

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4857452号
(P4857452)

(45) 発行日 平成24年1月18日(2012.1.18)

(24) 登録日 平成23年11月11日(2011.11.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006.01)

C O 7 D 471/04 1 O 3 A

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 K 31/437

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525

請求項の数 16 (全 211 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-504011 (P2007-504011)
 (86) (22) 出願日 平成17年3月15日(2005.3.15)
 (65) 公表番号 特表2007-529534 (P2007-529534A)
 (43) 公表日 平成19年10月25日(2007.10.25)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2005/008481
 (87) 国際公開番号 W02005/089764
 (87) 国際公開日 平成17年9月29日(2005.9.29)
 審査請求日 平成19年10月22日(2007.10.22)
 (31) 優先権主張番号 60/552,725
 (32) 優先日 平成16年3月15日(2004.3.15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 503369705
 ビーティーシー セラピューティクス、イ
 ンコーポレーテッド
 アメリカ合衆国 07080 ニュージャ
 ーキー州、サウス プレインフィールド、
 ミドルセックス ビジネス センター、コ
 ーポレート コート 100
 (74) 代理人 100091096
 弁理士 平木 祐輔
 (74) 代理人 100096183
 弁理士 石井 貞次
 (74) 代理人 100118773
 弁理士 藤田 節

最終頁に続く

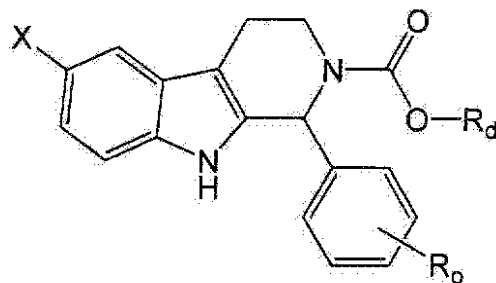
(54) 【発明の名称】 血管新生の抑制に有用なカルボリン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(IV)の化合物：

【化1】



(IV)

又は製薬上許容されるその塩、ラセミ体もしくは立体異性体

(式中、Xは、水素；1個以上のハロゲンで場合により置換されていてもよいC₁~C₆アルキル；ヒドロキシル；ハロゲン；又はフェニルで場合により置換されていてもよいC₁~C₅アルコキシであり；

R_dは、ハロゲン；シアノ；ニトロ；C₁~C₆アルキルもしくはモルホリニルで置換されているスルホニル；C₁~C₆アルキル、-C(O)-R_b、-C(O)O-R_b、アルキルスルホニル、ピペリジ

ニル、モルホリニルもしくはテトラヒドロピラニルで場合により置換されていてもよいアミノ（該ピペリジニル、該モルホリニル又は該テトラヒドロピラニルは $-C(O)O-R_n$ で場合によりさらに置換されていてもよい）；ヒドロキシル、ハロゲンもしくはアミノから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O)-R_n$ ；又は $-OR_a$ であり；

R_a は、水素； $C_2 \sim C_8$ アルケニル； $-C(O)O-R_b$ ； $-C(O)-NH-R_b$ ；ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、アリール、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサラン-2-オン、オキシラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、フラン、イミダゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、オキサゾール、ピラゾール、チアゾール、チオフエン又はテトラゾールから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり

（ここで、アミノは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、イミダゾール、イソチアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロール、チアゾールで場合により置換されていてもよく（ピリジン及びチアゾールは、それぞれ $C_1 \sim C_4$ アルキルで場合により置換されていてもよい））；

アルキルアミノ及びジアルキルアミノは、アルキルにおいて、それぞれヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、イミダゾール、ピラゾール、ピロール又はテトラゾールで場合により置換されていてもよく；かつ

モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びオキシラニルは、それぞれ $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、又はヒドロキシルで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルで、場合により置換されていてもよい）；

R_b は、ヒドロキシル；アミノ；アルキルにおいて、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシで場合により置換されていてもよいアルキルアミノ； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ； $C_2 \sim C_8$ アルケニル； $C_2 \sim C_8$ アルキニル；ハロゲン及び $C_1 \sim C_4$ アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよいアリール；フラン；又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アリール、アミノ、モルホリニル、ピペリジニルもしくはピペラジニルから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり（該アミノ基、該モルホリニル基、該ピペリジニル基及び該ピペラジニル基は、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_8$ アルキル、オキソ又は $-C(O)O-R_n$ の置換基で場合により置換されていてもよい）；

R_d は、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-R_e$ 及び $-OR_e$ から独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されているフェニルであり；かつ

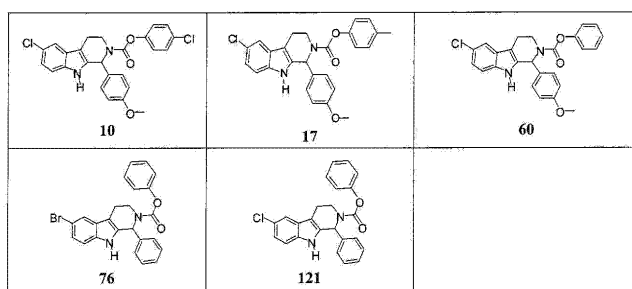
R_e は、水素；ハロゲン及びアルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；又はハロゲン及びアルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよいフェニルであり；

R_n は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ又は $C_1 \sim C_6$ アルキルである）。

【請求項2】

以下からなる群より選択される化合物：

【化2】

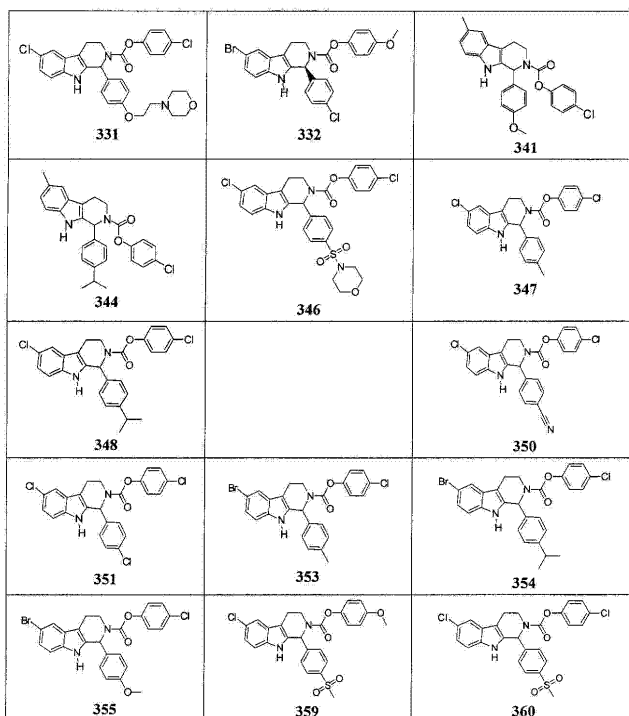


10

20

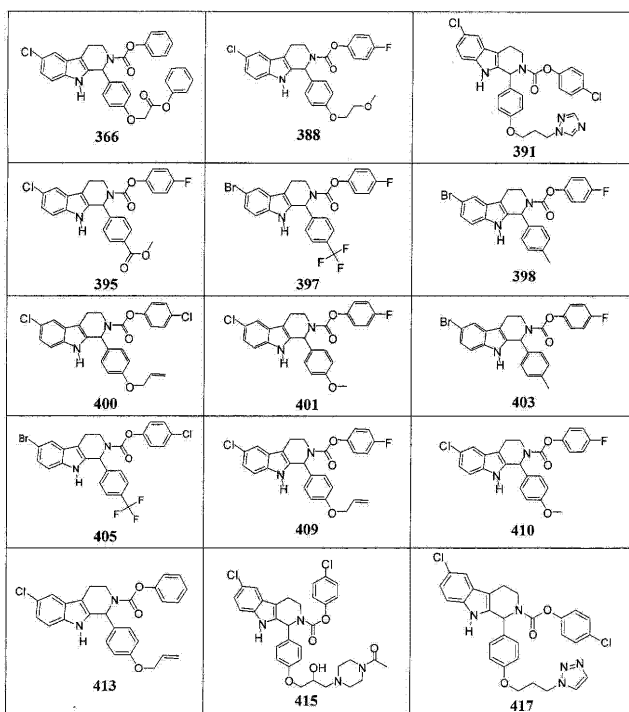
30

40



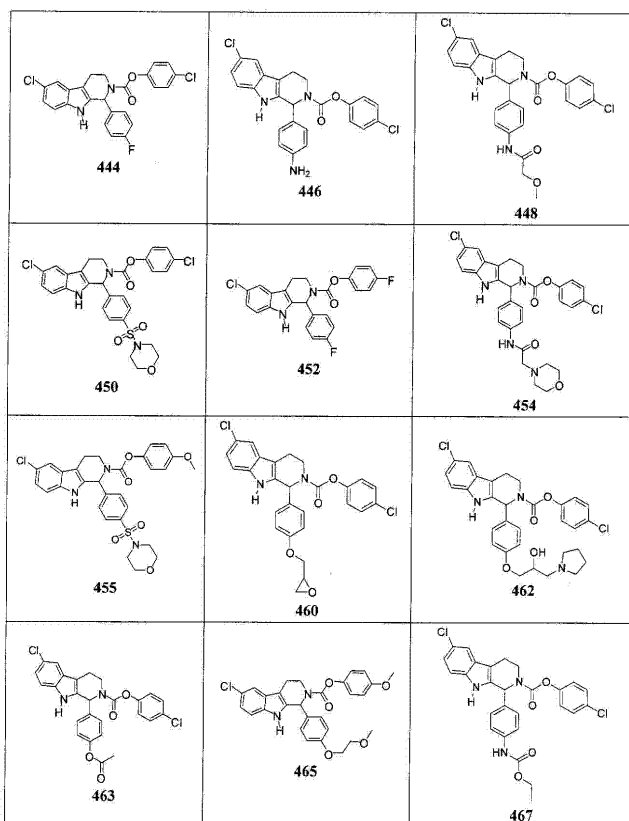
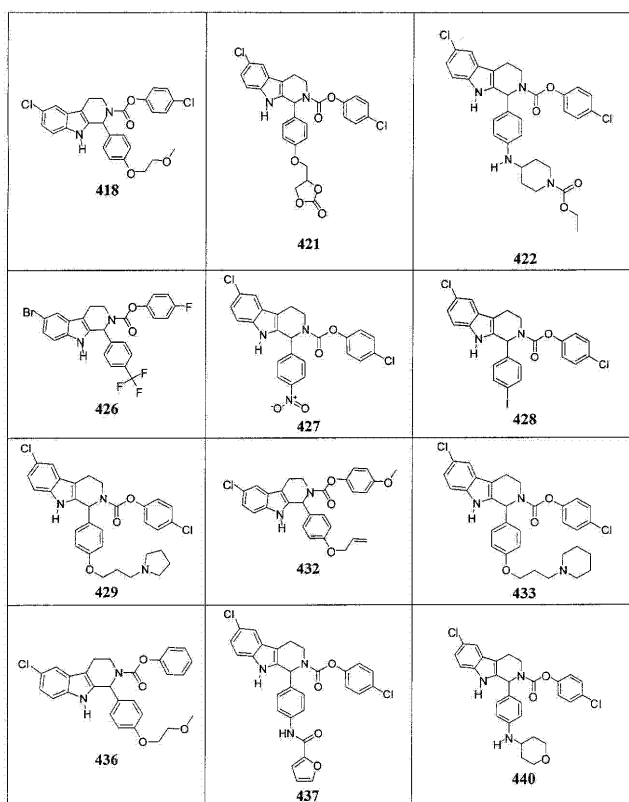
10

20



30

40

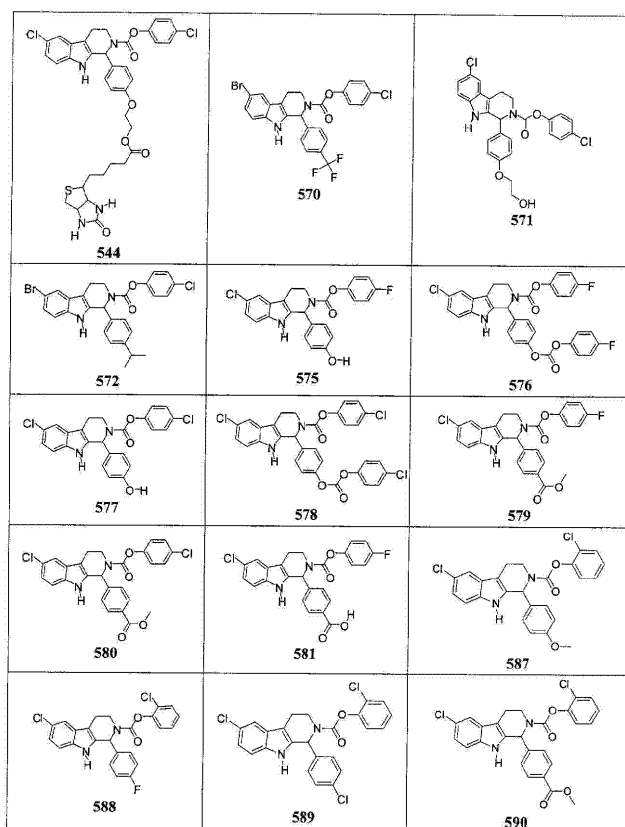
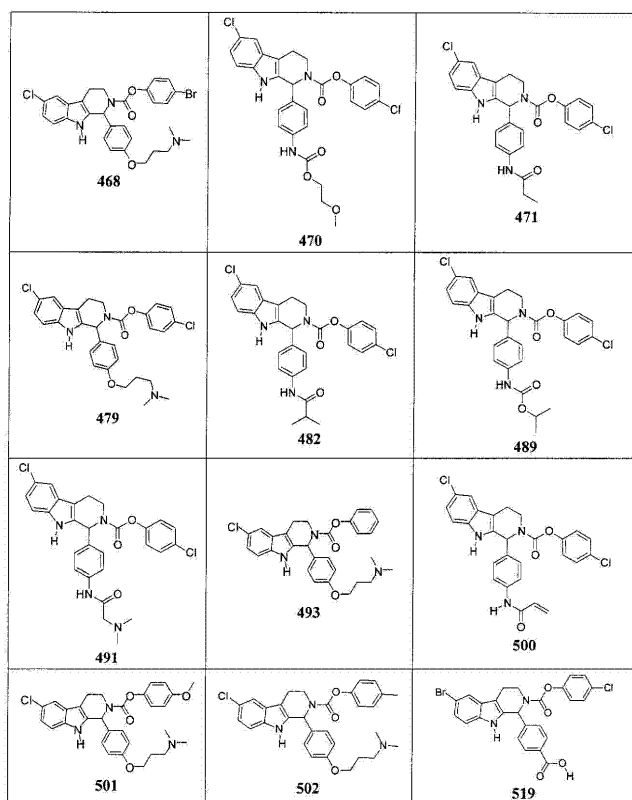


10

20

30

40

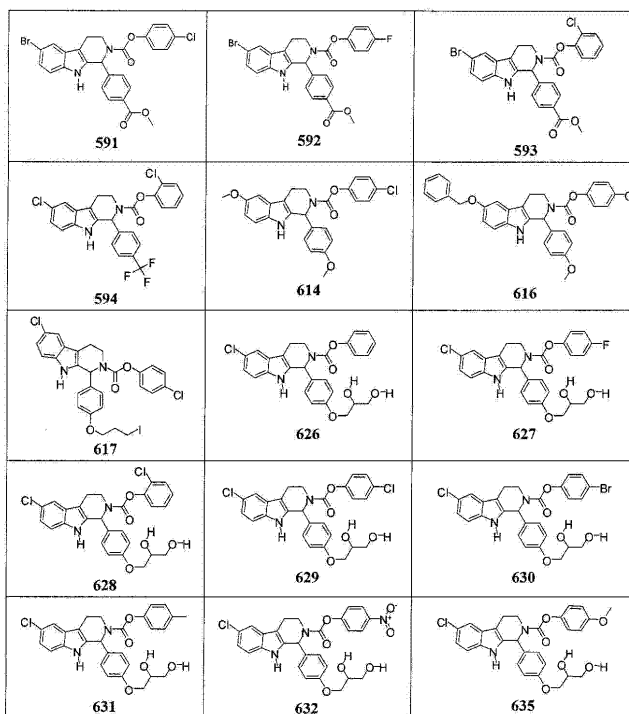


10

20

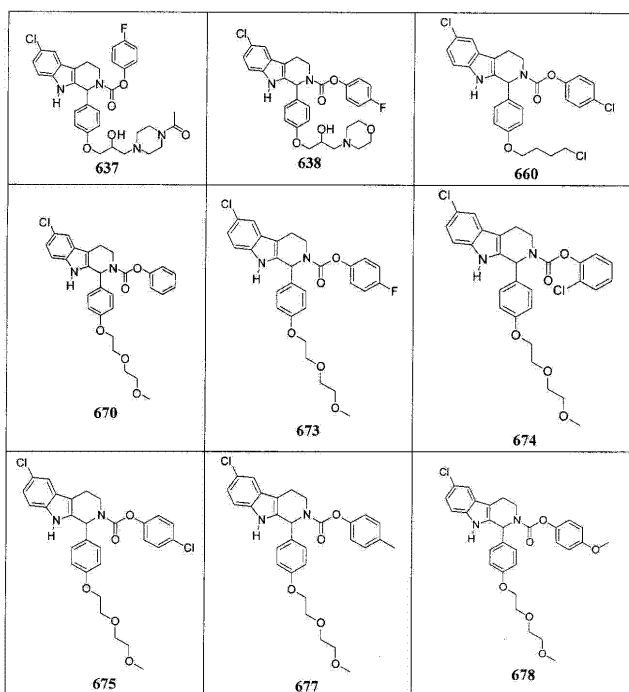
30

40



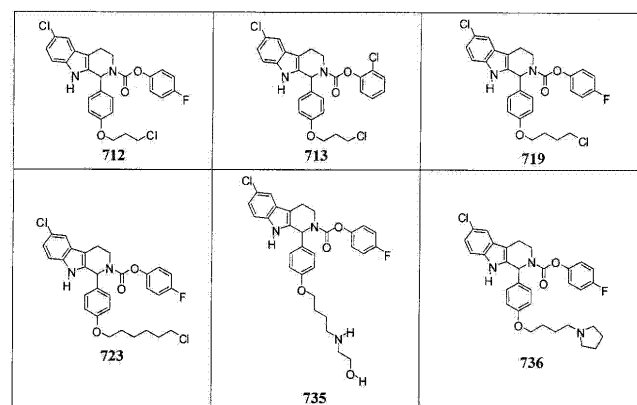
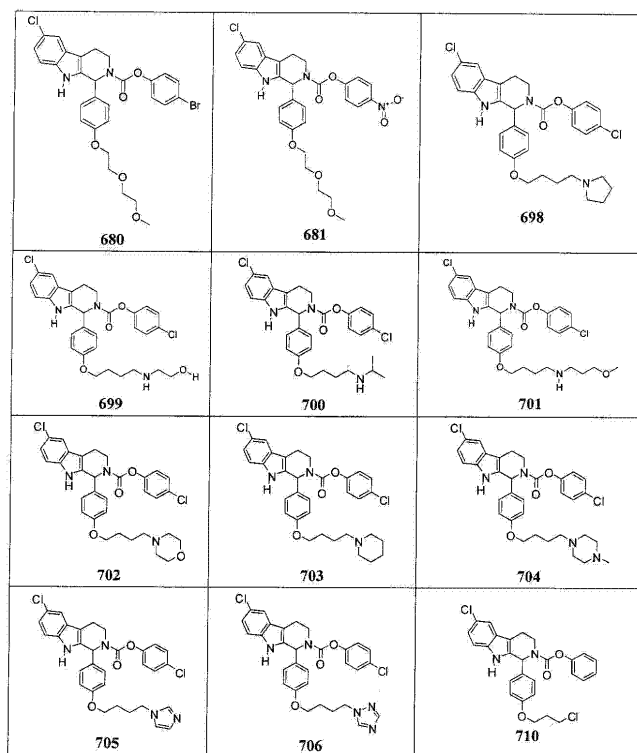
10

20



30

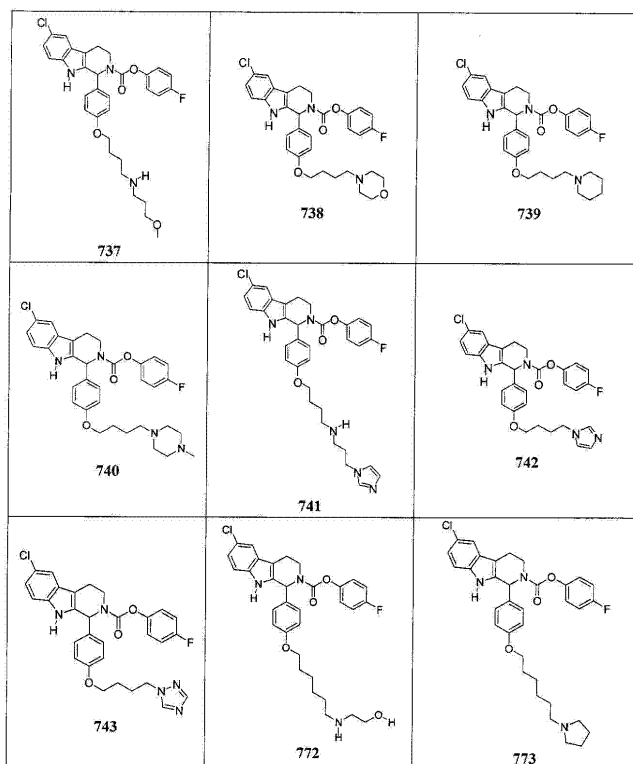
40



10

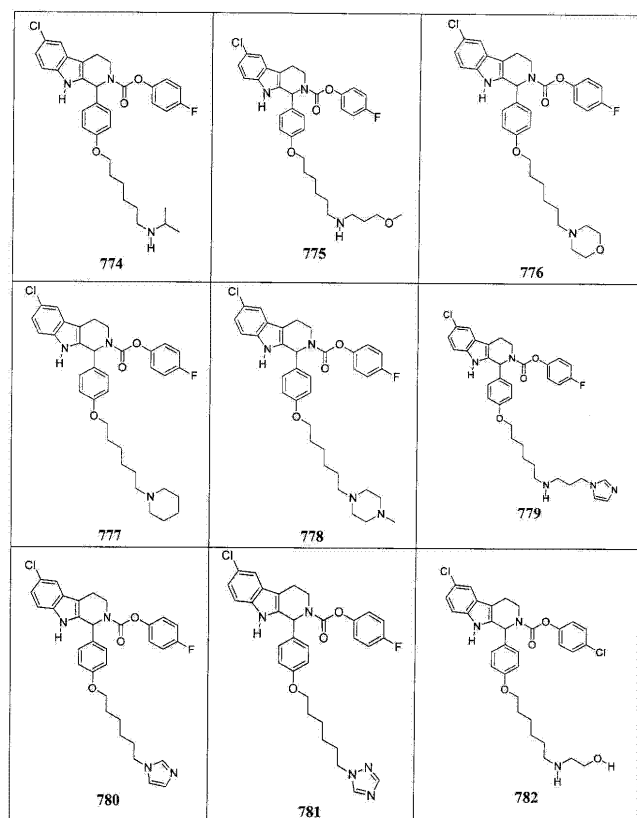
20

30



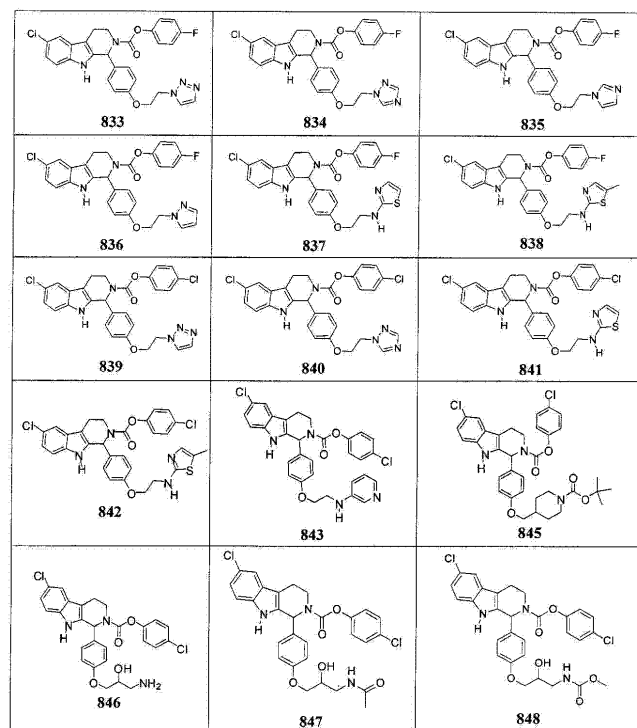
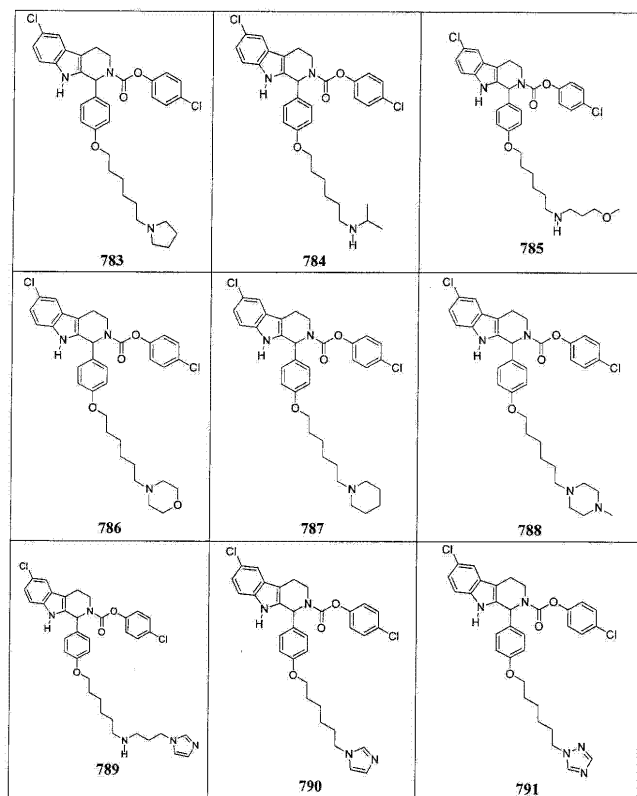
10

20



30

40

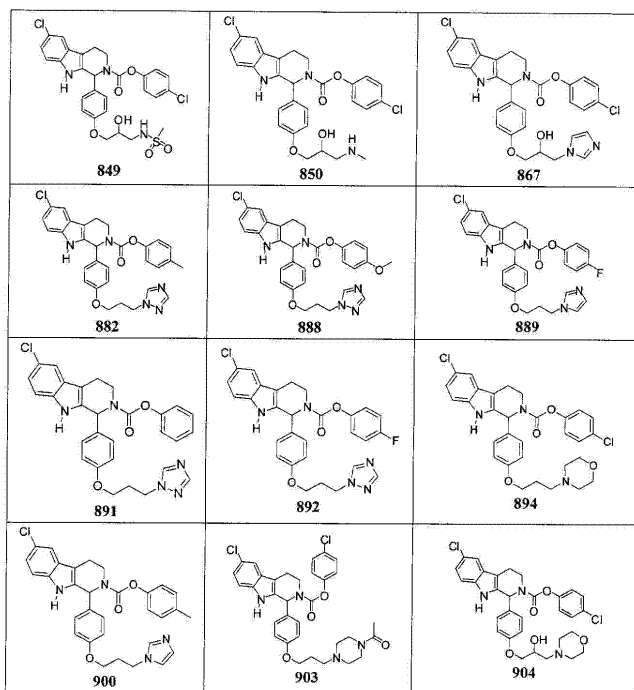


10

20

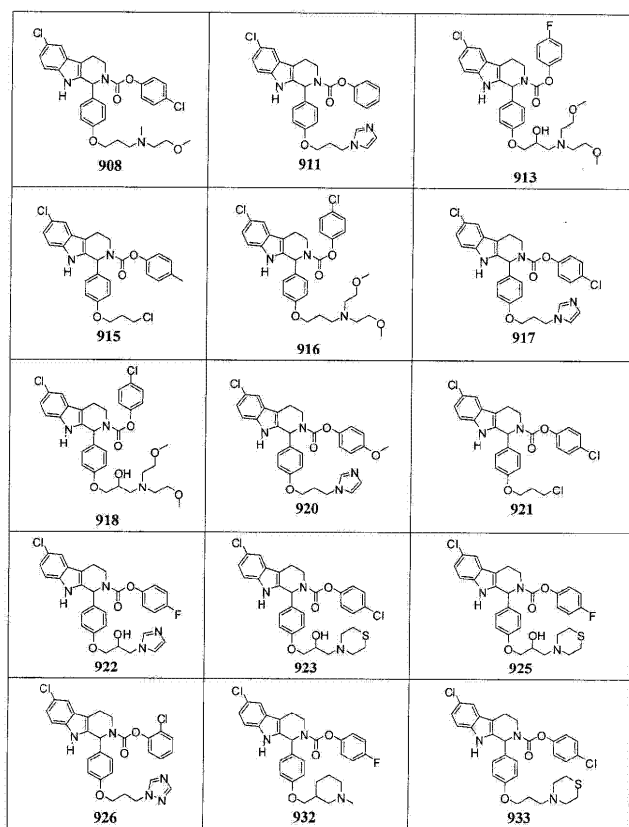
30

40



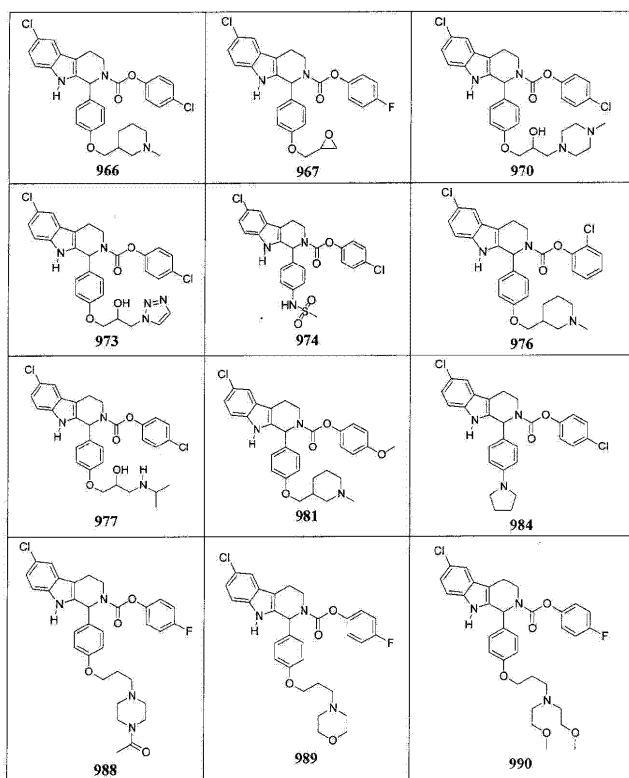
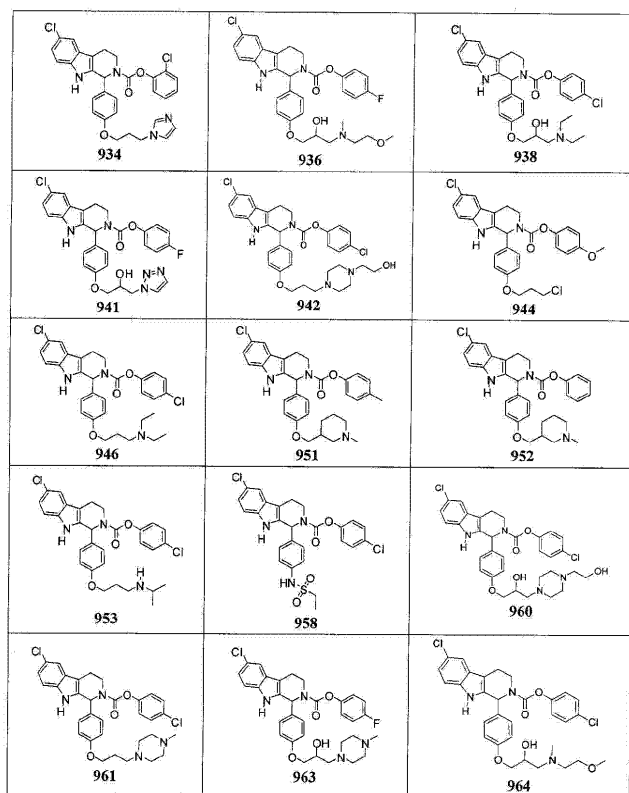
10

20



30

40

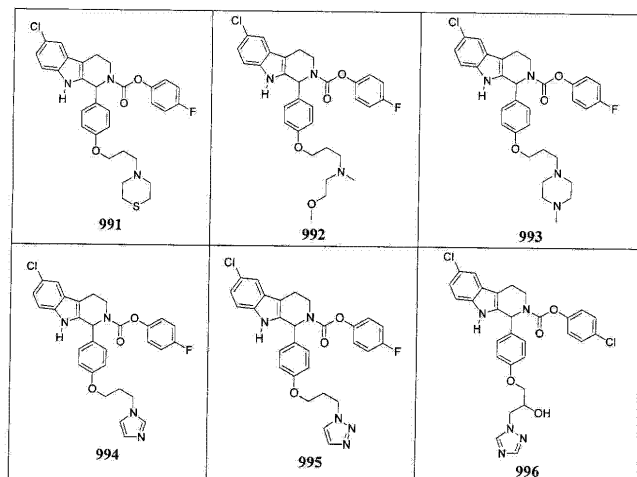


10

20

30

40



10

又は製薬上許容されるその塩、ラセミ体もしくは立体異性体。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物

(式中、Xは、1 個以上のハロゲンで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；ハロゲン；又はフェニルで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシであり； R_0 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ； $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはモルホリニルで置換されているスルホニル； $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、アルキルスルホニル、ピペリジニル（該ピペリジニルは $-C(O)O-R_n$ で場合によりさらに置換されていてもよい）及びテトラヒドロピラニルで場合により置換されていてもよいアミノ；1 個以上のハロゲン基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O)-R_n$ ；又は $-OR_a$ であり；

20

R_a は、水素； $C_2 \sim C_8$ アルケニル； $-C(O)O-R_b$ ；ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ- $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、アリール、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサラン-2-オン、オキシラニル、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、イミダゾール又はピラゾールから独立して選択される 1 個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり（ここで、アミノは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、ピリジン又はチアゾールで場合により置換されていてもよく（ピリジン及びチアゾールは、それぞれ $C_1 \sim C_4$ アルキルで場合により置換されていてもよい）；

30

アルキルアミノ及びジアルキルアミノは、アルキルにおいて、それぞれヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ又はイミダゾールで場合により置換されていてもよく；かつモルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びオキシラニルは、それぞれ $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、又はヒドロキシルで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルで、場合により置換されていてもよい）；

R_b は、ヒドロキシル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ； $C_2 \sim C_8$ アルケニル；1 個以上のハロゲン基で場合により置換されていてもよいフェニル；フラン；又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フェニル、アミノ（該アミノは、少なくとも 1 個の独立して選択される $C_1 \sim C_8$ アルキル基で場合により置換されていてもよい）もしくはモルホリニルから独立して選択される 1 個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；かつ

40

R_d は、ハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $-OR_e$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で場合により置換されているフェニルである）；

但し、他の全可変基は上記で定義した通りである。

【請求項 4】

請求項 3 に記載の化合物

(式中、Xは、 $C_1 \sim C_6$ アルキル；ハロゲン；フェニルで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシであり；

50

R_o は、ハロゲン；シアノ；ニトロ； $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくはモルホリニルで置換されているスルホニル； $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、アルキルスルホニル、ピペリジニル（該ピペリジニルは、 $-C(O)O-R_n$ で場合によりさらに置換されていてもよい）及びテトラヒドロピラニルで場合により置換されていてもよいアミノ；1個以上のハロゲン基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル； $-C(O)-R_n$ ；又は $-OR_a$ であり；

R_a は、水素； $C_2 \sim C_8$ アルケニル； $-C(O)O-R_b$ ；ヒドロキシル、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ - $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アセトアミド、 $-C(O)O-R_b$ 、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、1,3-ジオキサラン-2-オン、オキシラニル、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、イミダゾール又はピラゾールから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり

（ここで、アミノは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシカルボニル、ピリジン又はチアゾールで場合により置換されていてもよく（ピリジン及びチアゾールは、それぞれ $C_1 \sim C_4$ アルキルで場合により置換されていてもよい））；

アルキルアミノ及びジアルキルアミノは、アルキルにおいて、それぞれヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ又はイミダゾールで場合により置換されていてもよく；かつ

モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル及びオキシラニルは、それぞれ $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ 、又はヒドロキシルで場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキルで、場合により置換されていてもよい）；かつ

R_b は、ヒドロキシル； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ； $C_2 \sim C_8$ アルケニル；1個以上のハロゲン基で場合により置換されていてもよいフェニル；フラン；又は $C_1 \sim C_4$ アルコキシもしくはモルホリニルから独立して選択される1個以上の置換基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキルであり；

他の全可変基は上記で定義した通りである）。

【請求項5】

前記化合物の立体異性体が、 R_o で置換されたフェニルの結合点で不斉炭素を有し、該不斉炭素で(S)異性体である、請求項1、3又は4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項6】

前記化合物の立体異性体が、三環コアに直接結合するフェニル環の結合点で不斉炭素を有し、該不斉炭素で(S)異性体である、請求項2に記載の化合物。

【請求項7】

前記化合物の立体異性体が、以下からなる群より選択される、請求項6に記載の化合物

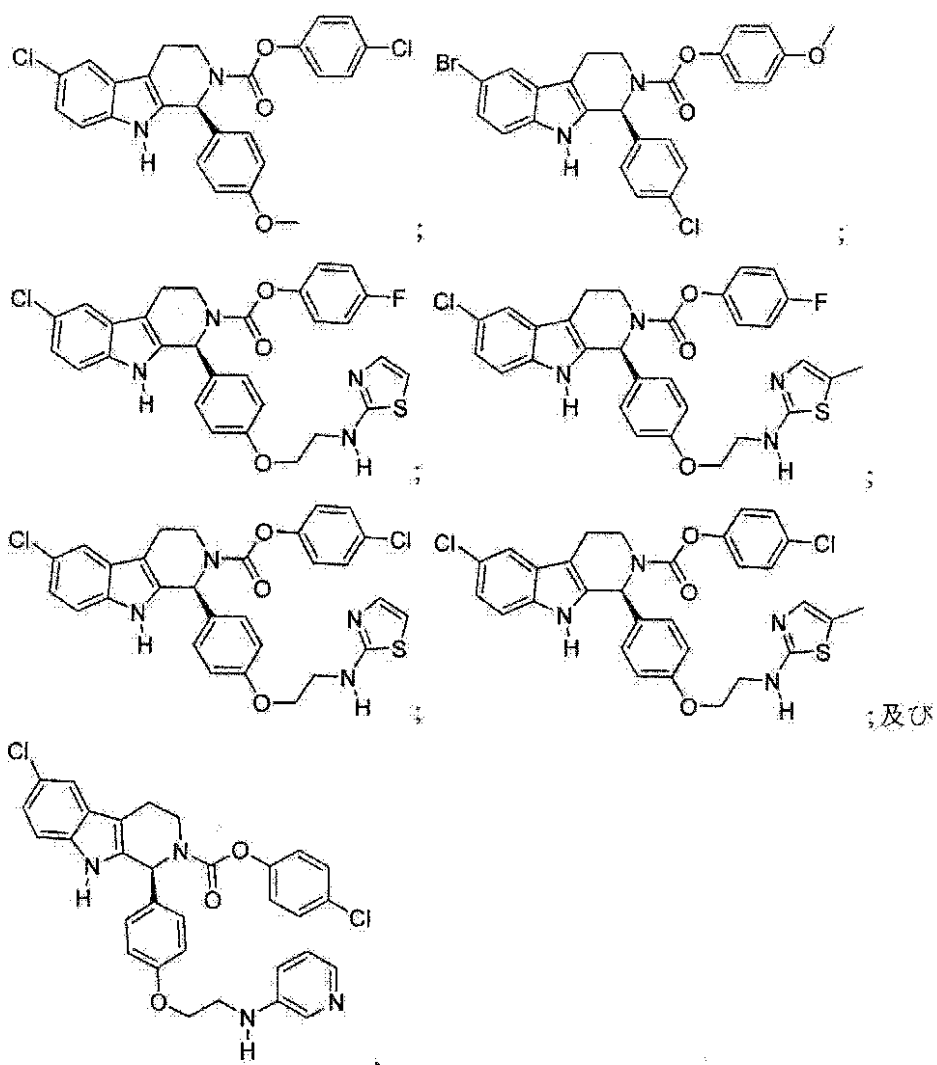
：

10

20

30

【化 3】

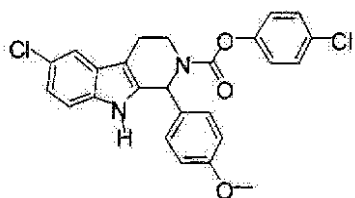


又は製薬上許容されるその塩。

【請求項 8】

前記化合物の立体異性体が：

【化 4】

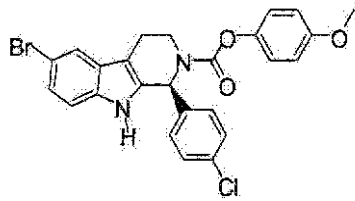


又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

前記化合物の立体異性体が：

【化 5】



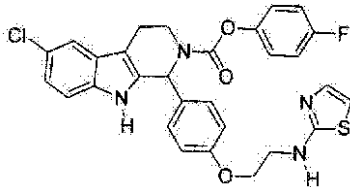
又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物の立体異性体が：

10

【化 6】



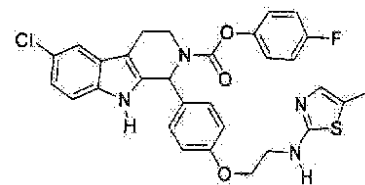
又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 11】

前記化合物の立体異性体が：

【化 7】

20



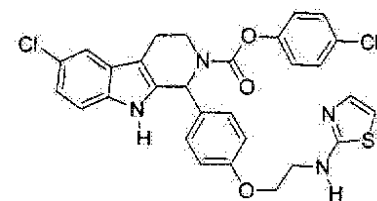
又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 12】

前記化合物の立体異性体が：

【化 8】

30



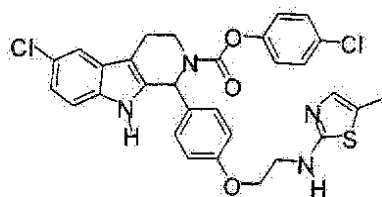
又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 13】

前記化合物の立体異性体が：

【化 9】

40

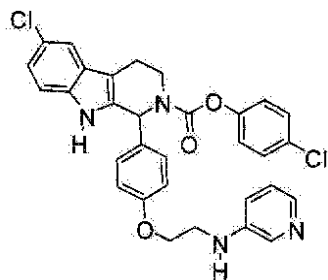


又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 14】

前記化合物の立体異性体が：

【化 10】



又は製薬上許容されるその塩である、請求項 7 に記載の化合物。

10

【請求項 15】

請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物又は製薬上許容されるその塩、ラセミ体もしくは立体異性体、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項 7 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の立体異性体又は製薬上許容されるその塩、及び製薬上許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願へのクロスリファレンス

20

本願は、2004年3月15日に出願されたU.S. 暫定出願第60/552,725号に優先権を主張し、この出願は、引用することにより本明細書に組み入れられる。

【0002】

発明の分野

本発明は、血管新生を抑制するための方法および化合物に関する。さらに詳細には、本発明は、血管新生を抑制するための方法および化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

異常な血管新生は、悪性、虚血性、炎症性および免疫性の障害を含む多くの病気の病因において不可欠の役割を演じる (Carmeliet, Nat. Med., 9(6):653-60 (2003), Ferrara, Semin. Oncol., 29(6 Suppl 16):10-4 (2002))。これらの病気のうちで最もよく知られたものは、癌、滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症(DR)であり、最後の2つは、合衆国において失明の主な原因である (Witmer ら、Prog. Retin Eye Res., 22(1):1-29 (2003), Clark ら、Nat. Rev. Drug Discovery, 2:448-459 (2003))。最近10年間に、血管新生の分子的な基礎の理解は著しく進展した。血管新生を刺激する多くのサイトカインおよび増殖因子、例えばVEGF、FGF-2、PDGF、IGF-1、TGF、TNF-、G-CSFが同定された (Ferrara ら、Nat. Med., 5(12):1359-64 (1999), Kerbel ら、Nat. Rev. Cancer, 2(10):727-39 (2002), Rofstad ら、Cancer Res., 60(17):4932-8 (2000))。これらの増殖因子の中で、血管内皮増殖因子(VEGF)は、血管新生において中心的役割を演じる (Ferrara, Semin. Oncol., 29(6 Suppl 16):10-4 (2002))。

30

40

【0004】

VEGF -Aとしてまた知られるVEGFは最初に、血管浸透性を誘導する能力および血管内皮細胞の増殖を促進する能力について同定された (Leungら、Science, 246:1306-1309 (1989), Plouet ら、EMBO J., 8:3801-3806 (1989), Connolly ら、J. Biol. Chem., 264:20017-20024 (1989))。VEGF は、選択的スプライシングによって4つのイソ型を生じる1つの遺伝子によりエンコードされる (Tischer ら、J. Biol. Chem., 266:11947-11954 (1991))。全ての4つのイソ型は、同じ異常に長くかつGC豊富な5'-UTR、ならびに多数のRNA安定性決定基を含む3'-UTRを共有している。受容体VEGFR-2 (KDRまたはFlk-1としてまた知られる) およびVEGFR-1 (以前にFlt1として知られる) は、VEGFの2量体形態を認

50

識する (Ortegaら、Front. Biosci., 4:D141-52 (1999), Sato ら、Annals of New York Academy of Science, 902:201-207, (2000))。非常に特異的なVEGFR-2受容体は、内皮細胞で発現される。VEGFR-2受容体に結合するVEGFは、受容体のチロシンキナーゼ活性を活性化させ、内皮細胞の増殖、分化および原始血管形成に至る (Shalabyら、Nature, 376:62-66, (1995))。VEGFR-1は、おとりとして作用するか、またはVEGFR-2によるシグナル伝達経路を抑制することによって、内皮細胞の増殖を抑制する (Fongら、Nature, 376:66-70 (1995))。

【 0 0 0 5 】

30年以上前、腫瘍血管新生の抑制が癌の治療のために有効なアプローチであり得ることが提案された (Folkman, N. Engl. J. Med., 285(21):1182-6 (1971))。VEGFおよびその受容体は、腫瘍血管新生、特に腫瘍の増殖の初期の段階で中心的役割を有することが証明された (Hanahan ら、Cell, 86:353-364, 1996))。確かに、VEGF発現の量の増加は、初期の腫瘍組織における微小管の密度に関連していた (Gasparini ら、J. Natl. Cancer Inst., 89:139-147 (1997))。その上、VEGFの転写物の量の増加は、普通の固体腫瘍の実質的に全てにおいて見出される (Ferrara ら、Endocr. Rev., 18:4-25, 1997))。一般に、腫瘍を有する患者は、腫瘍のない人に比べて高濃度のVEGFを有し、血清/血漿中の高いVEGF濃度は、予後がよくないことに関連する (Dirixら、Br. J. Cancer, 76:238-243 (1997))。腫瘍血管新生におけるVEGFの役割と矛盾せずに、VEGFヌル胚幹細胞は、ヌードマウスにおいて腫瘍を形成する能力の劇的減少を示した (Carmeliet ら、Nature, 380:435-439 (1996))。腫瘍形成におけるVEGFの関連についての直接の証拠は、ヌードマウスに移植されたヒト異種移植片中のVEGFに対する特異的抗体を使用することによって証明された (Kimら、Nature, 362:841-844 (1993), Hichlin ら、Drug Discovery Today, 6:517-528 (2001))。これらの研究において、腫瘍増殖の抑制は、抗体-処理した腫瘍における血管形成の減少と明確に関連していた。可溶性受容体を用いたその後の実験は、腫瘍増殖におけるVEGF活性の重要性を実証し (Linら、Cell Growth Differ., 9(1):49-58 (1998))、特異的抗体処理によるVEGFの不活化は直接に、腫瘍に関連した新生血管形成のほぼ完全な抑制を生じることを証明した (Borgstromら、Prostate, 35:1-10 (1998), Yuan ら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 93:14765-14770 (1996))。

【 0 0 0 6 】

滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症において、予備臨床実験および臨床試験は、VEGFの過剰生産は、異常な網膜または脈絡膜新生血管形成のために不可欠であることを証明した (Witmerら、Prog. Retin Eye Res., 22(1):1-29 (2003)において概説)。目の中のVEGFの量が、糖尿病性網膜症および湿性形態黄斑変性のような疾患を有する患者における活性な網膜/脈絡膜新生血管形成(CNV)に強く関連する証拠が得られた (Funatsu ら、Am. J. Ophthalmol., 133(4):537-43 (2002), Lipら、Ophthalmology, 108(4):705-10 (2001))。そのほかに、トランスジェニックマウスを使用した研究は、網膜色素上皮細胞または光受容体細胞におけるVEGFの過剰発現は、脈絡膜または網膜の新生血管形成を生じることを証明した (Schwesingerら、Am. J. Pathol., 158(3):1161-72 (2001), Ohno-Matsui ら、Am. J. Pathol., 160(2):711-9 (2002))。最近の研究においては、抗体、可溶性受容体、受容体拮抗物質またはsiRNAを中和することは、動物モデルおよび診療所においてVEGF仲介の血管形成を減らすのに効果があることがわかった (Eyeteach Study Group, 22(2):143-52 (2002), Krzystolikら、Arch. Ophthalmol., 120(3):338-46 (2002), Shenら、Lab Invest., 82(2):167-82 (2002), Honda ら、Gene Ther., 7(11):978-85 (2000), Saishin ら、J. Cell Physiol., 195(2):241-8 (2003))。

【 0 0 0 7 】

VEGFの発現は、サイトカイン、増殖因子、ステロイドホルモンおよび化学物質を包含する多数の因子および剤、ならびにrasのような腫瘍遺伝子または腫瘍抑制遺伝子VHLの活性を調節する変異によって調節される (Maxwellら、Nature, 399:271-275 (1999), Rakら、Cancer Res., 60:490-498 (2000))。それにもかかわらず、低酸素症は、VEGF発現を調節するための最も重要な生理的シグナルである。低酸素症は、VEGF転写物の転写速度および

10

20

30

40

50

安定性の両方を増加させることによって、高められたVEGF発現を生じる (Ikeda ら、J. Biol. Chem. 270:19761-19766 (1995), Steinら、Mol. Cell. Biol. 18:3112-3119 (1998)), Levyら、J. Biol. Chem. 271:2746-2753 (1996))。低酸素症誘発因子1 (HIF-1) は、VEGFプロモーターに位置する低酸素症応答要素(HRE)に結合することによって、低酸素症になっている細胞におけるVEGF遺伝子発現を増加させる転写因子である (Liuら、Circ. Res., 77:638-643 (1995), Semenza, Annu. Rev. Cell. Dev. Biol., 5:551-578 (1999))。VEGFmRNAの安定性はまた、3' -UTR中の要素への因子の結合の結果として、大きく高められる (Goldbergら、J. Biol. Cell. J. Biol. Chem., 277(16):13635-40 (2002))。その上、VEGF転写物の翻訳開始は、独自に調節される。低酸素条件下では、キャップ-依存性翻訳開始プロセスにより仲介されるほとんどの細胞性転写物の翻訳は、大きく損なわれる (Kraggerudら、Anticancer Res., 15:683-686 (1995))。しかしながら、VEGFmRNAの翻訳の開始は、低酸素条件下では、VEGFの5' -UTR内の内部リボソーム侵入部位(IRES)を経て仲介されるという点で独特である (Steinら、Mol. Cell. Biol. 18:3112-3119 (1998), Levyら、J. Biol. Chem. 271:2746-2753 (1996), Huezら、Mol. Cell. Biol., 18:6178-6190 (1998), Akiriら、Oncogene, 17:227-236 (1998))。

【 0 0 0 8 】

腫瘍の増殖は、新生血管形成の防止によって抑制することができることを示す、大量の実験による証拠がある (Linら、Cell Growth Differ., 9(1):49-58 (1998), Zhuら、Invest. New Drugs, 17:195-212 (1999))。腫瘍血管は一般に未熟であり、絶えずリモデリングされる (Carmeliet, Nat. Med., 9(6):653-60 (2003), Carmelietら、Nature, 407:249-257 (2000))。活性で異常な血管新生は、種々のサイトカイン、増殖因子およびステロイドホルモンを含む、前血管新生(proangiogenic)および抗-血管新生の因子の正常なバランスの破壊の結果である。腫瘍血管新生の調節の複雑さにもかかわらず、蓄積された証拠は、1つの前血管新生因子を標的にすることは、腫瘍血管新生を抑制し、腫瘍の増殖を抑制するのに十分であり得ることを示す (Kimら、Nature, 362:841-844 (1993), Millauerら、Nature, 367:576-579 (1994), Fong ら、Cancer Res., 59:99-106 (1999))。多くの血管新生標的の中で、VEGFおよびその受容体は最も魅力的である (Carmeliet, Nat. Med., 9(6):653-60 (2003), Ortegaら、Front. Biosci., 4:D141-52 (1999))。先に記載したように、VEGFを特異的に標的にするモノクローナル抗体を用いた治療は、ヌードマウスに移植されたヒト異種移植片における腫瘍の増殖を抑制した。その後、VEGFシグナル伝達を不活化するように設計された種々のアプローチが腫瘍モデルで試験され、癌腫、肉腫および神経膠腫を含む広範囲の腫瘍細胞系統において非常に有効であることがわかった (Ferraraら、Endocr. Rev., 18:4-25, 1997), Kimら、Nature, 362:841-844 (1993), Millauerら、Nature, 367:576-579 (1994), Fongら、Cancer Res., 59:99-106 (1999), Gengら、Cancer Res., 61:2413-2419 (2001))。その他に、抗-VEGF抗体によるVEGFの抑制は、十分に成長したげっ歯動物または霊長類において有意の副作用を生じなかった (Ryanら、Toxicol. Pathol., 27:78-86 (1999), Ferraraら、Nat. Med., 4:336-340 (1998))。一緒に考慮すると、これらの結果は、VEGFは腫瘍治療の発展のための有効な標的であることを示す。実際に、多数の臨床試験がVEGF阻害剤を用いて進行中である (Matter, Drug Discovery Today, 6:1005-1024 (2001), Hichlinら、Drug Discovery Today, 6:517-528 (2001))。

幾つかの前-血管新生因子が、滲出性の年齢に関連する黄斑変性の病理に関係しているが、VEGFは、この病気の病原性および展開に最も不可欠であると思われる (Witmerら、Prog. Retin Eye Res., 22(1):1-29 (2003), Holashら、Science, 284:1994-1998 (1999))。予備臨床実験および臨床試験からのデータは、VEGF単独の妨害が病気の進行を緩和するかまたは安定にするのに十分であることを証明した (Eyetechnology Study Group, 22(2):143-52 (2002), Krzystolikら、Arch. Ophthalmol., 120(3):338-46 (2002), Shen ら、Lab Invest., 82(2):167-82 (2002), Hondaら、Gene Ther., 7(11):978-85 (2000), Saishinら、J. Cell Physiol., 195(2):241-8 (2003))。例えば、特異的チロシンキナーゼ阻害剤によるVEGFRシグナル伝達の抑制は、未熟モデルのマウス網膜症における網膜の新生血

管形成を完全に防止するのに十分である (Ozaki H, Seo MS, Ozaki ら、 Am. J. Pathol., 156(2):697-707 (2000))。さらには、マウスVEGFに対して向けられた短鎖干渉RNA(siRNA)は、マウスモデルにおいてレーザー光凝固術後に目の新生血管形成を有意に抑制することが最近証明された (Reichら、Mol. Vis. 30;9:210-6 (2003))。これらの結果は、VEGF発現の選択的抑制が達成可能であり、目の新生血管疾患、例えば滲出性黄斑変性および糖尿病性網膜症の治療のためにこのアプローチの確証を提供することを示す。

【 0 0 0 9 】

VEGF活性を抑制するのに3つのアプローチが使用され、それは、(1) 特異的抗体、可溶性VEGF受容体またはVEGF/VEGFR相互作用に対するアプタマーオリゴを使用することによるVEGF活性の中和 (Kimら、Nature, 362:841-844 (1993), Linら、Cell Growth Differ., 9(1):49-58 (1998), Borgstromら、Prostate, 35:1-10 (1998), Zhuら、Invest. New Drugs, 17:195-212 (1999), Millauerら、Nature, 367:576-579 (1994), Asanoら、Jpn. J. Cancer Res., 90(1):93-100 (1999), Brekkenら、Cancer Res., 60(18):5117-24 (2000)) ; (2) 特異的な小分子チロシンキナーゼ阻害剤によるVEGFRが仲介するシグナル変換の抑制 (Fongら、Cancer Res., 59:99-106 (1999), Wedgeら、Cancer Res., 60(4):970-5 (2000), Lairdら、Cancer Res., 60(15):4152-60 (2000)) ; および(3) アンチセンス、siRNAまたはリボザイムを用いることによるVEGF/VEGFR発現の抑制 (Reich ら、Mol. Vis. 30;9:210-6 (2003), Parryら、Nucleic Acids Res., 27:2569-2577 (1999), Ellis ら、Surgery, 120:871-878 (1996), Filleur ら、Cancer Res., 63(14):3919-22 (2003)) を含む。これらのアプローチの全てがin vivoでの血管新生の有意の抑制を示すが、それらは全て、有意の制限を有する。例えば、治療タンパク質 (抗体および可溶性受容体) またはオリゴ (アンチセンス、siRNAおよびリボザイム) は、通常非経口投与を必要とし、製造するのに高くつく、透過性に乏しい大きい分子である。慢性的な目の新生血管形成の治療にとって、多数回の注入は、合併症、例えば網膜剥離および処置に関連する感染などの合併症のために非実用的であり得る。さらには、チロシンキナーゼ阻害剤は、限定された特異性の可能性を有する。VEGFは、正常な目および他の組織において低濃度で構成的に発現され、かくして、特にその多くがまた高血圧であるAMDおよびRDを有する患者にとって、抗体またはチロシンキナーゼ阻害剤を全身に投与することによってVEGFの機能を完全に抑制することは有害であり得る (Gilesら、Cancer, 97(8):1920-8 (2003), Sugimotoら、J. Biol. Chem., 278(15):12605-8 (2003), Bergslandら、American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 939), DeVoreら、American Society of Clinical Oncology 36th Annual Meeting, 20-23 May, 2000, New Orleans, LA, USA, Abstract 1896) 。

【 発明の開示 】

【 0 0 1 0 】

かくして、新規な抗-血管新生薬剤の開発のために、先導する分子を開発し、特性決定し、かつ最適化することの必要性が存続する。したがって、本発明の目的は、そのような化合物を提供することである。

【 0 0 1 1 】

ここで言及した全ての文書は、引用することによって、ここに全部記載したかのように、本願に組み入れられる。

【 0 0 1 2 】

発明の概要

本発明によれば、転写後にVEGFの発現を抑制する化合物が同定され、その使用のための方法が提供された。

【 0 0 1 3 】

本発明の1つの態様においては、式(I-a) ~ (I-l)を含む式(I)、(II)および(III)の化合物が提供され、これは、VEGFの産生の抑制、血管新生の抑制および/または、癌、糖尿病性網膜症もしくは滲出性黄斑変性の治療において有用である。

【 0 0 1 4 】

本発明の別の態様においては、本明細書に記載された化合物を用いた、VEGFの産生の抑制、血管新生の抑制および/または、癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症、他の慢性炎症関連疾病および障害、肥満もしくは滲出性黄斑変性の治療のための方法が提供される。

【0015】

1つの実施態様においては、本発明は、VEGF発現を抑制する量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、VEGFの産生を抑制するための方法に関する。

【0016】

別の実施態様においては、抗-血管新生の量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、血管新生を抑制するための方法が提供される。

【0017】

さらに別の実施態様においては、治療に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症、他の慢性炎症関連疾病および障害、肥満もしくは滲出性黄斑変性を治療するための方法が提供される。

【0018】

本発明のこれらの態様および他の態様は、以下の好ましい実施態様および詳細な説明によってより明確に理解されるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0019】

発明の詳細な説明

血管新生のための鍵となる因子である、血管内皮増殖因子(VEGF)の異常なアップレギュレーションは、疾病状態、例えば癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症、他の慢性炎症関連疾病および障害、肥満もしくは滲出性黄斑変性の病原に対する重要な一因である。本発明によれば、転写後にVEGFの発現を抑制する化合物が同定され、その使用のための方法が提供された。本発明の化合物は、VEGF発現の抑制のためにナノモル～ナノモル以下の活性を有する。

【0020】

A. 本発明の化合物

本発明の1つの態様においては、VEGFの産生の抑制、血管新生の抑制および/または、癌、糖尿病性網膜症もしくは滲出性黄斑変性の治療において有用である化合物が提供される。ある実施態様においては、本発明の化合物は特異的にVEGFの産生を抑制し、一方、他の実施態様においては、本発明の化合物はVEGF発現ならびに他の血管新生因子、例えばFGF-2の発現を抑制する。これに関しては、全血管新生(pan-angiogenic)阻害剤が、腫瘍の増殖を抑制する方法において好ましくあり得、一方、VEGF特異的阻害剤は、目の血管新生障害の治療のために好ましくあり得る(Eyetech Study Group, 22(2):143-52 (2002))。

【0021】

本発明の化合物は一般に、1つ以上のキラル中心を含み、それ自体ラセミ混合物(R/S)として、または鏡像体的に純粋な組成物として存在し得る。化合物は、鏡像体的に純粋な組成物において、(1つのキラル中心が存在するときには)(R)または(S)異性体として存在することができる。好ましい実施態様においては、本発明の化合物は(S)異性体であり、(S)異性体のみを含む鏡像体的に純粋な組成物として存在し得る。当業者が認識するように、1つより多いキラル中心が存在するときには、本発明の化合物は、(R,R)、(R,S)、(S,R)、(S,S)等の異性体として存在し得る。好ましい化合物は、(S,S)および(S,R)異性体を含んだ。

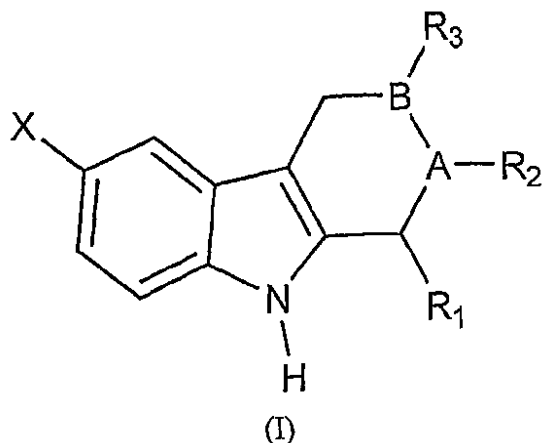
【0022】

本明細書において使用されるように、「鏡像体的に純粋」とは、実質的に単一異性体からなる組成物をいい、好ましくは90%、92%、95%、98%、99%または100%の単一異性体からなる組成物をいう。

【 0 0 2 3 】

VEGFの産生の抑制に有用な本発明の好ましい化合物は、以下に示す式(I)の化合物を含む。

【 化 1 】



10

【 0 0 2 4 】

ここで、

Xは水素；場合により1個以上のハロゲンで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；ヒドロキシ基；ハロゲン；場合により $C_6 \sim C_{10}$ アリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシであり；

20

Aは、CまたはNであり；

Bは、CまたはNであるが、ただし、AまたはBの少なくとも一方はNであり、かつAがNであるときには、BはCであり；

R_1 は、ヒドロキシ基； $C_1 \sim C_8$ アルキル基（場合により、アルキルチオ基、5～10員環のヘテロアリール、場合により少なくとも1個の独立して選択される R_0 基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基で置換されていてもよい）； $C_2 \sim C_8$ アルケニル基； $C_2 \sim C_8$ アルキニル基；3～12員環の複素環式基（複素環式基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、アセトアミノ、チオもしくはアルキルチオ基で場合により置換されていてもよい）；5～12員環のヘテロアリール基（ヘテロアリール基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、オキソ、アミノ、アルキルアミノ、アセトアミノ、チオもしくはアルキルチオ基で場合により置換されていてもよい）；または場合により少なくとも1個の独立して選択される R_0 基で置換されていてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール基であり；

30

R_0 は、ハロゲン；シアノ；ニトロ；スルホニル（スルホニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは3～10員環の複素環で場合により置換されていてもよい）；アミノ基（アミノ基は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、スルホニル、アルキルスルホニル、場合により $-C(O)O-R_n$ で置換されていてもよい3～10員環の複素環式基で場合により置換されていてもよい）； $-C(O)-NH-R_b$ ；5～6員環の複素環；5～6員環のヘテロアリール； $C_1 \sim C_6$ アルキル基（アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択されるヒドロキシ、ハロゲン、アミノもしくは3～12員環の複素環式基で場合により置換されていてもよく、アミノ基および複素環式基は、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_4$ アルキル基で場合により置換されていてもよく、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基、アミノ基、アルキルアミノ基もしくは5～10員環の複素環式基で場合により置換されていてもよい）； $-C(O)-R_n$ 基；または $-OR_a$ 基であり；

40

R_a は、水素； $C_2 \sim C_8$ アルキレン； $-C(O)O-R_b$ 基； $-C(O)-NH-R_b$ ； $C_1 \sim C_8$ アルキル（アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択されるヒドロキシ、ハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、アセトアミド、 $-C(O)-R_b$ 、 $-C(O)O-R_b$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、3～12員環の複素環もしくは5～12ヘテロアリール基で場合により置換されていてもよく、さらに、アルキルアミノは、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基もしくは、場合により

50

$C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい5～12員環のヘテロアリーールで場合により置換されていてもよく、さらにアセトアミドは、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、スルホニルもしくはアルキルスルホニルで場合により置換されていてもよく、さらに複素環式基は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル（場合によりヒドロキシル基、 $-C(O)-R_n$ 、 $-C(O)O-R_n$ もしくはオキソ基で置換されていてもよい）で場合により置換されていてもよい）であり；

R_b は、ヒドロキシル；アミノ；アルキルアミノ（アルキルアミノは、ヒドロキシル、アミノ、アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、3～12員環の複素環（少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソ、 $-C(O)O-R_n$ もしくは、場合により $C_1 \sim C_4$ アルキルで置換されていてもよい5～12員環のヘテロアリーールで場合により置換されていてもよい）で場合により置換されていてもよい）； $C_1 \sim C_4$ アルコキシ； $C_2 \sim C_8$ アルケニル； $C_2 \sim C_8$ アルキニル； $C_6 \sim C_{10}$ アリーール（アリーールは、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲンもしくは $C_1 \sim C_4$ アルコキシで場合により置換されていてもよい）；5～12員環のヘテロアリーール；3～12員環の複素環式基（複素環は、少なくとも1個の独立して選択されるアセトアミド、 $-C(O)O-R_n$ 、5～6員環の複素環または、場合によりヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノ基もしくはアルキルアミノ基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキルで場合により置換されていてもよい）；または $C_1 \sim C_8$ アルキル（アルキルは、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、アミノもしくは3～12員環の複素環式基で場合により置換されていてもよく、アミノ基および複素環式基は、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_6$ アルキル、オキソもしくは $-C(O)O-R_n$ 基で場合により置換されていてもよい）であり；

R_2 は、水素；ヒドロキシル；5～10員環のヘテロアリーール基； $C_1 \sim C_8$ アルキル基（アルキル基は、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、3～10員環の複素環、5～10員環のヘテロアリーールもしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリーール基で場合により置換されていてもよい）； $-C(O)-R_c$ 基； $-C(O)O-R_d$ 基； $-C(O)-N(R_dR_d)$ 基； $-C(S)-N(R_dR_d)$ 基； $-C(S)-O-R_e$ 基； $-S(O_2)-R_e$ 基； $-C(NR_e)-S-R_e$ 基または $-C(S)-S-R_f$ 基であり；

R_c は、水素；アミノ（アミノは、少なくとも1個の独立して選択される $C_1 \sim C_6$ アルキルもしくは $C_6 \sim C_{10}$ アリーール基で場合により置換されていてもよい）； $C_6 \sim C_{10}$ アリーール（アリーールは、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル基で場合により置換されていてもよい）； $-C(O)-R_n$ ；5～6員環の複素環（複素環は、 $-C(O)-R_n$ 基で場合により置換されていてもよい）；5～6員環のヘテロアリーール；チアゾールアミノ基； $C_1 \sim C_8$ アルキル基（アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フェニルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ 、ヒドロキシルもしくは、場合により $-C(O)O-R_n$ 基で置換されていてもよいアミノ基で場合により置換されていてもよい）であり；

R_d は独立して、水素； $C_2 \sim C_8$ アルケニル基； $C_2 \sim C_8$ アルキニル基； $C_6 \sim C_{10}$ アリーール基（アリーールは、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(O)O-R_e$ もしくは $-OR_e$ で場合により置換されていてもよい）；または $C_1 \sim C_8$ アルキル基（アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、フェニルオキシ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、5～6員環のヘテロアリーール、 $-C(O)-R_n$ 、 $-O-C(O)-R_n$ もしくはヒドロキシル基で場合により置換されていてもよく、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲンもしくはハロアルキル基で場合により置換されていてもよい）であり；

R_e は、水素； $C_1 \sim C_6$ アルキル基（アルキル基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲンもしくはアルコキシ基で場合により置換されていてもよい）；または $C_6 \sim C_{10}$ アリーール基（アリーール基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲンもしくはアルコキシ基で場合により置換されていてもよい）であり；

R_f は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シアノ、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーールもしくは $-C(O)-R_n$ 基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基（アルコキシ基は、少なくとも1個の $C_1 \sim C_4$ アルコキシ基で場合により置換されていてもよく、アリーール基は、少なくとも1個の独立して選択されるハロゲン、ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、シアノもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキル基で場合により置換されていてもよい)であり；

R_n は、ヒドロキシシル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、アミノまたは $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R_3 は、水素または $-C(O)-R_9$ であり；

R_9 は、ヒドロキシシル基；アミノ基（アミノは、 $C_6 \sim C_{10}$ シクロアルキル基もしくは5～10員環のヘテロアリール基で場合により置換されていてもよい）；または5～10員環の複素環式基（複素環式基は、 $-C(O)-R_n$ 基で場合により置換されていてもよい）であり；

n は0、1、2または3である。

【0025】

当業者に明かなように、式(1)の化合物は、少なくとも1個の立体中心を（例えば R_1 置換基に）含み、ラセミ混合物または鏡像体的に純粋な組成物として存在することができる。好ましい実施態様においては、式(1)の化合物は、鏡像体的に純粋な組成物における(S)異性体である。

【0026】

本明細書において使用されるように、「アルキル」という語は一般に、直鎖、分岐もしくは環状配置の飽和ヒドロカルビニル基をいい、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、シクロヘキシル、*n*-ヘプチル、オクチル、*n*-オクチル等を包含する。幾つかの実施態様においては、アルキル置換基は、 $C_1 \sim C_8$ 、 $C_1 \sim C_6$ または $C_1 \sim C_4$ アルキル基を包含し得る。アルキル基は、1個以上のハロゲンまたはアルコキシ基で場合により置換され得る。例えば、アルキル基は、ハロアルキル、ジハロアルキルまたはトリハロアルキルであり得る。

【0027】

本明細書において使用されるように、「アルケニル」は一般に、1個以上の炭素-炭素二重結合を有する線状、分岐状または環状のアルケン基、例えば $C_2 \sim C_8$ 、および $C_2 \sim C_6$ アルケニル基をいい、3-プロペニルを含む。

【0028】

本明細書において使用されるように、「アルキニル」は一般に、1個以上の炭素-炭素三重結合を有する線状、分岐状または環状のアルキン基、例えば $C_2 \sim C_8$ 、および $C_2 \sim C_6$ アルキニル基をいい、ヘキサ-3-インを含む。

【0029】

本明細書において使用されるように、「アリール」は、炭素環芳香族環構造をいう。アリール基の範囲に含まれるものは、5～12個の炭素原子を有する芳香族環である。アリール環構造は、1個以上の環構造を有する化合物、例えば単環、2環もしくは3環の化合物を包含する。アリール基の例は、フェニル、トリル、アントラセニル、フルオレニル、インデニル、アズレニル、フェナントレニル（すなわちフェナントレン）およびナフチル（すなわちナフタレン）環構造を包含する。ある実施態様においては、アリール基は場合により置換され得る。

【0030】

本明細書において使用されるように、「ヘテロアリール」は、環中の1個以上の原子、ヘテロ原子が、炭素以外の元素である環状芳香族環構造をいう。ヘテロ原子は、典型的にはO、SまたはN原子である。ヘテロアリールの範囲内に含まれ、独立して選択可能であるものは、O、NおよびSヘテロアリール環構造である。環構造は、1個以上の環構造を有する化合物、例えば単環、2環もしくは3環の化合物を包含し得る。幾つかの実施態様においては、ヘテロアリール基は、1個以上のヘテロ原子、2個以上のヘテロ原子、3個以上のヘテロ原子または4個以上のヘテロ原子を含むヘテロアリール基から選択され得る。ヘテロアリール環構造は、5個以上の原子、6個以上の原子または8個以上の原子を含むものから選択され得る。ヘテロアリール環構造の例は、アクリジン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾフラン、ジヒドロ-クロメン-4-オンイル、1,3-ジアジン、1,2-ジアジン、1,2-ジアゾール、1,4-ジアザナフタレン、フラン、フラザン、イミダゾール、インドール、イソキサゾール、イソキノリン、イソチアゾール、

イソインドリル、オキサゾール、プリン、ピリダジン、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピロール、キノリン、キノキサリン、チアゾール、チオフェン、1,3,5-トリアジン、1,2,4-トリアジン、1,2,3-トリアジン、テトラゾールおよびキナゾリンを包含する。ある実施態様においては、ヘテロアリールは場合により置換され得る。

【0031】

本明細書において使用されるように、「複素環」は、環中の1個以上の原子、ヘテロ原子が、炭素以外の元素である環状環構造をいう。ヘテロ原子は、典型的にはO、SまたはN原子である。複素環の範囲内に含まれ、独立して選択可能であるものは、O、NおよびS複素環環構造である。環構造は、1個以上の環構造を有する化合物、例えば単環、2環もしくは3環の化合物を包含する。幾つかの実施態様においては、複素環式基は、1個以上のヘテロ原子、2個以上のヘテロ原子、3個以上のヘテロ原子または4個以上のヘテロ原子を含む複素環式基から選択され得る。複素環式基の例は、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニルまたはテトラヒドロチオピラニル等を包含する。ある実施態様においては、複素環は場合により置換され得る。

10

【0032】

本明細書において使用されるように、「アルカノイル」は一般に、構造-C(O)-Rを有する基をいう。ある実施態様においては、Rは、水素、アルキル、4-モルホリニル基またはチアゾールアミノ基であり得る。

20

【0033】

本明細書において使用されるように、「アルコキシ」は一般に、構造-O-Rを有する基をいう。ある実施態様においては、Rは、アルキル基、例えばC₁~C₅アルキル基であり得る。

【0034】

本発明の目的のために、ハロ置換基は、ハロゲン、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素およびアスタチンから独立して選択され得る。

【0035】

ある好ましい実施態様においては、Xは、水素、メトキシ、ヒドロキシル、ベンゾキシまたはハロゲン、好ましくは臭素もしくは塩素であり得る。他の実施態様においては、Xは好ましくはC₁~C₄アルキルまたはハロアルキルであり得る。

30

【0036】

R₁は好ましくは、少なくとも1個のR₀基で場合により置換されていてもよいC₆~C₈アリール基であり得る。そこでR₀は好ましくは、メトキシ、ベンゾキシ、C₁~C₆アルキル、5~6員環のヘテロアリール(例えばフリルまたはイミダゾール)、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチルまたはハロゲンであることができ、より好ましくはメトキシ、ベンゾキシ、イソブチルまたはハロゲンであり、さらに好ましくはメトキシ、イソブチル、臭化物または塩化物である。あるいは、R₁は、5~10員環のヘテロアリールまたは3~12員環の複素環、例えばピリジニル基、チオフェン基、フリル基、テトラヒドロフリル基および、チアゾール基、ジヒドロ-クロメン-4-オンイル基、1H-イソインドリル基またはベンゾジオキソール基であり得る。

40

【0037】

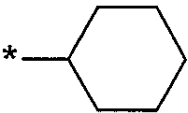
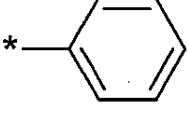
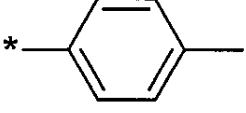
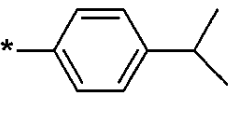
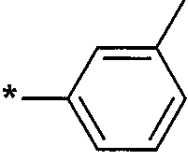
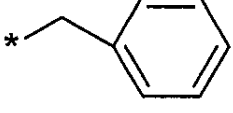
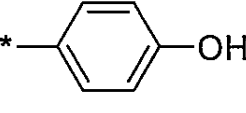
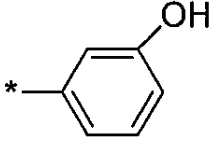
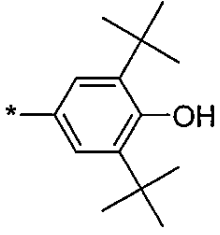
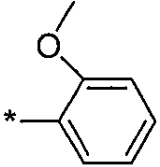
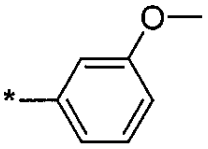
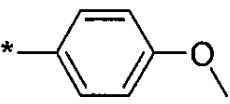
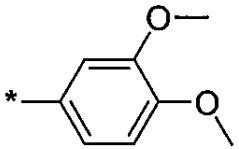
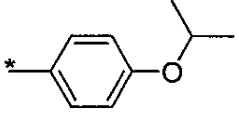
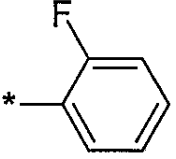
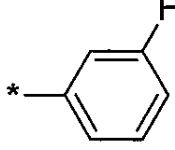

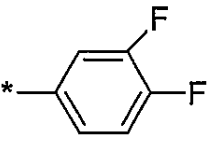
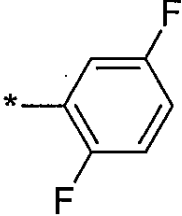
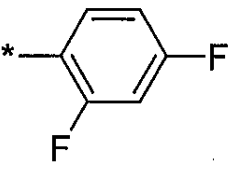
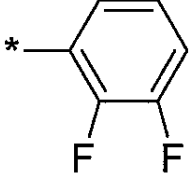
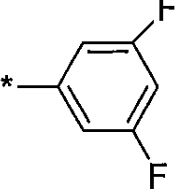
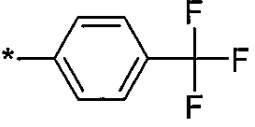
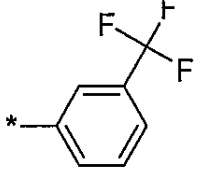
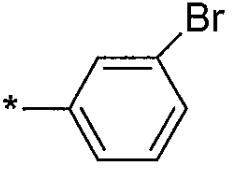
R₂は好ましくは、-CH₂-フリル基、ピリミジル基または-C(O)O-R₀基であり得る。そこでR₀は好ましくは、少なくとも1個のハロゲンで場合により置換されていてもよいC₁~C₆アルキルまたは、少なくとも1個のメチル、メトキシもしくはハロゲンで場合により置換されていてもよいC₅~C₆アリールであり得る。

【0038】

好ましいR₁置換基はまた、以下を包含する(*は、カルボリン骨格分子に付く結合を示す)。

50

【表 1】

$\cdot\text{OH}$	$\cdot\text{エチル}$	$\cdot\text{ペンチル}$	
			
			
			
			
			
			

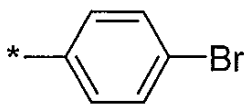
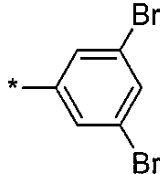
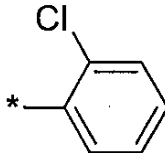
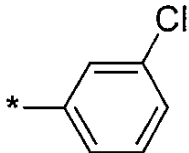
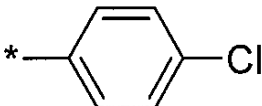
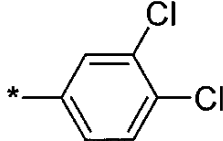
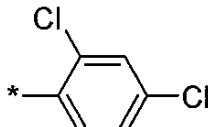
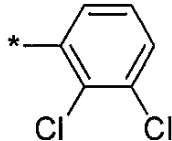
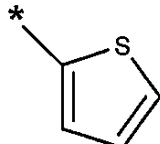
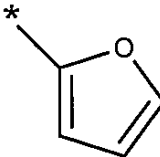
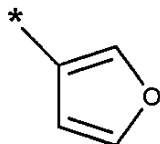
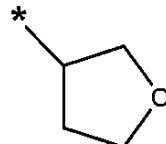
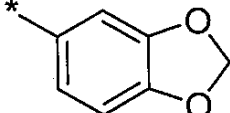
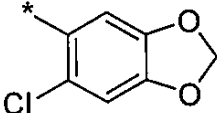
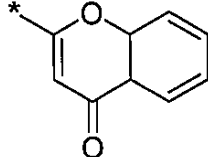
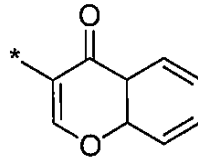
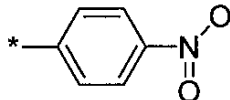
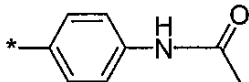
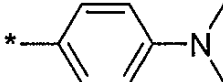
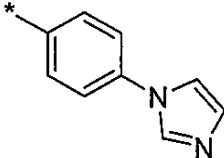
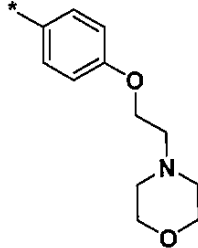
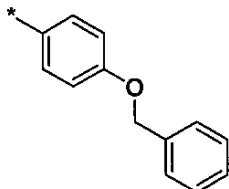
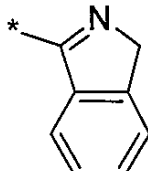
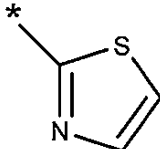
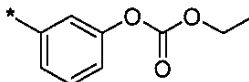
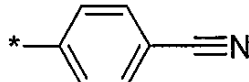
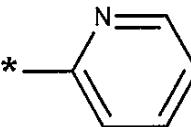
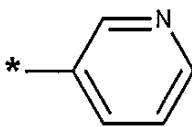
10

20

30

40

【 0 0 3 9 】

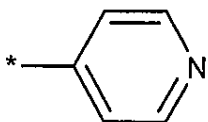
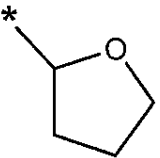
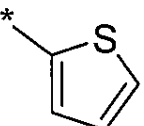
10

20

30

40

【 0 0 4 0 】

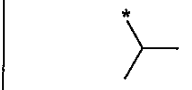
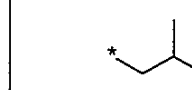
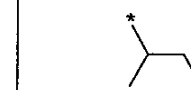
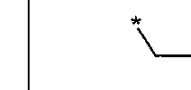

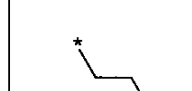
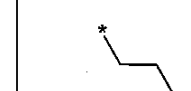
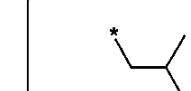
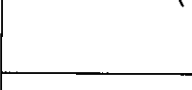
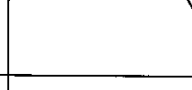


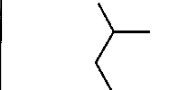
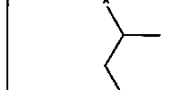
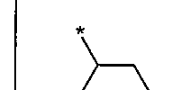

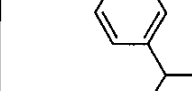
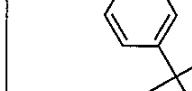
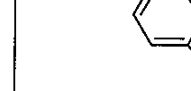

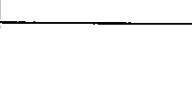
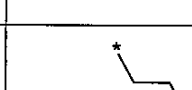
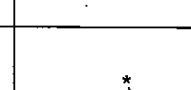
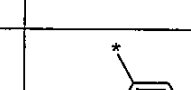
			
---	---	--	--

【 0 0 4 1 】

50

他の好ましい R_1 置換基は以下を包含する(*は、カルボリン骨格分子に付く結合を示す)。

【表 2】

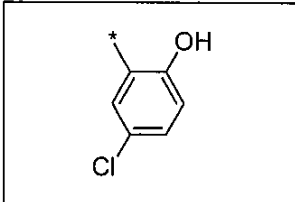
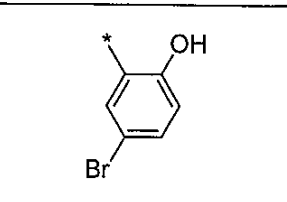
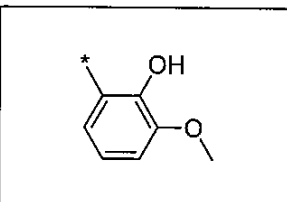
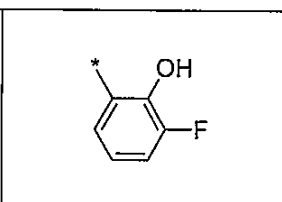
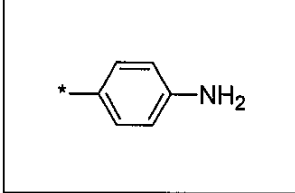
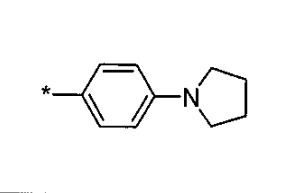
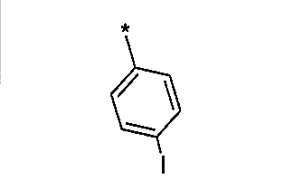
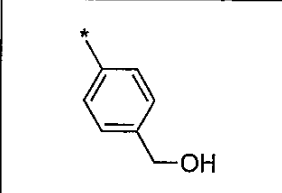
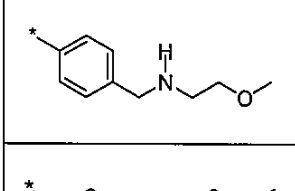
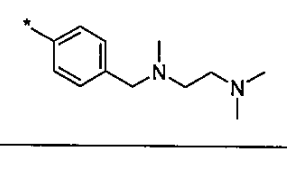
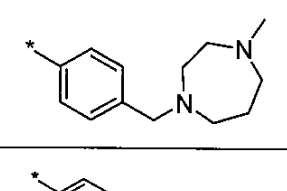
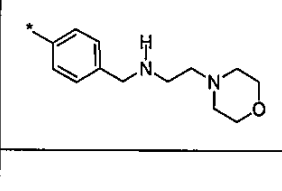
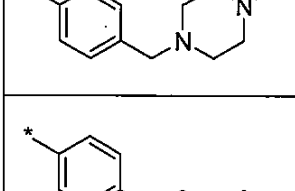
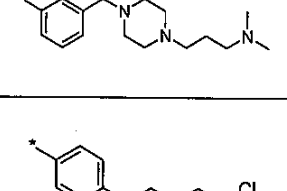
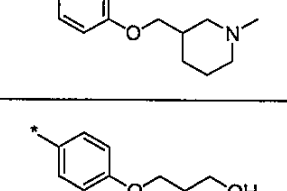
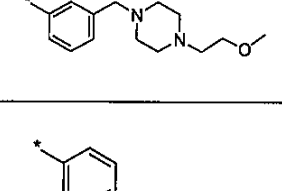
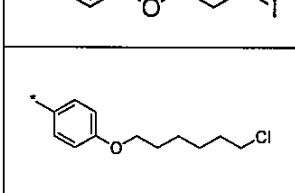
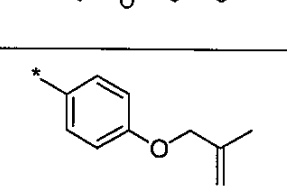
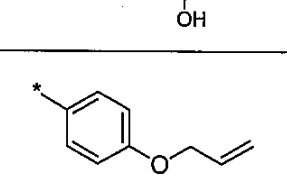
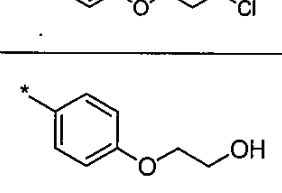
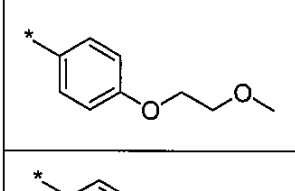
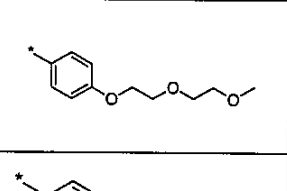
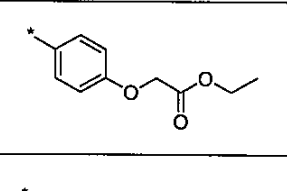
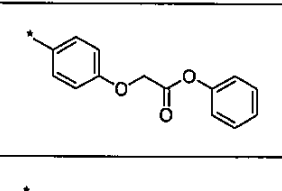
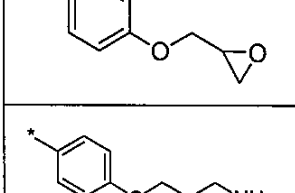
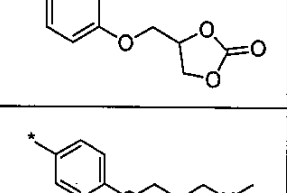
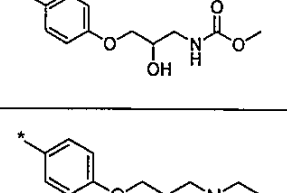
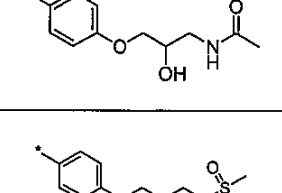
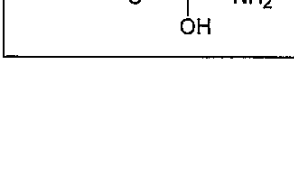
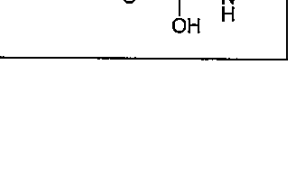
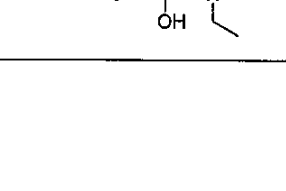
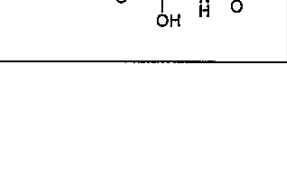




			
			
			
			
			
			

10

20

30

【 0 0 4 2 】

10

20

30

40

およびその 位置異性体	およびその 位置異性体	およびその 位置異性体	およびその 位置異性体

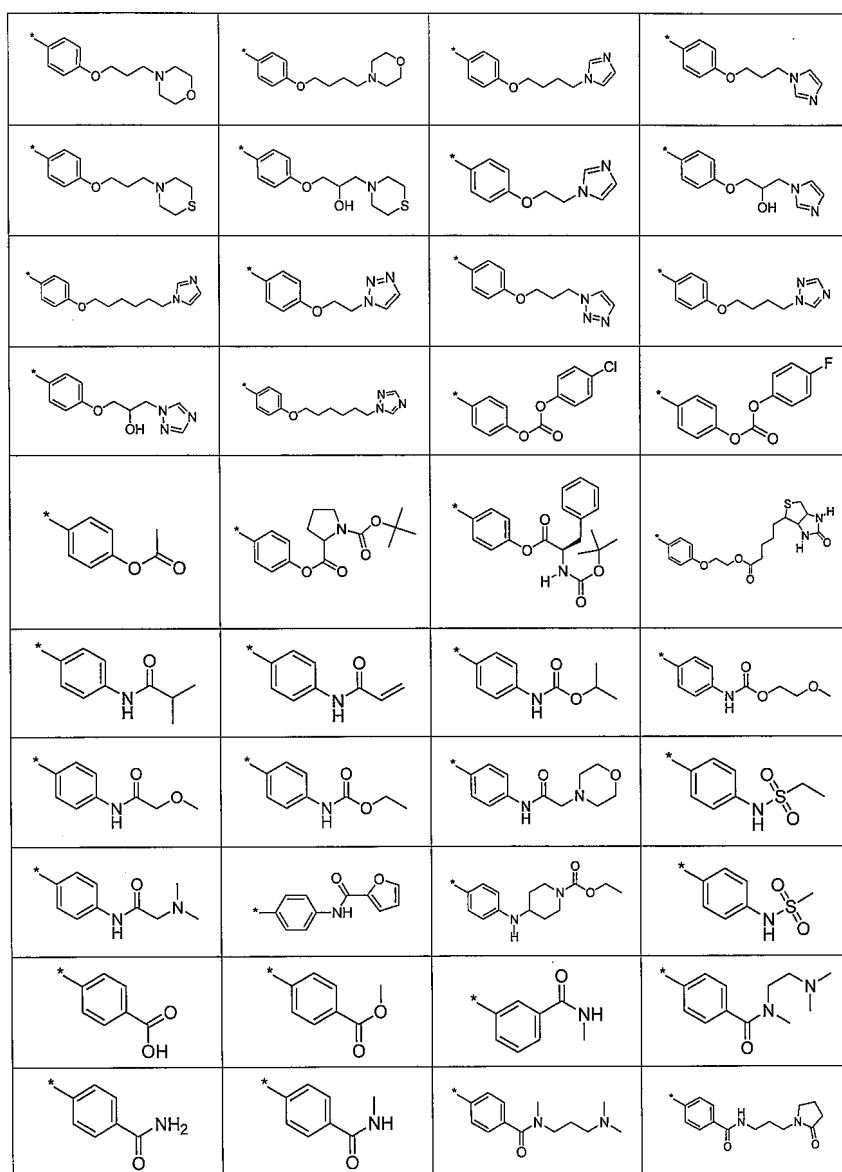
10

20

30

40

【 0 0 4 4 】

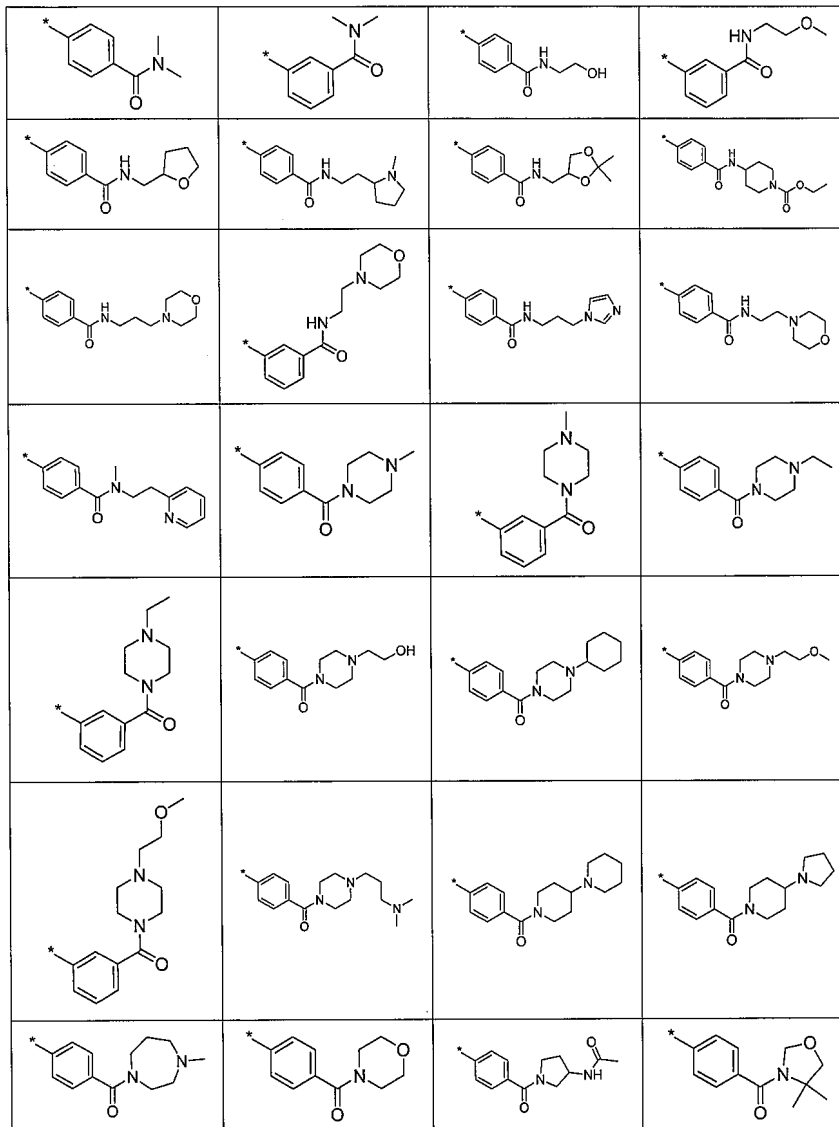


10

20

30

【 0 0 4 5 】

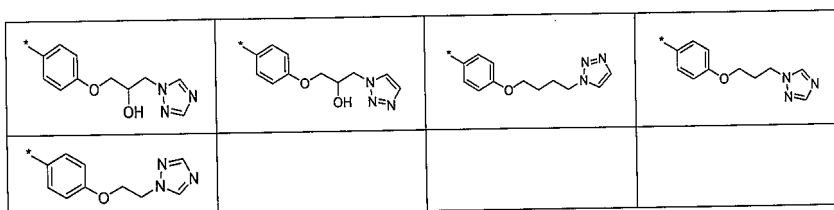


10

20

30

【 0 0 4 6 】

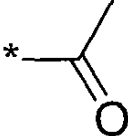
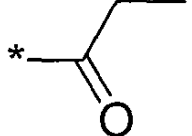
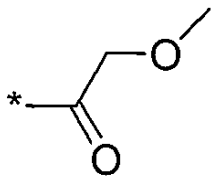
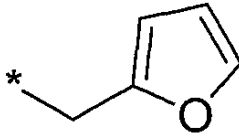
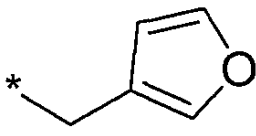
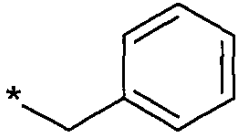
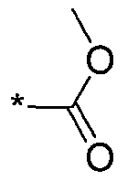
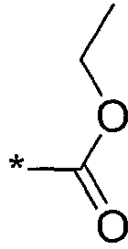
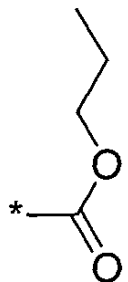
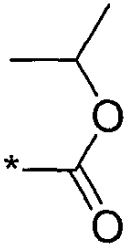
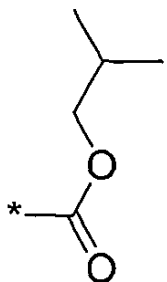
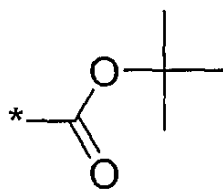
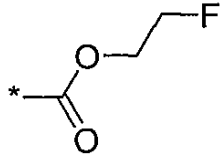
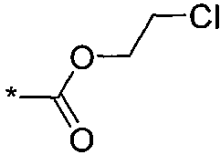
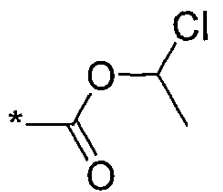
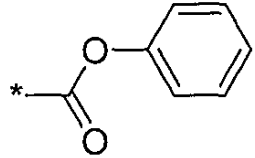
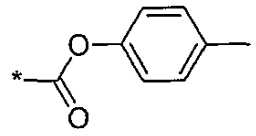
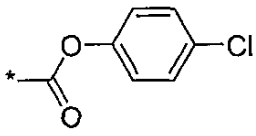
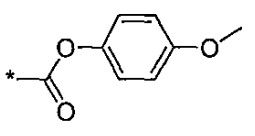


【 0 0 4 7 】

好ましい R_2 置換基はまた以下を包含する(*は、カルボリン骨格分子に付く結合を示す)。

40

【表 3】

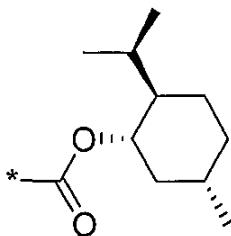

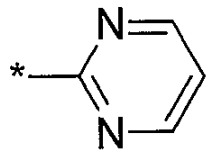
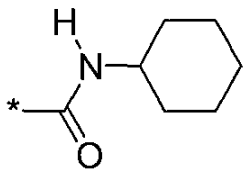
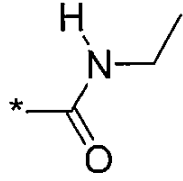
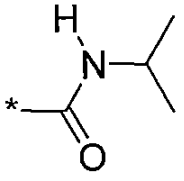
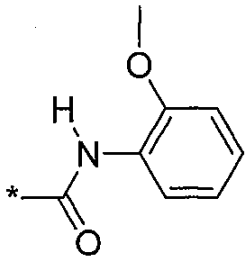
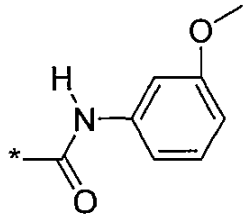
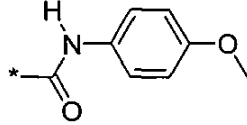
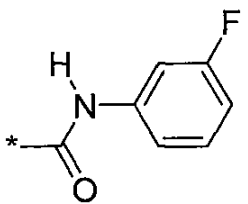
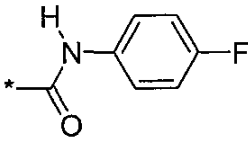
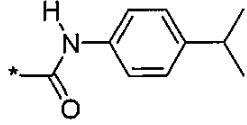
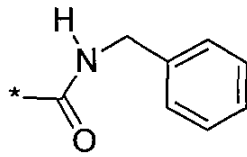
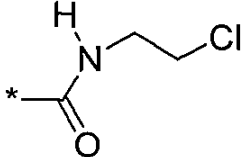
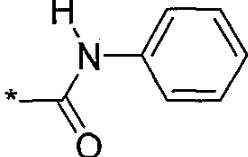
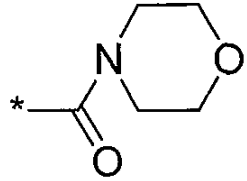
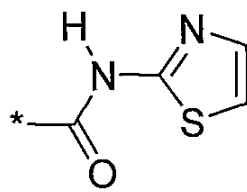
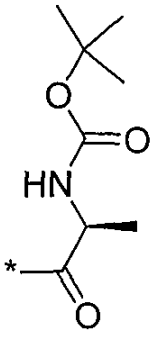
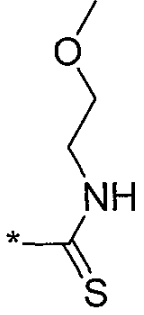
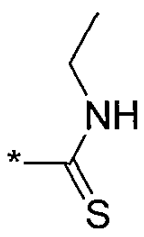
-H -OH			
			
			
			
			

10

20

30

【 0 0 4 8 】

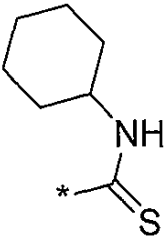
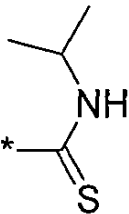
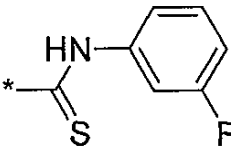
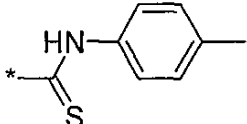
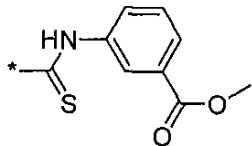
			
			
			
			
			

10

20

30

40

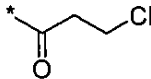
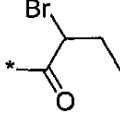
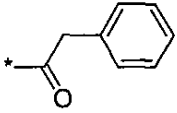
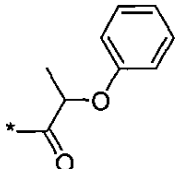
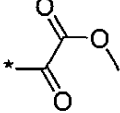
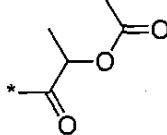
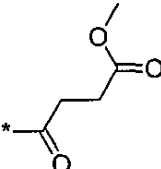
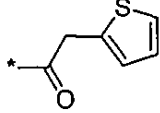
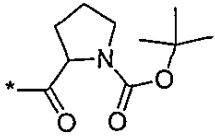
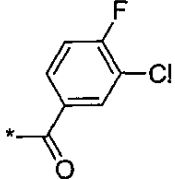
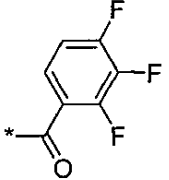
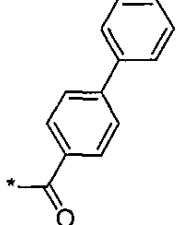
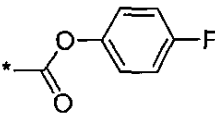
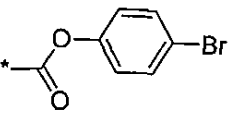
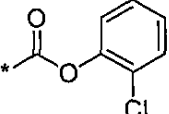
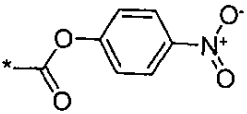
			
			

10

【 0 0 5 0 】

他の好ましい R_2 置換基は以下を包含する（*は、カルボリン骨格分子に付く結合を示す）。

【表 4】

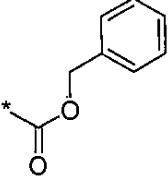
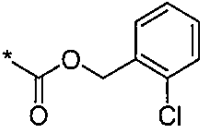
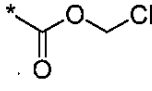
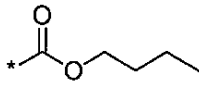
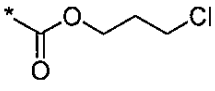
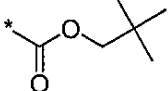
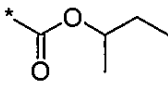
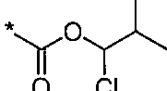
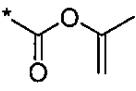
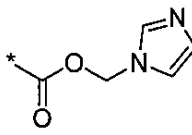
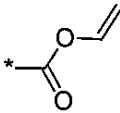
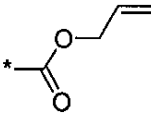
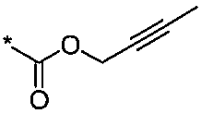
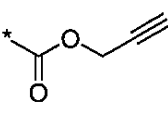
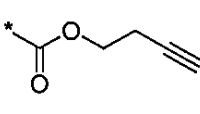
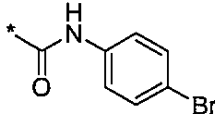
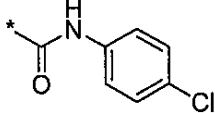
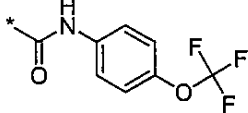
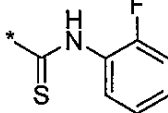
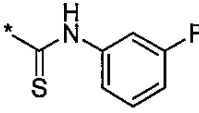
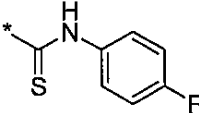
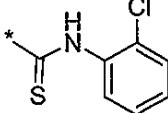
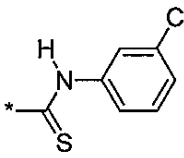
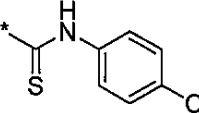
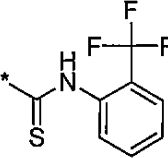
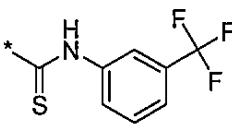
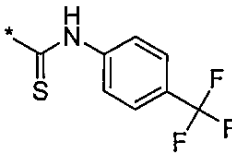
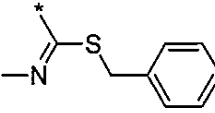
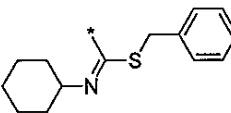
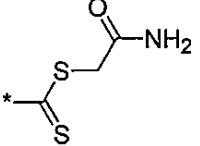
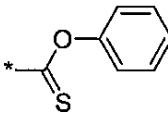
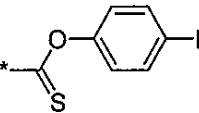
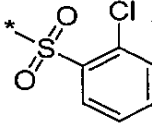
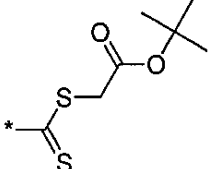
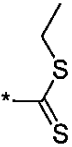
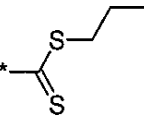
			
			
			
			

20

30

40

【 0 0 5 1 】

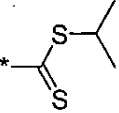
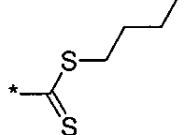
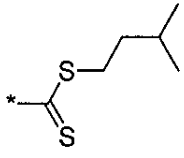
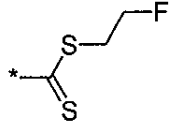
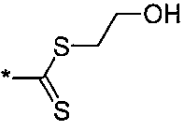
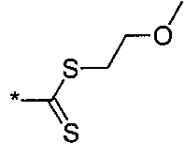
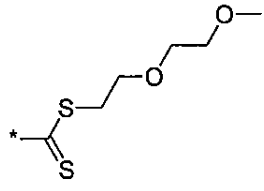
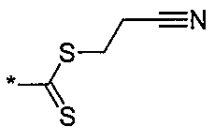
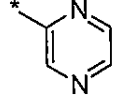
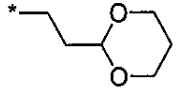
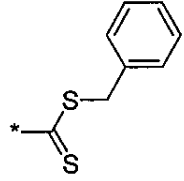
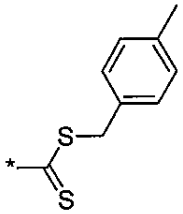
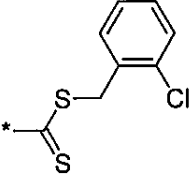
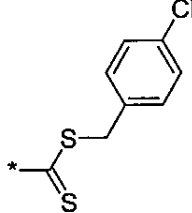
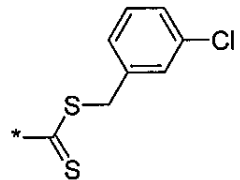
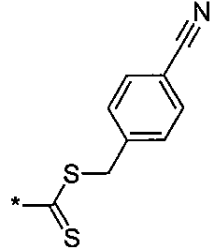
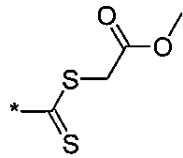
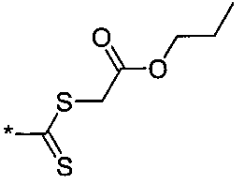
			
			
			
			
			
			
			
			
			

10

20

30

40

10

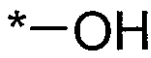
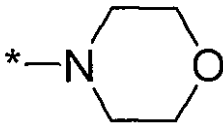
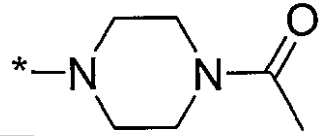
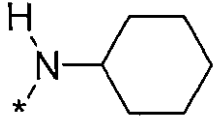
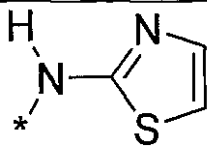
20

30

【 0 0 5 3 】

好ましいR₃置換基は以下を包含する（*は、カルボリン骨格分子に付く結合を示す）。

【 表 5 】

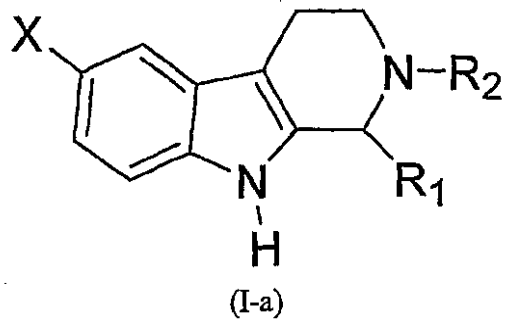
		
		

40

【 0 0 5 4 】

式(1)内の好ましい種類の化合物は、以下に示される式(1-a)の化合物

【化2】



10

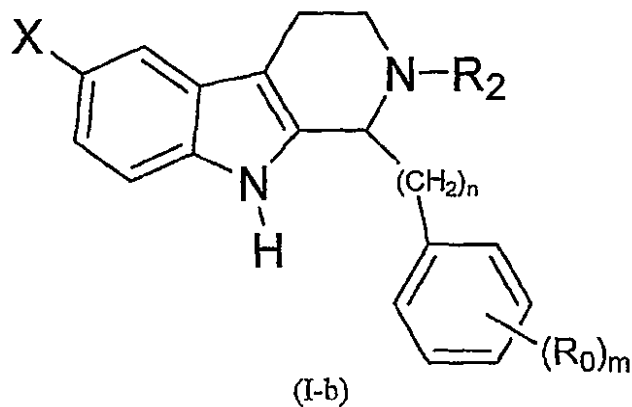
【0055】

(ここで、X、 R_1 および R_2 は、式(1)について記載されたように定義される)
 および以下に記載した好ましい実施態様を包含する。

【0056】

式(1)内の別の好ましい種類の化合物は、以下に示される式(1-b)の化合物を包含する。

【化3】



20

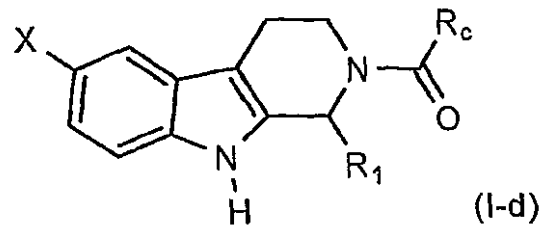
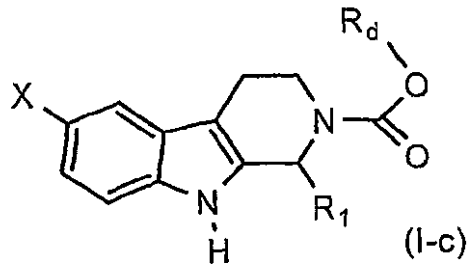
【0057】

(ここで、Xはハロゲンであり； R_2 は式(1)について上記したのと同様であり； R_0 は式(1)について上記したのと同様であり；mは0、1、2または3であり；かつnは0、1、2または3である)

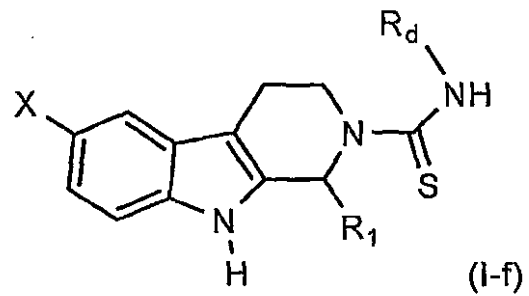
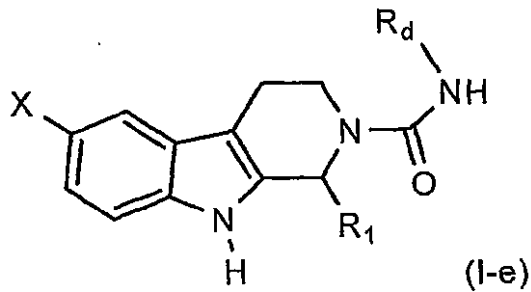
30

式(1)内の他の好ましい種類の化合物は、以下を包含する。

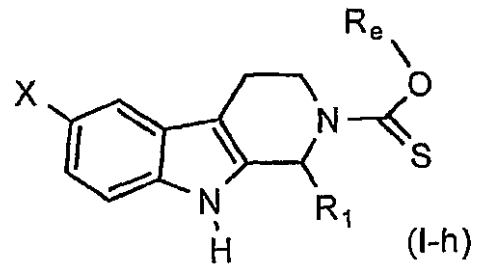
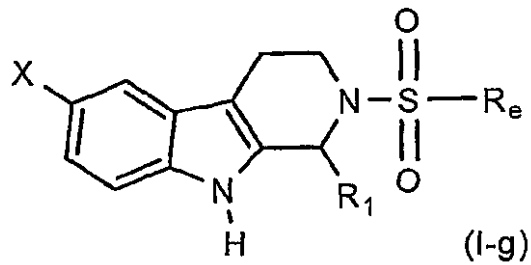
【化4】



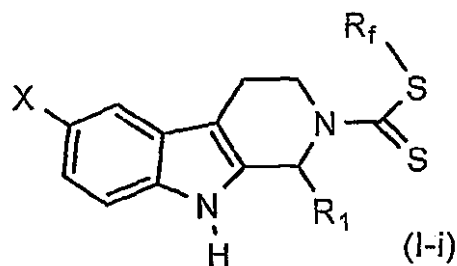
10



20



30



【0058】

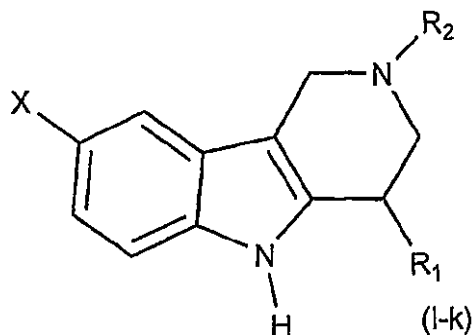
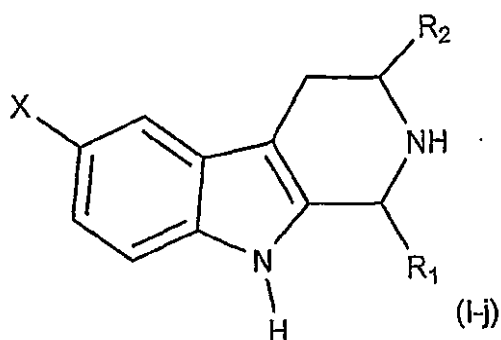
式(I-c)～(I-i)の化合物の置換基XならびにR₁、R_c、R_dおよびR_eは、式(I)におけるのと同義である。

【0059】

他の実施態様においては、VEGF産生の抑制において有用な本発明の好ましい化合物は、以下に示される式(I-i)～(I-l)の化合物を包含する。式(I-j)～(I-l)の実施態様においては、置換基X、R₁、R₂、R₃等は、式(I)ならびに式(I-a)～(I-i)におけるのと同義である。

40

【化5】



10

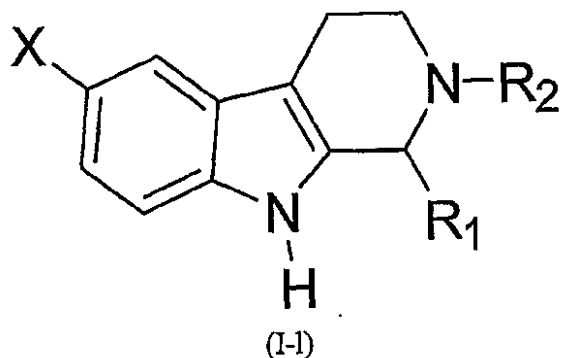
【0060】

本明細書に記載された化合物の製薬上許容される塩、水和物、溶媒和物、包接化合物、多形体、ラセミ体および立体異性体がまた、本発明の範囲内に包含される。

【0061】

本発明の別の態様においては、VEGF産生の抑制において有用な本発明の好ましい化合物は、以下に示される式 (I-l) の化合物を包含する。

【化6】



20

【0062】

ここで、

30

Xは、水素；ヒドロキシル基；ハロゲン； $C_1 \sim C_4$ アルキル； $C_6 \sim C_8$ アリール基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_5$ アルコキシであり；

R_1 は、ヒドロキシル基； $C_6 \sim C_8$ アリール基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル基（ $C_6 \sim C_8$ アリール基は、少なくとも1個の R_0 基で場合により置換されていてもよい）；複素環式基；ヘテロアリール基；および少なくとも1個の R_0 基で場合により置換されていてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基であり；

R_0 は、ハロゲン；1個以上のハロゲン基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；シアノ基；ニトロ基；アミノ基；アミノアルキル基；アセトアミド基；イミダゾール基；または OR_a であり；

R_a は、水素；複素環式基もしくは $C_6 \sim C_8$ アリール基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル；または $-C(O)O-R_b$ であり；

40

R_b は、 $C_1 \sim C_4$ アルキル基であり；

R_2 は、水素；ヒドロキシル基；ヘテロアリール基；場合によりアルコキシ、ヒドロキシル、ヘテロアリール、もしくは $C_6 \sim C_8$ アリール基で置換されていてもよい $C_1 \sim C_8$ アルキル基； $-C(O)-R_c$ 基； $-C(O)O-R_d$ 基； $-C(O)NH-R_d$ 基； $-C(S)NH-R_d$ 基； $-S(O_2)-R_e$ 基；または(1S)-イソプロピル-カルバミン酸tert-ブチルエステルであり；

R_c は、水素；4-モルホリニル基；チアゾールアミノ基； $-C(O)CH_3$ 基で場合により置換されていてもよいピペラジニル基；ハロゲン、アルコキシもしくはヒドロキシル基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基であり；

R_d は、水素；ベンジル基；ハロゲンもしくはアルコキシ基で場合により置換されていて

50

もよい $C_1 \sim C_8$ アルキル基；少なくとも1個のハロゲン、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $-C(O)OR_e$ もしくは OR_e で場合により置換されていてもよい $C_6 \sim C_8$ アリール基であり；

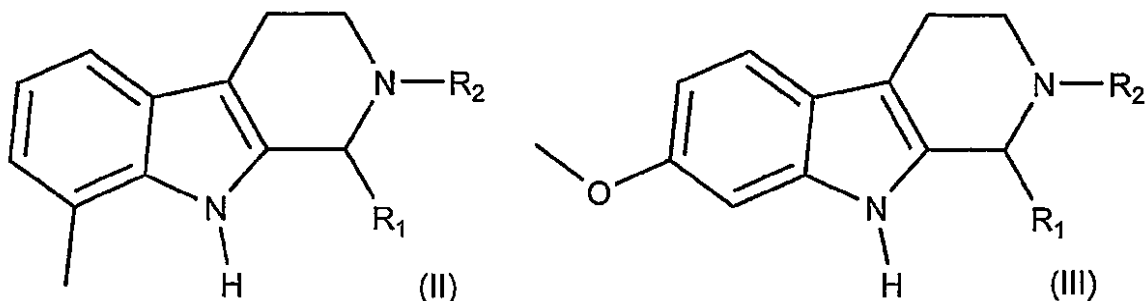
R_e は、水素；少なくとも1個のハロゲンもしくはアルコキシ基で場合により置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル基；または $C_6 \sim C_8$ アリール基であり；かつ

n は0、1、2または3である。

【0063】

別の実施態様においては、式(II)および(III)の化合物が提供される。

【化7】



10

【0064】

ここで、 R_1 および R_2 は式(I)について上記したのと同義である。

【0065】

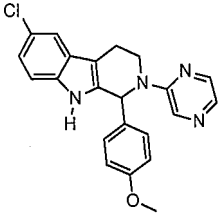
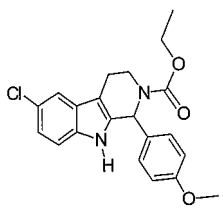
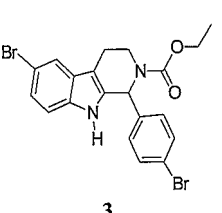
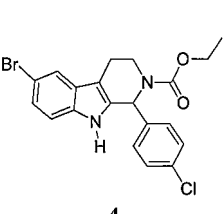
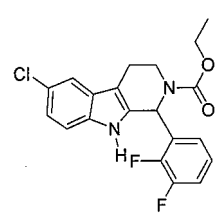
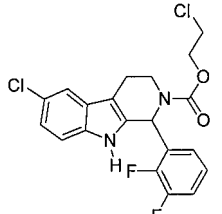
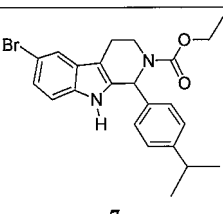
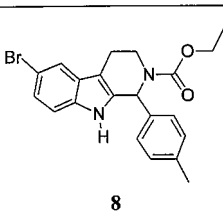
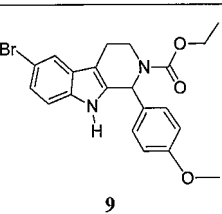
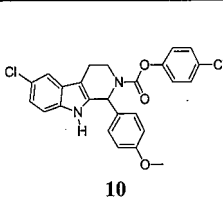
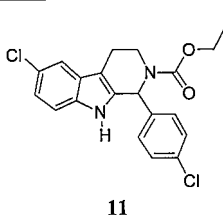
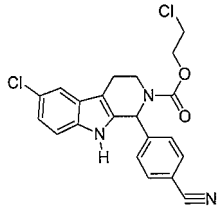
本発明の目的のために、 X 、 R_1 、 R_2 、 R_0 、 R_a 、 R_b 、 R_c 、 R_d および R_e を包含する1個以上の官能性が、式(I-a)～(I-k)を含む式(I)、(II)および(III)の分子に組み込まれる場合には、開示内の任意の位置に出現するそれぞれの官能性は独立して選択されることができ、適当なときには、独立して置換されることができる。さらには、より包括的な置換基が本発明の分子中の任意の位置について述べられる場合には、包括的な置換基は、より特定の置換基で置き換えられることができ、得られる分子は、本発明の分子の範囲内にあることが理解される。

20

【0066】

本発明の好ましい化合物は以下を包含する。

【表 6】

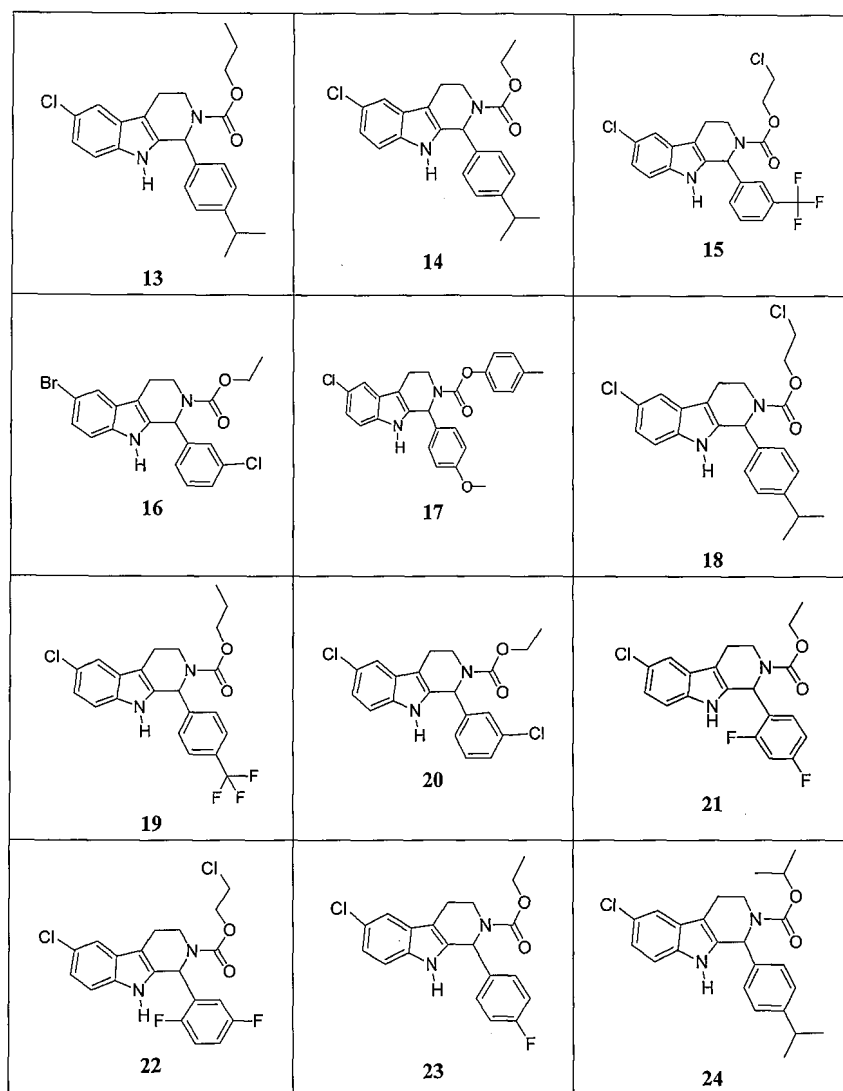
 <p>1</p>	 <p>2</p>	 <p>3</p>
 <p>4</p>	 <p>5</p>	 <p>6</p>
 <p>7</p>	 <p>8</p>	 <p>9</p>
 <p>10</p>	 <p>11</p>	 <p>12</p>

【 0 0 6 7 】

10

20

30

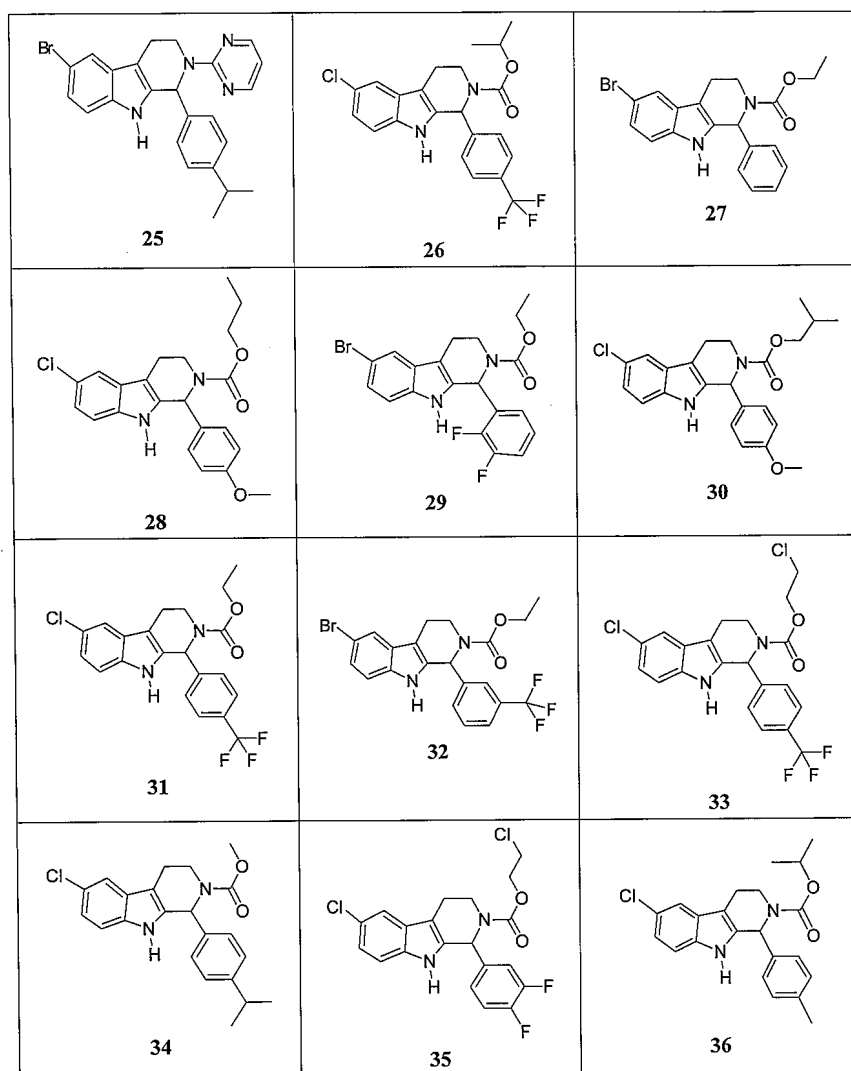


【 0 0 6 8 】

10

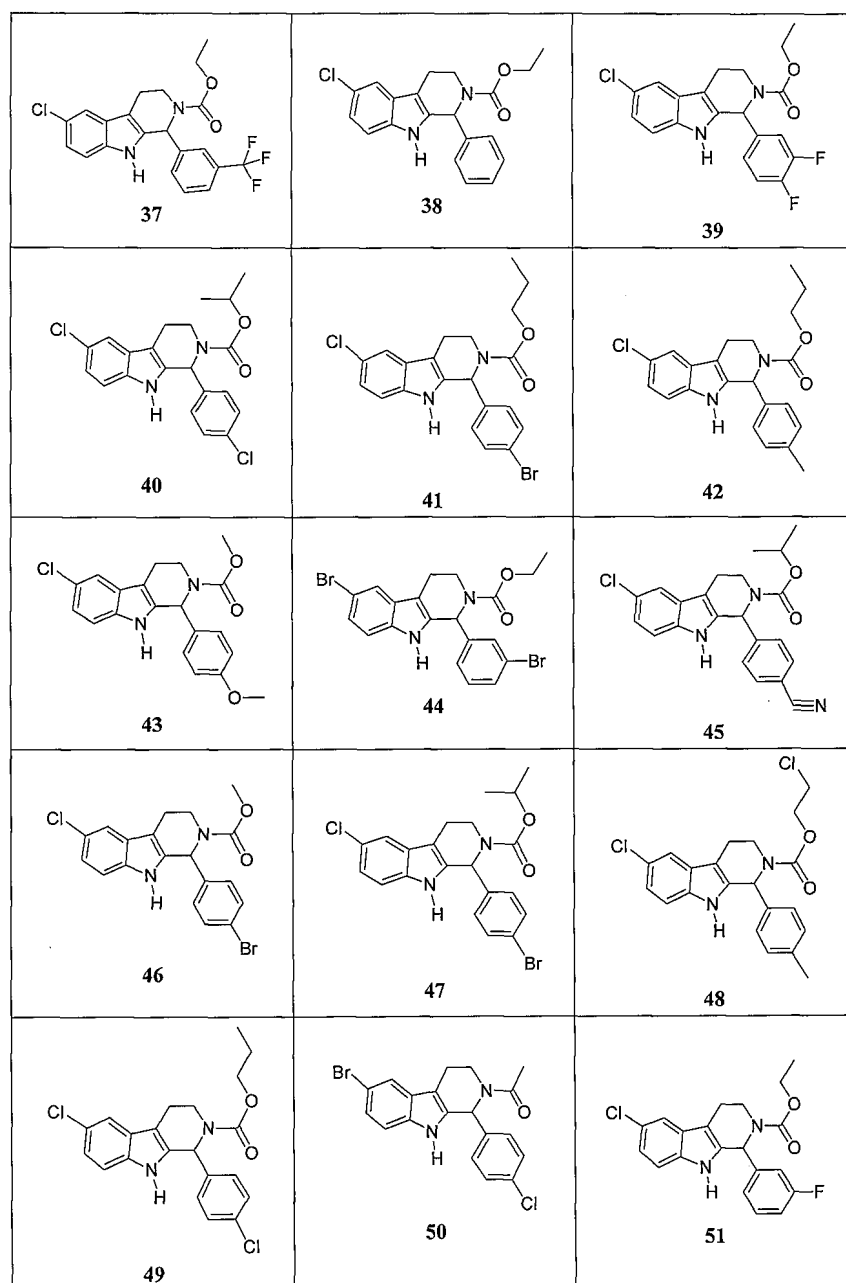
20

30



10

20

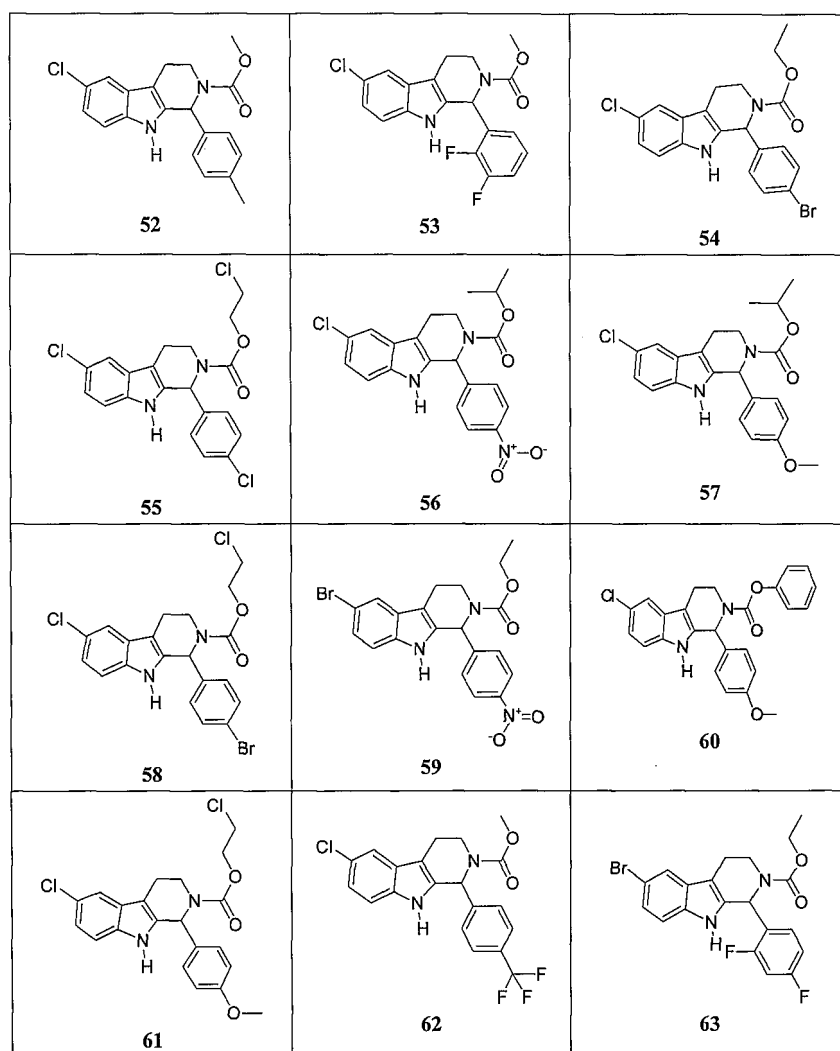


10

20

30

【 0 0 7 0 】

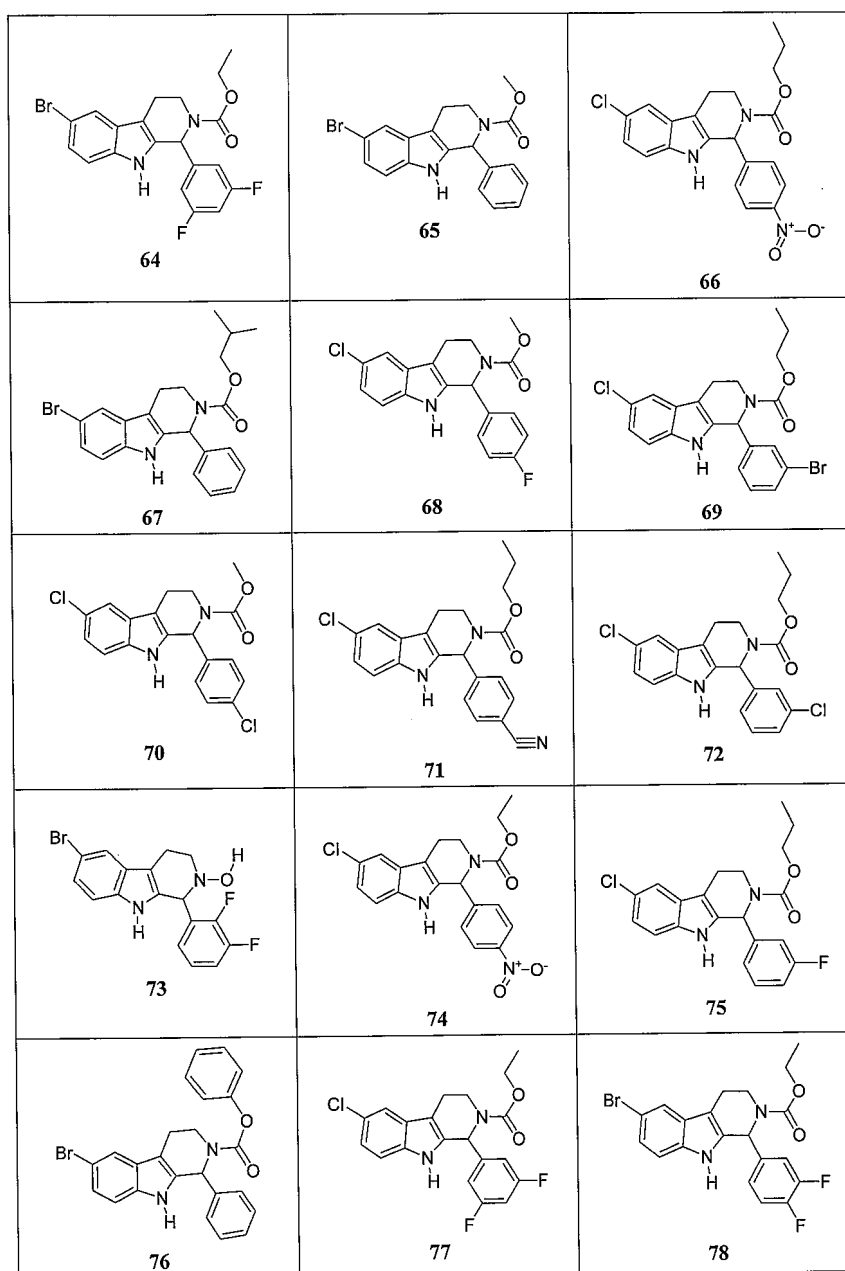


【 0 0 7 1 】

10

20

30

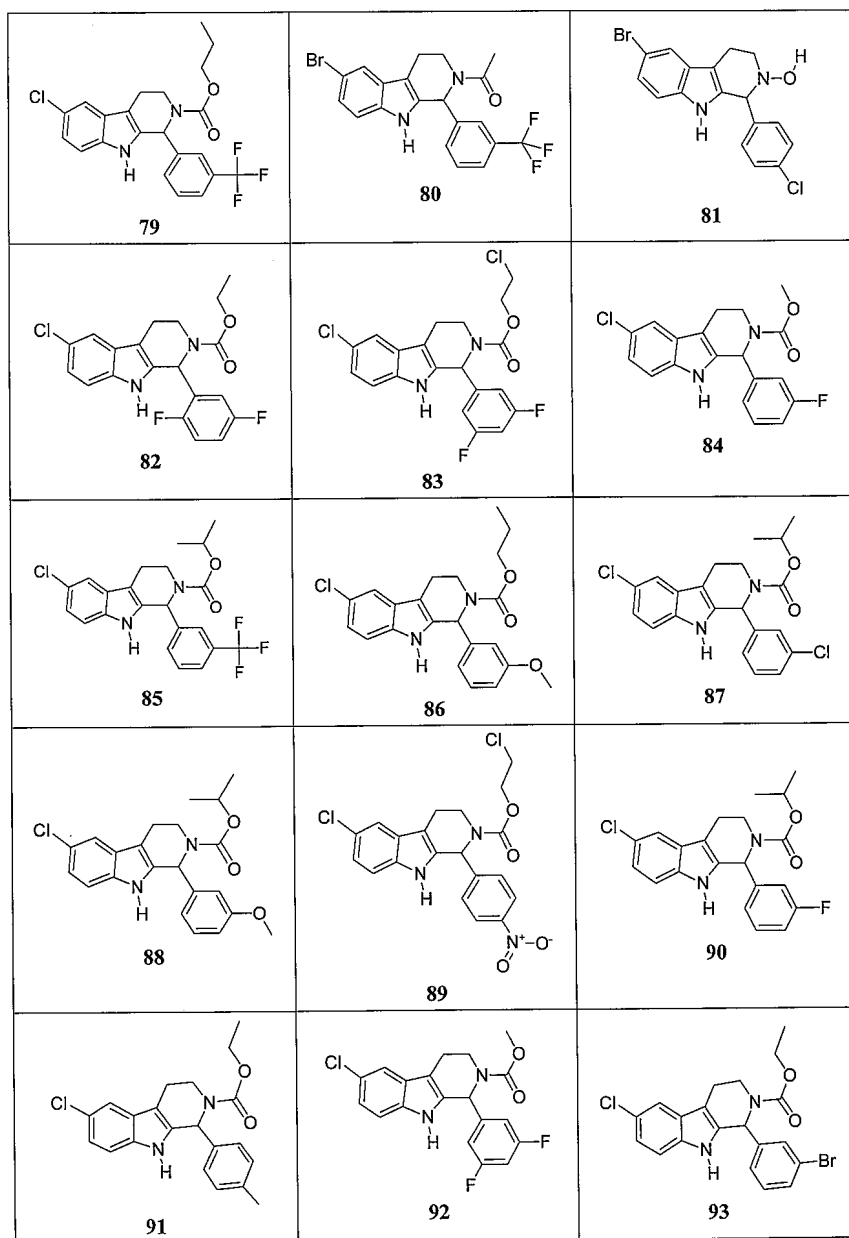


10

20

30

【 0 0 7 2 】

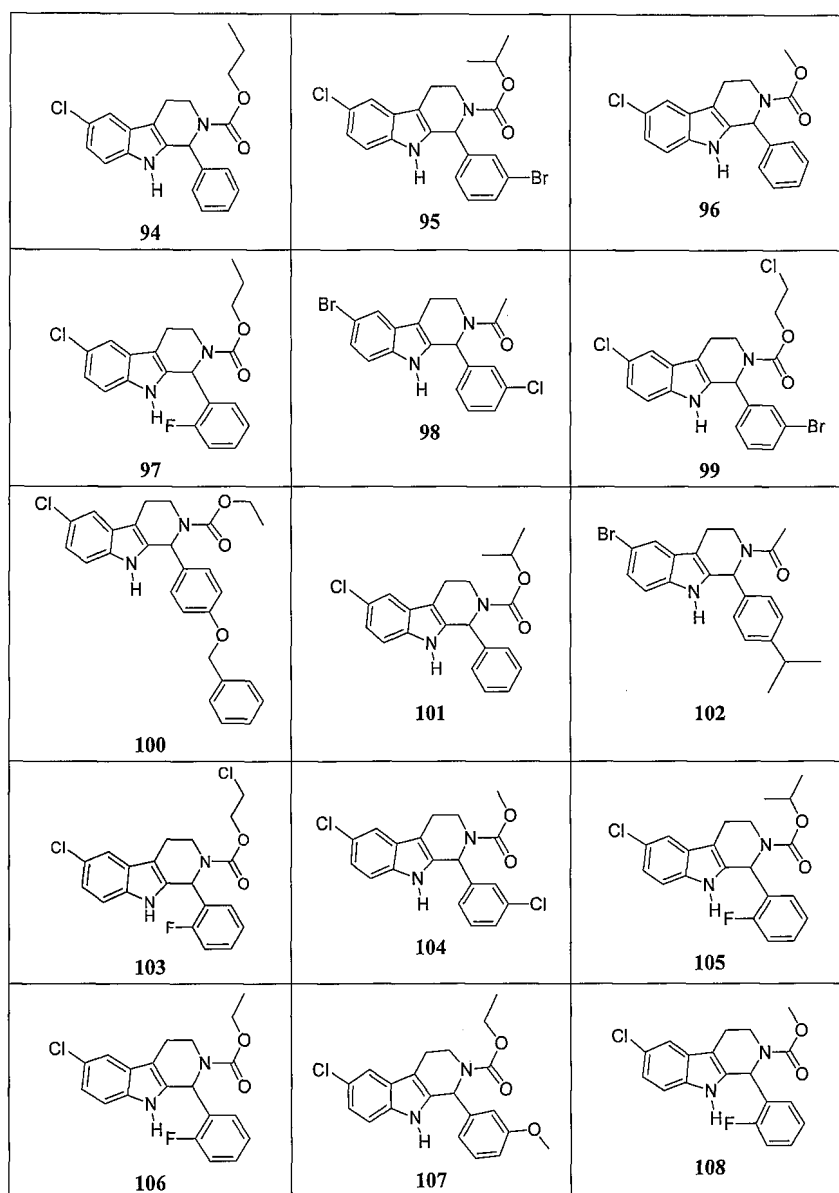


10

20

30

【 0 0 7 3 】

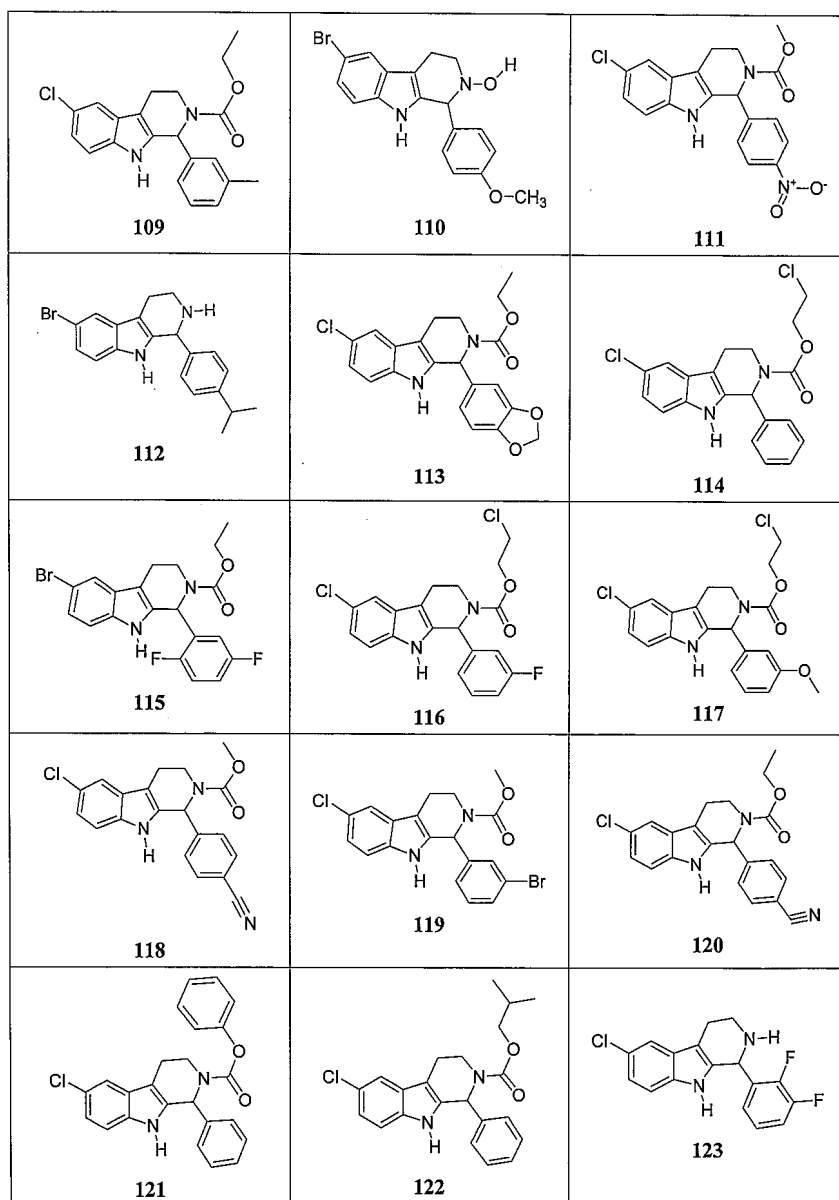


10

20

30

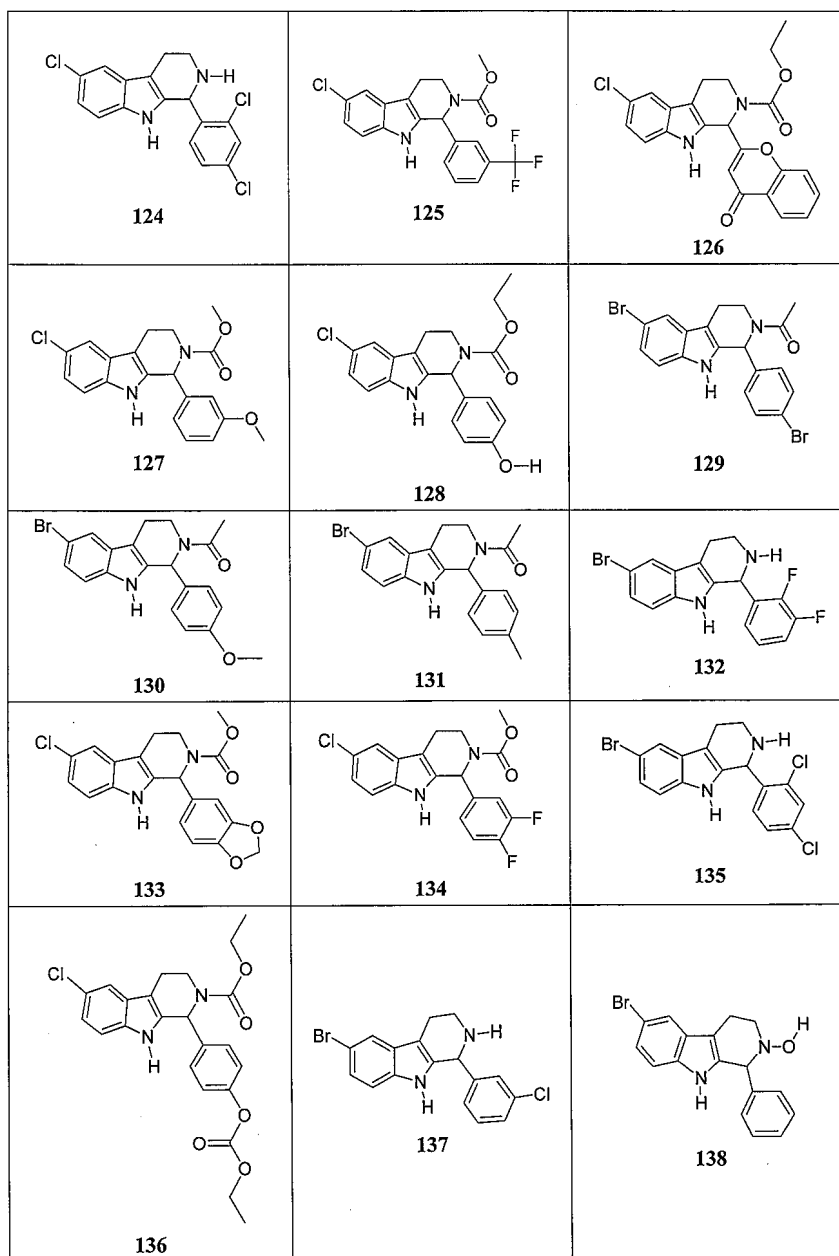
【 0 0 7 4 】



10

20

30

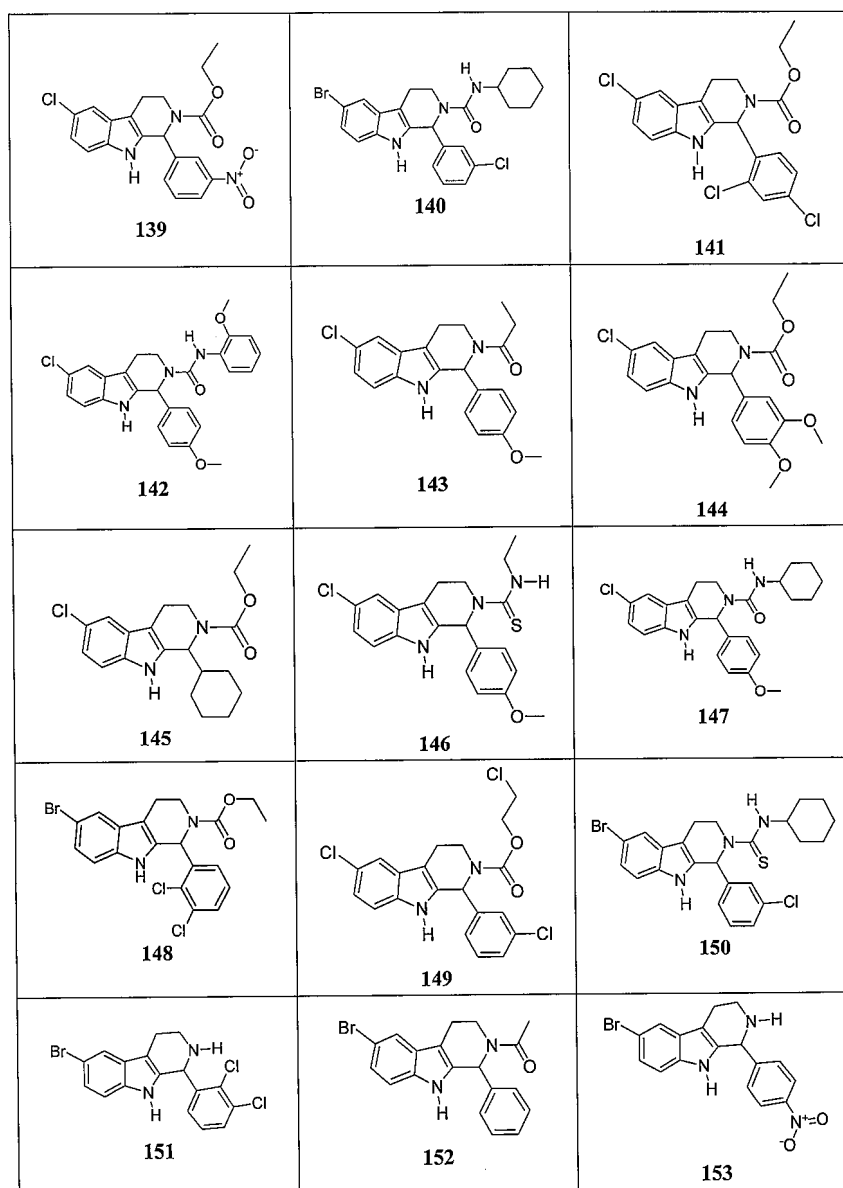


10

20

30

【 0 0 7 6 】

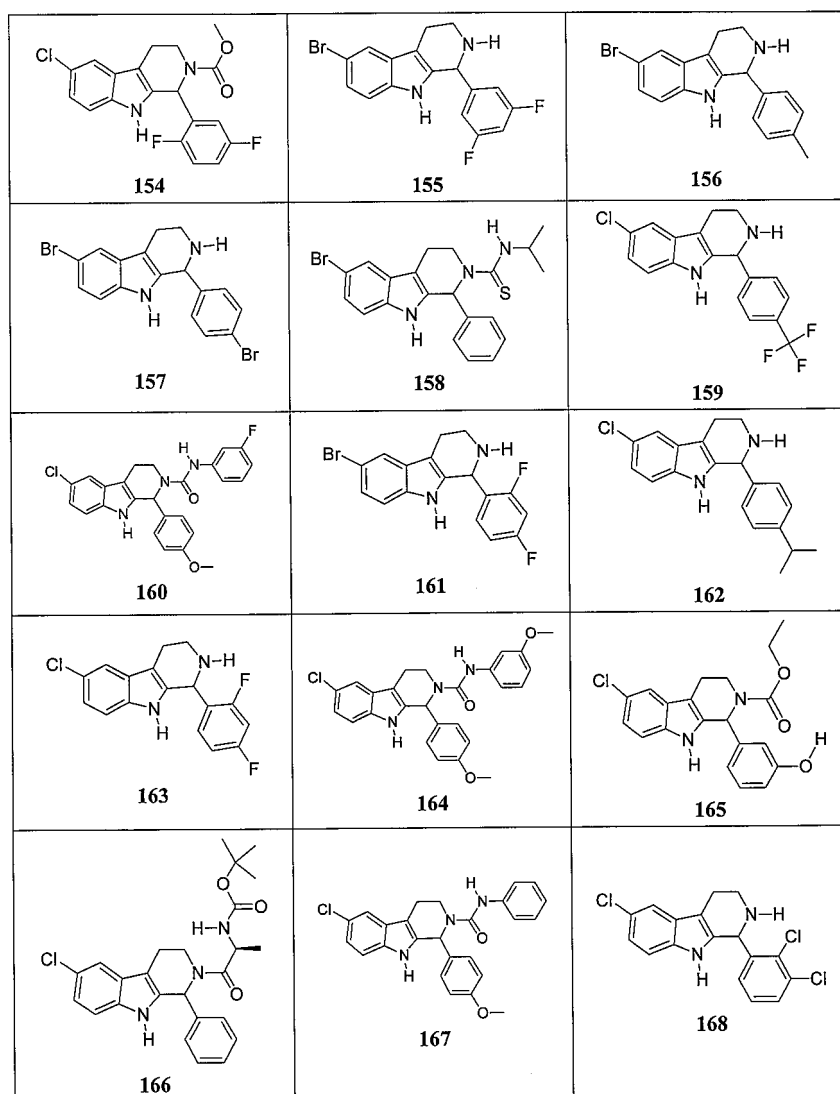


【 0 0 7 7 】

10

20

30

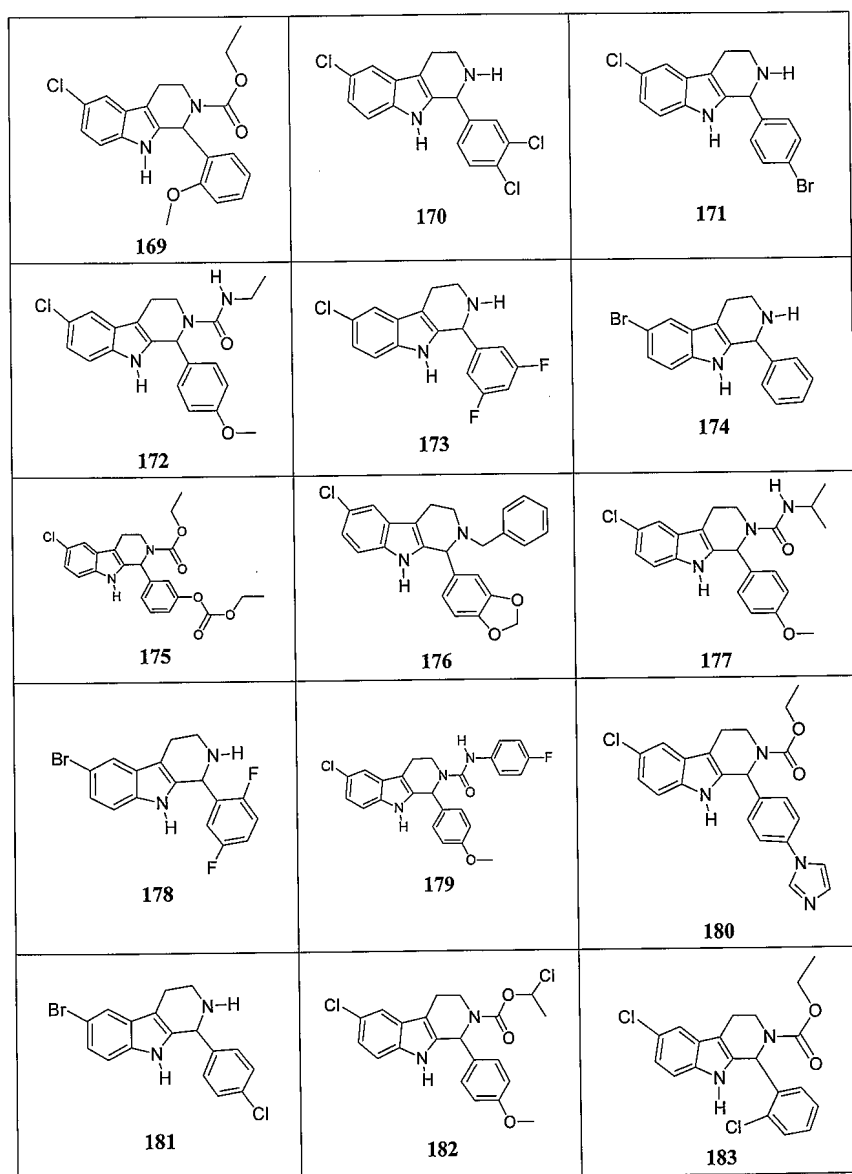


【 0 0 7 8 】

10

20

30

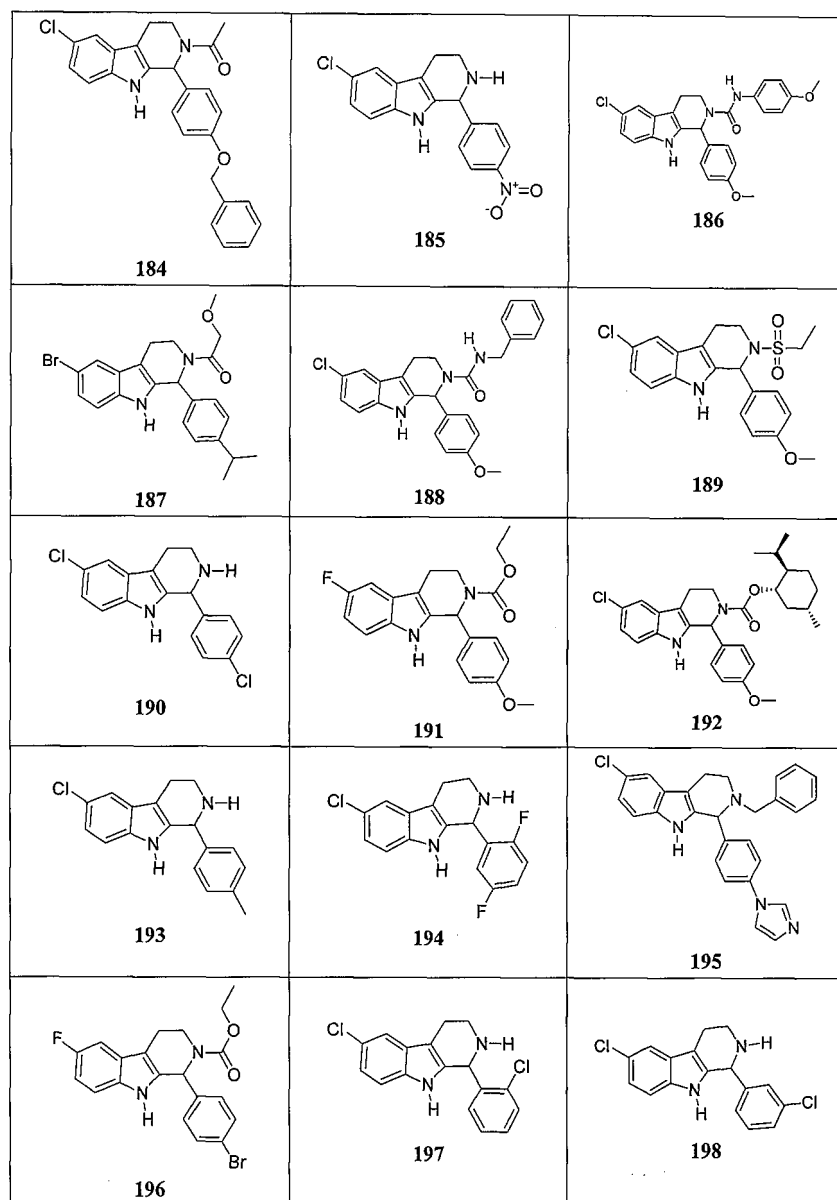


10

20

30

【 0 0 7 9 】

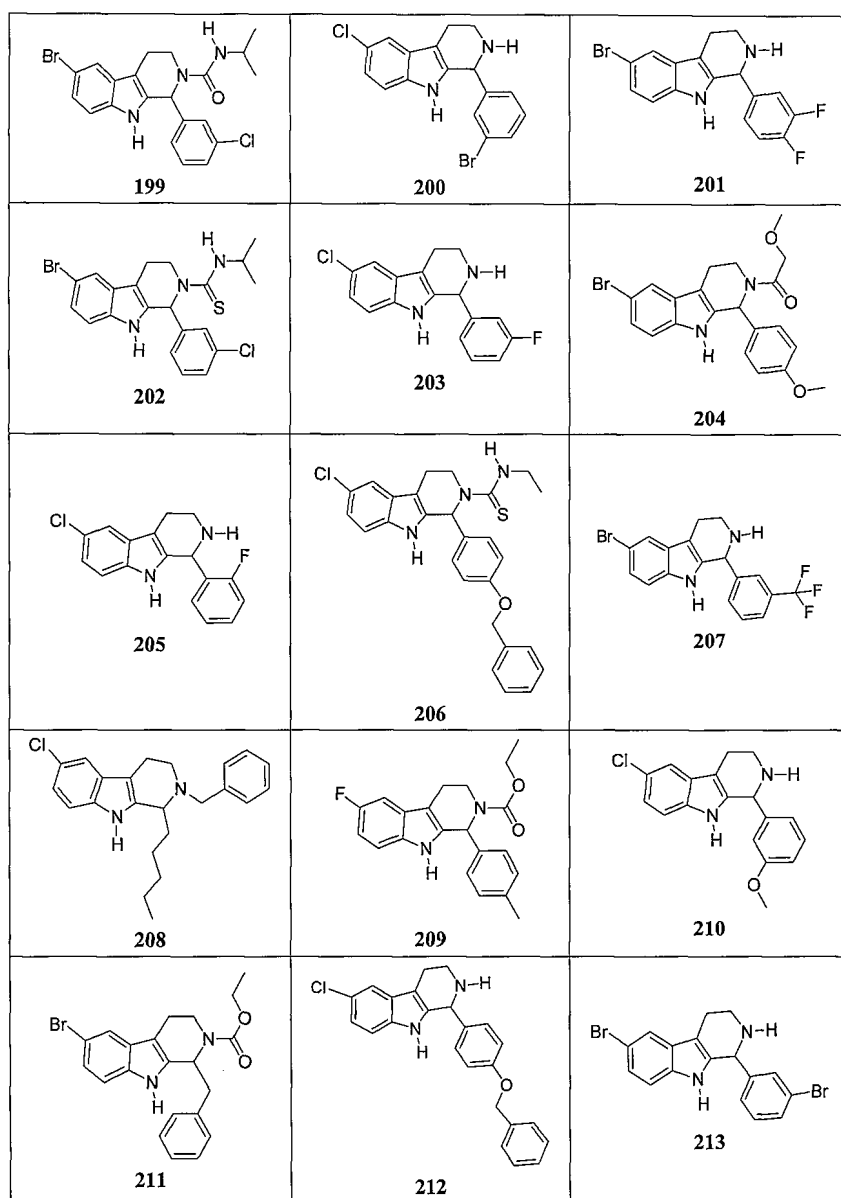


10

20

30

【 0 0 8 0 】

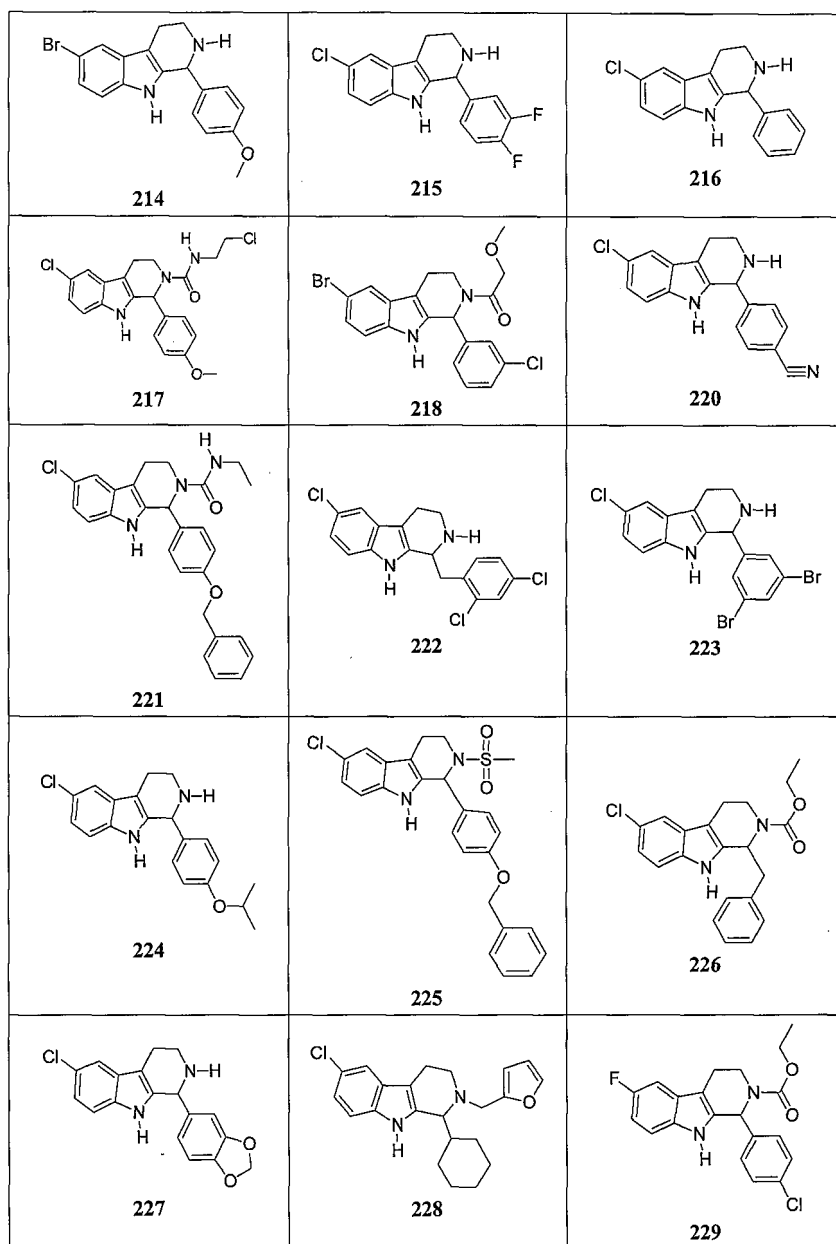


10

20

30

【 0 0 8 1 】

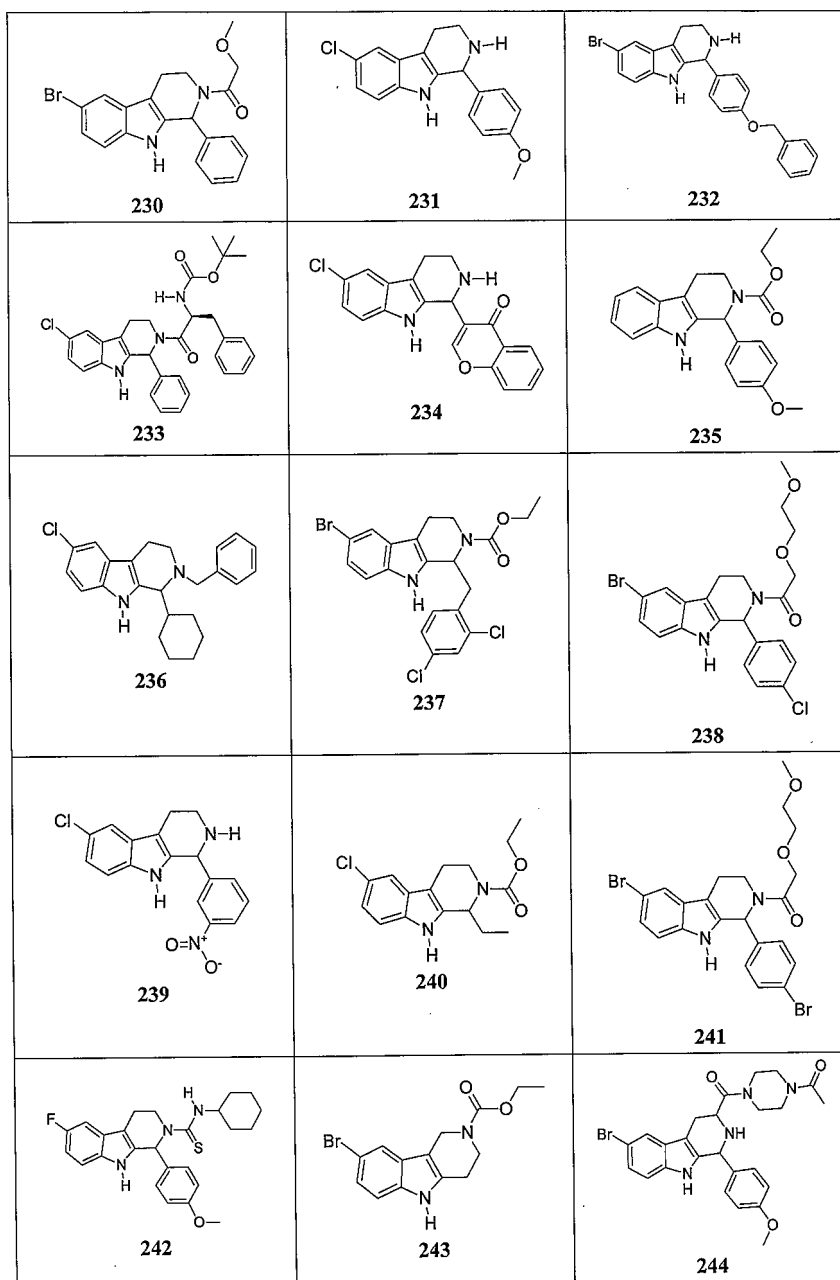


10

20

30

【 0 0 8 2 】

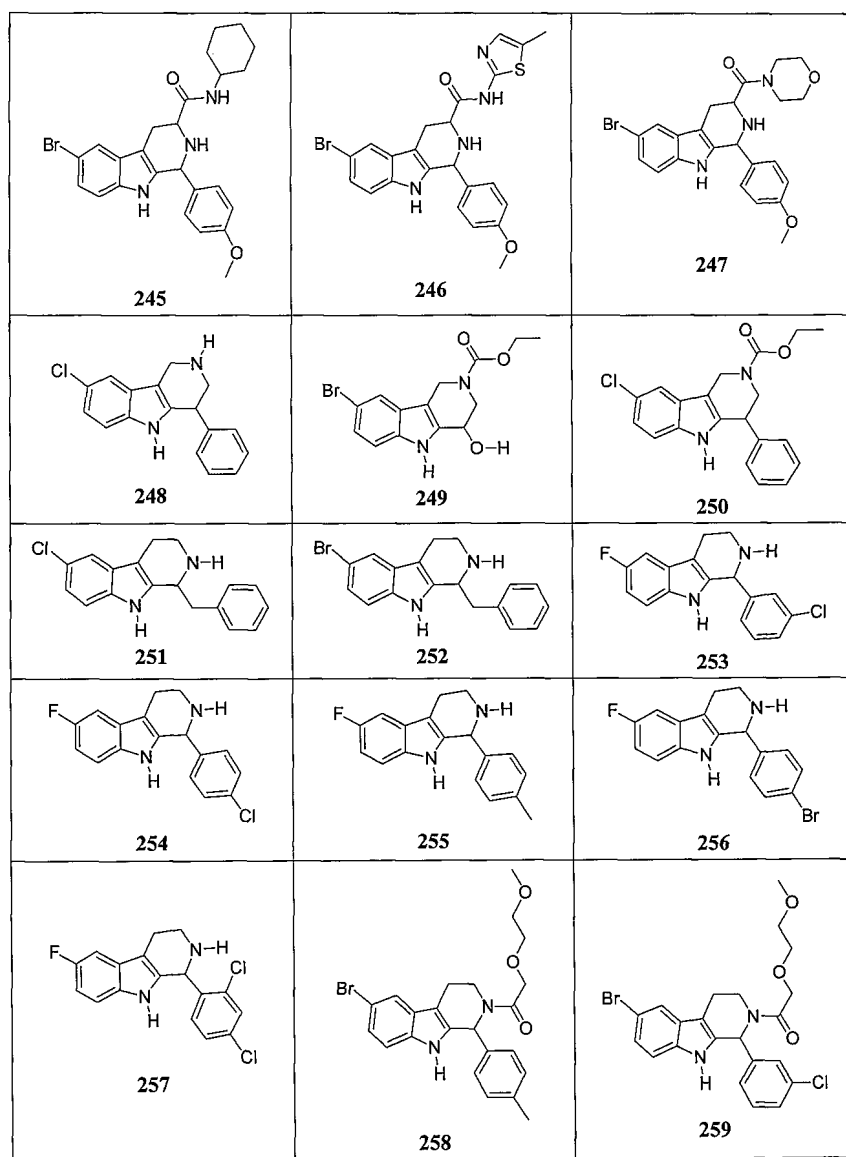


10

20

30

【 0 0 8 3 】

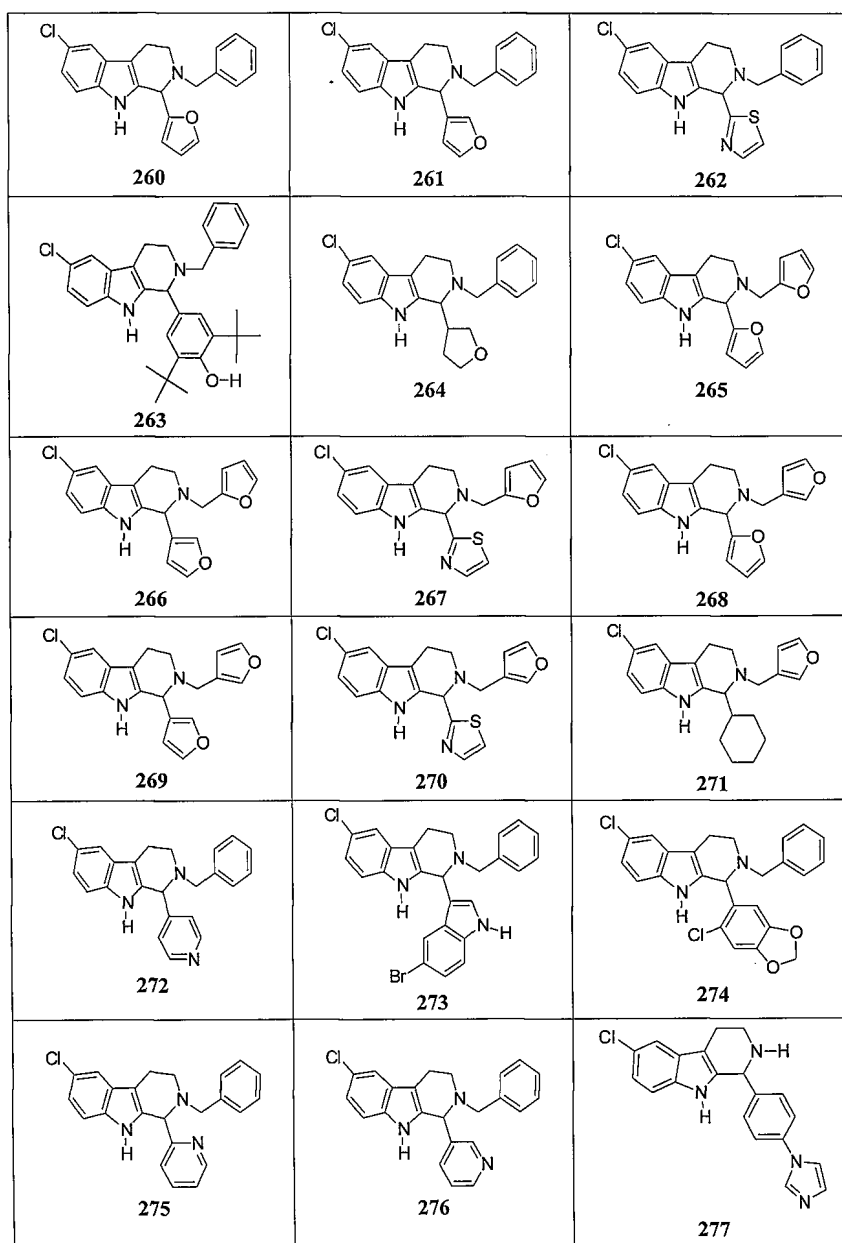


10

20

30

【 0 0 8 4 】

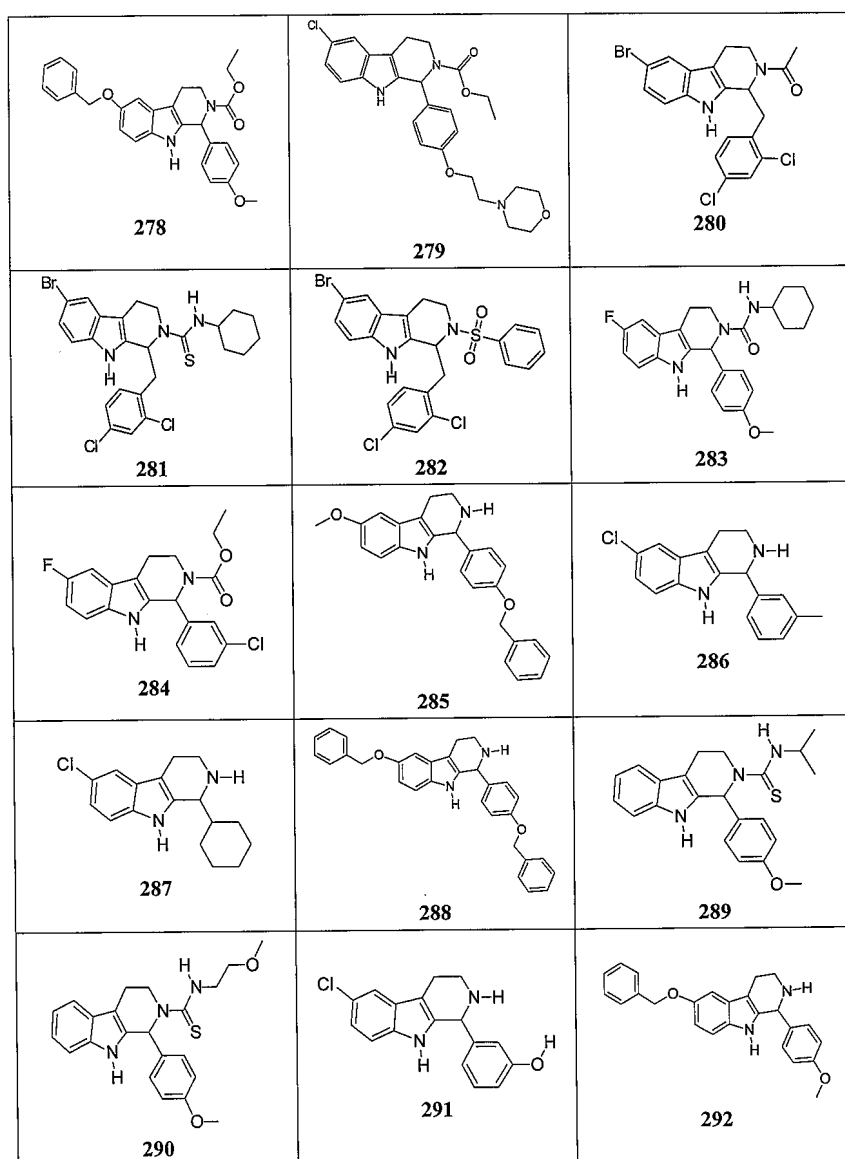


10

20

30

【 0 0 8 5 】

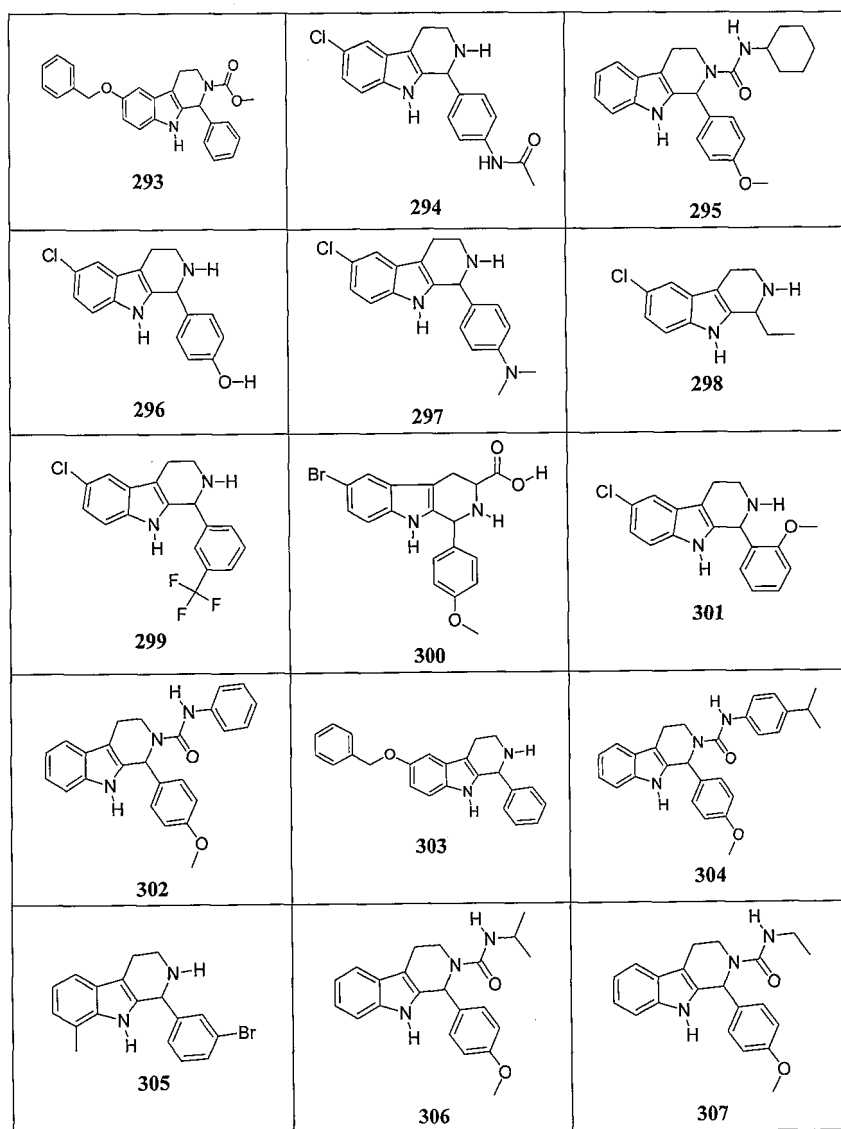


10

20

30

【 0 0 8 6 】

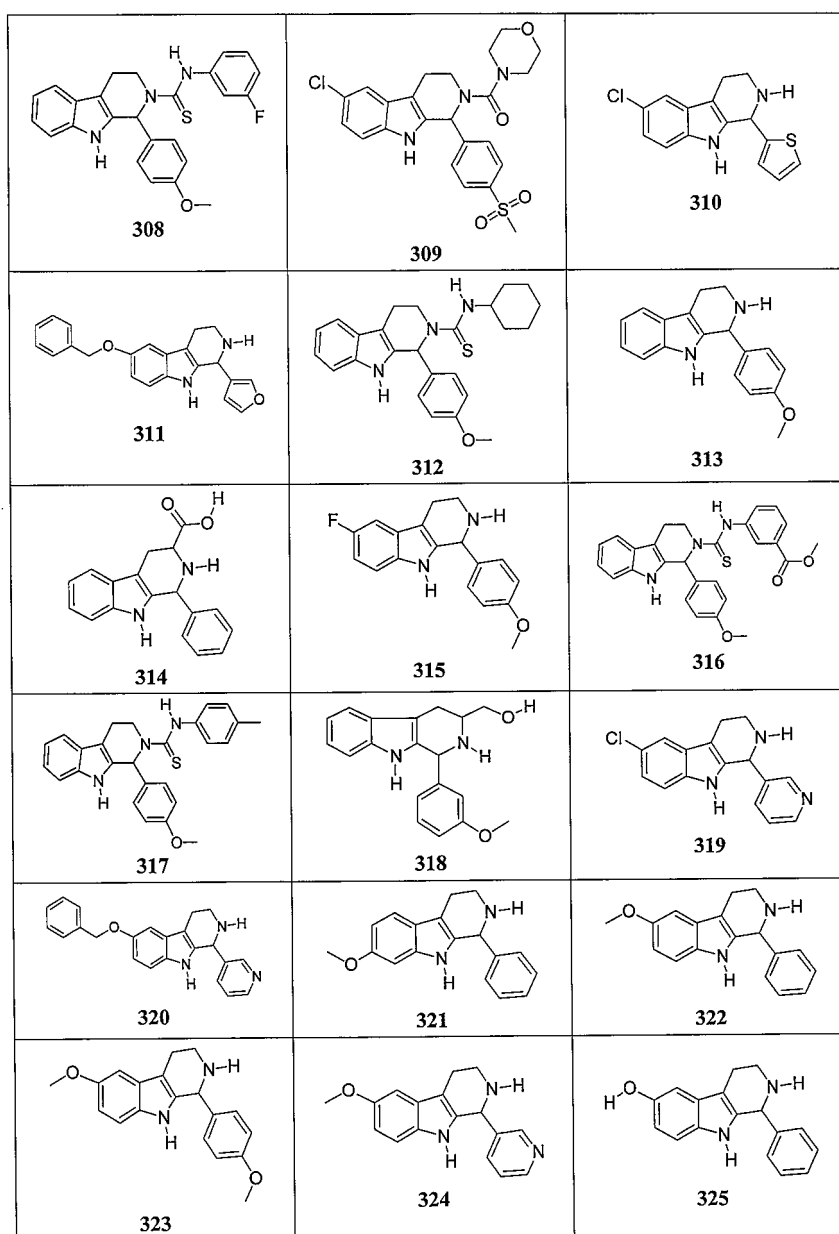


10

20

30

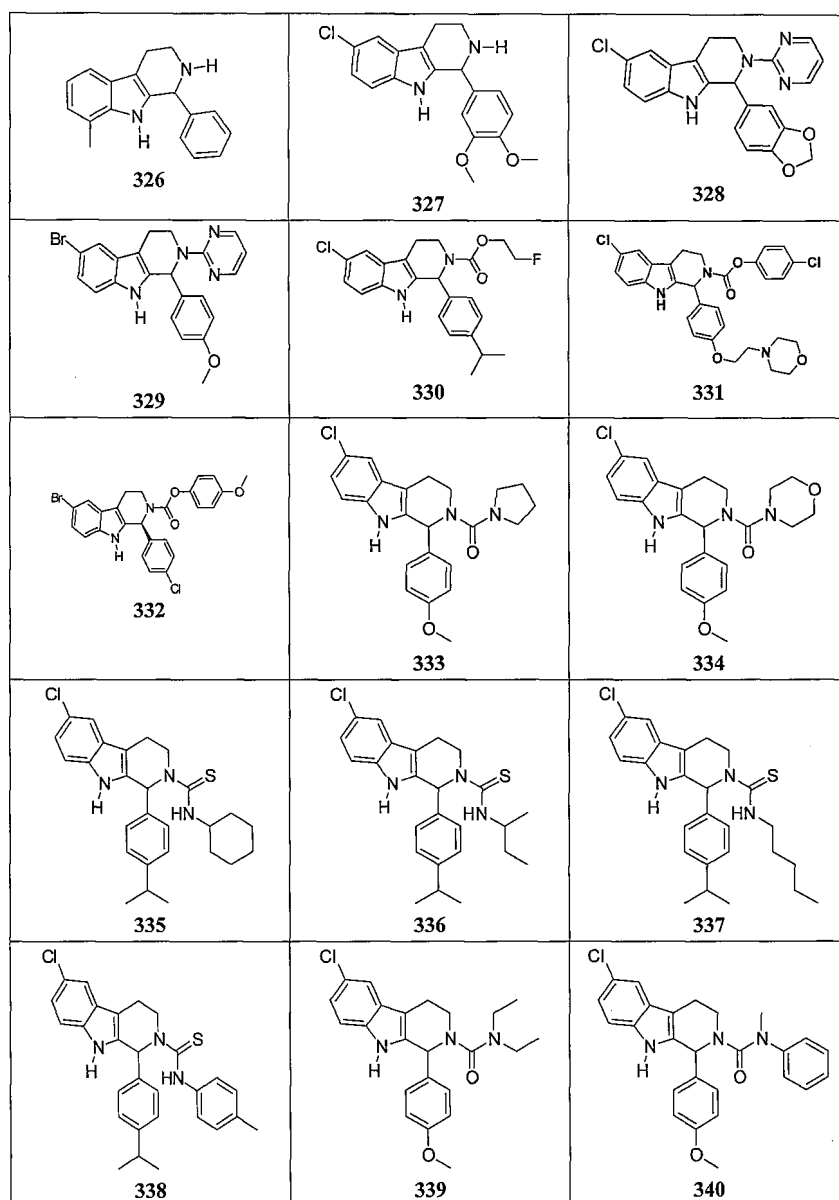
【 0 0 8 7 】



10

20

30

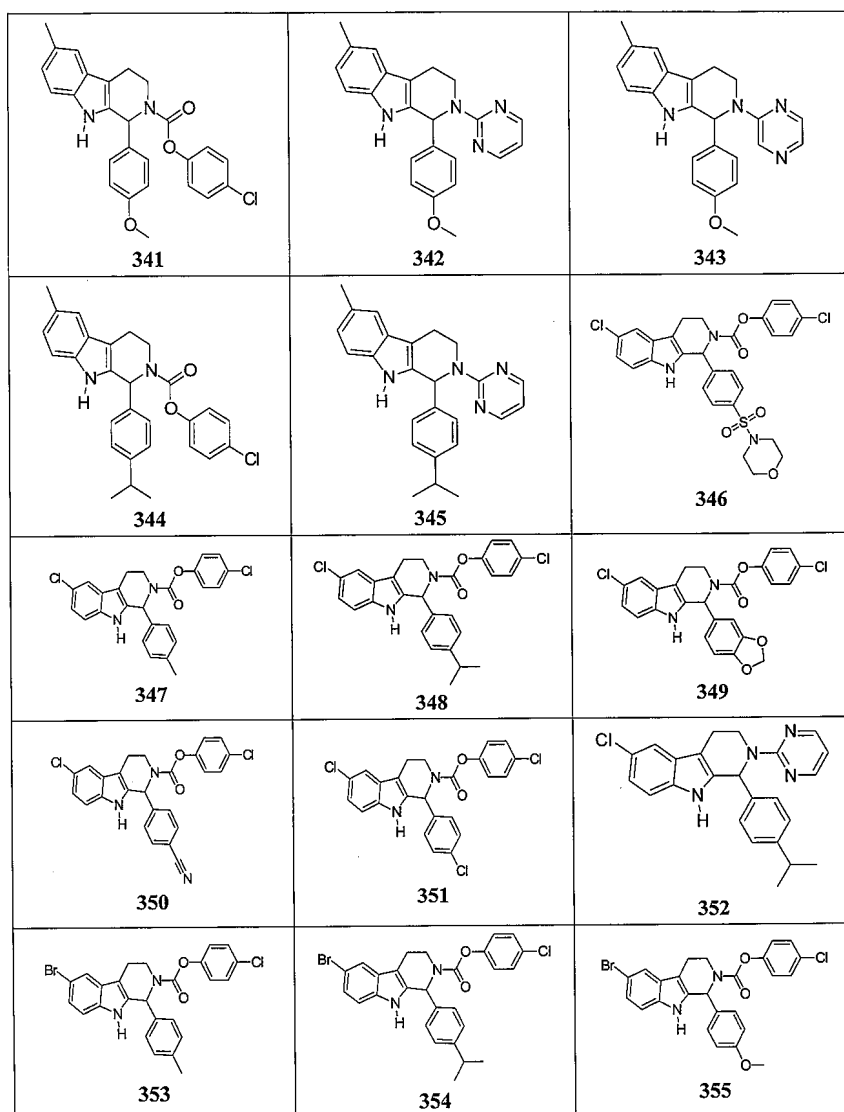


10

20

30

【 0 0 8 9 】

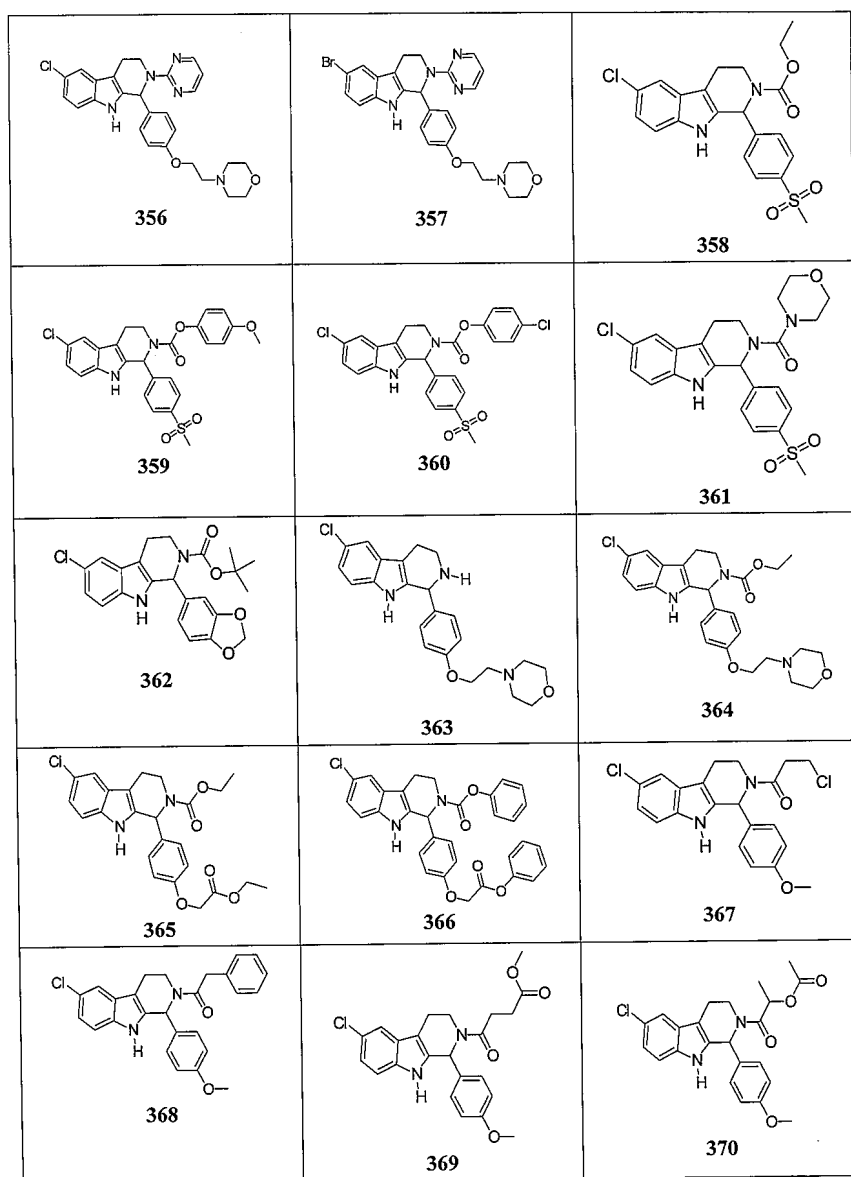


10

20

30

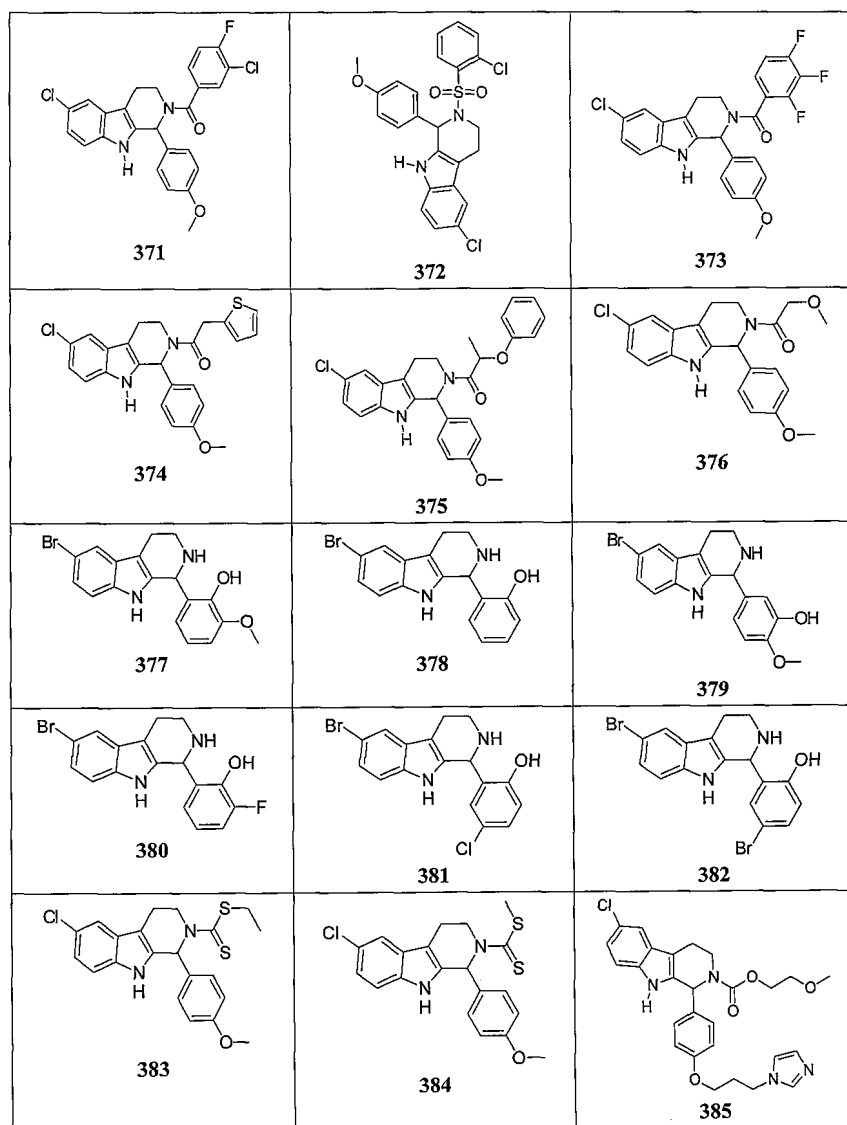
【 0 0 9 0 】



10

20

30

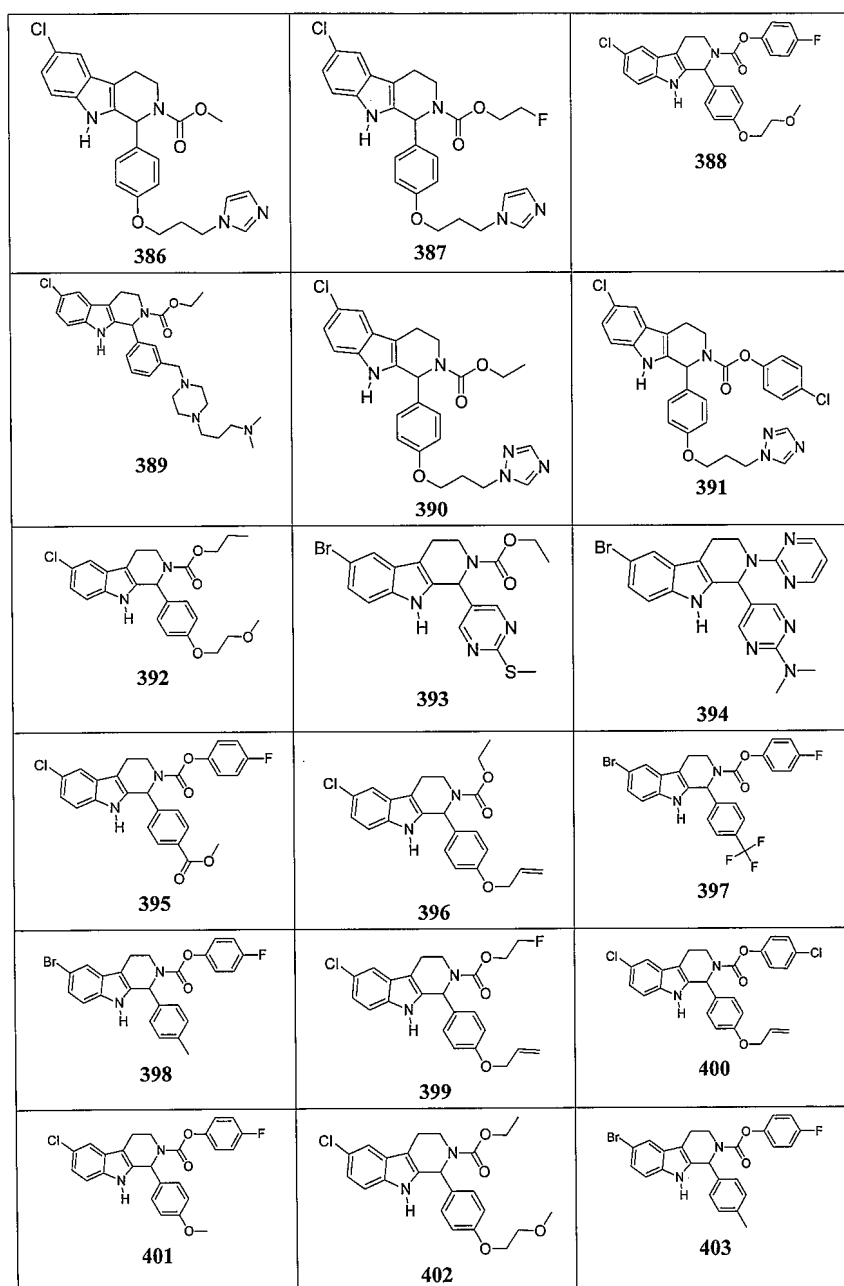


10

20

30

【 0 0 9 2 】

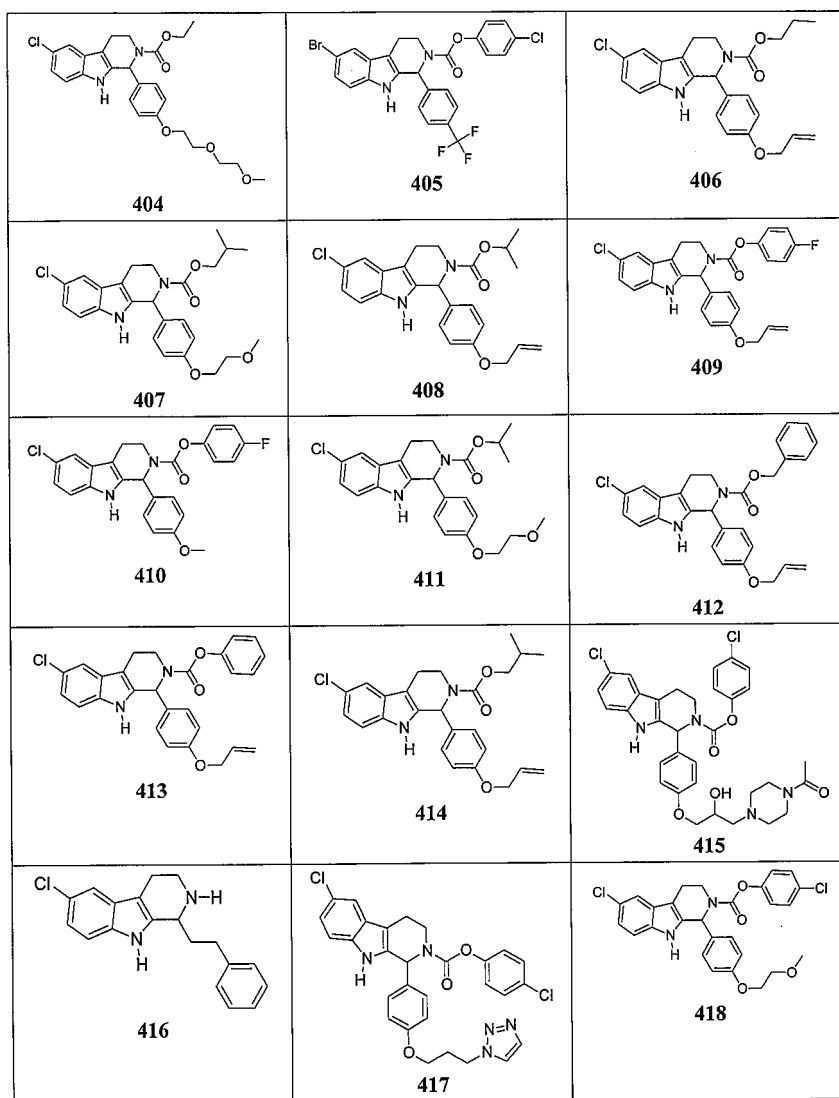


10

20

30

【 0 0 9 3 】

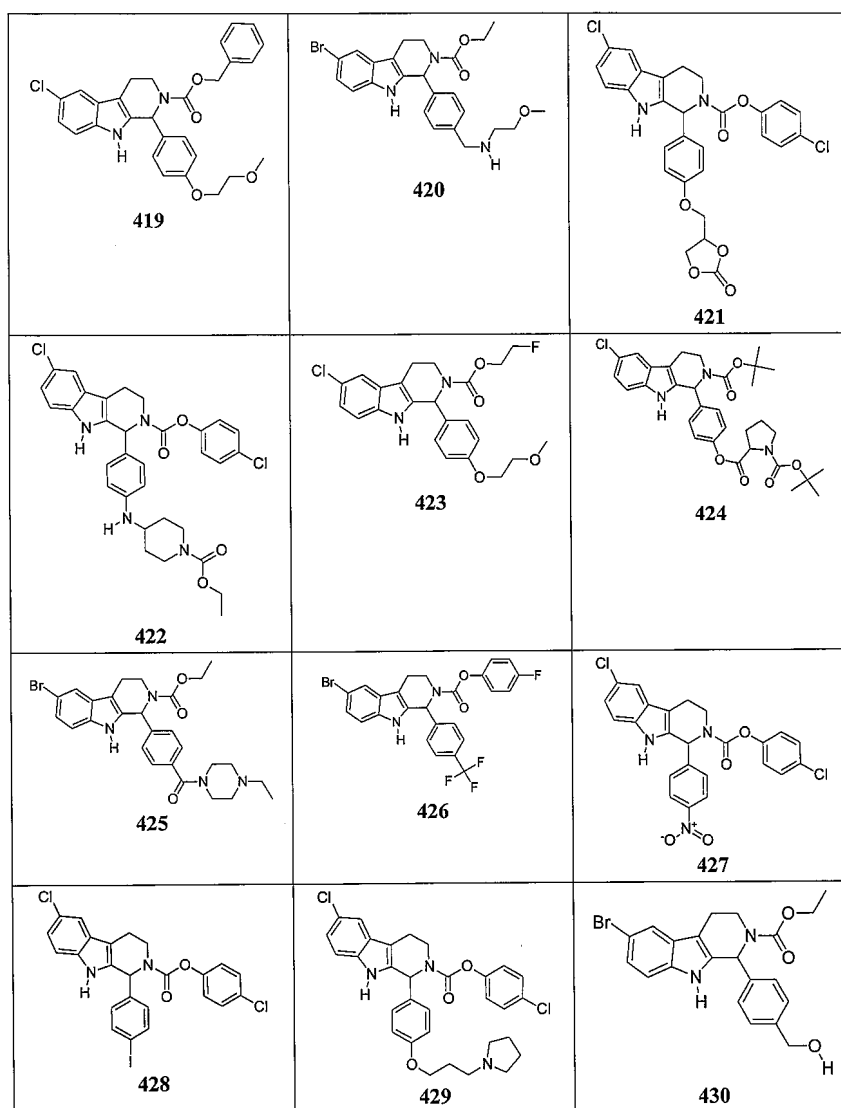


【 0 0 9 4 】

10

20

30

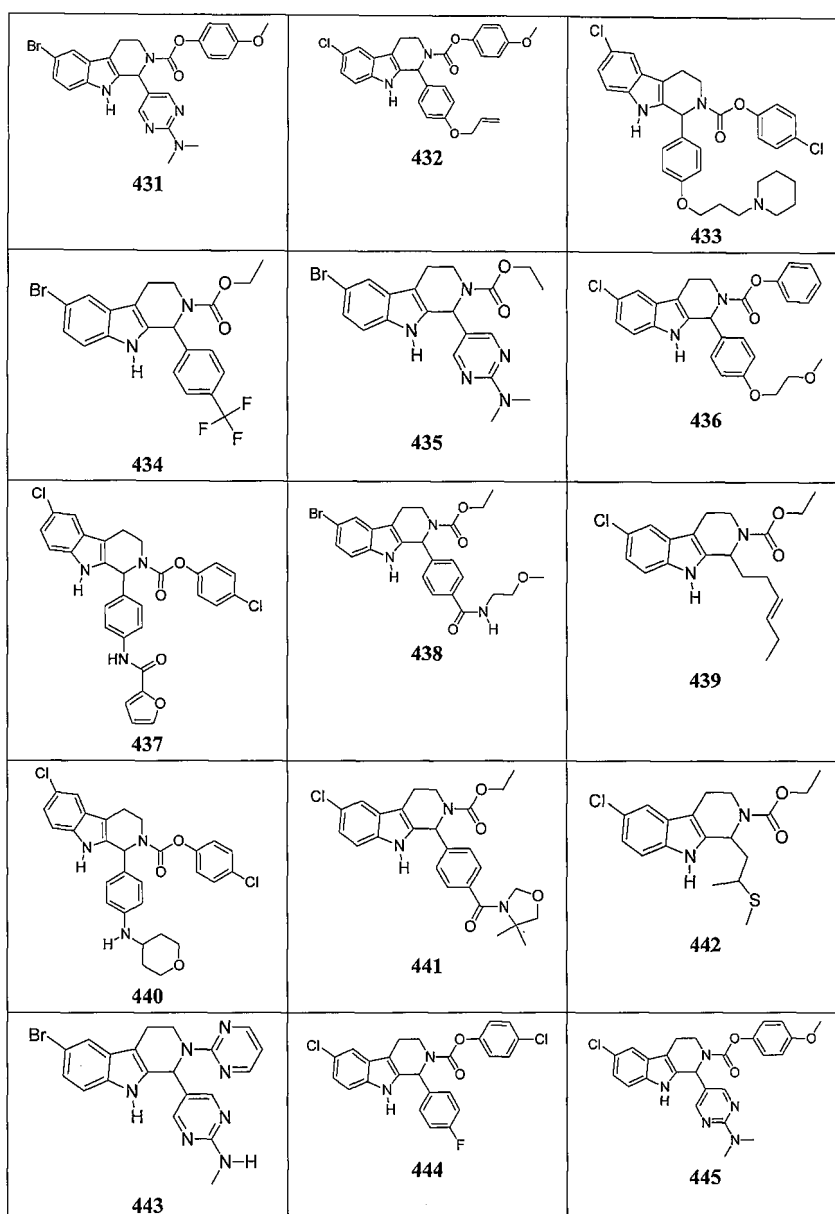


10

20

30

【 0 0 9 5 】

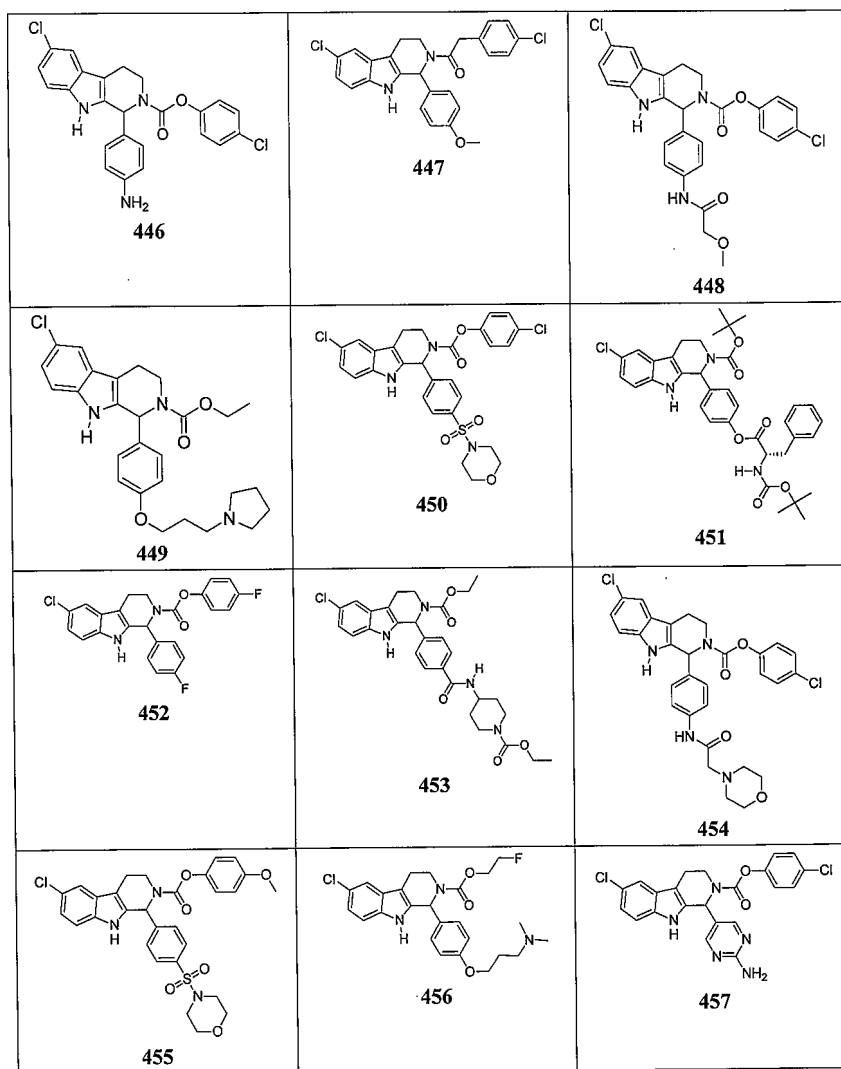


【 0 0 9 6 】

10

20

30

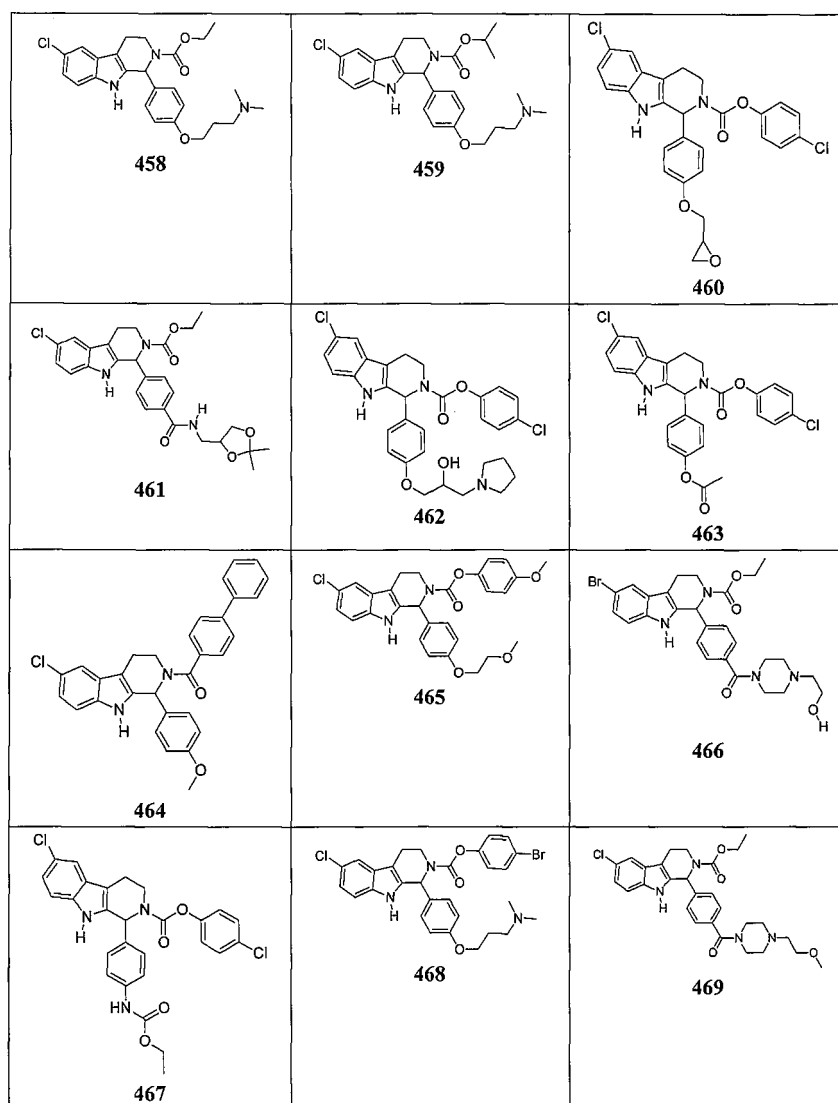


10

20

【 0 0 9 7 】

30

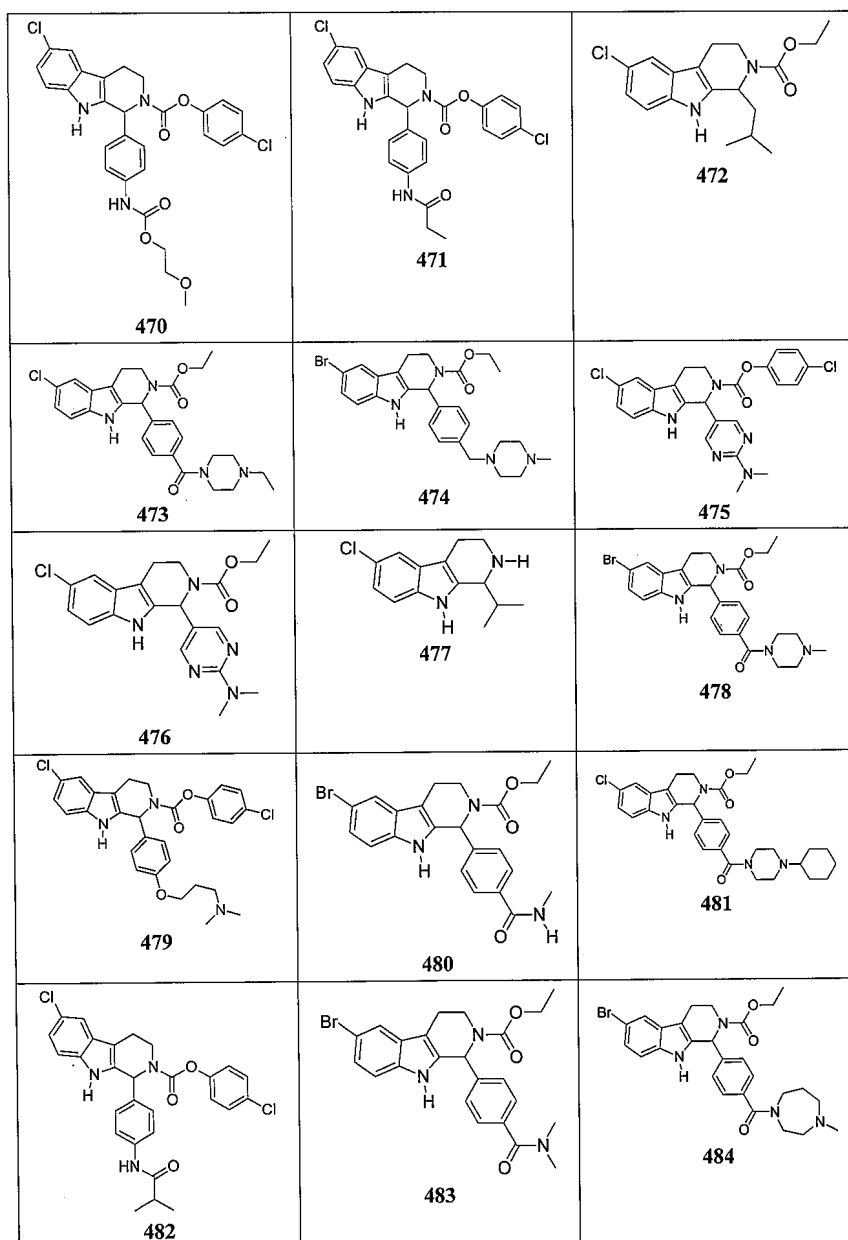


10

20

30

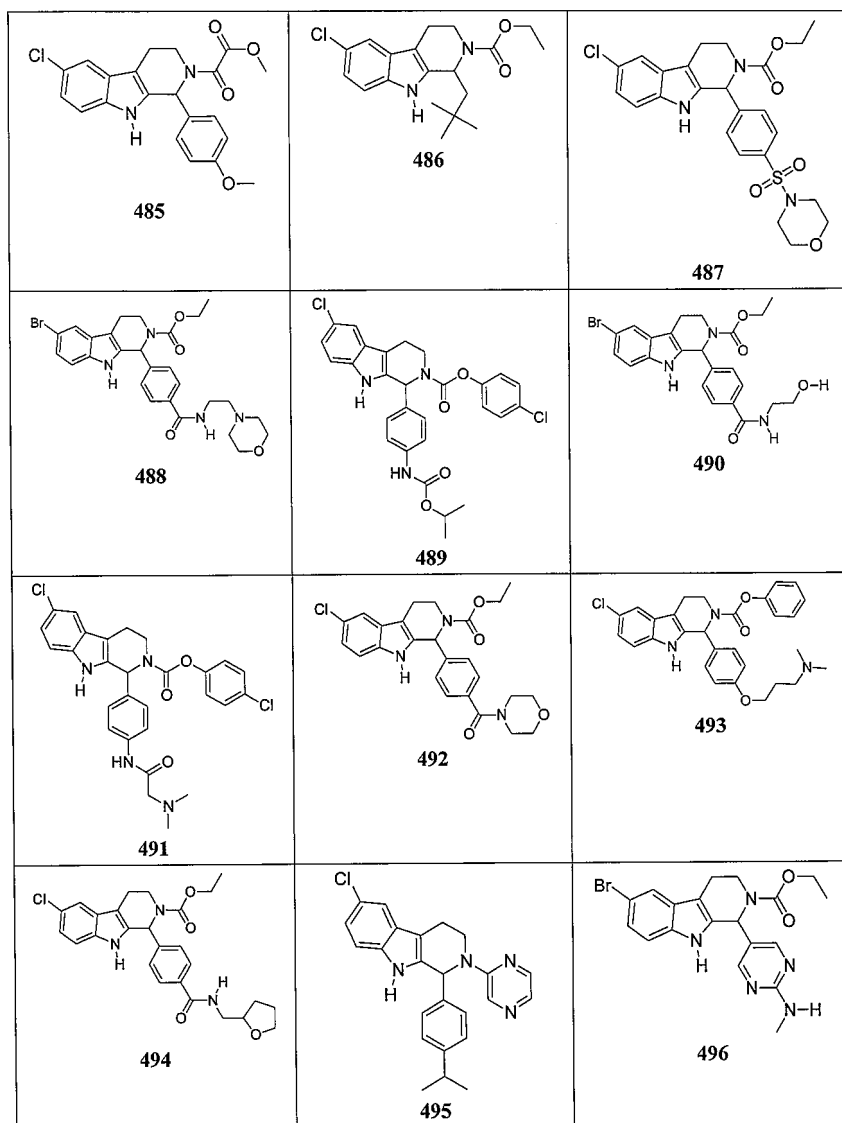
【 0 0 9 8 】



10

20

30

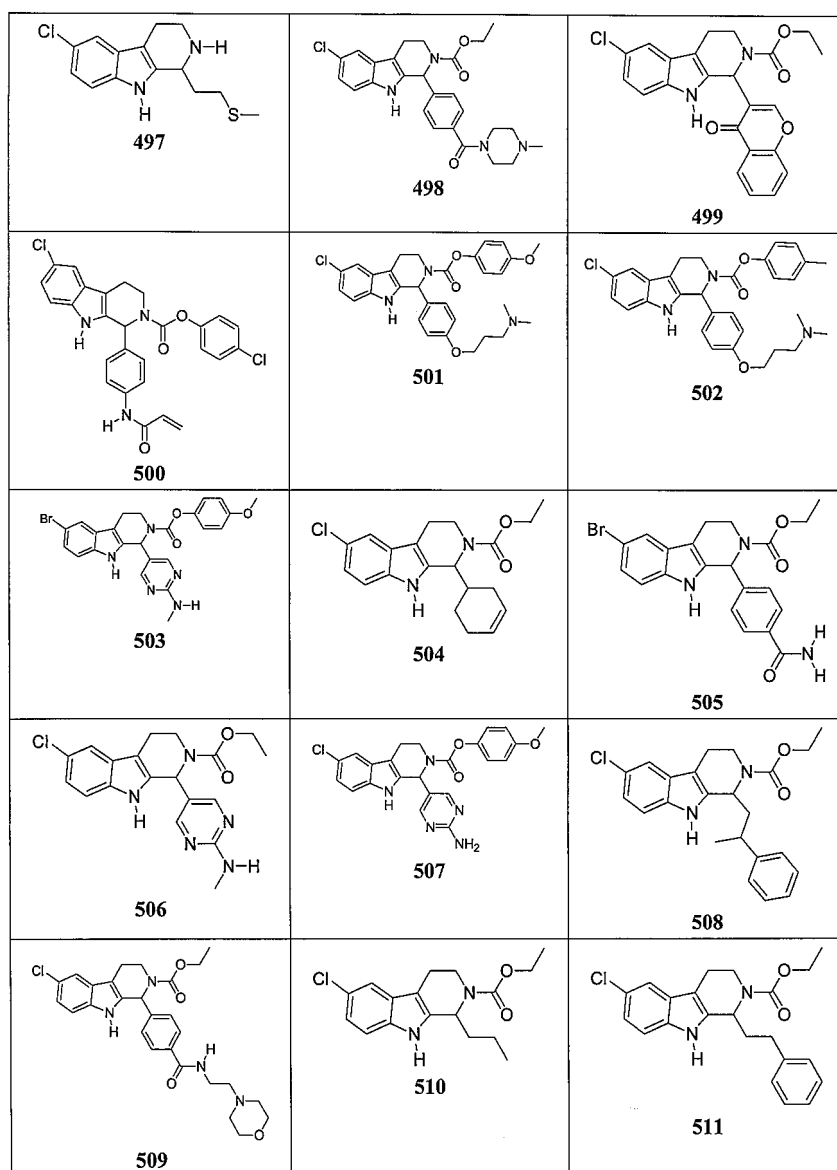


10

20

30

【 0 1 0 0 】

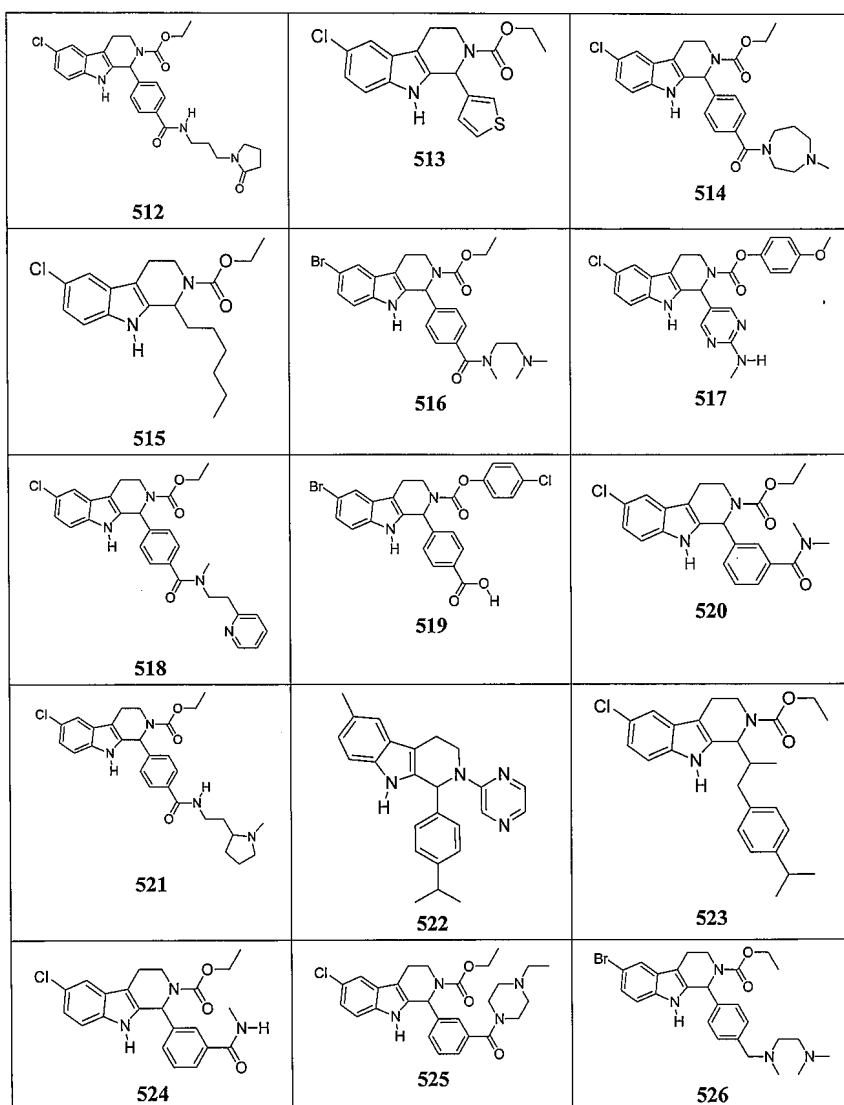


【 0 1 0 1 】

10

20

30

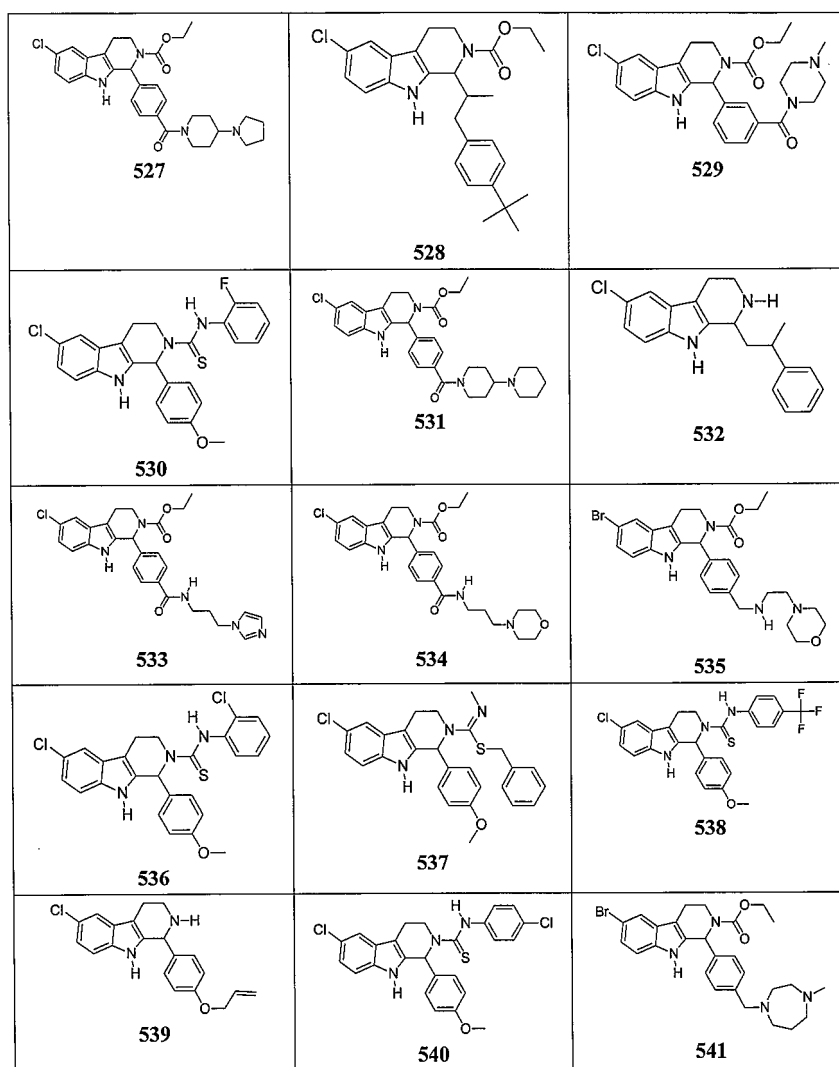


10

20

30

【 0 1 0 2 】

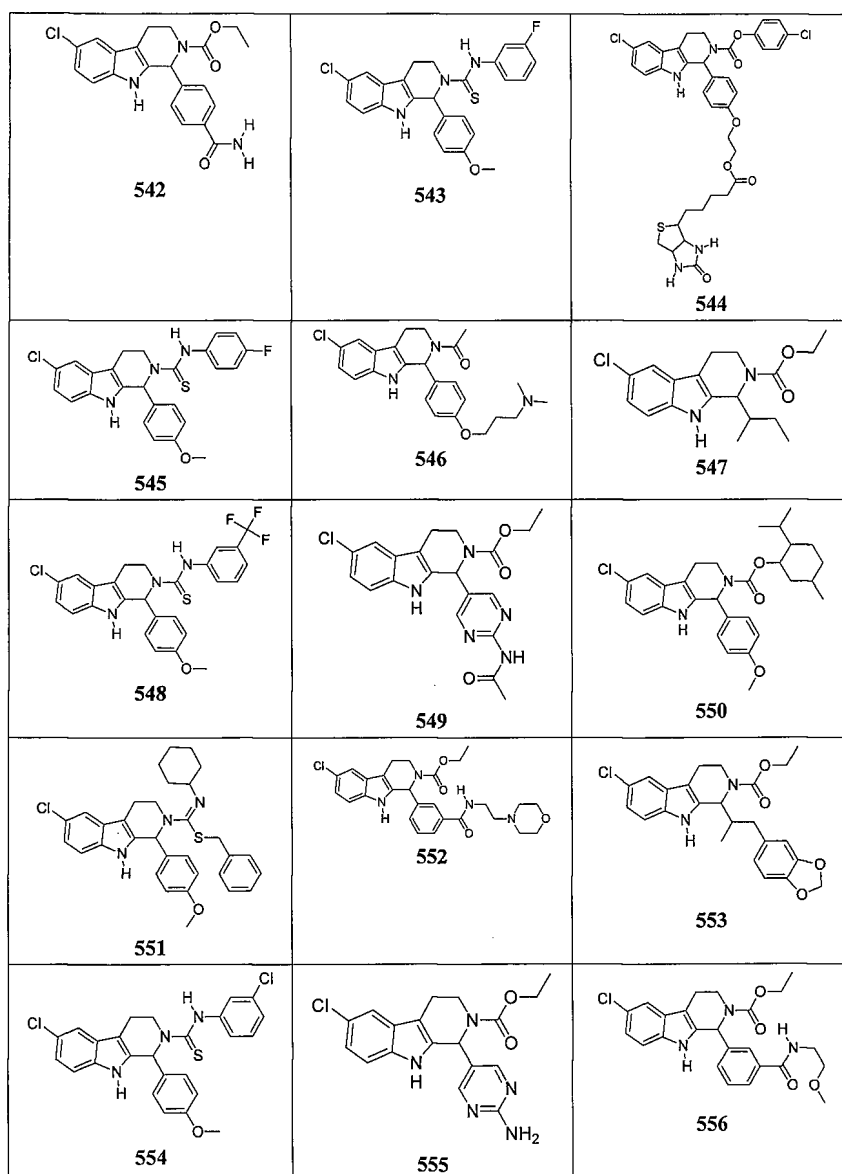


10

20

【 0 1 0 3 】

30

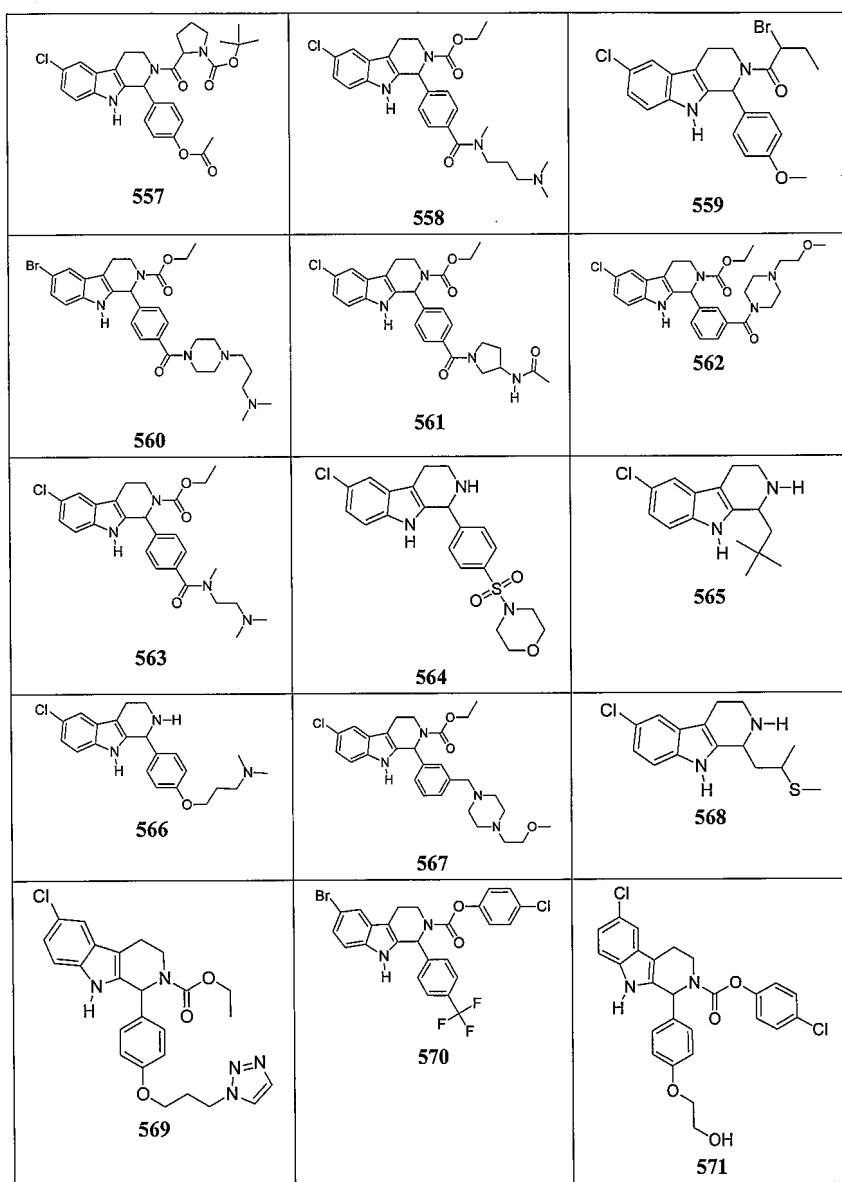


10

20

30

【 0 1 0 4 】

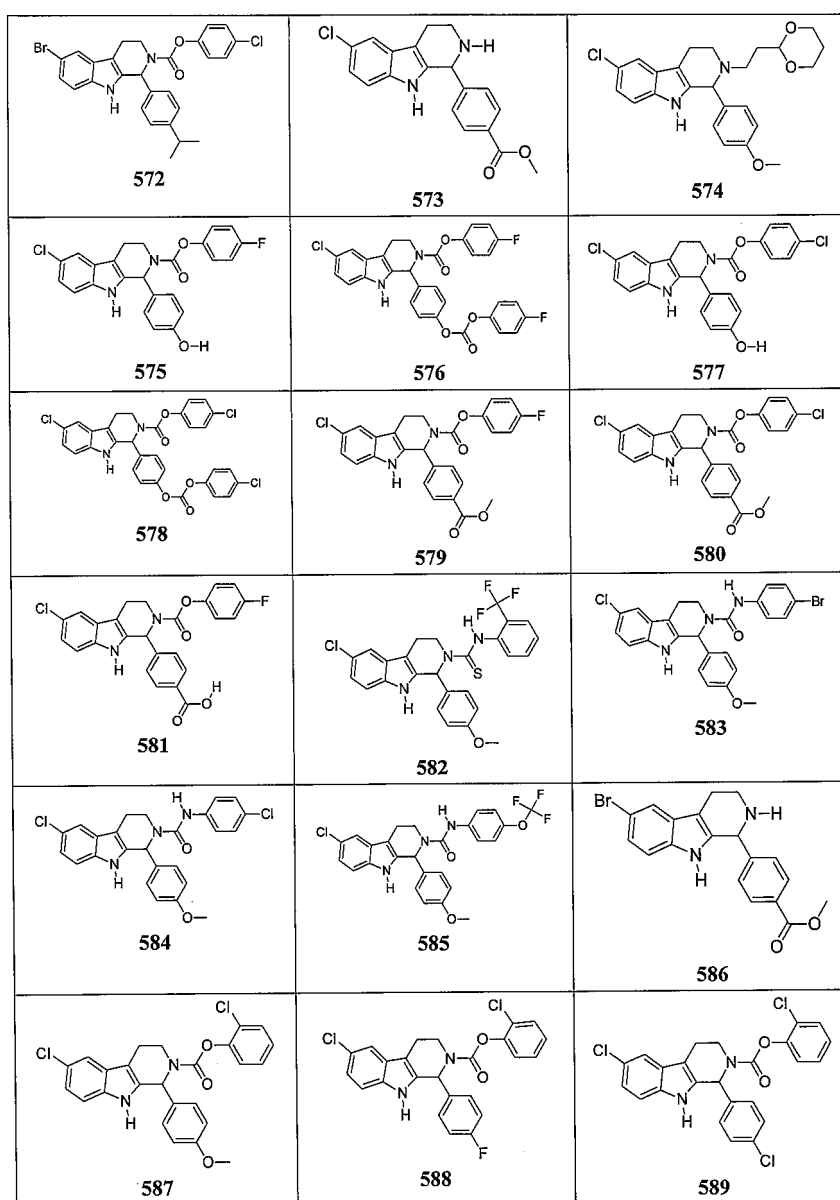


10

20

30

【 0 1 0 5 】

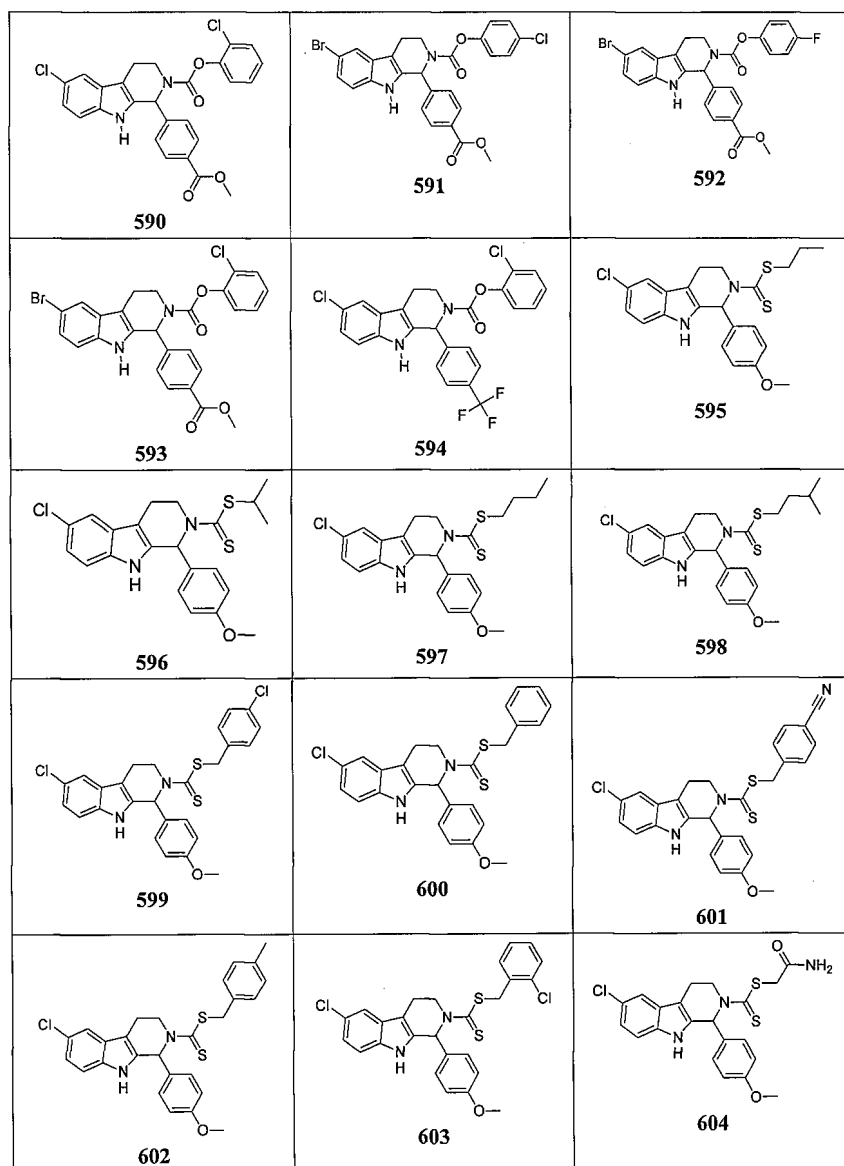


10

20

30

【 0 1 0 6 】

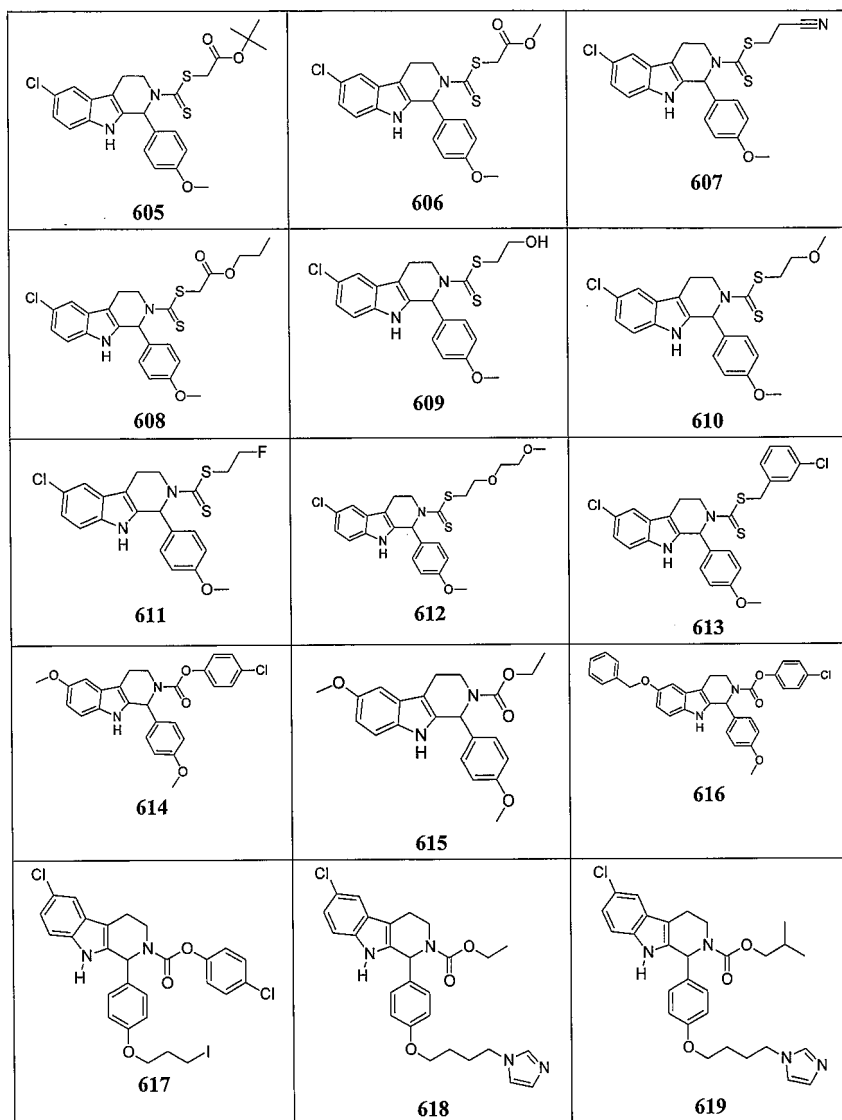


【 0 1 0 7 】

10

20

30

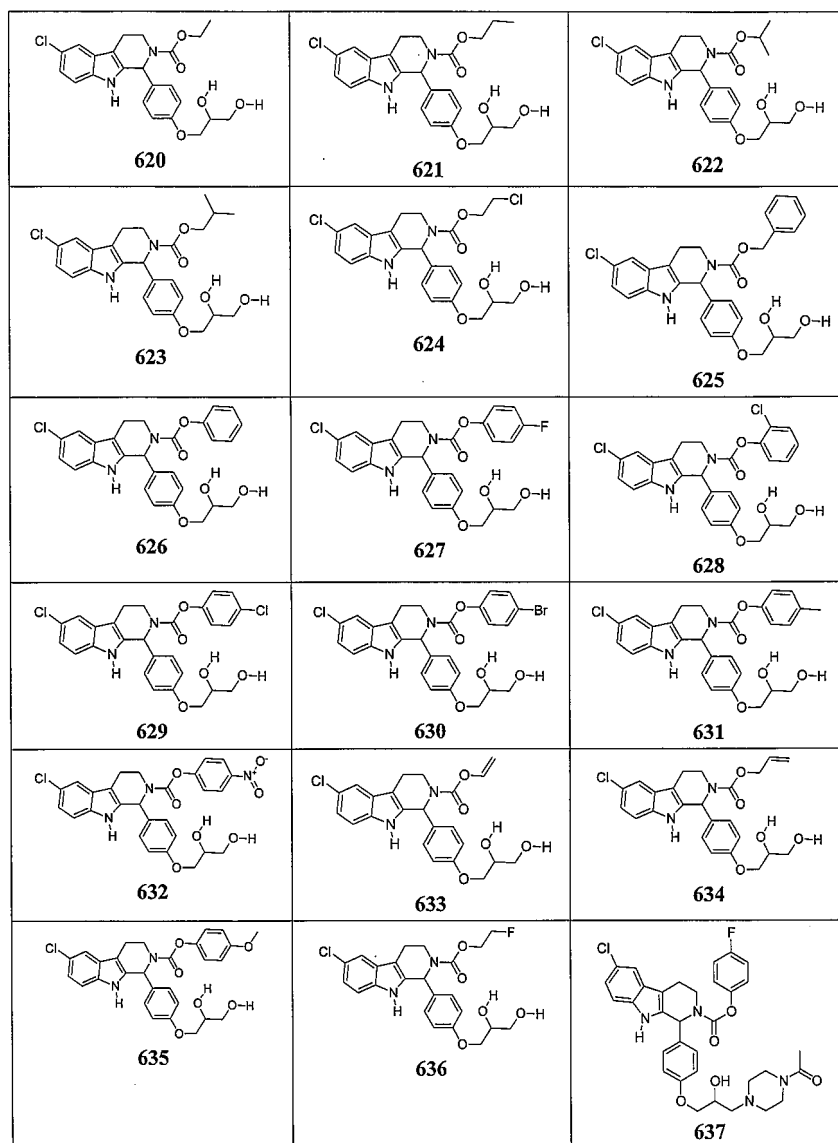


10

20

30

【 0 1 0 8 】

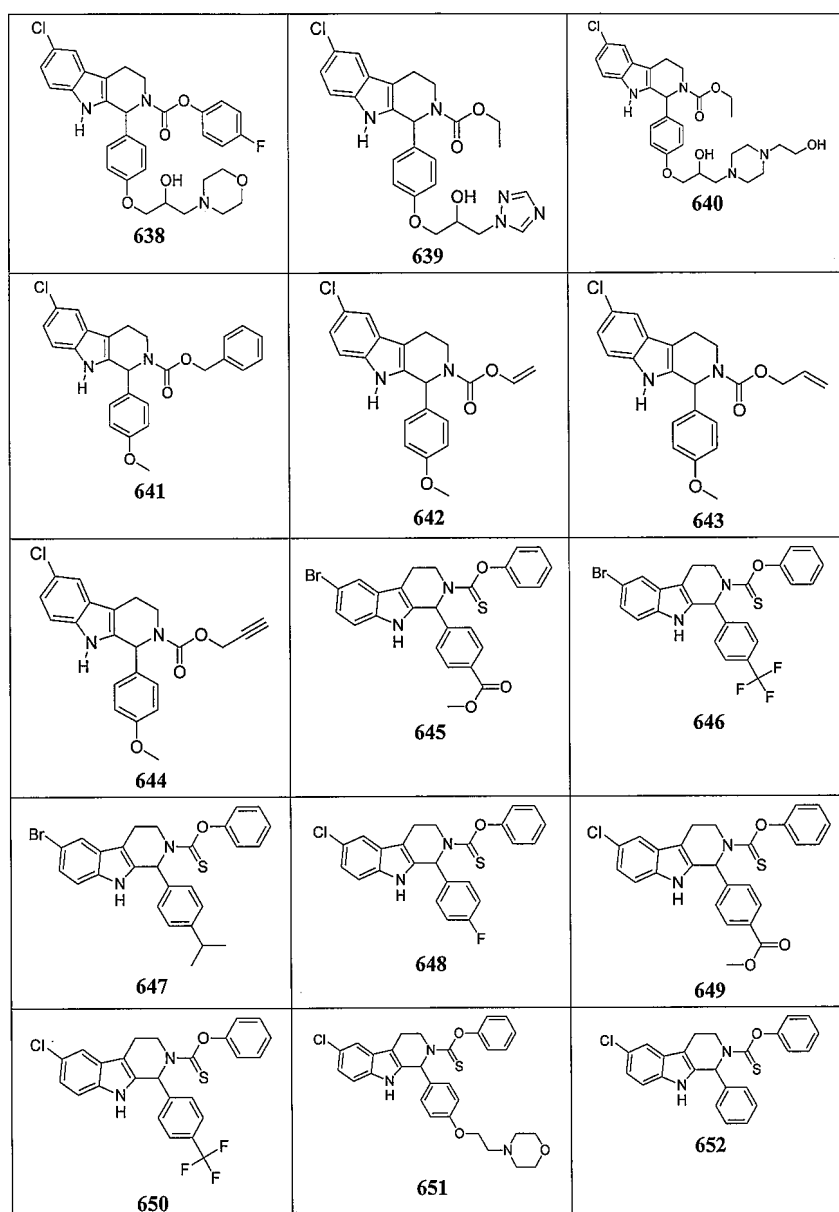


10

20

30

【 0 1 0 9 】

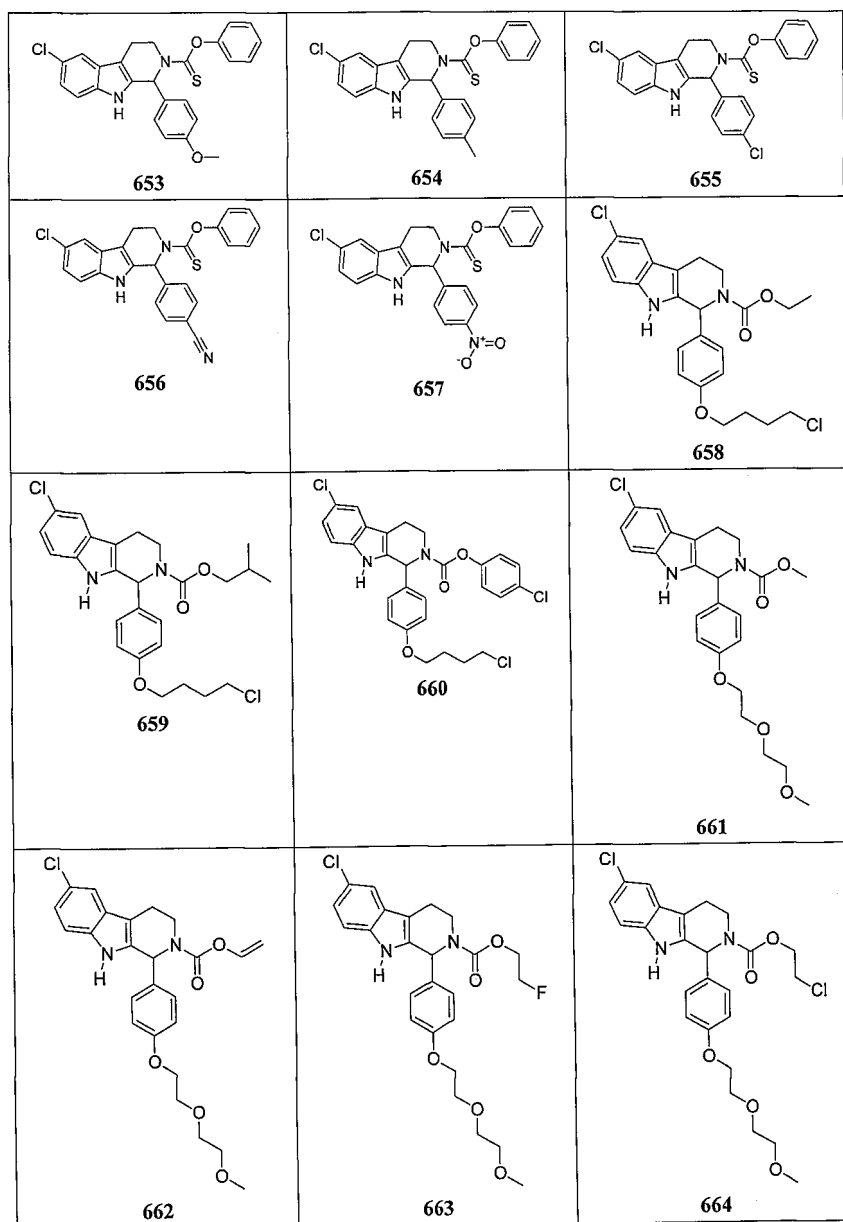


10

20

30

【 0 1 1 0 】

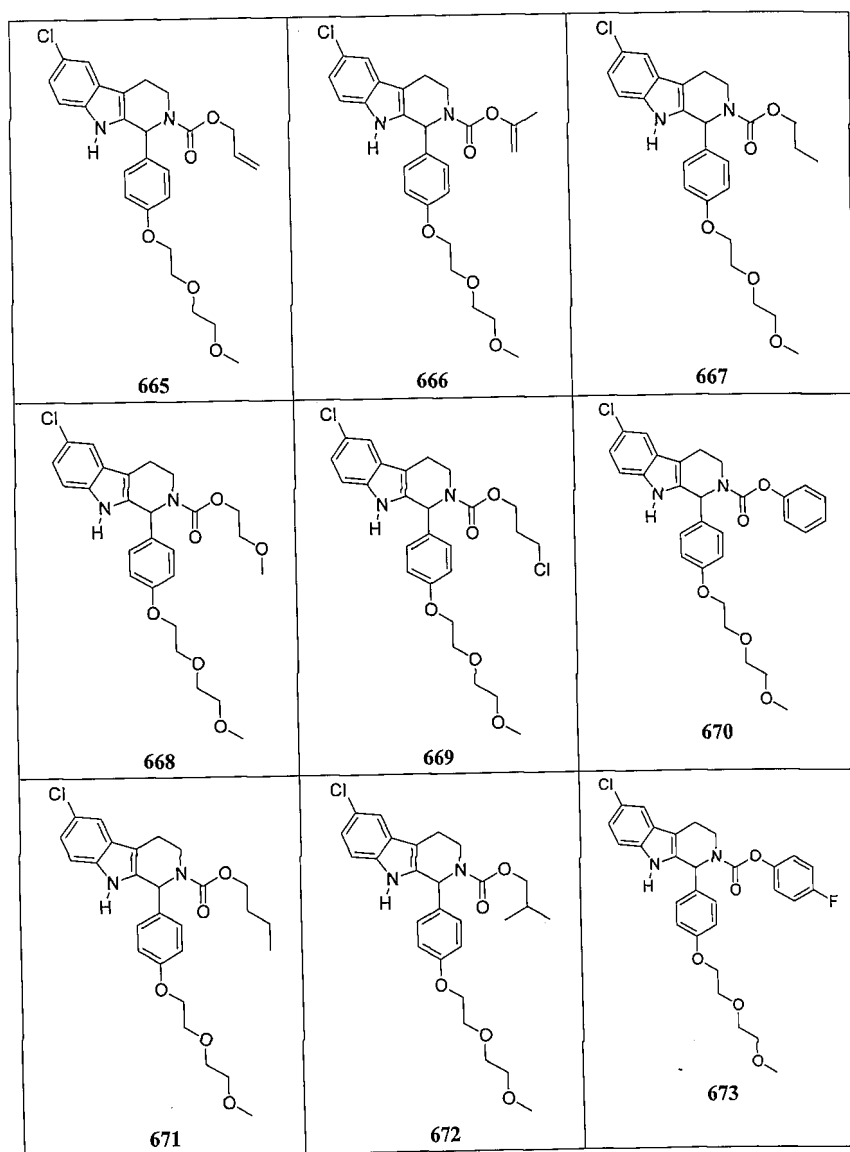


10

20

30

【 0 1 1 1 】

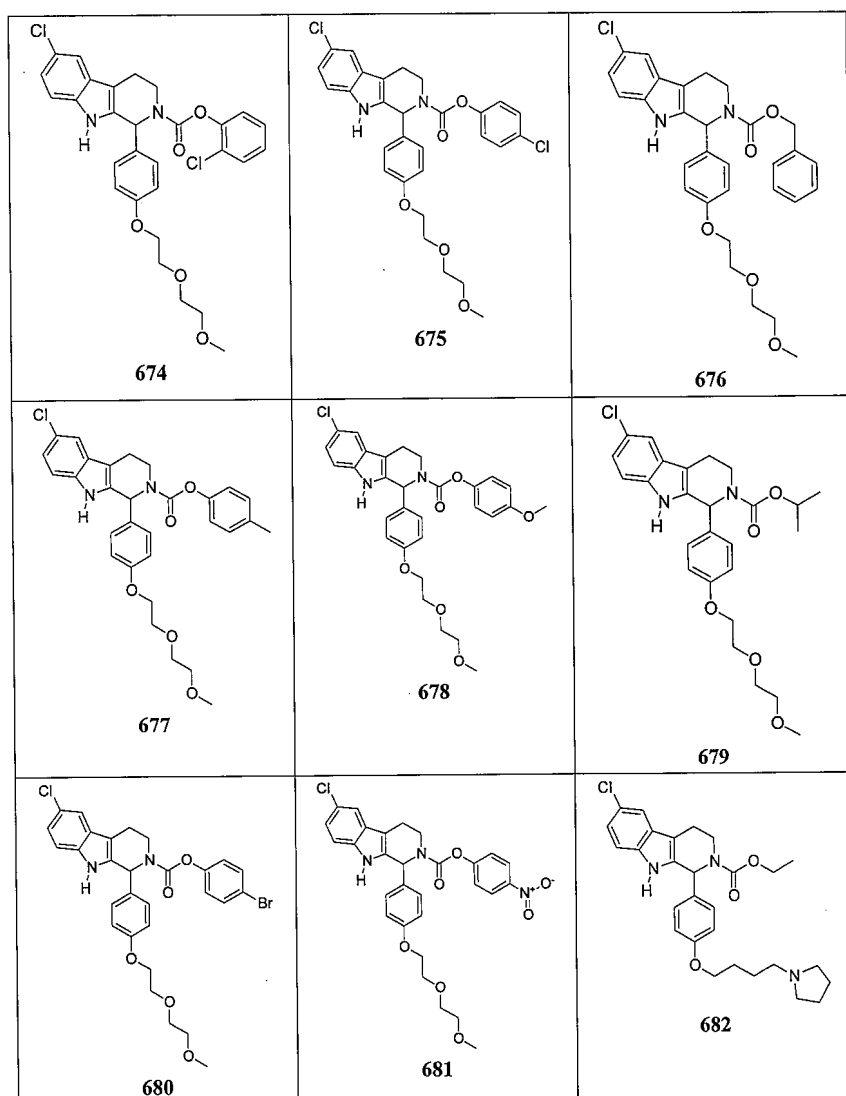


10

20

30

【 0 1 1 2 】

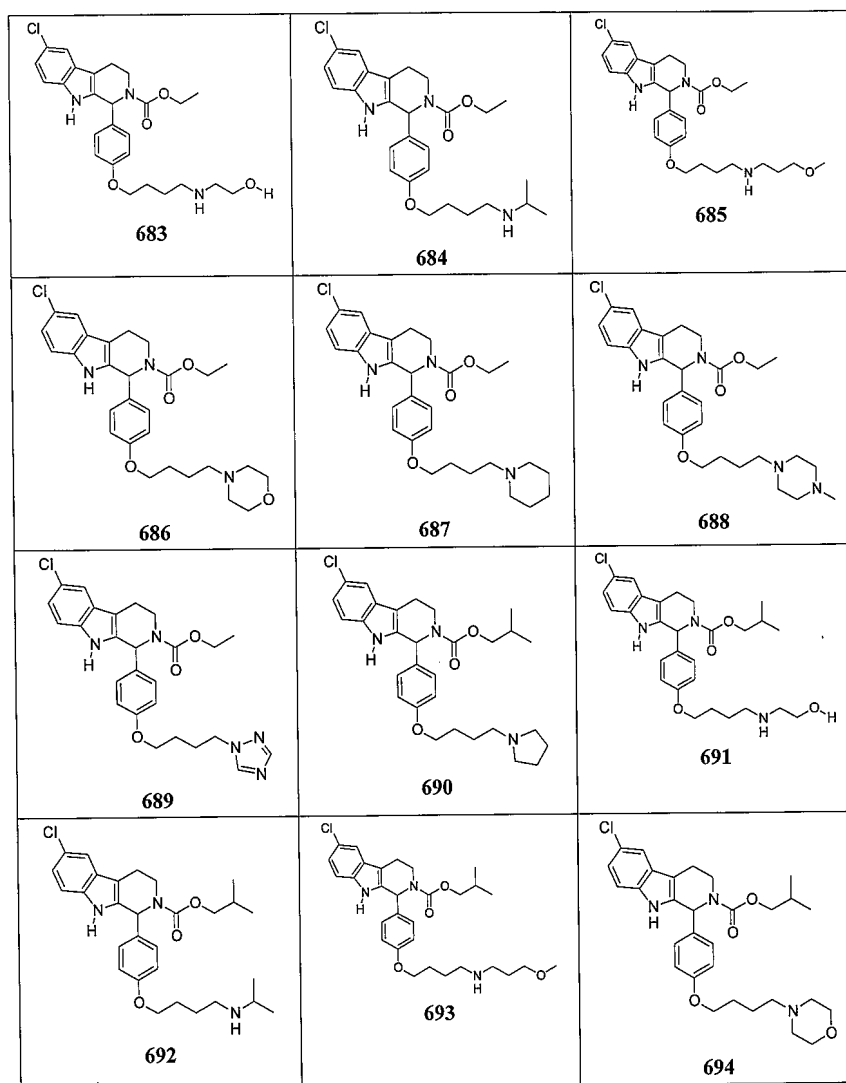


【 0 1 1 3 】

10

20

30

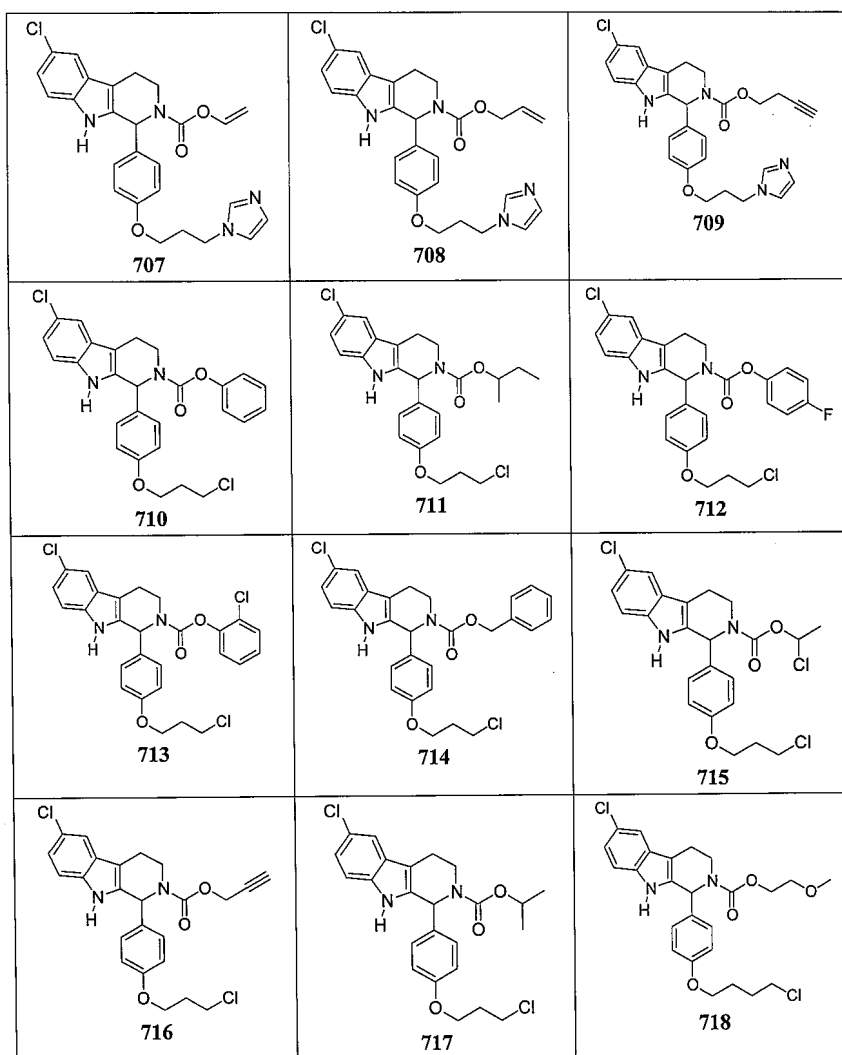


【 0 1 1 4 】

10

20

30

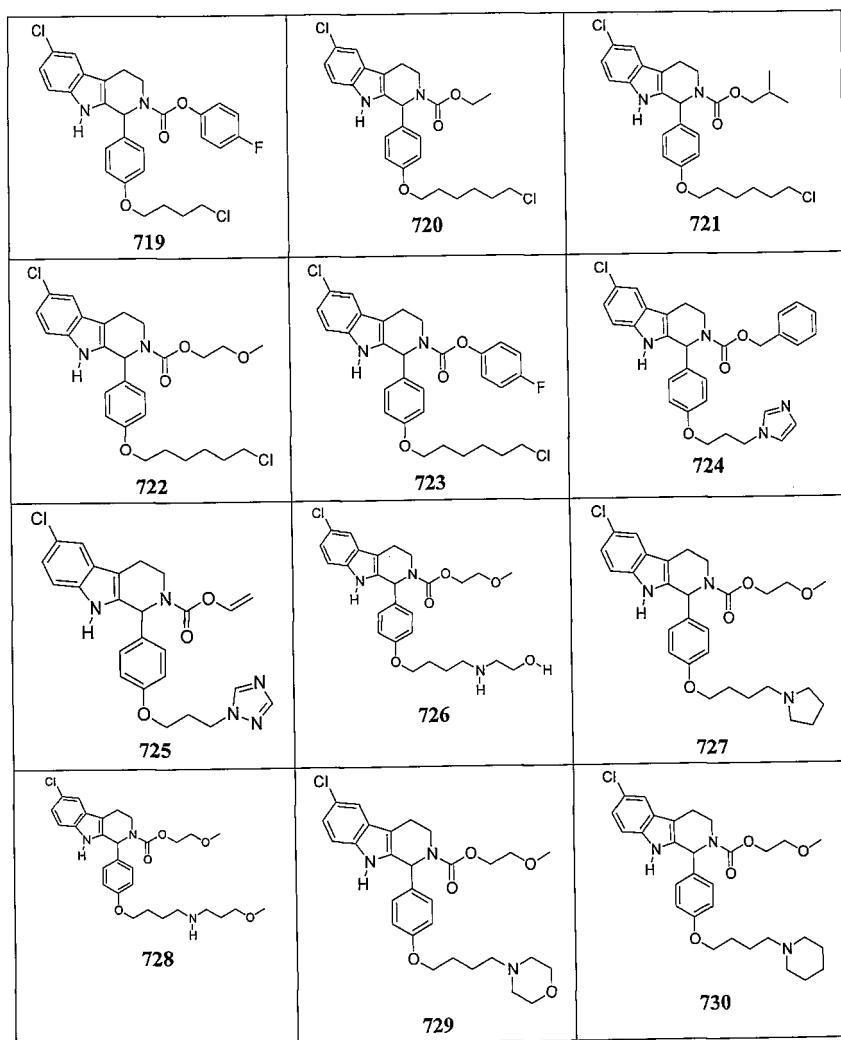


10

20

【 0 1 1 6 】

30

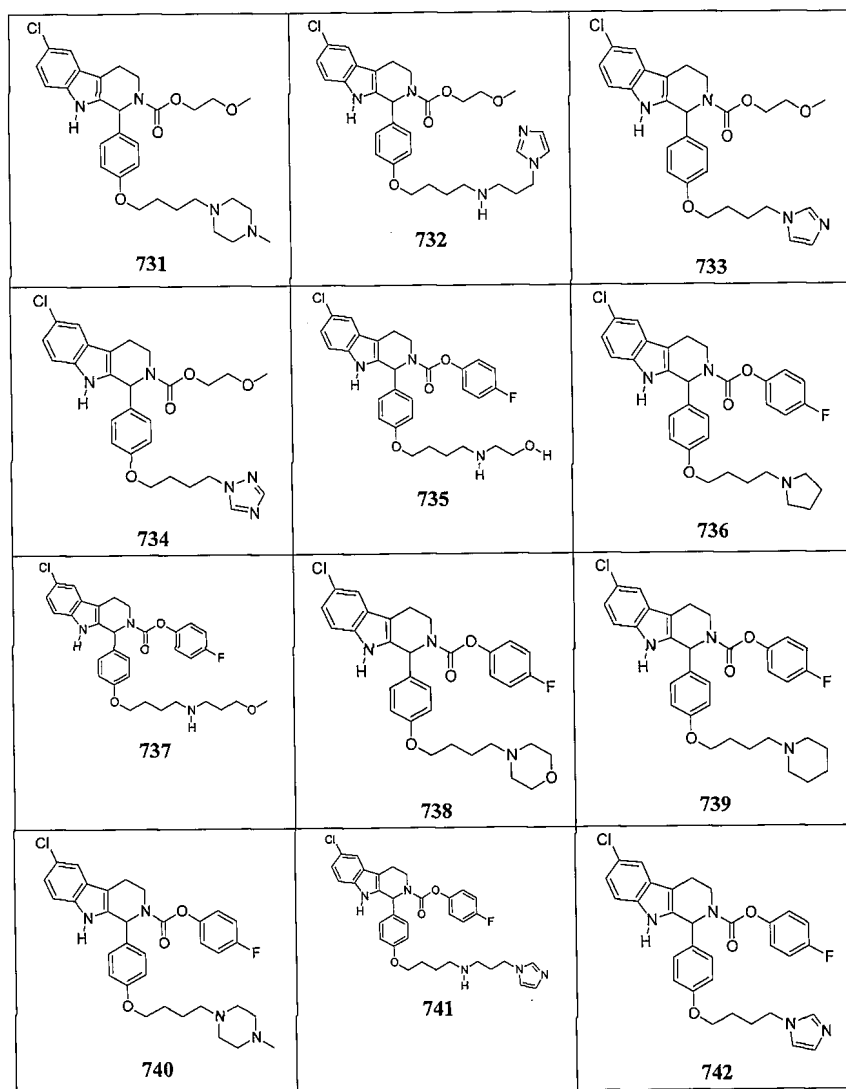


【 0 1 1 7 】

10

20

30

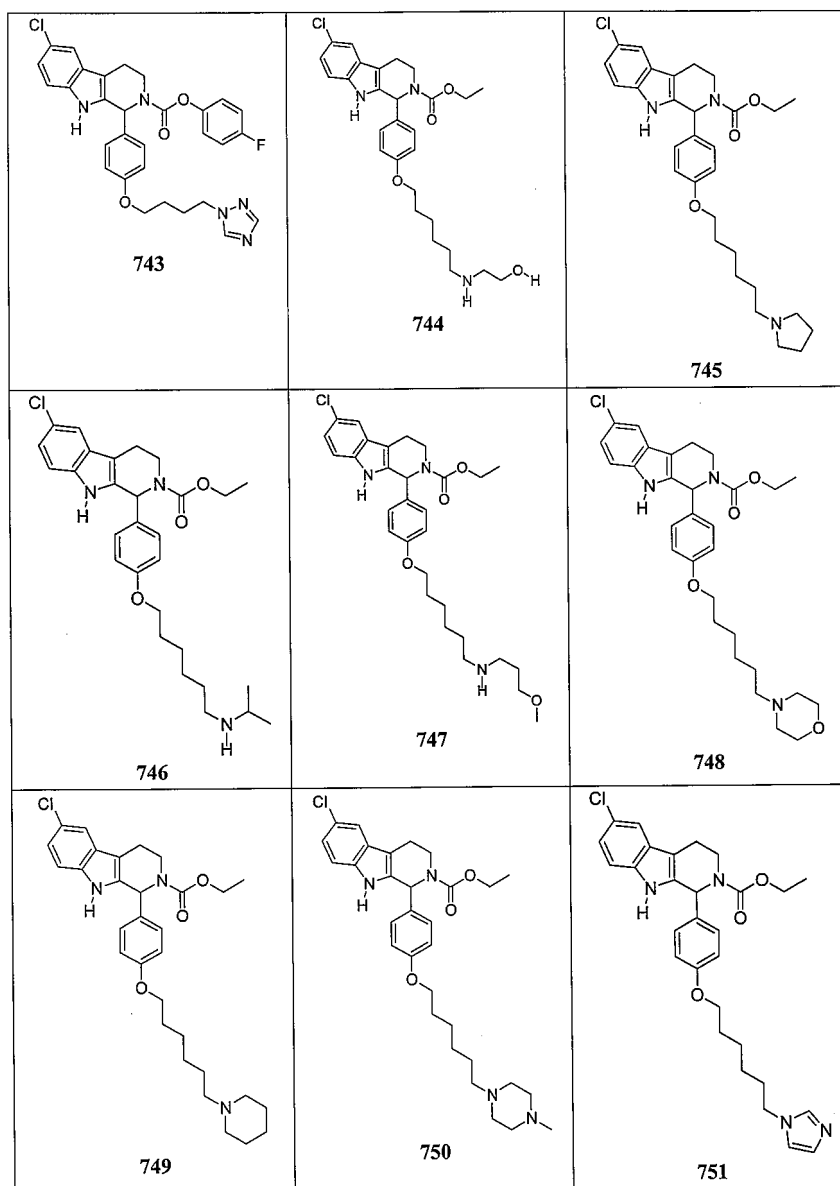


【 0 1 1 8 】

10

20

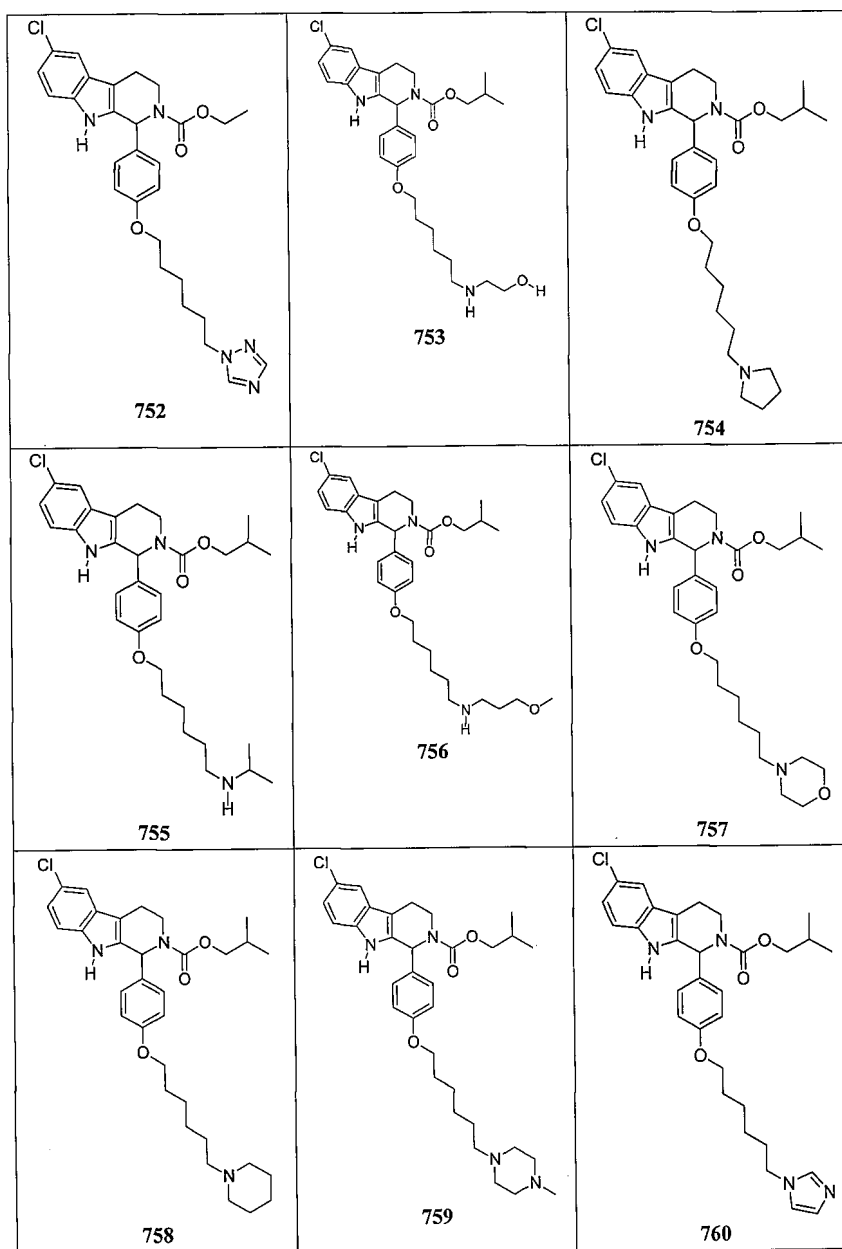
30



10

20

30

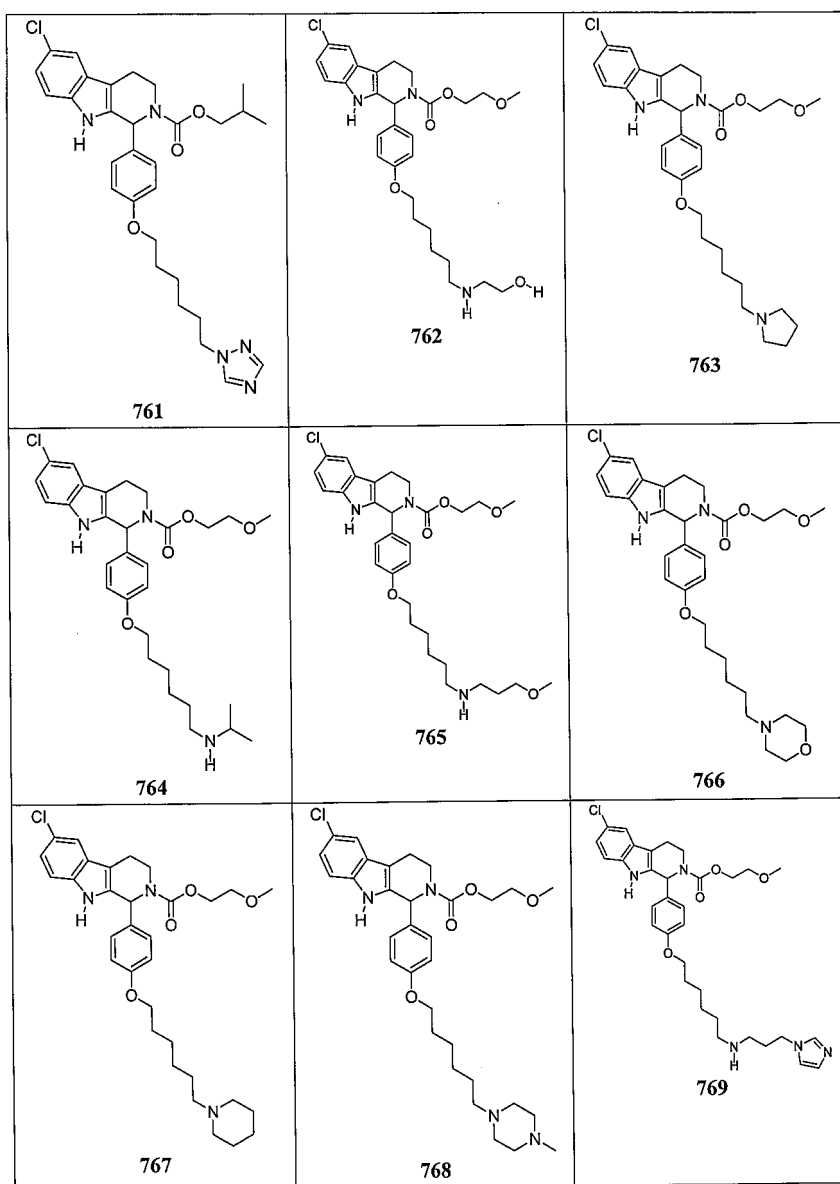


【 0 1 2 0 】

10

20

30

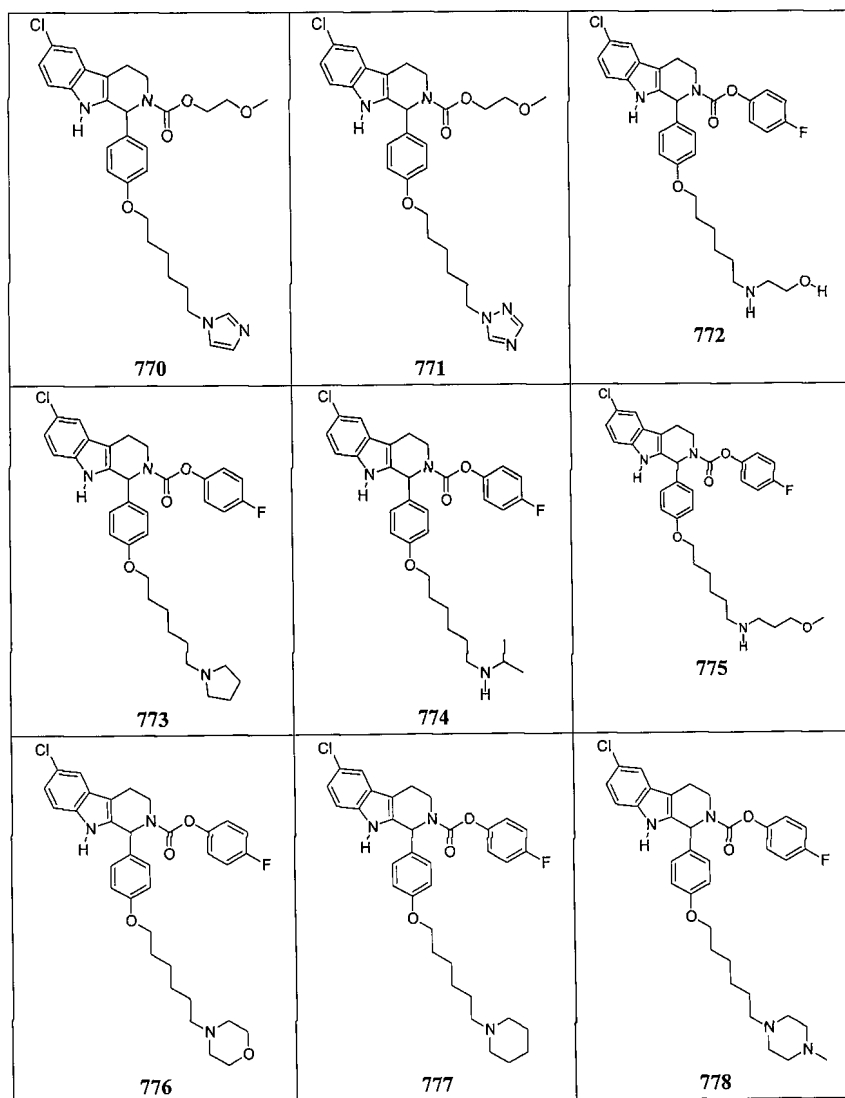


10

20

30

【 0 1 2 1 】

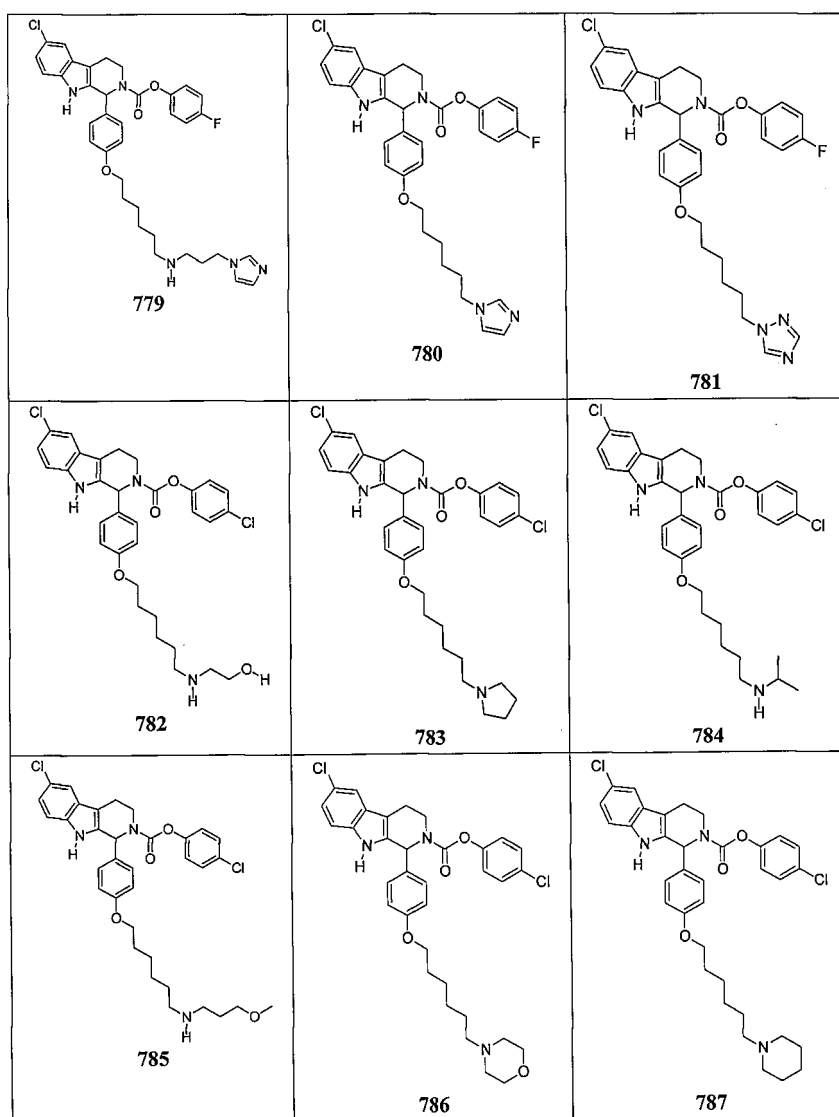


10

20

30

【 0 1 2 2 】

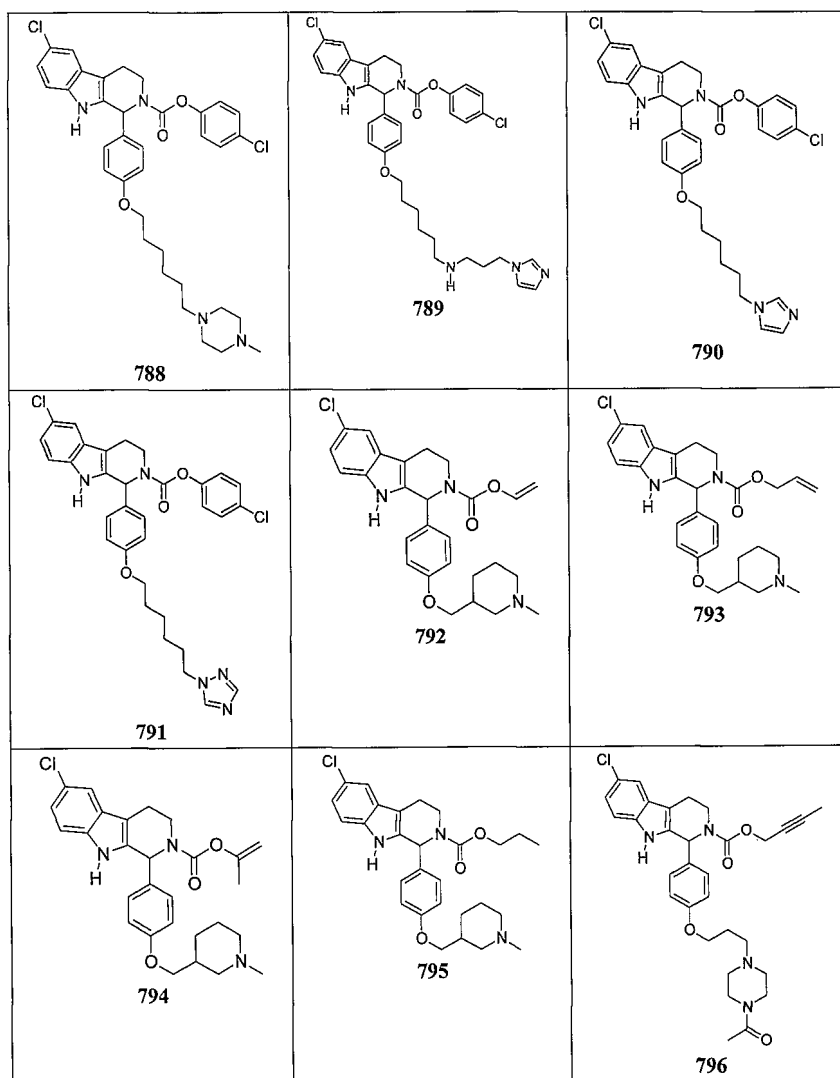


10

20

30

【 0 1 2 3 】

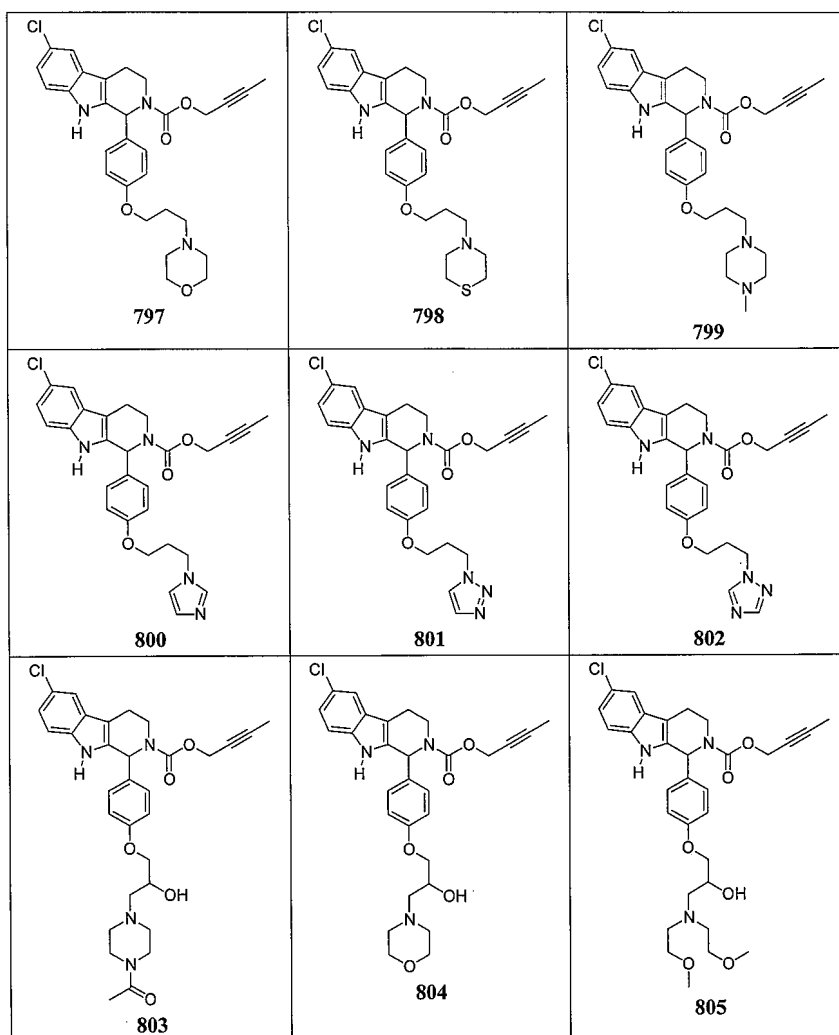


【 0 1 2 4 】

10

20

30

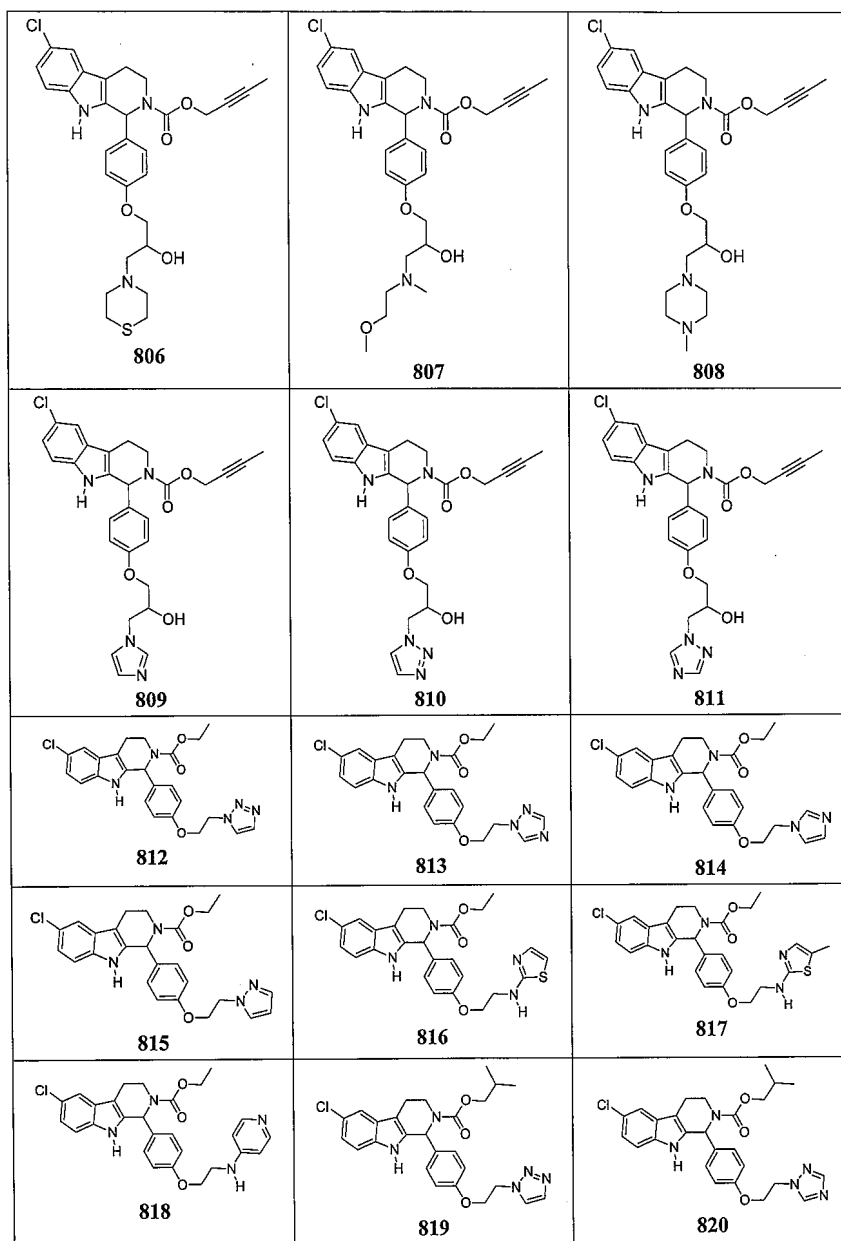


【 0 1 2 5 】

10

20

30

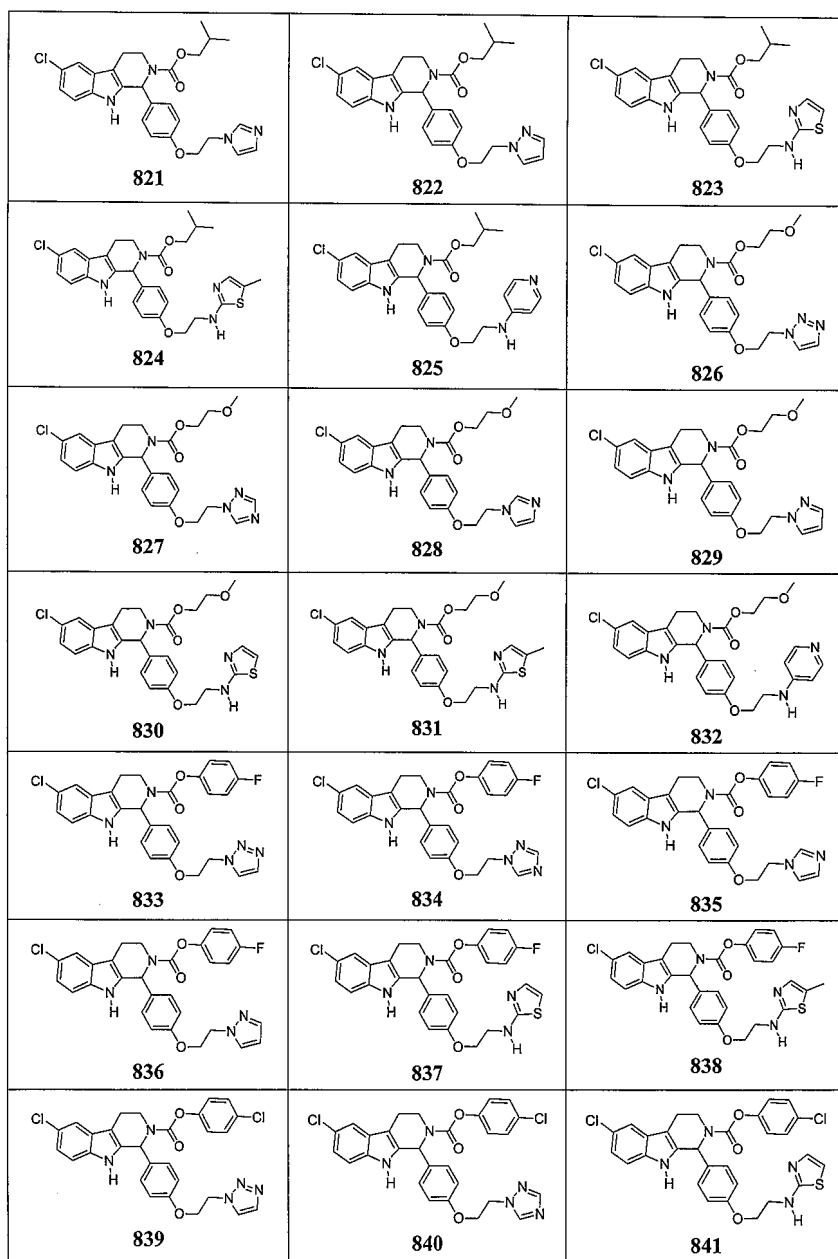


10

20

30

【 0 1 2 6 】

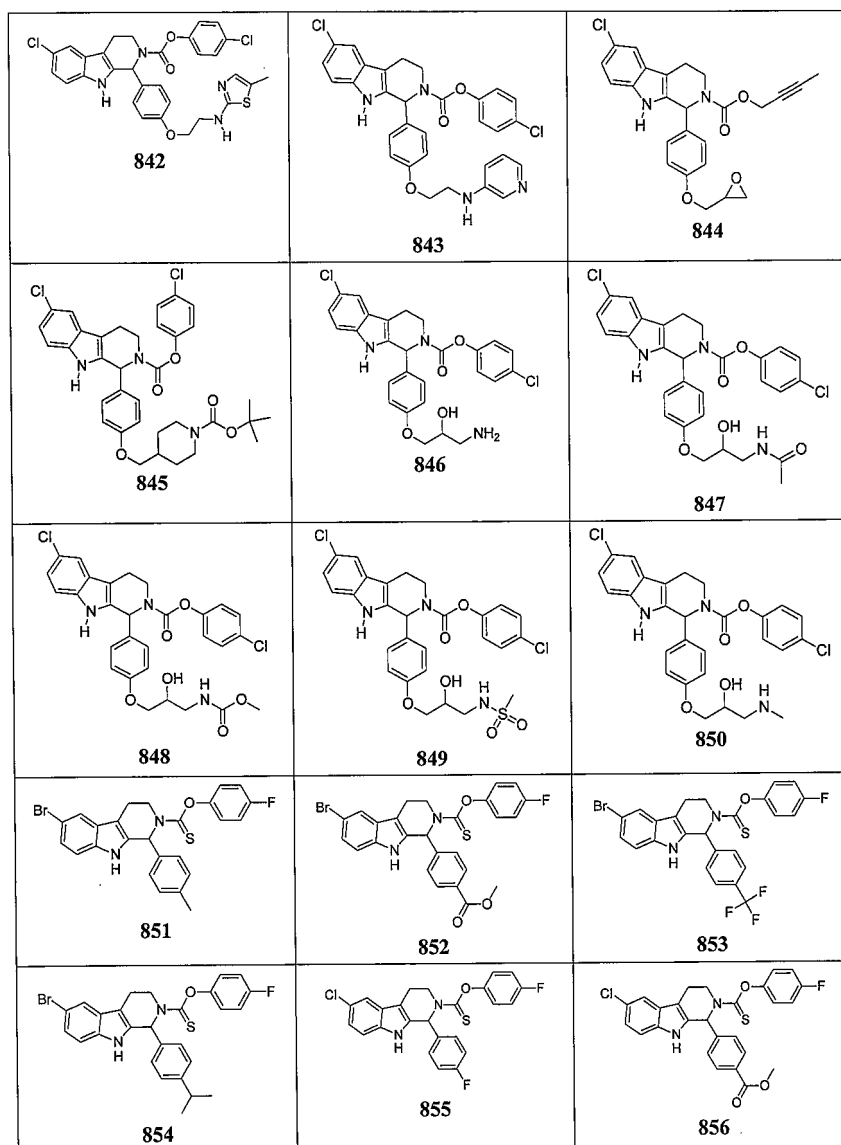


10

20

30

【 0 1 2 7 】

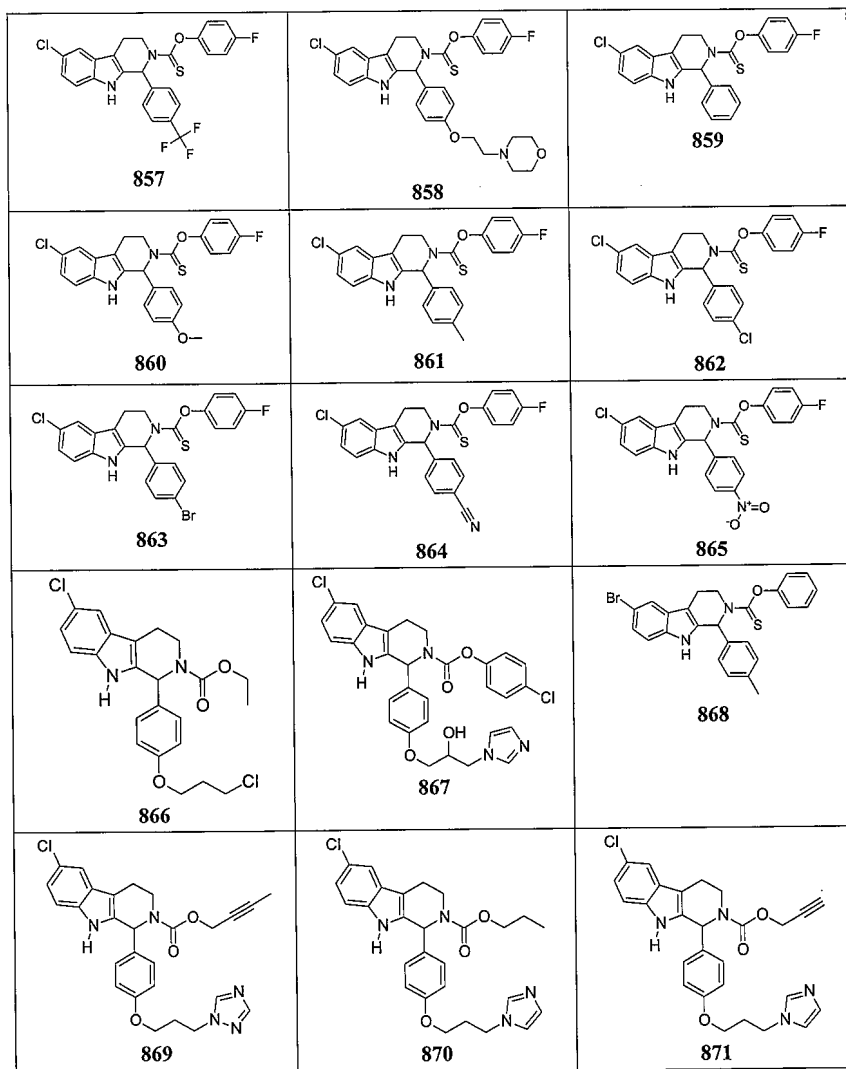


10

20

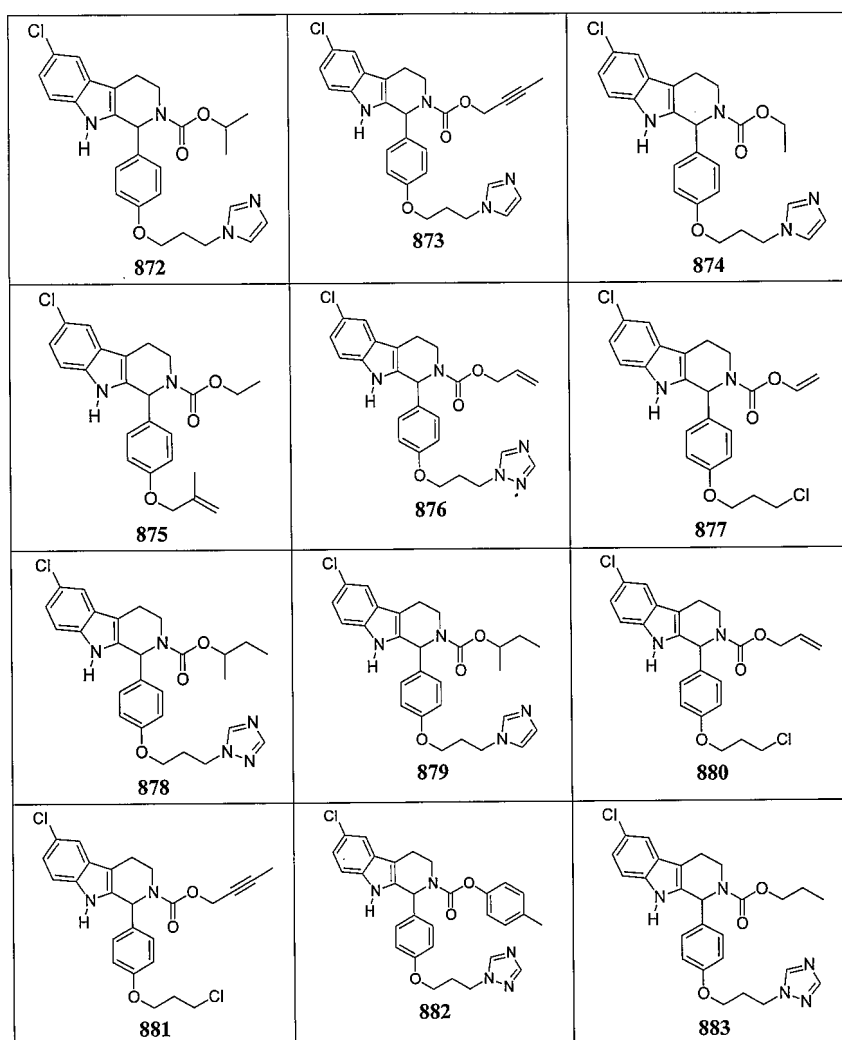
30

【 0 1 2 8 】



10

20

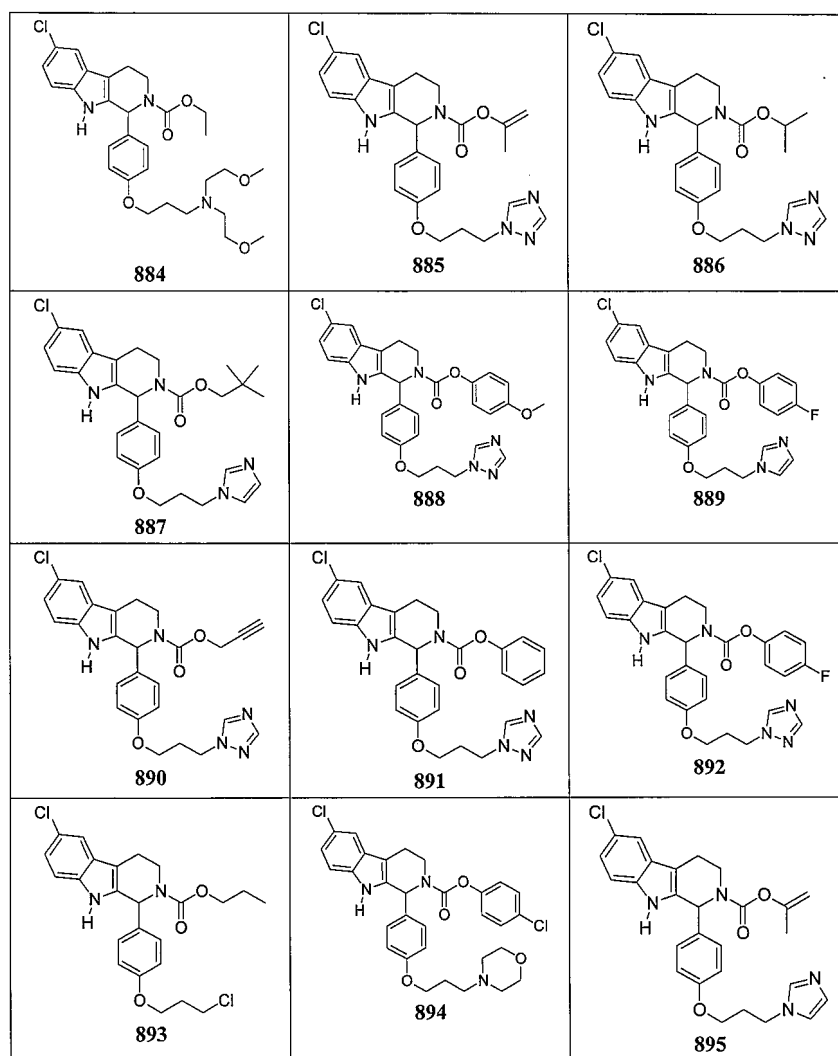


【 0 1 3 0 】

10

20

30

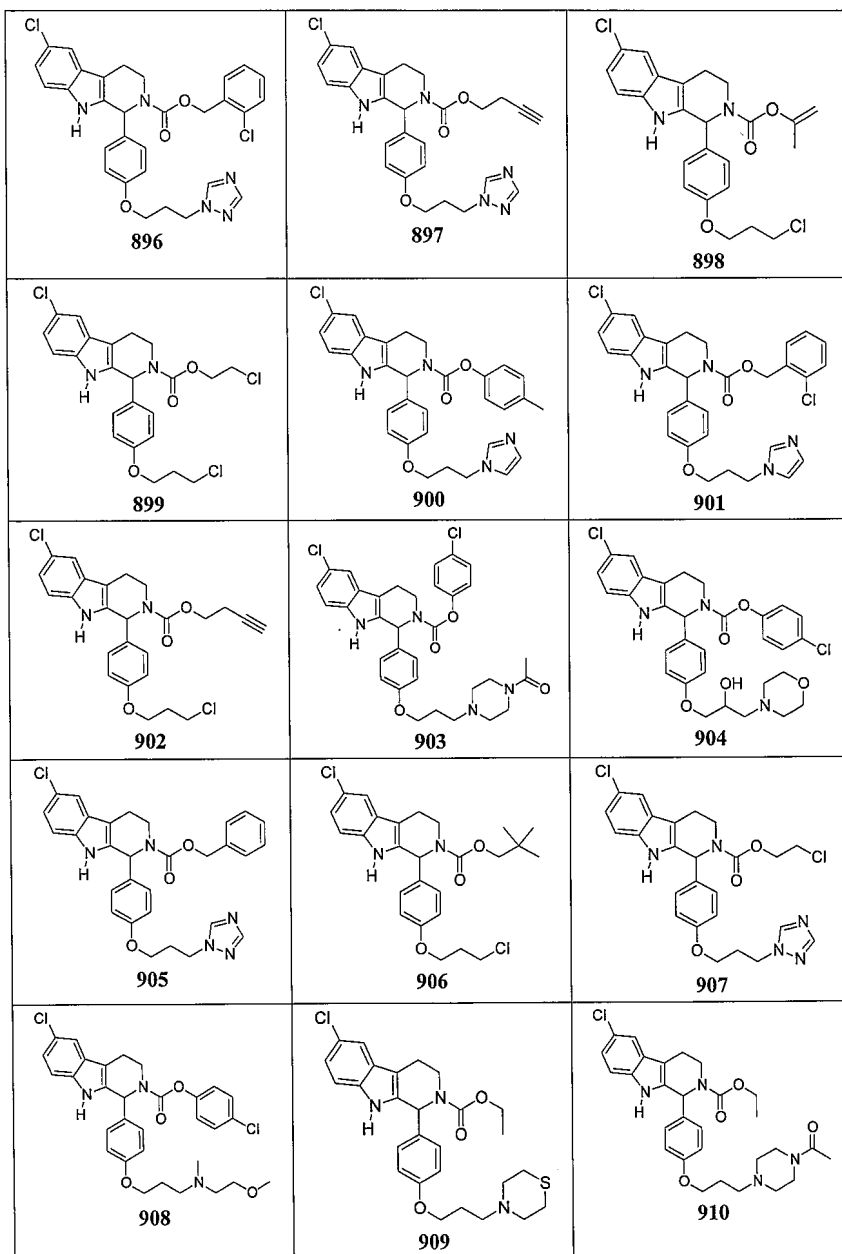


10

20

【 0 1 3 1 】

30

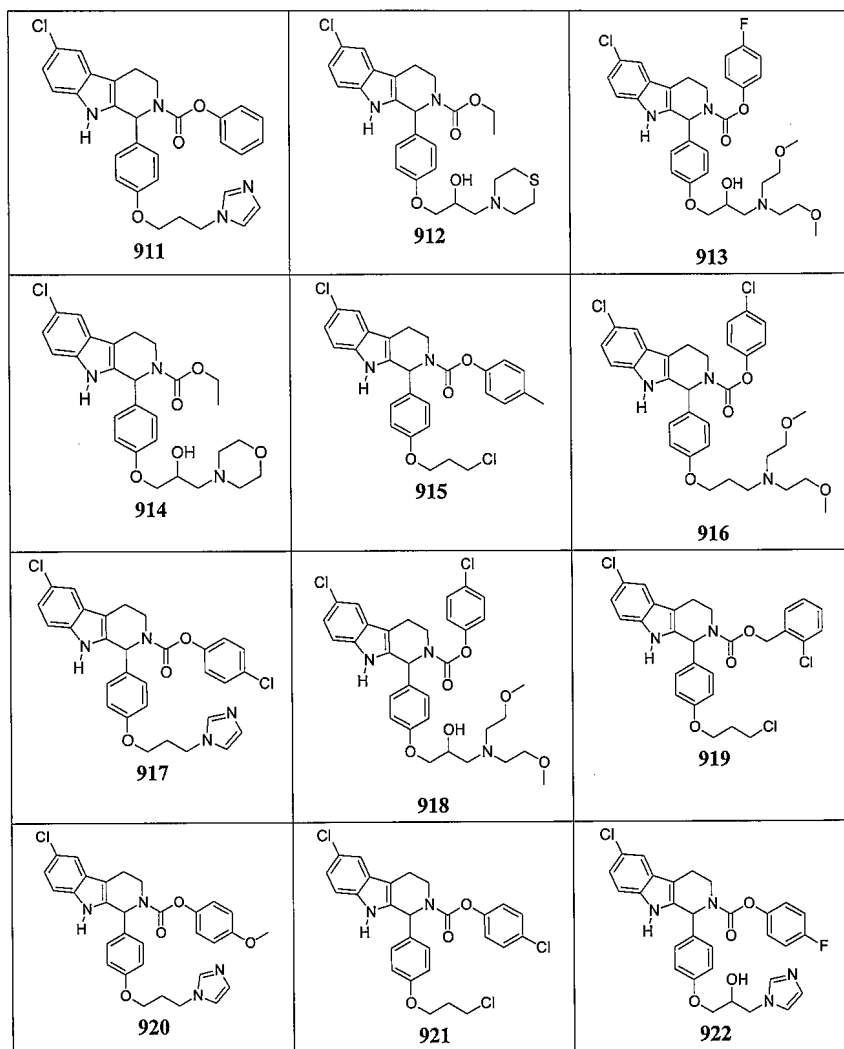


10

20

30

【 0 1 3 2 】

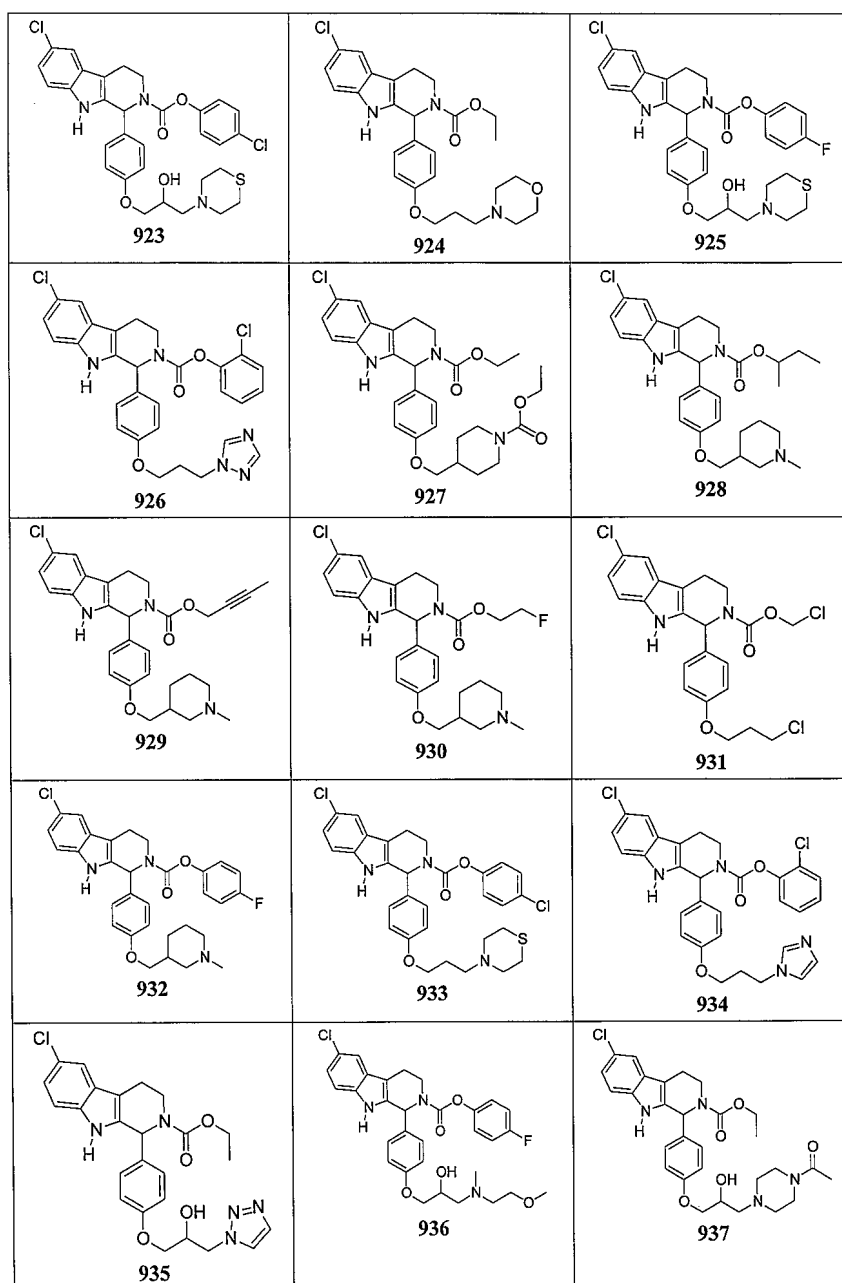


【 0 1 3 3 】

10

20

30

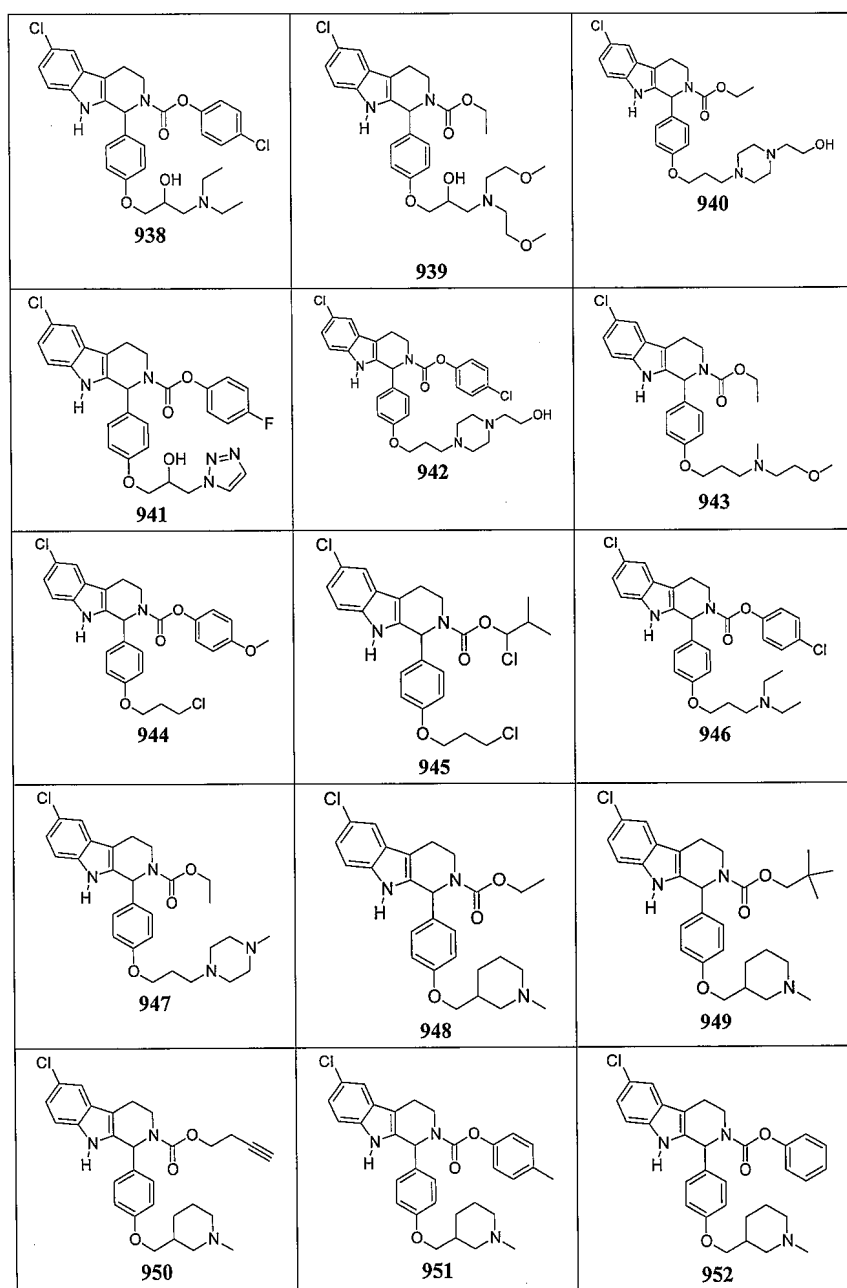


10

20

30

【 0 1 3 4 】

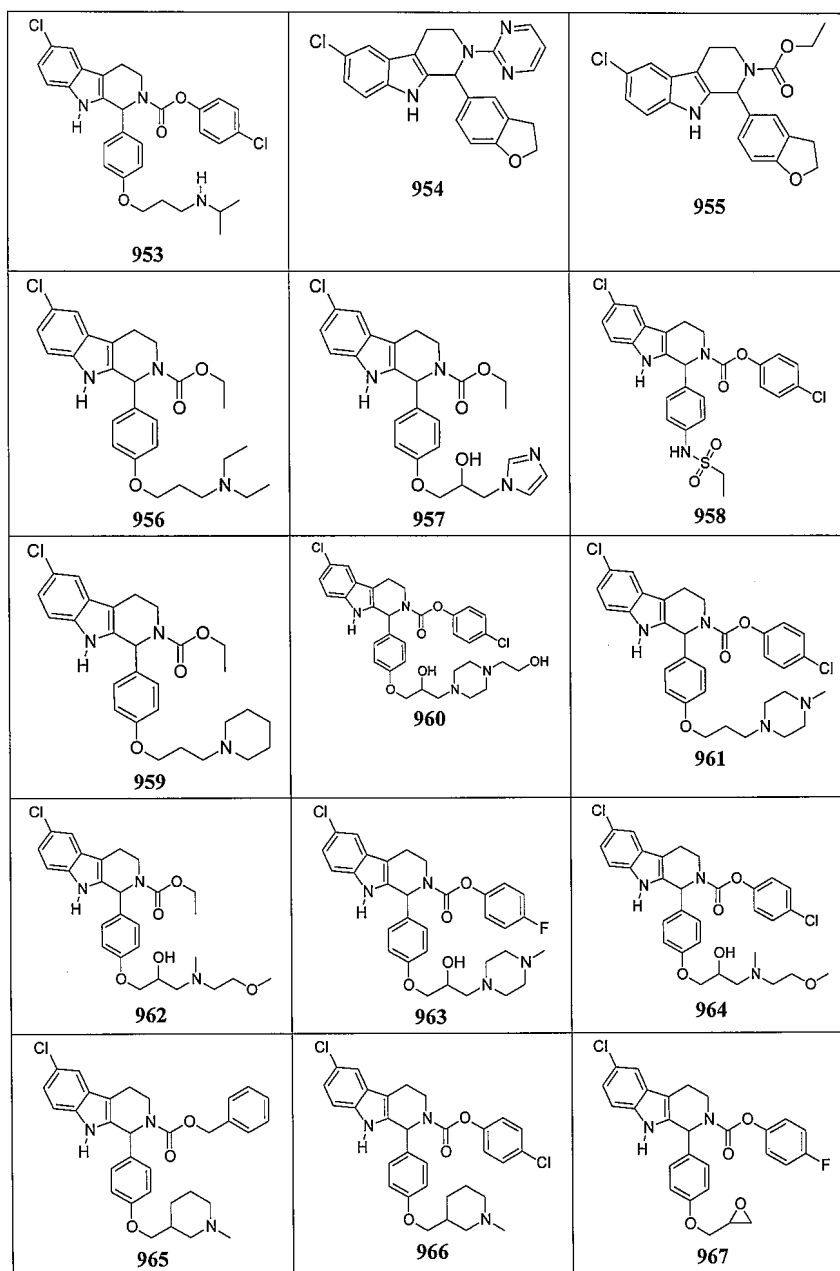


【 0 1 3 5 】

10

20

30

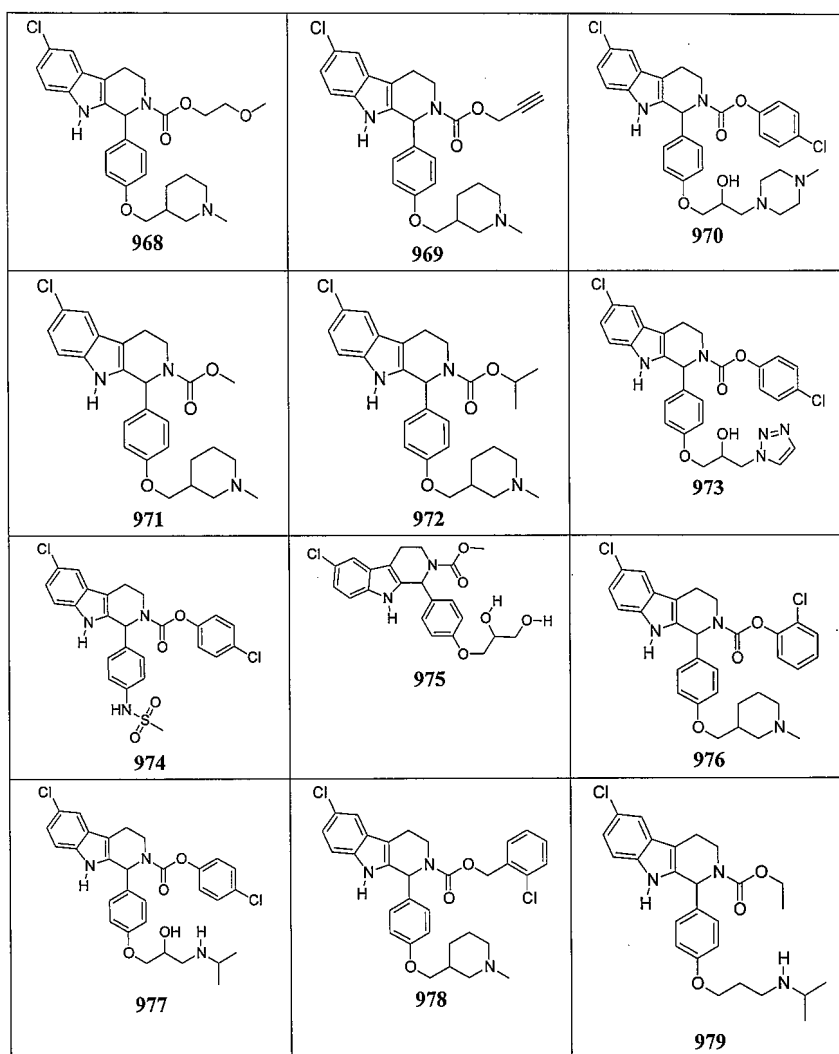


【 0 1 3 6 】

10

20

30

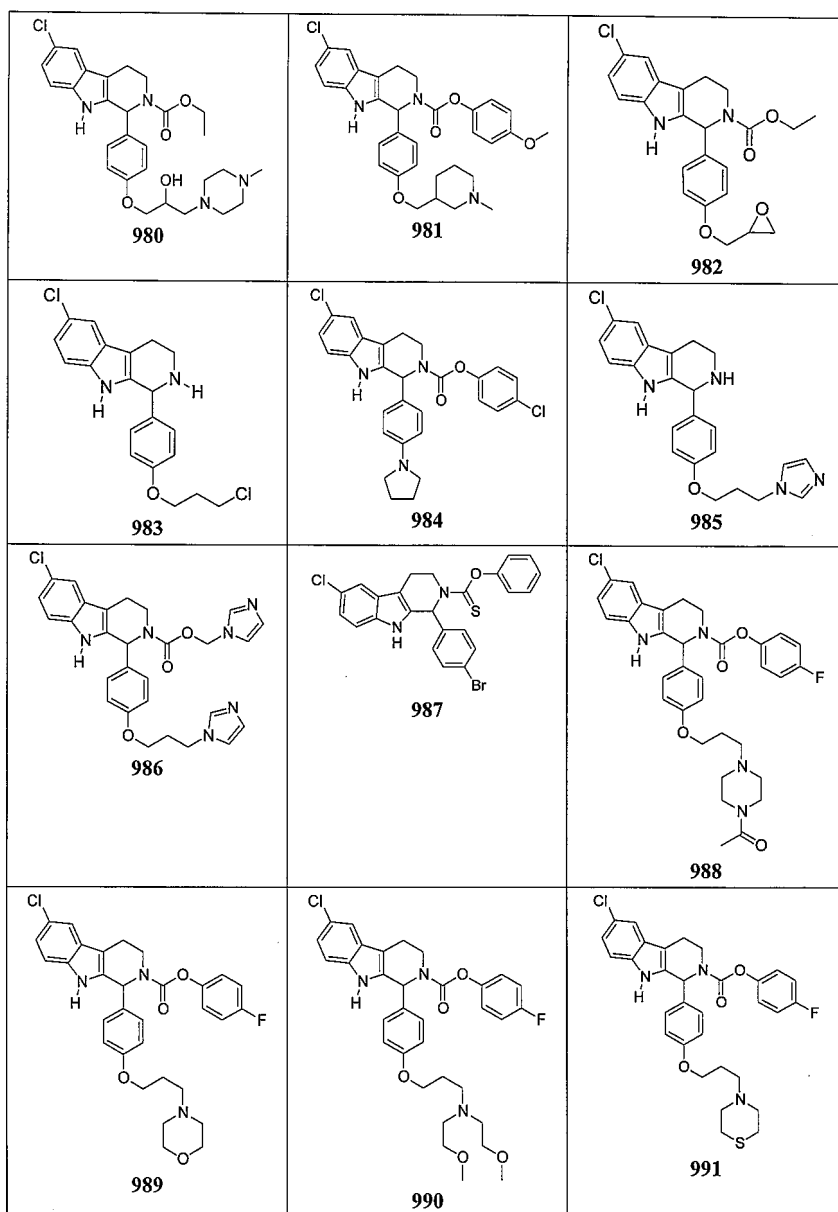


【 0 1 3 7 】

10

20

30

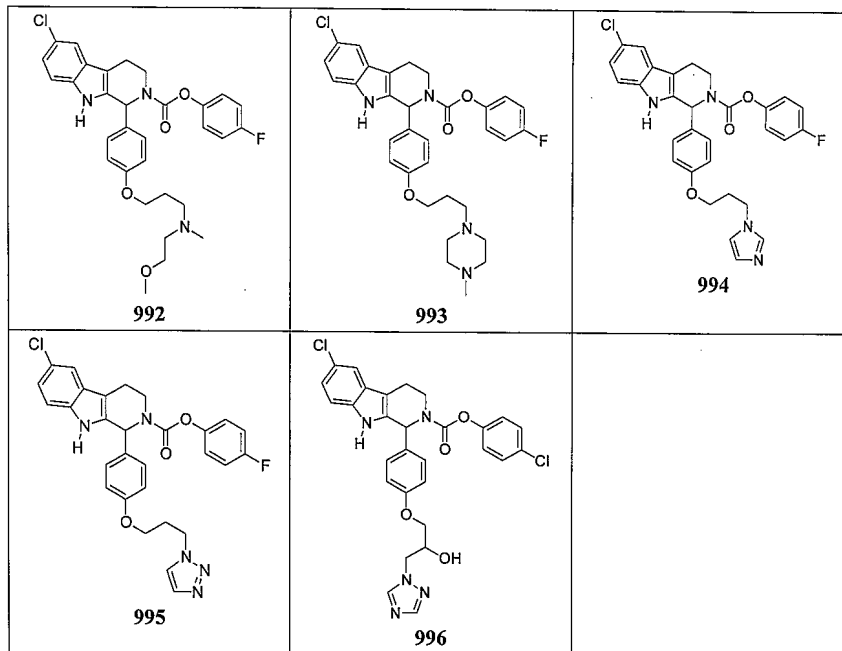


10

20

30

【 0 1 3 8 】



10

【 0 1 3 9 】

ある実施態様においては、好ましい化合物は、実施例 2 に記載された VEGF ELISA アッセイにおける EC_{50} が約 $2 \mu M$ 未満、より好ましくは約 $2 \mu M \sim 約 0.04 \mu M$ ($200nM \sim 40nM$)、さらに好ましくは約 $0.04 \mu M \sim 約 0.008 \mu M$ ($40nM \sim 8nM$)、さらに好ましくは約 $0.008 \mu M$ 未満 ($<8nM$) であるものを含む。特に好ましい化合物は、化合物番号：2, 4, 5, 7, 8, 10, 11, 12, 17, 23, 25, 81, 102, 112, 140, 328, 329, 330, 331, 332, 355, 816, 817, 818, 823, 824, 825, 830, 831, 832, 837, 838, 841, 842, 843, およびそれらの位置異性体 (regioisomer) である。1 つの実施態様においては、本発明の好ましい化合物はラセミ混合物を形成し、別の実施態様においては、本発明の化合物は、鏡像体的に純粋な組成物において (R), (S), (R,R), (S,S), (R,S), (S,R) 異性体である。より好ましくは、本発明の化合物は、鏡像体的に純粋な組成物において (S) 異性体である。

20

【 0 1 4 0 】

上記化合物は、本発明の方法において使用することができる例を提供するためにのみ列挙される。本開示に基づいて、当業者は、本明細書に列挙された方法において有用な、目下特許請求されている発明の範囲内に含まれると解釈される他の化合物を認識するであろう。

30

【 0 1 4 1 】

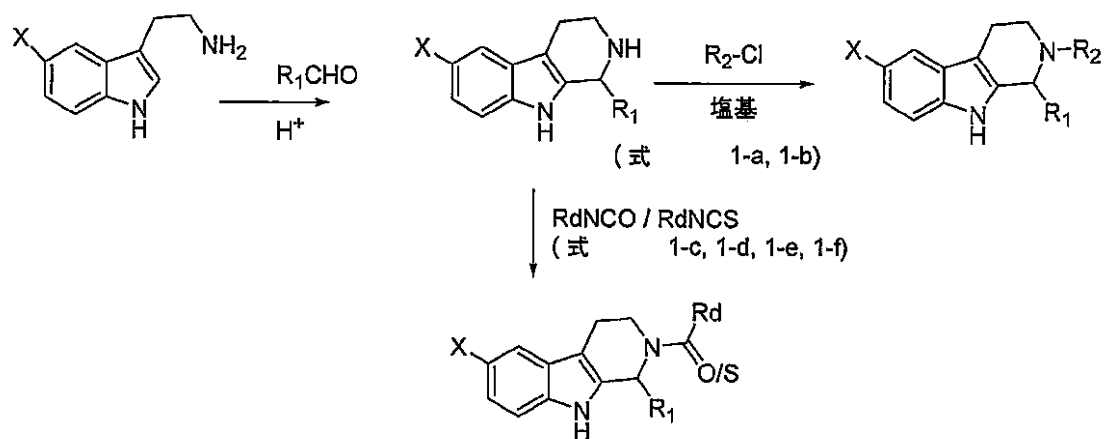
B. 本発明の化合物の製造

本発明の化合物は当技術分野で公知の任意のやり方で製造することができる。例として、本発明の化合物は、以下の一般的スキームにしたがって製造することができる。より詳細には、スキーム I を使用して、式 I の化合物を作ることができる。スキーム Ia は、 R_2 が $-CH_2$ -フラニル基であるときにスキーム I と関連して使用することができる。あるいは、 R_2 が水素またはヒドロキシルであるときに非対称合成のために、スキーム Ib を使用することができる。

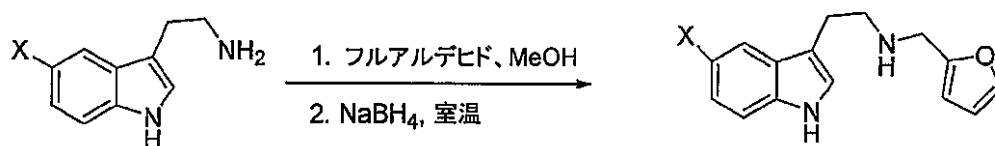
40

【化 8】

スキーム I

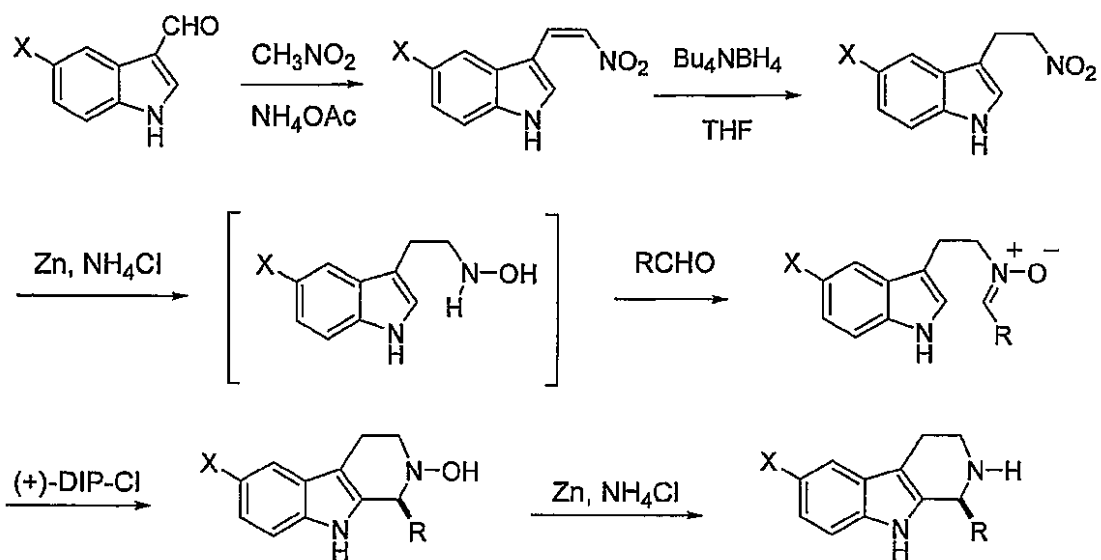


スキーム Ia



【 0 1 4 2 】

スキーム Ib

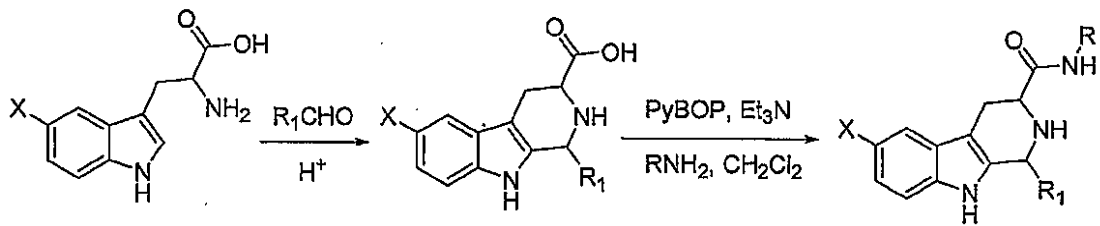


【 0 1 4 3 】

スキームIIを使用して、式I-hの化合物を製造することができる。

【化 9】

スキーム II



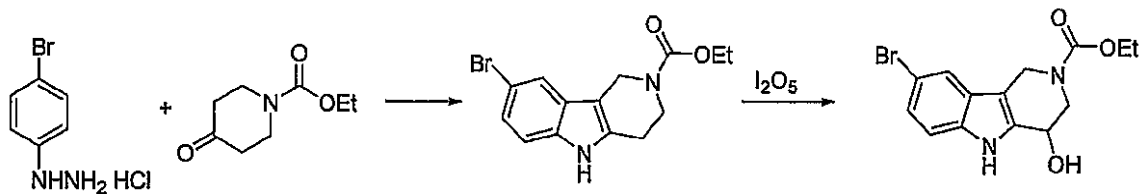
10

【 0 1 4 4 】

スキーム IIIa または IIIb を使用して、式 I-i の化合物を製造することができる。

【化 10】

スキーム IIIa



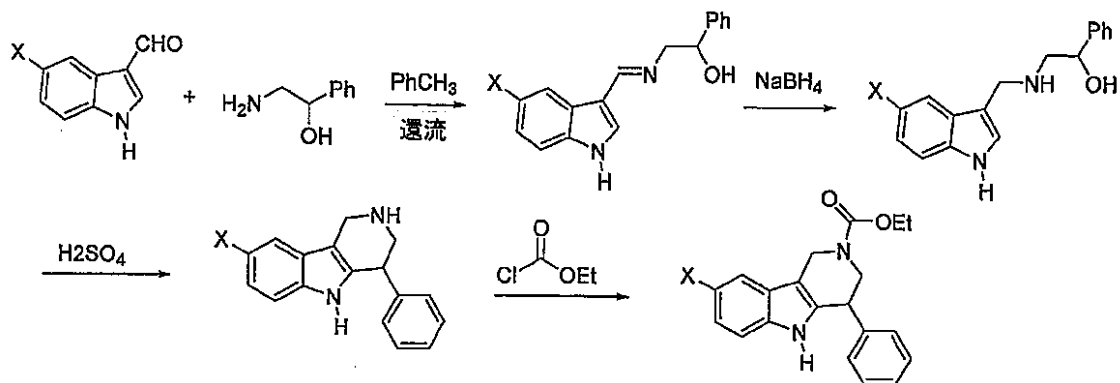
20

【 0 1 4 5 】

参照：Chem. Pharm. Bull. 1987, 4700.

【化 11】

スキーム IIIb



30

【 0 1 4 6 】

参照：Magid Abou-Gharbia ら、J. Med. Chem. 1987, 30, 1818.

好ましい実施態様においては、本発明の化合物は、当技術分野で公知の任意の方法を用いて、鏡像体的に純粋な組成物へと分割することができる。例として、本発明の化合物は、鏡像体混合物の直接結晶化によって、鏡像体のジアステレオマー塩形成によって、ジアステレオマーの形成および分離によって、または酵素的な分割によって分割することができる。

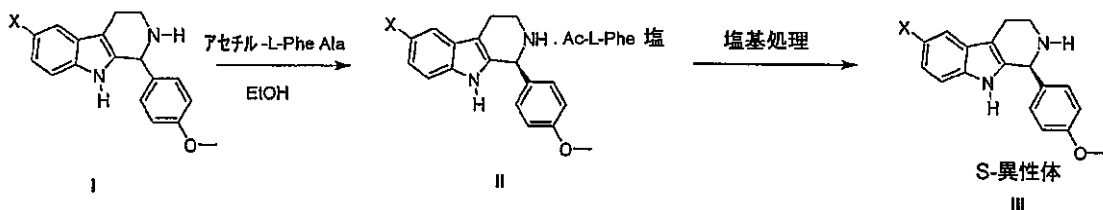
40

【 0 1 4 7 】

好ましい実施態様においては、本発明の化合物は、スキーム IV に示されたのと同様のやり方で、例えば N-アセチル-L-フェニルアラニンを用いて結晶化して (S) 異性体を得るか、または N-アセチル-D-フェニルアラニンを用いて結晶化して (R) 異性体を得ることによって、分割することができる。

【化 1 2】

スキーム IV



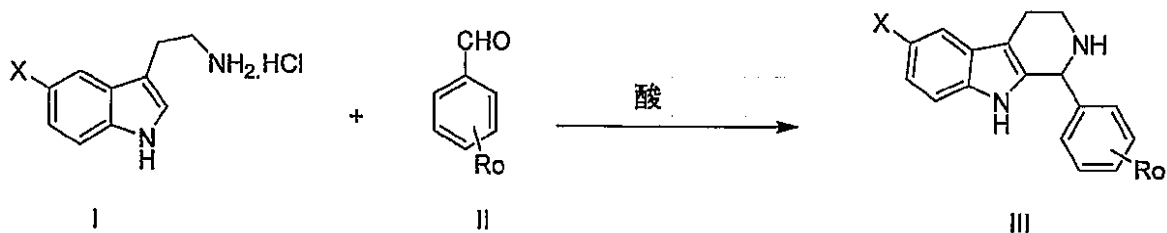
10

【0 1 4 8】

ある実施態様においては、式Iの好ましい化合物を製造するためのスキームIの典型的な方法は、以下の手順-Iに記載されているように、遊離アミンPictet-Spengler反応生成物 / 中間体の形成を包含する。

【化 1 3】

手順-I



20

【0 1 4 9】

1つの実施態様においては、手順-Iは、所望のアルデヒド(II)を0.1N硫酸中の5-置換トリプトアミン・HCl(I)の懸濁物に添加することを含み得る。溶液は次に、反応が十分に完了するまで、例えば約15分間～約20時間、閉鎖反応容器中で約110～120℃にて攪拌され得る。反応が完了した後、反応混合物は室温に冷却され、沈殿した塩はろ過され得る。ろ過した残渣は次に、エーテル、EtAcまたはDCMとDMFとの混合物で洗浄され、乾燥されて、酸塩としての生成物(III)を与えることができる。あるいは、所望のアルデヒド(II)は、酢酸中の5-置換トリプトアミン・HCl(I)の懸濁物に添加され、反応が十分に完了するまで、例えば約15分間～約20時間還流され得る。反応が完了した後、反応混合物は室温に冷却され、酸塩はろ過され得る。ろ過した残渣は次に酢酸、次いでDCMで洗浄され、乾燥されて、酸塩としての生成物(III)を与えることができる。遊離アミン(III)は、EtOAcでの抽出および水性水酸化アンモニウムまたは1Mの水性水酸化ナトリウムで洗浄することによって得ることができる。

30

【0 1 5 0】

遊離のアミンまたはその塩は次に、式Iの他の好ましい化合物、例えばカルバメート類似体(式I-c、手順-II)、アミド類似体(N-アセチル類似体を含む)(式I-c、手順IIIaおよび手順-IIIb)、尿素およびチオ尿素類似体(それぞれ式I-eおよびI-f、手順-IVおよび手順-V)、スルホキシド類似体(式I-g、手順-VI)ならびにピリミジン類似体(手順-II)を形成するのに使用することができる。

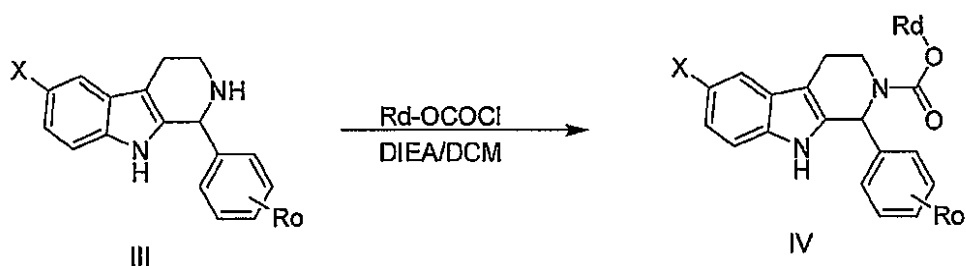
40

【0 1 5 1】

より詳細には、手順-IIを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のカルバメート類似体を合成することができる。

【化14】

手順-II



10

【0152】

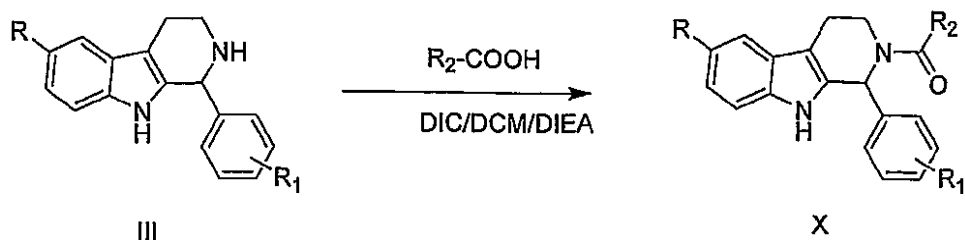
手順-IIに従えば、ジイソプロピルエチルアミン(DIEA)を、ジクロロメタン(DCM)中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加した後、置換クロロフォルメートをゆっくりと添加することができる。反応混合物は、室温で約1~20時間攪拌され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物は、HPLCまたはシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することができる。

【0153】

手順-IIIaを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のアミド類似体を合成することができる。

【化15】

手順-IIIa



20

【0154】

手順-IIIaに従えば、15分間予備攪拌した、R₂-酸およびジイソプロピルカルボジイミド(DIC)の混合物が、DCMおよびDIEA中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加され得る。反応混合物は、約1時間攪拌され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物はHPLCにより精製することができる。

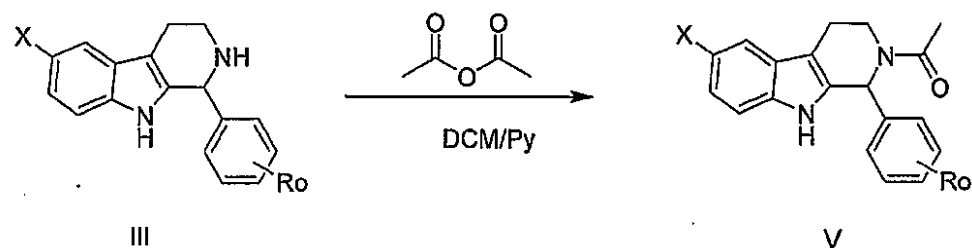
30

【0155】

あるいは、手順-IIIbを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のN-アセチル類似体を合成することができる。

【化16】

手順-IIIb



40

【0156】

手順-IIIbに従えば、ピリジンが、DCM中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加された後、無水酢酸が添加され得る。反応混合物は、室温にて約8~20時間攪拌され得る。次

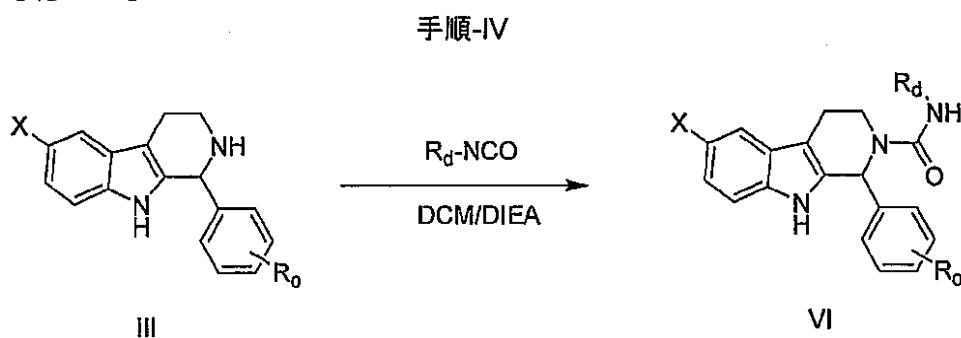
50

に溶媒が蒸発され、粗生成物がHPLCにより精製される。

【0157】

手順-IVを使用して、遊離アミン(III)またはその塩の尿素類似体を合成することができる。

【化17】



10

【0158】

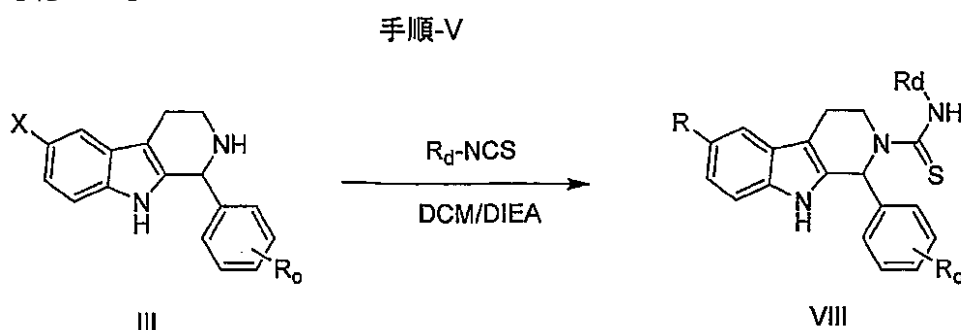
手順-IVに従えば、DIEAおよび R_2 -イソシアネートが、DCM中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加され得る。反応混合物は約1.5時間還流され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物がHPLCにより精製され得る。

【0159】

手順-Vを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のチオ尿素類似体を合成することができる。

20

【化18】



30

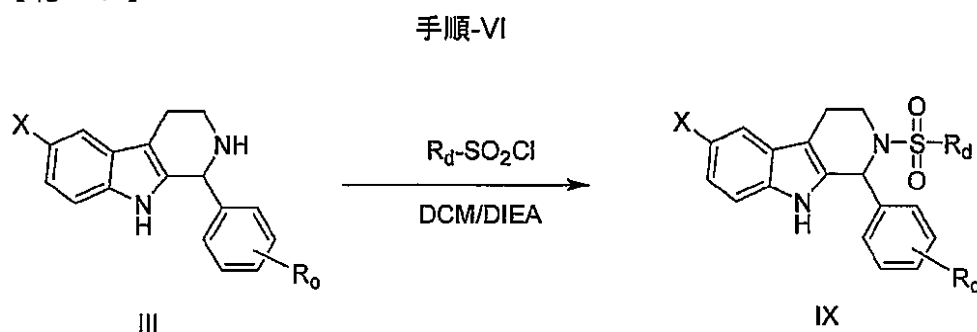
【0160】

手順-Vに従えば、DIEAおよび R_2 -イソチオシアネートが、DCM中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加され得る。反応混合物は約12時間還流され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物がHPLCにより精製され得る。

【0161】

手順-VIを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のスルホニル類似体を合成することができる。

【化19】



40

【0162】

手順-VIに従えば、DIEAおよび R_2 -スルホニルクロリドが、DCM中の遊離アミン(III)また

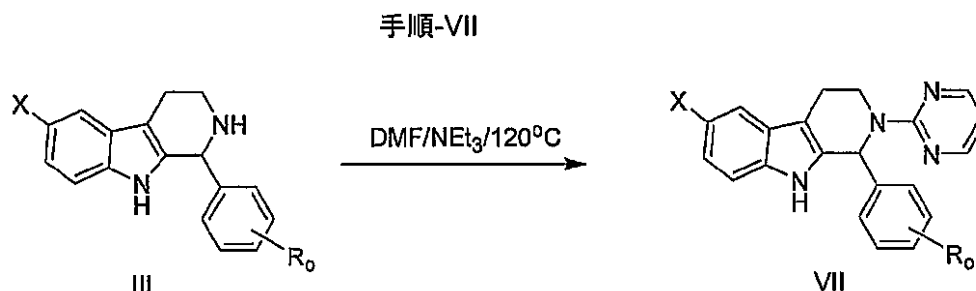
50

はその酸塩に添加され得る。反応混合物は室温で約12時間攪拌され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物がHPLCにより精製され得る。

【0163】

手順-VIIを使用して、遊離アミン(III)またはその塩のピリミジン類似体を合成することができる。

【化20】



10

【0164】

手順-VIIに従えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)中のトリエチルアミンおよび2-ブロモピリミジンが、DCM中の遊離アミン(III)またはその酸塩に添加され得る。反応混合物は、約120℃まで約12時間加熱され得る。次に溶媒が蒸発され、粗生成物がHPLCにより精製され得る。

【0165】

20

これらの反応および他の反応の方法は、当業者に認められるように、本発明の化合物を製造するのに有用であり得る。上記のスキームおよび手順に対する種々の変更は、当業者に明らかであり、本発明は、本発明の化合物を製造する方法によって特に限定されることはない。

【0166】

C. 本発明の方法

本発明の別の態様においては、本明細書に記載された化合物を用いる、VEGF産生の抑制、血管新生の抑制および/または、癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症、他の慢性炎症関連疾病および障害、肥満もしくは滲出性黄斑変性の治療のための方法が提供される。

30

【0167】

1つの実施態様においては、本発明は、VEGF発現を抑制する量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、VEGFの産生を抑制するための方法に関する。

【0168】

別の実施態様においては、抗-血管新生の量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、血管新生を抑制するための方法が提供される。

【0169】

なお別の実施態様においては、治療に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物をそれを必要とする対象に投与することを含む、癌、糖尿病性網膜症、慢性関節リウマチ、乾癬、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症、他の慢性炎症関連疾病および障害、肥満もしくは滲出性黄斑変性を治療するための方法が提供される。

40

【0170】

理論により限定されると解釈されることなしに、本発明の方法は、VEGFの活性を調節するメカニズムの組合せによって作用すると思われる。好ましい実施態様においては、本発明の方法は、治療に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物を投与することを含み、ここでは、化合物は(S)異性体である。

【0171】

本発明の方法に従えば、化合物は、当技術分野で公知の任意の薬剤投与経路によって、対象に投与することができる。特定の典型的投与経路は、経口、目、直腸、口内、局所、

50

鼻、眼、皮下、筋肉内、静脈内（巨丸剤および注入）、大脳内、経皮および肺を包含する。

【0172】

本明細書において使用される「VEGFを抑制する量」「抗-血管新生量」および「治療に有効な量」は、同定された疾患または状態を治療、改善もしくは予防するか、または検出可能な治療もしくは抑制効果を示す薬剤の量をいう。効果は、例えば以下の実施例において開示されたアッセイによって検出することができる。対象について正確な有効量は、対象の体重、大きさおよび健康；状態の性質および範囲；ならびに投与のために選択される治療もしくは治療の組合せに依存する。与えられた状況について治療に有効な量は、慣例の実験によって決定することができ、それは、臨床医の技術および判断の範囲内である

10

任意の化合物について、治療に有効な量は、例えば新生物細胞の細胞培養アッセイにおいて、または動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタにおいて、最初に見積もることができる。動物モデルをまた使用して、適当な濃度範囲および投与の経路を決定することができる。次にそのような情報を使用して、ヒトにおける有用な投与量および投与の経路を決定することができる。治療／予防の効力および毒性は、細胞培養または実験動物において、標準の製薬上の手続き、例えばED₅₀（集団の50％に治療効果のある投与量）およびLD₅₀（集団の50％に対して致死的な投与量）によって決定することができる。治療効果および毒性効果の間の投与量比は治療指標であり、比ED₅₀ / LD₅₀として表すことができる。大きい治療指標を示す薬剤組成物が好ましい。細胞培養アッセイおよび動物での研究から得られるデータは、ヒトへの使用のための投与量範囲を処方するのに使用することができる。そのような組成物に含まれる投与量は好ましくは、わずかな毒性しかないか、または毒性のないED₅₀を含む循環濃度の範囲内にある。投与量は、使用される投与形態、患者の感受性および投与経路に依存して、この範囲内で変化し得る。

20

【0173】

より詳細には、本発明の化合物に関して観察される、濃度-生物学的効果の関係は、約0.1～約100 μg/mL、好ましくは約5～約50 μg/mL、さらに好ましくは約5～約10 μg/mLの範囲の初期標的血漿濃度を示す。そのような血漿濃度を達成するために、本発明の化合物は、投与経路に依存して、0.1 μg～100,000mgで変化する投与量で投与され得る。特定の投与量および送達の方法についての手引きは文献において提供され、一般に、当業者に入手可能である。一般に投与量は、約40～約100kgの体重の患者について、1回、分割または連続投与で、約1mg / 日～約10g / 日または約0.1g～約3g / 日または約0.3g～約3g / 日または約0.5g～約2g / 日の範囲にある（この投与量は、この体重範囲より上または下の患者、特に40kgより下の子供について、調整され得る）。

30

【0174】

正確な投与量は、治療を必要とする対象に関連する要因を考慮して、当業者によって決定される。投与量および投与は、十分な量の活性剤を提供するように、または所望の効果を維持するように調整される。考慮され得る要因は、疾患状態の重篤度、対象の一般的健康状態、対象の年齢、体重および性、食事、投与の時間および頻度、薬剤の組合せ、反応感受性ならびに、治療に対する耐性／応答を包含する。長く作用する薬剤組成物は、特定の処方物の半減期および一掃速度に依存して、3～4日毎、毎週、または2週毎に1度投与することができる。

40

【0175】

D. 本発明の化合物の代謝物

本明細書に記載された化合物のin vivo代謝生成物がまた、本発明の範囲内に入る。そのような生成物は、主に酵素的なプロセスにより、例えば投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化等から生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物の組織または哺乳動物と、その代謝生成物を生じるのに十分な時間接触させることを含む方法によって製造される化合物を包含する。そのような生成物は典型的には、放射能標識した（例えばC¹⁴またはH³）本発明の化合物を製造し、それを検出可能な投与量で（例えば0.5mg/kgより多い）哺乳動物、例えばラット、マウス、モルモット、

50

サルまたはヒトに投与し、十分な時間（典型的には約30秒～30時間）代謝を生じさせ、尿、血液または他の生物学的試料からその転化生成物を分離することによって、同定される。これらの生成物は、標識されるので、容易に分離される（他は、代謝産物中に残存するエピトープを結合することができる抗体の使用によって分離される）。代謝産物の構造は、慣用のやり方で、例えばMSまたはNMR分析により決定される。一般に、代謝産物の分析は、当業者によく知られた慣用の薬剤代謝研究と同じ方法で行なうことができる。転化生成物は、*in vivo*で他に見出されない限り、その独特の生物学的活性を有していなくても、本発明の化合物の治療的投与量のための診断アッセイにおいて有用である。

【0176】

E. 本発明の薬剤組成物

本発明の化合物はそのまま投与されることが可能であるが、薬剤組成物として化合物を処方するのが好ましくあり得る。それ自体、本発明のなお別の態様においては、本発明の方法において有用な薬剤組成物が提供される。本発明の薬剤組成物は、特定の投与の方式および投与形態に依存して、製薬上許容される賦形剤、例えば担体、溶媒、安定剤、補助剤、希釈剤等と共に処方され得る。薬剤組成物は一般に、生理学的に適合したpHを達成するように処方されるべきであり、処方物および投与経路に依存して、約3～約11のpH、好ましくは約3～約7のpHの範囲であり得る。代替の実施態様においては、pHが約5.0～約8.0の範囲に調整されるのが好ましくあり得る。

【0177】

より詳細には、本発明の薬剤組成物は、治療または予防に有効な量の少なくとも1種の本発明の化合物を、1種以上の製薬上許容される賦形剤と一緒に含む。場合により、本発明の薬剤組成物は、本発明の化合物の組合せを含むことができるか、または癌、糖尿病性網膜症もしくは滲出性黄斑変性の治療に有用な第2の活性成分を含むことができる。

【0178】

例えば非経口もしくは経口投与のための本発明の処方物は、最も典型的には、固体、液体の溶液、エマルジョンまたは懸濁物であり、一方、肺への投与のための吸入可能な処方物は一般に液体または粉末であり、粉末処方物が一般に好ましい。本発明の好ましい薬剤組成物はまた、投与の前に生理学的に適合する溶媒で再構成される凍結乾燥固体として処方され得る。本発明の代替の薬剤組成物は、シロップ、クリーム、軟膏、錠剤等として処方され得る。

【0179】

「製薬上許容される賦形剤」という語は、薬剤、例えば本発明の化合物の投与のための賦形剤をいう。この語は、不適当な毒性がなく投与することができる任意の製薬上の賦形剤をいう。製薬上許容される賦形剤は、投与される特定の組成物によって、ならびに組成物を投与するために使用される特定の方法によって一部決定される。したがって、本発明の薬剤組成物の広く種々の適当な処方物が存在する（例えばRemington's Pharmaceutical Sciences参照）。

【0180】

適当な賦形剤は、大きい、ゆっくりと代謝される高分子、例えばタンパク質、多糖、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリマーのアミノ酸、アミノ酸コポリマーおよび不活性なウイルス粒子を包含する担体分子であり得る。他の典型的賦形剤は、酸化防止剤、例えばアスコルビン酸；キレート剤、例えばEDTA；炭水化物、例えばデキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース、ステアリン酸；液体、例えば油、水、塩水、グリセロールおよびエタノール；湿潤剤または乳化剤；pH緩衝物質等を包含する。リポソームがまた、製薬上許容される賦形剤の定義の中に含まれる。

【0181】

本発明の薬剤組成物は、意図される投与方法に適当な任意の形態で処方することができる。例えば経口用途を意図するときには、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁物、非水性溶液、分散性粉末もしくは顆粒（微粉にした粒子もしくはナノ粒子を含む）、エマルジョン、硬質もしくは軟質カプセル、シロップまたはエリキシルを製造するこ

10

20

30

40

50

とができる。経口用途を意図する組成物は、薬剤組成物の製造のための技術に公知の任意の方法にしたがって製造することができ、そのような組成物は、味のよい調製物を提供するために、甘味剤、風味剤、着色剤および防腐剤を包含する１種以上の剤を含むことができる。

【０１８２】

錠剤と共に使用するのに特に適当な製薬上許容される賦形剤は、例えば不活性希釈剤、例えばセルロース、炭酸カルシウムもしくはナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはナトリウム；崩壊剤、例えばクロスカルメロースナトリウム、架橋したポビドン、トウモロコシデンプンもしくはアルギン酸；結合剤、例えばポビドン、デンプン、ゼラチンもしくはアラビアゴム；および滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸もしくはタルクを包含する。錠剤はコーティングされないことができるか、または、マイクロカプセル封入を含む公知の技術によりコーティングされて、胃腸管中での分解および吸着を遅らせ、それにより長期間にわたって持続する作用を提供することができる。例えば、時間遅延物質、例えばグリセリルモノステアレートまたはグリセリルジステアレートが単独で、または蠟と一緒に使用され得る。

10

【０１８３】

経口用途のための処方物はまた、活性成分が不活性固体希釈剤、例えばセルロース、ラクトース、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合された、硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分が非水性もしくは油性媒体、例えばグリセリン、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油と混合された、軟質ゼラチンカプセルとして提供することができる。

20

【０１８４】

別の実施態様においては、本発明の薬剤組成物は、懸濁物の製造のために適当な少なくとも１種の製薬上許容される賦形剤と混合された本発明の化合物を含む懸濁物として処方することができる。なお別の実施態様においては、本発明の薬剤組成物は、適当な賦形剤の添加により懸濁物を製造するのに適当な、分散性の粉末および顆粒として処方することができる。

【０１８５】

懸濁物と共に使用するのに適当な賦形剤は、懸濁剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム、アラビアゴム、分散剤もしくは湿潤剤、例えば天然に生じるホスファチド（例えばレシチン）、アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物（例えばポリオキシエチレンステアレート）、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物（例えばヘプタデカエチレンオキシセタノール）、エチレンオキシドと脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物（例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレート）；ならびに増粘剤、例えばカルボマー、蜜蝋、硬質パラフィンもしくはセチルアルコールを包含する。懸濁物はまた、１種以上の防腐剤、例えば酢酸、p-ヒドロキシ-安息香酸メチルおよび／またはn-プロピル；１種以上の着色剤；１種以上の風味剤；ならびに１種以上の甘味剤、例えばショ糖またはサッカリンを含むことができる。

30

40

【０１８６】

本発明の薬剤組成物はまた、水中油形エマルジョンの形態であることができる。油相は、植物油、例えばオリーブ油もしくは落花生油、鉱油、例えば液体パラフィン、またはこれらの混合物であることができる。適当な乳化剤は、天然に生じるゴム、例えばアラビアゴムおよびトラガカントゴム；天然に生じるホスファチド、例えば大豆レシチン、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルもしくは部分エステル、例えばソルビタンモノオレート；ならびにこれらの部分エステルとエチレンオキシドとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレートを包含する。エマルジョンはまた、甘味剤および風味剤を含むことができる。シロップおよびエリキシルは、甘味剤、例えばグリセロール、ソルビトールまたはショ糖と共に処方され得る。そのような処方物はまた、

50

保護剤、防腐剤、風味剤または着色剤を含むことができる。

【0187】

さらには、本発明の薬剤組成物は、滅菌注入可能調製物、例えば滅菌注入可能な水性エマルジョンまたは油性懸濁物の形態であることができる。このエマルジョンまたは懸濁物は、上記した適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を用いて公知の技術にしたがって処方することができる。滅菌注入可能調製物はまた、非毒性の非経口的に許容される希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注入可能溶液または懸濁物、例えば1,2-プロパン-ジオール中の溶液であることができる。滅菌注入可能調製物はまた、凍結乾燥粉末として製造することができる。使用することができる許容される賦形剤および溶媒の中には、水、リンゲル溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。その他に、滅菌不揮発性油を、溶媒または懸濁媒体として使用することができる。この目的のために、任意の刺激のない不揮発性油を使用することができ、合成モノ-もしくはジグリセリドを包含する。その他に、脂肪酸、例えばオレイン酸を同様に、注入可能なものの製造に使用することができる。

10

【0188】

一般に、本発明の方法において有用な本発明の化合物は、実質的に水に不溶性であり、ほとんどの製薬上許容されるプロトン性溶媒および植物油に溶解性が乏しい。しかしながら、この化合物は、中鎖脂肪酸（例えばカプリル酸およびカプリン酸）またはトリグリセリドに一般に可溶であり、中鎖脂肪酸のプロピレングリコールエステルに高い溶解性を有する。また本発明において企図されるのは、例えばエステル化、グリコシル化、PEG化等によって投与のためにより適当にする（例えば溶解性、生物活性、嗜好性を増加し、有害反応を減らす等）化学的および生化学的部分の置換または付加により変性された化合物である。

20

【0189】

好ましい実施態様においては、本発明の化合物は、溶解性が低い化合物のために適当な、脂質に基づく処方物で、経口投与のために処方され得る。脂質に基づく処方物は一般に、そのような化合物の経口の生物学的利用能を高めることができる。それ自体、本発明の好ましい薬剤組成物は、治療または予防に有効な量の本発明の化合物を、中鎖脂肪酸もしくはそのプロピレングリコールエステル（例えば可食脂肪酸、例えばカプリルおよびカプリン脂肪酸のプロピレングリコールエステル）からなる群より選択される少なくとも1種の製薬上許容される賦形剤および製薬上許容される界面活性剤、例えばポリオキシシル40水素化ひまし油と一緒に含む。

30

【0190】

代替の好ましい実施態様においては、シクロデキストリンを水性溶解性向上剤として添加することができる。好ましいシクロデキストリンは、 α -、 β -および γ -シクロデキストリンのヒドロキシプロピル、ヒドロキシエチル、グルコシル、マルトシルおよびマルトトリオシル誘導体を包含する。特に好ましいシクロデキストリン溶解性向上剤は、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン(HPBC)であり、これは、任意の上記した組成物に添加されて、本発明の化合物の水性溶解性特性をさらに改善することができる。1つの実施態様においては、組成物は、0.1%~20%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、より好ましくは1%~15%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、なおさらに好ましくは2.5%~10%のヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンを含む。使用される溶解性向上剤の量は、組成物中の本発明の化合物の量に依存する。

40

【0191】

1. 組合せ治療

一元の投与形態または、治療を必要とする患者への同時もしくは逐次投与を意図された別々の投与形態で、任意の本発明の化合物と、癌の治療において有用な1種以上の他の活性成分（化合物を含む）とを組み合わせることがまた可能である。逐次に投与されるときには、組合せは、2回以上の投与で投与され得る。代替の実施態様においては、1種以上の本発明の化合物および1種以上の追加の活性成分を、異なる経路により投与することが可能である。

50

【0192】

当業者は、本発明の化合物のVEG-抑制および/または抗-血管新生活性を増大させるか、または相乗作用的に高めるように作用することができる種々の活性成分を本発明の化合物と組合せて投与することができることを認識するであろう。

【0193】

本発明の方法に従えば、活性成分の組合せは：(1) 組合せ処方物において共に処方され、投与されるか、もしくは同時に投与されるか；(2) 別々の処方物として交互もしくは平行に投与されるか；または(3) 当技術分野で公知の任意の他の組合せ治療レジメンによることができる。交互の治療において投与されるときには、本発明の方法は、例えば別々の溶液、エマルジョン、懸濁物、錠剤、ピルまたはカプセルで、または別々のシリンジで異なる注入によって、活性成分を逐次投与または放出することを含むことができる。一般に、交互の治療中には、各活性成分の有効投与量が逐次、すなわち引き続いて投与され、それに対して、同時治療においては、2種以上の活性成分の有効投与量が、一緒に投与される。種々の順序の断続的組合せ治療をまた使用することができる。

10

【0194】

本発明の理解を助けるために、以下の実施例が含まれる。本発明に関する実験は、もちろん、発明を特に限定するものと解釈すべきではなく、当業者の範囲内にある現在知られているかまたは後に展開されるそのような本発明の変更は、本明細書および特許請求の範囲に記載された本発明の範囲内にあると考えられる。

【実施例】

20

【0195】

本発明は、以下の限定されない実施例によってより詳細に記載され、この実施例は、本発明をより完全に説明するために提供され、その範囲を限定すると解釈されるべきではない。実施例は、本発明のある化合物の製造およびこれらの化合物の*in vitro*および/または*in vivo*での試験について説明する。当業者は、これらの実施例に記載された技術が、発明の実施においてうまく機能するために発明者らによって記載された技術を表し、それ自体がその実施のために好ましい方法を構成することを理解するであろう。しかしながら、当業者が、本発明の開示に照らして、開示される特定の方法において多くの変更をなすことができることを認識し、本発明の意図および範囲から離れることなく類似もしくは同様の結果がなお得られることが認識されるべきである。

30

【0196】

実施例1：本発明の化合物の製造

セクションBにおいて上記したスキームおよび手順を用いて、以下のような本発明のある化合物を製造することができる。本発明の他の好ましい化合物、例えば以下の表5の化合物は、同様に製造することができる。

【0197】

実施例1A-式Iの化合物、スキームI

式Iのある化合物を、手順Iに従って製造される遊離アミン生成物/中間体またはその塩を用いて、スキームIにしたがって製造することができる。例として、ある遊離アミン(II)またはその塩が、手順Iを用いて製造される。表4は、ある遊離アミン(III)またはその塩、中間体1-11を示す。

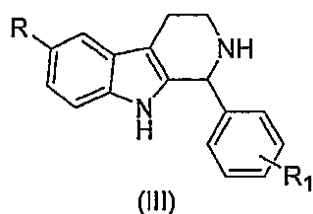
40

【表 7】

表 4

中間体	遊離アミン(III)の R	遊離アミン(III)の R ₁
1	Cl	4-OMe
2	Cl	2,3-ジフルオロ
3	Cl	4-Cl
4	Cl	4-CN
5	Cl	4-F
6	Cl	4-iPr
7	Br	4-Cl
8	Br	4-Me
9	Br	4-iPr
10	Br	3-Cl
11	Br	4-OMe
12	Cl	4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)

【化 2 1】



【0198】

中間体-1:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロロトリプトアミン・HCl (5.8g、25ミリモル)、p-アニスアルデヒド (6.13mL、50ミリモル) および0.1N硫酸 (60mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (6.1g、59%) として与える。ES-MS:313(M+H)⁺。あるいは、この中間体は、手順-IBを使用して、5-クロロトリプトアミン・HCl (20g、86.5ミリモル)、p-アニスアルデヒド (15.9mL、130ミリモル) および酢酸 (250mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (25.8g、79%) として与える。ES-MS:313(M+H)⁺。

【0199】

中間体-2:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロロトリプトアミン・HCl (116mg、0.5ミリモル)、2,3-ジフルオロベンズアルデヒド (109μL、1ミリモル) および0.1N硫酸 (2mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (158mg、75%) として与える。ES-MS:319(M+H)⁺。

【0200】

中間体-3:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロロトリプトアミン・HCl (462mg、2ミリモル)、4-クロロベンズアルデヒド (562mg、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (825mg、99%) として与える。ES-MS:317(M+H)⁺。

【0201】

中間体-4:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロロトリプトアミン・HCl (462mg、2ミリモル)、4-シアノベンズアルデヒド (525mg、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造

されて、標記化合物を酸塩 (810mg、100%) として与える。ES-MS:308(M+H)⁺。

【0202】

中間体-5:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロトリプトアミン・HCl (374mg、1.5ミリモル)、4-フルオロベンズアルデヒド (322 μ L、3ミリモル) および0.1N硫酸 (4mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (250mg、42%) として与える。ES-MS:301(M+H)⁺。

【0203】

中間体-6:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-クロトリプトアミン・HCl (1.15g、5ミリモル)、4-イソプロピルベンズアルデヒド (1.516mL、10ミリモル) および0.1N硫酸 (12mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (628mg、30%) として与える。ES-MS:325(M+H)⁺。

10

【0204】

中間体-7:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (551mg、2ミリモル)、4-クロロベンズアルデヒド (562mg、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (330mg、36%) として与える。ES-MS:363(M+H)⁺。

【0205】

中間体-8:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (551mg、2ミリモル)、p-トルアルデヒド (471 μ L、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を硫酸水素塩 (257mg、29%) として与える。ES-MS:341(M+H)⁺。あるいは、この中間体は、手順-IBを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (10g、36.3ミリモル)、p-トルアルデヒド (6.41mL、54.5ミリモル) および酢酸 (120mL) を用いて製造されて、標記化合物を酢酸塩 (14.5g、100%) として与える。ES-MS:341(M+H)⁺。

20

【0206】

中間体-9 (化合物112):

この生成物 / 中間体は、手順-Iを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (551mg、2ミリモル)、4-イソプロピルベンズアルデヒド (606 μ L、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を硫酸水素塩 (329mg、35%) として与える。ES-MS:369(M+H)⁺。あるいは、この中間体は、手順-IBを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (10g、36.3ミリモル)、4-イソプロピルベンズアルデヒド (8.24mL、54.5ミリモル) および酢酸 (120mL) を用いて製造されて、標記化合物を酢酸塩 (13g、77%) として与える。ES-MS:369(M+H)⁺。

30

【0207】

中間体-10:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (551mg、2ミリモル)、3-クロロベンズアルデヒド (453 μ L、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (662mg、72%) として与える。ES-MS:361(M+H)⁺。

【0208】

中間体-11:

この中間体は、手順-Iを使用して、5-プロトリプトアミン・HCl (551mg、2ミリモル)、p-アニスアルデヒド (491 μ L、4ミリモル) および0.1N硫酸 (8mL) を用いて製造されて、標記化合物を酸塩 (611mg、67%) として与える。ES-MS:357(M+H)⁺。

40

【0209】

中間体-12:

4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド反応中間体は、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.2g、10.0ミリモル)、4-(2-クロロエチル)-モルホリン塩酸塩 (2.0g、11.0ミリモル)、炭酸カリウム (4.1g、30.0ミリモル) およびヨウ化カリウム (170mg、1ミリモル) を100mlのアセトン中で合わせ、撹拌しながら加熱還流することによって製造される。4-ヒドロキシベンズアルデヒドが全て消費された (LC/MSにより48時間) 後、

50

固体がろ過され、溶媒が減圧除去される。収量は4.1g。

【0210】

次に中間体12が、手順-IBにしたがって製造される。かくして、5-クロロトリプトアミン塩酸塩（231mg、1.0ミリモル）は、4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ベンズアルデヒド（565mg、~1.2ミリモル）と3mLの氷酢酸中で合わせられる。懸濁物は、一定に冷却しながら、CEM Explorerマイクロ波系を用いて最大電力300Wにて、約120 に10分間加熱される。アセトニトリル（2mL）が、冷却した反応混合物に加えられ、固体がろ過され、1 mLのアセトニトリルで洗浄されて、中間体12（6-クロロ-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- -カルボリン）の酢酸塩が製造される（179mg、34%）。

10

【0211】

中間体1~12は次に、以下の手順II~VIIに従い本発明の化合物を製造するのに使用することができる。

【0212】

化合物2:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（70mL）中の中間体-1（3g、9.6ミリモル）、クロロ蟻酸エチル（1.37mL、14.4ミリモル）およびDIEA（2.5mL、14.4ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（1.56g、42%）。ES-MS:385(M+H)⁺。

20

【0213】

化合物4:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（2mL）中の中間体-7（72mg、0.2ミリモル）、クロロ蟻酸エチル（29 μL、0.3ミリモル）およびDIEA（52 μL、0.3ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（37mg、43%）。ES-MS:435(M+H)⁺。

【0214】

化合物5:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（2mL）中の中間体-2（50mg、0.16ミリモル）、クロロ蟻酸エチル（23 μL、0.24ミリモル）およびDIEA（42 μL、0.24ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（25mg、41%）。ES-MS:391(M+H)⁺。

30

【0215】

化合物-7:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（2mL）中の中間体-9（74mg、0.2ミリモル）、クロロ蟻酸エチル（29 μL、0.3ミリモル）およびDIEA（52 μL、0.3ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（34mg、38%）。ES-MS:441(M+H)⁺。

【0216】

化合物-8:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（2mL）中の中間体-8（72mg、0.2ミリモル）、クロロ蟻酸エチル（29 μL、0.3ミリモル）およびDIEA（52 μL、0.3ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（39mg、47%）。ES-MS:413(M+H)⁺。

40

【0217】

化合物-10:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン（300mL）中の中間体-1酢酸塩（10.5g、28.2ミリモル）、クロロ蟻酸4-クロロフェニル（4.74mL、33.8ミリモル）およびDIEA（9.8mL、56.4ミリモル）を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える（10.2g、78%）。ES-MS:467(M+H)⁺。

【0218】

50

化合物-11:

この生成物は、手順-11により、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-3 (63mg、0.2ミリモル)、クロロ蟻酸エチル (29 μ L、0.3ミリモル) およびDIEA (52 μ L、0.3ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (31mg、40%)。ES-MS:389(M+H)⁺。

【0219】

化合物-12:

この生成物は、手順-11により、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-4 (31mg、0.1ミリモル)、クロロ蟻酸2-クロロエチル (16 μ L、0.15ミリモル) およびDIEA (26 μ L、0.15ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (22mg、53%)。ES-MS:414(M+H)⁺。

【0220】

化合物-17:

この生成物は、手順-11により、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-1 (47mg、0.15ミリモル)、クロロ蟻酸4-メチルフェニル (33 μ L、0.23ミリモル) およびDIEA (39 μ L、0.23ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (34mg、51%)。ES-MS:447(M+H)⁺。

【0221】

化合物-23:

この生成物は、手順-11により、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-5 (30mg、0.1ミリモル)、クロロ蟻酸エチル (14 μ L、0.15ミリモル) およびDIEA (26 μ L、0.15ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (21mg、56%)。ES-MS:373(M+H)⁺。

【0222】

化合物-25:

この生成物は、手順-VIIにより、DMF (2mL) 中の中間体-9 (74mg、0.2ミリモル)、2-プロモピリミジン (48mg、0.3ミリモル) およびトリエチルアミン (42 μ L、0.3ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を与える (42mg、47%)。ES-MS:447(M+H)⁺。

【0223】

化合物-102:

この生成物は、手順-IIIbにより、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-9 (74mg、0.2ミリモル)、無水酢酸 (47 μ L、0.5ミリモル) およびピリジン (41 μ L、0.5ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (31mg、38%)。ES-MS:411(M+H)⁺。

【0224】

化合物-140:

この生成物は、手順-IVにより、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-10 (72mg、0.2ミリモル)、イソシアン酸シクロヘキシル (26 μ L、0.2ミリモル) およびDIEA (37 μ L、0.21ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (51mg、53%)。ES-MS:486(M+H)⁺。

【0225】

化合物-166:

この生成物は、手順-IIIaにより、その遊離アミン中間体 (141mg、0.5ミリモル)、Boc-L-アラニン (105mg、0.6ミリモル)、DIC (94 μ L、0.6ミリモル)、DIEA (105 μ L、0.6ミリモル) およびジクロロメタン (4mL) を用いて製造されて、標記化合物を与える (105mg、46%)。ES-MS:420(M+H)⁺。

【0226】

化合物-225:

この生成物は、手順-VIにより、その遊離アミン中間体 (78mg、0.2ミリモル)、メチルスルホニルクロリド (16 μ L、0.2ミリモル)、DIEA (37 μ L、0.21ミリモル) およびジク

10

20

30

40

50

ロクロメタン (2mL) を用いて製造されて、標記化合物を与える (32mg、34%)。ES-MS:461 (M+H)⁺。

【0227】

化合物-242:

この生成物は、手順-Vにより、その遊離アミン中間体 (59mg、0.2ミリモル)、イソチオシアン酸シクロヘキシル (29 μ L、0.2ミリモル)、DIEA (35 μ L、0.2ミリモル) およびジクロロメタン (4mL) を用いて製造されて、標記化合物を与える (52mg、60%)。ES-MS:438 (M+H)⁺。

【0228】

化合物-279:

この生成物は、手順-Iを用いて、中間体-12 (6-クロロ-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- -カルボリン) を生じさせることによって製造される。次に中間体-12を使用して、手順IIを用いて、化合物279 (6-クロロ-1-[4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-フェニル]-1,3,4,9-テトラヒドロ- -カルボリン-2-カルボン酸エチルエステル) を生じさせる。

【0229】

手順IIに従えば、中間体-12 (82mg、0.20ミリモル)、クロロ蟻酸エチル (24mg、21 μ L、0.22ミリモル) およびジイソプロピルエチルアミン (175 μ L、1.00ミリモル) が塩化メチレン (2mL) に溶解され、室温で15分間攪拌されて、化合物279を形成する。溶媒は、窒素蒸気下で除去される。粗混合物は、C-18カラムにて、0.2%トリフルオロ酢酸 (TFA) で緩衝された水中アセトニトリルの濃度勾配を用いた、分離用逆相HPLCによって精製される。化合物279のTFA塩 (3.7mg、3%) が黄色固体として分離される。手順IIに従う他のカルバメートの形成反応のために、同様の手順を適用することができる。

【0230】

化合物-320:

この生成物 / 中間体は、手順Iを用いて、5-ベンジルオキシトリプトアミン.HCl (100mg、0.33ミリモル)、ピリジン-3-カルボキシアリデヒド (62 μ L、0.66ミリモル) および0.1N硫酸 (2mL) を使用して製造されて、標記化合物を硫酸2水素塩として与える (64mg、55%)。ES-MS:356 (M+H)⁺。

【0231】

化合物-329:

この生成物は、手順-VIIにより、DMF (2mL) 中の中間体-11 (71mg、0.2ミリモル)、2-プロモピリミジン (48mg、0.3ミリモル) およびトリエチルアミン (42 μ L、0.3ミリモル) を使用して製造されて、標記化合物を与える (41mg、49%)。ES-MS:434 (M+H)⁺。

【0232】

化合物330:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-6 (65mg、0.2ミリモル)、クロロ蟻酸2-フルオロエチル (38 μ L、0.3ミリモル) およびDIEA (70 μ L、0.4ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (34mg、41%)。ES-MS:415 (M+H)⁺。

【0233】

化合物332:

この生成物は、手順-IIにより、ジクロロメタン (2mL) 中の中間体-7 (36mg、0.1ミリモル)、クロロ蟻酸4-メトキシフェニル (22 μ L、0.15ミリモル) およびDIEA (26 μ L、0.15ミリモル) を用いて製造されて、標記化合物を白色粉末として与える (41mg、81%)。ES-MS:511 (M+H)⁺。

【0234】

実施例1B-ある出発物質、スキームIa

スキームI (上記) と関連するときに、スキームIaを使用して、以下のように、R₂が-CH₂-フラニル基である出発物質を製造することができる。

10

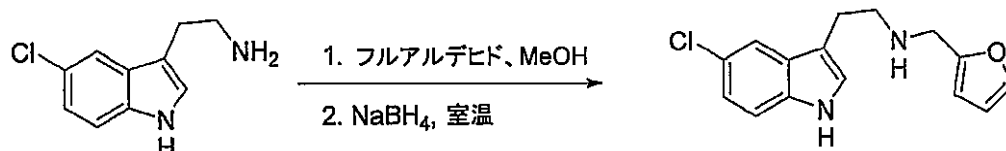
20

30

40

50

【化 2 2】



【 0 2 3 5】

2-フルアルデヒド (0.05mL、1.1当量) が、2mLのMeOH中の5-クロロトリプトアミン (114mg、0.586ミリモル) の溶液に添加される。反応混合物は室温で約1時間撹拌される。NaBH₄ (110mg、5当量) がゆっくりと添加される。反応混合物は室温で約30分間撹拌される。MeOHが蒸発され、残渣が水と塩化メチレンに分配される。有機層が分離され、K₂CO₃で乾燥される。集められた有機層は濃縮されて、134.9mgの粘稠な油を与える (84%)。

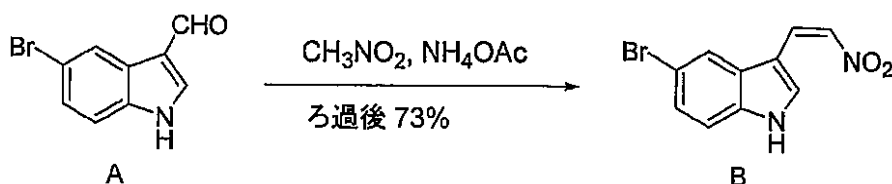
10

【 0 2 3 6】

実施例1C-式Iの化合物、スキームIb

あるいは、式Iのある化合物を、以下のように、スキームIbにしたがって製造することができる。

【化 2 3】

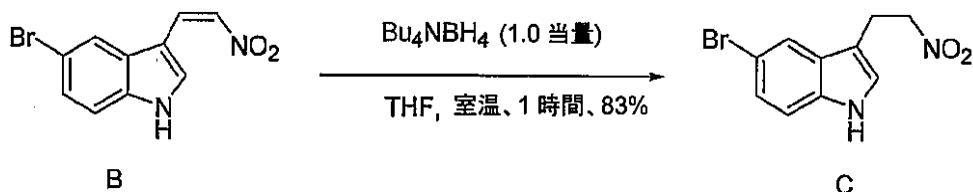


20

【 0 2 3 7】

60mLのCH₃NO₂中の反応物質A (8.05g、35.9ミリモル) およびCH₃COONH₄ (4.15g、1.5ミリモル) の懸濁物が、油浴中で約110℃にて還流される。約30分後、反応混合物は氷浴で冷却される。沈殿した固体はろ過され、水 (3 x 100mL)、次いでヘキサン (2 x 50mL) で洗浄されて、粗インドール生成物Bを与える。集められた固体は約40℃にて約30分間減圧乾燥されて、6.97gの茶色固体を与える (73%)。

【化 2 4】



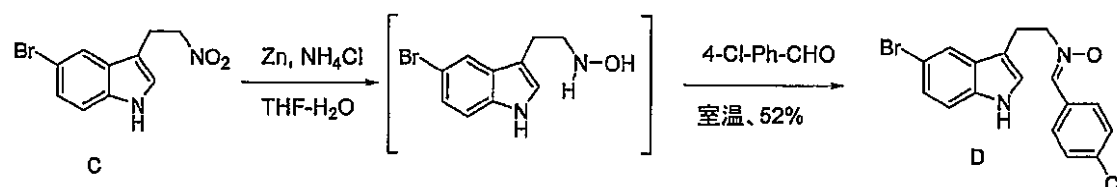
30

【 0 2 3 8】

次に、THF (130mL) 中のインドール生成物B (12.32g、46.1ミリモル) の溶液が、75mLのTHF中の水素化ホウ素テトラブチルアンモニウム (11.9g、1当量) の溶液で、約-5℃にて約60分間ゆっくりと処理される。反応は、室温で約1時間撹拌され、ジクロロメタン (200mL) で希釈される。有機層は水で2回および塩水で洗浄される。合わせた有機層は、乾燥され、減圧下で蒸発される。残渣は、シリカゲルにて精製されて、10.28gの固体Cを与える (83%)。

40

【化 2 5】

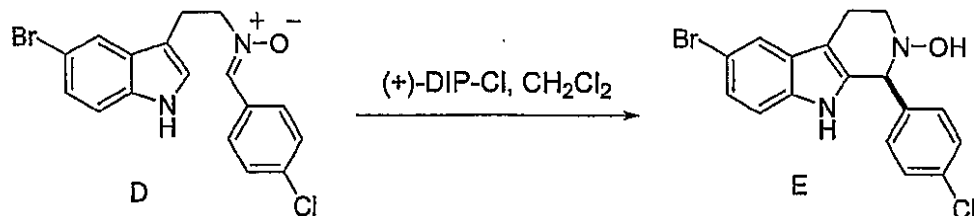


50

【 0 2 3 9 】

次に、塩化アンモニウム（9.9mLの水性溶液（100mg/mL）、2当量）およびZn（725mg、1.2当量）が、161mLのTHF中のインドール生成物C（2.49g、9.24ミリモル）の溶液に添加される。反応混合物は、室温で約10分間攪拌され、その後Zn（725mg、1.2当量）が添加される。約30分後、追加のZn（967mg、1.6当量）が添加され、約2時間攪拌された後、さらにZn（845mg、1.4当量）が添加される。室温で約15分間攪拌した後、Znがろ別され、残渣が濃縮され、THFに溶解される。得られる溶液は次に、p-クロロベンズアルデヒド（0.7当量）で処理され、室温で約15時間攪拌される。反応混合物は減圧下で濃縮され、シリカゲルで精製されて、953.5mgの所望のニトロン生成物Dが与えられる。

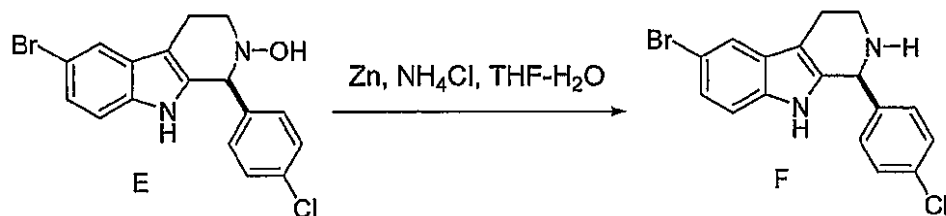
【 化 2 6 】



【 0 2 4 0 】

次に、(+)-DIP-Cl（6.93mL、2当量、CH₂Cl₂中85.8mg/mL）が、60mLのジクロロメタン中のニトロン生成物D（350mg、0.93ミリモル）の溶液に添加される。反応混合物は約-78℃で約10日間攪拌され、10%NaHCO₃（7mL）および10mLの水の混合物で終息される。水性層は、ジクロロメタンで3回抽出される。合わせた有機層は濃縮され、シリカゲルで精製されて、所望のヒドロキシルアミン生成物Eが与えられる（>98% ee）。

【 化 2 7 】



【 0 2 4 1 】

次に、水（11.5mL）、NH₄Cl（2.5mL、5当量）およびZn（908mg、15当量）が、THF（28mL）中のヒドロキシルアミン生成物E（0.927ミリモル）の溶液に添加される。反応混合物は室温にて約1日間攪拌される。その後、追加のTHF（10mL）、NH₄Cl（5mL、10当量）およびZn（1.8g、30当量）が添加され、さらに約21時間攪拌される。再び、THF（10mL）、NH₄Cl（5mL、10当量）およびZn（1.8g、30当量）が添加され、さらに約20時間攪拌される。次に反応混合物は、セライトを通してろ過され、MCで洗浄される。集めたジクロロメタン層は、水および塩水で洗浄される。有機層は乾燥され、濃縮されて、ベータ-カルボリンのホウ素錯体が与えられる。この生成物は、20mLのTHFに溶解される。この溶液は、（MeOHおよびTHFで予め調和された）事前に詰められたカチオン交換樹脂中に装填され、THFで洗浄される。合わせたTHF溶液は濃縮されて、390mgの遊離アミンが与えられる。次にこの固体は、エーテルおよびヘキサンで引き続き洗浄されて、130mgの鏡像体的に純粋な化合物Fを生じる。

【 0 2 4 2 】

実施例1D-式Iの化合物、スキームII

式I-hの化合物は、以下のようにスキームIIにしたがって製造することができる。

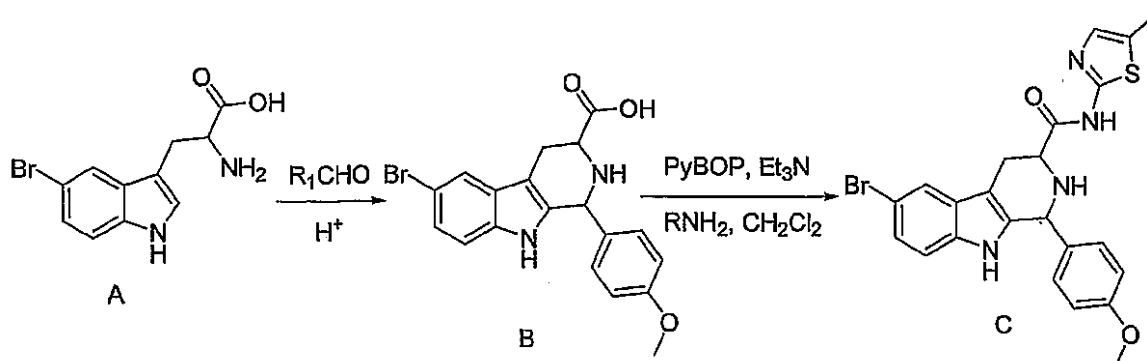
10

20

30

40

【化 2 8】



10

【 0 2 4 3】

p-アニスアルデヒド (2.16g、15.9ミリモル、1.93mL) が、100mLの酢酸中の5-ブロモトリプトファンA (3g、10.6ミリモル) の懸濁物に室温で添加される。次に反応混合物は、シリコンオイルバス中で約125℃にて加熱還流され、その温度に約3時間20分維持される。得られた溶液は減圧下で濃縮される。残渣は、ジクロロメタン、ジエチルエーテルおよびヘキサンと共に粉碎されて、粉末状茶色固体を生じる。中間体生成物Bの酢酸塩が集められ、ヘキサンで3回洗浄される。

【 0 2 4 4】

中間体生成物Bは、2mLのジクロロメタンに懸濁され (70mg、0.174ミリモル)、トリエチルアミン (52.8mg、0.522ミリモル)、5-メチル-2-アミノチアゾール (37.6mg、0.26ミリモル) およびPyBOP (135.8mg、0.26ミリモル) がその懸濁物に添加される。反応混合物は室温にて約6時間攪拌され、飽和NaHCO₃溶液で終息される。水性層は、ジクロロメタンで抽出される。合わせた有機層は、K₂CO₃で乾燥され、濃縮される。ヘキサン中40%酢酸エチルを用いたシリカゲルでの精製により、8.1mgの所望のアミドCが生じる。LCMS[MH⁺] 498、Rt=2.54。

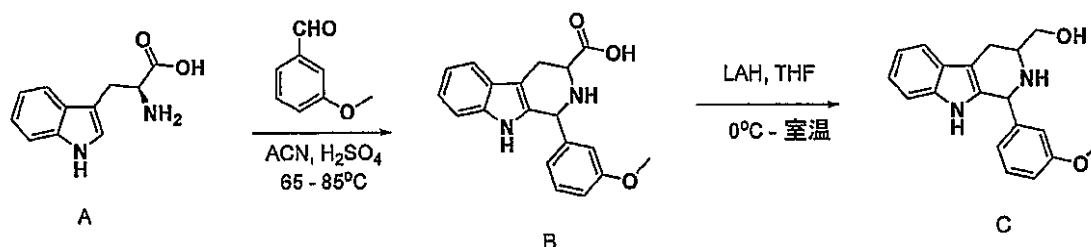
20

【 0 2 4 5】

実施例1E-式Iの化合物、スキームIII

式I-iの化合物は、以下のようにスキームIIIにしたがって製造することができる。

【化 2 9】



30

【 0 2 4 6】

トリプトファンA (1.0g、5.0ミリモル) および3-メトキシベンズアルデヒド (670 μL、5.5ミリモル) が、アセトニトリル (100mL) 中に懸濁 / 溶解され、濃硫酸 (100 μL) が添加される。アルデヒドが全て消費されるまで (1晩)、反応は加熱還流される。溶媒が減圧除去され、残渣は、5mLのエタノールに溶解された。生成物はエーテルで珍談さえ、ろ過され、10mLのエーテルで洗浄された。所望のβ-カルボリン生成物 / 中間体B (1-(3-メトキシ-フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-3-カルボン酸) が、ベージュ色の固体として分離される (1.2g、76%)。LC/MS RT=2.33分。M/Z⁺323、100%。

40

【 0 2 4 7】

次にβ-カルボリン生成物 / 中間体B (200mg、0.62ミリモル) は、5mLの乾燥THFに溶解され、約0℃に冷却される。水素化アルミニウムリチウム(LAH)溶液 (1.2mL、エーテル中1.0M、1.2ミリモル) が、冷却した反応混合物に窒素下で添加される。添加終了後 (約10分)、反応を約4時間室温に暖める。次に反応混合物は、0℃にまた冷却され、飽和硫酸ナト

50

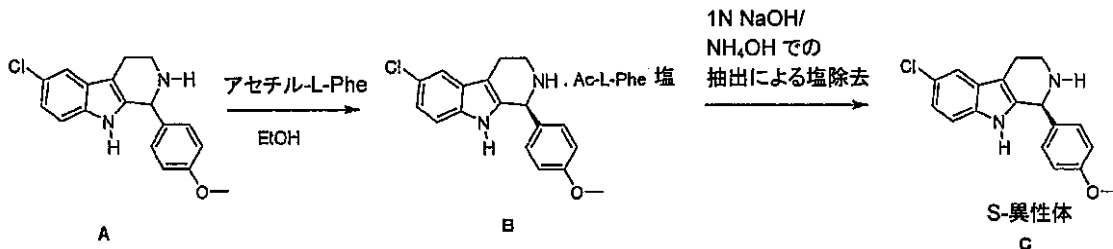
リウム溶液 (750 μ L) が添加され、混合物は0 で約5分間攪拌される。反応混合物は次に、ろ過され、THF (100mL) で洗浄される。溶媒が減圧除去され、粗生成物は、分離用HPLCで精製される。生成物C ([1-(3-メトキシ-フェニル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- -カルボリン-3-イル]-メタノール) が白色固体として分離される (106mg、55%)。LC/MS RT=2.25分。M/Z⁺309、100%。

【0248】

実施例1F-本発明の化合物の化学分割

本発明の化合物は場合により、以下のように、鏡像体的に純粋な組成物、好ましくは鏡像体的に純粋な(S)異性体組成物へと化学分割されることができ。

【化30】



【0249】

ラセミのアミンA (18.21g、58.2ミリモル) が、EtOH (1.28L) 中でN-アセチル-L-フェニルアラニン (12.05g、58.2ミリモル) と混合され、還流されて、透明な溶液が得られる。次にこの溶液は、室温に冷却される。1晩放置した後、沈殿した固体がろ過され、EtOH (200mL) で洗浄されて、塩Bが与えられる (16.4g)。塩Bは、EtOAc (500mL) 中に取りられ、水性1N NaOH (300mL x 2) またはNH₄OH (200mL x 2) で洗浄され、乾燥され、蒸発されて、遊離アミンCのS-異性体を得られる (7.4g)。R-異性体は、N-アセチル-D-フェニルアラニンを用いて同様の手順により製造される。

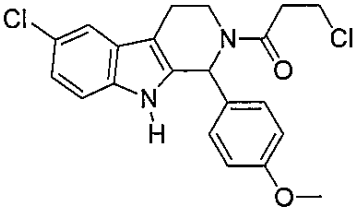
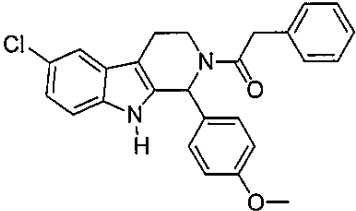
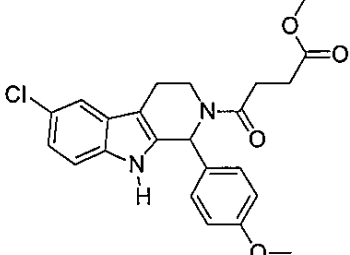
【0250】

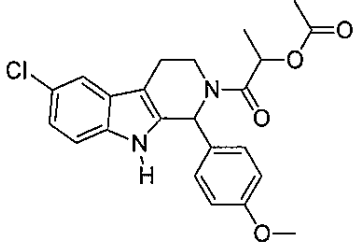
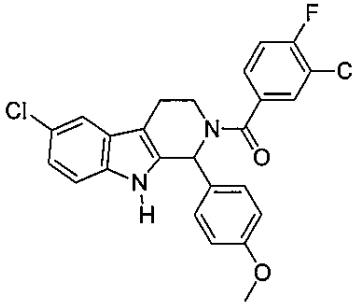
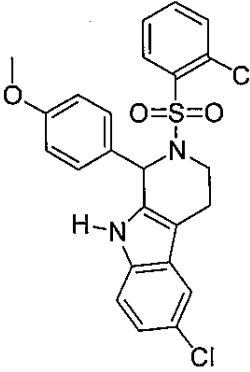
実施例1G-本発明のさらなる典型的化合物

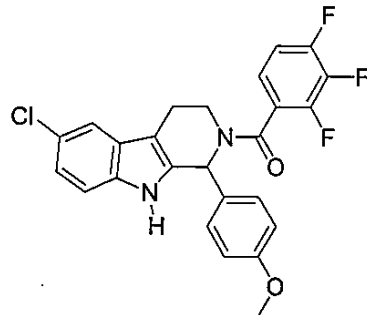
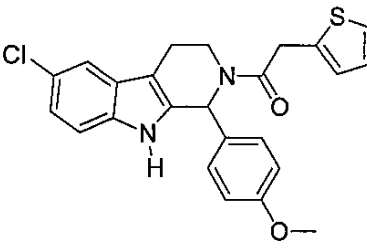
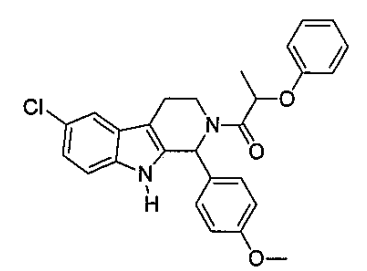
さらなる限定されない例として、当業者に認められるように、以下の化合物 (表5) を、上記したのと同様の方法によって製造することができる。

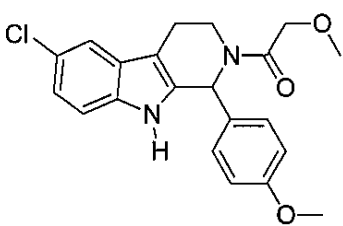
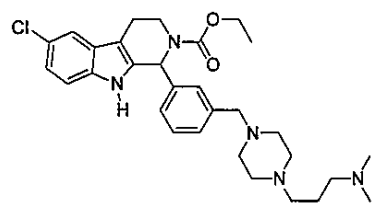
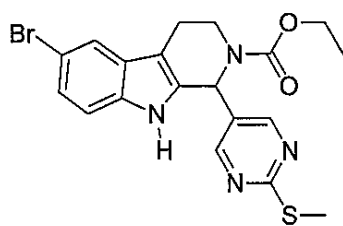
【表 8】

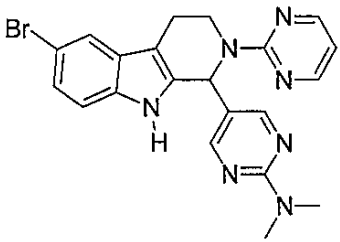
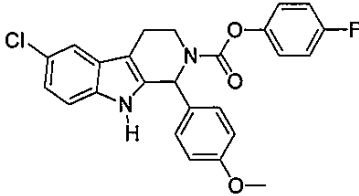
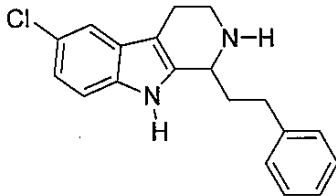
表 5

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>367</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.16 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.92-3.91 (m, 1H), 3.86 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46-3.39 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 3H)	402.8	4.37
 <p>368</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.29 (s, 1H), 7.47-7.09 (m, 10H), 6.98 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.93 (dd, J=13.6Hz および 4.8Hz, 1H), 3.82-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.38-3.30 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 1H), 2.53-2.45 (m, 1H)	430.9	4.79
 <p>369</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.21 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.12 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.94 (dd, J=13.2Hz および 4.4Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.43-3.35 (m, 1H), 2.87-2.62 (m, 6H)	427.0	4.06

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>370</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.23, 8.12 (s, 1H), 7.48, 7.42 (d, J= 1.6Hz, 1.2Hz, 1H), 7.22-7.10 (m, 4H), 6.94, 6.88 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.48-5.45 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.36 (m, 1H), 3.08-2.77 (m, 2H), 2.14, 2.09 (s, 3H), 1.48, 1.41 (d, J=6.8Hz, 6.4Hz, 3H)	427.0	3.99
 <p>371</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.87 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dd, J=6.8Hz および 1.6Hz, 1H), 7.30-7.15 (m, 6H), 6.98 (b, 1H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.77-3.74 (m, 1H), 3.49-3.39 (m, 1H), 2.93-2.82 (m, 2H)	469.0	5.27
 <p>372</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.07 (dd, J=7.6Hz および 1.2Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.76 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.35 (s, 1H), 3.97 (dd, J=14.8Hz および 5.2Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.49-3.41 (m, 1H), 2.67 (dd, J=15.6Hz および 3.2Hz, 1H), 2.57-2.53 (m, 1H)	486.9	4.96

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>373</p>	<p>(CDCl₃, 400MHz), δ 7.95 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.8Hz および 1.6Hz, 1H), 7.05 (b, 3H), 6.86 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (dd, J=13.6Hz および 5.2Hz, 1H), 3.52-3.44 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.78 (dd, J=15.2Hz および 3.2Hz, 1H)</p>	470.8	5.01
 <p>374</p>	<p>(CDCl₃, 400MHz), δ 8.09 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.21-7.17 (m, 4H), 7.12 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.91 (d, J=4Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.96 (d, J=4.4Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.43-3.38 (m, 1H), 2.77-2.63 (m, 2H)</p>	436.9	4.66
 <p>375</p>	<p>(CDCl₃, 400MHz), δ 8.19, 8.16 (s, 1H), 7.48, 8.42 (s, 1H), 7.24-7.09 (m, 6H), 6.94 (t, J=7.8Hz, 2H), 6.85 (t, J=8.2Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.72 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.09-4.98 (m, 1H), 4.39-4.17 (m, 1H), 3.77, 3.75 (s, 3H), 3.41-3.28 (m, 1H), 3.02-2.65 (m, 2H), 1.61-1.59 (m, 3H)</p>	461	4.92

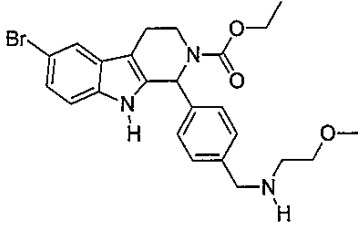
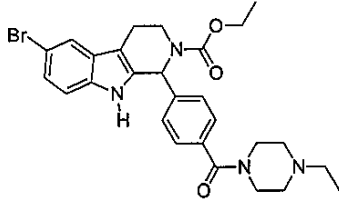
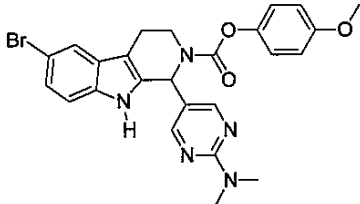
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>376</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.39 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.13 (dd, J=8.8Hz および 1.6Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.77 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.17 (q, J=12.8Hz, 2H), 3.88 (d, J=10Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 3.38-3.34 (m, 1H), 2.95-2.81 (m, 2H)	385	3.79
 <p>389</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48-7.46 (m, 4H), 7.35 (b, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.46 (b, 1H), 4.35-4.14 (m, 5H), 3.52-3.47 (m, 2H), 3.22-3.19 (m, 7H), 2.98-2.93 (m, 3H), 2.89 (s, 6H), 2.67-2.63 (m, 5H), 2.06-1.96 (m, 2H), 1.31 (t, J=7.2Hz, 3H)	538.3	4.29
 <p>393</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.00 (s, 1H), 8.47 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.19 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.26 (b, 1H), 4.25 (b, 1H), 4.11 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.50 (b, 3H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	447.1	6.55

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>394</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 8.43-8.41 (m, 4H), 7.63 (d, $J=1.2\text{Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=8.4\text{Hz}$ および 1.6Hz , 1H), 7.04 (s, 1H), 6.67 (t, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 5.01 (dd, $J=14.0\text{Hz}$ および 3.6Hz , 1H), 3.29-3.26 (m, 1H), 3.21 (s, 6H), 2.91-2.86 (m, 2H)	450.1	5.48
 <p>410</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.15, 11.05 (b, 1H), 7.53 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.29 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.18 (m, 6H), 7.06 (dd, $J=8.8\text{Hz}$ および 2Hz , 1H), 6.93 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 6.45-6.37 (m, 1H), 4.30 (b, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (b, 1H), 2.82 (b, 2H)	451.3	3.99
 <p>HCl 塩</p> <p>416</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 10.98 (b, 1H), 7.49 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.30 (m, 5H), 7.25-7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, $J=8.8\text{Hz}$ および 2.0Hz , 1H), 4.81-4.79 (m, 1H), 3.82-3.76 (m, 1H), 3.54-3.49 (m, 1H), 3.11-3.07 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.59-2.55 (m, 1H), 2.24-2.20 (m, 1H)	311.1	4.39

10

20

30

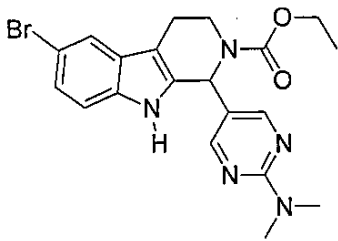
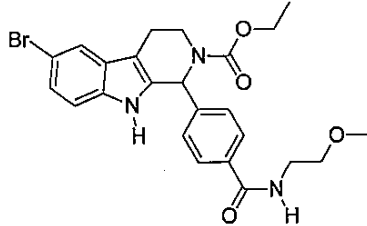
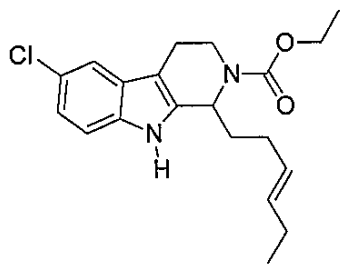
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>420</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 4.32-4.19 (m, 5H), 3.62 (t, J=3.9Hz, 2H), 3.42 (s, 1H), 3.19-3.10 (m, 3H), 2.29-2.76 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	486.6	3.45
 <p>425</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.19 (m, 4H), 3.60 (b, 4H), 3.29-3.17 (m, 6H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.36 (t, J=7.2Hz, 3H), 1.30 (b, 3H)	539.2	3.11
 <p>431</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.56 (b, 1H), 8.40 (b, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.28 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.14 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.48-6.38 (m, 1H), 4.55-4.52 (m, 1H), 3.81-3.74 (m, 4H), 3.24 (s, 6H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.88-2.84 (m, 1H)	522.2	5.05

10

20

30

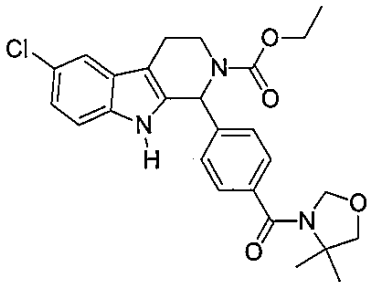
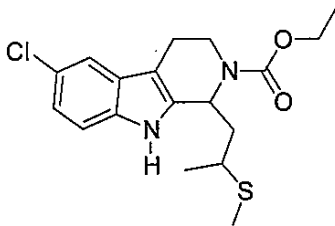
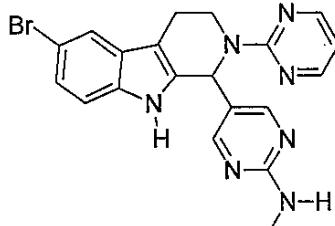
【 0 2 5 6 】

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>435</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.00 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.23 (b, 1H), 4.11-4.08 (m, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 3.08 (s, 6H), 2.81-2.77 (m, 1H), 2.70-2.66 (m, 1H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	444.3	3.95
 <p>438</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.51 (b, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	500.1	4.35
 <p>439</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 7.98, 7.81 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.40-5.23 (m, 3H), 4.55-4.35 (m, 1H), 4.20-4.11 (m, 2H), 3.24-3.13 (m, 1H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.22 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.08 (b, 2H), 1.89-1.81 (m, 2H), 1.30 (b, 3H), 0.97 (b, 3H)	361.2	5.95

10

20

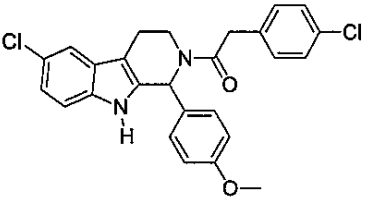
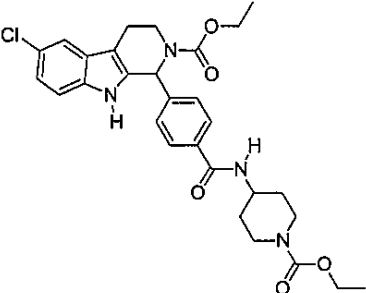
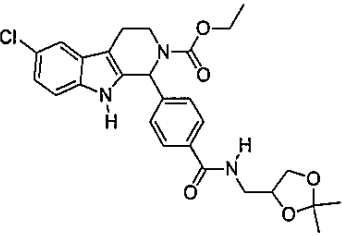
30

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>441</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.83 (s, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 1.57 (b, 6H), 1.32 (s, 3H)	482.1	5.11
 <p>442</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.48-8.09 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.24 (t, J=9Hz, 1H), 7.11-7.09 (m, 1H), 5.59-5.40 (m, 1H), 4.54-4.34 (m, 1H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.23-3.13 (m, 1H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.12-1.90 (m, 2H), 1.42-1.24 (m, 6H)	367.1	2.92
 <p>443</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.62 (d, J=4.4Hz, 2H), 8.59 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.43-7.39 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.88 (t, J=8.0Hz, 1H), 5.24-5.20 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.11-3.05 (m, 2H)	436.2	5.25

10

20

30

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>447</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.12 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.26 (d, J=8Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.14-7.12 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.78 (d, J=8.8Hz, 2H), 3.89 (dd, J=14Hz および 1.2Hz, 1H), 3.80-3.78 (m, 5H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.73 (dd, J=15.2Hz および 3.2Hz, 1H), 2.64-2.60 (m, 1H)	464.9	5.11
 <p>453</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.05 (m, 8H), 3.20-3.11 (m, 1H), 3.00-2.77 (m, 4H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.31 (b, 3H), 1.25 (t, J=7.2Hz, 3H)	553.1	6.13
 <p>461</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.21 (m, 4H), 4.06 (t, J=8.4Hz, 1H), 3.74 (t, J=8.0Hz, 1H), 3.51 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 2H), 2.26 (s, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.32 (s, 6H)	454.3	5.98

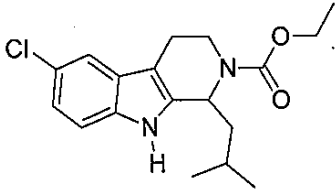
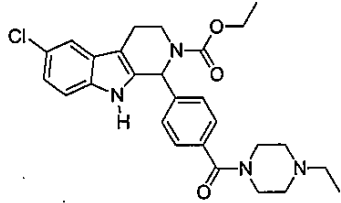
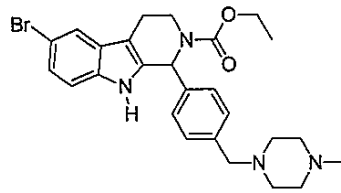
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 464	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.29 (b, 1H), 7.64 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.61 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 5H), 7.39 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.14 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.84 (d, J=8Hz, 2H), 3.87 (d, J=9.2Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.45-3.40 (m, 1H), 2.96-2.94 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H)	493.0	5.71
 466	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.33-4.22 (b, 3H), 3.89 (t, J=5.2Hz, 2H), 3.50 (b, 4H), 3.21-3.11 (m, 2H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	555.2	3.14
 469	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.75 (b, 2H), 3.53 (t, J=5.4Hz, 2H), 3.44 (b, 2H), 3.26-3.30 (m, 4H), 3.22-3.13 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.60 (t, J=5.4Hz, 4H), 2.46 (b, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.2	5.07

10

20

30

40

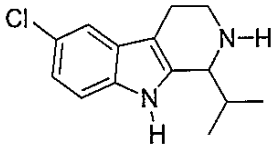
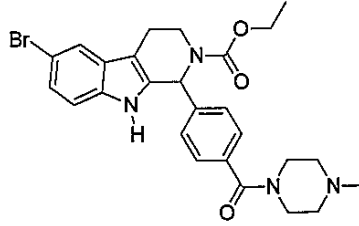
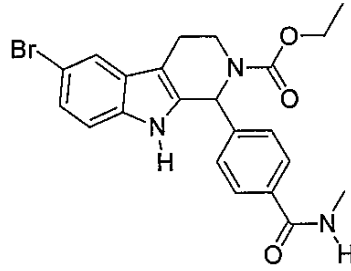
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>472</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.80, 7.75 (s, 1H), 7.43, 7.41 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.43, 5.27 (d, J=7.2Hz, 1H), 4.51-4.30 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.18 (q, J=12.8Hz, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.64-2.61 (m, 1H), 1.82-1.76 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 3H), 1.08 (b, 3H), 0.98 (d, J=6.8Hz, 3H)	335.3	5.52
 <p>473</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.39 (s, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.05 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.32-4.20 (m, 3H), 3.76 (b, 2H), 3.46 (b, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.54 (b, 2H), 2.49-2.43 (m, 4H), 1.32 (b, 3H), 1.10 (t, J=7.2Hz, 3H)	495.3	4.68
 <p>474</p>	((CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.61 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20-7.16 (m, 2H), 6.45 (b, 1H), 4.28-4.14 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.88-2.79 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	511.2	4.99

10

20

30

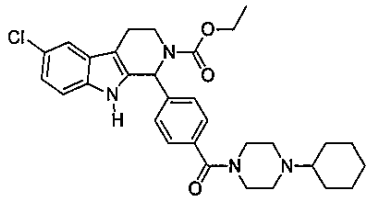
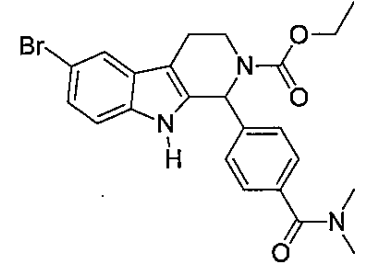
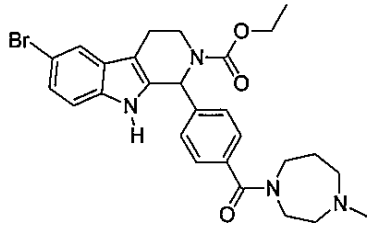
40

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>HCl 塩</p> <p>477</p>	(CD ₃ OD, 400MHz) δ 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.47-3.44 (m, 1H), 3.10-3.03 (m, 2H), 2.65-2.61 (m, 1H), 1.25 (d, J=7.2Hz, 3H), 0.96 (d, J=7.2Hz, 3H)	249.1	3.67
 <p>478</p>	CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.42 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.50 (b, 4H), 3.21-3.15 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.90-2.73 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.1	3.25
 <p>480</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.78 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.86-2.77 (m, 2H), 1.32(s, 3H)	456.1	4.26

10

20

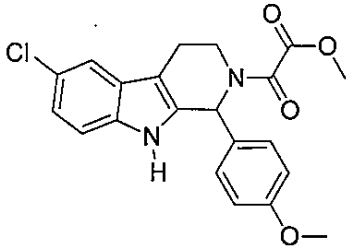
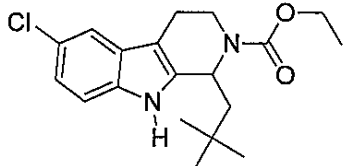
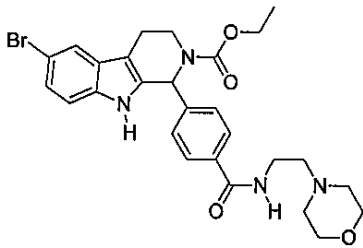
30

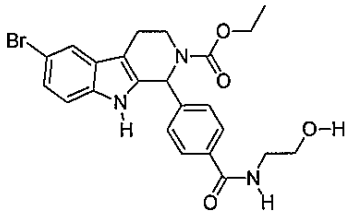
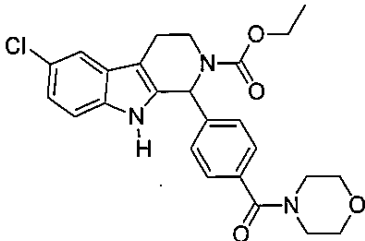
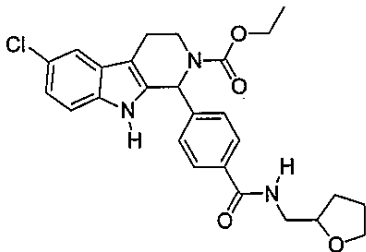
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>481</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.48 (d, J=2Hz, 1H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.64 (b, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.92-2.78 (m, 2H), 2.68 (b, 2H), 2.55 (b, 2H), 1.92-1.80 (m, 4H), 1.66-1.62 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 8H)	549.3	5.29
 <p>483</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.22 (m, 3H), 3.22-3.13 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.32(s, 3H)	470.1	4.46
 <p>484</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.2Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.22 (m, 4H), 3.82-3.50 (m, 6H), 3.45 (b, 1H), 3.21-3.11 (m, 1H), 3.00-2.78 (m, 5H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	539.2	3.02

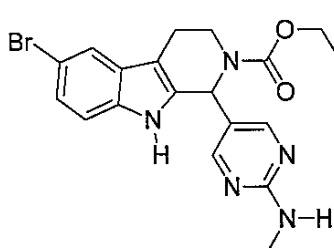
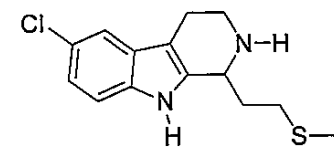
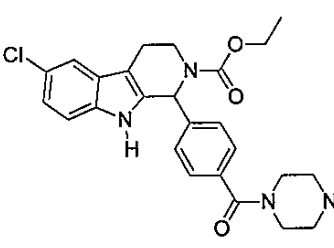
10

20

30

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>485</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.06 7.98 (s, 1H), 7.50, 7.49 (s, 1H), 7.22 (d, J=6.0Hz, 1H), 7.21 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.15 (dd, J=8.8Hz および 1.6Hz, 1H), 6.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.72 (d, J=5.2Hz, 1H), 3.51-3.43 (m, 1H), 3.02-2.96 (m, 1H), 2.86-2.81 (m, 1H)	398.9	4.18
 <p>486</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.77, 7.70 (s, 1H), 7.42, 7.39 (s, 1H), 7.20 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 7.09 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.52-5.36 (m, 1H), 4.44-4.17 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 1H), 2.60 (d, J=15.2Hz, 1H), 2.05-1.88 (m, 1H), 1.58-1.54 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 3H), 1.04 (d, J=2Hz, 9H)	349.1	6.03
 <p>488</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.85 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.52 (b, 1H), 4.33-4.22 (b, 3H), 4.07 (b, 2H), 3.77 (t, J=5.6Hz, 4H), 3.65 (b, 2H), 3.39 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 3H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	555.2	3.34

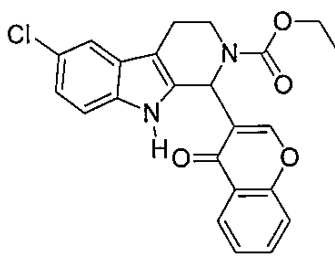
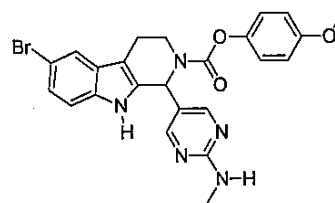
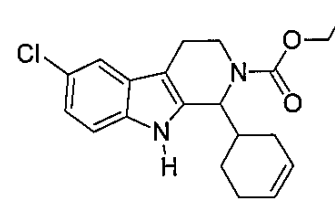
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>490</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.51 (b, 1H), 4.32-4.22 (m, 3H), 3.69 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.48 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.21-3.11 (m, 1H), 2.90-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	486.1	3.80
 <p>492</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.47 (s, 1H), 7.41-7.38 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.73-3.62 (m, 6H), 3.44 (b, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	468	5.52
 <p>494</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.19 (b, 1H), 8.49 (b, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.29 (d, J=14.0Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.21-4.16 (m, 3H), 3.93 (t, J=6.4Hz, 1H), 3.74 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.59 (q, J=6.8Hz, 1H), 3.28 (s, 2H), 3.08-3.01 (m, 1H), 2.81-2.70 (m, 2H), 1.91-1.79 (m, 3H), 1.59-1.52 (m, 1H), 1.21 (s, 3H)	482.2	5.74

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>496</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 11.05 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.32 (b, 1H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.17 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.22 (b, 1H), 4.12-4.09 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 2.83-2.65 (m, 5H), 1.21 (t, J=6.8Hz, 3H)	430.2	3.65
 <p>HCl 塩 497</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.49 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 3.77-3.72 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 1H), 3.15-3.01 (m, 2H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.60-2.52 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 4H)	281.0	3.84
 <p>498</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 8.35 (b, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32-7.26 (m, 4H), 7.20 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.8Hz および 2.4Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.25-4.21 (m, 2H), 3.80 (b, 2H), 3.47 (b, 2H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.96-2.88 (m, 3H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.54-2.36 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	481.4	4.81

10

20

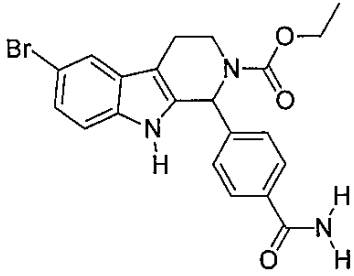
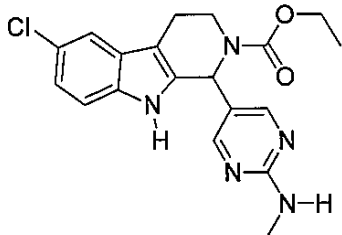
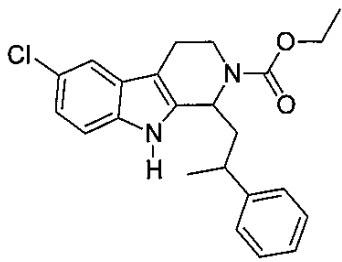
30

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>499</p>	(DMSO, 400MHz), δ 10.86 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.81 (t, J=8.0Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.50 (b, 2H), 7.26 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.02 (d, J=8.8Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.35 (b, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.61-3.49 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 1.45(t, J=6.8Hz, 3H)	423.3	5.15
 <p>503</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 8.33 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.23 (s, 2H), 7.05 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.54-6.38 (m, 1H), 4.52 (b, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.36-3.34 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 2H)	508.2	5.72
 <p>504</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 7.88-7.77 (m, 1H), 7.43 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.23 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.70-7.68 (m, 2H), 5.19-4.97 (m, 1H), 4.60-4.38 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 2H), 2.82-2.80 (m, 1H), 2.68-2.64 (m, 1H), 2.29-1.84 (m, 6H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.36-1.24 (m, 3H)	359.1	5.65

10

20

30

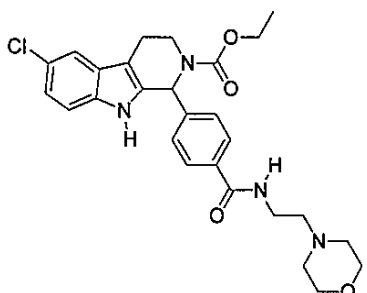
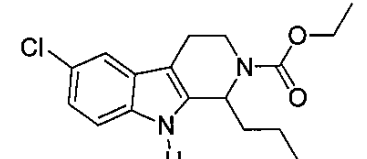
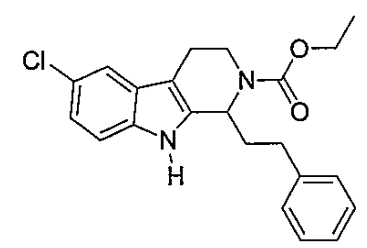
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>505</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.31-4.22 (m, 3H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.89-2.77 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	442.0	4.06
 <p>506</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 8.44 (s, 2H), 7.67 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.28 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.58-4.55 (m, 1H), 4.43-4.40 (m, 2H), 3.41-3.31 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 3.03-3.01 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	386.3	5.32
 <p>508</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.66 (d, J=24.8Hz, 1H), 7.39-6.89 (m, 8H), 5.44-5.02 (m, 1H), 4.49-4.10 (m, 3H), 3.23-2.94 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.26-1.98 (m, 2H), 1.47-1.26 (m, 6H)	397.1	5.97

10

20

30

【 0 2 6 8 】

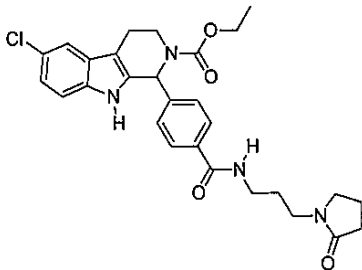
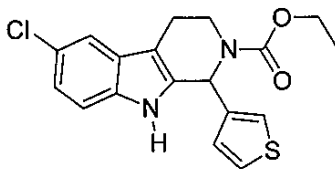
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>509</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.0Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.69 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.53 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 2H), 2.59 (t, J=6.6Hz, 4H), 2.53 (s, 2H), 1.32 (s, 3H)	511.4	5.05
 <p>510</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.09, 7.83 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.4Hz および 1.2Hz, 1H), 5.33-5.21 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 1H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.67-2.61 (m, 1H), 1.81 (s, 2H), 1.52 (s, 2H), 1.29-1.23 (m, 3H), 0.96 (s, 3H)	321.4	5.19
 <p>511</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.73-7.52 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42-7.18 (m, 6H), 7.09 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 5.41-5.26 (m, 1H), 4.56-4.32 (m, 1H), 4.23-4.10 (m, 2H), 3.21 (b, 1H), 2.85-2.72 (m, 3H), 2.65 (d, J=14.2Hz, 1H), 2.23-2.10 (m, 2H), 1.38 (b, 3H)	383.1	5.75

10

20

30

40

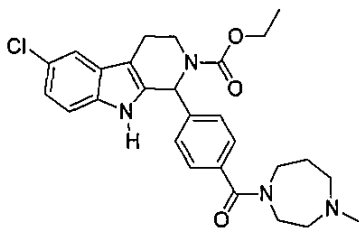
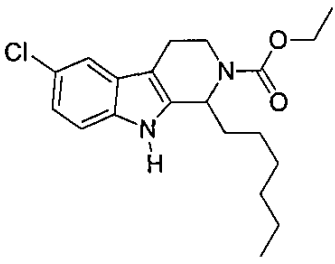
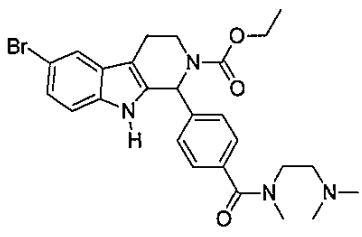
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>512</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.47 (t, J=7.2Hz, 2H), 3.38-3.34 (m, 4H), 3.19-3.10 (m, 1H), 2.89-2.78 (m, 2H), 2.39 (t, J=8.4Hz, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.86-1.80 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	523.1	5.69
 <p>513</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 7.81 (s, 1H), 7.51 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.29 (dd, J=12.0Hz および 2.8Hz, 1H), 7.21 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.49-4.21 (m, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.77-2.73 (m, 1H), 1.39 (s, 3H)	361.1	5.12

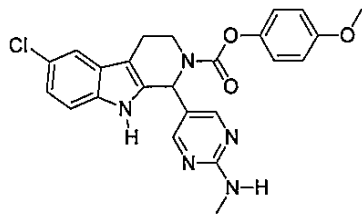
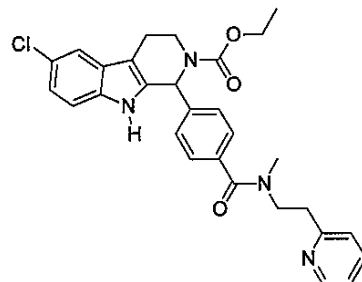
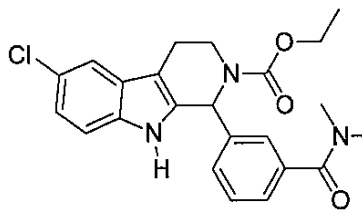
10

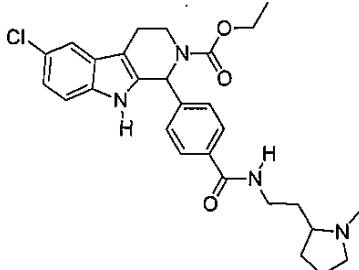
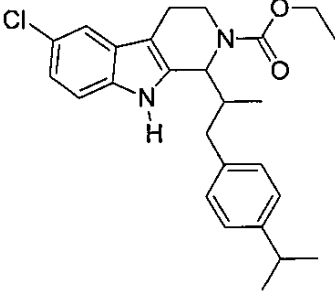
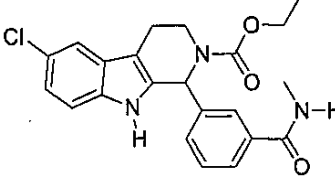
20

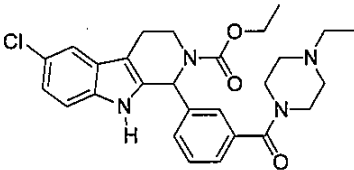
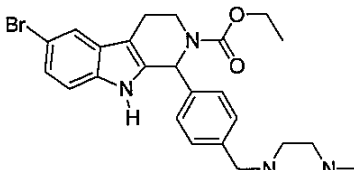
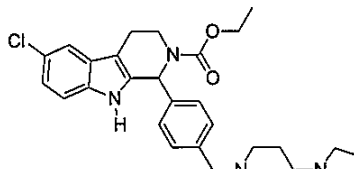
30

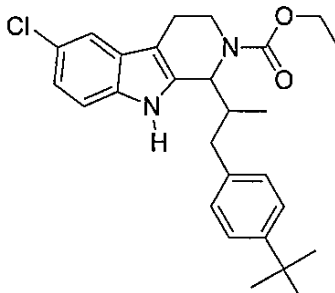
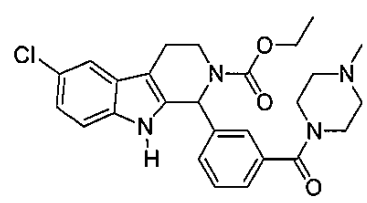
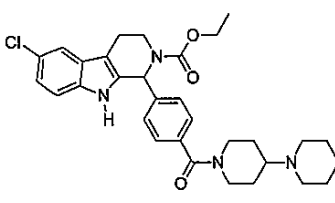
【 0 2 7 0 】

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>514</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.77-3.69 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.90-2.78 (m, 3H), 2.67-2.55 (m, 3H), 2.39-2.31 (m, 3H), 2.01-1.95 (m, 1H), 1.82-1.79 (m, 1H), 1.32 (s, 3H)	495.3	4.67
 <p>515</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 7.92, 7.82 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.22 (dd, J=8.4Hz および 1.2Hz, 1H), 7.10 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.31, 5.19 (s, 1H), 4.52, 4.32 (d, J=10.8Hz, 1H), 4.20-4.12 (m, 2H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.81-2.62 (m, 2H), 1.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 1.48-22 (m, 12H), 0.88 (s, 3H)	363.5	6.34
 <p>516</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (b, 1H), 4.30-4.20 (m, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 3.03-3.01 (m, 9H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	527.1	3.16

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>517</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 8.27 (s, 2H), 7.52 (d, J=2Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8Hz および 2.4Hz, 1H), 7.05 (d, J=8.8Hz, 2H), 6.95 (d, J=9.2Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.58-6.38 (m, 1H), 4.52 (b, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.92-2.88 (m, 1H)	464.2	5.86
 <p>518</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 8.49, 8.29 (d, J=4.4Hz, 2.8Hz, 1H), 7.82, 7.70 (t, J=2.0Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 5H), 7.15 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.98 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.46 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.88 (t, J=7.0Hz, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.01-2.80 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)	517.6	5.03
 <p>520</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.15 (s, 1H), 7.51 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=7.6Hz, 1H), 7.35 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.36 (b, 1H), 4.18-4.10 (m, 3H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.91-2.64 (m, 8H), 1.21 (t, J=6.6Hz, 3H)	426.2	4.29

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>521</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.81 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.35-4.29 (m, 3H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.37-3.29 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.29-2.20 (m, 1H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.89-1.78 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	509.4	4.99
 <p>523</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.91, 7.72 (s, 1H), 7.50-7.43 (s, 1H), 7.22-7.06 (m, 6H), 5.28-5.19 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 1H), 4.20 (b, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.49-2.28 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 9H), 1.01, 0.96 (d, J=6.8Hz, 3H)	439.0	6.11
 <p>524</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.10 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (t, J=7.2Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.8Hz および 2.4Hz, 1H), 6.39 (b, 1H), 4.13-4.09 (m, 3H), 3.10-3.04 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 5H), 1.21 (s, 3H)	412.1	4.13

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>525</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.53-7.46 (m, 4H), 7.29 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.18-3.12 (m, 5H), 2.91-2.74 (m, 3H), 1.32 (t, J=7.2Hz, 6H)	4.95.3	3.46
 <p>526</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.41 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.46 (b, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.23-4.20 (m, 3H), 3.62-3.50 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.87-2.81 (m, 2H), 2.76 (s, 3H), 1.31 (s, 3H)	513.2	4.43
 <p>527</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=2Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 4H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.75 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.85 (b, 1H), 3.64 (b, 2H), 3.45-3.37 (m, 1H), 3.19-3.12 (m, 4H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.28-2.00 (m, 6H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.61 (b, 2H), 1.32 (s, 3H)	535.3	4.94

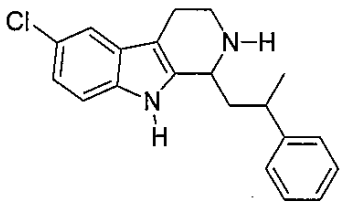
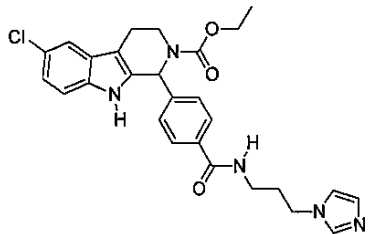
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>528</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 7.89-7.69 (m, 1H), 7.43 (b, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.20-7.06 (m, 4H), 5.29-5.19 (m, 1H), 4.64-4.45 (m, 1H), 4.20 (b, 2H), 3.27-3.10 (m, 2H), 2.91-2.72 (m, 2H), 2.70-2.66 (m, 1H), 2.50 (b, 2H), 2.29 (b, 1H), 1.32-1.31 (m, 12H), 1.02, 0.90 (d, J=6.8Hz, 3H)	453.0	6.30
 <p>529</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.52-7.45 (m, 4H), 7.31 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.48 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 3H), 3.45 (b, 3H), 3.23-3.13 (m, 4H), 2.92-2.80 (m, 5H), 1.32 (s, 3H)	481.3	3.43
 <p>531</p>	(CD ₃ OD, 400MHz) δ 7.48 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.50 (b, 1H), 4.35-4.29 (m, 3H), 3.90 (b, 1H), 3.52-3.47 (m, 3H), 3.20-3.16 (m, 2H), 3.01 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.91-2.79 (m, 3H), 2.20 (b, 1H), 2.00-1.97 (m, 3H), 1.82-1.71 (m, 6H), 1.56-1.48 (m, 1H), 1.32 (b, 3H)	549.6	5.21

10

20

30

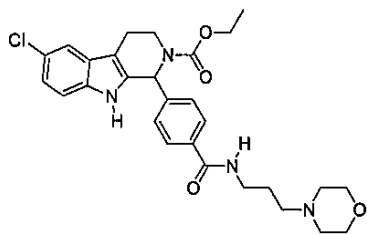
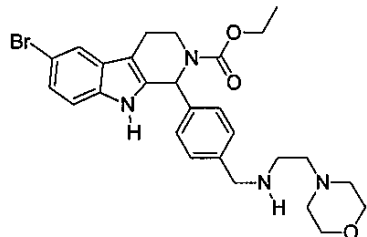
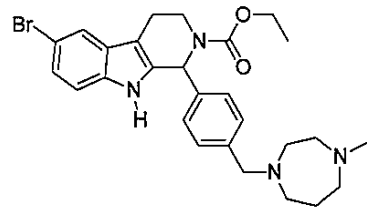
40

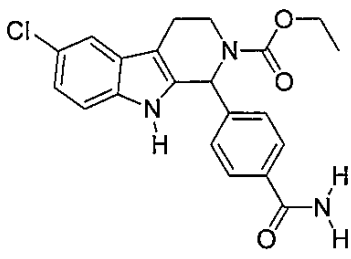
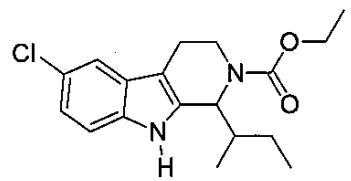
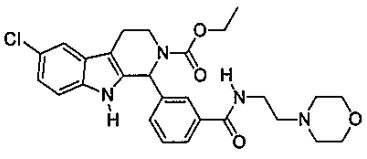
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>HCl 塩</p> <p>532</p>	<p>(DMSO, 400MHz), δ 11.39 (s, 1H), 9.80 (b, 1H), 9.40 (b, 1H), 7.52 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 1H), 7.00 (dd, J=8.8Hz および 2Hz, 1H), 4.76 (d, J=5.6Hz, 1H), 3.61-3.53 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 1H), 2.94-2.92 (m, 2H), 2.13-1.97 (m, 1H), 1.35, 1.24 (d, J= 6.8Hz, 3H)</p>	325.3	4.75
 <p>533</p>	<p>(CD3OD, 400MHz), δ 8.99 (s, 1H), 7.80 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.71 (d, J=1.2Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.51 (b, 1H), 4.32 (t, J=4.8Hz, 3H), 4.23-4.21 (m, 2H), 3.43 (t, J=6.4Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)</p>	506.2	4.96

10

20

30

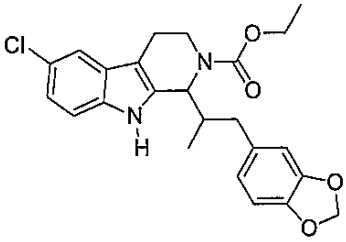
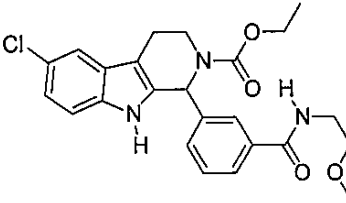
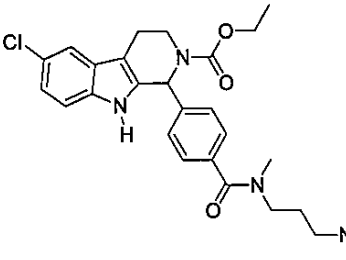
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>534</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.79 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.51 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.67 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.41 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.20-3.11 (m, 1H), 2.91-2.79 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.46-2.42 (m, 5H), 1.83-1.79 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.2	4.76
 <p>535</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.62 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.39 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.27-4.18 (m, 5H), 3.87 (t, J=4.6Hz, 4H), 3.47 (t, J=6.8Hz, 2H), 3.34-3.30 (m, 2H), 3.16-3.12 (m, 5H), 2.89-2.75 (m, 2H), 1.30 (s, 3H)	541.2	3.51
 <p>541</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.60 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.21-7.16 (m, 2H), 6.46 (b, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.28-4.19 (m, 3H), 3.79-3.74 (m, 4H), 3.51-3.49 (m, 4H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 1.30 (s, 3H)	525.2	4.42

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>542</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.84 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.47 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.16 (m, 3H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.90-2.71 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	398.1	3.95
 <p>547</p>	(CDCl3, 400MHz), δ 7.92-7.77 (m, 1H), 7.42-7.39 (m, 8H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.4Hz, 1H), 5.16-4.97 (m, 1H), 4.56-4.36 (m, 1H), 4.19-4.11 (m, 2H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.78-2.63 (m, 2H), 1.90 (d, J=5.6Hz, 1H), 1.74 (b, 1H), 1.49-1.26 (m, 4H), 1.10-0.91 (m, 6H)	335.2	5.45
 <p>552</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.82 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55-7.48 (m, 3H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 2.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.33-4.21 (m, 3H), 4.05 (b, 2H), 3.5-3.73 (m, 4H), 3.61 (b, 2H), 3.37 (t, J=5.8Hz, 2H), 3.25-3.17 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	511.3	3.56

10

20

30

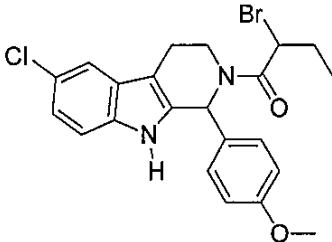
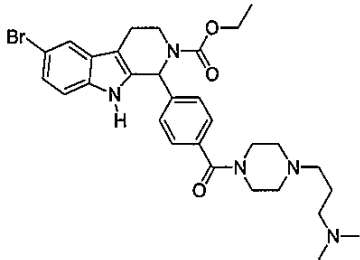
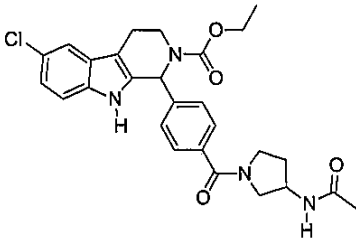
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>553</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.01, 7.91 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.71 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.57 (d, J=7.6Hz, 1H), 5.92 (s, 2H), 5.18-5.07 (m, 1H), 4.63-4.41 (m, 1H), 4.30-4.11 (m, 2H), 3.36-3.31 (m, 1H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.70-2.61 (m, 1H), 2.38-2.15 (m, 2H), 1.38-1.30 (m, 3H), 1.09-1.01 (m, 3H)	440.9	5.75
 <p>556</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.76 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52-7.43 (m, 2H), 7.23 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.06 (d, J=7.6Hz, 1H), 6.47 (b, 1H), 4.30-4.21 (m, 3H), 3.52 (s, 4H), 3.33 (s, 3H), 3.26-3.18 (m, 1H), 2.91-2.80 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	456.1	4.21
 <p>558</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.48 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.40 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.0Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.20-3.11 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.93 (s, 5H), 2.89-2.78 (m, 3H), 2.12-2.05 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	497.2	4.69

10

20

30

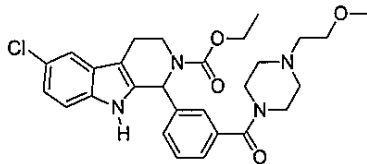
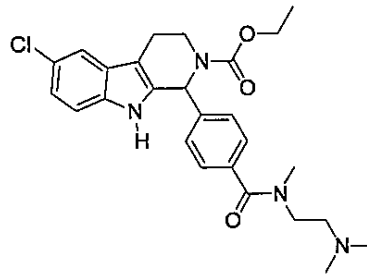
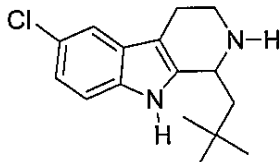
40

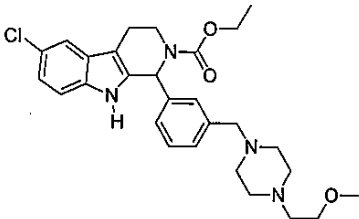
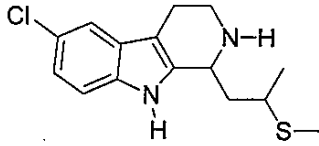
化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>559</p>	(CDCl ₃ , 400MHz), δ 8.17, 8.00 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.23-7.13 (m, 4H), 6.97, 6.92 (s, 1H), 6.80 (d, J=8.4Hz, 2H), 4.43, 4.34 (t, J=7.0Hz, 1H), 4.04-3.98 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.47-3.41 (m, 1H), 3.25-2.81 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 2H), 1.02 (t, J=6.2Hz, 3H)	460.8	4.96
 <p>560</p>	(DMSO, 300MHz), δ 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J=6.3Hz, 2H), 7.42 (d, J=6.0Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 6.49 (s, 1H), 4.32-4.21 (m, 3H), 3.85 (b, 4H), 3.39-3.30 (m, 3H), 3.26-3.15 (m, 5H), 2.92-2.73 (m, 9H), 2.26-2.20 (m, 2H), 1.31 (s, 3H)	596.3	4.45
 <p>561</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.52 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.06 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.45-4.23 (m, 4H), 3.84-3.45 (m, 4H), 3.20-3.12 (m, 1H), 2.91-2.78 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 4H), 1.32 (s, 3H)	509.2	5.18

10

20

30

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>562</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.52-7.45 (m, 4H), 7.32 (b, 1H), 7.25 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4Hz および 1.6Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.34-4.23 (m, 4H), 3.69 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 8H), 3.21-3.12 (m, 3H), 2.91-2.74 (m, 2H), 1.32 (s, 3H)	525.3	3.52
 <p>563</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.51-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4Hz および 1.2Hz, 1H), 6.49 (b, 1H), 4.35-4.21 (m, 3H), 3.89 (b, 2H), 3.45 (b, 2H), 3.19-3.10 (m, 1H), 3.05-3.01 (m, 9H), 2.91-2.78 (m, 2H), 1.32 (b, 3H)	483.1	4.96
 <p>565</p>	(CD ₃ OD, 400MHz), δ 7.47 (d, J=1.6Hz 1H), 7.35 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.4Hz および J=2.0Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 3.75-3.72 (m, 1H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.09-3.03 (m, 2H), 2.22 (dd, J=15.6Hz および J=2.4Hz, 1H), 1.84 (dd, J=15.6Hz および 8.4Hz, 1H), 1.17 (s, 9H)	276.9	4.00

化合物	NMR	マススペクトル (LCMS)	保持時間 (分)
 <p>567</p>	(CD3OD, 400MHz), δ 7.48 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 7.23 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.07 (dd, $J=8.4\text{Hz}$ および 2.0Hz , 1H), 6.46 (b, 1H), 4.32-4.17 (m, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.67 (t, $J=5.0\text{Hz}$, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.30-15 (m, 6H), 2.88-2.83 (m, 6H), 1.32 (s, 3H)	511.4	4.71
 <p>HCl 塩</p> <p>568</p>	(DMSO, 400MHz), δ 11.39 (d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.36 (dd, $J=8.4\text{Hz}$ および 4.0Hz , 1H), 7.10 (dd, $J=8.8\text{Hz}$ および 2.0Hz , 1H), 4.82-4.71 (m, 1H), 3.62-3.56 (m, 1H), 3.14 (b, 1H), 3.00-2.83 (m, 2H), 2.35-2.23 (m, 1H), 2.18-1.82 (m, 4H), 1.34 (q, $J=6.4\text{Hz}$, 3H)	295.0	4.14

【 0 2 8 2 】

実施例 2：低酸素症-誘発性内因性VEGF発現への作用を評価するアッセイ

本発明の化合物の低酸素症-誘発性内因性VEGF発現を調節する能力は、以下のように分析することができる。VEGFタンパク質濃度は、ELISAアッセイ (R&D Systems) によって監視することができる。簡単には、本発明の化合物の存在下もしくは不在下で、低酸素条件下 (1%O₂、5%CO₂、窒素で残部を合わせる) で、HeLa細胞を24-48時間培養することができる。次に、調整した培地をELISAによりアッセイし、VEGFの濃度を各アッセイの標準ELISA曲線から計算することができる。

【 0 2 8 3 】

投与量-応答分析は、ELISAアッセイおよび上記した条件を用いて行なうことができる。投与量-応答ELISAのための条件は、上記したのと同様である。一連の、例えば7個の異なる濃度を分析することができる。平行して、投与量-応答細胞毒性アッセイを、ELISAと同じ条件下でCell Titer Glo (Promega) を用いて行ない、VEGF発現の抑制が細胞毒性によるものではないことを確認することができる。パーセント抑制対化合物の濃度を用いて、投与量-応答曲線をプロットすることができ、EC₅₀およびCC₅₀値を各化合物について生成し、最大抑制は100%、最小抑制は0%と定める。本発明の好ましい化合物は、50未満、好ましくは10未満、より好ましくは2未満、なおさらに好ましくは0.5未満、なおさらに好ましくは0.01未満の、EC₅₀を有する。

【 0 2 8 4 】

図 1 は、本発明の典型的化合物である化合物No.7の、低酸素条件下で腫瘍細胞における内因性VEGF生成を抑制する能力を示す。ELISA EC₅₀は0.0025 μM であり、一方、そのCC₅₀ (50%細胞毒性) は0.2 μM より大きい。一連の本発明の好ましい化合物についてのEC₅₀を

10

20

30

40

50

表 5 に提供する。

【表 9】

表 5

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
1	391.20	3.67	****
2	385.28	4.01	*****
3	479.18	4.35	*****
4	435.23	4.28	*****
5	391.28	4.05	*****
6	425.28	4.07	*****
7	443.28	4.61	*****
# 8	415.26	4.25	*****
9	431.25	4.07	*****
# 10	467.15	4.51	*****
11	389.24	4.24	*****
12	414.31	3.94	*****
13	411.24	4.89	*****
14	397.22	4.57	*****
15	457.3	4.24	*****
16	435.19	4.47	*****
17	447.14	4.44	*****
18	431.14	4.55	*****
19	437.26	4.54	*****
20	389.24	4.22	*****
21	391.28	4.04	*****
22	425.28	4.11	*****

【 0 2 8 5 】

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
23	373.23	4.04	*****
24	411.24	4.8	*****
25	449.23	4.03	*****
26	437.15	4.52	*****
27	399.25	4.11	*****
28	399.19	4.2	*****
29	435.09	4.14	*****
30	413.22	4.42	*****
31	423.17	4.32	*****
32	467.25	4.26	*****
33	457.15	4.29	*****
34	383.19	4.42	*****
35	425.28	4.14	*****
36	383.2	4.37	*****
37	423.3	4.24	*****
38	355.24	4.07	*****
39	391.28	4.12	*****
40	403.15	4.45	*****
41	449.11	4.59	*****
42	383.19	4.44	*****
43	371.31	3.89	*****
44	479.18	4.35	*****
45	394.16	4.09	*****
46	421.19	4.22	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
47	449.07	4.54	****
48	403.32	4.2	****
49	403.15	4.51	****
50	405.18	3.81	****
51	373.23	4.11	****
52	355.3	4.07	****
53	375.26	3.92	****
54	435.23	4.3	****
55	425.27	4.26	****
56	414.14	4.19	****
57	399.19	4.2	****
58	469.22	4.32	****
59	444.12	4.12	****
60	433.17	4.27	****
61	419.28	4.04	****
62	409.14	4.22	****
63	435.09	4.16	****
64	435.12	4.27	****
65	387.2	3.95	****
66	414.17	4.24	****
67	429.3	4.47	****
68	359.19	3.89	****
69	449.08	4.55	****
70	375.25	4.19	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
71	394.16	4.12	****
72	403.15	4.49	****
73	381.09	3.59	****
# 74	400.15	4.05	****
75	387.22	4.29	****
76	449.26	4.3	****
77	391.28	4.19	****
78	435.12	4.24	****
79	437.19	4.49	****
80	437.2	3.84	****
81	375.03	3.57	****
82	391.28	4.05	****
83	425.28	4.16	****
84	359.22	3.95	****
85	437.15	4.44	****
86	399.19	4.22	****
87	403.15	4.44	****
88	399.19	4.17	****
89	434.07	4.04	****
90	387.23	4.26	****
91	369.27	4.17	****
92	377.29	4.04	****
93	435.23	4.29	****
94	369.17	4.24	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
95	449.06	4.51	****
96	341.27	3.89	****
97	387.19	4.2	****
98	405.18	3.79	****
99	469.22	4.29	****
100	461.32	4.61	****
101	369.17	4.26	****
102	413.28	4.02	****
103	407.1	4.05	****
104	375.27	4.11	****
105	387.21	4.19	****
106	373.18	4.04	****
107	385.28	4.02	****
108	359.16	3.92	****
109	369.34	4.16	****
110	374.24	3.07	****
111	386.19	3.89	****
112	369.27	2.63	****
113	399.13	4.01	****
114	389.3	4.05	****
115	435.13	4.14	****
116	407.16	4.09	****
117	419.28	4.05	****
118	366.29	3.79	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
119	521.19	4.16	****
120	380.31	3.92	****
121	403.32	4.27	****
122	383.31	4.37	****
123	319.2	2.19	****
124	351.14	2.53	***
125	409.3	4.14	***
126	423.3	3.95	***
127	371.31	3.9	***
128	371.31	3.62	***
129	449.13	3.81	***
130	401.23	3.56	***
131	385.22	3.74	***
132	363.06	2.31	***
133	385.15	3.86	***
134	377.3	4.04	***
135	397.15	2.42	***
136	443.33	4.11	***
137	361.07	2.53	***
138	345.07	3.15	***
139	400.27	4.01	***
140	488.23	4.36	***
141	425.21	4.37	***
142	462.15	4.11	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
143	369.23	3.74	***
144	415.33	3.84	***
145	361.3	4.39	***
146	400.21	3.81	***
147	438.21	3.97	***
148	469.01	4.42	***
149	425.25	4.24	***
150	504.2	4.68	***
151	397.01	2.44	***
152	369.21	3.59	***
153	372.21	2.36	***
154	377.29	3.97	***
155	363.11	2.32	***
156	341.21	2.46	***
157	407.14	1.78	***
158	428.11	3.85	***
159	351.13	2.47	***
160	450.15	3.95	***
161	363.05	2.32	***
162	325.26	2.66	***
163	319.2	2.24	***
164	462.19	3.87	***
165	371.31	3.65	***
166	354.28 (-Boc)	3.95	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
167	432.16	3.87	***
168	351.08	2.4	***
169	385.35	4.09	***
170	351.07	2.51	***
171	363.09	2.68	**
172	384.21	3.52	**
173	319.2	2.24	**
174	N/A	2.38	**
175	443.33	4.09	**
176	417.30	2.77	**
177	398.17	3.67	**
178	363.11	2.31	**
179	450.14	3.89	**
180	421.19	2.65	**
181	363.15	2.46	**
182	419.14	4.14	**
183	389.29	4.14	**
184	431.27	4.1	**
185	328.02	2.41	**
186	462.19	3.81	**
187	443.28	3.99	**
188	446.19	3.81	**
189	405.19	3.8	**
190	317.16	2.7	**

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
191	369.23	3.89	**
192	495.28	4.89	**
193	297.2	2.53	**
194	319.21	2.19	**
195	494.25	2.79	**
196	419.22	4.09	**
197	317.16	2.41	**
198	317.08	2.53	**
199	448.24	3.95	**
200	363.09	2.45	**
201	365.09	2.36	**
202	464.2	4.32	**
203	301.18	2.27	**
204	429.23	3.57	**
205	301.15	2.27	**
206	476.3	4.33	**
207	395.17	2.55	**
208	367.36	2.72	**
209	353.33	3.97	**
210	313.21	2.33	**
211	415.26	4.07	**
212	389.2	2.88	**
213	407.1	2.46	**
214	357.07	2.48	**

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
215	319.23	2.24	**
216	283.1	2.41	**
217	418.17	3.62	**
218	435.23	3.77	**
220	308.23	2.37	**
221	460.29	4.05	**
222	365.11	2.52	**
223	441.02	2.6	**
224	341.27	2.6	**
225	467.25	4.18	**
226	369.34	4.01	**
227	327.16	2.26	**
228	369.34	2.64	**
229	373.29	4.04	*
230	401.23	3.2	*
231	313.12	2.43	*
232	433.25	2.73	*
233	430.38 (-Boc)	4.34	*
234	351.17	2.4	*
235	351.25	3.79	*
236	379.35	2.74	*
237	439.11	4.41	*
238	479.24	3.77	*
239	328.16	2.35	*

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
240	307.27	3.87	*
241	523.19	3.7	*
242	438.27	4.14	*
243	323.20	3.49	*
244	512	2.27	*
245	485	2.62	*
246	498	2.54	*
247	471	2.36	*
248	283.23	2.24	*
249	339.17	3.07	*
250	355.30	3.57	*
251	297.26	2.26	*
252	341.21	2.44	*
253	301.27	2.29	*
254	301.25	2.27	*
255	281.31	2.2	*
256	345.2	2.26	*
257	335.21	2.34	*
258	459.27	3.72	*
259	479.24	3.52	*
260	287.26	2.36	*
261	287.26	2.56	*
262	380.24	3.92	*
263	503.50	3.20	*

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
264	369.36	2.52	*
265	355.26	2.54	*
266	355.26	2.42	*
267	370.22	3.61	*
268	355.26	2.42	*
269	355.27	2.37	*
270	370.23	3.19	*
271	369.34	2.62	*
272	374.31	2.90	*
273	492.25	2.76	*
274	451.30	3.17	*
275	374.31	2.61	*
276	374.31	2.72	*
277	349.28	1.5	*
278	457.28	4.11	*
279			*****
280	407.10	3.92	*
281	508.15	4.74	*
282	507.08	4.42	*
283	422.32	3.86	*
284	373.29	4.01	*
285	385.24	2.25	*
286	297.2	2.52	*
287	289.22	2.48	*

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
288	461.26	2.57	*
289	380.29	3.82	*
290	396.27	3.60	*
291	299.17	2.43	*
292	385.18	2.6	*
293	413.22	3.8	*
294	340.25	2.27	*
295	404.34	3.84	*
296	299.17	2.23	*
297	326.24	2.4	*
298	235.13	2.18	*
299	351.16	2.62	*
300	401	2.57	*
301	313.21	2.35	*
302	398.28	3.74	*
303	355.22	2.58	*
304	440.32	4.09	*
305	341.08	2.48	*
306	364.3	3.65	*
307	350.32	3.35	*
308	432.27	3.92	*
309	474.26	3.02	*****
310	289.03	2.35	*
311	345.19	2.58	*

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
312	420.28	4.12	*
313	279.28	2.18	*
314	293.24	2.20	*
315	297.26	2.17	*
316	472.26	3.85	*
317	428.25	3.95	*
318	309	2.25	*
319	284.09	2.1	*
320	356.21	2.37	*
321	279.2	2.1	*
322	279.2	1.76	*
323	309.23	1.82	*
324	280.19	1.76	*
325	279.2	1.76	*
326	263.17	1.93	*
327	343.18	2.33	*
328	~0.005	4.16	*
329	0.0036	4.26	*
330	0.0047	4.24	*
331	~ 0.010	2.94	*
#332	~ 0.010	4	*
333	410.27	3.64	**
334	426.24	3.39	*
335	466.23	4.64	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
336	438.31	4.31	**
337	454.24	4.63	***
338	474.32	4.33	**
339	412.3	3.83	*
340	446.33	4.49	*
341	447.26	4.25	***
342	371.31	3.88	***
343	371.31	3.61	*
344	459.31	4.91	****
345	383.35	4.44	****
346	587	4.04	****
347	451.16	3.93	*****
348	479.28	4.13	*****
349	481.21	3.74	****
350	462.17	3.66	*****
351	471.17	3.93	****
352	403.29	3.98	****
353	497.16	3.94	*****
354	525.2	4.19	*****
355	511.21	3.81	*****
356	490.3	3.93	**
357	534.23	3.93	***
358	433.2	3.45	***
359	511.25	3.64	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
360	516	3.82	****
361	474.26	3.02	****
362	427	4.2	*****
363	412.4	1.80	*
364	484.3	2.49	*****
365	457.3	4.06	***
366	553.3	4.42	*
367	402.8	4.37	****
368	430.9	4.79	**
369	427.0	4.06	**
370	427.0	3.99	*****
371	469.0	5.27	***
372	486.9	4.96	*
373	470.8	5.01	***
374	436.9	4.66	***
375	461	4.92	**
376	385	3.79	**
377			*
378			*
379			*
380			*
381			*
382			*
383	417.2	4.93	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
384	403.22	4.65	*****
385	509.51	2.57	****
386	465.26	2.52	*****
387	465.26	2.52	*****
388	495.4	3.94	*****
389	538.3	4.29	*****
390	480.5	3.23	*****
391	562.55	3.63	*****
392	443.4	3.88	*****
393	447.1	6.55	*****
394	450.1	5.48	*****
395	481.32	3.51	*****
396	411.3	3.99	*****
397	535.3	4.29	*****
398	481.3	4.23	*****
399	429.3	3.81	*****
400	493.3	4.43	*****
401	451.3	3.99	*****
402	494.4	3.71	*****
403	479.3	4.23	*****
404	473.6	3.78	*****
405	551.17	4.58	*****
406	425.4	4.13	*****
407	457.4	4.04	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
408	425.4	4.09	*****
409	477.4	4.18	*****
410	451.3	3.99	*****
411	443.4	3.86	*****
412	473.4	4.23	*****
413	459.3	4.16	*****
414	439.4	4.31	*****
415	637.64	2.82	*****
416	311.1	4.39	*****
417	562.47	4.15	*****
418	511.3	4.13	*****
419	491.4	3.98	*****
420	486.6	3.45	*****
421	553.30	4.05	*****
422	359.29	4.17	*****
423	447.4	3.56	*****
424	594.2 [M-H]	4.58	*****
425	539.2	3.11	*****
426	535.27	4.29	*****
427	554.3	4.45	*****
428	563.55	4.64	*****
429	564.42	2.77	*****
430	431.3	3.41	*****
431	522.2	5.05	*****

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
432	489.4	4.14	*****
433	578.44	2.82	*****
434	467.18	4.11	*****
435	444.3	3.95	*****
436	477.4	3.93	*****
437	543.4	3.92	*****
438	500.1	4.35	*****
439	361.2	5.95	*****
440	536.43	3.95	*****
441	482.1	5.11	****
442	367.1	2.92	****
443	436.2	5.25	****
444	455.28	3.73	****
445	478	3.67	****
446	383.3	4.10	****
447	464.9	5.11	****
448	501.27	3.65	****
449	482.24	2.62	****
450	587	4.04	****
451	644.3 [M+H]	4.80	****
452	439.3	3.56	****
453	553.1	6.13	****
454	579.3	2.75	****
455	583	3.84	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
456	474.3	2.44	****
457	455	3.4	****
458	456.3	2.51	****
459	470.3	2.61	****
460	509.30	4.16	****
461	454.3	5.98	****
462	580.56	2.85	****
463	495.44	4.13	****
464	493.0	5.71	****
465	507.4	3.98	****
466	555.2	3.14	****
467	524.2	4.02	****
468	582.2	2.81	****
469	525.2	5.07	****
470	554.3	3.90	****
471	620.18	3.85	****
472	335.3	5.52	****
473	495.3	4.68	***
474	511.2	4.99	***
475	483	3.87	***
476	400	3.45	***
477	249.1	3.67	***
478	525.1	3.25	***
479	538.3	2.76	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
480	456.1	4.26	***
481	549.3	5.29	***
482	522.3	3.95	***
483	470.1	4.46	***
484	539.2	3.02	***
485	398.9	4.18	***
486	349.1	6.03	***
487	505	3.66	***
488	555.2	3.34	***
489	538.3	4.15	***
490	486.1	3.80	***
491	537.31	2.64	***
492	468	5.52	***
493	504.3	2.68	***
494	482.2	5.74	***
495	403.3	4.16	***
496	430.2	3.65	***
497	281.0	3.84	***
498	481.4	4.81	***
499	423.3	5.15	***
500	506.29	3.85	***
501	534.3	2.68	***
502	518.3	2.76	***
503	508.2	5.72	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
504	359.1	5.65	***
505	442.0	4.06	***
506	386.3	5.32	***
507	450	3.19	***
508	397.1	5.97	***
509	511.4	5.05	***
510	321.4	5.19	***
511	383.1	5.75	***
512	523.1	5.69	***
513	361.1	5.12	***
514	495.3	4.67	***
515	363.5	6.34	**
516	527.1	3.16	**
517	464.2	5.86	**
518	517.6	5.03	**
519	527.2	3.88	**
520	426.2	4.29	**
521	509.4	4.99	**
522	383.3	4.10	**
523	439.0	6.11	**
524	412.1	4.13	**
525	4.95.3	3.46	**
526	513.2	4.43	**
527	535.3	4.94	**

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
528	453.0	6.30	**
529	481.3	3.43	**
530	466.28	3.21	**
531	549.6	5.21	**
532	325.3	4.75	**
533	506.2	4.96	**
534	525.2	4.76	**
535	541.2	3.51	**
536	482.29	3.29	**
537	476.3	2.51	**
538	516.37	3.49	**
539	337.3 [M-H]	2.14	**
540	428.28	3.43	**
541	525.2	4.42	**
542	398.1	3.95	**
543	466.34	3.29	**
544	723.58	3.92	*****
545	466.31	3.28	**
546	426.3	2.26	**
547	335.2	5.45	**
548	516.37	3.46	**
549	414	2.89	**
550	496	4.58	**
551	544.5	2.78	**

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
552	511.3	3.56	**
553	440.9	5.75	**
554	482.32	3.41	**
555	372	2.89	**
556	456.1	4.21	**
557	538.4	3.71	**
558	497.2	4.69	**
559	460.8	4.96	**
560	596.3	4.45	*
561	509.2	5.18	*
562	525.3	3.52	*
563	483.1	4.96	*
564	432	2.18	*
565	276.9	4.00	*
566	384.4	1.73	*
567	511.4	4.71	*
568	295.0	4.14	*
569	480.21	3.50	*****
570	549.22	4.59	*****
571	497.13	3.50	**
572	525.29	4.14	*****
573	341.34	2.14	****
574	427.37	2.23	*
575	437.33	3.16	**

【 0 3 0 8 】

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
576	575.43	3.71	***
577	453.28	3.34	***
578	610.45	3.94	***
579	481.32	3.51	*****
580	495.29	3.64	*****
581	465.43	3.64	*
582	516.34	3.31	*
583	512.26	3.39	***
584	466.37	3.34	***
585	516.33	3.46	***
586	387.27	2.13	*****
587	467.29	3.66	***
588	455.26	3.69	***
589	471.3	3.83	***
590	495.31	3.64	****
591	541.35	3.73	*****
592	523.42	3.58	*****
593	541.38	3.69	****
594	505.38	3.83	***
595	431.21	4.01	****
596	431.24	3.99	*****
597	445.24	4.19	*****
598	459.24	4.36	*****
599	513.17	4.19	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
600	479.23	3.99	*****
601	504.21	3.79	****
602	493.2	4.18	****
603	513.16	4.19	****
604	446.18	2.86	*
605	503.23	3.84	*****
606	461.19	3.46	***
607	442.25	3.46	***
608	489.2	3.72	***
609	433.27	3.98	**
610			*****
611			**
612	491.23	3.56	***
613	513.14	4.18	*****
614	463	3.88	**
615	381	3.48	***
616	540	4.17	**
617	621.57	4.13	****
618	493.6	2.63	*****
619	521.6	2.80	*****
620	445.5	3.23	****
621	459.5	3.40	*****
622	459.5	3.38	*****
623	473.5	3.57	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
624	479.5	3.28	****
625	507.6	3.53	*****
626	493.6	3.48	****
627	511.6	3.53	*****
628	527.4	3.62	***
629	527.5	3.72	*****
630	573.5	3.75	*****
631	507.6	3.65	*****
632	538.6	3.53	****
633	443.5	3.32	*****
634	457.6	3.30	*****
635	523.6	3.47	****
636	463.6	3.12	*****
637	621.62	2.77	*****
638	580.56	2.80	*****
639	496.54	3.28	*****
640	552.64	2.48	****
641	445.55	4.13	*****
642	381.49	3.97	*****
643	397.47	3.95	*****
644	395.45	3.78	*****
645	521.15	4.17	*****
646	531.11	4.58	****
647	505.18	4.7	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
648	437.19	4.15	****
649	477.21	4.1	*****
650	487.18	4.3	****
651	548.3	2.53	****
652	419.23	4.15	****
653	449.24	4.12	****
654	433.26	4.3	*****
655	453.19	4.33	****
656	444.17	4.02	*****
657	464.22	4.08	*****
658	461.6	4.30	*****
659	489.7	4.78	*****
660	543.7	4.92	*****
661	459.5	3.63	*****
662	471.5	3.87	*****
663	491.6	3.63	*****
664	507.6	3.80	*****
665	485.6	3.85	****
666	485.6	3.83	*****
667	486.6	3.95	*****
668	503.6	3.58	*****
669	521.6	3.88	*****
670	521.6	4.02	*****
671	501.6	4.13	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
672	501.6	4.10	*****
673	539.6	4.02	
674	555.6	4.13	****
675	555.6	4.22	****
676	535.6	4.05	****
677	535.6	4.15	****
678	551.6	3.98	***
679	487.6	3.93	****
680	599.5	4.27	*****
681	566.6	4.02	****
682	496.5	2.13	**
683	486.5	2.03	***
684	484.6	2.67	***
685	514.6	2.15	***
686	512.6	2.12	****
687	510.6	2.13	***
688	525.6	1.85	***
689	494.5	3.12	***
690	524.6	2.32	***
691	514.6	2.23	***
692	512.6	2.35	***
693	542.6	2.35	****
694	540.6	2.27	****
695	538.6	2.35	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
696	553.6	2.07	***
697	522.6	3.95	*****
698	578.5	2.43	****
699	568.5	2.35	****
700	566.6	2.45	****
701	596.6	2.47	****
702	594.6	2.43	****
703	592.6	2.48	****
704	607.6	2.20	***
705	575.5	2.47	****
706	576.5	3.58	*****
707	477.51	2.77	*****
708	491.53	2.73	*****
709	503.55	2.68	*****
710	495.45	4.42	*****
711	475.51	4.62	*****
712	513.50	4.42	*****
713	529.46	4.62	****
714	509.51	4.43	*****
715	482.46	4.28	*****
716	457.47	4.05	****
717	459.59	4.33	*****
718	491.5	4.10	*****
719	527.5	4.47	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
720	489.5	4.75	*****
721	517.5	4.26	*****
722	519.5	3.84	*****
723	555.4	4.09 (非極性)	*****
724	541.54	2.90	*****
725	478.47	3.58	*****
726	516.5	2.67	**
727	526.5	2.78	****
728	544.5	2.80	***
729	542.5	2.72	*****
730	540.5	2.83	****
731	555.6	2.43	***
732	580.6	2.40	***
733	523.5	2.78	*****
734	524.5	3.40	*****
735	552.5	2.98	*****
736	562.5	3.15	*****
737	580.6	3.17	****
738	578.5	3.02	*****
739	576.6	3.17	*****
740	591.6	2.75	***
741	616.5	2.62	***
742	559.5	3.13	*****
743	560.5	3.83	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
744	514.6	2.80	*****
745	524.6	2.92	*****
746	512.5	2.93	*****
747	542.6	2.93	*****
748	540.5	2.85	*****
749	538.6	2.93	*****
750	553.6	2.55	*****
751	521.5	2.92	****
752	522.5	3.87	*****
753	542.6	2.98	****
754	552.6		*****
755	540.6	3.17	****
756	570.6	3.17	****
757	568.6	3.07	*****
758	566.6	3.17	***
759	581.6	2.78	***
760	549.6	3.13	*****
761	550.5	4.17	*****
762	544.5	2.68	****
763	554.5	2.77	*****
764	542.6	2.78	****
765	572.5	2.75	****
766	570.6	2.70	*****
767	568.6	2.82	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
768	583.6	2.47	****
769	608.6	2.38	***
770	551.5	2.73	*****
771	552.5	3.65	*****
772	580.5	3.03	*****
773	590.6	3.12	*****
774	578.5	3.12	****
775	608.6	3.05	*****
776	606.5	3.05	*****
777	604.6	3.12	*****
778	619.6	2.77	*****
779	644.5	2.63	***
780	587.5	3.10	*****
781	588.5	4.05	*****
782	596.5	3.10	*****
783	606.5	3.18	*****
784	594.5	3.27	*****
785	624.5	3.22	*****
786	622.5	3.12	*****
787	620.5	3.20	*****
788	635.6	2.85	****
789	660.5	2.68	***
790	603.5	3.22	*****
791	604.5	4.25	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
792	480.50	2.98	*****
793	494.50	2.97	****
794	494.50	2.97	***
795	496.48	2.97	****
796	563.50	2.41	****
797	522.48	2.50	*****
798	538.48	2.92	*****
799	535.49	2.35	***
800	503.40	2.52	****
801	504.43	3.42	*****
802	504.42	3.37	*****
803	579.48	2.42	****
804	538.48	2.43	*****
805	584.50	2.52	*****
806	554.40	2.47	*****
807	540.47	2.50	*****
808	551.48	2.33	****
809	516.45	2.47	*****
810	520.40	3.21	*****
811	520.40	3.12	*****
812	466.4	3.27	*****
813	466.4	3.18	*****
814	465.4	2.38	*****
815	465.4	3.45	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
# 816	497.4	2.70	*****
# 817	511.4	2.62	*****
# 818	491.4	2.43	****
819	494.4	3.53	*****
820	494.4	3.47	****
821	493.4	2.55	****
822	493.4	3.73	*****
# 823	525.4	2.95	*****
# 824	539.4	2.83	*****
# 825	519.4	2.58	*
826	496.4	3.07	***
827	496.4	2.98	****
828	495.4	2.32	***
829	495.4	3.28	***
# 830	527.4	2.53	*****
# 831	541.4	2.50	*****
# 832	521.4	2.35	
833	532.4	3.50	***
834	532.4	3.42	****
835	531.4	2.57	***
836	531.4	3.67	****
# 837	563.4	2.93	*****
# 838	577.4	2.82	*****
839	548.3	3.63	****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
840	548.3	3.58	****
# 841	579.3	3.08	*****
# 842	593.3	2.95	*****
# 843	573.4	2.75	*****
844	451.91	3.58	***
845	648.48	4.45	***
846	526.45	2.57	***
847	568.37	3.40	****
848	585.30	3.57	*****
849	604.37	3.52	****
850	540.39	2.60	***
851	495.06	4.37	*****
852	539.08	4.17	*****
853	549.09	4.38	*****
854	523.17	4.73	*****
855	455.19	4.15	****
856	495.18	4.10	*****
857	505.16	4.30	*****
858	566.3	2.57	*****
859	437.22	4.15	*****
860	467.2	4.13	*****
861	451.12	4.10	****
862	471.17	4.32	*****
863	514.55	4.38	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
864	462.28	4.00	****
865	482.13	4.08	****
866	447.37	4.04	*****
867	577.43	2.85	****
868	477.14	4.37	*****
869	504.53	3.62	*****
870	493.55	2.80	*****
871	489.54	2.72	*****
872	493.55	2.80	*****
873	503.54	2.73	*****
874	479.2	2.74	*****
875	425.52	4.27	*****
876	492.52	3.57	*****
877	489.54	2.72	*****
878	508.55	3.82	*****
879	507.55	2.90	*****
880	459.49	4.24	*****
881	471.45	4.22	*****
882	542.51	3.87	*****
883	494.50	3.67	*****
884	544.27	2.79	*****
885	490.54	3.54	*****
886	494.57	3.68	*****
887	521.62	2.93	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
888	558.54	3.70	*****
889	545.55	2.93	*****
890	490.49	3.48	*****
891	528.49	3.69	*****
892	546.50	3.75	*****
893	461.49	4.36	*****
894	580.47	2.72	*****
895	491.51	2.77	*****
896	576.49	4.00	*****
897	504.51	3.52	*****
898	457.53	4.25	*****
899	481.37	4.17	*****
900	541.55	3.00	*****
901	575.54	2.98	*****
902	471.49	4.12	*****
903	621.39	2.72	*****
904	596.54	2.85	*****
905	542.54	3.78	*****
906	489.53	4.82	*****
907	514.47	3.54	*****
908	582.43	2.79	*****
909	514.21	2.75	*****
910	539.45	3.97	*****
911	527.54	2.88	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
912	530.53	2.67	*****
913	626.6	2.88	*****
914	514.55	2.60	*****
915	509.56	4.63	*****
916	626.40	2.82	*****
917	561.46	2.95	*****
918	642.56	2.85	*****
919	543.45	4.82	*****
920	557.57	2.87	*****
921	527.39	4.52	*****
922	561.53	2.85	*****
923	612.51	2.92	*****
924	498.20	2.71	*****
925	596.54	2.88	*****
926	5.62	3.85	*****
927	540.65	4.25	*****
928	510.52	3.10	*****
929	506.46	2.95	*****
930	500.48	2.83	*****
931	467.39	4.17	*****
932	548.49	3.17	*****
933	596.37	2.79	*****
934	561.53	2.95	*****
935	496.54	3.37	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
936	582.6	2.83	*****
937	555.61	2.55	*****
938	582.53	2.85	*****
939	560.63	2.68	*****
940	541.43	2.45	*****
941	562.55	3.63	*****
942	623.35	2.73	*****
943	499	2.72	*****
944	525.56	4.36	*****
945	509.43	4.73	*****
946	566.53	2.77	*****
947	510	2.44	*****
948	482.47	2.88	*****
949	524.55	3.22	*****
950	506.46	2.87	*****
951	544.53	3.27	*****
952	530.53	3.12	*****
953	552.46	2.90	*****
954	403	4.11	*****
955	397	3.9	*****
956	484.55	2.42	*****
957	495.52	2.62	*****
958	542.36	3.84	*****
959	496.24	2.81	*****

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
960	639.57	2.70	****
961	593.52	2.64	****
962	516.59	2.65	****
963	593.61	2.72	****
964	598.55	2.83	****
965	544.53	3.15	****
966	564.45	3.32	****
967	491.57	4.00	****
968	512.51	2.73	****
969	492.46	2.90	****
970	609.54	2.72	****
971	468.46	2.78	****
972	496.47	3.02	****
973	578.47	3.80	****
974	528.34	3.79	***
975	431.5	3.10	***
976	564.46	3.23	***
977	568.53	2.85	***
978	578.45	3.30	***
979	470.55	2.45	***
980	527.61	2.50	***
981	560.51	3.12	***
982	425.60	3.78	***
983	375.37	2.27	***

10

20

30

40

化合物	LCMS [M+H]	LCMS 保持時間 (分)	ELISA EC50 μ M
984	5.06.19	3.97	**
985	407.31	1.82	*
986	531.56	2.17	*
987	497.1	4.4	*****
988	605.62	2.52	*****
989	564.61	2.55	*****
990	610.62	2.67	*****
991	580.58	2.60	***
992	566.61	2.60	***
993	577.61	2.45	*****
994	545.54	2.57	*****
995	546.57	3.53	*****
996	578.46	3.71	*****

(S)異性体を製造し、試験した。

ここで:

- 1 個の星, $> 1 \mu$ M (1000 nM)
- 2個の星, $0.2 \sim 1 \mu$ M (200 nM \sim 1000 nM)
- 3個の星, 0.04μ M \sim 0.2μ M (40 nM \sim 200 nM)
- 4個の星, 0.008μ M \sim 0.04μ M (8 nM \sim 40 nM)
- 5 個の星, $< 0.008 \mu$ M (< 8 nM)

【 0 3 2 6 】

実施例 3 : 本発明の化合物は、in vivo腫瘍増殖PDモデルにおいて、VEGF発現および腫瘍増殖を抑制する

本発明の化合物はまた、腫瘍内VEGF濃度を評価する以下の薬力学モデルにおいて活性を示す。簡単には、HT1080細胞（ヒトの繊維肉腫細胞系統）が、ヌードマウスにおいて皮下に移植され得る。7日後、マウスは、7日間、所望の投与量範囲、例えば200mg/kg/日で経口的に化合物を投与され得る。次に、腫瘍をマウスから摘出し、プロテイナーゼ阻害剤を含むTris-HCl緩衝液中でホモジナイズすることができる。Moulder ら、Cancer Res. 61(24):8887-95 (2001)。その後、腫瘍内VEGF濃度が、ヒトVEGF ELISA キット (R&D System) を用いて測定される。ホモジネートのタンパク質濃度は、Bio-Radタンパク質アッセイキットを用いて測定され、腫瘍内VEGF濃度は、タンパク質濃度に標準化される。

【 0 3 2 7 】

本発明の好ましい化合物は、 100mm^3 の腫瘍に対して1週間使用した場合、一般に、賦形剤-処理した対照群と比べて、腫瘍増殖を少なくとも50%抑制する（データは示していな

10

20

30

40

50

い)。

【0328】

実施例4：本発明の化合物は、PDE5の活性に影響を及ぼさない

ホスホジエステラーゼ5(PDE5)活性へのその影響を評価するために、本発明の化合物が試験される。PDE5活性への影響は、Molecular Devicesからの高効率蛍光偏光アッセイ(HEFP)キットを用いて決定される。HEFPアッセイは、基質としてcGMPのフルオレセイン標識誘導体を用いることによって、PDE-5の活性を測定する。PDE-5により加水分解されたときには、フルオレセイン標識したcGMP誘導体は、結合試薬に結合することができる。cGMP基質：結合試薬の複合体は、高偏光した蛍光状態を生じる。

【0329】

図2は、PDE-5活性への本発明の化合物の結果を示す。組替えPDE-5(CalBioChem)およびcGMP基質を合わせた後、混合物は、化合物または正の対照(Tadalafil)の存在下もしくは不在下で、室温にて45分間インキュベートされる。結合試薬を添加したら、反応は停止される。蛍光の偏光は、製造業者により推奨される設定を用いたViewluxにて決定される。図2から明らかなように、本発明の化合物は、正の対照に比べて、PDE-5の活性を阻害しない。

【0330】

本明細書において引用された全ての刊行物および特許出願は、あたかもそれぞれの個々の刊行物または特許出願が詳細にかつ個別に、引用することにより組み入れられることを指示されたかのように、同じ範囲に、引用することにより組み入れられる。

【0331】

ある実施態様は先に詳細に記載したが、当業者は、その教示するものから離れることなく、実施態様に多くの変更が可能であることを明らかに理解するであろう。全てのそのような変更は、本発明の特許請求の範囲内に包含されることを意図される。

【図面の簡単な説明】

【0332】

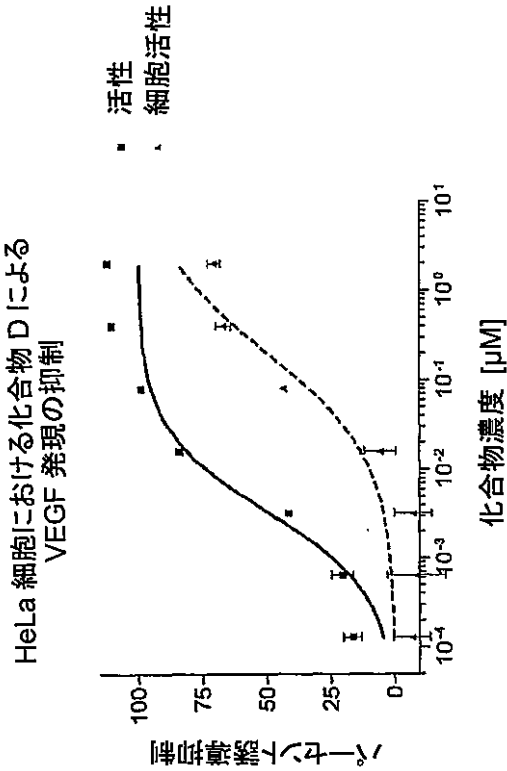
【図1】図1は、本発明のある化合物によるVEGFの発現の抑制を説明する。

【図2】図2は、ホスホジエステラーゼ5(PDE-5)の活性が、本発明のある化合物によって影響されないことを説明する。

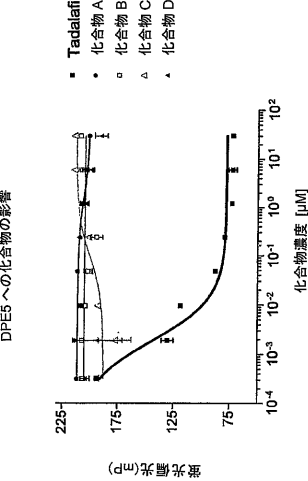
10

20

【 図 1 】



【 図 2 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/453 (2006.01)	A 6 1 K 31/453
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04 1 0 3
A 6 1 P 3/04 (2006.01)	A 6 1 P 3/04
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10 1 0 1
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
	A 6 1 P 43/00 1 0 5

(72)発明者 ムーン, ヤング - チョン

アメリカ合衆国 0 8 5 0 2 ニュージャージー州, ベル ミード, エッジウッド ドライブ 1 1

(72)発明者 カオ, リアンシアン

アメリカ合衆国 0 8 8 5 9 ニュージャージー州, パルリン, ミオダスキ コート 6

(72)発明者 タミララス, ナダラジャン

アメリカ合衆国 0 8 8 1 7 ニュージャージー州, エディソン, プロクター ストリート 6 7

(72)発明者 キ, ホンヤン

アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州, プレーンズボロ, バーチ ドライブ 3 0

(72)発明者 チョイ, スンギュ

アメリカ合衆国 0 8 5 5 8 ニュージャージー州, スキルマン, ダラム ロード 4 4

(72)発明者 ルノックス, ウィリアム, ジョセフ

アメリカ合衆国 0 7 0 8 0 ニュージャージー州, サウス プレーンフィールド, ロバート ブレイス 1 2 7

(72)発明者 コーソン, ドナルド, トーマス

アメリカ合衆国 0 8 8 0 1 ニュージャージー州, アナンデール, ウィンディ ヒル ロード 1 2

(72)発明者 ウォン, セオンウー

アメリカ合衆国 0 8 8 1 7 ニュージャージー州, エディソン, サットンズ レーン 2 2 7

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特開平05 - 246987 (JP, A)

特表2000 - 513717 (JP, A)

特表2000 - 508302 (JP, A)

国際公開第2003 / 016767 (WO, A1)

米国特許出願公開第2003 / 0040527 (US, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 471/04

C07D 495/04

A61K 31/437 ~ 5377

A61P 3/04

A61P 9/10

A61P 17/06
A61P 27/02
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 43/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)