

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2004-532848

(P2004-532848A)

(43) 公表日 平成16年10月28日(2004.10.28)

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 209/48</b>	C O 7 D 209/48	Z 4 C O 3 4
<b>A61K 31/395</b>	A 6 1 K 31/395	4 C O 6 3
<b>A61K 31/4035</b>	A 6 1 K 31/4035	4 C O 6 5
<b>A61K 31/437</b>	A 6 1 K 31/437	4 C O 8 6
<b>A61K 31/472</b>	A 6 1 K 31/472	4 C 2 0 4
審査請求 有 予備審査請求 有 (全 76 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-583593 (P2002-583593)	(71) 出願人	501149684
(86) (22) 出願日	平成14年4月22日 (2002. 4. 22)		ユニバーシティ オブ バージニア パテ ント ファウンデーション
(85) 翻訳文提出日	平成15年10月22日 (2003. 10. 22)		アメリカ合衆国, バージニア 22903 -2442, シャルロットビル, スイート 1-110, ウエスト メイン ストリ ート 1224
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/012655	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W02002/086078		弁理士 青山 稔
(87) 国際公開日	平成14年10月31日 (2002. 10. 31)	(74) 代理人	100067035
(31) 優先権主張番号	60/285, 745		弁理士 岩崎 光隆
(32) 優先日	平成13年4月23日 (2001. 4. 23)	(74) 代理人	100064610
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 中嶋 正二
(31) 優先権主張番号	60/338, 955	(74) 代理人	100072730
(32) 優先日	平成13年12月10日 (2001. 12. 10)		弁理士 小島 一晃
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 好血管形成剤としての新規なフタルイミドミミックスの合成および評価

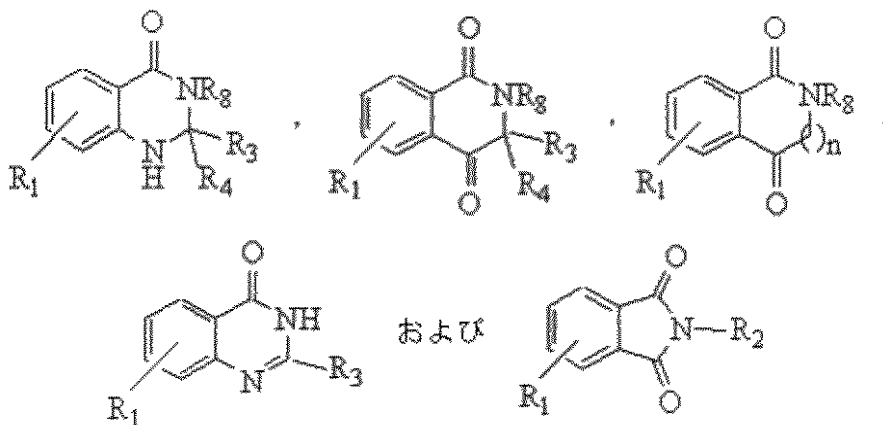
## (57) 【要約】

本発明は抗血管形成化合物として活性を有する新規なサリドマイド誘導体化合物に向けられる。より詳しくは、これらの化合物は一般構造を有し、式中、 $R_1$ はH、ハロ、アルキル、ハロアルキル、 $-NH_2$ 、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択され; $R_2$ は所望により置換されていてもよい二環式、所望により置換されていてもよいアリアルからなる群から選択され; $R_6$ はHまたは $C_1-C_8$ アルキルであり; $R_9$ は所望により置換されていてもよいアリアルであり;かつ、 $m$ は0~6である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

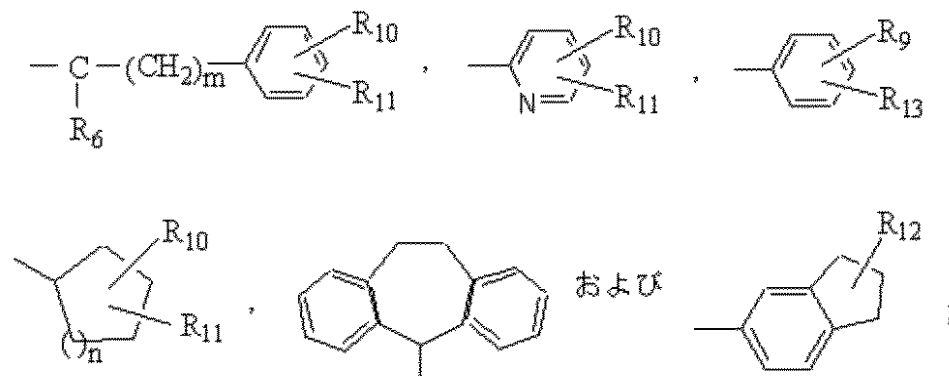
## 【化 1】



{式中、 $R_1$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ アルキル、カルボキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され；

$R_2$ は

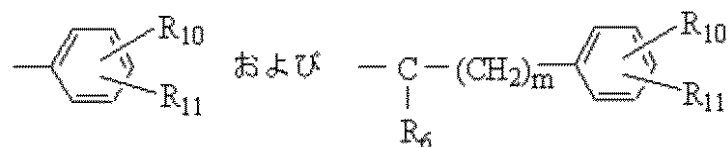
## 【化 2】



からなる群から選択され；

$R_3$ は

## 【化 3】



からなる群から選択され；

$R_8$ はH、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択されるか、または $R_3$ および $R_8$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員ヘテロアリアルを形成することができ；

$R_9$ および $R_{13}$ はハロ、メトキシおよび $C_3$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択され；

$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ；

$R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり；

$R_6$ はH、または $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニルおよび $C_2$ - $C_8$ アルキニルからなる群から

40

50

選択され;

$R_{1,2}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $-NR_5R_6$ 、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され;

$n$ は1~3の整数であり;かつ、 $m$ は0~6の範囲の整数である}

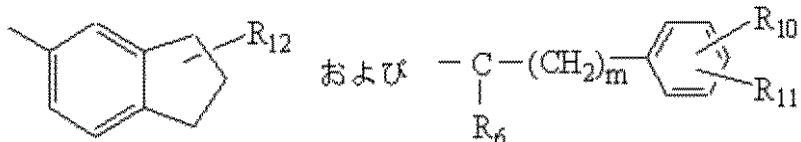
の群から選択される一般構造で示される化合物。

【請求項2】

$R_1$ がHまたはハロであり;

$R_2$ が

【化4】

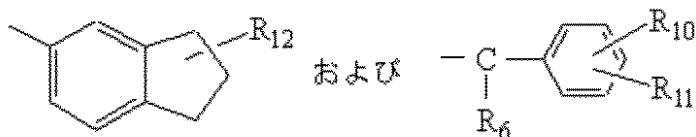


10

からなる群から選択され;

$R_3$ が

【化5】



20

からなる群から選択され;

$R_4$ および $R_8$ がHであり;

$R_6$ が $C_1$ - $C_8$ アルキルであり;

$R_{10}$ および $R_{11}$ がH、ハロおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ がともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ;

30

$R_{12}$ がH、ハロおよび $C_1$ - $C_4$ アルコキシからなる群から選択され;かつ

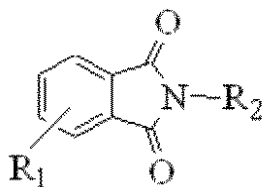
$m$ が1または0である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

化合物が一般構造;

【化6】

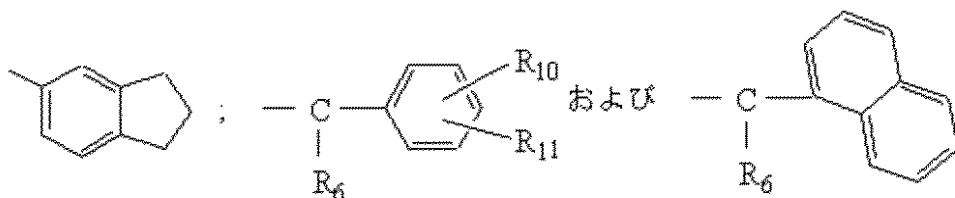


40

{式中、 $R_1$ はHまたはハロであり;かつ

$R_2$ は

## 【化 7】



からなる群から選択され;

ここで、 $R_6$ はHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり;かつ

$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $-NH_2$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に

選択される} で示される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 4】

$R_1$ がHである、請求項 3 に記載の化合物。

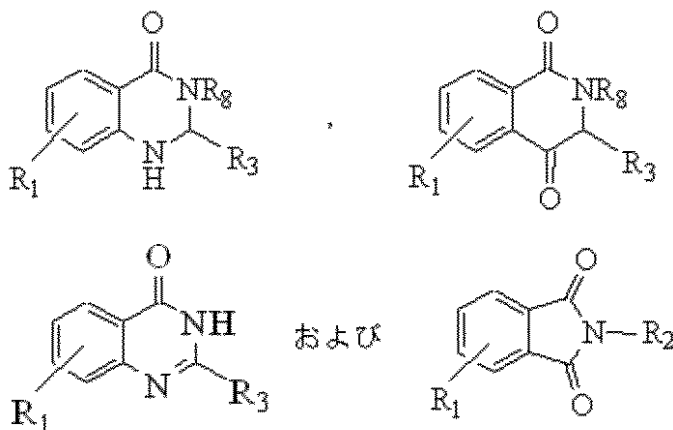
## 【請求項 5】

請求項 1 に記載の化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 6】

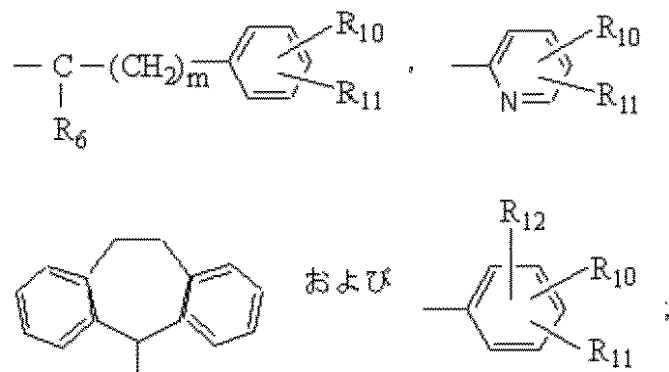
温血脊椎動物において血管形成を阻害する方法であって、該脊椎動物に一般構造

## 【化 8】



{式中、 $R_2$ は

## 【化 9】



からなる群から選択され;

$R_3$ は

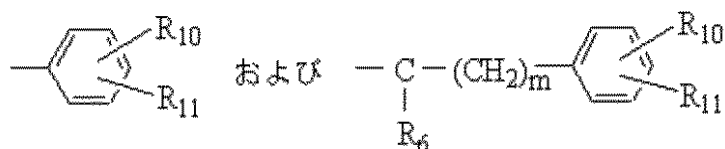
10

20

30

40

## 【化10】



からなる群から選択され；

$R_8$ はH、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択されるか、または $R_3$ および $R_8$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員ヘテロアリアルを形成することができ；

10

$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ；

$R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり；

$R_6$ はH、または $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニルおよび $C_2$ - $C_8$ アルキニルからなる群から選択され；

$R_{12}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $-NR_5R_6$ 、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され；かつ

$m$ は0~6の範囲の整数である}

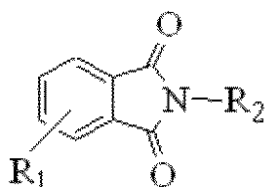
20

の化合物を含む組成物を投与するステップを含む該方法。

## 【請求項7】

化合物が一般構造：

## 【化11】

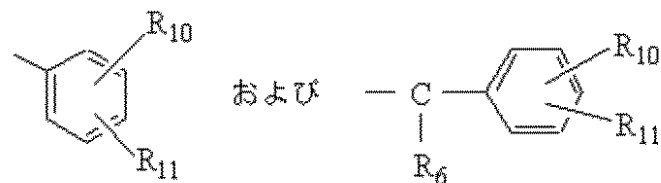


30

{式中、 $R_1$ はHまたはハロであり；かつ

$R_2$ は

## 【化12】



からなる群から選択され；

40

ここで、 $R_6$ はHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり；かつ

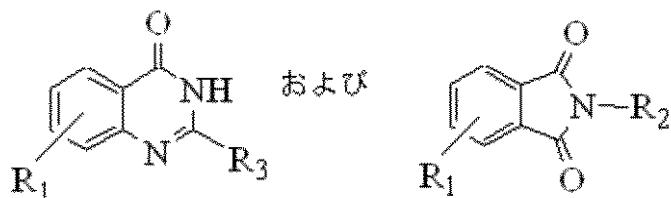
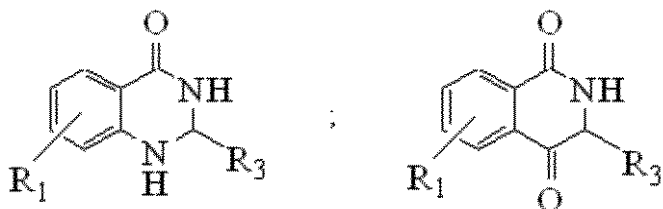
$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができる}

を有する、請求項6に記載の方法。

## 【請求項8】

一般構造：

## 【化 1 3】

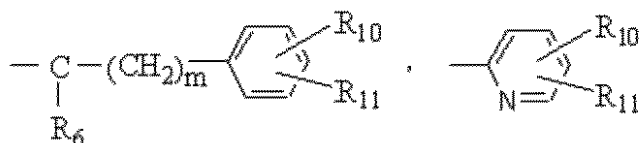


10

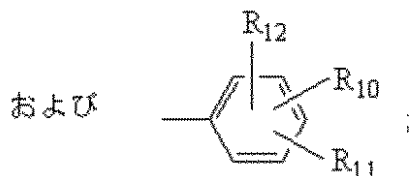
{式中、 $R_1$ はHまたはハロであり；

$R_2$ は

## 【化 1 4】



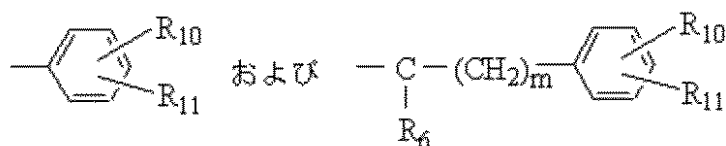
20



からなる群から選択され；

$R_3$ は

## 【化 1 5】



30

からなる群から選択され；

$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ；

40

$R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり；

$R_6$ はH、または $C_1$ - $C_{12}$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニルおよび $C_2$ - $C_8$ アルキニルからなる群から選択され；

$R_{12}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $-NR_5R_6$ 、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され；かつ

$m$ は0~2の範囲の整数である}

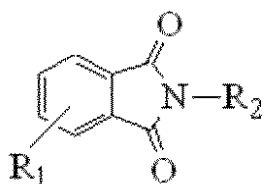
で示される化合物および医薬上許容される担体を含む医薬組成物。

## 【請求項 9】

50

一般構造：

【化16】

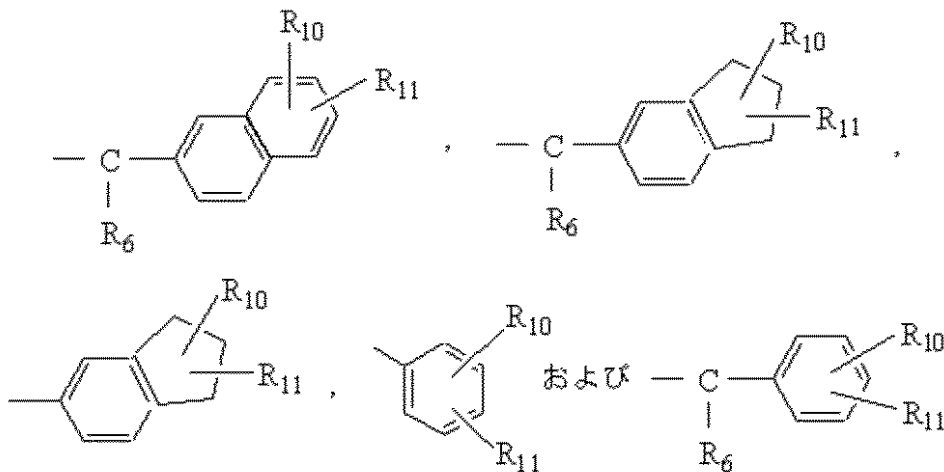


{式中、R<sub>1</sub>はHまたはハロゲンであり；かつ

R<sub>2</sub>は

10

【化17】



20

からなる群から選択され；

ここで、R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；かつ

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はH、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択される}

で示される化合物を含む医薬組成物。

【請求項10】

R<sub>1</sub>がHであり、かつ、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>がHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択される、請求項8に記載の組成物。

30

【発明の詳細な説明】

【0001】

本願は35 USC § 119(e)の下、2001年4月23日出願の米国仮出願第60/285,745号および2001年12月10日出願の同第60/338,955号の優先権を主張するものである。なお、これらの開示内容は出典明示により本明細書の一部とする。

【0002】

発明の分野

本発明は新規な置換フタルイミドおよびイソキノリン誘導体、ならびにこれらの誘導体の治療薬としての使用に向けられる。これらの化合物は抗血管形成活性を有することが見出されている。

40

【0003】

発明の背景

不適切な血管形成は多くの病態の原因または悪化要因である。例えば、加齢性黄斑変性(ARMD)は周辺視力はそのままだが中心視力が衰える症状をさす。この疾病はいくつかの形態で存在し、65歳を超えると約5人に1人が、75歳を超えると4人に1人が罹患している。これはアメリカ人ではおよそ2千万人に相当する。

【0004】

黄斑変性には乾性黄斑変性と湿性黄斑変性の2つの形態がある。乾性は黄斑の細胞が徐々に崩壊し始めるもので、黄斑変性症例の90%で診断される。これは片目または両目に起こ

50

り得る。湿性は症例の10%を占めるにすぎないが、90%が盲目となる。湿性は悪化するにつれ、患者は黄斑下で成長する異常な血管を持ち始める。これらの血管は極めて脆く、体液や血液を漏出し(従って「湿性」変性)、急速な黄斑損傷を引き起こす。現在のところ利用できる特定の薬理的治療法はない。

【0005】

盲目の主因の中には湿潤型のARMDおよび新しい血管の形成(新血管新生)によって起こるその他の眼の疾病がある。従ってこのような眼の疾病を治療するための新薬を発見する必要性が大きい。1つのアプローチとしては、不適切な新血管新生を予防するために抗血管形成医薬を投与することである。

【0006】

新規な抗血管形成化合物は抗癌剤としての有用性も持つ。悪性は腫瘍の増殖および拡散を特徴とする。この疾病の進行において重要な1つの因子が、一連の順序立てられた事象で毛細血管が成長する血管形成である。ひと度腫瘍が発生すると、腫瘍細胞集団全体の増殖は、腫瘍に集中して細胞に酸素および栄養を供給する新しい毛細血管が増えることで始まるはずである。従って腫瘍は付随する血管形成プログラムが活性化しないようにすれば無害なまま、それらの起源組織に制限される。腫瘍の進行における血管形成ステップは全ての病因の固形腫瘍に共通のものであることから、腫瘍関連の血管形成を阻害することができれば腫瘍に対抗する上で有望なアプローチとなる。

【0007】

実験的証拠の実体が、腫瘍の血管形成が固形腫瘍の増殖および転移の基盤であるという仮説を支持している[Folkman, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 82, pp. 4-6 (1989); N. Weidner, et al., Amer. J. Pathol., Vol. 143, pp. 401-409 (1993)]。実際、固形腫瘍の大部分は、新血管新生が起こった後まで臨床的にも検出できず、固形腫瘍でのその誘導は1以上の血管形成因子により媒介される。

【0008】

さらに血管形成は、関節炎、乾癬、糖尿病性網膜症、慢性炎症、硬皮症、血管腫、水晶体後繊維増殖症および血友病者関節における異常な毛細血管増殖、長期月経および出血および婦人科生殖系のその他の疾患をはじめとする他の多くの病理プロセスにおいても重要である。

【0009】

よって、血管形成関連疾患を治療するには、抗血管形成としての活性を有し、患者に安全に投与することができる化合物が必要である。本発明は、原発腫瘍の増殖、腫瘍進行および転移の阻害をはじめ、血管形成関連疾患ならびに悪性疾患の治療に用いるための、抗血管形成化合物を含む組成物に関する。より詳しくは、本発明はサリドマイド誘導体およびそれらの抗血管形成組成物としての使用に向けられる。

【0010】

サリドマイドはもともと鎮静剤として処方されたものであるが、重度の出生時欠陥を引き起こす、特に四肢発達に影響を及ぼす強力な催奇形物質であることが分かった時点でその使用は中断された。サリドマイドを用いた場合に見られる肢異常(肢欠損)は発達中の胎児肢芽における血管増殖の阻害により起こるものと見られている。この作用は脈管形成的(毛細血管床の形成に作用する)であるが、研究ではサリドマイドはまた抗血管形成的(既存の血管芽からの新しい血管の形成に作用する)でもあることが証明されている。サリドマイドは妊娠していない成人が服用する場合には比較的無毒であり、現在、可能性のある抗癌剤ならびに糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症、および黄斑変性などの血管性眼疾患の治療薬として第2フェーズの臨床試験下にある。

【0011】

サリドマイドはFolkman, et. al. (PNAS, 91(9): 40825, 1994)によって、著しい抗血管形成効力を有することが報告されている。血管内皮増殖因子(VEGF)により誘導された角膜血管形成に対するサリドマイドの作用が報告されている(Kruse et al, Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology. 236(6):461-6, 1998)。Kruse et alでは

10

20

30

40

50



、角膜の新血管新生はウサギにおいて500または750ngのVEGFを添加した基質内ペレットにより誘導されたものであった。200mg/kgのサリドマイドを毎日2回投与した動物は治療5日後に角膜血管形成の統計学的に有意な阻害 ( $P < 0.0001$ ) の応答を示した。この所見は、サリドマイドがVEGFにより誘導された眼の新血管の増殖に対して有意な抗血管形成作用を有することを示している。

【0012】

また、サリドマイドは、塩基性繊維芽細胞増殖因子(bFGF)により誘導されるウサギ角膜マイクロポケットアッセイにおいて、また経口的にマウスモデルにおいて血管形成の対する阻害作用が証明されている(Joussen et al. Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology, 237(12):952-61, 1999およびKenyon et al., Experimental Eye Research. 64(6):971-8, 1997)。サリドマイドおよびサリドマイド類似体(cc-1069)は*in vitro*において内皮細胞(血管系を構成する細胞)の増殖を阻害することが報告されている。この研究の結果、サリドマイドおよび/またはcc-1069で処理した培養系の内皮細胞増殖の有意な低下が明らかとなった。これらのデータを考え合わせると、サリドマイドに関して抗血管形成能と内皮細胞増殖阻害の間の強い相関が支持される。

10

20

【0013】

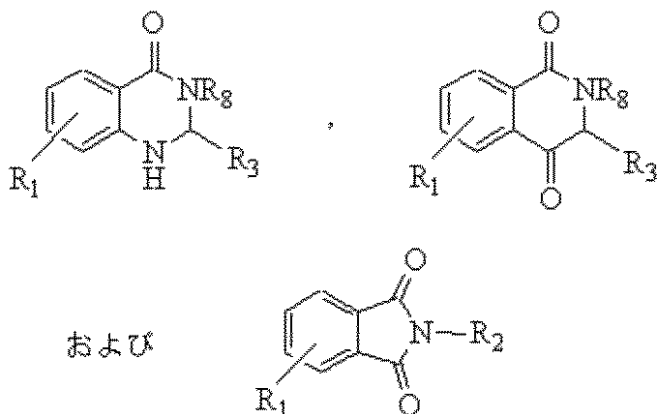
研究によれば、サリドマイドのS(-)-鏡像異性体はVEGFにより誘導されるもの、またbFGFにより誘導されるもの双方の角膜新血管新生において最も強力な抗血管形成活性を有することが明らかである。この鏡像異性体選択的優位性は可能性のあるレセプター媒介型の機構を支持する。本発明は新規な一連のサリドマイド類似体およびこのような類似体の血管形成阻害剤としての使用に向けられる。より詳しくは、本発明のサリドマイド類似体はサリドマイドのピペリジン-2,6ジオン部分を欠くものである。

【0014】

発明の概要

本発明は一般構造:

【化1】



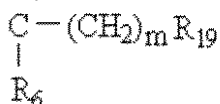
30

{式中、 $R_1$ はH、ハロ、アルキル、ハロアルキル、 $-NR_5R_6$ 、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択され;

40

$R_2$ は所望により置換されていてもよい二環式、所望により置換されていてもよいアリール、および

【化2】



からなる群から選択され;

$R_3$ はアルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジルおよび置換ベンジルからなる群から選択され;

50

$R_8$ はHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルからなる群から選択されるか、または $R_8$ および $R_3$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員アリアルを形成することができ;

$R_5$ および $R_6$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_6$ アルキルであり;

$R_{1,m}$ は所望により置換されていてもよいアリアルであり;かつ、 $m$ は0~6である}

を有する化合物に向けられる。本発明はまた、これらの化合物を含む組成物および血管形成の阻害のためのこのような組成物の使用も包含する。

#### 【0015】

発明の詳細な説明

定義

本発明を説明および請求する上で以下の用語は下記に示す定義に従って用いる。

#### 【0016】

本明細書において「精製された」および同様の用語は本来のまたは天然の環境でその分子または化合物と通常会合している夾雑物を実質的に含まない形態での分子または化合物の単離に関する。

#### 【0017】

本明細書において「治療」とは、特定の疾患または症状の予防、あるいは特定の疾患または症状に付随する徴候の緩和、および/または該徴候の予防もしくは除去を含む。

#### 【0018】

本明細書において「ハロゲン」または「ハロ」とは、Cl、Br、FおよびIを意味する。特に好ましいハロゲンとしてはCl、BrおよびFが挙げられる。本明細書において「ハロアルキル」とは、少なくとも1つのハロゲン置換基を有する $C_1$ - $C_4$ アルキル基をさし、例えばクロロメチル、フルオロエチルまたはトリフルオロメチルなどがある。

#### 【0019】

本明細書において「 $C_1$ - $C_n$ アルキル」( $n$ は整数)とは、1から特定の数の炭素原子を有する分枝または直鎖アルキル基を表す。典型的には $C_1$ - $C_6$ アルキル基としては、限定されるものではないが、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

#### 【0020】

本明細書において「 $C_2$ - $C_n$ アルケニル」( $n$ は整数)とは、2から特定の数の炭素原子と少なくとも1つの二重結合を有するオレフィンの不飽和な分枝または直鎖基を表す。このような基の例としては、限定されるものではないが、1-プロペニル、2-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、ヘキセニル、ペンテニルなどが挙げられる。

#### 【0021】

本明細書において「 $C_2$ - $C_n$ アルキニル」( $n$ は整数)とは、2から特定の数の炭素原子と少なくとも1つの三重結合を有する不飽和の分枝または直鎖基を表す。このような基の例としては、限定されるものではないが、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニルなどが挙げられる。

#### 【0022】

本明細書において「 $C_3$ - $C_n$ シクロアルキル」( $n$ は整数)とは環状非アリアル基をさし、例えば $C_3$ - $C_8$ シクロアルキルはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを表す。

#### 【0023】

本明細書において「低級アルキル」とは、1~8個の炭素原子を含む分枝または直鎖アルキル基をさし、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 $n$ -ブチル、 $t$ -ブチル、ネオペンチルなどが挙げられる。

#### 【0024】

本明細書において「所望により置換されていてもよい」とは0~4個の置換基をさし、この置換基は各々独立に選択される。独立に選択された置換基の各々は他の置換基と同一であっても異なってもよい。

10

20

30

40

50

## 【0025】

本明細書において「アリール」とは、1または2個の芳香環を有する単環または二環式炭素環構造をさし、限定されるものではないが、フェニル、ベンジル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルなどが挙げられる。「所望により置換されていてもよいアリール」としては0~4個の置換基を有するアリール化合物が挙げられ、「置換アリール」とは0~3個の置換基(なおこれらの置換基としてはアルキル、ハロまたはアミノ置換基が挙げられる)を有するアリール化合物が挙げられる。(C<sub>5</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)アリールとは、アルキル基を介して親部分に結合しているアリール基をさす。

## 【0026】

「複素環式基」とは、1~3個のヘテロ原子(なおこれらのヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される)を含有する単環または二環式炭素環構造をさす。

10

## 【0027】

本明細書において「ヘテロアリール」とは、1~3個のヘテロ原子を含有する1または2の芳香環を有する単環または二環式炭素環構造をさし、限定されるものではないが、フリル、チエニル、ピリジルなどが挙げられる。

## 【0028】

「二環式」とは、不飽和または飽和のいずれかの安定な7~12員の架橋または縮合二環式炭素環を表す。この二環式環は安定な構造をとるいずれの炭素原子において結合していてもよい。この用語には、限定されるものではないが、ナフチル、ジシクロヘキシル、ジシクロヘキセニルなどが含まれる。

20

## 【0029】

本明細書において「医薬上許容される担体」とは、リン酸緩衝生理食塩水、水、およびオイル/水または水/オイルエマルジョンなどのエマルジョン、ならびに種々のタイプの湿潤剤など、標準的な医薬担体をいずれも包含する。

## 【0030】

本明細書において「有効量」とは選択された作用を得るのに十分な量を意味する。例えばフタルイミド誘導体の有効量とは、*in vivo*または*in vitro*のいずれかで内皮細胞増殖を低下させる、または血管増殖速度を低下させるのに十分な化合物量である。

## 【0031】

「非経口」とは、消化管を経由せず、皮下、筋肉内、髄腔内または静脈内などの他の経路によることを意味する。

30

## 【0032】

本明細書において「血管形成」とは、組織または器官での新しい血管の発生を意味する。

## 【0033】

本明細書において「血管形成関連の」疾病または症状とは、不適切なまたは過剰な血管形成によって起こる、または悪化する病態または症状をさす。例えば血管形成関連であると見なされる疾病としては癌、ならびに糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症および黄斑変性などの血管性眼疾患が挙げられる。

## 【0034】

1以上の不斉炭素原子を有する本発明の化合物は光学的に純粋な鏡像異性体、または光学的に純粋なジアステレオマー、ならびに鏡像異性体混合物、ジアステレオマー混合物およびこのような立体異性体のラセミ混合物として存在し得る。本発明はその範囲にこのような全ての異性体およびその混合物を含む。

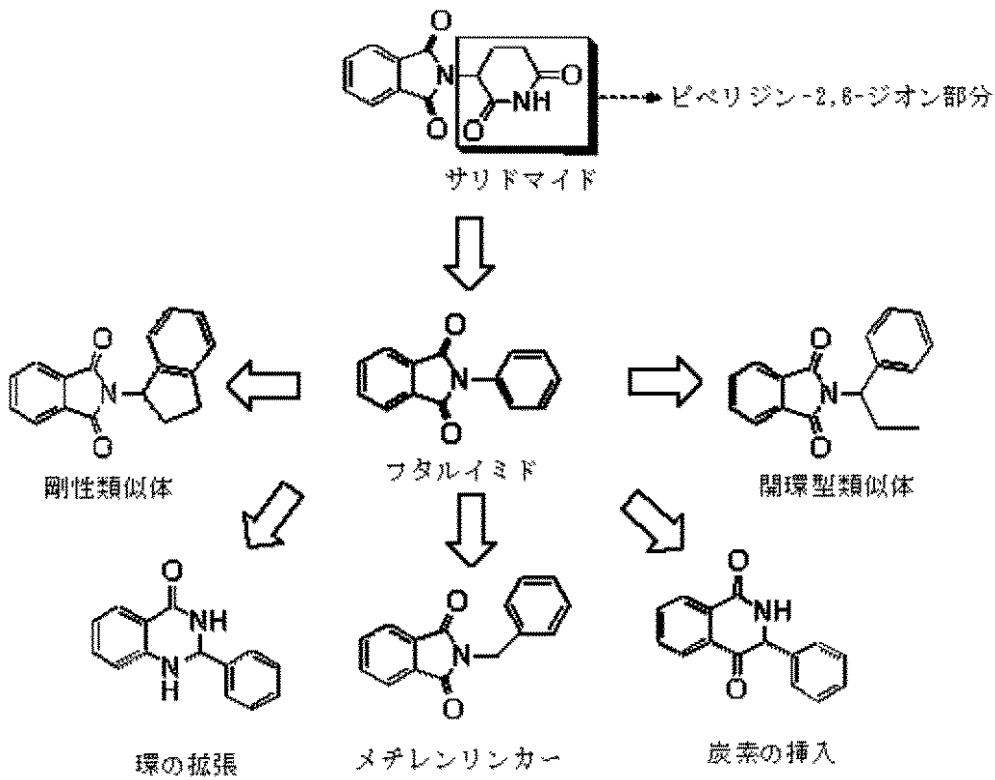
40

## 【0035】

発明

本発明は抗血管形成を有すると期待される一連の新規な置換フタルイミドおよびイソキノリン誘導体に関する。より詳しくは、本発明はピペリジン-2,6-ジオン部分が以下に示すような他の構造で置換された一連のサリドマイド誘導体に向けられる。

## 【化3】



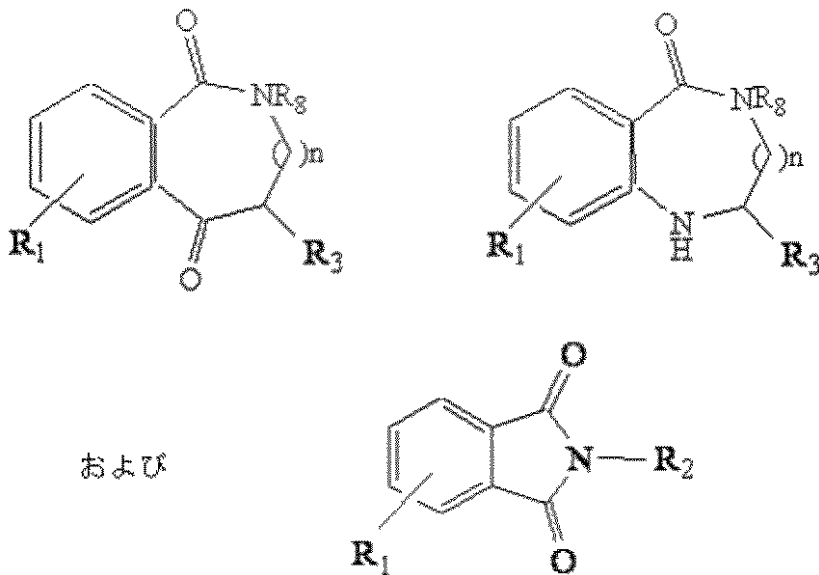
10

20

【0036】

ある実施形態によれば、

【化4】



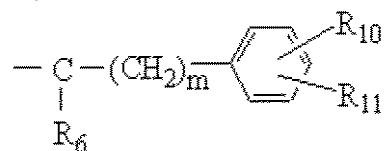
30

40

{式中、R<sub>1</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は所望により置換されていてもよい二環式、所望により置換されていてもアリアル、および

【化5】

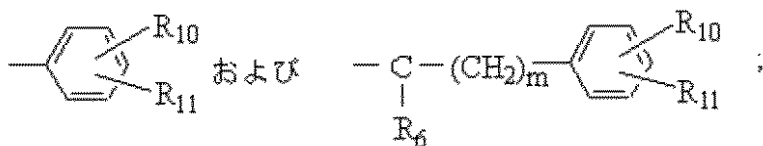


50

からなる群から選択され；

R<sub>3</sub>は

【化6】



からなる群から選択され；

R<sub>8</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルからなる群から選択されるか、またはR<sub>3</sub>およびR<sub>8</sub>はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員芳香環を形成することができる；

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択されるか、またはR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員芳香環を形成することができる；

R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり；

R<sub>6</sub>はH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルおよびC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニルからなる群から選択され；

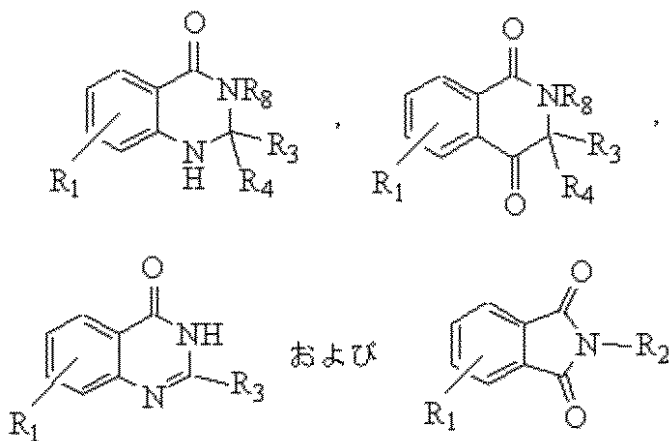
nは0~2の整数であり；かつ、mは0~6の範囲の整数である}

の群から選択される一般構造を有する新規な化合物が提供される。

【0037】

ある実施形態によれば、抗血管形成化合物は一般構造：

【化7】



{式中、R<sub>1</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、カルボキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は

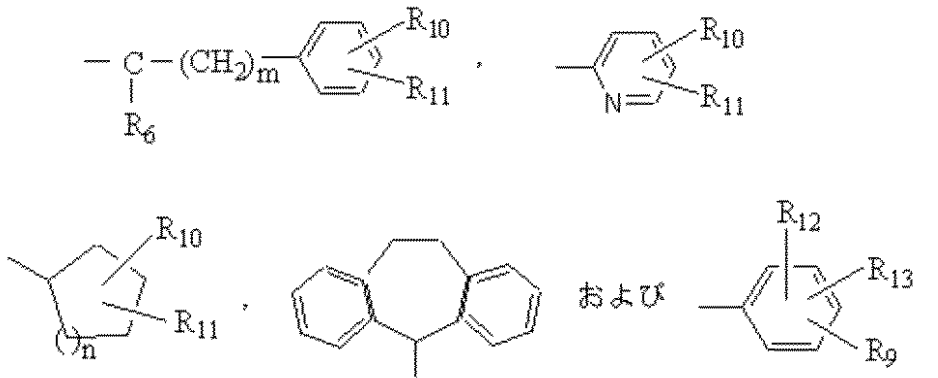
【化8】

10

20

30

40

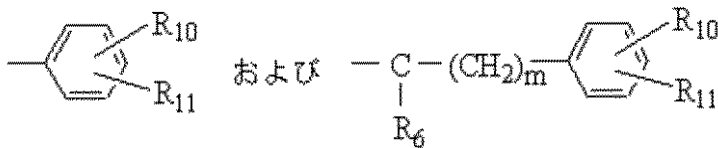


10

からなる群から選択され；

$R_3$  は

【化 9】



からなる群から選択され；

20

$R_8$  は H、 $C_1$ - $C_8$  アルキル からなる群から選択されるか、または  $R_3$  および  $R_8$  はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい 5 または 6 員ヘテロアリールを形成することができる；

$R_4$  は H、 $C_1$ - $C_8$  アルキル、フェニルおよびベンジルからなる群から選択され；

$R_{13}$  および  $R_9$  は H、ハロおよび  $C_3$ - $C_8$  アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または  $R_{13}$  および  $R_9$  はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい  $C_5$ - $C_6$  シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい  $C_5$ - $C_6$  芳香環を形成することができる；

$R_{10}$  および  $R_{11}$  は H、ハロ、 $C_1$ - $C_8$  アルキル、 $C_1$ - $C_8$  ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび  $C_1$ - $C_8$  アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または  $R_{10}$  および  $R_{11}$  はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい  $C_5$ - $C_6$  シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい  $C_5$ - $C_6$  芳香環を形成することができる；

30

$R_5$  および  $R_7$  は独立に H または  $C_1$ - $C_8$  アルキルであり；

$R_6$  は H、または  $C_1$ - $C_{12}$  アルキル、 $C_2$ - $C_8$  アルケニルおよび  $C_2$ - $C_8$  アルキニルからなる群から選択され；

$R_{12}$  は H、ハロ、 $C_1$ - $C_4$  ハロアルキル、 $-NR_5R_6$ 、 $C_1$ - $C_8$  アルキル、ヒドロキシおよび  $C_1$ - $C_8$  アルコキシからなる群から選択され；

$n$  は 1~3 の整数であり；かつ、 $m$  は 0~6 の範囲の整数である }

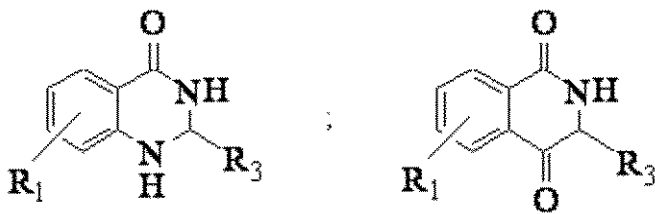
を有する。ある実施形態では、 $R_1$ 、 $R_4$  および  $R_8$  は各々 H であり、 $n$  は 1 であり、 $m$  は 0 である。

40

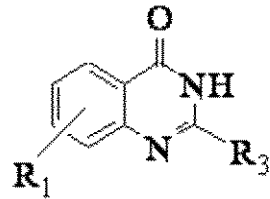
【 0 0 3 8 】

ある実施形態によれば、抗血管形成化合物は一般構造：

【化 1 0】

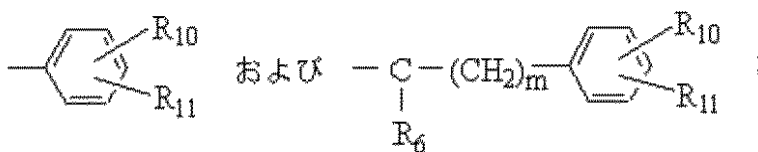


または



{式中、 $R_1$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され; $R_3$ は

【化11】

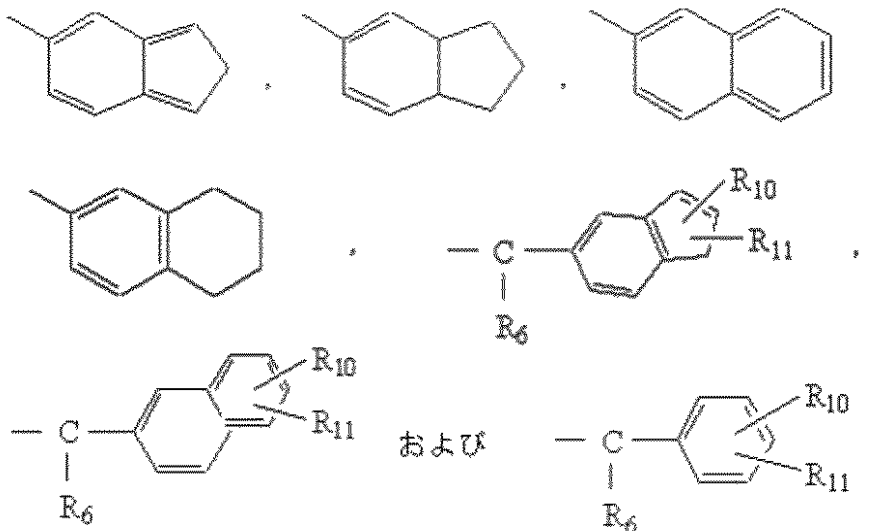


からなる群から選択され;

ここで $R_6$ はHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり; $R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ; $R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり;かつ、 $m$ は0~6の範囲の整数である}

を有する。ある実施形態では、 $R_1$ はHであり、 $R_3$ はフェニル、

【化12】



{式中、 $R_6$ はHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり; $R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択され;かつ、 $R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルである}

からなる群から選択される。

【0039】

ある実施形態によれば、抗血管形成化合物は一般構造:

【化13】

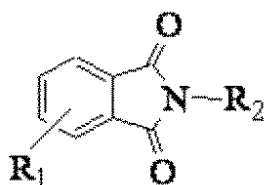
10

20

30

40

50

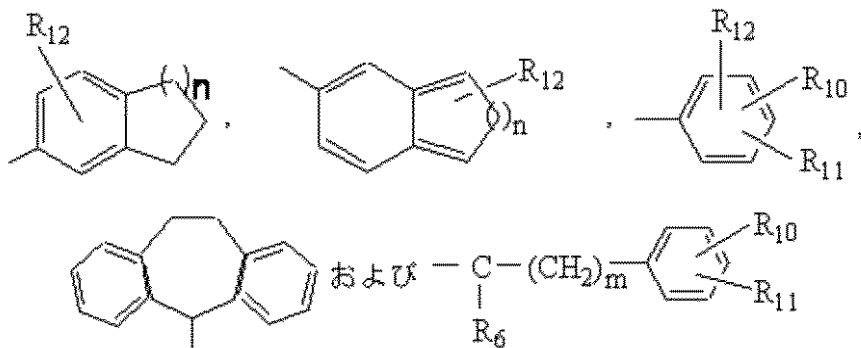


{式中、R<sub>1</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され;かつ

R<sub>2</sub>は

【化14】

10



20

からなる群から選択され;

ここで、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択されるか、またはR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよいC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよいC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>芳香環を形成することができ;

mは0~3の範囲の整数であり;

R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルであり;

R<sub>6</sub>はH、またはC<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>アルキル、C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルケニルおよびC<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>アルキニルからなる群から選択され;

R<sub>12</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され;かつ

30

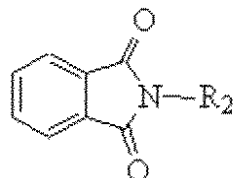
nは1~3の範囲の整数である}

を有する。

【0040】

ある実施形態では本発明の化合物は一般構造:

【化15】

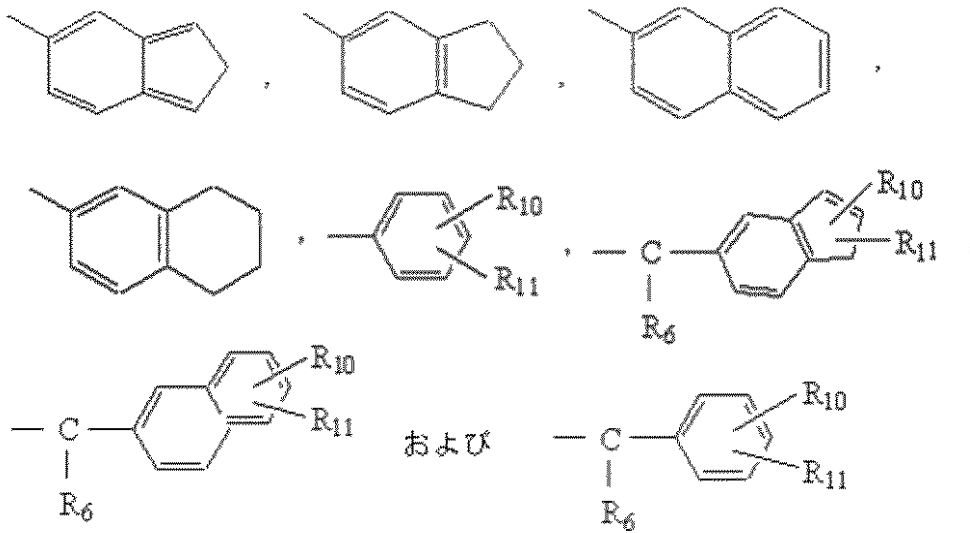


40

{式中、R<sub>2</sub>は

【化16】





10

からなる群から選択され；

ここで、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_4$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択され；かつ

$R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり；

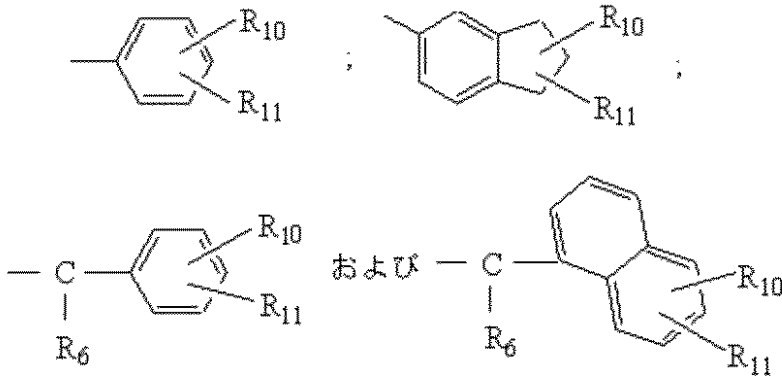
$R_{12}$ はH、ハロおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され；かつ

$R_6$ は $C_1$ - $C_8$ アルキルである}

20

を有する。ある好ましい実施形態では、 $R_2$ は

【化17】



30

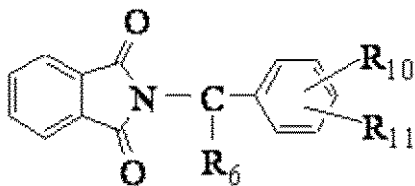
からなる群から選択され；

ここで、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択される。

【0041】

ある好ましい実施形態では、この化合物は構造：

【化18】



40

{式中、 $R_6$ は $C_1$ - $C_8$ アルキルであり、かつ、 $R_{10}$ および $R_{11}$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員芳香環を形成することができる}

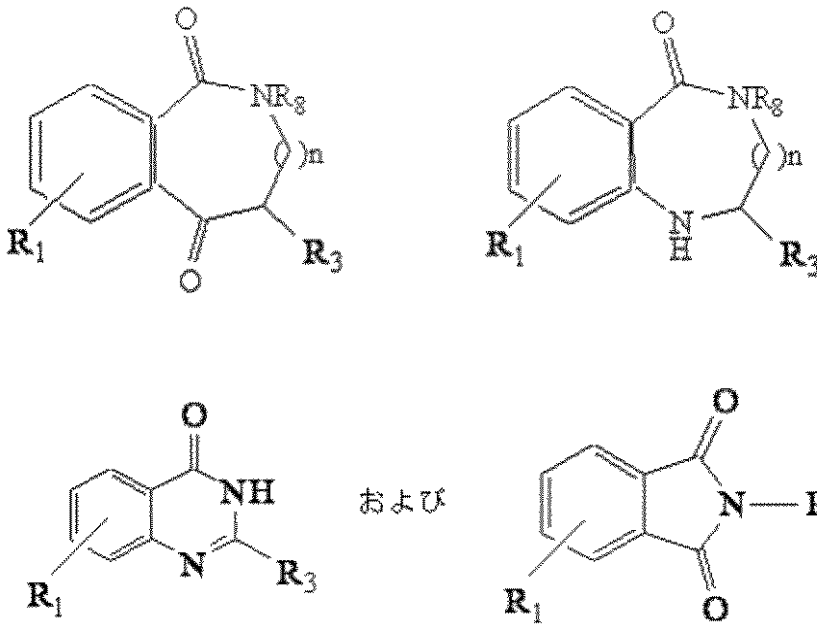
を有する。

50

## 【0042】

本発明のある態様は血管形成関連の疾病または症状を治療する方法に向けられる。より詳しくは、本発明のある実施形態はヒトをはじめとする温血脊椎動物における望ましくない血管形成の阻害に向けられる。この方法は一般構造：

## 【化19】



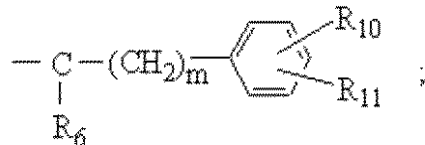
10

20

{式中、 $R_1$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から選択され；

$R_2$ は所望により置換されていてもよい二環式、所望により置換されていてもアリール、および

## 【化20】

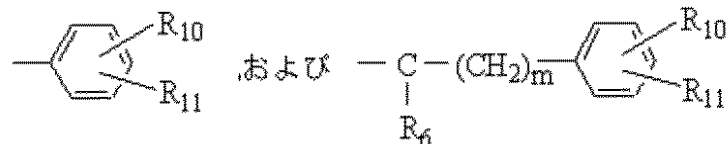


30

からなる群から選択され；

$R_3$ は

## 【化21】



40

からなる群から選択され；

$R_8$ はHおよび $C_1$ - $C_8$ アルキルからなる群から選択されるか、または $R_3$ および $R_8$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい5または6員芳香環を形成することができる；

$R_{10}$ および $R_{11}$ はH、ハロ、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_1$ - $C_8$ ハロアルキル、 $-NR_5R_7$ 、ヒドロキシおよび $C_1$ - $C_8$ アルコキシからなる群から独立に選択されるか、または $R_{10}$ および $R_{11}$ はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよい $C_5$ - $C_6$ 芳香環を形成することができ；

$R_5$ および $R_7$ は独立にHまたは $C_1$ - $C_8$ アルキルであり；

$R_6$ はH、または $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_2$ - $C_8$ アルケニルおよび $C_2$ - $C_8$ アルキニルからなる群から選

50

択され;

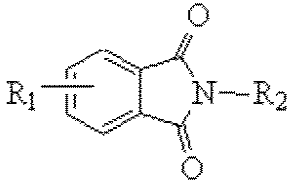
nは0~2の範囲の整数であり;かつ、mは0~6の範囲の整数である}

の化合物の有効量を含む組成物をヒトまたは動物に投与するステップを含む。

【0043】

ある実施形態では、血管形成を阻害する方法は一般構造:

【化22】

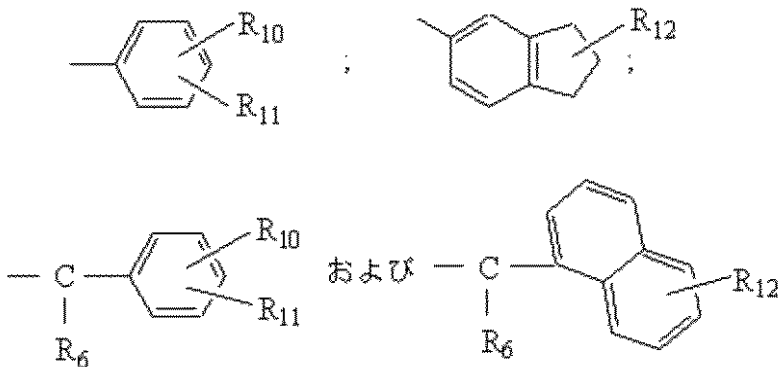


10

{式中、R<sub>1</sub>はH、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキルであり;

R<sub>2</sub>は

【化23】



20

からなる群から選択され;

ここで、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択され;

R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり;

30

R<sub>12</sub>はH、ハロおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され;かつ

R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである}

を有する化合物を投与することを含む。ある実施形態では、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は独立にH、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシであり、R<sub>1</sub>およびR<sub>12</sub>はHであり、かつ、R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである。

【0044】

ある実施形態によれば、本発明のサリドマイド誘導体化合物は、これらの化合物と1以上の医薬上許容される担体を組み合わせることで医薬組成物として調剤することができる。これらの製剤は標準的な経路で投与することができる。一般に、これらの組合せは局所、経皮、経口、直腸または非経口(例えば、静脈内、皮下または筋肉内)経路によって投与し得る。さらにこれらの組合せは化合物の持続的放出を意図した生分解性ポリマーへ配合してもよく、これらのポリマーは薬物の送達が見込まれる場所の近傍、例えば腫瘍部位に埋植する。本発明とともに用いるのに好適な生分解性ポリマーは当業者に公知であり、例えば Brem et al., J. Neurosurg. 74:441-446 (1991)に詳細に記載されている。

40

【0045】

抗血管形成化合物としてのこのような医薬組成物の使用の他、サリドマイド誘導体化合物およびそれに対応する組成物はまたナトリウムチャンネル遮断剤、カルシウムチャンネル遮断剤、避妊薬、抗炎症薬、および抗癌剤としての有用性も持つ。ある実施形態では、本発明のサリドマイド誘導体を含む組成物は加齢性黄斑変性の治療に用いられる。

【0046】

50

ある実施形態によれば、本組成物は経口または非経口いずれかで投与される。経口投与の場合、これらの化合物は溶液、粉末、錠剤、カプセル剤またはトローチ剤として投与される。これらの化合物は錠剤、カプセル剤、トローチ剤およびその他の経口投与可能な形態の製造に用いられる1以上の通常の医薬添加剤または賦形剤と組み合わせて使用することができる。非経口投与、より好ましくは静注による投与の場合、本発明の誘導体は生理食塩水および/または通常のIV溶液と混合することができる。

【0047】

有効化合物の用量は治療する症状、特定の化合物、ならびにヒトまたは動物の体重および状態などのその他の臨床的要因、そして化合物の投与経路によって異なる。本発明はヒトおよび獣医学用途の双方に用途を持つと考えられる。ヒトへの経口投与については、約0.1~300mg/kg/日の間、好ましくは約0.5~50mg/kg/日の間、最も好ましくは約1~10mg/kg/日の間の用量で一般に十分である。

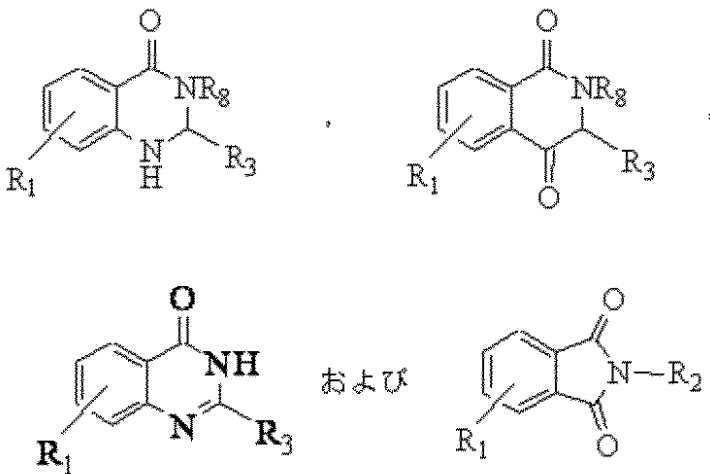
【0048】

有効な抗血管形成化合物の他、本発明の組成物は可溶化剤、不活性増量剤、希釈剤、賦形剤および香味剤をはじめ、当技術分野で通常のその他の薬剤を含んでもよいと考えるべきである。

【0049】

ある実施形態によれば、角膜の新血管新生に関連する疾病は一般構造：

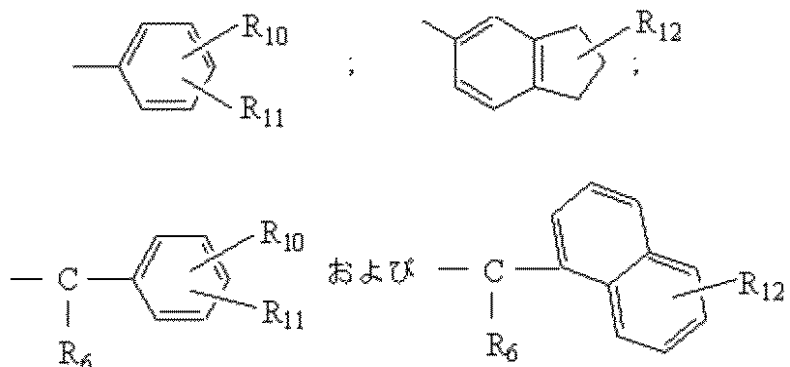
【化24】



{式中、R<sub>1</sub>はH、ハロ、アルキル、ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>、ヒドロキシおよびアルコキシからなる群から選択され；

R<sub>2</sub>は

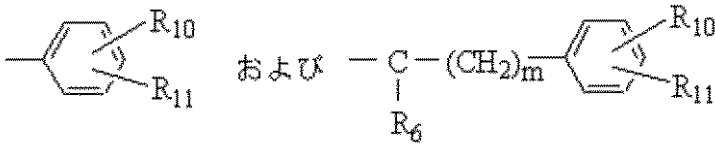
【化25】



からなる群から選択され；

R<sub>3</sub>は

【化26】



からなる群から選択され；

R<sub>8</sub>はHおよびアルキルからなる群から選択されるか、またはR<sub>3</sub>およびR<sub>8</sub>はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよいC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルまたはC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>芳香環を形成することができ；

R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はH、ハロ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、-NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>、ヒドロキシおよびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から独立に選択されるか、またはR<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>はともに隣接する環をともなって、所望により置換されていてもよいC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルまたは所望により置換されていてもよいC<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>芳香環を形成することができ；

R<sub>5</sub>およびR<sub>7</sub>は独立にHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり；

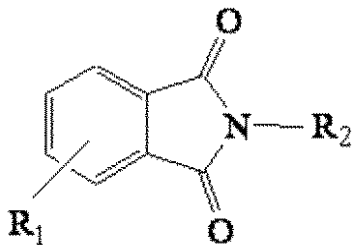
R<sub>12</sub>はH、ハロ、およびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシからなる群から選択され；

mは0~4の範囲の整数であり；かつ

R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキルである}

を有する化合物を含む組成物を投与することにより治療することができる。ある実施形態では、この化合物は一般構造：

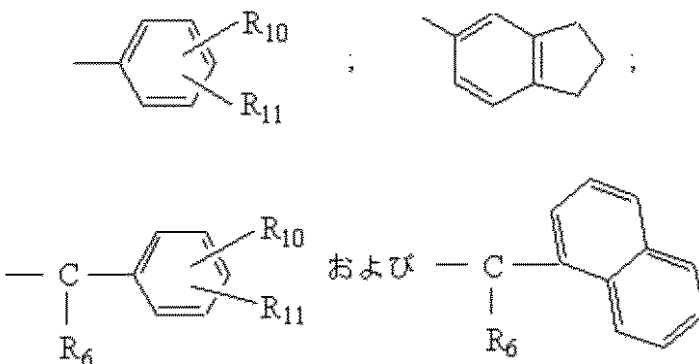
【化27】



{式中、R<sub>1</sub>はHまたはハロであり；かつ

R<sub>2</sub>は

【化28】



からなる群から選択され；

ここで、R<sub>10</sub>およびR<sub>11</sub>は独立にH、ハロまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシであり、R<sub>1</sub>およびR<sub>12</sub>はHであり、かつ、R<sub>6</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルである}

を有する。

【0050】

本発明に従って治療することができるもう1つの疾病は慢性関節リウマチである。関節の滑膜内層の血管は血管形成を受けると考えられている。新しい血管網を形成する他、内皮細胞はパンヌスの増殖と軟骨の崩壊をもたらす因子および反応性酸素種を放出する。血管

10

20

30

40

50

形成に關与する因子は慢性關節リウマチの慢性炎症状態に能動的に寄与し、その維持を助ける。

【0051】

本発明のサリドマイド誘導化合物はまた、糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症、角膜移植拒絶、血管新生緑内障、および水晶体後繊維増殖症、表皮角結膜炎、ビタミンA欠乏症、コンタクトレンズの疲労、アトピー性角膜炎、上輪部角膜炎、乾性表皮爪膜角膜炎、シェーグレン症候群、酒さ性座瘡、フリクテン症(phylectenulosis)、梅毒、マイコバクテリア感染症、脂質変性、化学火傷、細菌性潰瘍、真菌性潰瘍、単純ヘルペス感染症、水痘帯状疱疹感染症、原生動物感染症、カポジ肉腫、モーレン潰瘍、テリエン角膜周辺変性、辺縁表皮剥離、外傷、慢性關節リウマチ、全身性狼瘡、多発性動脈炎、ウェジナー類肉腫症、強膜炎、スチープン・ジョンソン病、類天疱瘡様放射状角膜切開術(pemphigoid radial keratotomy)、および角膜移植拒絶(corneal graft rejection)をはじめ、血管形成に關連する多様な疾病または症状を治療する上での用途を有するものと期待される。本発明に従って治療も可能である網膜/脈絡膜の新血管新生に關連する疾病としては、限定されるものではないが、糖尿病性網膜症、黄斑変性、鎌形赤血球貧血、類肉腫、梅毒、弾性纖維性偽黄色腫、パジェット病、静脈閉塞、動脈閉塞、頸動脈閉塞性疾患、慢性ブドウ膜炎/ビトリティス(vitritis)、マイコバクテリア感染症、ライム病、全身性紅斑性狼瘡、未熟児の網膜炎、イールズ病、ベーチェット病、網膜炎または脈絡膜炎を起こす感染症、推定眼ヒストプラズマ症、ベスト病、近視、眼の穿孔、シュタルガルト病(Stargarts disease)、扁平部炎、慢性網膜剥離、過粘稠度症候群、トキソプラズマ症、外傷、およびレーザー照射合併症が挙げられる。

10

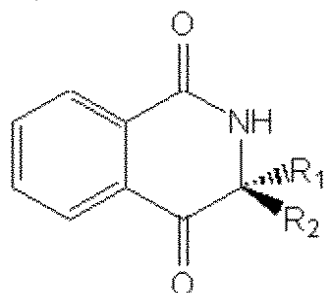
20

【実施例1】

【0052】

一連の新規なイソキノリンのデザインを助けるため分子モデリングを用いた。まず、一般構造：

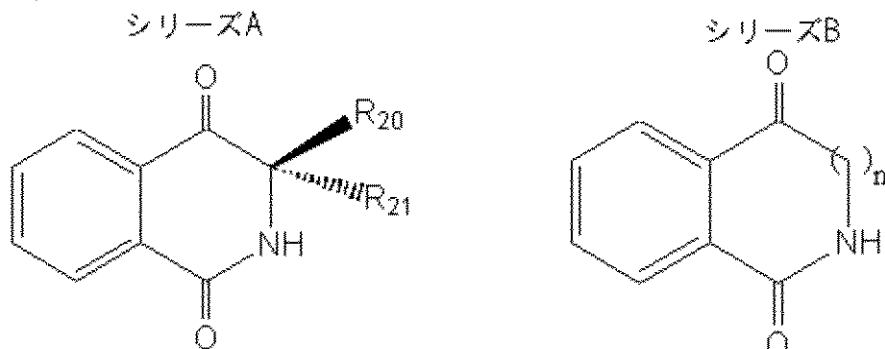
【化29】



30

の化合物を製造するためにイミド環に炭素1つの付加を考えた。ポリADP-リボースポリメラーゼの結晶構造においてドッキングしているこのフタルイミド類似体のコンホメーション解析により、提案されている構造模倣物のフタルイミドとのコンホメーション類似性が明らかとなった。このことを念頭におき、最初の2シリーズの類似体の合成を予備的な合成ターゲットセットとして提案した。

【化30】



40

50

【表 1】

化合物	R <sub>20</sub>	R <sub>21</sub>	アミノ酸	n
シリーズA				
1	H	H	グリシン	
2(±)	CH <sub>3</sub>	H	アラニン	
3(±)	ベンジル	H	フェニルアラニン	
4(±)	HO-ベンジル	H	チロシン	
5	フェニル	フェニル		
6(±)	フェニル	H		
7(±)	フェニル	CH <sub>3</sub>		
シリーズB				
8				2
9				3
10				4

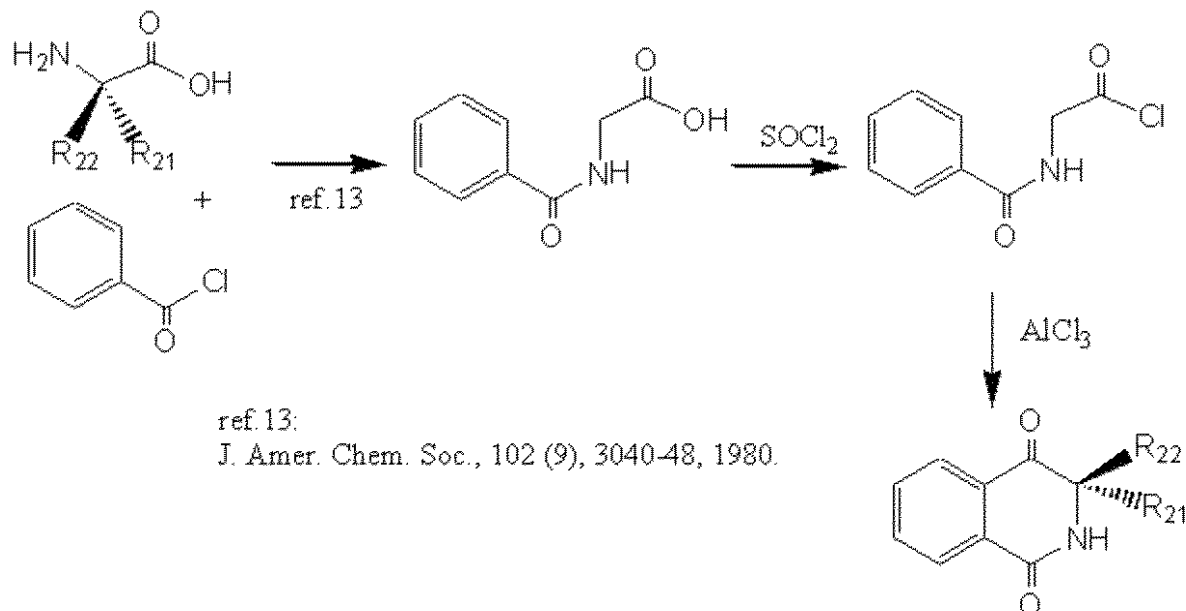
10

これらの化合物はイソキノリンの重要な構造および鏡像異性体選択的關係を検討する第一世代の類似体に当たる。ミックス1-10の合成はスキームIに概略を示し、文献で報告されている合理的有機成分置換に相当する。この合成スキームの有用性は多様な官能基の挿入を考慮していることである。さらにまたこの合成デザインは選択されたキラルアミノ酸の付加により鏡像異性的に純粋な最終生成物の直接合成を意図している。

20

スキームI 本研究における類似体の合成スキーム

【化 3 1】



30

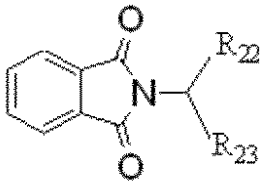
40

## 【実施例 2】

## 【0053】

サリドマイドのピペリジン-2,6-ジオン部分が一般構造:

## 【化 3 2】

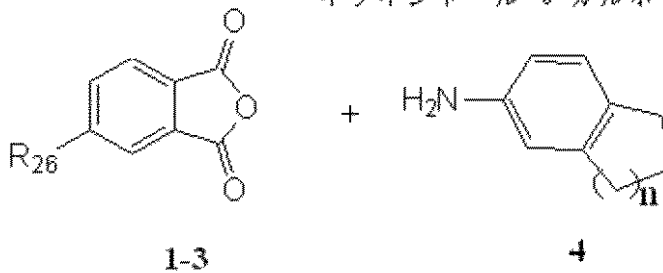


{式中、 $R_{22}$ はアリールであって、 $R_{23}$ はH、 $C_1-C_{12}$ アルキル、 $C_2-C_{12}$ アルケニルまたは $C_2-C_{12}$ アルキニルであるか、または $R_{22}$ および $R_{23}$ はともに介在する炭素をともなって、アリールを形成する}

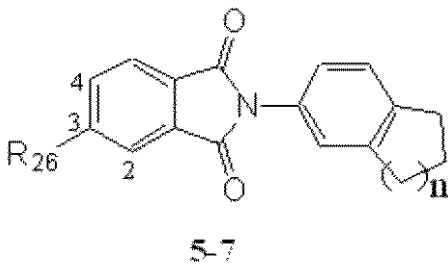
を有する剛性または開環構造で置換されているさらなる化合物を製造した。これらの化合物の製造に用いた合成スキームは以下の通りである。

【化33】

2-インダン-5-イル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボン酸の合成



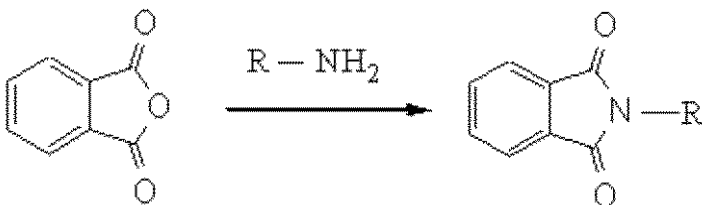
AcOH  
還流  
16時間



化合物番号	$R_{26}$	$n$	収率
5	H	1	67%
6	3-COOH	1	60%
7	H	2	49%

化合物5~7も以下の反応により製造した。

【化34】



2-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-1-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成

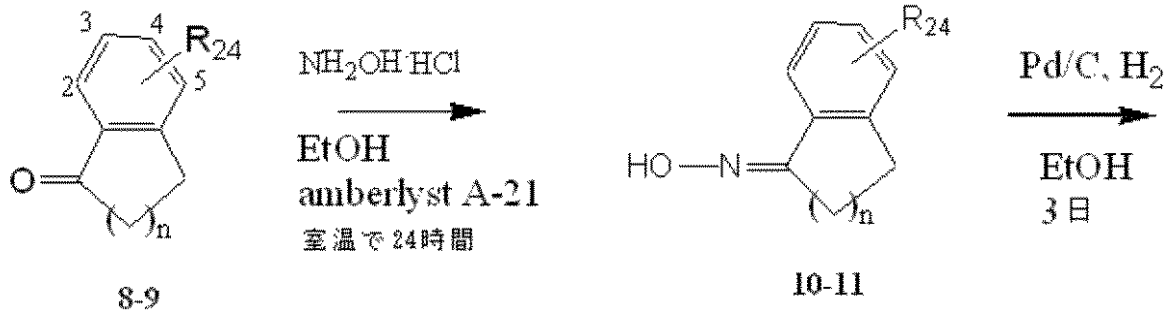
【化35】

20

30

40



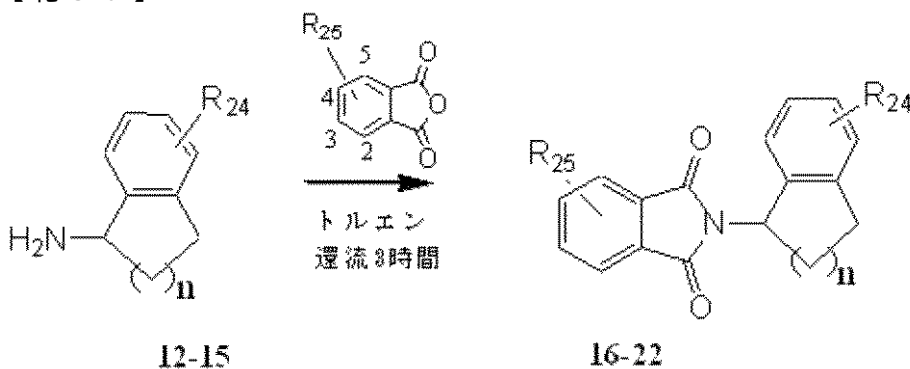


化合物番号#	R <sub>24</sub>	n
8	H	3
9	3-F	3

化合物番号#	R <sub>24</sub>	n	収率
10	H	3	78%
11	3-F	3	100%

10

## 【化36】



20

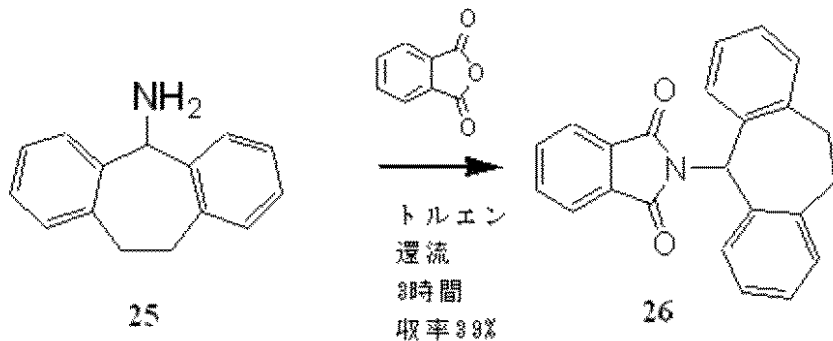
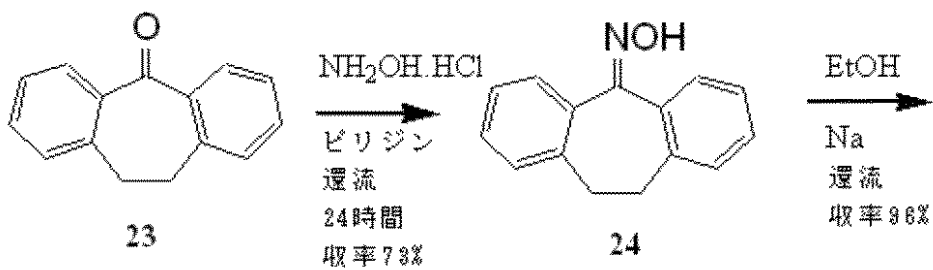
化合物番号	R <sub>24</sub>	n	収率
12	H	1	
13	H	3	70%
14	H	3	
15	3-F	3	48%

化合物番号	R <sub>24</sub>	R <sub>25</sub>	n	収率
16			1	98%
17	H	H	3	100%
18	H	3-CH <sub>3</sub>	3	76%
19	3-F	2-F	3	62%
20	3-F	3-CH <sub>3</sub>	3	50%
21	H	2-F	3	72%
22	H	H	2	84%

30

2-(10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプタン-5-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成

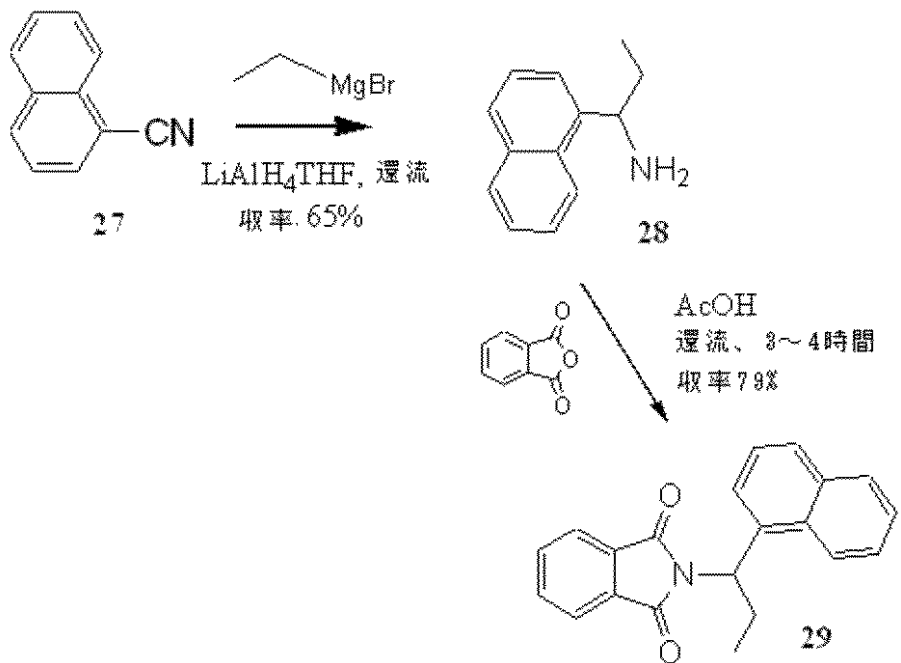
## 【化37】



10

2-(1-ナフタレン-2-イル-プロピル)-イソインドール-1,3-ジオンの合成  
【化38】

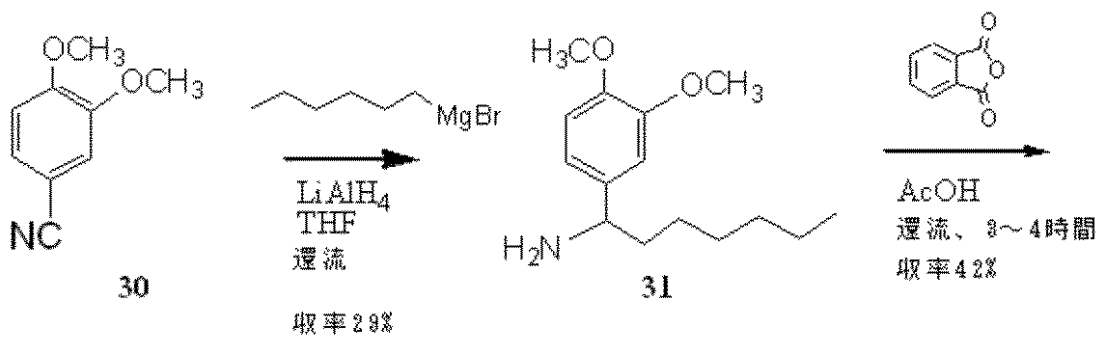
20



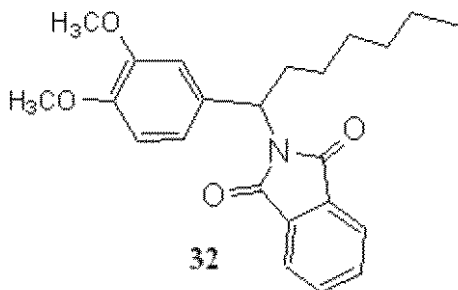
30

2-[1-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-ヘプチル]-イソインドール-1,3-ジオンの合成  
【化39】

40

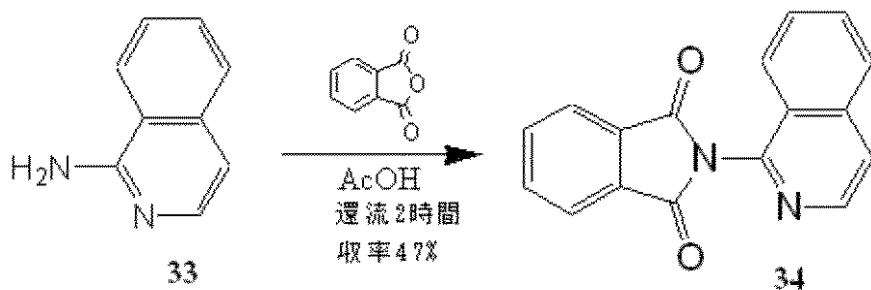


10



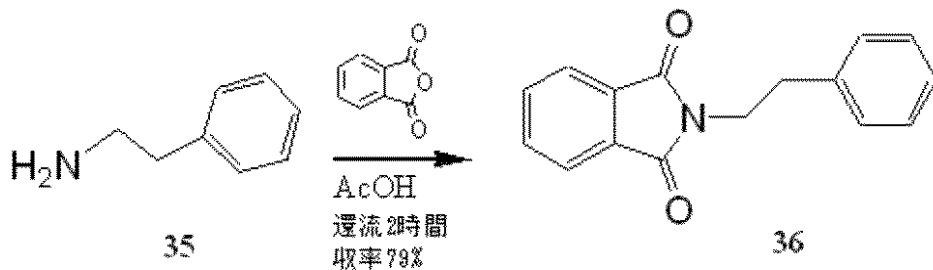
20

2-イソキノリン-1-イル-イソインドール-1,3-ジオンの合成  
【化 4 0】



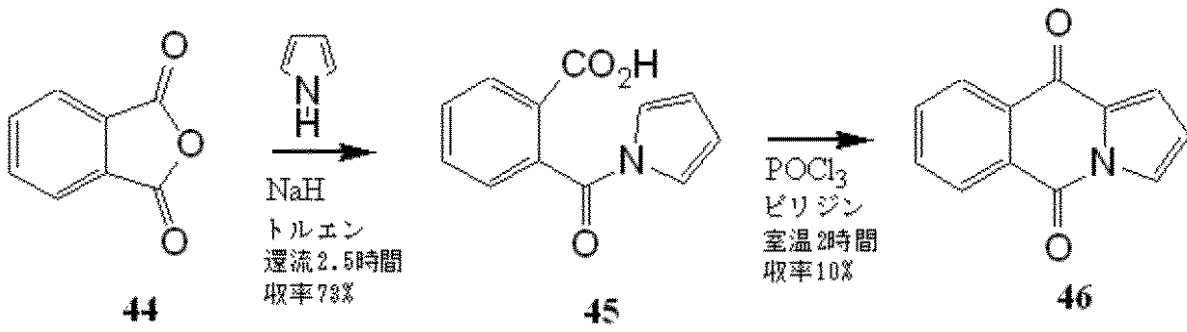
30

N-(2-フェニルエチル)-フタルイミドの合成  
【化 4 1】



40

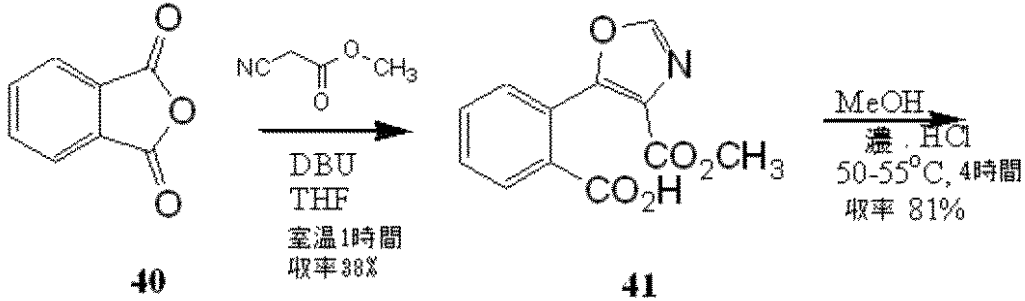
フェニル置換フタルイミドの合成  
【化 4 2】



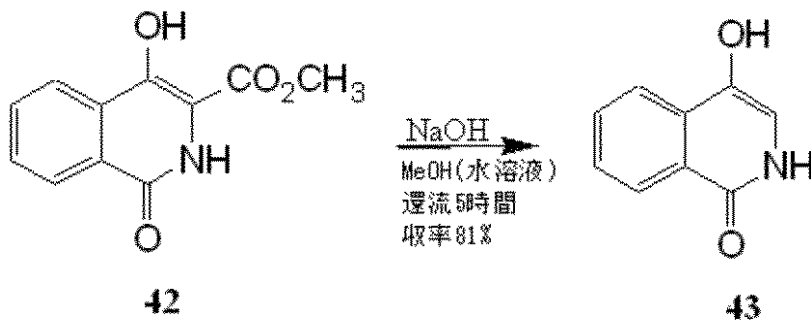
## 4-ヒドロキシ-2H-イソキノリン-1-オンの合成

10

【化 4 3】



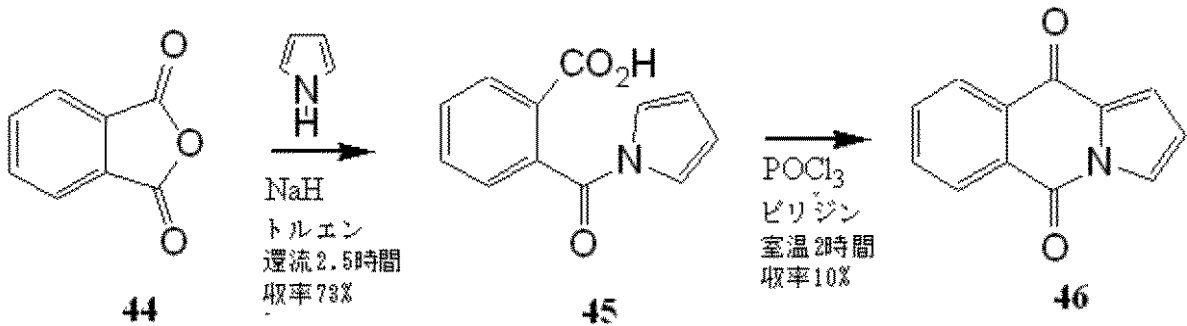
20



30

## ピロロ[1,2-b]イソキノリン-5,10-ジオンの合成

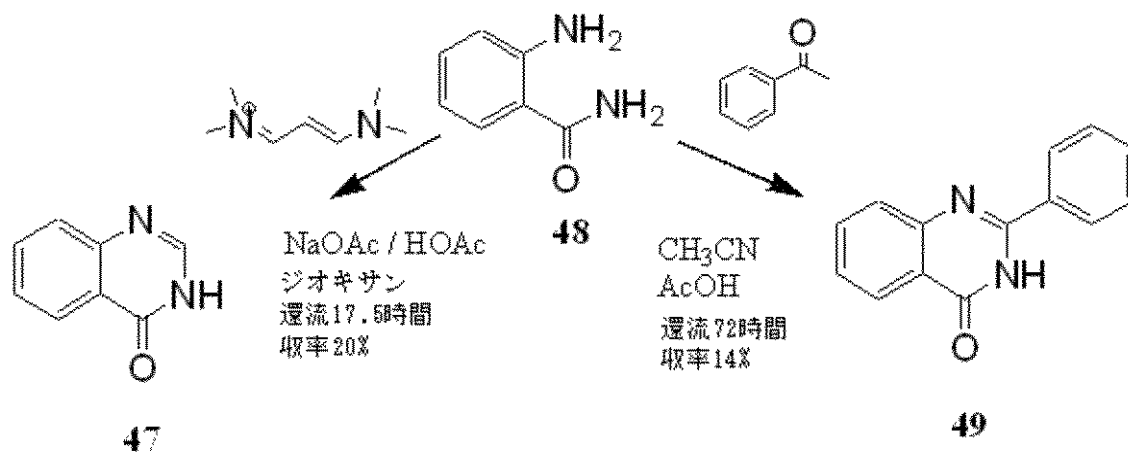
【化 4 4】



40

## 3H-キナゾリン-4-オンの合成

【化 4 5】



10

これらの化合物を角膜の新血管新生および内皮細胞の増殖を阻害する能力に関して評価する。

【実施例3】

【0054】

内皮細胞増殖アッセイ

ヒト血管内皮細胞 (HUVECS) を20%血清中で密集付近 (80%) まで培養し、サリドマイド (標品) またはその類似体 (40 ~ 400 μM) で処理した。20時間後、<sup>3</sup>H-チミジン (2 μCi/ml) を培地に2 ~ 4時間の間、添加した。<sup>3</sup>H-チミジンの組み込みを氷冷PBS (3回洗浄) で停止させ、細胞を4にて10分間、冷10%トリクロロ酢酸 (TCA) でインキュベートした。細胞をさらに室温で10分間TCAでインキュベートし、PBSで3回洗浄した。細胞を一晩1N NaOHで可溶化し、等量の1N HClで中和した後、放射活性を測定した。サリドマイドまたはその類似体の抗増殖活性は20%血清 (ウシ胎児血清) に対するHUVECS細胞分裂応答の阻害率%として算出した。

20

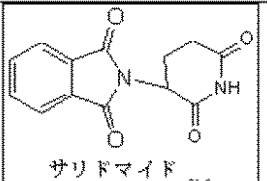
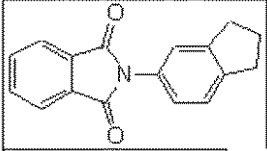
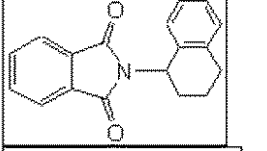
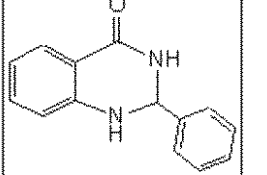
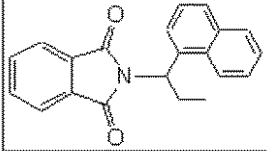
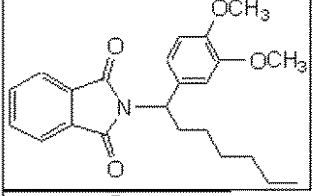
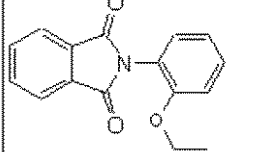
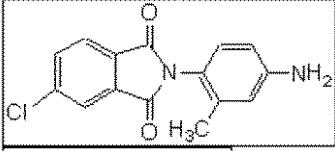
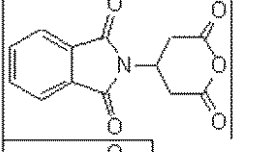
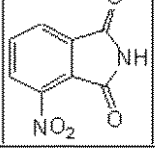
【0055】

内皮細胞への<sup>3</sup>H-チミジンの組み込みの阻害に関するサリドマイドの評価から、この化合物が200 μMのIC<sub>50</sub>を有することが明らかである。最初の化合物パネルに関する事前のIC<sub>50</sub>データから、4つの化合物 (5、29、32および50) が内皮細胞への<sup>3</sup>H-チミジンの組み込みの阻害においてサリドマイドよりも2 ~ 4倍高い効果を有することが明らかである (表1参照)。この構造活性関係 (SAR) により、ピペリジン-2,6-ジオン部分は内皮細胞増殖の阻害の増強には必要でないことが確認される。

30

【表2】

表1 本研究における類似体の生物学的データ

化合物番号	構造	内皮細胞増殖の 阻害 (IC <sub>50</sub> μM)
1	 サリドマイド	200
5		85
7		>400
49		385
29		45
32		<385
50*		110
51*		350
52*		>400
53*		>400

\*Aldrich Chemical Libraryから入手

【実施例 4】

【0056】

10

20

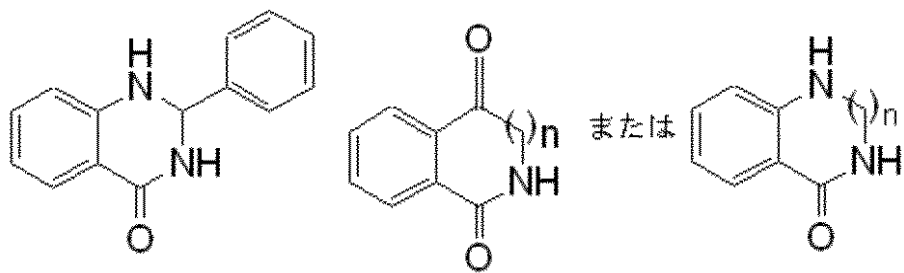
30

40

50

一般構造：

【化 4 6】

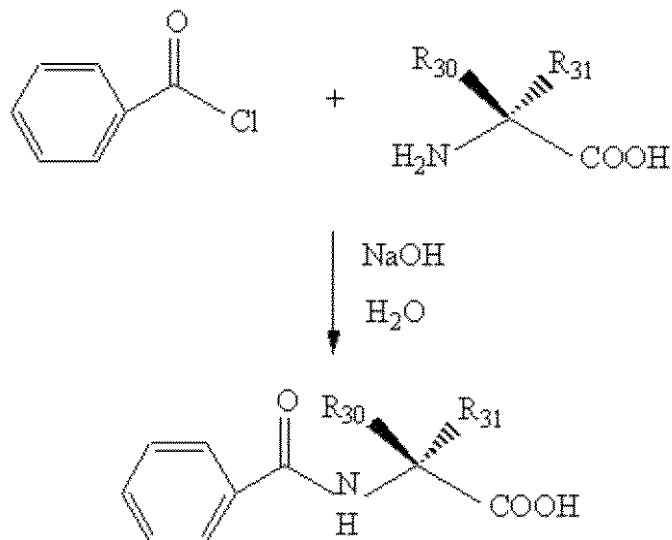


10

(ここでnは1~4である)

を有する4-オキソ-キナゾリン誘導体は以下のスキームに従って製造できる。

【化 4 7】



20

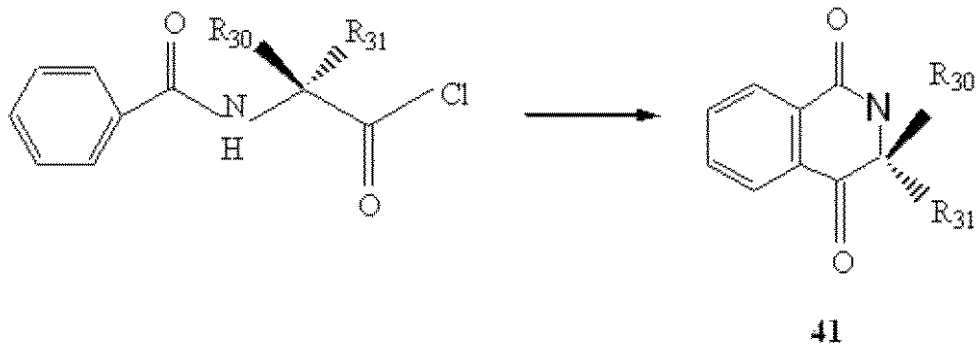
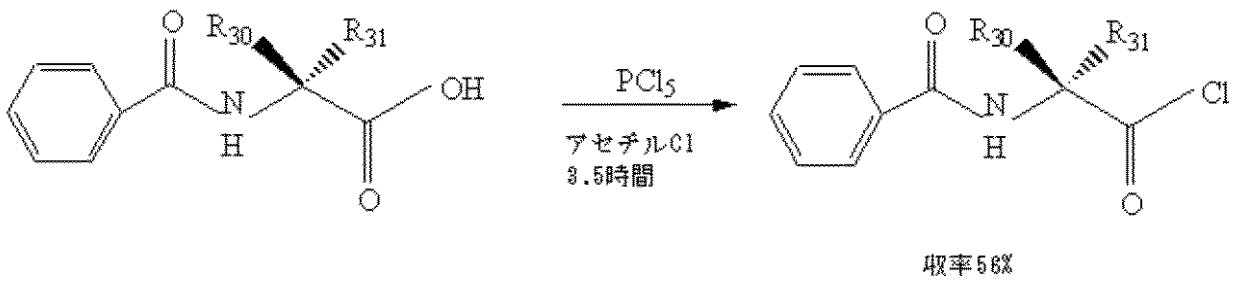
【表 3】

化合物	キラル中心	R <sub>30</sub>	R <sub>31</sub>	収率%
33		H	H	76
34	R	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	83
35	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	75
36	S	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	--
37	R	CH <sub>3</sub>	H	42
38	S	CH <sub>3</sub>	H	68
39	S	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90
40	R	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	16

30

40

【化 4 8】

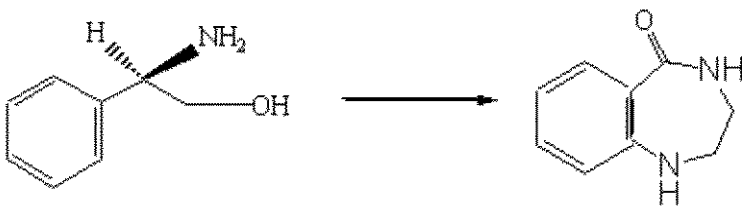
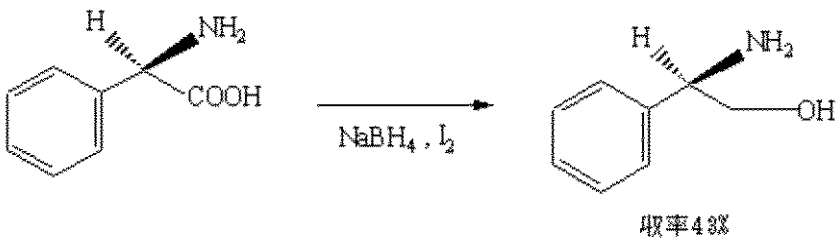


10

拡張環構造の形成：

【化49】

20



30



## 【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

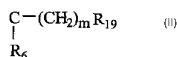
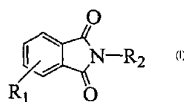
PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/086078 A2**

- (51) International Patent Classification: C12N
- (21) International Application Number: PCT/US02/12635
- (22) International Filing Date: 22 April 2002 (22.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/285,745 23 April 2001 (23.04.2001) US  
60/338,955 10 December 2001 (10.12.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION  
[US/US]; Suite 1-110, 1224 West Main Street, Charlottesville, VA 22903 (US).
- (72) Inventor; and  
(75) Inventor/Applicant (for US only): BROWN, Milton, L. [US/US]; 614 Neule Court, Charlottesville, VA 22903 (US).
- (74) Agent: BREEN, John, P.; University of Virginia Patent Foundation, Suite 1-110, 1224 West Main Street, Charlottesville, VA 22903 (US).
- (81) Designated States (national): AF, AG, AI, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:**  
— without international search report and to be republished upon receipt of that report
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

(54) Title: SYNTHESIS AND EVALUATION OF NOVEL PHTHALIMIDE MIMICS AS ANTI-ANGIOGENIC AGENTS

WO 02/086078 A2



(57) Abstract: The present invention is directed to novel thalidomide derivative compounds that have activity as anti-angiogenic compounds. More particularly the compounds have the general structure: where  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, haloalkyl,  $-NH_2$ , hydroxy and alkoxy;  $R_2$  is selected from the group consisting of optionally substituted bicyclic, optionally substituted aryl, and  $R_6$  is H, or  $C_1-C_6$  alkyl;  $R_{19}$  is optionally substituted aryl; and  $m$  is 0-6.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-1-

**Synthesis and Evaluation of Novel Phthalimide Mimics  
as Anti-angiogenic Agents**

**Related Applications**

5           This application claims priority under 35 USC §119(c) to US  
Provisional Application Serial Nos. 60/285,745, filed April 23, 2001 and 60/338,955,  
filed December 10, 2001, the disclosures of which are incorporated herein.

**Field of the Invention**

10           The present invention is directed to novel substituted phthalimide and  
isoquinoline derivatives, and the use of such derivatives as therapeutic agents. These  
compounds have been discovered to have anti-angiogenic activity.

**Background of the Invention**

15           Inappropriate angiogenesis is the cause or an aggravating factor in  
numerous disease states. For example, age related macular degeneration (ARMD)  
refers to a condition that steals away central vision but leaves peripheral (side) vision  
intact. This disease can be present in several forms and affects approximately 1 out of  
5 individuals over the age of 65 and 1 out of 4 over the age of 75. That represents  
20           approximately 20 million Americans.

          There are two forms of macular degeneration: dry macular  
degeneration and wet macular degeneration. The dry form, in which the cells of the  
macula slowly begin to break down, is diagnosed in 90 percent of macular  
degeneration cases. It may occur in one eye or both. The wet form, although it only  
25           accounts for 10 percent of the cases, results in 90 percent of the blindness. As the wet  
form worsens, patients begin to have abnormal blood vessels growing behind the  
macula. These vessels are very fragile and will leak fluid and blood (hence 'wet'  
macular degeneration), causing rapid damage to the macula. As of yet no specific  
pharmacological treatments are available.

30           The wet form of ARMD and other ocular diseases caused by the  
formation of new blood vessels (neovascularization) are among the leading causes of  
blindness. Thus there is a great need for the discovery of new drugs to treat such

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-2-

ocular diseases. One approach is to administer pharmaceutical anti-angiogenic agents to prevent the inappropriate neovascularization.

Novel anti-angiogenic compounds also have utility as anti-cancer agents. Malignancies are characterized by the growth and spread of tumors. One important factor in the progression of this disease is angiogenesis, a complex process in which capillary blood vessels grow in an ordered sequence of events. Once a tumor has started, every increase in tumor cell population must be preceded by an increase in new capillaries that converge on the tumor and supply the cells with oxygen and nutrients. Tumors may thus remain harmless and confined to their tissue of origin, as long as an accompanying angiogenic program is prevented from being activated. Since the angiogenesis-dependent step in tumor progression is shared by solid tumors of all etiologies, the ability to inhibit tumor-associated angiogenesis is a promising approach in combating cancer.

A substantial body of experimental evidence supports the hypothesis that tumor angiogenesis is fundamental for the growth and metastasis of solid tumors [Folkman, J. Natl. Cancer Inst., Vol. 82, pp. 4-6 (1989); N. Weidner, et al., Amer. J. Pathol., Vol. 143, pp. 401-409 (1993)]. Indeed, the majority of solid tumors are not even clinically detectable until after the occurrence of neovascularization, whose induction in solid tumors is mediated by one or more angiogenic factors.

Furthermore, angiogenesis is also important in a number of other pathological processes, including arthritis, psoriasis, diabetic retinopathy, chronic inflammation, scleroderma, hemangioma, retrolental fibroplasia and abnormal capillary proliferation in hemophilic joints, prolonged menstruation and bleeding, and other disorders of the female reproductive system.

Accordingly, there is a need for compounds that have activity as anti-angiogenic agents and can be safely administered to patients to treat angiogenic-associated diseases. The present invention relates to a composition, comprising an anti-angiogenic compound, for use in treating angiogenic-associated diseases, as well as malignancies, including inhibition of primary tumor growth, tumor progression and metastasis. More particularly, the present invention is directed to thalidomide derivatives and their use as anti-angiogenic compositions.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-3-

Thalidomide was originally prescribed as a sedative, however its use was discontinued when it was found to be a potent teratogen, causing serious birth defects, especially affecting limb development. The dysmelia (limb defects) seen with thalidomide is proposed to be caused by an inhibition of blood vessel growth in the developing fetal limb bud. Although this affect is vasculogenic (affecting the formation of a capillary bed), studies have demonstrated that thalidomide is also anti-angiogenic (affecting the formation of new blood vessels from sprouts of pre-existing vessels). Thalidomide is relatively nontoxic, when taken by nonpregnant adults and is now in phase 2 clinical trials as a potential anti-cancer agent as well as a treatment for vascular eye diseases such as diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and macular degeneration.

Thalidomide has been reported by Folkman, et. al. (PNAS, 91(9):4082-5, 1994) as having significant anti-angiogenic efficacy. The effects of thalidomide on corneal angiogenesis induced by vascular endothelial growth factor (VEGF), has been reported (Kruse et al, Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology, 236(6):461-6, 1998). In Kruse et al, corneal neovascularization was induced in rabbits by an intrastromal pellet loaded with 500 or 750 ng VEGF. Animals receiving two daily feedings of 200 mg/kg of thalidomide, responded with statistically significant inhibition ( $P < 0.0001$ ) of corneal angiogenesis after the 5th day of treatment. This observation indicates that thalidomide has a significant anti-angiogenic effect against VEGF-induced ocular neovascular growth.

Thalidomide has also demonstrated inhibitory effects on angiogenesis in the basic fibroblast growth factor (bFGF) induced rabbit corneal micropocket assay and orally in mice models (Joussen et al. Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology, 237(12):952-61, 1999 and Kenyon et al., Experimental Eye Research, 64(6):971-8, 1997). Thalidomide and a thalidomide analog (cc-1069) have been reported to inhibit the *in vitro* proliferation of endothelial cells (cells which make up the vascular system). The results of this study revealed a significant decrease in endothelial cell proliferation in cultures treated with thalidomide and/or cc-1069. Taken together, these data support a strong correlation between the anti-angiogenic potential and inhibition of endothelial cell proliferation for thalidomide.

WO 02/086078

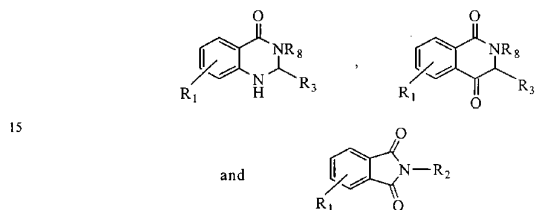
PCT/US02/12655

-4-

Studies reveal that the S(-)-enantiomer of thalidomide has the strongest anti-angiogenic activity in both VEGF-induced and bFGF-induced corneal neovascularization. This enantioselective preference lends support to a possible receptor mediated mechanism. The present invention is directed to a novel series of thalidomide analogs and the use of such analogs as inhibitors of angiogenesis. More particularly, the thalidomide analogs of the present invention lack the piperidine-2,6-dione moiety of thalidomide.

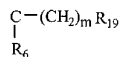
#### Summary of the Invention

The present invention is directed to compounds having a general structure:



wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, haloalkyl,  $-NR_6$ , hydroxy and alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of optionally substituted bicyclic, optionally substituted aryl, and



$R_3$  is selected from the group consisting of alkyl, phenyl, substituted phenyl, benzyl and substituted benzyl;

$R_8$  is selected from the group consisting of H or  $C_1-C_6$  alkyl, or  $R_8$  and  $R_3$  taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered aryl;

$R_5$  and  $R_6$  are independently H, or  $C_1-C_8$  alkyl;

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-5-

R<sub>19</sub> is optionally substituted aryl; and m is 0-6. The present invention also encompasses compositions comprising those compounds and the use of such compositions for inhibiting angiogenesis.

## 5 Detailed Description of the Invention

### Definitions

In describing and claiming the invention, the following terminology will be used in accordance with the definitions set forth below.

As used herein, the term "purified" and like terms relate to the isolation of a molecule or compound in a form that is substantially free of contaminants normally associated with the molecule or compound in a native or natural environment.

As used herein, the term "treating" includes prophylaxis of the specific disorder or condition, or alleviation of the symptoms associated with a specific disorder or condition and/or preventing or eliminating said symptoms.

As used herein, the term "halogen" or "halo" means Cl, Br, F, and I. Especially preferred halogens include Cl, Br, and F. The term "haloalkyl" as used herein refers to a C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl radical bearing at least one halogen substituent, for example, chloromethyl, fluoroethyl or trifluoromethyl and the like.

The term "C<sub>1</sub>-C<sub>n</sub> alkyl" wherein n is an integer, as used herein, represents a branched or linear alkyl group having from one to the specified number of carbon atoms. Typically C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl groups include, but are not limited to, methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, hexyl and the like.

The term "C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub> alkenyl" wherein n is an integer, as used herein, represents an olefinically unsaturated branched or linear group having from 2 to the specified number of carbon atoms and at least one double bond. Examples of such groups include, but are not limited to, 1-propenyl, 2-propenyl, 1,3-butadienyl, 1-butenyl, hexenyl, pentenyl, and the like.

The term "C<sub>2</sub>-C<sub>n</sub> alkynyl" wherein n is an integer refers to an unsaturated branched or linear group having from 2 to the specified number of carbon

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-6-

atoms and at least one triple bond. Examples of such groups include, but are not limited to, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 1-pentynyl, and the like.

The term "C<sub>3</sub>-C<sub>n</sub> cycloalkyl" wherein n is an integer refers to cyclic non-aryl group, for example C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, represents cyclopropyl, cyclobutyl, 5 cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, and cyclooctyl.

The term "lower alkyl" as used herein refers to branched or straight chain alkyl groups comprising one to eight carbon atoms, including methyl, ethyl, propyl, isopropyl, n-butyl, t-butyl, neopentyl and the like.

As used herein, the term "optionally substituted" refers to from zero to 10 four substituents, wherein the substituents are each independently selected. Each of the independently selected substituents may be the same or different than other substituents.

As used herein the term "aryl" refers to a mono- or bicyclic carbocyclic ring system having one or two aromatic rings including, but not limited to, phenyl, 15 benzyl, naphthyl, tetrahydronaphthyl, indanyl, indenyl, and the like. "Optionally substituted aryl" includes aryl compounds having from zero to four substituents, and "substituted aryl" includes aryl compounds having one to three substituents, wherein the substituents, including alkyl, halo or amino substituents. The term (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 20 alkyl)aryl refers to any aryl group which is attached to the parent moiety via the alkyl group.

The term "heterocyclic group" refers to a mono- or bicyclic carbocyclic ring system containing from one to three heteroatoms wherein the heteroatoms are selected from the group consisting of oxygen, sulfur, and nitrogen.

As used herein the term "heteroaryl" refers to a mono- or bicyclic 25 carbocyclic ring system having one or two aromatic rings containing from one to three heteroatoms and includes, but is not limited to, furyl, thienyl, pyridyl and the like.

The term "bicyclic" represents either an unsaturated or saturated stable 7- to 12-membered bridged or fused bicyclic carbon ring. The bicyclic ring may be attached at any carbon atom which affords a stable structure. The term includes, but is 30 not limited to, naphthyl, dicyclohexyl, dicyclohexenyl, and the like.

As used herein, the term "pharmaceutically acceptable carrier" encompasses any of the standard pharmaceutical carriers, such as a phosphate

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-7-

buffered saline solution, water and emulsions such as an oil/water or water/oil emulsion, and various types of wetting agents.

As used herein, "effective amount" means an amount sufficient to produce a selected effect. For example, an effective amount of the phthalimide derivative is an amount of the compound sufficient to decrease endothelial cell proliferation, or decrease the growth rate of blood vessels, either *in vivo* or *in vitro*.

The term, "parenteral" means not through the alimentary canal but by some other route such as subcutaneous, intramuscular, intraspinal, or intravenous.

As used herein, the term "angiogenesis" means the generation of new blood vessels into a tissue or organ.

As used herein, the term "angiogenic-associated" disease or condition refers to a disease state or condition that is caused by, or aggravated by, inappropriate or excessive angiogenesis. For example, diseases that are considered angiogenic-associated include cancer as well as vascular eye diseases such as diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, and macular degeneration.

Compounds of the present invention that have one or more asymmetric carbon atoms may exist as the optically pure enantiomers, or optically pure diastereomers, as well as mixtures of enantiomers, mixtures of diastereomers, and racemic mixtures of such stereoisomers. The present invention includes within its scope all such isomers and mixtures thereof.

#### The Invention

The present invention relates a novel series of substituted phthalimide and isoquinoline derivatives that are anticipated to have anti-angiogenic activity. More particularly, the invention is directed to a series of thalidomide derivatives wherein the piperidine-2,6-dione moiety has been replaced with other structures as shown below:

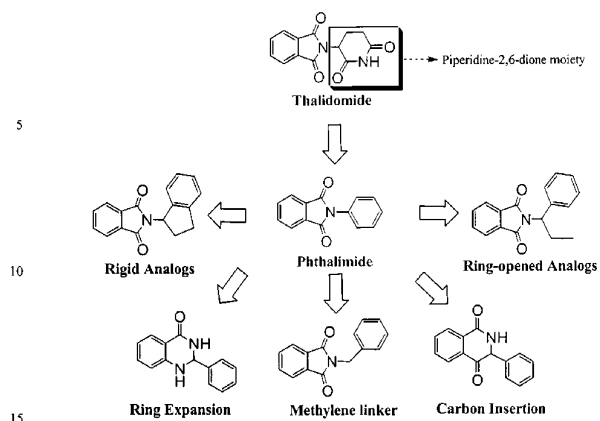
30



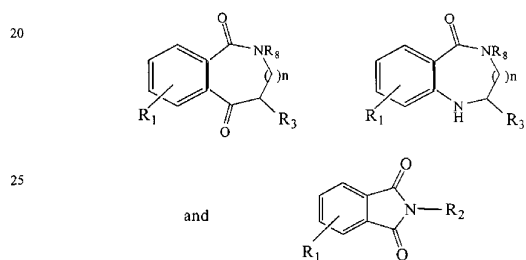
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-8-



In accordance with one embodiment a novel compound is provided having a general structure selected from the group consisting of:



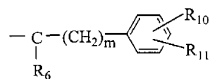
wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1-C_8$  alkyl,  $C_1-C_8$  haloalkyl,  $-NR_2R_7$ , hydroxy and  $C_1-C_8$  alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of optionally substituted bicyclic, optionally substituted aryl, and

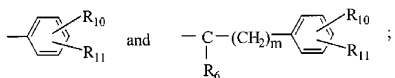
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-9-



5 R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of



10 R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, or R<sub>3</sub> and R<sub>8</sub> taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic ring;

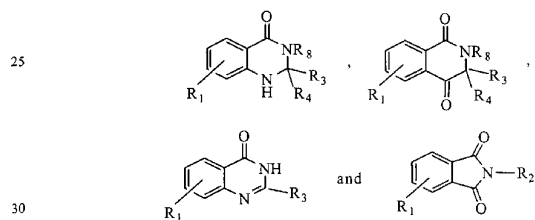
R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> haloalkyl, -NR<sub>7</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic ring;

15 R<sub>3</sub> and R<sub>7</sub> are independently H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl;

R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of H, or C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenyl and C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl;

20 n is an integer ranging from 0-2; and m is an integer ranging from 0-6.

In accordance with one embodiment the anti-angiogenic compound has the general structure:



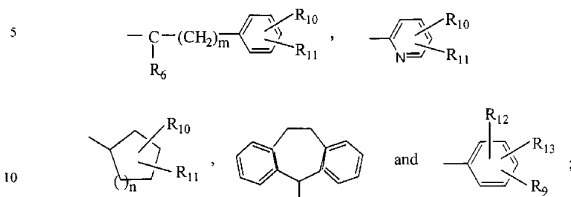
WO 02/086078

PCT/US02/12655

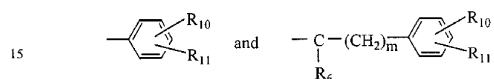
-10-

wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, carboxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of



$R_3$  is selected from the group consisting of



$R_4$  is selected from the group consisting of H,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, or  $R_3$  and  $R_8$  taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

20  $R_4$  is selected from the group consisting of H,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, phenyl and benzyl;

$R_{13}$  and  $R_9$  are independently selected from the group consisting of H, halo and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy or  $R_{13}$  and  $R_9$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  cycloalkyl or optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  aromatic ring;

25  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_1$ - $C_8$  haloalkyl,  $-NR_7R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  cycloalkyl or an optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  aromatic ring;

$R_3$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl;

30  $R_6$  is selected from the group consisting of H, or  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl,  $C_2$ - $C_8$  alkenyl and  $C_2$ - $C_8$  alkynyl;

$R_{12}$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl,  $-NR_5R_6$ ,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy;

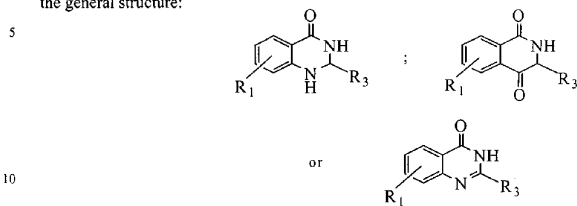
WO 02/086078

PCT/US02/12655

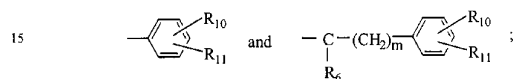
-11-

n is an integer from 1-3 and m is an integer ranging from 0-6. In one embodiment,  $R_1$ ,  $R_4$  and  $R_8$  are each H, n is 1 and m is 0.

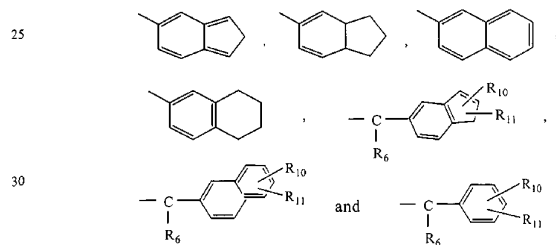
In accordance with one embodiment the anti-angiogenic compound has the general structure:



wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy and  $R_3$  is selected from the group consisting of



wherein  $R_6$  is H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl;  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_1$ - $C_8$  haloalkyl,  $-NR_3R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy, or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  cycloalkyl or  $C_5$ - $C_6$  aromatic ring;  $R_2$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl; and m is an integer ranging from 0-6. In one embodiment,  $R_1$  is H and  $R_3$  is selected from the group consisting of phenyl;



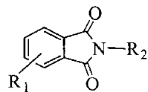
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-12-

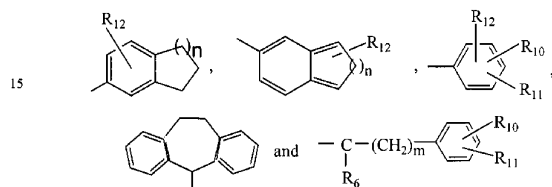
wherein  $R_6$  is H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl;  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_1$ - $C_8$  haloalkyl,  $-NR_7R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy and  $R_5$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl.

In accordance with one embodiment the anti-angiogenic compound has  
5 the general structure:



wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, hydroxy and  
10  $C_1$ - $C_8$  alkoxy; and

$R_2$  is selected from the group consisting of



20 wherein  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_1$ - $C_8$  haloalkyl,  $-NR_7R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_3$ - $C_6$  cycloalkyl or optionally substituted  $C_5$ - $C_6$  aromatic ring;

$m$  is an integer ranging from 0-3;

25  $R_5$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1$ - $C_8$  alkyl;

$R_6$  is selected from the group consisting of H,  $C_1$ - $C_{12}$  alkyl,  $C_2$ - $C_8$  alkenyl and  $C_2$ - $C_8$  alkynyl;

$R_{12}$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl,  $-NR_3R_6$ ,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy; and

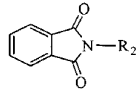
30  $n$  is an integer ranging from 1-3.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

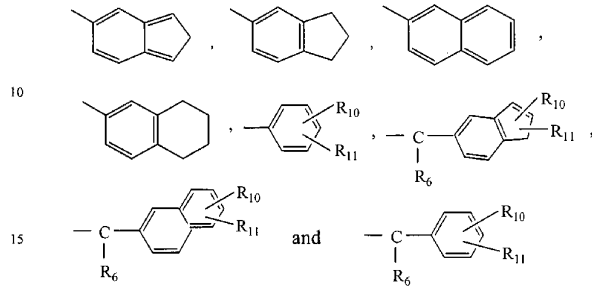
-13-

In one embodiment the compound of the present invention has the general structure:



5

wherein R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of



10

15

wherein R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, -NR<sub>3</sub>R<sub>7</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy; and

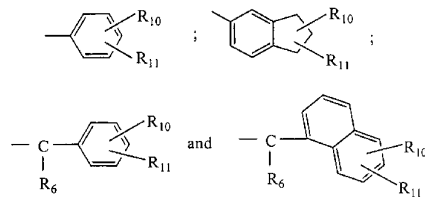
20

R<sub>3</sub> and R<sub>7</sub> are independently H, or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of H, halo and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy; and

R<sub>6</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl. In one preferred embodiment R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of

25



30

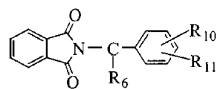
wherein R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-14-

In one preferred embodiment the compound has the structure:

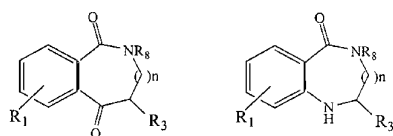


5

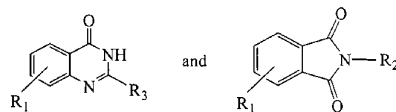
wherein  $R_6$  is  $C_1$ - $C_8$  alkyl and  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H and  $C_1$ - $C_4$  alkoxy, or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic ring.

One aspect of the present invention is directed to a method of treating a  
 10 angiogenic-associated disease or condition. More particularly, one embodiment of the present invention is directed to inhibiting undesired angiogenesis in a warm-blooded vertebrate, including humans. The method comprises the step of administering to the human or animal a composition comprising an effective amount of a compound of the general structure:

15



20

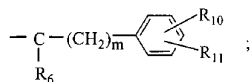


25

wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_1$ - $C_8$  haloalkyl,  $-NR_5R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of optionally substituted bicyclic, optionally substituted aryl, and

30

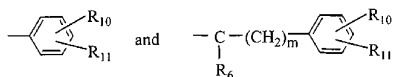


WO 02/086078

PCT/US02/12655

-15-

R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of



R<sub>8</sub> is selected from the group consisting of H and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, or R<sub>3</sub> and R<sub>8</sub> taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered aromatic ring;

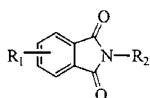
R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> haloalkyl, -NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl or an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> aromatic ring;

R<sub>3</sub> and R<sub>7</sub> are independently H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl;

R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenyl and C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl;

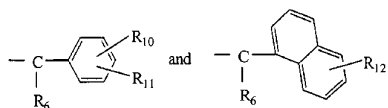
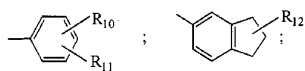
n is an integer ranging from 0-2; and m is an integer ranging from 0-6.

In one embodiment a method of inhibiting angiogenesis comprises administering a compound having the general structure :



wherein R<sub>1</sub> is H, halo or C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl;

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of





WO 02/086078

PCT/US02/12655

-16-

wherein  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_4$  haloalkyl,  $-NR_3R_7$ , hydroxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy;

$R_3$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1$ - $C_4$  alkyl;

$R_{12}$  is selected from the group consisting of H, halo and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy; and

5  $R_6$  is  $C_1$ - $C_8$  alkyl. In one embodiment  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently H, halo or  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $R_1$  and  $R_{12}$  are H, and  $R_6$  is  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

In accordance with one embodiment the thalidomide derivative compounds of the present invention can be formulated as pharmaceutical compositions by combining the compounds with one or more pharmaceutically acceptable carriers. These formulations can be administered by standard routes. In general, the combinations may be administered by the topical, transdermal, oral, rectal or parenteral (e.g., intravenous, subcutaneous or intramuscular) route. In addition, the combinations may be incorporated into biodegradable polymers allowing for sustained release of the compound, the polymers being implanted in the vicinity of where drug delivery is desired, for example, at the site of a tumor. Biodegradable polymers suitable for use with the present invention are known to the skilled practitioner and are described in detail, for example, in Brem et al., *J. Neurosurg.* 74:441-446 (1991).

In addition to the use of such pharmaceutical compositions as anti-angiogenic compounds, the thalidomide derived compounds and corresponding compositions also have utility as sodium channel blockers, calcium channel blockers, contraceptives, anti-inflammatory agents and anti-cancer agents. In one embodiment a composition comprising a thalidomide derivative of the present invention is used to treat age related macular degeneration.

In accordance with one embodiment the present composition are administered either orally or parenterally. When administered orally, the compounds are administered as a liquid solution, powder, tablet, capsule or lozenge. The compounds can be used in combination with one or more conventional pharmaceutical additives or excipients used in the preparation of tablets, capsules, lozenges and other orally administrable forms. When administered parenterally, and more preferably by intravenous injection, the derivatives of the present invention can be admixed with saline solutions and/or conventional IV solutions.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

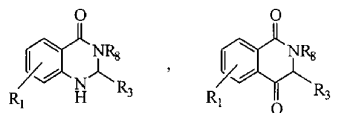
-17-

The dosage of the active compound will depend on the condition being treated, the particular compound, and other clinical factors such as weight and condition of the human or animal and the route of administration of the compound. It is to be understood that the present invention has application for both human and veterinary use. For oral administration to humans, a dosage of between approximately 0.1 to 300 mg/kg/day, preferably between approximately 0.5 and 50 mg/kg/day, and most preferably between approximately 1 to 10 mg/kg/day, is generally sufficient.

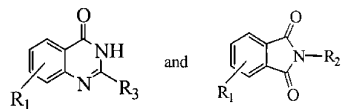
It should be understood that in addition to the active anti-angiogenic compounds, the compositions of the present invention may include other agents conventional in the art including solubilizing agents, inert fillers, diluents, excipients and flavoring agents.

In accordance with one embodiment, diseases associated with corneal neovascularization can be treated by administering a composition comprising a compound having the general structure:

15



20



25

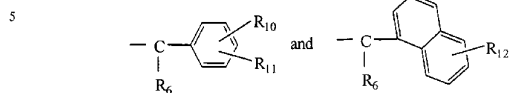
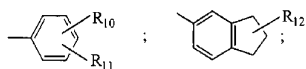
wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, haloalkyl,  $-NR_6R_6$ , hydroxy and alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of

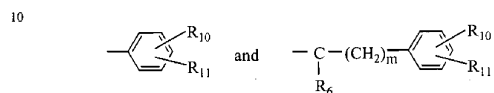
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-18-



$R_3$  is selected from the group consisting of



$R_3$  is selected from the group consisting of H and alkyl, or  $R_3$  and  $R_8$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5-C_6$  cycloalkyl or  $C_5-C_6$  aromatic ring;

$R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1-C_4$  haloalkyl,  $-NR_7R_7$ , hydroxy and  $C_1-C_8$  alkoxy or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5-C_6$  cycloalkyl or optionally substituted  $C_5-C_6$  aromatic ring;

$R_7$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1-C_4$  alkyl;

$R_{12}$  is selected from the group consisting of H, halo and  $C_1-C_8$  alkoxy;

$m$  is an integer ranging from 0-4; and

$R_6$  is  $C_1-C_8$  alkyl. In one embodiment the compound has the general structure



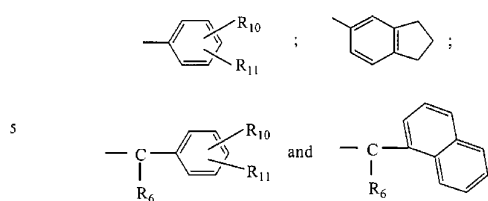
30 wherein  $R_1$  is H or halo; and

$R_2$  is selected from the group consisting of

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-19-



wherein  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently H, halo or  $C_1$ - $C_4$  alkoxy,  $R_1$  and  $R_{12}$  are H, and  $R_6$  is  $C_1$ - $C_6$  alkyl.

Another disease which can be treated according to the present invention is rheumatoid arthritis. It is believed that the blood vessels in the synovial lining of the joints undergo angiogenesis. In addition to forming new vascular networks, the endothelial cells release factors and reactive oxygen species that lead to pannus growth and cartilage destruction. The factors involved in angiogenesis may actively contribute to, and help maintain, the chronically inflamed state of rheumatoid arthritis.

The thalidomide derived compounds of the present invention are also anticipated to have use in treating a wide variety of diseases or conditions that are related to angiogenesis, including diabetic retinopathy, retinopathy of prematurity, corneal graft rejection, neovascular glaucoma and retrolental fibroplasia, epidemic keratoconjunctivitis, Vitamin A deficiency, contact lens overwear, atopic keratitis, superior limbic keratitis, pterygium keratitis sicca, sjogrens, acne rosacea, phlyctenulosis, syphilis, Mycobacteria infections, lipid degeneration, chemical burns, bacterial ulcers, fungal ulcers, Herpes simplex infections, Herpes zoster infections, protozoan infections, Kaposi sarcoma, Mooren ulcer, Terrien's marginal degeneration, marginal keratolysis, trauma, rheumatoid arthritis, systemic lupus, polyarteritis, Wegeners sarcoidosis, Scleritis, Steven's Johnson disease, pemphigoid radial keratotomy, and corneal graft rejection. Diseases associated with retinal/choroidal neovascularization that can also be treated according to the present invention and include, but are not limited to, diabetic retinopathy, macular degeneration, sickle cell anemia, sarcoid, syphilis, pseudoxanthoma elasticum, Pagets disease, vein occlusion,

WO 02/086078

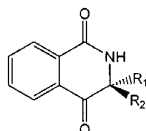
PCT/US02/12655

-20-

artery occlusion, carotid obstructive disease, chronic uveitis/vitritis, mycobacterial infections, Lyme's disease, systemic lupus erythematosus, retinopathy of prematurity, Eales disease, Bechets disease, infections causing a retinitis or choroiditis, presumed ocular histoplasmosis, Bests disease, myopia, optic pits, Stargarts disease, pars  
5 planitis, chronic retinal detachment, hyperviscosity syndromes, toxoplasmosis, trauma and post-laser complications.

**Example 1**

Molecular modeling was used to facilitate the design of a novel series  
10 of isoquinolines. Initially, a one carbon addition to the imide ring was considered to prepare compounds of the general structure:



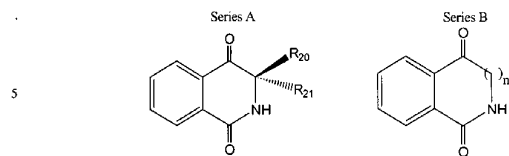
15 Conformational analysis of this phthalimide analog, docked in the crystal structure of polyADP-ribose polymerase, revealed the conformational similarity of the proposed structural mimic with phthalimides. With this in mind, the synthesis of two initial series of analogs was proposed as a preliminary set of synthetic targets.

20

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-21-



10

compound	R <sub>20</sub>	R <sub>21</sub>	amino acid	n
<b>Series A</b>				
<b>1</b>	H	H	glycine	
<b>2-(±)</b>	CH <sub>3</sub>	H	alanine	
<b>3-(±)</b>	benzyl	H	phenylalanine	
<b>4-(±)</b>	HO-benzyl	H	tyrosine	
<b>5</b>	phenyl	phenyl		
<b>6-(±)</b>	phenyl	H		
<b>7-(±)</b>	phenyl	CH <sub>3</sub>		
<b>Series B</b>				
<b>8</b>				2
<b>9</b>				3
<b>10</b>				4

15

20

25

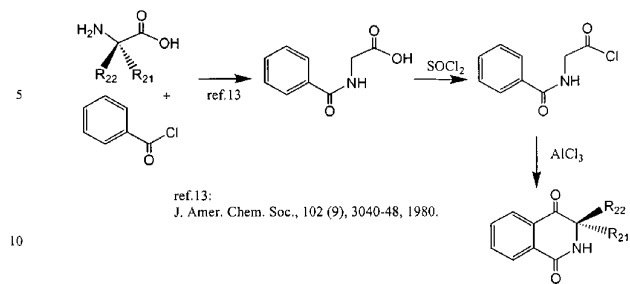
30

These compounds represent first generation analogs which investigate important structure and enantioselective relationships for isoquinolines. The synthesis of mimics **1-10** is outlined in Scheme I and represents reasonable literature reported organic transformations. The utility of this synthetic scheme allows for the insertion of a large diversity of functional groups. Furthermore the synthetic design allows for the straightforward synthesis of enantiomerically pure final products through the addition of selected chiral amino acids.

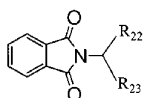
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-22-

**Scheme I. Synthetic Scheme for Analogs in this Study****Example 2**

15 Additional compounds were prepared wherein the piperidine-2,6-dione moiety of thalidomide is replaced with a rigid or open ring structure having the general structure:



20 wherein R<sub>22</sub> is aryl and R<sub>23</sub> is H, C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkenyl or C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> alkynyl, or R<sub>22</sub> and R<sub>23</sub> together with the intervening carbons form an aryl. The synthetic schemes used to prepare these compounds is as follows:

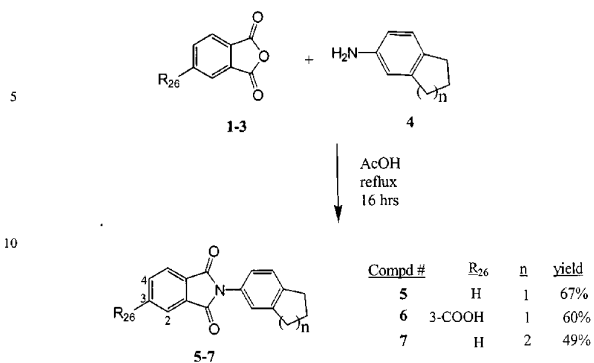
25

WO 02/086078

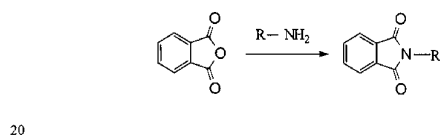
PCT/US02/12655

-23-

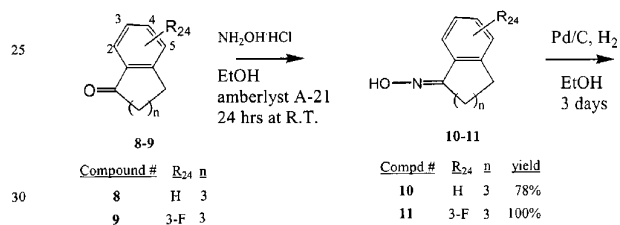
## Synthesis of 2-Indan-5-yl-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindole-5-carboxylic acid



Compounds 5-7 can also be prepared by the following reaction:



## Synthesis of 2-(1,2,3,4-Tetrahydro-naphthalen-1-yl)-isoindole-1,3-dione

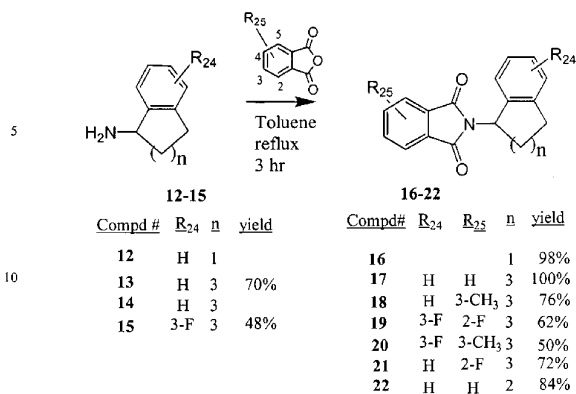




WO 02/086078

PCT/US02/12655

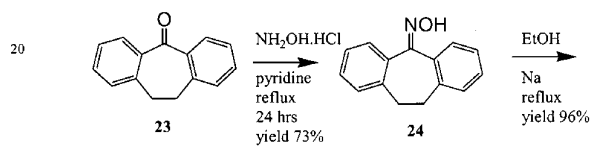
-24-



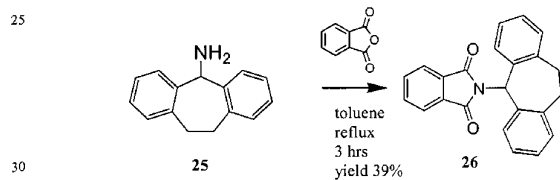
15

## Synthesis of

## 2-(10,11-Dihydro-5H-dibenzo[a,d]cyclohepten-5-yl)-isoindole-1,3-dione



25



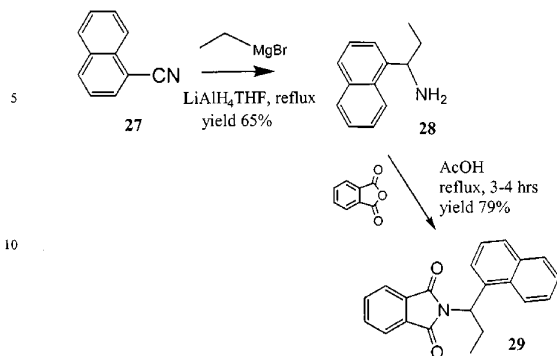
30

WO 02/086078

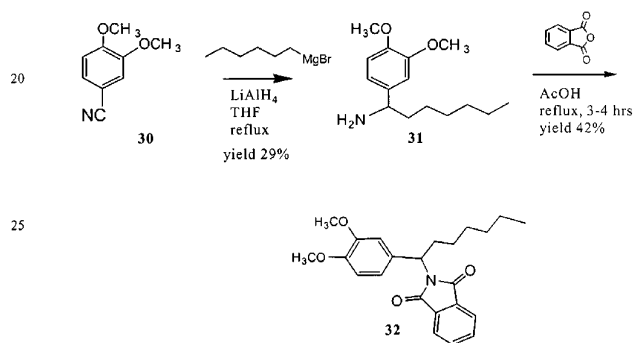
PCT/US02/12655

-25-

## Synthesis of 2-(1-Naphthalen-2-yl-propyl)-isoindole-1,3-dione



## Synthesis of 2-[1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-heptyl]-isoindole-1,3-dione

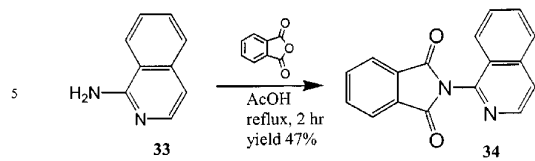


WO 02/086078

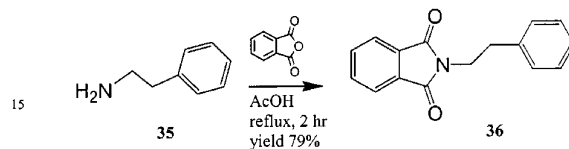
PCT/US02/12655

-26-

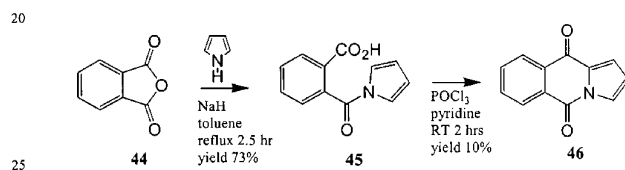
## Synthesis of 2-Isoquinolin-1-yl-isoindole-1,3-dione



## 10 Synthesis of N-(2-phenylethyl)-phthalimide



## Synthesis of Phenyl Substituted-phthalimides



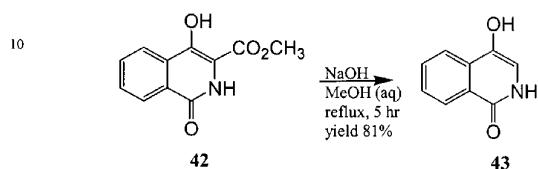
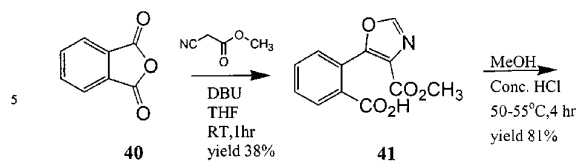
30

WO 02/086078

PCT/US02/12655

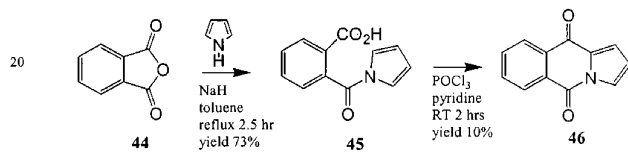
-27-

## Synthesis of 4-Hydroxy-2H-isoquinolin-1-one



15

## Synthesis of Pyrrolo[1,2-b]isoquinoline-5,10-dione



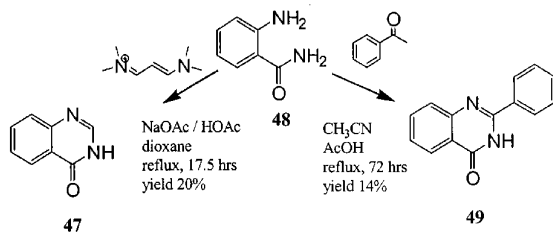
25

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-28-

## Synthesis of 3H-quinazolin-4-ones



These compounds will be evaluated for their ability to inhibit corneal neovascularization and endothelial cell proliferation.

5

## Example 3

Endothelial cell proliferation assay.

The human vascular endothelial cells (HUVECS) were cultured to peri-confluence (80%) in 20% serum and treated with thalidomide (standard) or its analog (40-400  $\mu$ M). After 20 h, [<sup>3</sup>H]-thymidine (2  $\mu$ Ci/ml) was added to the culture medium for 2-4 h. The [<sup>3</sup>H]-thymidine incorporation was stopped with ice-cold PBS (3 washes) and the cells were incubated with cold 10% trichloroacetic acid (TCA) for 10 min at 4 °C. The cells were further incubated with TCA at room temperature for 10 min and washed three times with PBS. The cells were solubilized overnight with 1N NaOH and neutralized with an equivalent amount of 1N HCl before radioactivity was determined. The anti-proliferative activity of thalidomide or its analog was computed as a percent inhibition of HUVECS mitogenic response to 20% serum (fetal calf serum).

Evaluation of thalidomide for inhibition of the incorporation of <sup>3</sup>H-thymidine into endothelial cells reveal this compound to have an IC<sub>50</sub> of 200  $\mu$ M. Preliminary IC<sub>50</sub> data for the first panel of compounds reveal four compounds (5, 29, 32 and 50) to have 2-4 times greater potency than thalidomide in inhibiting <sup>3</sup>H-thymidine incorporation into endothelial cells (See Table 1). This structure activity

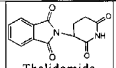
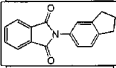
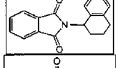
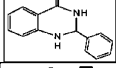
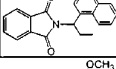
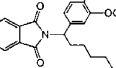
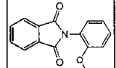
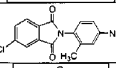
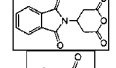
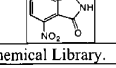
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-29-

relationship (SAR) establishes that the piperidine-2,6-dione moiety is not needed for increased inhibition of endothelial cell proliferation.

**Table 1. Biological Data for Analogs in this Study**

5	Compd #	Structure	Inhibition of Endothelial Cell Proliferation (IC <sub>50</sub> μM)
	1	 Thalidomide	200
10	5		85
	7		>400
	49		385
15	29		45
	32		<38.5
20	50*		110
	51*		350
	52*		>400
25	53*		>400

\*Obtained from the Aldrich Chemical Library.

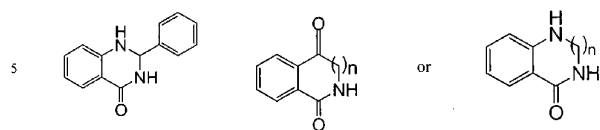
WO 02/086078

PCT/US02/12655

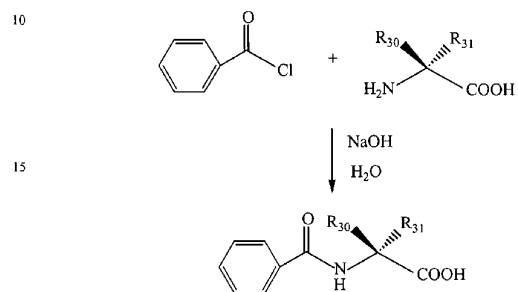
-30-

## Example 4

4-oxo-quinazoline derivatives having the general structure:



wherein n is 1-4 can be prepared according to the following schemes:



25

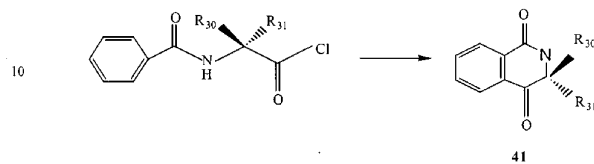
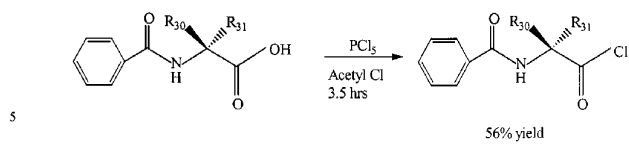
Compound	chiral center	R <sub>30</sub>	R <sub>31</sub>	% yield
33		H	H	76
34	R	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	83
35	S	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	75
36	S	HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	--
37	R	CH <sub>3</sub>	H	42
38	S	CH <sub>3</sub>	H	68
39	S	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	90
40	R	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	16

30

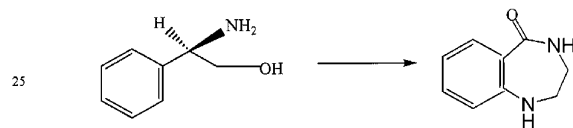
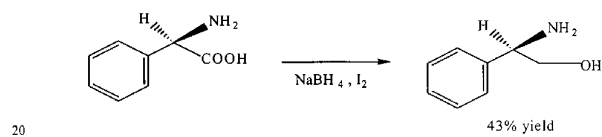
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-31-



15 Preparation of expanded ring structures:





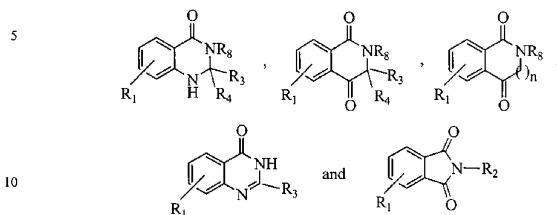
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-32-

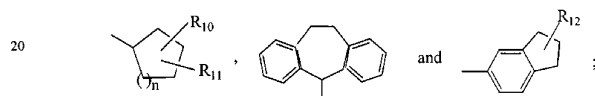
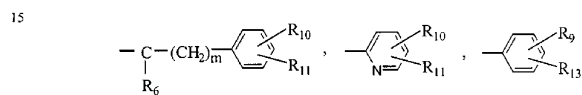
## Claims

1. A compound represented by a general structure selected from the group consisting of:

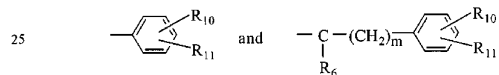


wherein  $R_1$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1$ - $C_4$  alkyl, carboxy and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy;

$R_2$  is selected from the group consisting of



$R_3$  is selected from the group consisting of



$R_4$  is selected from the group consisting of H,  $C_1$ - $C_8$  alkyl, phenyl and benzyl or  $R_3$  and  $R_8$  taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

30  $R_9$  and  $R_{13}$  are independently selected from the group consisting of halo, methoxy and  $C_3$ - $C_8$  alkoxy;

$R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,

WO 02/086078

PCT/US02/12655

-33-

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> haloalkyl, -NR<sub>5</sub>R<sub>7</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl or an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> aromatic ring;

R<sub>5</sub> and R<sub>7</sub> are independently H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl;

5 R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of H, or C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenyl and C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl;

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, -NR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy;

n is an integer from 1-3 and m is an integer ranging from 0-6.

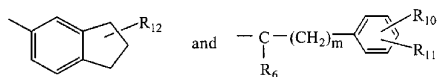
10

2. The compound of claim 1 wherein

R<sub>1</sub> is H or halo;

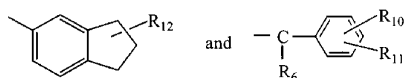
R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of

15



R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of

20



R<sub>4</sub> and R<sub>8</sub> are H;

R<sub>6</sub> is C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkyl;

25

R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl or an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> aromatic ring;

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of H, halo, and C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alkoxy; and

30

m is 1 or 0.

WO 02/086078

PCT/US02/12655

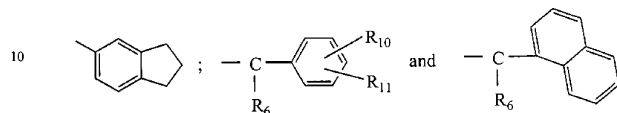
-34-

3. The compound of claim 1 wherein the compound is represented by the general structure:



wherein R<sub>1</sub> is H or halo; and

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of



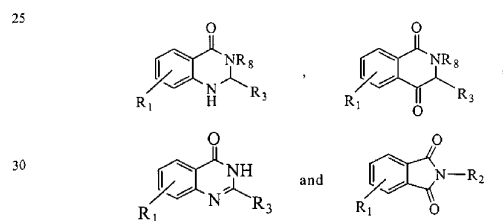
wherein R<sub>6</sub> is H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl; and

15 R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, -NH<sub>2</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy.

4. The compound of claim 3 wherein R<sub>1</sub> is H.

5. A pharmaceutical composition comprising the compound of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

6. A method of inhibiting angiogenesis in a warm blooded vertebrate, said method comprising the steps of administering to said vertebrate a composition comprising a compound of the general structure

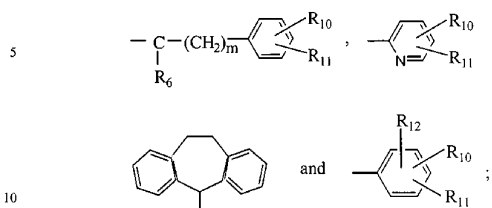


WO 02/086078

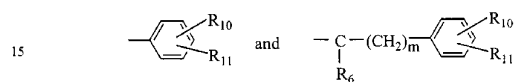
PCT/US02/12655

-35-

wherein  $R_2$  is selected from the group consisting of



$R_3$  is selected from the group consisting of



$R_8$  is selected from the group consisting of H,  $C_1-C_8$  alkyl, phenyl, and benzyl or  $R_3$  and  $R_8$  taken together, can form, with the adjacent ring, an optionally substituted 5- or 6-membered heteroaryl;

20  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo,  $C_1-C_8$  alkyl,  $C_1-C_8$  haloalkyl,  $-NR_2R_3$ , hydroxy and  $C_1-C_8$  alkoxy or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5-C_6$  cycloalkyl or an optionally substituted  $C_5-C_6$  aromatic ring;

$R_5$  and  $R_7$  are independently H, or  $C_1-C_8$  alkyl;

25  $R_6$  is selected from the group consisting of H, or  $C_1-C_{12}$  alkyl,  $C_2-C_8$  alkenyl and  $C_2-C_8$  alkynyl;

$R_{12}$  is selected from the group consisting of H, halo,  $C_1-C_8$  haloalkyl,  $-NR_2R_3$ ,  $C_1-C_8$  alkyl, hydroxy and  $C_1-C_8$  alkoxy; and

$m$  is an integer ranging from 0-6.

30

WO 02/086078

PCT/US02/12655

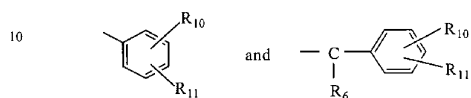
-36-

7. The method of claim 6 wherein the compound has the general structure:



wherein  $R_1$  is H or halo; and

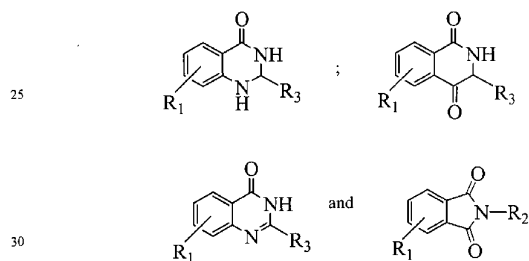
$R_2$  is selected from the group consisting of



wherein  $R_6$  is H, or  $C_1-C_3$  alkyl; and

15  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo, and  $C_1-C_3$  alkoxy or  $R_{10}$  and  $R_{11}$  taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted  $C_5-C_6$  cycloalkyl or an optionally substituted  $C_5-C_6$  aromatic ring.

20 8. A pharmaceutical composition comprising a compound represented by the general structure:



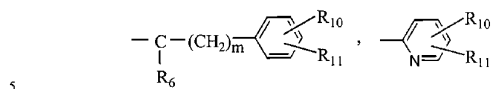
wherein  $R_1$  is H or halo;

WO 02/086078

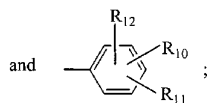
PCT/US02/12655

-37-

R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of

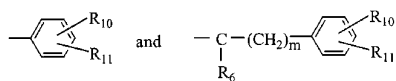


10



R<sub>3</sub> is selected from the group consisting of

15



20

R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> are independently selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> haloalkyl, -NR<sub>3</sub>R<sub>7</sub>, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy or R<sub>10</sub> and R<sub>11</sub> taken together, can form with the adjacent ring, an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> cycloalkyl or an optionally substituted C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> aromatic ring;

25

R<sub>3</sub> and R<sub>7</sub> are independently H, or C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl;

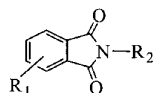
R<sub>6</sub> is selected from the group consisting of H, or C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub> alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkenyl and C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub> alkynyl;

R<sub>12</sub> is selected from the group consisting of H, halo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalkyl, -NR<sub>3</sub>R<sub>6</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, hydroxy and C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy; and

m is an integer ranging from 0-2; and a pharmaceutically acceptable carrier.

8. A pharmaceutical composition comprising a compound represented by the general structure:

30



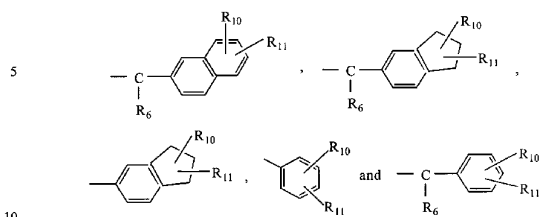
WO 02/086078

PCT/US02/12655

-38-

wherein  $R_1$  is H or halo; and

$R_2$  is selected from the group consisting of



wherein  $R_6$  is  $C_1$ - $C_8$  alkyl; and

$R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H, halo, and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy.

- 15 9. The composition of claim 8 wherein  $R_1$  is H and  $R_{10}$  and  $R_{11}$  are independently selected from the group consisting of H and  $C_1$ - $C_8$  alkoxy.

20

## 【国際公開パンフレット(コレクション)】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau(43) International Publication Date  
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number  
**WO 02/086078 A3**

- (51) International Patent Classification: **A61K 31/40**,  
31/47, 31/517, 31/55, 31/44, 31/33, A61P 35/00, C07D  
209/48, 217/22, 239/72, 401/00, 451/00
- (21) International Application Number: PCT/US02/12655
- (22) International Filing Date: 22 April 2002 (22.04.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:  
60/285,745 23 April 2001 (23.04.2001) US  
60/358,955 10 December 2001 (10.12.2001) US
- (81) Designated States (*national*): AF, AG, AI, AM, AT, AU,  
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,  
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,  
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,  
LK, LR, LS, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,  
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,  
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (*regional*): ARIPO patent (GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),  
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent  
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).

(71) Applicant (*for all designated States except US*): UNI-  
VERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION  
[US/US]; Suite 1-110, 1224 West Main Street, Char-  
lottesville, VA 22903 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (*for US only*): **BROWN, Milton,**  
L. [US/US]; 614 Nerlie Court, Charlottesville, VA 22903  
(US).

(74) Agent: **BREEN, John, P.**; University of Virginia Patent  
Foundation, Suite 1-110, 1224 West Main Street, Char-  
lottesville, VA 22903 (US).

**Published:**

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:  
3 April 2003

*For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.*

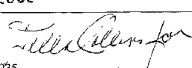
WO 02/086078 A3

(54) Title: SYNTHESIS AND EVALUATION OF NOVEL PHTHALIMIDE MIMICS AS ANTI-ANGIOGENIC AGENTS

(57) Abstract: The present invention is directed to novel thalidomide derivative compounds that have activity as anti-angiogenic compounds. More particularly the compounds have the general structure: where R<sub>1</sub> is selected from the group consisting of H, halo, alkyl, haloalkyl, -NH<sub>2</sub>, hydroxy and alkoxy; R<sub>2</sub> is selected from the group consisting of optionally substituted bicyclic, optionally substituted aryl, and R<sub>3</sub> is H, or C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alkyl; R<sub>4</sub> is optionally substituted aryl; and m is 0-6.



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/12655
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
IPC(7) : A61K 31/40, 31/47, 31/517, 31/55, 31/44, 31/33; A61P 35/00; C07D 209/48, 217/22, 239/72, 401/00, 451/00, 487/00		
US CL : 514/183, 212.07, 266.21, 266.3, 266.31, 294, 309, 310, 414, 417; 540/461, 523; 544/284, 287, 289, 290;		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : Please See Continuation Sheet		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS ONLINE, angiogenesis		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	D'AMATO et al., Thalidomide is an Inhibitor of Angiogenesis, Proceedings of the National Academy of Sciences, 26 April 1994, Vol. 91, No. 9, pages 4082-4085.	1-9
A	KENYON et al., Effects of Thalidomide and Related Metabolites in a Mouse Corneal Model of Neovascularization, Experimental Eye Research, 01 June 1997, Vol. 64, No. 6, pages 971-978.	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<b>Special categories of cited documents:</b>		
*A	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
*E	earlier application or patent published on or after the international filing date	*X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
*L	documents which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	*Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
*O	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	*Z document member of the same patent family
*P	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 09 September 2002 (09.09.2002)		Date of mailing of the international search report 05 DEC 2002
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Brenda L. Coleman  Telephone No. 703-308-1255

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/12655

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 1:  
514/183, 212.07, 266.21, 266.3, 266.31, 294, 309, 310, 414, 417; 540/461, 523; 544/284, 287, 289, 290; 546/94, 142, 143, 277.1;  
548/473, 474, 476, 477, 478

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4725	A 6 1 K 31/4725	
A 6 1 K 31/517	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/55	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 3/02	A 6 1 P 3/02	1 0 2
A 6 1 P 3/10	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 7/06	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 15/18	A 6 1 P 15/18	
A 6 1 P 17/00	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/02	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 19/02	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 27/06	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 29/00	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/04	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 31/10	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/22	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 33/00	A 6 1 P 31/22	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 37/02	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/06	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 37/08	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 37/08	
C 0 7 D 217/24	A 6 1 P 43/00	1 0 5
C 0 7 D 223/16	A 6 1 P 43/00	1 1 1
C 0 7 D 225/06	C 0 7 D 217/24	
C 0 7 D 239/91	C 0 7 D 223/16	B
C 0 7 D 401/04	C 0 7 D 225/06	
C 0 7 D 471/04	C 0 7 D 239/91	
	C 0 7 D 401/04	
	C 0 7 D 471/04	1 0 4 A

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ミルトン・エル・ブラウン

アメリカ合衆国 2 2 9 0 3 バージニア州シャーロットビル、ネトル・コート 6 1 4 番

F ターム(参考) 4C034 AM12 EC04

4C063 AA01 BB02 CC15 DD07 EE01

4C065 AA03 AA18 BB04 CC09 DD01 EE02 HH01 JJ04 KK01 LL01

PP01 QQ01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC30 BC32 BC33 BC46 CB05 GA07

MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA36 ZA55 ZA89 ZA96 ZB05 ZB15

ZB21 ZB26 ZB35 ZC02 ZC23 ZC35

4C204 AB04 BB01 CB04 DB30 EB03 FB05 FB07 GB01 GB21