

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4657201号
(P4657201)

(45) 発行日 平成23年3月23日 (2011. 3. 23)

(24) 登録日 平成23年1月7日 (2011. 1. 7)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04	(2006. 01)	C O 7 D 487/04	1 4 7
A 6 1 K 31/53	(2006. 01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00	(2006. 01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12	(2006. 01)	A 6 1 P 13/12	

請求項の数 19 (全 412 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-507308 (P2006-507308)
 (86) (22) 出願日 平成16年3月17日 (2004. 3. 17)
 (65) 公表番号 特表2006-523680 (P2006-523680A)
 (43) 公表日 平成18年10月19日 (2006. 10. 19)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2004/008270
 (87) 国際公開番号 W02004/093828
 (87) 国際公開日 平成16年11月4日 (2004. 11. 4)
 審査請求日 平成17年12月7日 (2005. 12. 7)
 (31) 優先権主張番号 10/411, 877
 (32) 優先日 平成15年4月9日 (2003. 4. 9)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 505378002
 チョンウェ ファーマ コーポレーション
 大韓民国、1 5 6 - 7 5 7 ソウル、ドン
 ジャックーク、シンデーバンードン 6 9
 8
 (74) 代理人 110000040
 特許業務法人池内・佐藤アンドパートナーズ
 (72) 発明者 ムーン、スノーホァン
 大韓民国、4 4 1 - 4 6 0 キュンギード
 、エルジー ヴィレッジ 4 1 0 - 1 0 1
 (72) 発明者 チュン、ジーウク
 大韓民国、4 4 1 - 7 0 3 キュンギード
 、サンホァン アパートメント 2 - 3 0
 5

最終頁に続く

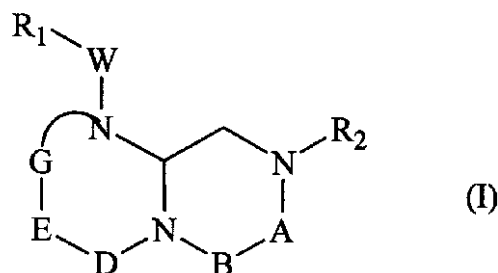
(54) 【発明の名称】 リバースターンミメティックおよびそれに関連した方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式 (I) を有する化合物。

【化 1】



10

ここで、A は、- (C H R₃) - または - (C = O) - であり、B は、- (C H R₄) - であり、

D は、- (C = O) - であり、

E は、- (Z R₆) - であり、G は、- (X R₇) - であり、

W は、- (C = O) N H - であり、

20

X は、窒素であり、

Z は、CH であり、

R₁ は、2-プロピニル、ベンジル、または置換ベンジルであり（ここで、該ベンジル上の置換基は、独立して、パーフルオロ C₁₋₄ アルキルまたはハロゲンの 1 個またはそれ以上から選択される）；

R₂ は、ベンジル基；または 1 以上の置換基を有する置換ベンジル基（前記 1 以上の置換基は、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノおよびヒドロキシル基の 1 個またはそれ以上から独立して選択される）であり；

R₃ は、水素であり；

R₄ は、ベンジル基、または 1 以上の置換基を有する置換ベンジル基（前記 1 以上の置換基は、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノおよびヒドロキシル基の 1 個またはそれ以上から独立して選択される）であり；

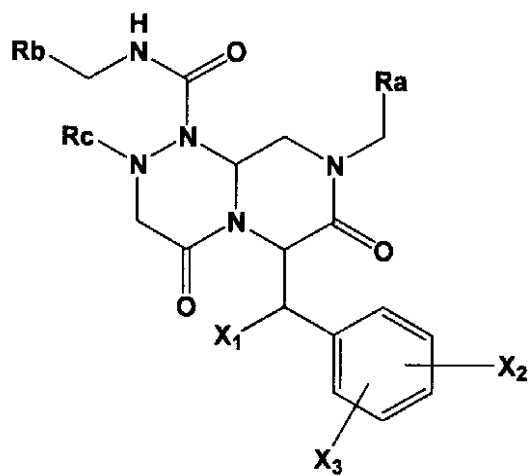
R₆ は、水素であり；

R₇ は、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルケニルまたは C₁₋₆ アルキニルである。

【請求項 2】

化合物が、以下の一般式（V I）を有する請求項 1 に記載の化合物。

【化 2】



(V I)

ここで、R_a は、フェニル基、または 1 以上の置換基を有する置換フェニル基（前記 1 以上の置換基は、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノおよびヒドロキシル基の 1 個またはそれ以上から独立して選択される）であり；

R_b は、フェニル基、または置換フェニル基（ここでベンジル上の置換基は、パーフルオロ C₁₋₄ アルキルまたはハロゲンの 1 個またはそれ以上から独立して選択される）であり；

R_c は、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ アルケニルまたは C₁₋₆ アルキニルであり；

X₁、X₂ および X₃ は、同一または異なってもよく、水素およびヒドロキシルから独立して選択される。

【請求項 3】

R_a が、フェニル基、または 1 以上の置換基を有する置換フェニル基（前記 1 以上の置換基は、アミノ、C₁₋₄ アルキルアミノ、C₁₋₄ ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロ C₁₋₄ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノおよびヒドロキシル基の 1 個またはそれ以上から独立して選択される）であり、

R_b が、フェニルである

請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R c が、メチル、アリルまたはプロピニルである請求項 2 または 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物の安全有効量および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 6】

腫瘍の成長を阻害するための医薬組成物であって、前記組成物が、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記腫瘍が、癌性である請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

記腫瘍が、直腸結腸癌である請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

抗腫瘍薬をさらに含む請求項 6 ～ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

前記抗腫瘍薬が、5-FU、タキソール、シスプラチン、マイトマイシン C、テガフル、ラルチトレキセド、カペシタビン、およびイリノテカンからなる群より選択される請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

スルビピン発現を阻害するための医薬組成物であって、請求項 5 に記載の組成物。

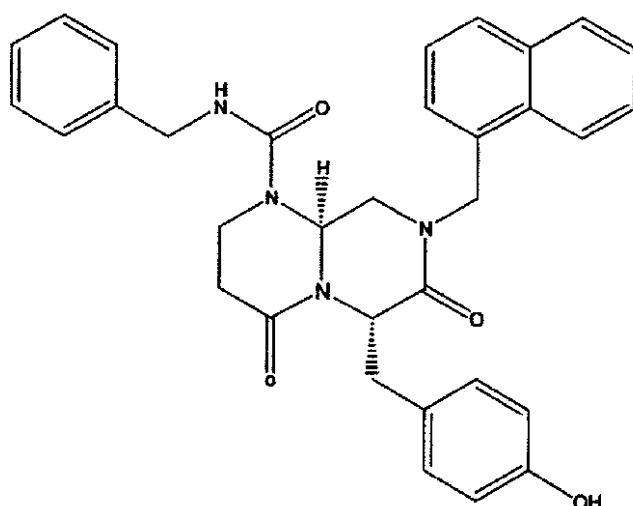
【請求項 12】

T C F 4 発現を阻害するための医薬組成物であって、請求項 5 に記載の組成物。

【請求項 13】

以下の式を有する化合物。

【化 3】



【請求項 14】

請求項 13 に記載の化合物の安全有効量および薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物。

【請求項 15】

プレセニン-1 変異に起因する神経細胞分化における C B P / β -カテニン相互作用救助欠陥の化学遺伝子を抑制するための請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 16】

カスパーゼ活性を阻害するための請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 17】

形質転換した直腸結腸細胞の増殖を抑制するための請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 18】

哺乳類において腫瘍成長を減少させるための請求項 14 に記載の組成物。

【請求項 19】

スルビピン発現を阻害するための医薬組成物であって、請求項 14 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、リバースターンミメティック (reverse-turn mimetic) 構造体およびこれに関連した化学ライブラリに関する。本発明は、また医学的症状、例えば、癌疾患の治療への適用と、該ミメティックを含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

治療薬としての潜在的な活性について分子をランダムにスクリーニングすることは、長年にわたって行われており、その結果、多数の重要な薬剤が発見されている。分子生物学および計算機化学の進歩により、「合理的薬剤設計 (rational drug design)」と称することに関心が高まっているものの、このような技術は、初期に予測された程には、高速ではなく、または信頼できないことが判明している。それゆえ、最近では、ランダム薬剤スクリーニングに関心が戻っている。この目的のために、コンビナトリアル・ケミストリー・ライブラリの発展に基づく新しい技術および生物学的に活性なメンバーの探索においてこのようなライブラリをスクリーニングすることが特に進歩している。

【0003】

一般に、コンビナトリアル・ケミストリー・ライブラリは、単に、分子の収集体である。このようなライブラリは、そのライブラリ内の化学種ごとに変わるだけでなく、それらのライブラリメンバーを作成し、かつどのメンバーが対象生体標的と相互作用するかを同定するために使用される方法ごとにも、変わる。この分野は、依然として未成熟であるのに対して、ライブラリを作成しスクリーニングする方法は、既に、極めて多様で精巧になっている。例えば、種々のコンビナトリアル・ケミストリー・ライブラリの最近の概説では、多数のこのような技術を記載しており (Dollé, J. Com. Chem., 2 (3) : 383~433, 2000)、これには、タグ化および未タグ化のライブラリメンバーの使用が挙げられる (Janda, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91 : 10779~10785, 1994)。

【0004】

初期には、コンビナトリアル・ケミストリー・ライブラリは、一般に、ペプチドまたはヌクレオチド起源のメンバーに限られていた。この目的のために、Houghtenらの技術は、「二重規定反復 (dual-defined iterative)」方法と呼ばれるものの一例を説明しており、この方法は、スプリット合成技術によって、可溶性コンビナトリアルペプチドライブラリを編集する (Nature (London) 354 : 84~86, 1991; Biotechniques 13 : 412~421, 1992; Bioorg. Med. Chem. Lett. 3 : 405~412, 1993)。この技術により、何千万ものメンバーを含む可溶性ペプチドライブラリが得られた。このようなライブラリは、オピオイドペプチド、例えば、メチオニン-およびロイシン-エンケファリン (Doolley and Houghten, Life Sci. 52, 1509~1517, 1993) の同定で有効であることが明らかとなっており、また、N-アシル化ペプチドライブラリは、アセタリン (これは、強力なオピオイドアンタゴニストである) を同定するのに使用されている (Doolleyら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90 : 10811~10815, 1993)。さらに最近では、全てのD-アミノ酸オピオイドペプチドライブラリが構築されており、ミュー ("μ") オピオイドレセプタに対する鎮痛活性についてスクリーニングされている (Doolleyら, Science 266 : 20

19～2022, 1994)。

【0005】

ペプチドおよびヌクレオチド起源のメンバーを含むコンビナトリアル・ライブラリは、非常に有益であるのに対して、依然として、当該技術分野において、異なる起源のメンバーを含むライブラリが必要とされている。例えば、伝統的なペプチドライブラリは、大体において、ライブラリメンバーを作成するために、単に、そのアミノ酸配列を変える。ペプチドの二次構造が生物学的活性に重要であることがよく知られているのに対して、このようなペプチドライブラリは、そのライブラリメンバーに対して、束縛二次構造を与えない。

【0006】

この目的のために、一部の研究者は、さらに束縛された二次構造を提供しようとして、ジスルフィド架橋でペプチドを環化した (Tumeltyら、J. Chem. Soc. 1067-68, 1994; Eichlerら、Peptide Res. 7:300-306, 1994)。しかしながら、このような環化ペプチドは、一般に、依然として、極めて可撓性であり、生体利用能に乏しく、それゆえ、成功が限られている。

【0007】

さらに最近では、生物学的に活性なタンパク質またはペプチドで見られるリバースターンの二次構造を非常によく模倣した非ペプチド化合物が開発されている。例えば、Kahnの米国特許第5,440,013号およびKahnの公開PCT WO94/03494、PCT WO01/00210A1およびPCT WO01/16135A2は、リバースターンの三次元構造を模倣する立体配置的に束縛された非ペプチド化合物を開示している。その他、Kahnの米国特許第5,929,237号およびその部分継続出願である米国特許第6,013,458号はまた、生物学的に活性なペプチドおよびタンパク質のリバースターン領域の二次構造を模倣する立体配置的に束縛された化合物を開示している。立体配置的に束縛されたリバースターンミメティックの合成および同定ならびにそれらを疾患に適用することは、Obrechtにより、十分に検討されている (Advances in Med. Chem., 4, 1-68, 1999)。

【0008】

立体配置的に束縛されたリバースターンミメティックの合成および同定は、著しく進歩しているものの、当該技術分野において、ペプチドの二次構造を模倣する小分子が依然として必要とされている。また、当該技術分野において、このようなメンバーを含むライブラリだけでなく、生物学的に活性なライブラリメンバーを同定するために、これらのライブラリメンバーを合成し、対象標的、特に、生物標的に対してスクリーニングする技術が必要とされている。

【0009】

本発明は、また、これらの要求を満たし、さらに、生物学的に活性なペプチドおよびタンパク質のリバースターン領域の二次構造を模倣する立体配置的に束縛された化合物を提供することにより、関連した利点を与える。

【0010】

Wntシグナル伝達経路は、細胞増殖、発癌および発達を含めた種々のプロセスを調節する (Moonら、1997, Trends Genet. 13, 157-162; Millerら、1999, Oncogene 18, 7860-7872; Nusse and Varmus, 1992, Cell 69, 1073-1087; Cadigan and Nusse, 1997, Genes Dev. 11, 3286-3305; Peifer and Polakis, 2000 Science 287, 1606-1609; Polakis 2000, Genes Dev. 14, 1837-1851)。Wntシグナル伝達経路は、種々の生物体において、極めてよく研究されている。Wntシグナル変換によるTCF4/β-カテニン媒介転写の活性化は、その生物学的機能において、重要な役割を果たすことが見出されている (Molenaarら、1996, Cell 86, 391-399; Gatら、1998 Cell 95, 605-614; Orfor

10

20

30

40

50

ら、1999 J. Cell. Biol. 146, 855~868: Bienz and Clevers, 2000, Cell 103:311~20)。

【0011】

Wntシグナルなしでは、癌抑制遺伝子である腺腫様結腸ポリポシス (APC) は、セリンキナーゼグリコーゲン合成酵素キナーゼ (GSK) -3 β および β -カテニンと同時に相互作用する (Suら、1993, Science 262, 1734~1737: Yostら、1996 Genes Dev. 10, 1443~1454: Hayashiraら、1997, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94, 242~247: Sakanakaraら、1998, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 95, 3020~3023: Sakanaka and William, 1999, J. Biol. Chem 274, 14090~14093)。GSK-3 β によるAPCのホスホリル化は、APCと β -カテニンとの相互作用を調節し、これは、順に、 β -カテニンのシグナル伝達機能を調節し得る (B. Rubinfeldら、Science 272, 1023, 1996)。Wntシグナル伝達は、 β -カテニンを安定化し、これにより、核に転位でき、この場所で、リンパ増大因子 (LEF1) / T細胞因子 (TCF4) ファミリーの転写因子のメンバーと相互作用する (Behrensら、1996 Nature 382, 638~642: Hsuら、1998, Mol. Cell. Biol. 18, 4807~4818: Rooseら、1999 Science 285, 1923~1926)。

【0012】

最近では、c-myc (公知の発癌遺伝子) は、 β -カテニン / TCF4-媒介転写の標的遺伝子であることが明らかとなっている (Heら、1998 Science 281 1509~1512: Kolliigsら、1999 Mol. Cell. Biol. 19, 5696~5706)。多くの他の重要な遺伝子は、サイクリンD1およびメタロプロテイナーゼ (これらもまた、発癌に関与している) を含めて、TCF4 / β -カテニン転写経路により調節されることが確認されている (Crawfordら、1999, Oncogene 18, 2883~2891: Shtutmanら、1999, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 11, 5522~5527: Tetsu and McCormick, 1999 Nature, 398, 422~426)。

【0013】

さらに、Wntシグナル伝達のいくつかの下流メディエータの過剰発現は、アポトーシスを調節することが発見されている (Morisら、1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 7950~7954: Heら、1999, Cell 99, 335~345: Orfordら、1999 J. Cell. Biol., 146, 855~868: Strovel and Sussman, 1999, Exp. Cell Res., 253, 637~648)。ヒトの直腸結腸癌細胞におけるAPCの過剰発現は、アポトーシスを誘発し (Morisら、1996, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93, 7950~7954)、 β -カテニンの異所発現は、細胞外マトリックスへの付着の損失に関連したアポトーシスを阻害した (Orfordら、1999, J. Cell Biol. 146, 855~868)。TCF4の優性ネガティブ変異体の発現によるTCF4 / β -カテニン転写の阻害は、Wnt-1媒介の細胞生存を阻止し、細胞をアポトーシス刺激 (例えば、抗癌剤) に感受性にした (Shaoqiong Chenら、2001, J. Cell. Biol., 152, 1, 87~96)、また、APC変異は、構成的なスルビピンの発現 (周知の抗アポトーシスタンパク質) を可能にすることにより、アポトーシスを阻害する (Tao Zhangら、2001, Cancer Research, 62, 8664~8667)。

Wnt遺伝子の変異は、ヒトの癌では発見されていないものの、APCまたは β -カテニンの変異は、大部分の直腸結腸癌の場合と同様に、TCF4の不适当的活性化、c-mycの過剰発現および新生物成長の発生を引き起こす (Rubinfeldら、1997, Science, 275, 1790~1792: Morinら、1997, Scien

10

20

30

40

50

ce, 275, 1787-1790: Casaら、1999, Cell. Growth. Differ. 10, 369-376)。直腸結腸癌の85%では、癌抑制遺伝子(APC)は、失われるか不活性化され、種々の他の癌でも、同様である(Kinzler and Vogelstein, 1996, Cell 87, 159-170)。APCの主要な役割は、Wntシグナル変換カスケードの負の調節因子という役割である。この経路の中心的な特徴は、大きいAxinベースの複合体(これは、APCを含む)との相互作用によるβ-カテニンの細胞質ゾルプールの安定性および局在性の変調を含む。この相互作用により、β-カテニンのホスホリル化が起こり、それにより、それを分解について標的化する。

【0014】

10

CREB結合タンパク質(CBP)/p300は、初期には、まず、転写因子CREBとの関連によって(Chriviaら、1993, Nature, 365, 855-859)、後に、アデノウイルス形質転換タンパク質E1Aとの相互作用によって(Steinら、1990, J. Virol., 64, 4421-4427; Ecknerら、1994, Genes. Dev., 8, 869-884)、タンパク質相互作用アッセイで同定された。CBPは、転写活性化補助因子機能を含めた種々の細胞機能に参与している可能性があった(Shikamaら、1997, Trends. Cell. Biol., 7, 230-236; Janknecht and Hunter, 1996, Nature, 383, 22-23)。CBP/p300は、siamoisプロモーター(公知のWnt標的)のβ-カテニン媒介活性化を増強する(Hechtら、2000, EMBO J. 19, 8, 1839-1850)。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

β-カテニンは、CBPのCREB結合ドメインと直接相互作用し、そしてβ-カテニンは、CBPと相乗作用して、TCF4/β-カテニンの転写活性化を刺激する(Ken-Ichi Takemaru and Randall T. Moon, 2000, J. Cell. Biol., 149, 2, 249-254)。

【課題を解決するための手段】

【0016】

30

この背景から、Wnt経路のTCF4/β-カテニンおよびCBP複合体は、細胞増殖、発癌および細胞アポトーシスなどを調節する標的分子として、取り出すことができる。すなわち、CBPを阻害することにより、TCF4/β-カテニン転写経路を阻止する化合物が必要とされている。従って、これは、癌(特に、直腸結腸癌)の治療に使用できる。本発明は、この必要に対処している。

【0017】

本発明は、生物学的に活性なペプチドおよびタンパク質のリバースターン領域の二次構造を模倣する新しいタイプの立体配置的に束縛された化合物に関する。本発明はまた、このような化合物を含有するライブラリだけでなく、その合成およびスクリーニングを開示している。

40

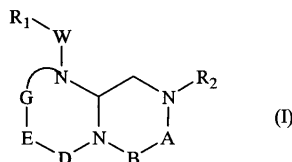
【発明を実施するための最良の形態】

【0018】

本発明の化合物は、以下の一般式(I)およびその立体異性体を有する：

【0019】

【化 6】



【0020】

ここで、Aは、 $-(CHR_3)-$ または $-(C=O)-$ であり、Bは、 $-(CHR_4)-$ または $-(C=O)-$ であり、Dは、 $-(CHR_5)-$ または $-(C=O)-$ であり、Eは、 $-(ZR_6)-$ または $-(C=O)-$ であり、Gは、 $-(XR_7)_n-$ 、 $-(CHR_7)-$ 、 $-(NR_8)-$ 、 $-(C=O)-(XR_9)-$ または $-(C=O)-$ であり、Wは、 $-Y$ ($C=O$)、 $-(C=O)NH-$ 、 $-(SO_2)-$ または存在せず、Yは、酸素、イオウまたは $-NH-$ であり、XおよびZは、独立して、窒素またはCHであり、 $n=0$ または1である；そして R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 および R_9 は、同一または異なり、アミノ酸側鎖部分またはその誘導体、該分子の残部、リンカーおよび固体支持体から独立して選択される。

10

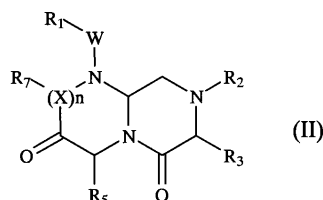
【0021】

ある実施形態では、Aが、 $-(CHR_3)-$ であり、Bが、 $-(C=O)-$ であり、Dが、 $-(CHR_5)-$ であり、Eが、 $-(C=O)-$ であり、Gが、 $-(XR_7)_n-$ であり、そして本発明の化合物は、以下の一般式 (II) を有する。

20

【0022】

【化 7】



【0023】

ここで、W、X、Yおよびnは、上で定義したとおりであり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_5 および R_7 は、以下の詳細な説明で定義したとおりである。

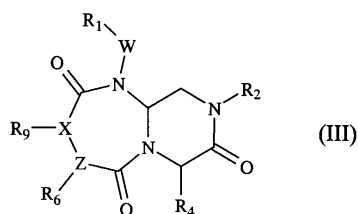
30

【0024】

Aが、 $-(C=O)-$ であり、Bが、 $-(CHR_4)-$ であり、Dが、 $-(C=O)-$ であり、Eが、 $-(ZR_6)-$ であり、Gが、 $-(C=O)-(XR_9)-$ である実施形態において、本発明の化合物は、以下の一般式 (III) を有する。

【0025】

【化 8】



40

【0026】

ここで、W、XおよびYは、上で定義したとおりであり、そしてZは、窒素またはCHであり（ZがCHであるとき、Xは、窒素である）、そして R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 および R_9 は、以下の詳細な説明で定義したとおりである。

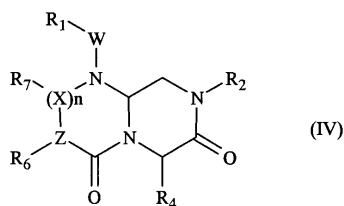
50

【0027】

Aが、 $-(C=O)-$ であり、Bが、 $-(CHR_4)-$ であり、Dが、 $-(C=O)-$ であり、Eが、 $-(ZR_6)-$ であり、Gが、 $(XR_7)_n-$ である実施形態において、本発明の化合物は、以下の一般式(IV)を有する。

【0028】

【化9】



10

【0029】

ここで、W、X、Y および n は、上で定義したとおりであり、Z は、窒素または CH であり (Z が窒素であるとき、n は、0 であり、そして Z が CH であるとき、X は、窒素であり、そして n は、0 ではない)、そして R₁、R₂、R₄、R₆ および R₇ は、以下の詳細な説明で定義したとおりである。

【0030】

本発明はまた、上記式(I)の化合物を含むライブラリだけでなく、このようなライブラリを合成する方法およびそれをスクリーニングして生体活性化合物を同定する方法に関する。本発明の化合物を含有する組成物もまた、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈剤と組み合わせて、開示されている。

20

【0031】

本発明はまた、少なくとも一つの一般式(I)化合物を含有するライブラリを用いて、生物学的に活性な化合物を同定する方法に関する。関連態様において、本発明は、(a) 第一活性化補助因子および相互作用蛋白質を含有し、この際、前記第一活性化補助因子が LXXLL、LXXLI、または FXXFF (ここで、X は、任意のアミノ酸である) の結合モチーフを含有する組成物を準備し、(b) 前記第一活性化補助因子および前記相互作用蛋白質を試験化合物と結合させ、(c) 前記一般式(I)を有する化合物の存在下で、前記第一活性化補助因子と前記相互作用蛋白質との間の結合の変性を検出することを含む、結合分析を行う方法を提供する。

30

【0032】

本発明はまた、Wnt シグナル伝達経路と関連した疾患を予防または治療する方法を提供する。本発明の化合物または組成物を用いて治療または予防可能な疾患としては、腫瘍または癌 (例えば、KSHV-関連腫瘍)、血管形成術に伴う再狭窄、多嚢胞性腎病、異常血管形成疾患、関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、結節硬化症、脱毛、およびアルツハイマー病が挙げられる。該方法は、目的とする結果が得られる有効量で、本発明の化合物または組成物を被験体に投与することを含む。

【0033】

関連した局面において、本発明は、さらに、神経突起伸長、神経幹細胞の分化、および癌細胞のアポトーシスを促進する方法を提供する。該方法は、本発明の化合物または組成物を所望の結果が得られる有効量で、適切な細胞に投与することを含む。

40

【0034】

本発明のこれらの局面および他の局面は、添付の図面および以下の詳細な説明を参照すると、明らかとなる。この目的のために、本明細書中では、種々の参考文献が述べられており、これらは、特定の手順、化合物および/または組成物をさらに詳細に記述しており、その内容は、本明細書中で参考として援用されている。

図1は、本発明のリバースターンミメティックを調製する一般合成概略図である。

【0035】

50

図2は、本発明のリバースターンミメティックを調製する一般合成概略図である。

【0036】

図3は、SW480細胞について本発明の化合物Aの IC_{50} を測定したグラフであり、ここで、SW480細胞に対する細胞増殖阻害は、その IC_{50} 値を得るために、実施例4で調製された化合物の種々の濃度で、測定された。具体的には、該試験化合物Aによるホタルおよびレニラルシフェラーゼ活性の阻害の程度を決定した。結果として、SW480細胞増殖に対する該試験化合物Aの IC_{50} は、表4で開示されているように、見出された。詳細な手順は、実施例6で開示されたものと同じである。

【0037】

図4. PC-12細胞は、コートされた皿で培養し、 50 ng/ml 神経成長因子 (NGF) 中で10日間分化した (実施例7で開示されたものと同じである)。(A、B)ベクターが形質転換されたPC-12細胞(A)およびwt PS-1を過剰発現するPC-12細胞(B)は、NGFで10日後、広範囲な神経突起伸長を示す。(C)変異PS-1/L286Vを発現するPC-12細胞は、同一の培養条件下で、有意な神経突起を示さない。(D、E) (実施例7で開示されたものと同じである) GAP-43の免疫蛍光分析、神経突起伸長の分子マーカーは、PC-12細胞においてベクターが形質転換されたものおよびPS-1/WTの過剰発現(E)、神経突起においてGAP-43に対する強い染色(D)を示す。(F)神経突起伸長の欠乏は、変異細胞において弱いGAP-43免疫染色に対応している。データは少なくとも2つの独立した実験を示す。(G)分化した細胞は、Topflash、TCF/ β -カテニンレポーター構築で形質変換された細胞は、溶解され、ルシフェラーゼ活性は、(実施例7で開示されたものと同様に)、形質転換の6時間後に測定した。データは、3つの独立した実験の平均値($\pm$ SD)を表す。星印は、 $P < 0.05$ を示す。

【0038】

図5. 化合物Dは、PC-12過剰発現変異PS-1/L286V細胞において、不足した神経分化を表現型の発現上で訂正する。変異細胞を、分化期間途中に、NGF以外に $10\text{ }\mu\text{M}$ の化合物Dに暴露した(Minserら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 11714 (2001))。(A)神経突起伸長および延長は、化合物Dで処理時、PS-1/L286Vを過剰発現するPC-12細胞で観察された。(B)GAP-43(グリーン)は、変異細胞において顕著に上昇し、また神経突起で見られる。(C)PC-12細胞における神経突起伸長の定量。二つの細胞径よりもさらに大きい神経突起の長さを有する変異細胞数は、PC-12細胞におけるベクターで形質転換されたものおよび過剰発現するPS-1/WTの数よりも10%未満であった。決められた神経突起の長さを有する変異体PS-1/L286V細胞の数は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ の化合物Dで処理した後、著しく増加した。結果としては、3つの独立した実験の平均値($\pm$ SD)を表す。星印は、 $P < 0.05$ を示す。

【0039】

図6. Ephrin B2 (EphB2) 受容体発現。免疫蛍光分析およびRT-PCRを行って、(実施例7で開示されたものと同じである) EphB2受容体発現を見つけた。(A、B) EphB2受容体は、ベクターで形質転換されたものおよび過剰発現のPS-1/WT細胞の神経突起で明確に見られる。染色の強度は、高発現量と相互に関連づける。(C)これに対して、PS-1/L286V PC-12細胞は、EphB2受容体発現が著しく減少した。(D)化合物Dで変異細胞を処理すると、EphB2受容体発現が増加するが、これは、神経突起伸長の点に集中される。(E) EphB2受容体発現は、以前に転写段階で制御されることが明らかとなっている(Guoら, J. Neurosci. 17, 4212 (1997))。レーン1、ベクターで形質転換されたPC-12細胞、レーン2、過剰発現PS-1/WT細胞、レーン3、過剰発現変異PS-1/L286V細胞、レーン4、化合物Dで処理された変異細胞。RT-PCR分析は、過剰発現変異PS-1/L286V細胞におけるEphB2受容体に対するメッセージが、ベクターで形質転換され、かつ過剰発現のwt PS-1 PC-12細胞の両方における

ものよりも減少することを示している。10 μ Mの化合物Dによる処理は、E p h B 2メッセージを上方制御する。G A P D Hは、内部統制を用いる。

【0040】

図7. 化合物Dは、G₁の細胞を停止させる。F A C S分析は、化合物D (25 μ M) (右) またはコントロール0.5% DMSO (左) で、24時間の間処理されたSW480 (下パネル) およびHCT116 (上パネル) 細胞に対して行った。5. 5×10^6 細胞は、プロピジウムヨウ化物 (P I) で固定および着色させた。B. 化合物Dは、結腸癌細胞株におけるカスパーゼを選択的に活性化した。正常結腸細胞C C D 1 8 C o (右グラフ) とともに、SW480およびHCT116 (左グラフ) 細胞 (10^5) は、コントロール (0.5% DMSO) または化合物D (25 μ M) で処理した。処理24時間後、細胞を溶解し、カスパーゼ-3/7酵素活性を測定した。相対蛍光単位 (R F U) は、処理されたサンプル (化合物Dまたはコントロール) からブランク (コントロール、細胞なし) の単位価を引いた後、プロットした。

10

【0041】

図8. 化合物Dは、容量依存的な方法で軟寒天中のコロニー増殖を減少させる。増加する濃度の5-フルオロウラシル (5-FU) (0.5-32 μ M) および化合物D (0.25-5 μ M) は、3重ウエルのSW480に添加した (5000細胞/ウェル)。細胞を洗浄し、軟寒天成長培地に懸濁させた。8日後、コロニーの数 (60 μ M径以上のコロニー) を数え、化合物濃度に対してプロットした。3つの決定の平均値 $\pm$ S Eが示された。化合物の不在下でコントロールのコロニー数は、1, 637 $\pm$ 71であった。

20

【0042】

図9. A. 化合物Cは、ヌードマウスモデルの腫瘍成長を減少させる。B. 化合物Cは、ヌードマウスモデルの体重を少し減少させる。

【0043】

図10. スルビビン転写活性は、W n t 1で上昇調節したものの、化合物Dでノウトダウン (k n o u t - d o w n) した。ルシフェラーゼ活性化の百分率は、W n t 1および化合物Dの不在下で、あるいは、W n t 1、化合物Dまたは両方の存在下で、野生型、C B P + / -、およびp 3 0 0 + / - 3 T 3細胞で測定された。

【0044】

図11. 化合物A (右グラフ) および化合物D (左グラフ) は、SW480細胞のスルビビンスルフェラーゼレポーターの活性を阻害する。スルビビンプロモータの制御下にあるルシフェラーゼ活性を、様々な濃度において化合物Aまたは化合物Dで処理されたSW480細胞で測定した。

30

【0045】

図12. R T - P C R分析は、化合物Dの処理がスルビビン遺伝子の発現程度を減少させることを示す。

【0046】

図13. 化合物Dは、スルビビンプロモータと様々な蛋白質との結合を減少させる。化合物D (25 μ M) またはコントロール (0.5% DMSO) で18日間処理されたSW480細胞に対するC h I Pアッセイを行った。

40

【0047】

図14. 化合物Dは、翻訳レベルでスルビビン発現を減少させる。ビヒクル (0.5% DMSO) 単独、10 μ Mもしくは25 μ M化合物D、または5 μ M 5-FUで処理された細胞抽出物のウエスタンブロット分析は、スルビビン6E4モノクローナル抗体 (C e l l S i g n a l i n g T e c h n o l o g y) を用いて行った。B. スルビビン免疫蛍光顕微鏡検査法。培養された化合物を固定し、抗スルビビングリーンで着色した。C. スルビビン免疫蛍光顕微鏡検査法。化合物Dで処理されたSW480細胞を固定し、抗スルビビングリーンで着色した。

【0048】

図15. 化合物Dは、スルビビン発現の阻害を通じて、カスパーゼ3活性 (但し、カス

50

₃アルコキシ、フェニル、置換フェニル（ここで、該置換基は、独立して、アミノ、アミ
 ジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキルアミノ、C₁～₄ジアルキ
 ルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ
 、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシルの1個またはそれ以上から
 選択される）、ベンジル、置換ベンジル（ここで、該ベンジル上の置換基は、独立して
 、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキルアミノ、
 C₁～₄ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ、
 ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシルの1個またはそれ以上から
 選択される）、ナフチル、置換ナフチル（ここで、該置換基は、独立して、アミノ、アミ
 ジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキルアミノ、C₁～₄ジアルキ
 ルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ
 、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシルの1個またはそれ以上から
 選択される）、ビスフェニルメチル、置換ビスフェニルメチル（ここで、該置換基
 は、独立して、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アル
 キルアミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄
 アルキル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキ
 シルの1個またはそれ以上から選択される）、ピリジル、置換ピリジル（ここで、該置換
 基は、独立して、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄ア
 ルキルアミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁
 ～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒド
 ロキシルの1個またはそれ以上から選択される）、ピリジルC₁～₄アルキル、置換ピリジ
 ルC₁～₄アルキル（ここで、該ピリジン置換基は、独立して、アミノ、アミジノ、グアニ
 ジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキルアミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ、ハ
 ロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ、カ
 ルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシルの1個またはそれ以上から選択される
 ）、ピリミジルC₁～₄アルキル、置換ピリミジルC₁～₄アルキル（ここで、該ピリミジン
 置換基は、独立して、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁
 ～₄アルキルアミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル
 、C₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたは
 ヒドロキシルの1個またはそれ以上から選択される）、トリアジン-2-イル-C₁～₄アル
 キル、置換トリアジン-2-イル-C₁～₄アルキル（ここで、該トリアジン置換基は、
 独立して、アミノ、アミジノ、グアニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキル
 アミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄アル
 キル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシ
 ルの1個またはそれ以上から選択される）、イミダゾールC₁～₄アルキル、置換イミダゾ
 ールC₁～₄アルキル（ここで、該イミダゾール置換基は、独立して、アミノ、アミジノ、グ
 アニジノ、ヒドラジノ、アミダゾニル、C₁～₄アルキルアミノ、C₁～₄ジアルキルアミノ
 、ハロゲン、パーフルオロC₁～₄アルキル、C₁～₄アルキル、C₁～₃アルコキシ、ニトロ
 、カルボキシ、シアノ、スルフリルまたはヒドロキシルの1個またはそれ以上から選択さ
 れる）、イミダゾリニルC₁～₄アルキル、N-アミジノピペラジニル-N-C₀～₄アルキ
 ル、ヒドロキシC₂～₅アルキル、C₁～₅アルキルアミノC₂～₅アルキル、ヒドロキシC₂
 ～₅アルキル、C₁～₅アルキルアミノC₂～₅アルキル、C₁～₅ジアルキルアミノC₂～₅ア
 ルキル、N-アミジノピペリジニルC₁～₄アルキルおよび4-アミノシクロヘキシルC₀
 ～₂アルキルからなる群から選択される。

【0056】

ある実施形態では、EのR₁、R₂、R₆、およびGのR₇、R₈およびR₉は、同一または
 異なり、前記化合物の残部を示し、そしてAのR₃、BのR₄またはDのR₅は、アミノ酸
 側鎖部分またはその誘導体から選択される。本明細書中で使用する「前記化合物の残部」
 との用語は、R₁、R₂、R₅、R₆、R₇、R₈および／またはR₉位置でリバースターンミ
 メティック構造体に共有結合した任意の部分、試薬、化合物、支持体、分子、リンカー、

10

20

30

40

50

アミノ酸、ペプチドまたはタンパク質を意味する。この用語はまた、アミノ酸側鎖部分およびそれらの誘導体を含む。

【0057】

他の実施形態では、AのR₃、DのR₅、EのR₆、およびGのR₇、R₈およびR₉は、同一または異なり、前記化合物の残部を示し、BのR₁、R₂およびR₄の1以上もまた、ある観点において、これらの全部は、アミノ酸側鎖を表す。この場合、「前記化合物の残基」との用語は、R₃、R₅、R₆、R₇、R₈および／またはR₉位置でリバースターンミメティック構造体に共有結合した任意の残基、試薬、化合物、支持体、分子、リンカー、アミノ酸、ペプチドまたはタンパク質を意味する。この用語はまた、アミノ酸側鎖部分およびそれらの誘導体を含む。

10

【0058】

本明細書中で使用する「前記化合物の残部」との用語は、リバースターンミメティック構造体に共有結合した任意の残基、試薬、化合物、支持体、分子、リンカー、アミノ酸、ペプチドまたはタンパク質を意味する。この用語はまた、アミノ酸側鎖部分およびそれらの誘導体を含む。本発明のある観点において、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈および／またはR₉の少なくとも一つは、化合物の残部を示すことができる。本発明のある観点において、R₁、R₂およびR₄の1以上は、アミノ酸残基またはそれらの誘導体を示す。

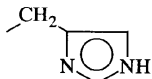
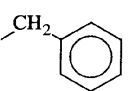
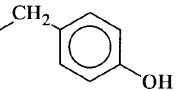
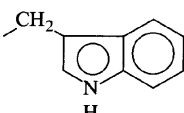
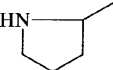
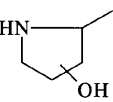
【0059】

本明細書中で使用する「アミノ酸側鎖部分」との用語は、天然に生じるタンパク質中で存在しているアミノ酸側鎖部分を示し、これには、表1で確認した天然に存在するアミノ酸側鎖部分が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の他の天然に存在するアミノ酸側鎖部分には、3, 5-ジプロモチロシン、3, 5-ジヨードチロシン、ヒドロキシリジン、γ-カルボキシグルタメート、ホスホチロシンおよびホスホセリンが挙げられるが、これらに限定されない。それに加えて、本発明を実施する際には、グリコシル化アミノ酸側鎖もまた使用され得、これには、グリコシル化トレオニン、セリンおよびアスパラギンが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0060】

【表 1】

アミノ酸側鎖部分	アミノ酸	
—H	グリシン	
—CH ₃	アラニン	
—CH (CH ₃) ₂	バリン	
—CH ₂ CH (CH ₃) ₂	ロイシン	
—CH (CH ₃) CH ₂ CH ₃	イソロイシン	
— (CH ₂) ₄ NH ₃ ⁺	リジン	
— (CH ₂) ₃ NHC (NH ₂) NH ₂ ⁺	アルギニン	
	ヒスチジン	10
—CH ₂ COO ⁻	アスパラギン酸	
—CH ₂ CH ₂ COO ⁻	グルタミン酸	
—CH ₂ CONH ₂	アスパラギン	
—CH ₂ CH ₂ CONH ₂	グルタミン	
	フェニルアラニン	
	チロシン	20
	トリプトファン	
—CH ₂ SH	システイン	
—CH ₂ CH ₂ SCH ₃	メチオニン	
—CH ₂ OH	セリン	
—CH (OH) CH ₃	トレオニン	30
	プロリン	
	ヒドロキシプロリン	

【0061】

天然に存在するアミノ酸側鎖部分に加えて、本発明のアミノ酸側鎖部分には、また、それらの種々の誘導体を含む。本明細書中で使用するアミノ酸側鎖部分の「誘導体」には、天然に存在するアミノ酸側鎖部分の改変体および／または変形体を含む。例えば、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシンおよびフェニルアラニンのアミノ酸側鎖部分は、一般に、低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル部分として、分類され得る。アミノ酸側鎖部分の誘導体には、他の直鎖または分枝、環式または非環式の置換または非置換で飽和または不飽和の低級アルキル、アリールまたはアリールアルキル部分を含む。

【0062】

本明細書中で使用する「低級アルキル部分」は、1～12個の炭素原子を含有し、「低級アリール部分」は、6～12個の炭素原子を含有し、そして「低級アルアルキル部分」は、7～12個の炭素原子を含有する。それゆえ、1実施形態では、このアミノ酸側鎖誘導

40

50

【 0 0 6 3 】

10

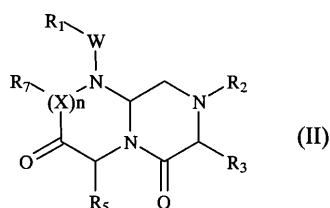
20

【 0 0 6 5 】

30

【 0 0 6 7 】

40



50

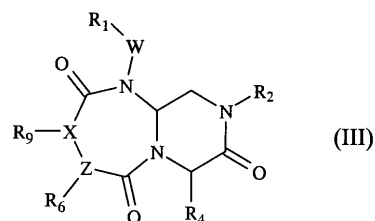
好ましい実施形態では、 R_1 、 R_2 および R_7 は、化合物の残部であり、そして R_3 または R_5 は、アミノ酸側鎖部分から選択される。

【0069】

Aが、 $-(C=O)-$ であり、Bが、 $-(CHR_4)-$ であり、Dが、 $-(C=O)-$ であり、Eが、 $-(ZR_6)-$ であり、Gが、 $-(C=O)-(XR_9)-$ である実施形態において、本発明のリバースターンミメティック化合物は、以下の一般式(III)を有する。

【0070】

【化12】



10

【0071】

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_9 、 W および X は、上で定義したとおりであり、そして Z は、窒素または CH である(Z が CH であるとき、 X は、窒素である)。好ましい実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_6 および R_9 は、化合物の残部であり、そして R_4 は、アミノ酸側鎖部分から選択される。

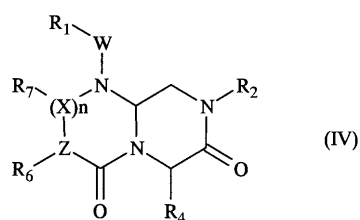
20

【0072】

さらに特定の実施形態では、Aが、 $-(C=O)-$ であり、Bが、 $-(CHR_4)-$ であり、Dが、 $-(C=O)-$ であり、Eが、 $-(ZR_6)-$ であり、Gが、 $(XR_7)_n-$ であり、そして本発明のリバースターンミメティック化合物は、以下の一般式(IV)を有する。

【0073】

【化13】



30

【0074】

ここで、 R_1 、 R_2 、 R_4 、 R_6 、 R_7 、 W 、 X および n は、上で定義したとおりであり、そして Z は、窒素または CH である(Z が窒素であるとき、 n は、0であり、そして Z が CH であるとき、 X は、窒素であり、そして n は、0ではない)。好ましい実施形態では、 R_1 、 R_2 、 R_6 および R_7 は、化合物の残部であり、そして R_4 は、アミノ酸側鎖部分から選択される。ある観点において、 R_6 または R_7 は、 Z および X が CH のとき、それぞれ、アミノ酸側鎖部分から選択される。

40

【0075】

これらの化合物は、適当な出発成分分子(以下、「成分片」と呼ぶ)を利用することにより、製造され得る。要約すると、式(I)を有するリバースターンミメティック構造体の合成では、第1および第2成分片をカップリングし、複合第1-第2中間体を形成し、もし必要なら、第3および/または第4成分片をカップリングし、複合第3-第4中間体を形成し(または、もし市販されているなら、単一の第3中間体を使用してもよい)、複合第1-第2中間体および第3-第4中間体(または第3中間体)は、次いで、カップリ

50

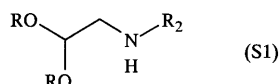
ングされて、例えば、第1－第2－第3－第4中間体（または、第1－第2－第3中間体）を形成し、これを環化して、本発明のリバースターンミメティック構造体が得られる。あるいは、式（I）のリバースターンミメティック構造体は、個々の成分片を、溶液中にて段階的に、または固相ペプチド合成で一般的に実施されているような固相合成により、いずれかで連続的にカップリングすることにより、製造することができる。

【0076】

本発明のリバースターンミメティック構造体を調製するための具体的な成分片およびその組立体は、図1に例示されている。例えば、「第一成分片」は、以下の式S1を有する：

【0077】

【化14】



【0078】

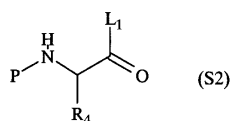
ここで、 R_2 は、上で定義したとおりであり、そしてRは、ペプチド合成で使用するのに適当な保護基である。この保護基は、固相合成を可能にするために、高分子支持体に結合されていてもよい。適当なR基には、アルキル基を含み、好ましい実施形態では、Rは、メチル基である。図1において、R基の一つは、高分子（固体）支持体であり、図面において「Pol」と表す。このような第一成分片は、 $\text{CH}(\text{OR})_2\text{---CHO}$ と $\text{H}_2\text{N---R}$ の還元アミノ化により、または、 $\text{H}_2\text{N---R}_2$ と $\text{CH}(\text{OR})_2\text{---CH}_2\text{---LG}$ （ここで、LGは、離脱基、例えば、ハロゲン（Hal）基を意味する）との置換反応により、容易に合成され得る。

【0079】

本発明の「第二成分片」は、以下の式S2を有する：

【0080】

【化15】



【0081】

ここで、Pは、ペプチド合成で使用するのに適当なアミノ保護基であり、 L_1 は、ヒドロキシルまたはカルボキシル活性化基であり、 R_4 は、上で定義したとおりである。好ましい保護基には、t-ブチルジメチルシリル（TBDMs）、t-ブチルオキシカルボニル（BOC）、メチルオキシカルボニル（MOC）、9H-フルオレニルメチルオキシカルボニル（FMOC）およびアリルオキシカルボニル（Alloc）を含む。N-保護アミノ酸は、市販されている。例えば、FMOCアミノ酸は、種々の供給源から入手できる。第二成分片を第一成分片と反応させるために、 L_1 は、カルボキシル活性化基であり、また、カルボキシル基のカルボキシル活性化基への変換は、カルボキシル基の活性化について、当該分野において公知の方法で容易に達成され得る。適当な活性化カルボン酸には、酸ハロゲン化物（ここで、 L_1 は、ハロゲン、例えば塩素または臭素）、酸無水物（ここで、 L_1 は、アシル基（例えば、アセチル）である）、反応性エステル（例えば、N-ヒドロキシスクシンイミドエステルおよびペンタフルオロフェニルエステル）および他の活性化中間体（例えば、カルボジイミド（例えば、ジクロヘキシルカルボジイミド（DCC）））を使用するカップリング反応で形成される活性中間体を含む。従って、市販されているN-保護アミノ酸は、当業界の技術者に公知の手段によって、カルボキシル活性化基へ変換することができる。

10

20

30

40

50

【0082】

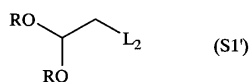
アミノ酸のアジド誘導体を第二成分片として供する場合、このような化合物は、Zaloomら(J. Org. Chem. 46: 5173~76, 1981)で開示された反応により、対応するアミノ酸から製造され得る。

【0083】

あるいは、本発明の第一成分片は、以下の式S1'を有し得る。

【0084】

【化16】



10

【0085】

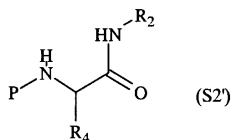
ここで、Rは、上で定義したとおりであり、そしてL₂は、脱離基（例えば、ハロゲン原子またはトシル基）である。

【0086】

本発明の第二成分片は、以下の式S2'を有し得る。

【0087】

【化17】



20

【0088】

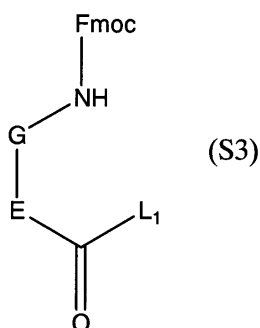
ここで、R₂、R₄およびPは、上で定義したとおりである。

【0089】

本発明の「第三成分片」は、以下の式S3を有し得る：

【0090】

【化18】



40

【0091】

ここで、G、E、L₁およびL₂は、上で定義したとおりである。適当な第三成分片は、種々の供給源から市販されているか、または有機化学における任意の公知方法により製造できる。

【0092】

図1において、式(I)の化合物は、Aは、-(C=O)-であり、Bは、-(CHR₄)-であり、Dは、-(C=O)-であり、Eは、-(CR₆)-である。カルボニル基が位置Bにあり、そしてR基が位置Bにある一般式(I)の化合物、すなわち、Aは、-(CHR₃)-であり、

50

Bは、 $-(C=O)-$ である化合物は、図2に示すように、図1に示すような方法により製造できる。図2はまた、第1-第2中間体片と反応しないうちに、第4成分片を第3成分片に結合させるよりは、第1-第2-第3成分中間体に第4成分片を添加することを例示している。その他、図2は、Dは、 $-(CHR_5)-$ （図1の $-(C=O)-$ ではない）であり、Eは、 $-(C=O)-$ （図1の $-(CHR_6)-$ ではない）である本発明による化合物の製造を例示している。最終的に、図2は、Gが NR_7 である化合物の製造を例示する。

【0093】

従って、上で例示したとおり、一般式(I)を有するリバースターンミメティック構造体は、第1成分片を第2成分片と反応させて複合第1-第2中間体を形成し、続いて、複合第1-第2中間体を順次に第3成分片と反応させて第1-第2-第3-第4中間体を形成し、次いで、この中間体を環化して、リバースターンミメティック構造体を得ることにより、合成され得る。

【0094】

本発明の代表的な成分片の合成は、製造実施例および加工実施例で記述されている。

【0095】

式(III)および(IV)のリバースターンミメティック構造体は、それらの成分片を適当に修飾すること以外は、上で開示したモジュラー成分合成と類似の技術により、製造され得る。

【0096】

本発明のリバースターンミメティック構造体は、生物学的に活性な薬剤（例えば、診断薬、予防薬および治療薬）として有用である。例えば、本発明によるリバースターンミメティック構造体は、温血動物において細胞シグナル伝達転写因子関連ペプチドを調節するのに用いることができ、これは、この動物に、一般式(I)の化合物の有効量を投与する工程を含む方法により行われる。

【0097】

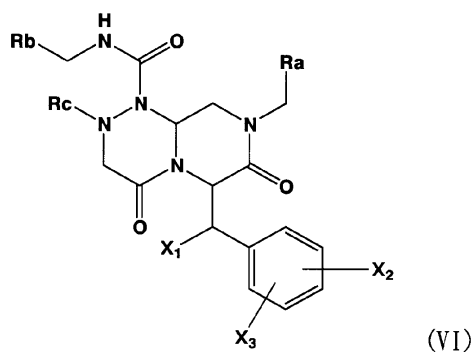
さらに、本発明のリバースターンミメティック構造体はまた、温血動物のPTBドメインにペプチドが結合するのを阻害するのに、温血動物のイオンチャンネルおよびGタンパク質共役型受容体(GPCR)を変調するのに、および温血動物のサイトカインを変調するのに、有効でもあり得る。

【0098】

ところで、一般式(I)の化合物（特に、式(VI)の化合物）は、Wntシグナル伝達経路により変調された疾患（例えば、癌、特に、直腸結腸癌）を阻止または治療するのに有効であることが見出された。

【0099】

【化19】



【0100】

ここで、 R_a は、フェニル基、1個以上の置換基を有する置換フェニル基（ここで、1個以上の置換基は、独立して、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドラジノ基、ア

10

20

30

40

50

ミダゾニル基、 $C_1\sim_4$ アルキルアミノ基、 $C_1\sim_4$ ジアルキルアミノ基、ハロゲン、パーフルオロ $C_1\sim_4$ アルキル基、 $C_1\sim_4$ アルキル基、 $C_1\sim_3$ アルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、スルフリル基またはヒドロキシル基の1個またはそれ以上から選択される)、ベンジル基、1個以上の置換基を有する置換ベンジル基(ここで、1個以上の置換基は、独立して、アミノ基、アミジノ基、グアニジノ基、ヒドラジノ基、アミダゾニル基、 $C_1\sim_4$ アルキルアミノ基、 $C_1\sim_4$ ジアルキルアミノ基、ハロゲン、パーフルオロ $C_1\sim_4$ アルキル基、 $C_1\sim_3$ アルコキシ基、ニトロ基、カルボキシ基、シアノ基、スルフリル基またはヒドロキシル基の1個またはそれ以上から選択される)、または、8~11個の環員を有する二環式アリール基であり、これは、窒素、酸素またはイオウから選択される1~3個のヘテロ原子を有し得る。 R_b は、5~7個の環員を有する単環式アリール基であり、これは、窒素、酸素またはイオウから選択される1~2個のヘテロ原子を有し得、その化合物中のアリール環は、ハライド、ヒドロキシル基、シアノ基、低級アルキル基および低級アルコキシ基からなる群から選択される1個以上の置換基を有し得る。 R_c は、飽和または不飽和の $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_1\sim_6$ アルコキシ、パーフルオロ $C_1\sim_6$ アルキルであり、そして X_1 、 X_2 、および X_3 は、同一または異なり、独立して、水素、ヒドロキシル、ハライドから選ばれる。

10

【0101】

ほかの観点において、本発明の目的は、一般式(VI)を有する化合物の安全かつ有効な量および薬学的に許容されるキャリアを含有する医薬組成物を提供することにある。この組成物は、Wntシグナル伝達経路(特に、TCF4- β -カテニン-CBP複合体)により変調される障害を処置するのに使用できる。

20

【0102】

さらに、本発明は、本発明の上記組成物を使用することにより腫瘍細胞の増殖を阻止する方法；本発明の上記組成物を使用することにより腫瘍細胞のアポトーシスを誘発する方法；本発明の上記組成物を使用することによりTCF4- β -カテニン-CBP複合体により変調される疾患を治療する方法；ならびに他の抗癌剤(例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)、タキソール、シスプラチン、マイトマイシンC、テガフル、ラルチトレキセド、カペシタビンおよびイリノテカンなど)と共に本発明の組成物を投与することにより癌(例えば、直腸結腸癌)を治療する方法を提供することにある。

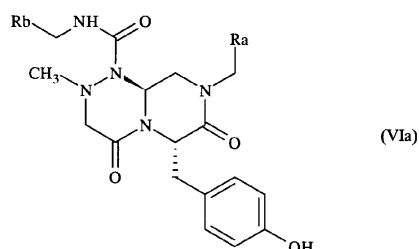
30

【0103】

本発明の好ましい実施形態では、本発明の化合物は、以下のような(6S, 10R)-立体配置を有する：

【0104】

【化20】



40

【0105】

ここで、 R_a および R_b は、上で定義した同じ意味を有する。

【0106】

本発明の別の観点では、本発明のリバースターンミメティック構造体を含むライブラリが開示されている。本発明のライブラリは、一旦、組み立てられると、生体活性を有する個々のメンバーを識別するために、スクリーニングされ得る。これらのライブラリの生体活性メンバーについてのこのようなスクリーニングは、例えば、そのライブラリのメンバーの結合活性を評価する工程またはライブラリメンバーが機能アッセイに対して有する効

50

果を評価する工程を含んでも良い。スクリーニングは、通常、これらのライブラリメンバー（またはライブラリメンバーのサブセット）を目的の標的（例えば、抗体、酵素、レセプタまたは細胞株）と接触させることにより、達成される。ライブラリメンバー（これらは、目的の標的と相互作用できる）は、本明細書中にて、「生体活性ライブラリメンバー」または「生体活性ミメティック」と呼ばれている。例えば、生体活性ミメティックは、抗体またはレセプタに結合できるか、酵素を阻害できるか、または、例えば細胞系に関連した機能応答を誘発またはアンタゴナイズできるライブラリメンバーであってもよい。言い換えれば、本発明のライブラリのスクリーニングは、どのライブラリメンバーが1個以上の目的の生物学的標的と相互作用できるかを決定する。さらに、相互作用が起こるとき、その生体活性ミメティックは、次いで、それらのライブラリメンバーから同定され得る。このライブラリから単一（または限定数）の生体活性ミメティックを同定すると、リバースターンミメティック構造体を得られ、これらは、それ自体、生体活性であり、それゆえ、診断薬、予防薬または治療薬として有用であり、さらに、これらの分野でのリード化合物の同定を著しく促進するのに使用され得る。

【0107】

本発明のライブラリのペプチドミメティックの合成は、本発明の第一、第二および第三成分片と組み合わせて、公知のペプチド合成技術を使用して、達成され得る。さらに具体的には、立体配置的に束縛されたリバースターンミメティックのN-末端および/またはC-末端には、アミノ酸配列が付加され得る。この目的のために、これらのミメティックは、固体支持体（例えば、PAM樹脂）上で、公知技術（例えば、John M. Stewart and Janis D. Young, Solid Phase Peptide Synthesis, 1984, Pierce Chemical Comp., Rockford, III. を参照）により、またはシリル連結樹脂上にて、アルコール結合（Randolphら、J. Am Chem. Soc. 117: 5712-14, 1995を参照すること）により、合成され得る。

【0108】

それに加えて、溶液合成技術および固相合成技術の両方の組合せは、本発明のペプチドミメティックを合成するのに利用され得る。例えば、固体支持体は、この配列に立体配置的に束縛されたリバースターンを加える点まで、その直鎖ペプチド配列を合成するのに利用され得る。溶液合成技術により予め合成された適当な立体配置的に束縛されたリバースターンミメティック構造体は、次いで、その固相合成の次の「アミノ酸」として加えられ得る（すなわち、この立体配置的に束縛されたリバースターンミメティックは、N-末端およびC-末端の両方を有するが、その直鎖ペプチドに加えられる次のアミノ酸として、利用され得る）。この配列に、この立体配置的に束縛されたリバースターンミメティック構造体を取り込むと、次いで、追加アミノ酸が加えられ得、その固体支持体に結合されたペプチドが完成する。あるいは、これらの直鎖N-末端およびC-末端保護ペプチド配列は、固体支持体上で合成され、その支持体から除去され、次いで、公知の溶液カップリング技術を使用して、溶液中にて、この立体配置的に束縛されたリバースターンミメティック構造体にカップリングされ得る。

【0109】

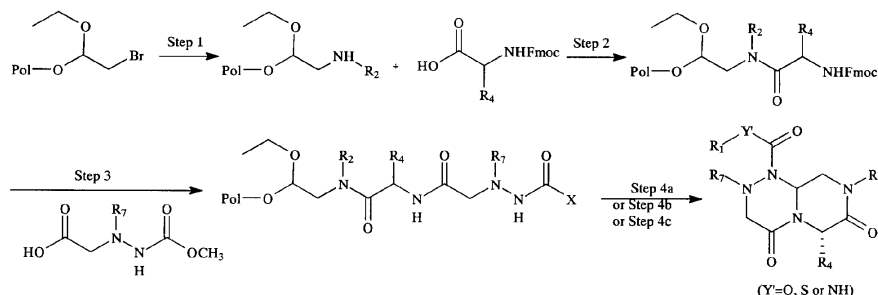
本発明の他の観点では、これらのライブラリを構成する方法が開示されている。伝統的なコンビナトリアル・ケミストリー技術（例えば、Gallopら、J. Med. Chem. 37: 1233~1251, 1994を参照）により、基本分子足場に試薬を連続的に組み合わせることで、膨大な数の化合物を迅速に調製することが可能となる。コンビナトリアル技術は、天然に生じるアミノ酸から誘導されたペプチドライブラリを構築するのに使用されている。例えば、20種の適当に保護した異なるアミノ酸の20種の混合物を取り出し、そして各々を20種のアミノ酸のうちの1種とカップリングすることにより、400種（すなわち、 20^2 ）のジペプチドのライブラリが作り出される。この手順を7回繰り返すと、約260億（すなわち、 20^8 ）のオクタペプチドから構成されるペプチドライブラリが調製される。

【0110】

具体的には、本発明のライブラリのペプチドミメティックの合成は、公知のペプチド合成技術（例えば、以下のような〔4, 4, 0〕リバースターンミメティックライブラリの一般図式）を使用して、達成され得る。

【0111】

【化21】



10

【0112】

本発明のライブラリのペプチドミメティックの合成は、公知技術により、FlexChem Reactor Block（これは、96ウェルプレートをも有する）を使用して、達成した。上記図式では、「Pol」は、ブromoアセタール樹脂（Advanced ChemTech）を示し、詳細な手順は、以下で説明する。

20

【0113】

（段階1）

ブromoアセタール樹脂（37mg、0.98mmol/g）およびR₂-アミンのDMF溶液（1.4mL）を、96ウェルプレートをも有するRobbinsブロック（FlexChem）に入れた。その反応混合物を、回転オープン〔Robbins Scientific〕を使用して、60℃で、12時間振盪した。この樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。

【0114】

（段階2）

前記樹脂に、市販のFmocアミノ酸（4当量）、PyBop（4当量）、HOAt（4当量）およびDIEA（12当量）のDMF溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、12時間振盪した後、この樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。

30

【0115】

（段階3）

反応前にDMFで膨潤した樹脂に、DMF中の25%ピペリジンを加え、その反応混合物を、室温で、30分間振盪した。この脱保護工程を再度繰り返し、前記樹脂をDMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。前記樹脂に、ヒドラジン酸（4当量）、HOBT（4当量）およびDIC（4当量）のDMF溶液を加え、前記反応混合物を、室温で、12時間振盪した。前記樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。

40

【0116】

（段階4a（この場合、ヒドラジン酸は、MOCカーバメートである））

段階3で得た樹脂を、室温で、18時間にわたって、ギ酸（各ウェルに1.2mL）で処理した。前記樹脂を濾過で除去した後、濾液を、SpeedVac〔SAVANT〕を使用して、減圧下にて濃縮し、オイルとして生成物を得た。前記生成物を50%水/アセトニトリルで希釈し、次いで、凍結後に凍結乾燥した。

【0117】

（段階4b（この場合、Fmocヒドラジン酸を使用して、活性イソシアネートによって尿素を製造する））

50

反応前にDMFで膨潤した樹脂に、DMF中の25%ピペリジンを加え、前記反応混合物を、室温で30分間振盪した。前記脱保護工程を再度繰り返し、前記樹脂をDMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。反応前にDCMで膨潤した樹脂に、DCM中のイソシアネート(5当量)を加えた。前記反応混合物を室温で12時間振盪した後、前記樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。前記樹脂を室温で18時間にわたって、ギ酸(各ウェルに1.2mL)で処理した。前記樹脂を濾過で除去した後、濾液を、Speed Vac [SAVANT]を使用して、減圧下にて濃縮し、オイルとして生成物を得た。前記生成物を50%水/アセトニトリルで希釈し、次いで、凍結後に凍結乾燥した。

【0118】

10

(段階4c(この場合、Fmocヒドラジン酸を使用して、活性カーバメートによって尿素を製造する))

反応前にDMFで膨潤した樹脂に、DMF中の25%ピペリジンを加え、前記反応混合物を、室温で、30分間振盪した。前記脱保護工程を再度繰り返し、前記樹脂をDMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。反応前にDCMで膨潤した樹脂に、DCM中のp-ニトロフェニルクロロホルメート(5当量)およびジイソプロピルエチルアミン(5当量)を加えた。前記反応混合物を室温で12時間振盪した後、前記樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。前記樹脂に、室温で12時間にわたって、DCM中の第一級アミンを加え、前記樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。反応後、前記樹脂を、室温で18時間にわたってギ酸(各ウェルに1.2mL)で処理した。前記樹脂を濾過で除去した後、濾液をSpeed Vac [SAVANT]を使用して、減圧下にて濃縮し、オイルとして生成物を得た。前記生成物を50%水/アセトニトリルで希釈し、次いで、凍結後に凍結乾燥した。

20

【0119】

これらのブロックライブラリを作成するために、製造実施例で説明した手順に従って、重要な中間体ヒドラジン酸を合成した。

【0120】

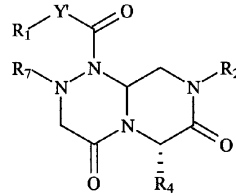
表2Aおよび表2Bは、本発明に従って製造できる[4, 4, 0]リバースターンミメティックライブラリを示し、その代表的な製造は、実施例4で示す。

【0121】

30

【表 2 A】

[4, 4, 0] リバースターンミメティックライブラリ



No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
1	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	533	534
2	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-NO ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	562	563
3	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 4-F ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	553	554
4	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	552	553
5	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 2-ビスフェニルエチル	アリル	OCH ₃	594	595
6	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	590	591
7	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-Me-ベンジル	アリル	OCH ₃	531	532
8	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	シクロヘキシルメチル	アリル	OCH ₃	523	524
9	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-F-ベンジル	アリル	OCH ₃	535	536
10	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	552	553
11	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	586	587
12	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	ナフトー2-イルメチル	アリル	OCH ₃	567	568
13	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	583	584
14	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-NO ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	612	613
15	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 4-F ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	603	604
16	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	602	603
17	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 2-ビスフェニルエチル	ベンジル	OCH ₃	644	645
18	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	640	641
19	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-Me-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	582	583
20	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	シクロヘキシルメチル	ベンジル	OCH ₃	574	575
21	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-F-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	585	586
22	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	602	603
23	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	636	637
24	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	ナフトー2-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	618	619
25	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	479	480
26	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-NO ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	508	509
27	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 4-F ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	499	500
28	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	4-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	497	498

【0 1 2 2】

No	R ₁	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
29	フェネチル	2,2-ビスフェニルエチル	アリル	OCH ₃	539	540
30	フェネチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	535	536
31	フェネチル	4-Me-ベンジル	アリル	OCH ₃	477	478
32	フェネチル	シクロヘキシルメチル	アリル	OCH ₃	469	470
33	フェネチル	4-F-ベンジル	アリル	OCH ₃	481	482
34	フェネチル	2-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	497	498
35	フェネチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	531	532
36	フェネチル	ナフト-2-イルメチル	アリル	OCH ₃	513	514
37	フェネチル	4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	529	530
38	フェネチル	4-NO ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	558	559
39	フェネチル	2,4-F ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	549	550
40	フェネチル	4-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	547	548
41	フェネチル	2,2-ビスフェニルエチル	ベンジル	OCH ₃	589	590
42	フェネチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	585	586
43	フェネチル	4-Me-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	527	528
44	フェネチル	シクロヘキシル-メチル	ベンジル	OCH ₃	519	520
45	フェネチル	4-F-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	531	532
46	フェネチル	2-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	547	548
47	フェネチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	582	583
48	フェネチル	ナフト-2-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	563	564
49	フェネチル	4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	497	498
50	フェネチル	4-NO ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	526	527
51	フェネチル	2,4-F ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	517	518
52	フェネチル	4-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	515	516
53	4-F-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	アリル	OCH ₃	557	558
54	4-F-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	553	554
55	4-F-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	アリル	OCH ₃	495	496
56	4-F-フェニルエチル	シクロヘキシル-メチル	アリル	OCH ₃	487	488
57	4-F-フェニルエチル	4-F-ベンジル	アリル	OCH ₃	499	500
58	4-F-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	515	516
59	4-F-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	549	550
60	4-F-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	アリル	OCH ₃	531	532
61	4-F-フェニルエチル	4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	547	548
62	4-F-フェニルエチル	4-NO ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	576	577
63	4-F-フェニルエチル	2,4-F ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	567	568
64	4-F-フェニルエチル	4-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	565	566
65	4-F-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	ベンジル	OCH ₃	607	608
66	4-F-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	603	604
67	4-F-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	545	546

10

20

30

【 0 1 2 3 】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
68	4-F-フェニルエチル	シクロヘキシル-メチル	ベンジル	OCH ₃	537	538
69	4-F-フェニルエチル	4-F-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	549	550
70	4-F-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	565	566
71	4-F-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	599	600
72	4-F-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	581	582
73	4-F-フェニルエチル	4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	509	510
74	4-F-フェニルエチル	4-NO ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	538	539
75	4-F-フェニルエチル	2,4-F ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	529	530
76	4-F-フェニルエチル	4-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	527	528
77	4-MeO-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	アリル	OCH ₃	569	570
78	4-MeO-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	アリル	OCH ₃	565	566
79	4-MeO-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	アリル	OCH ₃	507	508
80	4-MeO-フェニルエチル	シクロヘキシル-メチル	アリル	OCH ₃	499	500
81	4-MeO-フェニルエチル	4-F-ベンジル	アリル	OCH ₃	511	512
82	4-MeO-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	アリル	OCH ₃	527	528
83	4-MeO-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	アリル	OCH ₃	561	562
84	4-MeO-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	アリル	OCH ₃	543	544
85	4-MeO-フェニルエチル	4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	559	560
86	4-MeO-フェニルエチル	4-NO ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	588	589
87	4-MeO-フェニルエチル	2,4-F ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	579	580
88	4-MeO-フェニルエチル	4-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	577	578
89	4-MeO-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	ベンジル	OCH ₃	619	620
90	4-MeO-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	615	616
91	4-MeO-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	557	558
92	4-MeO-フェニルエチル	シクロヘキシルメチル	ベンジル	OCH ₃	549	550
93	4-MeO-フェニルエチル	4-F-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	561	562
94	4-MeO-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	ベンジル	OCH ₃	577	578
95	4-MeO-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	ベンジル	OCH ₃	612	613
96	4-MeO-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	593	594
97	イソアミル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	521	522
98	イソアミル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	550	551
99	イソアミル	2,4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	541	542
100	イソアミル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	539	540
101	イソアミル	2,2-ビスフェニルエチル	スチリルメチル	OCH ₃	581	582
102	イソアミル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	497	498
103	イソアミル	4-Me-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	519	520
104	イソアミル	シクロヘキシルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	511	512
105	イソアミル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	523	524
106	イソアミル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	539	540
107	イソアミル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	574	575

10

20

30

【 0 1 2 4 】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
108	イソアミル	ナフトー2-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	555	556
109	イソアミル	4-HO-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	563	564
110	イソアミル	4-NO ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	592	593
111	イソアミル	2, 4-F ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	583	584
112	イソアミル	4-Cl-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	582	583
113	イソアミル	2, 2-ビスフェニルエチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	624	625
114	イソアミル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	540	541
115	イソアミル	4-Me-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	562	563
116	イソアミル	シクロヘキシルメチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	554	555
117	イソアミル	4-F-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	565	566
118	イソアミル	2-Cl-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	582	583
119	イソアミル	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	616	617
120	イソアミル	ナフトー2-イルメチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	598	599
121	3-MeO-プロピル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	523	524
122	3-MeO-プロピル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	552	553
123	3-MeO-プロピル	2, 4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	543	544
124	3-MeO-プロピル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	541	542
125	3-MeO-プロピル	2, 2-ビスフェニルエチル	スチリルメチル	OCH ₃	583	584
126	3-MeO-プロピル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	499	500
127	3-MeO-プロピル	4-Me-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	521	522
128	3-MeO-プロピル	シクロヘキシル-メチル	スチリルメチル	OCH ₃	513	514
129	3-MeO-プロピル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	525	526
130	3-MeO-プロピル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	541	542
131	3-MeO-プロピル	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	575	576
132	3-MeO-プロピル	ナフトー2-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	557	558
133	3-MeO-プロピル	4-HO-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	565	566
134	3-MeO-プロピル	4-NO ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	594	595
135	3-MeO-プロピル	2, 4-F ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	585	586
136	3-MeO-プロピル	4-Cl-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	584	585
137	3-MeO-プロピル	2, 2-ビスフェニルエチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	626	627
138	3-MeO-プロピル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	541	542
139	3-MeO-プロピル	4-Me-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	563	564
140	3-MeO-プロピル	シクロヘキシル-メチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	556	557
141	3-MeO-プロピル	4-F-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	567	568
142	3-MeO-プロピル	2-Cl-ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	584	585
143	3-MeO-プロピル	2, 4-Cl ₂ -ベンジル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	618	619
144	3-MeO-プロピル	ナフトー2-イルメチル	2, 6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	600	601
145	4-MeO-フェニルエチル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	585	586
146	4-MeO-フェニルエチル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	614	615
147	4-MeO-フェニルエチル	2, 4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	605	606

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y [*]	分子量	M+H
148	4-MeO-フェニルエチル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	603	604
149	4-MeO-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	スチリルメチル	OCH ₃	645	646
150	4-MeO-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	561	562
151	4-MeO-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	583	584
152	4-MeO-フェニルエチル	シクロヘキシル-メチル	スチリルメチル	OCH ₃	575	576
153	4-MeO-フェニルエチル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	587	588
154	4-MeO-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	603	604
155	4-MeO-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	638	639
156	4-MeO-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	619	620
157	4-MeO-フェニルエチル	4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	628	629
158	4-MeO-フェニルエチル	4-NO ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	657	658
159	4-MeO-フェニルエチル	2,4-F ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	648	649
160	4-MeO-フェニルエチル	4-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	646	647
161	4-MeO-フェニルエチル	2,2-ビスフェニルエチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	688	689
162	4-MeO-フェニルエチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	604	605
163	4-MeO-フェニルエチル	4-Me-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	626	627
164	4-MeO-フェニルエチル	シクロヘキシルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	618	619
165	4-MeO-フェニルエチル	4-F-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	630	631
166	4-MeO-フェニルエチル	2-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	646	647
167	4-MeO-フェニルエチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	680	681
168	4-MeO-フェニルエチル	ナフト-2-イルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	662	663
169	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	535	536
170	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	564	565
171	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	2,4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	555	556
172	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	553	554
173	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	2,2-ビスフェニルエチル	スチリルメチル	OCH ₃	595	596
174	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	511	512
175	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	4-Me-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	533	534
176	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	シクロヘキシル-メチル	スチリルメチル	OCH ₃	525	526
177	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	537	538
178	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	553	554
179	テトラヒドロフラン-2-イルメチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	588	589

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
180	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	ナフト-2-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	569	570
181	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	577	578
182	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	606	607
183	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	2,4-F ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	597	598
184	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	4-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	596	597
185	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	2,2-ビスフェニルエチ ル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	638	639
186	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	553	554
187	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	4-Me-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	575	576
188	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	シクロヘキシル-メチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	568	569
189	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	4-F-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	579	580
190	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	2-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	596	597
191	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	2,4-Cl ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	630	631
192	テトラヒドロフラン-2- イルメチル	ナフト-2-イルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	612	613
193	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Me-フェニ ル)アミノ	528	529
194	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニ ル)アミノ	548	549
195	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルアミ ノ	514	515
196	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	((R)-α-メチ ルベンジル)ア ミノ	542	543
197	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	528	529
198	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニ ル)アミノ	544	545
199	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Br-フェニ ル)アミノ	592	593
200	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニ ル)アミノ	582	583
201	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	ペンチルアミ ノ	508	509
202	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエ チル)アミノ	542	543

【 0 1 2 7 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
203	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	558	559
204	フェネチル	4-HO-ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	520	521
205	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	604	605
206	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	624	625
207	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルアミノ	590	591
208	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	((R)- α -メチルベンジル)アミノ	618	619
209	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	604	605
210	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	620	621
211	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	669	670
212	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	658	659
213	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	584	585
214	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	618	619
215	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	634	635
216	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	596	597
217	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	581	582
218	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	601	602
219	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	フェニルアミノ	566	567
220	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	((R)- α -メチルベンジル)アミノ	595	596
221	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	581	582
222	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	597	598
223	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	645	646
224	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	634	635

10

20

30

No	R ₁	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
225	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	561	562
226	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル) アミノ	595	596
227	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	611	612
228	フェネチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	573	574
229	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	657	658
230	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	677	678
231	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	フェニルアミノ	643	644
232	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	((R)-α-メチルベンジル)アミノ	671	672
233	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	657	658
234	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	673	674
235	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	721	722
236	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	711	712
237	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	637	638
238	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル) アミノ	671	672
239	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	687	688
240	2,2-ビスフェニルエチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	649	650
241	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	478	479
242	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	498	499
243	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルアミノ	464	465
244	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	((R)-α-メチルベンジル)アミノ	492	493
245	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	478	479
246	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	494	495

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
247	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	542	543
248	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	532	533
249	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	458	459
250	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	492	493
251	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	508	509
252	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	470	471
253	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	554	555
254	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	574	575
255	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルアミノ	540	541
256	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	((R)- α -メチルベンジル)アミノ	568	569
257	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	554	555
258	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	570	571
259	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	619	620
260	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	608	609
261	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	534	535
262	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	568	569
263	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	584	585
264	イソアミル	4-HO-ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	546	547
265	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	526	527
266	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	546	547
267	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	フェニルアミノ	512	513
268	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	((R)- α -メチルベンジル)アミノ	540	541

10

20

30

【0130】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
269	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	526	527
270	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	542	543
271	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	591	592
272	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	580	581
273	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	506	507
274	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	540	541
275	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	556	557
276	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	518	519
277	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Me-フェニル)アミノ	602	603
278	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Cl-フェニル)アミノ	622	623
279	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	フェニルアミノ	588	589
280	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	((R)-α-メチルベンジル)アミノ	616	617
281	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	602	603
282	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-フェニル)アミノ	618	619
283	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-Br-フェニル)アミノ	667	668
284	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-CF ₃ -フェニル)アミノ	656	657
285	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	ベンチルアミノ	582	583
286	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	616	617
287	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	632	633
288	4-メチルベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	メチル	シクロヘキシルアミノ	594	595
289	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	751	752
290	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	614	615

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
291	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	578	579
292	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	608	609
293	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	632	633
294	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	594	595
295	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	596	597
296	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	633	634
297	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(2-HO-エチル)アミノ	518	519
298	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(3-MeO-プロピル)アミノ	546	547
299	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	558	559
300	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	570	571
301	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	779	780
302	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	642	643
303	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(2-フェニルエチル)アミノ	606	607
304	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	636	637
305	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	660	661
306	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	622	623
307	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	624	625
308	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	661	662
309	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(2-HO-エチル)アミノ	546	547
310	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(3-MeO-プロピル)アミノ	574	575

10

20

30

【0132】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
311	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	586	587
312	ナフト-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	プロピル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	598	599
313	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	771	772
314	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	634	635
315	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	598	599
316	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	628	629
317	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	652	653
318	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	614	615
319	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	616	617
320	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	653	654
321	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(2-HO-エチル)アミノ	538	539
322	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(3-MeO-プロピル)アミノ	566	567
323	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	578	579
324	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	メチル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	590	591
325	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	799	800
326	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	662	663
327	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(2-フェニルエチル)アミノ	626	627
328	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	656	657

10

20

30

【0133】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
329	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	680	681
330	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	642	643
331	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	644	645
332	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	681	682
333	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(2-HO-エチル)アミノ	566	567
334	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(3-MeO-プロピル)アミノ	594	595
335	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	606	607
336	ナフト-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	プロピル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	618	619
337	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	811	812
338	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	674	675
339	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	638	639
340	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	668	669
341	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	692	693
342	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	654	655
343	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	656	657
344	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	693	694
345	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(2-HO-エチル)アミノ	578	579
346	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(3-MeO-プロピル)アミノ	606	607
347	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	618	619

10

20

30

【0134】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
348	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	メチル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	630	631
349	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	839	840
350	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	702	703
351	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(2-フェニルエチル)アミノ	666	667
352	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	696	697
353	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	720	721
354	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	682	683
355	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	684	685
356	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	721	722
357	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(2-HO-エチル)アミノ	606	607
358	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(3-MeO-プロピル)アミノ	634	635
359	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	646	647
360	ナフト-1-イルメチル	4-ビフェニルイルメチル	プロピル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	658	659
361	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	807	808
362	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	670	671
363	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(2-フェニルエチル)アミノ	634	635
364	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	664	665
365	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	688	689
366	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	650	651

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
367	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	652	653
368	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	689	690
369	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(2-HO-エチル)アミノ	574	575
370	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(3-MeO-プロピル)アミノ	602	603
371	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	614	615
372	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	626	627
373	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(N-Cbz-3-インドールエチル)アミノ	835	836
374	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(ナフト-2-イルメチル)アミノ	698	699
375	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(2-フェニルエチル)アミノ	662	663
376	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	[2-(4-MeO-フェニル)エチル]アミノ	692	693
377	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(3-CF ₃ -ベンジル)アミノ	716	717
378	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(4-MeO-ベンジル)アミノ	678	679
379	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(4-F-フェニルエチル)アミノ	680	681
380	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(3,4-Cl ₂ -ベンジル)アミノ	717	718
381	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(2-HO-エチル)アミノ	602	603
382	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(3-MeO-プロピル)アミノ	630	631
383	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(テトラヒドロフラン-2-イルメチル)アミノ	642	643
384	ナフト-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	プロピル	(シクロヘキシルメチル)アミノ	654	655
385	4-メトキシベンジル	OCH ₃	5-F-ベンジル	OCH ₃	470	471
386	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	591	592

【 0 1 3 6 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
387	ナフチル-1-イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	620	621
388	ナフチル-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	611	612
389	ナフチル-1-イルメチル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	609	610
390	ナフチル-1-イルメチル	4-フェニルベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	651	652
391	ナフチル-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	647	648
392	ナフチル-1-イルメチル	4-メチル-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	589	590
393	ナフチル-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	581	582
394	ナフチル-1-イルメチル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	593	594
395	ナフチル-1-イルメチル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	609	610
396	ナフチル-1-イルメチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	644	645
397	ナフチル-1-イルメチル	ナフチル-1-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	625	626
398	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	610	611
399	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-NO ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	639	640
400	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3,4-F ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	629	630
401	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	628	629
402	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-フェニルベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	670	671
403	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	666	667
404	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-メチル-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	608	609
405	3,4-Cl ₂ -ベンジル	シクロヘキシルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	600	601
406	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-F-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	611	612
407	3,4-Cl ₂ -ベンジル	2-Cl-ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	628	629
408	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	スチリルメチル	OCH ₃	662	663
409	3,4-Cl ₂ -ベンジル	ナフチル-1-イルメチル	スチリルメチル	OCH ₃	644	645
410	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	634	635
411	ナフチル-1-イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	663	664
412	ナフチル-1-イルメチル	3,4-F ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	654	655
413	ナフチル-1-イルメチル	4-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	652	653
414	ナフチル-1-イルメチル	4-フェニルベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	694	695

【 0 1 3 7 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
415	ナフチル-1-イルメチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	690	691
416	ナフチル-1-イルメチル	4-メチル-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	632	633
417	ナフチル-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	624	625
418	ナフチル-1-イルメチル	4-F-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	636	637
419	ナフチル-1-イルメチル	2-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	652	653
420	ナフチル-1-イルメチル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	686	687
421	ナフチル-1-イルメチル	ナフチル-1-イルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	668	669
422	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	652	653
423	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-NO ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	681	682
424	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3,4-F ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	672	673
425	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	671	672
426	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-フェニルベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	712	713
427	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	708	709
428	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-メチル-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	650	651
429	3,4-Cl ₂ -ベンジル	シクロヘキシルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	642	643
430	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-F-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	654	655
431	3,4-Cl ₂ -ベンジル	2-Cl-ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	671	672
432	3,4-Cl ₂ -ベンジル	3,4-Cl ₂ -ベンジル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	705	706
433	3,4-Cl ₂ -ベンジル	ナフチル-1-イルメチル	2,6-Cl ₂ -ベンジル	OCH ₃	686	687
434	2-ピペリジン-1-イル-エチル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	535	536
435	3,4-Cl ₂ -ベンジル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	2-ピペリジン-1-イル-エチルアミノ	604	605
436	3,4-Cl ₂ -ベンジル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-エチルアミノ	604	605
437	3-ピリジルメチル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	3,4-Cl ₂ -ベンジルアミノ	583	584
438	2-モルホリン-4-イル-エチル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	3,4-Cl ₂ -ベンジルアミノ	606	607
439	3,4-Cl ₂ -ベンジル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	3-ピリジルメチルアミノ	583	584
440	3,4-Cl ₂ -ベンジル	(S)-4-HO-ベンジル	メチル	2-モルホリン-4-イル-エチルアミノ	606	607

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y*	分子量	M+H
441	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	3-イミダゾール-1-イル-プロピルアミノ	582	583
442	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-アミノフェネチルアミノ	593	594
443	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	3-ピリジルメチルアミノ	565	566
444	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	2-(3-ピリジルエチル)アミノ	579	580
445	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-ピリジルメチルアミノ	565	566
446	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルオキシカルボニルアミノ	622	623
447	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-F-ベンジルアミノ	582	583
448	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-CO ₂ H-ベンジルアミノ	608	609
449	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -ベンジルアミノ	632	633
450	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(S)-アルファ-メチルベンジルアミノ	578	579
451	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(R)-アルファ-メチルベンジルアミノ	578	579
452	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	2-F-ベンジルアミノ	582	583
453	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	2,3-ジメトキシベンジルアミノ	624	625
454	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	シアノメチルアミノ	513	514
455	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルヒドラジノ	565	566
456	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-アミノベンジルアミノ	579	580
457	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	(S,S) {2-[(2-ヒドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-メチル-カルバモイル]-エチル}-アミノ	693	694

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y*	分子量	M+H
458	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	[4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドル-イソインドル-2-イルメチル)-シクロヘキシル]-メチルアミノ	715	716
459	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	インダン-1-イルアミノ	590	591
460	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	フェニルグリシン	622	623
461	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	2,6-F ₂ -ベンジルアミノ	600	601
462	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	3-F-ベンジルアミノ	582	583
463	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンズイミダゾール-2-イルアミノ	604	605
464	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ジフェニルメチルアミノ	640	641
465	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	フラン-2-イル-メチルアミノ	554	555
466	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-ジメチルアミノ-ベンジルアミノ	607	608
467	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	チオフラン-2-イル-メチルアミノ	584	585
468	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-NO ₂ -ベンジルアミノ	609	610
469	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	BnO	565	566
470	4-メトキシ-ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	594	595
471	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	フェネチル	563	564
472	ナフチル-1-イルメチル	4-メトキシ-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	578	579
473	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	618	619
474	ナフチル-1-イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	647	648
475	ナフチル-1-イルメチル	4-NO ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	593	594
476	ベンジル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	574	575

10

20

30

【 0 1 4 0 】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
477	チオフラン-2-イル-メチル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	594	595
478	4-ジメチルアミノ-ベンジル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	617	618
479	フェネチル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	588	589
480	8-キノリン-1-イル-メチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	565	566
481	4-ピリジルメチル	ナフチル-1-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	550	551
482	3,4-ジメトキシベンジル	ナフチル-1-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	609	610
483	3,4-ジメトキシ-フェネチル	ナフチル-1-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	623	624
484	チオフラン-2-イル-メチル	ナフチル-1-イルメチル	ベンジル	OCH ₃	569	570
485	ナフチル-1-イルメチル	3-ピリジルメチル	メチル	ベンジルアミノ	549	550
486	ナフチル-1-イルメチル	ペンタフルオロベンジル	メチル	ベンジルアミノ	638	639
487	ナフチル-1-イルメチル	3-F-4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	582	583
488	4-F-フェネチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	598	599
489	4-メトキシフェネチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	610	611
490	3,4-ジメトキシ-フェネチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	640	641
491	ナフチル-1-イルメチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	616	617
492	3,4-ジメトキシベンジル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	634	635
493	3,4-ジメトキシ-フェネチル	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	OCH ₃	648	649
494	4-キノリン-1-イル-メチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	565	566
495	2-ピリジルメチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	567	568
496	3-ピリジルメチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	567	568
497	3,4-ジメトキシベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	626	627
498	4-メチル-ベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	580	581
499	チオフラン-2-イル-メチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニルアミノ	572	573

【 0 1 4 1 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y*	分子量	M+H
500	4-CF ₃ -ベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル アミノ	634	635
501	2,6-F ₂ -ベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル アミノ	602	603
502	4-F-ベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル アミノ	584	585
503	チオフラン-2-イル- エチル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル アミノ	586	587
504	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-メチル-ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル アミノ	634	635
505	4-CO ₂ H-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	558	559
506	ナフチル-1-イルメ チル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	620	621
507	ナフチル-1-イルメ チル	3,4-(OH)2-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	580	581
508	2-F-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	532	533
509	3-F-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	532	533
510	4-F-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	532	533
511	2,4-F ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	550	551
512	2,6-F ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	550	551
513	2,5-F ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	550	551
514	3-CF ₃ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	582	583
515	4-CF ₃ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	582	583
516	3,4,5-F ₃ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	568	569
517	2-Cl-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	548	549
518	3-Cl-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	548	549
519	2,4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	582	583
520	(S)-メチルフェニル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	528	529
521	(R)-メチルフェニル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	528	529
522	4-メチル-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジリアミ ノ	528	529

【 0 1 4 2 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y*	分子量	M+H
523	4-メトキシベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	544	545
524	3,4-ジメトキシベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	574	575
525	フラン-2-イル-メチルアミノ	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	504	505
526	(R)-メチルナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	578	579
527	(S)-メチルナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	578	579
528	ナフチル-1-イルメチル	3-オキシ-ピリジン-1-イルメチル	メチル	ベンジルアミノ	565	566
529	(R)-アルファ-メチルベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	578	579
530	ナフチル-2-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	564	565
531	4-F-ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	582	583
532	2-メトキシベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	544	545
533	4-Cl-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	548	549
534	3,4-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	582	583
535	2-CF ₃ O-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	598	599
536	2-CF ₃ S-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	614	615
537	2-CF ₃ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	582	583
538	5-キノリン-1-イル-メチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	565	566
539	8-キノリン-1-イル-メチル	3-t-Bu-4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	621	622
540	8-キノリン-1-イル-メチル	4-NO ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	594	595
541	8-キノリン-1-イル-メチル	(1H-ピロール-2-イル)-メチル	メチル	ベンジルアミノ	538	539
542	ナフチル-1-イルメチル	4-ベンジルオキシ-カルボニルアミノベンジル	メチル	ベンジルアミノ	697	698
543	2,3-Cl ₂ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	582	583
544	ペンタフルオロベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	604	605
545	ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	514	515

【 0 1 4 3 】

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y*	分子量	M+H
546	キノキサリン-5-イル-メチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	566	567
547	8-キノリン-1-イル-メチル	3-ピリジルメチル	メチル	ベンジルアミノ	550	551
548	8-キノリン-1-イル-メチル	ペンタフルオロベンジル	メチル	ベンジルアミノ	639	640
549	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ (チオウレア)	580	581
550	ナフチル-1-イルメチル	4-アミノ-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	563	564
551	3,4,5-tri-メトキシベンジル	4-アミノ-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	603	604
552	ナフチル-1-イルメチル	4-ピリジルメチル	メチル	ベンジルアミノ	549	550
553	ナフチル-1-イルメチル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミノ	550	551
554	2-HO-3-メトキシベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	560	561
555	ナフチル-1-イルメチル	3-ニトロ-4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	609	610
556	ナフチル-1-イルメチル	4-CO ₂ H-CH ₂ O-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	622	623
557	ナフチル-1-イルメチル	1-ナフトイルアミノ-メチル	メチル	ベンジルアミノ	641	642
558	ナフチル-1-イルメチル	4-オキシ-ピリジルメチル	メチル	ベンジルアミノ	565	566
559	4-F-アルファ-メチルベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	546	547
560	ナフチル-1-イルメチル	ベンゾイルアミノエチル	メチル	ベンジルアミノ	605	606
561	8-キノリン-1-イル-メチル	3,4-(OH) ₂ -ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	581	582
562	4-N,N-ジメチルアミノ-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	557	558
563	ナフチル-1-イルメチル	(R) 4-F-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	609	610
564	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	2-クロロエチルアミノ	536	537
565	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-フェネチル	メチル	ベンジルアミノ	578	579
566	4-F-ベンジル	3-F,4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	550	551
567	2,4-F ₂ -ベンジル	3-F,4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	568	569
568	3-CF ₃ -ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミノ	568	569

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
569	(S)-メチルナフチル-1-イルメチル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	514	515
570	(R)-メチルナフチル-1-イルメチル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	514	515
571	2,3,6-F ₃ -ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	554	555
572	3-F-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	518	519
573	4-Cl-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	534	535
574	3-Cl-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	534	535
575	2-Cl-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	534	535
576	3,4-Cl ₂ -ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	568	569
577	3-CF ₃ O-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	584	585
578	4-F-ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	518	519
579	2,4-F ₂ -ベンジル	(R) 4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	536	537
580	3-(2-クロロ-エチル)-ウレイド]-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	634	635
581	3-アミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	529	530
582	3-N-メチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	543	544
583	3-N,N-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	557	558
584	1H-ベンゾイミダゾール-4-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	554	555
585	2-HO-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	530	531
586	2-ピリジルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	515	516
587	4-ピリジルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	515	516
588	8-キノリン-2-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	565	566
589	8-ベンゾフラン-4-イルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミ ノ	554	555
590	ナフチル-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	550	551
591	4-F-ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミ ノ	518	519

10

20

30

【 0 1 4 5 】

No	R ₂	R ₄	R ₇	R ₁ -Y'	分子量	M+H
592	2,4-F ₂ -ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジルアミノ	536	537
593	(R)-トルイルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	542	543
594	(S)-トルイルメチル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	542	543
595	1,2,3,4-テトラヒドロナフタリン-2-イル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	554	555
596	ナフチル-1-イルメチル	3,4-ジメトキシベンジル	メチル	ベンジルアミノ	608	609
597	2-ジメチルアミノ-6-F-ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	575	576
598	2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	557	558
599	ナフチル-1-イルメチル	4-CN-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	573	574
600	4-F-2-CF ₃ -ベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	599	600
601	4-Cl-2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	591	592
602	3-N,N-エチルメチル1アミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	571	572
603	3-ジエチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	585	586
604	4-Cl-3-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	591	592
605	4-F-2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	575	576
606	3,5-(CH ₃) ₂ -2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	585	586
607	3-(CH ₃) ₂ -2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	571	572
608	6-(CH ₃) ₂ -2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	571	572
609	3,4-F ₂ -2-ジメチルアミノベンジル	4-HO-ベンジル	メチル	ベンジルアミノ	593	594

10

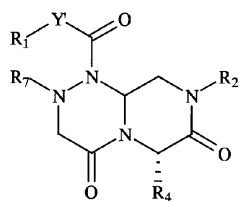
20

【 0 1 4 6 】

30

【表 2 B】

[4, 4, 0] リバースターンミメティックライブラリ



No	分子構造	分子量	M+H (MS)
802		480	481
803		430	431
804		416	417

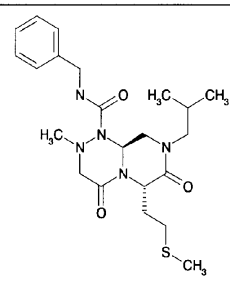
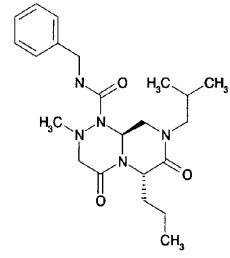
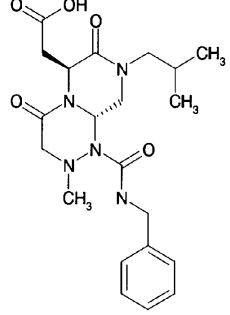
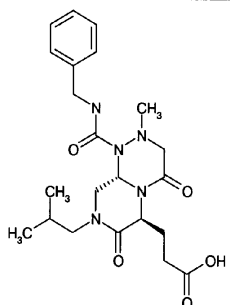
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
805		464	465
806		430	431
807		430	431

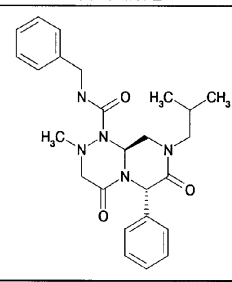
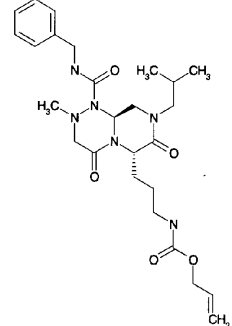
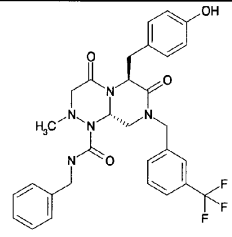
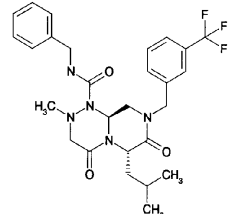
【 0 1 4 7 】

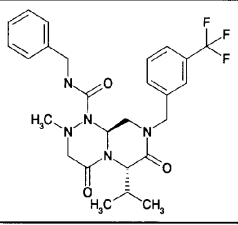
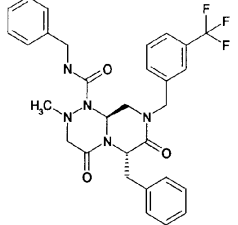
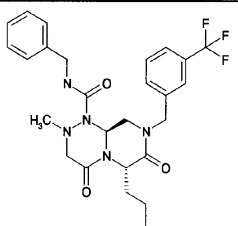
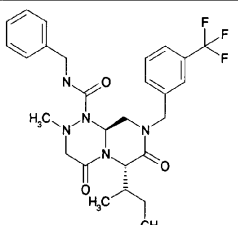
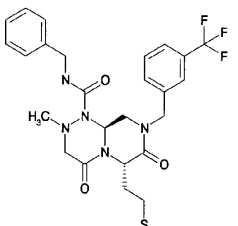
10

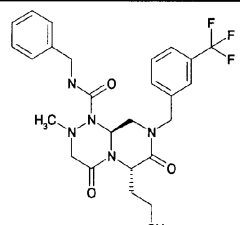
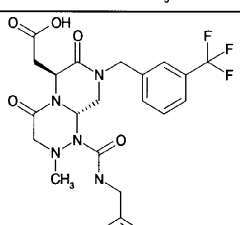
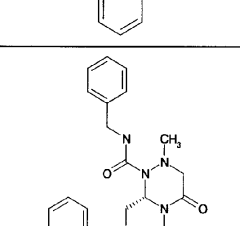
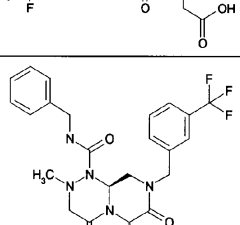
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
808		448	449
809		416	417
810		431	432
811		446	447

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
812		450	451
813		515	516
814		582	583
815		532	533

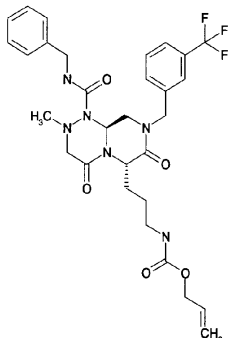
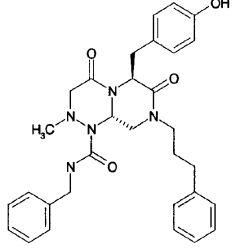
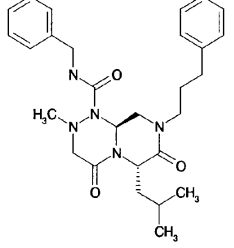
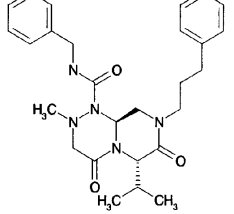
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
816		518	519
817		566	567
818		532	533
819		532	533
820		550	551

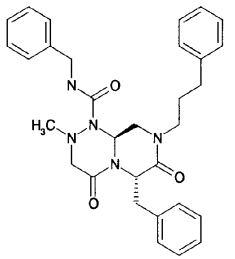
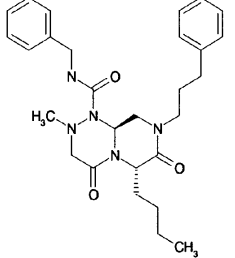
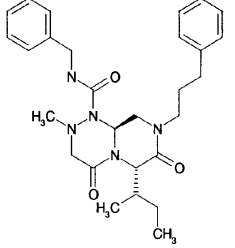
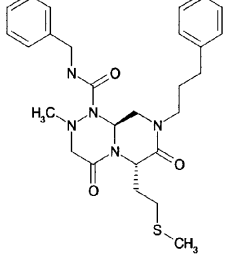
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
821		518	519
822		534	535
823		548	549
824		552	553

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
825		617	618
826		542	543
827		492	493
828		478	479

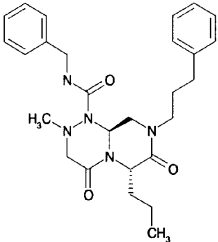
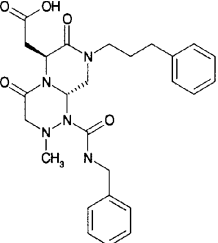
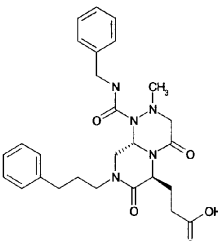
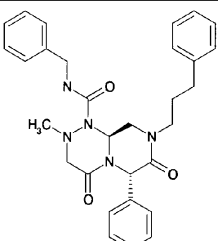
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
829		526	527
830		492	493
831		492	493
832		510	511

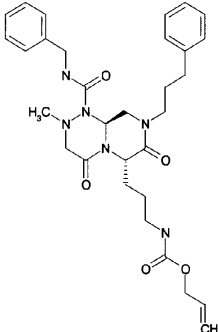
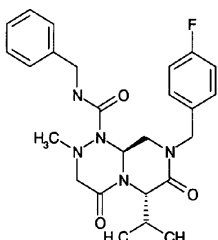
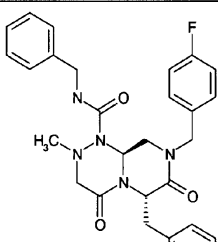
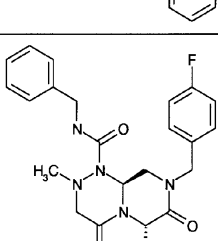
【 0 1 5 0 】

10

20

30

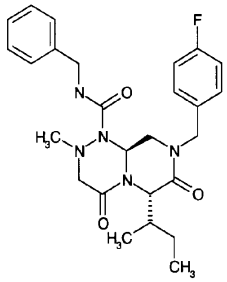
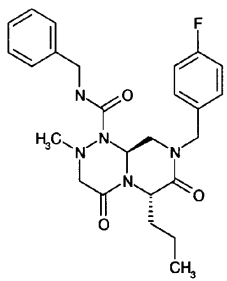
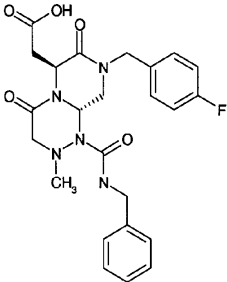
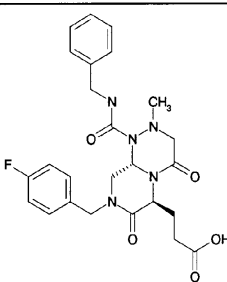
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
833		478	479
834		494	495
835		508	509
836		512	513

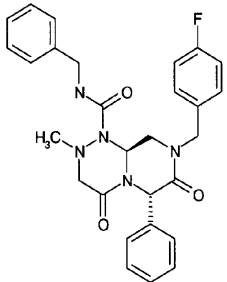
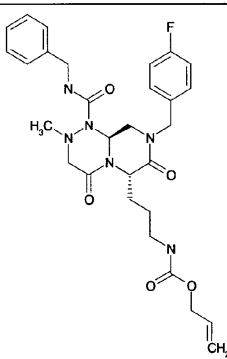
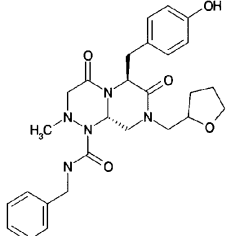
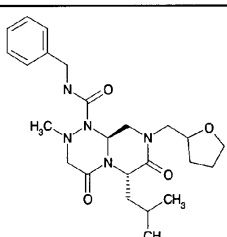
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
837		577	578
838		468	469
839		516	517
840		482	483

10

20

30

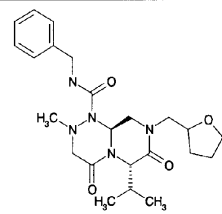
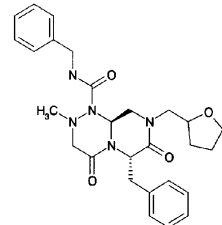
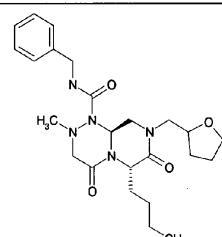
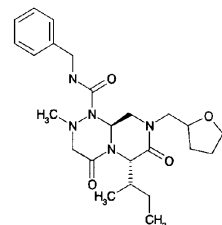
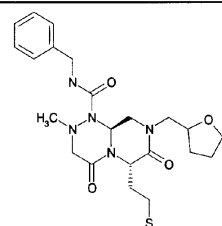
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
841		482	483
842		468	469
843		484	485
844		498	499

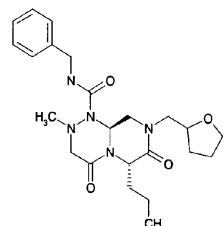
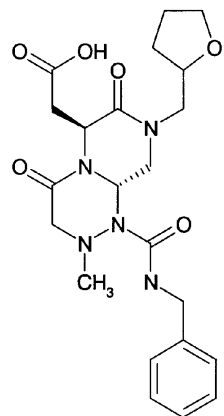
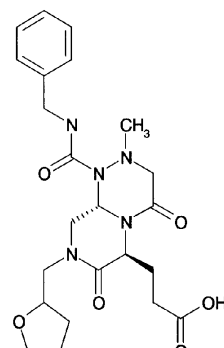
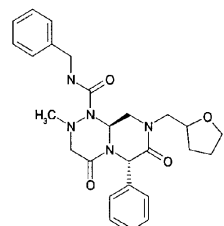
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
845		502	503
846		567	568
847		508	509
848		458	459

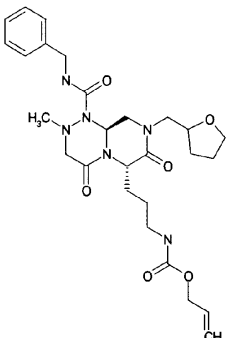
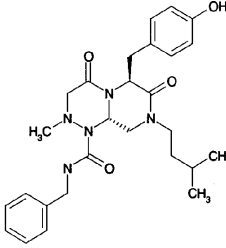
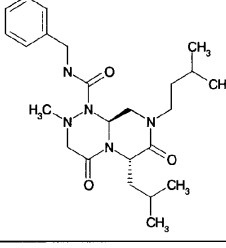
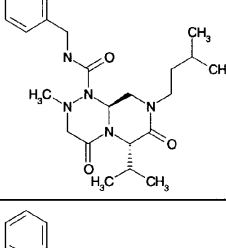
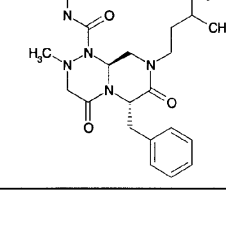
10

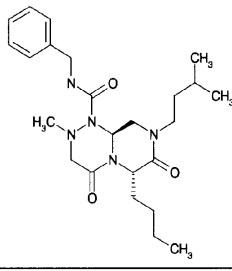
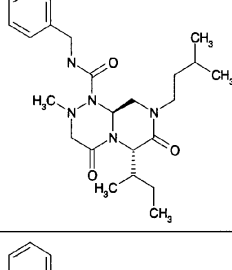
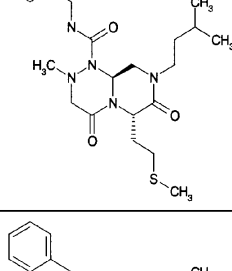
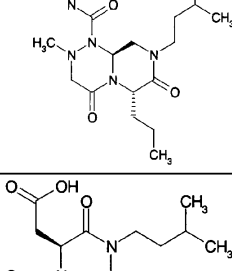
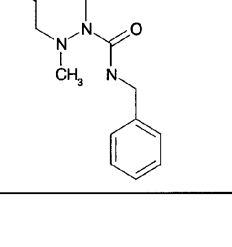
20

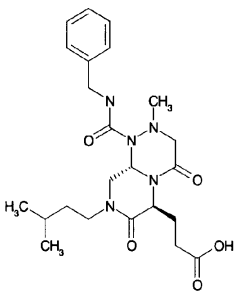
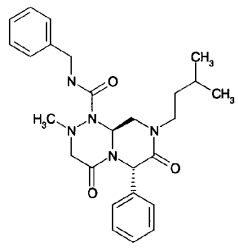
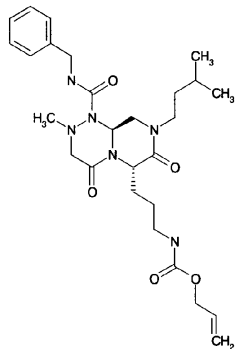
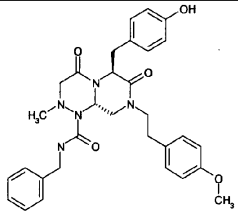
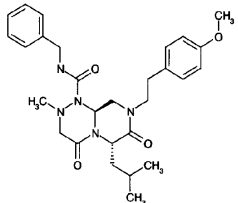
30

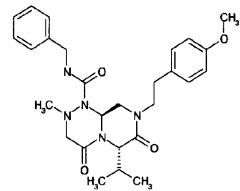
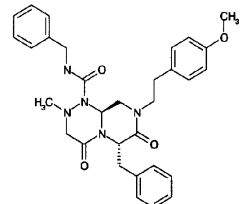
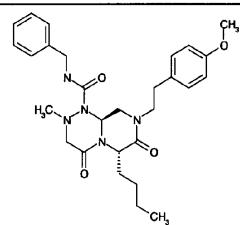
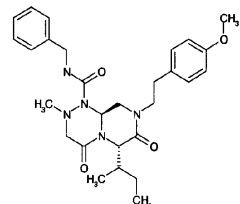
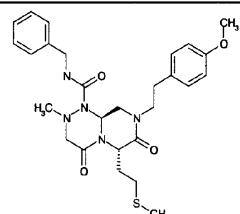
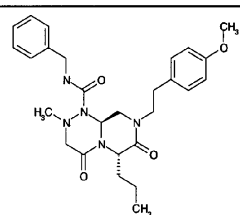
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
849		444	445
850		492	493
851		458	459
852		458	459
853		476	477

No	分子構造	分子量	M+H(MS)
854		444	445
855		460	461
856		474	475
857		478	479

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
858		543	544
859		494	495
860		444	445
861		430	431
862		478	479

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
863		444	445
864		444	445
865		462	463
866		430	431
867		446	447

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
868		460	461
869		464	465
870		529	530
871		558	559
872		508	509

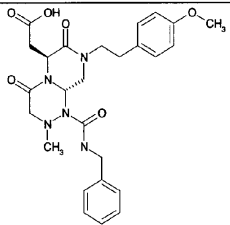
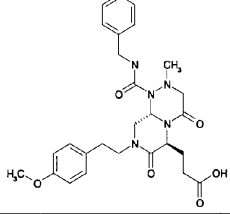
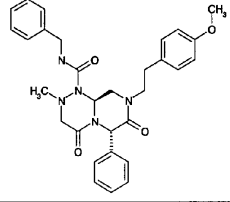
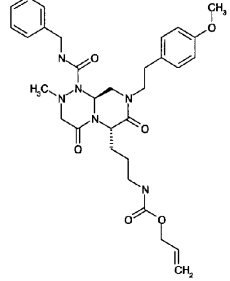
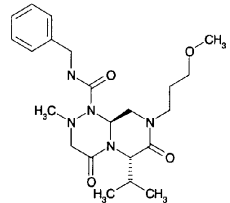
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
873		494	495
874		542	543
875		508	509
876		508	509
877		526	527
878		494	495

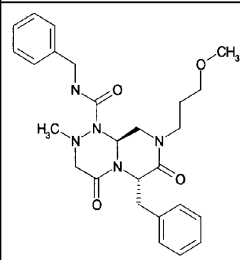
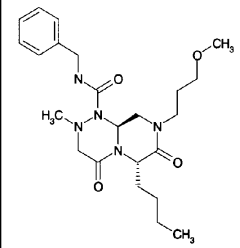
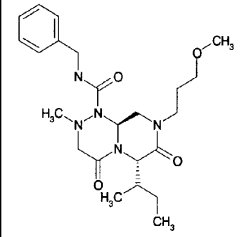
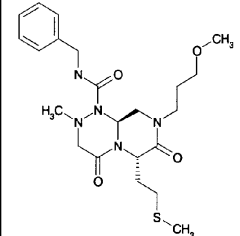
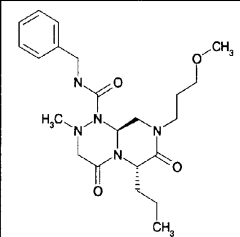
【 0 1 5 5 】

10

20

30

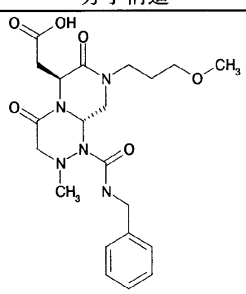
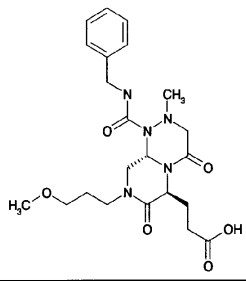
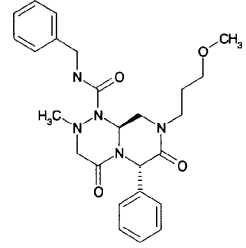
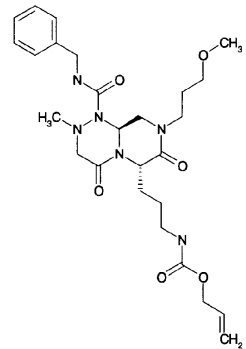
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
879		510	511
880		524	525
881		528	529
882		593	594
883		432	433

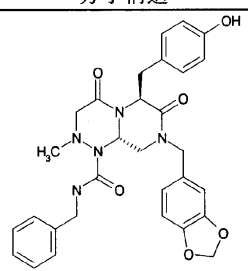
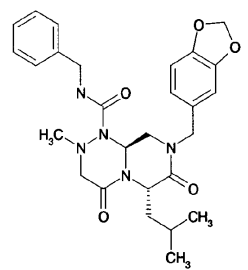
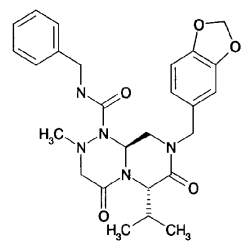
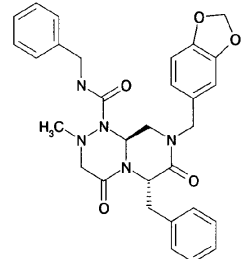
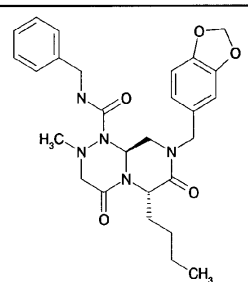
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
884		480	481
885		446	447
886		446	447
887		464	465
888		432	433

10

20

30

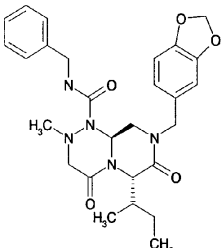
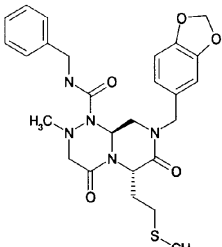
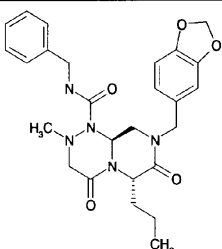
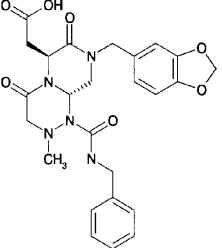
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
889		447	448
890		462	463
891		466	467
892		531	532

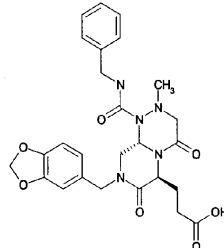
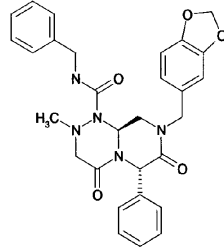
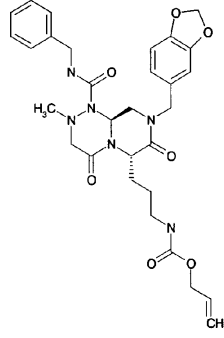
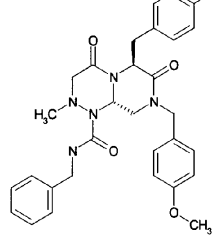
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
893		558	559
894		508	509
895		494	495
896		542	543
897		508	509

10

20

30

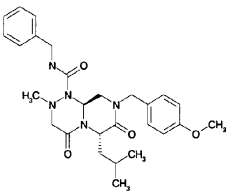
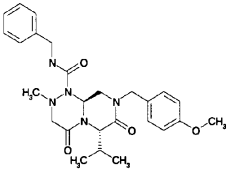
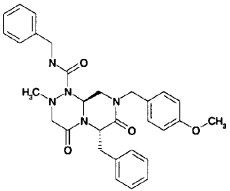
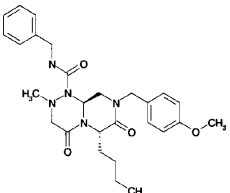
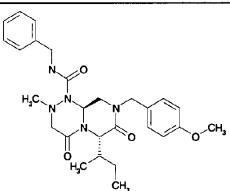
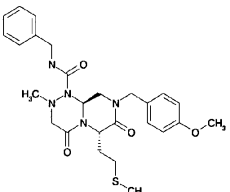
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
898		508	509
899		526	527
900		494	495
901		510	511

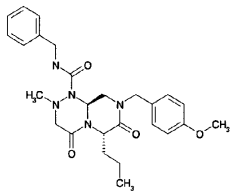
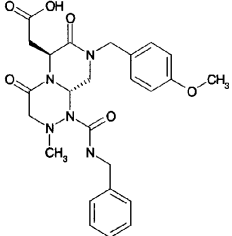
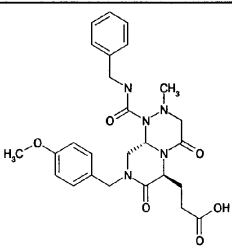
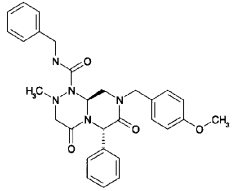
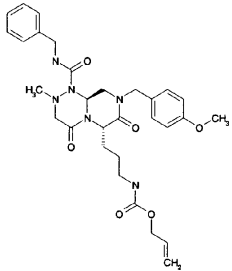
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
902		524	525
903		528	529
904		593	594
905		544	545

10

20

30

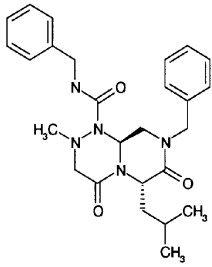
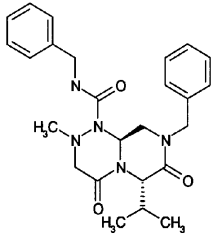
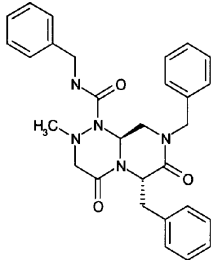
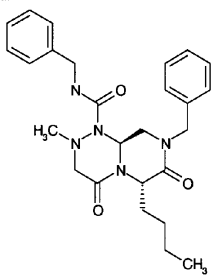
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
906		494	495
907		480	481
908		528	529
909		494	495
910		494	495
911		512	513

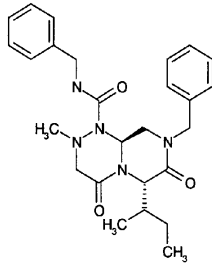
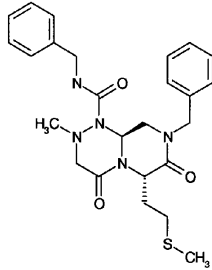
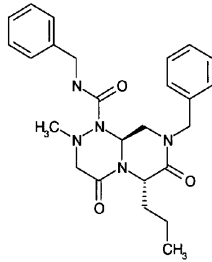
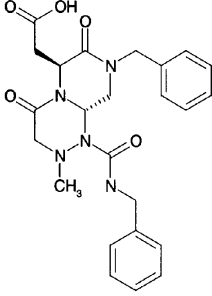
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
912		480	481
913		496	497
914		510	511
915		514	515
916		579	580

10

20

30

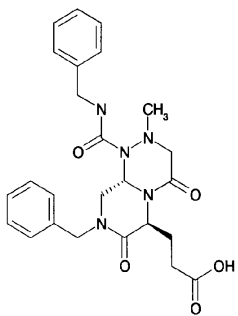
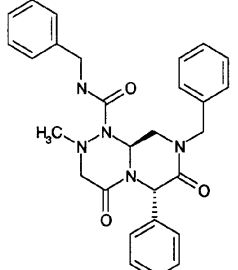
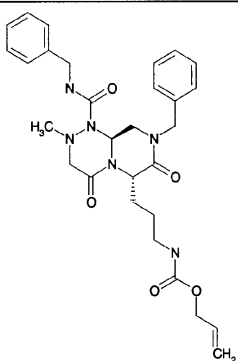
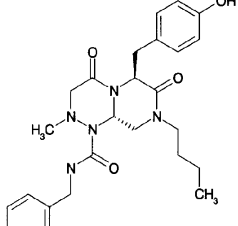
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
917		464	465
918		450	451
919		498	499
920		464	465

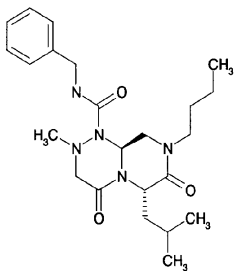
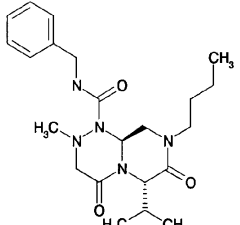
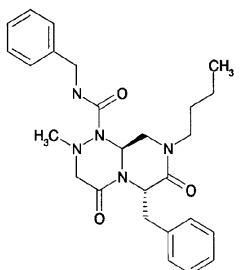
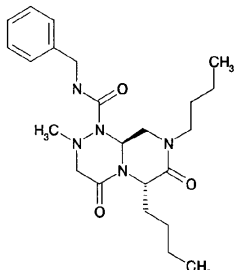
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
921		464	465
922		482	483
923		450	451
924		466	467

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
925		480	481
926		484	485
927		549	550
928		480	481

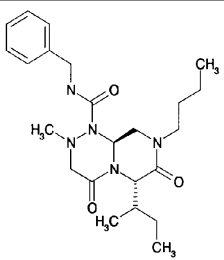
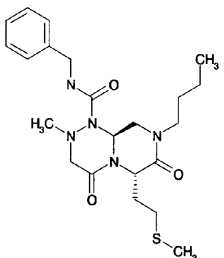
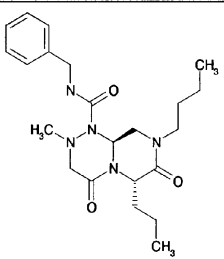
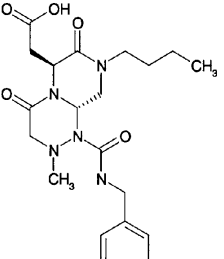
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
929		430	431
930		416	417
931		464	465
932		430	431

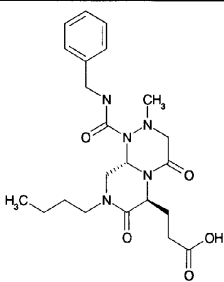
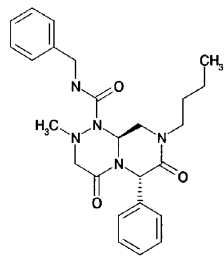
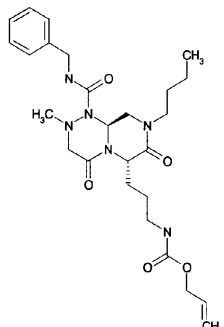
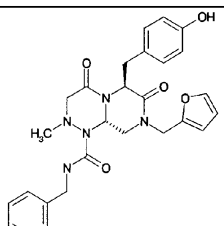
10

20

30

【 0 1 6 1 】

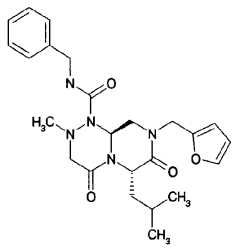
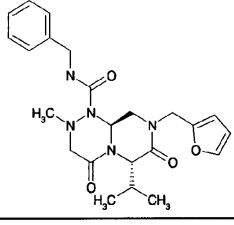
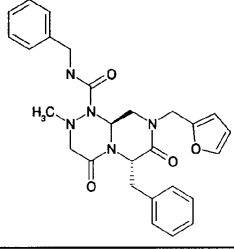
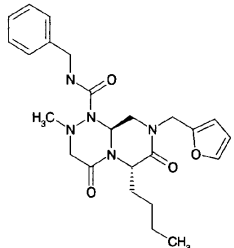
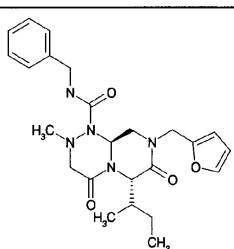
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
933		430	431
934		448	449
935		416	417
936		431	432

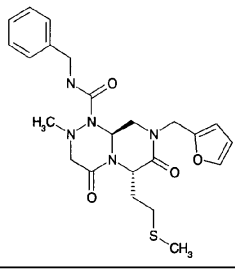
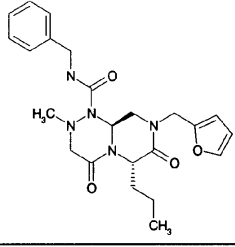
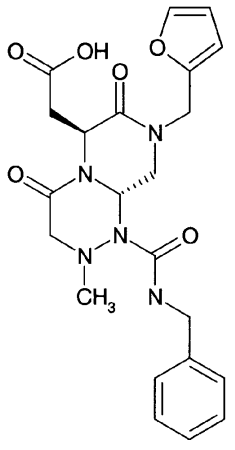
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
937		446	447
938		450	451
939		515	516
940		504	505

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
941		454	455
942		440	441
943		488	489
944		454	455
945		454	455

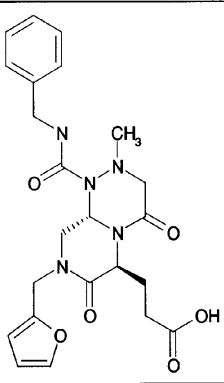
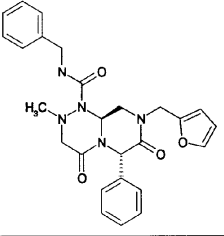
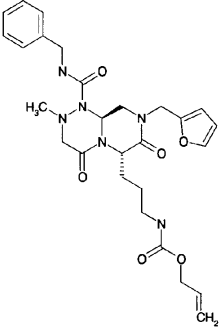
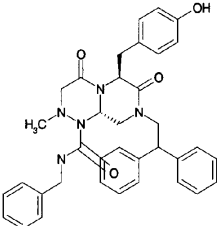
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
946		472	473
947		440	441
948		455	456

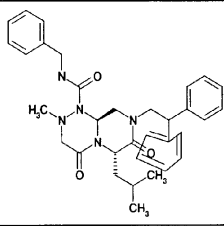
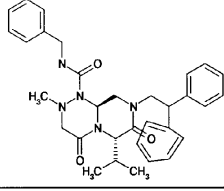
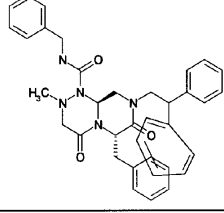
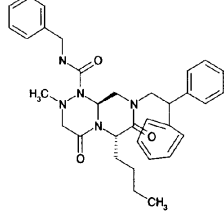
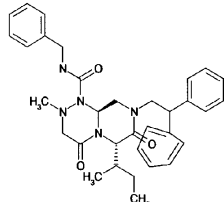
10

20

30

【 0 1 6 3 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
949		470	471
950		474	475
951		539	540
952		604	605

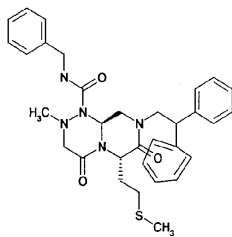
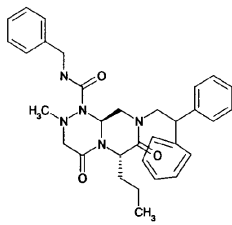
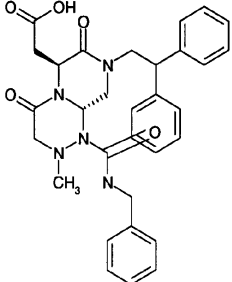
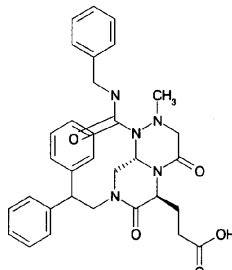
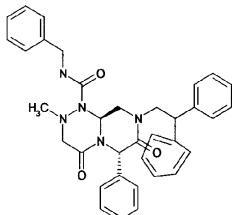
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
953		554	555
954		540	541
955		588	589
956		554	555
957		554	555

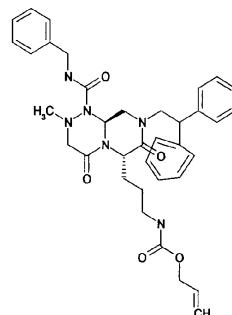
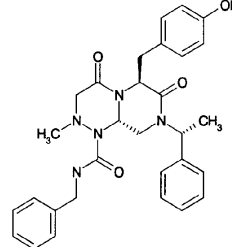
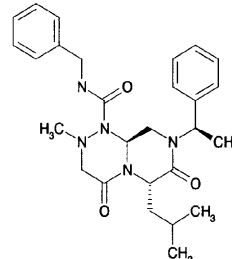
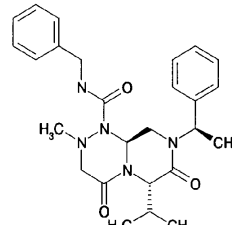
【 0 1 6 4 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
958		572	573
959		540	541
960		556	557
961		570	571
962		574	575

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
963		639	640
964		528	529
965		478	479
966		464	465

【 0 1 6 5 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
967		512	513
968		478	479
969		478	479
970		496	497

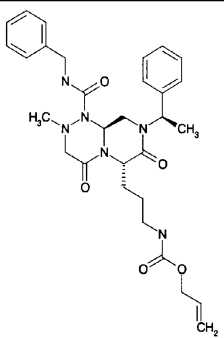
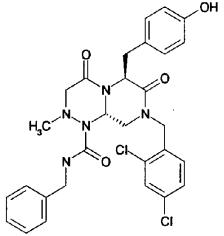
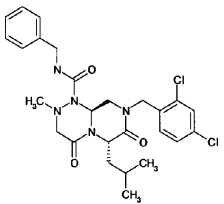
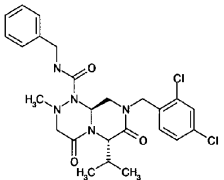
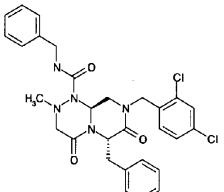
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
971		464	465
972		480	481
973		494	495
974		498	499

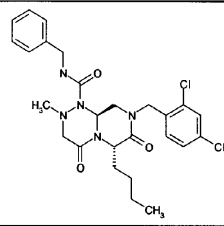
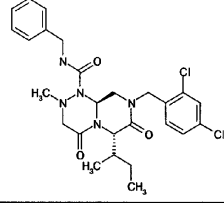
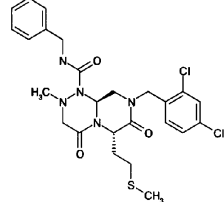
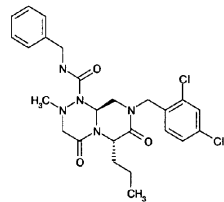
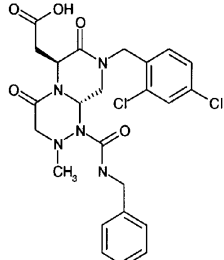
10

20

30

【 0 1 6 6 】

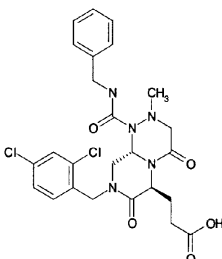
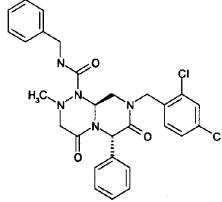
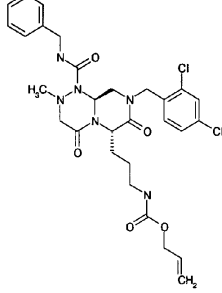
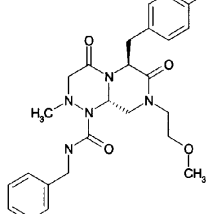
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
975		563	564
976		582	583
977		532	533
978		518	519
979		566	567

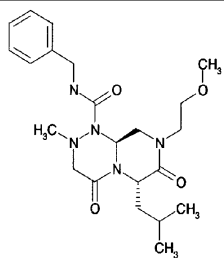
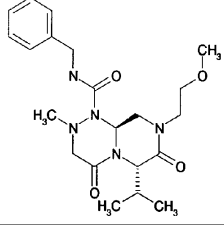
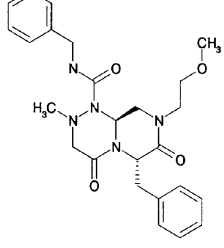
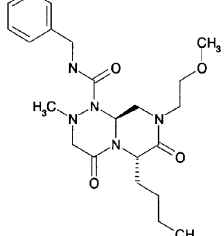
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
980		532	533
981		532	533
982		551	552
983		518	519
984		534	535

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
985		548	549
986		552	553
987		618	619
988		482	483

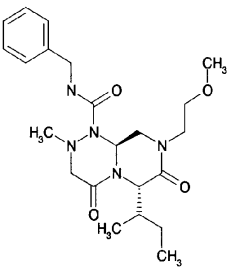
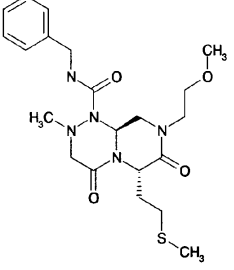
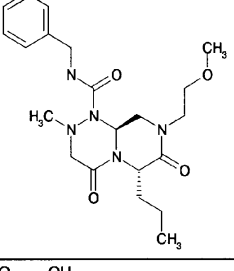
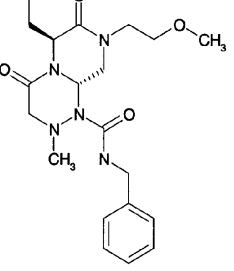
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
989		432	433
990		418	419
991		466	467
992		432	433

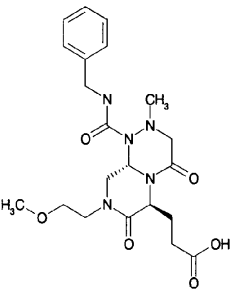
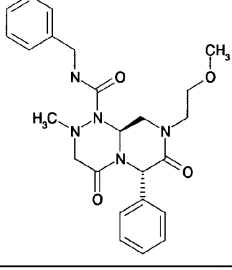
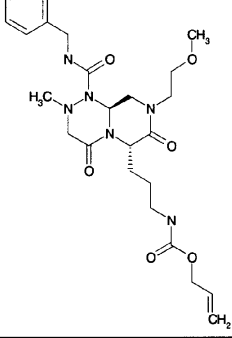
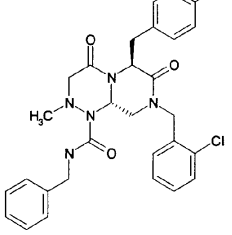
【 0 1 6 8 】

10

20

30

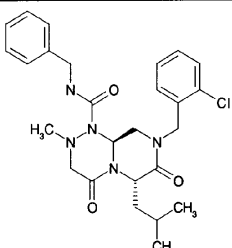
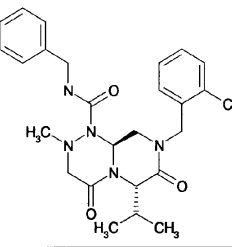
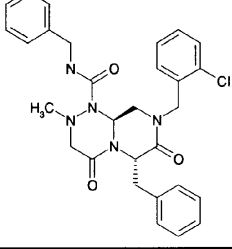
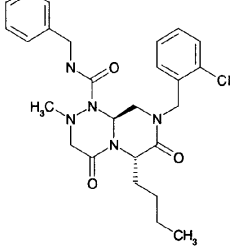
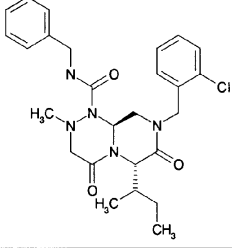
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
993		432	433
994		450	451
995		418	419
996		433	434

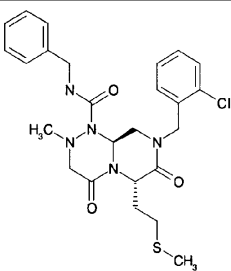
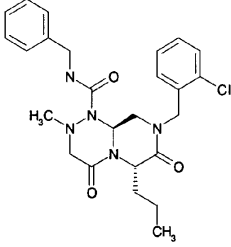
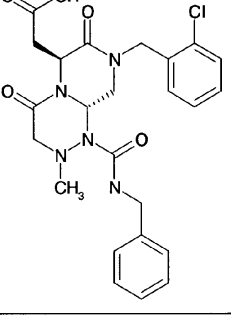
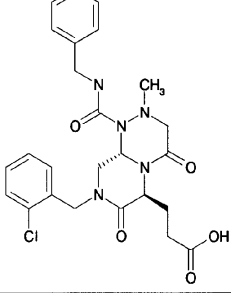
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
997		447	448
998		452	453
999		517	518
1000		548	549

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1001		498	499
1002		484	485
1003		532	533
1004		498	499
1005		498	499

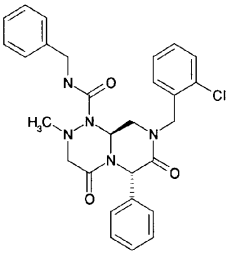
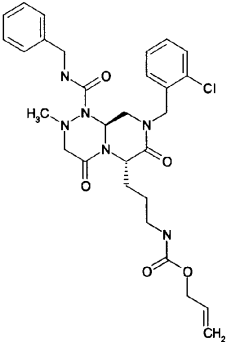
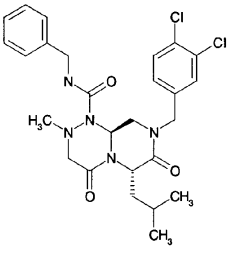
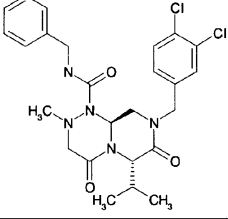
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1006		516	517
1007		484	485
1008		500	501
1009		514	515

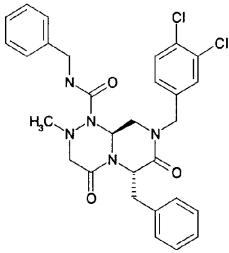
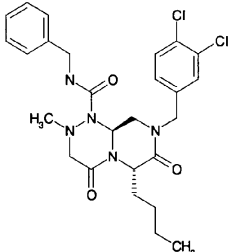
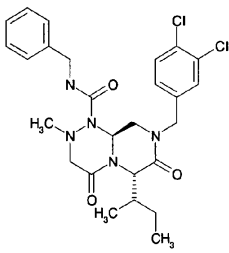
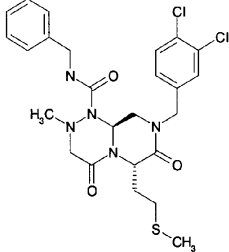
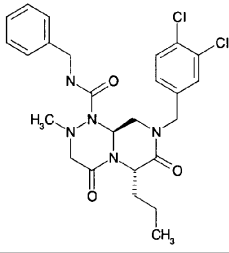
【 0 1 7 0 】

10

20

30

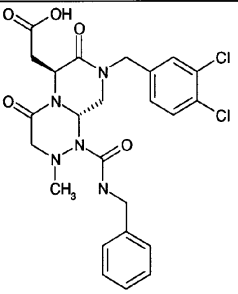
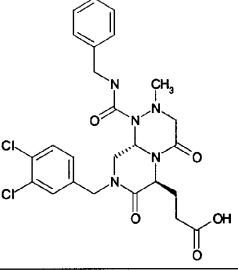
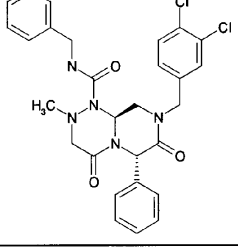
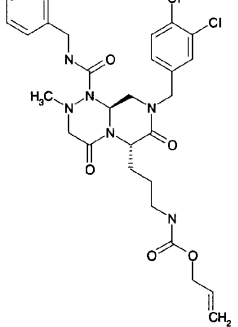
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1010		518	519
1011		583	584
1012		532	533
1013		518	519

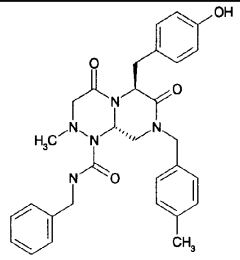
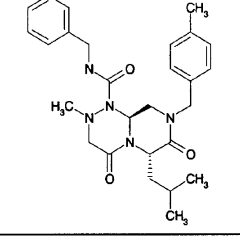
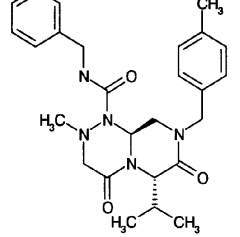
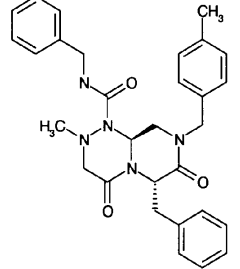
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1014		566	567
1015		532	533
1016		532	533
1017		551	552
1018		518	519

10

20

30

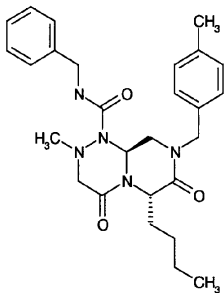
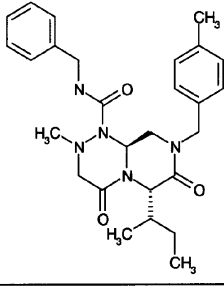
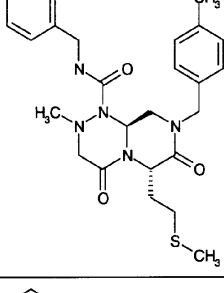
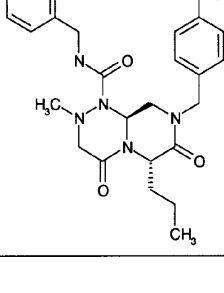
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1019		534	535
1020		548	549
1021		552	553
1022		618	619

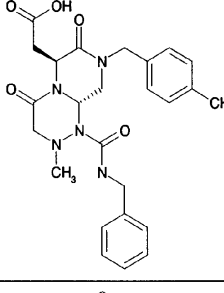
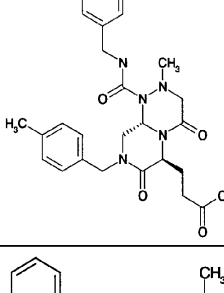
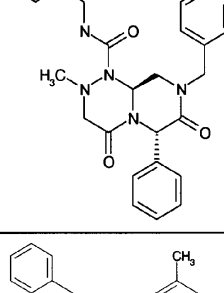
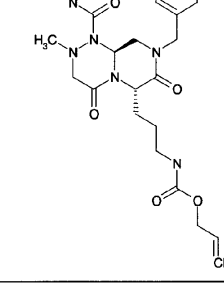
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1023		528	529
1024		478	479
1025		464	465
1026		512	513

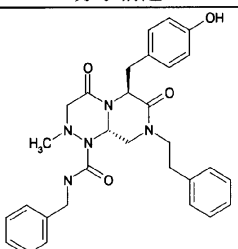
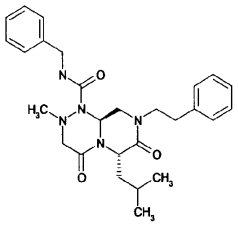
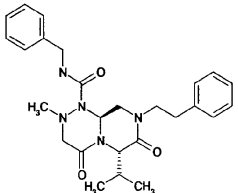
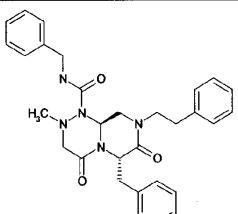
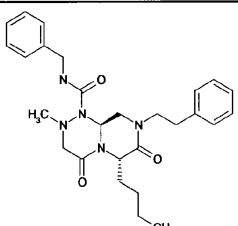
10

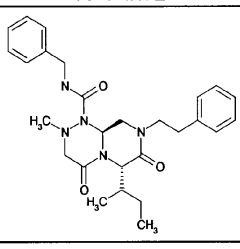
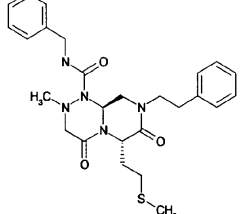
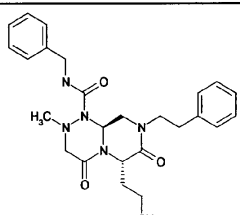
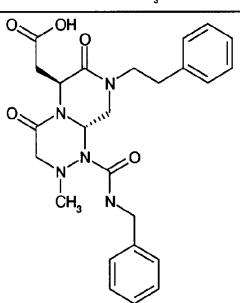
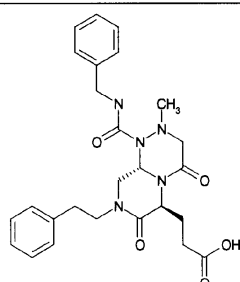
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1027		478	479
1028		478	479
1029		496	497
1030		464	465

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1031		480	481
1032		494	495
1033		498	499
1034		563	564

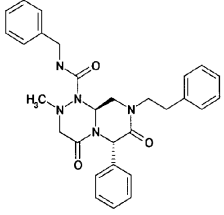
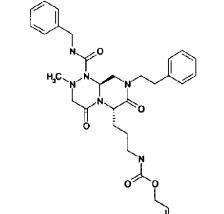
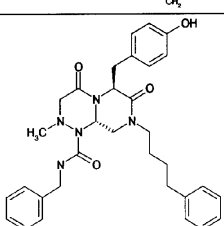
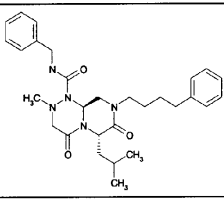
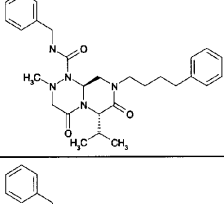
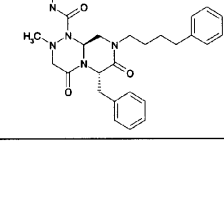
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1035		528	529
1036		478	479
1037		464	465
1038		512	513
1039		478	479

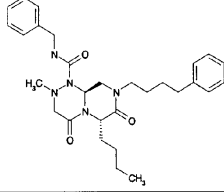
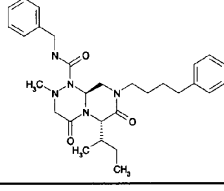
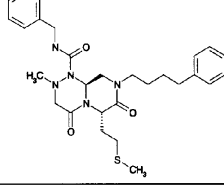
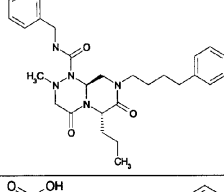
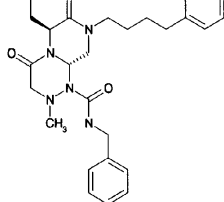
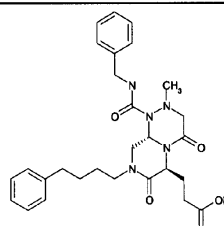
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1040		478	479
1041		496	497
1042		464	465
1043		480	481
1044		494	495

10

20

30

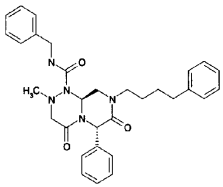
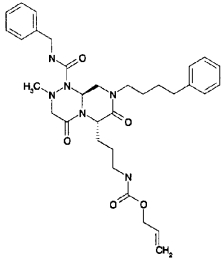
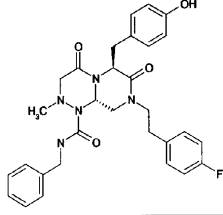
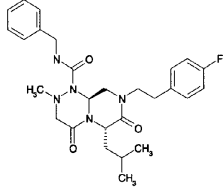
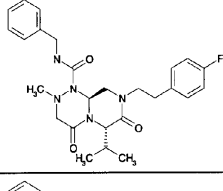
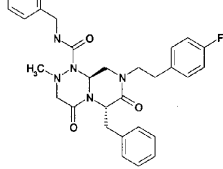
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1045		498	499
1046		563	564
1047		556	557
1048		506	507
1049		492	493
1050		540	541

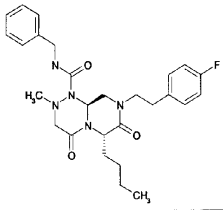
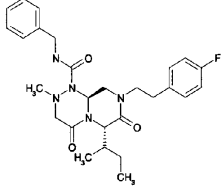
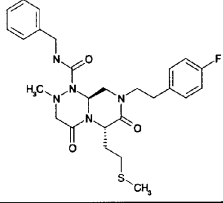
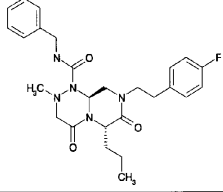
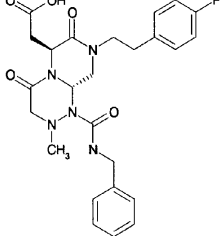
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1051		506	507
1052		506	507
1053		524	525
1054		492	493
1055		508	509
1056		522	523

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1057		526	527
1058		591	592
1059		546	547
1060		496	497
1061		482	483
1062		530	531

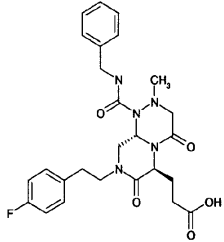
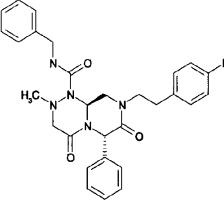
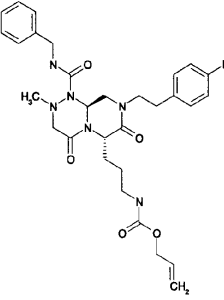
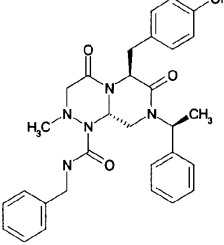
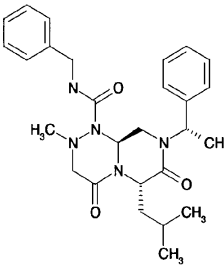
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1063		496	497
1064		496	497
1065		514	515
1066		482	483
1067		498	499

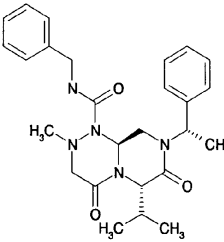
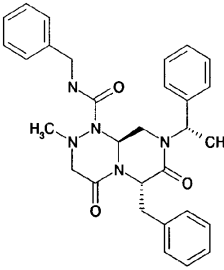
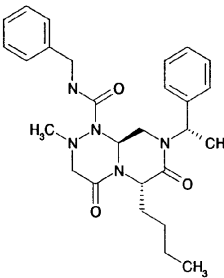
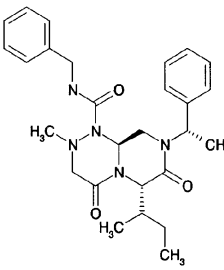
【 0 1 7 6 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1068		512	513
1069		516	517
1070		581	582
1071		528	529
1072		478	479

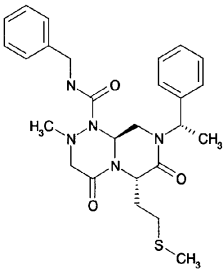
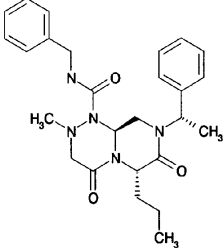
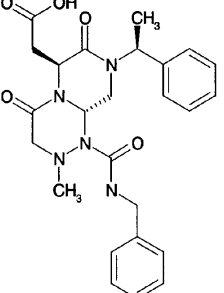
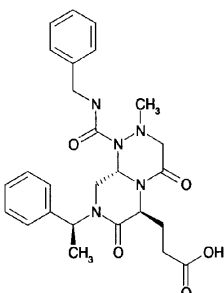
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1073		464	465
1074		512	513
1075		478	479
1076		478	479

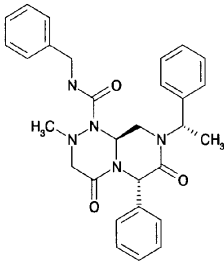
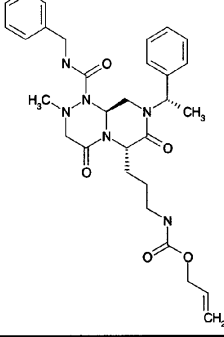
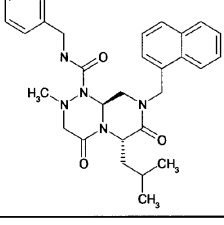
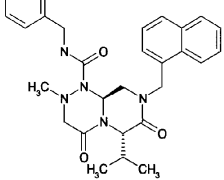
10

20

30

【 0 1 7 7 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1077		496	497
1078		464	465
1079		480	481
1080		494	495

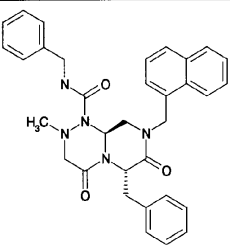
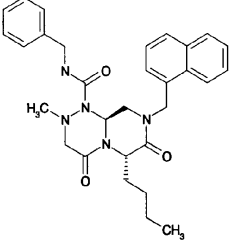
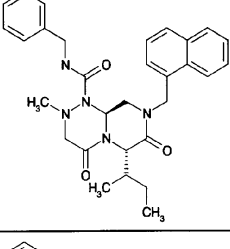
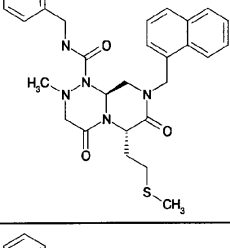
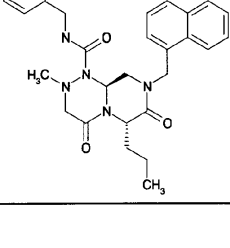
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1081		498	499
1082		563	564
1083		514	515
1084		500	501

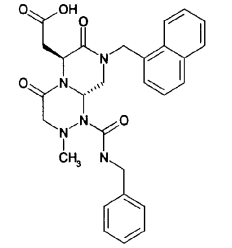
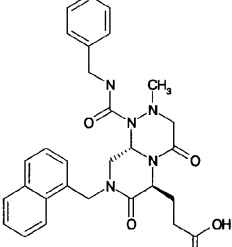
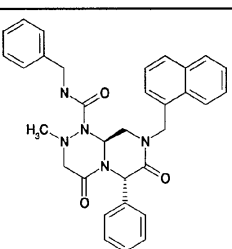
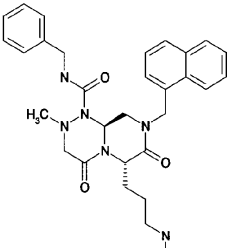
【 0 1 7 8 】

10

20

30

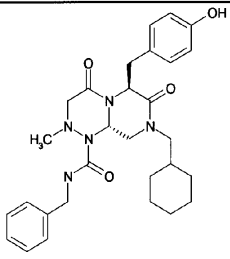
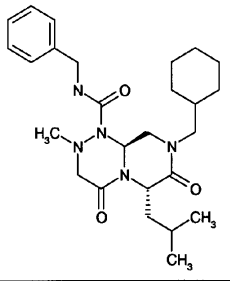
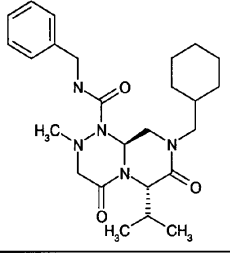
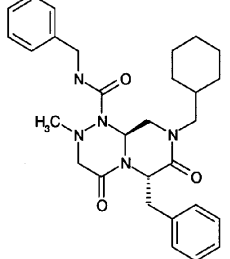
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1085		548	549
1086		514	515
1087		514	515
1088		532	533
1089		500	501

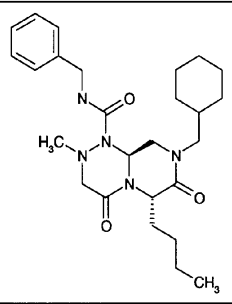
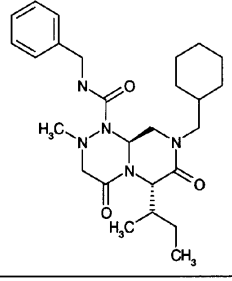
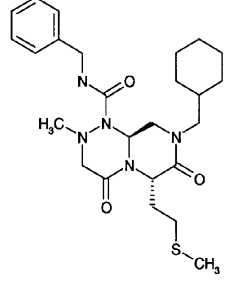
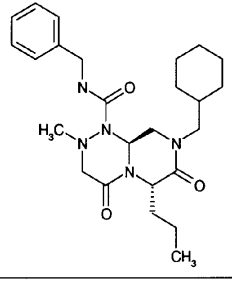
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1090		516	517
1091		530	531
1092		534	535
1093		599	600

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1094		520	521
1095		470	471
1096		456	457
1097		504	505

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1098		470	471
1099		470	471
1100		488	489
1101		456	457

10

20

30

【 0 1 8 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1102		472	473
1103		486	487
1104		490	491
1105		555	556

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1106		496	497
1107		482	483
1108		530	531
1109		496	497

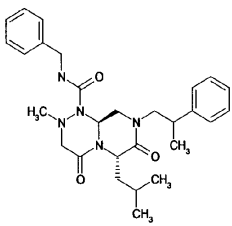
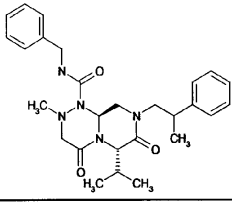
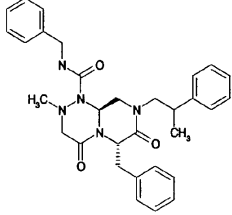
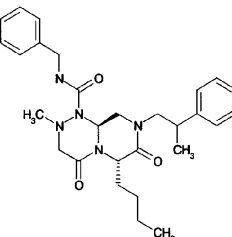
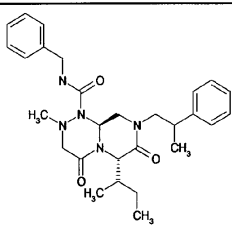
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1110		496	497
1111		514	515
1112		482	483
1113		498	499

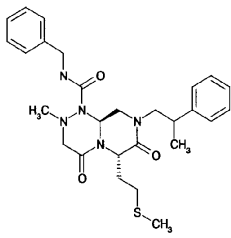
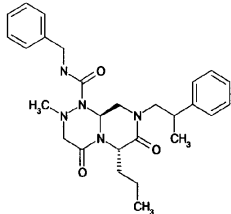
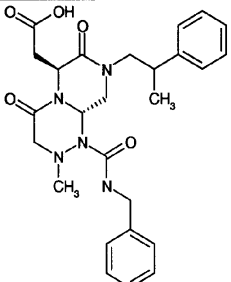
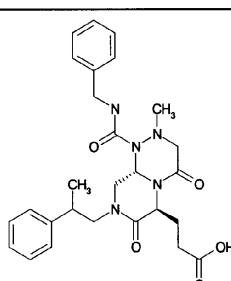
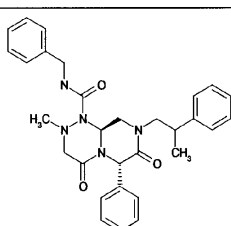
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1114		512	513
1115		516	517
1116		581	582
1117		542	543

10

20

30

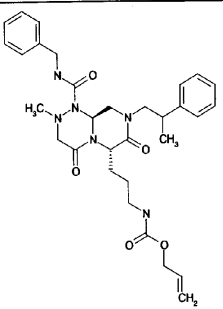
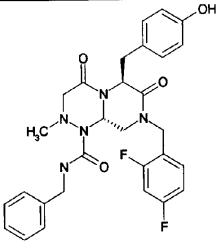
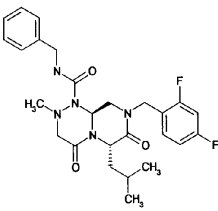
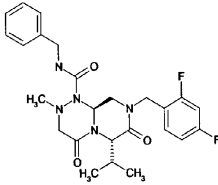
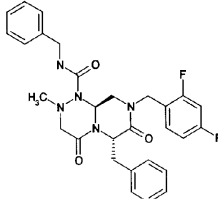
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1118		492	493
1119		478	479
1120		526	527
1121		492	493
1122		492	493

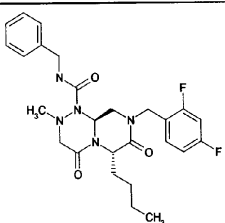
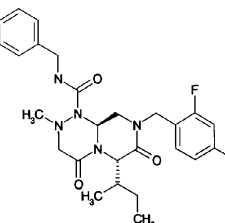
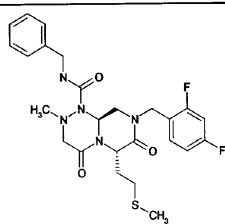
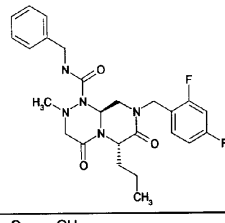
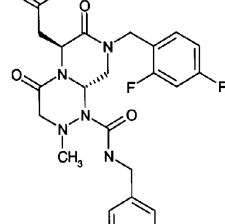
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1123		510	511
1124		478	479
1125		494	495
1126		508	509
1127		512	513

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1128		577	578
1129		550	551
1130		500	501
1131		486	487
1132		534	535

No	分子構造	分子量	MH (MS)
1133		500	501
1134		500	501
1135		518	519
1136		486	487
1137		501	502

10

20

30

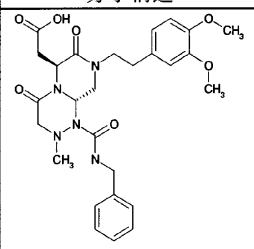
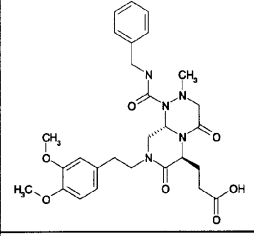
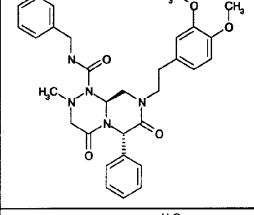
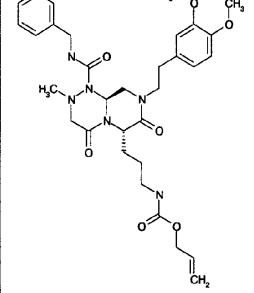
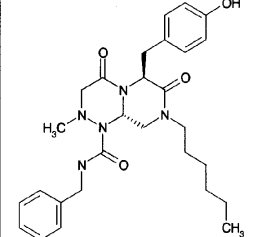
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1138		516	517
1139		520	521
1140		585	586
1141		588	589
1142		538	539

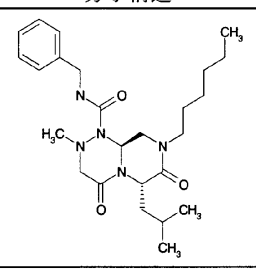
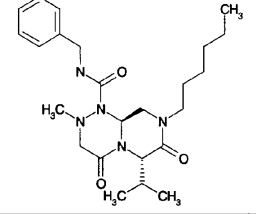
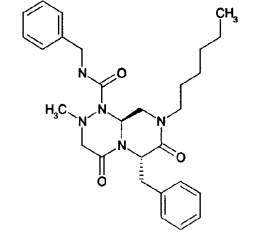
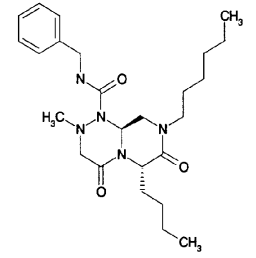
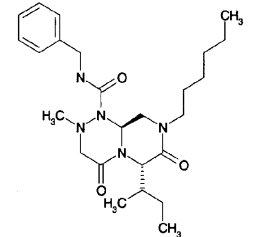
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1143		524	525
1144		572	573
1145		538	539
1146		538	539
1147		556	557
1148		524	525

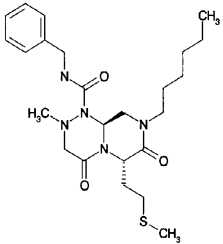
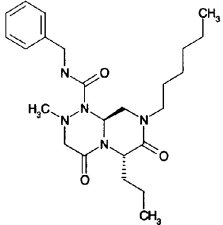
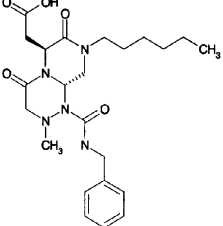
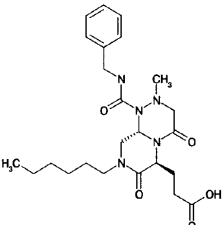
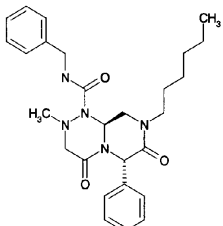
10

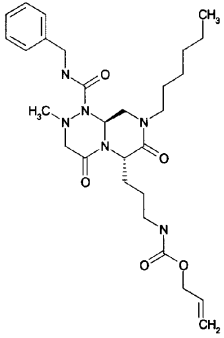
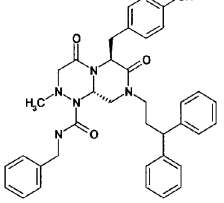
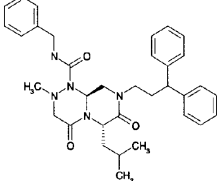
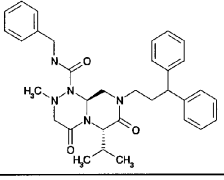
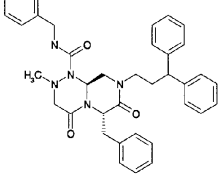
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1149		540	541
1150		554	555
1151		558	559
1152		623	624
1153		508	509

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1154		458	459
1155		444	445
1156		492	493
1157		458	459
1158		458	459

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1159		476	477
1160		444	445
1161		460	461
1162		474	475
1163		478	479

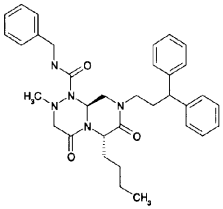
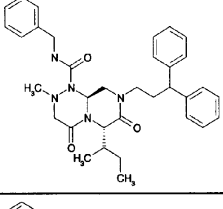
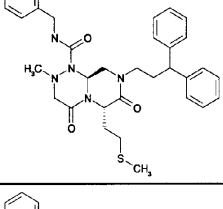
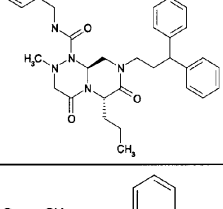
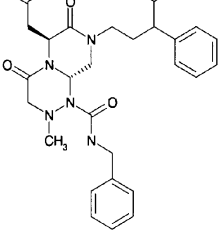
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1164		543	544
1165		618	619
1166		568	569
1167		554	555
1168		602	603

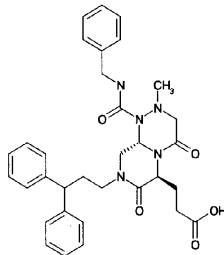
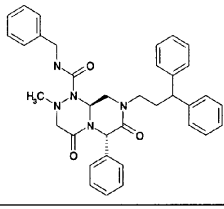
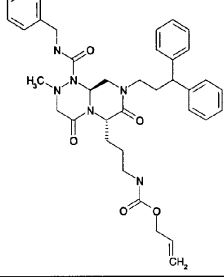
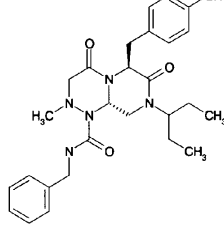
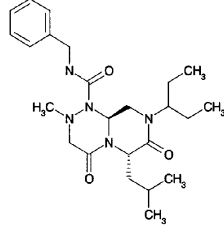
10

20

30

【 0 1 8 7 】

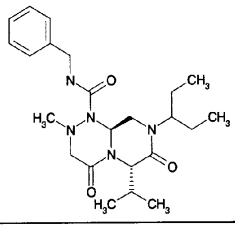
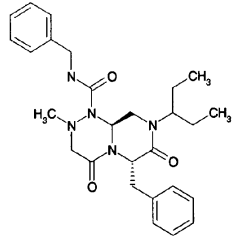
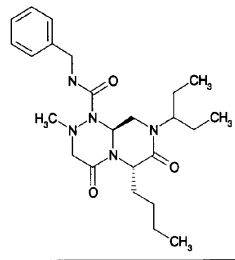
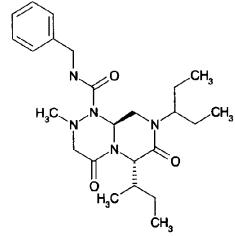
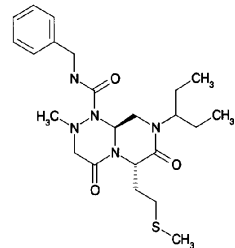
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1169		568	569
1170		568	569
1171		586	587
1172		554	555
1173		570	571

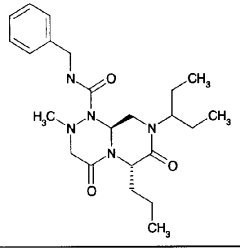
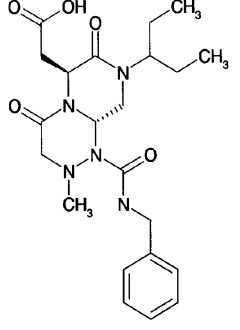
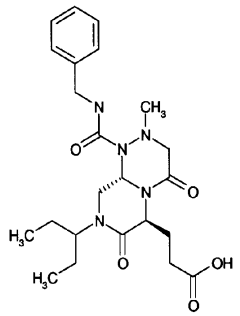
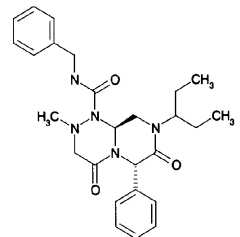
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1174		584	585
1175		588	589
1176		653	654
1177		494	495
1178		444	445

10

20

30

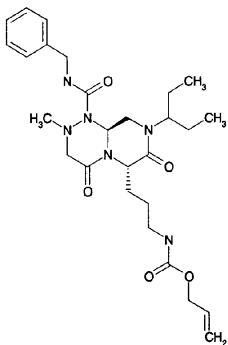
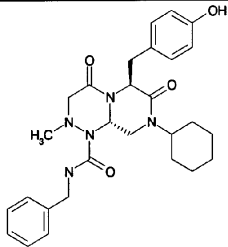
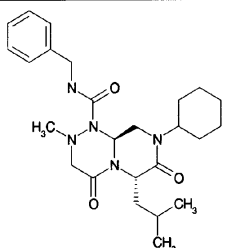
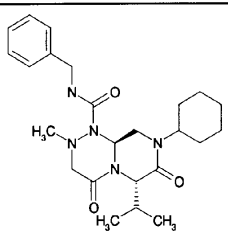
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1179		430	431
1180		478	479
1181		444	445
1182		444	445
1183		462	463

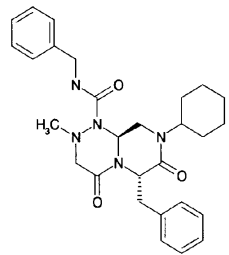
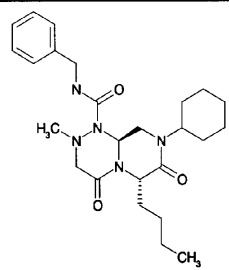
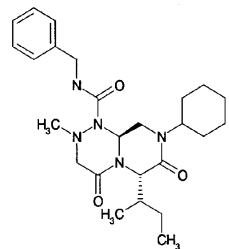
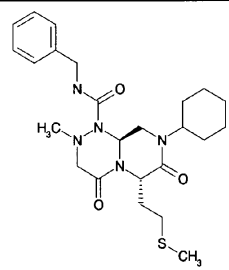
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1184		430	431
1185		446	447
1186		460	461
1187		464	465

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1188		529	530
1189		506	507
1190		456	457
1191		442	443

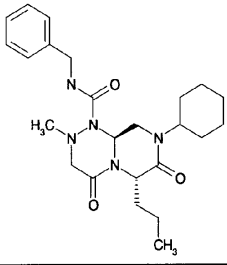
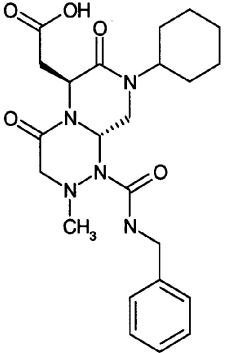
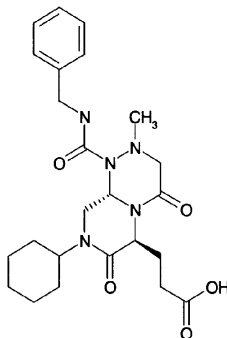
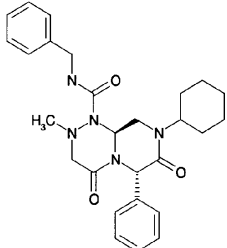
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1192		490	491
1193		456	457
1194		456	457
1195		474	475

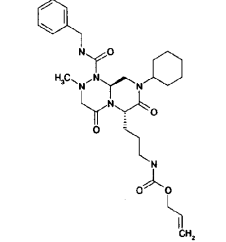
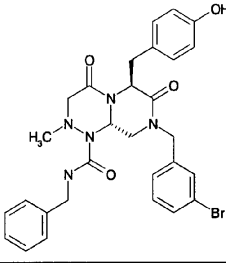
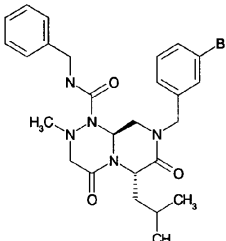
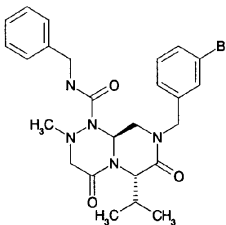
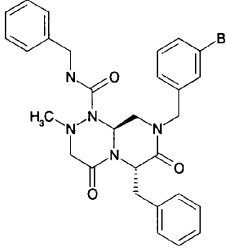
【 0 1 9 0 】

10

20

30

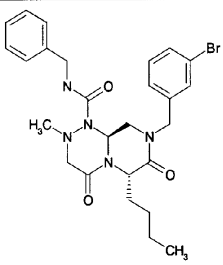
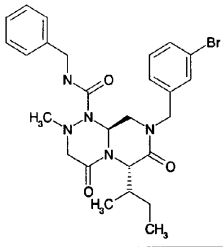
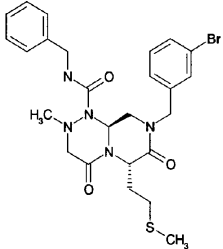
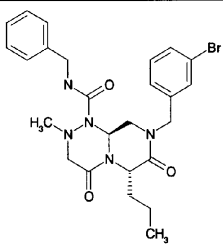
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1196		442	443
1197		458	459
1198		472	473
1199		476	477

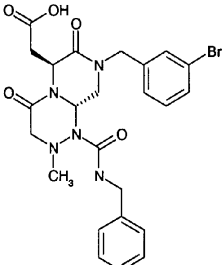
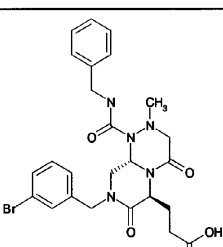
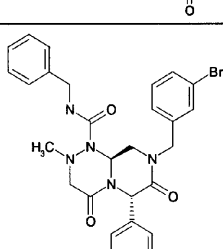
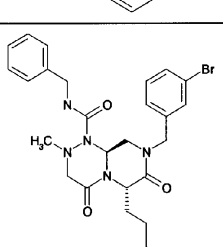
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1200		541	542
1201		592	593
1202		542	543
1203		528	529
1204		576	577

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1205		542	543
1206		542	543
1207		561	562
1208		528	529

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1209		544	545
1210		558	559
1211		562	563
1212		628	629

10

20

30

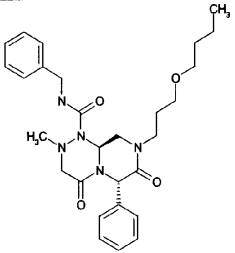
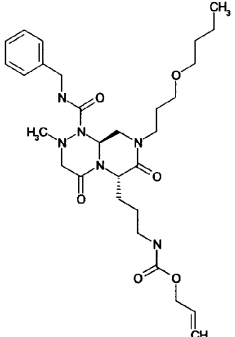
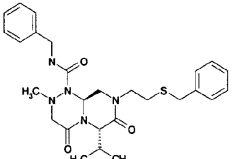
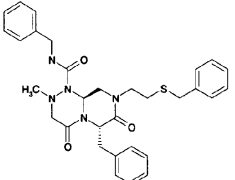
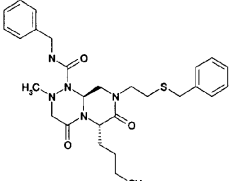
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1213		538	539
1214		488	489
1215		474	475
1216		522	523
1217		488	489

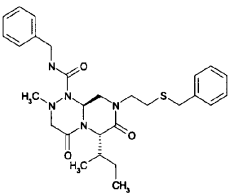
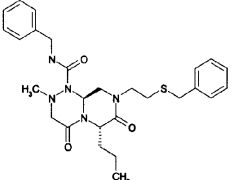
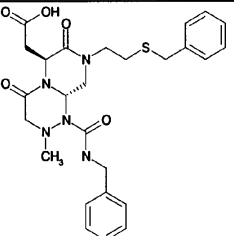
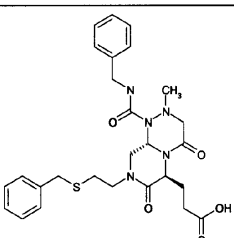
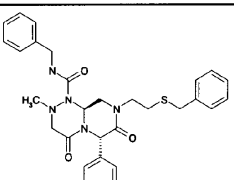
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1218		488	489
1219		506	507
1220		474	475
1221		490	491
1222		504	505

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1223		508	509
1224		573	574
1225		510	511
1226		558	559
1227		524	525

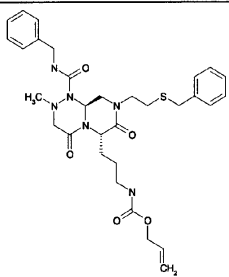
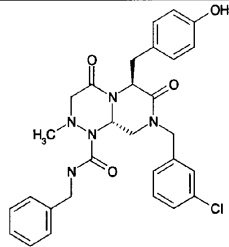
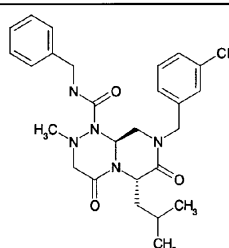
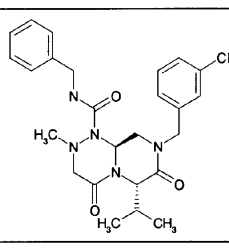
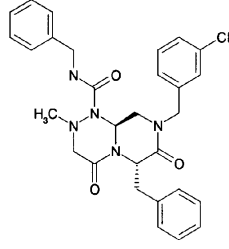
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1228		524	525
1229		510	511
1230		526	527
1231		540	541
1232		544	545

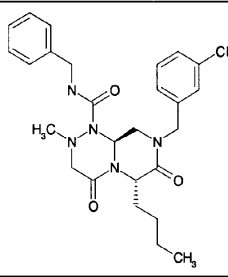
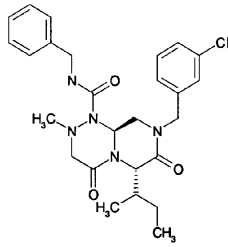
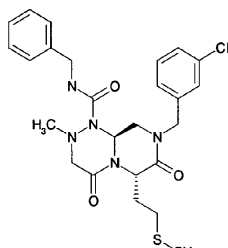
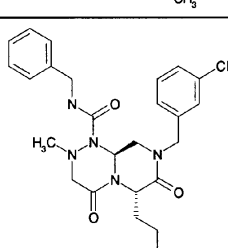
【 0 1 9 4 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1233		609	610
1234		548	549
1235		498	499
1236		484	485
1237		532	533

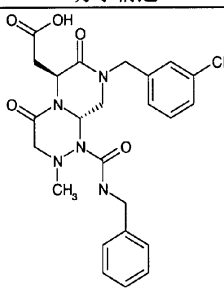
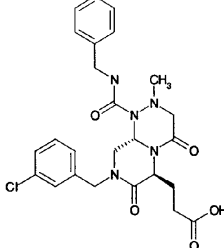
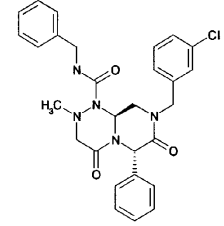
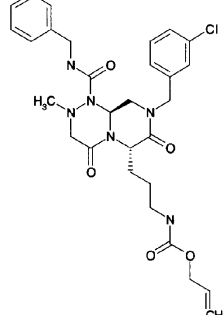
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1238		498	499
1239		498	499
1240		516	517
1241		484	485

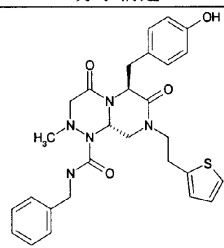
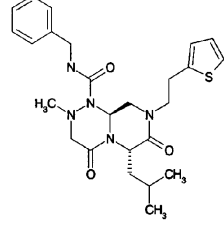
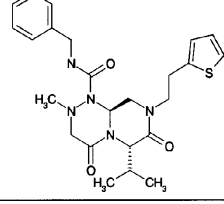
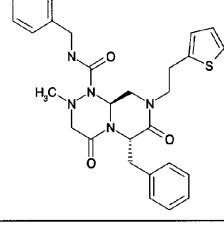
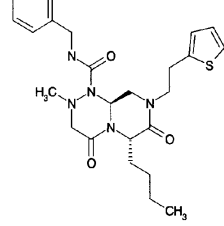
10

20

30

【 0 1 9 5 】

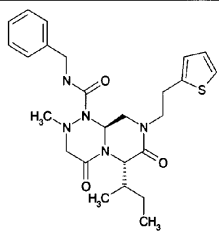
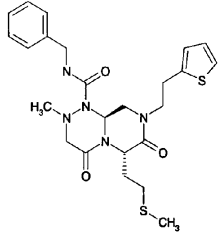
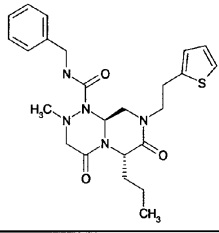
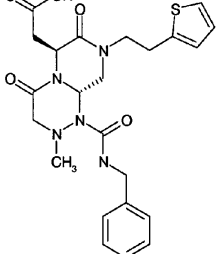
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1242		500	501
1243		514	515
1244		518	519
1245		583	584

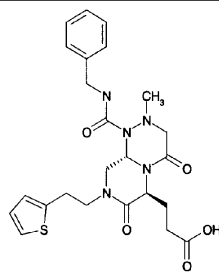
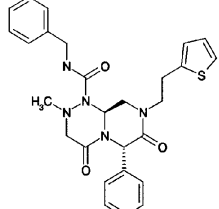
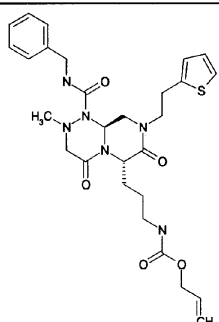
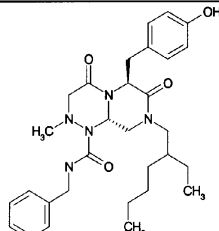
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1246		534	535
1247		484	485
1248		470	471
1249		518	519
1250		484	485

10

20

30

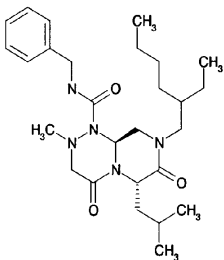
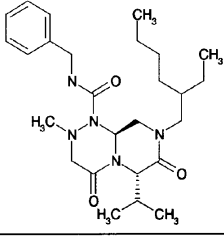
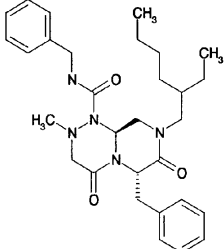
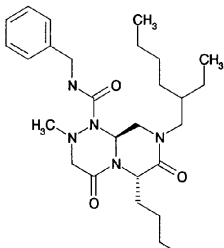
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1251		484	485
1252		502	503
1253		470	471
1254		486	487

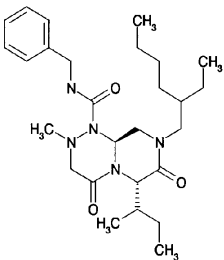
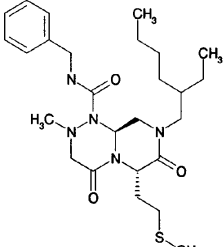
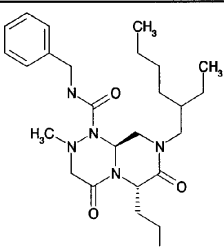
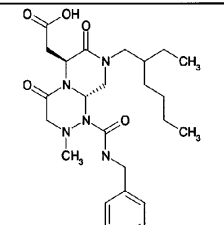
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1255		500	501
1256		504	505
1257		569	570
1258		536	537

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1259		486	487
1260		472	473
1261		520	521
1262		486	487

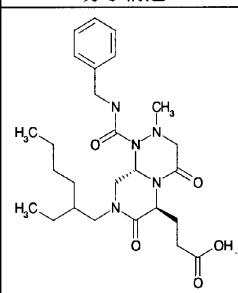
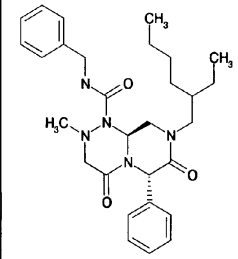
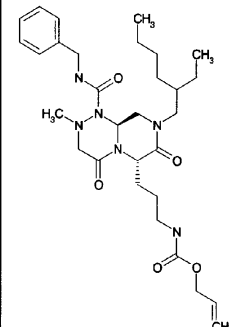
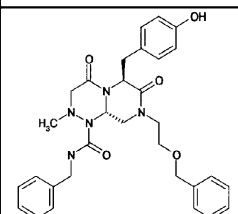
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1263		486	487
1264		504	505
1265		472	473
1266		488	489

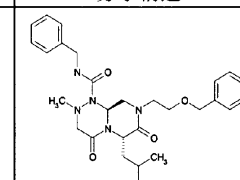
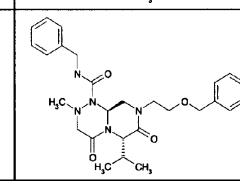
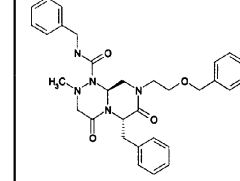
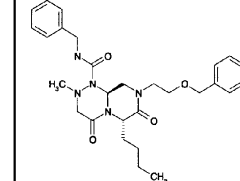
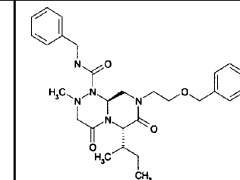
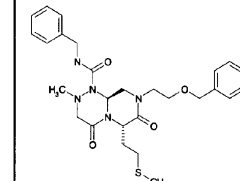
【 0 1 9 8 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1267		502	503
1268		506	507
1269		571	572
1270		558	559

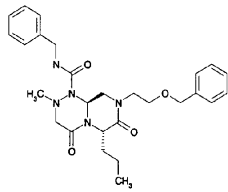
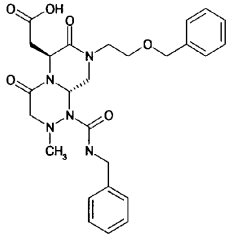
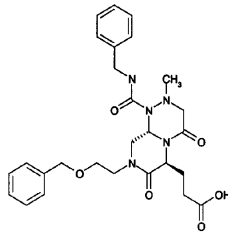
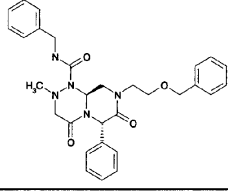
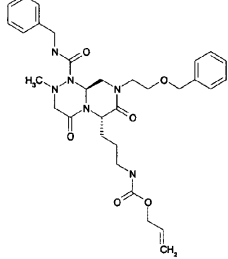
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1271		508	509
1272		494	495
1273		542	543
1274		508	509
1275		508	509
1276		526	527

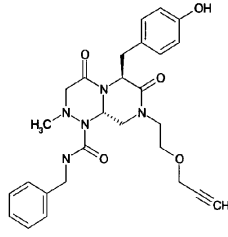
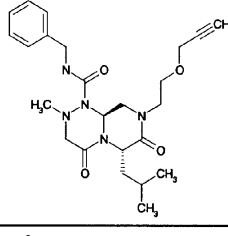
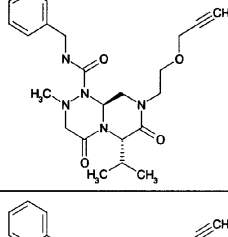
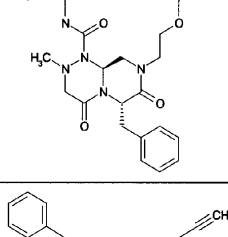
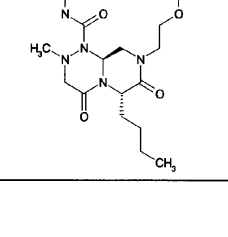
10

20

30

【 0 1 9 9 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1277		494	495
1278		510	511
1279		524	525
1280		528	529
1281		593	594

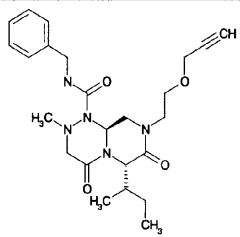
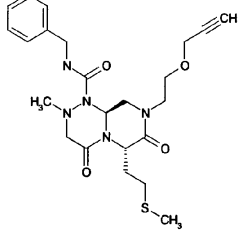
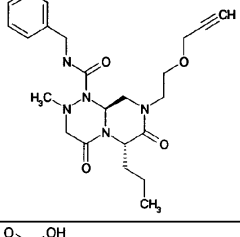
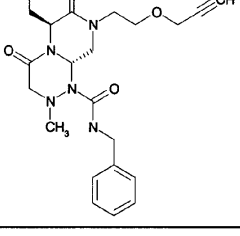
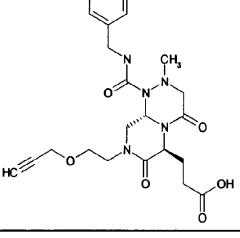
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1282		506	507
1283		456	457
1284		442	443
1285		490	491
1286		456	457

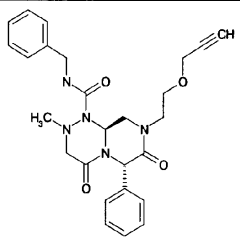
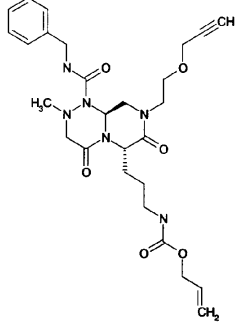
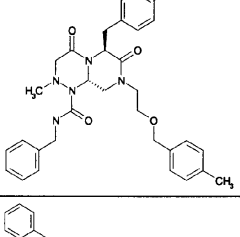
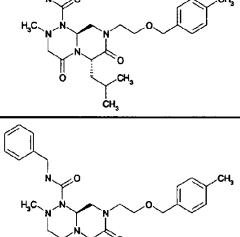
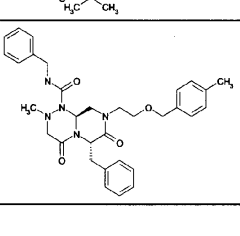
10

20

30

【 0 2 0 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1287		456	457
1288		474	475
1289		442	443
1290		457	458
1291		472	473

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1292		476	477
1293		541	542
1294		572	573
1295		522	523
1296		508	509
1297		556	557

10

20

30

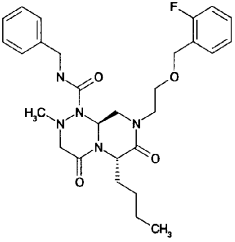
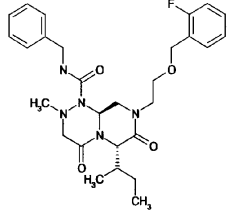
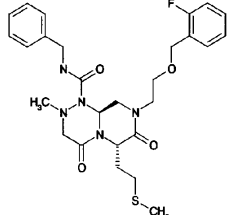
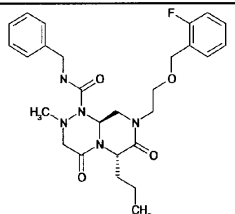
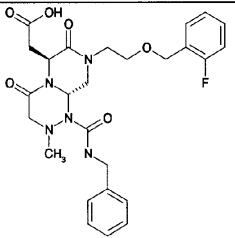
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1298		522	523
1299		522	523
1300		540	541
1301		508	509
1302		524	525
1303		538	539
1304		542	543

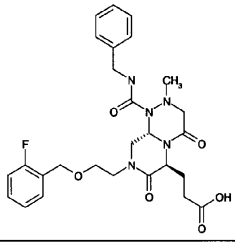
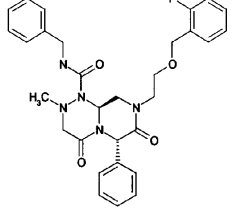
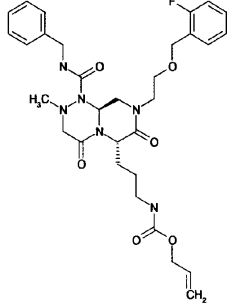
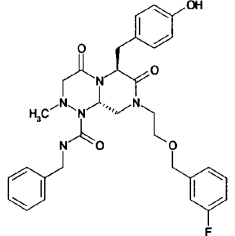
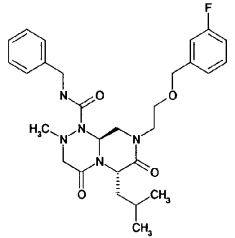
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1305		607	608
1306		576	577
1307		526	527
1308		512	513
1309		560	561

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1310		526	527
1311		526	527
1312		544	545
1313		512	513
1314		528	529

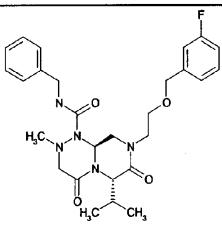
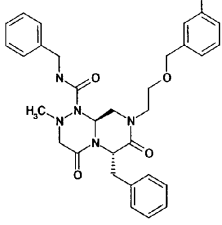
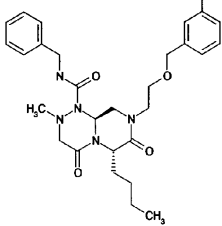
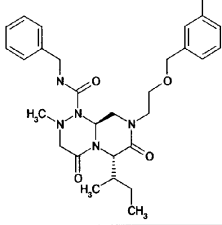
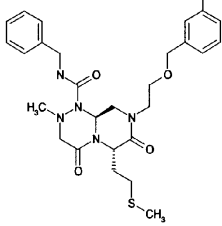
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1315		542	543
1316		546	547
1317		611	612
1318		576	577
1319		526	527

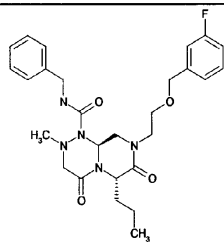
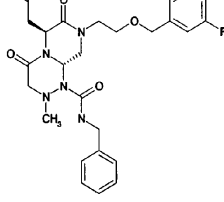
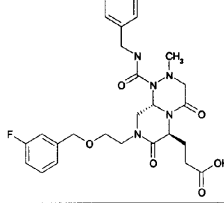
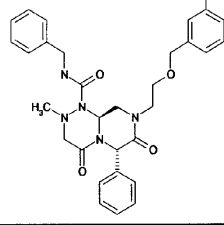
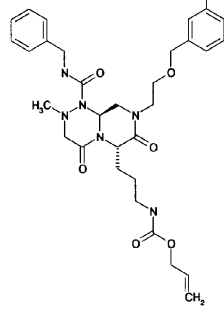
10

20

30

【 0 2 0 3 】

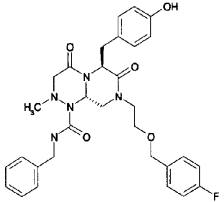
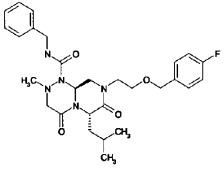
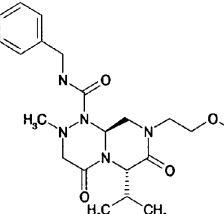
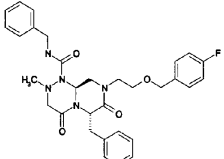
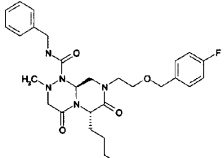
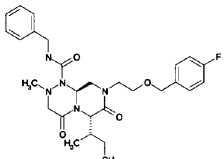
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1320		512	513
1321		560	561
1322		526	527
1323		526	527
1324		544	545

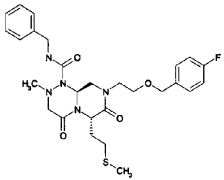
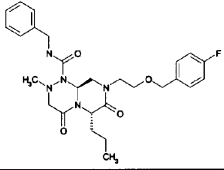
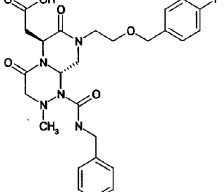
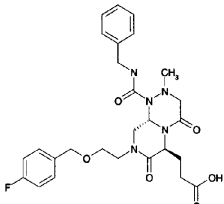
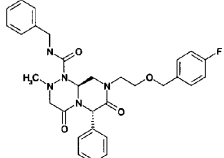
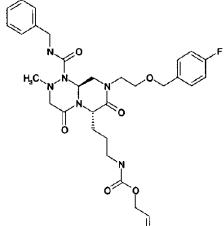
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1325		512	513
1326		528	529
1327		542	543
1328		546	547
1329		611	612

10

20

30

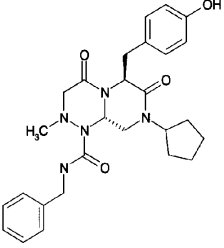
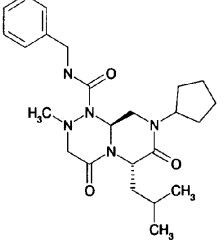
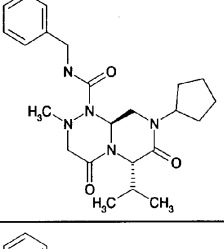
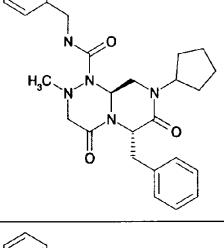
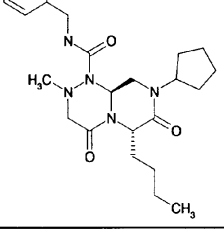
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1330		576	577
1331		526	527
1332		512	513
1333		560	561
1334		526	527
1335		526	527

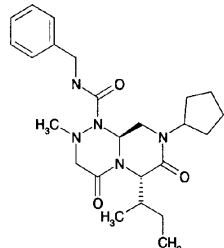
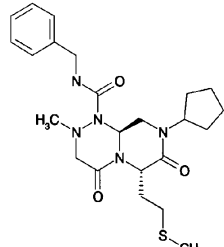
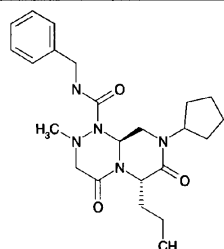
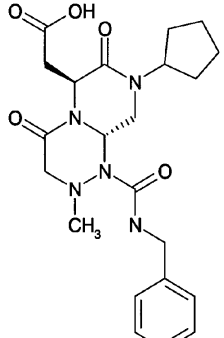
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1336		544	545
1337		512	513
1338		528	529
1339		542	543
1340		546	547
1341		611	612

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1342		492	493
1343		442	443
1344		428	429
1345		476	477
1346		442	443

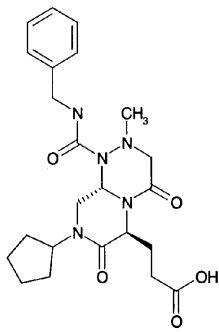
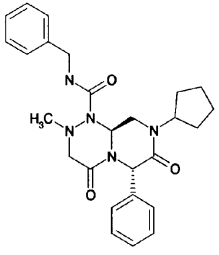
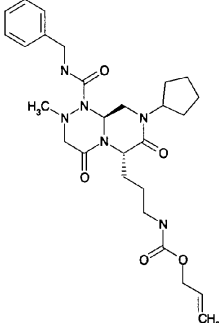
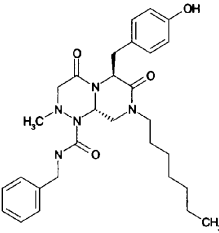
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1347		442	443
1348		460	461
1349		428	429
1350		444	445

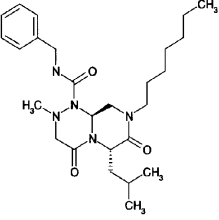
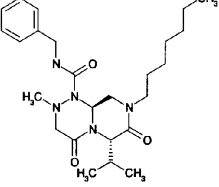
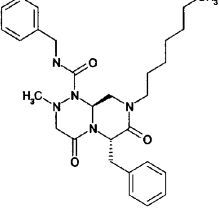
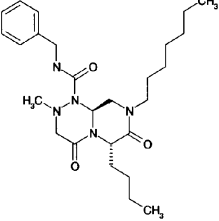
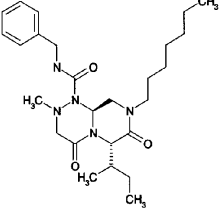
10

20

30

【 0 2 0 6 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1351		458	459
1352		462	463
1353		527	528
1354		522	523

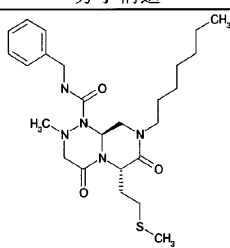
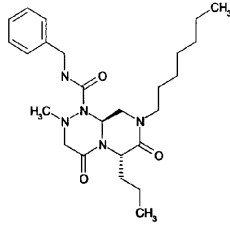
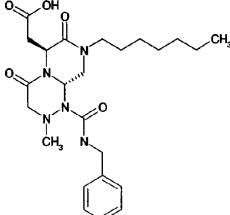
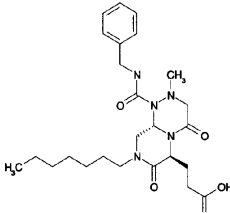
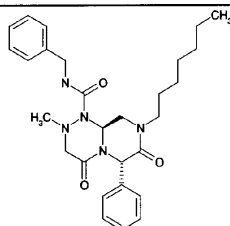
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1355		472	473
1356		458	459
1357		506	507
1358		472	473
1359		472	473

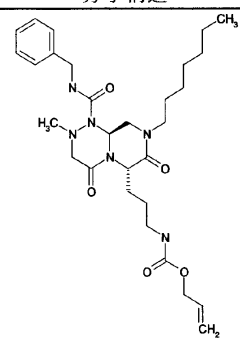
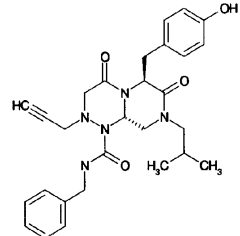
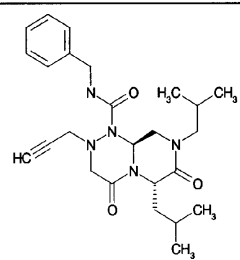
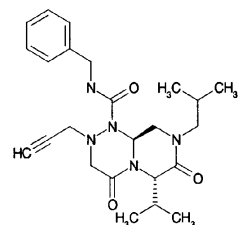
【 0 2 0 7 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1360		490	491
1361		458	459
1362		474	475
1363		488	489
1364		492	493

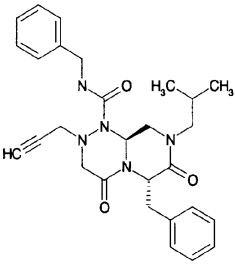
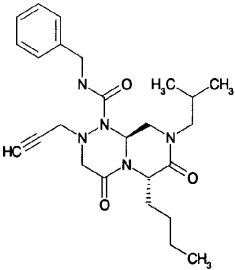
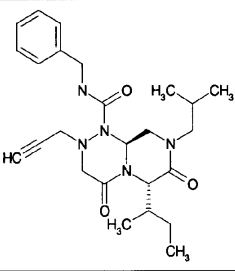
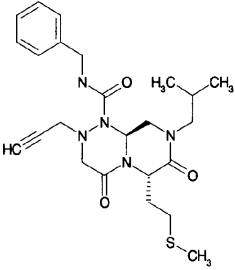
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1365		557	558
1366		504	505
1367		454	455
1368		440	441

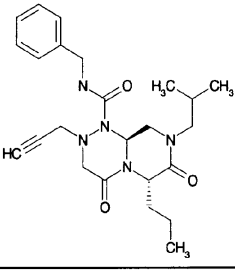
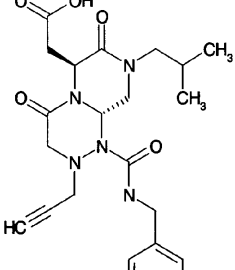
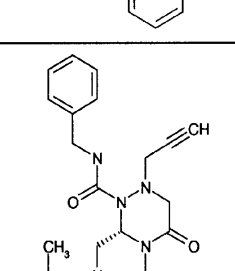
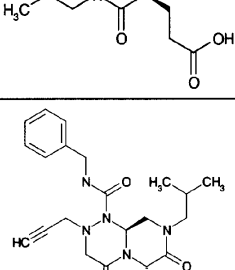
10

20

30

【 0 2 0 8 】

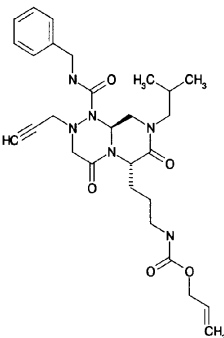
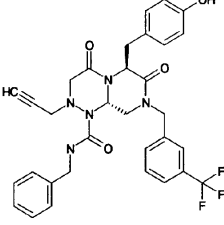
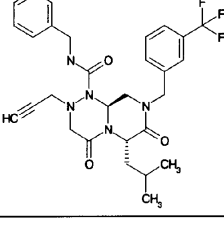
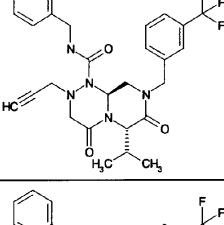
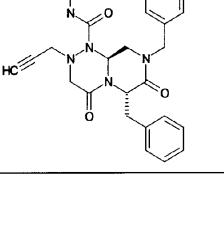
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1369		488	489
1370		454	455
1371		454	455
1372		472	473

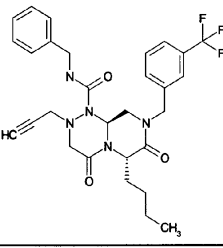
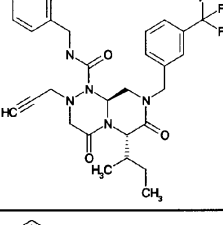
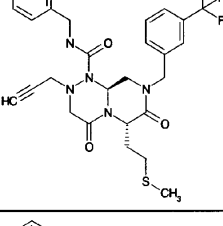
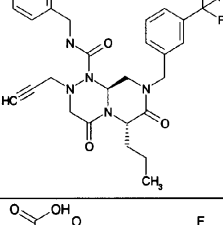
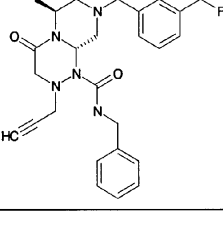
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1373		440	441
1374		456	457
1375		470	471
1376		474	475

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1377		539	540
1378		606	607
1379		556	557
1380		542	543
1381		590	591

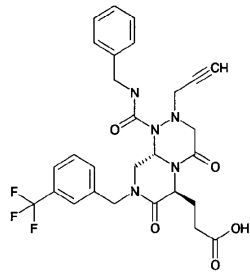
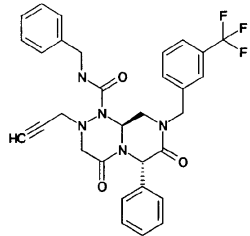
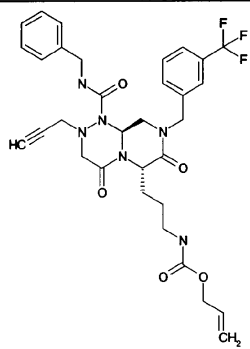
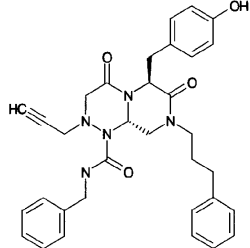
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1382		556	557
1383		556	557
1384		574	575
1385		542	543
1386		558	559

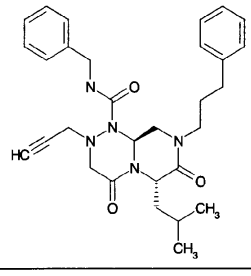
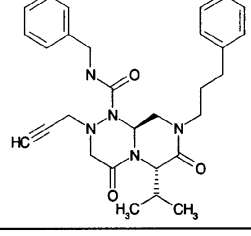
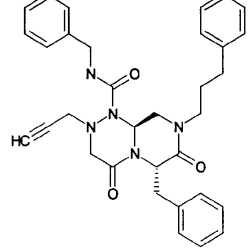
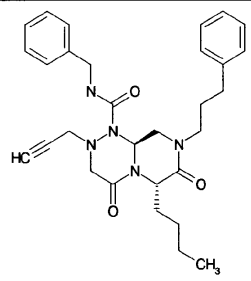
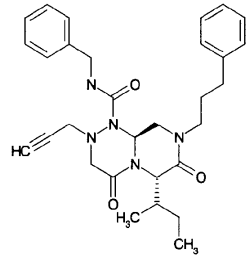
10

20

30

【 0 2 1 0 】

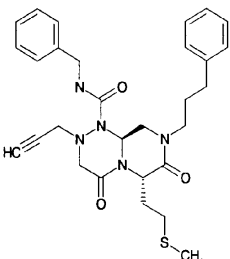
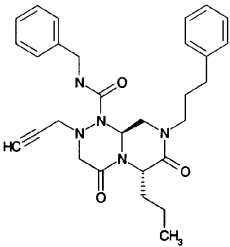
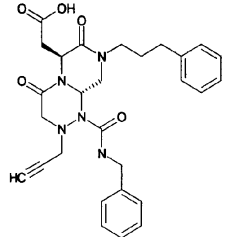
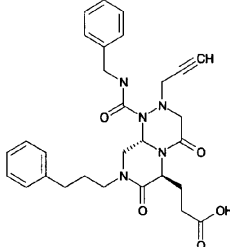
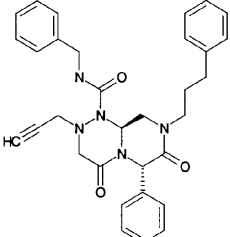
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1387		572	573
1388		576	577
1389		641	642
1390		566	567

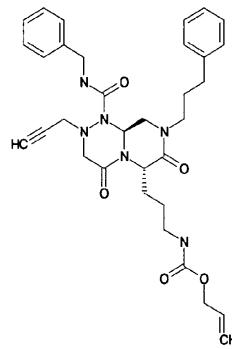
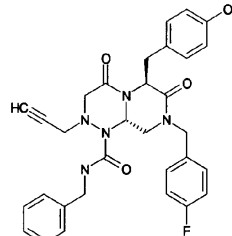
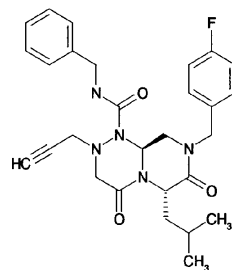
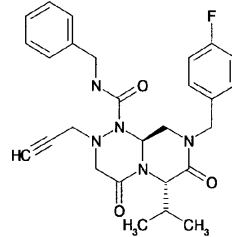
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1391		516	517
1392		502	503
1393		550	551
1394		516	517
1395		516	517

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1396		534	535
1397		502	503
1398		518	519
1399		532	533
1400		536	537

No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1401		601	602
1402		556	557
1403		506	507
1404		492	493

10

20

30

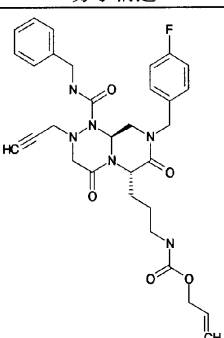
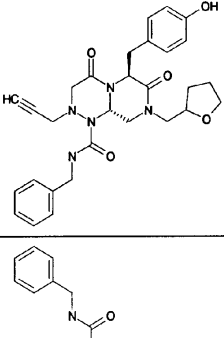
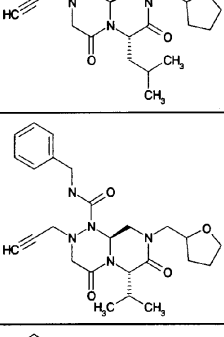
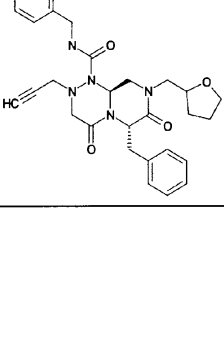
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1405		540	541
1406		506	507
1407		506	507
1408		524	525

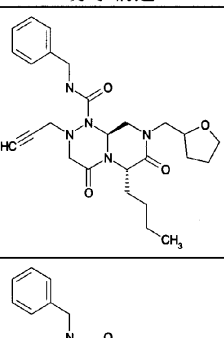
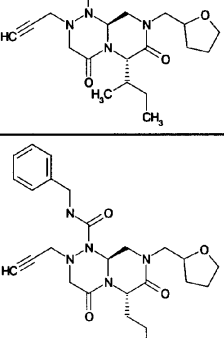
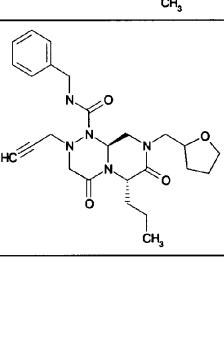
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1409		492	493
1410		508	509
1411		522	523
1412		526	527

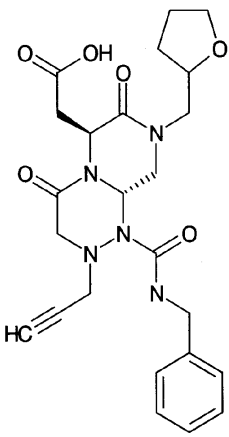
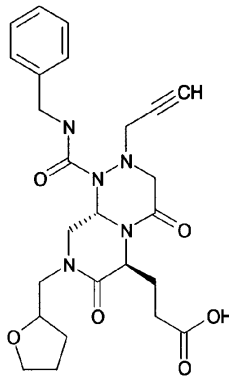
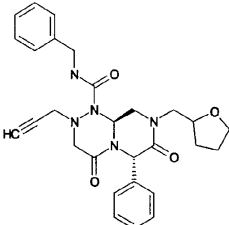
10

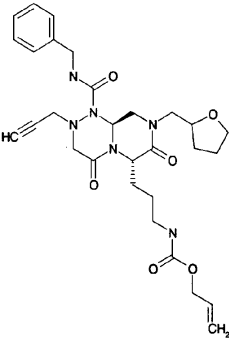
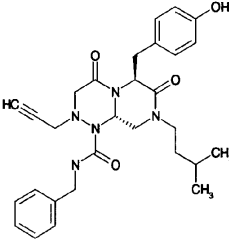
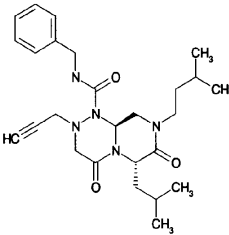
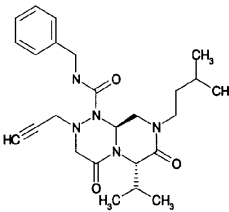
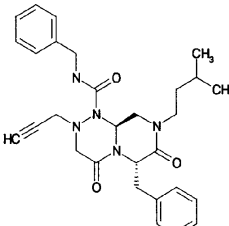
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1413		591	592
1414		532	533
1415		482	483
1416		468	469
1417		516	517

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1418		482	483
1419		482	483
1420		500	501
1421		468	469

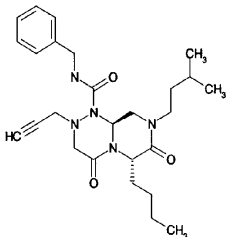
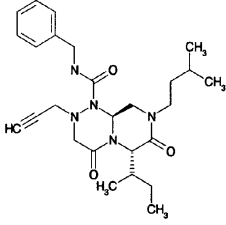
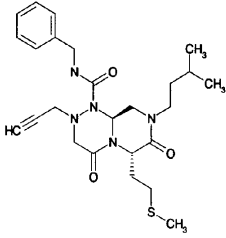
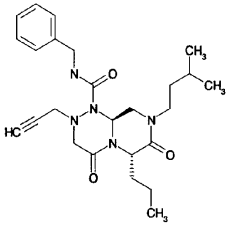
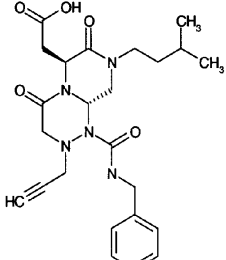
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1422		484	485
1423		498	499
1424		502	503

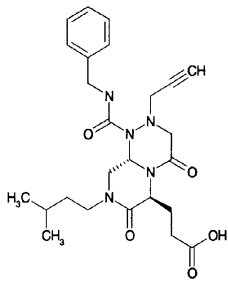
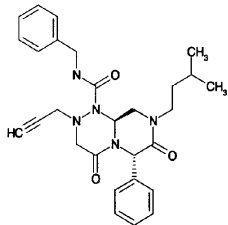
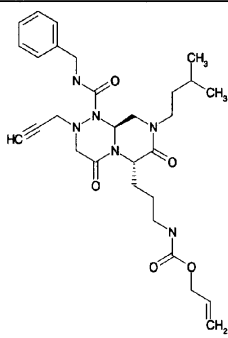
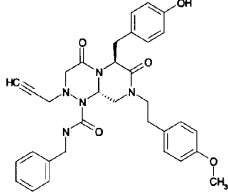
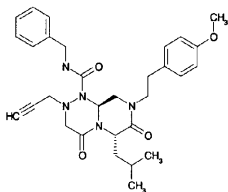
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1425		567	568
1426		518	519
1427		468	469
1428		454	455
1429		502	503

10

20

30

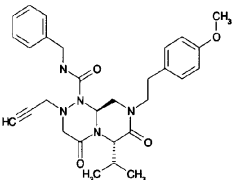
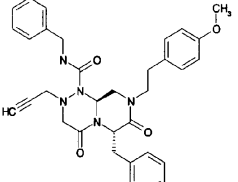
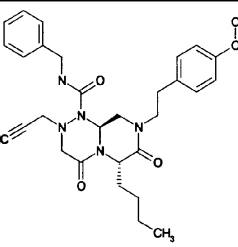
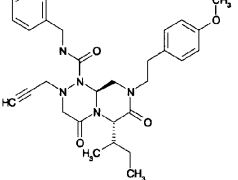
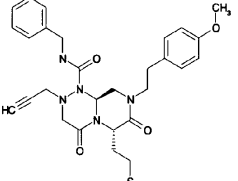
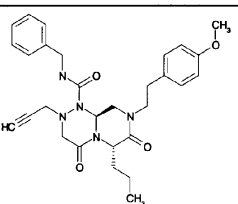
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1430		468	469
1431		468	469
1432		486	487
1433		454	455
1434		470	471

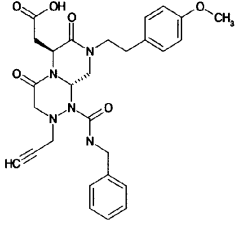
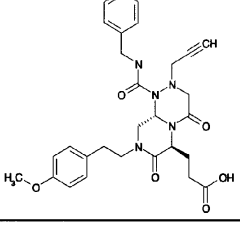
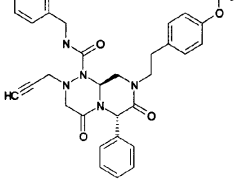
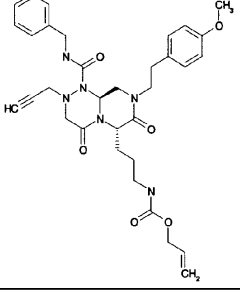
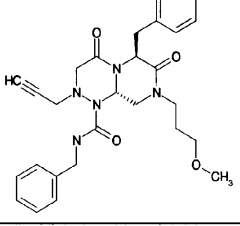
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1435		484	485
1436		488	489
1437		553	554
1438		582	583
1439		532	533

10

20

30

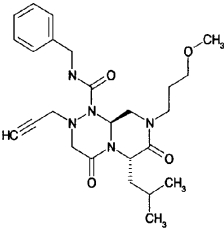
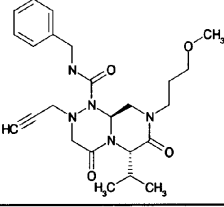
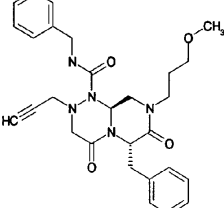
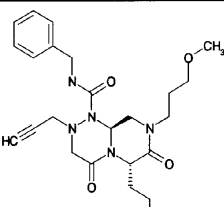
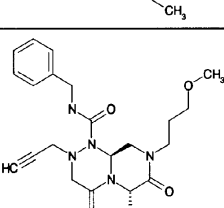
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1440		518	519
1441		566	567
1442		532	533
1443		532	533
1444		550	551
1445		518	519

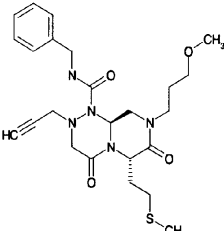
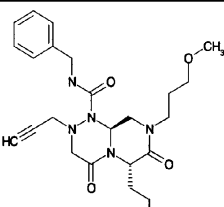
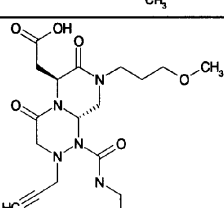
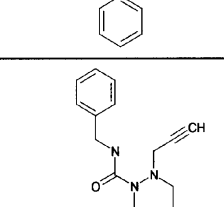
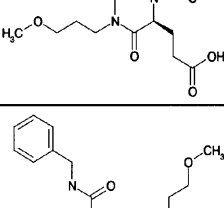
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1446		534	535
1447		548	549
1448		552	553
1449		617	618
1450		520	521

10

20

30

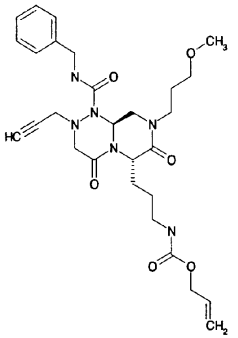
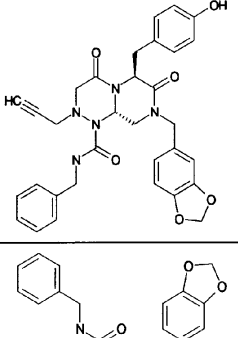
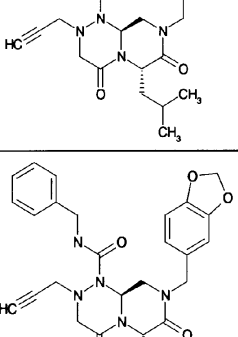
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1451		470	471
1452		456	457
1453		504	505
1454		470	471
1455		470	471

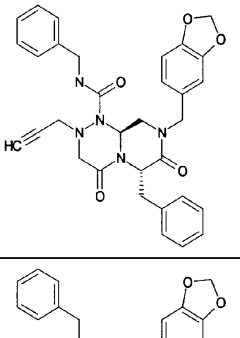
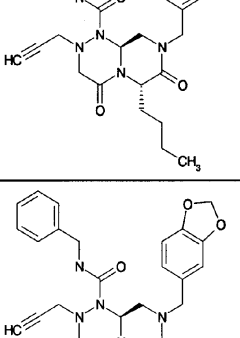
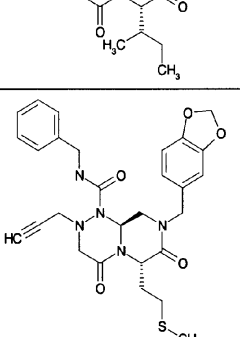
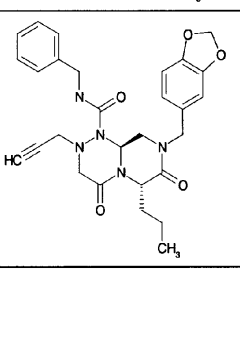
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1456		488	489
1457		456	457
1458		472	473
1459		486	487
1460		490	491

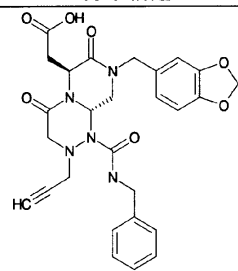
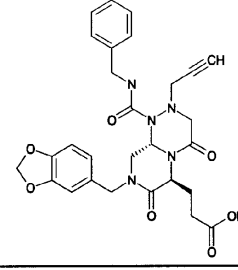
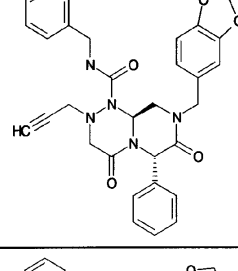
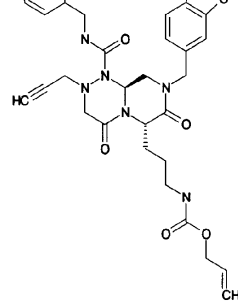
10

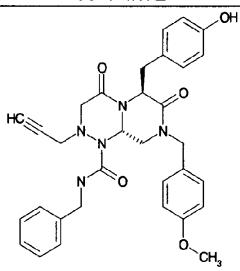
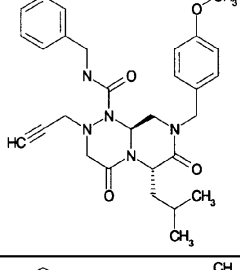
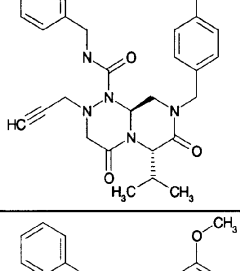
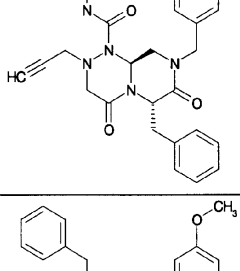
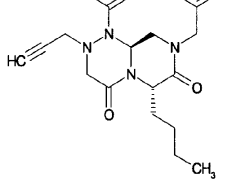
20

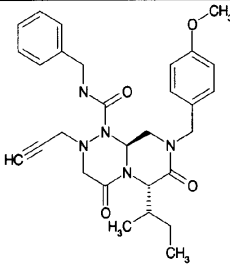
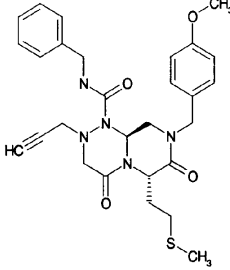
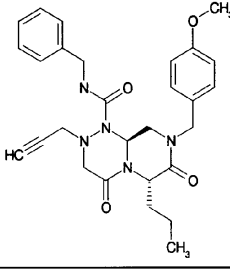
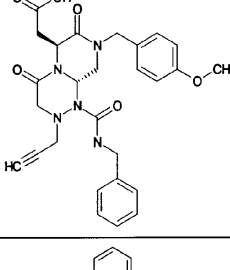
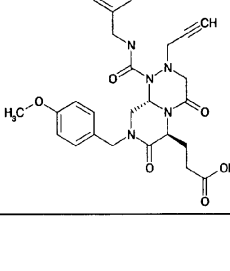
30

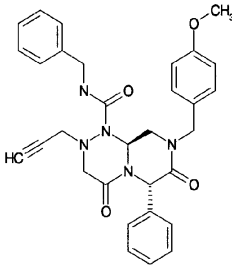
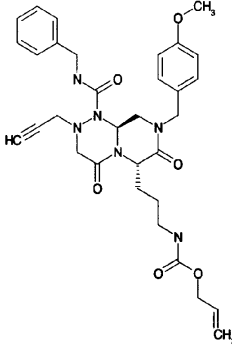
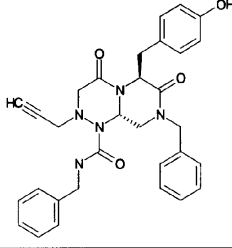
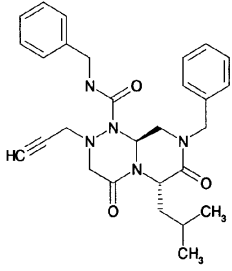
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1461		555	556
1462		582	583
1463		532	533
1464		518	519

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1465		566	567
1466		532	533
1467		532	533
1468		550	551
1469		518	519

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1470		534	535
1471		548	549
1472		552	553
1473		617	618

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1474		568	569
1475		518	519
1476		504	505
1477		552	553
1478		518	519

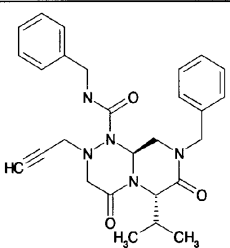
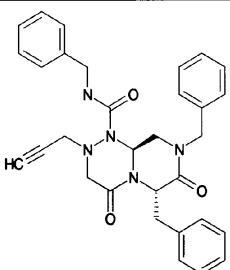
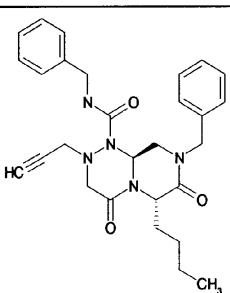
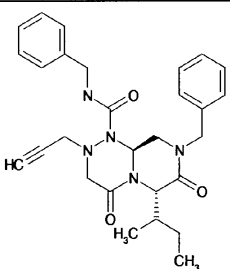
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1479		518	519
1480		536	537
1481		504	505
1482		520	521
1483		534	535

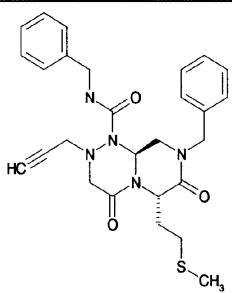
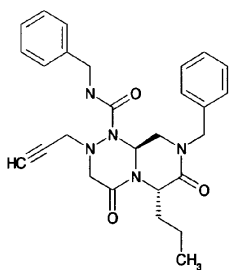
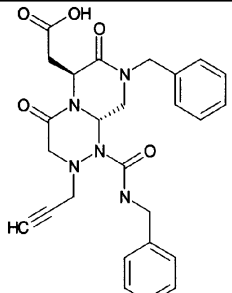
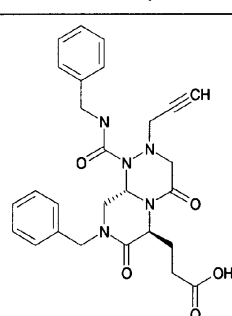
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1484		538	539
1485		603	604
1486		538	539
1487		488	489

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1488		474	475
1489		522	523
1490		488	489
1491		488	489

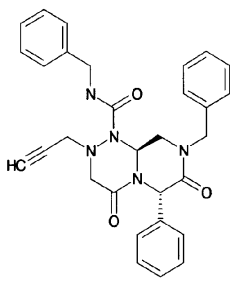
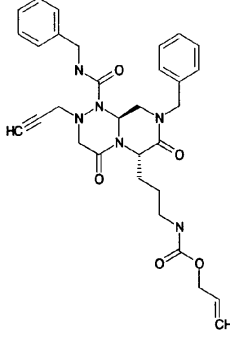
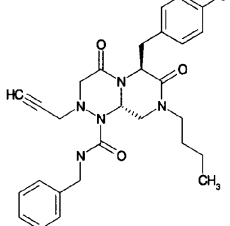
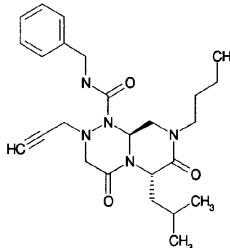
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1492		506	507
1493		474	475
1494		490	491
1495		504	505

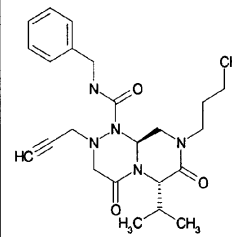
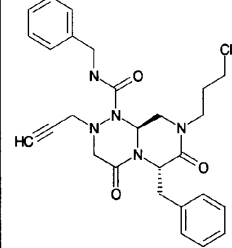
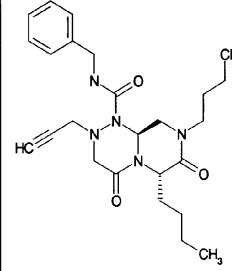
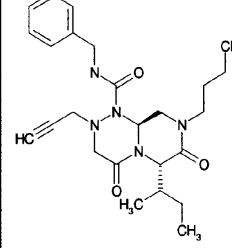
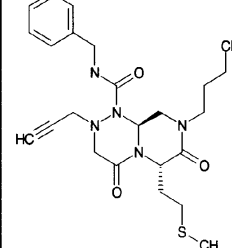
10

20

30

【 0 2 2 2 】

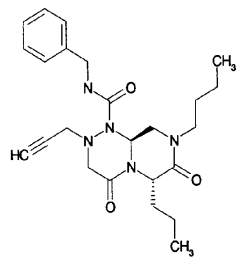
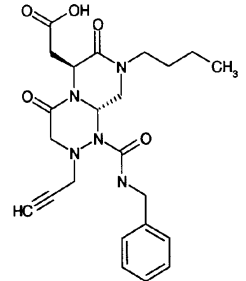
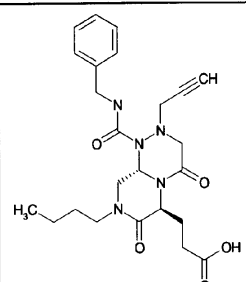
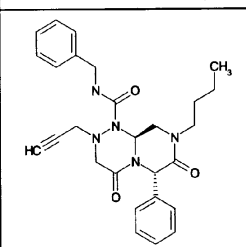
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1496		508	509
1497		573	574
1498		504	505
1499		454	455

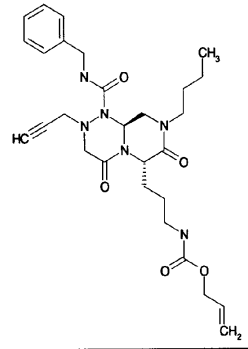
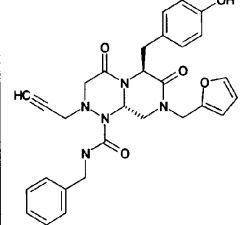
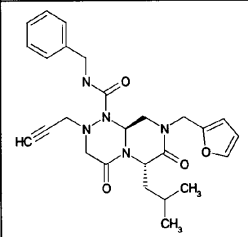
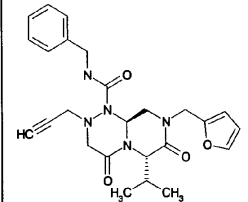
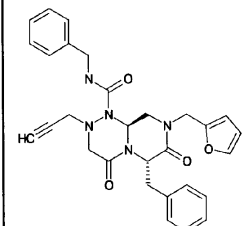
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1500		440	441
1501		488	489
1502		454	455
1503		454	455
1504		472	473

10

20

30

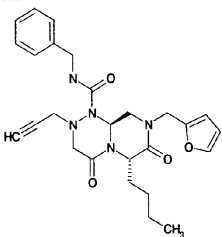
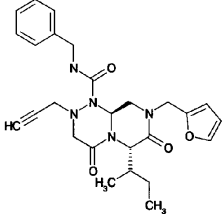
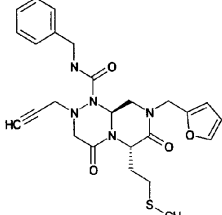
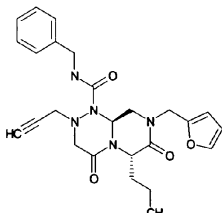
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1505		440	441
1506		456	457
1507		470	471
1508		474	475

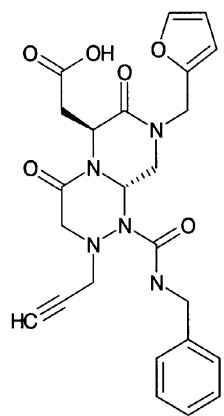
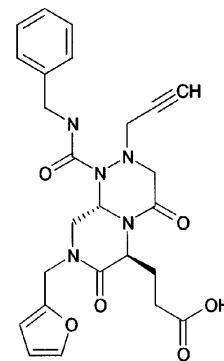
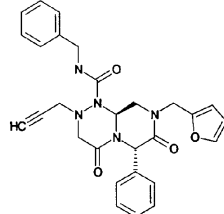
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1509		539	540
1510		528	529
1511		478	479
1512		464	465
1513		512	513

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1514		478	479
1515		478	479
1516		496	497
1517		464	465

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1518		479	480
1519		494	495
1520		498	499

10

20

30

【 0 2 2 5 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1521		563	564
1522		628	629
1523		578	579
1524		564	565
1525		612	613
1526		578	579

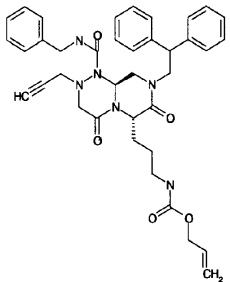
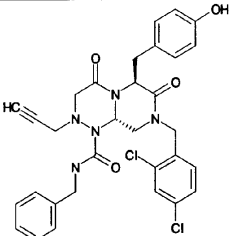
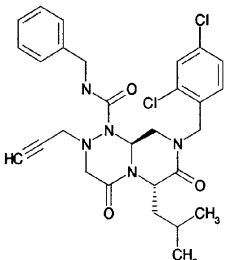
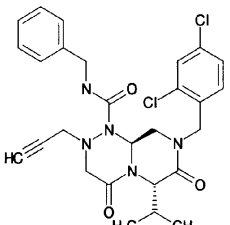
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1527		578	579
1528		596	597
1529		564	565
1530		580	581
1531		594	595
1532		598	599

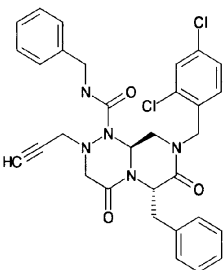
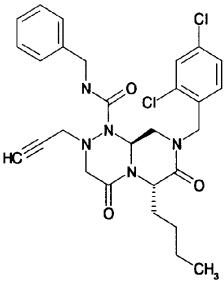
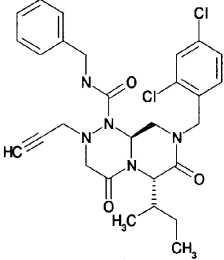
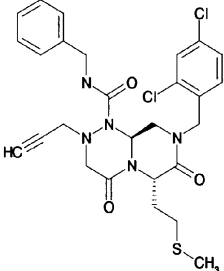
【 0 2 2 6 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1533		663	664
1534		607	608
1535		556	557
1536		542	543

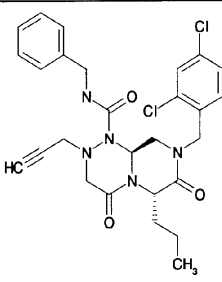
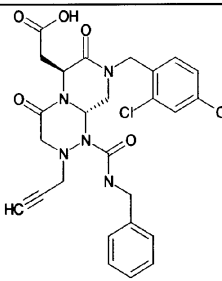
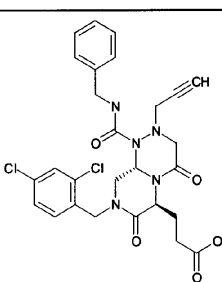
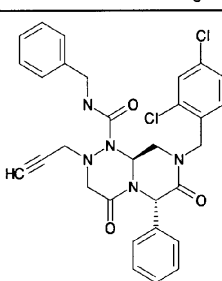
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1537		591	592
1538		556	557
1539		556	557
1540		575	576

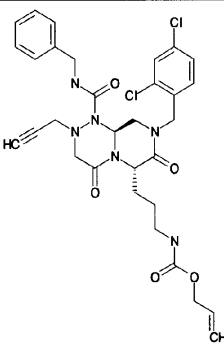
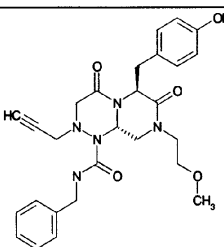
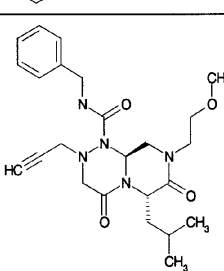
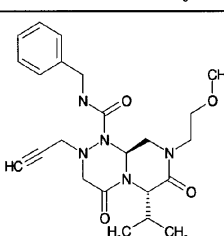
10

20

30

【 0 2 2 7 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1541		542	543
1542		558	559
1543		572	573
1544		576	577

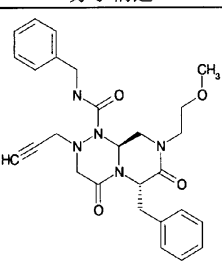
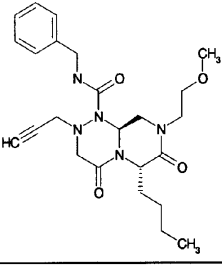
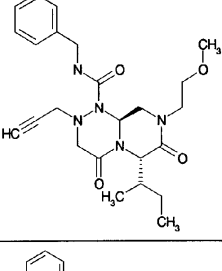
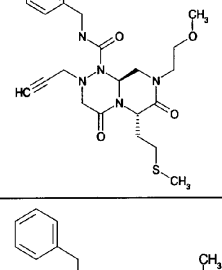
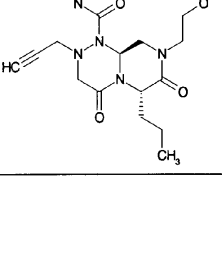
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1545		642	643
1546		506	507
1547		456	457
1548		442	443

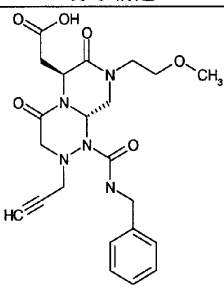
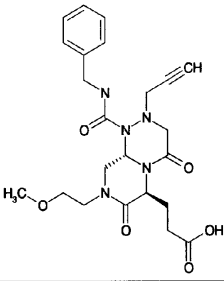
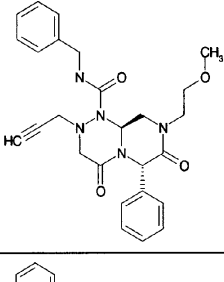
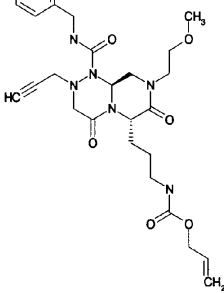
10

20

30

【 0 2 2 8 】

No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1549		490	491
1550		456	457
1551		456	457
1552		474	475
1553		442	443

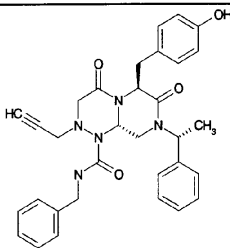
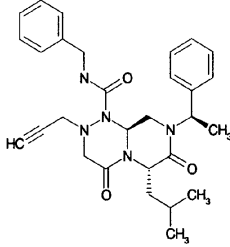
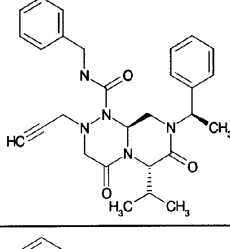
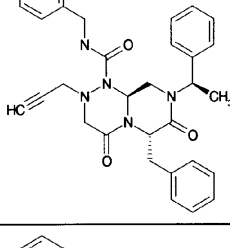
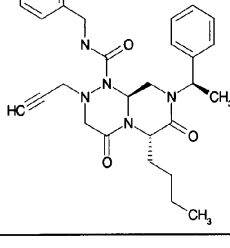
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
1554		457	458
1555		472	473
1556		476	477
1557		541	542

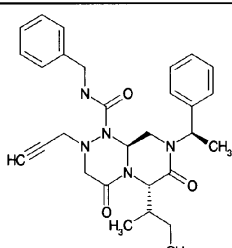
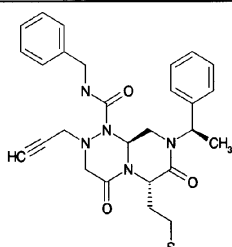
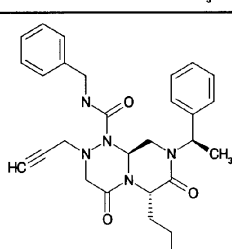
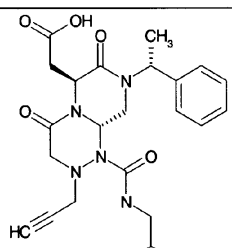
10

20

30

【 0 2 2 9 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1558		552	553
1559		502	503
1560		488	489
1561		536	537
1562		502	503

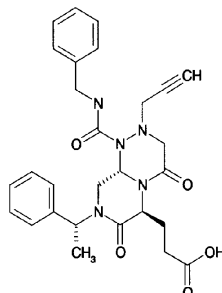
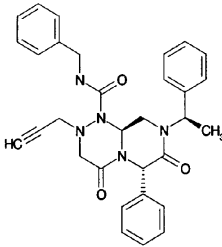
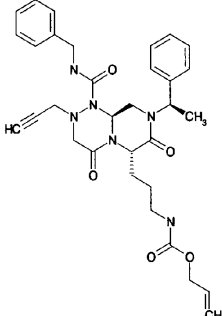
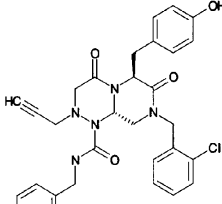
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1563		502	503
1564		520	521
1565		488	489
1566		504	505

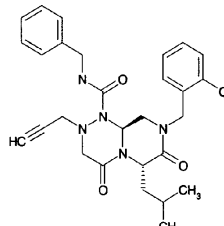
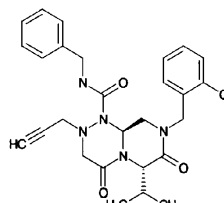
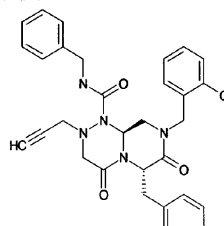
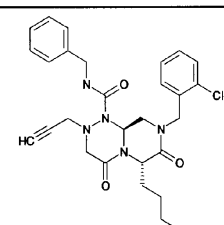
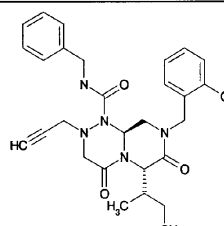
【 0 2 3 0 】

10

20

30

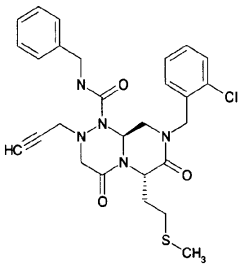
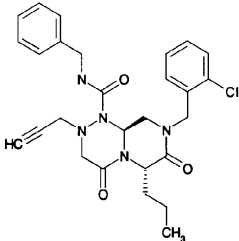
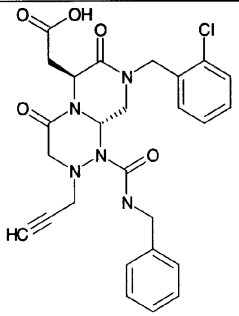
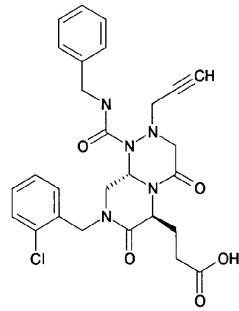
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1567		518	519
1568		522	523
1569		587	588
1570		572	573

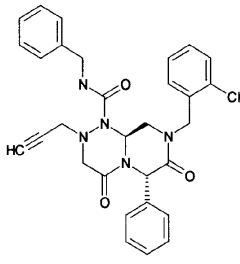
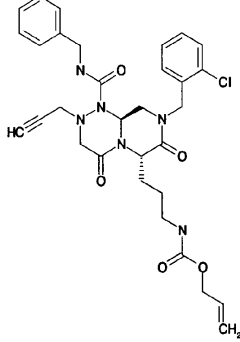
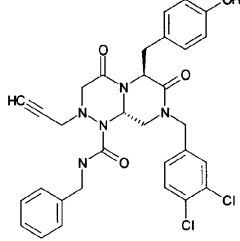
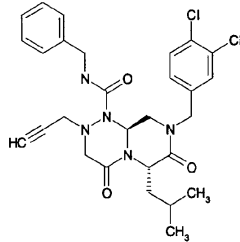
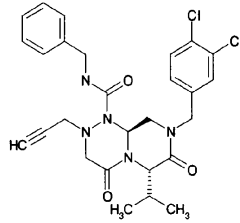
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1571		522	523
1572		508	509
1573		556	557
1574		522	523
1575		522	523

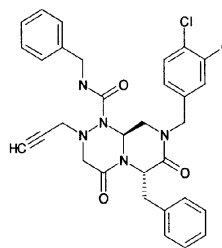
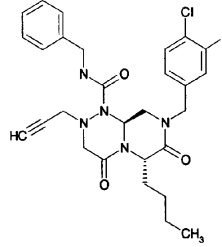
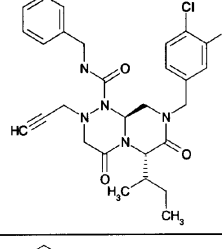
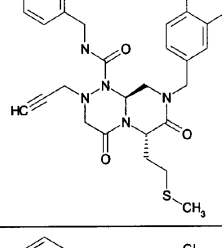
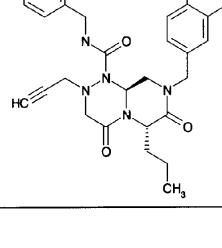
10

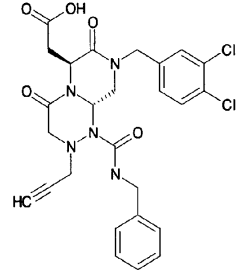
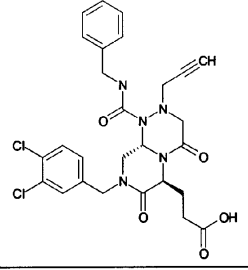
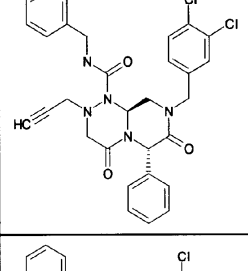
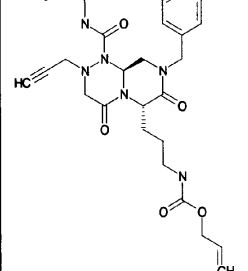
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1576		540	541
1577		508	509
1578		524	525
1579		538	539

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1580		542	543
1581		607	608
1582		607	608
1583		556	557
1584		542	543

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1585		591	592
1586		556	557
1587		556	557
1588		575	576
1589		542	543

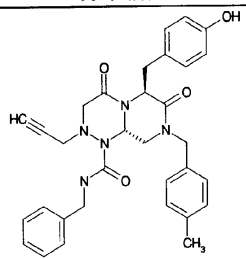
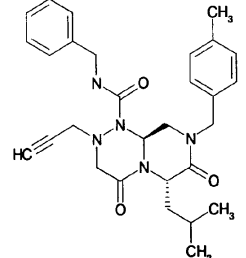
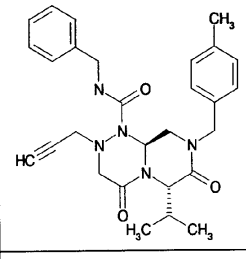
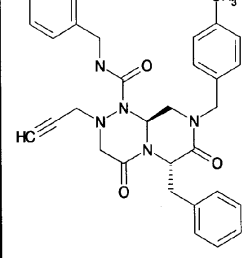
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1590		558	559
1591		572	573
1592		576	577
1593		642	643

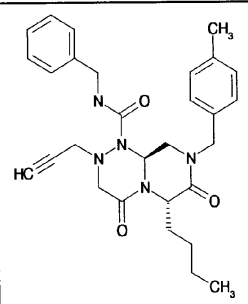
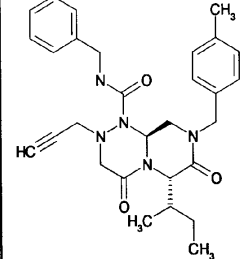
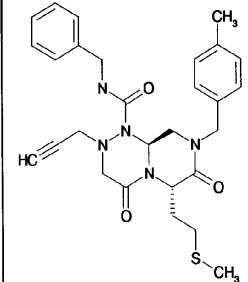
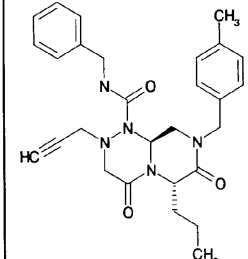
【 0 2 3 3 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1594		552	553
1595		502	503
1596		488	489
1597		536	537

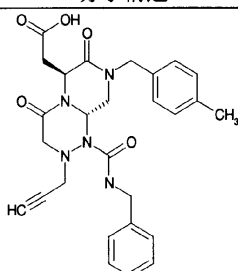
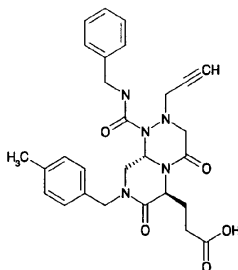
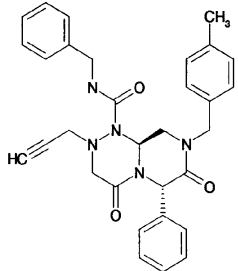
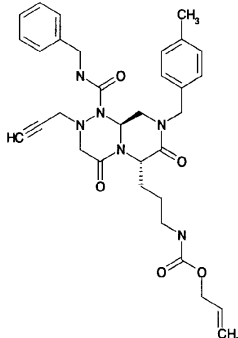
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1598		502	503
1599		502	503
1600		520	521
1601		488	489

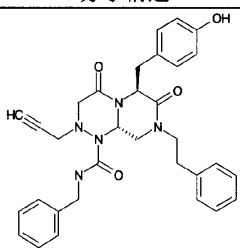
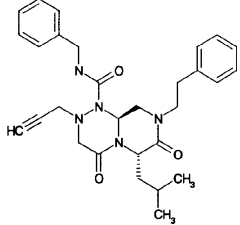
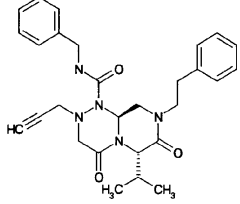
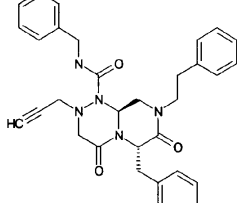
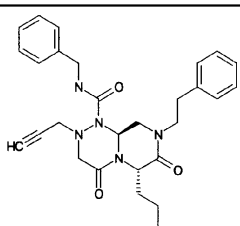
10

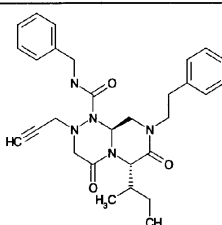
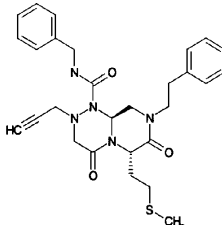
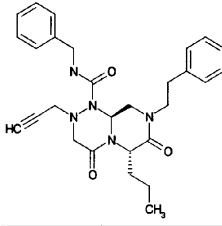
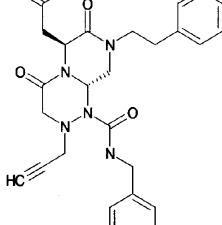
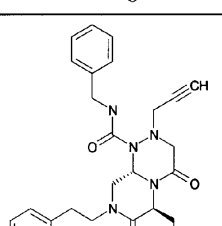
20

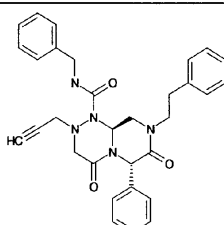
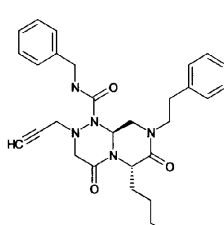
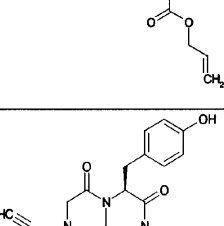
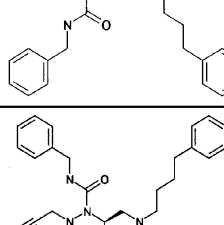
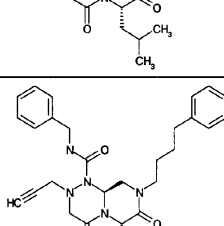
30

【 0 2 3 4 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1602		504	505
1603		518	519
1604		522	523
1605		587	588

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1606		552	553
1607		502	503
1608		488	489
1609		536	537
1610		502	503

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1611		502	503
1612		520	521
1613		488	489
1614		504	505
1615		518	519

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1616		522	523
1617		587	588
1618		580	581
1619		530	531
1620		516	517

【 0 2 3 6 】

10

20

30

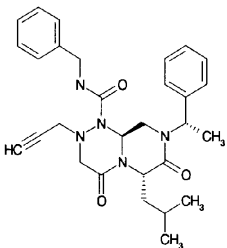
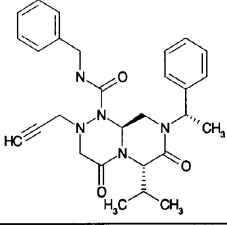
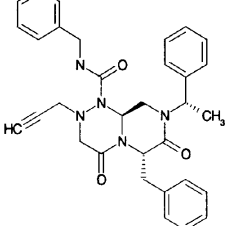
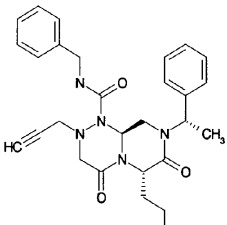
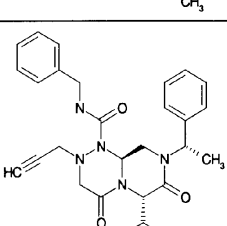
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1621		564	565
1622		530	531
1623		530	531
1624		548	549
1625		516	517

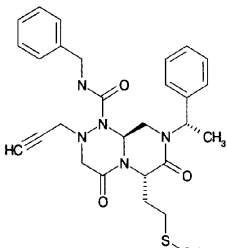
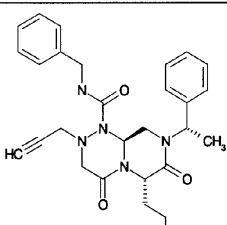
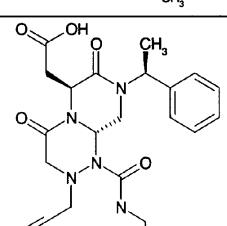
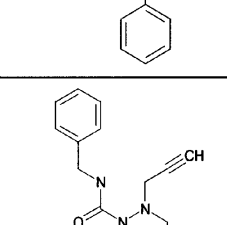
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1626		532	533
1627		546	547
1628		550	551
1629		615	616
1630		552	553

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1631		502	503
1632		488	489
1633		536	537
1634		502	503
1635		502	503

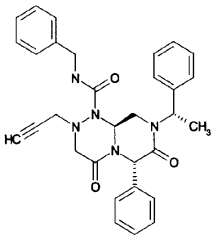
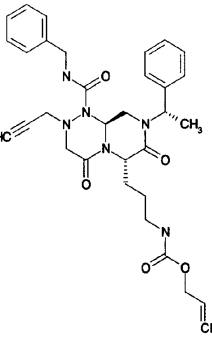
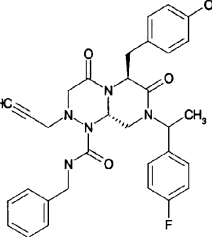
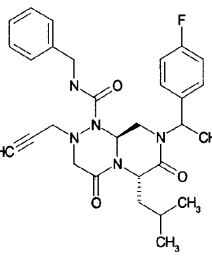
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1636		520	521
1637		488	489
1638		504	505
1639		518	519

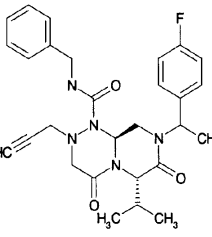
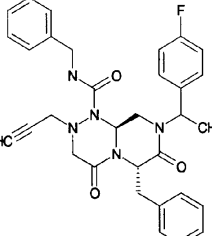
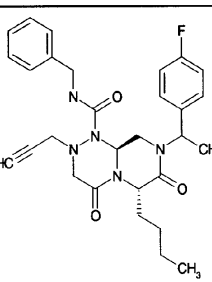
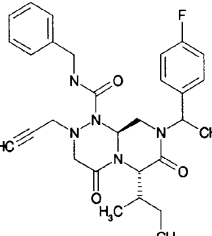
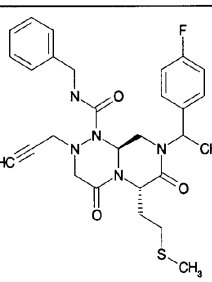
【 0 2 3 8 】

10

20

30

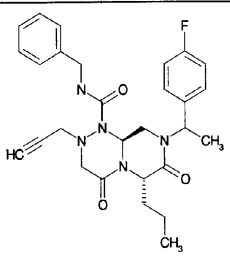
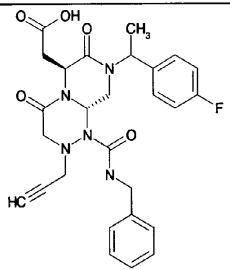
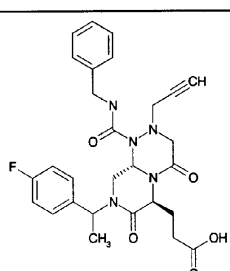
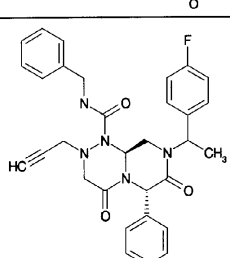
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1640		522	523
1641		587	588
1642		570	571
1643		520	521

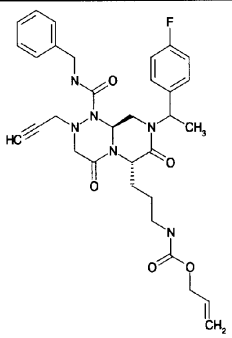
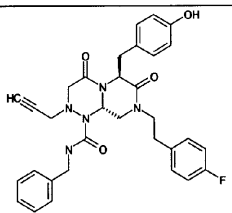
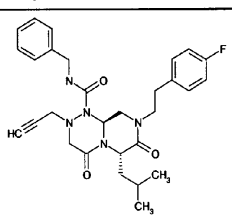
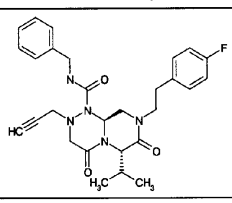
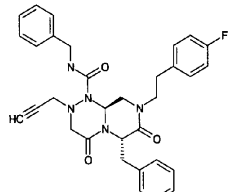
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1644		506	507
1645		554	555
1646		520	521
1647		520	521
1648		538	539

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1649		506	507
1650		522	523
1651		536	537
1652		540	541

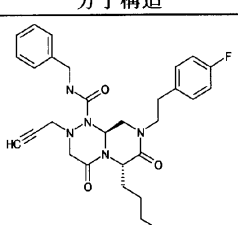
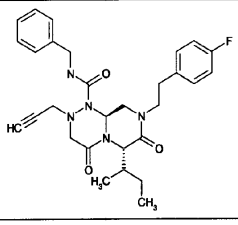
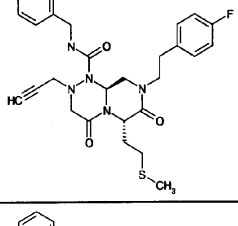
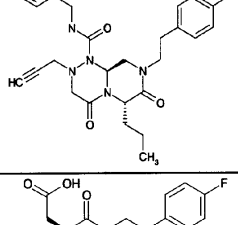
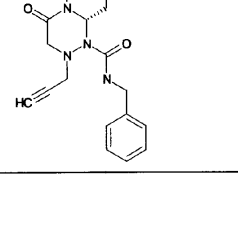
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1653		605	606
1654		570	571
1655		520	521
1656		506	507
1657		554	555

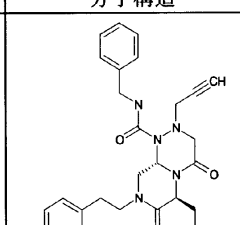
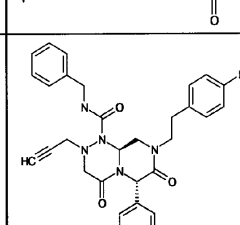
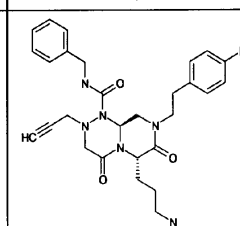
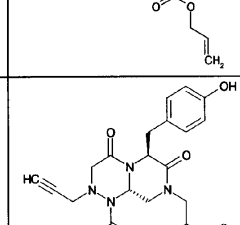
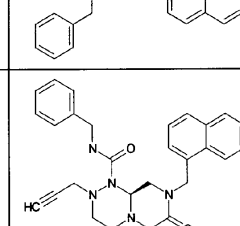
10

20

30

【 0 2 4 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1658		520	521
1659		520	521
1660		538	539
1661		506	507
1662		522	523

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1663		536	537
1664		540	541
1665		605	606
1666		588	589
1667		538	539

10

20

30

【 0 2 4 1 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1668		524	525
1669		572	573
1670		538	539
1671		538	539
1672		556	557

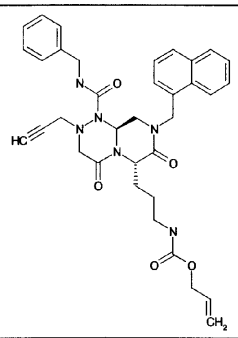
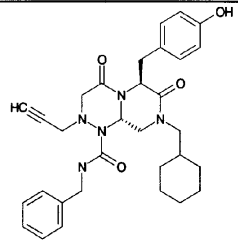
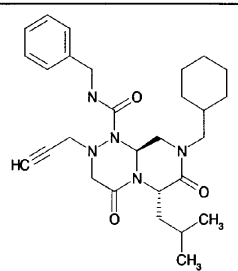
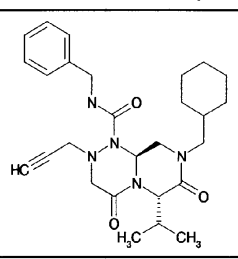
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1673		524	525
1674		540	541
1675		554	555
1676		558	559

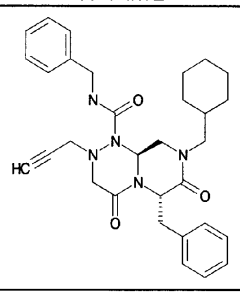
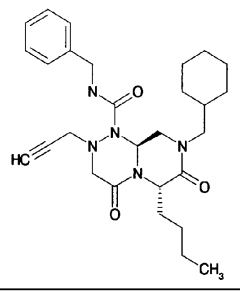
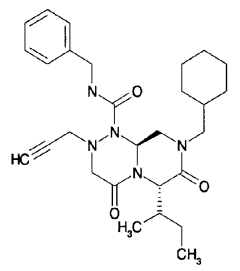
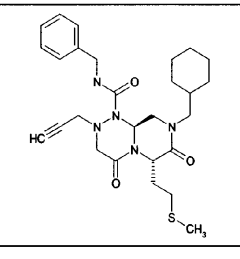
10

20

30

【 0 2 4 2 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1677		623	624
1678		544	545
1679		494	495
1680		480	481

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1681		528	529
1682		494	495
1683		494	495
1684		512	513

【 0 2 4 3 】

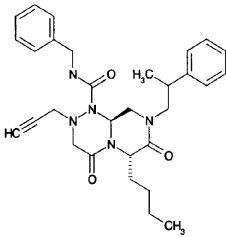
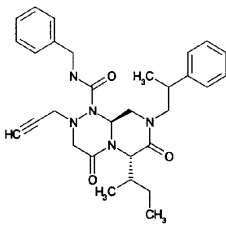
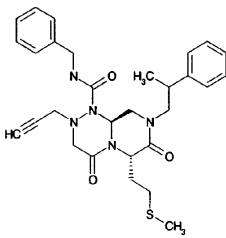
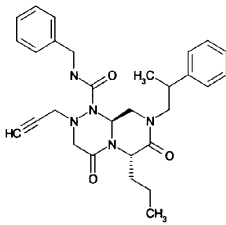
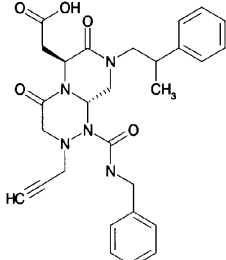
10

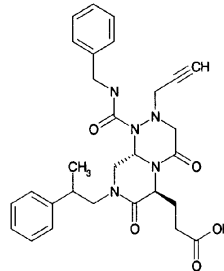
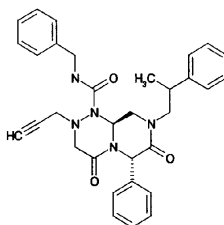
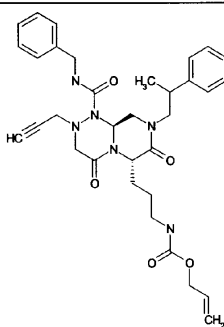
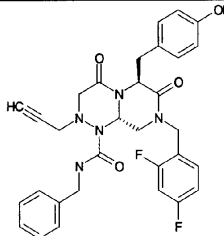
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1685		480	481
1686		496	497
1687		510	511
1688		514	515

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1689		579	580
1690		566	567
1691		516	517
1692		502	503
1693		550	551

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1694		516	517
1695		516	517
1696		534	535
1697		502	503
1698		518	519

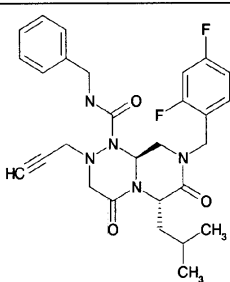
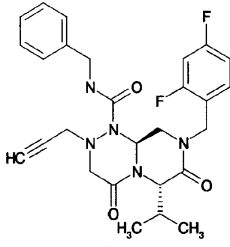
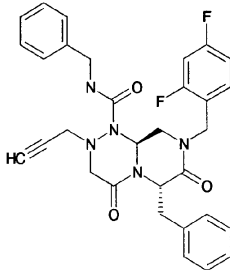
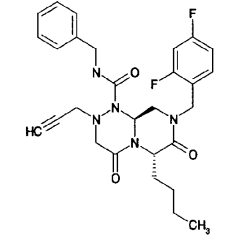
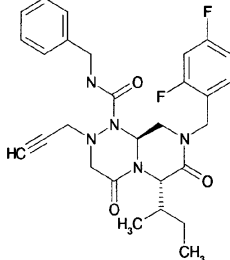
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1699		532	533
1700		536	537
1701		601	602
1702		574	575

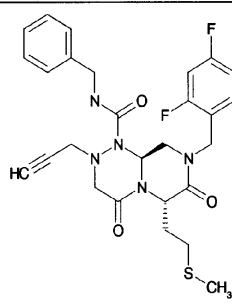
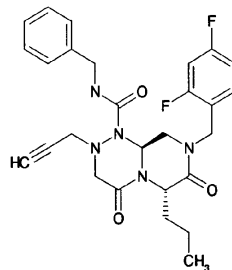
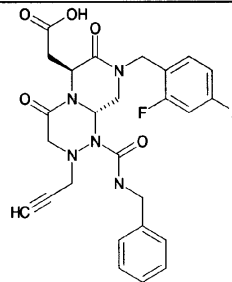
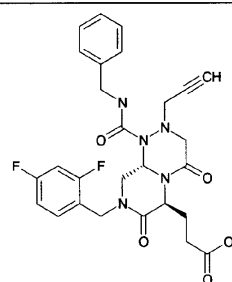
【 0 2 4 5 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1703		524	525
1704		510	511
1705		558	559
1706		524	525
1707		524	525

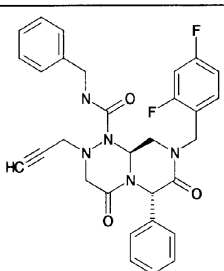
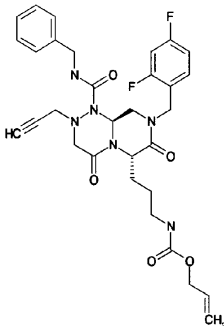
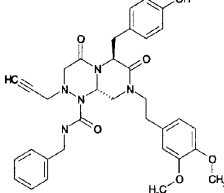
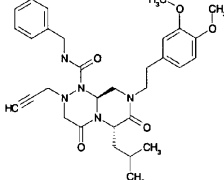
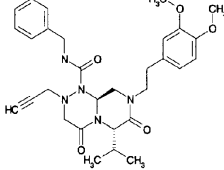
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1708		542	543
1709		510	511
1710		526	527
1711		540	541

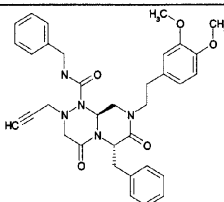
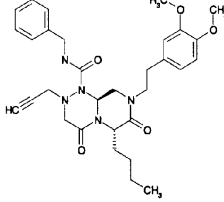
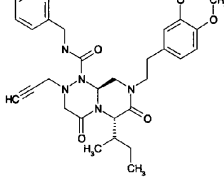
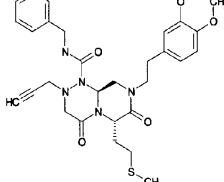
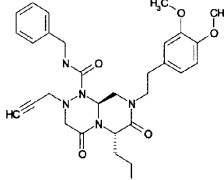
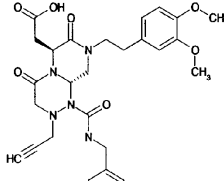
【 0 2 4 6 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1712		544	545
1713		609	610
1714		612	613
1715		562	563
1716		548	549

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1717		596	597
1718		562	563
1719		562	563
1720		580	581
1721		548	549
1722		564	565

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1723		578	579
1724		582	583
1725		647	648
1726		532	533
1727		482	483

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1728		468	469
1729		516	517
1730		482	483
1731		482	483
1732		500	501

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1733		468	469
1734		484	485
1735		498	499
1736		502	503
1737		567	568

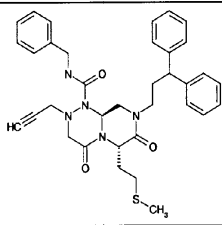
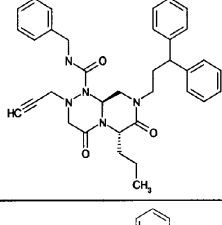
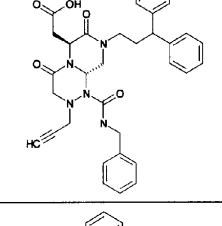
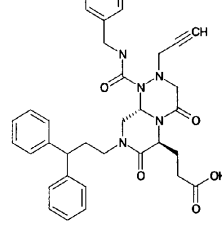
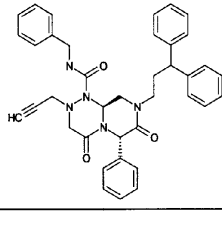
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1738		642	643
1739		592	593
1740		578	579
1741		626	627
1742		592	593
1743		592	593

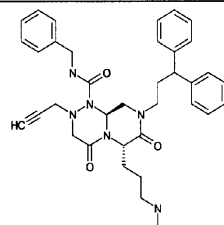
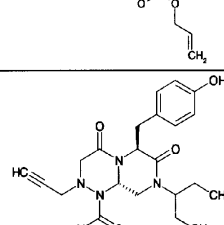
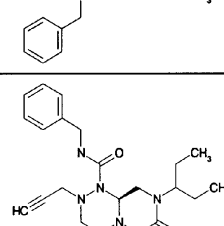
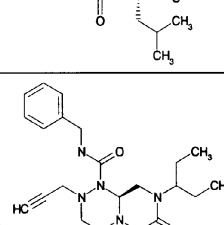
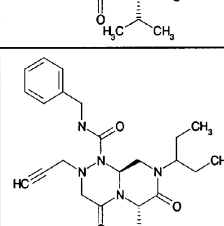
【 0 2 4 9 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1744		610	611
1745		578	579
1746		594	595
1747		608	609
1748		612	613

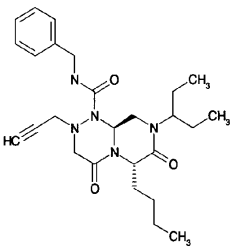
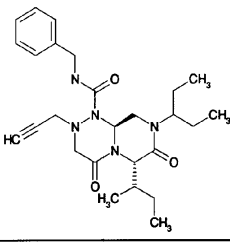
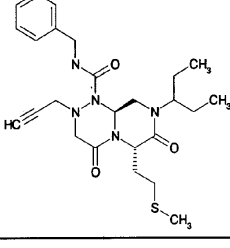
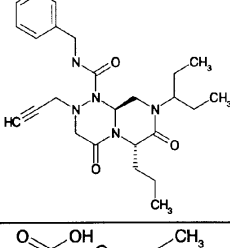
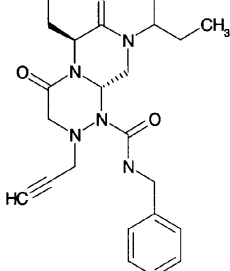
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1749		677	678
1750		518	519
1751		468	469
1752		454	455
1753		502	503

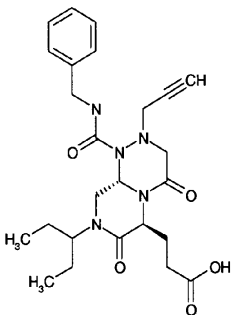
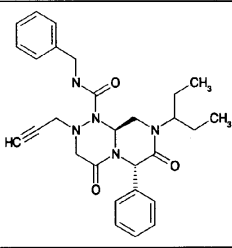
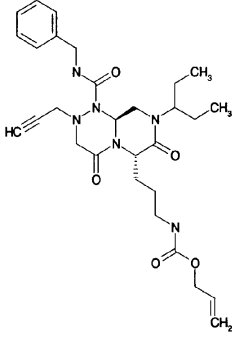
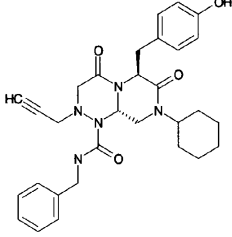
10

20

30

【 0 2 5 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1754		468	469
1755		468	469
1756		486	487
1757		454	455
1758		470	471

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1759		484	485
1760		488	489
1761		553	554
1762		530	531

10

20

30

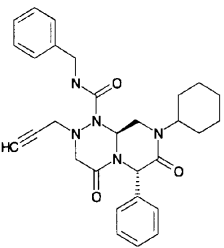
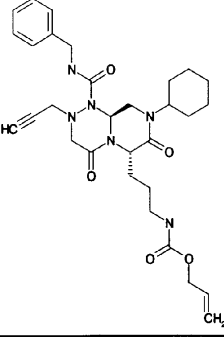
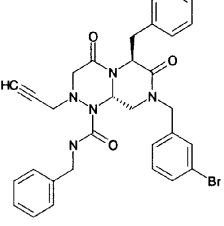
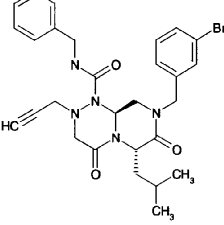
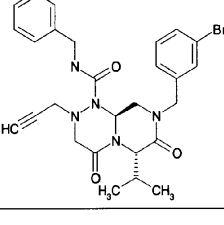
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1763		480	481
1764		466	467
1765		514	515
1766		480	481
1767		480	481

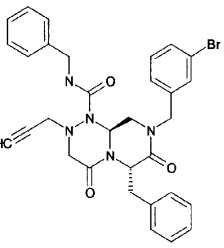
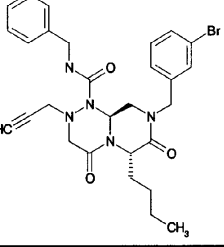
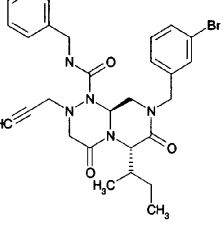
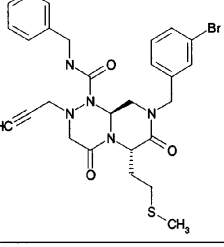
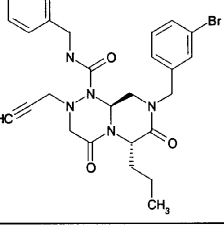
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1768		498	499
1769		466	467
1770		482	483
1771		496	497

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1772		500	501
1773		565	566
1774		617	618
1775		567	568
1776		552	553

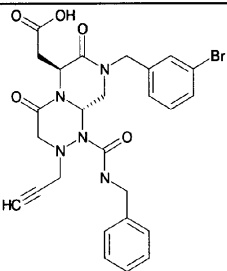
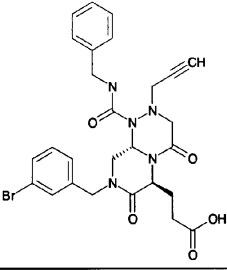
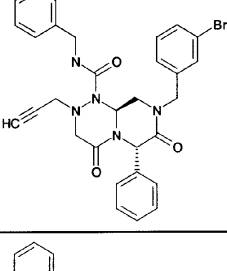
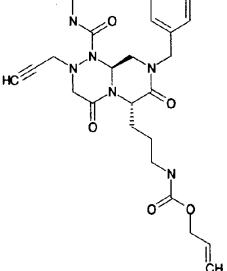
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1777		601	602
1778		567	568
1779		567	568
1780		585	586
1781		552	553

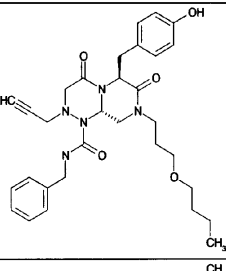
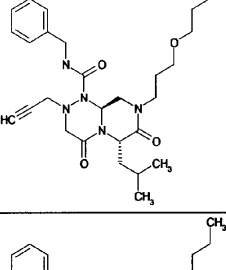
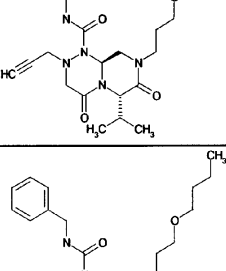
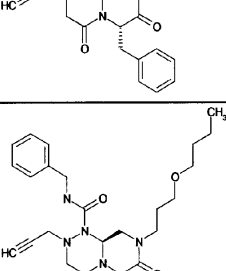
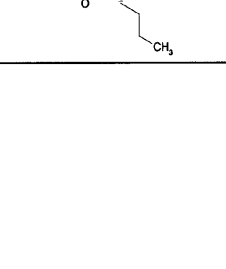
【 0 2 5 3 】

10

20

30

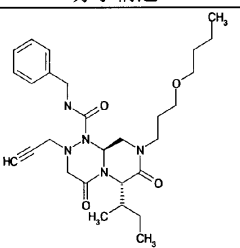
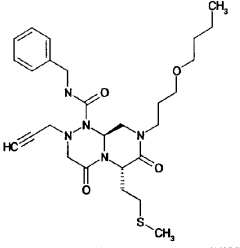
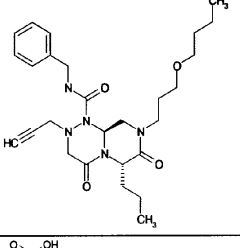
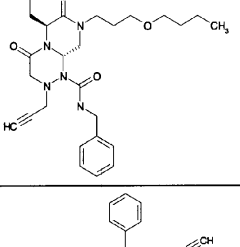
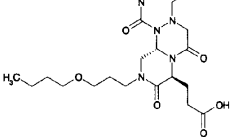
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1782		568	569
1783		582	583
1784		586	587
1785		652	653

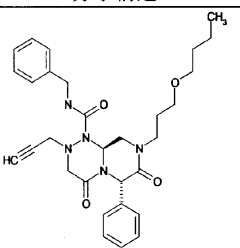
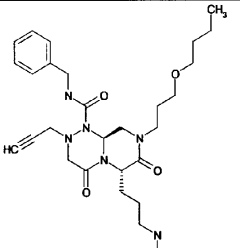
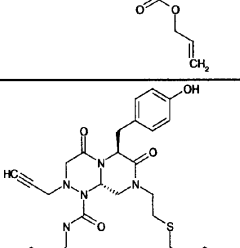
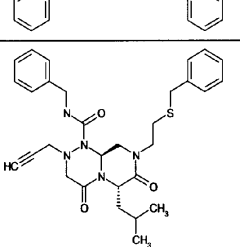
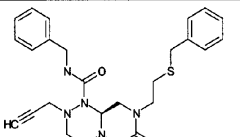
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1786		562	563
1787		512	513
1788		498	499
1789		546	547
1790		512	513

10

20

30

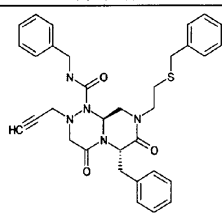
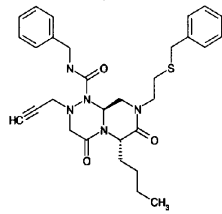
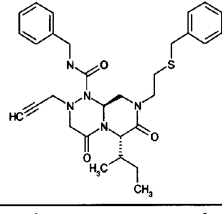
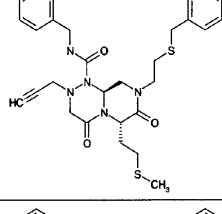
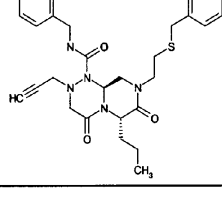
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1791		512	513
1792		530	531
1793		498	499
1794		514	515
1795		528	529

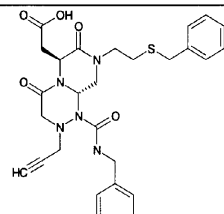
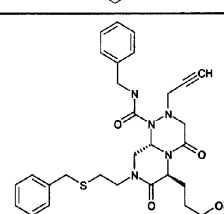
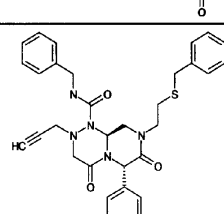
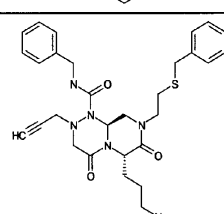
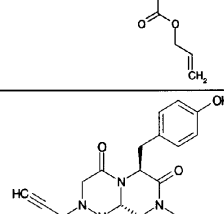
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1796		532	533
1797		597	598
1798		598	599
1799		548	549
1800		534	535

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1801		582	583
1802		548	549
1803		548	549
1804		566	567
1805		534	535

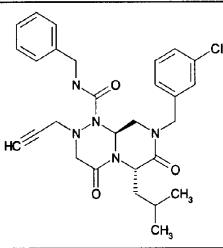
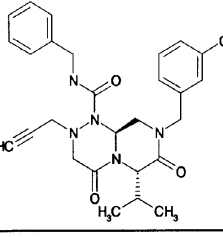
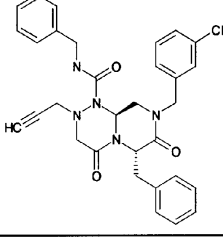
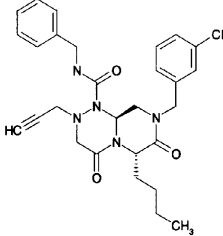
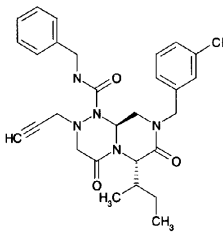
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1806		550	551
1807		564	565
1808		568	569
1809		633	634
1810		572	573

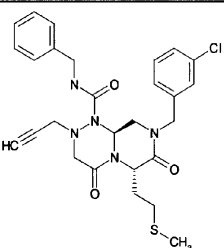
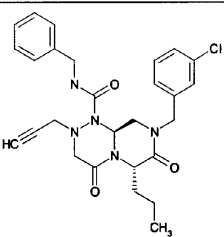
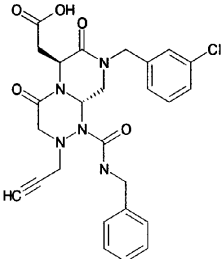
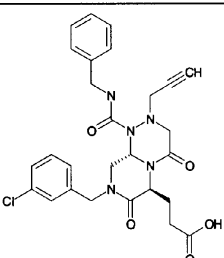
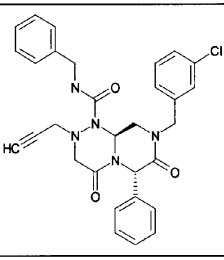
【 0 2 5 6 】

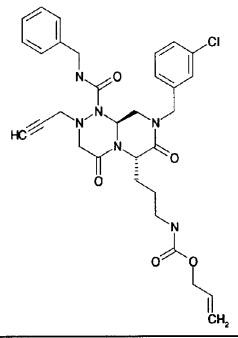
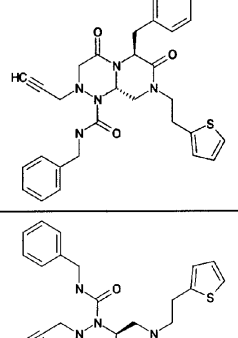
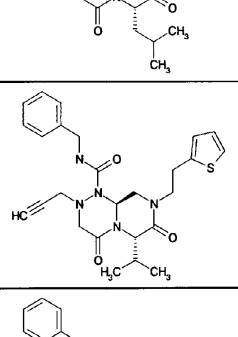
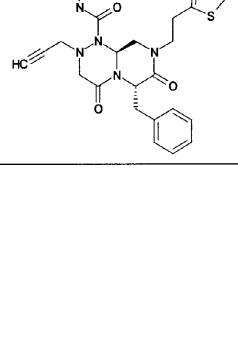
10

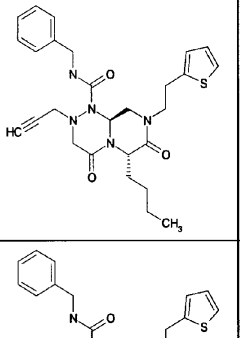
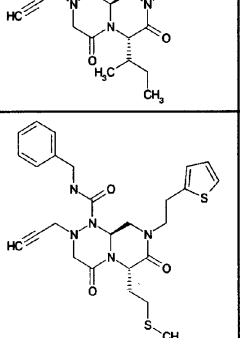
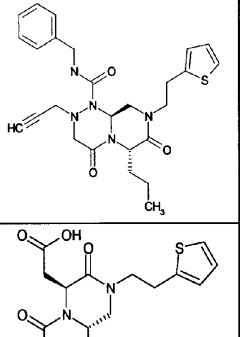
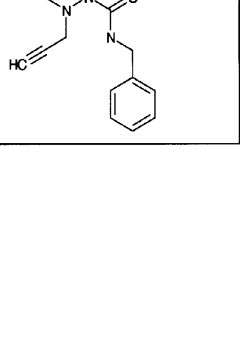
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1811		522	523
1812		508	509
1813		556	557
1814		522	523
1815		522	523

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1816		540	541
1817		508	509
1818		524	525
1819		538	539
1820		542	543

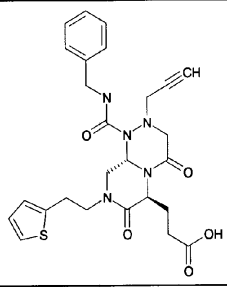
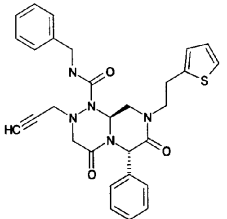
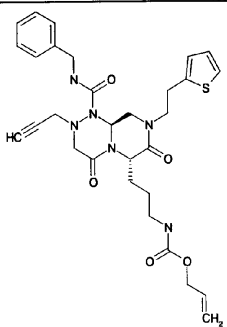
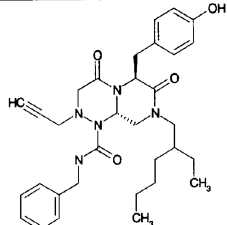
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1821		607	608
1822		558	559
1823		508	509
1824		494	495
1825		542	543

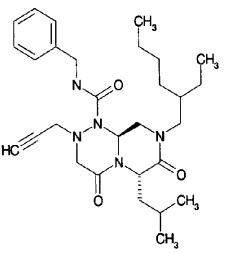
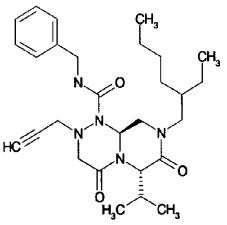
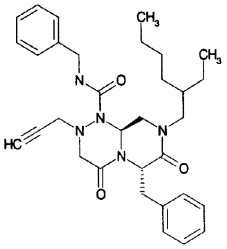
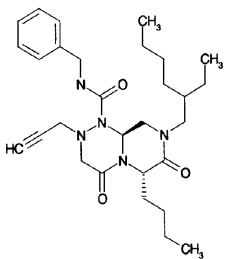
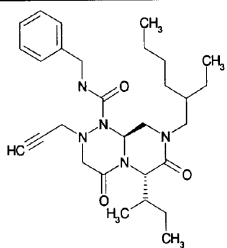
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1826		508	509
1827		508	509
1828		526	527
1829		494	495
1830		510	511

10

20

30

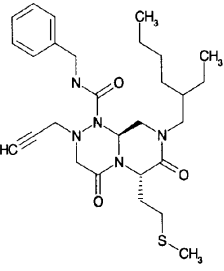
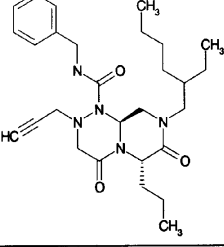
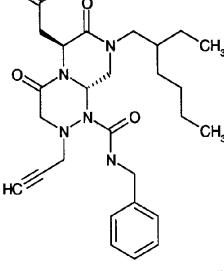
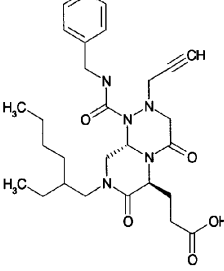
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1831		524	525
1832		528	529
1833		593	594
1834		560	561

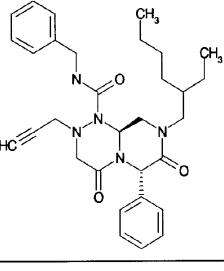
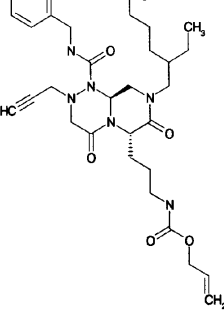
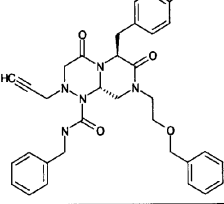
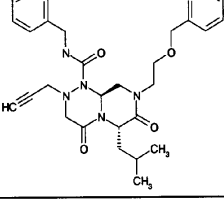
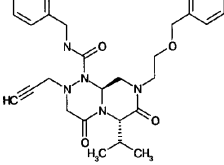
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1835		510	511
1836		496	497
1837		544	545
1838		510	511
1839		510	511

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1840		528	529
1841		496	497
1842		512	513
1843		526	527

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1844		530	531
1845		595	596
1846		582	583
1847		532	533
1848		518	519

10

20

30

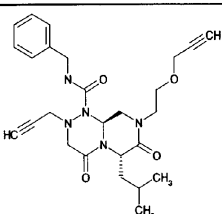
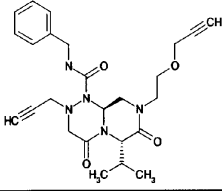
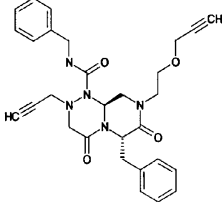
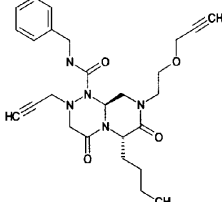
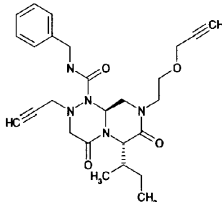
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1849		566	567
1850		532	533
1851		532	533
1852		550	551
1853		518	519

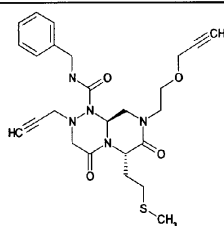
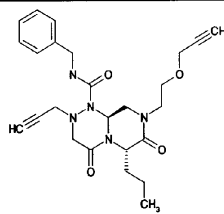
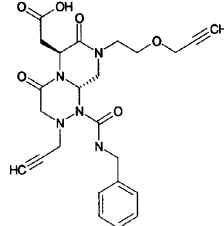
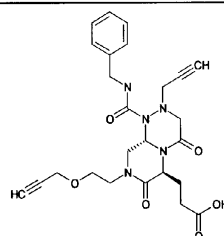
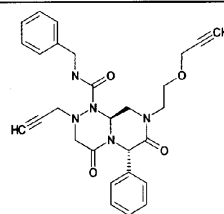
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1854		534	535
1855		548	549
1856		552	553
1857		617	618
1858		530	531

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1859		480	481
1860		466	467
1861		514	515
1862		480	481
1863		480	481

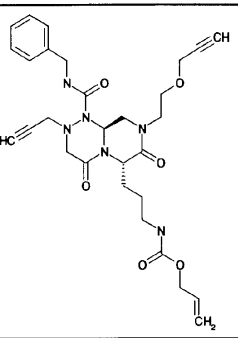
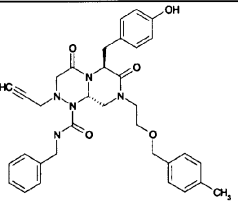
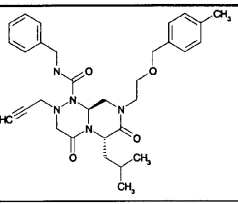
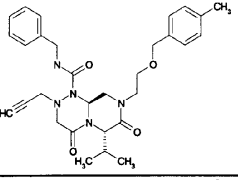
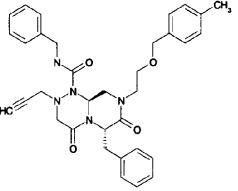
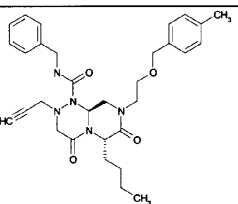
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1864		498	499
1865		466	467
1866		482	483
1867		496	497
1868		500	501

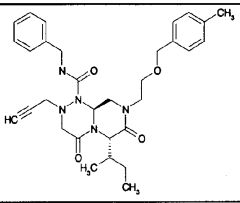
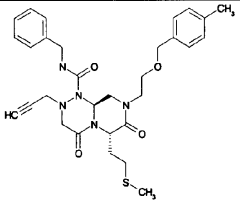
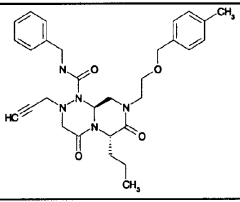
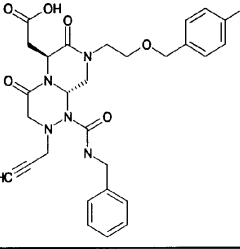
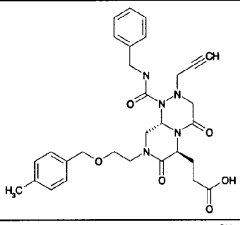
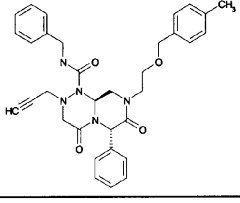
10

20

30

【 0 2 6 2 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1869		565	566
1870		596	597
1871		546	547
1872		532	533
1873		580	581
1874		546	547

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1875		546	547
1876		564	565
1877		532	533
1878		548	549
1879		562	563
1880		566	567

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1881		631	632
1882		600	601
1883		550	551
1884		536	537
1885		584	585

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1886		550	551
1887		550	551
1888		568	569
1889		536	537
1890		552	553

10

20

30

【 0 2 6 4 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1891		566	567
1892		570	571
1893		635	636
1894		600	601
1895		550	551

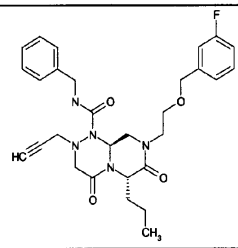
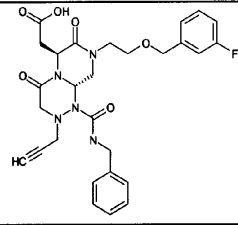
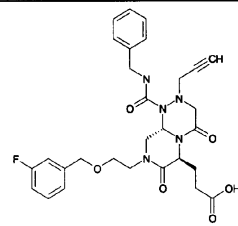
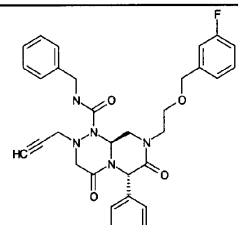
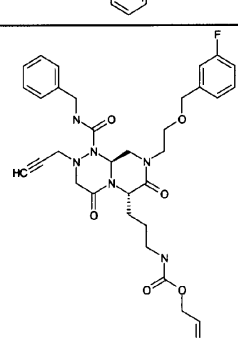
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1896		536	537
1897		584	585
1898		550	551
1899		550	551
1900		568	569

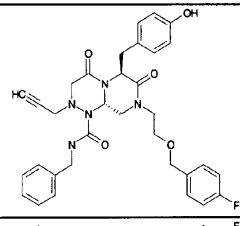
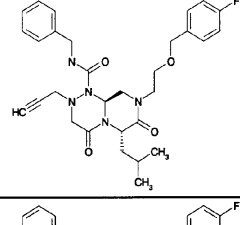
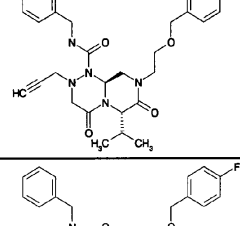
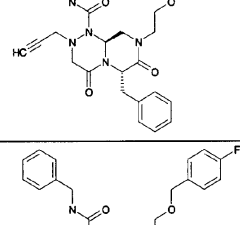
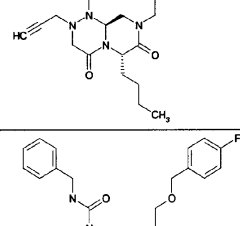
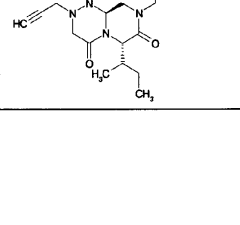
【 0 2 6 5 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1901		536	537
1902		552	553
1903		566	567
1904		570	571
1905		635	636

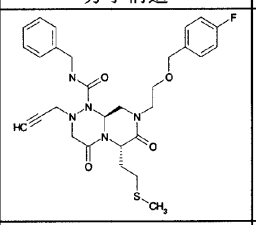
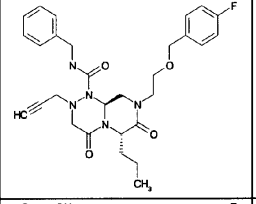
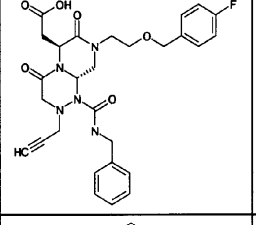
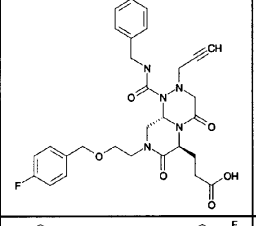
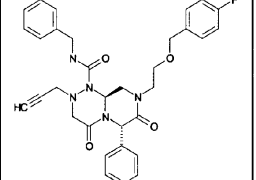
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1906		600	601
1907		550	551
1908		536	537
1909		584	585
1910		550	551
1911		550	551

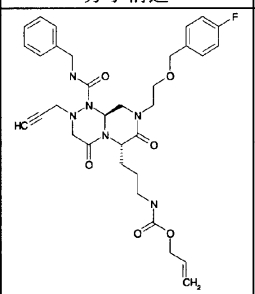
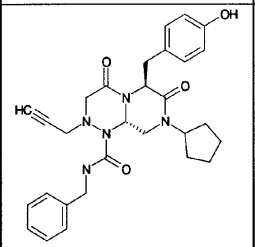
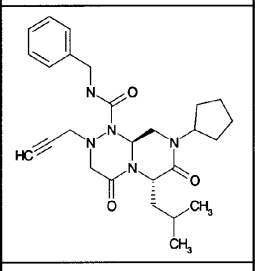
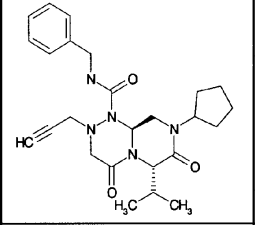
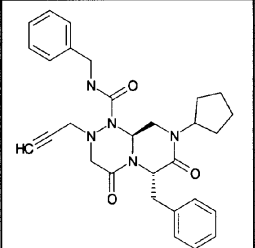
10

20

30

【 0 2 6 6 】

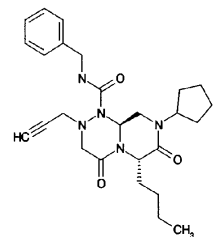
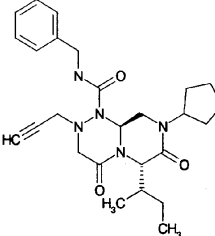
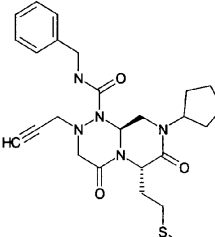
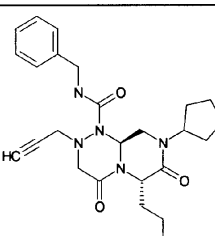
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1912		568	569
1913		536	537
1914		552	553
1915		566	567
1916		570	571

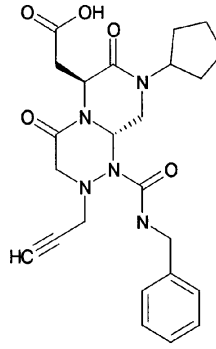
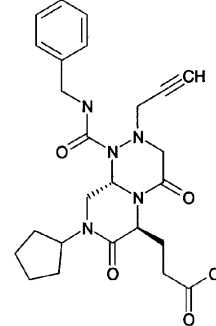
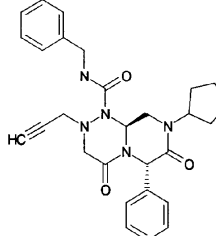
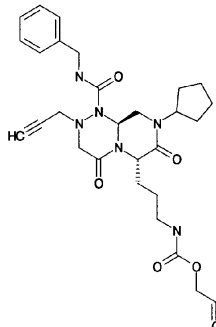
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1917		635	636
1918		516	517
1919		466	467
1920		452	453
1921		500	501

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1922		466	467
1923		466	467
1924		484	485
1925		452	453

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1926		468	469
1927		482	483
1928		486	487
1929		551	552

10

20

30

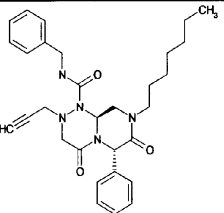
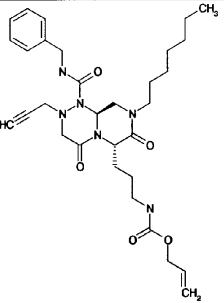
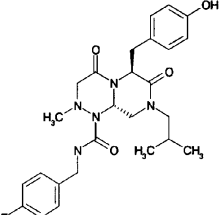
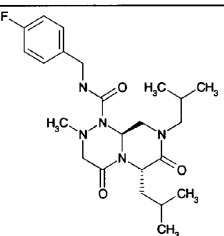
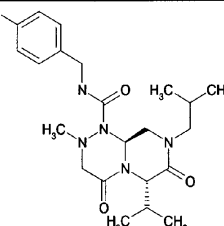
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1930		546	547
1931		496	497
1932		482	483
1933		530	531
1934		496	497

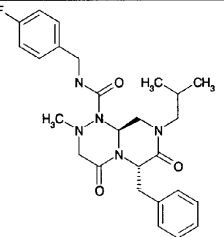
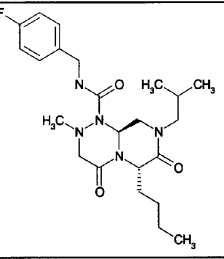
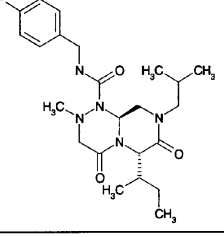
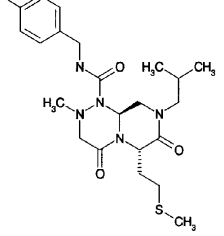
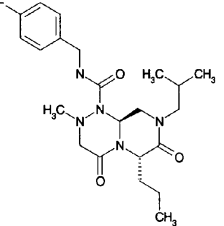
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1935		496	497
1936		514	515
1937		482	483
1938		498	499
1939		512	513

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1940		516	517
1941		581	582
1942		498	499
1943		448	449
1944		434	435

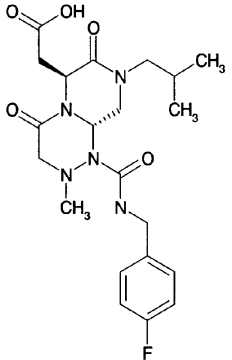
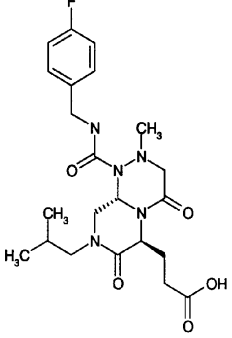
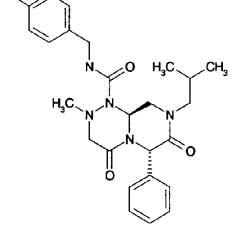
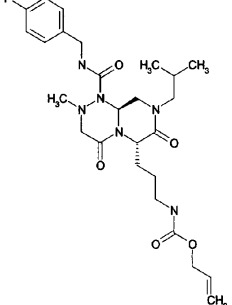
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1945		482	483
1946		448	449
1947		448	449
1948		466	467
1949		434	435

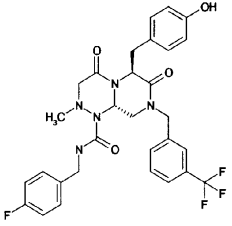
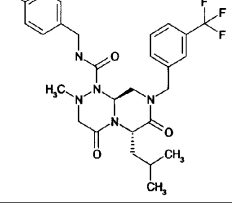
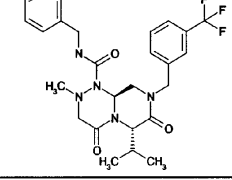
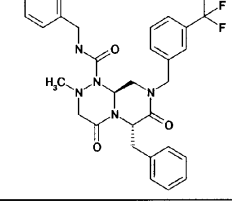
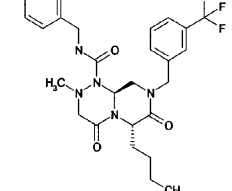
【 0 2 7 0 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1950		449	450
1951		464	465
1952		468	469
1953		533	534

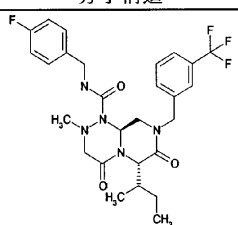
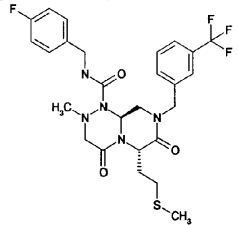
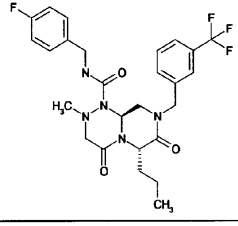
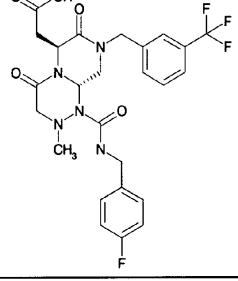
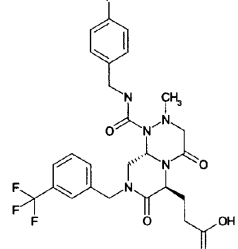
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1954		600	601
1955		550	551
1956		536	537
1957		584	585
1958		550	551

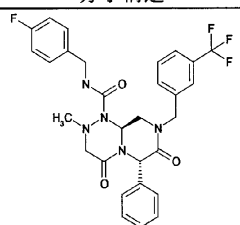
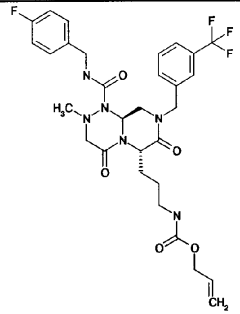
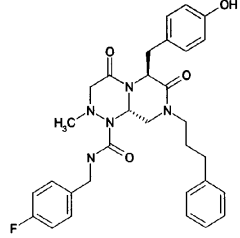
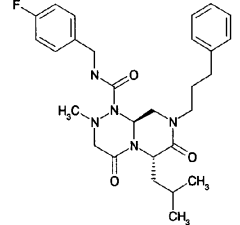
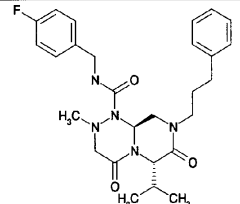
【 0 2 7 1 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1959		550	551
1960		568	569
1961		536	537
1962		552	553
1963		566	567

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1964		570	571
1965		635	636
1966		560	561
1967		510	511
1968		496	497

10

20

30

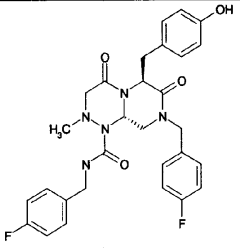
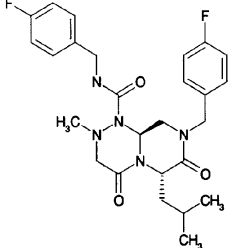
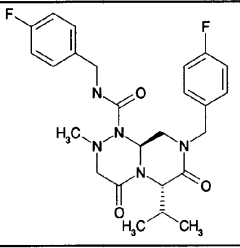
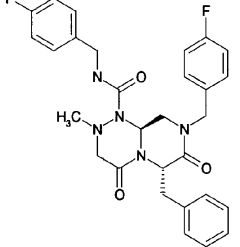
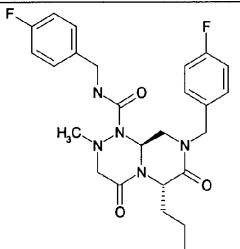
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1969		544	545
1970		510	511
1971		510	511
1972		528	529
1973		496	497

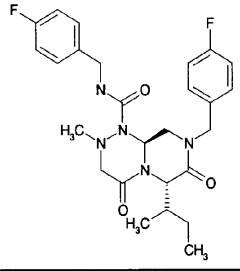
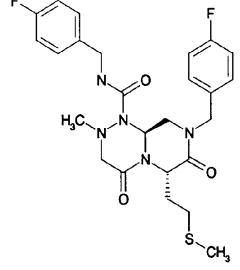
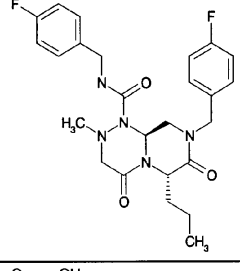
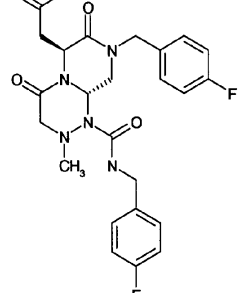
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1974		512	513
1975		526	527
1976		530	531
1977		595	596

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1978		550	551
1979		500	501
1980		486	487
1981		534	535
1982		500	501

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1983		500	501
1984		518	519
1985		486	487
1986		501	502

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1987		516	517
1988		520	521
1989		585	586
1990		526	527

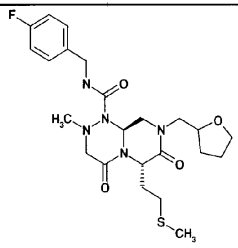
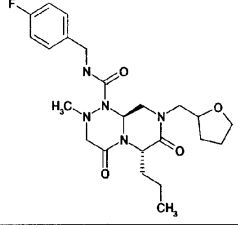
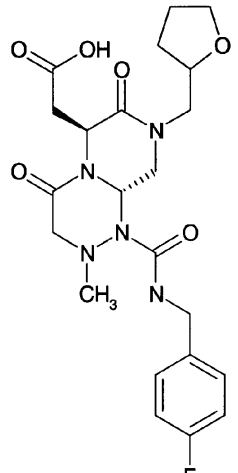
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1991		476	477
1992		462	463
1993		510	511
1994		476	477
1995		476	477

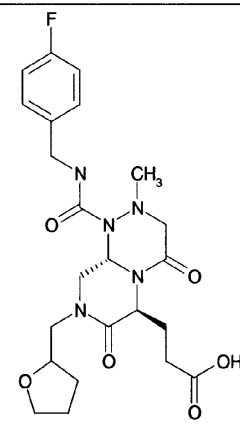
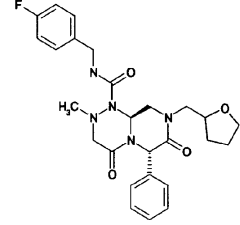
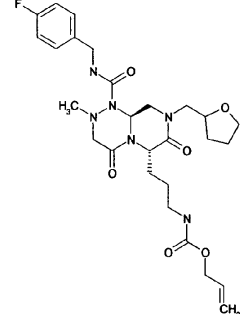
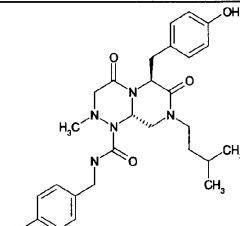
【 0 2 7 5 】

10

20

30

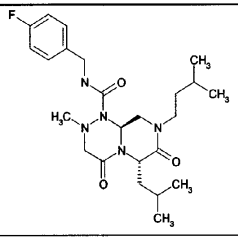
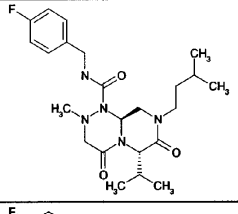
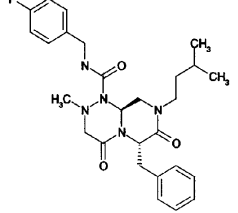
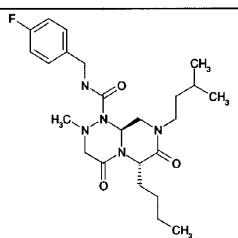
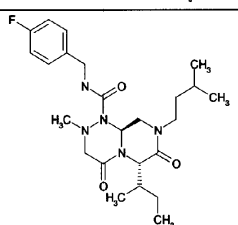
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1996		494	495
1997		462	463
1998		477	478

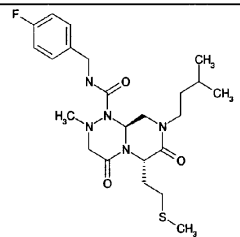
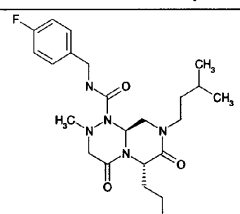
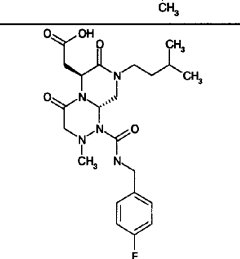
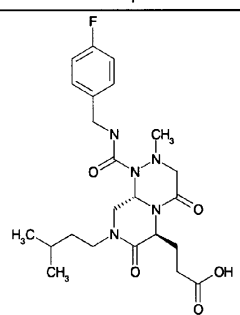
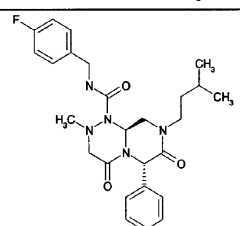
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
1999		492	493
2000		496	497
2001		561	562
2002		512	513

10

20

30

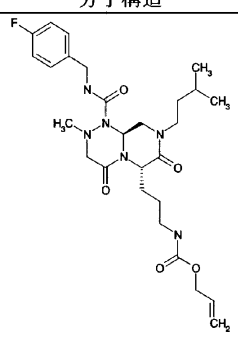
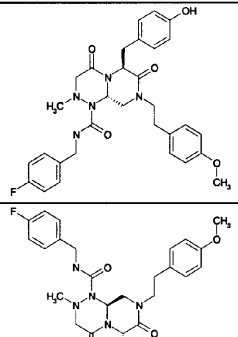
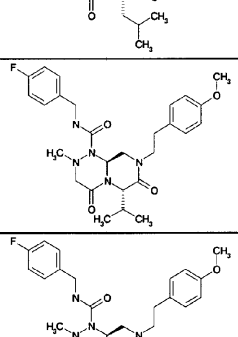
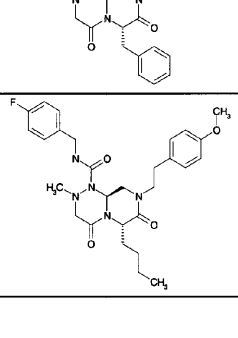
No	分子構造	分子量	W+H (MS)
2003		462	463
2004		448	449
2005		496	497
2006		462	463
2007		462	463

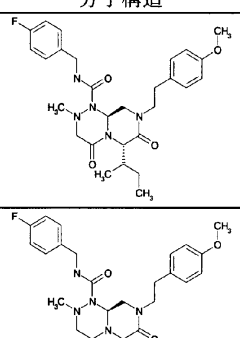
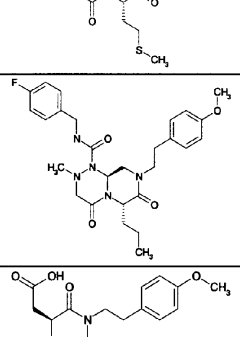
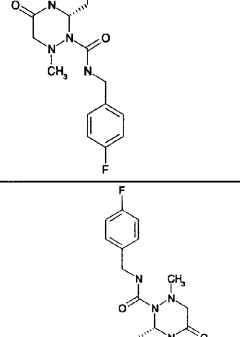
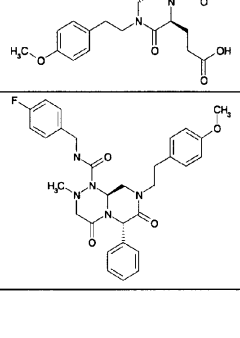
No	分子構造	分子量	W+H (MS)
2008		480	481
2009		448	449
2010		464	465
2011		478	479
2012		482	483

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2013		547	548
2014		576	577
2015		526	527
2016		512	513
2017		560	561
2018		526	527

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2019		526	527
2020		544	545
2021		512	513
2022		528	529
2023		542	543
2024		546	547

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2025		611	612
2026		514	515
2027		464	465
2028		450	451
2029		498	499

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2030		464	465
2031		464	465
2032		482	483
2033		450	451
2034		465	466

10

20

30

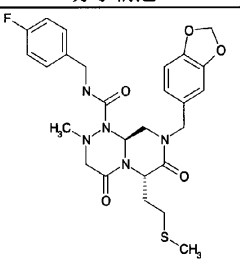
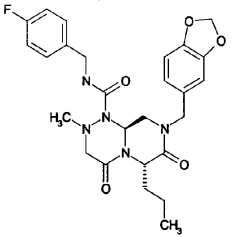
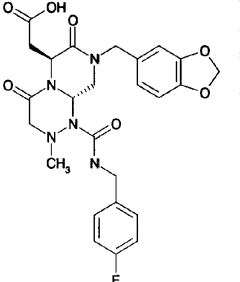
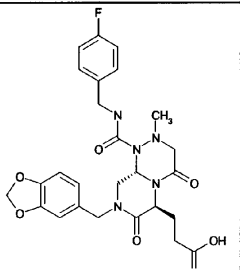
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2035		480	481
2036		484	485
2037		549	550
2038		576	577

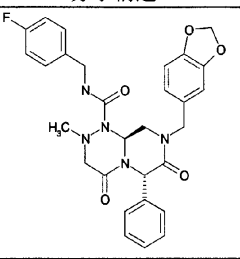
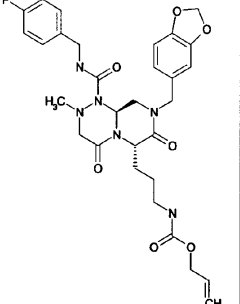
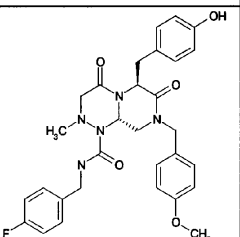
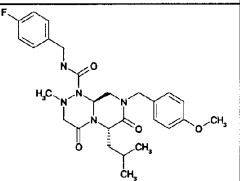
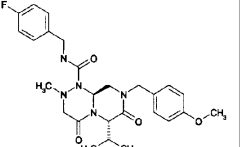
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2039		526	527
2040		512	513
2041		560	561
2042		526	527
2043		526	527

10

20

30

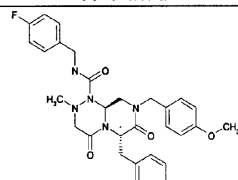
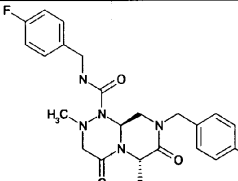
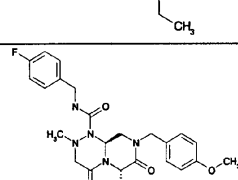
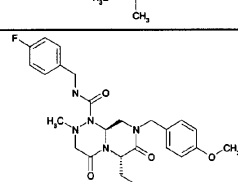
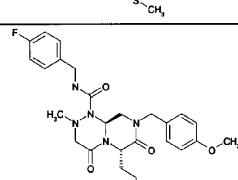
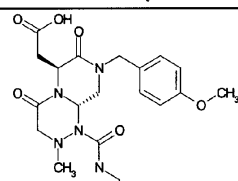
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
2044		544	545
2045		512	513
2046		528	529
2047		542	543

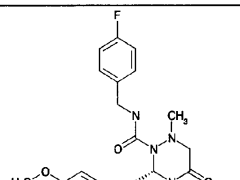
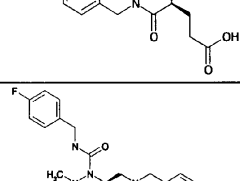
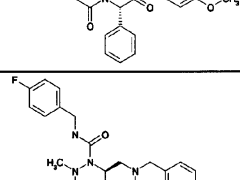
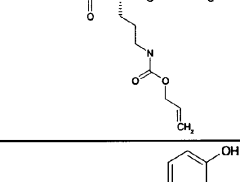
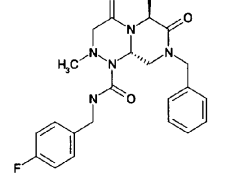
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
2048		546	547
2049		611	612
2050		562	563
2051		512	513
2052		498	499

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2053		546	547
2054		512	513
2055		512	513
2056		530	531
2057		498	499
2058		514	515

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2059		528	529
2060		532	533
2061		597	598
2062		532	533
2063		482	483

【 0 2 8 2 】

10

20

30

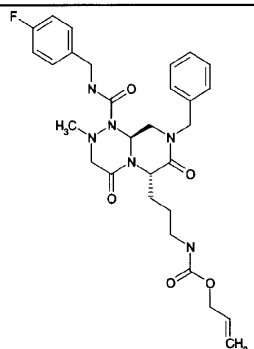
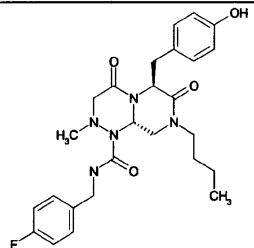
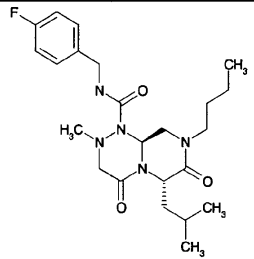
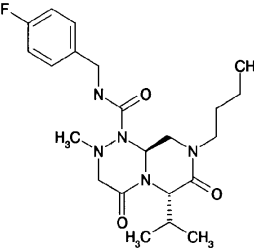
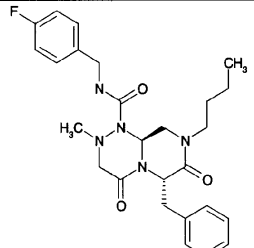
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2064		468	469
2065		516	517
2066		482	483
2067		482	483
2068		500	501

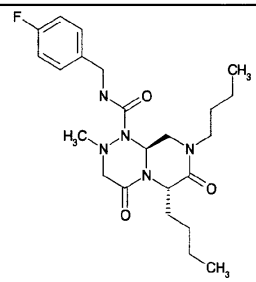
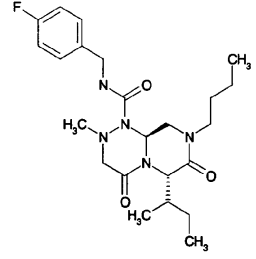
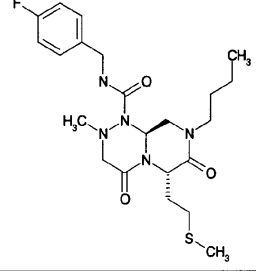
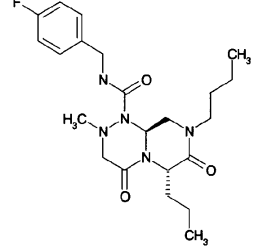
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2069		468	469
2070		484	485
2071		498	499
2072		502	503

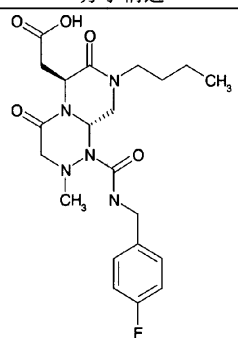
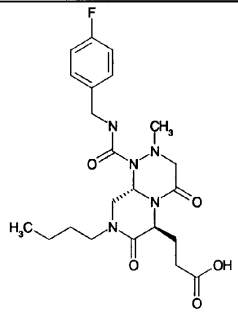
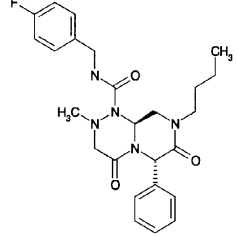
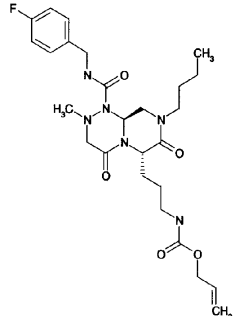
10

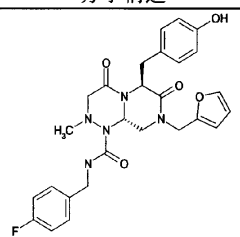
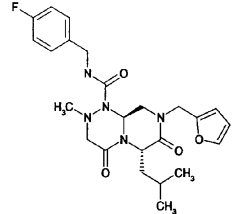
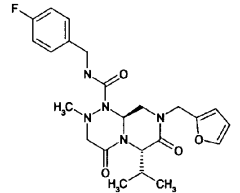
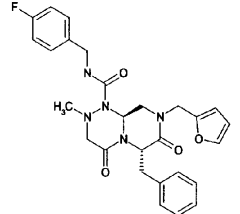
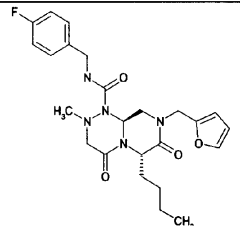
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2073		567	568
2074		498	499
2075		448	449
2076		434	435
2077		482	483

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2078		448	449
2079		448	449
2080		466	467
2081		434	435

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2082		449	450
2083		464	465
2084		468	469
2085		533	534

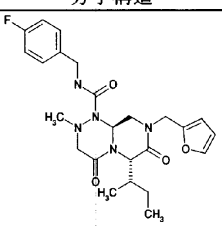
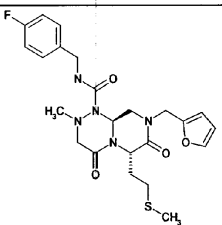
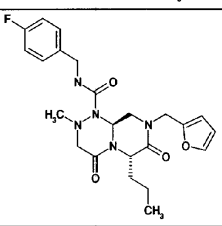
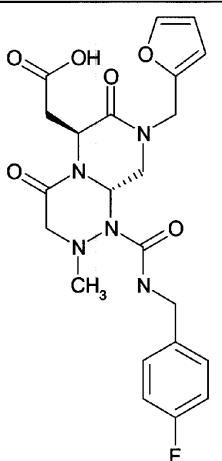
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2086		522	523
2087		472	473
2088		458	459
2089		506	507
2090		472	473

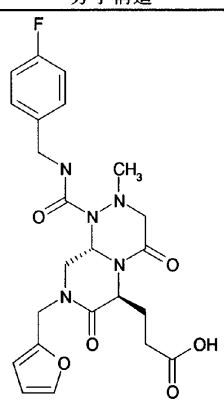
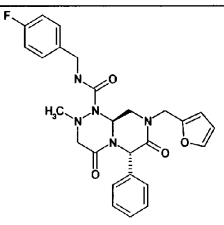
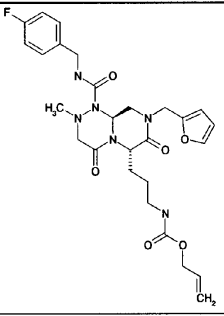
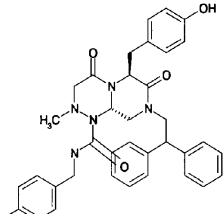
【 0 2 8 5 】

10

20

30

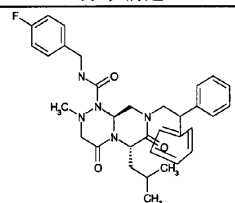
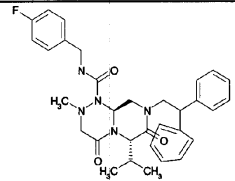
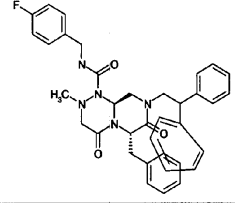
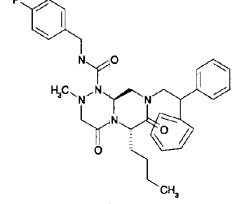
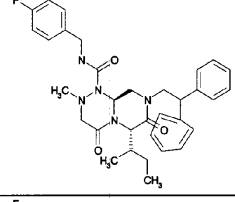
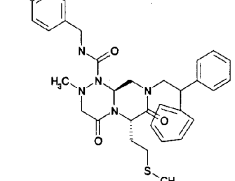
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2091		472	473
2092		490	491
2093		458	459
2094		473	474

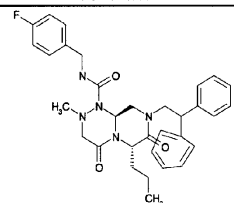
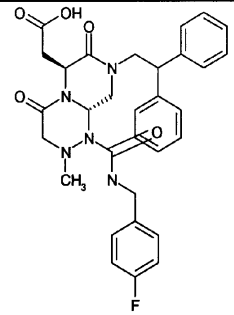
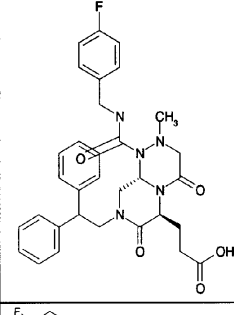
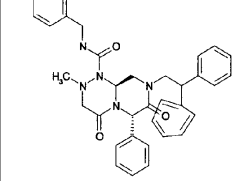
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2095		487	488
2096		492	493
2097		557	558
2098		622	623

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2099		572	573
2100		558	559
2101		606	607
2102		572	573
2103		572	573
2104		590	591

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2105		558	559
2106		574	575
2107		588	589
2108		592	593

10

20

30

【 0 2 8 7 】

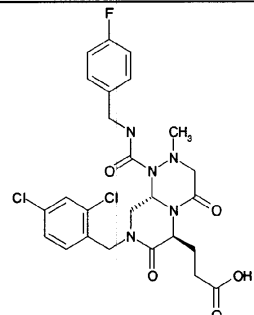
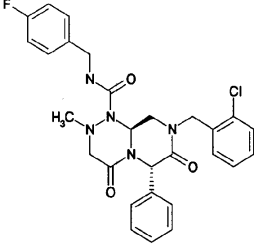
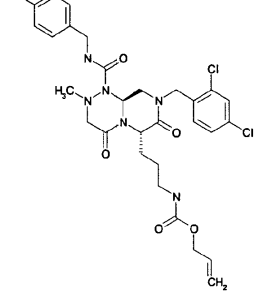
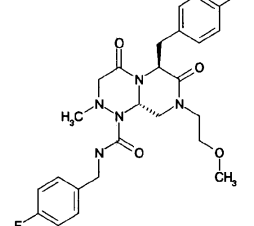
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2109		657	658
2110		600	601
2111		550	551
2112		536	537
2113		584	585

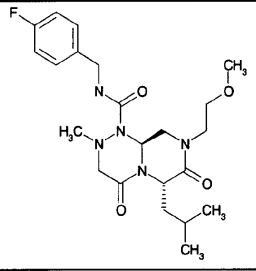
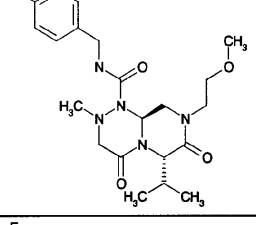
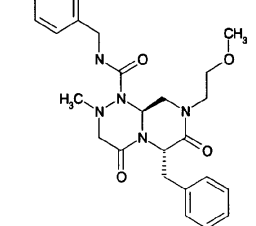
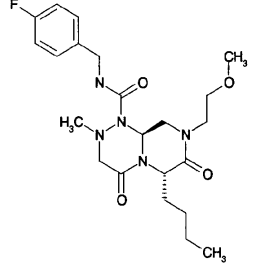
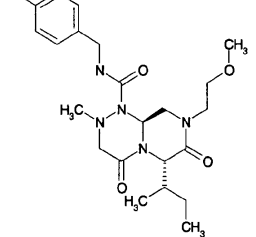
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2114		550	551
2115		550	551
2116		569	570
2117		536	537
2118		552	553

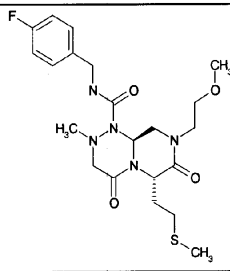
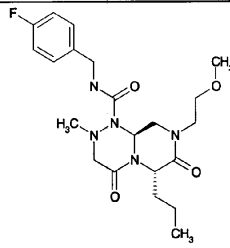
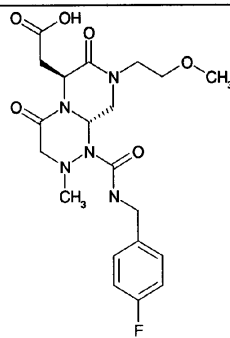
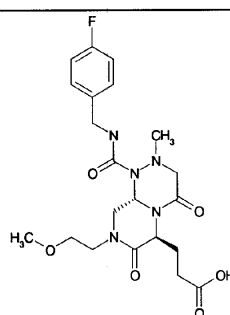
10

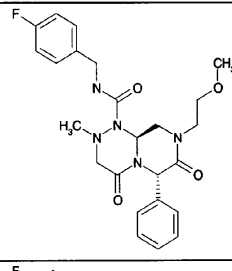
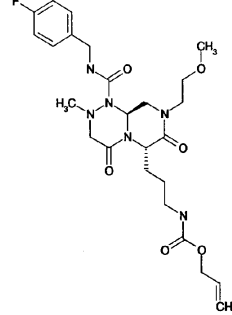
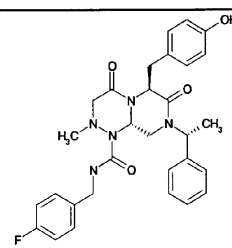
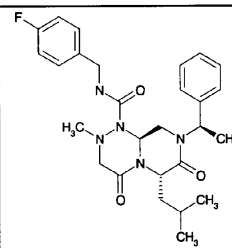
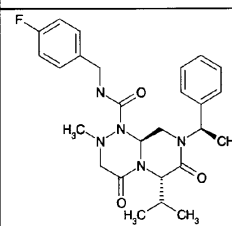
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2119		566	567
2120		570	571
2121		636	637
2122		500	501

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2123		450	451
2124		436	437
2125		484	485
2126		450	451
2127		450	451

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2128		468	469
2129		436	437
2130		451	452
2131		465	466

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2132		470	471
2133		535	536
2134		546	547
2135		496	497
2136		482	483

10

20

30

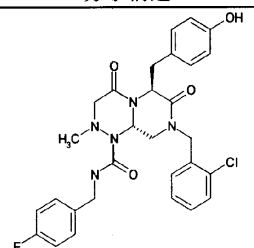
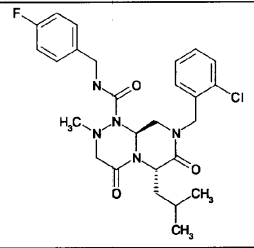
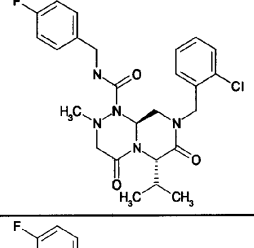
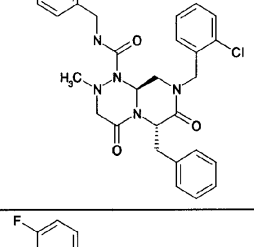
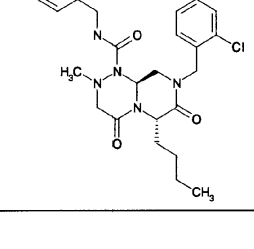
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2137		530	531
2138		496	497
2139		496	497
2140		514	515
2141		482	483

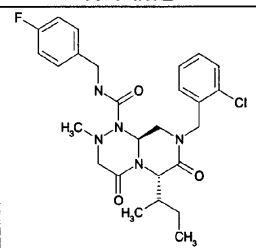
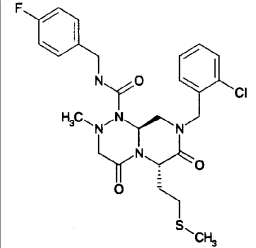
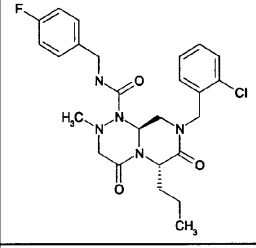
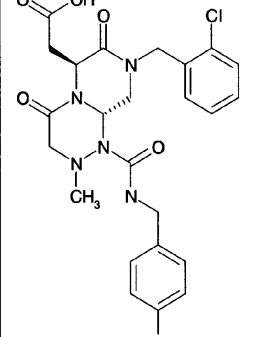
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2142		498	499
2143		512	513
2144		516	517
2145		581	582

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2146		566	567
2147		516	517
2148		502	503
2149		550	551
2150		516	517

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2151		516	517
2152		534	535
2153		502	503
2154		518	519

10

20

30

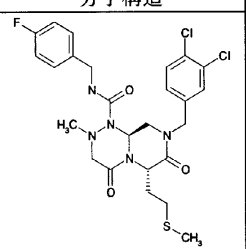
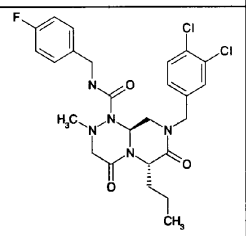
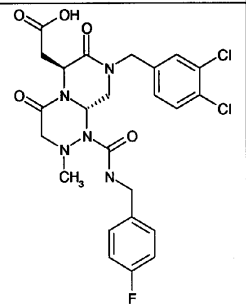
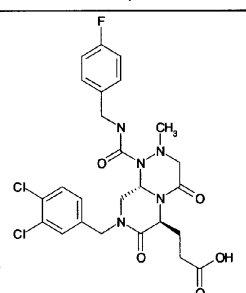
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2155		532	533
2156		536	537
2157		601	602
2158		600	601

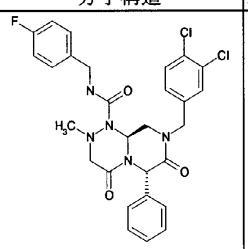
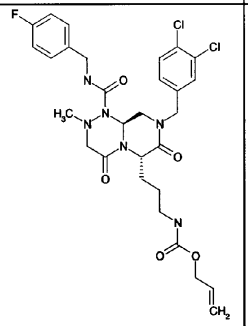
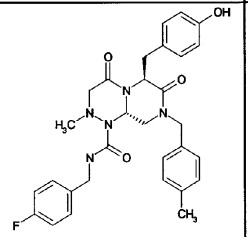
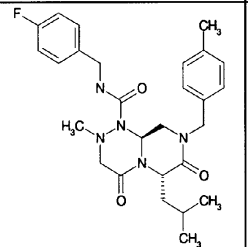
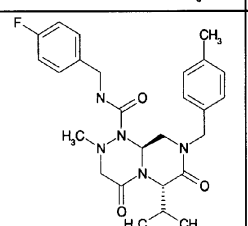
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2159		550	551
2160		536	537
2161		584	585
2162		550	551
2163		550	551

10

20

30

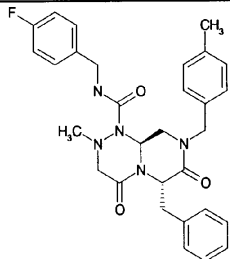
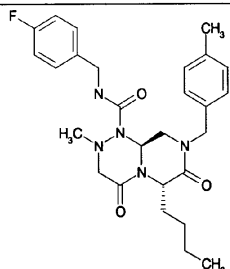
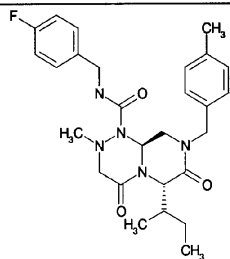
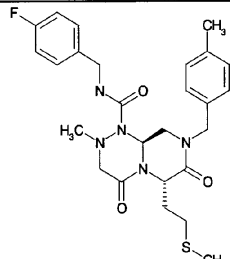
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2164		569	570
2165		536	537
2166		552	553
2167		566	567

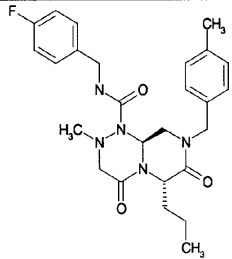
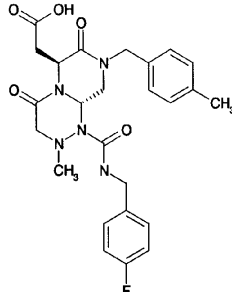
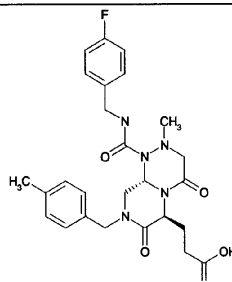
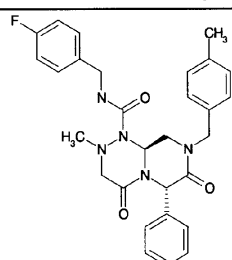
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2168		570	571
2169		636	637
2170		546	547
2171		496	497
2172		482	483

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2173		530	531
2174		496	497
2175		496	497
2176		514	515

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2177		482	483
2178		498	499
2179		512	513
2180		516	517

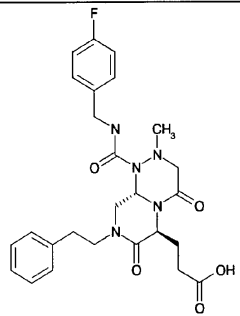
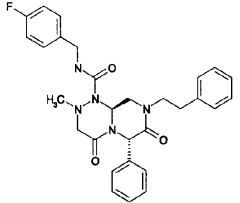
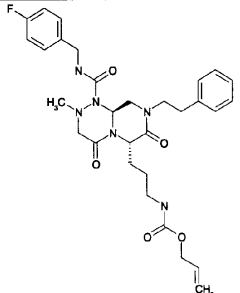
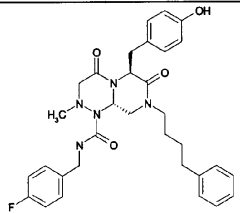
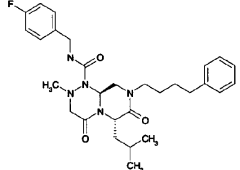
10

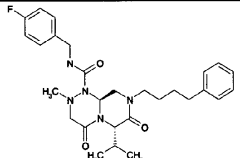
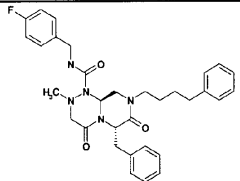
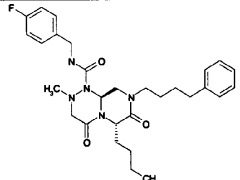
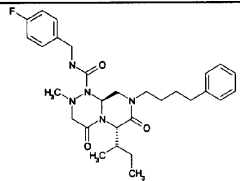
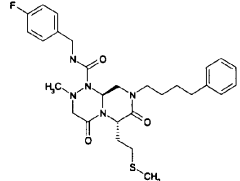
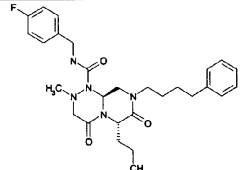
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2181		581	582
2182		546	547
2183		496	497
2184		482	483
2185		530	531

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2186		496	497
2187		496	497
2188		514	515
2189		482	483
2190		498	499

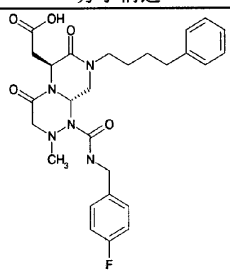
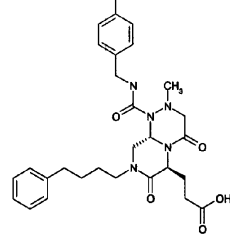
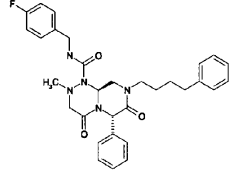
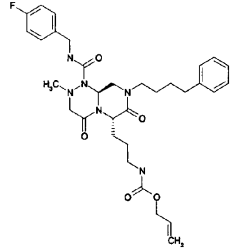
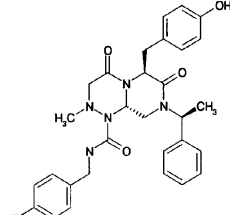
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2191		512	513
2192		516	517
2193		581	582
2194		574	575
2195		524	525

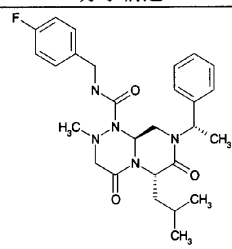
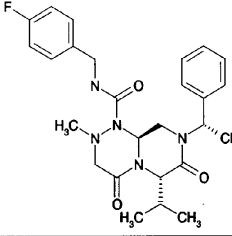
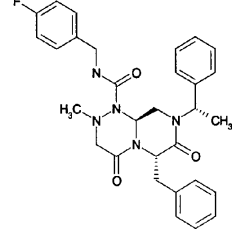
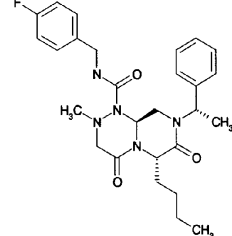
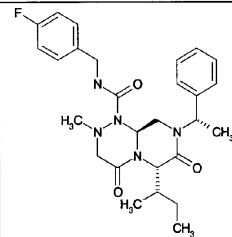
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2196		510	511
2197		558	559
2198		524	525
2199		524	525
2200		542	543
2201		510	511

10

20

30

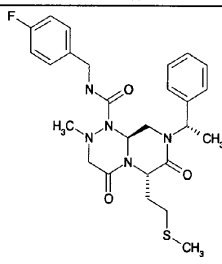
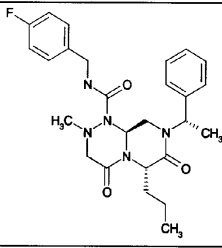
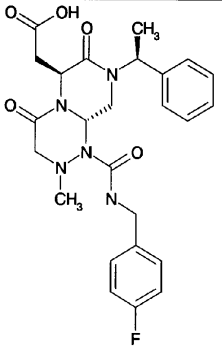
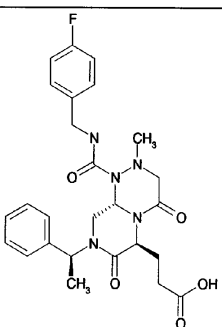
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2202		526	527
2203		540	541
2204		544	545
2205		609	610
2206		546	547

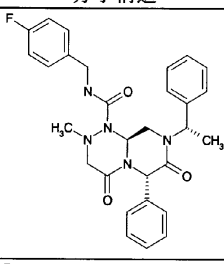
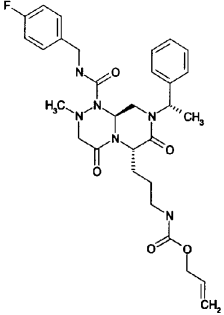
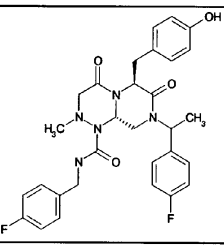
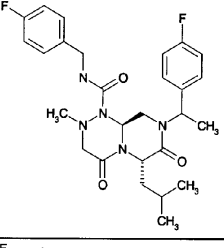
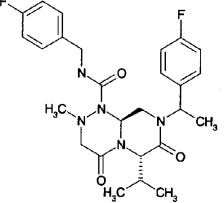
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2207		496	497
2208		482	483
2209		530	531
2210		496	497
2211		496	497

10

20

30

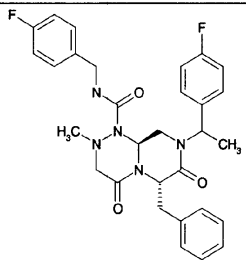
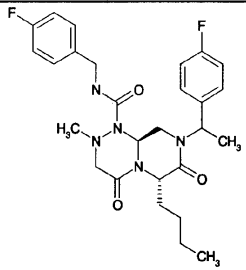
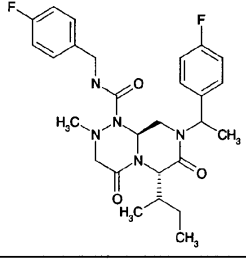
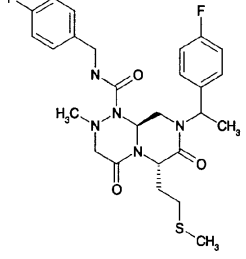
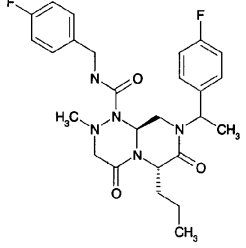
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2212		514	515
2213		482	483
2214		498	499
2215		512	513

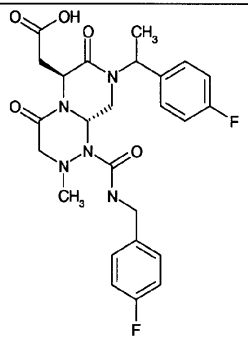
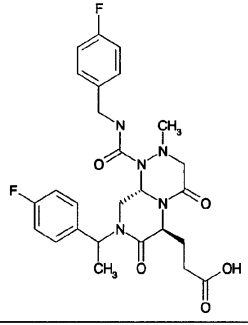
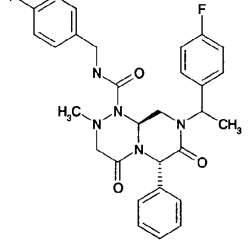
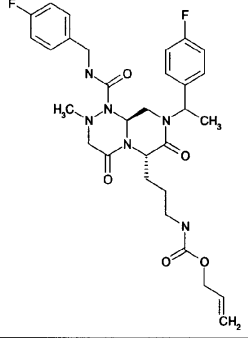
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2216		516	517
2217		581	582
2218		564	565
2219		514	515
2220		500	501

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2221		548	549
2222		514	515
2223		514	515
2224		532	533
2225		500	501

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2226		516	517
2227		530	531
2228		534	535
2229		599	600

10

20

30

【 0 3 0 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2230		564	565
2231		514	515
2232		500	501
2233		548	549
2234		514	515
2235		514	515

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2236		532	533
2237		500	501
2238		516	517
2239		530	531
2240		534	535

10

20

30

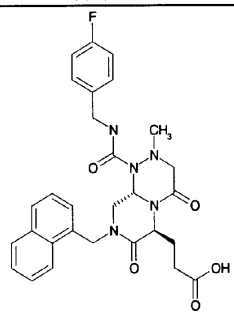
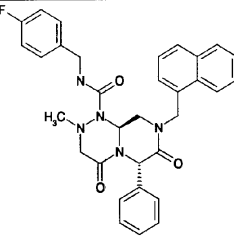
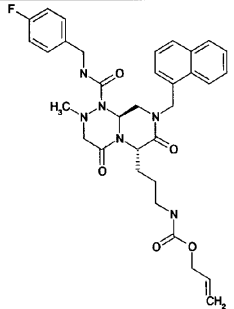
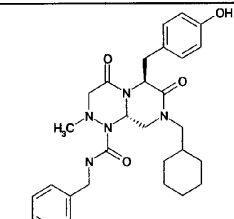
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2241		599	600
2242		582	583
2243		532	533
2244		518	519
2245		566	567

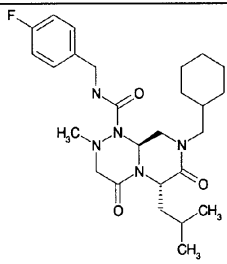
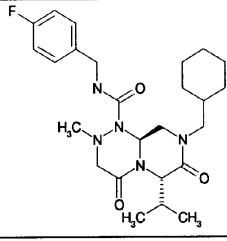
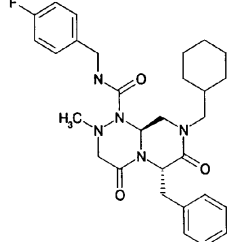
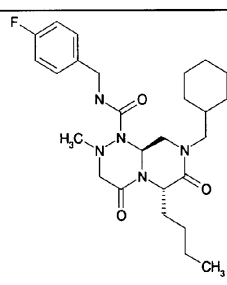
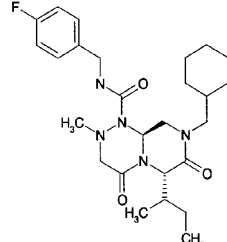
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2246		532	533
2247		532	533
2248		550	551
2249		518	519
2250		534	535

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2251		548	549
2252		552	553
2253		617	618
2254		538	539

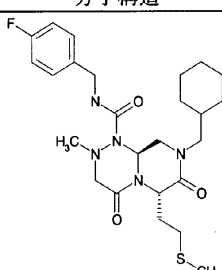
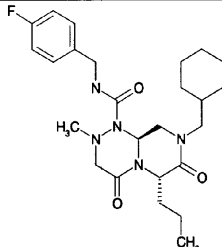
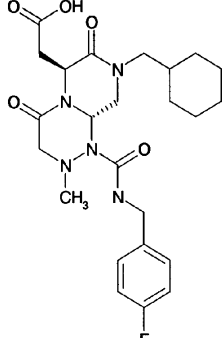
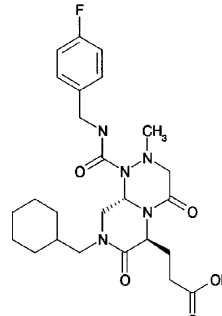
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2255		488	489
2256		474	475
2257		522	523
2258		488	489
2259		488	489

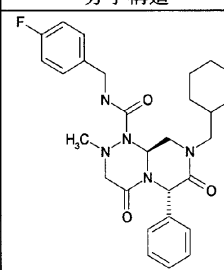
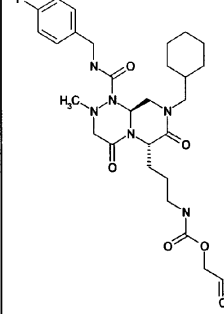
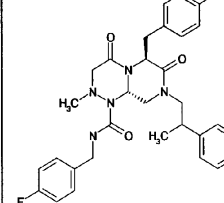
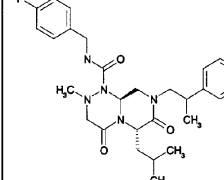
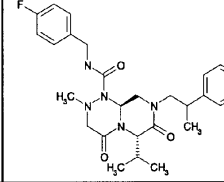
【 0 3 0 3 】

10

20

30

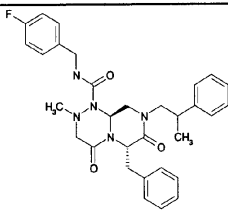
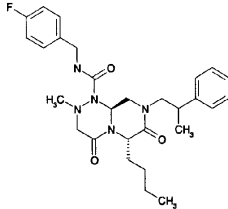
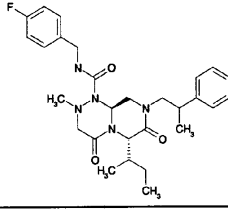
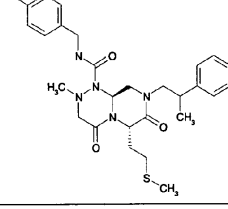
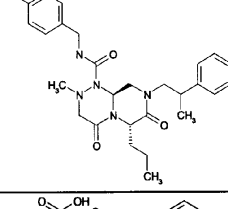
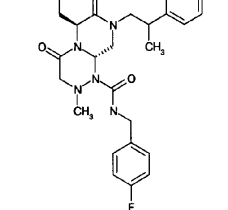
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2260		506	507
2261		474	475
2262		490	491
2263		504	505

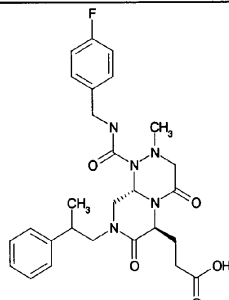
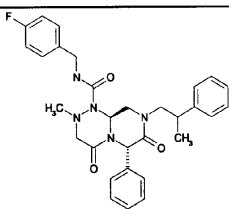
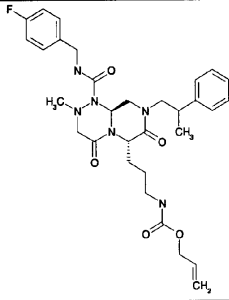
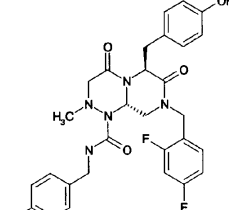
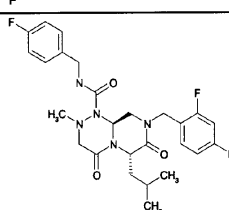
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2264		508	509
2265		573	574
2266		560	561
2267		510	511
2268		496	497

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2269		544	545
2270		510	511
2271		510	511
2272		528	529
2273		496	497
2274		512	513

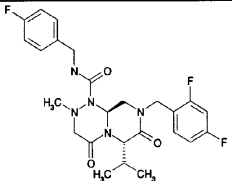
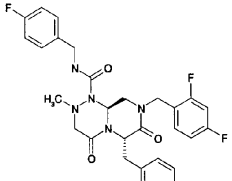
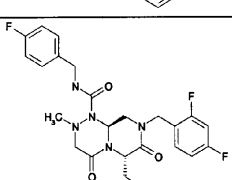
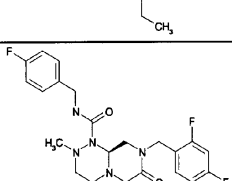
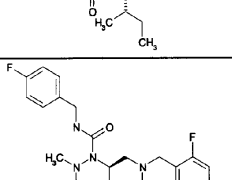
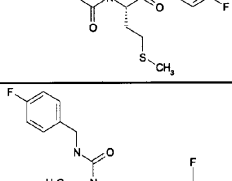
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2275		526	527
2276		530	531
2277		595	596
2278		568	569
2279		518	519

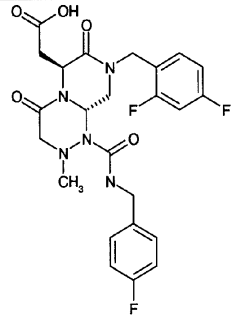
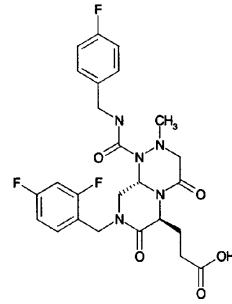
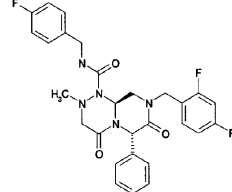
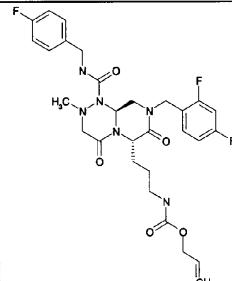
【 0 3 0 5 】

10

20

30

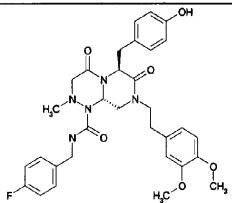
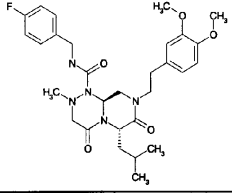
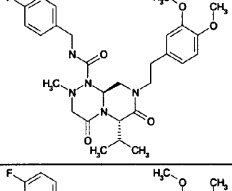
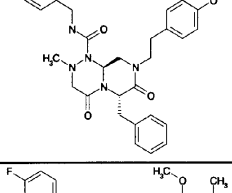
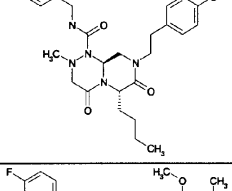
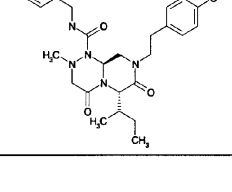
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2280		504	505
2281		552	553
2282		518	519
2283		518	519
2284		536	537
2285		504	505

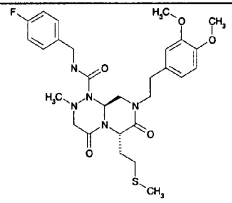
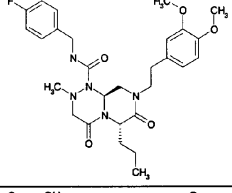
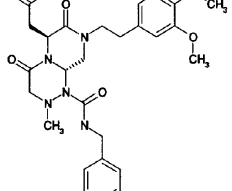
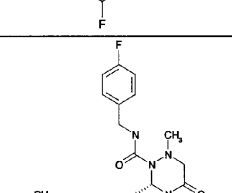
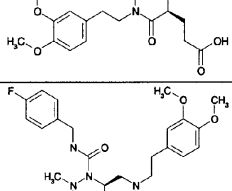
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2286		519	520
2287		534	535
2288		538	539
2289		603	604

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2290		606	607
2291		556	557
2292		542	543
2293		590	591
2294		556	557
2295		556	557

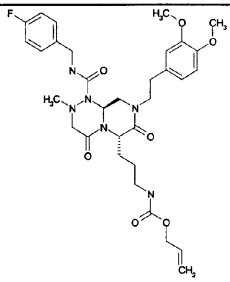
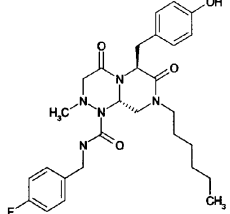
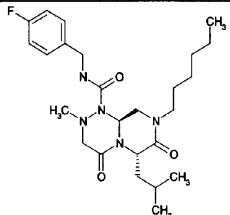
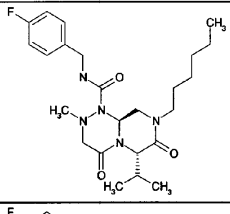
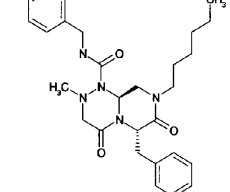
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2296		574	575
2297		542	543
2298		558	559
2299		572	573
2300		576	577

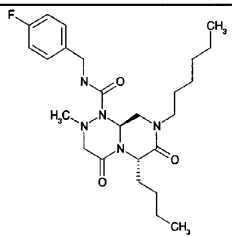
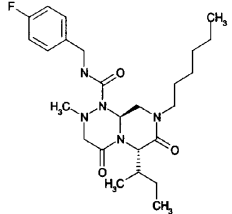
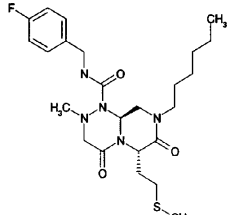
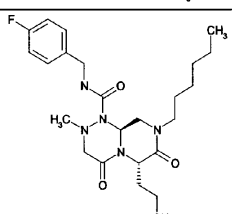
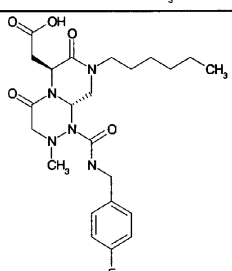
10

20

30

【 0 3 0 7 】

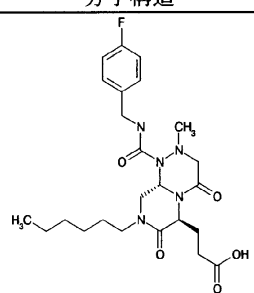
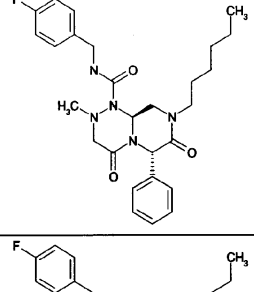
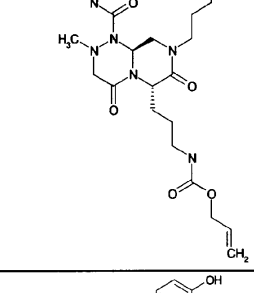
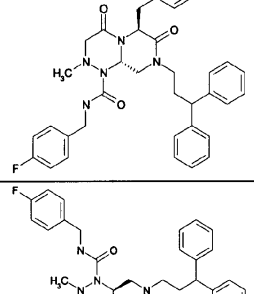
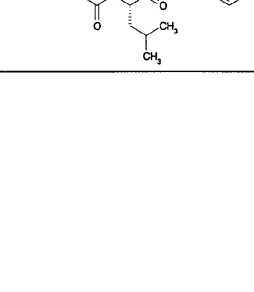
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2301		641	642
2302		526	527
2303		476	477
2304		462	463
2305		510	511

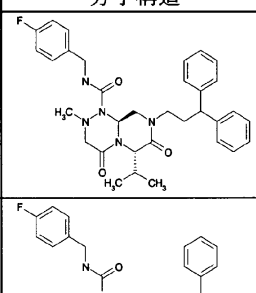
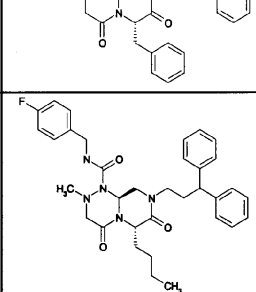
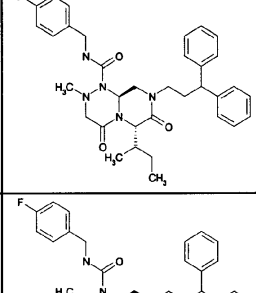
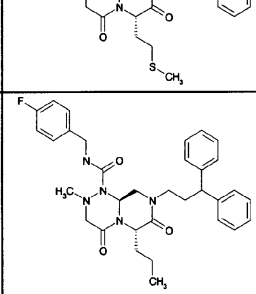
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2306		476	477
2307		476	477
2308		494	495
2309		462	463
2310		478	479

10

20

30

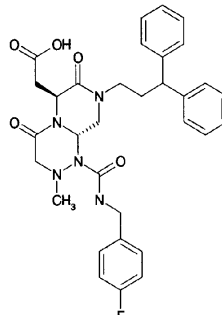
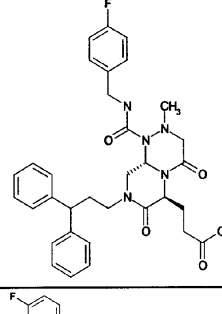
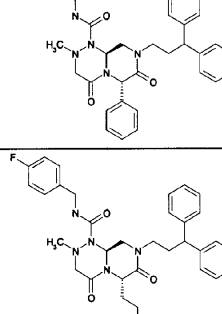
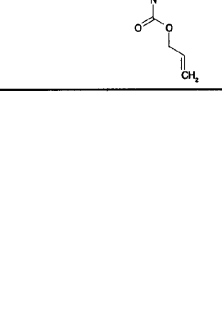
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2311		492	493
2312		496	497
2313		561	562
2314		636	637
2315		586	587

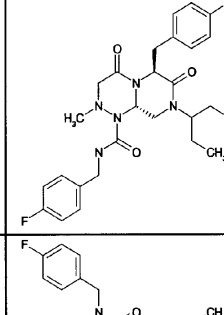
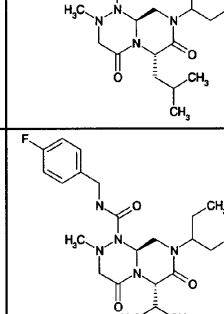
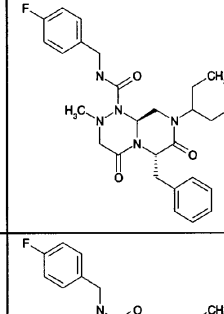
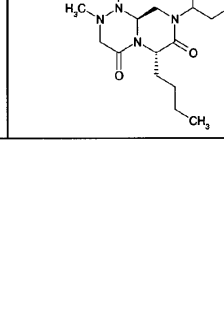
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2316		572	573
2317		620	621
2318		586	587
2319		586	587
2320		604	605
2321		572	573

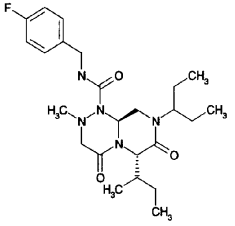
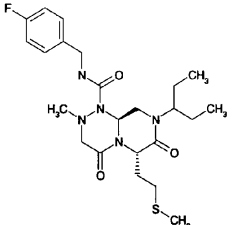
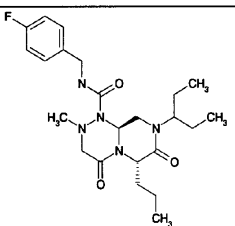
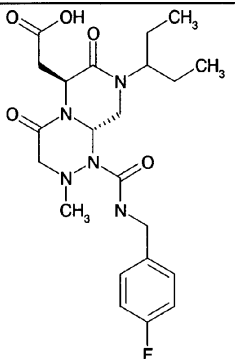
10

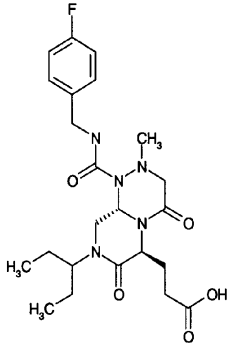
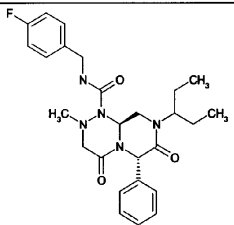
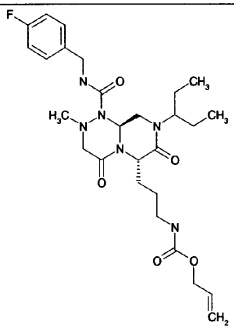
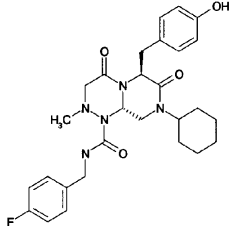
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2322		588	589
2323		602	603
2324		606	607
2325		671	672

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2326		512	513
2327		462	463
2328		448	449
2329		496	497
2330		462	463

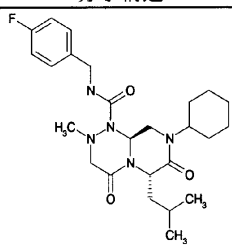
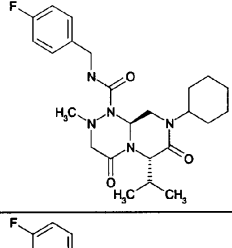
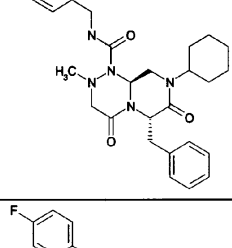
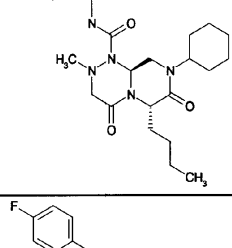
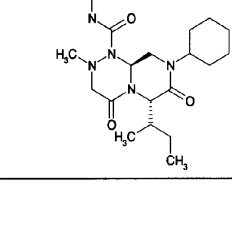
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2331		462	463
2332		480	481
2333		448	449
2334		464	465

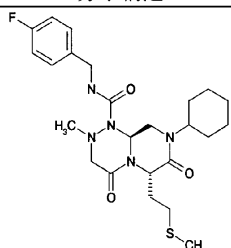
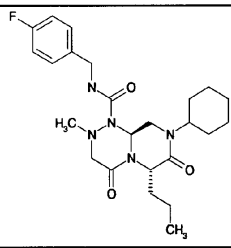
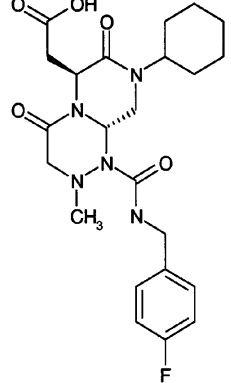
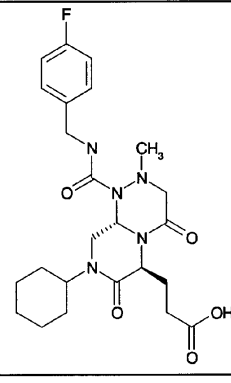
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2335		478	479
2336		482	483
2337		547	548
2338		524	525

10

20

30

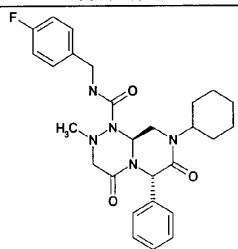
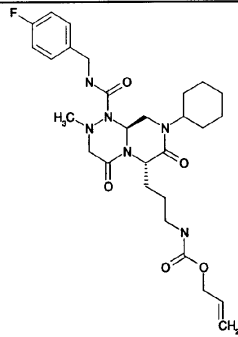
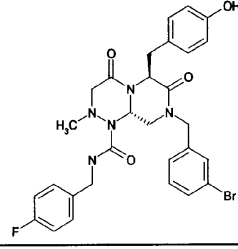
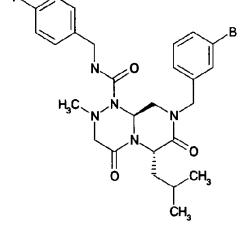
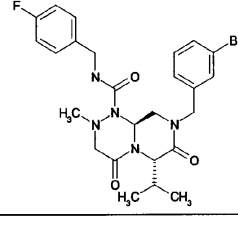
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2339		474	475
2340		460	461
2341		508	509
2342		474	475
2343		474	475

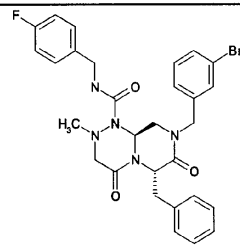
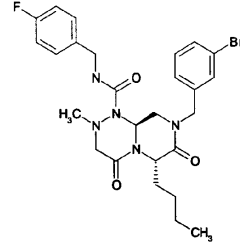
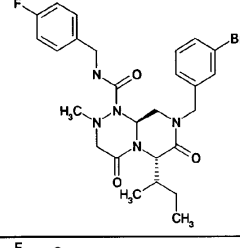
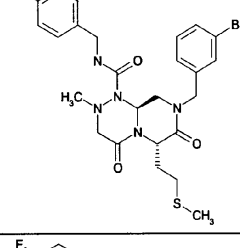
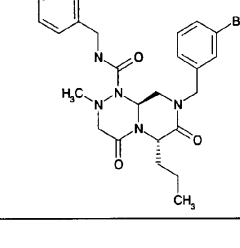
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2344		492	493
2345		460	461
2346		476	477
2347		490	491

10

20

30

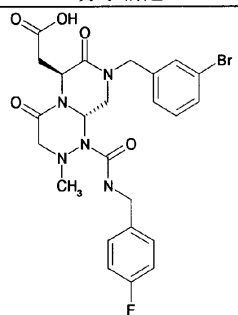
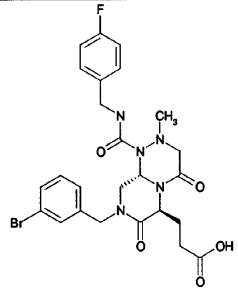
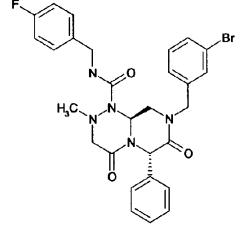
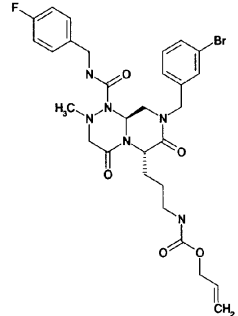
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2348		494	495
2349		559	560
2350		610	611
2351		560	561
2352		546	547

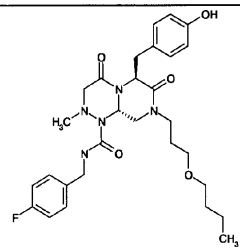
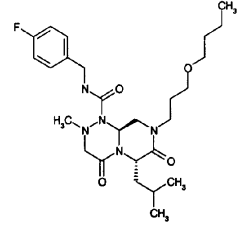
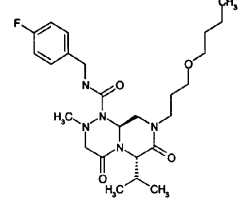
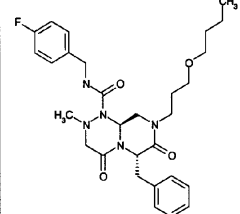
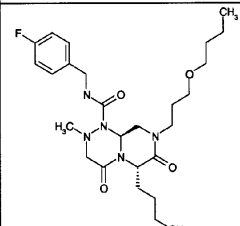
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2353		594	595
2354		560	561
2355		560	561
2356		579	580
2357		546	547

10

20

30

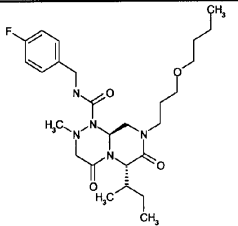
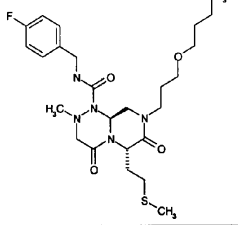
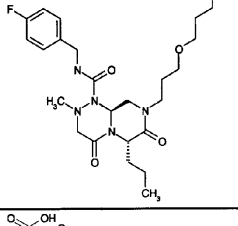
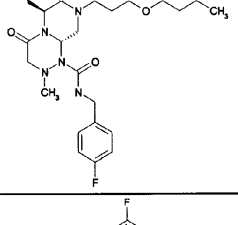
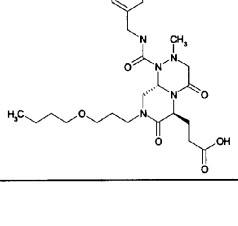
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2358		562	563
2359		576	577
2360		580	581
2361		646	647

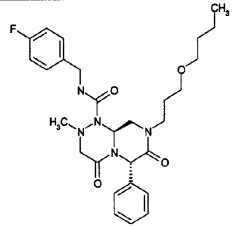
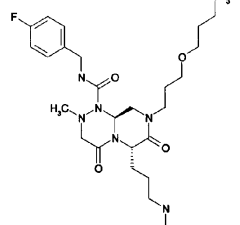
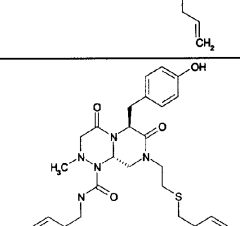
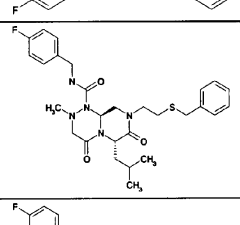
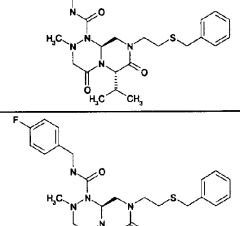
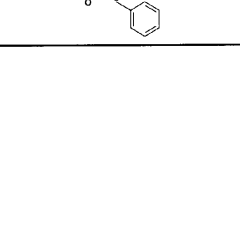
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2362		556	557
2363		506	507
2364		492	493
2365		540	541
2366		506	507

10

20

30

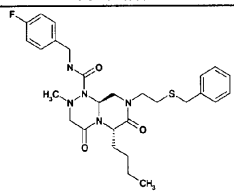
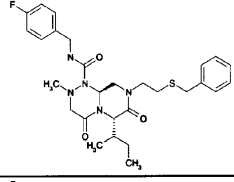
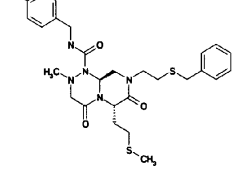
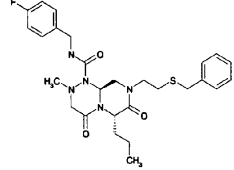
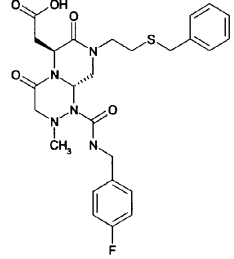
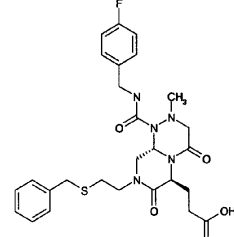
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2367		506	507
2368		524	525
2369		492	493
2370		508	509
2371		522	523

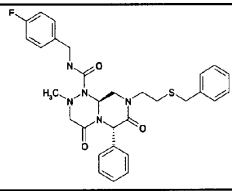
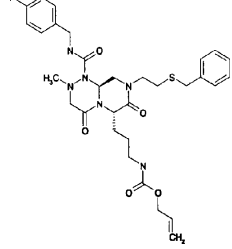
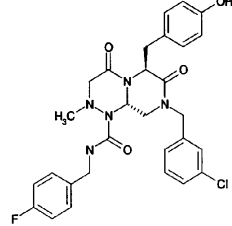
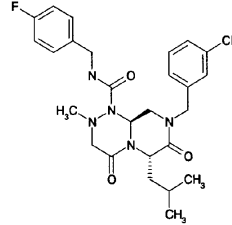
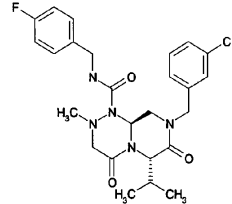
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2372		526	527
2373		591	592
2374		592	593
2375		542	543
2376		528	529
2377		576	577

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2378		542	543
2379		542	543
2380		560	561
2381		528	529
2382		544	545
2383		558	559

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2384		562	563
2385		627	628
2386		566	567
2387		516	517
2388		502	503

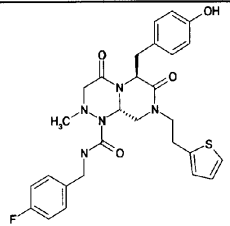
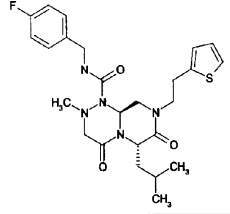
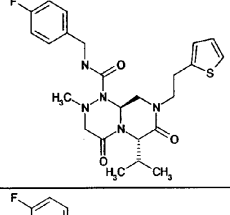
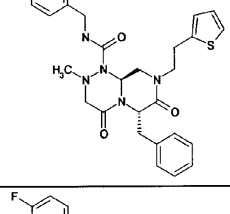
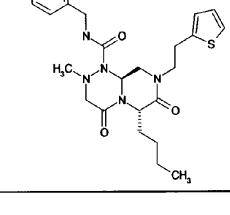
10

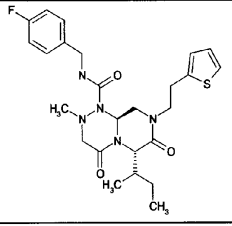
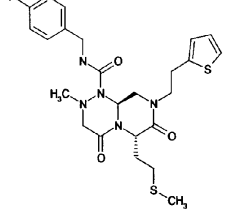
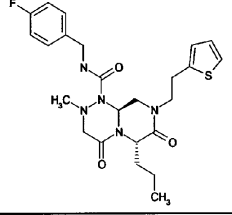
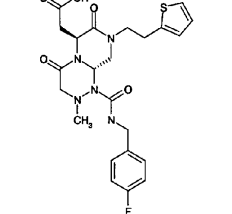
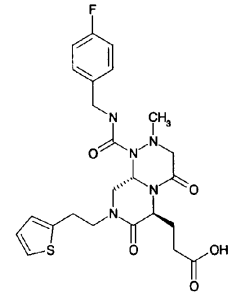
20

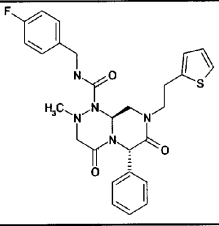
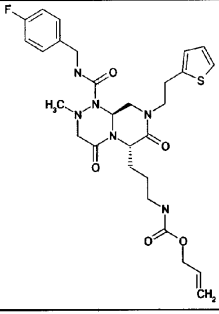
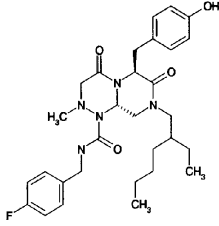
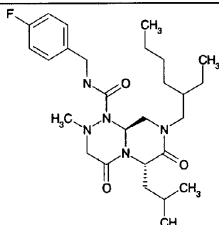
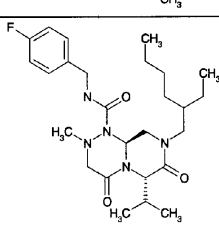
30

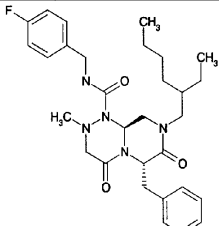
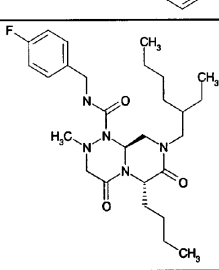
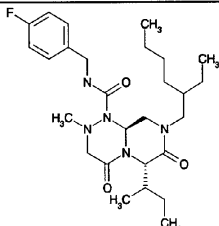
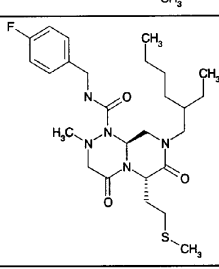
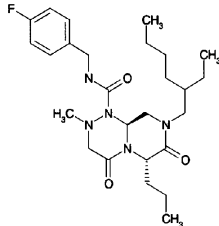
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2389		550	551
2390		516	517
2391		516	517
2392		534	535
2393		502	503

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2394		518	519
2395		532	533
2396		536	537
2397		601	602

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2398		552	553
2399		502	503
2400		488	489
2401		536	537
2402		502	503

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2403		502	503
2404		520	521
2405		488	489
2406		504	505
2407		518	519

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2408		522	523
2409		587	588
2410		554	555
2411		504	505
2412		490	491

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2413		538	539
2414		504	505
2415		504	505
2416		522	523
2417		490	491

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2418		506	507
2419		520	521
2420		524	525
2421		589	590

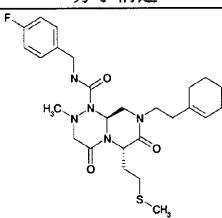
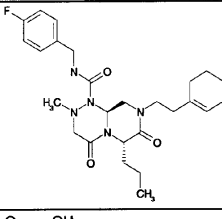
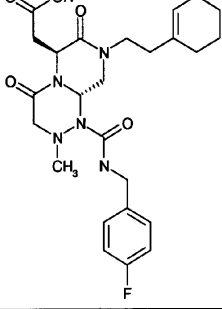
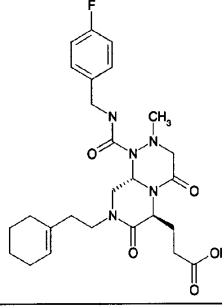
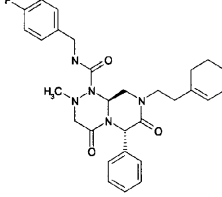
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2422		550	551
2423		500	501
2424		486	487
2425		534	535
2426		500	501
2427		500	501

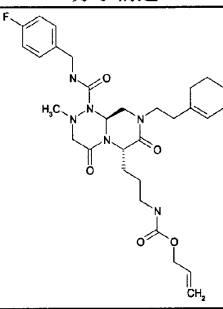
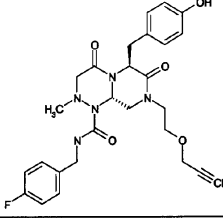
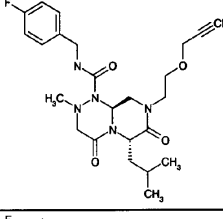
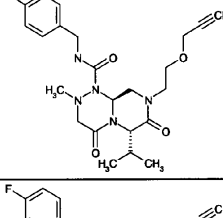
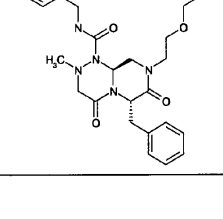
【 0 3 2 0 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2428		518	519
2429		486	487
2430		502	503
2431		516	517
2432		520	521

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2433		585	586
2434		524	525
2435		474	475
2436		460	461
2437		508	509

10

20

30

【 0 3 2 1 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2438		474	475
2439		474	475
2440		492	493
2441		460	461
2442		475	476

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2443		490	491
2444		494	495
2445		559	560
2446		590	591
2447		540	541
2448		526	527

10

20

30

【 0 3 2 2 】

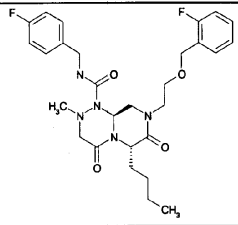
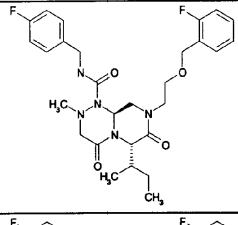
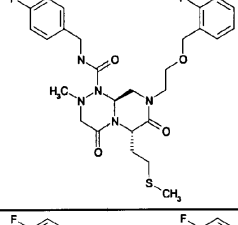
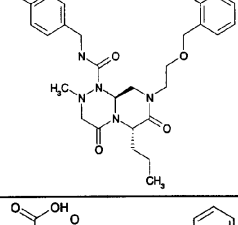
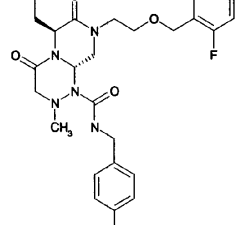
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2449		574	575
2450		540	541
2451		540	541
2452		558	559
2453		526	527
2454		542	543
2455		556	557

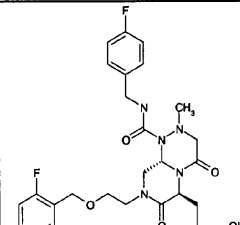
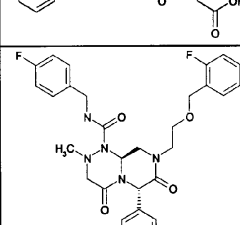
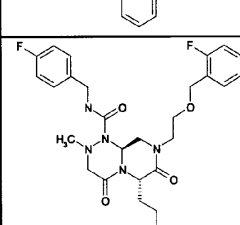
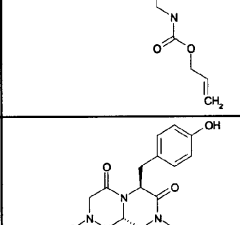
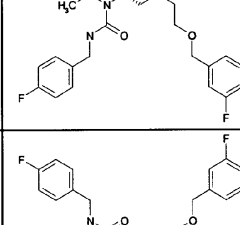
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2456		560	561
2457		625	626
2458		594	595
2459		544	545
2460		530	531
2461		578	579

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2462		544	545
2463		544	545
2464		562	563
2465		530	531
2466		546	547

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2467		560	561
2468		564	565
2469		629	630
2470		594	595
2471		544	545

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2472		530	531
2473		578	579
2474		544	545
2475		544	545
2476		562	563

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2477		530	531
2478		546	547
2479		560	561
2480		564	565
2481		629	630

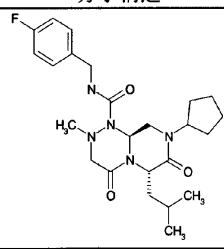
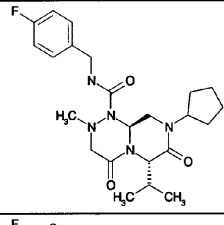
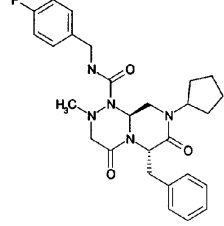
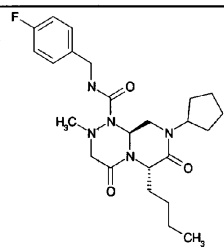
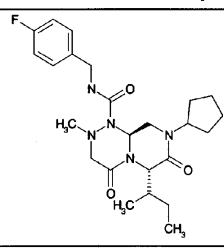
10

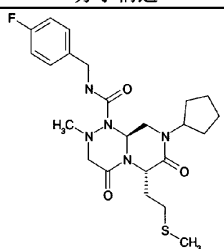
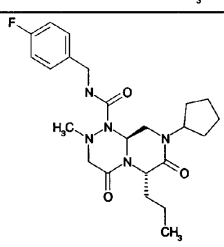
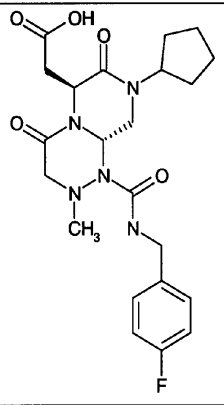
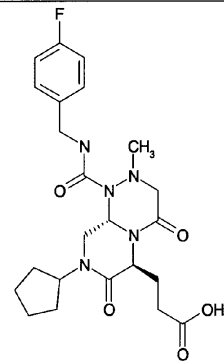
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2482		594	595
2483		544	545
2484		530	531
2485		578	579
2486		544	545
2487		544	545
2488		562	563

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2489		530	531
2490		546	547
2491		560	561
2492		564	565
2493		629	630
2494		510	511

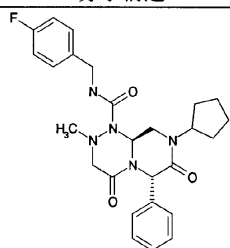
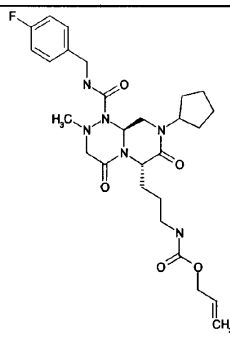
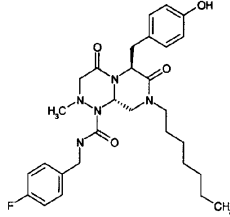
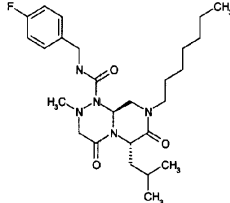
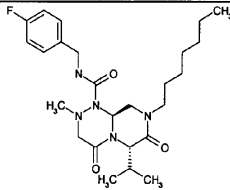
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2495		460	461
2496		446	447
2497		494	495
2498		460	461
2499		460	461

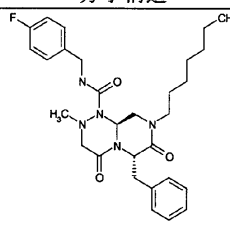
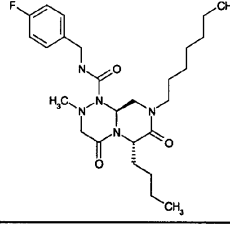
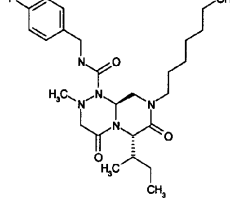
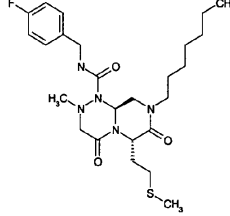
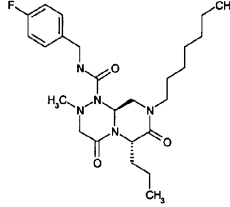
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2500		478	479
2501		446	447
2502		461	462
2503		476	477

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2504		480	481
2505		545	546
2506		540	541
2507		490	491
2508		476	477

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2509		524	525
2510		490	491
2511		490	491
2512		508	509
2513		476	477

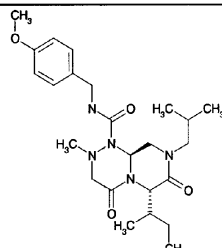
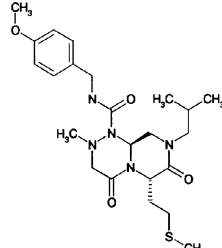
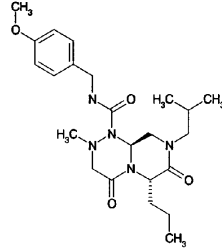
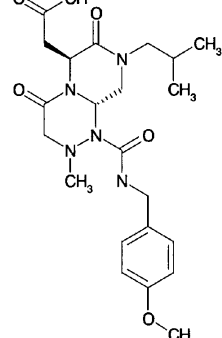
10

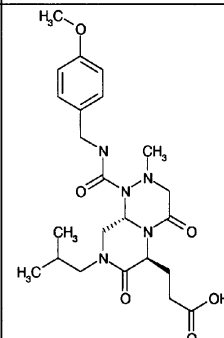
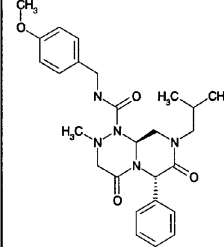
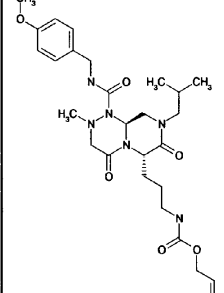
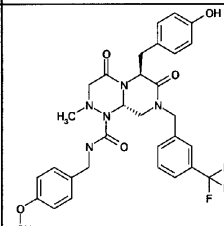
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2514		492	493
2515		506	507
2516		510	511
2517		575	576
2518		510	511

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2519		460	461
2520		446	447
2521		494	495
2522		460	461

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2523		460	461
2524		478	479
2525		446	447
2526		462	463

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2527		476	477
2528		480	481
2529		545	546
2530		612	613

10

20

30

【 0 3 3 0 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2531		562	563
2532		548	549
2533		596	597
2534		562	563
2535		562	563

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2536		580	581
2537		548	549
2538		564	565
2539		578	579
2540		582	583

10

20

30

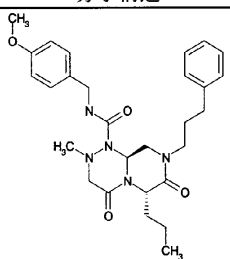
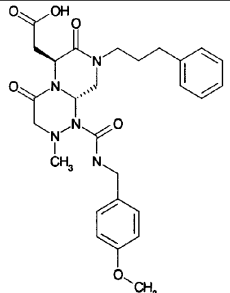
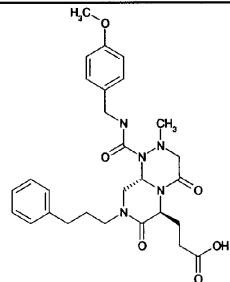
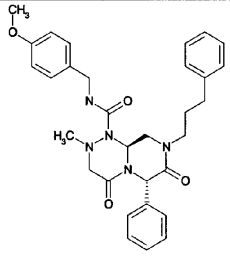
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2541		647	648
2542		572	573
2543		522	523
2544		508	509

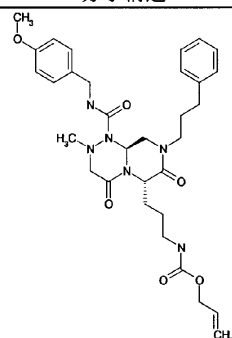
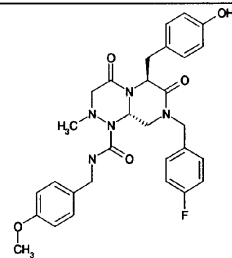
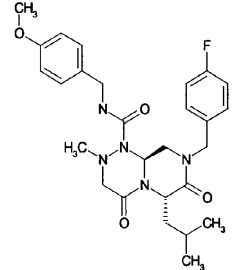
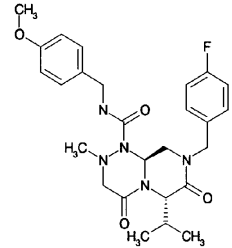
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2545		556	557
2546		522	523
2547		522	523
2548		540	541

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2549		508	509
2550		524	525
2551		538	539
2552		542	543

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2553		607	608
2554		562	563
2555		512	513
2556		498	499

10

20

30

【 0 3 3 3 】

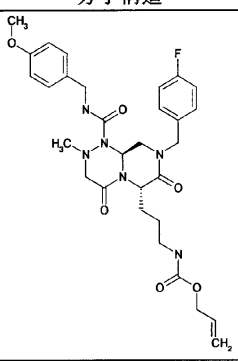
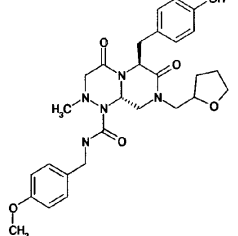
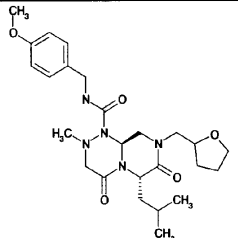
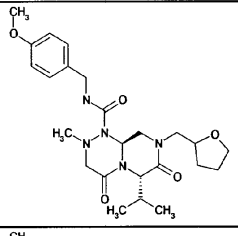
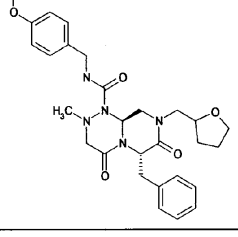
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2557		546	547
2558		512	513
2559		512	513
2560		530	531

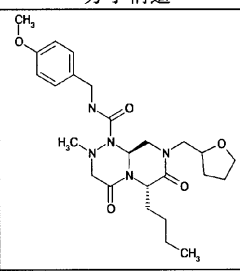
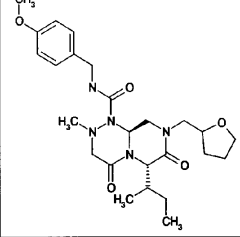
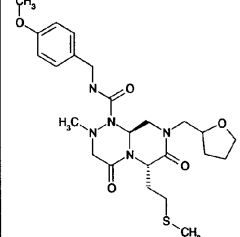
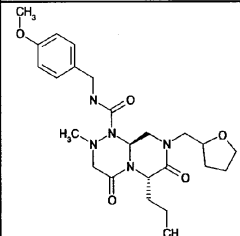
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2561		498	499
2562		514	515
2563		528	529
2564		532	533

10

20

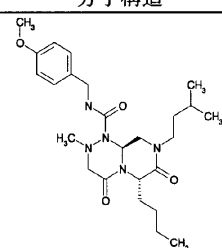
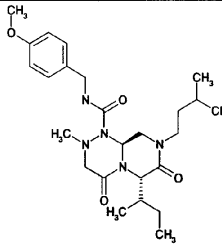
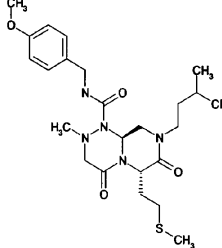
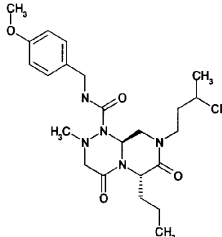
30

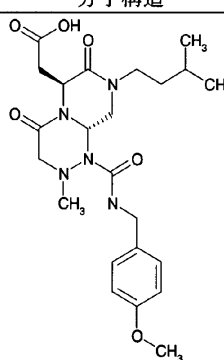
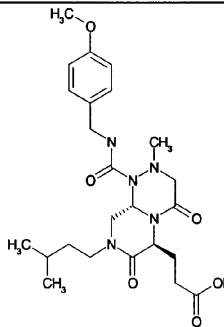
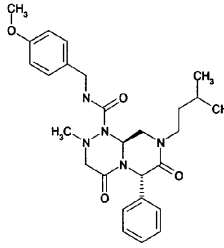
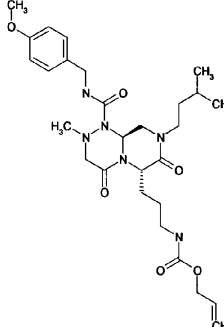
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2565		597	598
2566		538	539
2567		488	489
2568		474	475
2569		522	523

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2570		488	489
2571		488	489
2572		506	507
2573		474	475

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2574		490	491
2575		504	505
2576		508	509

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2577		573	574
2578		524	525
2579		474	475
2580		460	461
2581		508	509

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2582		474	475
2583		474	475
2584		492	493
2585		460	461

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2586		476	477
2587		490	491
2588		494	495
2589		559	560

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H(MS)
2590		588	589
2591		538	539
2592		524	525
2593		572	573
2594		538	539
2595		538	539

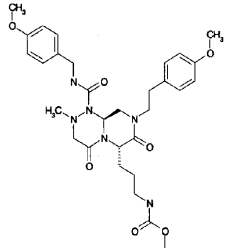
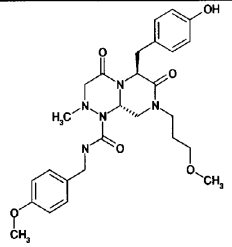
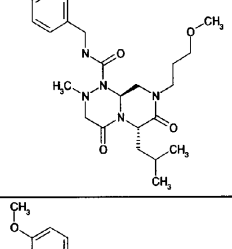
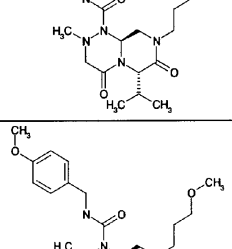
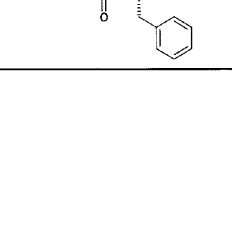
No	分子構造	分子量	M+H(MS)
2596		556	557
2597		524	525
2598		540	541
2599		554	555
2600		558	559

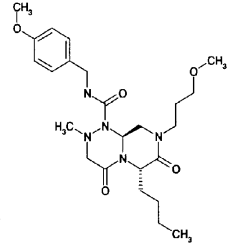
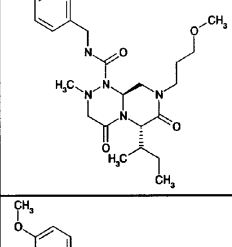
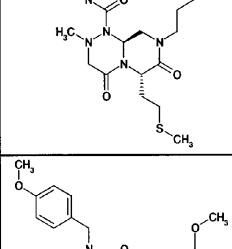
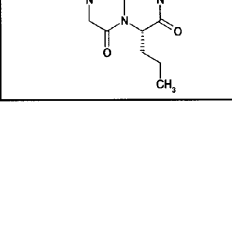
【 0 3 3 8 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2601		623	624
2602		526	527
2603		476	477
2604		462	463
2605		510	511

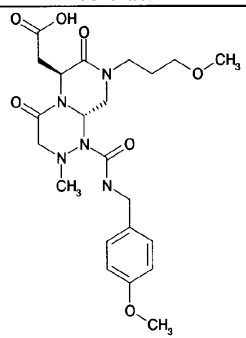
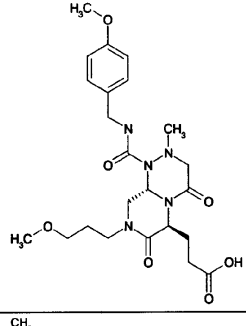
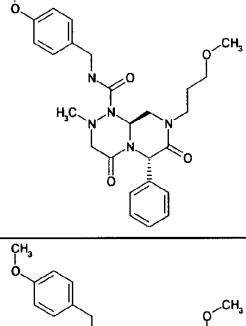
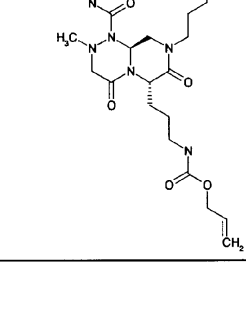
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2606		476	477
2607		476	477
2608		494	495
2609		462	463

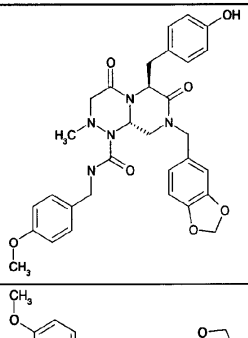
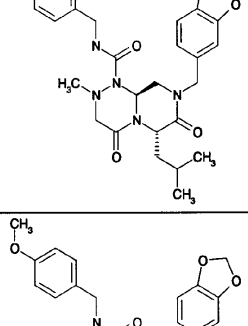
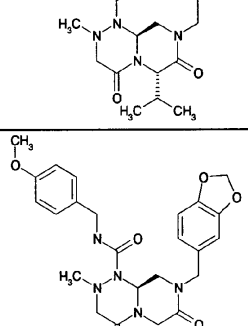
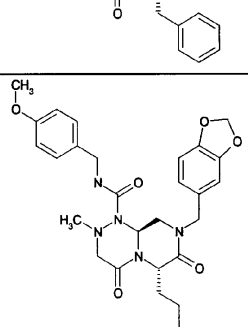
【 0 3 3 9 】

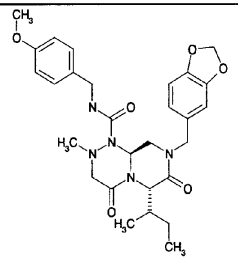
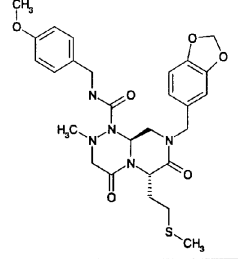
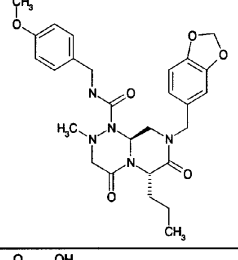
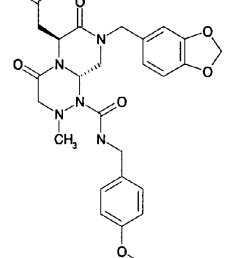
10

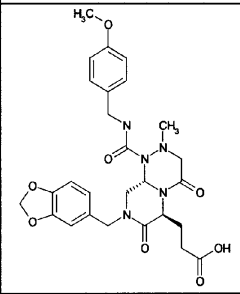
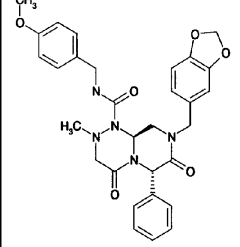
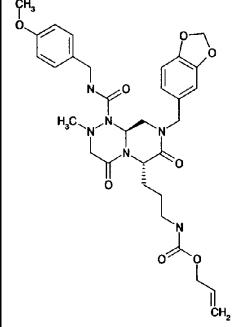
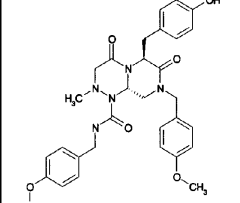
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2610		478	479
2611		492	493
2612		496	497
2613		561	562

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2614		588	589
2615		538	539
2616		524	525
2617		572	573
2618		538	539

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2619		538	539
2620		556	557
2621		524	525
2622		540	541

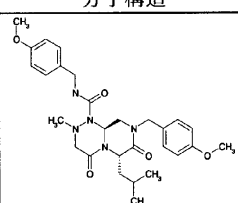
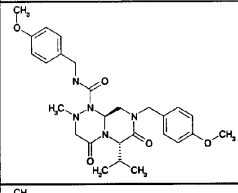
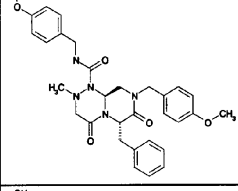
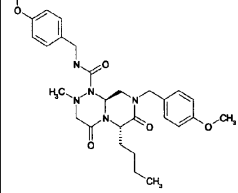
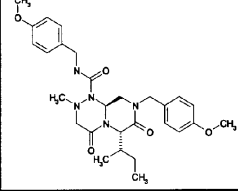
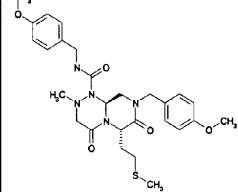
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2623		554	555
2624		558	559
2625		623	624
2626		574	575

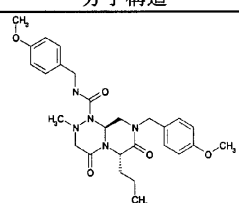
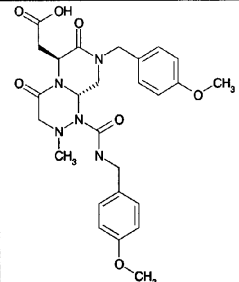
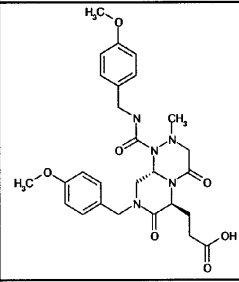
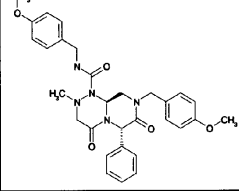
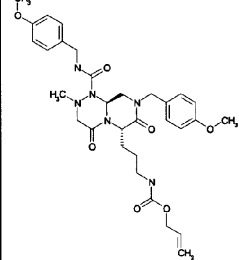
10

20

30

【 0 3 4 1 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2627		524	525
2628		510	511
2629		558	559
2630		524	525
2631		524	525
2632		542	543

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2633		510	511
2634		526	527
2635		540	541
2636		544	545
2637		609	610

【 0 3 4 2 】

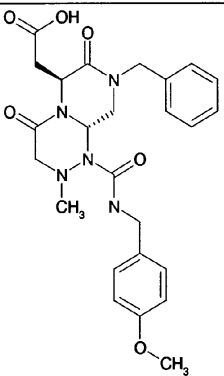
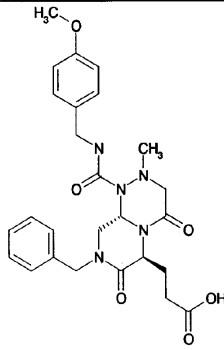
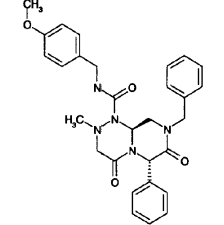
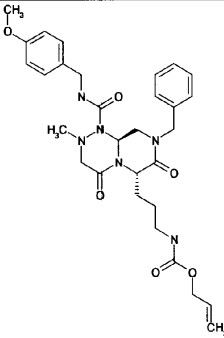
10

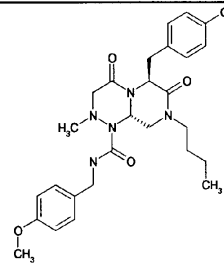
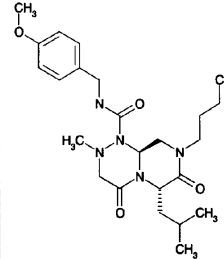
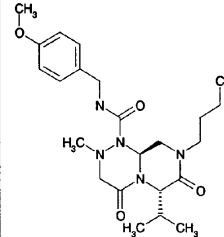
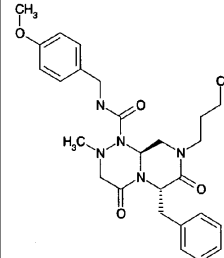
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2638		544	545
2639		494	495
2640		480	481
2641		528	529

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2642		494	495
2643		494	495
2644		512	513
2645		480	481

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2646		496	497
2647		510	511
2648		514	515
2649		579	580

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2650		510	511
2651		460	461
2652		446	447
2653		494	495

【 0 3 4 4 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2654		460	461
2655		460	461
2656		478	479
2657		446	447

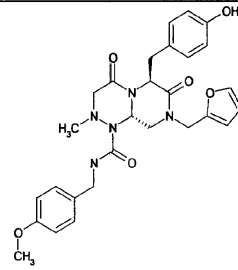
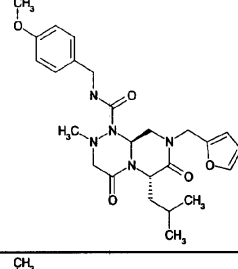
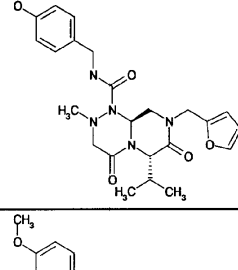
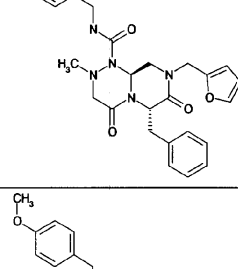
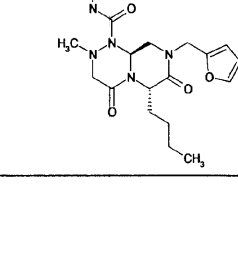
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2658		462	463
2659		476	477
2660		480	481
2661		545	546

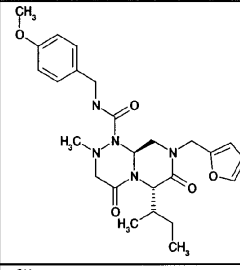
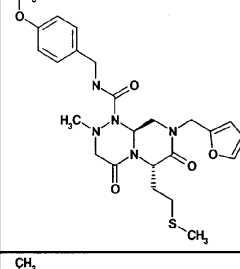
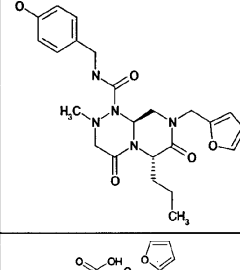
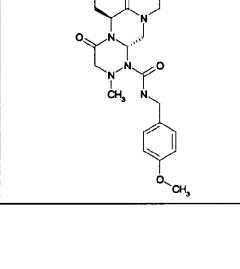
【 0 3 4 5 】

10

20

30

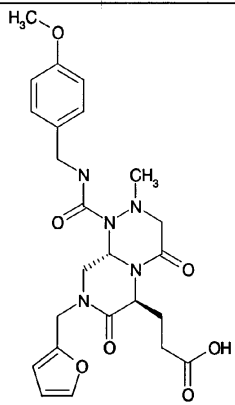
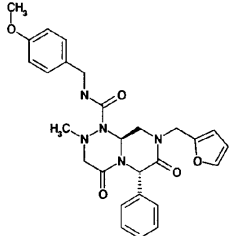
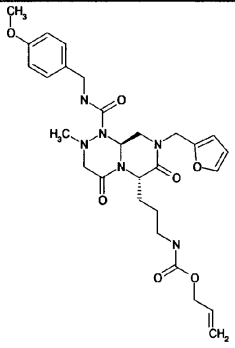
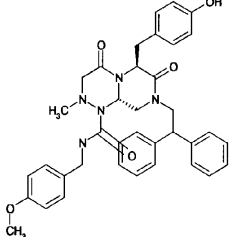
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2662		534	535
2663		484	485
2664		470	471
2665		518	519
2666		484	485

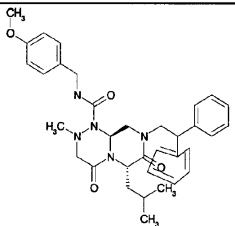
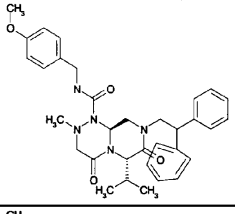
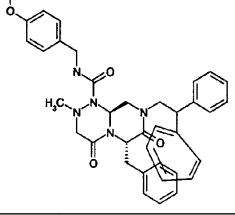
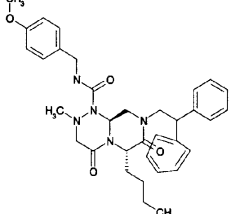
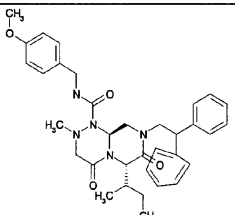
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2667		484	485
2668		502	503
2669		470	471
2670		486	487

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2671		500	501
2672		504	505
2673		569	570
2674		634	635

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2675		584	585
2676		570	571
2677		618	619
2678		584	585
2679		584	585

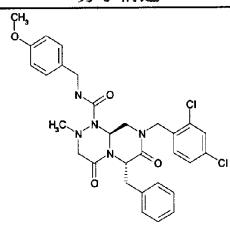
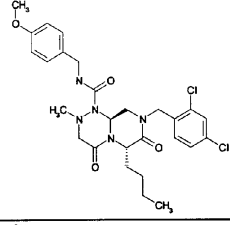
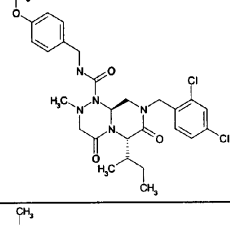
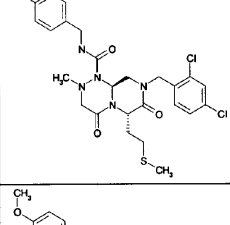
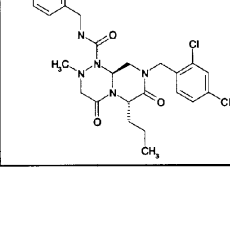
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2680		602	603
2681		570	571
2682		586	587
2683		600	601

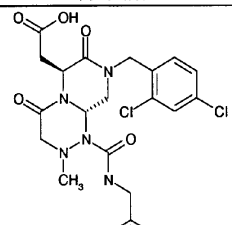
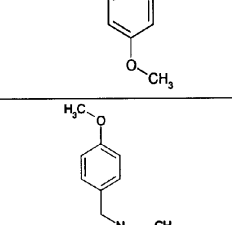
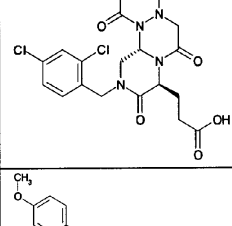
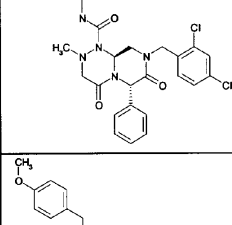
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2684		604	605
2685		669	670
2686		613	614
2687		563	564
2688		548	549

10

20

30

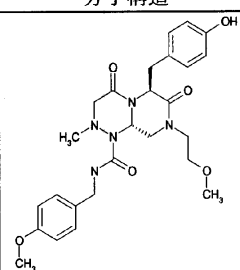
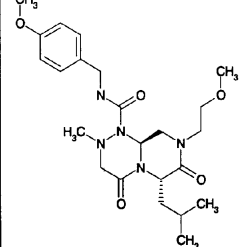
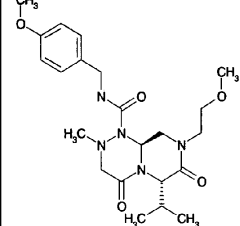
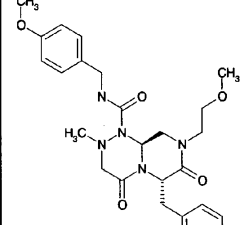
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2689		597	598
2690		563	564
2691		563	564
2692		581	582
2693		548	549

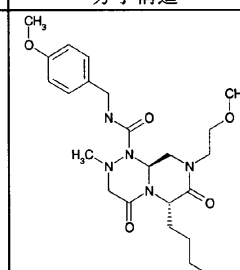
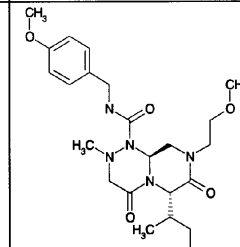
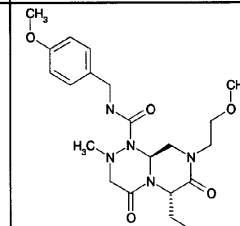
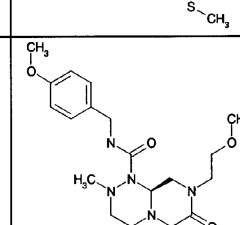
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2694		564	565
2695		578	579
2696		582	583
2697		648	649

10

20

30

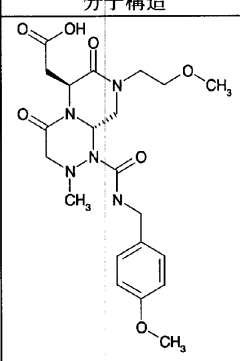
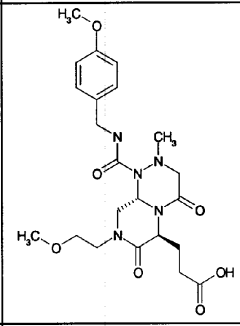
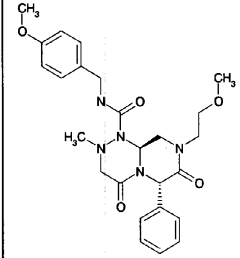
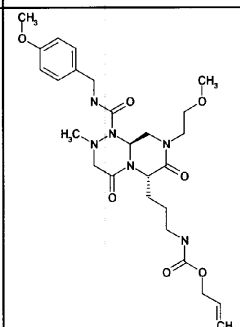
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2698		512	513
2699		462	463
2700		448	449
2701		496	497

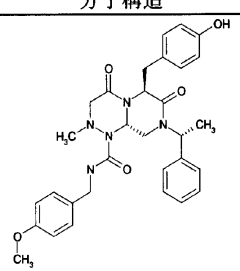
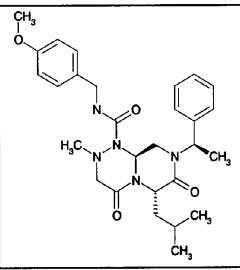
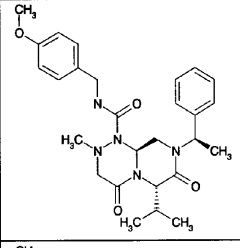
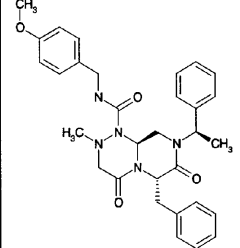
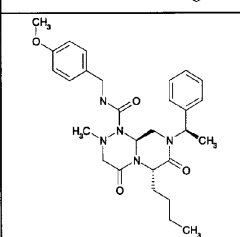
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2702		462	463
2703		462	463
2704		480	481
2705		448	449

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2706		463	464
2707		478	479
2708		482	483
2709		547	548

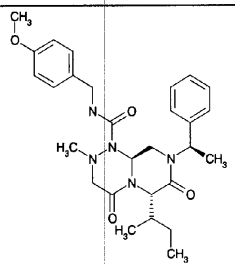
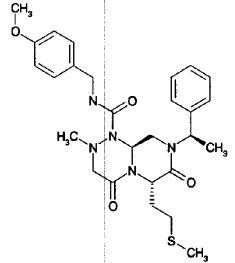
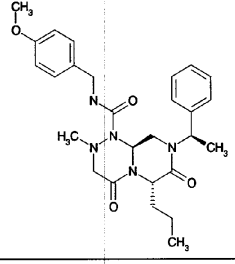
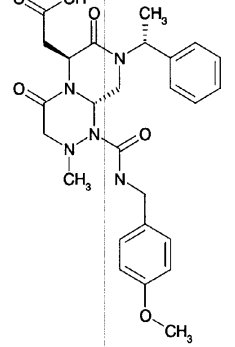
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2710		558	559
2711		508	509
2712		494	495
2713		542	543
2714		508	509

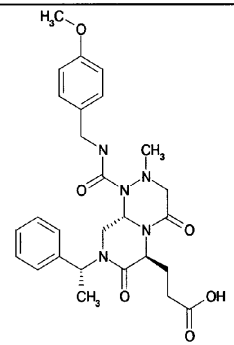
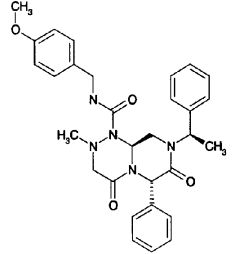
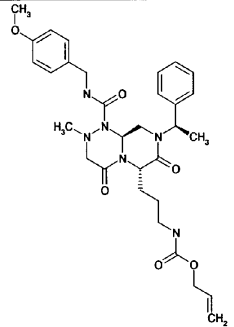
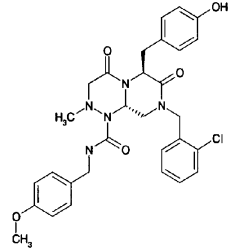
【 0 3 5 1 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2715		508	509
2716		526	527
2717		494	495
2718		510	511

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2719		524	525
2720		528	529
2721		593	594
2722		578	579

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2723		528	529
2724		514	515
2725		562	563
2726		528	529
2727		528	529

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2728		546	547
2729		514	515
2730		530	531
2731		544	545

【 0 3 5 3 】

10

20

30

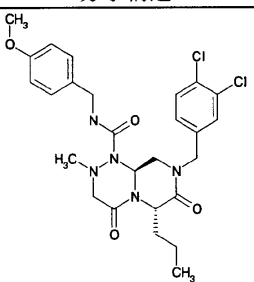
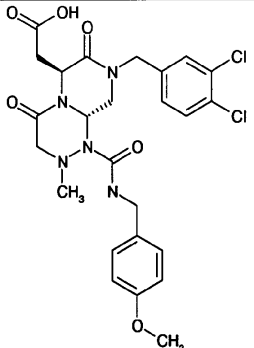
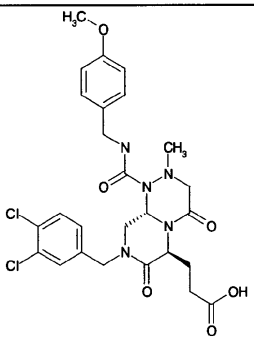
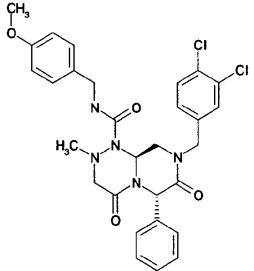
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2732		548	549
2733		613	614
2734		613	614
2735		563	564

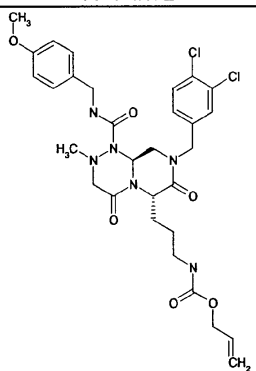
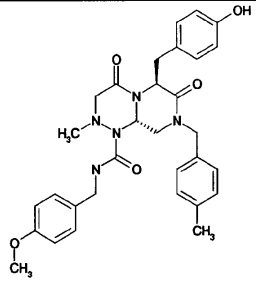
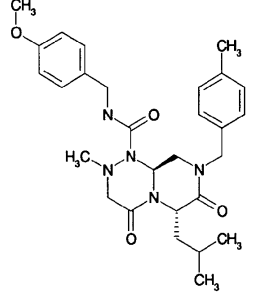
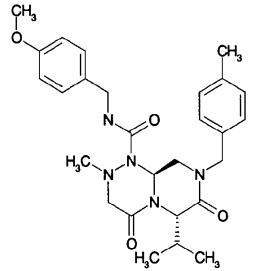
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2736		548	549
2737		597	598
2738		563	564
2739		563	564
2740		581	582

10

20

30

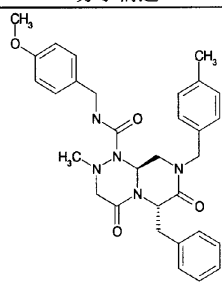
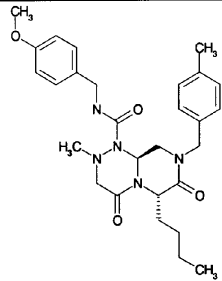
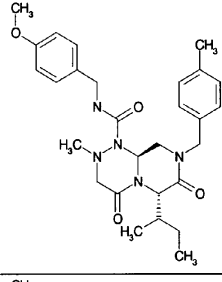
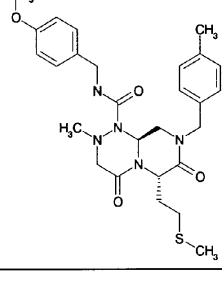
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2741		548	549
2742		564	565
2743		578	579
2744		582	583

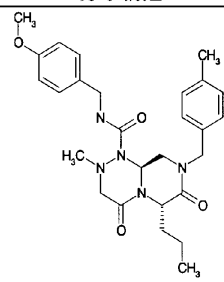
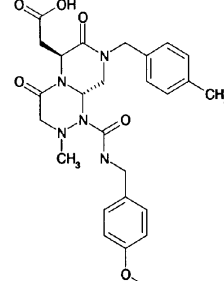
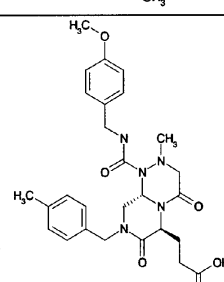
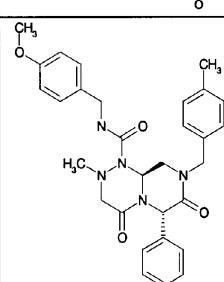
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2745		648	649
2746		558	559
2747		508	509
2748		494	495

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2749		542	543
2750		508	509
2751		508	509
2752		526	527

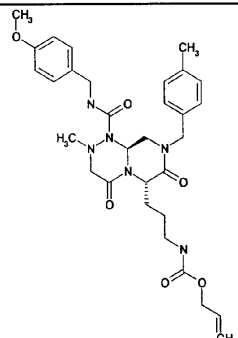
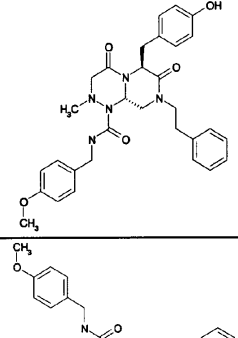
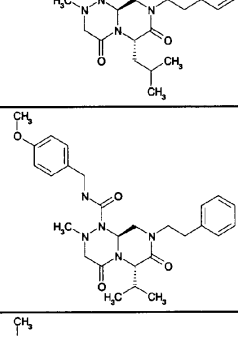
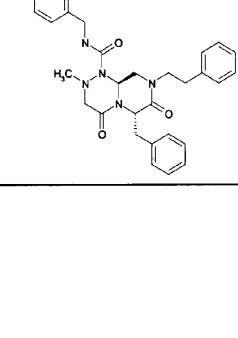
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2753		494	495
2754		510	511
2755		524	525
2756		528	529

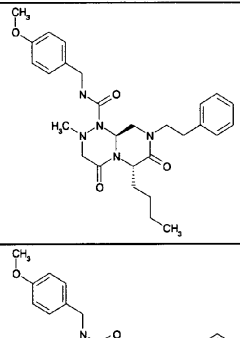
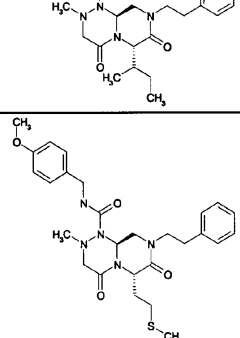
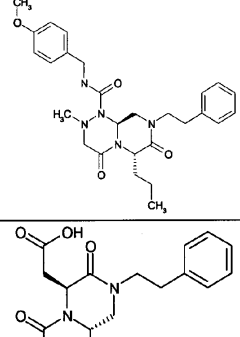
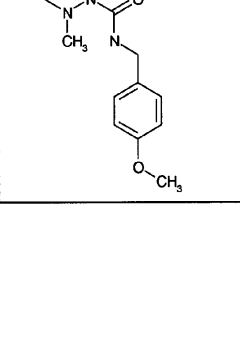
10

20

30

【 0 3 5 6 】

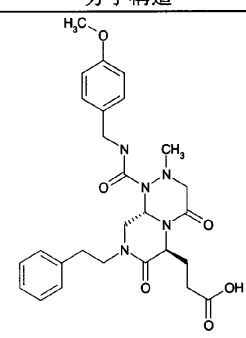
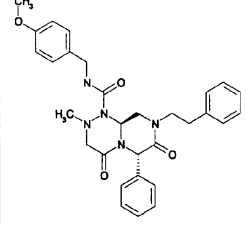
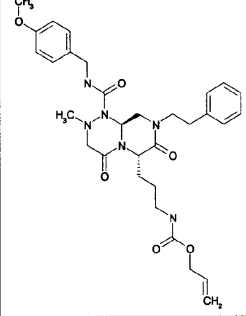
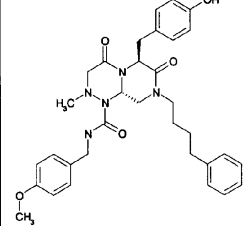
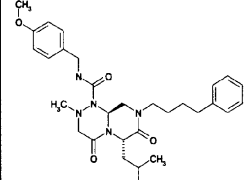
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2757		593	594
2758		558	559
2759		508	509
2760		494	495
2761		542	543

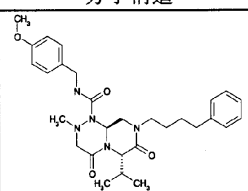
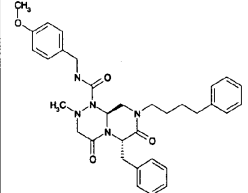
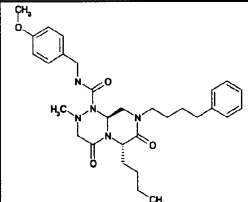
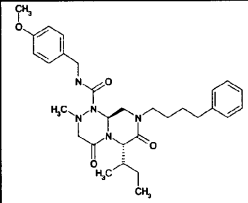
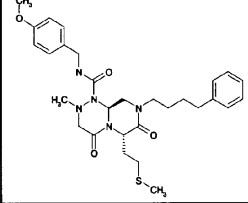
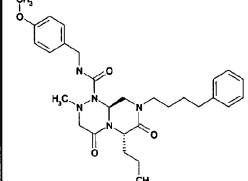
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2762		508	509
2763		508	509
2764		526	527
2765		494	495
2766		510	511

10

20

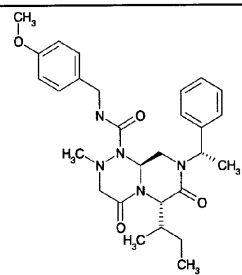
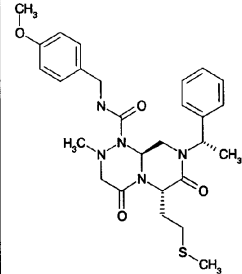
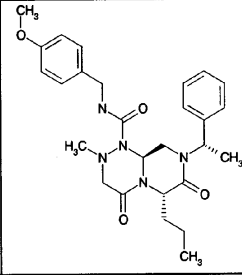
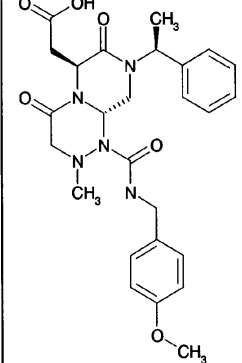
30

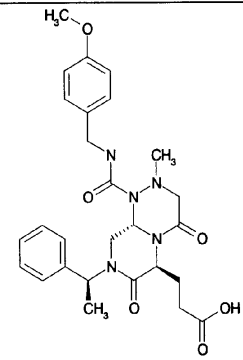
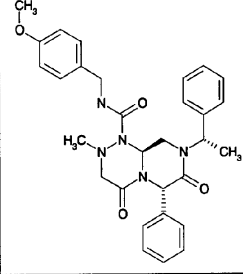
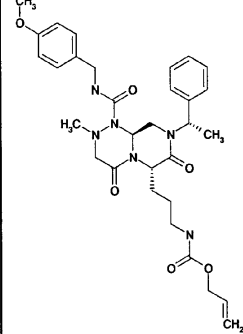
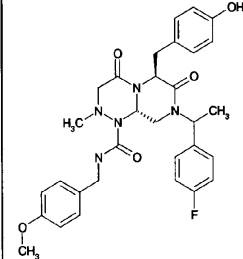
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2767		524	525
2768		528	529
2769		593	594
2770		586	587
2771		536	537

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2772		522	523
2773		570	571
2774		536	537
2775		536	537
2776		554	555
2777		522	523

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2778		538	539
2779		552	553
2780		556	557
2781		621	622
2782		558	559

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2783		508	509
2784		494	495
2785		542	543
2786		508	509

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2787		508	509
2788		526	527
2789		494	495
2790		510	511

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2791		524	525
2792		528	529
2793		593	594
2794		576	577

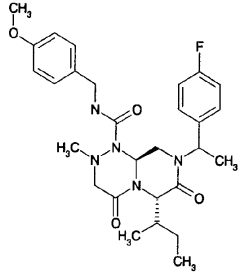
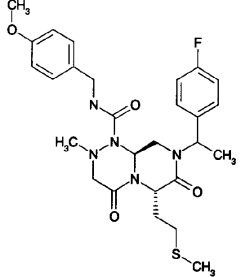
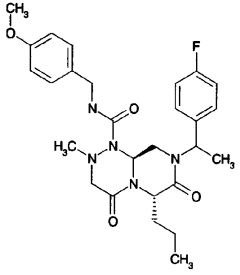
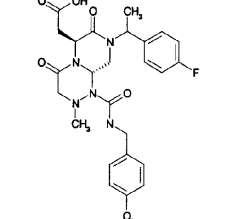
【 0 3 6 0 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2795		526	527
2796		512	513
2797		560	561
2798		526	527

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2799		526	527
2800		544	545
2801		512	513
2802		528	529

10

20

30

【 0 3 6 1 】

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2803		542	543
2804		546	547
2805		611	612
2806		576	577

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2807		526	527
2808		512	513
2809		560	561
2810		526	527
2811		526	527
2812		544	545

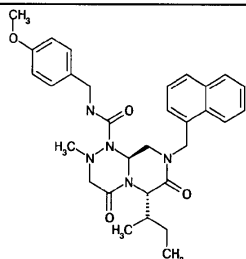
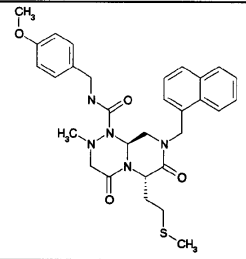
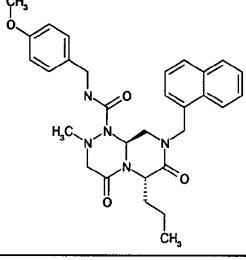
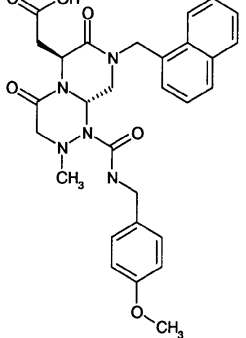
10

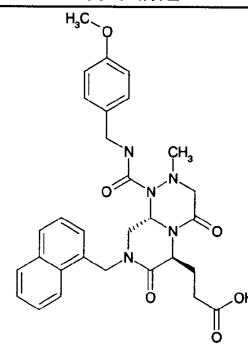
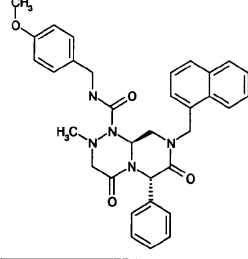
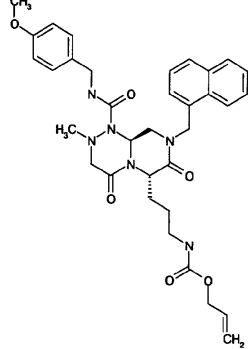
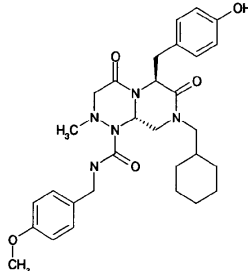
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2813		512	513
2814		528	529
2815		542	543
2816		546	547
2817		611	612

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2818		594	595
2819		544	545
2820		530	531
2821		578	579
2822		544	545

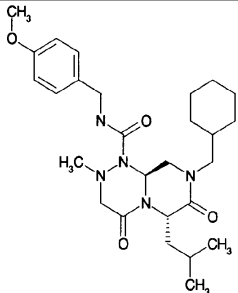
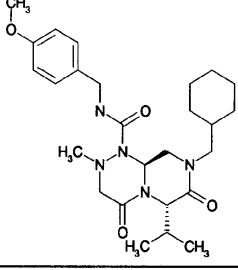
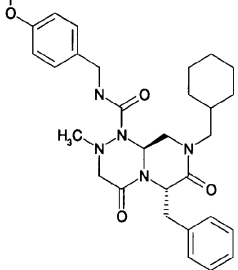
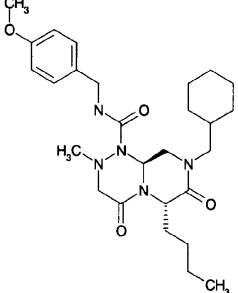
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2823		544	545
2824		562	563
2825		530	531
2826		546	547

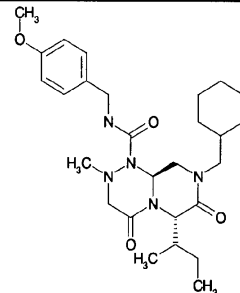
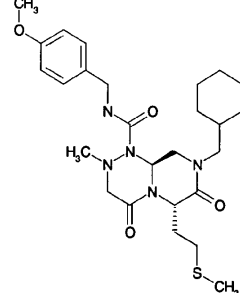
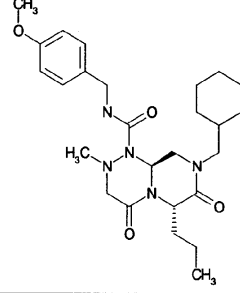
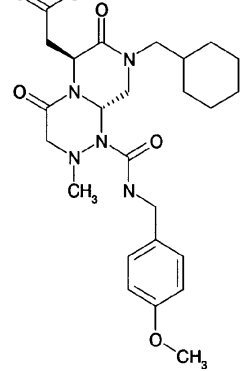
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2827		560	561
2828		564	565
2829		629	630
2830		550	551

10

20

30

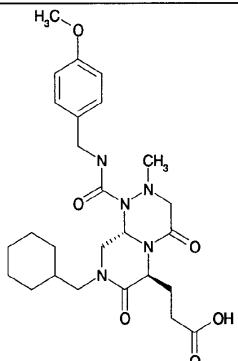
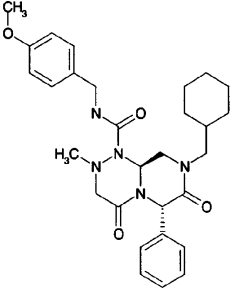
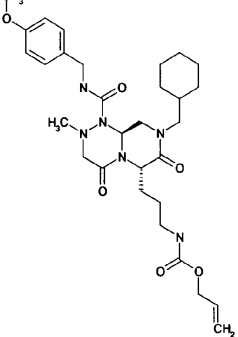
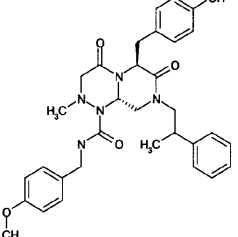
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2831		500	501
2832		486	487
2833		534	535
2834		500	501

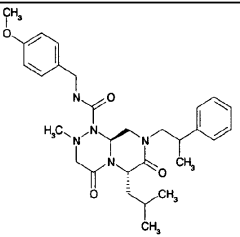
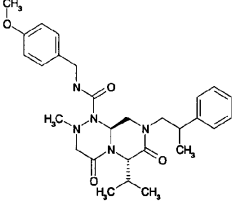
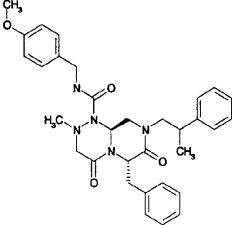
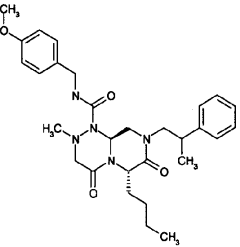
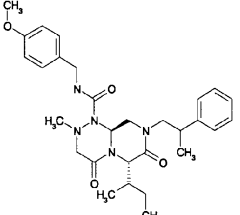
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2835		500	501
2836		518	519
2837		486	487
2838		502	503

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2839		516	517
2840		520	521
2841		585	586
2842		572	573

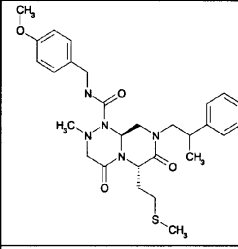
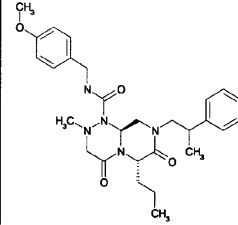
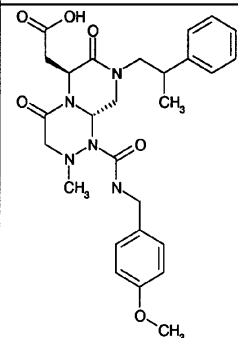
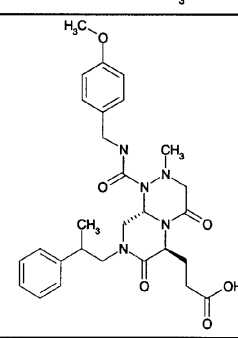
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2843		522	523
2844		508	509
2845		556	557
2846		522	523
2847		522	523

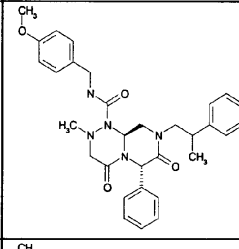
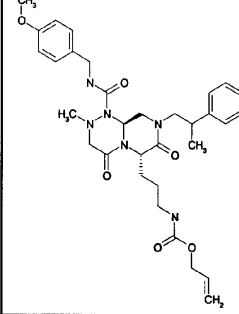
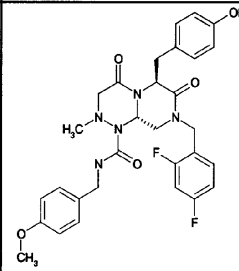
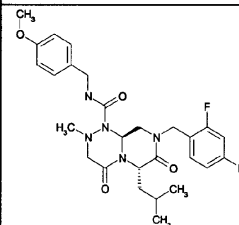
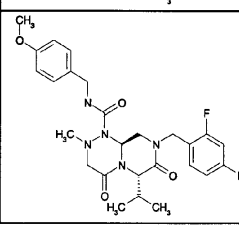
【 0 3 6 6 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2848		540	541
2849		508	509
2850		524	525
2851		538	539

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2852		542	543
2853		607	608
2854		580	581
2855		530	531
2856		516	517

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2857		564	565
2858		530	531
2859		530	531
2860		548	549
2861		516	517

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2862		532	533
2863		546	547
2864		550	551
2865		615	616

10

20

30

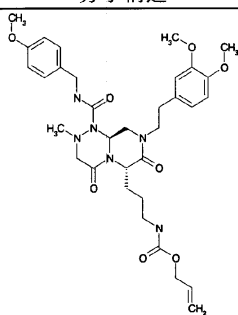
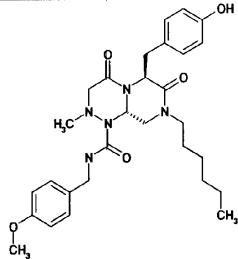
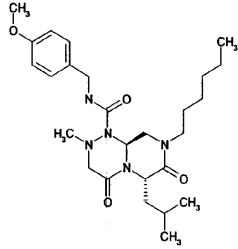
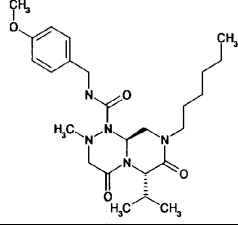
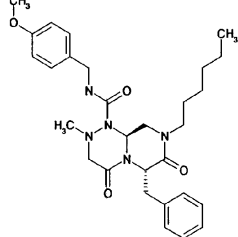
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2866		618	619
2867		568	569
2868		554	555
2869		602	603
2870		568	569
2871		568	569

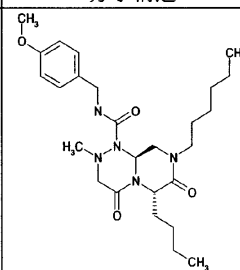
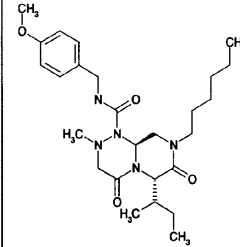
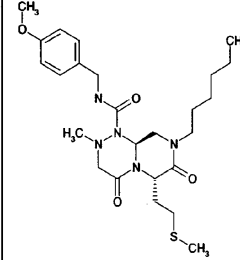
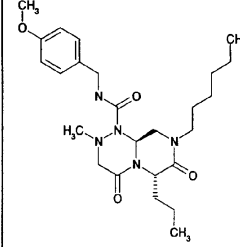
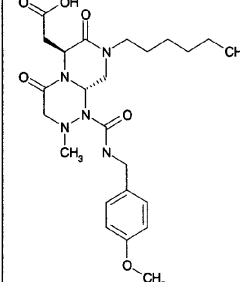
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2872		586	587
2873		554	555
2874		570	571
2875		584	585
2876		588	589

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2877		653	654
2878		538	539
2879		488	489
2880		474	475
2881		522	523

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2882		488	489
2883		488	489
2884		506	507
2885		474	475
2886		490	491

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2887		504	505
2888		508	509
2889		573	574
2890		648	649
2891		598	599

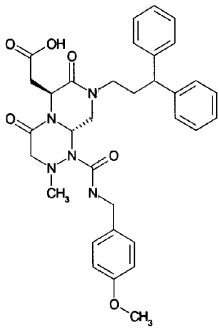
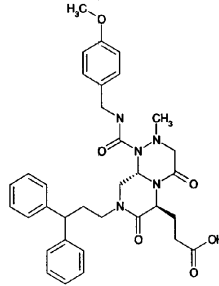
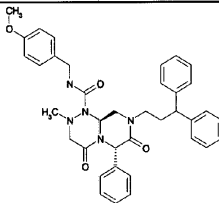
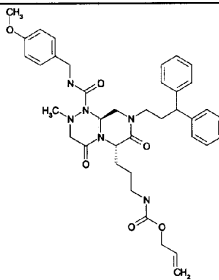
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2892		584	585
2893		632	633
2894		598	599
2895		598	599
2896		616	617
2897		584	585

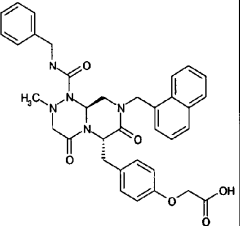
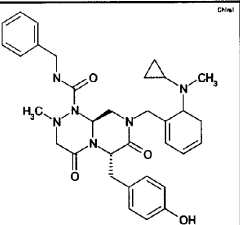
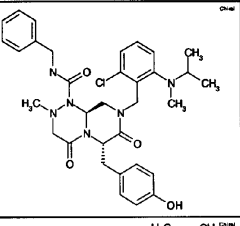
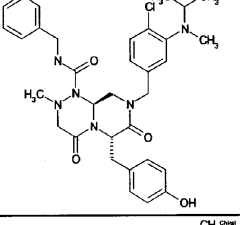
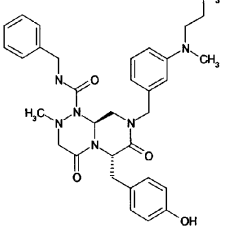
【 0 3 7 1 】

10

20

30

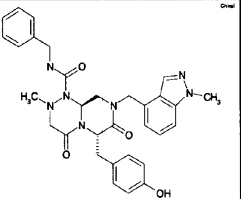
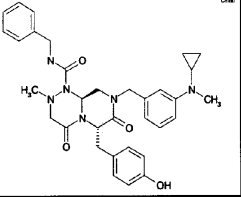
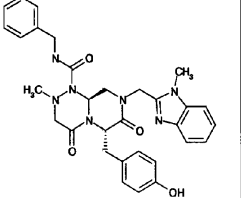
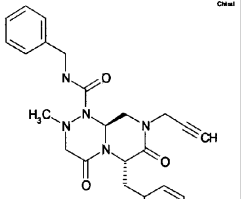
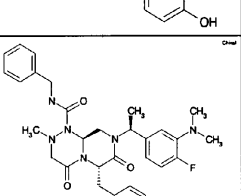
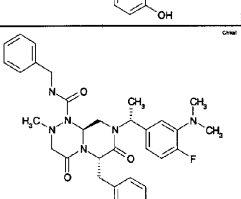
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2898		600	601
2899		614	615
2900		618	619
2901		683	684

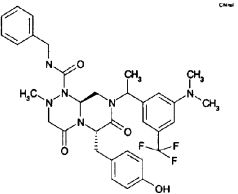
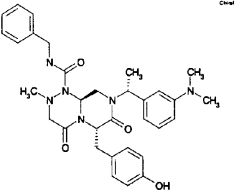
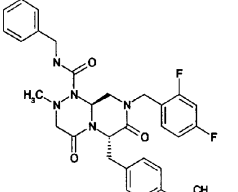
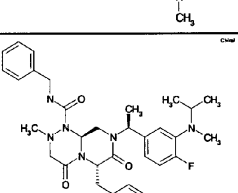
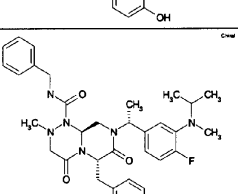
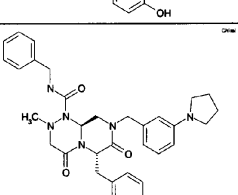
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2902		622	623
2903		585	586
2904		619	620
2905		619	620
2906		585	586

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2907		568	569
2908		583	584
2909		568	569
2910		462	463
2911		589	590
2912		589	590

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2913		639	640
2914		571	572
2915		577	578
2916		617	618
2917		617	618
2918		583	584

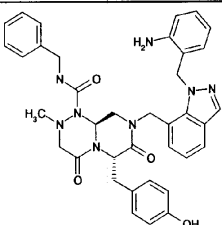
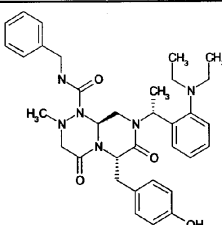
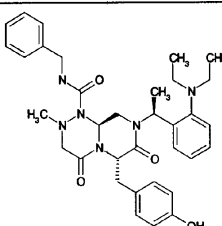
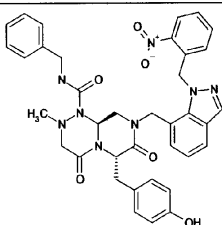
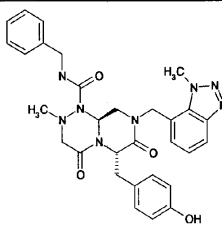
10

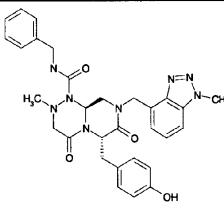
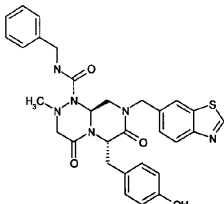
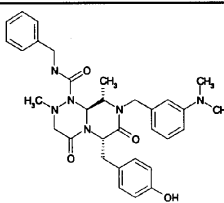
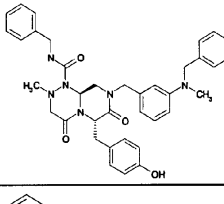
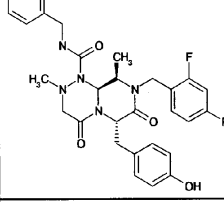
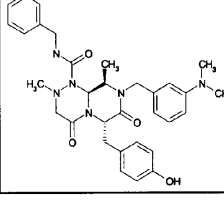
20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2919		617	618
2920		617	618
2921		617	618
2922		599	600
2923		599	600
2924		639	640

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2925		591	592
2926		591	592
2927		564	565
2928		554	555
2929		597	598

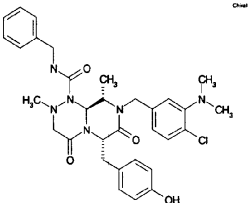
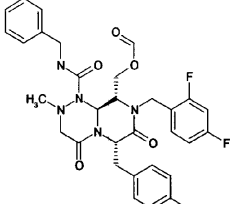
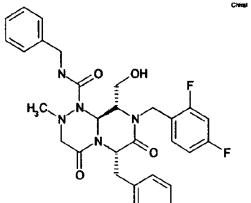
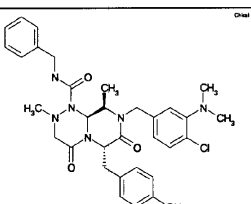
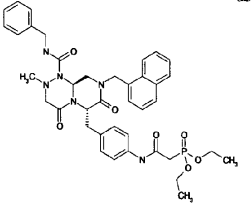
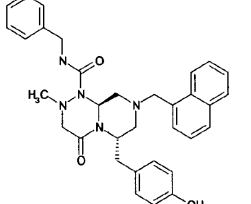
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2930		659	660
2931		599	600
2932		599	600
2933		689	690
2934		569	570

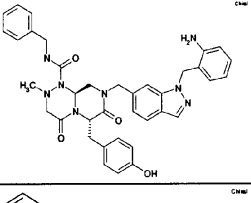
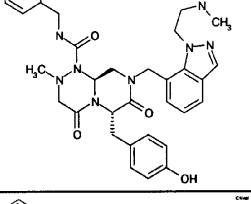
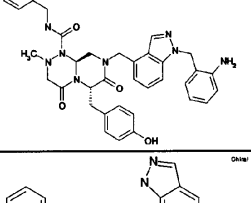
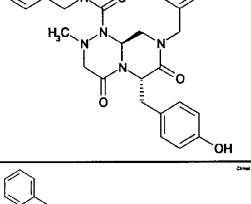
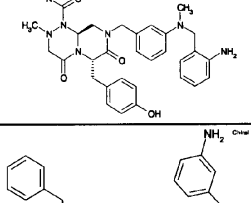
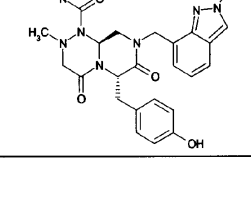
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2935		569	570
2936		571	572
2937		571	572
2938		633	634
2939		564	565
2940		571	572

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2941		605	606
2942		608	609
2943		580	581
2944		605	606
2945		741	742
2946		550	551

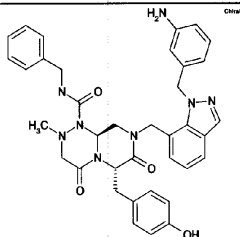
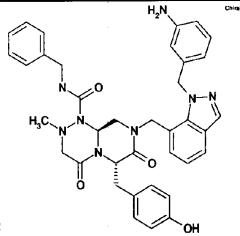
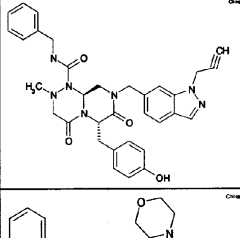
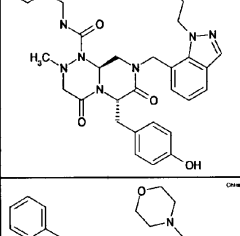
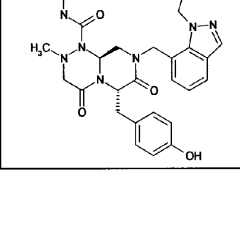
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2947		659	660
2948		625	626
2949		659	660
2950		554	555
2951		648	649
2952		659	660

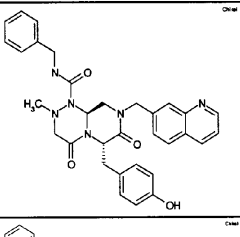
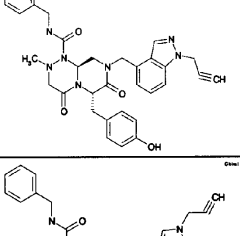
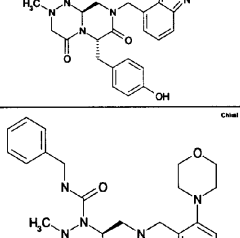
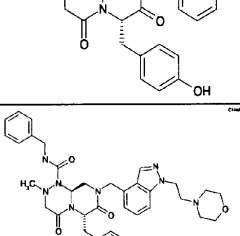
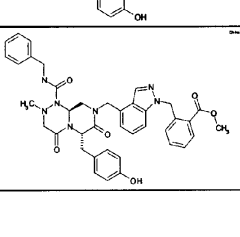
【 0 3 7 6 】

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2953		659	660
2954		659	660
2955		592	593
2956		667	668
2957		667	668

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2958		565	566
2959		592	593
2960		592	593
2961		599	600
2962		667	668
2963		702	703

10

20

30

【 0 3 7 7 】

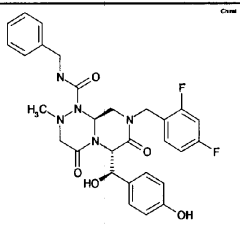
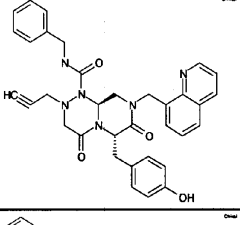
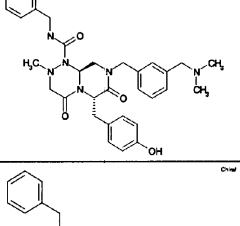
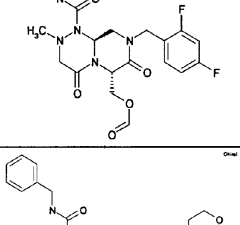
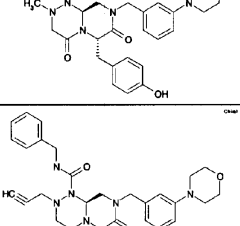
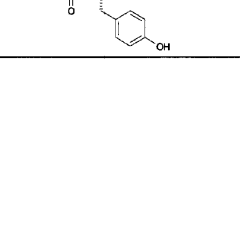
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2964		688	689
2965		667	668
2966		512	513
2967		536	537
2968		659	660
2969		592	593

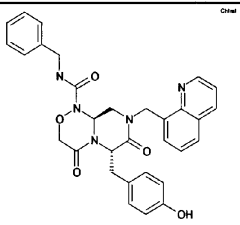
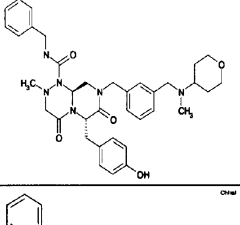
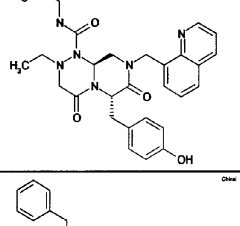
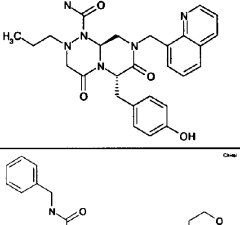
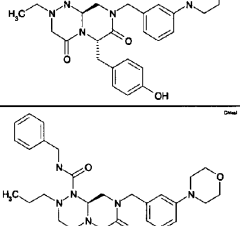
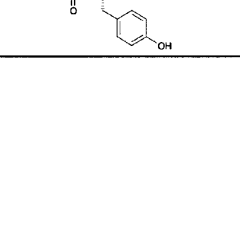
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2970		592	593
2971		725	726
2972		617	618
2973		615	616
2974		588	589
2975		691	692

10

20

30

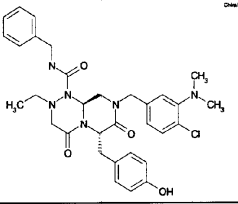
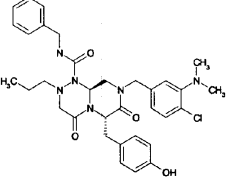
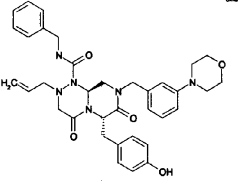
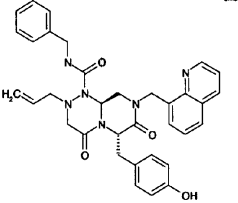
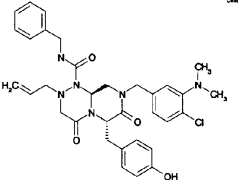
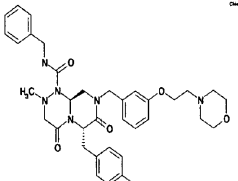
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2976		566	567
2977		589	590
2978		571	572
2979		501	502
2980		599	600
2981		623	624

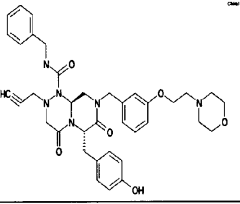
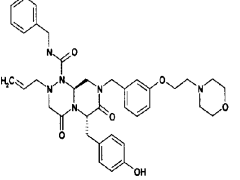
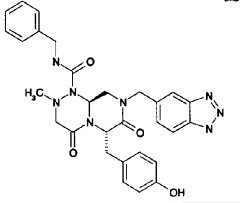
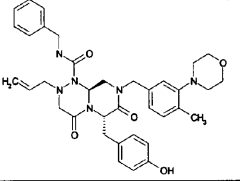
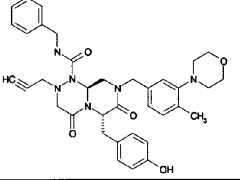
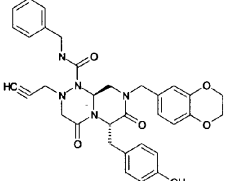
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2982		552	553
2983		641	642
2984		579	580
2985		593	594
2986		613	614
2987		627	628

10

20

30

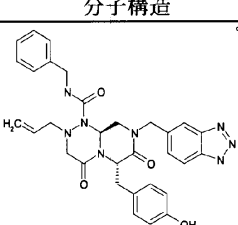
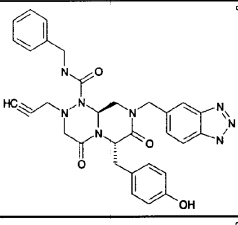
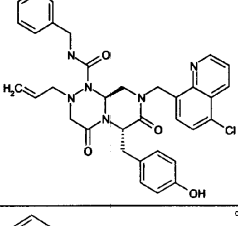
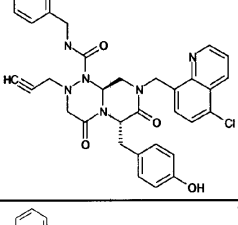
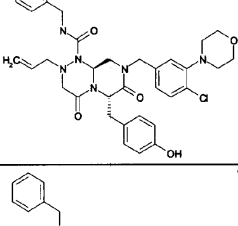
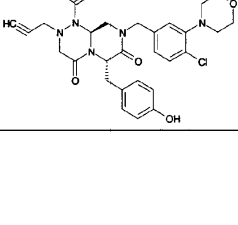
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2988		605	606
2989		619	620
2990		625	626
2991		591	592
2992		617	618
2993		643	644

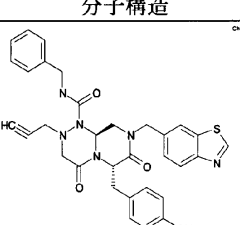
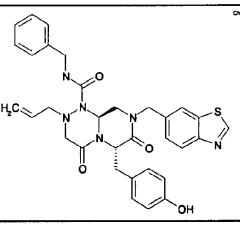
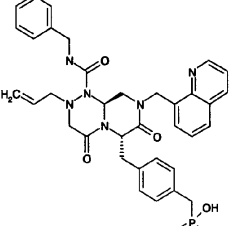
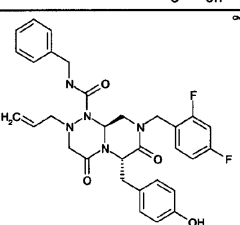
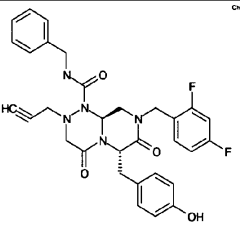
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
2994		667	668
2995		669	670
2996		555	556
2997		639	640
2998		637	638
2999		596	597

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3000		581	582
3001		579	580
3002		625	626
3003		623	624
3004		659	660
3005		657	658

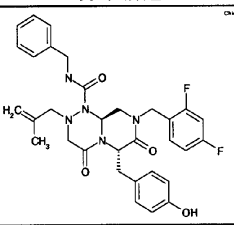
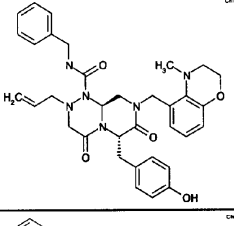
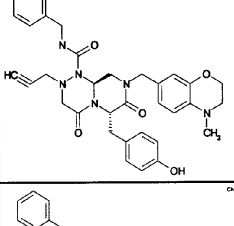
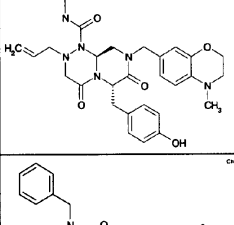
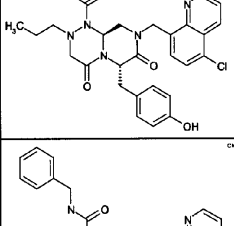
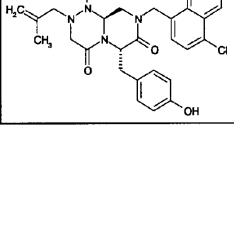
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3006		595	596
3007		597	598
3008		669	670
3009		576	577
3010		574	575

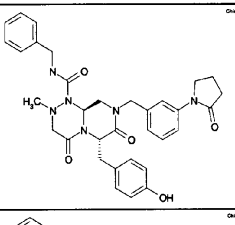
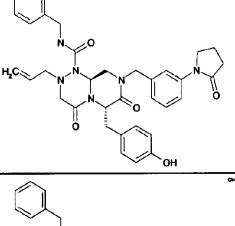
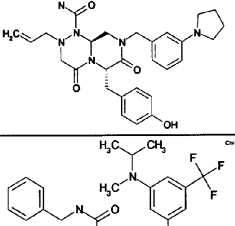
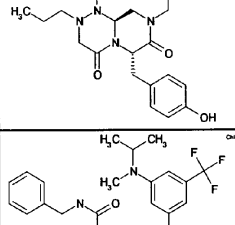
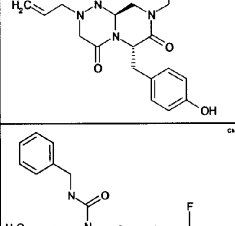
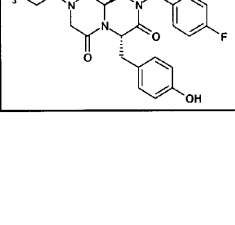
10

20

30

【 0 3 8 1 】

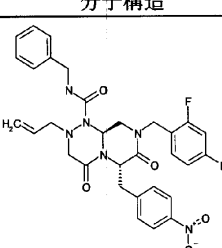
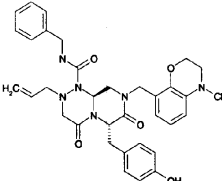
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3011		590	591
3012		611	612
3013		609	610
3014		611	612
3015		627	628
3016		639	640

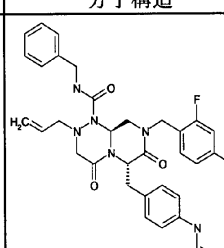
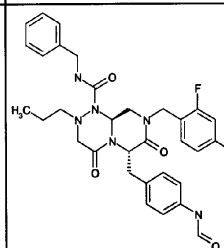
No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3017		597	598
3018		623	624
3019		609	610
3020		681	682
3021		679	680
3022		578	579

10

20

30

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3023		605	606
3024		611	612

No	分子構造	分子量	M+H (MS)
3025		603	604
3026		605	606

10

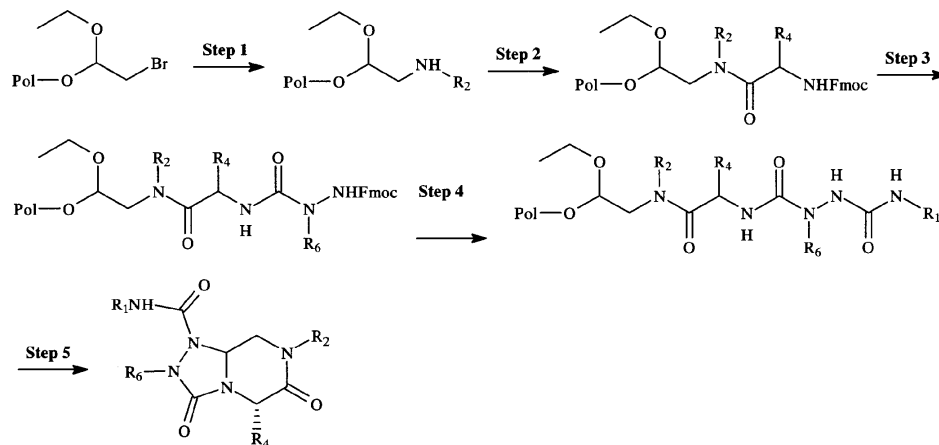
【0383】

加えて、本発明のライブラリのペプチドミメティックの合成は、以下のような〔4, 3, 0〕リバースターンミメティックライブラリの一般的スキームを使用して、達成され得る。

20

【0384】

【化22】



30

【0385】

本発明の二環式テンプレートライブラリのペプチドミメティックの合成は、公知技術により、FlexChem Reactor Block（これは、96ウェルプレートを有する）を使用して、達成した。上記図式では、「Pol」は、プロモアセタール樹脂（Advanced ChemTech）を示し、詳細な手順を、以下で説明する。

40

【0386】

（段階1）

プロモアセタール樹脂（1.6 mmol/g）およびR1アミンのDMSO溶液（2 M溶液）を、96ウェルRobbinsブロック（FlexChem）に入れた。前記反応混合物を、回転オープン〔Robbing Scientific〕を使用して、60℃で12時間振盪した。前記樹脂を、DMF、MeOHで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。

【0387】

50

(段階 2)

前記樹脂に、市販の Fmoc アミノ酸 (4 当量)、PyBop (4 当量)、HOAt (4 当量) および DIEA (12 当量) の DMF 溶液を加えた。アミノ酸反応混合物を、室温で 12 時間振盪した後、前記樹脂を、DMF、MeOH で洗浄し、次いで、DCM で洗浄した。

【0388】

(段階 3)

反応前に DMF で膨潤した樹脂に、DMF 中の 25% ピペリジンを加えた。前記反応混合物を室温で 30 分間振盪した後、前記脱保護工程を再度繰り返し、次いで、DMF、メタノールで洗浄し、次いで、DCM で洗浄した。前記樹脂に、ヒドラジンカルバモイルクロライド (4 当量)、HOBt (4 当量) および DIC (4 当量) の DMF 溶液を加えた。前記反応混合物を室温で 12 時間振盪した後、前記樹脂を、DMF、MeOH で洗浄し、次いで、DCM で洗浄した。

10

【0389】

(段階 4)

反応前に DMF で膨潤した樹脂に、DMF 中の 25% ピペリジンを加えた。前記反応混合物を室温で 30 分間振盪した後、前記脱保護工程を再度繰り返し、次いで前記樹脂を DMF、メタノールで洗浄し、次いで、DCM で洗浄した。反応前に DCM で膨潤した樹脂に、DCM 中の R₁ イソシアネート (5 当量) を加えた。前記反応混合物を室温で 12 時間振盪した後、前記樹脂を、DMF、MeOH で洗浄し、次いで、DCM で洗浄した。

20

【0390】

(段階 5)

前記樹脂を室温で 18 時間にわたってギ酸 (各ウェルに 1.2 mL) で処理した。前記樹脂を濾過で除去した後、濾液を、Speed Vac [SAVANT] を使用して、減圧下にて濃縮し、オイルとして生成物を得た。これらの生成物を 50% 水/アセトニトリルで希釈し、次いで、凍結後に凍結乾燥した。

【0391】

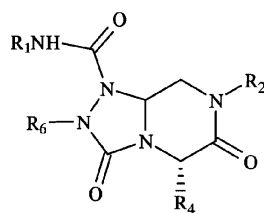
表 3 は、本発明に従って調製され得る [4, 3, 0] リバースターンミメティックライブラリを示し、その代表的な製造を実施例 5 で示す。

【0392】

30

【表 3】

[4, 3, 0] リバースターンミメティックライブラリ



No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
610	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	466	467
611	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	480	481
612	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	3, 5-Me ₂ -フェニル	494	495
613	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	496	497
614	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	534	535
615	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	472	473
616	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	480	481
617	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル		494	495
618	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	510	511
619	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	494	495
620	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	460	461
621	イソアミル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	474	475
622	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	486	487
623	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	500	501
624	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	3, 5-Me ₂ -フェニル	514	515
625	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	516	517
626	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	554	555
627	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	492	493
628	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	500	501
629	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル		514	515
630	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	530	531
631	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	514	515
632	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	480	481
633	ベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	494	495
634	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	536	537
635	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	550	551

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₅	R ₁	分子量	M+H
636	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	564	565
637	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	566	567
638	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	604	605
639	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	542	543
640	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	550	551
641	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル		564	565
642	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	580	581
643	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	564	565
644	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	530	531
645	ナフト-1-イルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	544	545
646	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	492	493
647	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	506	507
648	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	520	521
649	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	522	523
650	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	560	561
651	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	468	469
652	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	506	507
653	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル		520	521
654	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	536	537
655	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	520	521
656	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	486	487
657	シクロヘキシルメチル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	500	501

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
658	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	500	501
659	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	514	515
660	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	528	529
661	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	530	531
662	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	568	569
663	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	506	507
664	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	514	515
665	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル		528	529
666	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	544	545
667	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	528	529
668	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	494	495
669	4-メチルベンジル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	508	509
670	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	468	469
671	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	482	483
672	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	496	497
673	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	498	499
674	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	536	537
675	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	474	475
676	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	482	483
677	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル		496	497
678	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	512	513
679	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	496	497
680	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	462	463
681	メトキシプロピル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	476	477
682	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	500	501
683	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	514	515
684	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	528	529
685	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	530	531
686	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	568	569
687	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	506	507
688	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	514	515
689	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル		528	529
690	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	544	545
691	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	528	529
692	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	494	495
693	フェネチル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	508	509
694	2,2-ビスフェニルエ	4-HO-フェニル	メチル	フェニル	576	577

10

20

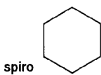
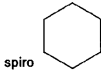
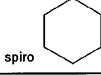
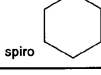
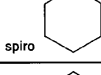
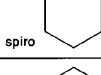
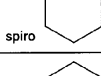
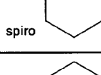
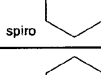
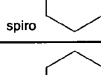
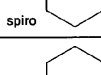
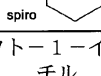
30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
	チル					
695	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	4-Me-フェニル	590	591
696	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	604	605
697	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-フェニル	606	607
698	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	644	645
699	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	シクロヘキシル	582	583
700	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	ベンジル	586	587
701	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル		604	605
702	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	4-MeO-ベンジル	620	621
703	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	フェネチル	604	605
704	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	ペンチル	570	571
705	2,2-ビスフェニルエチル	4-HO-フェニル	メチル	ヘキシル	584	585
706	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	フェニル	520	521
707	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	4-Me-フェニル	534	535
708	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	548	549
709	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	4-MeO-フェニル	550	551
710	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	588	589
711	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	シクロヘキシル	526	527
712	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	ベンジル	534	535
713	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル		548	549
714	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	4-MeO-ベンジル	564	565
715	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	フェネチル	548	549
716	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	ペンチル	514	515

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
717	ナフト-1-イルメチル	ベンジル	メチル	ヘキシル	528	529
718	ナフト-1-イルメチル		メチル	フェニル	498	499
719	ナフト-1-イルメチル		メチル	4-Me-フェニル	512	513
720	ナフト-1-イルメチル		メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	526	527
721	ナフト-1-イルメチル		メチル	4-MeO-フェニル	528	529
722	ナフト-1-イルメチル		メチル	4-CF ₃ -フェニル	566	567
723	ナフト-1-イルメチル		メチル	シクロヘキシル	504	505
724	ナフト-1-イルメチル		メチル	ベンジル	512	513
725	ナフト-1-イルメチル		メチル		526	527
726	ナフト-1-イルメチル		メチル	4-MeO-ベンジル	542	543
727	ナフト-1-イルメチル		メチル	フェネチル	526	527
728	ナフト-1-イルメチル		メチル	ペンチル	492	493
729	ナフト-1-イルメチル		メチル	ヘキシル	506	507
730	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	フェニル	570	571
731	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	4-Me-フェニル	584	585
732	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	598	599
733	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	4-MeO-フェニル	600	601
734	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	638	639

10

20

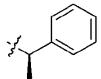
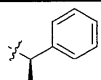
30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
735	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	シクロヘキシル	576	577
736	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	ベンジル	584	585
737	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル		598	599
738	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	4-MeO-ベンジル	614	615
739	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	フェネチル	598	599
740	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	ペンチル	564	565
741	ナフト-1-イルメチル	ナフト-1-イルメチル	メチル	ヘキシル	578	579
742	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	フェニル	526	527
743	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	4-Me-フェニル	540	541
744	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	3, 5-Me ₂ -フェニル	554	555
745	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	4-MeO-フェニル	556	557
746	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	594	595
747	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	シクロヘキシル	532	533
748	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	ベンジル	540	541
749	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル		554	555
750	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	4-MeO-ベンジル	570	571
751	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	フェネチル	554	555
752	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	ペンチル	520	521
753	ナフト-1-イルメチル	シクロヘキシルメチル	メチル	ヘキシル	534	535
754	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	フェニル	554	555
755	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	4-Me-フェニル	568	569
756	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	3, 5-Me ₂ -フェニル	582	583

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
757	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	4-MeO-フェニル	584	585
758	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	622	623
759	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	シクロヘキシル	560	561
760	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	ベンジル	568	569
761	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル		582	583
762	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	4-MeO-ベンジル	598	599
763	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	フェネチル	582	583
764	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	ペンチル	548	549
765	ナフト-1-イルメチル	4-クロロベンジル	メチル	ヘキシル	562	563
766	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	フェニル	444	445
767	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	4-Me-フェニル	458	459
768	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	472	473
769	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	4-MeO-フェニル	474	475
770	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	512	513
771	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	シクロヘキシル	450	451
772	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	ベンジル	458	459
773	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル		472	473
774	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	4-MeO-ベンジル	488	489
775	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	フェネチル	472	473
776	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	ペンチル	438	439
777	ナフト-1-イルメチル	メチル	メチル	ヘキシル	452	453
778	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	フェニル	486	487

10

20

30

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
779	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	4-Me-フェニル	500	501
780	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	514	515
781	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	4-MeO-フェニル	516	517
782	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	554	555
783	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	シクロヘキシル	492	493
784	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	ベンジル	500	501
785	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル		514	515
786	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	4-MeO-ベンジル	530	531
787	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	フェネチル	514	515
788	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	ペンチル	480	481
789	ナフト-1-イルメチル	イソブチル	メチル	ヘキシル	494	495
790	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	フェニル	504	505
791	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	4-Me-フェニル	518	519
792	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	3,5-Me ₂ -フェニル	532	533
793	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	4-MeO-フェニル	534	535
794	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	4-CF ₃ -フェニル	572	573
795	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	シクロヘキシル	510	511
796	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	ベンジル	518	519
797	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル		532	533
798	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	4-MeO-ベンジル	548	549
799	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	フェネチル	532	533
800	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	ペンチル	498	499

No	R ₂	R ₄	R ₆	R ₁	分子量	M+H
801	ナフト-1-イルメチル	メチルチオエチル	メチル	ヘキシル	512	513

【0393】

本発明のさらに他の観点では、生体活性についてライブラリをスクリーニングし、生体活性ライブラリメンバーを単離する方法を提供している。

【0394】

さらに他の観点では、本発明は結合アッセイを行う方法を提供するものである。この方法は、第一活性化補助因子、相互作用蛋白質、および試験化合物を含めた組成物を準備することを含む。前記第一活性化補助因子のアミノ酸構造は、LXXLL、LXXLI、ま

10

20

30

40

50

たはF X X F F（ここで、Xは、任意のアミノ酸である）の結合モチーフを含有する。この方法はまた、化合物の存在による前記第一活性化補助因子と前記相互作用蛋白質との間の結合の変性を検出することと、その後、試験化合物の結合への影響を見つけ出すことをさらに含む。

【0395】

アッセイは、試験化合物が二つの蛋白質間の結合に及ぼす影響を測定できる方法であれば、いずれの方法で行われてもよい。このようなアッセイが当業界に多く知られており、本発明の方法に用いられ得るが、いわゆる、2 ハイブリッドシステムおよびスプリットハイブリッドシステムが挙げられる。

【0396】

2 ハイブリッドシステムとこのシステムを用いてアッセイを行う多くの方法は、例えば米国特許第6、410、245号に開示されている。スプリットハイブリッドシステムは、例えば、Hsiu-Ming Shiu ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:13896~13901, November 1996; ohn D. Crispino. ら、Molecular Cell, 3:1~20, February 1999に開示されている。スプリットハイブリッドシステムにおいて、融合蛋白質が用いられるが、この際、蛋白質Xは、lexA DNA結合部位(pLexA)に融合され、蛋白質Yは、転写活性化剤であるVP16(pSHM. 1-LacZ)に融合される。lexA-XおよびVP16-Y間の相互作用は、テトラサイクリンリプレッサー蛋白質(TetR)の発現を導く。TetRは、HIS3レポーター遺伝子の転写を妨げ、細胞がヒスチジンの欠けている培地で成長できないようにする。蛋白質間相互作用の崩壊は、テトラサイクリンリプレッサーの発現を閉鎖することにより、細胞がそのような培地で成長する能力を回復させるであろう。従って、本発明の化合物は、成長中の細胞に添加されてもよく、若し、その添加が細胞が培地で成長する能力を回復させれば、その化合物は、蛋白質間相互作用の有効な分断剤と認められる。

【0397】

スプリットハイブリッド系を形成するのに必要な酵母菌としては、Stanley M. Hollenberg. ら、Molecular and Cellular Biology 15(7):3813~3822, July 1995に開示された2 ハイブリッド体であるLexA/VP16構成物が用いられ得る。スプリットハイブリッドシステムの有用な変更は、Takemaru, K. I. and Moon, R. T. J. of Cell Biol. 149:249~254によって活用された。

【0398】

他のアッセイ形式もまた適している。AP-1に対するレポーター遺伝子アッセイ、例えばELISAが挙げられるが、例えば、IL-2転写阻害剤を探すために、CD3およびCD28で刺激後、T細胞株によるIL-2の産生を遮断する。直接結合アッセイ(活性化補助因子とこれらのパートナーとの間)は、表面プラスモン共鳴分光器(Biacore, Sweden, manufactures suitable instruments)またはELISAによって行うことができる。

【0399】

転写制御因子としては、VP16、VP64、p300、CBP、PCAF、SRC1、PvALF、AtHD2AおよびERF-2が例示されるが、これに制限されるものではない(例えば、Robyr ら、(2000) Mol. Endocrinol. 14:329~347; Collingwood ら、(1999) J. Mol. Endocrinol. 23:255~275; Leo ら、(2000) Gene 245:1~11; Manteuffel-Cymborowska (1999) Acta Biochim. Pol. 46:77~89; McKenna ら、(1999) J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 69:3~12; Malik ら、(2000) Trends Biochem. Sci. 25:277~283; and Lemon ら、(1999) Curr. Opin. Genet. Dev. 9:499~504を参照)。

他の転写制御因子としては、O s G A I、H A L F-1、C 1、A P 1、A R F-5、-6、-7、および-8、C P R F 1、C P R F 4、M Y C-R P/G PならびにT R A B 1が例示されるが、これに制限されるものではない（例えば、O g a w a ら、（2000）Gene 245:21~29; O k a n a m i ら、（1996）Genes Cells 1:87~99; G o f f ら、（1991）Genes Dev. 5:298~309; C h o ら、（1999）Plant Mol. Biol. 40:419~429; U l m a s o n ら、（1999）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:5844~5849; S p r e n g e r-H a u s s e l s ら、（2000）Plant J. 22:1~8; G o n g ら、（1999）Plant Mol. Biol. 41:33~44; および H o b o ら、（1999）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 96:15, 348~15, 353）。

10

【0400】

好ましい実施形態において、前記転写活性化補助因子は、ヒト転写活性化補助因子である。他の好ましい実施形態において、前記転写活性化補助因子は、ヒストン・アセチルトランスフェラーゼ活性を有する活性化補助因子のp 300/CBPファミリーメンバーである。p 300は、例えば、E c k n e r ら、（1994）により開示され、CBPは、B a n n i s t e r および K o u z a r i d e s （1996）により開示されている。本発明の目的のために、p 300/CBPの引用は、ヒトのp 300の対立および合成変異体に言及し、他の哺乳動物の変異体およびその対立および合成変異体に言及するのみならず、前記ヒトおよび哺乳動物のp 300の形態のフラグメントに言及する。このアッセイ

20

【0401】

このアッセイの一つの観点において、前記相互作用蛋白質は、下記の中のいずれか一つである：R I P 140; S R C-1 (N C o A-1); T I F 2 (G R I P-1; S R C-2); p (C I P; R A C 3; A C T R; A I B-1; T R A M-1; S R C-3); C B P (p 300); T R A P s (D R I P s); P G C-1; C A R M-1; P R I P (A S C-2; A I B 3; R A P 250; N R C); G T-198; および S H A R P (C o A A; p 68; p 72)。このアッセイの他の観点において、前記相互作用蛋白質は、下記の中のいずれか一つである：T A L 1; p 73; M D m 2; T B P; H I F-1; E t s-1; R X R; p 65; A P-1; P i t-1; H N F-4; S t a t 2; H P V E 2; B R C A 1; p 45 (N F-E 2); c-J u n; c-m y b; T a x; S a p 1; Y Y 1; S R E B P; A T F-1; A T F-4; C u b i t u s; I n t e r r u p t u s; G l i 3; M R F; A F T-2; J M Y; d M a d; P y L T; H P V E 6; C I T T A; T a T; S F-1; E 2 F; j u n B; R N A へリカーゼ A; C/E B P β G A T A-1; N e u r o D; M i c r o p h t h a l i m i a; E 1 A; T F I I B; p 53; P/C A F; T w i s t; M y o D; p p 90 R S K; c-F o s; および S V 40 L a r g e T。このアッセイの他の観点において、前記相互作用蛋白質は、下記の中のいずれか一つである：E R A P 140; R I P 140; R I P 160; T r i p 1; S W I 1 (S N F); A R A 70; R A P 46; T I F 1; T I F 2; G R I P 1; および T R A P。このアッセイの他の観点において、前記相互作用蛋白質は、下記の中のいずれか一つである：V P 16; V P 64; p 300; C B P; P C A F; S R C 1 P v A L F; A t H D 2 A; E R F-2; O s G A I; H A L F-1; C 1; A P-1; A R F-5; A R F-6; A R F-7; A R F-8; C P R F 1; C P R F 4; M Y C-R P/G P; および T R A B 1。本発明のまた他の観点において、前記第一活性化補助因子は、CBPまたはp 300である。

30

40

【0402】

試験化合物は、以下の化合物の中から選択される。例えば、一般式 (I)、(I I)、(I I I)、(I V)、(V I)、および (V I a) を有する化合物。典型的には、試験化合物は、様々な濃度において検討されるが、これらの濃度は、部分的にはアッセイ条件

50

に応じて選択され、アッセイ条件の例を挙げると、第一活性化補助因子および相互作用蛋白質の濃度である。約0.1から10 μ M範囲の濃度が典型的である。ある観点において、このアッセイが、二つの蛋白質間の結合相互作用に影響を及ぼす二つの化合物の相対的な効用を評価するということであるが、この二つの化合物の少なくとも一つは本発明による化合物である。より有効な化合物が、化合物構造と化合物活性との間の関係を研究するのに参照化合物となり得る。

【0403】

本発明のライブラリを、種々の技術および方法により、生体活性についてスクリーニングした。一般に、このスクリーニングアッセイは、(1)ライブラリのみメティックを目的の生体標的(例えば受容体)と接触させて、そのライブラリのみメティックと標的との間の結合を起こすことにより、そして(2)適当なアッセイ(例えば、Lamら(Nature 354:82~84, 1991)またはGriminskiら(Biotechnology 12:1008~1011, 1994)により開示された熱量測定アッセイ)(これらの両方は、本明細書中で参考として援用される)により、その結合事象を検出することにより、実行され得る。好ましい実施形態では、これらのライブラリメンバーは、溶液中にあり、その標的は、固相に固定化される。あるいは、このライブラリは、固相に固定化され得、それを溶液中で標的と接触させることにより、調べられ得る。

10

【0404】

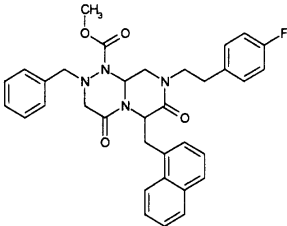
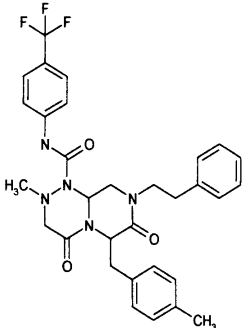
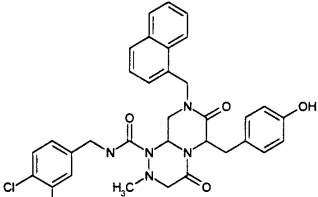
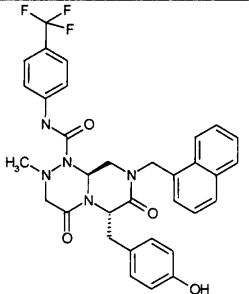
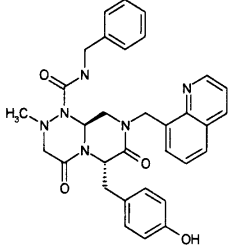
以下の表4は、本発明のライブラリから選択された生体活性試験用化合物およびそれらのIC₅₀値(これらは、実施例6で記述したように、レポーター遺伝子アッセイで測定される)を示す。

20

【0405】

【表 4】

選択したライブラリ化合物の IC_{50} (μM)

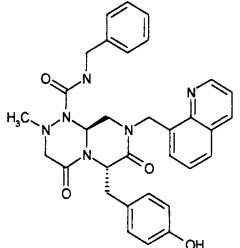
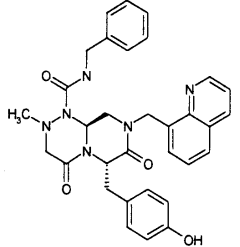
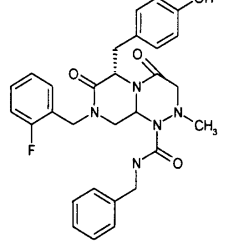
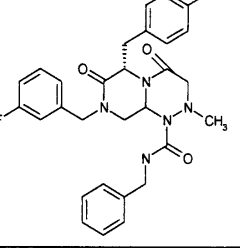
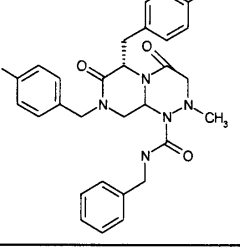
No	構造	M. W.	IC_{50} ($\cdot M$)
1		580.7	12.8
2		579.6	12.6
3		632.5	13.9
4		617.6	11.8
5		564.6	6.8

10

20

30

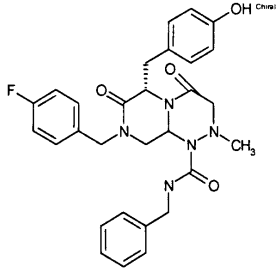
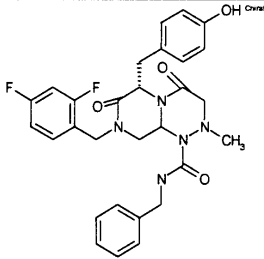
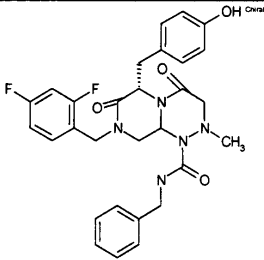
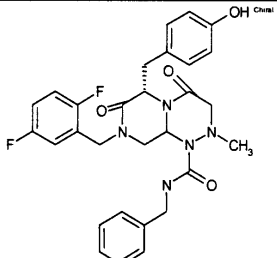
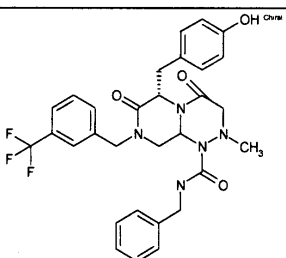
40

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
6		564.6	6.1
7		564.6	2.2
8		531.6	14.5
9		531.6	6.7
10		531.6	4.0

10

20

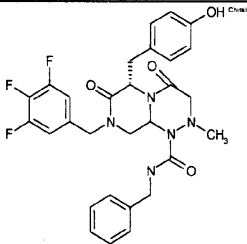
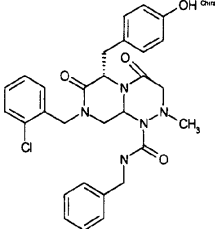
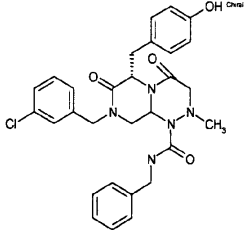
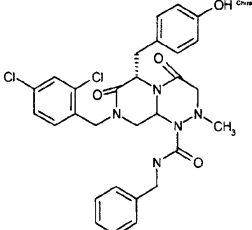
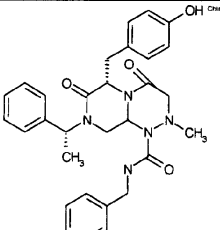
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
11		531.6	4.6
12		549.6	9.0
13		549.6	6.4
14		549.6	17.7
15		581.6	4.2

10

20

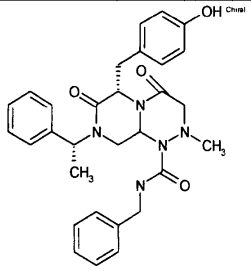
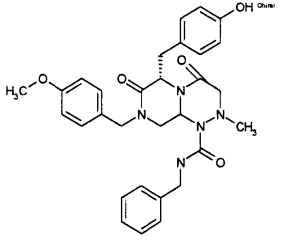
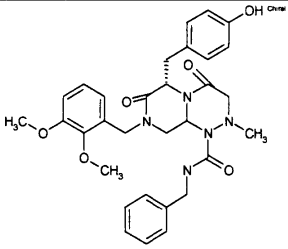
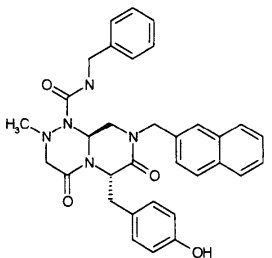
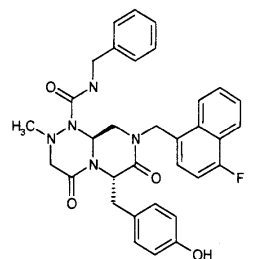
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
16		567.6	3.8
17		548.0	14.3
18		548.0	3.3
19		582.5	11.5
20		527.6	5.1

10

20

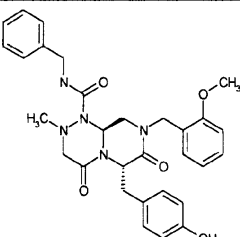
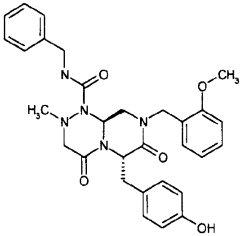
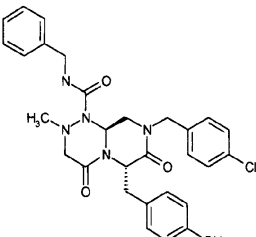
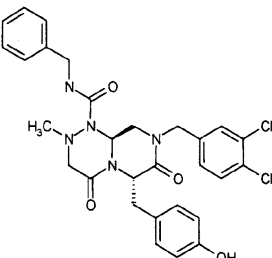
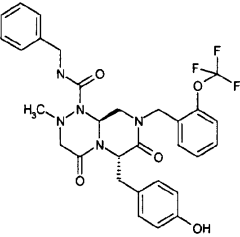
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
21		527.6	5.0
22		543.6	10.4
23		573.6	10.7
24		563.7	5.0
25		581.6	3.0

10

20

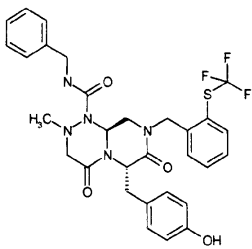
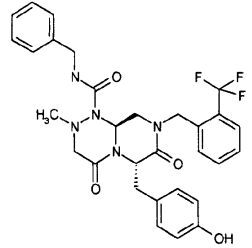
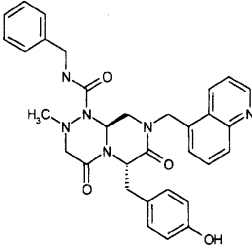
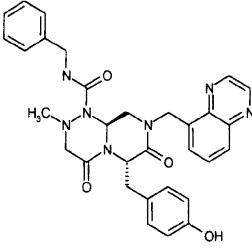
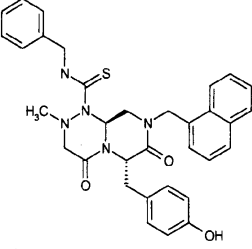
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
26		543.6	7.1
27		543.6	5.2
28		548.0	7.5
29		582.5	3.8
30		597.6	7.5

10

20

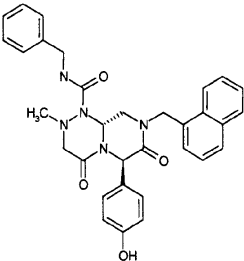
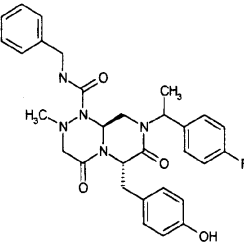
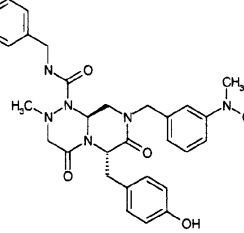
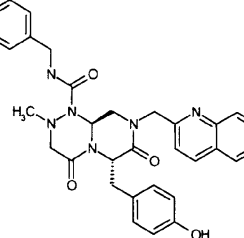
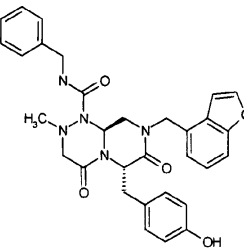
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
31		613.7	11.9
32		581.6	4.1
33		564.6	13.0
34		565.6	4.4
35		579.7	11.4

10

20

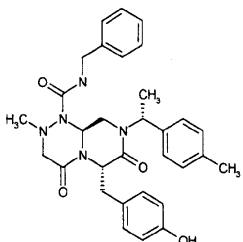
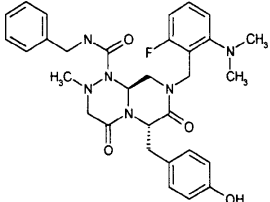
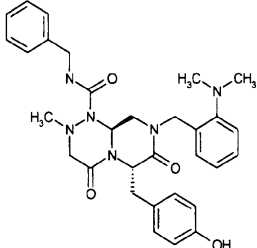
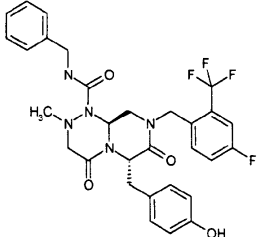
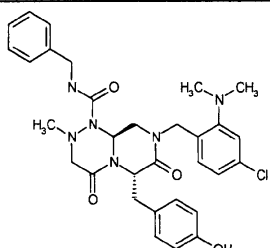
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
36		549.6	12.5
37		545.6	2.3
38		556.7	7.1
39		564.6	9.7
40		553.6	7.0

10

20

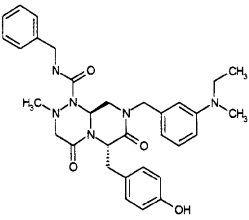
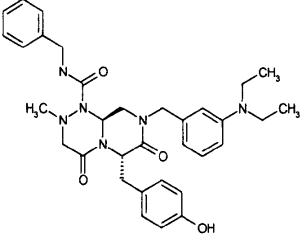
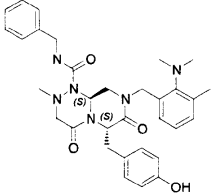
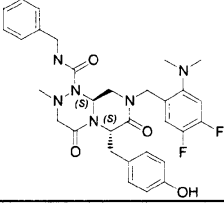
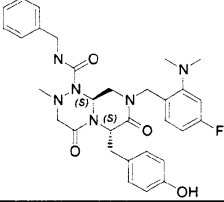
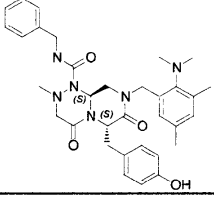
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
41		541.6	13.6
42		574.7	18.2
43		556.7	5.2
44		599.6	1.3
45		591.1	2.2

10

20

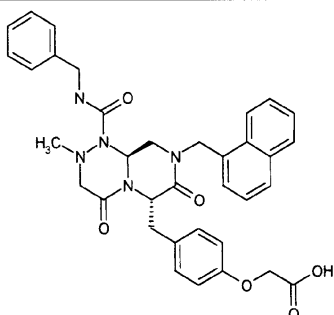
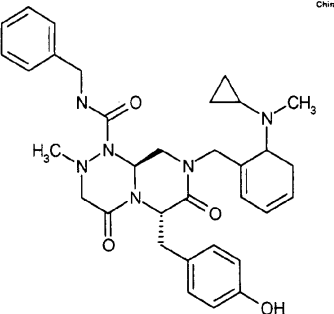
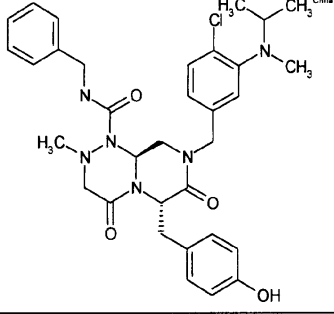
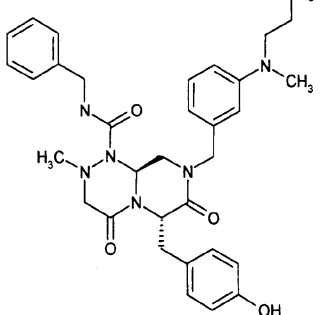
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
46		570.7	4.4
47		584.7	3.5
48		570.7	10.9
49		592.6	1.4
50		574.6	1.3
51		584.7	4.8

10

20

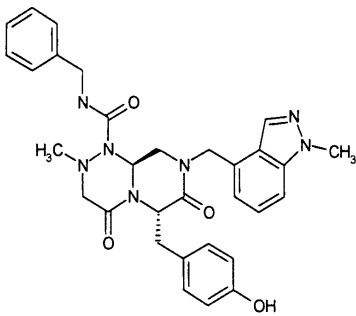
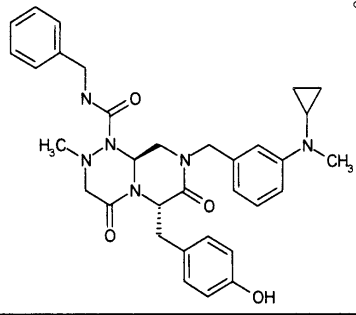
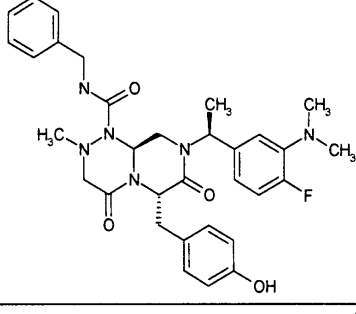
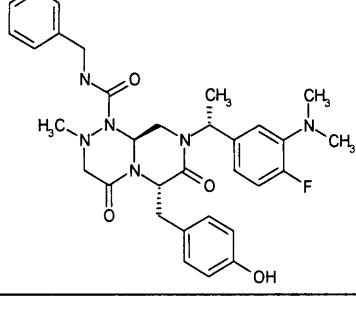
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
52		621.69	25
53		584.72	9.0 ± 1.5
54		619.16	23.6 ± 5.6
55		584.72	7.2 ± 1.4

10

20

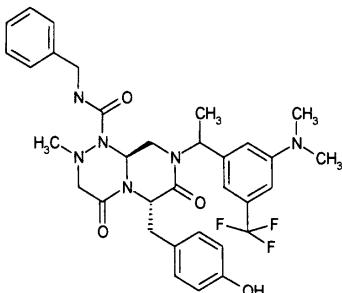
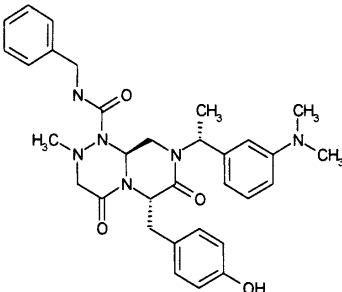
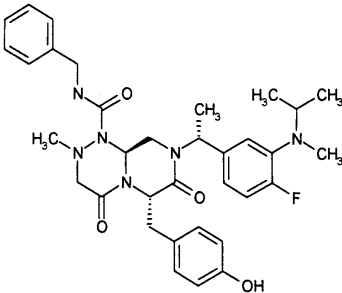
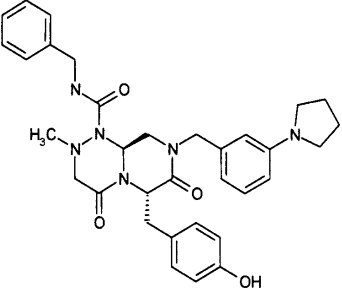
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
56		567.65	9.3 ± 1.6
57		582.70	9.4 ± 1.5
58		588.68	49.1 ± 8.1
59		588.68	5.3 ± 1.3

10

20

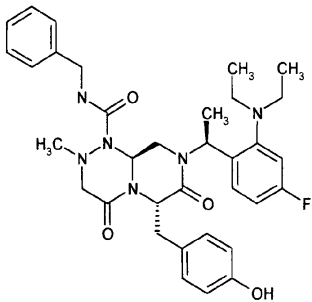
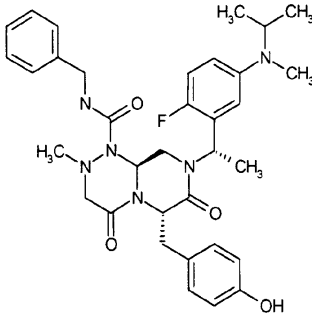
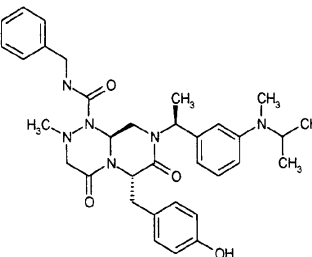
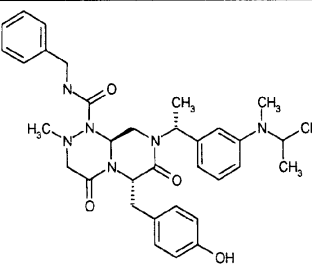
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
60		638.69	6.9 ± 1.7
61		570.69	25.8
62		616.73	9.7 ± 1.7
63		582.70	4.1 ± 0.5

10

20

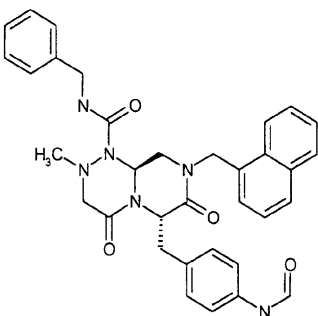
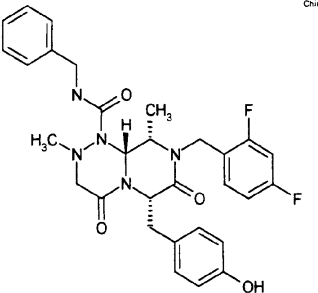
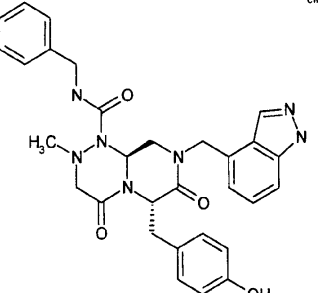
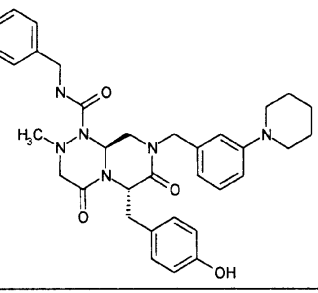
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
64		616.73	25.3 ± 6.6
65		616.73	19 ± 7.1
66		598.74	11.8
67		598.74	6.8

10

20

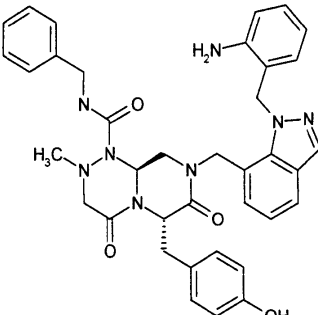
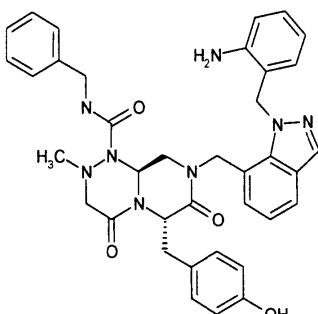
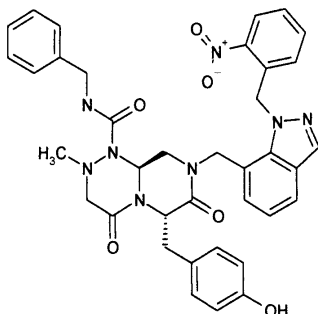
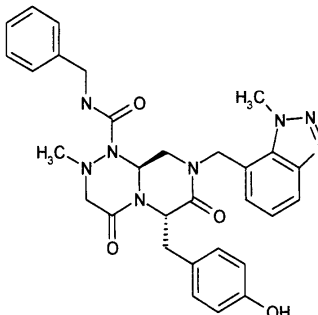
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
68		590.68	4.3 ± 0.8
69	Chiral 	563.60	1.4 ± 0.7
70	Chiral 	553.62	8.8 ± 1.9
71	Chiral 	596.73	6.5 ± 0.7

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
72		658.76	1.6 ± 0.1
73		658.76	3.6
74		688.74	2.1 ± 0.2
75		568.64	50.5 ± 18.4

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
80	Chiral	605.14	7.9 ± 2.0
81	Chiral	607.61	66.1 ± 6.8
82	Chiral	579.60	68.1 ± 8.9
83	Chiral	605.14	46.4 ± 3.7

10

20

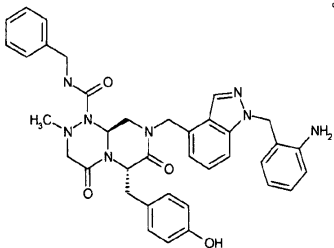
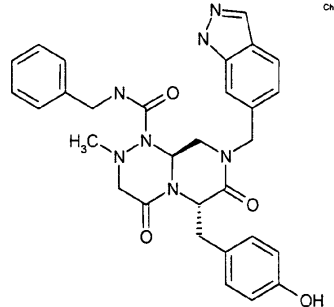
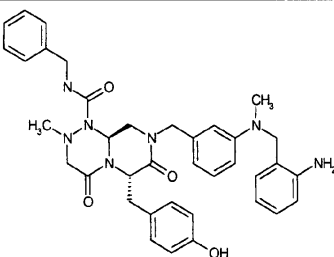
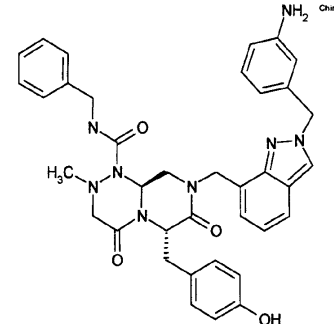
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
84	Chiral	740.79	46.7 ± 6.7
85	Chiral	549.67	15.6 ± 2.2
86	Chiral	658.76	9.9 ± 2.6
87	Chiral	624.74	8.1 ± 0.8

10

20

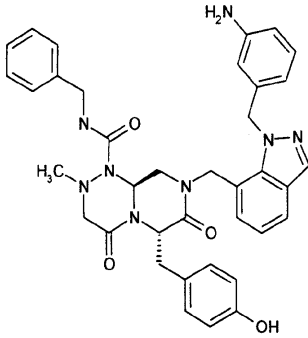
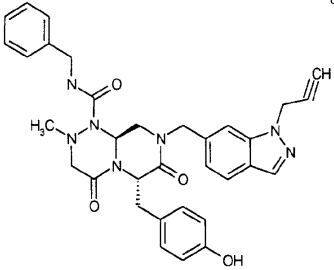
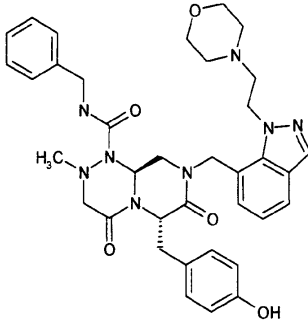
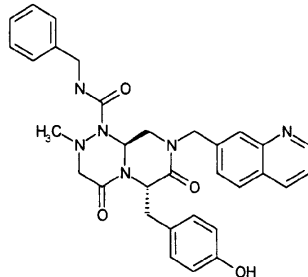
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
88		658.76	2.2 ± 0.2
89		553.62	13.9 ± 0.9
90		647.78	3.9
91		658.76	2.9 ± 0.2

10

20

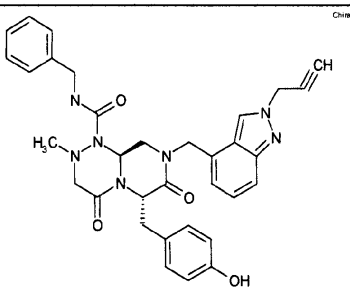
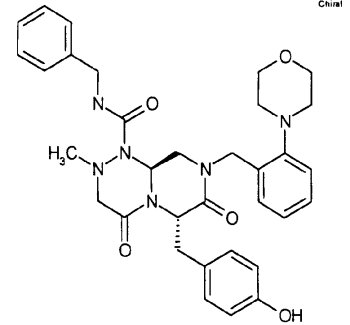
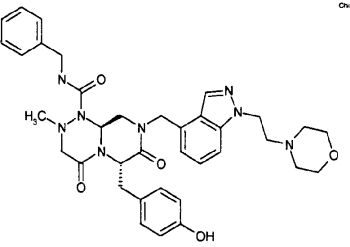
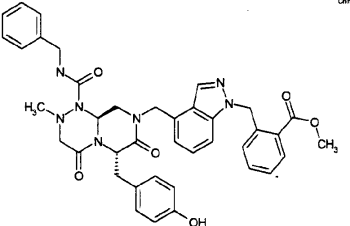
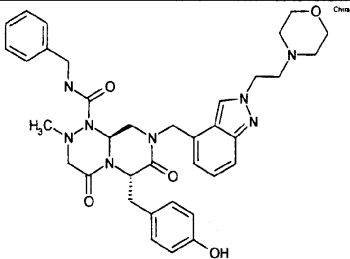
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
92	 Chiral	658.76	3.8 ± 1.2
93	 Chiral	591.67	6.8 ± 1.3
94	 Chiral	666.78	7.6 ± 0.6
95	 Chiral	564.64	13.3 ± 1.4

10

20

30

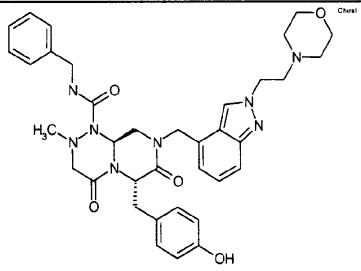
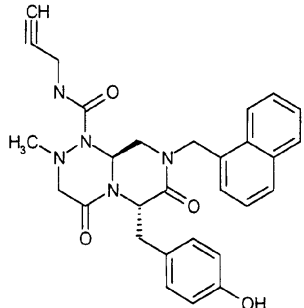
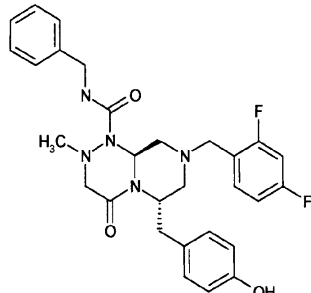
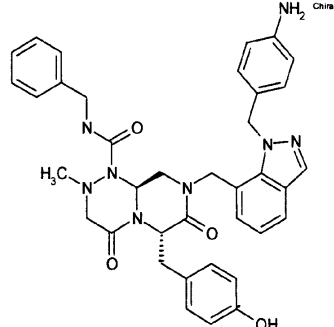
No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
96		591.67	8.1 ± 0.9
97		598.70	12.6 ± 1.2
98		666.78	14.4 ± 2.2
99		701.78	2.4 ± 0.3
100		666.78	2.7 ± 0.3

10

20

30

40

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
101		666.78	3.9
102		511.58	62.0 ± 17.0
103		535.59	14.5 ± 1.7
104		658.76	4.6 ± 0.4

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
105	Chiral	591.67	16.6 ± 2.7
106	Chiral	591.67	2.6 ± 0.2
107	Chiral	724.82	2.7 ± 0.3
108	Chiral	616.67	1.6 ± 0.1

10

20

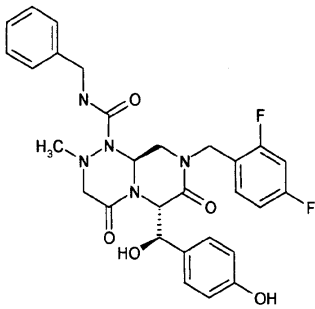
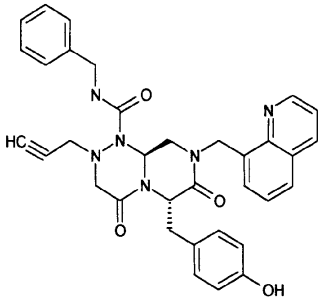
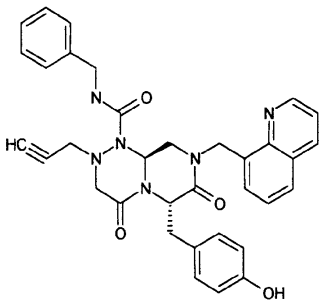
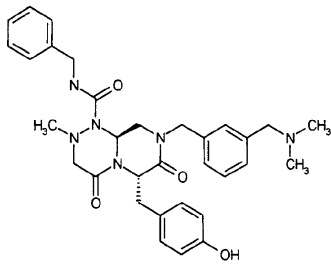
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
109	Chiral	616.67	2.1
110	Chiral	615.13	3.8 ± 0.6
111	Chiral	587.62	7.2 ± 0.8
112	Chiral	690.80	4.1 ± 0.8

10

20

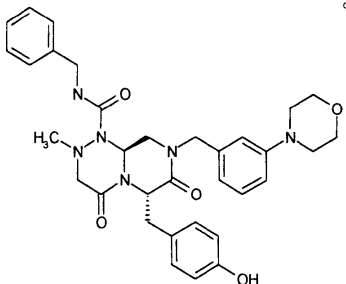
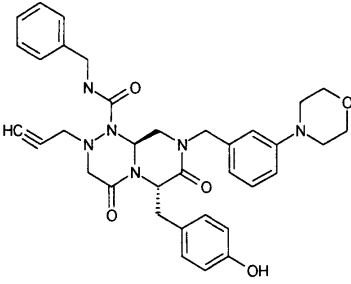
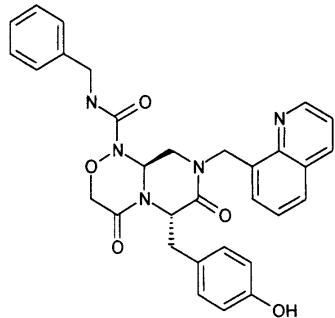
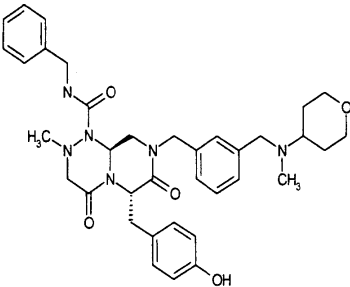
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
113	Chiral 	565.57	7.3 ± 1.1
114	Chiral 	588.67	0.4 ± 0.04
115	Chiral 	588.67	0.8
116	Chiral 	570.69	8.0 ± 0.7

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
117		598.70	6.9 ± 0.6
118		622.72	0.8 ± 0.1
119		551.60	8.8 ± 1.3
120		640.78	34.4 ± 4.9

10

20

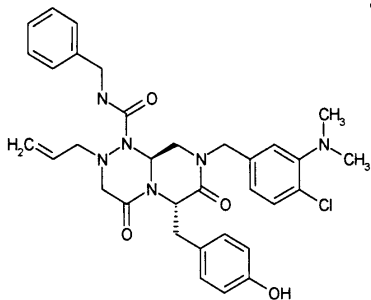
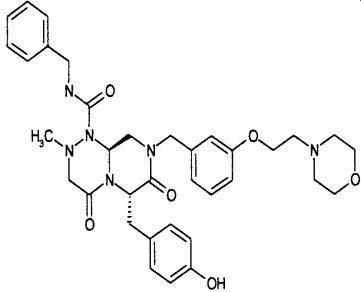
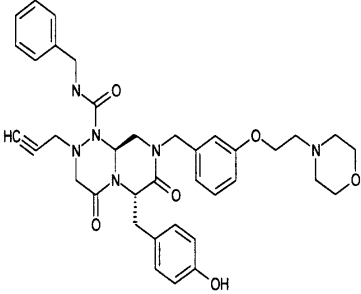
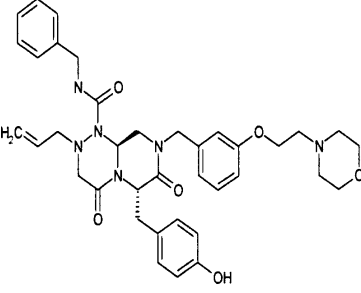
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
125	Chiral	605.14	9.8 ± 0.7
126	Chiral	619.16	10.3 ± 1.5
127	Chiral	624.74	1.8 ± 0.2
128	Chiral	590.68	0.4 ± 0.1

10

20

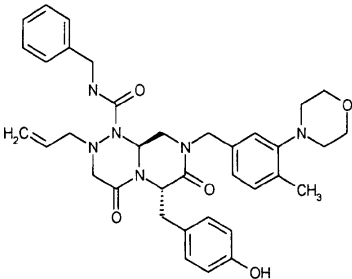
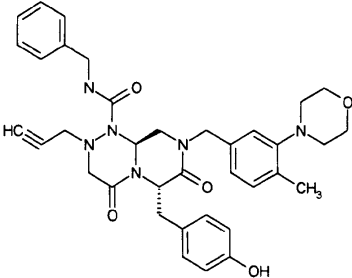
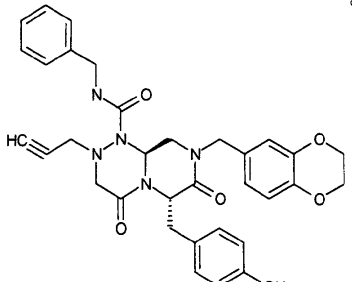
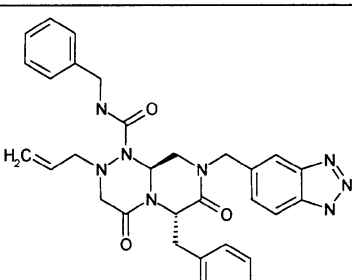
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
129		617.15	2.4 ± 0.5
130		642.75	6.1 ± 0.4
131		666.78	2.2 ± 0.3
132		668.79	2.3 ± 0.5

10

20

30

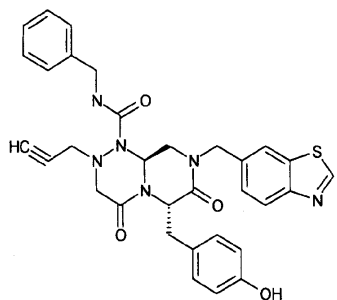
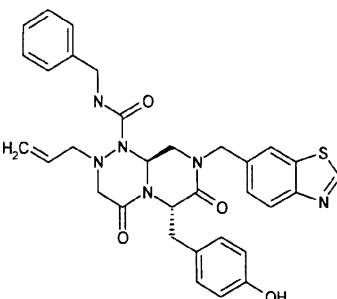
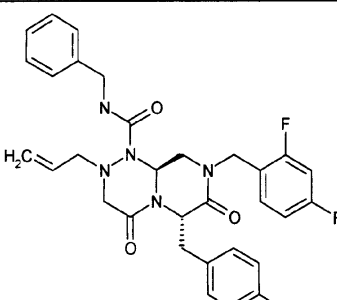
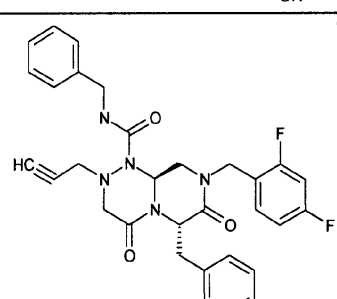
No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
133		638.77	3.5 ± 0.7
134		636.75	4.5 ± 0.9
135		595.65	2.4 ± 0.7
136		580.65	28.0 ± 2.9

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
137	Chiral	625.13	0.6 ± 0.1
138	Chiral	623.11	1.0 ± 0.2
139	Chiral	659.18	1.1 ± 0.1
140	Chiral	657.17	2.7 ± 0.3

10

20

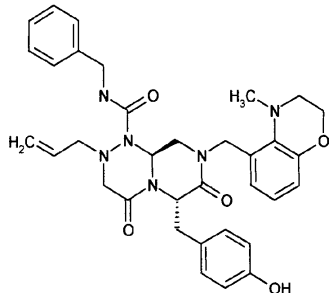
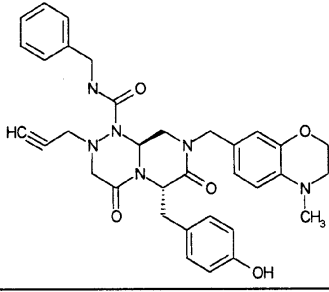
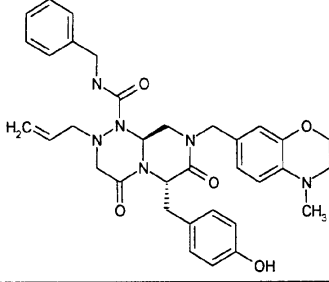
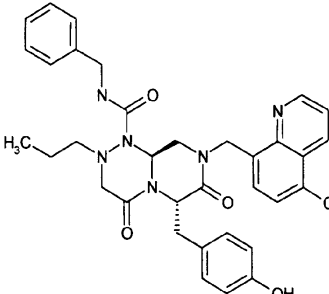
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・ M)
141	Chiral 	594.69	1.8 ± 0.3
142	Chiral 	596.71	1.6 ± 0.4
143	Chiral 	575.61	1.3 ± 0.2
144	Chiral 	573.60	2.1 ± 0.2

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
145	Chemical structure 145: A 1,3,5-triazine derivative with a benzyl carbamate group, a vinyl group, and a 4-hydroxyphenyl group. It is linked to a 2-methyl-2H-benzoxazine ring. The structure is labeled "Chiral". 	610.71	0.3 ± 0.04
146	Chemical structure 146: A 1,3,5-triazine derivative with a benzyl carbamate group, an ethynyl group, and a 4-hydroxyphenyl group. It is linked to a 2-methyl-2H-benzoxazine ring. The structure is labeled "Chiral". 	608.70	16.7 ± 1.4
147	Chemical structure 147: A 1,3,5-triazine derivative with a benzyl carbamate group, a vinyl group, and a 4-hydroxyphenyl group. It is linked to a 2-methyl-2H-benzoxazine ring. The structure is labeled "Chiral". 	610.71	9.4 ± 1.0
148	Chemical structure 148: A 1,3,5-triazine derivative with a benzyl carbamate group, an ethyl group, and a 4-hydroxyphenyl group. It is linked to a 2-chloro-1H-pyridine ring. The structure is labeled "Chiral". 	627.14	2.6 ± 0.3

10

20

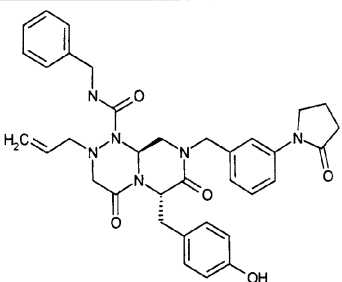
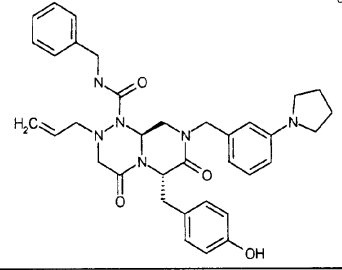
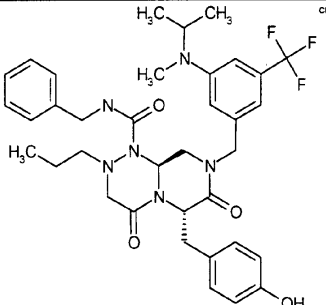
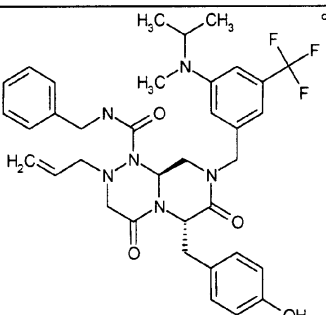
30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
149	Chiral	639.15	31.0 ± 6.4
150	Chiral	596.68	12.7 ± 0.7
151	Chiral	596.68	9.2 ± 0.1
152	Chiral	622.72	1.2 ± 0.3

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
153		622.72	1.9 ± 0.3
154		608.74	3.2 ± 0.4
155		680.77	30.5 ± 4.1
156		678.75	13.3 ± 1.6

10

20

30

No	構造	M. W.	IC ₅₀ (・M)
157	Chiral	577.63	4.2 ± 0.1
158	Chiral	610.71	0.9 ± 0.02
159	Chiral	602.64	2.7 ± 0.2
160	Chiral	604.66	10.6 ± 0.5

【0406】

本発明によれば、一般式（I）の化合物（特に、一般式（VI）の化合物）は、それがCBPに特異的に結合するために、癌細胞におけるCBP媒介転写活性を阻害できることが発見されており、それは、SW480細胞のCBPを本発明の化合物で免疫沈降することにより、裏付けられる。

【0407】

本発明の化合物は、また、SW480細胞でのスルビビン発現を阻害でき、従って、癌細胞の発癌活性を阻害できる。本発明の化合物は、癌細胞を阻害するのに使用でき、それゆえ、細胞増殖を調節するのに有用となる。このような結果を確認して、本発明の化合物は、さらに、SW480細胞でのカスパーゼ-3活性を誘発でき、従って、細胞において

アポトーシス活性を誘発できることを示す。本発明の化合物はまた、細胞においてアポトーシスを誘発するのに有利に使用できる。

癌細胞での発癌活性を確認するために、以下の方法により、インビトロMTS細胞毒性アッセイを試験した。

【0408】

(1) 細胞毒性試験

SW480細胞またはHCT116細胞を96ウェルマイクロプレート(10⁴個の細胞/ウェル)に入れ、そして37℃で、24時間インキュベートした。これらの細胞を、24時間にわたって、種々の濃度のTCF4化合物で処理した。各ウェルに20μlのMTS溶液(Promega)を加え、そして37℃で、2時間インキュベートした。マイクロプレート読み取り装置(Molecular Device)を使用して、490nmの吸光度を読み取ることにより、細胞生存度を測定し、各濃度での化合物の細胞毒性を算出した。

10

【0409】

(2) 成長阻害アッセイ

SW480細胞またはHCT116細胞を96ウェルマイクロプレート(10⁴個の細胞/ウェル)に入れ、そして37℃で、24時間インキュベートした。各ウェルに、20μlの[3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-5-(3-カルボキシフェニル)-2-(4-スルホフェニル)-2H-テトラゾリウム、内部塩](MTS)溶液(Promega)を加え、37℃で2時間インキュベーションした後の吸光度(ネガティブ・コントロール)を読み取った。次いで、これらの細胞を、48時間にわたって、種々の濃度のTCF4化合物で処理した。各ウェルに、20μlのMTS溶液(Promega)を加え、そして37℃で、2時間インキュベートした。マイクロプレート読み取り装置(Molecular Device)を使用して、490nmの吸光度を読み取ることにより、細胞生存度を測定し、各濃度での化合物の細胞毒性を算出した。

20

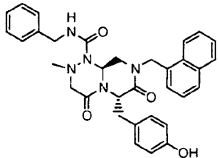
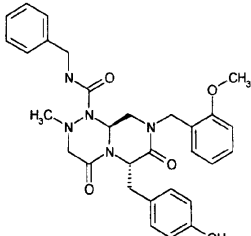
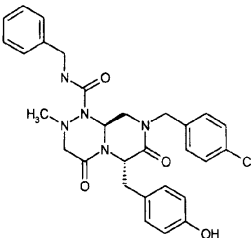
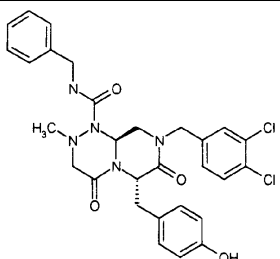
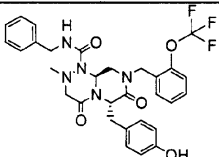
【0410】

選択したライブラリ化合物についての発癌活性の結果を表5に示した。表5の化合物番号は、表4の化合物番号と関係ない。

【0411】

【表 5】

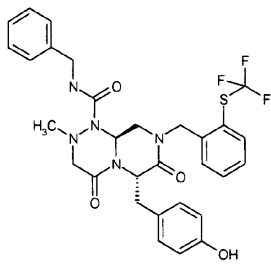
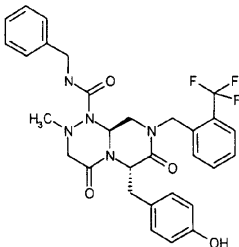
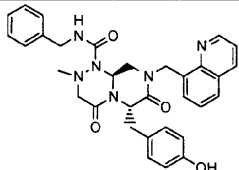
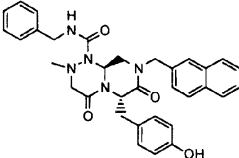
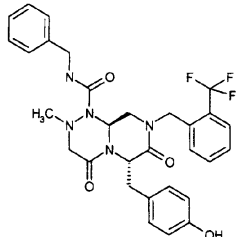
選択したライブラリ化合物についてのMTSまたは
スルホローダミンBアッセイによる発癌活性

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
1		2.28	1.78
2		2.58	2.23
3		2.73	2.39
4		1.99	1.91
5		2.32	2.06

10

20

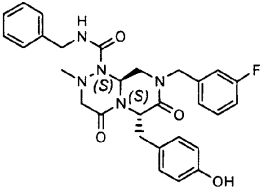
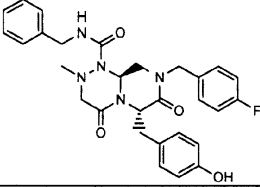
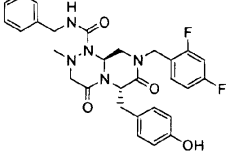
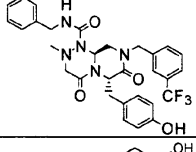
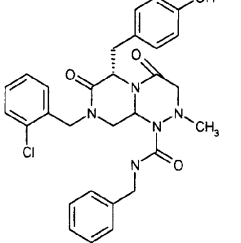
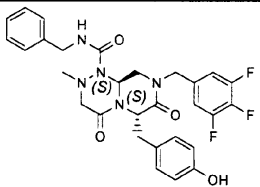
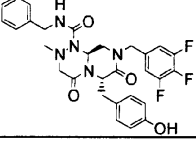
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
6		3.96	3.91
7		1.22	0.73
8		<0.3	<0.3
9		2.36	1.92
10		2.34	1.66

10

20

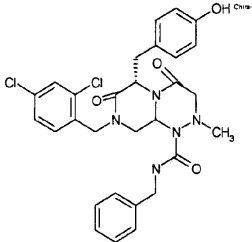
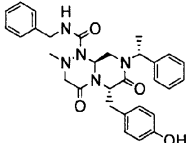
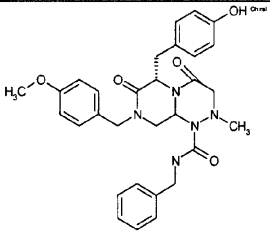
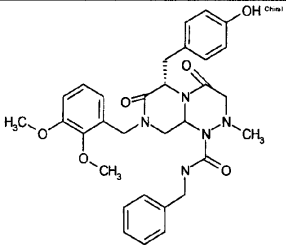
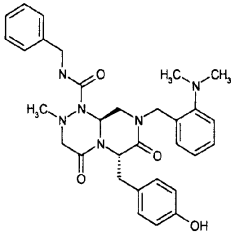
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
11		1.97	1.30
12		2.54	1.48
13		1.65	1.59
14		2.70	2.10
15		1.68	1.34
16		4.18	2.95
17		1.12	0.74

10

20

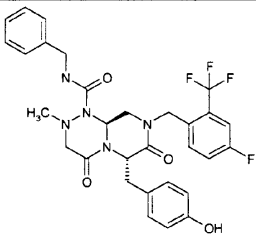
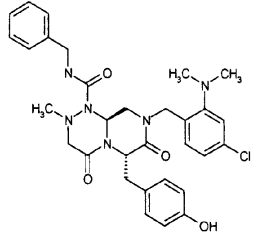
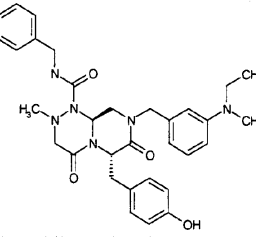
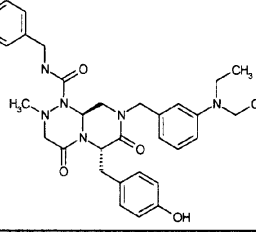
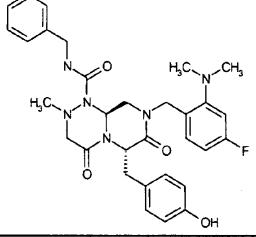
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
18		4.63	3.52
19		2.66	1.17
20		5.02	2.75
21		5.25	1.67
22		6.58	3.26

10

20

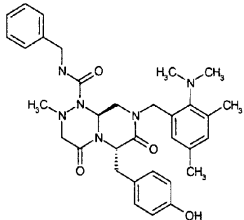
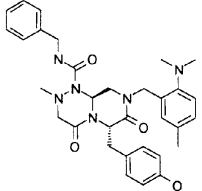
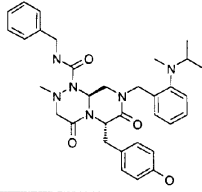
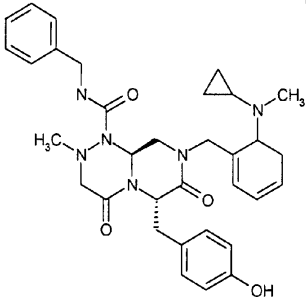
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
23		3.9	25.41
24		13.79	1.67
25		24.53	1.81
26		23.89	3.06
27		11.7	1.13

10

20

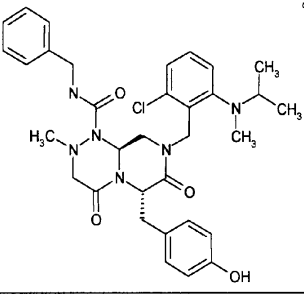
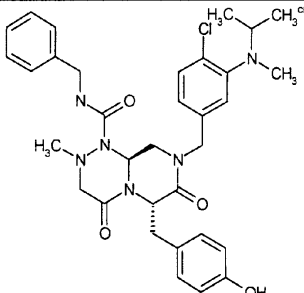
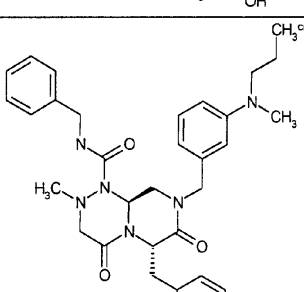
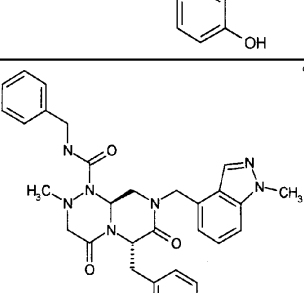
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
28		3.57	5.47
29		15.98	7.93
30		14.05	5.4
31		8.1 ± 0.7	5.0 ± 1.0

10

20

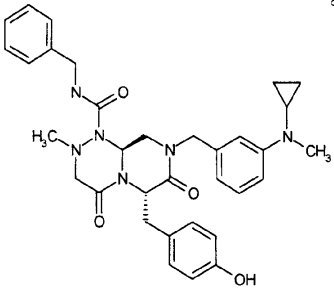
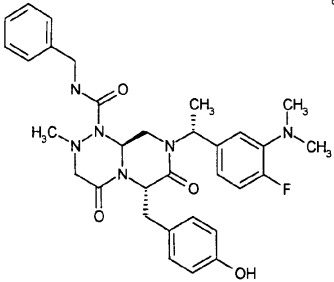
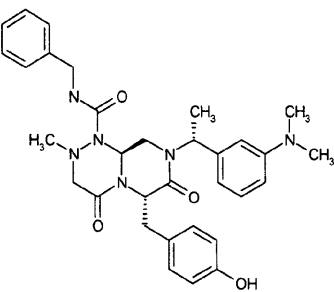
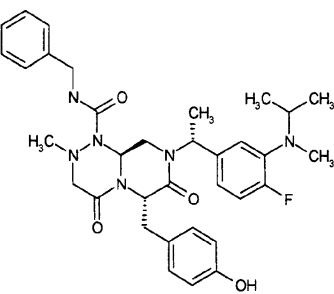
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
32		47.2 ± 12.1	16.9 ± 1.9
33		ND up to 50 μM	28.6 ± 2.0
34		13.8 ± 2.4	6.4 ± 1.3
35		4.7 ± 0.5	5.0 ± 0.7

10

20

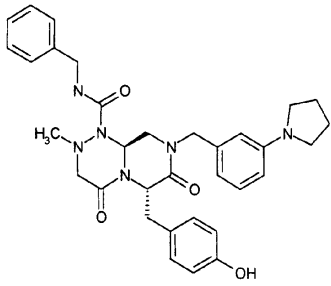
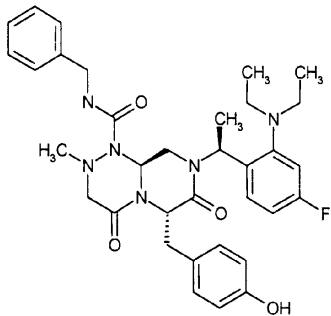
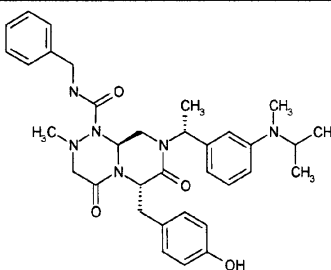
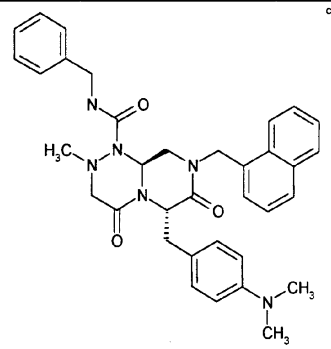
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
36		21.9 ± 2.3	12.7 ± 1.3
37		10.4 ± 0.8	9.2 ± 0.9
38		8.5	6.9
39		22.8 ± 6.5	19.7 ± 3.3

10

20

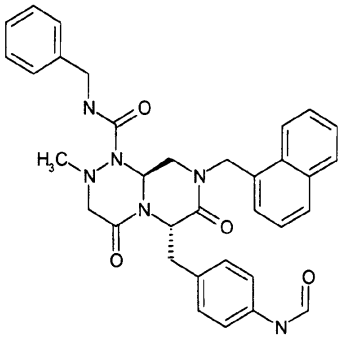
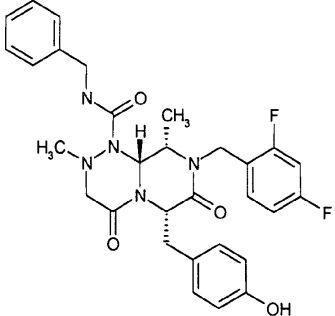
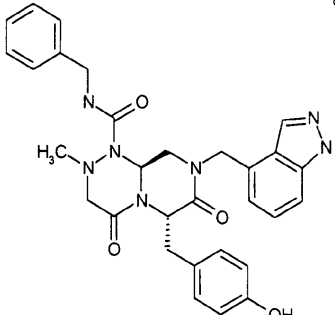
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
40	Chiral 	6.4 ± 0.5	5.8 ± 0.4
41	Chiral 	34.4 ± 9.6	14.7 ± 2.6
42	Chiral 	24.7	10.8
43	Chiral 	ND up to 50 μM	39.1

10

20

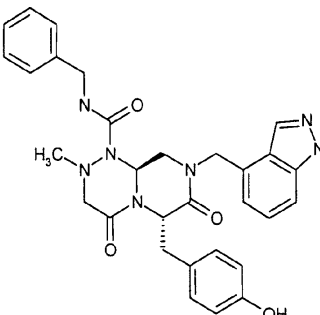
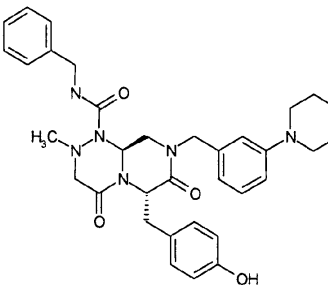
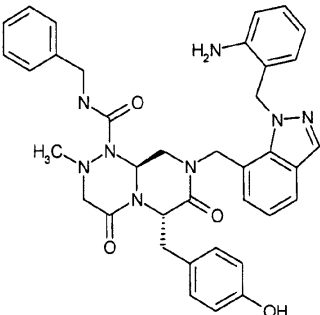
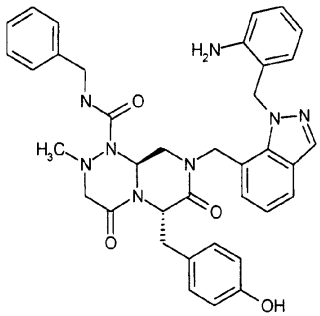
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
44		3.8 ± 0.4	4.2 ± 0.5
45	Chiral 	2.5 ± 0.2	2.9 ± 0.4
46	Chiral 	5.5 ± 0.5	9.2 ± 0.9

10

20

30

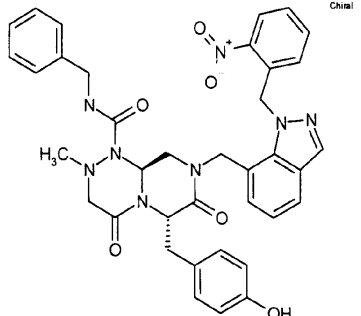
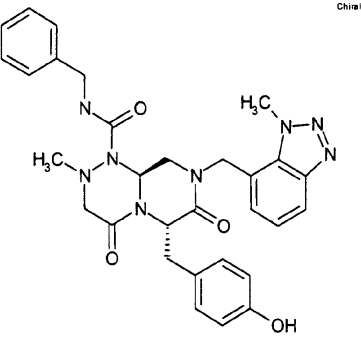
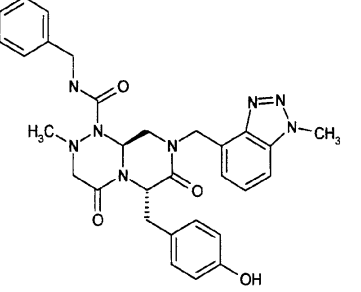
化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
47	Chiral 	6.2	12.2
48	Chiral 	20.7 ± 2.8	15.5 ± 2.3
49	Chiral 	1.4 ± 0.1	1.0 ± 0.2
50	Chiral 	4.6	2.6

10

20

30

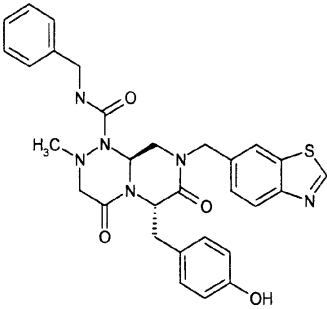
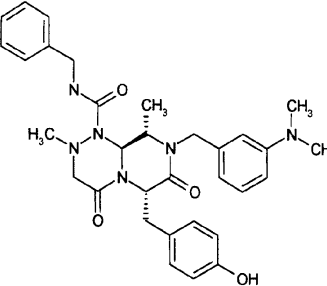
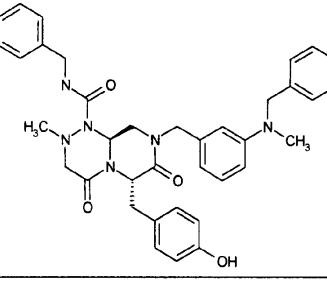
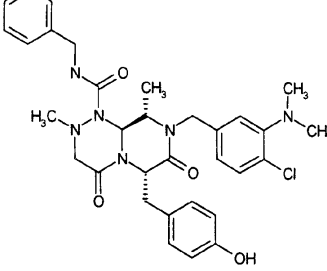
40

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
51	 Chiral	3.0 ± 0.1	2.8
52	 Chiral	19.3 ± 2.1	9.7 ± 0.9
53	 Chiral	11.4 ± 0.9	4.7 ± 0.4

10

20

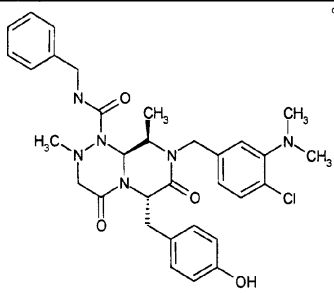
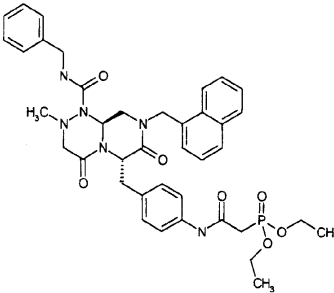
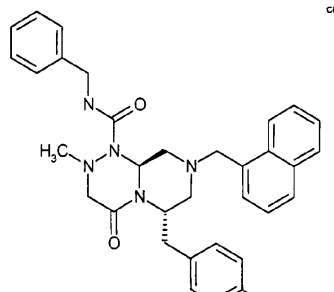
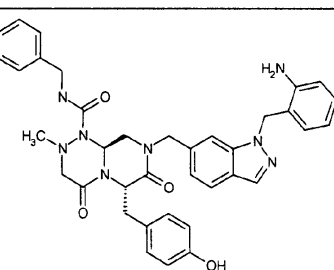
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
54	Chiral 	7.1 ± 0.5	4.9 ± 0.7
55	Chiral 	4.6 ± 0.5	4.1 ± 0.7
56	Chiral 	10.8	9.1
57	Chiral 	3.1 ± 0.3	5.1 ± 0.3

10

20

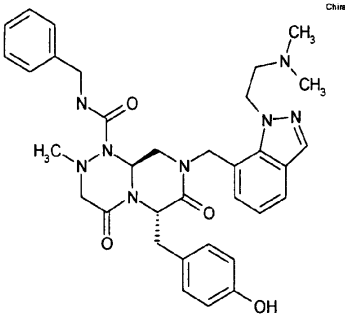
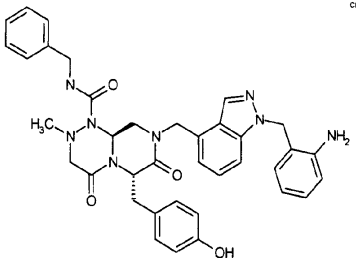
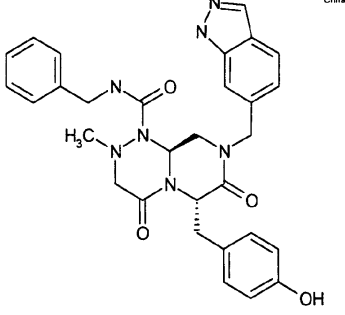
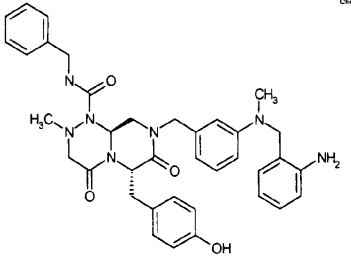
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
58	Chiral 	47.9 ± 7.2	22.3 ± 4.1
59	Chiral 	ND up to 50 μM	55.1 ± 33.7
60	Chiral 	8.3 ± 1.4	6.3 ± 2.6
61	Chiral 	11.3 ± 6.0	3.6 ± 0.3

10

20

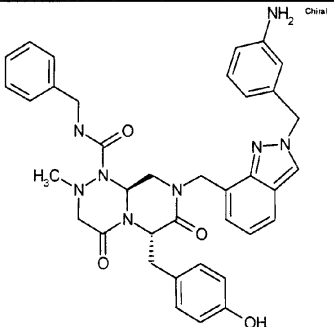
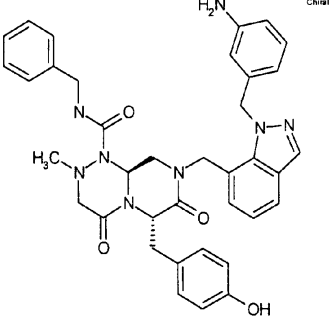
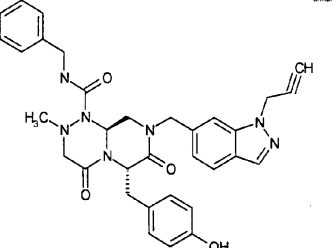
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
62		35.3 ± 4.6	23.5 ± 2.7
63		18.8 ± 4.8	1.3 ± 0.1
64		12.0 ± 0.7	19.0 ± 1.6
65		7.3	4.7

10

20

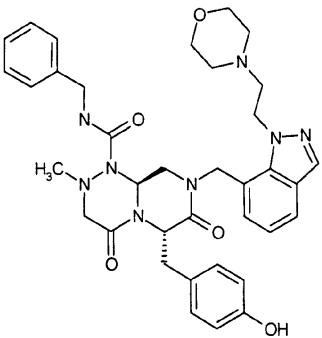
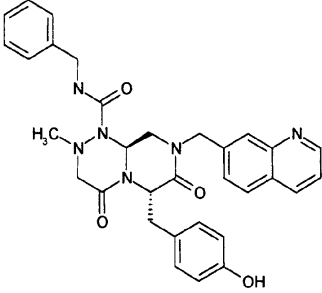
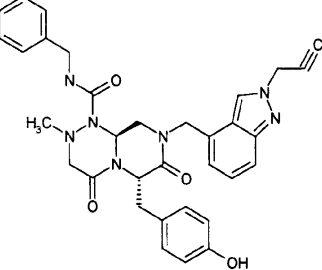
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
66		3.0 ± 0.3	5.8 ± 0.3
67		0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.03
68		3.7 ± 0.2	3.8 ± 0.6

10

20

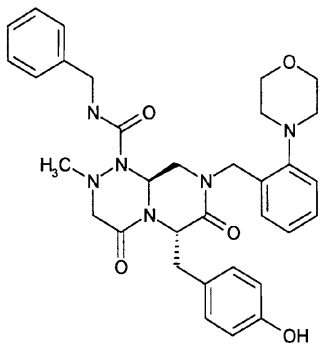
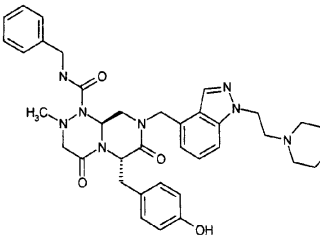
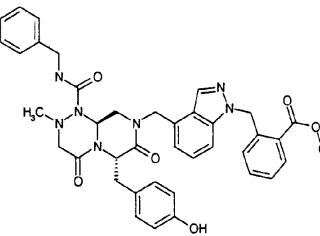
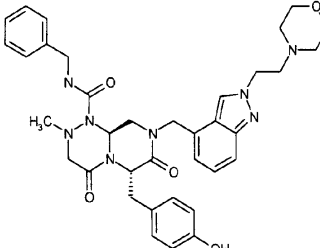
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
69		17.9 ± 3.1	9.7 ± 1.0
70		7.4 ± 0.6	7.2 ± 0.7
71		4.6 ± 0.5	3.6 ± 0.7

10

20

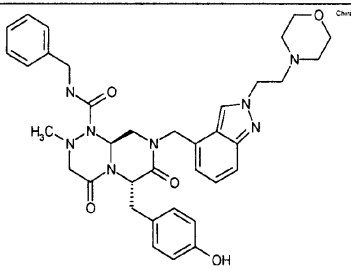
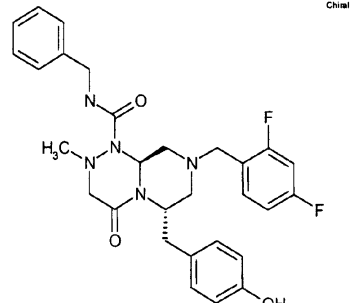
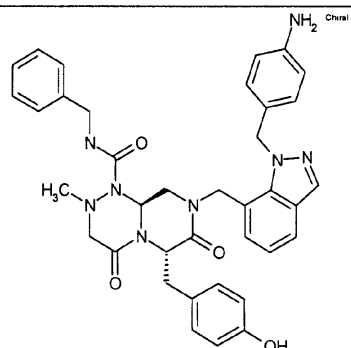
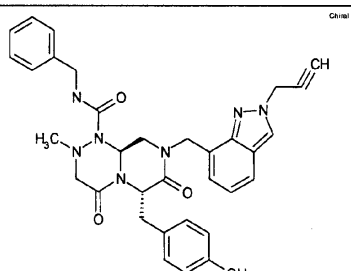
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
72	Chiral 	10.9 ± 0.6	10.3 ± 1.6
73	Chiral 	9.2 ± 0.8	15.8 ± 2.6
74	Chiral 	1.3 ± 0.4	2.4 ± 0.3
75	Chiral 	2.0 ± 0.1	4.5 ± 0.4

10

20

30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
76		4	6.1
77		26.5 ± 6.5	10.7 ± 0.8
78		2.2 ± 0.2	3.7 ± 0.3
79		2.8 ± 0.2	5.2 ± 0.4

10

20

30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
80	Chiral	4.0 ± 0.6	3.9 ± 0.6
81	Chiral	0.5 ± 0.3	1.8 ± 0.1
82	Chiral	1.5	1.4
83	Chiral	2.3 ± 0.3	2.5 ± 0.1

10

20

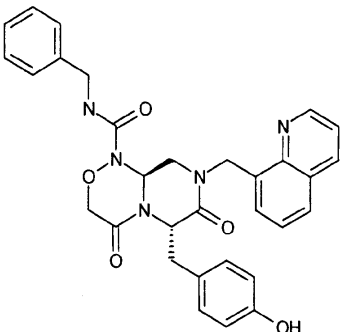
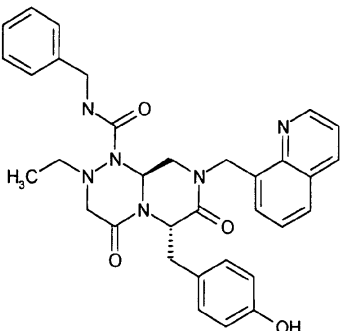
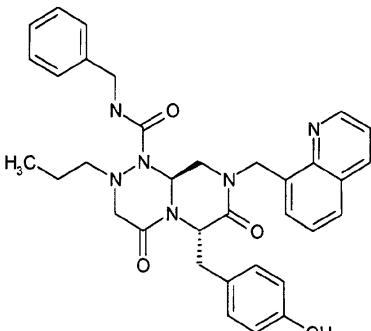
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
84	Chiral	8.4 ± 1.1	9.9 ± 1.0
85	Chiral	1.4 ± 0.5	2.7 ± 0.3
86	Chiral	9.6 ± 1.6	6.5 ± 0.6
87	Chiral	0.6 ± 0.2	0.5 ± 0.1

10

20

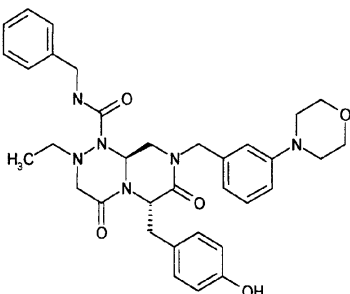
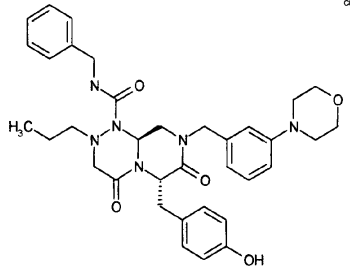
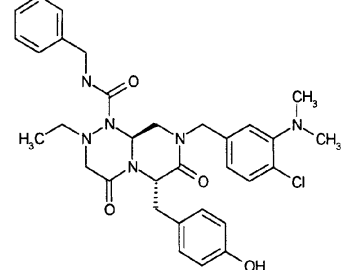
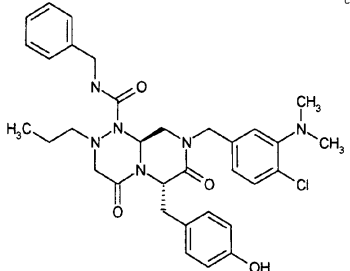
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
92	Chiral 	12.9 ± 1.0	14.9 ± 2.2
93	Chiral 	1.9 ± 0.4	1.1 ± 0.1
94	Chiral 	1.1 ± 0.3	0.7 ± 0.07

10

20

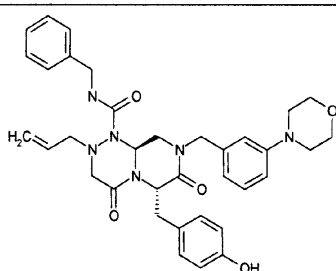
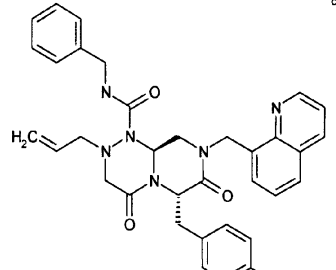
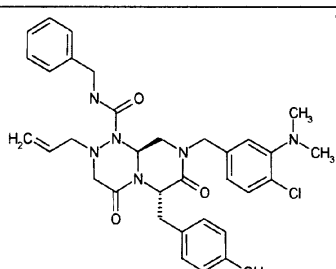
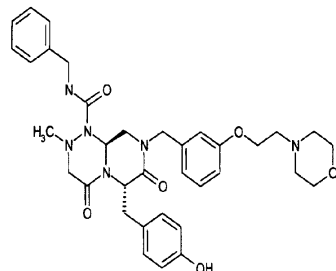
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
95		16.2 ± 2.6	7.1 ± 1.2
96		3.7 ± 0.4	3.4 ± 0.4
97		7.1 ± 1.0	5.2 ± 0.5
98		7.0 ± 1.1	4.4 ± 0.5

10

20

30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
99		1.0 ± 0.05	0.7 ± 0.1
100		0.3 ± 0.03	0.4 ± 0.1
101		1.1 ± 0.07	0.9 ± 0.1
102		2.5 ± 0.4	4.9 ± 1.2

10

20

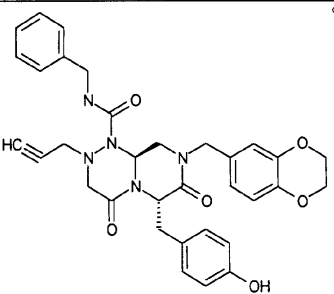
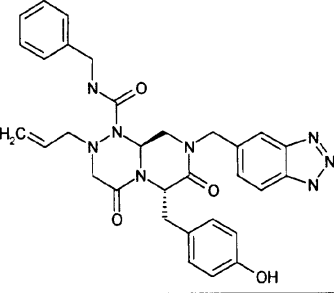
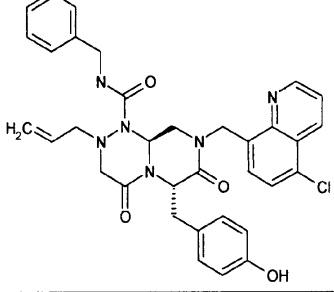
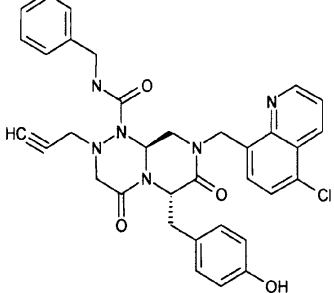
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
103		1.1 ± 0.1	1.5 ± 0.2
104		<0.4	<0.4
105		2.8 ± 0.2	2.1 ± 0.3
106		4.5 ± 0.3	2.8 ± 0.4

10

20

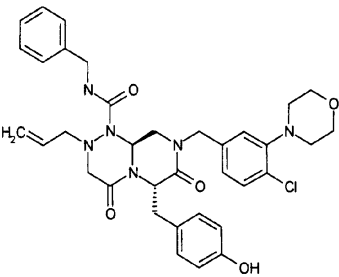
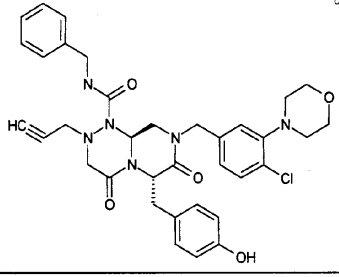
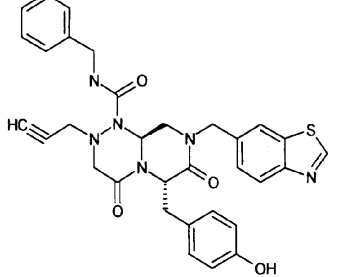
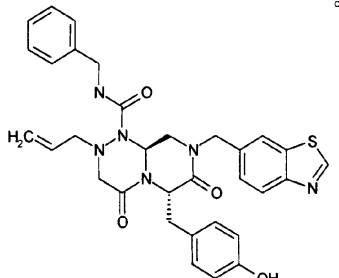
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
107	Chiral 	1.6 ± 0.1	1.6 ± 0.1
108	Chiral 	24.9 ± 2.2	37.9 ± 5.7
109	Chiral 	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.1
110	Chiral 	2.1 ± 0.3	1.9 ± 0.1

10

20

30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μ M)	
		SW480	HCT116
111		2.7 ± 0.8	2.1 ± 0.2
112		5.1 ± 0.5	4.7 ± 0.3
113		6.8 ± 1.4	3.7 ± 0.6
114		1.7 ± 0.7	1.9 ± 0.2

10

20

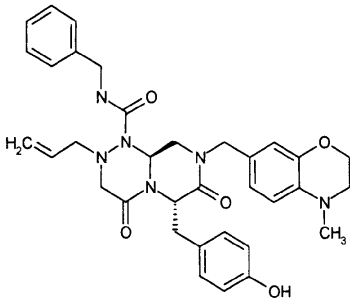
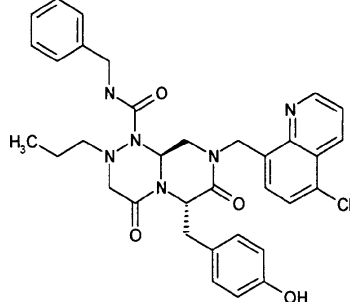
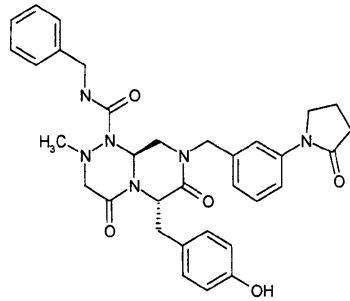
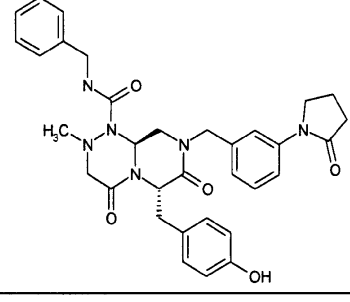
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
115	Chiral	2.0 ± 0.7	1.1 ± 0.04
116	Chiral	2.8 ± 0.9	1.7 ± 0.1
117	Chiral	0.6 ± 0.1	0.3 ± 0.02
118	Chiral	21.2 ± 1.5	23.2 ± 2.8

10

20

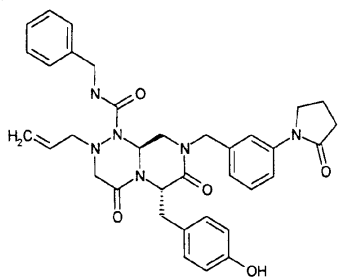
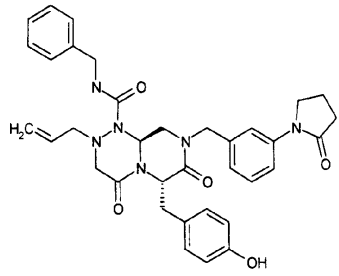
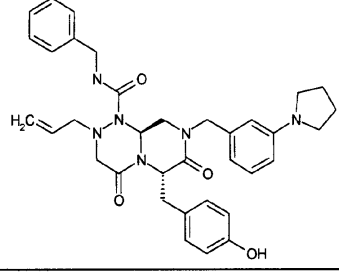
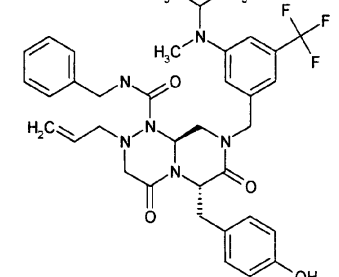
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
119	Chiral 	10.0 ± 1.3	9.5 ± 1.1
120	Chiral 	1.8 ± 0.2	2.6 ± 0.1
121	Chiral 	8.2 ± 0.5	13.1 ± 0.6
122	Chiral 	15.9 ± 5.2	14.8 ± 1.3

10

20

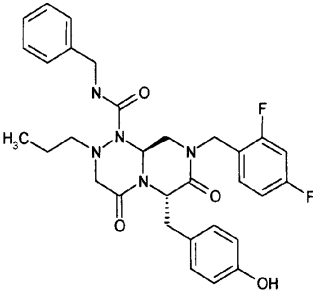
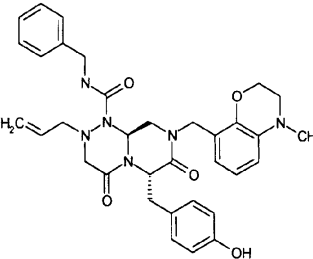
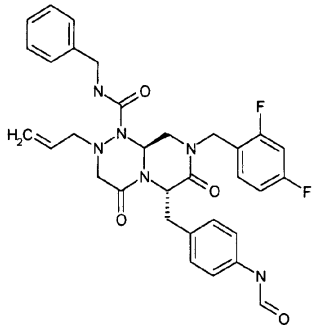
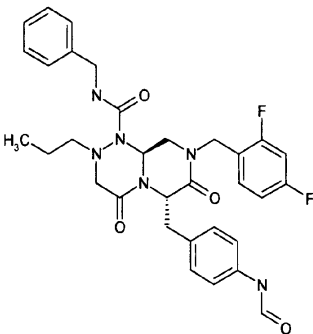
30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
123		1.1 ± 0.3	1.7 ± 0.3
124		2.3 ± 0.2	1.4 ± 0.1
125		2.2 ± 0.3	1.9 ± 0.2
126		19.4 ± 3.0	11.6 ± 3.0

10

20

30

化合物	構造	成長抑制 (GI50, μM)	
		SW480	HCT116
127		4.9 ± 0.7	4.3 ± 0.7
128		0.9 ± 0.1	1.0 ± 0.03
129		2.9 ± 0.5	3.1 ± 0.3
130		17.3 ± 1.2	10.7 ± 1.7

【0412】

ほかの観点では、本発明は、一般式（I）、一般式（II）、一般式（III）、一般式（IV）または一般式（VI）の構造を有する化合物を含有する医薬組成物を提供する。これらの組成物は、後述する様々な方法（例えば、癌またはアルツハイマー病の治療）に用いられ得る。

【0413】

本発明による医薬組成物は、目的とする投与方法に応じて剤形化することができる。投与方法としては、非経口（例えば静脈内）、皮内、皮下、経口（例えば、吸入）、経皮（局所）、経粘膜、および直腸投与のような投与が例示される。非経口、皮内または皮下投与に用いられる液剤または懸濁剤としては、以下の成分を含んでも良い：滅菌希釈液（例えば、注射用蒸留水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロ

10

20

30

40

50

ピレングリコール、またはその他の合成溶媒)、抗菌剤(例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン)、酸化防止剤(例えば、アスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム)、キレート剤(例えば、エチルジアミン四酢酸)、緩衝剤(酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩)、および等張化剤(例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース)。その他、pHは、酸または塩基(例えば、塩酸または水酸化ナトリウム)で調節することができる。非経口剤は、アンプル、使い捨て注射器、またはガラスもしくはプラスチック製複数回投与バイアルに封入することができる。

【0414】

注射用に適した医薬組成物は、滅菌水溶液(水溶性の場合)または分散液と、滅菌注射液または分散液の即時調整用製剤のための滅菌粉末とを含む。静脈内投与の場合、適切なキャリアとしては、生理食塩水、静菌水、クレモフォア(Cremophor) E L(商標)(B A S E, P a r s i p p a n y, N J)またはリン酸緩衝生理食塩水(P B S)を挙げられる。いかなる場合でも、前記組成物は、滅菌状態でなければならず、また容易に注射可能な程度に流動性でなければならない。製造および貯蔵の状態下で安定でなければならず、バクテリアおよび真菌などの微生物に汚染されずに保存されなければならない。前記キャリアとしては、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、グリセロール、ポリピレングリコール、および液相ポリエチレングリコールなど)、そしてこれらの適合した混合物を含有する溶媒または分散媒体であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどの被覆物の使用により、分散液の場合に必要な粒径の維持により、また界面活性剤の使用により維持することができる。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤(例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサル)により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張化剤(例えば、糖、ポリアルコール、(例えば、マニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム))を含有することが好ましい。注射用組成物の遅延吸収は、吸収を遅らせる薬剤(例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチン)を前記組成物に含有させることにより行われる。

【0415】

滅菌注射剤は、必要に応じて、上述した成分の単独または組合せと共に、適切な溶媒中に、必要な量で、一般式(I)、(II)、(III)、(IV)または(VI)の構造を有する化合物である活性化化合物を混入させた後、濾過による滅菌により調製することができる。一般に、分散液は、上述したのものから必要な他の成分と分散媒体とを含有する滅菌媒介体中に活性化化合物を混入させて調製する。滅菌注射剤の調製のための滅菌粉末の場合、好ましい調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥させて、予め滅菌一濾過された溶液からの追加の所望の成分および活性成分の粉末を調製するものである。

【0416】

経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用キャリアを含有する。これらは、ゼラチンカプセル中に封止され、あるいは錠剤中に押し込まれることができる。経口治療の投与目的のために、活性化化合物は、賦形剤と共に混入されることができ、錠剤、トローチ、またはカプセルの形態で用いられ得る。経口組成物はまた、うがい薬で用いるための流動性キャリアを用いて調製することができ、ここで、流動キャリア中の前記化合物は、経口的に適用され、ヒュッと音を出したり、吐かれたりまたは飲み込まれたりする。薬学的に適合性な結合剤および/または補助剤物質は、組成物の一部として含まれ得る。錠剤、丸薬、カプセル、トローチは、以下の成分または類似性質の化合物のいずれかのものを含有することができる: 結合剤(例えば、微結晶性セルロース、トラガカント、またはゼラチン)、賦形剤(例えば、デンプン、ラクトース)、崩壊剤(例えば、アルギン酸、プリモゲル(Primogel)、またはコーンスターチ)、滑剤(例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステロツ(Sterotes))、流動促進剤(例えば、コロイド状二酸化ケイ素)、甘味剤(例えば、スクロース、サッカリン)、または香料添加剤(例えば、ペパーミント、メチルサリチル酸、またはオレンジ・エッセンス)を含有することができる。

【0417】

吸入投与の場合、化合物は、適切な噴射剤(例えば、二酸化炭素などのガス)または噴

10

20

30

40

50

霧剤を含有する、加圧容器またはディスペンサーからエアゾールスプレーの形態で供給される。

【0418】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によることができる。経粘膜または経皮投与の場合、浸透しようとするバリアに好適な浸透剤が剤形に用いられる。このような浸透剤は、一般に当該分野において公知となっており、また例えば、経粘膜投与の場合、洗剤、胆汁塩、フシジン酸誘導体を含む。経粘膜投与は、鼻腔用スプレーまたは座薬の使用により達成される。経皮投与の場合、活性化合物は、一般に当該分野において公知となっており、軟膏、膏薬またはクリームに剤形化される。

【0419】

化合物はまた、座薬（例えば、カカオ脂およびグリセリドなどの通常の座薬の基剤とともに）または直腸投与のための停留浣腸剤の形態に調製することができる。

【0420】

1実施形態において、活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化した運搬システムを含む、制御された放出剤形のように、身体からの速い除去に対して前記化合物を保護するキャリアと共に調製される。生分解性、生体適合性高分子、例えば、エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルソエステル、およびポリ乳酸が用いられ得る。このような剤形の調製方法は、当該分野における技術者にとっては自明なことである。材料はまた、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から入手することができる。リポソーム懸濁剤（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体で感染された細胞を標的にされたりポソームを含む）はまた、薬学的に許容可能なキャリアとして用いられ得る。これらは、例えば、米国特許第4, 522, 811号に開示されたように、当該分野の技術者にとって公知の方法により調製することができる。

【0421】

投与の容易性および用量の均一性のために、投与量単位の形態で経口的または非経口的組成物を剤形化することがさらに有利である。ここで用いられる投与量単位の形態とは、治療対象の患者のための単一容量に好適な物理的に区別された単位を意味し、それぞれの単位は、必要な薬学的キャリアと関連して所望の治療効果を得るために、計算された所定量の活性化合物を含有する。本発明の用量単位の形態についての明細書は、前記活性化合物の独特な特徴、達成しようとする特別な治療効果、および個々の治療のためそのような活性化合物を混合する技術に固有な制限により指示されるか、あるいはこれらによって直接依存する。

【0422】

このような化合物の毒性および治療効果は、例えば、LD50（母集団の50%が致死する容量）およびED50（母集団の50%において治療的に有効な容量）を測定するための、細胞培養または実験動物の標準的製薬手続きによって決定することができる。毒性と治療効果間の用量比は治療指数であり、また、これは、LD50/ED50の比率で表すことができる。大きな治療指数を示す化合物が好ましい。毒性副作用を示す化合物が用いられ得るが、感染されなかった細胞に可能な損傷を最小化するために、感染された組織の部位にこのような化合物を運び、これによって副作用を減らす運搬システムをデザインするために注意を払わなければならない。

【0423】

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、ヒトに使用される投与量の範囲を公式化するのに用いてもよい。このような化合物の投与量は、毒性が殆どまたは全くないED50を含む循環する濃度の範囲内とすることが好ましい。投与量は、使用された剤形および投与経路に応じて、この範囲内で変化することができる。本発明の方法で用いられるいかなる化合物に対しても、治療に有効な用量を、最初は、細胞培養アッセイから算定することができる。用量は、循環血漿濃度を達成するために、動物モデルにおいて公式化することができるが、これは、細胞培養で決定されるIC50（すなわち、症状の最

10

20

30

40

50

大抑制の半分を達成する試験化合物の濃度)を含む。このような情報は、ヒトに有用な用量をさらに正確に決定するために用いられる。血漿濃度は、例えば、HPLCによって測定することができる。

【0424】

例えば、特定の実施形態において、本発明の適当な医薬組成物は、単位剤形で経口投与に適切なもの、例えば、約1mg～約1gの本発明の化合物を含有する錠剤またはカプセル剤である。ほかの実施形態において、本発明の医薬組成物は、静脈内注射、皮下注射または筋肉内注射に適切なものである。患者は、例えば、約1μg/kg～約1g/kgの本発明の化合物の静脈内用量、皮下用量または筋肉内用量を受け得る。この静脈内用量、皮下用量および筋肉内用量は、ボーラス注射により、与えられ得る。あるいは、この静脈内用量は、一定時間にわたる連続注入により、与えられ得る。あるいは、患者は、毎日非経口用量にほぼ等しい毎日経口用量を受け、その組成物は、1日あたり、1～4回で、投与される。

【0425】

以下の表は、ヒトにおける治療用途または予防用途のために、この化合物またはそれらの薬学的に許容可能な塩を含有する代表的な製剤剤形を示す。

[表]

【0426】

錠剤1	mg/錠剤
化合物	100
ラクトース Ph. Eur.	179
クロスカルメロース・ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

錠剤2	mg/錠剤
化合物	50
ラクトース Ph. Eur.	229
クロスカルメロース・ナトリウム	12.0
ポリビニルピロリドン	6
ステアリン酸マグネシウム	3.0

錠剤3	mg/錠剤
化合物	1.0
ラクトース Ph. Eur.	92
クロスカルメロース・ナトリウム	4.0
ポリビニルピロリドン	2.0
ステアリン酸マグネシウム	1.0

カプセル	mg/カプセル
化合物	10
ラクトース Ph. Eur.	389
クロスカルメロース・ナトリウム	100
ステアリン酸マグネシウム	1.0

注射剤1	(50mg/ml)
化合物	0.5% w/v
等張性水溶液	100%まで

【0427】

一般式(I)、(II)、(III)、(IV)、または(VI)の化合物を含有する医薬組成物は、Wntシグナル伝達経路が変調した障害、具体的に、癌、より具体的には

、直腸結腸癌を治療するのに使用できる。

本発明の一観点では、本発明は、 δ および μ オピオイドレセプタへの放射性標識化エンケファリン誘導体の結合を阻害する化合物を提供する。従って、本発明のリバースターンミメティックは、レセプタ作用薬および潜在性鎮痛薬として用いられ得る。

本発明の別の観点では、本発明は、腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。このような方法は、腫瘍細胞の成長を阻害する有効量で、一般式（I）を有する化合物、特に、一般式（VI）の化合物を、腫瘍を有する患者（例えば、哺乳動物被検体）に投与する工程を含む。化合物または組成物は、腫瘍の大きさが治療しなかったものよりも、化合物または組成物の治療を受けた患者において統計的に顕著に小さい場合、腫瘍の成長を阻害する。

10

【0428】

腫瘍成長に対する本発明による特定な化合物または組成物の阻害効果は、当該分野において公知となった任意の適宜方法により特徴づけられてもよい。例えば、スルビピン発現に対する化合物または組成物の効果を測定することができる。スルビピン発現を下方制御する化合物または組成物は、腫瘍成長に対する阻害効果をおそらく示す。その他、腫瘍細胞株を用いたアッセイ（例えば、SW480細胞を用いた軟寒天アッセイ）および腫瘍成長の動物モデル（例えば、腫瘍細胞を移植したヌードマウスおよびMinマウスモデル）はまた、実施例において詳述するように、所定の化合物または組成物の腫瘍の成長に対する阻害効果を評価するのに用いられ得る。腫瘍成長に対する他の例示的な動物モデルまたは異種移植片は、乳癌（Guoら, Cancer Res. 62:4678~84, 2002; Luら, Breast Cancer Res. Treat. 57:183~92, 1999）、膀胱癌（Bouvetら, Cancer Res. 62:1534~40, 2002）、卵巣腫瘍（Nilssonら, Cancer Chemother, Pharmacol. 49:93~100, 2002; Baoら, Gynecol. Oncol. 78:373~9, 2000）、黒色腫（Demidermら, Cancer Res. 61:2294~300, 2001）、直腸結腸癌（Brownら, Dig. Dis. Sci. 45:1578~84, 2000; Tsunodaら, Anticancer Res. 19:1149~52, 1999; Caoら, Clin. Cancer Res. 5:267~74, 1999; Shawlerら, J. Immunother. Emphasis Tumor Immunol. 17:201~8, 1995; McGregora, Dis. Colon. Rectum. 36:834~9, 1993; Verstijnenら, Anticancer Res. 8:1193~200, 1988）、肝細胞癌（Labonteら, Hepatol. Res. 18:72~85, 2000）、および胃癌（Takahashiら, Int. J. Cancer 85:243~7, 2000）に関するものを含む。

20

30

【0429】

腫瘍成長を阻害する化合物または組成物は、例えば、腫瘍が残留する組織に応じて、適切な経路を経て腫瘍を有する患者に投与することができる。適切な用量は、上述したように、当該分野において公知となった知識および技術を用いて決定することができる。腫瘍成長に対する化合物または組成物の治療効果はまた、当該分野において公知となった方法を用いてモニターされ得る。様々な方法としては、例えば、結腸鏡検査、S状結腸鏡検査、生体検査、コンピュータ断層撮影法、超音波、磁気共鳴映像法、および陽電子放出断層撮影法を含み、直腸結腸癌の進行および／または成長を監視するのに用いられ得る。卵巣癌の進行および／または成長を監視する方法としては、例えば、超音波、コンピュータ断層撮影法、磁気共鳴映像法、胸部X線、腹腔鏡検査法、組織検査が挙げられる。

40

本発明の関連する観点では、本発明は癌の治療または予防方法を提供する。このような方法は、被験体の癌を治療または予防する有効量で、一般式（I）を有する化合物または組成物、特に、一般式（VI）を有する化合物または組成物を、それを必要とする被験体に投与する工程を含む。癌の治療は、癌の進行（例えば、癌の成長および転移）を減少または除去することを含むものと理解される。癌の予防は、癌の開始を防止または遅延する

50

ことを含むものと理解される。様々な種類の癌が、本発明によって治療または予防され得る。これらには、肺癌、乳癌、直腸結腸癌、胃癌、膵癌、肝癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、リンパ腫、および白血病を含むが、これらに制限されるものではない。

治療を必要とする患者としては、様々な種類の癌に罹ったヒトもしくは非ヒト霊長類または他の動物であってもよい。予防を必要とする患者としては、癌が発生する危険のあるヒトもしくは非ヒト霊長類または他の動物であってもよい。癌を診断し、また癌の危険が大きい個々の患者をスクリーニングする方法は、当該分野において公知となっており、また本発明で用いられ得る。例えば、直腸結腸癌は、糞便潜血検査、S状結腸鏡検査、結腸鏡検査、空気注腸造影、および仮想結腸鏡検査によって診断することができる。直腸結腸癌の危険が高い個々の患者は、一つ以上の直腸結腸癌の危険因子、例えば、強い家族歴の直腸結腸癌またはポリープ、公知となった家族歴の遺伝性直腸結腸癌症候群、個人歴の腺腫性ポリープ、および個人歴の慢性炎症性大腸炎を有する。

10

【0430】

癌の治療または予防に有用な一般式 (I) の化合物は、当該分野において公知となった適切な方法により同定することができる。上述したように、腫瘍成長の阻害効果のための化合物を選択するのに使用される方法がまた用いられ得る。投与経路、所定の化合物の投与量、治療の効果は、当該分野において公知となった知識および技術を用いて決定することができる。このような決定において考慮すべき因子としては、例えば、治療する癌の種類および段階が挙げられる。

【0431】

20

癌の治療および予防に有用な一般式 (I) の化合物は、抗腫瘍薬との組合せで投与することができる。抗腫瘍薬は、腫瘍成長を阻害する化合物を参照する。例示的な抗腫瘍薬としては、フルオロラウシル；5-フルオロ-2, 4 (1H, 3H) -ピリミジンジオン (5-FU)、タキソール、シスプラチン、マイトマイシンC、テガフル、ラルチトレキセド、カペシタビン、およびイリノテカンが挙げられる (Arangoら, Cancer Research 61, 2001 4910~4915)。抗腫瘍薬との組合せで投与された一般式 (I) の化合物は、必ずしも化合物および抗腫瘍薬が同時に投与されることを必要としない。化合物および薬剤は、一度に、これらの両方が同一の癌細胞に対して効果を及ぼす限り、独立して投与してもよい。

【0432】

30

本発明のさらに他の関連する観点では、本発明は癌細胞のアポトーシスを誘発する方法を提供する。このような方法は、これらの細胞のアポトーシスを誘発する有効量で、一般式 (I)、特に (VI) の化合物を癌細胞に接触させる工程を含む。アポトーシスを行う癌細胞の数が、化合物の不在下よりも、化合物の存在下で統計的に顕著に多い場合、化合物はアポトーシスを誘発する。このような化合物は、培養された癌細胞株、異種移植片、または動物癌モデルを使用して、当該分野において公知となった方法 (例えば、カスパーゼ活性および/または細胞死を測定) により同定することができる。好ましくは、前記化合物は、正常細胞よりも、癌細胞においてアポトーシスを誘発するのにさらに活性である。様々な組織起源の癌細胞が、本発明により治療可能である。

【0433】

40

本発明の別の観点では、Wntシグナル伝達経路が変調した障害を治療する方法が開示され、該方法は、患者に、一般式 (I) を有する化合物、特に、一般式 (VI) の化合物の安全有効量を投与する工程を含む。本発明の化合物を含有する医薬組成物もまた、この目的に使用できる。このことに関連して、本発明では、一般式 (I) を有する化合物、特に、一般式 (VI) の化合物またはそれらを含有する医薬組成物が、TCF4- β -カテニン-CBP複合体 (これは、Wntシグナル伝達経路に関連した癌細胞の過剰発現を開始する原因となると考えられている) が変調した障害を治療するのに使用できることが見出されている。それゆえ、一般式 (I) を有する化合物、特に、一般式 (VI) の化合物を使用して、TCF4- β -カテニン-CBP複合体が変調した障害を治療する方法を提供することは、本発明の別の観点である。

50

【0434】

本発明は、スルビビン発現を阻害する化合物および方法をまた提供する。スルビビンは、TCF/ β -カテニン経路の標的遺伝子であり、より具体的には、TCF/ β -カテニン/CBP経路の標的遺伝子である。これは、蛋白質のIAP（アポトーシス蛋白質の抑制剤）ファミリーのメンバーである。スルビビンと関連した生物学的活性は、細胞サイクル入口と出口を調節するG₂/Mにおいて高度に発現；細胞サイクル相によって微小管、中心体（centrosome）、セントロメア、中心体（midbody）と関連；カスパーゼ（例えば、カスパーゼ3、7および9）との直接または間接の相互作用を通じた抗アポトーシスを含む。癌と関連して、スルビビンは、腫瘍細胞に広範囲かつ高度に発現されるが、正常組織細胞では、殆どまたは全く発現されない。また、腫瘍がスルビビンを発現した癌患者は、全体的な生存率が減少することが観察された。さらに、スルビビンの発現程度は、他の癌のマーカー、例えば、Ki67、PNC A、p53、APCなどと相互関連されている。

10

【0435】

スルビビン発現への本発明による特定の化合物の影響は、当該分野において公知となった方法によって特徴づけられる。このような方法は、転写または翻訳レベルにおいてスルビビン発現を特徴付ける方法を含む。転写レベルでのスルビビン発現を特徴づける例示的な方法は、cDNA微小配列、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）、クロマチン免疫沈降（ChIP）、スルビビンプロモータによって推進されたレポーター活性のアッセイである。翻訳レベルでのスルビビン発現を特徴づける例示的な方法は、ウェスタンブロット分析、免疫化学およびカスパーゼ活性である。これらの例示的な方法の詳細は、下記実施例において見いだされるであろう。

20

【0436】

上述したように、本発明は、スルビビン発現を阻害する方法を提供する。このような方法は、スルビビン発現を阻害する有効量で、本発明の化合物をスルビビン発現細胞に接触させる工程を含む。細胞内のスルビビン発現が、化合物の不在下よりも、化合物の存在下で減少する場合、その化合物はスルビビン発現を阻害する。スルビビン発現細胞は、例えば、肺癌、乳癌、胃癌、膵癌、肝癌、子宮癌、卵巣癌、神経膠腫、黒色腫、直腸結腸癌、リンパ腫、および白血病からのまたは中の細胞を発現させる腫瘍細胞を含む。化合物をスルビビン発現細胞に接触させる工程は、インビトロ、生体外、インビボにおいて行うことができる。スルビビン発現を阻害するのに有用な化合物を、同定することができ、また、本発明による特定の化合物の効果は、上述したように当該分野において公知となった適切な方法によって特徴づけられる。

30

【0437】

本発明の化合物は、スルビビンの発現を阻害することが明らかとなっている。Blanc-Drudeら、Nat. Medicine 8:987（2002）は、スルビビンが平滑筋細胞アポトーシスの重要な制御因子であり、これは、病理学的血管壁再構築で重要であることを明らかにしている。従って、本発明の他の観点は、血管形成術に関連した再狭窄を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、再狭窄を治療し、すなわち、再狭窄に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、再狭窄の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、再狭窄を予防し、すなわち、新規または追加の再狭窄を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、予想される再狭窄の重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

40

【0438】

本発明の化合物は、TCF/ β -カテニン転写を阻害することが明らかとなっている。Rodovaら、J. Biol. Chem. 277:29577（2002）は、PKD-1プロモータが β -カテニン/TCF経路の標的であることを明らかにしている。従っ

50

て、本発明の他の観点は、腎多嚢胞病を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、腎多嚢胞病を治療し、すなわち、腎多嚢胞病に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、腎多嚢胞病の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、腎多嚢胞病を予防し、すなわち、新規または追加の腎多嚢胞病を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、予想される腎多嚢胞病の重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0439】

本発明の化合物は、Wntシグナル伝達の発現を阻害することが明らかとなっている。Hanaiら、J: Cell Bio. 158: 529 (2002)は、公知の抗血管原性因子であるエンドスタチンがWntのシグナル伝達を阻害することを明らかにしている。従って、本発明の他の観点は、異常血管形成疾患を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、異常血管形成疾患を治療し、すなわち、異常血管形成疾患に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、異常血管形成疾患の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、異常血管形成疾患を予防し、すなわち、新規または追加の異常血管形成疾患を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、異常血管形成疾患の予想される重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0440】

本発明の化合物は、Wntシグナル伝達の発現を阻害することが明らかとなっている。Senら、P. N. A. S. (USA) 97: 2791 (2000)は、関節リウマチ疾患に罹った哺乳動物がRA滑膜組織においてWntおよびFzの高い発現を示すことを明らかにしている。従って、本発明の他の観点は、関節リウマチを治療または予防する方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、関節リウマチ疾患を治療し、すなわち、関節リウマチ疾患に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、関節リウマチ疾患の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、関節リウマチ疾患を予防し、すなわち、新規または追加の関節リウマチ疾患を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、関節リウマチ疾患の予想される重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0441】

本発明の化合物は、Wntシグナル伝達の発現を阻害することが明らかとなっている。Uthoffら、Int. J. Oncol. 19: 803 (2001)は、(クローン病患者と比較して)潰瘍性大腸炎では、乱れたおよびfz (Wnt経路分子)の差次的上方制御が起こることを明らかにしている。従って、本発明の他の観点は、潰瘍性大腸炎を治療または予防する方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、潰瘍性大腸炎を治療し、すなわち、潰瘍性大腸炎に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、潰瘍性大腸炎の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、潰瘍性大腸炎を予防し、すなわち、新規または追加の潰瘍性大腸炎を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、潰瘍性大腸炎の予想される重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0442】

本発明の化合物は、Wnt経路のTCF/カテニンのシグナルを阻害することが明らかとなっている。従って、本発明の他の観点は、結節硬化症(TSC)を治療または予防す

10

20

30

40

50

る方法を提供し、該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。TSCを有する被験体は、典型的に脳、心臓、腎臓、および他の組織において多発性局所性病変を示す（例えば、Gomez, M. R. Brain Dev. 17 (suppl) : 55~57 (1995)）。哺乳類細胞の研究は、TSC1（ハマルチンを発現する）およびTSC2（ツベリンを発現する）の過剰発現が、細胞増殖を負に調節し、また、G₁/S停止を誘発することが明らかとなっている（例えば、Milolozza, A. ら, Hum. Mol. Genet. 9 : 1721~1727 (2000)）。他の研究は、ハマルチンおよびツベリンがβ-カテニン分解複合体のレベルで作用し、また、より具体的には、これらの蛋白質がβ-カテニン分解複合体に加わることにより、β-カテニンの安定性および活性を負に調節することが明らかとなっている（例えば、Mak, B. C. ら, J. Biol. Chem. 278 (8) : 5947~5951. (2003)）。β-カテニンは、膜結合型カドヘリンファミリーのメンバーとの結合を通じて細胞粘着に参与し、また、Wnt/Wingless経路の主要な成分として、細胞増殖および細胞分化に参与する95-kDa蛋白質である（例えば、Daniels, D. L. ら, Trends Biochem. Sci. 26 : 672~678 (2001)）。この経路の間違い調節は、ヒトおよび齧歯動物において腫瘍を発生させることが明らかとなっている。本発明は、β-カテニンの活性および、特に他の蛋白質とのその相互作用を調節する化合物を提供し、従って、TSCの治療に使用される化合物を提供する。1実施形態では、本発明は、TSCを治療し、すなわち、TSCに罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、TSCの重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、TSCを予防し、すなわち、新規または追加のTSCを発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、TSCの予想される重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0443】

本発明の化合物は、Wntシグナル伝達の発現を阻害することが明らかとなっている。カポジ肉腫関連ヘルパス・ウィルス（KSHV）潜伏関連核抗原（LANA）は、原発性滲出液リンパ腫（PEL）および多中心性キャスルマン病のようなカポジ肉腫（KS）およびβ-細胞腫瘍を含めた全てのKSHV関連腫瘍において発現される。Fujimuro, M. ら, Nature Medicine 9 (3) : 300~306 (2003) は、LANAが、外見上では、負の調節GSK-3βの再分配によって、β-カテニンの安定化作用を果たすことを明らかにしている。本発明は、β-カテニン蛋白質相互作用、例えば、β-カテニン/TCF複合体の形成を阻害する化合物および方法を提供する。従って、本発明の化合物は、β-カテニン/TCF複合体のLANA-誘発性蓄積および少なくとも部分的なKSHV感染の結果を妨げる。従って、本発明の他の観点は、カポジ肉腫関連ヘルパス・ウィルス（KSHV）の感染による症状を治療または予防する方法を提供する。そのような症状には、カポジ肉腫（KS）および原発性滲出液リンパ腫（PEL）を含めたKSHV関連腫瘍を含む。該方法は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与する工程を含む。1実施形態では、本発明は、KSHV関連腫瘍を治療し、すなわち、KSHV関連腫瘍に罹った被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、腫瘍の重症度、範囲または程度などが少なくなる。他の実施形態では、本発明は、KSHV関連腫瘍を予防し、すなわち、新規または追加のKSHV関連腫瘍を発症すると予測されている被験体に本発明のリバースターンミメティックを投与すると、KSHV関連腫瘍の予想される重症度、範囲または程度などが少なくなる。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

【0444】

LEF/TCF DNA結合蛋白質は、活性化したβ-カテニン（Wntシグナルの生成物質）と共に作用して、下流標的遺伝子を転写活性化する。DsaCupta, R. およびFuchs, E. Development 126 (20) : 4557~68 (1999) は、細胞運命の変化と分化が起こった場合、毛髪発生およびサイクリングにおいて特

10

20

30

40

50

定時間に活性化したL E F／T C F複合体の重要性を明らかにしている。さらに、皮膚形態形成において、 β -カテニンは、毛嚢形成、マウスでの「毛皮」表現型の原因となる、その過剰発現において必須的であることが明らかとなっている（Gat, U. ら, Cell 95:605~614 (1998) およびFuchs, E. Harvey Lect, 94:47~48 (1999)。また、参照、Xia, X. ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98:10863~10868 (2001)）。本発明の化合物は、Wntシグナルの発現を阻害し、また、 β -カテニン複合体の形成を妨げることが明らかとなっている。従って、本発明は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与することを含む、毛髪の成長を調節する方法を提供し、ここで、前記量は、被験体において毛髪の成長を調節するのに有効である。任意に、この被験体は、哺乳動物被験体である。

10

【0445】

本発明は、アルツハイマー病を治療または予防するのに有用な化合物を提供する。アルツハイマー病（AD）は、進行性痴呆のある神経変性病である。この疾患は、脳における三つの主な構造変化、すなわち、i）細胞内蛋白質沈着物（また、神経原線維変化、NEFとして知られている）、ii）栄養失調の神経炎で取り囲まれているアミロイド斑と呼ばれる細胞外蛋白質沈着物、iii）神経びまん性を伴う。

【0446】

本発明の化合物または組成物は、プレセニリン-1変異に起因する神経分化の欠陥を治癒し、また、神経前駆体集団がアルツハイマーの脳で神経に分化する数または速度を少なくすることができる。プレセニリンは、その作用が、ノッチおよびアミロイド前駆体蛋白の輸送、ターンオーバーおよび開裂に関連した膜貫通蛋白質である。プレセニリン-1（PC-1）におけるミスセンス変異は、早期発症の家族性アルツハイマー病に関連している（Fraserら, Biochem. Soc. Symp. 67, 89 (2001)）。本発明の化合物は、PC-1家族性アルツハイマー変異の個々の患者のみならず、一般のアルツハイマー病患者にとっても適用可能である。

20

【0447】

その他、本発明は、それが必要な被験体に、本発明のリバースターンミメティックの安全有効量を投与することを含むアルツハイマー病の治療または予防方法であって、前記量は、被験体においてアルツハイマー病を治療または予防するのに有効であるアルツハイマー病の治療または予防方法を提供する。アルツハイマー病の治療は、アルツハイマー病の症状特性の徴候を減少または除去するか、あるいはこの疾患の進行を遅延させることを含むものと理解される。アルツハイマー病の予防は、この疾患の発病を予防または遅延させることを含むものと理解される。

30

【0448】

治療を必要とする被験体は、アルツハイマー病の様々な段階にあるヒトもしくは非ヒト霊長類また他の動物であってもよい。アルツハイマー病の診断方法としては、神経心理学的措置、機能的画像化措置、生物学的マーカー、および頭脳組織の検死が挙げられ、当該分野において公知となっている（例えば、Dinsmore, J. Am. Osteopath, Assoc. 99 (9 Suppl.) :S1~6, 1999; Kurzら, J. Neural Transm. Suppl. 62:127~33, 2002; Storeyら, Front Biosci. 7:e155~84, 2002; Marinら, Geriatrics, 57:36~40, 2002; Kril and Halliday, Int. Rev. Neurobiol. 48:167~217, 2001; Gurwitz, Trends Neurosci. 23:386, 2000; Muller-Spahn and Hock. Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci. 249 Suppl. 3:37~42; Fox and Rossor, Rev. Neuro. (Paris) 155 Suppl. 4:S33~7, 1999)。予防を必要とする被験体は、アルツハイマー病が発症する危険性のあるヒトもしくは非ヒト霊長類また他の動物、例えば、この疾患の原因である特定の遺伝子（例えば、アミロイド前

40

50

駆体蛋白、プレセニリン-1、およびプレセニリン-2をエンコードする遺伝子)および/またはこの疾患への発病に伴って生じる遺伝子(例えば、アポリポタンパク質E遺伝子)の変異を有する個々の患者であってもよい(Rocchiら, Brain Res. Bull. 61:1~24, 2003)。

【0449】

一般式(I)の構造を有する化合物は、当該分野において公知となった適切な方法によってアルツハイマー病を治療または予防するために、その活性をスクリーニングされてもよい。このようなスクリーニングは、最初は、インビトロ培養細胞(例えば、実施例8におけるPC-12細胞)を使用して行うことができる。プレセニリン-1変異によって生じる神経分化の欠陥を治癒することができる化合物は、アルツハイマー病に対する様々な動物モデルを使用してさらにスクリーニングすることができる。あるいは、一般式(I)の構造を有する化合物は、アルツハイマー病の動物モデルにおいて直接試験することができる。多くのモデルシステムが、当該分野において公知となっており、また本発明において使用され得る(Rowanら, Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. 358:821~8, 2003; Sant'Angeloら, Neurochem. Res. 28:1009~15, 2003; Weiner Harv. Rev. Psychiatry 4:306~16, 1997)。アルツハイマー病の治療または予防に対する選択された化合物の効果は、アルツハイマー病の進行を分析するために、当該分野において公知となった方法によって、特徴づけまたは監視することができるが、これらの方法には、該疾患の診断について上述したものを含む。

【0450】

本発明はまた、神経突起伸長を促進する方法を提供する。該方法は、神経突起伸長を促進する有効量で、一般式(I)による化合物を神経に接触させる工程を含む。該方法は、神経変性疾患(例えば、緑内障、黄斑変性、パーキンソン病、およびアルツハイマー病)および神経系の損傷を治療するのに有用である。神経細胞の神経突起の長さが、化合物の不在下よりも、化合物の存在下で統計的に顕著に長ければ、その化合物は、神経突起伸長を促進する。このような化合物は、インビトロ培養細胞(例えば、PC-12細胞、神経芽細胞種B1-4細胞)(Bitarら, Cell Tissue Res. 298:233~42, 1999; Pellitteriら, Eur. J. Histochem. 45:367~76, 2001; Satohら, Biochem. Biophys. Res. Commun. 258:50~3, 1999; Hirata and Fujisawa, J. Neurobiol. 32:415~25, 1997; Chauvetら, Glia 18:211~23, 1996; Vetter and Bishop. Curr. Biol. 5:168~78, 1994; Kooら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:4748~52, 1993; Skubitzら, J. Cell. Biol. 113:7~48, 1991; O'Sheaら, Neuron 7:231~7, 1991; Rydel and Greene, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:1257~61, 1998)を使用するか、あるいは、外植片(Katoら, Brain Res. 31:143~7, 1983; Vanhemsら, Eur. J. Neurosci. 2:776~82, 1990; Carriら, Int. J. Dev. Neurosci. 12:567~78, 1994)を使用して同定することができる。本発明による化合物で神経細胞を接触させることは、インビトロまたはインビボにおいて行うことができる。得られた処理した神経細胞は、インビトロで生成されれば、必要とする組織に移植することができる(Laczaら, Brain Res. Brain Res. Protoc. 11:145~54, 2003; Chuら, Neurosci. Lett 343:129~33, 2003; Fukunagaら, Cell Transplant 8:435~41, 1999)。

【0451】

本発明はまた、神経幹細胞の分化を促進する方法も提供し、前記方法は、神経幹細胞の分化を促進するのに有効な量で、一般式(I)による化合物を神経幹細胞に接触させる工

程を含む。該方法は、神経変性疾患（例えば、緑内障、黄斑変性、パーキンソン病、およびアルツハイマー病）および神経系の損傷を治療するのににも有用である。「神経幹細胞」は、適切な条件下で、神経細胞、星状細胞、または乏突起膠細胞に分化できる、クローン化可能細胞、未分化細胞、多能性細胞を意味する。神経幹細胞が化合物の不在下よりも、化合物の存在下で統計的に顕著に高い分化程度を示すと、その化合物は神経幹細胞の分化を促進する。このような化合物は、インビトロ培養幹細胞または動物モデルと関係したアッセイを用いて確認され得る（Albranchesら, Biotechnol. Lett. 25:725~30, 2003; Dengら, Exp. Neurol. 182:373~82, 2003; Munoz-Eliasら, Munoz-Eliasら, Stem Cells 21:437~48, 2003; Kudoら, Biochem. Pharmacol. 66:289~95, 2003; Wanら, Chin. Med. J. 116:428~31, 2003; Kanwamoritara, Hum. Cell 15:178~82, 2002; Stavridis and Smith, Biochem. Soc. Trans. 31:45~9, 2003; Pachernikら, Reprod. Nutr. Dev. 42:317~26, 2002; Fukunagaら, 同上）。神経幹細胞は、培養された幹細胞、その源組織から新たに分離した幹細胞またはその源生物体内の幹細胞であってもよい。従って、本発明による化合物を神経幹細胞に接触させることは、インビトロ（培養したまたは新たに分離した幹細胞の場合）またはインビボ（その源生物体内の幹細胞の場合）で行ってもよい。得られた分化した神経細胞は、インビトロで生成されると、必要とする組織に移植されてもよい（Laczaら, 同上; Chuら, 同上; Fukunagaら, 同上）。このような組織は、外傷または神経変性病に罹った脳組織または他の神経組織を含む。

【実施例】

【0452】

以下の実施例は、本発明の化合物、組成物および使用方法を説明するが、これに制限されるものではない。

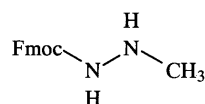
製造実施例 1

(N-Fmoc-N'-R₃-ヒドラジノ)-酢酸の製造)

(1) N-Fmoc-N'-メチルヒドラジンの製造

【0453】

【化23】



【0454】

2 Lの二口丸底フラスコに、ガラス製ストッパーおよびカルシウムチューブを取り付けた。硫酸メチルヒドラジン（20 g、139 mmol、R₃はメチル）のTHF（300 mL）溶液を加え、DiBoc（33 g、153 mmol）のTHF溶液を加えた。激しく攪拌しつつ、2時間にわたって、滴下漏斗を経由して、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（500 mL）を滴下した。6時間後、Fmoc-Cl（39 g、153 mmol）のTHF溶液をゆっくりと加えた。得られた懸濁液を、0℃で、6時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル（EA, 500 mL）で抽出し、その有機層を保持した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下にて蒸発させた。精製することなく、次の段階に進んだ。

1 Lの二口丸底フラスコに、ガラス製ストッパーおよびカルシウムチューブを取り付けた。先の工程の生成物のMeOH（300 mL）溶液を加え、氷浴中にて磁気攪拌しつつ、滴下漏斗を経由して、濃HCl（30 mL、12 N）をゆっくりと加え、そして一晩攪拌した。その混合物をEA（1000 mL）で抽出し、その有機層を保持した。この溶液

を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下にて蒸発させた。その残留物を n-ヘキサンおよび EA で再結晶して精製して、N-Fmoc-N'-メチルヒドラジン (32.2 g、83%) を得た。

【0455】

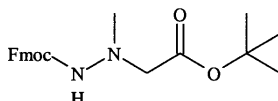
【数1】

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90-7.88 (d, $J=6$ Hz, 2H), δ 7.73-7.70 (d, $J=9$ Hz, 2H), 7.44-7.31 (m, 4H), 4.52-4.50 (d, $J=6$ Hz, 2H), 4.31-4.26 (t, $J=6$ Hz, 1H), 2.69 (s, 1H).

10

(2) (N-Fmoc-N'-メチルヒドラジノ)-酢酸 t-ブチルエステルの製造
【0456】

【化24】



【0457】

1 L の二口丸底フラスコに、ガラス製ストッパーおよび還流冷却器 (これは、カルシウムチューブに接続されている) を取り付けた。N-Fmoc-N'-メチルヒドラジン (20 g、75 mmol) のトルエン (300 mL) 溶液を加えた。ブromo酢酸 t-ブチル (22 g、111 mmol) のトルエン (50 mL) 溶液をゆっくりと加えた。CS₂CO₃ (49 g、149 mmol) をゆっくりと加えた。激しく攪拌しつつ、NaI (11 g、74 mmol) をゆっくりと加えた。その反応混合物を、還流温度で、1 日にわたって攪拌した。生成混合物を濾過し、EA (500 mL) で抽出した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下にて蒸発させた。その生成物をクロマトグラフィー (これは、ヘキサン: EA = 2:1 の溶液を使う) で精製して、(N-Fmoc-N'-メチルヒドラジノ)-酢酸 t-ブチルエステル (19.8 g、70%) を得た。

20

【0458】

30

【数2】

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3-d) δ 7.78-7.75 (d, $J=9$ Hz, 2H), δ 7.61-7.59 (d, $J=6$ Hz, 2H), 7.43-7.26 (m, 4H), 4.42-4.40 (d, $J=6$ Hz, 2H), 4.23 (b, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 1.50 (s, 9H).

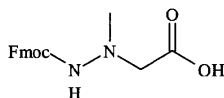
【0459】

(3) (N-Fmoc-N'-メチルヒドラジノ)-酢酸の製造

【0460】

40

【化25】



【0461】

1 L の二口丸底フラスコに、ガラス製ストッパーおよび還流冷却器 (これは、カルシウムチューブに接続されている) を取り付けた。(N-Fmoc-N'-メチルヒドラジノ)-酢酸 t-ブチルエステル (20 g、52 mmol) を加えた。氷水浴中にて激しく攪拌しつつ、HCl 溶液 (150 mL、ジオキサン中の 4 M 溶液) をゆっくりと加えた

50

。その反応混合物を、室温で、1日間攪拌した。その溶液を、減圧下にて、40℃で、完全に濃縮した。飽和NaHCO₃水溶液(100ml)を加え、その水層をジエチルエーテル(100ml)で洗浄した。0℃で、濃HClをゆっくりと滴下した(pH2~3)。その混合物を抽出し、その有機層を保持した(500ml、MC)。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥し、そして減圧下にて蒸発させた。その残留物をn-ヘキサンおよび酢酸エチルで再結晶化して精製して、(N-Fmoc-N'-メチル-ヒドラジノ)-酢酸(12g、72%)を得た。

【0462】

【数3】

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 12.38 (s, 1H), 8.56 (b, 1H), 7.89—7.86 (d, J=9 Hz, 2H), 7.70—7.67 (d, J=9 Hz, 2H), 7.43—7.29 (m, 4H), 4.29—4.27 (d, J=6 Hz, 2H), 4.25—4.20 (t, J=6 Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).

10

【0463】

製造実施例2

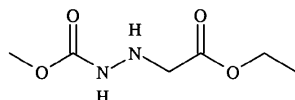
(N-Moc-N'-R₇-ヒドラジノ)-酢酸の製造

(1) (N'-メトキシカルボニル-ヒドラジノ)-酢酸エチルエステルの製造

【0464】

【化26】

20



【0465】

MOC-NH-NH₂ (50g、0.55mol)をDMF(300ml)に溶解し、次いで、その反応容器に、プロモ酢酸エチル(68ml、0.555mol)、炭酸カリウム(77g、0.555mol)を加えた。その混合物を、50℃で、5時間温めた。その反応が完結した後、この混合物を濾過し、そしてEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄した(3回)。その粗生成物をカラム(溶離液:ヘキサン/EtOAc=4/1)で精製して、72の無色オイルを得た。

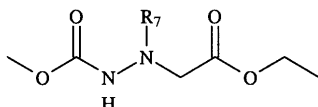
30

【0466】

(2) [N-R₇-N'-メトキシカルボニル-ヒドラジノ]-酢酸エチルエステルの調製

【0467】

【化27】



40

【0468】

前記エチルエステル(10g、0.05mol)、炭酸カリウム(6.9g、0.05mol)およびR₇-ブロマイド(14.1g、0.06mol)をDMF(200ml)に溶解し、その混合物を、50℃で、5時間温めた。その反応が完結した後、この混合物を濾過し、そしてEAで希釈し、そしてブラインで洗浄した(3回)。その粗生成物をクロマトグラフィー(溶離液:ヘキサン/EtOAc=4/1)で精製した。

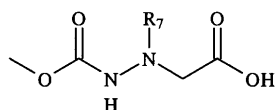
【0469】

(3) [N-R₇-N'-メトキシカルボニル-ヒドラジノ]-酢酸

50

【0470】

【化28】



【0471】

アルキル化エチルエステル（9.5 g、0.03 mol）をTHF／水（1／1、ml）に溶解し、そして0℃で、2 N NaOH（28.3 ml）溶液を加えた。その混合物を、室温で、2時間攪拌した。出発物質のエステルがUVで検出されなくなった後、この溶液をEAで希釈し、次いで、分離した。水層を1 N HClでpH 3～4まで酸性化し、化合物をDCMで抽出した（3回）。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、そして蒸発させて、黄色固形物を得た。

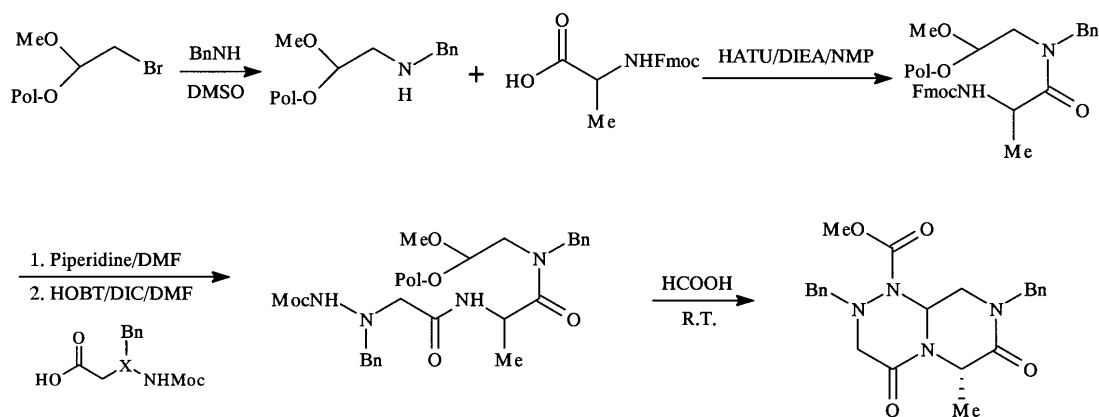
10

【0472】

（実施例1）

【0473】

【化29】



20

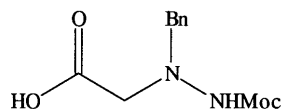
30

【0474】

（1）N^β-Moc-N^α-ベンジル-ヒドラジノグリシンの製造：

【0475】

【化30】



40

【0476】

この化合物は、文献手順に従って製造した。（Cheguillaumeら、Synlett 2000, 3, 331）。

【0477】

（2）1-メトキシカルボニル-2, 8-ジベンジル-6-メチル-4, 7-ジオキソ-ヘキサヒドロピラジノ[2, 1-c][1, 2, 4]トリアジンの製造

ブROMOアセタール樹脂（60 mg、0.98 mmol/g）およびベンジルアミンのDMSO（2.5 mL、2 M）溶液を、ネジキャップ付きバイアルに入れた。その反応混合物を、回転オープン[Robbing Scientific]を使用して、60℃で、12時間振盪した。その樹脂を濾過により集め、そしてDMFで洗浄し、次いで、DCM

50

で洗浄して、第1成分片を得た。

【0478】

この樹脂に、Fmoc-アラニン（4当量、市販されている、第2成分片）、HATU [PerSeptive Biosystems]（4当量）およびDIEA（4当量）のNMP（Advanced ChemTech）溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0479】

この樹脂に、DMF中の20%ピペリジンを加えた。この反応混合物を、室温で、8時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで

10

【0480】

前記で製造した樹脂に、 N^{β} -Moc- N^{α} -ベンジルーヒドラジノグリシン（4当量、製造実施例2の化合物（3）、ここで、 R_7 はベンジル、第三成分片）、HOBt [Advanced ChemTech]（4当量）およびDIC（4当量）のDMF溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、MeOHで洗浄した。この樹脂を、室温で、減圧下にて乾燥した。

【0481】

この樹脂を、室温で、18時間にわたって、ギ酸（2.5 ml）で処理した。この樹脂を濾過で除去した後、その濾液を減圧下にて濃縮して、オイルとして、生成物を得た。

20

【0482】

【数4】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 1.51 (d, 3H), 2.99 (m, 1H), 3.39 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.02 (d, 1H), 4.24 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 5.14 (q, 1H), 5.58 (dd, 1H), 7.10–7.38 (m, 10H).

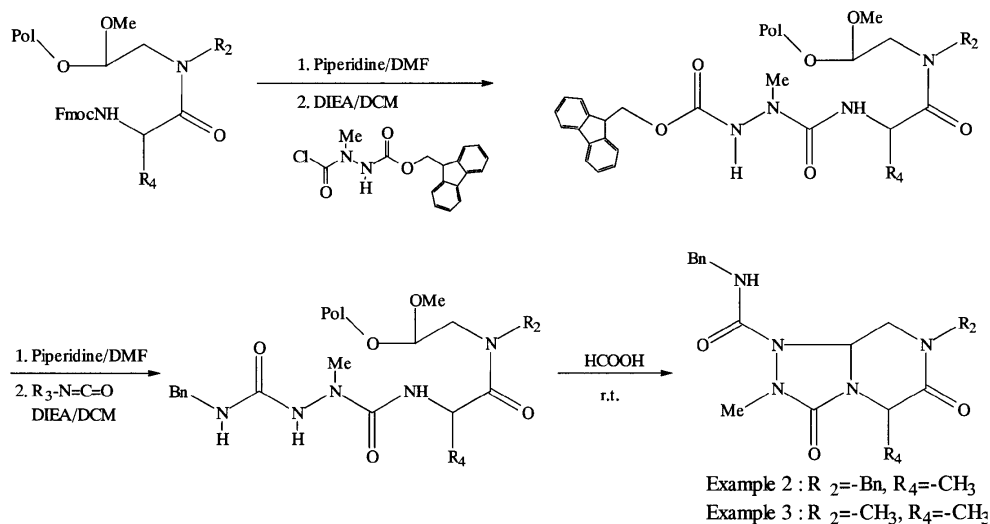
【0483】

（実施例2）

30

【0484】

【化31】



40

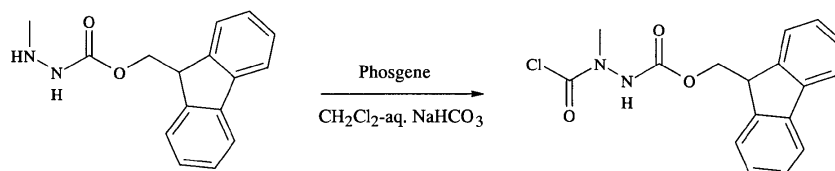
【0485】

（1） N' -Fmoc- N -メチルーヒドラジノカルボニルクロライドの製造

50

【0486】

【化32】



【0487】

CH₂Cl₂ (15 ml) 中のN-メチルヒドラジincarボン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル (107 mg、0.4 mmol) とNaHCO₃飽和水溶液15 ml との氷冷二相混合物を、単一部分としてトルエン (1.03 ml、2 mmol) 中の1.93 Mのホスゲンを加えつつ、迅速に攪拌した。この反応混合物を30分間攪拌し、その有機相を集め、その水相をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥し、濾過し、そして減圧下にて濃縮して、泡沫状固形物として、カルバモイルクロライド128 mg (97%) を得た。〔注意：ホスゲン蒸気は、非常に毒性である。フード内で使用すべし〕。この生成物を、さらに精製することなく、以下の固相合成で使用した。

10

【0488】

(2) 2, 5-ジメチル-7-ベンジル-3, 6-ジオキソヘキサヒドロ [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 5-a] ピラジン-1-カルボン酸ベンジルアミドの製造

20

ブromoアセタル樹脂 (30 mg、0.98 mmol/g) およびベンジルアミンのDMSO (1.5 mL、2 M) 溶液を、ネジキャップ付きバイアルに入れた。その反応混合物を、回転オープン [Robbins Scientific] を使用して、60℃で、12時間振盪した。その樹脂を濾過により集め、そしてDMFで洗浄し、次いで、DCMで洗浄して、第1成分片を得た。

【0489】

この樹脂に、Fmoc-アラニン (3当量、市販されている、第2成分片)、HATU [PerSeptive Biosystems] (3当量) およびDIEA (3当量) のNMP (Advanced ChemTech) 溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。このようにして、第2成分片を第1成分片に加えた。

30

【0490】

この樹脂に、DMF中の20%ピペリジンを加えた。この反応混合物を、室温で、8分間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0491】

前記で製造した樹脂に、前記工程 (1) で得たN'-Fmoc-N-メチルヒドラジノカルボニルクロライド (5当量、複合第3および第4成分片)、DIEA (5当量) のDCM溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

40

【0492】

この樹脂に、DMF (樹脂1 gに対して10 ml) 中の20%ピペリジンを加えた。この反応混合物を、室温で、8分間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0493】

この樹脂を、室温で、4時間にわたって、DCM中のイソシアン酸ベンジル (4当量) およびDIEA (4当量) の混合物で処理した。次いで、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、MeOHで洗浄した。この樹脂を、室温で、減圧下にて乾燥した。

【0494】

50

この樹脂を、室温で、14時間にわたって、ギ酸で処理した。この樹脂を濾過で除去した後、その濾液を減圧下にて濃縮して、オイルとして、生成物を得た。

【0495】

【数5】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.48 (d, 3H), 2.98 (s, 3H), 3.18 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 4.37-4.74 (m, 5H), 5.66 (dd, 1H), 6.18 (m, 1H), 7.10-7.40 (m, 10H).

【0496】

10

実施例3

(2, 5, 7-トリメチル-3, 6-ジオキソヘキサヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 5-a]ピラジンを1-カルボン酸ベンジルアミドの製造)

プロモアセタール樹脂を、ベンジルアミン溶液の代わりにメチルアミン溶液と反応させることを除いては、実施例2と同じ手順に従って、表題化合物を製造する。

【0497】

【数6】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm; 1.48 (d, 3H), 2.99 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.38 (m, 1H), 3.53 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.52 (q, 1H), 4.59 (dd, 1H), 5.72 (dd, 1H), 6.19 (br. t, 1H), 7.10-7.38 (m, 5H).

20

【0498】

実施例4

(2-メチル-5-(p-ヒドロキシフェニルメチル)-7-ナフチルメチル-3, 6-ジオキソヘキサヒドロ[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 5-a]ピラジンを1-カルボン酸ベンジルアミドの製造)

プロモアセタール樹脂(30mg、0.98mmol/g)およびナフチルメチルアミンのDMSO(1.5mL、2M)溶液を、ネジキャップ付きバイアルに入れた。その反応混合物を、回転オープン[Robbins Scientific]を使用して、60℃で、12時間振盪した。その樹脂を濾過により集め、そしてDMFで洗浄し、次いで、DCMで洗浄して、第1成分片を得た。

30

【0499】

この樹脂に、Fmoc-Tyr(OBut)-OH(3当量)、HATU[PerSeptive Biosystems](3当量)およびDIEA(3当量)のNMP(Advanced ChemTech)溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。このようにして、第2成分片を第1成分片に加えた。

【0500】

この樹脂に、DMF中の20%ピペリジンを加えた。この反応混合物を、室温で、8時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

40

【0501】

前記で製造した樹脂に、N'-Fmoc-N-メチルヒドラジノカルボニルクロライド(5当量)、DIEA(5当量)のDCM溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0502】

この樹脂に、DMF中の20%ピペリジン(樹脂1gに対して10ml)を加えた。この反応混合物を、室温で、8時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DC

50

Mで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0503】

この樹脂を、室温で、4時間にわたって、DCM中のイソシアン酸ベンジル（4当量）およびDIEA（4当量）の混合物で処理した。次いで、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、MeOHで洗浄した。この樹脂を、室温で、減圧下にて乾燥した。

【0504】

この樹脂を、室温で、14時間にわたって、ギ酸で処理した。この樹脂を濾過で除去した後、その濾液を減圧下にて濃縮して、オイルとして、生成物を得た。

【0505】

10

【数7】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.80-2.98 (m, 5H), 3.21-3.37 (m, 2H), 4.22-4.52 (m, 2H), 4.59 (t, 1H), 4.71 (d, 1H), 5.02 (dd, 1H), 5.35 (d, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.66 (t, 2H), 6.94 (dd, 2H), 7.21-8.21 (m, 12H).

【0506】

実施例 5

(2-メチル-6-(p-ヒドロキシフェニルメチル)-8-ナフチル-4,7-ジオキソヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,2,4]トリアジン-1-カルボン酸ベンジルアミドの製造)

20

ブromoアセタール樹脂(60 mg、0.98 mmol/g)およびナフチルアミンのDMSO(2.5 mL、2 M)溶液を、ネジキャップ付きバイアルに入れた。その反応混合物を、回転オープン[Robbins Scientific]を使用して、60℃で、12時間振盪した。その樹脂を濾過により集め、そしてDMFで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。

【0507】

この樹脂に、Fmoc-Tyr(OBut)-OH(4当量)、HATU[PerSeptive Biosystems](4当量)およびDIEA(4当量)のNMP(Advanced ChemTech)溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、4時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

30

【0508】

この樹脂に、DMF中の20%ピペリジンを加えた。この反応混合物を、室温で、8分間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

【0509】

前記で製造した樹脂に、 $\text{N}^\beta\text{-Fmoc-N}^\alpha\text{-ベンジルーヒドラジノグリシン}$ (4当量)、HOBT[Advanced ChemTech](4当量)およびDIC(4当量)のDMF溶液を加えた。その反応混合物を、室温で、3時間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMFで洗浄し、次いで、DCMで洗浄した。この樹脂に、DMF中の20%ピペリジン(樹脂1 gに対して10 ml)を加えた。この反応混合物を、室温で、8分間振盪した後、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、DMFで洗浄した。

40

【0510】

この樹脂を、室温で、4時間にわたって、DCM中のイソシアン酸ベンジル(4当量)およびDIEA(4当量)の混合物で処理した。次いで、その樹脂を濾過により集め、DMF、DCMで洗浄し、次いで、MeOHで洗浄した。この樹脂を、減圧下にて、室温で、乾燥し、その樹脂を、室温で、18時間にわたって、ギ酸(2.5 ml)で処理した。この樹脂を濾過で除去した後、その濾液を減圧下にて濃縮して、オイルとして、生成物を

50

得た。

【0511】

【数8】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm; 2.73 (s, 3H), 3.13 (d, 1H), 3.21–3.38 (m, 3H), 3.55 (d, 1H), 3.75 (t, 1H), 4.22 (dd, 1H), 4.36 (dd, 1H), 4.79 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 5.47 (m, 2H), 6.68 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 7.21–8.21 (m, 12H);

MS (m/z , ESI) 564.1 (MH^+) 586.3 (MNa^+).

10

【0512】

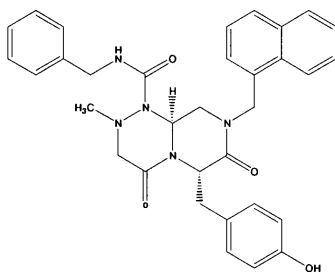
実施例6

SW480細胞に対する IC_{50} の測定およびその細胞株での細胞毒性試験についてバイオアッセイ

この実施例で用いた試験化合物（化合物A）は、実施例4で調製した。

【0513】

【化33】



20

【0514】

a. (レポーター遺伝子アッセイ)

30

SW480細胞を、スーパーフェクト（Superfect）（商標）トランスフェクト試薬（Qiagen, 301307）を使って、トランスフェクトした。トランスフェクトの前日に、細胞を簡単にトリプシン処理し、そしてトランスフェクトの日に50～80%集密になるように、6ウェルプレート（ 5×10^5 個の細胞/ウェル）にプレートした。

【0515】

4マイクログラム（TOPFlash）および1マイクログラム（pRL-nul1）のDNAを、無血清培地150 μl で希釈し、スーパーフェクト（商標）トランスフェクト試薬30 μl を加えた。このDNA-スーパーフェクト混合物を、室温で、15分間インキュベートし、次いで、さらに3時間のインキュベーション中にて、この複合体に、10% FBS DMEM（1ml）を加えた。複合体が形成した一方、細胞を抗体なしでPBSで2回洗浄した。

40

【0516】

このDNA-スーパーフェクト（商標）トランスフェクト試薬の複合体を細胞に適用した後、37℃で、5% CO_2 で、3時間インキュベートした。インキュベーション後、10% FBSを有する回収培地を加えて、最終容量を1.18mlにした。3時間のインキュベーション後、これらの細胞を収集し、そして96ウェルプレート（ 3×10^4 個の細胞/ウェル）に再び播種した。37℃で、5% CO_2 で、一晚インキュベーションした後、これらの細胞を、24時間にわたって、試験化合物Aで処理した。最後に、その活性をルシフェラーゼアッセイ（Promega, E1960）で検査した。

50

【0517】

図3は、SW480細胞に対する上記化合物Aの IC_{50} の測定結果を図示している。

【0518】

b. スルホローダミンB (SRB) アッセイ

以下で列挙した細胞に対する上記化合物Aの成長阻害効果を、スルホローダミンBアッセイにより測定した。96ウェルプレートの各ウェルに、 $100\mu l$ の培地中のSW480細胞をプレートし、そして24時間付着させた。これらのウェルに化合物Aを加えて、所望の最終濃度にし、それらのプレートを、 $37^{\circ}C$ で、48時間インキュベートした。次いで、各ウェルに冷($4^{\circ}C$)10%トリクロロ酢酸 $100\mu l$ を穏やかに加えることにより、これらの細胞を固定し、続いて、 $4^{\circ}C$ で、1時間インキュベートした。プレートを脱イオン水で5回洗浄し、そして風乾した。次いで、15分間にわたって、ウェルに、SRB溶液(1%酢酸(v/v)中で0.4%のSRB(w/v)) $100\mu l$ を加えることにより、これらの細胞を染色した。染色後、これらのプレートを、1%酢酸で5回、素早く洗浄して、未結合染料を除去し、そして風乾させた。結合した染料を、これらのプレートを読み取る前に、 $10mmol/L$ のTris塩基(pH10.5)で可溶化した。モレキュラーデバイスを使って、515nmの波長で、プレート読み取り装置にて、その光学密度(OD)を読み取った。成長の阻害は、相対生存度(対照の%)で示し、そして GI_{50} は、ログ/プロビット変換後の濃度応答曲線から計算した。

10

【0519】

表6は、実施例4で得た化合物Aのインビトロ細胞毒性(SRB)アッセイデータを示す。表6の数値は、 $\mu g/ml$ である。

20

【0520】

【表 6】

起源	細胞	実施例 4	シスプラチン	5-FU
結腸	T84	1.134	> 10	1.816
	LOVO	0.532	> 10	1.029
	HT29	1.694	> 10	5.334
	DLD-1	1.775	> 10	> 10
	COLO205	1.136	> 10	1.130
	CACO-2	1.201	> 10	0.451
	SW480-Kribb	1.137	> 10	> 10
	SW480-CWP	0.980	4.502	> 10
	SW620	1.426	> 10	5.570
	KM12	1.451	> 10	2.729
	HCT15	2.042	> 10	1.179
	HCT116	0.96	> 10	1.039
	HCC2998	1.047	> 10	5.486
	786-0	1.417	3.347	0.584
白血病	HL60	1.243	> 10	7.010
	RPMI8226	1.1.177	> 10	> 10
	K562/VIN	1.640	> 10	7.071
	K562/ADR	7.682	> 10	> 10
	K562	1.247	> 10	6.133
前立腺	PC3	1.207	> 10	> 10
	HT1080	1.469	> 10	0.798
肺	A549	1.386	> 10	1.007
	NCI H460	1.498	> 10	1.397
	NCI H23	1.296	5.176	2.254
腎臓	293	0.731	6.641	2.015
	CAKI-1	0.467	> 10	0.925
	ACHN	1.263	5.019	5.062
黒色腫	RPMI7951	0.936	5.010	0.920
	M14	2.289	3.447	1.225
	HMV-II	4.834	3.190	0.695
	HMV-I	1.153	5.478	2.110
	G361	0.584	4.827	1.539
	CRL1579	1.830	0.699	> 10
	A431	1.083	3.722	0.404
	A253	1.398	2.084	2.926
	UACC62	0.563	> 10	1.093
	SK-MEL-28	1.291	> 10	> 10
	SK-MEL-5	0.888	> 10	2.434
	LOX-IMVI	1.526	> 10	> 10
	A375	1.391	> 10	1.464

【0 5 2 1】

起源	細胞	実施例 4	シスプラチン	5-FU
胸	MCF7/ADR	9.487	9.907	> 10
	MCF7	7.355	> 10	1.751

【0 5 2 2】

実施例 7

Min マウスモデル

10

20

30

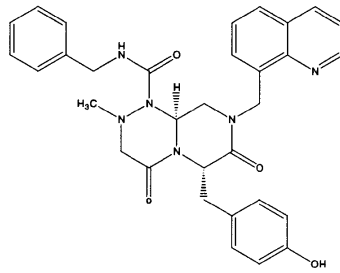
40

50

本発明の選択された化合物（化合物Bおよび化合物C）は、これらの抗癌剤として効能を評価するために、M i nマウスモデルにおいて評価した。

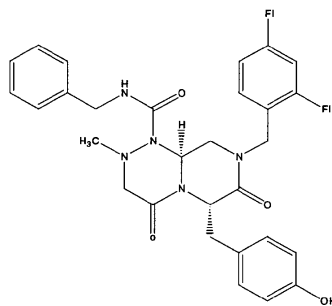
【0523】

【化34】



化合物B

10



化合物C

20

【0524】

M i nマウスモデルは、これらの種類の効能を試験するために、広く用いられるモデルである。様々な処理後、これらのマウスの小腸と結腸に形成されるポリープの数を測定した（表7）。データは、両化合物共に約300mpkで投与される場合、ビヒクルのみで処理したコントロールマウスに比べてm i nマウスにおいてポリープの数が減少したことを示す。

30

【0525】

【表7】

M i nマウスモデルデータ

グループ	ポリープ数(平均値 ± S.D.)			P (総和) Vs. VH	% 抑制 vs. VH
	小腸	大腸	総計		
野生型	0.0±0.0	0.0±0.0	0.0±0.0	—	—
ビヒクル	65.8±15.9	1.8±1.5	67.7±15.3	—	—
化合物C -100 mpk	69.2±20.8	1.7±1.5	71.4±23.0	—	—
化合物C -300 mpk	46.1±17.1	1.1±1.2	47.0±16.9	<0.01	31
化合物B -300 mpk	45.2±22.1	1.4±0.9	46.8±17.0	<0.01	31
スリンダク -160 ppm	48.0±20.7	0.5±0.5	48.5±20.9	<0.05	28

40

【0526】

50

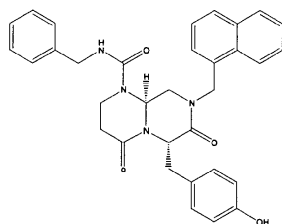
実施例 8

プレセニン-1 変異に起因する神経細胞分化における C B P / β -カテニン相互作用
救助欠陥の化学遺伝子の抑制

下記化合物（化合物 D）が、この実施例において使用された：

【0527】

【化35】



10

【0528】

材料および方法

プラスミド、TOPFLASHおよびFOPFLASHレポーター構築物を、DH5 α 適格細胞に、標準プロトコルによって形質転換した。トランスフェクションアッセイに用いられたプラスミドは、EnodFree Maxi Kit (Qiagen, Valencia, CA) を用いて分離および精製した。

【0529】

PC-12 細胞培養。PC-12 細胞は、10%ウマ血清、5%ウシ胎仔血清、4.5 g/Lブドウ糖、2mM L-グルタミン、1.0mMピルビン酸ナトリウム、および10 μ g/ml ペニシリン-ストربتマイシンが加えられたRPMI 1640において維持された。

20

【0530】

細胞分化。細胞培養皿は、一晩中、0.25mg/ml コラーゲン (Cohension, CA)、10 μ g/ml ポリ-L-リジン (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) および12 μ g/ml のポリエチレンアミン (ICN, La Mesa, CA) でプレコートした。細胞は、コートされた皿において15,000細胞/cm² で培養され、50ng/ml の神経成長因子 (NGF) (Sigma-Aldrich) を含む、減少した血清（1%ウシ胎仔血清）の培地において、10日間インキュベートして、神経様表現型に分化した。NGFを含む培地は、2~3日毎に交換した。

30

【0531】

化合物Dによる処置。 β -カテニン/CBP相互作用の小分子抑制剤である化合物Dを、DMSOにストック濃度100mMで溶解した。分化したPC-12/L286V細胞は、4時間の間、この化合物の増加する濃度で処置した。この処置期後、トランスフェクションが開始された。細胞分化実験のために、化合物Dが全体分化時期を通じてNGFと共に10 μ Mの濃度で加えられた。

【0532】

トランスフェクション。PC-12細胞は、60-mm皿で培養して分化した。10日間の分化期末に、細胞は60-mm皿当たり2 μ gのレポーター構築物であるTOPFLASHおよびFOPFLASHで遺伝子導入された。トランスフェクションは、スーパーファクト (Qiagen) を用いてメーカーの指示に従って行われた。

40

【0533】

ルシフェラーゼ分析。トランスフェクションの6時間後、100 μ lの細胞培養溶解試薬 (Promega, Madison, WI) で細胞を溶解し、微小遠心管に掻き入れた。その後、管を12000rpmで暫く（約10秒間）遠心分離して、細胞残屑のペレットが得られた。ルシフェラーゼ活性は、20 μ lの細胞溶解物および100 μ lのルシフェラーゼ定量法 (Promega) からの基質について測定した。ルシフェラーゼ活性は、Packard LumiCount (Hewlett Packard) を用いて測

50

定した。ルシフェラーゼの定量は、3重に行われ、少なくとも3回の独立した実験で繰り返された。

【0534】

免疫蛍光検査．細胞を、 $10,000$ 細胞/ cm^2 の密度で、6-ウエル培養皿中の滅菌コートされた 22×22 mmカバースリップにプレートした。上述したように、10日間の分化が開始された。分化した細胞は、その後 -20°C で15分間メタノールで固定された。続けて、これをPBS+0.1% Triton X-100で15分間インキュベートした。カバースリップを、Ephrin B2受容体 (Santa Cruz Biotechnology) およびGap-43 (Novus Biologicals) に対する抗体と共に、 37°C で40分間インキュベートした。PBS-Triton X-100で連続洗浄した後、FITCに共役した二次抗体 (Jackson Immuno Research, Westgrove, PA) を適用した。全てのスライドイメージが、Nikon Eclipse E600直立顕微鏡に装着されたNikon PCM2000レーザ走査共焦点顕微鏡 (Nikon Melville, NY) を使用して得られた。

10

【0535】

神経突起伸長の定量．細胞計数を、6つの無作為に選択された顕微鏡視野 ($10\times$) で行った。それぞれの視野において、細胞の総数のみならず、細胞体の長さよりも2倍大きい神経突起を見せる細胞が測定された。そのような伸長の細胞数は、細胞の全数の割合として表した。数値は、3つの独立した実験からの重複から得られたものである。

20

【0536】

RT-PCR. Ephrin B2 (EphB2) 受容体に対するmRNAレベルを分析するために、総RNAを、Trizol (Invitrogen-GIBCO-BRL, Baltimore, MD) を用いて分化した細胞から分離した。 $2\mu\text{g}$ RNAが、任意の6量体 (50ng) を有する全容積 $20\mu\text{l}$ 中において、スーパースクリプト (Superscript) II逆転写システム (Invitrogen-GIBCO-BRL) を用いて、メーカーの指示に従い逆転写された。PCRを、 $5\mu\text{l}$ cDNA、 100pmol のプライマー、 $100\mu\text{M}$ dNTPs、1X Taq 緩衝液、および 1.5mM MgCl_2 を有する $50\mu\text{l}$ 容積中で行った。反応混合物は、 80°C で10分間加熱し、その後、Taqを入れた。cDNAsを、25 (EphB2受容体) または15 (GAPDH) サイクル間増幅した。増幅の1回転は、 94°C で1分で構成され、 60°C で2分、および 72°C で2分からなり、最終延長時間は、 72°C で10分である。PCR生産物は、2%ゲルで臭化エチジウムによって染色され、電気泳動で分析されて目に見えるようにした。EphB2受容体のPCRプライマーは、5'-CACTACTGGA CCGCACGATAC-3' および5'-tctaccgactggatctggttca-3' を用いた。GAPDHのためのプライマー対は、5'-GGTGCTGAGTATGTCTGTTGA-3' および5'-ACAGTGTCTTGGGTGGCAGT-3' であった。

30

【0537】

結果

40

ラットPC-12細胞は、神経堤系統に由来し、神経成長因子 (NGF) 処置で神経突起を有する交感神経様神経細胞に分化を被る (Greene and Tischler, Proc Natl Acad Sci USA 73, 2424 (1976))。PC-12細胞基盤モデルを用いて、早期発症のFAD関連PC-1変異であるPS-1/L286Vの、TCF/ β -カテニンに媒介された転写および神経分化に対する影響が特徴づけられた。TCF/ β -カテニン/CBPで媒介される転写を特定のブロッキングすると、神経分化におけるPS-1によって誘導された欠陥が軽減することが証明された。

【0538】

野生型PS-1 (PS-1/WT) または変異PS-1 (PS-1/L286V) のうちどちらか一方を安定的に過剰発現させるPC-12細胞およびベクターのみをトランス

50

フェクトさせたコントロール細胞株 (Guoら, *Neuroreport*, 8, 379 (1996)) が、コラーゲン、ポリ-L-リジンおよびポリエチレンジアミンをコートした皿にプレートされた。50 ng/ml の NGF を 10 日間処理することにより、分化が誘導された。過剰発現される PS-1/WT 細胞またはベクターがトランスフェクトされた細胞は、広範囲な軸索形成を示すのに対して (ATCC からの PC-12 細胞クローンと類似している)、PS-1/L286V 変異細胞は、ただ、短くて太い軸索形成のみを示した (図 4 A-C)。しかも、ベクターがトランスフェクトされた PC-12 コントロールおよび PS-1/WT 細胞は、神経分化マーカー GAP-43 の広範囲な発現を示すのに対して (Gorgelsら, *Neurosci Lett.* 83, 59 (1987))

(図 4 の D、E)、PS-1/L286V 細胞は本質的にこのマーカーがなかった (図 4 の F)。

10

【0539】

PS-1/L286V 変異の、標準的な Wnt/ β -カテニンシグナルに対する効果を評価するために、我々は、NGF 処理された PC-12 細胞を、TOPFlash、Wnt/ β -カテニンシグナルレポーター構築物で一時的にトランスフェクトさせた (Morinら, *Science* 275, 1787 (1997))。図 4 の F に示すように、過剰発現される PS-1/WT 細胞は、ベクターコントロール細胞と比べて、同じ水準の TCF/ β -カテニンシグナルを有する。しかしながら、PS-1/L286V 変異細胞は、TOPFlash の発現が顕著に (10 倍) 増加することを示した。対照的に、負の制御レポーター構築物である FOPFlash は有意な差を示さなかった。

20

【0540】

PS-1/L286V 変異細胞中の調節が困難な TCF/ β -カテニンシグナルが、分化の欠陥および神経突起伸長の原因であると仮定された。この仮定を試験するために、TCF/ β -カテニンシグナルの特定の小分子抑制剤である化合物 D を用いた (Emamiら, *Cancer Cell, in press*)。この小分子は、選択的に、 β -カテニン/CBP 相互作用を妨害するものの、 β -カテニン/p300 の相互作用は妨げず、TCF/ β -カテニン転写のサブセットを遮断する。PS-1/L286V 変異細胞を 10 μ M の化合物 D および NGF で処理すると、TCF/ β -カテニンレポーター遺伝子転写が減少し、過剰発現される PS-1/WT 細胞で見られるように (図 5 A、B)、未処理の細胞と比べて (図 4 C)、本質的に正常である神経突起伸長および分化を導いた (図 5 A)。また、化合物 D で処理した PS-1/L286V 変異は、PS-1/WT およびベクターがトランスフェクトされた細胞に着色されたものと同様の強度の GAP-43 を示した (図 4 B)。化合物 D が処理された変異細胞が、ベクターコントロールまたは PS-1/WT 細胞のと同様の神経突起を示すことを証明するために、細胞体の長さの二倍より大きい神経突起を有する細胞数を数えた。化合物 D で処理すると、神経突起を有する細胞の百分率を、ベクターがトランスフェクトされたものおよび過剰発現される PS-1/WT 細胞のものと同様な水準に実質的に増加させる (図 5 C)。TCF/ β -カテニン/CBP によって媒介される転写を妨げると、PS-1/L286V 変異体に起因する神経突起伸長および神経分化での多くの表現型の欠陥を修正させるという結論が得られた。

30

【0541】

Ephrin B2 受容体 (EphB2) は、シナプス形成に関係しており (Wilkinson, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2, 155 (2001))、Ephrin A ファミリーは、最近になって、海馬状隆起樹状突起棘形態学で役割を果たすことが明らかになった (Muraiら, *Nat. Neurosci.* 6, 153 (2003))。集中した EphB2 発現が観察されたが、これは、ベクターおよび PS-1/WT がトランスフェクトされた細胞において神経プロセスと共に位置決めされたのに対して (図 6 A、B)、PS-1/L286V 変異細胞は、非常に弱くて拡散した EphB2 シグナルを示した (図 6 C)。PS-1/L286V 変異細胞における増加された TCF/ β -カテニンシグナルは、RT-PCR に示すように、それ自身が減少した EphB2 発現を示した (図 6 E、レーン 3)。また、10 μ m の化合物 D の添加は、これらの細胞におい

40

50

てEphB2発現のみならず(図6D)、EphB2メッセージの増加をもたらした(図6E、レーン4)。これらの結果は、Battlleらによるデータと一致しており(Battlleら, Cell 111, 251 (2002))、彼らは、最近、EphB2/EphB3受容体およびこれらのリガンドEphrin B1の発現が、結腸陰窩中で、TCF/ β -カテニン転写を通じて逆に調整されることと、適切な調節が、適切な細胞増殖、分化、分類において重要であることを明らかにした。我々は、PS-1/L286V変異が増加したTCF/ β -カテニンシグナルを通じて、EphB2受容体の発現を減少させ、これは、化合物Dで媒介される β -カテニン/CBP相互作用の阻害によって修正されることに関する証拠を提示する。

【0542】

10

実施例9

化合物Dは、G₁/S段階停止を引き起こし、カスパーゼ活性を活性化させる

フローサイトメトリー分析(FACS)

FACS分析のために、大体、 5×10^6 の化合物Dで処理された細胞またはベクター処理された細胞が、70%冷却されたエタノールによって固定され、最小限30分間-20℃で保管した。細胞は、1X PBSで一回洗浄し、プロピジウムヨウ化物(PI)溶液($85 \mu\text{g/ml}$ プロピジウムヨウ化物、0.1%Nonidet P40, 10mg/ml RNase)と一緒に室温で30分間インキュベートした。各サンプルにおいて、10,000個の染色された細胞を、Beckman Coulter EPICS XL-MCLフローサイトメトリーを用いて得ており、細胞サイクルの別の段階にある細胞の百分率は、Exp32ADCソフトウェア(Coulter Corporation, Miami, Florida, 33196)によって決定された。

20

【0543】

カスパーゼ3活性アッセイ

SW480、HCT116、およびCCD18Co細胞が、ウェル当たり 10^5 細胞(96ウェルプレート)で処理前、24時間の間プレートされた。各ウェルに、 $25 \mu\text{M}$ の化合物Dまたはコントロール(0.5%DMSO)が加えられた。処理後、24時間で細胞は溶解され、カスパーゼ-3/7活性キット(Apo-One Homogeneous caspase-3/7 assay, #G77905, Promega)を用いてカスパーゼ活性を測定した。相対蛍光単位(RFU)は、実験測定値からブランク(コントロール、細胞なし)の単位価を引いて得られた。

30

【0544】

化合物Dは、G₁/S段階停止を引き起こし、カスパーゼ活性を活性化させる

サイクリンD1遺伝子の発現の阻害は、細胞サイクルのG₁/S段階での停止を引き起こすことが明らかとなっている(Shintaniら、「唾液腺の腺様嚢胞癌におけるRB経路(Rb-p16INK4A-cyclin D1)の稀な変更」、Anticancer Res. 20:2169~75(2000))。HCT116(図7A、上パネル)およびSW480(図7A、下パネル)細胞は、24時間の間、化合物D($25 \mu\text{M}$) (図7A、右)またはコントロール(0.5%DMSO) (図7B、左)で処理された。細胞は、次いで、プロピジウムヨウ化物(PI)で染色され、FACS細胞蛍光計数器でDNA含量を分析した。予想通り、コントロール細胞(図7A、左)は、正常にサイクリングするのに対して、化合物Dで処理された細胞(図7A、右)は、細胞周期のG₁/S段階での蓄積が増加することが示された。そこで、化合物Dが、G₁段階で細胞を停止させたとと言える。

40

【0545】

カスパーゼは、システインプロテアーゼであり、一般に、アポトーシスの刺激によって誘発される細胞の一定の集団内で活性化する。SW480、HCT116、および野生型のコロニー細胞(CCD18Co細胞)におけるアポトーシス誘起を評価するために、細胞を化合物D($25 \mu\text{M}$)またはコントロール(0.5%DMSO)のどちらか一方を24時間の間処理し、次いで、カスパーゼ-3/7活性を分析した。

50

【0546】

図7Bに示すように、化合物Dは、CCD18Co細胞と比べて、SW480およびHCT116細胞におけるカスパーゼ-3/7経路を特定のかつ顕著に活性化させる。

【0547】

実施例10

化合物Dは、形質転換した直腸結腸細胞の増殖を減少させる

軟寒天アッセイ

軟寒天コロニー形成アッセイを、SW480細胞で前述された手続き(Moodyら、「血管活性腸管ペプチド拮抗薬は、非小細胞肺癌細胞の成長を阻害する」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 90:4345~49(1993))を少し変形して実施した。

10

【0548】

6ウェルプレート(Nalge Nunc International, Roskilde, Denmark)の各ウェル(35mm)は、ウシ胎仔血清10%を含有するDMEM培地中の0.8%ボトム寒天1mlでコートされた。これが、固化した後、各ウェルに、0.4%のトップ寒天、10%のウシ胎仔血清、2倍濃縮された化合物、および5,000個の単一生存細胞を含有するDMEM培地1mlを加えた。前記培養は、37℃で、湿気のある5%CO₂中でインキュベートした。軟寒天でのコロニーは、毎日モニターし、8日間のインキュベーション後に写真を撮った。60μm径を超えるコロニーの数を数えた。

20

【0549】

化合物Dは、形質転換した直腸結腸細胞の増殖を減少させる

軟寒天コロニー形成アッセイを、化合物D(0.25-5μM)および5-フルオロウラシル(5-FU)(0.5-32μM)で処理されたSW480細胞を用いて行った。図8Aに示すように、化合物Dはコロニー形成数において、投与量に相関関係があることが認められる。化合物Dおよび5-FUのIC₅₀値は、それぞれ0.87±0.11μMおよび1.98±0.17μMであった。このため、化合物Dは、カスパーゼ活性を増加させており、β-カテニンシグナルを活性化させる変異によって形質転換した直腸結腸細胞のインビトロ増殖を減少させた。

【0550】

30

実施例11

化合物Cは、ヌードマウスモデルにおける腫瘍成長を減少させる

SW620細胞(9×10⁶細胞/マウス)を0日目にヌードマウスの皮下に移植した。マウスに1日目から化合物Cを一日おきに300mg/kgずつ4回腹腔内注射した後、21日目まで一日おきに200mg/kgずつ腹腔内注射した。化合物Cは、ベクターコントロールマウスと比べて、処理されたマウスで腫瘍成長を減少させ(図9A)、ベクター対照マウスと比べて、処理されたマウスの体重を少し減少させた(図9B)。

【0551】

実施例12

化合物Dは、スルビビン発現を阻害する

40

化合物Dのスルビビン発現に対する効果は、転写および翻訳レベルで研究された。転写レベルで用いられた方法には、cDNA微小配列分析、RT-PCR、スルビビン・レポーター活性のアッセイ、およびクロマチン免疫沈降(ChIP)を含む。翻訳レベルで用いられた方法には、ウェスタンブロット分析、免疫化学を含む。

【0552】

スルビビンプロモータの制御下にあるルシフェラーゼを含むプラスミドが構成されて、野生型、CBP+/-、またはp300+/-3T3細胞へトランスフェクトされた。その結果である図10は、Wnt1が3種類の細胞の全てにおいてスルビビン遺伝子の発現を刺激することを示すのに対して、化合物Dは、スルビビン遺伝子の発現を縮小させ、これらの細胞でのWnt1によるスルビビン遺伝子発現の刺激を減少させることを示してい

50

る。同様に、化合物Dおよびその類似体（化合物A）は、SW480細胞のスルビビン発現を阻害することを示した（図11）。

【0553】

リアルタイム逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法（RT-PCR）分析を、SYBR Green PCR Master Mix Kit（Perkin Elmer Biosystems, Shelton, ST）に備えられたプロトコルによって行った。RT-PCR反応のための全てのRNA鋳型を、化合物D（25 μ M）またはコントロール（0.5% DMSO）で処理した細胞から、処理24時間後、RNeasy Midi Kit（Qiagen）を用いて抽出した。RT-PCR反応に用いられたプライマーは、5'-AGCCCTTTCTCAAGGACCAC-3'および5'-GCACCTTTCTTCGCAGTTTCC-3'である。表8は、分析の結果を示す。0.5未満の比率は、化合物Dの処理による遺伝子発現の有意な減少を示すのに対して、1.5以上の比率は、遺伝子発現の有意な増加を示す。約1の比率は、変化なしを意味する。表8および図12に示すように、スルビビン遺伝子の発現は、コントロールと比べて化合物Dの存在下で著しく減少した。

【0554】

【表8】

化合物Dの存在下および不存在下での遺伝子発現

遺伝子	比率（処置済み/DMSO 対照）
ユビキチン	0.98
GADPH	0.98
HLAC	1.01
スルビビン	0.30
PCNA	0.33
抗原 KI-67	0.45
MIC-1	7.0
GADD-153	7.00

【0555】

化合物D（25 μ M）または対照体（0.5% DMSO）で処理されたSW480細胞に対するChIPアッセイを行った。図13に示すように、スルビビンプロモータは、コントロール処理細胞において、CBP、 β -カテニン、Tcf4およびアセチル化ヒストンによって発生した。化合物Dによる処理は、これらの全ての蛋白質のスルビビンプロモータとの結合を減少させた。

【0556】

翻訳レベルにおいて、スルビビン発現に対する化合物Dの効果を特徴づけるため、ビヒクル（0.5% DMSO）単独、10 μ Mもしくは25 μ Mの化合物D、または5 μ Mの5-Fuで処理された細胞抽出物に対して、スルビビン6E4モノクローナル抗体（Cell Signaling Technology）を用いて、ウェスタンブロット分析を行った。その結果は（図14A）、化合物Dの両濃度の全て、および5-Fuによる処理は、スルビビン蛋白質の量を減少させたことを示す。両濃度の化合物Dの処理は、5-Fuと一緒に処理したよりも、さらに効率よくスルビビン発現を減少させ、化合物Dを高濃度（すなわち、25 μ M）で処理することがさらに効果的であった。

【0557】

化合物Dの翻訳レベルでのスルビビン発現に対する効果は、免疫蛍光顕微鏡検査法を用いてさらに調査された。化合物Dの不在下で、スルビビンは、有糸分裂紡錘体に位置しているが、これは、スルビビンが染色体分離に関係するという概念と一致する（図14B）

。このような発現パターンは、SW480細胞を化合物Dで処理した後、スルビビン蛋白質が殆どまたは全く探知されなかった（図14C）。

【0558】

実施例13

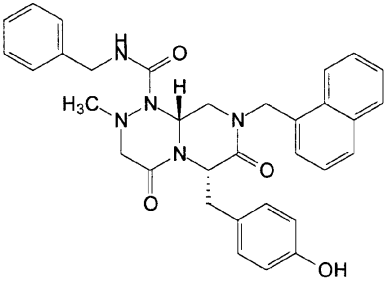
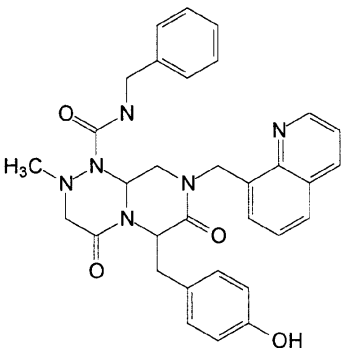
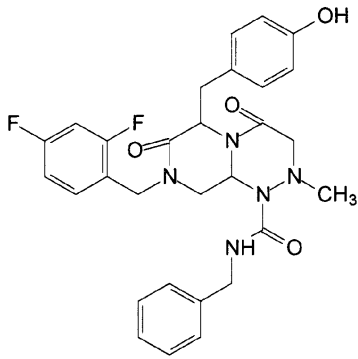
様々な化合物のスルビビンおよびTCF4発現に対する効果

一般式(I)を有する様々な化合物のスルビビンおよびTCF4発現に対する効果が特徴づけられた。その結果を、表9に示す。

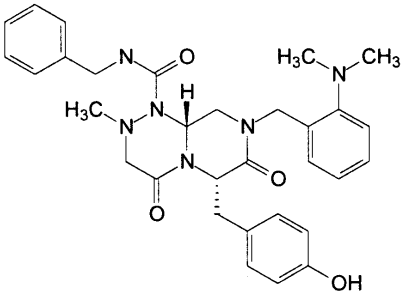
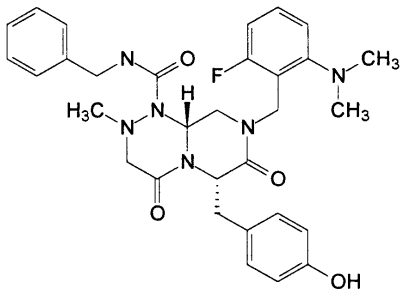
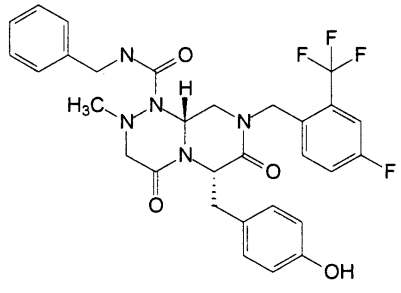
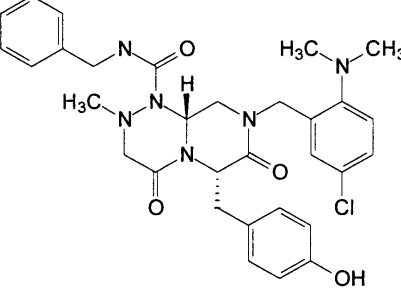
【0559】

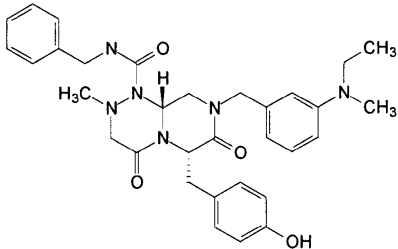
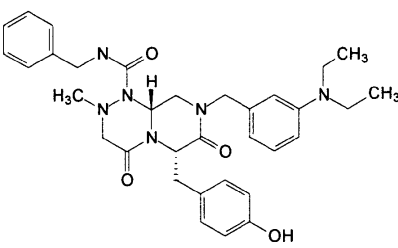
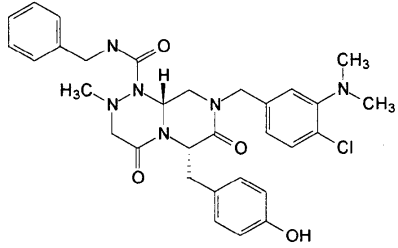
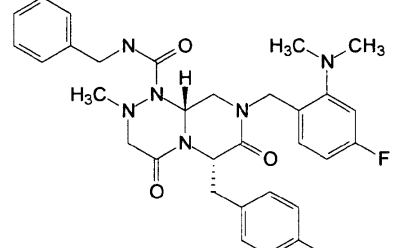
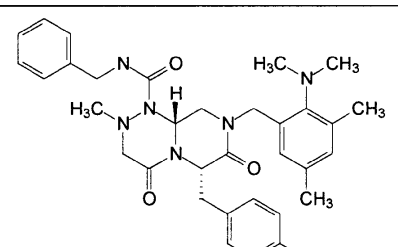
【表9】

スルビビンおよびTCF4発現に対する化合物の影響

	スルビビン抑制(%)		TCF4 IC50 (μ M)
	5 μ M	25 μ M	
	100	99	~2
	97	100	~2.2
	51	93	~6.3

【0560】

	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC ₅₀ (uM)
	5uM	25uM	
	41	92	5.2 ± 0.7
	0	6	18.2 ± 2.4
	0	80	1.3 ± 0.1
	0	93	2.2 ± 0.2

	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC50 (μ M)
	5 μ M	25 μ M	
	46	96	4.4 $\pm$ 0.6
	0	77	3.5 $\pm$ 0.3
	0	92	7.3 $\pm$ 0.6
	79	81	1.7 $\pm$ 0.2
	0	84	4.8 $\pm$ 0.4

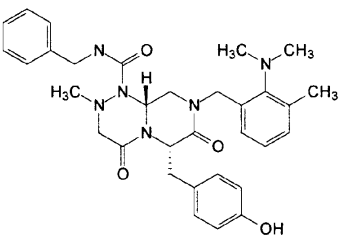
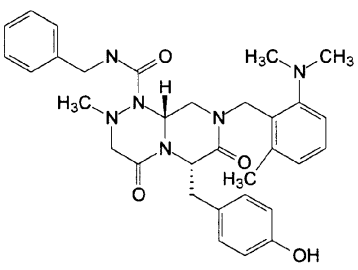
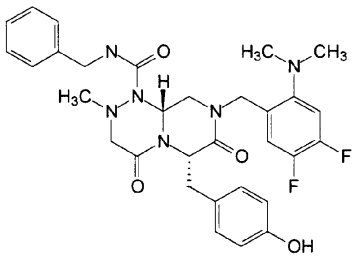
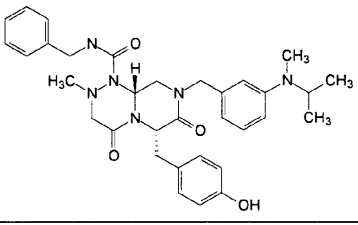
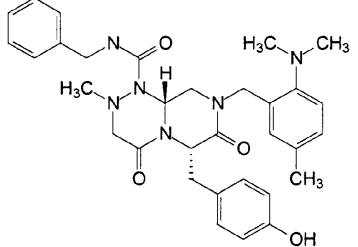
10

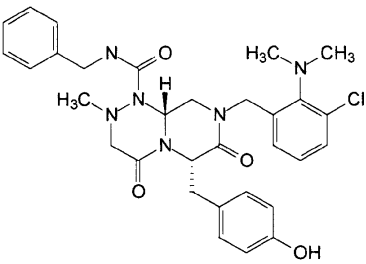
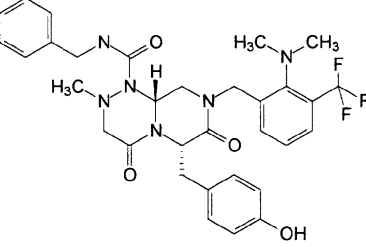
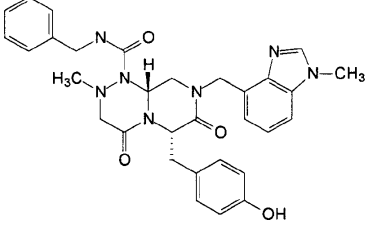
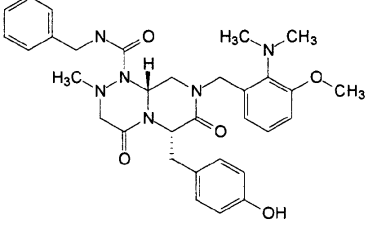
20

30

40

【 0 5 6 2 】

	スルビビン抑制(%)		TCF4 IC50 (uM)
	5uM	25uM	
	0	68	10.9 ± 1.3
	8	4	NA
	9	91	1.4 ± 0.2
	5	91	6.3 ± 0.431
	0	94	2.6 ± 0.4

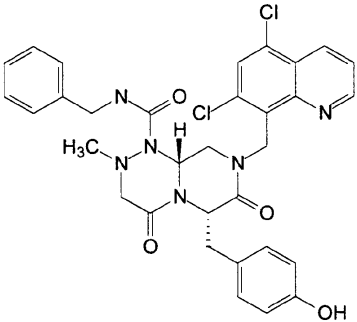
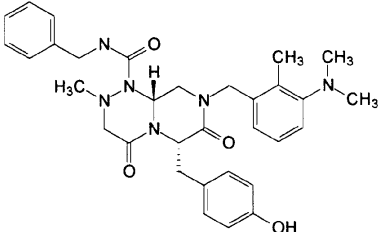
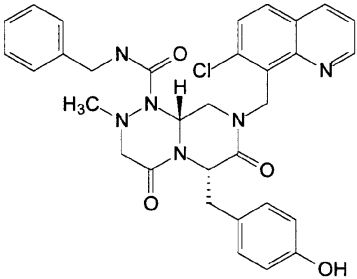
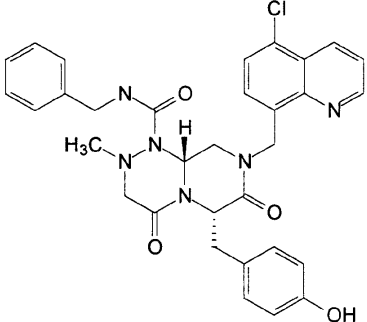
	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC50 (uM)
	5uM	25uM	
	0	21	7.3 ± 1.1
	0	91	5.2 ± 1.1
	45	88	13.2 ± 4.1
	9	92	5.9 ± 0.5

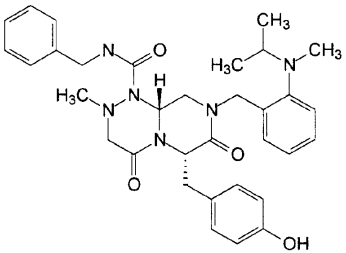
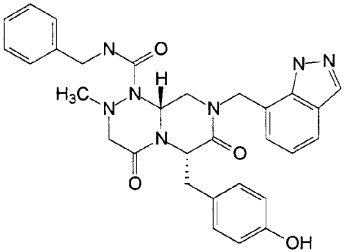
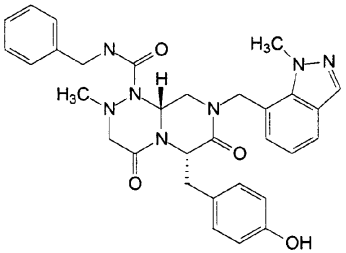
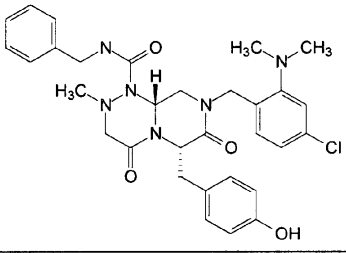
10

20

30

【 0 5 6 4 】

	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC50 (uM)
	5uM	25uM	
	6	58	11.2 ± 1.5
	48	96	3.9 ± 0.55
	0	32	50.4 ± 7.0
	86	91	2.6 ± 0.6

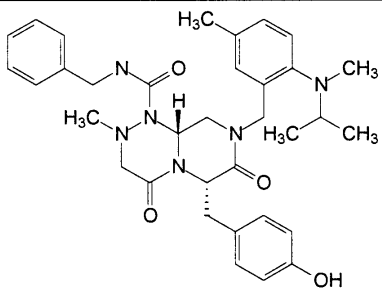
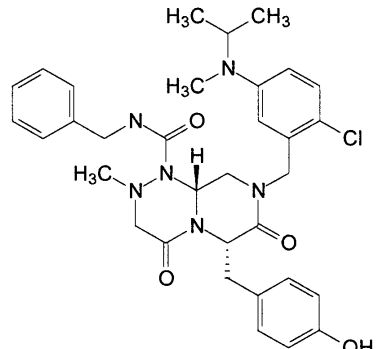
	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC50 (μ M)
	5 μ M	25 μ M	
	27	98	10.7 $\pm$ 1.7
	80	97	4.6 $\pm$ 0.7
	82	97	2.8 $\pm$ 0.4
	6	89	13.9 $\pm$ 2.3

10

20

30

【 0 5 6 6 】

	スルビビン抑制 (%)		TCF4 IC50 (uM)
	5uM	25uM	
	14	99	10.7 ± 1.9
	25	44	27.1 ± 4.6

10

20

【0567】

実施例14

化合物Dは、スルビビン発現を阻害して、アポトーシスを促進する

化合物Dのアポトーシスに対する効果およびその効果におけるスルビビンの役割を決定するために、化合物Dまたはコントロールで処理された培養された腫瘍細胞中のカスパーゼ2および3の活性を測定した。その結果（図15）は、（1）化合物D（2.5 μMまたは5.0 μM）は、カスパーゼ3活性を活性化させるものの、カスパーゼ2の活性を活性化させてはいない；（2）スタウスポリン（0.5 μM）は、カスパーゼ2および3の活性を両方増加させた；（3）スタウスポリンおよび化合物Dの共同処理は、カスパーゼ3の活性を共同作用して刺激したものの、カスパーゼ2の活性を共同作用として刺激してはいない；そして（4）スルビビン遺伝子でトランスフェクトさせた場合、スタウスポリンまたは化合物Dの処理によって誘導されたカスパーゼ3の活性化、およびスタウスポリンおよび化合物Dの共同処理によるカスパーゼ3の活性の共同作用刺激を減少させたことを示す。前記結果は、化合物Dがスルビビン遺伝子の発現を抑制することによって、カスパーゼ3の活性を刺激することを示唆する。

30

【0568】

化合物Dのアポトーシスに対する効果およびその効果におけるスルビビンの役割を調べるために、スタウスポリン（0.5 μM）、化合物D（5.0 μM）、またはこれらの両方で処理された培養された腫瘍細胞の細胞死を測定した。その結果（図16）は、化合物Dおよびスタウスポリン両方共に細胞死を促進させ、スルビビン遺伝子でトランスフェクトさせた場合、スタウスポリン、化合物D、または両方で処理によって誘導された細胞死の増加を減少させたことを示す。前記結果は、化合物Dが、スルビビン遺伝子の発現を抑制することによって、アポトーシスを促進することを示唆する。

40

【0569】

化合物Dの細胞周期に対する効果およびその効果におけるスルビビンの役割を調べるために、スルビビン遺伝子を含む構成体でトランスフェクトされたもの、またはされなかつ

50

た培養され、かつスタウスポリン（ $0.5 \mu\text{M}$ ）、化合物D（ $5.0 \mu\text{M}$ ）、またはこれらの両方で処理した腫瘍細胞に対して、F C A S分析を行った。その結果（図17）は、化合物Dおよびスタウスポリンが共に G_0 段階の細胞数を増加させ、細胞内でスルビビンの過剰発現は、スタウスポリン、化合物D、またはこれらの両方で処理した効果を減少させたことを示す。前記結果において、化合物Dが細胞周期に影響を及ぼすことは、少なくとも部分的にはスルビビン遺伝子の発現を抑制することによって行われるということを示唆する。

【0570】

以上、本発明の特定の実施の形態について説明したが、本発明の要点および範囲を逸脱しない限り、様々な変形が可能である。従って、本発明は、添付した請求の範囲によってのみ制限されるものである。

10

【0571】

米国特許出願第10/087,443号（2002年3月1日出願）、および米国特許出願第09/976,470号（2001年10月12日出願）を含めて、明細書および／または書誌事項に言及された前記全ての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国出願、外国特許出願、および非特許公開は、本明細書中で援用される。

【0572】

本発明の特定な実施形態がここに説明目的で記載されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、様々な変形がなされてもよいことが、前述から理解できるであろう。したがって、本発明は、添付の請求の範囲を除いて限定されない。

20

【図面の簡単な説明】

【0573】

【図1】図1は、本発明のリバースターンミメティックを調製する一般合成概略図である。

【図2】図2は、本発明のリバースターンミメティックを調製する一般合成概略図である。

【図3】図3は、SW480細胞について本発明の化合物Aの IC_{50} を測定したグラフである。

【図4】図4は、PC-12細胞における神経突起伸長に関する図である。

【図5】図5は、PC-12過剰発現変異PS-1/286V細胞における神経突起伸長に関する図である。

30

【図6】図6は、Ephrin B2（EphB2）受容体発現を示す図である。

【図7】図7は、化合物Dが、 G_1 の細胞を停止させることを示すグラフである。

【図8】図8は、化合物Dが、容量依存的な方法で軟寒天中のコロニー増殖を減少させることを示すグラフである。

【図9】図9は、化合物Cがヌードマウスモデルに当てる影響を示すグラフである。

【図10】図10は、3T3細胞におけるスルビビンレポーター遺伝子に対するWnt1刺激を示すグラフである。

【図11】図11は、化合物Aおよび化合物DがSW480細胞のスルビビンスルフェーゼレポーターの活性に及ぼす影響を示すグラフである。

40

【図12】図12は、化合物Dの処理がスルビビン遺伝子の発現程度を減少させることを示す図である。

【図13】図13は、化合物Dが、スルビビンプロモータと様々な蛋白質との結合を減少させることを示す図である。

【図14】図14は、化合物Dが、翻訳レベルでスルビビン発現を減少させることを示す図である。

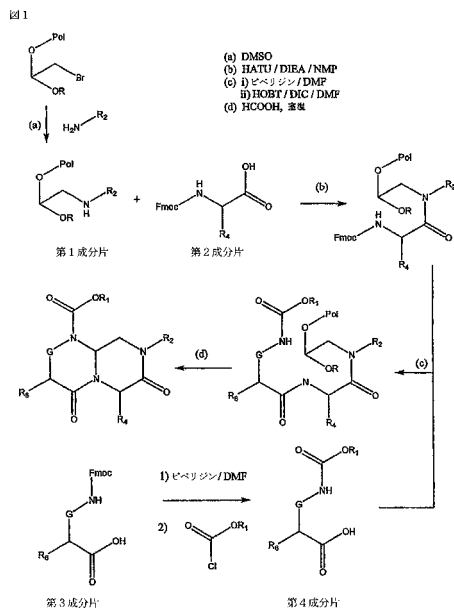
【図15】図15は、化合物Dが、スルビビン発現の阻害を通じて、カスパーゼ3活性を活性化することを示すグラフである。

【図16】図16は、化合物Dが、スルビビン発現の阻害を通じて、細胞死を促進することを示すグラフである。

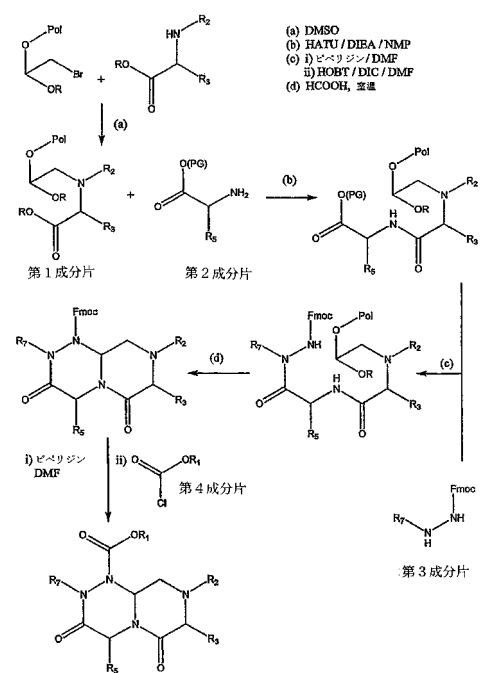
50

【図 17】 図 17 は、化合物 D が、 G_0 段階の細胞数を増加させることを示すグラフである。

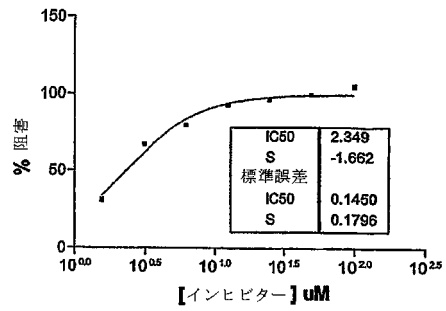
【図 1】



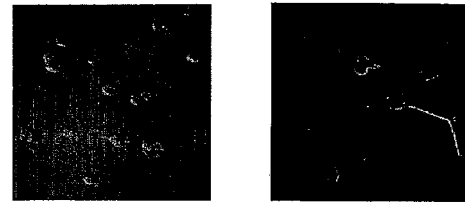
【図 2】



【図 3】



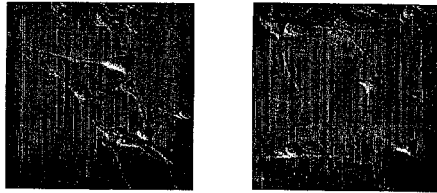
【図 4 C - F】



(c)

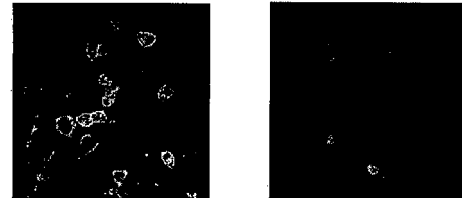
(d)

【図 4 A - B】



(a)

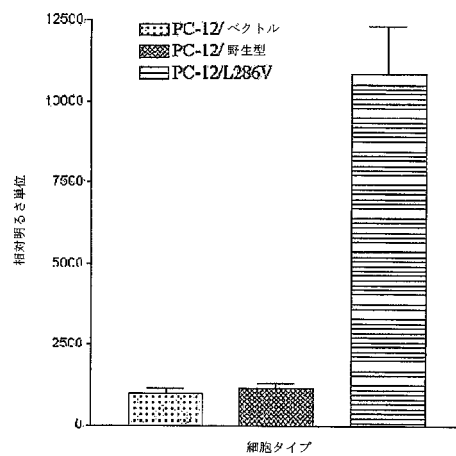
(b)



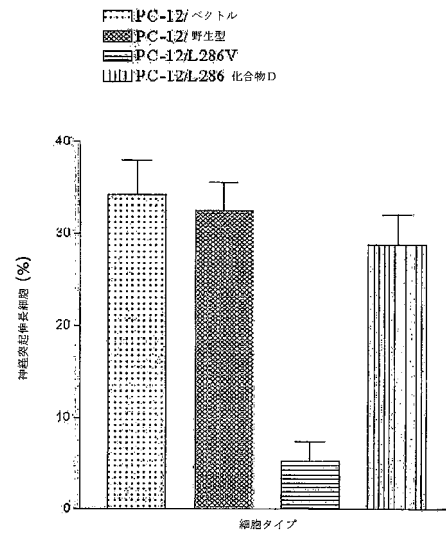
(e)

(f)

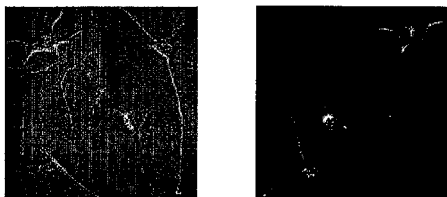
【図 4 G】



【図 5 C】



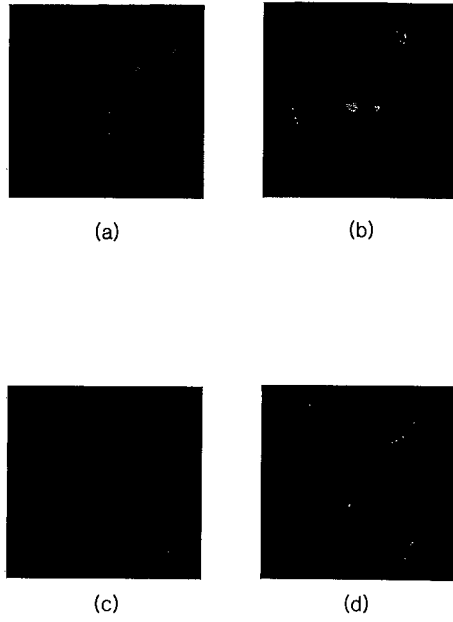
【図 5 A - B】



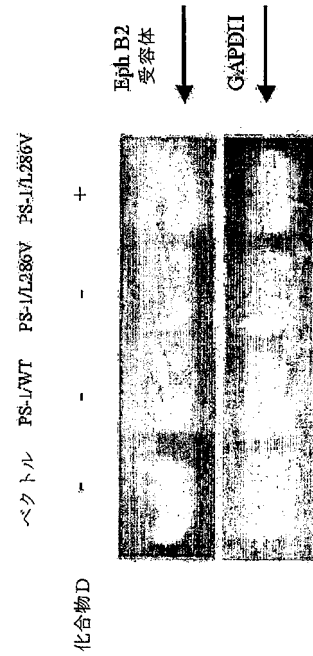
(a)

(b)

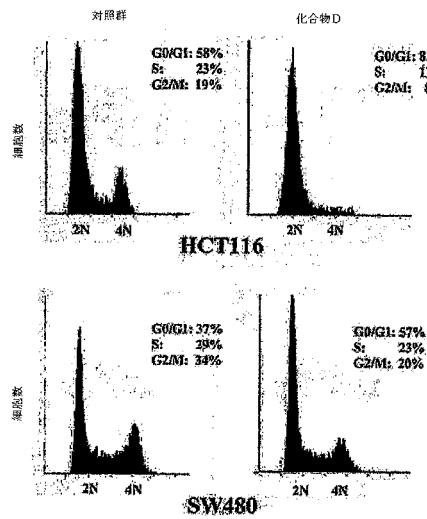
【図 6 A - D】



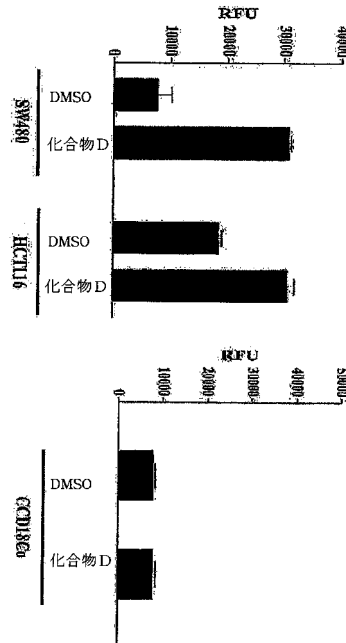
【図 6 E】



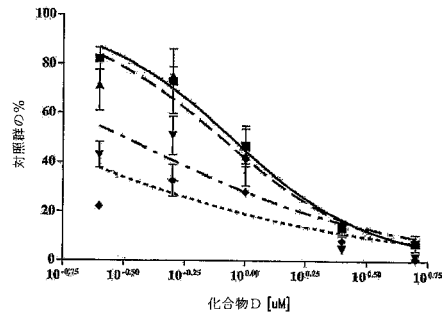
【図 7 A】



【図 7 B】



【図 8】

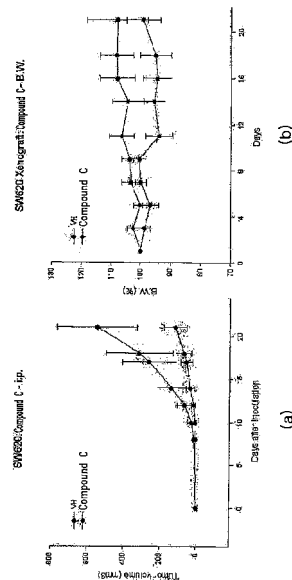


	■ 化合物 D + 0 μM 5-FU	▲ 化合物 D + 0.5 μM 5-FU	▼ 化合物 D + 1 μM 5-FU	◆ 化合物 D + 2 μM 5-FU
IC ₅₀	0.87 ± 0.11	0.79 ± 0.11	0.32 ± 0.09	0.12 ± 0.08

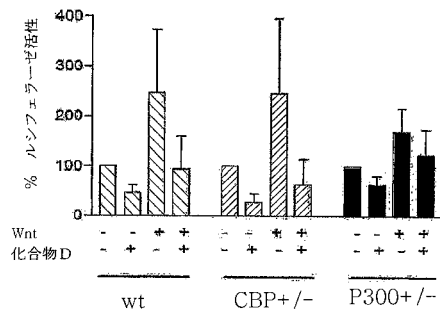
【図 9】

化合物 C (i.p., 300/200 mg/kg)

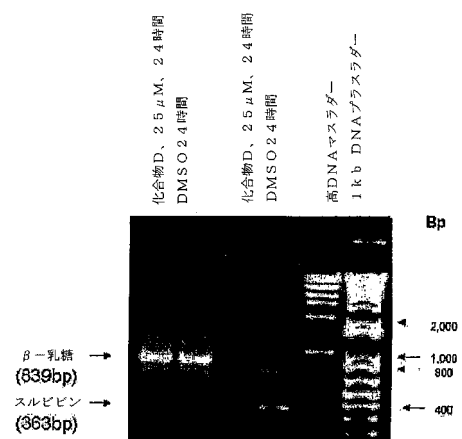
ヌードマウスモデル : SW620



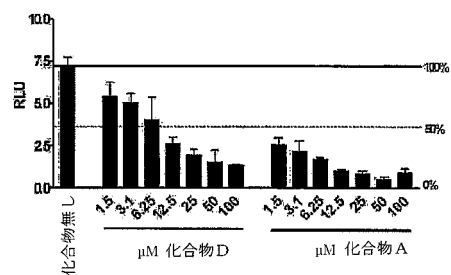
【図 10】

3T3 細胞におけるスルビンレポーター遺伝子に対する
Wnt 1 刺激

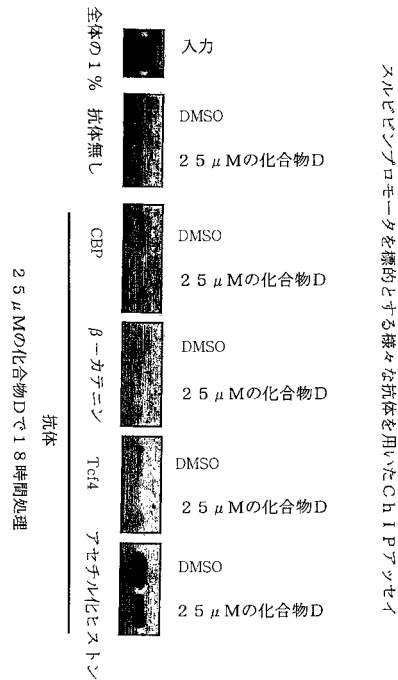
【図 12】



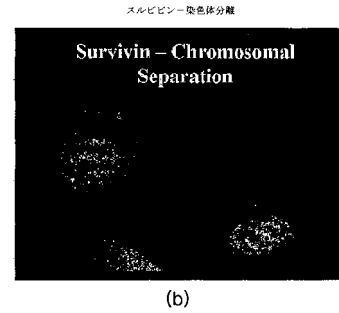
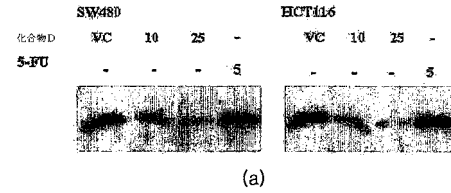
【図 11】



【図 1 3】



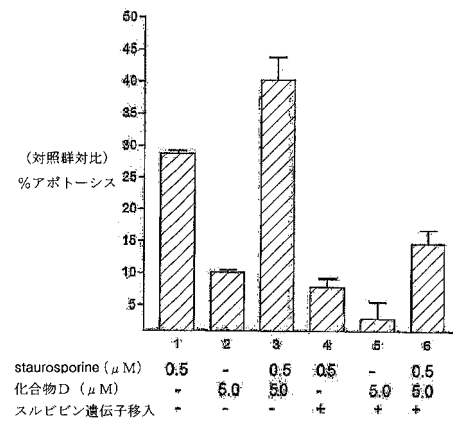
【図 1 4 A - B】



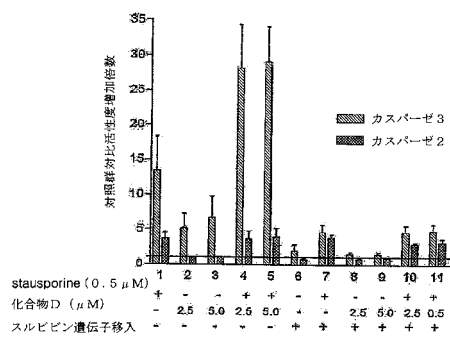
【図 1 4 C】



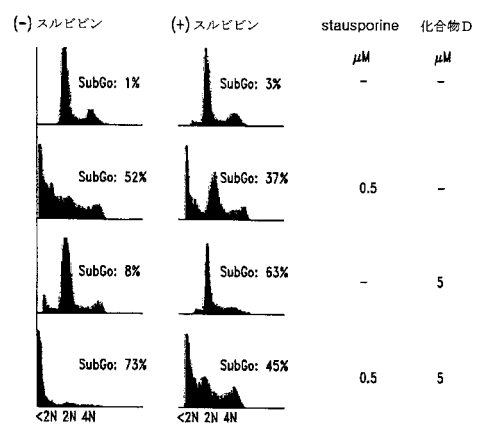
【図 1 6】



【図 1 5】



【図 17】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	17/14	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/02
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 0 5
C 4 0 B	40/04	(2006.01)	C 4 0 B 40/04

(72)発明者 リー、スノーチャン
大韓民国、441-390 キュンギード、チュゴン 3ド アpartment 336-1501

(72)発明者 エグチ、マサカツ
アメリカ合衆国、98005 ワシントン州、ベルビュー、129ス プレイス ノースイースト
636

(72)発明者 カーン、マイケル
アメリカ合衆国、98034 ワシントン州、カークランド、80ス プレイス ノースイースト
10916

(72)発明者 ジェオン、クワンウォン
大韓民国、156-080 ソウル、ドンジャックードン 58-102

(72)発明者 グエン、キュ
アメリカ合衆国、98223 ワシントン州、アーリントン、107ス アヴェニュー ノースイ
ースト 10918

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特表2003-508399 (JP, A)
特表2003-503352 (JP, A)
特表2001-526651 (JP, A)
特表平11-513986 (JP, A)
国際公開第2004/072077 (WO, A1)
国際公開第2004/072076 (WO, A1)
特表2005-505596 (JP, A)
Journal of Medicinal Chemistry, 2002年, Vol.45, No.7, p.1395-1398
Tetrahedron Letters, 2001年, Vol.42, No.7, p.1237-1239
Journal of the American Chemical Society, 1999年, Vol.121, No.51, p.12204-12205

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D, A61K
CAplus/REGISTRY(STN)