル-プロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピパル酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、メシル酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。フェニレート基の塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム、アンモニウム、および多くの置換アンモニウム塩が挙げられる。

【0047】

読み手には、Berge, J. Pharm. Sci. 1977 68(1):1-19に医薬化合物により医薬的に許容され得る塩を形成する一般に使用される医薬的に許容され得る酸および塩基のリストがが指示されている。

場合によっては、塩は、また、本発明の化合物の単離、精製または分割における補助として使用することもできる。そのような使用において、使用される酸および調製される塩は、医薬的に許容され得る必要はない。

以下のデータから分かるように、企図された化合物は、生体内および生体外分析実験においてミクロモル量で活性である。生体外分析のような分析に使用される場合、企図された化合物は、分析すべき細胞を接触させるために約10 μ M ~ 約100 μ Mの濃度を与えるのに十分な量で組成物中に存在する。

企図された医薬組成物は、生理的に(医薬的に)許容され得る担体に溶解または分散した式Ⅰの化合物またはその医薬的に許容され得る塩の有効量を含有する。いくつかの実施態様において、アジュバント有効な量が使われる。このような組成物を細胞培養物のような生体外哺乳類細胞に投与してその細胞に接触させることができるかまたは必要としている生きた宿主哺乳類のような生体内で細胞に接触させることができる。

ワクチンアジュバントとして使用する場合、式Ⅰの化合物は選択した免疫原と一緒に投与することが好ましい。両方の成分は、単一組成物中に一緒に存在することが好ましい。しかしながら、2つの成分は別個に投与された組成物中に存在することができ、その別個の組成物は約1～約2時間間隔で投与することができる。2つの別個の組成物が投与される場合、できる限り時間内に一緒に終わるように投与することが好ましい。

10

【0048】

式Ⅰの化合物は前述したようにアジュバント有効量で存在するが、免疫原は免疫原およびワクチン接種される宿主動物によって変動することができる免疫原有効量で存在する。これらの量は、当業者によって容易に決定され、1つの免疫原として本明細書に例示されている。

式Ⅰの化合物は、例示として、約10～約250mg/kg、より普通は約25～約125mg/kgの対象動物1キログラム当たりのアジュバントの質量でマウスに生体内投与した。アジュバントの通常の実施において、アジュバントの量が投与される動物ホストの体重または表面積によって必ずしも測定可能でないことが知られている。むしろ、小動物に使用されるアジュバントの量がより大きな動物においても有効であることができる。

20

本明細書に見られる用量依存性は、漸近線に向かって湾曲すると考えられる。当業者は、本明細書において有効であると示された量から開始することによって生体内アジュバント使用に適切な濃度を容易に得ることができる。生体外活性を分析するのに有効な濃度は、典型的には約1～約100μM、より好ましくは約5～約50μMである。

企図された組成物は、典型的には、1ヶ月以内に複数回、例えば毎日または毎週、それを必要としている被検者に生体内投与され、数ヶ月から数年にわたって投与することができる。通例、企図された組成物は、治療過程で複数回投与される。

【0049】

企図された医薬組成物は、経口的に(口から)または非経口的に投与することができ、所望されるように慣用の非毒性の医薬的に許容され得る担体、アジュバント、および賦形剤を含有する製剤が好ましい。本明細書に使用される非経口という用語には、皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射(最も好ましい)、胸骨内注射、または注入技術が含まれる。薬剤の製剤化は、例えば、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania; 1975やLieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980に述べられている。

30

企図された医薬組成物は、非経口投与に適応していることが好ましい。従って、医薬組成物は、好ましくは、投与される場合液体形態であり、最も好ましくは、液体は水性液体であるが、後述される他の液体も企図され、現在最も好ましい組成物は注射用製剤である。

従って、注射用製剤、例えば、滅菌注射用水溶液または油性溶液または懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤を使用した既知の技術に従って製剤化することができる。滅菌注射用製剤は、また、非経口的に許容され得る非毒性希釈剤あるいは溶媒中の滅菌注射用の溶液または懸濁液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液としてであることができる。許容され得る賦形剤および溶媒の中では、水、リンゲル液、および生理食塩水、リン酸緩衝食塩水を使うことができる。

40

【0050】

他の液体医薬組成物としては、例えば、非経口投与に適している溶液が挙げられる。非経口投与に適している液体組成物の例は、水、エタノール、またはプロピレングリコールを含む溶媒中の式Ⅰの化合物の水溶液または式Ⅰの化合物の滅菌溶液である。いくつかの態様において、企図された式Ⅰの化合物は、使用前に注射用塩化ナトリウムのような適切

50

な液体媒体に溶解される乾燥粉末として供給される。

更に、溶媒または懸濁媒体として滅菌不揮発油も慣用的に使われる。このために合成モノ-もしくはジ-グリセリドを含める任意の穏やかな不揮発性油を使うことができる。更に、オレイン酸のような脂肪酸は注射用組成物の調製に使用が見られる。ジメチルアセトアミド、イオン界面活性剤および非イオン界面活性剤が含まれる界面活性剤、ポリエチレングリコールを使用することができる。上述したもののような溶媒と湿潤剤の混合物も有用である。

滅菌溶液は、活性成分を望ましい溶媒系に溶解し、次に得られた溶液を滅菌するメンブランフィルターに通過させて、溶解させることにより、あるいは滅菌化合物を予め滅菌した溶媒に滅菌条件下で溶解することにより、調製することができる。

10

【0051】

経口投与用の固体剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤を含めることができる。固体剤形における企図された式Iの化合物の量は、前述したように、血清または血漿中に約10mM～約100mM、好ましくは約1nM～約50nMの濃度を与えるのに十分な量である。固体剤形もまた、1週間の間に複数回投与することができる。

このような固体剤形において、本発明の化合物は、ふつう、指示された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口的に投与される場合には、化合物はラクトース、スクロース、デンプン末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸や硫酸のナトリウム塩やカルシウム塩、ゼラチン、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合し、次に便利な投与のために打錠または封入することができる。このようなカプセル剤または錠剤は、活性化化合物をヒドロキシプロピルメチルセルロースに分散したもので供給することができるように徐放性製剤を含有することができる。カプセル、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤、例えばクエン酸ナトリウム、炭酸または重炭酸マグネシウムまたはカルシウムも含むことができる。錠剤及び丸剤は、更に、腸溶コーティング剤と調製することもできる。

20

【0052】

治療を必要としているおよび式Iの化合物を含有する医薬組成物が投与される哺乳類(被検者または宿主)は、霊長類、例えばヒト、類人猿、例えばチンパンジーまたはゴリラ、サル、例えばカニクイザルまたはマカク、実験動物、例えばラット、マウスまたはウサギ、コンパニオンアニマル、例えばイヌ、ネコ、ウマ、または食用動物、例えば乳牛または食用牛、ヒツジ、子ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラマなどであることができる。

30

生体外分析が企図される場合、細胞、組織のような分析される試料を使用することができる。これらの生体外組成物は、典型的には、周知のように、行われる分析によっては、pH 4.0～8.5、好ましくはpH約7.2～7.4のような望ましいpH値に緩衝される水、塩化ナトリウム、塩化カリウム、1つ以上の緩衝塩、例えば酢酸塩やリン酸塩、Hepesなど、金属イオンキレート剤、例えばEDTAを含有する。

医薬組成物は単位剤形であることが好ましい。このような形において、組成物は、適切な量の活性化化合物を含有する単位投与量に分割される。単位剤形は包装製剤であることができ、パッケージは分離した量の製剤を、例えば、バイアルまたはアンプルに含有する。

40

他の好ましい実施態様において、企図された式Iの化合物は、ワクチンとして1つ以上の免疫原材料と共にアジュバントとして投与される。オボアルブミンをC57BL/6Jマウスのワクチン接種における免疫原として使用したこのような一組成物を本明細書に例示する。

【0053】

結果

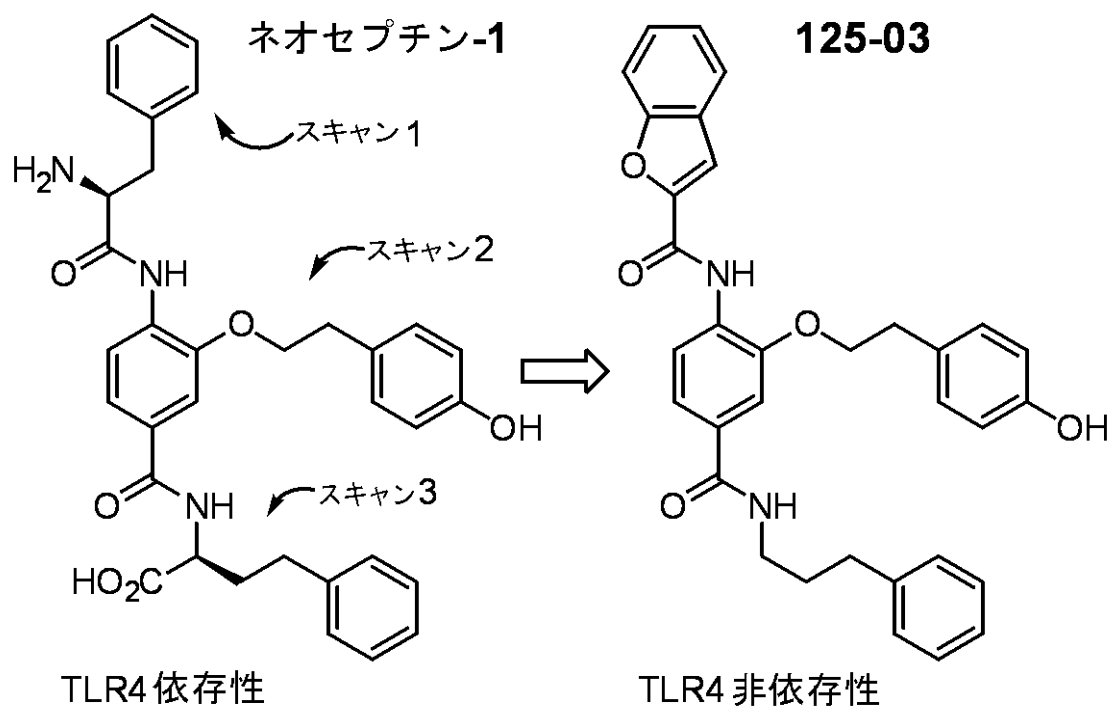
マウスマクロファージにおいて刺激されたTLR4放出を測定する、一次スクリーニングリード、ネオセプチン-1(下記)のTLR4アゴニスト活性を改善する努力において、企図された化合物の例示として本明細書に使用される化合物125-03は、免疫応答を刺激することのできるキー化合物(下記)として明らかになった。化合物125-03は、マウスマクロファージと

50

マクロファージラインに沿って分化型ヒトTHP-1細胞両方においてTNF- の放出を刺激する際に活性であることがわかった。TLR4であるだけでなく、調べた他のすべてのTLRが非依存性であることがわかった(TLR 2、3、4、6、7および9)。[TLR 1、2および6はマウスゲノムから失われ、TLR 11、12および13はヒトゲノムから失われた。Beutler, Blood, 113: 1399-1407 (2009).]

【 0 0 5 4 】

【 化 1 6 】



【 0 0 5 5 】

スクリーニングリードからTLR4非依存性125-03へ

化合物125-03は、マウスマクロファージと分化型ヒトTHP-1細胞の両方からTNF- 放出を刺激し、強いアジュバント活性を示す。化合物125-03は、免疫応答を刺激することのできる他の任意の化合物および最初のスクリーニングリードネオセプチン-1とは別の系列である。そのSARは、分子の異なる領域を独立して探索する約300個の類縁体によって探索された。

これらの実験は、マウスマクロファージまたは分化型ヒトTHP-1細胞において誘導されたTNF- 放出が中心のTyr側鎖のすべての構造要素を必要とし(例えば、リンカー長およびフェノールOH、および更にアリール置換は、活性を減弱または低減する)、それには各々の置換がほとんどの部位で許容される各末端アリール側鎖の存在および空間配置を必要とすることを示した。企図された化合物からの代表的結果を下記表1に示す。

【 0 0 5 6 】

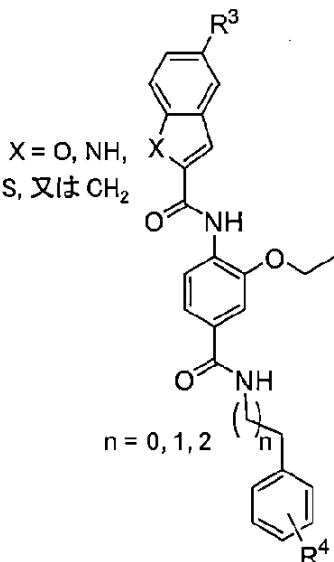
10

20

30

【表 1】

表 1

		THP-1細胞の化合物処理(50 μ M)の際のTNF- α 産生				
		X	R ³	R ⁴	n	TNF- α
 <p>一般構造</p>	125-03	O	H	H	2	2000 pg/mL
		O	Cl	H	2	1057 pg/mL
		O	H	3-Cl	1	2477 pg/mL
		O	H	4-Cl	0	2112 pg/mL
		O	H	3-F	0	1924 pg/mL
		O	H	4-F	2	1679 pg/mL
		O	H	H	0	1679 pg/mL
		NH	H	3-Cl	1	1077 pg/mL
		NH	H	H	1	1185 pg/mL
		NH	H	H	2	594 pg/mL
		NH	H	2-Cl	0	855 pg/mL
		NH	H	4-F	0	913 pg/mL
		NH	H	4-Cl	0	795 pg/mL

【 0 0 5 7 】

TLRまたは下流のシグナル伝達分子をコードしている遺伝子の各々の使用不能生殖細胞突然変異またはロックアウトを含有するマウスからのマクロファージを使用した125-03のような企図された化合物の評価は、TNF- α 放出の誘発がTLR4および補助受容体MD-2、CD14、およびCD36が含まれるすべてのTLRに非依存性であることを明らかにした(図1)。企図された化合物には、IRAK4、Sharpin、およびIKBKGが必要であり、LPSのように、それは下流NF- κ B、p38 MAPK、およびJNKシグナル伝達経路を活性化する。ピオチン-N3によるクリックケミストリープルダウン実験のために機能化された光親和性架橋試薬を調製し、125-03のアンタゴニストとして働くが、LPSでなく、化合物125-03が異なった機序によって作用していることを確認した。

最近の機構に関する実験は、Tab2の変異体(K63ユビキチン鎖受容体)が化合物125-03に対する応答を高めることを示した。また、Cyldのノックダウン、TLRシグナル伝達経路におけるデユビキチナーゼは、化合物125-03に対する応答を高める。更に、生体外分析結果は、化合物125-03がCyld活性を直接阻害することを示唆している。更に、化合物125-03は、また、ネオセプチン-3が含まれるTLRリガンドに対する応答を著しく増大した。これらの結果は、Cyldが化合物125-03および式Iのその他の化合物に対する標的であることを意味するが、十分に確立していない。

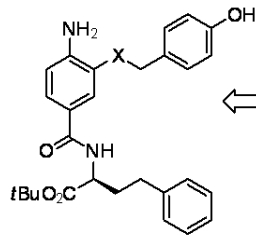
説明的化合物125-03は、TNF- α 放出を刺激する強い、用量依存性の活性を示し(図2)、マウスマクロファージと分化型ヒトTHP-1細胞両方において活性および効果的である。それは、強力な、用量依存性の、かつ有効な生体内アジュバント活性を示し(図3)、使用される濃度でミョウバンより効果的である(図4)。

化合物125-03は、免疫応答を活性化するとともにきわめて選択的SARを示す広範囲な化学修飾に従う化学的に魅力的な低分子である。

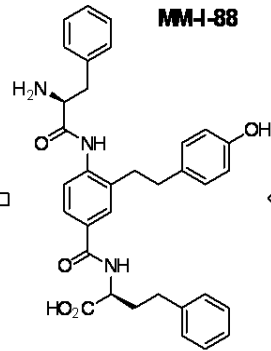
【 0 0 5 8 】

【化 17】

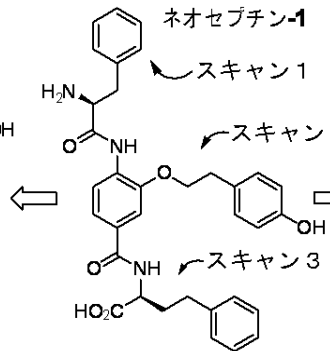
ネオセプチン-3 および 4

 $X = CH_2, OCH_2$ 

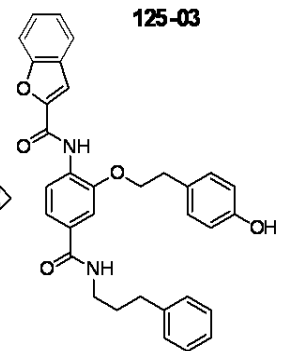
TLR4 依存性



TLR4 依存性



TLR4 依存性



TLR4 非依存性

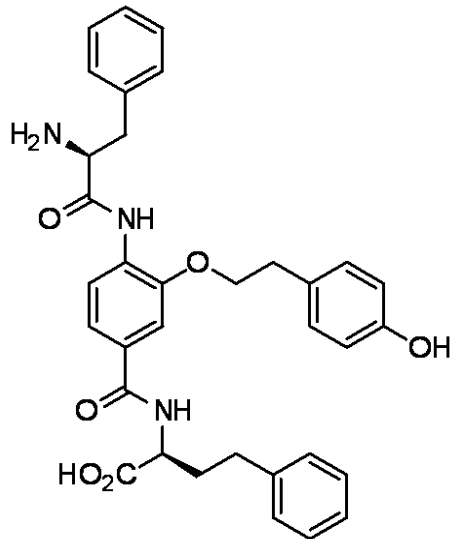
10

【 0 0 5 9 】

一次スクリーニングリード、下記ネオセプチン-1の活性は、構造の2つの末端部分をブロープする約850個の化合物の調製によって最適化された。

【 0 0 6 0 】

【化 18】



20

30

ネオセプチン-1

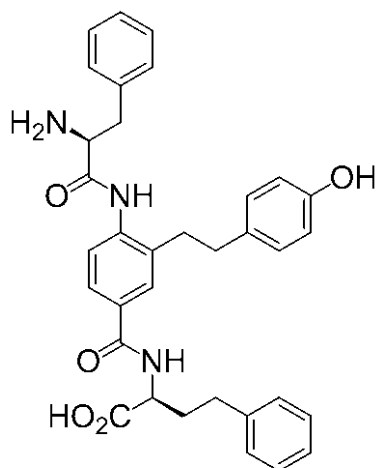
【 0 0 6 1 】

ネオセプチン-1(80個の化合物)の中心領域を探索すると、下記化合物MM-1-88によってTLR4アゴニスト有効性の著しい増強が発見され、この場合ネオセプチン-1の単一原子の変化(単一酸素原子の除去)により有効性が増加した。

【 0 0 6 2 】

40

【化 19】



MM-I-88

【0063】

分子のこの領域に対する他のほとんど全ての变化により、活性の完全な消失がもたらされた。更なる最適化により、構造的な変性を更に単純化することがもたらされ、2つは更に有効なTLR4依存性アゴニスト(ネオセプチン-3およびネオセプチン-4と名づけられた)であることがわかり、LPSの有効性にほとんど適合した。

誘導されたTNF- α 産生は、Bruce Beutler教授(テキサス大学南西医療センター、ダラス、テキサス州)の研究室において独自に入手可能なTLRまたはその下流のシグナル伝達分子をコードしている遺伝子の各々の生殖細胞遺伝子欠失またはノックアウトをもったマウスからのマクロファージを使用して確立された。(a) mutagenetix.utsouthwestern.edu.; (b) Arnold et al., (2012) ENU-induced phenovariance in mice: Inferences from 587 mutations. BMC Res. Notes. 5, 577-0500-5-577を参照のこと。

【0064】

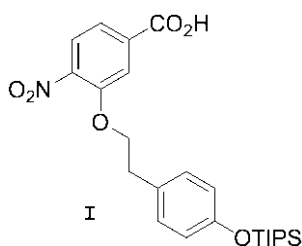
化合物の調製

企図された式 I の化合物は、標準有機化学手順を使用して容易に調製することができる。化合物125-03の説明的合成は、本明細書に記載される他の分子の合成のモデルとして示されている。生体外誘導TNF- α 放出がヒトTHP-1細胞から生じる化合物は、下にスキーム1において示されるように化合物25-03の調製と同様の方法で調製した。

【0065】

4-ニトロ-3-(4-(トリイソプロピルシロキシ)-フェネトキシ)-安息香酸(I) :

【化 20】



【0066】

水素化ナトリウム(500mg、約2.4当量、鉱油中の60%懸濁液)を無水THF(25mL)に懸濁させ、0℃に冷却した。2-(4-(トリイソプロピルシロキシ)フェニル)エタノール[Shah et al., Org. Biomol. Chem. 2008, 6, 2168-2172](1.50g、5.09mmol)を激しく攪拌している懸濁液に滴下した。冷却浴を取り除き、混合物を20分間攪拌した。0℃に冷却した後、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸(915mg、4.85mmol)を無水DMF(5mL)中の溶液としてゆっくりと添加した。冷却浴をまた取り除き、混合物を室温で3.5時間攪拌した。反応物を2N HCl(75mL

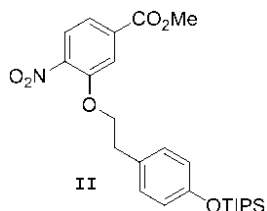
)で急冷し、EtOAc(75mL)で希釈した。水相をEtOAc(50mL)で抽出し、有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、真空中で濃縮した。生成物をヘキサンから結晶化して、1.40g(63%)のIをオフホワイト固形物として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.99 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 4.46 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.03 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 1.33 - 1.23 (m, 3H), 1.11 (d, J = 7.4 Hz, 18H)。

【0067】

メチル4-ニトロ-3-(4-(トリイソプロピルシロキシ)-フェネトキシ)-ベンゾエート(II)

:

【化21】



【0068】

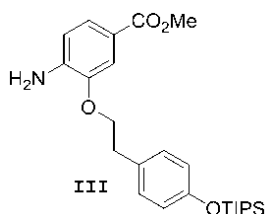
カルボン酸I(1.00g、2.18mmol)をMeOH(10mL)に溶解した。(トリメチルシリル)-ジアゾメタン(1.63mL、1.50当量、ヘキサン中の2M溶液)を滴下し、同時にN₂ガスが放出した。2時間後、ガスの放出が終わるまでAcOH(約0.5mL、氷酢酸)をゆっくりと添加した。反応溶媒を真空中で除去し、残留物をEtOAc(30mL)に再溶解し、NaHCO₃飽和液(25mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、973mg(94%)のメチルエステルIIを得、これを精製せずに使用した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.48 - 1.35 (m, 3H), 1.26 (d, J = 7.3 Hz, 18H)。

【0069】

メチル4-アミノ-3-(4-(トリイソプロピルシロキシ)-フェネトキシ)-ベンゾエート(III)

:

【化22】



【0070】

メチルエステルII(973mg、2.05mmol)をアセトン(25mL)に溶解した。亜鉛ナノ粉末(2.02g、30.8mmol、15当量)を反応溶媒に懸濁させ、混合物を0℃に冷却した。激しく攪拌しながら、NH₄Cl飽和液(6mL)を滴下した。1時間後、不均一混合物をCelite(登録商標)で濾過して、Zn塩を除去し、濾液をEtOAc(50mL)で希釈し、H₂O(50mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮して、905mg(99%)のアニンIIIを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 7.37 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 4.13 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.99 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 1.27 - 1.17 (m, 3H), 1.05 (d, J = 7.4 Hz, 18H)。

【0071】

メチル4-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-3-(4-(トリイソプロピルシロキシ)フェネトキシ)ベンゾエート(IV) :

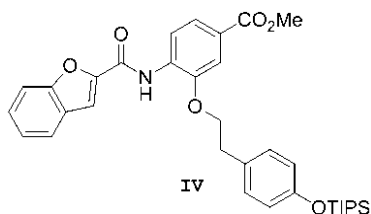
10

20

30

40

【化 2 3】



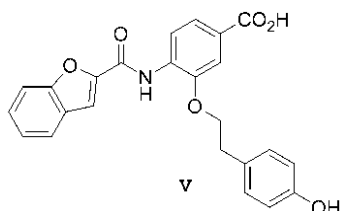
【 0 0 7 2 】

ベンゾフラン-2-カルボン酸(268mg、1.65mmol)を、20mLのシンチレーションバイアルにおいてDMF(8.0mL)中のアニリンIII(733mg、1.65mmol)と混ぜ合わせた。1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(HOAt; 250mg、1.82mmol)、EDCI・HCl(333mg、1.73mmol)および2,6-ルチジン(0.965mL、8.26mmol)を添加した。室温で48時間撹拌した後、反応混合物を0.1N HCl水溶液(50mL)に注入した。水層をEtOAc(2×50mL)で抽出した。混ぜ合わせた抽出物をNaHCO₃飽和水溶液(30mL)およびNaCl飽和水溶液(30mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で蒸発させた。フラッシュクロマトグラフィ(SiO₂、20% EtOAc/ヘキサン)処理して、762mg(78%)のカップリングした生成物IVを得た。¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) 9.14 (s, 1H), 8.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.76 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.63 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.8, 1.4 Hz, 2H), 7.50 (ddd, J = 8.4, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (ddd, J = 7.9, 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.37 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.20 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 3H), 0.97 (d, J = 7.1 Hz, 18H)。

【 0 0 7 3 】

4-(ベンゾフラン-2-カルボキサミド)-3-(4-ヒドロキシフェネトキシ)安息香酸(V) :

【化 2 4】



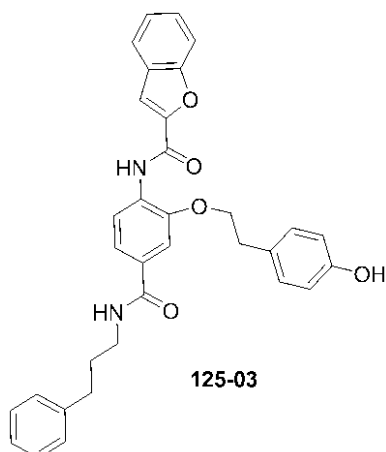
【 0 0 7 4 】

メチルエステルIV(762mg、1.30mmol)をTHF/MeOH/H₂O(それぞれ9mL、3mL、3mL)の混合物に溶解した。LiOH・H₂O(544mg、13.0mmol、10当量)を10分間かけて少しずつ添加した。4時間後、反応混合物を元の容積の1/5にN₂流れ下に濃縮し、H₂O(150mL)を添加して、乳白色溶液を形成した。この溶液をEt₂O(25mL)で1回洗浄し、エーテル層を分離し、捨てた。残りの水溶液を2N HClでpH約2まで酸性にし、そのときに生成物カルボン酸が沈殿し始めた。沈殿をEtOAc(100mL)に再溶解し、水相をEtOAc(2×50mL)で抽出した。混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮して、496mg(92%)のカルボン酸Vを得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.29 (s, 1H), 9.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 3H), 7.43 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.34 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H)。

【 0 0 7 5 】

N-(2-(4-ヒドロキシフェネトキシ)-4-((3-フェニルプロピル)-カルバモイル)フェニル)ベンゾフラン-2-カルボキサミド(125-03) :

【化 2 5】



10

【 0 0 7 6 】

カルボン酸V(377mg、0.903mmol)をDMF(4.5mL)中の3-フェニル-1-プロピルアミン(122mg、0.903mmol)と混ぜ合わせた。HOAt(135mg、0.994mmol)、EDCI・HCl(182mg、0.948mmol)、および2,6-ルチジン(0.525mL、4.52mmol)を添加した。室温で12時間撹拌した後、反応混合物を1N HCl水溶液(20mL)に注入した。この段階で沈殿した生成物をろ過によって回収した。水層をEtOAc(2 × 40mL)で抽出した。混ぜ合わせた抽出物をNaHCO₃飽和水溶液(20mL)およびNaCl飽和水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた残留物を超音波処理によってCH₂Cl₂(50mL)に再溶解した。冷却したヘキサン(1 ~ 2 mL)を濁った溶液に滴下し、残りの生成物をろ過によって分離して、376mg(78%)の125-03を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) 9.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.46 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (dd, J = 8.4, 1.8 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 6H), 7.18 (m, 1H), 6.61 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.32 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 3.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 1.88 - 1.79 (m, 2H); IR (neat) ν_{\max} 3279, 1656, 1622, 1444, 1305, 1274 cm⁻¹; LRMS (ESI-TOF) m/z 535.2 (C₃₃H₃₁N₂O₅の計算値535.2); HRMS (ESI-TOF) m/z C₃₃H₃₀N₂O₅ [M+H]⁺の計算値535.2227, 実測値535.2229。

20

30

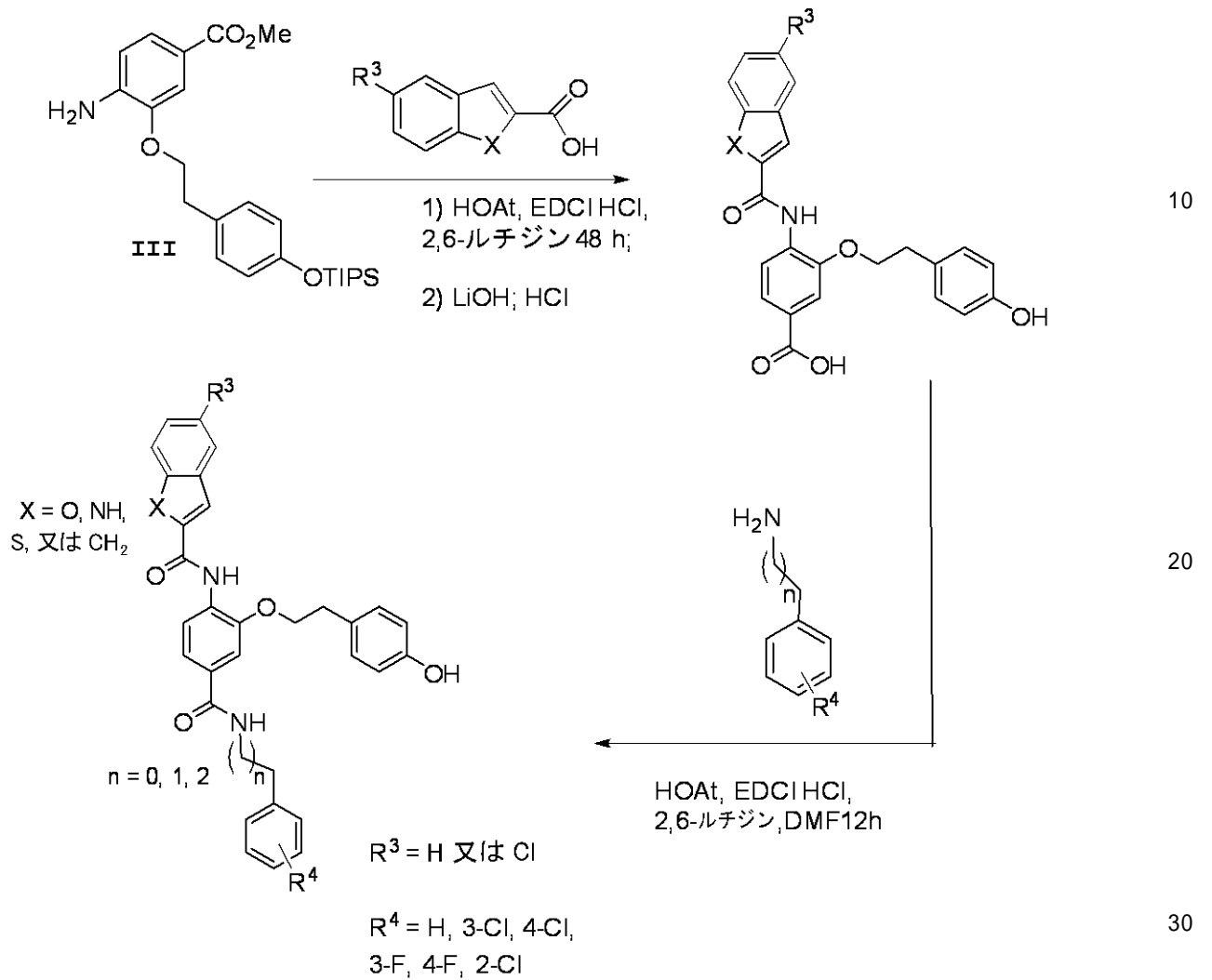
【 0 0 7 7 】

化合物IIIから開始した上述の化合物125-03の調製に使用されたものと同様の方法で表1に使用された例示的化合物を調製した。その合成プロセスを下記スキーム1に説明的に示す。

【 0 0 7 8 】

【化 2 6】

スキーム 1



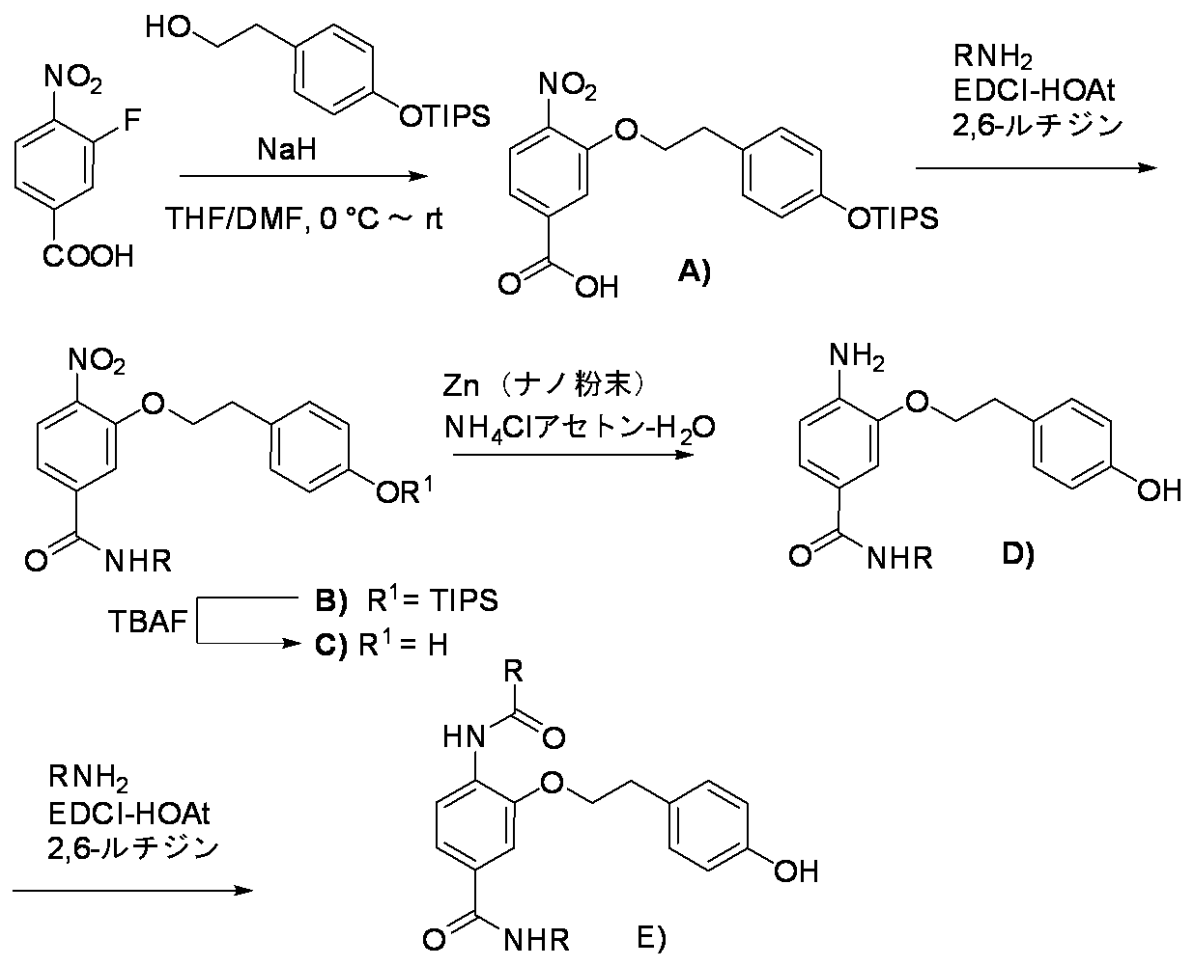
【 0 0 7 9 】

これらの化合物の別の合成を下記スキーム 2 に示す。

【 0 0 8 0 】

【化27】

スキーム2



10

20

30

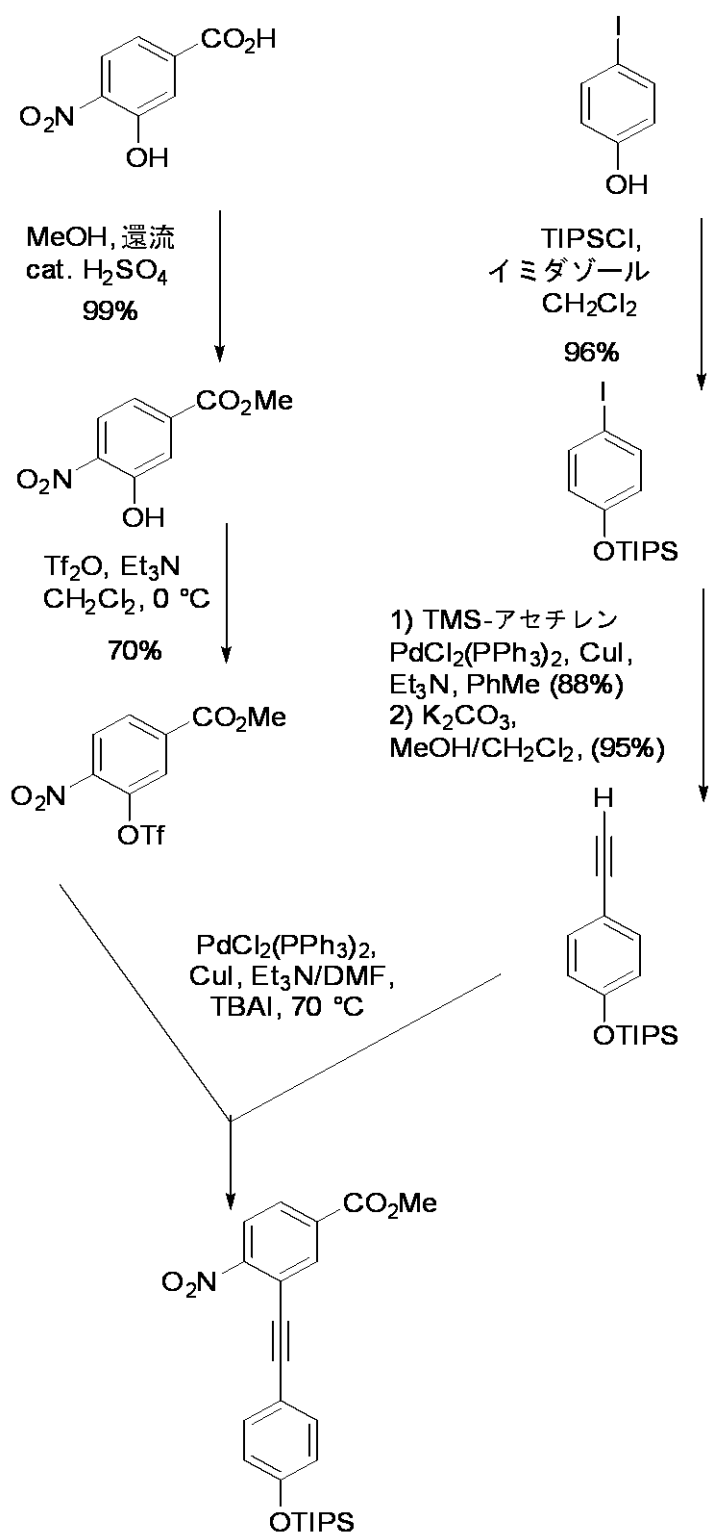
【0081】

ネオセプチン-3の説明的合成を下記スキーム3Aおよび3Bに図式的に示す。

【0082】

【化 2 8】

スキーム 3A



10

20

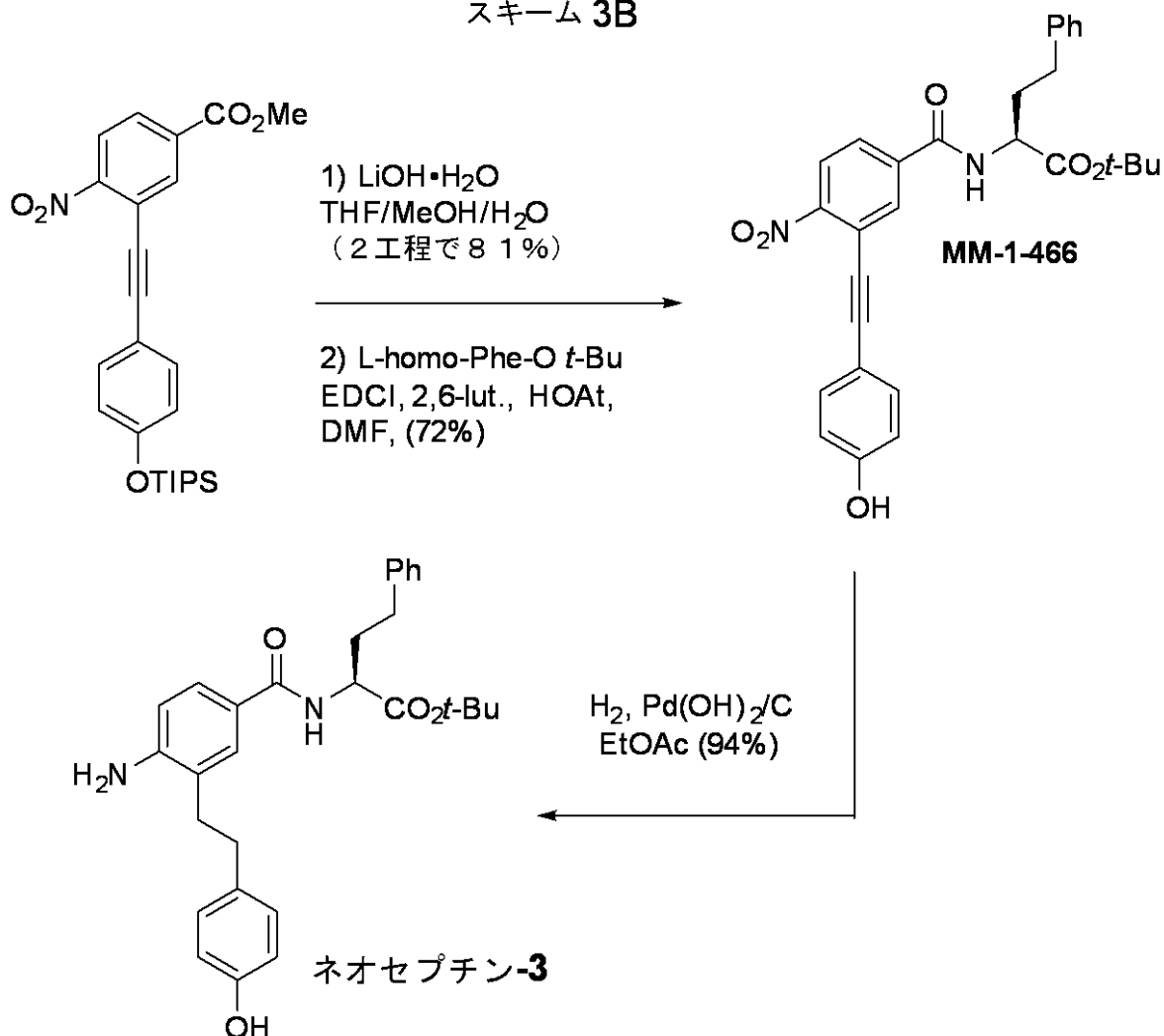
30

40

【 0 0 8 3】

【化 29】

スキーム 3B



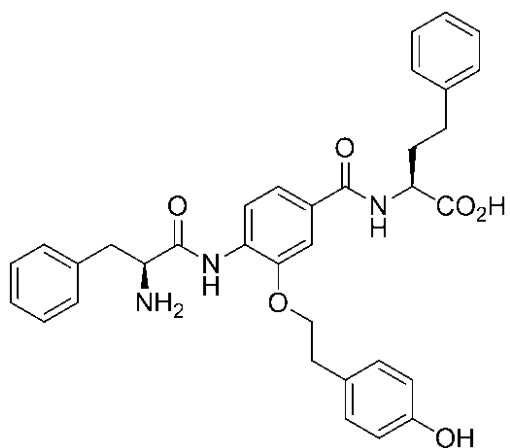
【0084】

ネオセプチン-3 ニトロアリールアルキン還元のための一般手順に従った：ニトロアルキンMM-1-466(530mg、1.06mmol)、EtOAc(10mL)、パールマン触媒(250mg)を使った。フラッシュクロマトグラフィ(SiO_2 、30~50%EtOAc/ヘキサン)処理して、411mg(82%)の充分に還元された生成物、ネオセプチン-3を得た。 ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.44 (dd, $J = 8.3, 2.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 2H), 7.25 - 7.16 (m, 3H), 6.99 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.49 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.82 - 4.76 (m, 1H), 2.90 - 2.61 (m, 6H), 2.28 (dddd, $J = 13.7, 10.2, 6.3, 5.1$ Hz, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.53 (s, 9H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) 172.1, 167.2, 154.5, 147.8, 141.2, 133.0, 129.5, 129.1, 128.49, 128.48, 128.37, 126.3, 126.1, 125.2, 123.4, 115.6, 114.7, 82.5, 53.0, 34.5, 34.2, 33.4, 31.6, 28.1. HRMS (ESI-TOF) m/z $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_2\text{O}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ の計算値475.2591, 実測値475.2592.

【0085】

ネオセプチン-1

【化 3 0】



10

【 0 0 8 6】

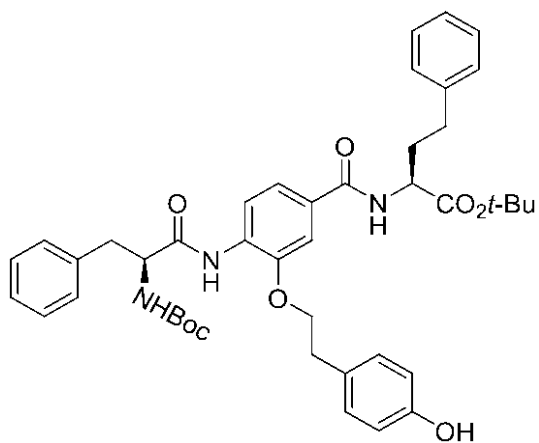
Boc-ウレタン化合物MM-1-315(78mg、0.112mmol)を4N HCl/ジオキサン(1mL、4.00mmol、約36当量)に溶解した。混合物を6時間攪拌し、その後、溶媒および過剰なHClをN₂流下で蒸発させて、65mg(99%)のネオセプチン-1をHCl塩として得た。

【 0 0 8 7】

MM-1-315

【化 3 1】

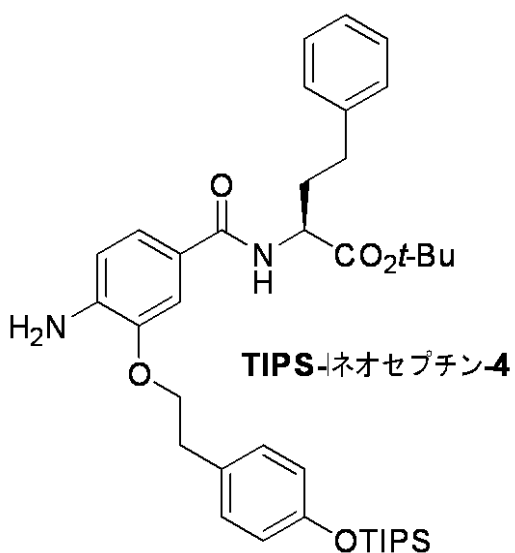
20



30

【 0 0 8 8】

【化 3 2】



40

【 0 0 8 9】

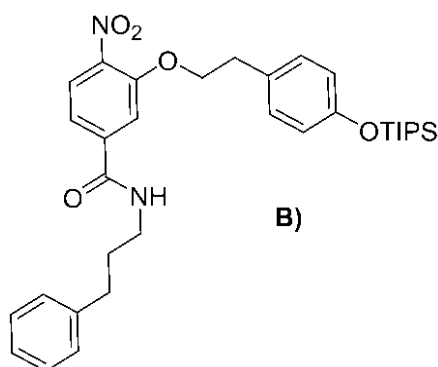
50

TIPS-ネオセプチン-4(200mg、0.309mmol)、HOAt(46mg、0.340mmol、1.1当量)およびBoc-Phe-OH(82mg、0.309mmol、1.0当量)を無水DMF(1.5mL)に溶解した。2,6-ルチジン(0.144mL、1.24mmol、4.0当量)を添加した。試薬の溶解時に、EDCI・HCl(62mg、0.325mmol、1.05当量)を添加し、混合物を48時間撹拌した。EtOAc(10mL)で希釈した後、混合物を1N HCl(5mL)、NaHCO₃(5mL)飽和液および食塩水(5mL)で洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。得られた残留物を無水THF(2mL)に再溶解し、フッ化テトラ-n-ブチルアンモニウム(TBAF)(1.0mL、3.0当量、THF中の1M)を室温で滴下した。30分後、H₂O(10mL)を添加し、混合物をEtOAc(10mL)で希釈した。水相をEtOAc(10mL)で1回抽出し、混ぜ合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、傾瀉し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィ(40% EtOAc/ヘキサン)処理して、192mg(89%)のアミドMM-1-315を得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆)

8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 11H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.55 (q, J = 6.1 Hz, 1H), 4.50-4.45 (m, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.00 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.35-2.25 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.45 (s, 9H); MS-ESI (m/z) [C₄₃H₅₁N₃O₈+H]⁺の計算値737.3; 実測値: 738.3。

【0090】

【化33】



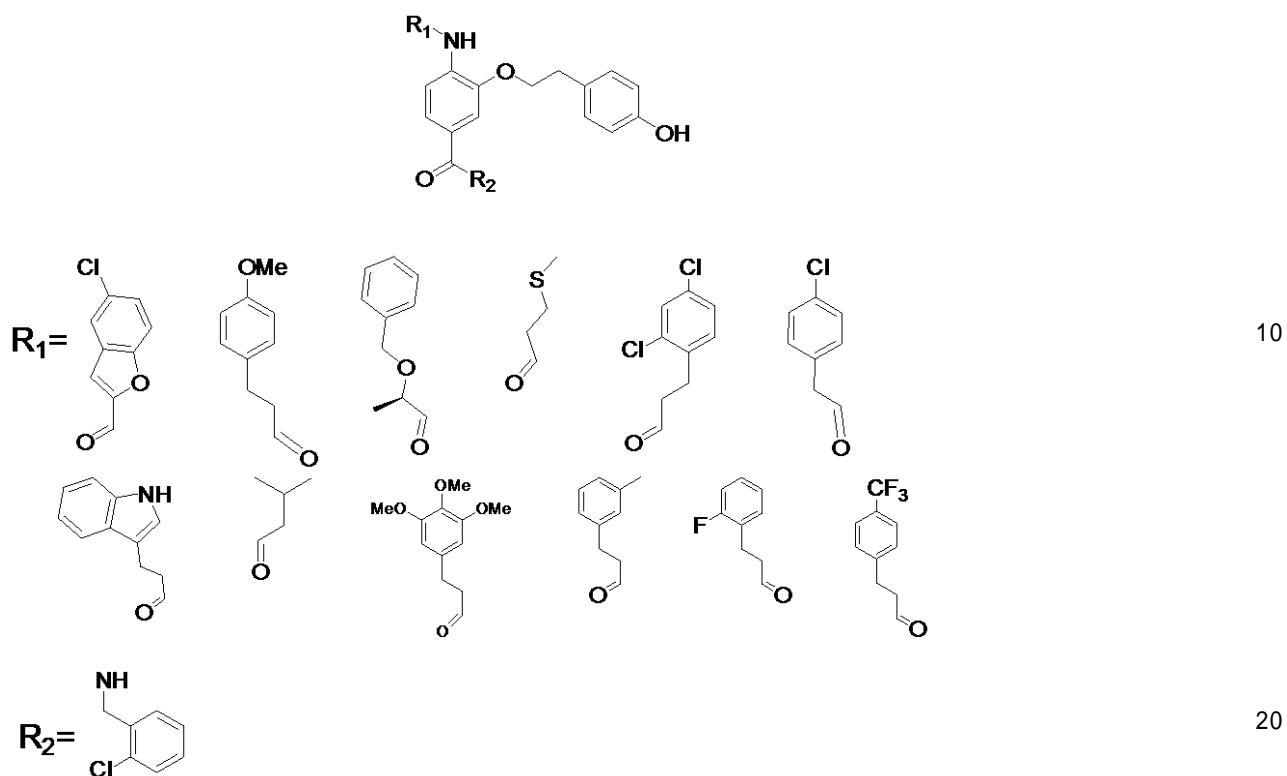
【0091】

化合物B)をスキーム2で説明した工程に従って調製した。従って、カルボン酸化合物A)(120mg、0.261mmol)、3-フェニルプロピルアミン(35mg、0.261mmol、1当量)、2,6-ルチジン(0.084mL、0.783mmol、3当量)、HOAt(43mg、0.313mmol、1.2当量)およびEDCI・HCl(60mg、0.313mmol、1.2当量)を使用した。フラッシュクロマトグラフィ(20% EtOAc/ヘキサン)処理して、119mg(79%)の化合物B)を得た。

式Iのいくつかの化合物および関連化合物のための説明的質量スペクトルのデータを下記に示す。以下の記述において、R₁およびR₂は、前述の式IのR¹およびR²の置換基および請求項のR¹およびR²と異なる。

【0092】

【化 3 4】



【 0 0 9 3】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{24}ClFN_2O_5 + H]^+$ の計算値575.10; 実測値: 575.1; 試料質量(mg): 2.7

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_5 + H]^+$ の計算値559.2; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 2.85

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_5 + H]^+$ の計算値559.2; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 3.14

MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H]^+$ の計算値499.1; 実測値: 499.1; 試料質量(mg): 2.19

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{27}Cl_3N_2O_4 + H]^+$ の計算値597.1; 実測値: 597.1; 試料質量(mg): 1.76

MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_4 + H]^+$ の計算値549.1; 実測値: 549.1; 試料質量(mg): 1.66

MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}ClN_3O_4 + H]^+$ の計算値568.2; 実測値: 568.2; 試料質量(mg): 1.96

MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{29}ClN_2O_4 + H]^+$ の計算値481.2; 実測値: 481.2; 試料質量(mg): 2.77

MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{35}ClN_2O_7 + H]^+$ の計算値619.2; 実測値: 619.2; 試料質量(mg): 2.34

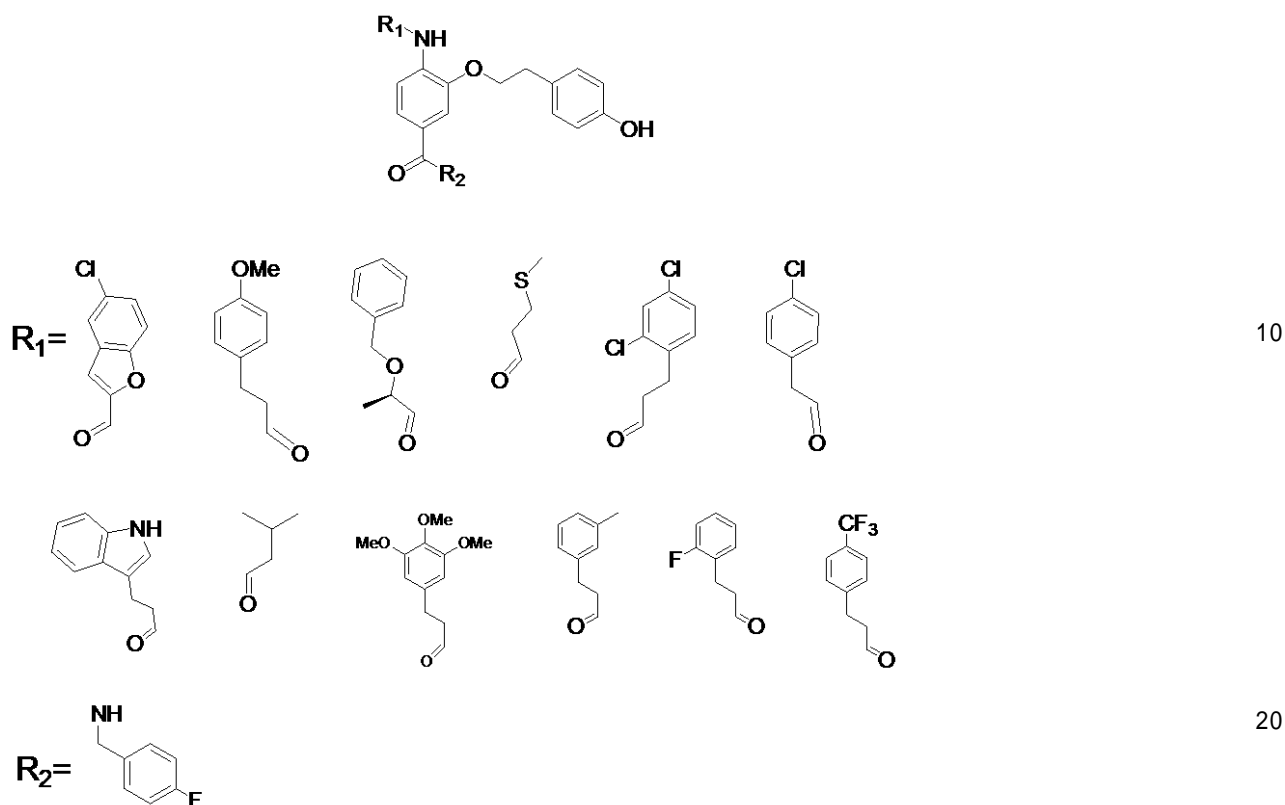
MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_4 + H]^+$ の計算値543.2; 実測値: 543.2; 試料質量(mg): 3.12

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}ClFN_2O_4 + H]^+$ の計算値547.2; 実測値: 547.2; 試料質量(mg): 3.72

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}ClFN_2O_4 + H]^+$ の計算値597.2; 実測値: 597.2; 試料質量(mg): 2.58

【 0 0 9 4】

【化 3 5】



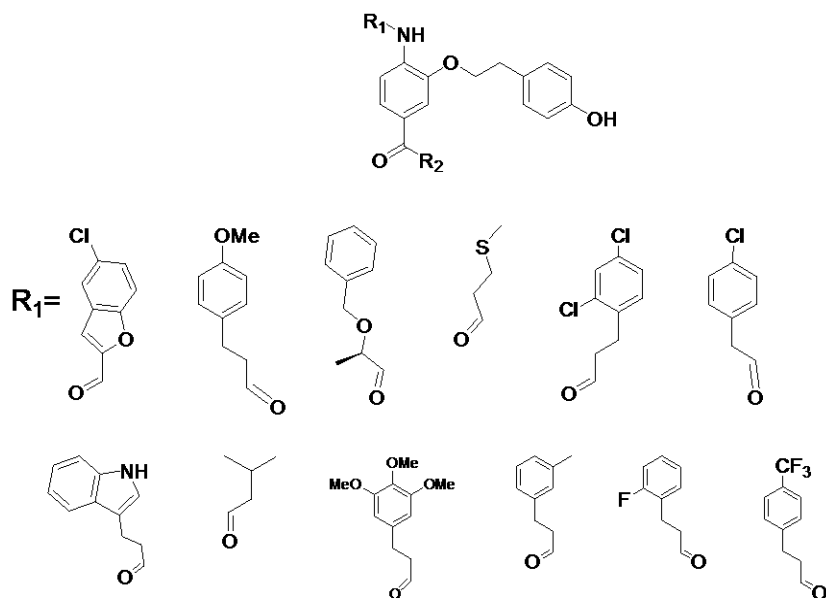
【 0 0 9 5】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{24}ClFN_2O+H]^+$ の計算値559.13; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 1.8
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_5+H]^+$ の計算値543.3; 実測値: 543.3; 試料質量(mg): 1.79
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_5+H]^+$ の計算値543.3; 実測値: 543.3; 試料質量(mg): 2.80
 MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{27}FN_2O_4S+H]^+$ の計算値483.1; 実測値: 483.1; 試料質量(mg): 3.70
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{27}Cl_2FN_2O_4+H]^+$ の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 2.18

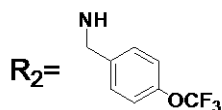
MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{26}ClFN_2O_4+H]^+$ の計算値533.2; 実測値: 533.2; 試料質量(mg): 1.79 30
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}FN_3O_4+H]^+$ の計算値552.2; 実測値: 552.2; 試料質量(mg): 1.89
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{29}FN_2O_4+H]^+$ の計算値465.2; 実測値: 465.2; 試料質量(mg): 2.13
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{35}FN_2O_7+H]^+$ の計算値603.2; 実測値: 603.2; 試料質量(mg): 3.21
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_4+H]^+$ の計算値527.2; 実測値: 527.2; 試料質量(mg): 3.34
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}F_2N_2O_4+H]^+$ の計算値531.2; 実測値: 531.2; 試料質量(mg): 4.25
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{28}F_4N_2O_4+H]^+$ の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 1.64

【 0 0 9 6】

【化 3 6】



10



20

【 0 0 9 7】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{22}ClF_3N_2O_6+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 3.72
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O_6+H]^+$ の計算値595.2; 実測値: 595.2; 試料質量(mg): 3.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O_6+H]^+$ の計算値595.2; 実測値: 595.2; 試料質量(mg): 1.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{25}F_3N_2O_5S+H]^+$ の計算値535.1; 実測値: 534.1; 試料質量(mg): 2.79
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5+H]^+$ の計算値633.1; 実測値: 633.1; 試料質量(mg): 1.83

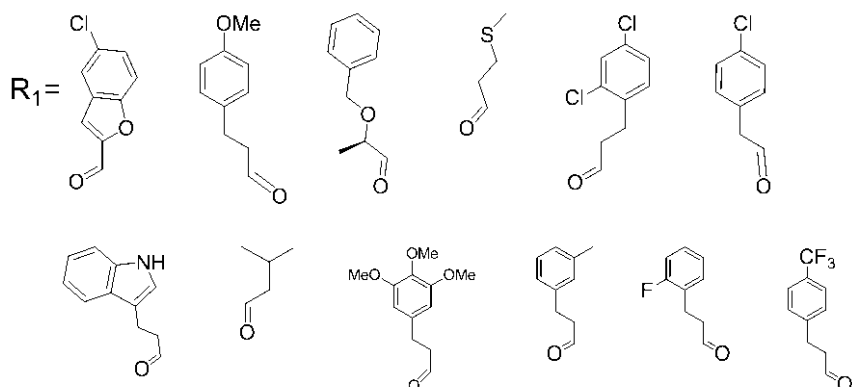
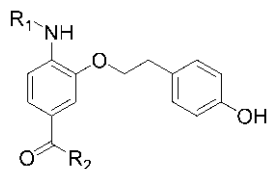
MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{24}ClF_3N_2O_5+H]^+$ の計算値585.1; 実測値: 585.2; 試料質量(mg): 1.54

30

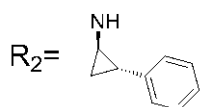
MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{28}F_3N_3O_5+H]^+$ の計算値604.2; 実測値: 604.2; 試料質量(mg): 3.89
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{27}F_3N_2O+H]^+$ の計算値517.2; 実測値: 517.2; 試料質量(mg): 1.87
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{33}F_3N_2O_8+H]^+$ の計算値655.2; 実測値: 655.2; 試料質量(mg): 2.11
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O+H]^+$ の計算値579.2; 実測値: 579.2; 試料質量(mg): 2.93
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{26}F_4N_2O_5+H]^+$ の計算値583.1; 実測値: 583.2; 試料質量(mg): 0.86
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{26}F_6N_2O_5+H]^+$ の計算値633.2; 実測値: 633.2; 試料質量(mg): 3.92

【 0 0 9 8】

【化 3 7】



10



20

【 0 0 9 9 】

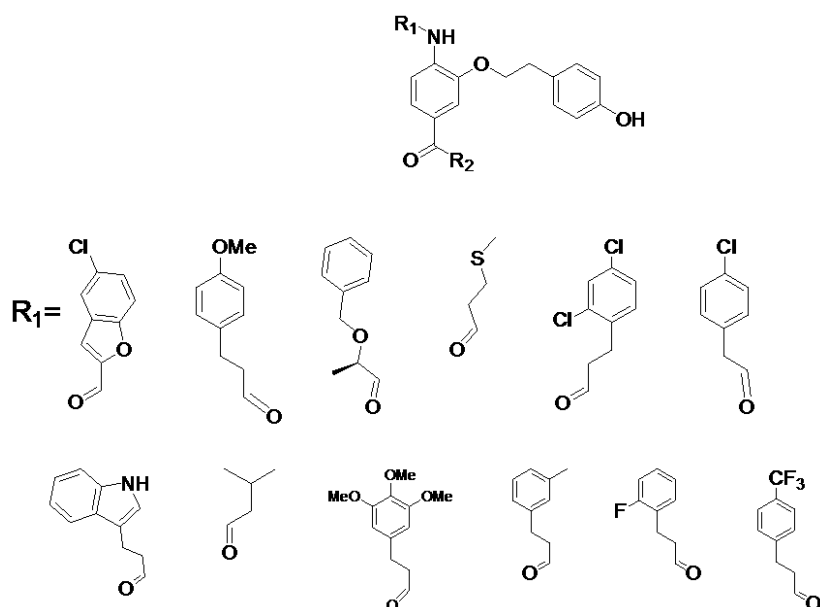
MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{27}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値567.16; 実測値: 567.2; 試料質量(mg): 2.82
 MS-ESI (m/z) $(C_{34}H_{34}N_2O_5+H)^+$ の計算値551.2; 実測値: 551.2; 試料質量(mg): 2.24
 MS-ESI (m/z) $(C_{34}H_{34}N_2O_5+H)^+$ の計算値551.2; 実測値: 551.2; 試料質量(mg): 2.24
 MS-ESI (m/z) $[C_{28}H_{30}N_2O_4S+H]^+$ の計算値491.2; 実測値: 491.2 試料質量(mg): 1.80
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}Cl_2N_2O_4+H]^+$ の計算値589.15; 実測値: 589.2; 試料質量(mg): 1.79

MS-ESI (m/z) $(C_{32}H_{29}ClN_2O_4+H)^+$ の計算値541.1; 実測値: 541.2; 試料質量(mg): 1.78
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{33}N_3O_4+H]^+$ の計算値560.2; 実測値: 560.2; 試料質量(mg): 2.66
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{27}F_3N_2O_5+H]^+$ の計算値473.2; 実測値: 473.2; 試料質量(mg): 1.45
 MS-ESI (m/z) $[C_{36}H_{38}N_2O_7+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 2.16
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{34}N_2O_4+H]^+$ の計算値535.2; 実測値: 535.2; 試料質量(mg): 1.39
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{31}FN_2O_4+H]^+$ の計算値538.2; 実測値: 538.2; 試料質量(mg): 3.92
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{31}F_3N_2O_4+H]^+$ の計算値589.2; 実測値: 589.2; 試料質量(mg): 6.12

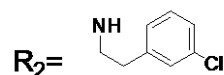
【 0 1 0 0 】

30

【化 3 8】



10



20

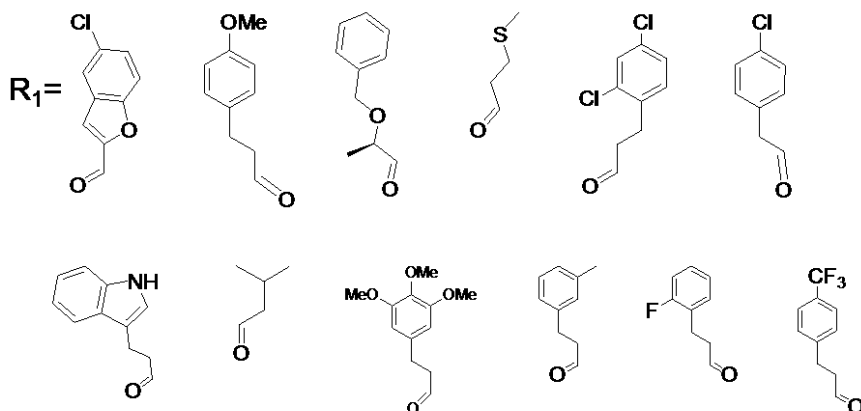
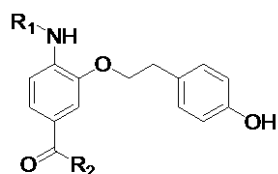
【 0 1 0 1】

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{26}Cl_2N_2O_5+H]^+$ の計算値589.2; 実測値: 589.2; 試料質量(mg):3.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{33}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値573.2; 実測値: 573.2; 試料質量(mg): 2.12
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{33}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値573.2; 実測値: 573.2; 試料質量(mg): 2.23
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{29}ClN_2O_4S+H]^+$ の計算値513.1; 実測値: 513.1; 試料質量(mg): 1.69
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}Cl_3N_2O_4+H]^+$ の計算値611.1; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 1.67
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}Cl_2N_2O_4+H]^+$ の計算値563.1; 実測値: 563.2; 試料質量(mg): 2.84
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{32}ClN_3O_4+H]^+$ の計算値582.2; 実測値: 582.2; 試料質量(mg): 2.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{28}H_{31}ClN_2O_4+H]^+$ の計算値495.2; 実測値: 495.2; 試料質量(mg): 1.69
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{37}ClN_2O_7+H]^+$ の計算値633.2; 実測値: 633.2; 試料質量(mg): 2.12
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{33}ClN_2O_4+H]^+$ の計算値557.2; 実測値: 557.2; 試料質量(mg): 2.18
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{30}ClFN_2O_4+H]^+$ の計算値561.2; 実測値: 561.2; 試料質量(mg): 2.6
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}ClF_3N_2O_4+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 5.37

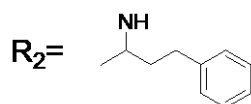
30

【 0 1 0 2】

【化 3 9】



10



20

【 0 1 0 3】

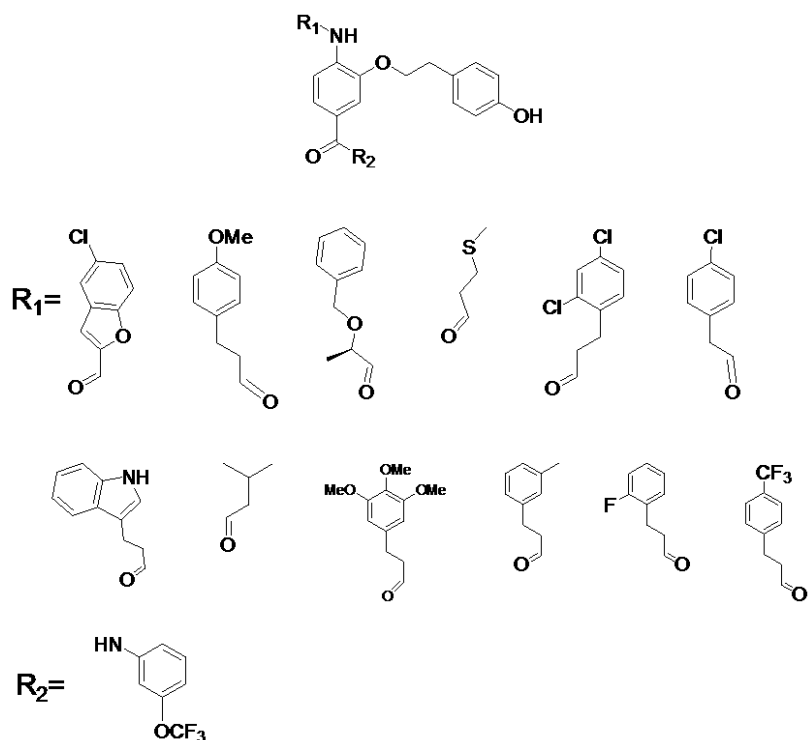
MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{31}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値583.2; 実測値: 583.2; 試料質量(mg): 1.69
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{38}N_2O_5+H]^+$ の計算値567.2; 実測値: 567.2; 試料質量(mg): 1.92
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{38}N_2O_5+H]^+$ の計算値567.2; 実測値: 567.2; 試料質量(mg): 1.79
 MS-ESI (m/z) $[C_{29}H_{34}N_2O_4S+H]^+$ の計算値507.2; 実測値: 507.2 試料質量(mg): 1.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}Cl_3N_2O_4+H]^+$ の計算値605.2; 実測値: 605.2; 試料質量(mg): 1.39
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{33}ClN_2O_4+H]^+$ の計算値557.2; 実測値: 557.2; 試料質量(mg): 2.53
 MS-ESI (m/z) $[C_{36}H_{37}N_3O_4+H]^+$ の計算値576.2; 実測値: 576.2; 試料質量(mg): 1.74
 MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{36}N_2O_4+H]^+$ の計算値489.2; 実測値: 489.2; 試料質量(mg): 2.12
 MS-ESI (m/z) $[C_{37}H_{42}N_2O_7+H]^+$ の計算値627.2; 実測値: 627.2; 試料質量(mg): 2.26
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{38}N_2O_4+H]^+$ の計算値551.2; 実測値: 551.2; 試料質量(mg): 2.72
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{35}FN_2O_4+H]^+$ の計算値555.2; 実測値: 555.2; 試料質量(mg): 2.87
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{35}F_3N_2O_4+H]^+$ の計算値605.2; 実測値: 605.2; 試料質量(mg): 4.7

30

1

【 0 1 0 4】

【化40】



10

20

【0105】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{22}ClF_3N_2O_6+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 1.69
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O_6+H]^+$ の計算値595.2; 実測値: 595.2; 試料質量(mg): 2.14
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O_6+H]^+$ の計算値595.2; 実測値: 595.2; 試料質量(mg): 3.11
 MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{25}F_3N_2O_5S+H]^+$ の計算値535.1; 実測値: 534.1; 試料質量(mg): 2.12
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{25}Cl_2F_3N_2O_5+H]^+$ の計算値633.1; 実測値: 633.1; 試料質量(mg): 2.09

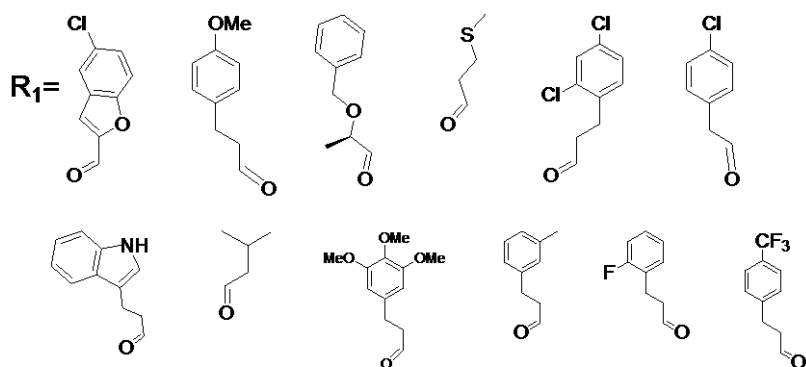
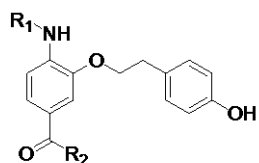
MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{24}ClF_3N_2O_5+H]^+$ の計算値585.1; 実測値: 585.2; 試料質量(mg): 1.89

30

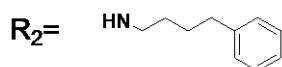
MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{28}F_3N_3O_5+H]^+$ の計算値604.2; 実測値: 604.2; 試料質量(mg): 2.84
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{27}F_3N_2O+H]^+$ の計算値517.2; 実測値: 517.2; 試料質量(mg): 2.34
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{33}F_3N_2O_8+H]^+$ の計算値655.2; 実測値: 655.2; 試料質量(mg): 2.21
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O+H]^+$ の計算値579.2; 実測値: 579.2; 試料質量(mg): 2.16
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{26}F_4N_2O_5+H]^+$ の計算値583.1; 実測値: 583.2; 試料質量(mg): 3.13
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{26}F_6N_2O_5+H]^+$ の計算値633.2; 実測値: 633.2; 試料質量(mg): 3.92

【0106】

【化 4 1】



10



20

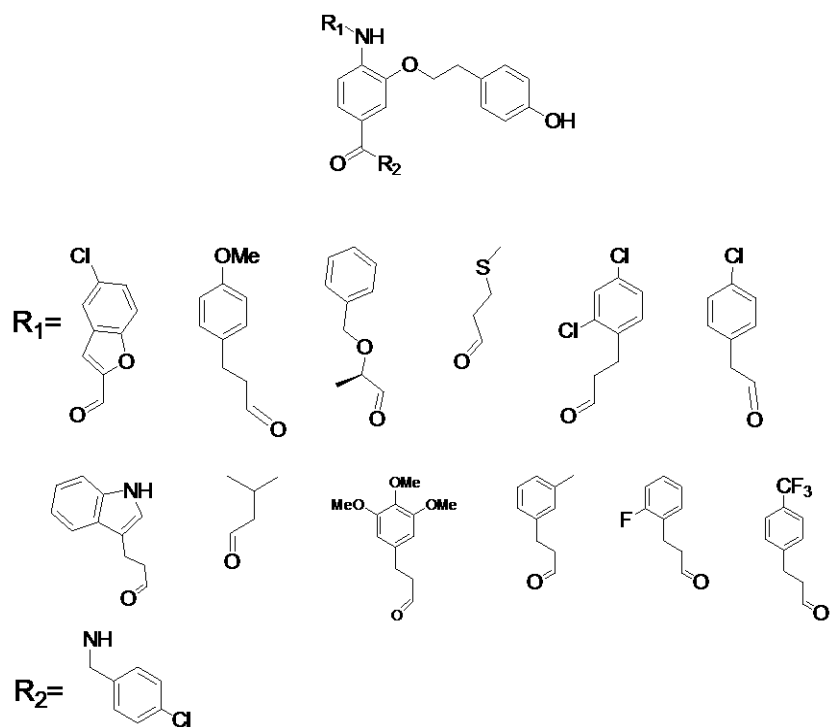
【 0 1 0 7】

MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₁ClN₂O₅+H]⁺の計算値583.2; 実測値: 583.2; 試料質量(mg):4.06
 MS-ESI (m/z) [C₃₅H₃₈N₂O₅+H]⁺の計算値567.2; 実測値: 567.2 試料質量(mg): 3.09
 MS-ESI (m/z) [C₃₅H₃₈N₂O₅+H]⁺の計算値567.2; 実測値: 567.2 試料質量(mg): 299
 MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₄N₂O₄S+H]⁺の計算値507.2; 実測値: 507.2 試料質量(mg): 1.29
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₄Cl₂N₂O₄+H]⁺の計算値605.2; 実測値: 605.2; 試料質量(mg): 2.23
 MS-ESI (m/z) [C₃₃H₃₃ClN₂O₄+H]⁺の計算値557.2; 実測値: 557.2; 試料質量(mg): 2.68
 MS-ESI (m/z) [C₃₆H₃₇N₃O₄+H]⁺の計算値576.2; 実測値: 576.2; 試料質量(mg): 1.98
 MS-ESI (m/z) [C₃₀H₃₆N₂O₄+H]⁺の計算値489.2; 実測値: 489.2; 試料質量(mg): 2.14
 MS-ESI (m/z) [C₃₇H₄₂N₂O₇+H]⁺の計算値627.2; 実測値: 627.2; 試料質量(mg): 2.17
 MS-ESI (m/z) [C₃₅H₃₈N₂O₄+H]⁺の計算値551.2; 実測値: 551.2; 試料質量(mg): 3.13
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₅FN₂O₄+H]⁺の計算値555.2; 実測値: 555.2; 試料質量(mg): 1.89
 MS-ESI (m/z) [C₃₅H₃₅F₃N₂O₄+H]⁺の計算値605.2; 実測値: 605.2; 試料質量(mg): 2.89

30

【 0 1 0 8】

【化 4 2】



10

20

【 0 1 0 9 】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{24}ClFN_2O_5 + H]^+$ の計算値575.10; 実測値: 575.1; 試料質量(mg): 1.76

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_5 + H]^+$ の計算値559.2; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 3.85

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_5 + H]^+$ の計算値559.2; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 1.89

MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{27}ClN_2O_4S + H]^+$ の計算値499.1; 実測値: 499.1; 試料質量(mg): 1.95

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{27}Cl_3N_2O_4 + H]^+$ の計算値597.1; 実測値: 597.1; 試料質量(mg): 1.88

MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{26}Cl_2N_2O_4 + H]^+$ の計算値549.1; 実測値: 549.1; 試料質量(mg): 1.74

MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}ClN_3O_4 + H]^+$ の計算値568.2; 実測値: 568.2; 試料質量(mg): 2.17

MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{29}ClN_2O_4 + H]^+$ の計算値481.2; 実測値: 481.2; 試料質量(mg): 2.83

MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{35}ClN_2O_7 + H]^+$ の計算値619.2; 実測値: 619.2; 試料質量(mg): 2.18

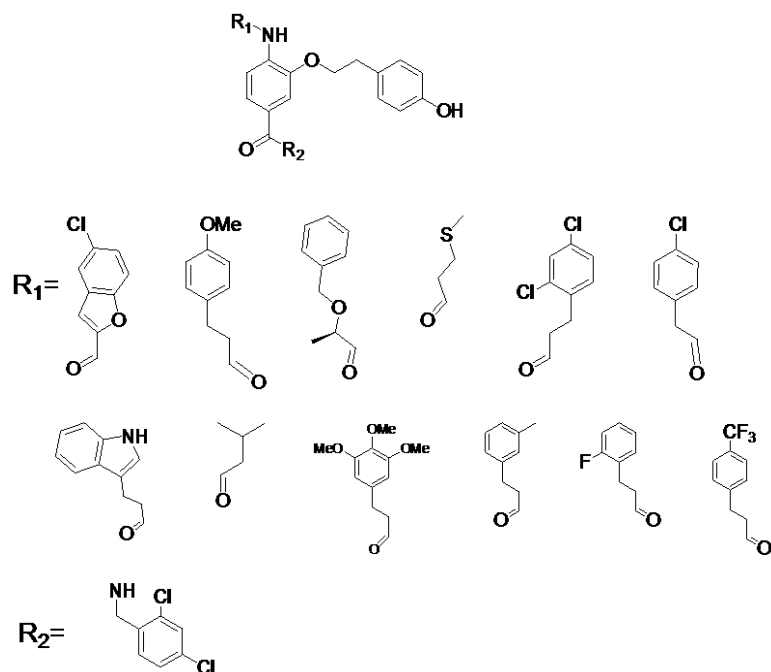
MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}ClN_2O_4 + H]^+$ の計算値543.2; 実測値: 543.2; 試料質量(mg): 3.34

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}ClFN_2O_4 + H]^+$ の計算値547.2; 実測値: 547.2; 試料質量(mg): 2.44

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}ClFN_2O_4 + H]^+$ の計算値597.2; 実測値: 597.2; 試料質量(mg): 5.26

【 0 1 1 0 】

【化 4 3】



10

【 0 1 1 1 】

20

MS-ESI (m/z) [$C_{31}H_{23}Cl_3N_2O_5+H$]⁺の計算値609.2; 実測値: 609.2; 試料質量(mg): 3.91
 MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{30}Cl_2N_2O_5+H$]⁺の計算値593.1; 実測値: 593.1; 試料質量(mg): 2.58
 MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{30}Cl_2N_2O_5+H$]⁺の計算値593.2; 実測値: 593.2; 試料質量(mg): 1.68
 MS-ESI (m/z) [$C_{26}H_{26}Cl_2N_2O_4S+H$]⁺の計算値533.2; 実測値: 533.2; 試料質量(mg): 2.18

MS-ESI (m/z) [$C_{31}H_{26}Cl_4N_2O_4+H$]⁺の計算値631.2; 実測値: 631.2; 試料質量(mg): 1.67

MS-ESI (m/z) [$C_{30}H_{25}Cl_3N_2O_4+H$]⁺の計算値583.1; 実測値: 583.2; 試料質量(mg): 3.13

MS-ESI (m/z) [$C_{33}H_{29}Cl_2N_3O_4+H$]⁺の計算値602.2; 実測値: 602.2; 試料質量(mg): 1.78

MS-ESI (m/z) [$C_{27}H_{28}Cl_2N_2O_4+H$]⁺の計算値515.2; 実測値: 515.2; 試料質量(mg): 2.09

MS-ESI (m/z) [$C_{34}H_{34}Cl_2N_2O_7+H$]⁺の計算値653.2; 実測値: 653.2; 試料質量(mg): 3.13

MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{30}Cl_2N_2O_4+H$]⁺の計算値577.2; 実測値: 577.2; 試料質量(mg): 3.12

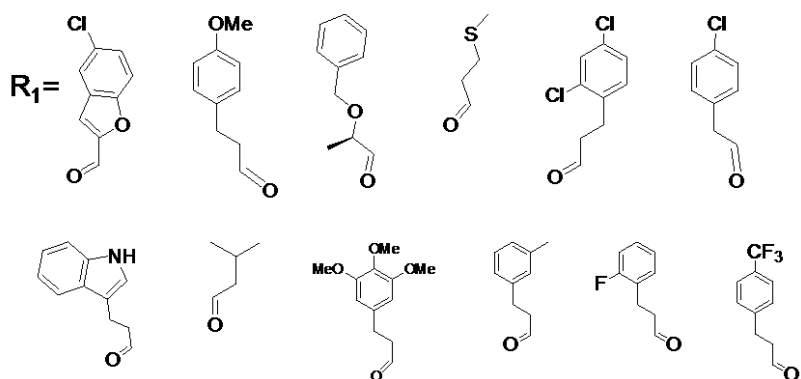
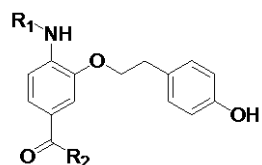
MS-ESI (m/z) [$C_{31}H_{27}Cl_2FN_2O_4+H$]⁺の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 5.26

MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4+H$]⁺の計算値631.2; 実測値: 631.2; 試料質量(mg): 5.1

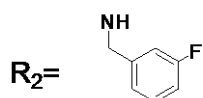
【 0 1 1 2 】

30

【化 4 4】



10



20

【 0 1 1 3 】

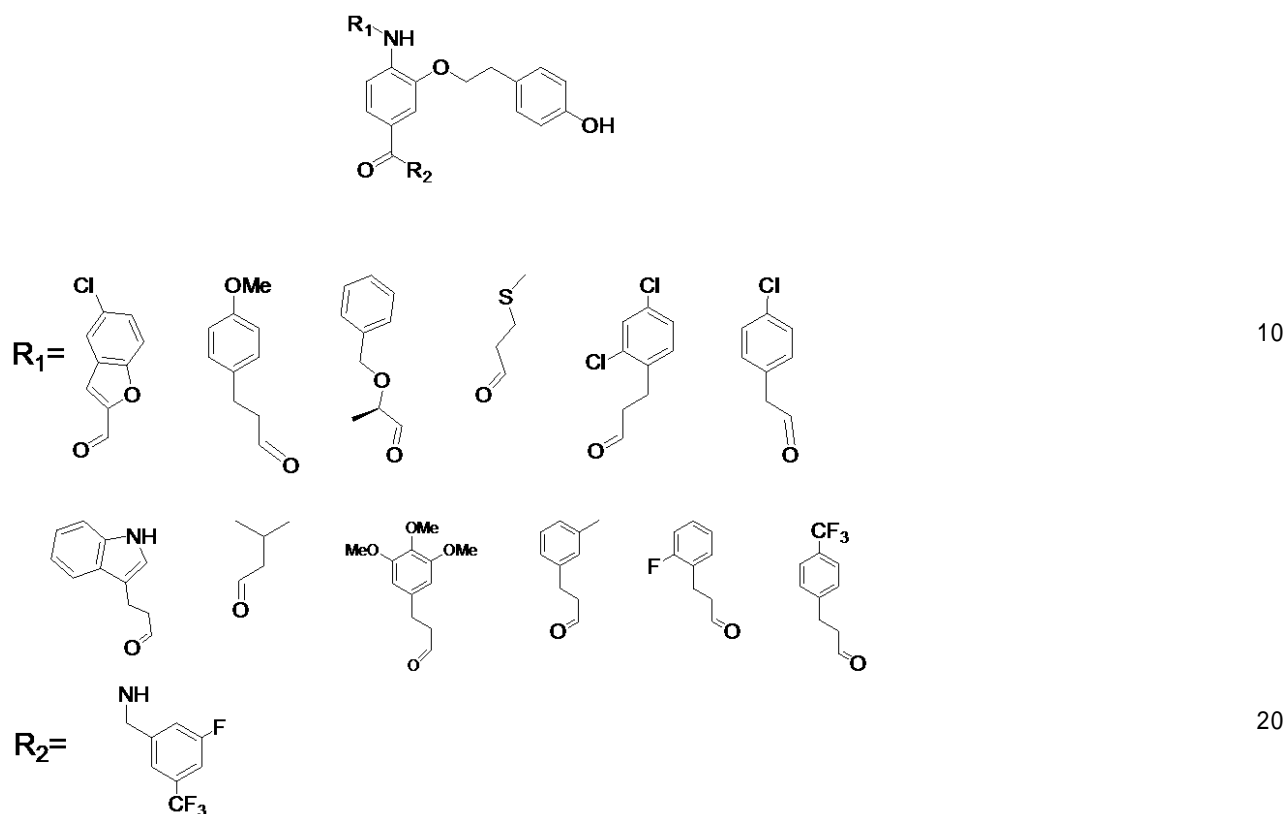
MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{24}ClFN_2O+H]^+$ の計算値559.13; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 3.02
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_5+H]^+$ の計算値543.3; 実測値: 543.3; 試料質量(mg): 1.79
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_5+H]^+$ の計算値543.3; 実測値: 543.3; 試料質量(mg): 3.09
 MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{27}FN_2O_4S+H]^+$ の計算値483.1; 実測値: 483.1; 試料質量(mg): 2.35
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{27}Cl_2FN_2O_4+H]^+$ の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 3.31

MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{26}ClFN_2O_4+H]^+$ の計算値533.2; 実測値: 533.2; 試料質量(mg): 1.54
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}FN_3O_4+H]^+$ の計算値552.2; 実測値: 552.2; 試料質量(mg): 1.79
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{29}FN_2O_4+H]^+$ の計算値465.2; 実測値: 465.2; 試料質量(mg): 2.13
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{35}FN_2O_7+H]^+$ の計算値603.2; 実測値: 603.2; 試料質量(mg): 3.07
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_4+H]^+$ の計算値527.2; 実測値: 527.2; 試料質量(mg): 3.15
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}F_2N_2O_4+H]^+$ の計算値531.2; 実測値: 531.2; 試料質量(mg): 2.15
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{28}F_4N_2O_4+H]^+$ の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 1.68

30

【 0 1 1 4 】

【化 4 5】



【 0 1 1 5 】

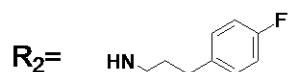
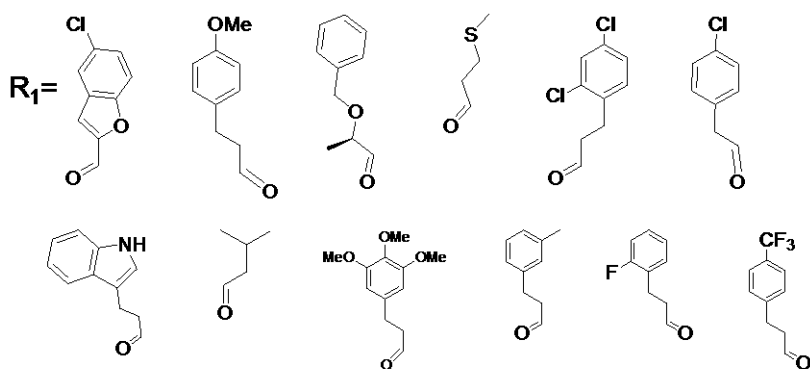
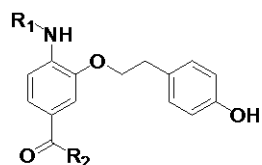
MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{23}ClF_4N_2O_5+H]^+$ の計算値627.1; 実測値: 627.1; 試料質量(mg): 2.53
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}F_4N_2O_5+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 3.19
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}F_4N_2O_5+H]^+$ の計算値611.2; 実測値: 611.2; 試料質量(mg): 2.29
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{26}F_4N_2O_4S+H]^+$ の計算値551.1; 実測値: 551.16; 試料質量(mg): 2.29

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{26}Cl_2F_4N_2O_4+H]^+$ の計算値649.1; 実測値: 649.2; 試料質量(mg): 2.18

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{25}ClF_4N_2O_4+H]^+$ の計算値601.1 実測値: 601.2; 試料質量(mg): 1.88
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{29}F_4N_3O_4+H]^+$ の計算値620.2; 実測値: 620.2; 試料質量(mg): 1.43
 MS-ESI (m/z) $[C_{28}H_{28}F_4N_2O_4+H]^+$ の計算値533.2; 実測値: 533.2; 試料質量(mg): 2.81
 MS-ESI (m/z) $[C_{35}H_{34}F_4N_2O_7+H]^+$ の計算値671.2; 実測値: 671.2; 試料質量(mg): 3.18
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{30}F_4N_2O_4+H]^+$ の計算値595.2; 実測値: 595.2; 試料質量(mg): 2.76
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{27}F_5N_2O_4+H]^+$ の計算値599.2; 実測値: 599.2; 試料質量(mg): 2.43
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{27}F_7N_2O_4+H]^+$ の計算値649.2; 実測値: 649.2; 試料質量(mg): 6.12

【 0 1 1 6 】

【化 4 6】



【 0 1 1 7 】

MS-ESI (m/z) [C₃₃H₂₈ClFN₂O₅+H]⁺の計算値587.2 実測値: 587.2; 試料質量(mg): 2.79
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₅FN₂O₅+H]⁺の計算値571.2; 実測値: 571.2; 試料質量(mg): 2.18
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₅FN₂O₅+H]⁺の計算値571.2; 実測値: 571.2; 試料質量(mg): 3.12
 MS-ESI (m/z) [C₂₈H₃₁FN₂O₄S+H]⁺の計算値511.2 実測値: 511.2; 試料質量(mg): 1.69
 MS-ESI (m/z) [C₃₃H₃₁Cl₂FN₂O₄+H]⁺の計算値609.2; 実測値: 609.2; 試料質量(mg): 3.08

MS-ESI (m/z) [C₃₂H₃₀ClFN₂O₄+H]⁺の計算値561.1; 実測値: 561.1; 試料質量(mg): 1.78
 MS-ESI (m/z) [C₃₅H₃₄FN₃O₄+H]⁺の計算値580.2; 実測値: 580.2 試料質量(mg): 2.84
 MS-ESI (m/z) [C₂₉H₃₃FN₂O₄+H]⁺の計算値493.2; 実測値: 493.2; 試料質量(mg): 1.98
 MS-ESI (m/z) [C₃₆H₃₉FN₂O₇+H]⁺の計算値631.2; 実測値: 631.2; 試料質量(mg): 2.26
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₅FN₂O₄+H]⁺の計算値555.2; 実測値: 555.2; 試料質量(mg): 2.97
 MS-ESI (m/z) [C₃₃H₃₂F₂N₂O₄+H]⁺の計算値559.2; 実測値: 559.2; 試料質量(mg): 5.6
 MS-ESI (m/z) [C₃₄H₃₂F₄N₂O₄+H]⁺の計算値609.2; 実測値: 609.2; 試料質量(mg): 0.98

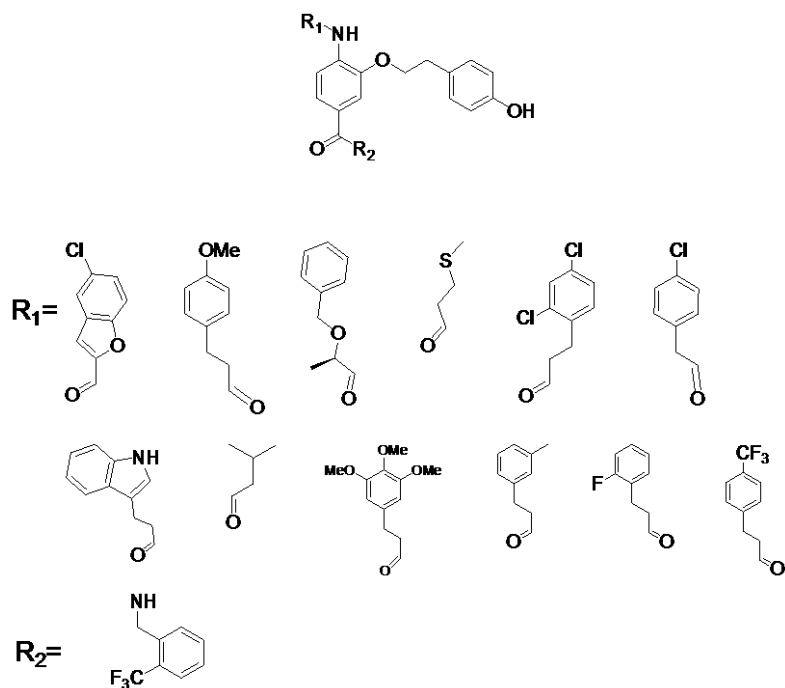
【 0 1 1 8 】

10

20

30

【化 4 7】



10

【 0 1 1 9 】

20

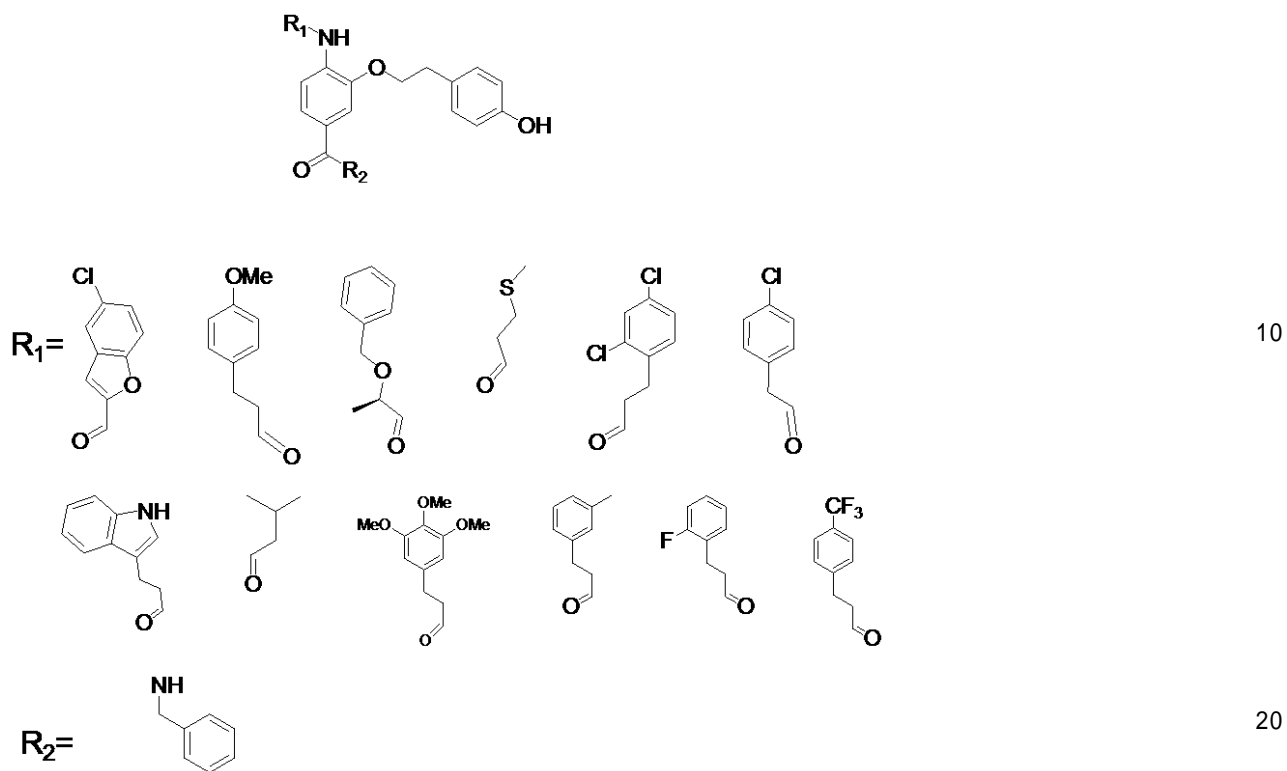
MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{24}ClF_3N_2O_5+H$]⁺の計算値609.1; 実測値: 609.1 試料質量(mg):2.49
 MS-ESI (m/z) [$C_{33}H_{31}F_3N_2O_5+H$]⁺の計算値593.2; 実測値: 593.2; 試料質量(mg): 2.35
 MS-ESI (m/z) [$C_{33}H_{31}F_3N_2O_5+H$]⁺の計算値593.2; 実測値: 593.2; 試料質量(mg): 2.15
 MS-ESI (m/z) [$C_{27}H_{27}F_3N_2O_4S+H$]⁺の計算値533.1; 実測値: 533.1; 試料質量(mg):1.93
 MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{27}Cl_2F_3N_2O_4+H$]⁺の計算値631.2; 実測値: 631.2; 試料質量(mg): 3.13

MS-ESI (m/z) [$C_{31}H_{26}ClF_3N_2O+H$]⁺の計算値583.1; 実測値: 583.1; 試料質量(mg): 1.98
 MS-ESI (m/z) [$C_{34}H_{30}F_3N_3O_4+H$]⁺の計算値602.2; 実測値: 602.2; 試料質量(mg): 2.62
 MS-ESI (m/z) [$C_{28}H_{29}F_3N_2O_4+H$]⁺の計算値515.2; 実測値: 515.2; 試料質量(mg): 2.93
 MS-ESI (m/z) [$C_{34}H_{36}N_2O_7+H$]⁺の計算値585.2 実測値: 585.2 試料質量(mg): 1.96
 MS-ESI (m/z) [$C_{33}H_{31}F_3N_2O_4+H$]⁺の計算値577.2; 実測値: 577.2; 試料質量(mg):2.48
 MS-ESI (m/z) [$C_{32}H_{28}F_4N_2O_4+H$]⁺の計算値581.2; 実測値: 581.2; 試料質量(mg): 1.97
 MS-ESI (m/z) [$C_{33}H_{28}F_6N_2O_4+H$]⁺の計算値631.2; 実測値: 631.2; 試料質量(mg): 2.64

30

【 0 1 2 0 】

【化 4 8】

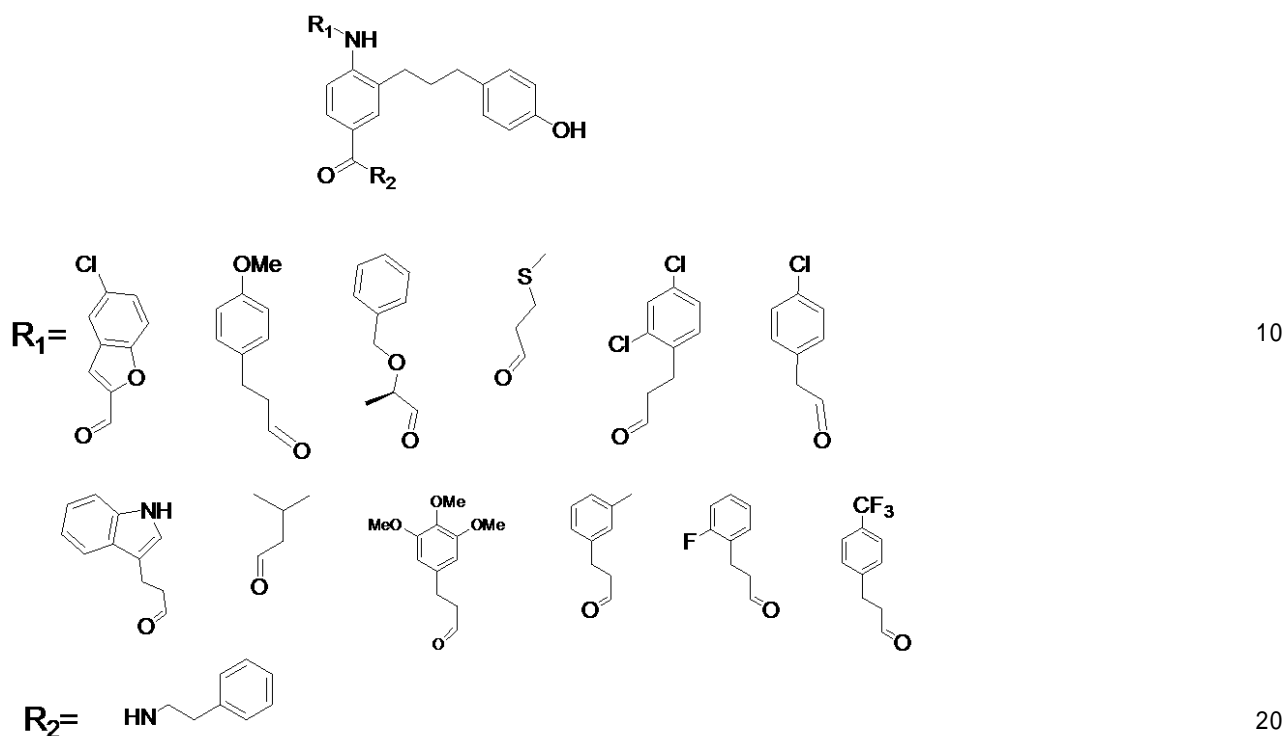


【 0 1 2 1】

MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{25}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値541.1; 実測値: 541.1; 試料質量(mg):4.18
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{32}N_2O_5+H]^+$ の計算値525.2; 実測値: 525.2; 試料質量(mg): 1.94
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{32}N_2O_5+H]^+$ の計算値525.2; 実測値: 525.2; 試料質量(mg): 2.15
 MS-ESI (m/z) $[C_{26}H_{28}N_2O_4S+H]^+$ の計算値464.1 実測値: 464.1; 試料質量(mg):1.83
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{28}Cl_2N_2O_4+H]^+$ の計算値563.2; 実測値: 563.2; 試料質量(mg): 2.82
 MS-ESI (m/z) $[C_{30}H_{27}ClN_2O_4+H]^+$ の計算値515.1; 実測値: 515.1; 試料質量(mg): 2.28
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{31}N_3O_4+H]^+$ の計算値534.2; 実測値: 534.2; 試料質量(mg): 1.89
 MS-ESI (m/z) $[C_{28}H_{29}F_3N_2O_4+H]^+$ の計算値447.2; 実測値: 447.2; 試料質量(mg): 1.73
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{36}N_2O_7+H]^+$ の計算値585.2 実測値: 585.2 試料質量(mg): 1.96
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{32}N_2O_4+H]$ の計算値509.2; 実測値: 509.2; 試料質量(mg): 2.33
 MS-ESI (m/z) $C_{31}H_{29}FN_2O_4$ $[M+H]^+$ の計算値513.2; 実測値:513.2; 試料質量(mg): 3.35
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{29}F_3N_2O_4+H]$ の計算値563.2; 実測値: 563.2; 試料質量(mg): 6.12

【 0 1 2 2】

【化 4 9】



【 0 1 2 3 】

MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{27}ClN_2O_5+H]^+$ の計算値555.1; 実測値: 555.1; 試料質量(mg): 1.2
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{34}N_2O_5+H]^+$ の計算値539.9; 実測値: 539.2 試料質量(mg): 1.86
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{34}N_2O_5+H]^+$ の計算値539.9; 実測値: 539.2 試料質量(mg): 2.28
 MS-ESI (m/z) $[C_{27}H_{30}N_2O_4S+H]^+$ の計算値479.2; 実測値: 479.2 試料質量(mg): 2.21
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{30}Cl_2N_2O_4+H]^+$ の計算値577.2; 実測値: 577.2; 試料質量(mg): 2.04
 MS-ESI (m/z) $[C_{31}H_{29}ClN_2O_4+H]^+$ の計算値529.2; 実測値: 529.2; 試料質量(mg): 1.18
 MS-ESI (m/z) $[C_{34}H_{33}N_3O_4+H]^+$ の計算値548.2; 実測値: 548.2; 試料質量(mg): 1.89
 MS-ESI (m/z) $[C_{28}H_{32}N_2O_4+H]^+$ の計算値461.2; 実測値: 461.2; 試料質量(mg): 2.04
 MS-ESI (m/z) $[C_{40}H_{40}N_2O_7+H]^+$ の計算値599.2 実測値: 599.2 試料質量(mg): 1.98
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{34}N_2O_4+H]^+$ の計算値523.2; 実測値: 523.2; 試料質量(mg): 1.83
 MS-ESI (m/z) $[C_{32}H_{31}FN_2O_4+H]^+$ の計算値527.2; 実測値: 527.2; 試料質量(mg): 2.98
 MS-ESI (m/z) $[C_{33}H_{31}F_3N_2O_4+H]^+$ の計算値577.2; 実測値: 577.2; 試料質量(mg): 2.74

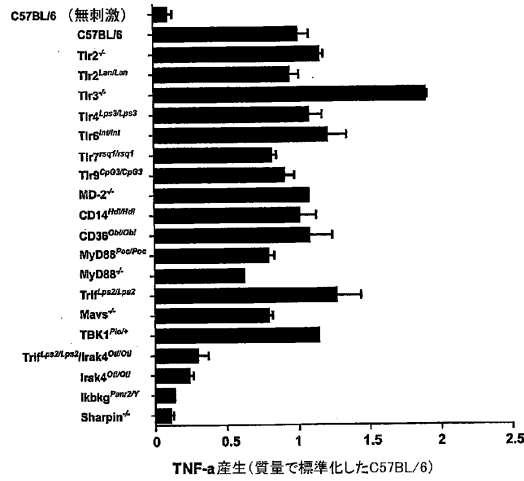
【 0 1 2 4 】

本明細書に引用された特許、特許出願および論文の各々は援用されている。

前述の説明および実施例は説明のためのものであり、限定するものとしてみなされるべきでない。本発明の精神および範囲内の更に他の変更も可能であり、当業者にはそれ自体容易に示されるであろう。

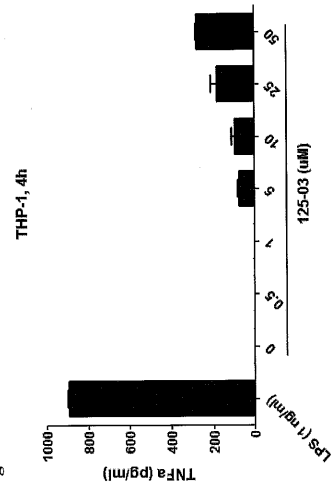
【 図 1 】

Fig. 1



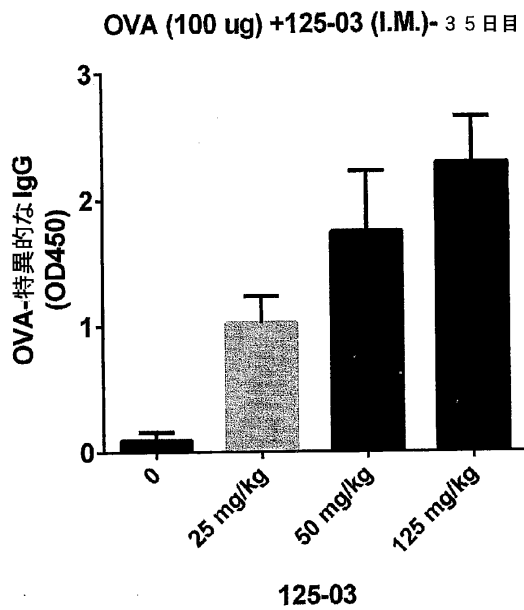
【 図 2 】

Fig. 2



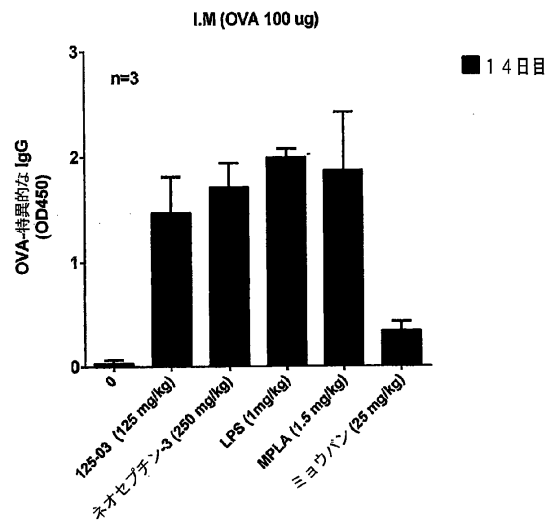
【 図 3 】

Fig. 3



【 図 4 】

Fig. 4



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 K 39/39 (2006.01) A 6 1 K 39/39
 A 6 1 K 39/00 (2006.01) A 6 1 K 39/00 G

(74)代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健

(74)代理人 100103610
 弁理士 吉 田 和彦

(74)代理人 100084663
 弁理士 箱田 篤

(74)代理人 100093300
 弁理士 浅井 賢治

(74)代理人 100119013
 弁理士 山崎 一夫

(74)代理人 100123777
 弁理士 市川 さつき

(74)代理人 100111796
 弁理士 服部 博信

(72)発明者 ボイトラー ブルース
 アメリカ合衆国 テキサス州 7 5 0 3 9 アーヴィング ウォータービュー ドライヴ 5 7 1
 5

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 特表2011-513413(JP,A)
 特表2009-504803(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 C 0 7 D 2 0 1 / 0 0 - 5 2 1 / 0 0
 A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 A 6 1 K 3 9 / 0 0 - 3 9 / 4 4
 C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)