

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6298860号
(P6298860)

(45) 発行日 平成30年3月20日(2018.3.20)

(24) 登録日 平成30年3月2日(2018.3.2)

| (51) Int.Cl. | | F I | |
|--------------------|------------------|-------------|-----|
| C07D 487/04 | (2006.01) | C07D 487/04 | 140 |
| A61K 31/519 | (2006.01) | C07D 487/04 | CSP |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61K 31/519 | |
| A61P 29/00 | (2006.01) | A61P 35/00 | |
| A61P 27/02 | (2006.01) | A61P 29/00 | |

請求項の数 12 (全 144 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-172804 (P2016-172804)
 (22) 出願日 平成28年9月5日(2016.9.5)
 (62) 分割の表示 特願2015-100842 (P2015-100842)
 の分割
 原出願日 平成24年2月2日(2012.2.2)
 (65) 公開番号 特開2016-199594 (P2016-199594A)
 (43) 公開日 平成28年12月1日(2016.12.1)
 審査請求日 平成28年9月5日(2016.9.5)
 (31) 優先権主張番号 61/439,470
 (32) 優先日 平成23年2月4日(2011.2.4)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 511082090
 デュケイン ユニバーシティー オブ ザ
 ホリー スピリット
 アメリカ合衆国 ペンシルバニア 152
 82, ピッツバーグ, フォーブス ア
 ベニュー 600
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74) 代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74) 代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

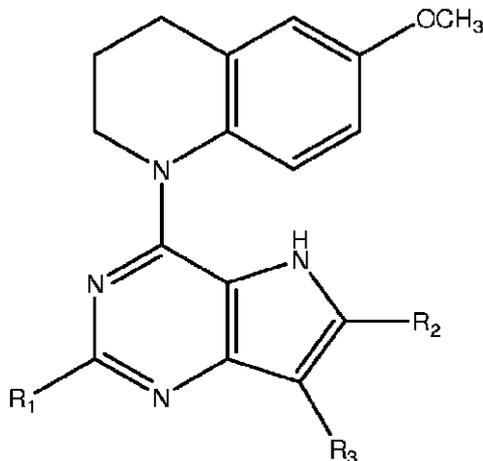
(54) 【発明の名称】 抗チュープリン活性を有する二環式および三環式のピリミジンチロシンキナーゼ阻害剤ならびに患者の処置方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式7:

【化204】



の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はフェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、

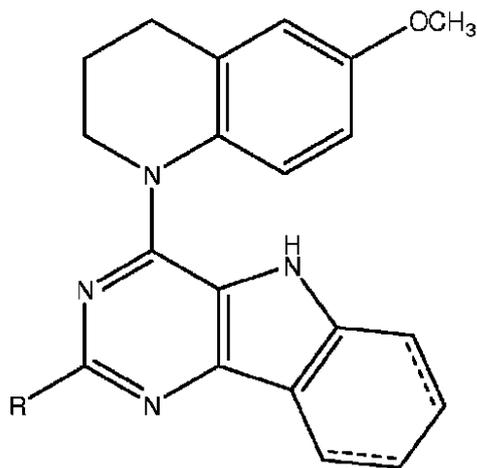
10

化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項2】

式8：

【化205】



20

8

30

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

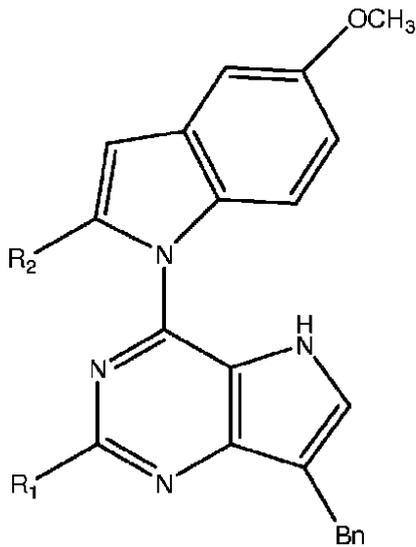
式中、RはH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、

化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項3】

式1：

【化 2 0 6】



1

10

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、

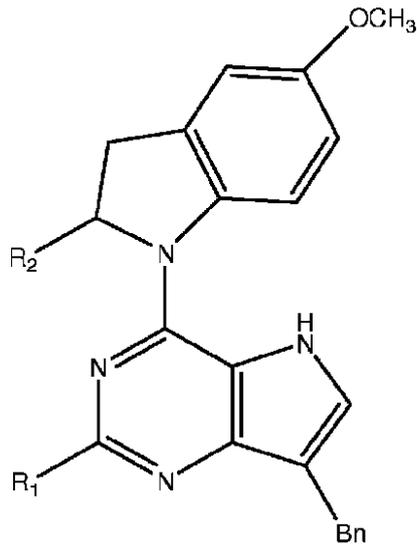
30

化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 4】

式 2：

【化 2 0 7】



2

10

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる

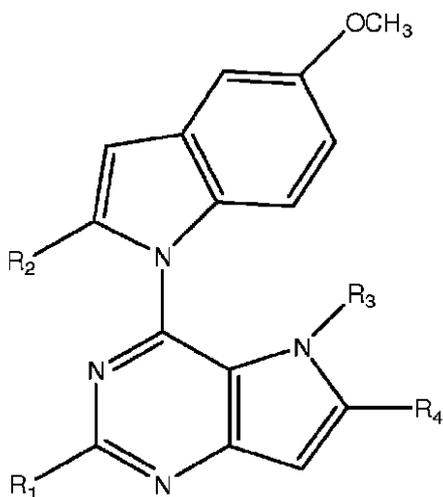
30

化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

式 4：

【化 2 0 9】



4

40

50

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、

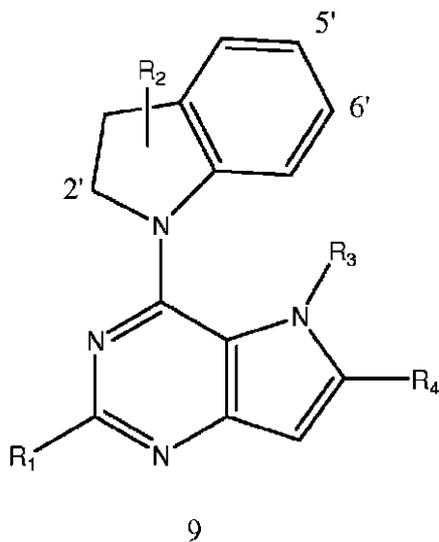
化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項6】

式9：

【化210】



20

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(b) $6' - OCH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(c) $5' - OCH_2CH_3$ 、および (d) $5' - OCH_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、

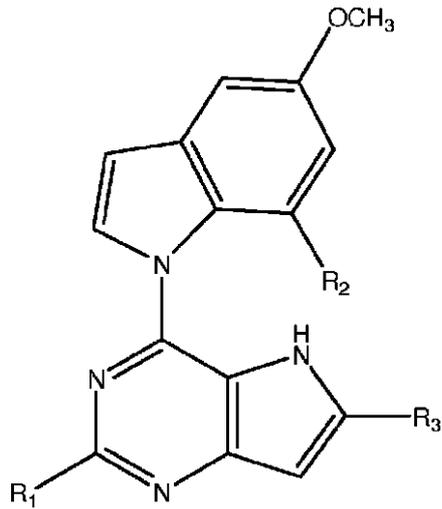
化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項7】

式10：

【化 2 1 1】



10

10

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

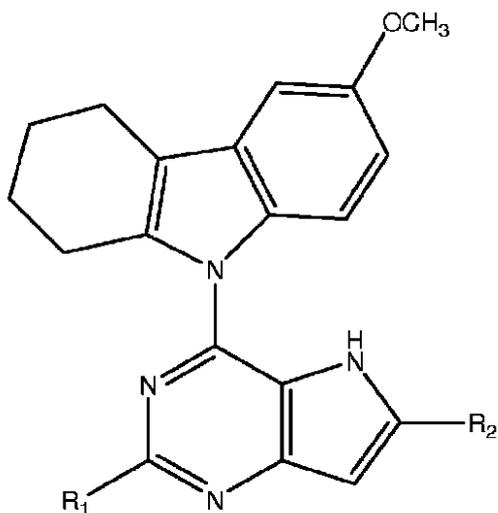
式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、

化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

式 1 1 :

【化 2 1 2】



11

30

40

の化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基か

50

らなる群より選択される、
化合物もしくはその配座異性体、またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

治療有効量の請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物もしくはその配座異性体、もしくはその薬学的に許容され得る塩、またはその薬学的に許容され得る水和物を含む、医薬組成物。

【請求項 10】

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

がん、黄斑変性または関節炎と診断された患者の処置において使用するための、請求項 9 および 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 12】

がんを有する患者において、VEGFR2 受容体とチューブリンとの会合を阻害することにより癌性細胞を標的化するための、請求項 9 および 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

先行特許出願の利益

本特許出願は、2011年2月4日に出願された米国仮特許出願第61/439,470号の利益を主張します。米国仮特許出願第61/439,470号の全内容が、本特許出願に参考として援用される。

20

【0002】

発明の背景

1. 発明の分野

本発明は、抗チューブリン活性を有する二環式および三環式のピリミジンチロシンキナーゼ阻害剤に関する。本発明の組成物は、単一の剤において強力な血管内皮細胞増殖因子受容体阻害活性とともに細胞傷害活性の二元的活性を有するものである。本発明の組成物を、経口で活性な抗血管新生剤を提供するために水溶性の塩にしてもよい。また、このような組成物を、患者を処置するために使用方法も提供する。

30

【背景技術】

【0003】

2. 背景技術の記載

抗チューブリン剤は、最も好結果のがんの化学療法剤の一例であり、さまざまながんにおいて臨床使用されている。チューブリンに対する結合に応じて3つの相違する種類の抗チューブリン結合剤が特定されている。

【0004】

タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセルは、がんの化学療法において単独療法として、および併用の両方で充実性腫瘍において、いくつかある中でも特に、乳がん、肺がん、卵巣がん、頭頸部がんおよび膀胱がんにおいて非常に好結果の剤である。タキサン(例えば、エポチロン)の結合部位は、微小管を構成しているアルファベータ()-ヘテロ二量体の -サブユニットの内部表面に存在している。このような化合物は微小管重合を増大させ、微小管安定化剤と称される。

40

【0005】

第2の種類の抗チューブリン結合剤はピンカアルカロイド、例えば、ピンクリスチン、ピンプラスチン、ピノレルピンおよびピンデシンである。このような化合物は、白血病、リンパ腫、小細胞肺がんおよび他のがんにおいて臨床使用されており、また、チューブリンの -サブユニットに結合するが、タキサンとは相違する異なる部位に結合する。さらに、タキサンとは異なり、ピンカは微小管重合阻害剤である。

【0006】

50

コルヒチン部位結合剤は第3のタイプの抗チューブリン結合剤を構成し、これには、コルヒチン、および - チューブリンに - チューブリンとの接触面で結合するさまざまな小分子が包含される。コルヒチン結合剤は、チューブリンの重合を阻害するものである。コンプレタスタチン (C A) はコルヒチン部位結合剤の一類型であり、その水溶性類似体 C A 4 P (Z y b r e s t a t 7) は、転移性未分化甲状腺がん (A T C) および卵巣がん用として F D A に承認されており、他の型のがんに対しても F a s t T r a c k 指定が認められている。いくつかのコルヒチン部位結合剤が、現在臨床試験中であり、C A 4 P の F D A の承認により、がんの処置のためのコルヒチン部位結合剤の実現可能が確立されている。

【0007】

10

抗有糸分裂剤は、がんの化学療法において、単独療法として、および併用の両方で、これまでにない好結果を有するが、抗有糸分裂剤を用いたがんの化学療法の不成功率は高い。この不成功は、非常に多くの場合、P - 糖タンパク質 (P g p) の過剰発現により腫瘍細胞から化学療法剤が排出されることに起因する多剤耐性 (M D R) によるものである。P g p の過剰発現は、臨床場面でいくつかの腫瘍において報告されており、したがって、特に患者が化学療法を受けた後のその臨床的重要性が証明されている。P g p の過剰発現は、腫瘍の臨床的耐性という点で、M R P 1 レベルの上昇よりも重要なようである。したがって、新しい微小管標的化薬の臨床的成功は、かなりの程度で、該薬物が P g p 耐性に供されないことに依存する。

【0008】

20

I I I - チューブリンは、タキサンおよびピンカルカロイドが結合する - チューブリンのアイソフォームである。I I I - チューブリンは、とりわけ肺、乳房、卵巣および胃の腫瘍におけるタキサンおよびピンカに対する臨床的耐性において大きな役割を果たしている。化学療法抵抗性における I I I - チューブリンの重要性は公表されており、当業者に知られている。I I I - チューブリンによる腫瘍の耐性は、コルヒチン部位結合剤によって回避され得ることが示されており、タキサンおよびピンカに耐性の腫瘍に対する臨床的に重要な代替薬としての、チューブリンのコルヒチン部位に結合する新しい薬剤の開発の緊要な重要性を強調する。

【0009】

30

本発明の組成物はコルヒチン部位に結合し、I I I - チューブリン耐性を回避するものであると考えられる。イキサベピロンの最近の F D A 承認により、I I I - チューブリン耐性を解決することの必要性が証明された。臨床的証拠により、P g p と I I I - チューブリンの両方がタキサンとピンカでの処置の不成功の最も重要な機構であることが示唆されている。したがって、タキサンおよび / またはピンカに応答しないか、あるいはは抵抗性を発現したかのいずれかである多くの患者に有用であり得る、P g p および / または I I I - チューブリン媒介性の腫瘍の耐性を回避する新しい薬物の緊急の必要性が存在している。本発明の化合物により、両方の耐性機構が解決し、タキサンおよびピンカルカロイドに対して抵抗性の患者のためのまだ対処されていない必要性が満たされると考えられる。

【0010】

40

不十分な水溶性は、タキサンの臨床的使用に問題となっており、同様にイキサベピロンの重要な欠点でもある。抗有糸分裂剤の可溶性製剤の開発には多大な努力が継続してなされている。例えば、アブラキサン (アルブミンを含むパクリタキセル) では、投与時間が3時間 (クレモフォア溶媒の場合) から約1時間に低減される。しかしながら、水溶性の抗有糸分裂剤が非常に切望されている。本発明の組成物は、その H C 1 (または他の酸) の塩として高度に水溶性であり、他の抗有糸分裂剤に伴う溶解性の問題点が回避される。

【0011】

チューブリンの異なる部位または重複する部位に作用する2種類以上の抗有糸分裂剤の併用では、多くの場合、相乗的または相加的效果がもたらされる。ディスコデルモリドとパクリタキセル、ピンプラスチンとパクリタキセル、コルヒチン類似体 C 1 - 9 8 0 とド

50

セタキセル、パクリタキセル+ビノレルピンまたはドセタキセル+ビノレルピンおよびエストラムスチン (estrastine) とピンブラスチンまたはパクスリタキセル (paxlitaxe) のいずれかはすべて、併用において、いずれかの薬物単独よりも優れている。コルヒチン部位結合剤であるCA4Pは、パクリタキセルおよびピンカルカロイドと多施設臨床試験中であり、AVE8063と称されるCA4Pの誘導体もそうである (clinicaltrials.gov) (オムラブリン (Omraulin))。したがって、タキサンまたはピンカの部位とは相違するコルヒチン部位に作用する類似体は、単独療法としての使用、特に、他の抗有糸分裂剤との併用化学療法において非常に望ましい。本発明の組成物は、コルヒチン部位に作用すると考えられる。

【0012】

血管新生は、既存のものからの新しい血管の形成である。血管新生は、成体において創傷治癒、月経周期および妊娠の際に起こる。このような場合を除き、正常な成体では血管新生は必要とされない。腫瘍細胞は、1~2mmのサイズを超えると、血管新生の状態になり、増殖ならびに転移に必要な栄養分を供給する。したがって、血管新生は、さまざまな腫瘍型の発生および転移における重要な要素であり、悪性疾患の重要なホールマークである。血管新生の主な媒介因子は、血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) およびその受容体 VEGFR2 である。他の増殖因子、例えば血小板由来増殖因子 (PDGF) も血管新生に関与している。腫瘍増殖を抑止する抗血管新生剤 (AA) により、がん処置に対する新しいパラダイムが定義された。抗 VEGF 抗体であり、最初の FDA 承認 AA であるベバシズマブでは、慣用的な化学療法剤との併用において、転移性結腸直腸がん、非小細胞肺がんおよび乳がんの患者の全生存率 (OS) または無進行生存期間 (PFS) が有意に増大する。ごく最近、ベバシズマブはグリア芽腫用に承認された。スニチニブおよびソラフェニブの2つの小分子 VEGFR2 阻害剤は (他の受容体型チロシンキナーゼ (RTK) 阻害剤とともに)、進行腎細胞癌、肝細胞がん (ソラフェニブ)、および消化管間質腫瘍 (GIST) 用に承認されている。いくつかの RTK 阻害剤 (承認済および開発中のどちらも)、例えば VEGFR2 阻害剤が現在、数百という数の治験で臨床試験中である (clinicaltrials.gov 参照)。AA の形態の RTK 阻害剤により、さまざまながんの処置のための新しい組の標的もたらされるが、現在、単独使用すると、AA (例えば、マルチキナーゼ標的化剤) は、長期的にはほとんどの患者で腫瘍の増殖または転移制御もたらされる可能性が非常に低いと一般的に認識されており、例外はごくわずかである。充実性腫瘍の不均一性ならびに単一機構標的 (血管新生など) の回避能と転移能は、AA 単独での好結果でない原因の2つである。また、ほとんどの AA は、腫瘍増殖を停止させるが腫瘍が根絶されないので、細胞増殖抑制性である (例外はごくわずか) ことが十分に確立されている。したがって、最も実現可能ながん処置選択肢を得るための AA の有用性は、細胞増殖抑制性 AA と細胞傷害性の慣用的な化学療法剤および / または放射線との併用にあると判断されている。

【0013】

AA が細胞増殖抑制性であること、およびがんの処置におけるその主な有用性は細胞傷害剤との併用にあり得ることの認識により、FDA 承認 AA および開発中のものと、細胞傷害性化学療法剤とを伴った多くのコンビナトリアル臨床試験に至っている (clinicaltrials.gov 参照)。このような併用のいくつかは非常に結果がよく、実際、併用により結腸直腸がん、肺がんおよび乳がんにおいて、全生存期間および / または無進行生存期間の全体的な改善 (overall improved or) がもたらされたベバシズマブの承認の根拠となった。現在進行中の AA と特に VEGFR2 阻害剤および抗チューブリン剤を用いた莫大な数の臨床試験 (例えば限定されないが、パクリタキセルとソラフェニブ、ドセタキセル (docetaxal) とソラフェニブ、パクリタキセルとスニチニブ、ドセタキセルとスニチニブ、パクリタキセルとベバシズマブ、ドセタキセルとベバシズマブ、パクリタキセルとアニチニブ、ドセタキセルとアンキシチニブ、ピンクリスチンとベバシズマブ、およびピンブラスチンとベバシズマブなど) により、放射線ありおよびなしでの併用化学療法プロトコルにおけるこのような2種類の薬剤の重要

10

20

30

40

50

性の強力な証拠が得られている。また、VEGFR2阻害剤と抗チューブリン剤の莫大な数の好結果の前臨床試験によっても、この併用が裏付けられている。この併用療法の理論的解釈の説明を試みる2つの機構は、化学療法剤を近い一定間隔で比較的低用量を用いて長期無薬物期間なしで(メトロノーム式療法)で送達すると腫瘍の血管の内皮細胞が優先的に損傷されることである。抗血管新生療法によってこのような内皮細胞のほとんどが既に破壊または阻害されており、したがって、ワンツーパーチのように併用効果が内皮細胞において増幅され、その後、慣用的な化学療法剤または放射線により腫瘍細胞の死滅という改善がもたらされる。第2の機構は、Jainによって提案され広く認められており、巨大分子の透過性を低減させ、その結果として間質液圧(IFP)と低酸素状態を低減させ、腫瘍に対する血液灌流に一過的改善をもたらすことによって、AAが新しい血管の形成の阻害を引き起こし、また、未熟な腫瘍の血管に負荷刺激を与えて死滅させ、残りの腫瘍の血管構造の一過的正常化をもたらすというものである。併用している細胞傷害剤がAAの非存在下よりずっと効率的に腫瘍に浸透し得るのは、この血液灌流の改善の一過的時間枠の間である。したがって、細胞増殖抑制性AAと細胞傷害剤の併用により、いずれかの薬物単独にはない強力な相加的または相乗的効果がもたらされる。腫瘍の血管構造の正常化に関する前臨床証拠および臨床証拠の詳細、ならびに放射線ありおよびなしでの併用化学療法における有益性は文献にたくさん見られる。

10

【0014】

単一の剤において強力な血管内皮細胞増殖因子受容体阻害活性とともに細胞傷害活性の二元的活性を有する組成物の必要性が存在している。本発明は、かかる単一の剤の組成物を提供する。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0015】

発明の要旨

本発明は、二元的(併用)活性、すなわち、血管内皮細胞増殖因子受容体阻害活性と抗チューブリン活性を有する二環式および三環式ピリミジン組成物を提供することにより上記の必要性を満たすものである。

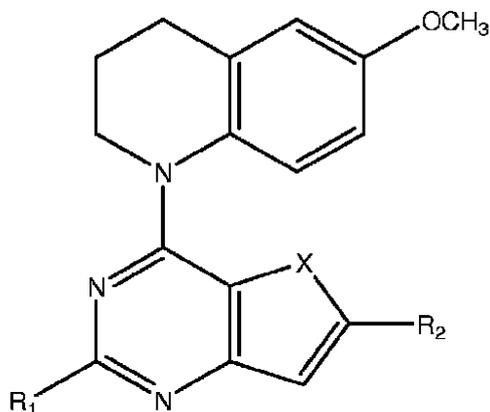
【0016】

本発明は、式5：

30

【0017】

【化1】



5

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

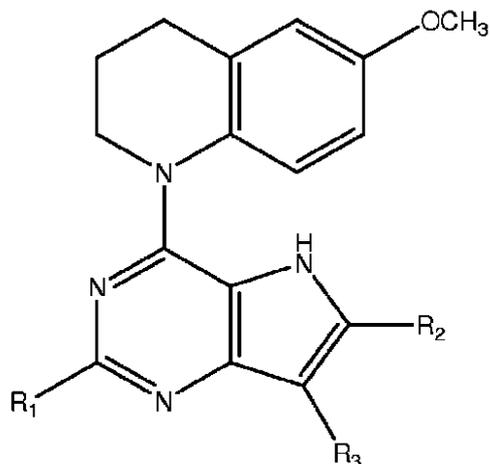
式中、XはNH、NCH₃、OおよびSからなる群より選択される、含み；任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式5によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXIII，図6（組成物98～100によって特定）、およびシリーズXIV，図7（組成物101～103によって特定）、およびシリーズXVa，図7、組成物104に示す。組成物104は本明細書において、「RP249」および/または「RP/AG/159-249」とも称する。

【0018】

本発明は、式7：

【0019】

【化2】



7

の組成物であって、式中、R₁はH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₂はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₃はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式7によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXIV，組成物101～103，図7、およびシリーズXVa，組成物104～105，図7に示す。

【0020】

本発明は、式8：

【0021】

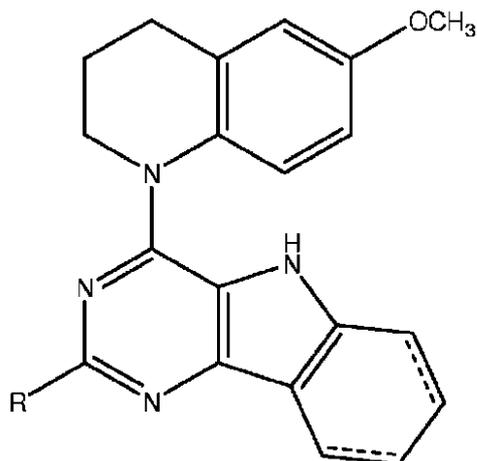
10

20

30

40

【化3】



8

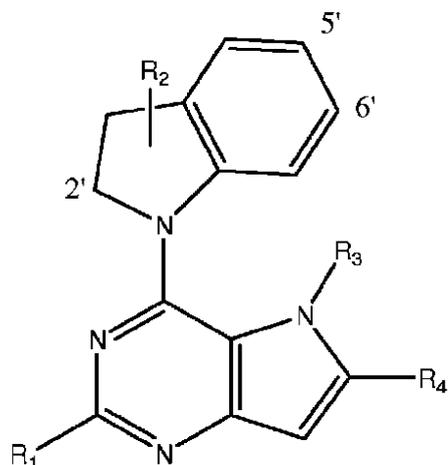
の組成物であって、式中、RはH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式8によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVb、図8（組成物106によって特定）に示す。組成物106のHCl塩は本明細書において、「RP248」および/または「RP/AG/159-248」とも称する。式8（および本明細書における式21）に示した化学構造の下側の右端の環は、該環内に二重破線で示しているように、完全不飽和であっても、部分不飽和であっても、部分飽和であってもよいことは認識されよう。

【0022】

本発明は、式9：

【0023】

【化4】



9

の組成物であって、式中、R₁はH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₂は（a）2'-CH₃、5'-OCH₃、（b）6'-OCH₃、5'-OCH₃、（c）5'-OCH₂CH₃、および（d）5'-OCH₃からなる群より選択され；そして式中、R₃はHお

10

20

30

40

50

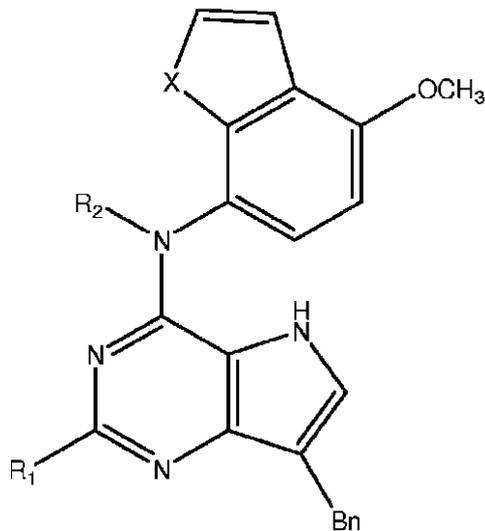
よび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式9によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVIa、図8（組成物107～111によって特定）に示す。 R_2 は上側の2つの環の一方の2'、5'および6'位のうちの1つに位置し得ること、ならびに R_2 は、好ましくは、上側の2つの環の一方または両方の2'位、5'位および6'位の1つ以上（複数）の箇所ならびにその組合せの箇所に位置し得ることは認識されよう。

【0024】

本発明は、式17：

【0025】

【化5】



17

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、Xは(a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および(e) S からなる群より選択され；式中、BnはH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式17によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズI、図1（組成物4～8によって特定）に示す。

【0026】

本発明は、式1：

【0027】

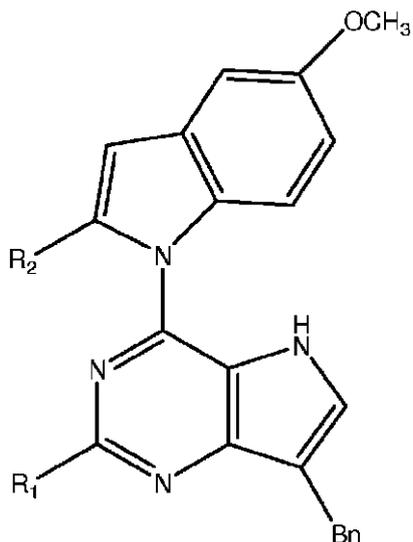
10

20

30

40

【化 6】



1

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式1によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIIa, 図1 (組成物15および16によって特定)

20

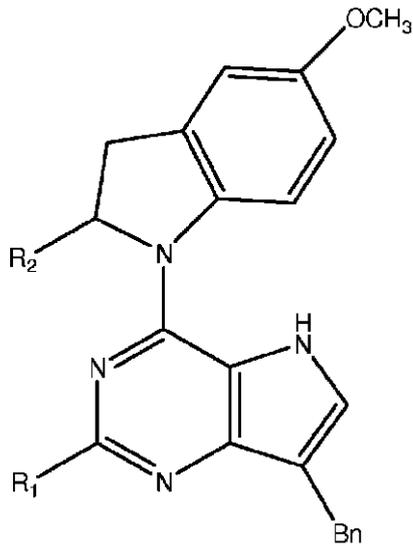
30

【0028】

本発明は、式2：

【0029】

【化7】



2

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式2によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIIb，図2（組成物17および18によって特定）

20

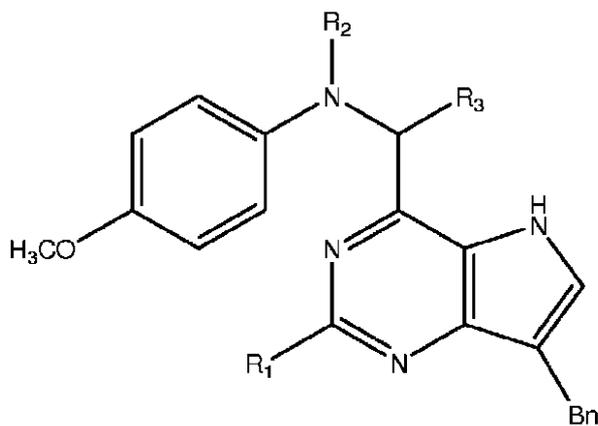
30

【0030】

本発明は、式18：

【0031】

【化8】



18

40

50

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式18によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIII、図2（組成物22～24によって特定）に示す。

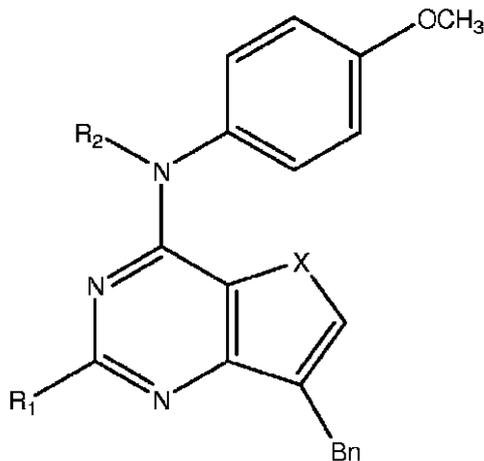
10

【0032】

本発明は、式24：

【0033】

【化9】



20

24

30

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 X はSであり；そして式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式24によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIV、図3（組成物27によって特定）に示す。

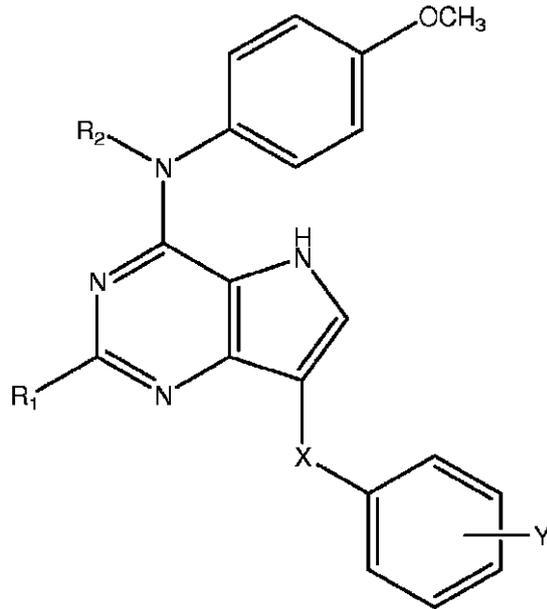
40

【0034】

本発明は、式19：

【0035】

【化10】



19

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、Xは(a)NH、(b) NCH_3 、(c)O、および(d)Sからなる群より選択され；そして式中、YはH、 CH_3 、 $(CH)_4$ 、Clおよび OCH_3 からなる群より選択され、Yは、該環の1つ以上の位置に結合していてもよく、同じであっても異なってもよい、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式19によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズVII Ia、図3(組成物50～57によって特定)

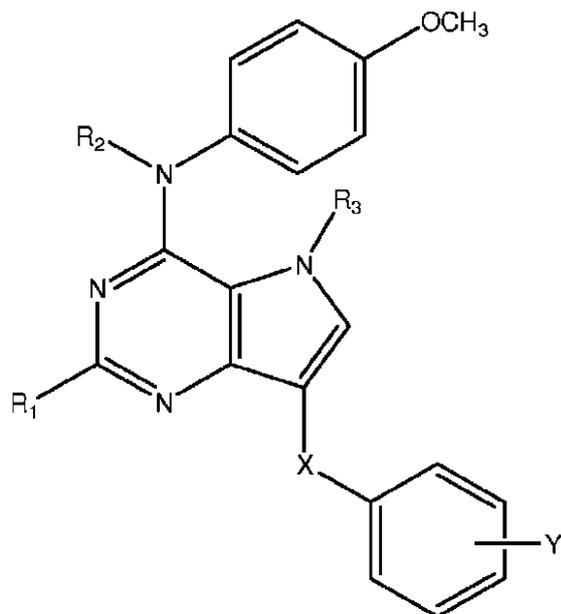
30

【0036】

本発明は、式20：

【0037】

【化 1 1】



20

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、Xは(a) NH、(b) NCH_3 、(d) O、および(e) Sからなる群より選択され；そして式中、YはH、 CH_3 、 $(CH)_4$ 、Clおよび OCH_3 からなる群より選択され、Yは、該環の1つ以上の位置に存在してよく、同じであっても異なってもよい、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式20によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズVII b，図4（組成物58～65によって特定）に示す。

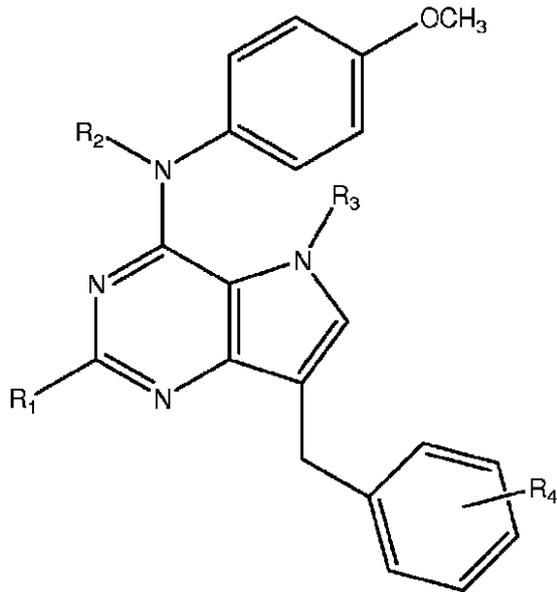
30

【0038】

本発明は、式32：

【0039】

【化 1 2】



32

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、そして式中、 R_4 は(a) 2', 6' -ジ CH_3 、(b) 2', 5' -ジ OCH_3 、(c) 2', 4' -ジ Cl 、(d) 3', 4' -ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および(g) 3', 4', 5' -トリ OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式32によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズX(a)、図4(組成物74および77～82によって特定)、ならびにシリーズX(b)、図5(組成物83および86～91によって特定)に示す。 R_4 が式32に示したフェニル環の1つ以上の箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

【0040】

本発明は、式3：

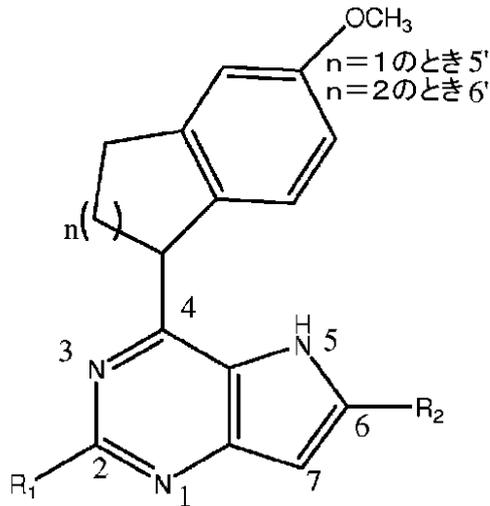
【0041】

10

20

30

【化13】



10

20

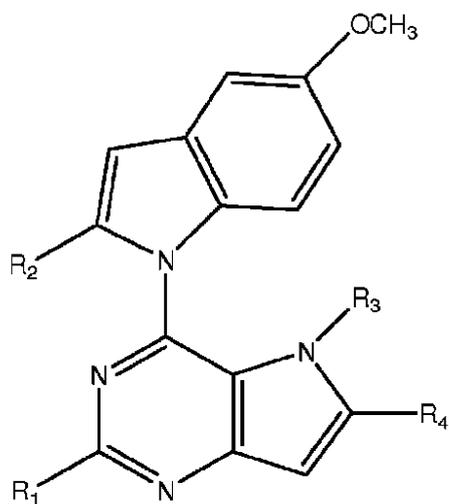
の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 n は1または2である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式3によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXI、図5（組成物92（ $n=1$ のとき）および組成物93（ $n=2$ のとき）によって特定）に示す。

【0042】

本発明は、式4：

【0043】

【化14】



40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～1

50

0個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式4によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXII，図6（組成物94～97によって特定）に示す。

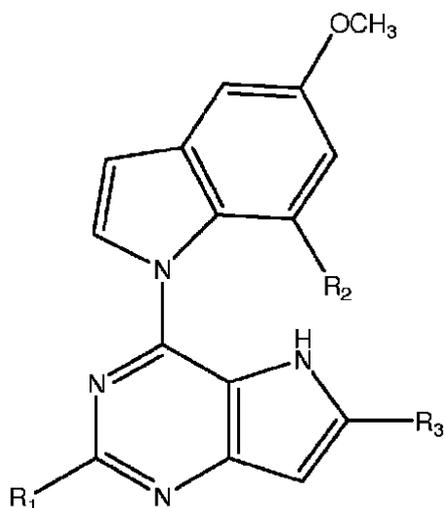
【0044】

本発明は、式10：

【0045】

【化15】

10



10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式10によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVI（b），図9（組成物112によって特定）に示す。

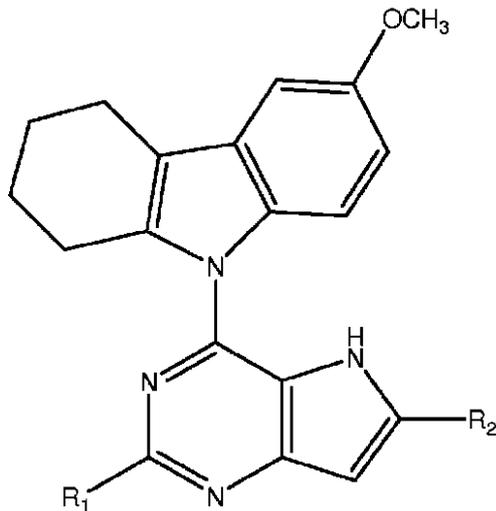
30

【0046】

本発明は、式11：

【0047】

【化16】



11

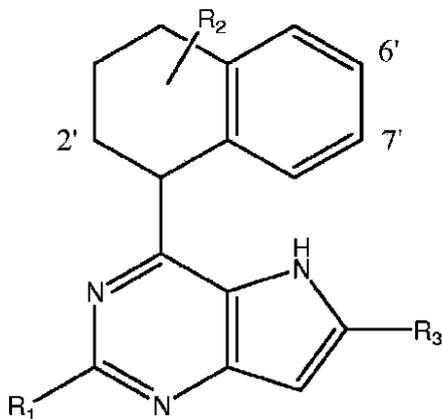
の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る (acceptable thereof) を含む組成物を提供する。式11によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVI(c)、図9(組成物113によって特定)に示す。

【0048】

本発明は、式12：

【0049】

【化17】



12

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は(a) 2'- CH_3 、6'- OCH_3 、(b) 7'- OCH_3 、6'- OCH_3 、(c) 7'-OH、6'- OCH_3 、(d) 2'- CH_3 、6'-OH、および(e) 6'- OCF_3 からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学

10

20

30

40

50

的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 12 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X V I I , 図 10 (組成物 114 ~ 118 によって特定) に示す。R₂ は上側の 2 つの環の一方の 2' 位、6' 位および 7' 位のうちの 1 つに位置し得ること、ならびに R₂ は上側の 2 つの環の一方または両方の 2' 位、6' 位および 7' 位の 1 つ以上 (複数) の箇所ならびにその組合せの箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

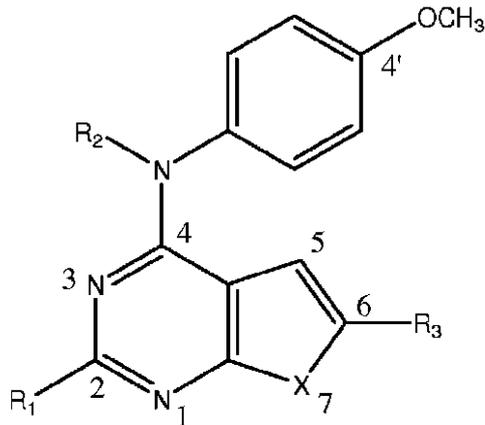
【0050】

本発明は、式 33 :

【0051】

【化 18】

10



20

33

の組成物であって、式中、R₁ は H、NH₂、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₂ は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₃ は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、X は S である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 33 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X V I I I , 図 10 (組成物 121 によって特定) に示す。

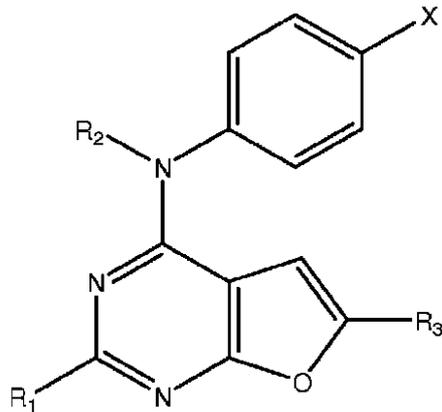
30

【0052】

本発明は、式 35 :

【0053】

【化 1 9】



35

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 X は SCH_3 である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得るを含む組成物を提供する。式35によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXX，図11（組成物125によって特定）に示す。

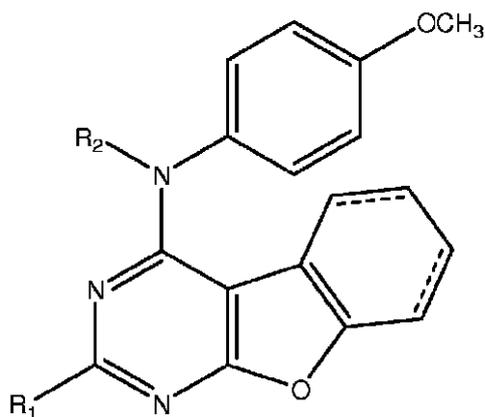
20

【0054】

本発明は、式21：

【0055】

【化 2 0】



21

30

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得るを含む組成物を提供する。式21によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXII，図11（組成物138によって特定）に示す。

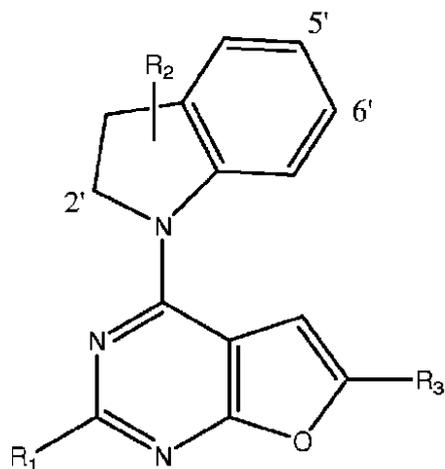
50

【 0 0 5 6 】

本発明は、式 1 3 :

【 0 0 5 7 】

【 化 2 1 】



13

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、5' - OCH_3 、(b) 6' - OCH_3 、5' - OCH_3 、および (c) 5' - OCH_2CH_3 からなる群より選択され；そして式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 1 3 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X X I I I (a)、図 1 2 (組成物 1 3 9 ~ 1 4 1 によって特定) に示す。 R_2 は上側の 2 つの環の一方の 2'、5' および 6' 位のうちの 1 つに位置し得ること、ならびに R_2 は上側の 2 つの環の一方または両方の 2' 位、5' 位および 6' 位の 1 つ以上 (複数) の箇所ならびにその組合せの箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

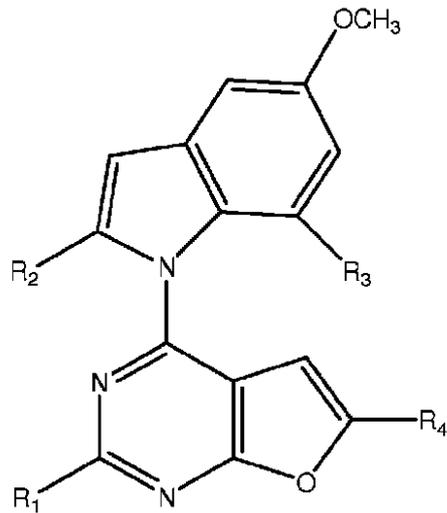
30

【 0 0 5 8 】

本発明は、式 1 4 :

【 0 0 5 9 】

【化 2 2】



14

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式14によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXII I (b)，図12 (組成物142～144によって特定) に示す。

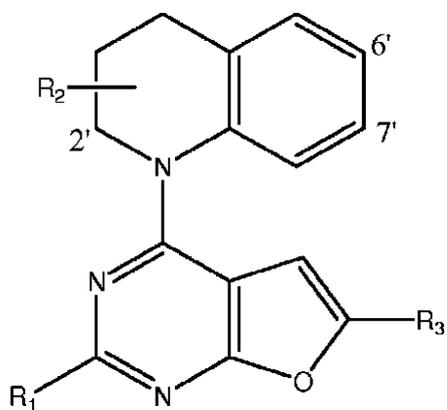
20

【0060】

本発明は、式15：

【0061】

【化 2 3】



15

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は (a) 2'- CH_3 、6'- OCH_3 、(b) 7'- OCH_3 、6'- OCH_3 、(c) 7'-OH、6'- OCH_3 、(d) 2'- CH_3 、6'-OH、および (e) 6'- OCF_3 からなる

50

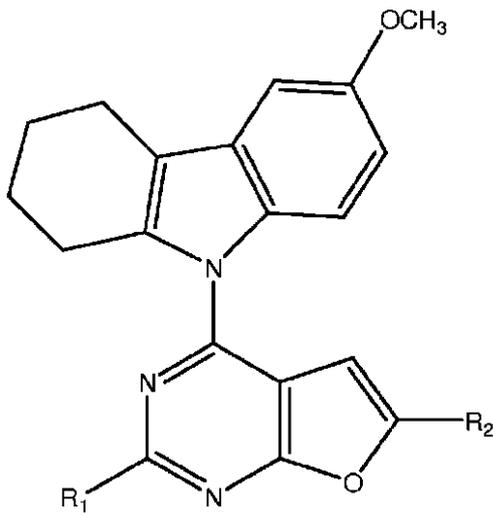
群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式15によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXIV，図13（組成物146～150によって特定）に示す。 R_2 は上側の2つの環の一方の2'位、6'位および7'位のうちの1つに位置し得ること、ならびに R_2 は上側の2つの環の一方または両方の2'位、6'位および7'位の1つ以上（複数）の箇所ならびにその組合せの箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

【0062】

本発明は、式16：

【0063】

【化24】



16

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式16によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXIII(c)，図12（組成物145によって特定）に示す。

【0064】

また、本発明の式1～5、7～21、24、32、33および35の組成物（図1～13に示したものの）の水溶性の塩、例えば、HCl塩（または他の酸のもの）なども本明細書において提供する。

【0065】

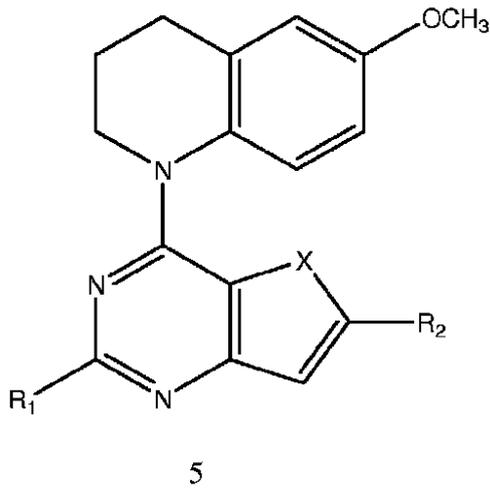
患者に式1～5、7～21、24、32、33および35の組成物ならびにその塩からなる群より選択される有効量の組成物を、該患者を処置するために投与することを含む、がんを有する患者の処置方法を本明細書において開示する。さらに、患者に式1～5、7～21、24、32および35によって特定される有効量の本発明の組成物ならびにその塩を、黄斑変性または関節炎を有する患者を処置するために投与することを含む、黄斑変性または関節炎の患者の処置方法を本明細書において開示する。さらに、がんを有する患者の処置方法であって、式1～5、7～21、24、32、33および35ならびにその塩のうちの治療有効量の少なくとも1種類を該患者に投与することによりVEGFR2受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む方法。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式5:

【化49】



10

の組成物であって、

20

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、XはNH、 NCH_3 、OおよびSからなる群より選択される、含み；

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

組成物。

(項目2)

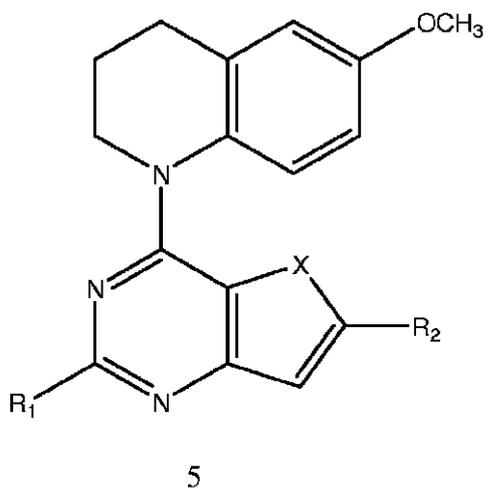
R_1 と R_2 が各々 CH_3 であり、XがNHである、項目1に記載の組成物。

30

(項目3)

式5:

【化50】



40

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のア

50

ルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、XはNH、 NCH_3 、OおよびSからなる群より選択される、含み；

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式5の組成物を含む医薬組成物。

(項目4)

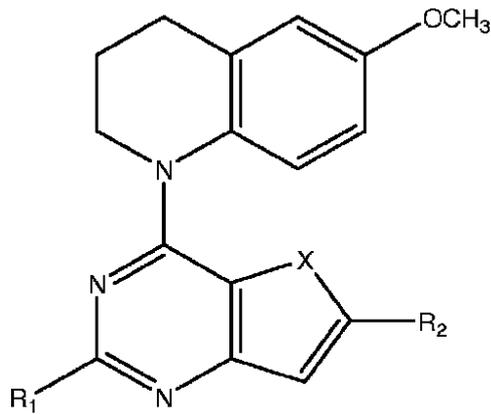
少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目3に記載の医薬組成物。

(項目5)

10

式5：

【化51】



5

20

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

30

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、XはNH、 NCH_3 、OおよびSからなる群より選択される、含み；

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも1種類の式5の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目6)

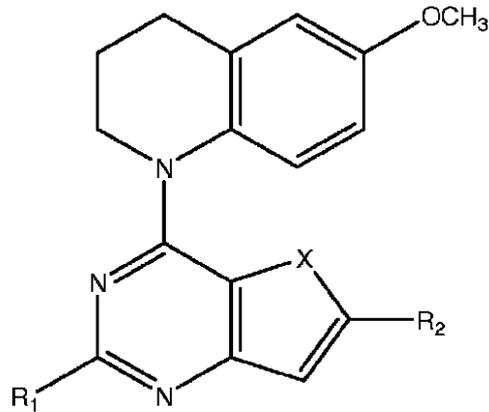
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目5に記載の方法。

40

(項目7)

式5：

【化52】



5

10

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、XはNH、 NCH_3 、OおよびSからなる群より選択される、含み；

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

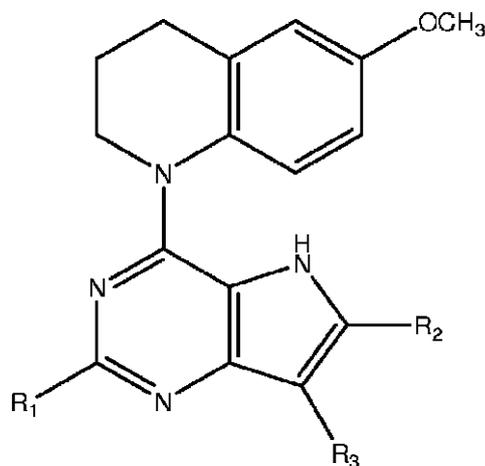
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも1種類の式5の組成物を投与することによりVEGFR2受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目8)

式7：

【化53】



7

30

40

の組成物であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基か

50

らなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

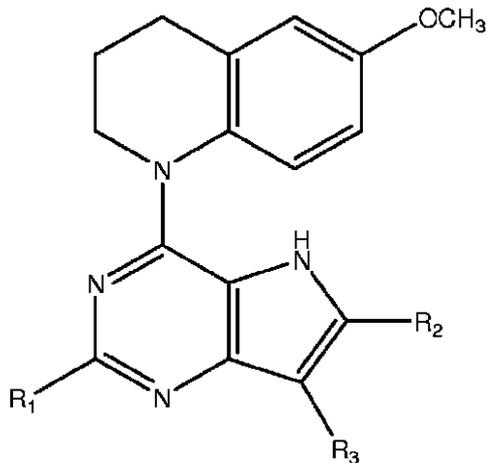
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

10

(項目9)

式7：

【化54】



20

7

の組成物が、

30

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

40

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式7の組成物を含む医薬組成物。

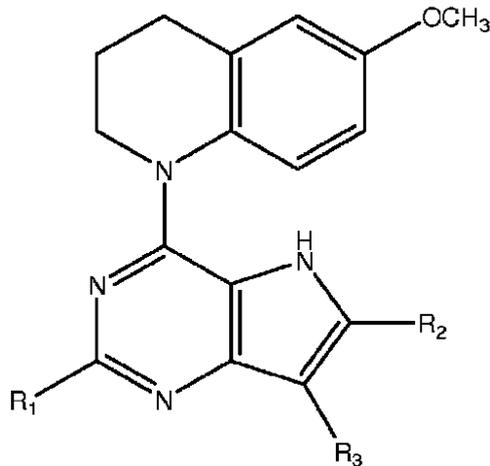
(項目10)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目9に記載の医薬組成物。

(項目11)

式7：

【化 5 5】



7

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

30

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 7 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

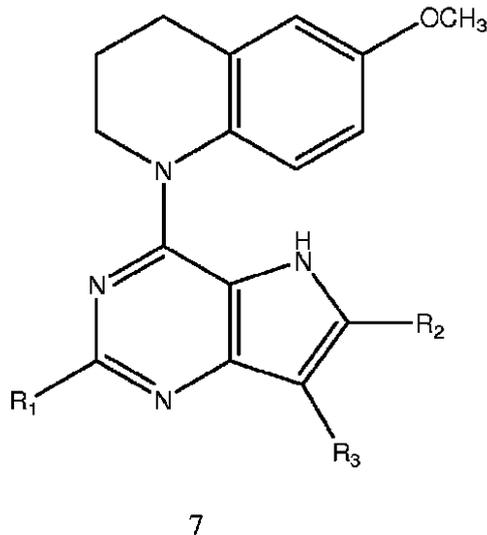
(項目 1 2)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 1 1 に記載の方法。

(項目 1 3)

式 7 :

【化56】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

30

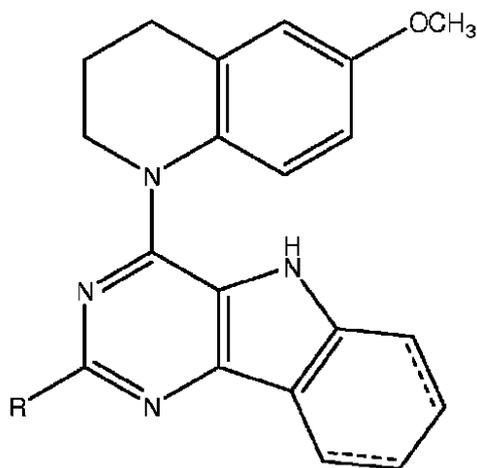
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 7 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 14)

式 8 :

【化 5 7】



8

10

の組成物であって、

式中、RはH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

20

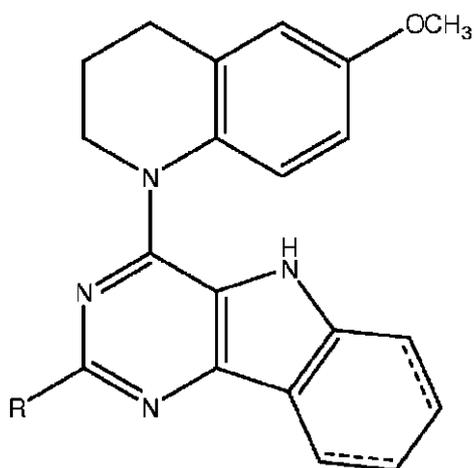
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目15)

式8：

【化 5 8】



8

30

の組成物が、

式中、RはH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の式8の組成物を含む医薬組成物。

(項目16)

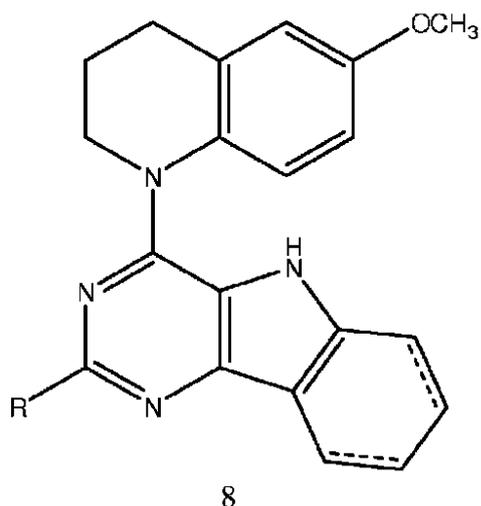
少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目15に記載の医薬組成物。

50

(項目17)

式8:

【化59】



10

の組成物が、

式中、RはH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも1種類の式8の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

20

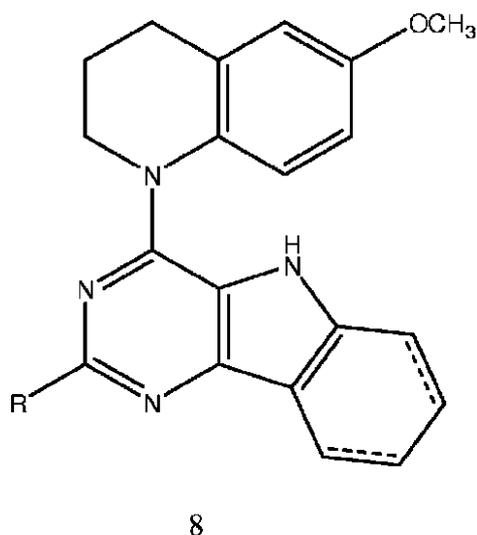
(項目18)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目17に記載の方法。

(項目19)

式8:

【化60】



30

40

の組成物が、

式中、RはH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

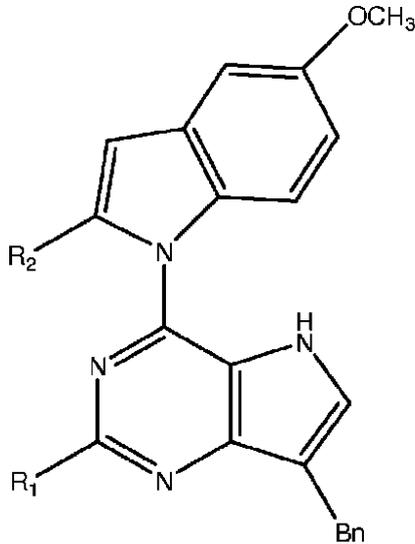
50

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして
 任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
 がんを有する患者の処置方法であって、
 治療有効量の少なくとも 1 種類の式 8 の組成物を投与することにより V E G F R 2 受容体
 とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 2 0)

式 1 :

【化 6 1】



1

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして
 任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
 組成物。

(項目 2 1)

式 1 :

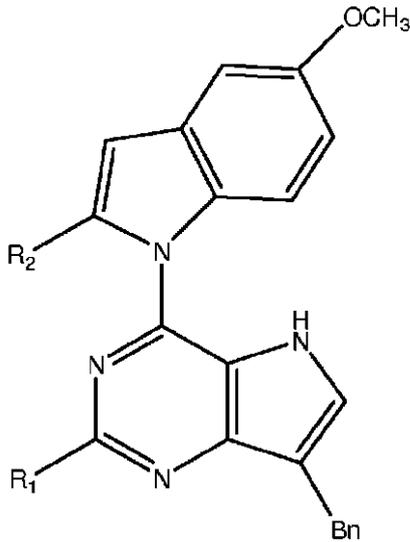
10

20

30

40

【化 6 2】



1

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 1 の組成物を含む医薬組成物。

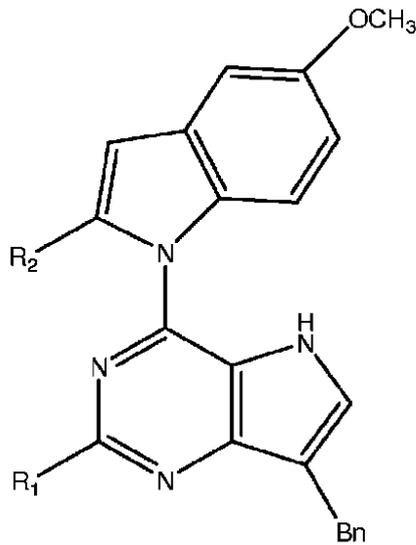
(項目 2 2)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 2 1 に記載の医薬組成物。

(項目 2 3)

式 1 :

【化 6 3】



1

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 1 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

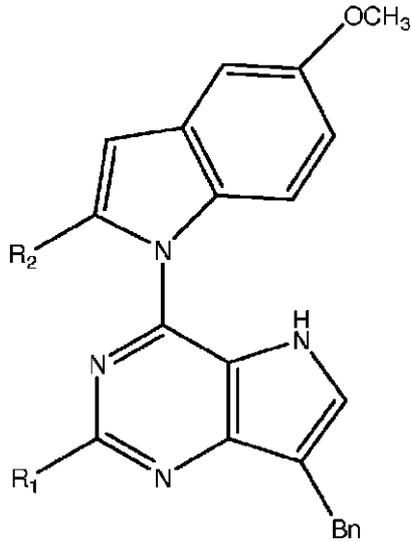
(項目 2 4)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 2 3 に記載の方法。

(項目 2 5)

式 1 :

【化 6 4】



1

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

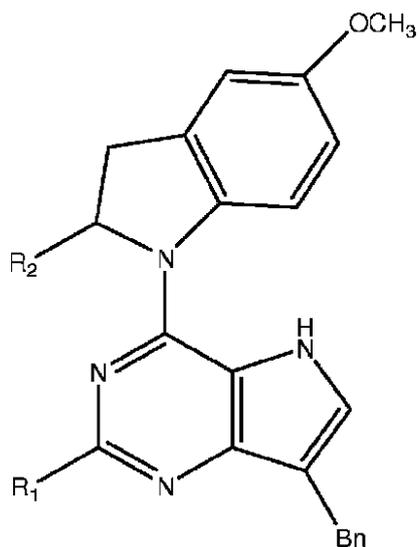
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 1 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 26)

式 2 :

【化 6 5】



2

10

の組成物であって、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

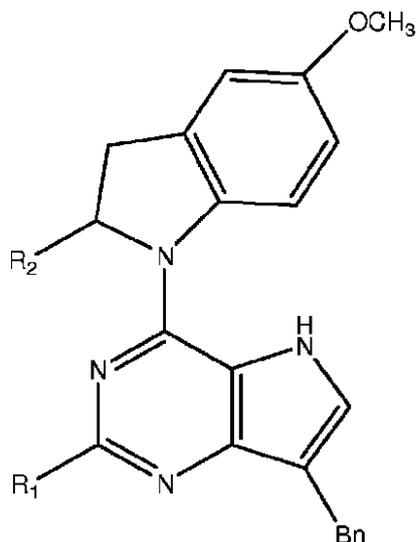
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 27)

式 2 :

【化 6 6】



2

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 2 の組成物を含む医薬組成物。

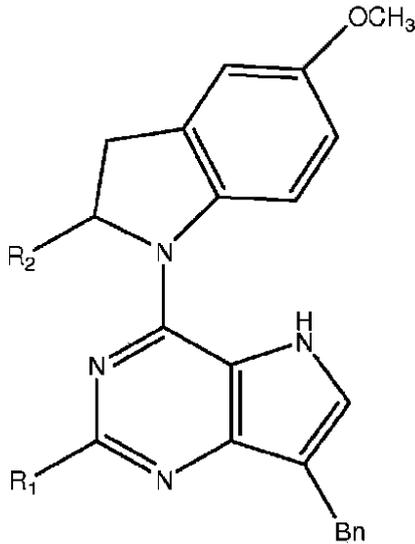
(項目 28)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 27 に記載の医薬組成物。

(項目 29)

式 2 :

【化67】



2

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

30

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 2 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

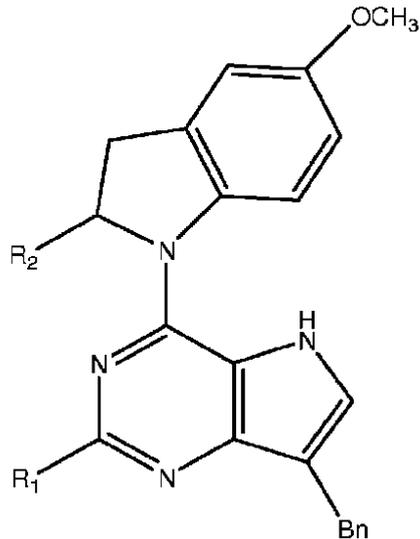
(項目 30)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 29 に記載の方法。

(項目 31)

式 2 :

【化 6 8】



2

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

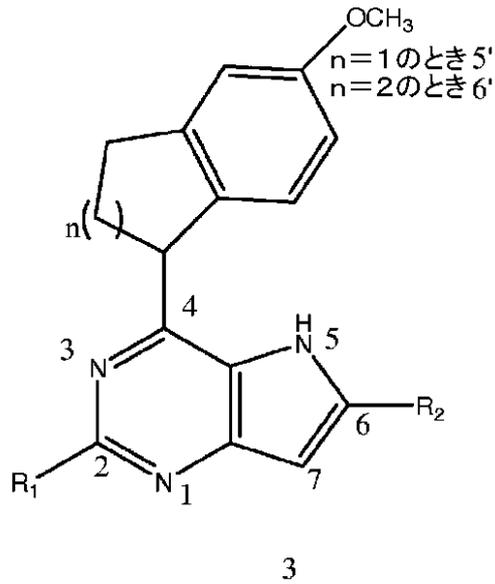
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 2 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 3 2)

式 3 :

【化69】



10

の組成物であって、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 n は 1 または 2 である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

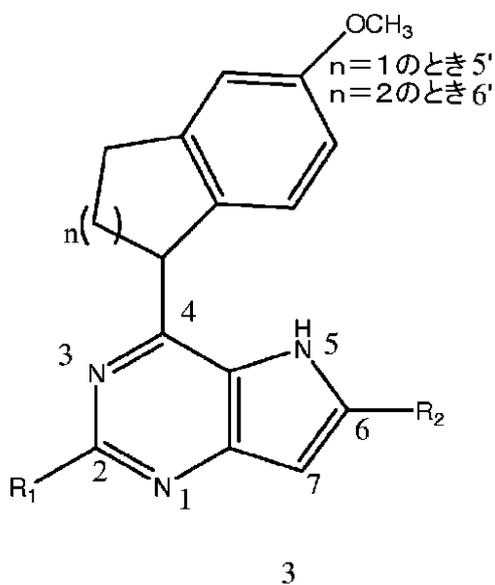
組成物。

(項目 33)

式 3 :

30

【化70】



40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

ルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 n は1または2である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式3の組成物を含む医薬組成物。

(項目34)

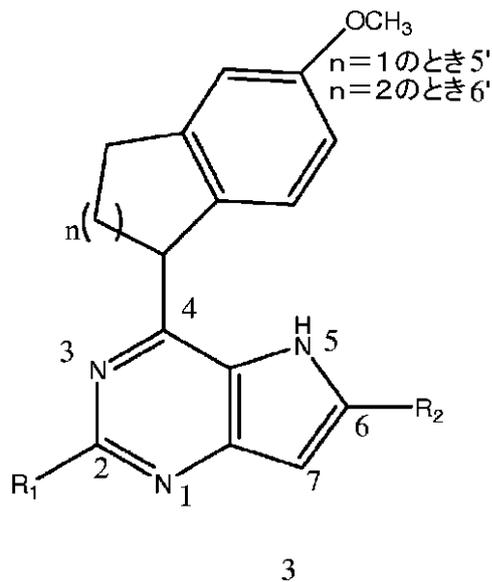
少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目33に記載の医薬組成物。

(項目35)

10

式3：

【化71】



20

の組成物が、

30

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 n は1または2である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも1種類の式3の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目36)

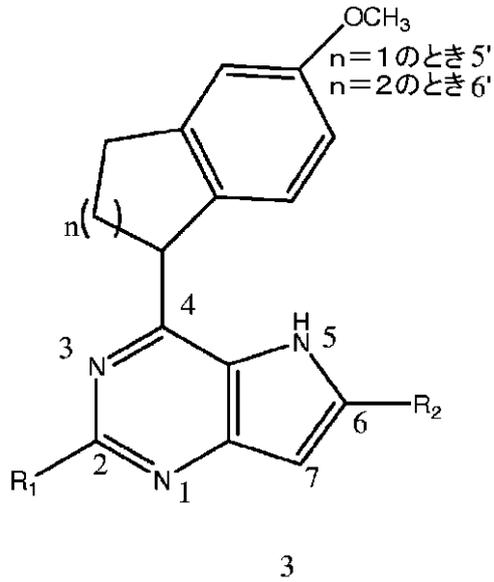
40

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目35に記載の方法。

(項目37)

式3：

【化72】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 n は 1 または 2 である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

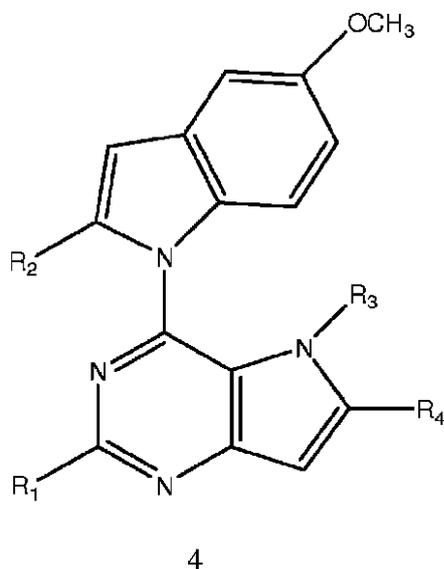
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 3 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 38)

30

式 4 :

【化73】



40

の組成物であって、

50

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

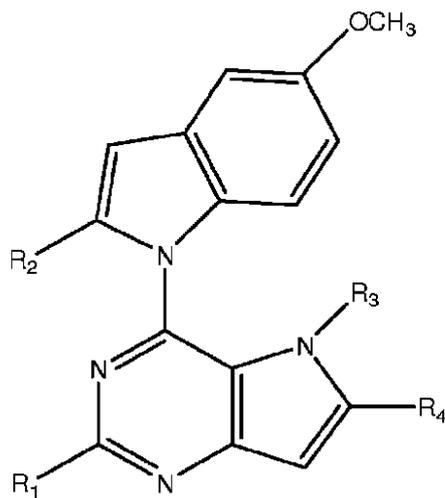
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
組成物。

10

(項目39)

式4：

【化74】



4

20

30

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
治療有効量の式4の組成物を含む医薬組成物。

40

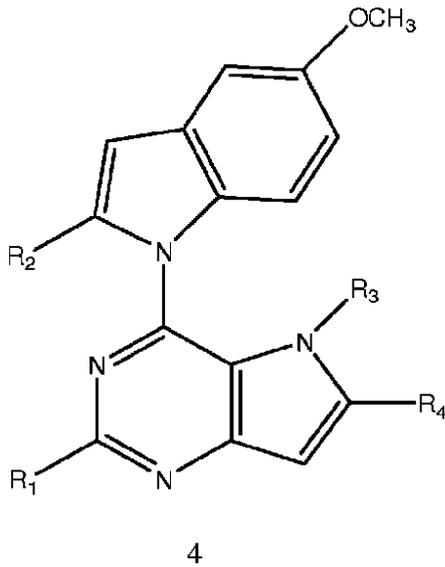
(項目40)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目39に記載の医薬組成物。

(項目41)

式4：

【化 7 5】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 4 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

30

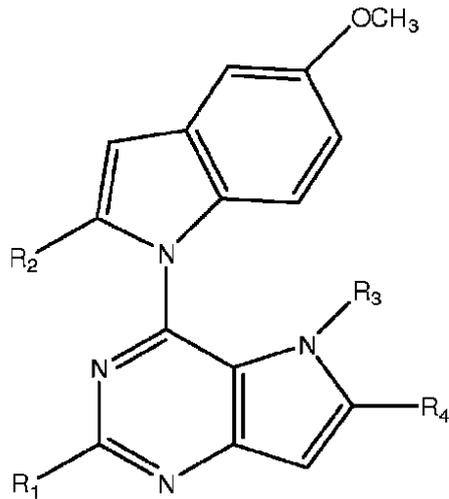
(項目 4 2)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 4 1 に記載の方法。

(項目 4 3)

式 4 :

【化76】



4

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

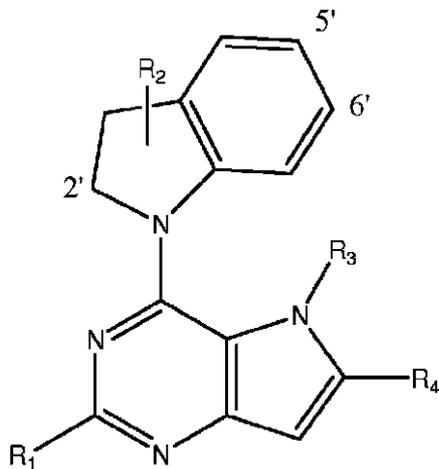
30

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 4 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含み、処置方法。

(項目 44)

式 9：

【化77】



9

40

50

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(b) $6' - OCH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(c) $5' - OCH_2CH_3$ 、および (d) $5' - OCH_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

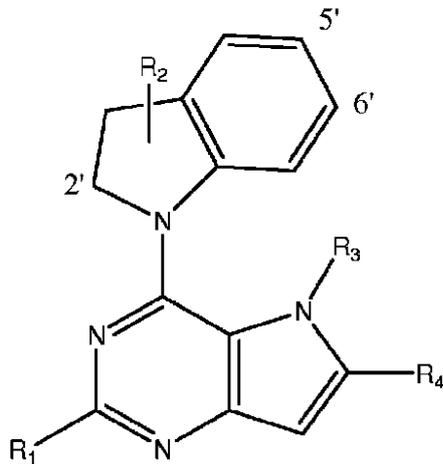
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 45)

式 9：

【化 78】



9

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(b) $6' - OCH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(c) $5' - OCH_2CH_3$ 、および (d) $5' - OCH_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 9 の組成物を含む医薬組成物。

(項目 46)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 45 に記載の医薬組成物。

(項目 47)

式 9：

10

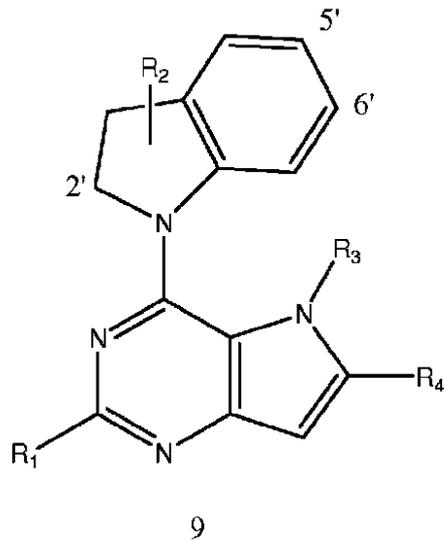
20

30

40

50

【化 7 9】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、5' - OCH_3 、(b) 6' - OCH_3 、5' - OCH_3 、(c) 5' - OCH_2CH_3 、および (d) 5' - OCH_3 からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 9 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

30

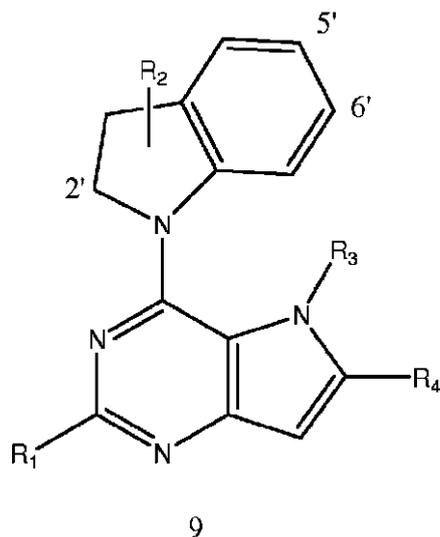
(項目 48)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 47 に記載の方法。

(項目 49)

式 9 :

【化 8 0】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(b) $6' - OCH_3$ 、 $5' - OCH_3$ 、(c) $5' - OCH_2CH_3$ 、および (d) $5' - OCH_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

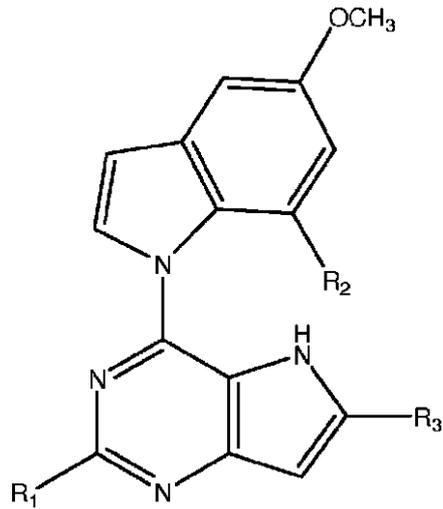
30

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 9 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 50)

式 10 :

【化 8 1】



10

10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

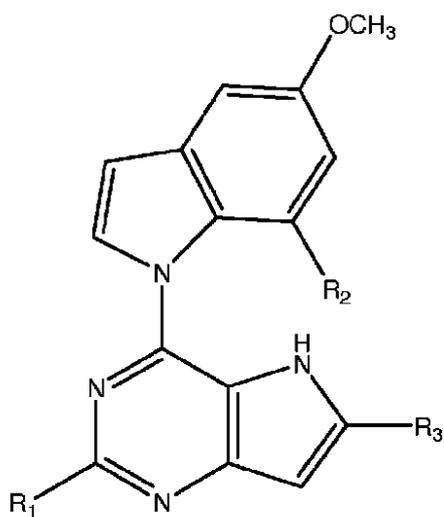
組成物。

(項目 5 1)

式 10 :

30

【化 8 2】



10

40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

ルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式10の組成物を含む医薬組成物。

(項目52)

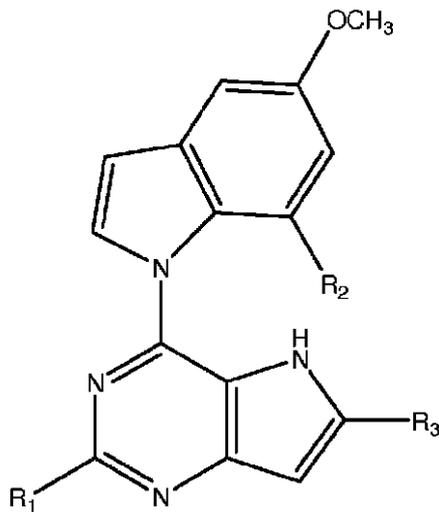
少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目51に記載の医薬組成物。

10

(項目53)

式10：

【化83】



20

10

30

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも1種類の式10の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

40

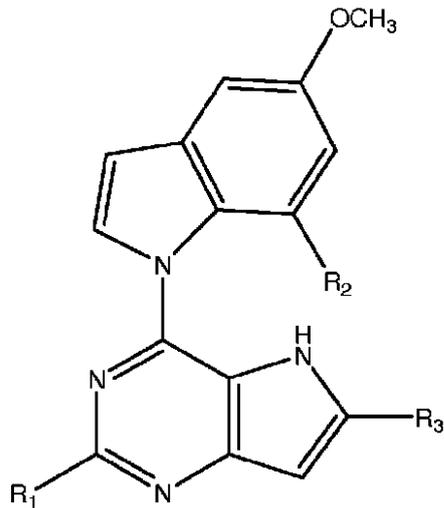
(項目54)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目53に記載の方法。

(項目55)

式10：

【化 8 4】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

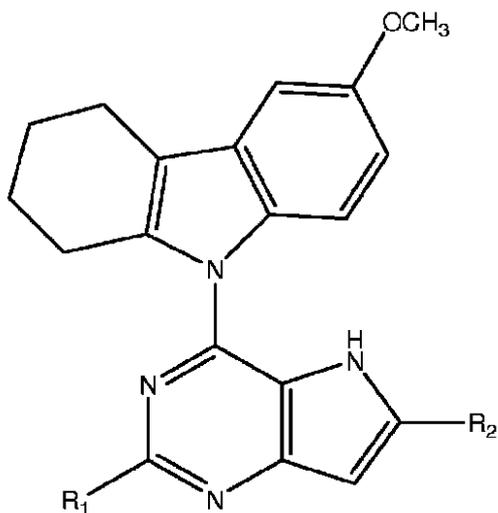
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 10 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 56)

式 11：

【化 8 5】



11

10

20

30

40

50

の組成物であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

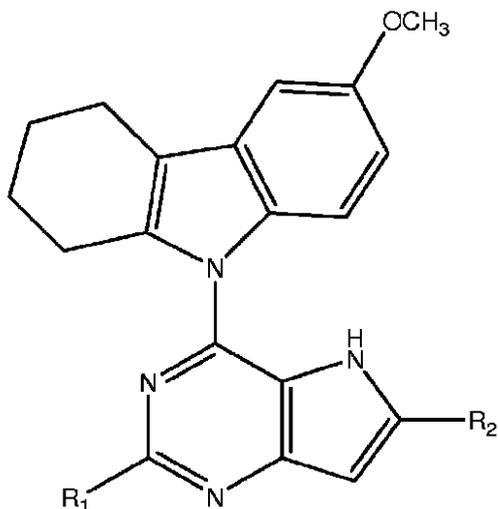
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目57)

式11：

【化86】



11

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式11の組成物を含む医薬組成物。

(項目58)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目57に記載の医薬組成物。

(項目59)

式11：

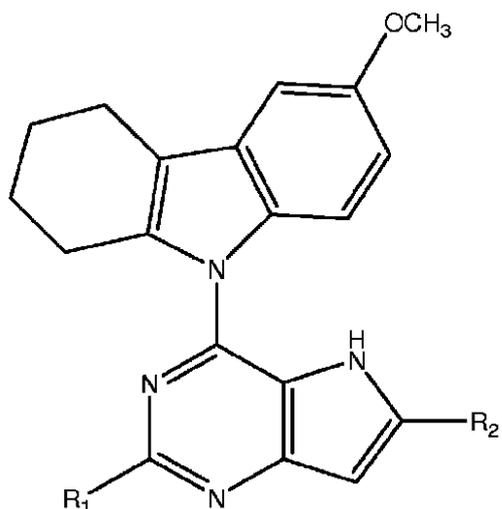
10

20

30

40

【化 8 7】



11

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 11 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 60)

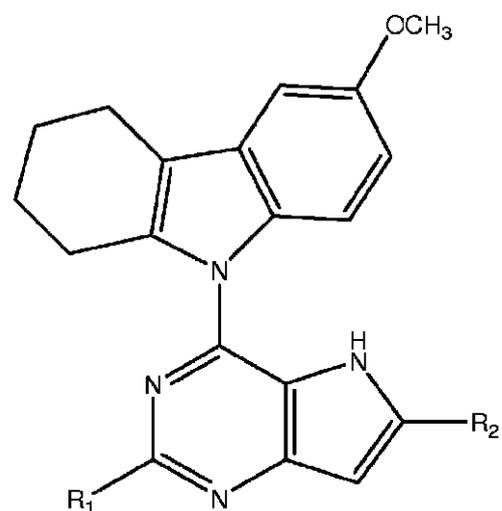
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 59 に記載の方法。

30

(項目 61)

式 11：

【化 8 8】



11

40

50

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

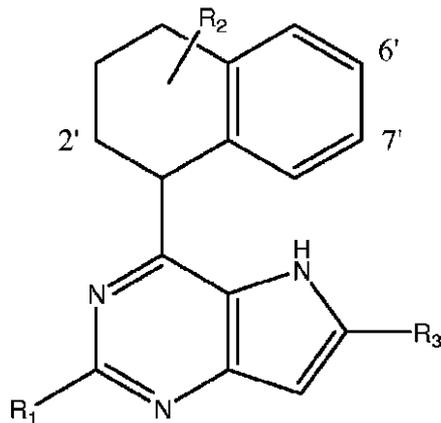
治療有効量の少なくとも1種類の式11の組成物を投与することによりVEGFR2受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

10

(項目62)

式12：

【化89】



12

20

の組成物であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

30

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

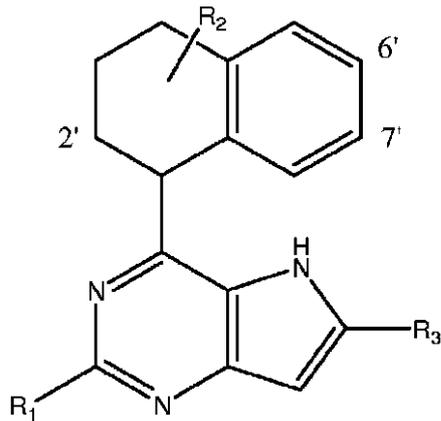
組成物。

(項目63)

式12：

40

【化90】



12

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 12 の組成物を含む医薬組成物。

(項目 64)

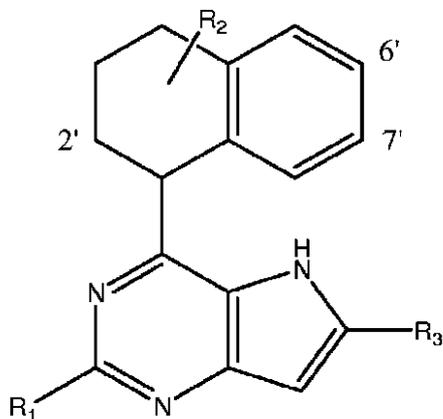
少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 63 に記載の医薬組成物。

(項目 65)

30

式 12：

【化91】



12

40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 12 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 66)

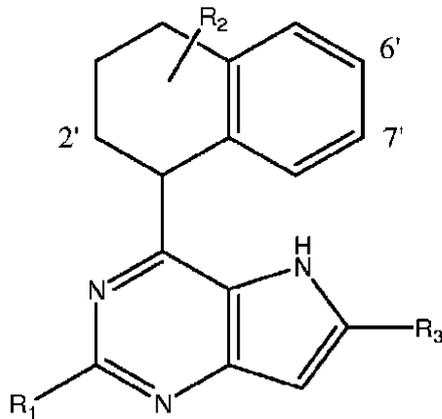
10

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 65 に記載の方法。

(項目 67)

式 12：

【化 92】



12

20

30

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

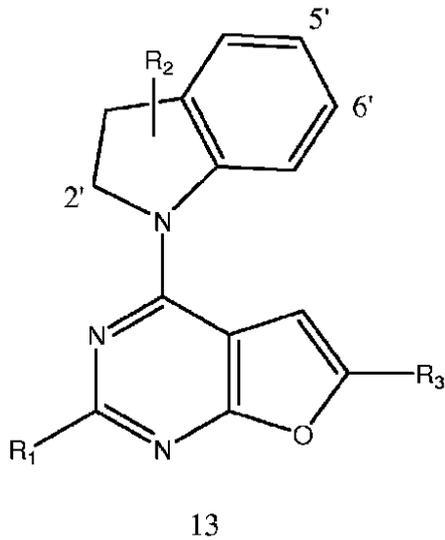
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、がんを有する患者の処置方法であって、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 12 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

40

(項目 68)

式 13：

【化93】



10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H 、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、5' - OCH_3 、(b) 6' - OCH_3 、5' - OCH_3 、および (c) 5' - OCH_2CH_3 からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

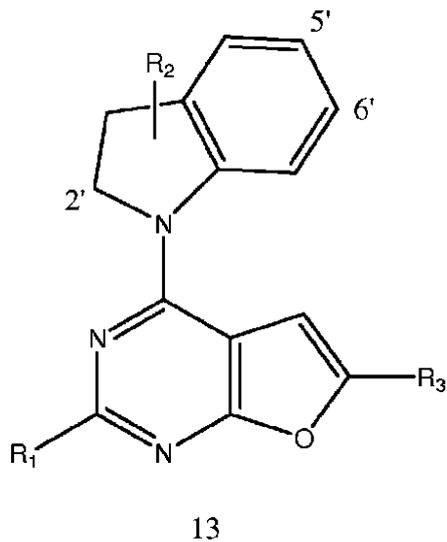
組成物。

(項目69)

式13：

【化94】

30



40

の組成物が、

式中、 R_1 は H 、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、5' - OCH_3 、(b) 6' - OCH_3 、5' - O

50

CH₃、および(c) 5'-OCH₂CH₃からなる群より選択され；そして
 式中、R₃はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして
 任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして
 任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
 治療有効量の式13の組成物を含む医薬組成物。

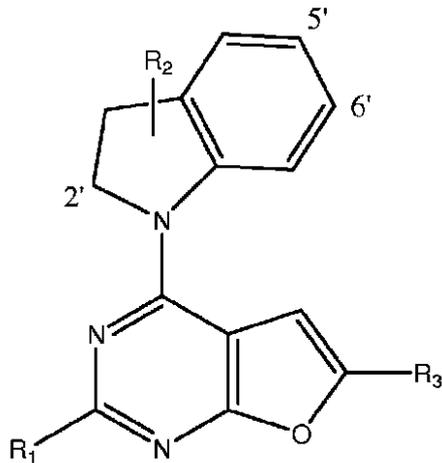
(項目70)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目69に記載の医薬組成物。

(項目71)

式13：

【化95】



13

の組成物であって、

式中、R₁はH、NH₂、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、R₂は(a) 2'-CH₃、5'-OCH₃、(b) 6'-OCH₃、5'-OCH₃、および(c) 5'-OCH₂CH₃からなる群より選択され；そして

式中、R₃はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも1種類の式13の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目72)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目71に記載の方法。

(項目73)

式13：

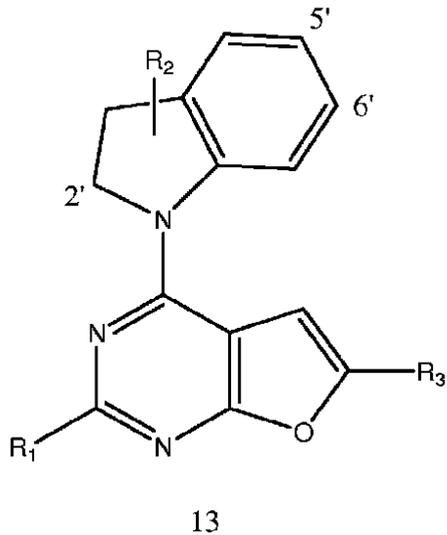
10

20

30

40

【化 9 6】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、5' - OCH_3 、(b) 6' - OCH_3 、5' - OCH_3 、および (c) 5' - OCH_2CH_3 からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

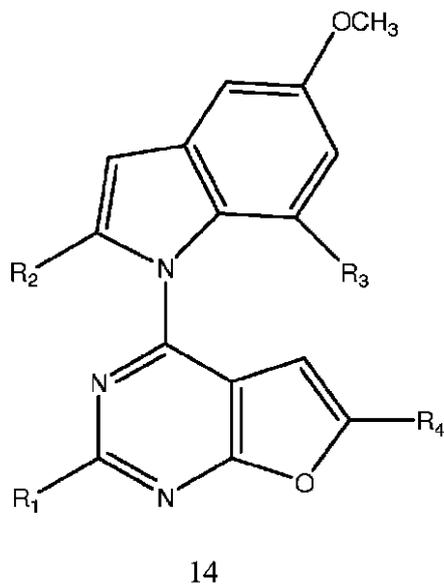
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 13 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 74)

30

式 14 :

【化 9 7】



40

の組成物であって、

50

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

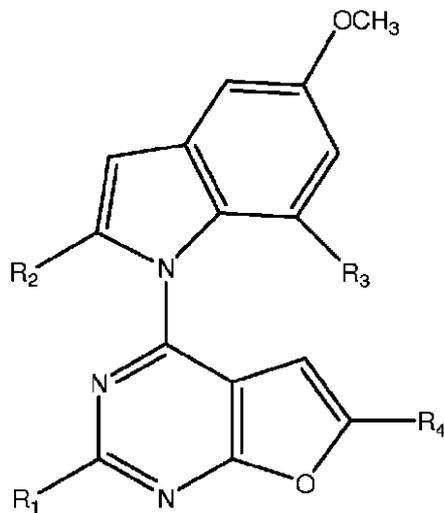
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
組成物。

10

(項目75)

式14：

【化98】



20

14

30

の組成物であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
治療有効量の式14の組成物を含む医薬組成物。

40

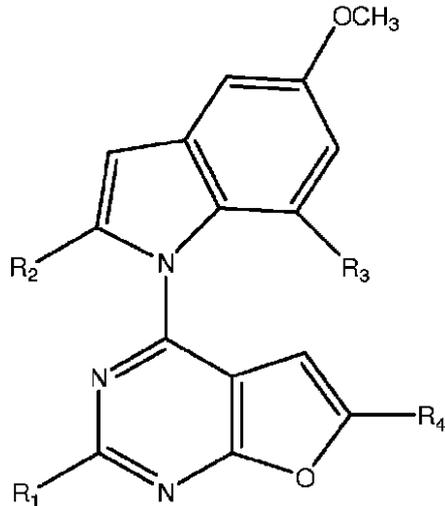
(項目76)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目75に記載の医薬組成物。

(項目77)

式14：

【化 9 9】



14

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 14 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

30

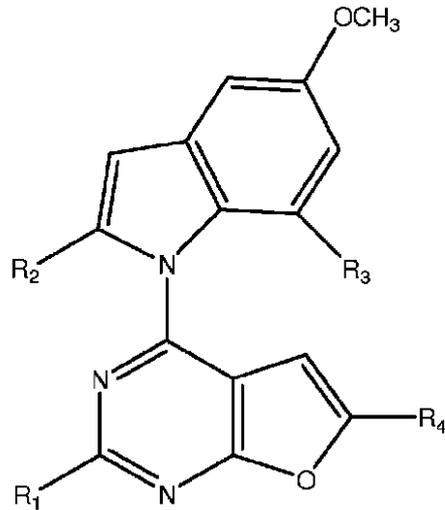
(項目 78)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 77 に記載の方法。

(項目 79)

式 14 :

【化100】



14

10

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

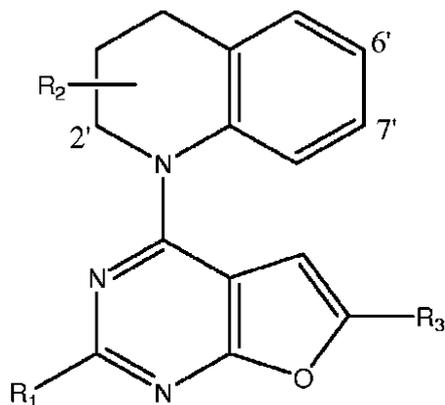
30

治療有効量の少なくとも1種類の式14の組成物を投与することによりVEGFR2受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目80)

式15：

【化101】



15

40

50

の組成物であって、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

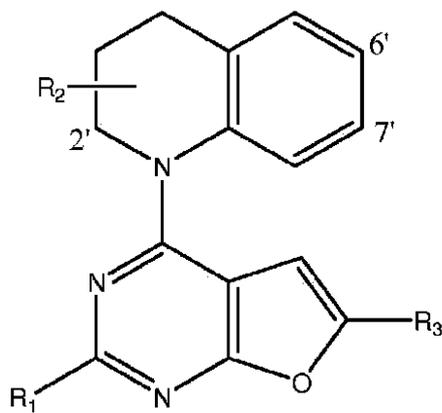
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

組成物。

(項目81)

式15：

【化102】



15

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の式15の組成物を含む医薬組成物。

(項目82)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目81に記載の医薬組成物。

(項目83)

式15：

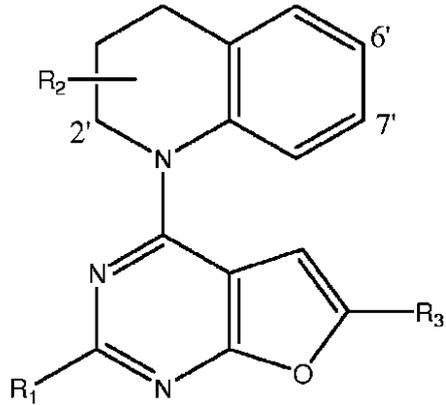
10

20

30

40

【化103】



15

10

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) $2' - CH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(b) $7' - OCH_3$ 、 $6' - OCH_3$ 、(c) $7' - OH$ 、 $6' - OCH_3$ 、(d) $2' - CH_3$ 、 $6' - OH$ 、および (e) $6' - OCF_3$ からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも1種類の式15の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目84)

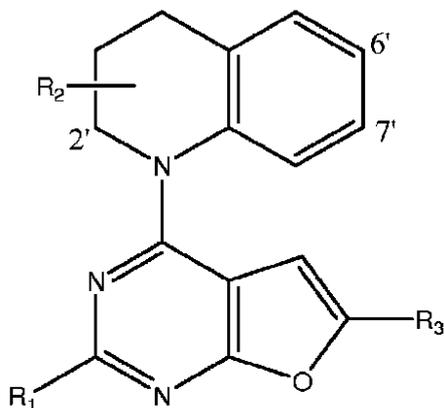
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目83に記載の方法。

30

(項目85)

式15：

【化104】



15

40

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のア

50

ルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は (a) 2' - CH_3 、6' - OCH_3 、(b) 7' - OCH_3 、6' - OCH_3 、(c) 7' - OH 、6' - OCH_3 、(d) 2' - CH_3 、6' - OH 、および (e) 6' - OCF_3 からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
がんを有する患者の処置方法であって、

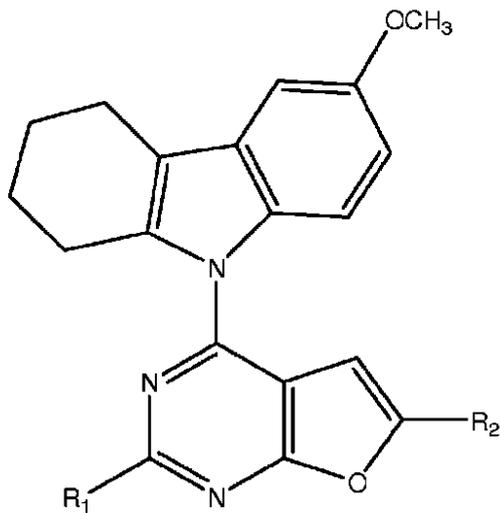
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 15 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

10

(項目 86)

式 16 :

【化 105】



20

16

30

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

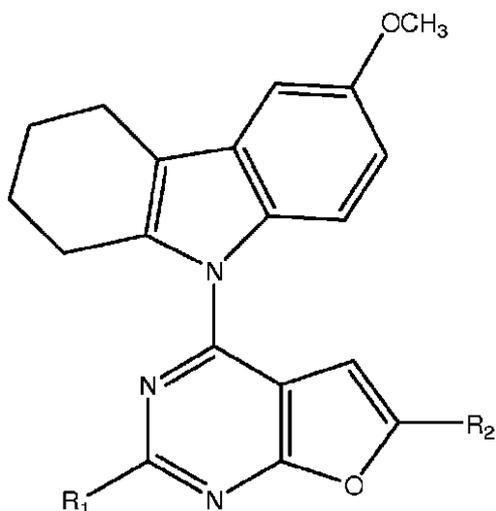
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
組成物。

(項目 87)

40

式 16 :

【化106】



16

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のア
ルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のア
ルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
治療有効量の式 16 の組成物を含む医薬組成物。

(項目 88)

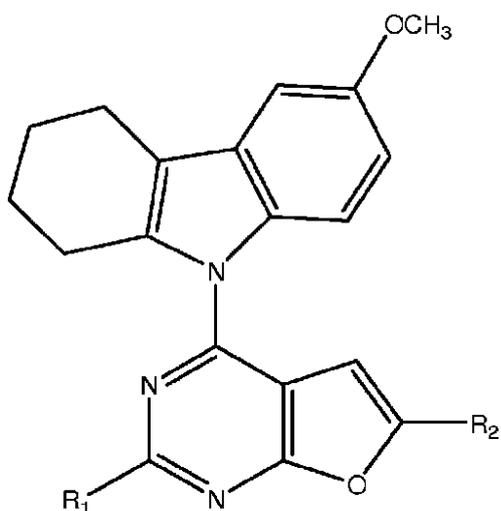
少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 87 に記載の医薬組成物。

(項目 89)

式 16 :

30

【化107】



16

40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のア

50

ルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも1種類の式16の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

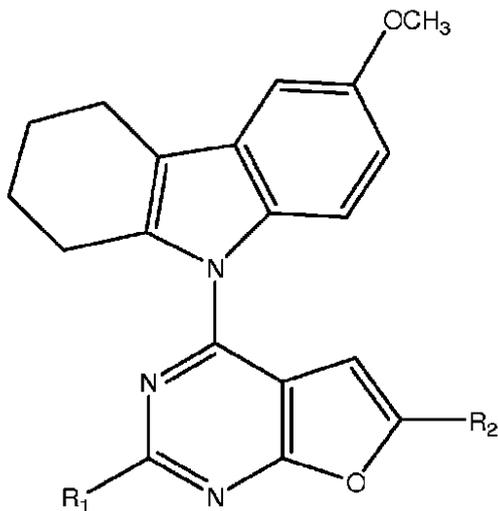
(項目90)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目89に記載の方法。

(項目91)

式16：

【化108】



16

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも1種類の式16の組成物を投与することによりVEGFR2受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目92)

式17：

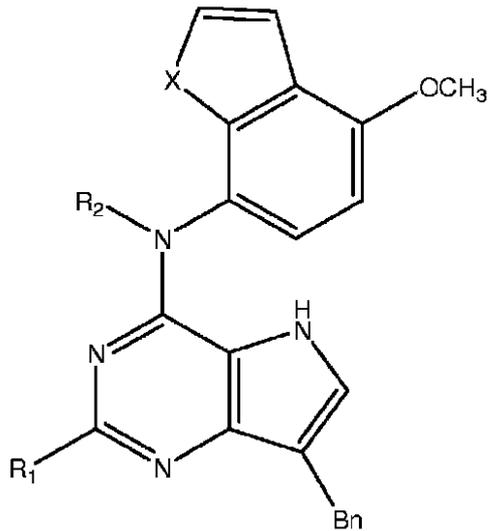
10

20

30

40

【化 1 0 9】



17

10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる

30

群より選択される、含み；そして

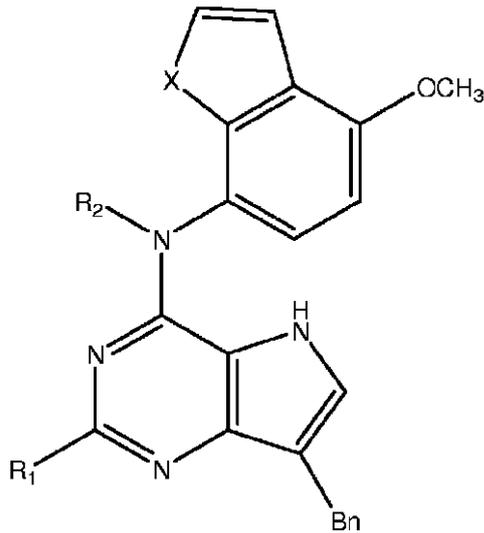
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 9 3)

式 1 7 :

【化 1 1 0】



17

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 17 の組成物を含む医薬組成物。

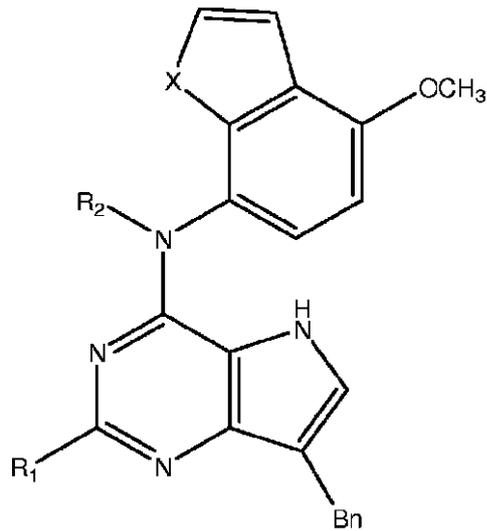
(項目 94)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 93 に記載の医薬組成物。

(項目 95)

式 17：

【化 1 1 1】



17

10

の組成物が、

20

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 17 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 96)

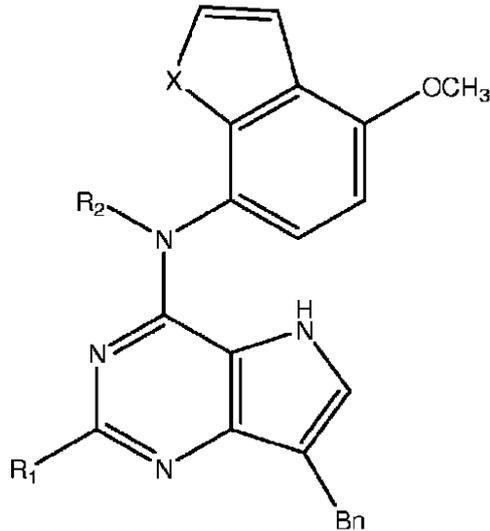
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 95 に記載の方法。

(項目 97)

40

式 17：

【化 1 1 2】



17

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

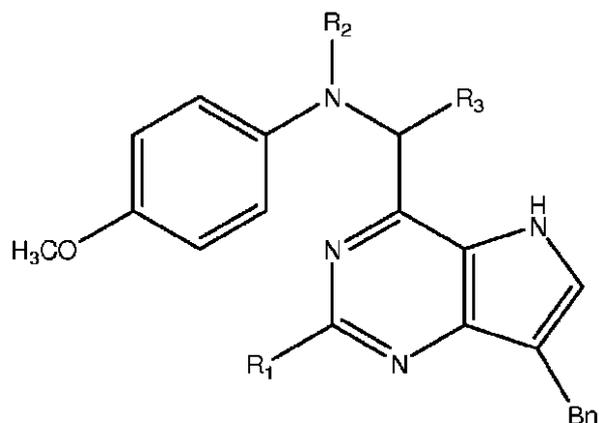
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 17 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 98)

式 18 :

【化 1 1 3】



18

10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

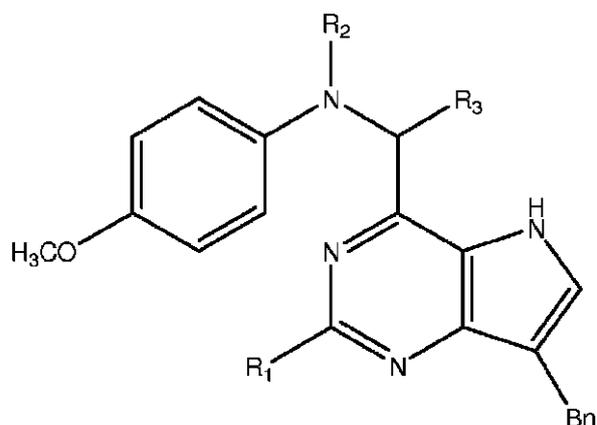
30

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 9 9)

式 1 8 :

【化 1 1 4】



18

40

50

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式18の組成物を含む医薬組成物。

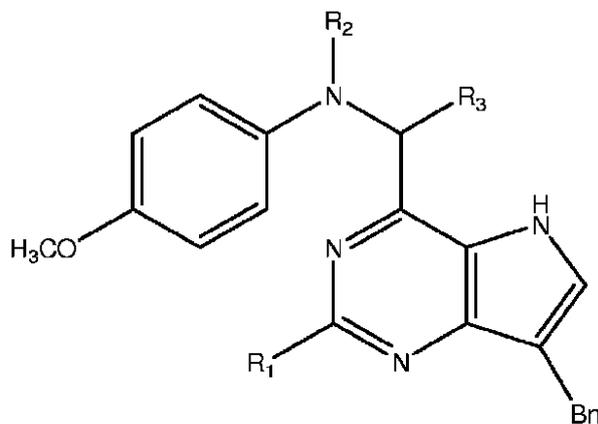
(項目100)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目99に記載の医薬組成物。

(項目101)

式18：

【化115】



18

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

10

20

30

40

50

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
治療有効量の少なくとも１種類の式１８の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

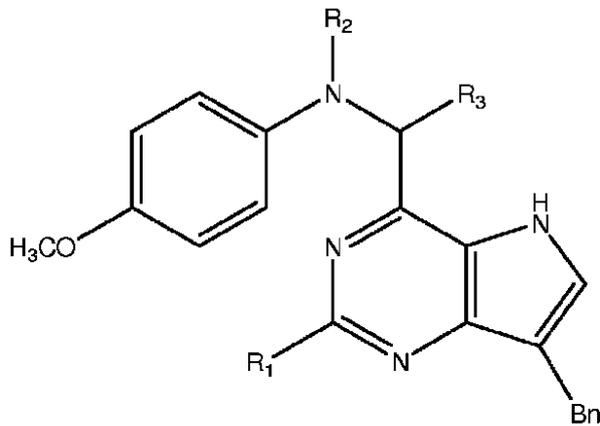
(項目１０２)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも１つである、項目１０１に記載の方法。

(項目１０３)

式１８：

【化１１６】



18

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
がんを有する患者の処置方法であって、
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 18 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

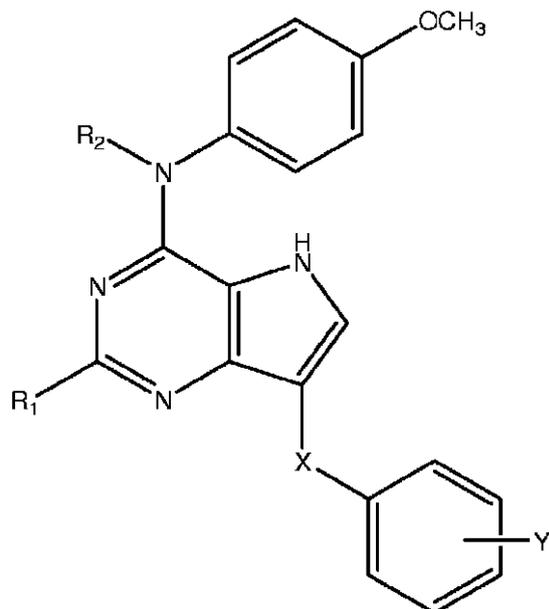
(項目 104)

式 19：

30

40

【化 1 1 7】



10

20

19

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(c) O 、および (d) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H、 CH_3 、 $(CH)_4$ 、 Cl および OCH_3 からなる群より選択され、Y は、前記環の 1 つ以上の位置に存在していてもよく、同じであっても異なってもよい、含み；そして

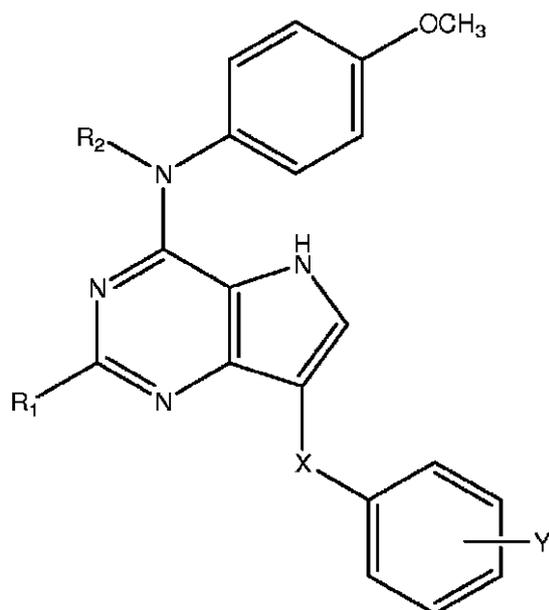
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 1 0 5)

式 1 9 :

【化 1 1 8】



10

20

19

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(c) O 、および (d) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の式 19 の組成物を含む医薬組成物。

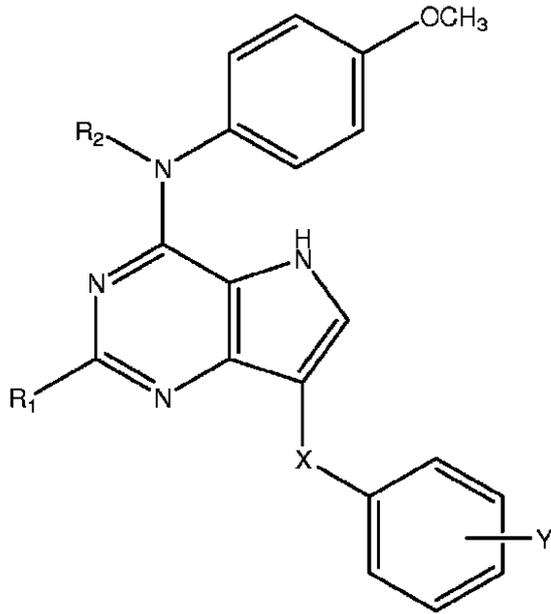
(項目 106)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 105 に記載の医薬組成物。

(項目 107)

式 19：

【化 1 1 9】



10

20

19

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(c) O 、および (d) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 19 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 108)

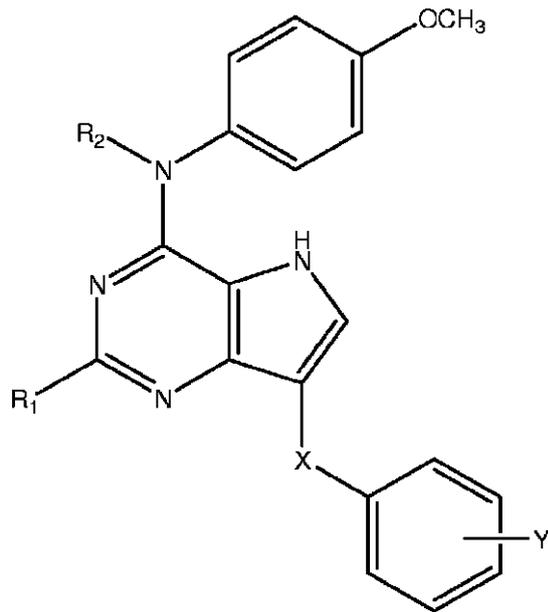
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 107 に記載の方法。

(項目 109)

式 19：

40

【化 1 2 0】



10

20

19

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(c) O 、および (d) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

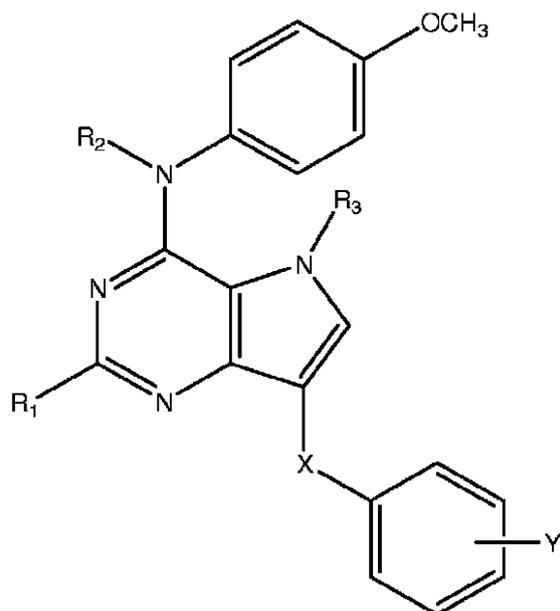
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 19 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 1 1 0)

式 2 0 :

【化 1 2 1】



20

10

20

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座；および

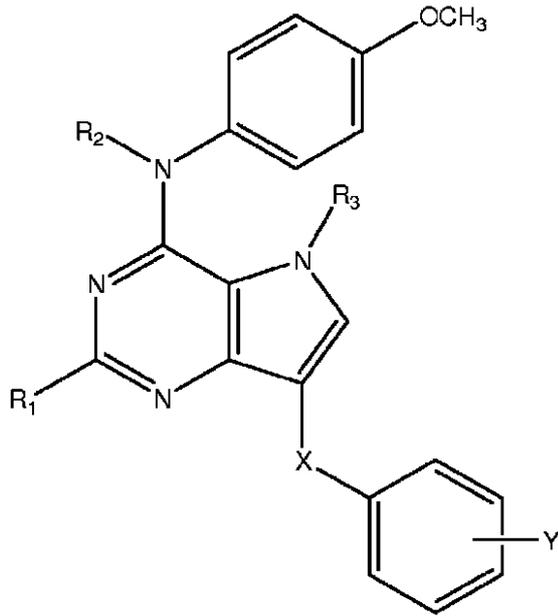
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

組成物。

(項目 1 1 1)

式 2 0 :

【化 1 2 2】



20

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(d) O、および (e) S からなる群より選択され；そして

30

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座；および

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の式 20 の組成物を含む医薬組成物。

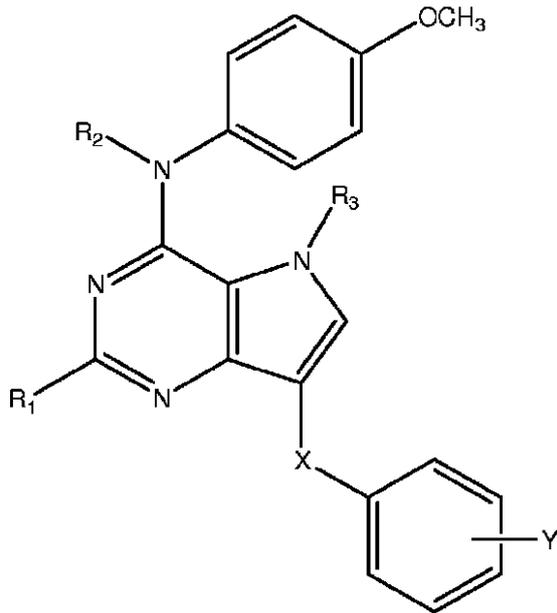
(項目 1 1 2)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 1 1 1 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 3)

式 20 :

【化 1 2 3】



20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(d) O、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座；および

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 20 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 1 1 4)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 1 1 3 に記載の方法。

(項目 1 1 5)

式 20 :

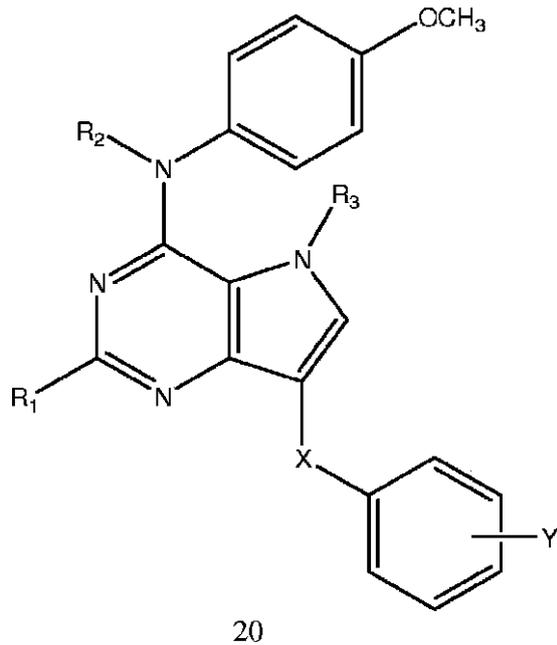
10

20

30

40

【化 1 2 4】



10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は (a) NH 、(b) NCH_3 、(d) O、および (e) S からなる群より選択され；そして

式中、Y は H および OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座；および

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

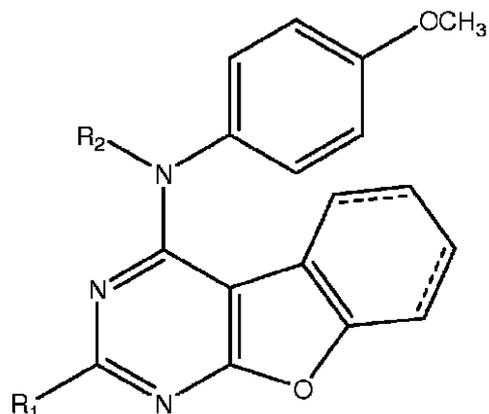
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 20 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 1 1 6)

式 2 1 :

30

【化 1 2 5】



21

10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

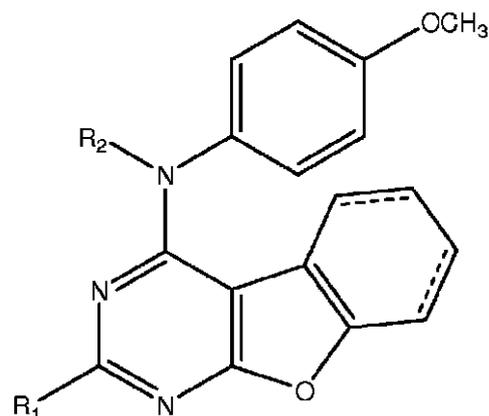
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目 1 1 7)

式 2 1 :

【化 1 2 6】



21

30

40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 2 1 の組成物を含む医薬組成物。

50

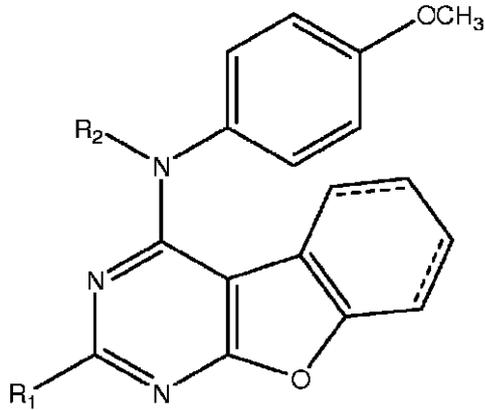
(項目 1 1 8)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 1 1 7 に記載の医薬組成物。

(項目 1 1 9)

式 2 1 :

【化 1 2 7】



21

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 2 1 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 1 2 0)

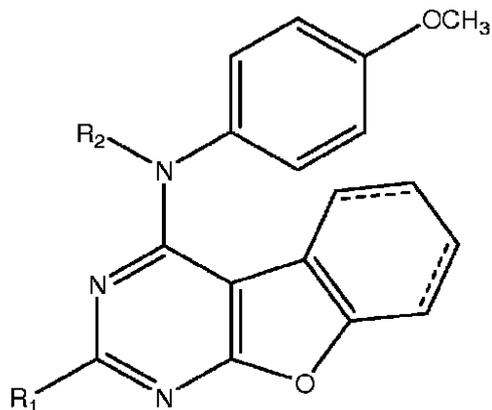
30

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 1 1 9 に記載の方法。

(項目 1 2 1)

式 2 1 :

【化 1 2 8】



21

40

50

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

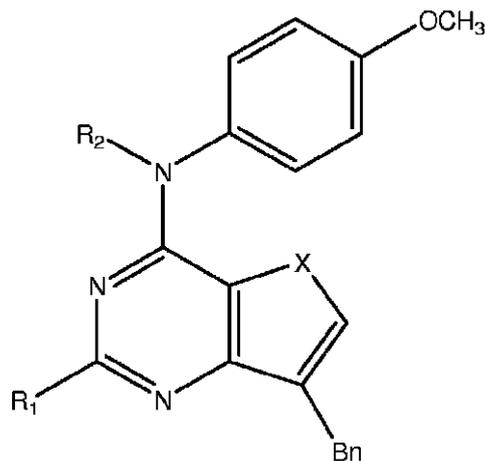
治療有効量の少なくとも1種類の式21の組成物を投与することによりVEGFR2受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

10

(項目122)

式24：

【化129】



20

24

の組成物であって、

30

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、XはSであり；そして

式中、BnはH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

40

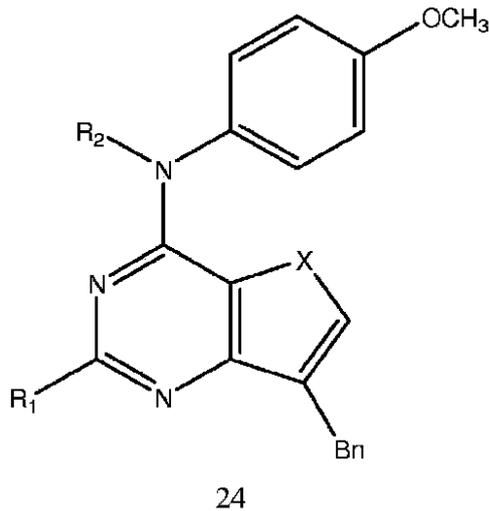
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目123)

式24：

【化 1 3 0】



10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は S であり；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

30

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 24 の組成物を含む医薬組成物。

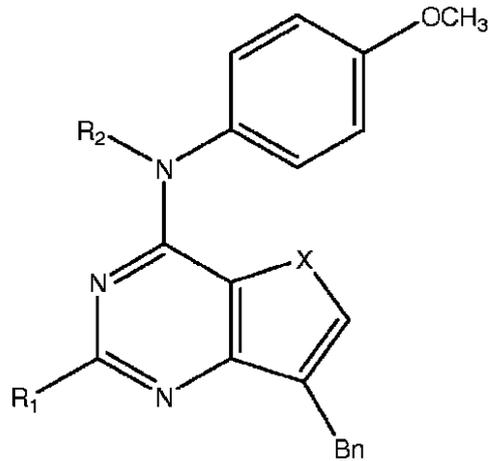
(項目 124)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 123 に記載の医薬組成物。

(項目 125)

式 24：

【化 1 3 1】



24

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は S であり；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

30

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも 1 種類の式 24 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

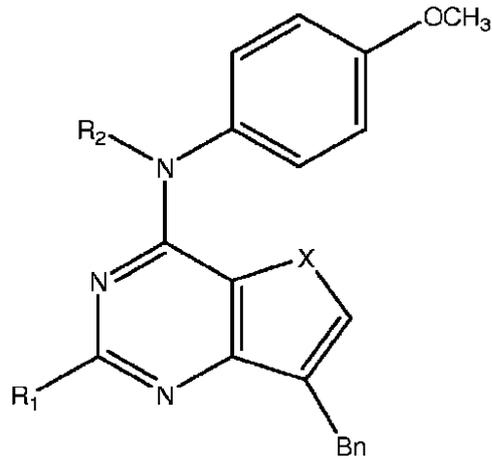
(項目 126)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 125 に記載の方法。

(項目 127)

式 24：

【化 1 3 2】



24

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は S であり；そして

式中、Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

30

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

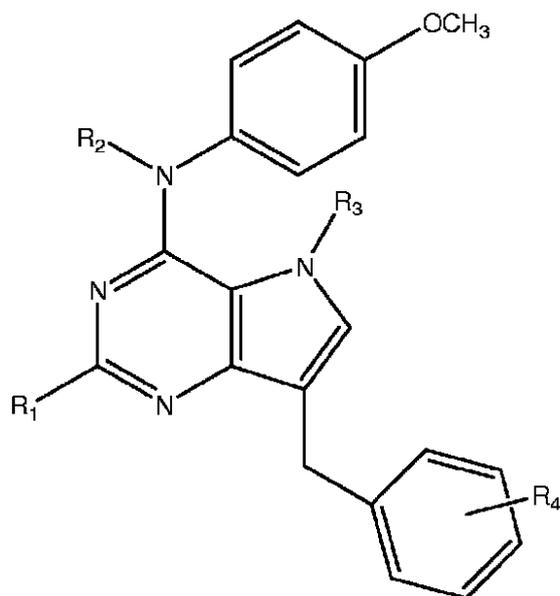
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 24 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチュープリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 128)

式 32 :

【化 1 3 3】



32

10

20

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は (a) 2', 6' - ジ CH_3 、(b) 2', 5' - ジ OCH_3 、(c) 2', 4' - ジ Cl 、(d) 3', 4' - ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および (g) 3', 4', 5' - トリ OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして

30

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

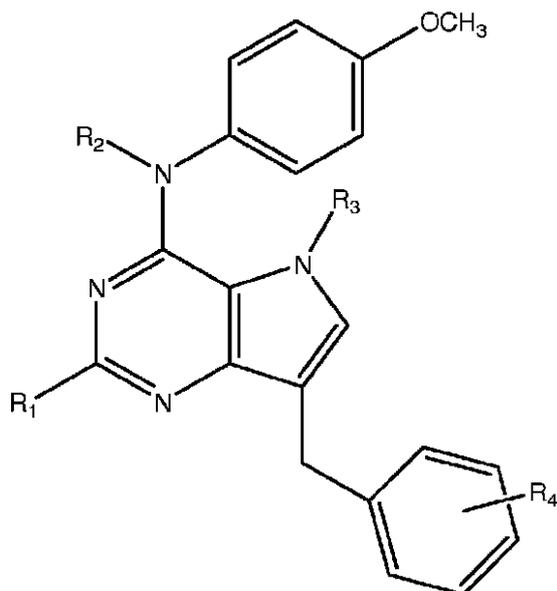
任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

組成物。

(項目 1 2 9)

式 3 2 :

【化 1 3 4】



32

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は (a) 2', 6' - ジ CH_3 、(b) 2', 5' - ジ OCH_3 、(c) 2', 4' - ジ Cl 、(d) 3', 4' - ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および (g) 3', 4', 5' - トリ OCH_3 からなる群より

30

選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式 32 の組成物を含む医薬組成物。

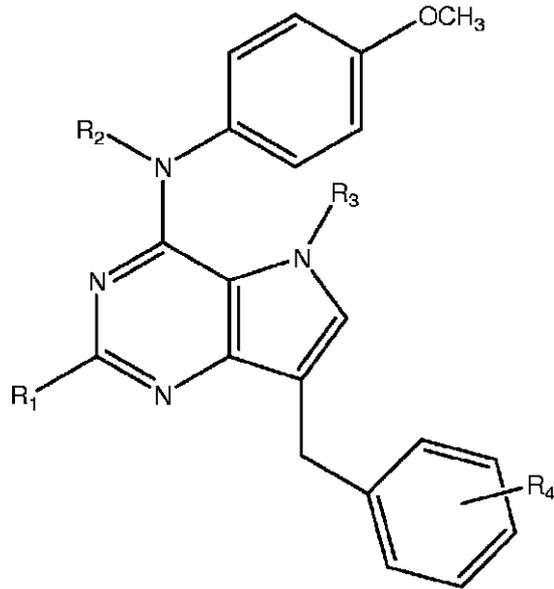
(項目 130)

少なくとも 1 種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目 129 に記載の医薬組成物。

(項目 131)

式 32 :

【化 1 3 5】



32

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は (a) 2', 6' - ジ CH_3 、(b) 2', 5' - ジ OCH_3 、(c) 2', 4' - ジ Cl 、(d) 3', 4' - ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および (g) 3', 4', 5' - トリ OCH_3 からなる群より

30

選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 32 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 132)

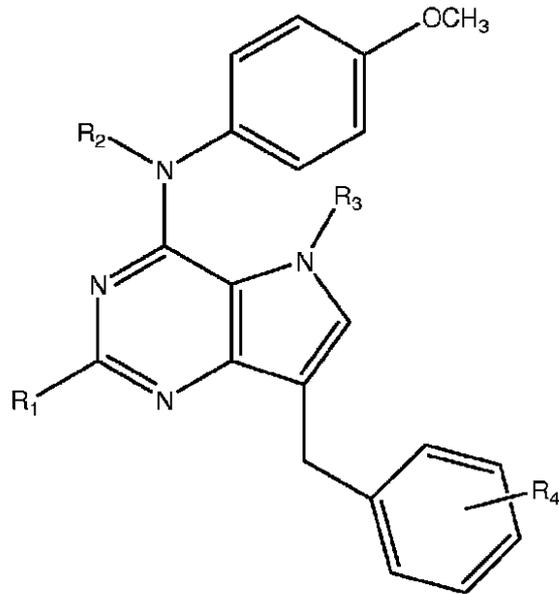
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 131 に記載の方法。

(項目 133)

式 32：

40

【化 1 3 6】



32

10

20

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_4 は (a) 2', 6' - ジ CH_3 、(b) 2', 5' - ジ OCH_3 、(c) 2', 4' - ジ Cl 、(d) 3', 4' - ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および (g) 3', 4', 5' - トリ OCH_3 からなる群より

30

選択される、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

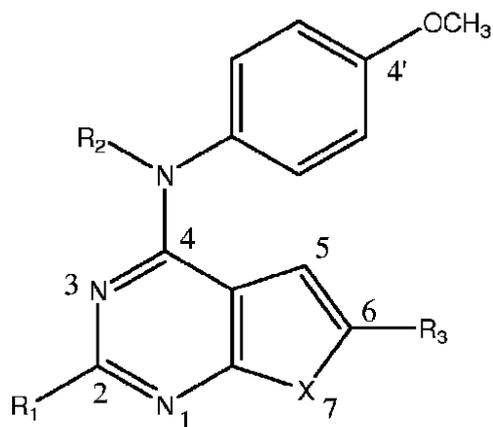
がんを有する患者の処置方法であって、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 32 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 134)

式 33 :

【化 1 3 7】



33

10

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は S である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

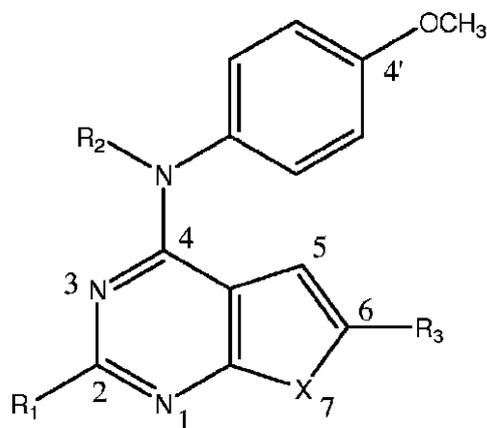
組成物。

(項目 1 3 5)

式 3 3 :

【化 1 3 8】

30



33

40

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 X はSである、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式33の組成物を含む医薬組成物。

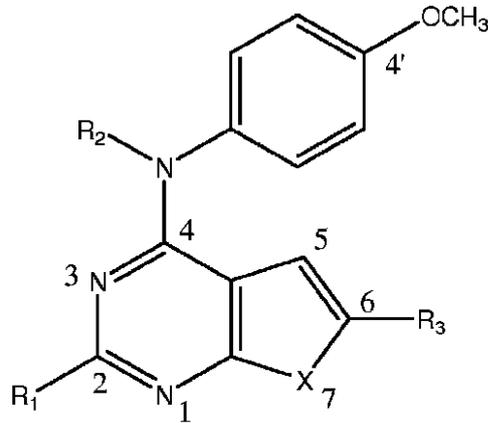
(項目136)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目135に記載の医薬組成物。

(項目137)

式33：

【化139】



33

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 X はSである、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の少なくとも1種類の式33の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目138)

前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも1つである、項目139に記載の方法。

(項目139)

式33：

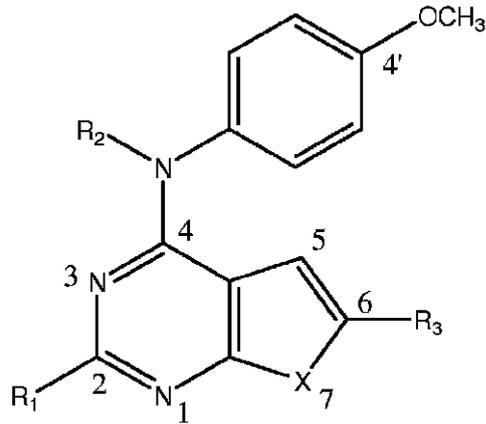
10

20

30

40

【化 1 4 0】



33

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は S である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

がんを有する患者の処置方法であって、

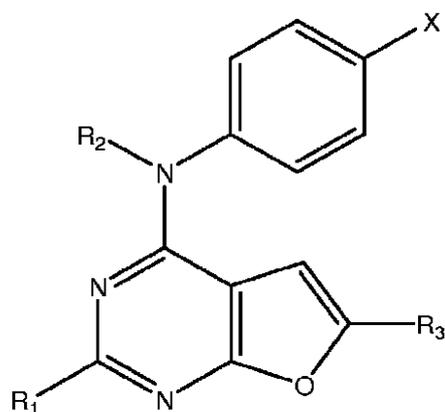
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 33 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

(項目 140)

30

式 35：

【化 1 4 1】



35

40

の組成物であって、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

50

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 X は $SC H_3$ である、含み；そして

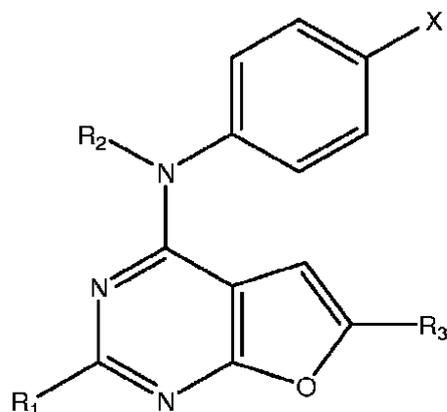
任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、組成物。

(項目141)

式35：

【化142】



35

の組成物が、

式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 X は $SC H_3$ である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、治療有効量の式35の組成物を含む医薬組成物。

(項目142)

少なくとも1種類の薬学的に許容され得る担体を含む、項目141に記載の医薬組成物。

(項目143)

式35：

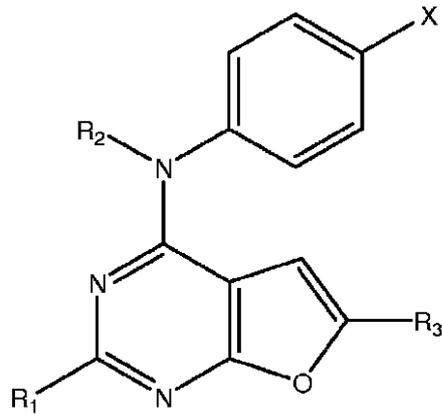
10

20

30

40

【化 1 4 3】



35

10

の組成物が、

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

20

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は SCH_3 である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、

治療有効量の少なくとも 1 種類の式 35 の組成物を投与することによる、疾患を有する患者の処置方法。

(項目 1 4 4)

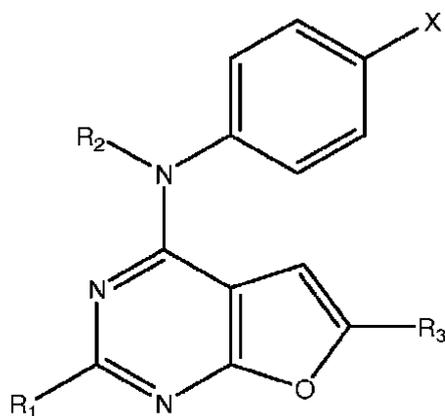
前記疾患が、がん、黄斑変性および関節炎からなる群より選択される少なくとも 1 つである、項目 1 4 3 に記載の方法。

30

(項目 1 4 5)

式 3 5 :

【化 1 4 4】



35

40

の組成物が、

50

式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして

式中、X は $SC H_3$ である、含み；そして

任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして

任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む、
がんを有する患者の処置方法であって、
治療有効量の少なくとも 1 種類の式 35 の組成物を投与することにより VEGFR2 受容体とチューブリンの会合を阻害することを含む、処置方法。

【0066】

本発明の十分な説明は、添付の図面と合わせて読むと本発明の好ましい実施形態の以下の説明から得られ得る。添付の図面は以下の通りである。

【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】図1は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。本明細書で用いる場合、用語「ベンジル」は $-CH_2-$ フェニルを意味する。図1に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図2】図2は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図2に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図3】図3は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図3に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図4】図4は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図4，シリーズ X a の組成物 No. 80 は、R 基 2', 3' - $(CH)_4$ が下側の右の環に結合して、1 - ナフチル部分を有する組成物を形成していることを示し、組成物 81 は、R 基 3', 4' - $(CH)_4$ が下側の右の環に結合して、2 - ナフチル部分を有する組成物を形成していることを示す。当業者には、本発明のその他の組成物の多くについて、 $-(CH)_4$ であり、かつナフチル部分を有する組成物を形成するために環に結合している R 基が記載されることが理解されよう。図4に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図5】図5は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図5，シリーズ X b の組成物 No. 89 は、R 基 2', 3' - $(CH)_4$ が下側の右の環に結合して、1 - ナフチル部分を有する組成物を形成していることを示し、組成物 90 は、R 基 3', 4' - $(CH)_4$ が下側の右の環に結合して、2 - ナフチル部分を有する組成物を形成していることを示す。図5に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図6】図6は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図6に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図7】図7は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図7は、本発明のより好ましい実施形態の化学構造、すなわち、化学組成物 No. 104 (また、これは本明細書において試料識別番号 RP / AG / 159 - 249 (または「RP 249」) としても特定される) の化学構造を示す。図7に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図8】図8は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図8は、本発明の別の好ましい実施形態の化学構造、すなわち、化学組成物 No. 106 の化学構造を示す。化学組成物 No. 106 の HCl 塩は、本明細書において試料識別番号 RP / AG / 159 - 248 (または「RP 248」) として特定する。図8に示した組成物は、VEGFR2 阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

10

20

30

40

50

【図9】図9は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図9に示した組成物は、VEGFR2阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図10】図10は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図10に示した組成物は、VEGFR2阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図11】図11は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図11に示した組成物は、VEGFR2阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図12】図12は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図12に示した組成物は、VEGFR2阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

10

【図13】図13は、本発明の好ましい組成物の化学構造を示す。図13に示した組成物は、VEGFR2阻害、抗チューブリン活性、および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有する。

【図14】図14は、組成物104 (RP249)に関する60種類の腫瘍細胞系での米国国立がん研究所のデータを示す。

【図15】図15は、RP249がチューブリン会合を阻害し、1.2 μMのIC₅₀を有することを示す。

【図16】図16は、VEGFR2 (Flk-1)に対するRP249と既知のVEGFR2阻害剤 (SU5416、スニチニブなど)との比較を示す。

20

【図17】図17は、本発明の組成物104 (RP249)で処置されたU251側腹動物の体重の変化 (動物は側腹に異種移植片の埋入物を有する)を示す。

【図18】図18は、本発明の組成物104 (RP249)の合成スキームを示す。

【図19】図19は、HCl塩製剤としての組成物106のキナーゼ阻害およびA431細胞傷害性を、市販の組成物シスプラチン、スニチニブおよびエルロチニブと比較して示す。

【図20】図20は、HCl (塩酸塩)塩製剤としての組成物106に関する60種類の腫瘍細胞系での米国国立がん研究所のデータを示す。

【図21】図21は、58種類の腫瘍細胞系に対するHCl塩製剤としての組成物106での米国国立がん研究所の開発的治療プログラムの用量平均グラフ (Developmental Therapeutics Program One Dose Mean Graph)のデータを示す。

30

【図22A】図22Aは、57種類の腫瘍細胞系に関するHCl塩製剤としての組成物106での米国国立がん研究所の開発的治療プログラムの用量反応曲線 (Developmental Therapeutics program Dose Response Curves)を示す。

【図22B】図22Bは、57種類の腫瘍細胞系に関するHCl塩製剤としての組成物106での米国国立がん研究所の開発的治療プログラムの用量反応曲線 (Developmental Therapeutics program Dose Response Curves)を示す。

40

【図22C】図22Cは、57種類の腫瘍細胞系に関するHCl塩製剤としての組成物106での米国国立がん研究所の開発的治療プログラムの用量反応曲線 (Developmental Therapeutics program Dose Response Curves)を示す。

【図23】図23は、57種類の腫瘍細胞系に対するHCl塩製剤としての組成物106での米国国立がん研究所の開発的治療プログラムの平均グラフ (Developmental Therapeutics Program Mean Graph)のデータを示す。

【図24】図24は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【図25】図25は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

50

【図26】図26は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【図27】図27は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【図28】図28は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【図29】図29は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【図30】図30は、本発明の組成物の合成概略図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0068】

好ましい実施形態の説明

本明細書で用いる場合、用語「患者」は動物界の構成員（例えば、人間が挙げられるが、これに限定されない）を意味する。

10

【0069】

本明細書で用いる場合、用語「有効量」または「治療有効量」は、患者に所望の効果がもたらされるのに必要とされる本発明の任意の組成物またはその塩の量をいう。所望の効果は、処置される疾病に応じて異なる。例えば、所望の効果は腫瘍サイズの低減、がん性細胞の破壊および/または転移の予防（これらのいずれか1つが所望の治療応答であり得る）であり得る。最も基本的レベルでは、治療有効量は、がん性細胞の有糸分裂を抑制するのに必要とされる物質の量である。

【0070】

注目すべき臨床的成功、ならびに抗血管新生剤（AA）、特にVEGFR2阻害剤および抗チューブリン剤との併用での現在進行中の何百もの臨床試験により、がんの化学療法におけるこの併用の臨床的重要性が証明されている。2種類の別々の剤の使用を伴う併用化学療法は新しい発想ではないが、本発明は、VEGFR2阻害とともに抗チューブリン活性の属性を単一分子において有し、したがって、背景技術と比べて新規である組成物を提供する。また、本発明の組成物は高度に水溶性であり、PgP流出に影響されず、したがって、本発明の組成物により、タキサンおよびビンカアルカロイドの重要な欠点のいくつかは解決される。また、本発明の組成物は、NCIの60種類の腫瘍パネルのほぼすべての腫瘍細胞（例えば、タキソール耐性であったもの）を $10^{-7} \sim 10^{-8}$ MのGI₅₀値で阻害し、三重陰性乳がんマウスモデルに対して、パクリタキセル単独またはスニチニブ単独よりも良好に毒性なく、強力なインビボ抗腫瘍活性および抗血管新生活性を示した。

20

30

【0071】

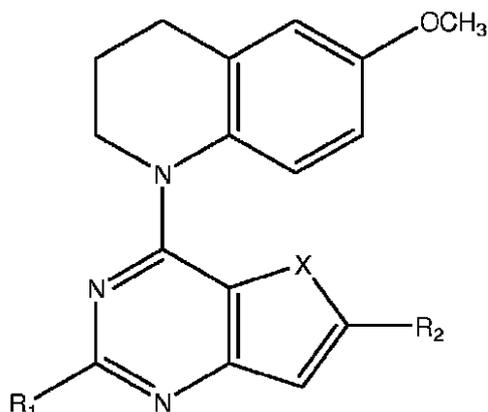
本発明は、二元的（併用）活性、すなわち、血管内皮細胞増殖因子受容体阻害活性と抗チューブリン活性を有する二環式および三環式ピリミジン組成物を提供することにより上記の必要性を満たすものである。

【0072】

本発明は、式5：

【0073】

【化25】



5

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、XはNH、 NCH_3 、OおよびSからなる群より選択される、含み；任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式5によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXIII, 図6(組成物98~100によって特定)、およびシリーズXIV, 図7(組成物101~103によって特定)、およびシリーズXVa, 図7、組成物104に示す。組成物104は本明細書において、「RP249」および/または「RP/AG/159-249」とも称する。

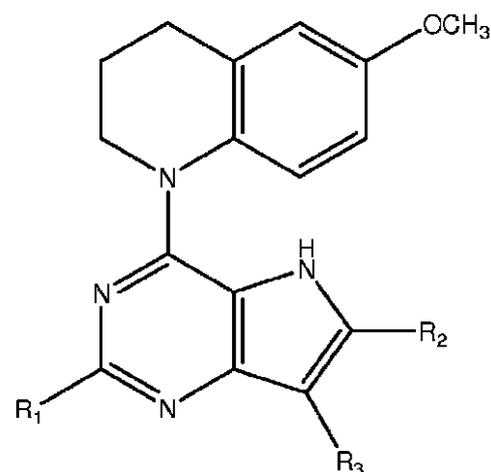
20

【0074】

本発明は、式7：

【0075】

【化26】



7

30

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1~10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1

50

～ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、該アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；該置換されている基のいずれかの置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 7 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X I V , 組成物 1 0 1 ~ 1 0 3 , 図 7、およびシリーズ X V a , 組成物 1 0 4 ~ 1 0 5 , 図 7 に示す。

【 0 0 7 6 】

本明細書で用いる場合、用語「電子求引基」または「EWG」は、電子を反応中心から離して求引する官能基である。例えば限定されないが、電子求引基は、ハロゲン（例えば限定されないが、Cl および F）、ニトリル（CN）、カルボニル（CO）、トリハライド（例えば限定されないが、 $-CF_3$ 、および $-CCl_3$ ）、 $-OCF_3$ 、ならびにニトロ基（ NO_2 ）である。本明細書で用いる場合、用語「電子供与基」または「EDG」は、電子を反応中心へと放出する官能基である。例えば限定されないが、電子供与基は、1 ~ 10 個の炭素原子を有するアルキル基（例えば限定されないが、 CH_3 、 CH_2CH_3 、および $CH_2CH_2CH_3$ ）、アルコール基、アルコキシ基（例えば、 OCH_3 ）、ならびにアミノ基である。

【 0 0 7 7 】

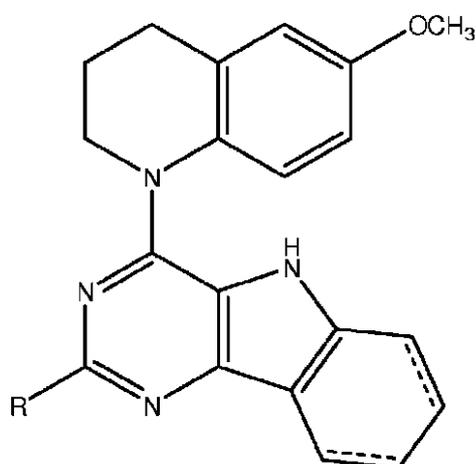
化学反応における極性効果または電子的効果は、置換基によって、静電気力が変更されて近傍の反応中心に影響を及ぼして奏される効果である。全置換基効果は、極性効果と複合立体効果を合わせたものである。求電子性芳香族置換および求核性芳香族置換では、置換基は活性化基と不活化基に分かれ、この場合、活性化または不活化の方向も考慮される。官能基は、例えば、これが結合しているベンゼン分子がより容易に求電子性置換反応に関与する場合、活性化基（または電子供与基）である。不活化基（または電子求引基）は、例えば、ベンゼン分子に結合しており、該ベンゼン環から電子密度を移動させ、求電子性芳香族置換反応を遅くする官能基である。

【 0 0 7 8 】

本発明は、式 8 :

【 0 0 7 9 】

【 化 2 7 】



8

の組成物であって、式中、R は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供

10

20

30

40

50

する。式 8 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X V b , 図 8 (組成物 1 0 6 によって特定) に示す。組成物 1 0 6 の塩酸塩の塩製剤は本明細書において、「 R P 2 4 8 」および / または「 R P / A G / 1 5 9 - 2 4 8 」とも称する。式 8 (および本明細書における式 2 1) に示した化学構造の下側の右端の環は、該環内に二重破線で示しているように、完全不飽和であっても、部分不飽和であっても、部分飽和であってもよいことは認識されよう。

【 0 0 8 0 】

本明細書において上記の、および本明細書において後述する本発明の組成物は、注目すべきことに上記のすべての属性を有し、また、チューブリン会合を阻害し、チューブリンの
10 コルヒチン部位 (タキサンおよびビンカのものとは相違する) に結合し、 V E G F R 2 をスニチニブおよびセマクサニブ (s e m a x i n i b) と同様のレベルで阻害し、 C A M アッセイにおいて抗血管新生活性が得られるものである。当業者には、本発明の組成物は、 V E G F R 2 阻害剤の細胞増殖抑制活性とともに抗チューブリン剤の細胞傷害活性を単一の剤において兼ね備えており、したがって、2 種類の別々の剤、 V E G F R 2 阻害剤と抗チューブリン剤で腫瘍の耐性が遅延または抑制される場合の併用化学療法のあらゆる利点を有することが認識されよう。本発明の組成物のさらなる利点は、薬物 - 薬物相互作用の薬物動態学的不都合点、重複する毒性、患者のコンプライアンスの欠如、および 2 種類の別々の薬物を併用して使用することに伴うコスト高という欠点をもたないことである。
20 。最も重要なことには、本発明の単一の剤の組成物では、抗チューブリンの細胞傷害効果が抗血管新生 V E G F R 2 阻害効果と同じ分子において、該細胞傷害効果が、 V E G F R 2 抗血管新生効果が奏され得る場所と同じ箇所と同時に発現されるようにもたらされる。腫瘍は通常、不均一系であるため、別途に投与した細胞傷害性の抗チューブリン剤 (背景技術のセクションで論考) では、 V E G F R 2 阻害による腫瘍の血管構造の正常化の一過的時間枠から外れるかもしれず (抗チューブリン剤をメトロノーム式に投与しない限り) 、したがって、併用療法の意図が妨げられる。単一の剤における V E G F R 2 活性との抗チューブリン活性により、抗血管新生効果に影響される時点で腫瘍細胞傷害性が発現される。本発明の単一の剤の組成物は、血管形成効果によって血管構造が正常化するとすぐ、またはさらに該正常化中の、細胞傷害作用のための腫瘍内への取り込みに関してオンザスポット型 (o n t h e s p o t) である。かかるオンザスポット型剤は、腫瘍内への
30 進入において、はるかにより効率的であり、個別に投与される慣用的な細胞傷害剤ほど強力である必要はなく、したがって、併用化学療法に対する大きな障壁の 1 つである用量関連毒性が低減される。抗有糸分裂活性および抗血管新生活性を有する本発明の組成物は、メトロノーム式投与と一過的血管正常化の 2 つの機構の調和が保たれたものであり、これにより、併用化学療法における V E G F R 2 阻害剤と抗チューブリン剤の臨床的成功が説明される。したがって、本発明の組成物により、他の抗腫瘍剤および抗チューブリン剤に抵抗性となった圧倒的多数の患者に対して、単独および併用でのがん処置の選択肢がもたらされる。

【 0 0 8 1 】

本発明のさらなる実施形態では、以下に示す構造を有するさらなる組成物を提供する。以下および図 1 ~ 1 3 に示す本発明のこのようなさらなる組成物を、本出願の便宜上、最適化した以下の構造シリーズ I、II、III、IV、VII、X ~ XVII、XX、および XXI ~ XXIV に入れる。本発明のこのようなさらなる組成物は各々、 V E G F R 2 阻害、抗チューブリン活性および腫瘍細胞に対する細胞傷害活性を有するものである。本出願人は、 V E G F R 2、チューブリンおよび腫瘍細胞の阻害のための本明細書に示した異なるシリーズの組成物のそれぞれに対する構造要件は異なり得る (すなわち、シリーズ I の組成物、例えば V E G F R 2 阻害のための構造の特徴は、チューブリン阻害のためのものとは異なり、腫瘍細胞の阻害のためのものとも異なり得る) ことを認識している。したがって、本発明の組成物の種々のシリーズ (図 1 ~ 1 3 参照) に示した構造の「最適化」により、3 つの主な評価 (V E G F R 2、チューブリンおよび腫瘍細胞の阻害) すべてに対する効力の最良のバランスをもたらす化学構造の特徴が得られる。また、本
40
50

出願に示した化学組成物のすべての構造のHCl塩または他の酸の塩（おそらく、シリーズX Iの組成物以外）は、当業者によって容易に合成され得ることに留意するのも重要である。

【0082】

上記のシリーズ（シリーズX I以外）の各組成物について、抗チューブリン活性のためには、4位は、 $N + CH_3 - 4 - OMe$ - アニリンまたは3つのすべての態様（ NCH_3 、 $4 - OMe$ 、 C_6H_4 ）を含む一部の変形態態を有する必要があると判断され、したがって、本発明のシリーズの組成物はすべてこの構造要件を含むものである。

【0083】

シリーズI ~ I Iの組成物は、4 - アニリノ部分の大きさおよび配座による拘束に対処したものである。

10

【0084】

シリーズI I Iの組成物は、最適距離を求めるために4 - OMe Phと4位間の鎖長を長くしたものである。

【0085】

シリーズI Vの組成物は、ピロールNHの活性ならびにその分子内および分子間H結合能の重要性を示す。

【0086】

シリーズV I I Iの組成物は、ピロロ[3, 2-d]ピリミジンと7 - ベンジル基の最適距離および結合角またはベンジル位原子を示す。また、 R_1 、 R_2 および R_3 は、ピロロ[3, 2-d]ピリミジンと比べて7 - ベンジル部分の活性に最適な配座（1つまたは複数）を決定するために、7 - ベンジル基の配座回転を拘束するものである。シリーズV I I IのN5 - CH_3 類似体において、N5 - Hの性質ならびにそのH結合能および配座回転拘束能ならびに生物学的活性に対する効果を示す。

20

【0087】

シリーズX I I I、X I V、X V、X V I I、およびX X I Vの組成物はすべて、4 - (6' - OMe)テトラヒドロキノリンのサイズおよび配座に対処したものである。

【0088】

シリーズX V IおよびX V I Iの組成物は4位において配座拘束を示す。組成物104の4位置換はテトラヒドロキノリンである。図14は、本発明の二元的作用性抗チューブリン/VEGFR2阻害剤であり、また、本明細書においてRP249およびRP/AG/159-249でも特定される組成物104に関する60種類の腫瘍細胞系での米国国立がん研究所のデータを示す。図15は、RP249がチューブリン会合を阻害して、 $1.2 \mu M$ の IC_{50} を有することを示す。図16は、VEGFR2 (Flk-1)に対する本発明の組成物104、すなわちRP249と、SU5416、スニチニブなどの既知のVEGFR2阻害剤との比較を示す。RP249は、VEGFR2に対して $30.6 \mu M$ であり、 $12.9 \mu M$ および $18.9 \mu M$ である現在の標準品に匹敵する。図17は、本発明の組成物104で処置したU251側腹動物の体重の変化を示す。

30

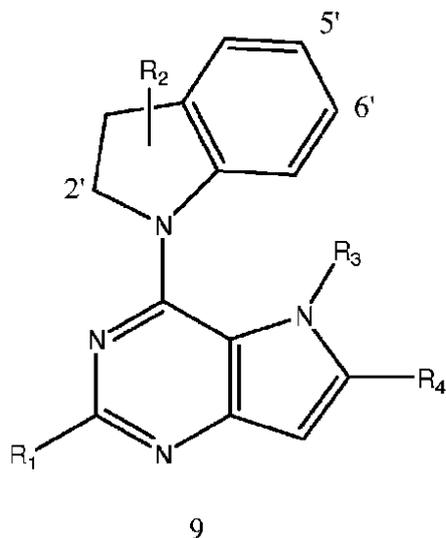
【0089】

本発明は、式9：

40

【0090】

【化 2 8】



10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は (a) 2'- CH_3 、5'- OCH_3 、(b) 6'- OCH_3 、5'- OCH_3 、(c) 5'- OCH_2CH_3 、および (d) 5'- OCH_3 からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式9によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVI a, 図8 (組成物107～111によって特定) に示す。 R_2 は上側の2つの環の一方の2'、5'および6'位のうちの1つに位置し得ること、ならびに R_2 は上側の2つの環の一方または両方の2'位、6'位および7'位の1つ以上(複数)の箇所ならびにその組合せの箇所に位置してよいことは理解されよう。

20

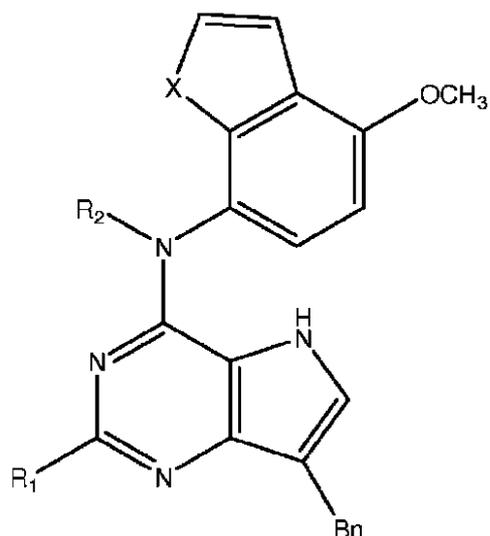
30

【0091】

本発明は、式17：

【0092】

【化 2 9】



17

の組成物であって、式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 X は (a) $CH=CH$ 、(b) NH 、(c) NCH_3 、(d) O 、および (e) S からなる群より選択され；式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 17 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ I、図 1 (組成物 4 ~ 8 によって特定) に示す。

【0093】

本発明は、式 1：

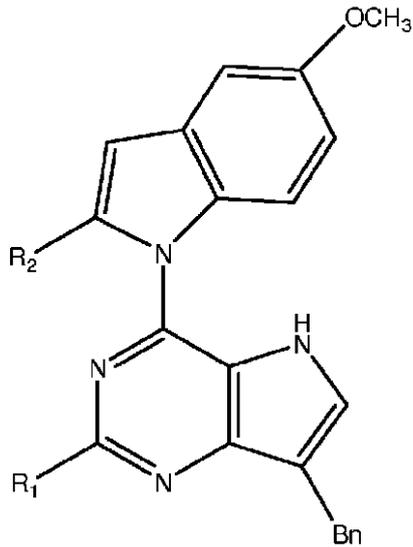
【0094】

10

20

30

【化 3 0】



1

10

の組成物であって、式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖
 または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は H および 1 ~ 1
 0 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；式中、
 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10
 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アル
 キル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択
 的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、
 または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選
 択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、そ
 の薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 1 によって具体的に示される組成
 物の好ましい実施形態を、シリーズ I I a, 図 1 (組成物 15 および 16 によって特定)

20

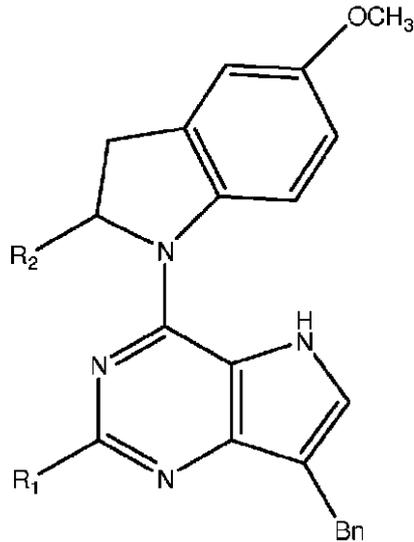
30

【0095】

本発明は、式 2 :

【0096】

【化 3 1】



2

10

の組成物であって、式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；式中、 Bn は H、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の 1 つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 2 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ I I b，図 2（組成物 17 および 18 によって特定）

20

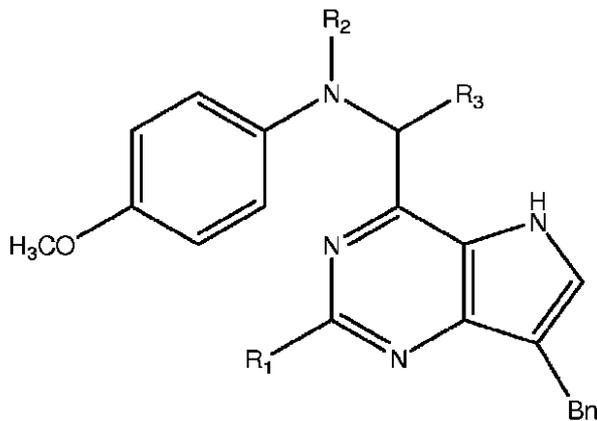
30

【0097】

本発明は、式 18：

【0098】

【化 3 2】



18

40

50

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式18によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIII，図2（組成物22～24によって特定）に示す。

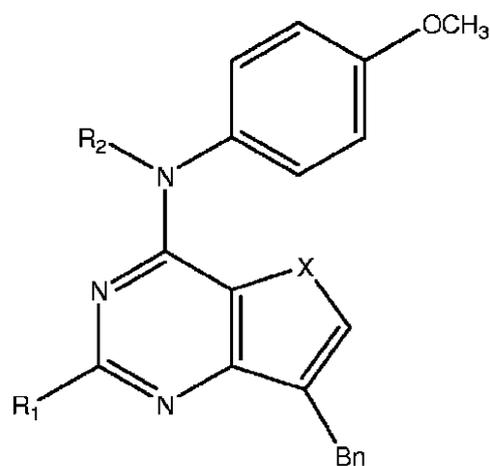
10

【0099】

本発明は、式24：

【0100】

【化33】



20

24

30

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 X はSであり；そして式中、 Bn はH、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基、置換ベンジル基、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、前記アルキル基は、フェニル基もしくは置換フェニル基の1つ以上でまたはその組合せで任意選択的に置換されており；任意の前記置換されている基の前記置換基の各々は同じであるか、または異なっており、電子求引基および電子供与基ならびにその組合せからなる群より選択される、含み；任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式24によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズIV，図3（組成物27によって特定）に示す。

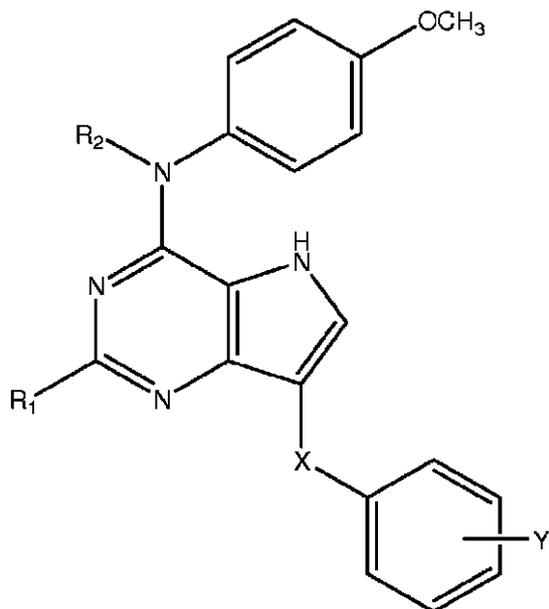
40

【0101】

本発明は、式19：

【0102】

【化 3 4】



19

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、Xは(a)NH、(b) NCH_3 、(c)O、および(d)Sからなる群より選択され；そして式中、YはH、 CH_3 、 $(CH)_4$ 、Clおよび OCH_3 からなる群より選択され、Yは、該環の1つ以上の位置に結合していてもよく、同じであっても異なってもよい、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式19によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズVII Ia、図3(組成物50～57によって特定)

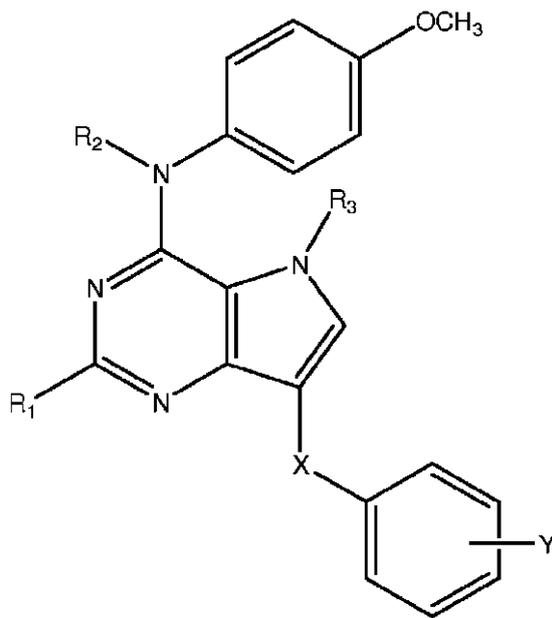
30

【0103】

本発明は、式20：

【0104】

【化 3 5】



20

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、Xは(a)NH、(b) NCH_3 、(d)O、および(e)Sからなる群より選択され；そして式中、YはH、 CH_3 、 $(CH)_4$ 、Clおよび OCH_3 からなる群より選択され、Yは、該環の1つ以上の位置に結合していてもよく、同じであっても異なってもよい、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式20

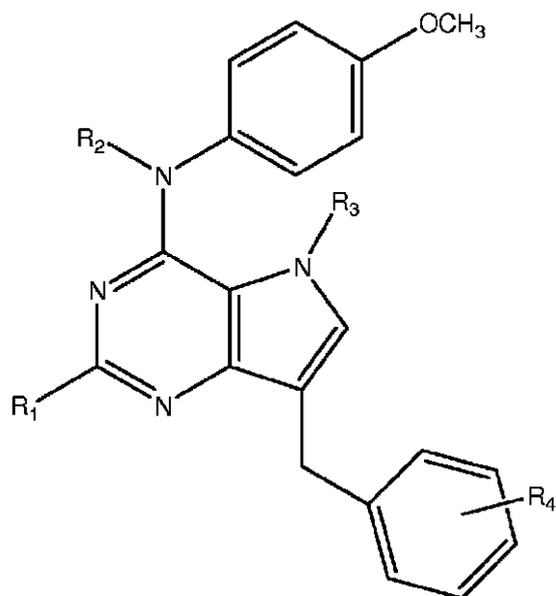
30

【0105】

本発明は、式32：

【0106】

【化 3 6】



32

の組成物であって、式中、 R_1 は H、 NH_2 、および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 は H および 1 ~ 10 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され、そして式中、 R_4 は (a) 2', 6' - ジ CH_3 、(b) 2', 5' - ジ OCH_3 、(c) 2', 4' - ジ Cl 、(d) 3', 4' - ジ Cl 、(e) 2', 3' - $(CH)_4$ 、(f) 3', 4' - $(CH)_4$ 、および (g) 3', 4', 5' - トリ OCH_3 からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 3 2

【0107】

本発明は、式 3 :

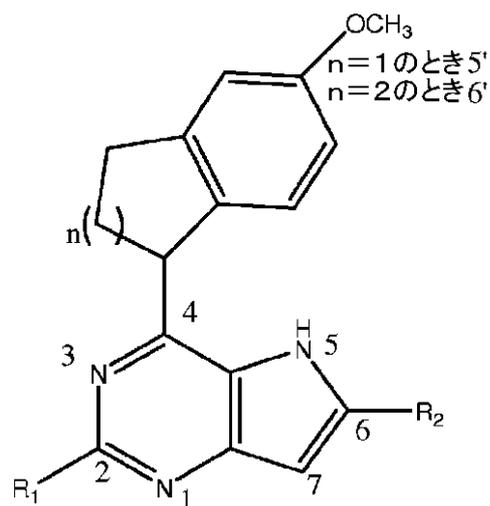
【0108】

10

20

30

【化37】



10

20

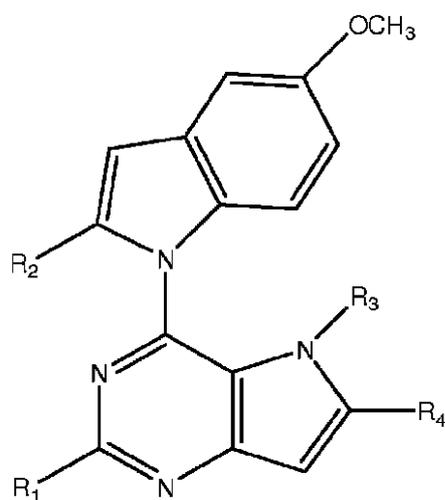
の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 n は1または2である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式3によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXI、図5（組成物92（ $n=1$ のとき）および組成物93（ $n=2$ のとき）によって特定）に示す。

【0109】

本発明は、式4：

【0110】

【化38】



40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～1

50

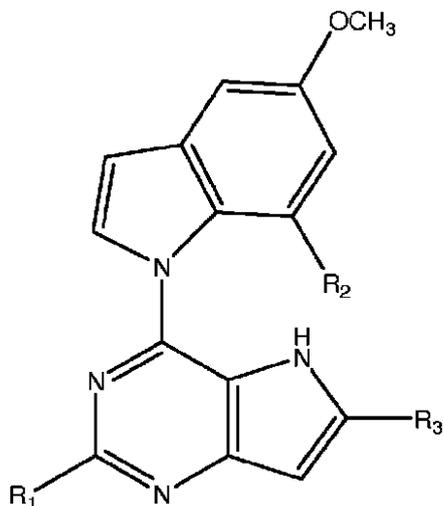
0個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式4によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXII，図6（組成物94～97によって特定）に示す。

【0111】

本発明は、式10：

【0112】

【化39】



10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式10によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVI(b)，図9（組成物112によって特定）に示す。

【0113】

本発明は、式11：

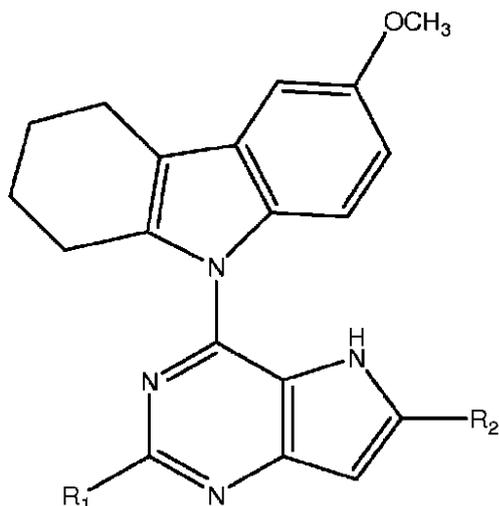
【0114】

10

20

30

【化40】



11

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得るを含む組成物を提供する。式11によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXVI(c)，図9(組成物113によって特定)に示す。

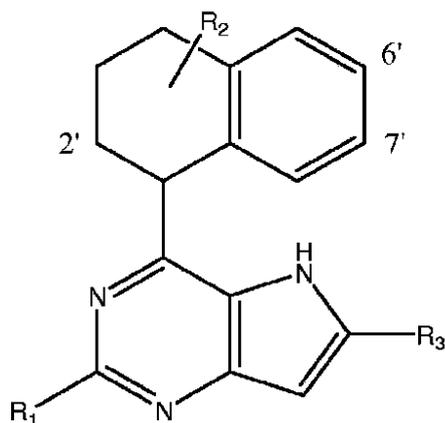
20

【0115】

本発明は、式12：

【0116】

【化41】



12

30

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は(a) 2'- CH_3 、6'- OCH_3 、(b) 7'- OCH_3 、6'- OCH_3 、(c) 7'-OH、6'- OCH_3 、(d) 2'- CH_3 、6'-OH、および(e) 6'- OCF_3 からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する

40

50

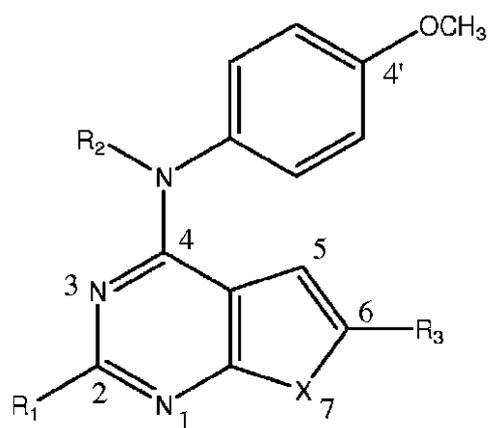
。式 1 2 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X V I I , 図 1 0 (組成物 1 1 4 ~ 1 1 8 によって特定) に示す。R₂ は上側の 2 つの環の一方の 2 ' 位、6 ' 位および 7 ' 位のうちの 1 つに位置し得ること、ならびに R₂ は上側の 2 つの環の一方または両方の 2 ' 位、6 ' 位および 7 ' 位の 1 つ以上 (複数) の箇所ならびにその組合せの箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

【 0 1 1 7 】

本発明は、式 3 3 :

【 0 1 1 8 】

【 化 4 2 】



33

の組成物であって、式中、R₁ は H、NH₂、および 1 ~ 1 0 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₂ は H および 1 ~ 1 0 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、R₃ は H および 1 ~ 1 0 個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、X は S である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式 3 3 によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズ X V I I I , 図 1 0 (組成物 1 2 1 によって特定) に示す。

【 0 1 1 9 】

本発明は、式 3 5 :

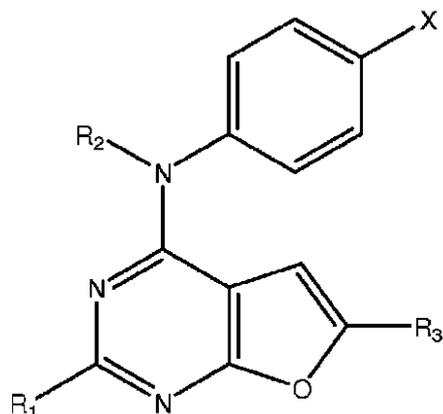
【 0 1 2 0 】

10

20

30

【化 4 3】



35

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 X は SCH_3 である、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得るを含む組成物を提供する。式35によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXX，図11（組成物125によって特定）に示す。

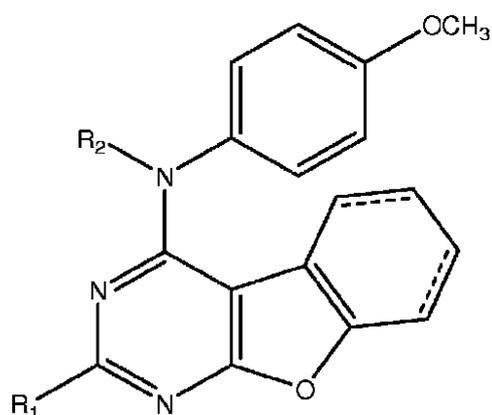
20

【0121】

本発明は、式21：

【0122】

【化 4 4】



21

30

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得るを含む組成物を提供する。式21によって具体的に示される組成物の好ましい実

50

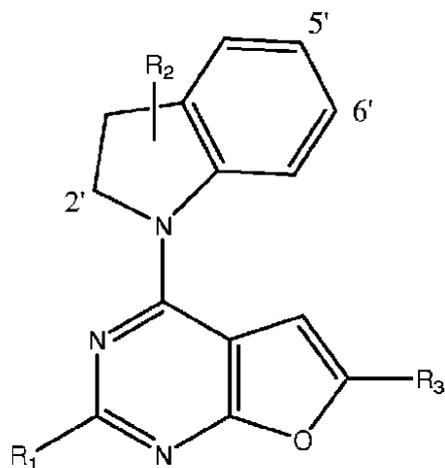
施形態を、シリーズXXII，図11（組成物138によって特定）に示す。式21に示した化学構造の下側の右側の環は、該環内に二重破線で示しているように、完全不飽和であっても、部分不飽和であっても、部分飽和であってもよいことは認識されよう。

【0123】

本発明は、式13：

【0124】

【化45】



13

10

20

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は(a)2'- CH_3 、5'- OCH_3 、(b)6'- OCH_3 、5'- OCH_3 、および(c)5'- OCH_2CH_3 からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式13によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、

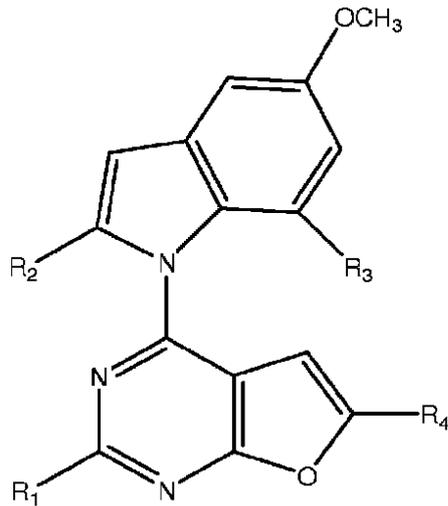
30

【0125】

本発明は、式14：

【0126】

【化46】



14

10

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_4 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式14によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXII I (b)，図12 (組成物142～144によって特定) に示す。

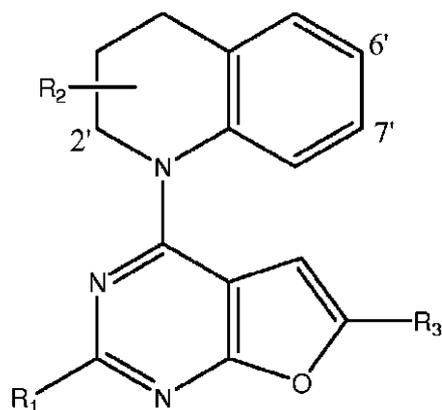
20

【0127】

本発明は、式15：

【0128】

【化47】



15

40

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 は (a) 2'- CH_3 、6'- OCH_3 、(b) 7'- OCH_3 、6'- OCH_3 、(c) 7'-OH、6'- OCH_3 、(d) 2'- CH_3 、6'-OH、および (e) 6'- OCF_3 からなる

50

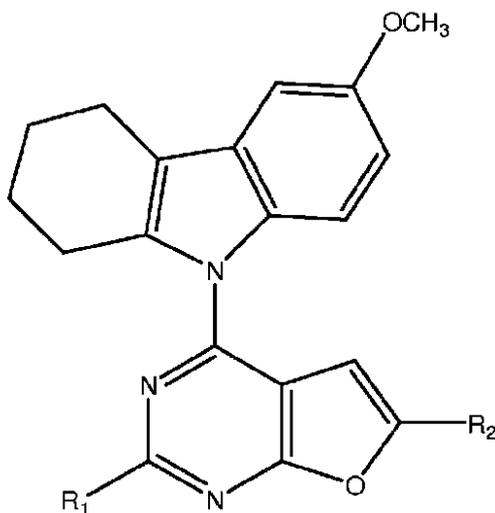
群より選択され；そして式中、 R_3 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式15によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXIV, 図13(組成物146～150によって特定)に示す。 R_2 は上側の2つの環の一方の2'位、6'位および7'位のうちの1つに位置し得ること、ならびに R_2 は上側の2つの環の一方または両方の2'位、6'位および7'位の1つ以上(複数)の箇所ならびにその組合せの箇所に位置していてもよいことは認識されよう。

【0129】

本発明は、式16：

【0130】

【化48】



16

の組成物であって、式中、 R_1 はH、 NH_2 、および1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択され；そして式中、 R_2 はHおよび1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖のアルキル基からなる群より選択される、含み；そして任意選択で、その立体化学的配座を含み；そして任意選択で、その薬学的に許容され得る塩を含む組成物を提供する。式16によって具体的に示される組成物の好ましい実施形態を、シリーズXXIII(c), 図12(組成物145によって特定)に示す。

【0131】

本発明の式1～5、7～21、24、32、33および35の組成物(図1～13に示したとおり)の水溶性の塩、例えば、HCL塩(または他の酸のもの)なども本明細書において提供する。

【0132】

本明細書において、患者に、本発明の組成物、例えば、式1～5、7～21、24、32、33および35の組成物ならびにその塩のいずれか1つまたは複数によって特定される有効量の本発明の組成物を、該患者を処置するために投与することを含む、がんを有する患者の処置方法を提供する。本発明の別の実施形態では、患者に、式1～5、7～21、24、32および35ならびにその塩のいずれか1つまたは複数によって特定される有効量の本発明の組成物を、黄斑変性または関節炎を有する患者を処置するために投与することを含む、黄斑変性または関節炎の患者の処置方法を本明細書において開示する。本発明の別の実施形態では、がんを有する患者の処置方法であって、式1～5、7～21、24、32、33および35の治療有効量の少なくとも1種類の組成物を該患者に、該患者の処置を行なうために投与することによりVEGFR2受容体とチューブリンの会合を阻

10

20

30

40

50

害することを含む方法を提供する。

【実施例】

【0133】

組成物の合成

化合物E (図18) をベンズアルデヒドから、当業者に既知の既報の手順を用いて合成した。化合物E (図18) をアセトニトリルで処理して二環式の化合物Fを得、これを POCl_3 で塩素化して化合物Gを得た。市販の化合物Hを用いた4-Cl基の求核置換とHCl塩の形成により、組成物104 (RP249) のHCl塩の製剤を得た。

【0134】

中間体および最終化合物はすべて、純度およびキャラクタライゼーションに関して融点、TLC、NMR、HRMSおよび/または元素分析ならびにクロマトグラフィーによって解析した。中間体および最終化合物を類似体組成物の合成に使用してもよい。

10

【0135】

本発明の組成物の高度に水溶性の塩は当業者によって容易に得られる。全シリーズ (シリーズXI以外) の本発明の組成物はすべて、塩基性窒素を含むものであり、本発明の組成物に関するスキームA~C (図18) に示したようにして容易に酸塩を形成し得る。

【0136】

シリーズI、II、III、IV、VII、X~XVII、XX、およびXXI~XXIV (図1~13に示した構造) の組成物のそのHCl塩としての合成は、シリーズI、II、III、IV、VIIおよびXの本発明の組成物に関するスキームA、シリーズXII~XVIIの本発明の組成物に関するスキームB、ならびにシリーズXVIII、XXおよびXXI~XXIVの本発明の組成物に関するスキームCに概略を示した変形法を用いて行なわれ得る。一般的に、この合成方法は、4-オキソ官能基 (これは、 POCl_3 を用いて4-クロロに容易に変換される) を有する親骨格の合成を伴う。図1~13に示した全シリーズの組成物の親骨格は、スキームA~Cのいずれか、または市販のもの、または文献の方法により直接得られ得るものである。当業者に公知であり、利用可能な文献参考資料から得られ得るスキームA、BおよびCの適当な方法の変形により図1~13の組成物の構造が得られる。4-クロロ誘導体をスキームA~Cの場合のように適切なアニリンで置換すると、ほとんど4-置換型の化合物が得られるはずである。また、アニリンと4-ハロ誘導体を用いるブッフバルト型の択一的なPdまたはCu触媒型クロスカップリング反応をこの反応に使用することもできる。また、HCl塩に関するスキームA~Cに概略を示した方法によって作製される水溶性HCl塩または他の酸塩は単純であり、容易に得られる。このような合成方法は常套的であるとともに、文献に十分に解説されている。動物試験のために選択した図1~13に示した本発明の組成物のバルク合成は常套的な合成方法に従う。

20

30

【0137】

組成物106 (環C, 芳香族) のHCl塩としての合成

図24, スキームA参照:

2-メチル-3H-ピリミド[5,4-b]インドール-4(5H)-オン(E)を図24, スキームAに示す。HClガスを、A(1g, 4.9mmol)のアセトニトリル(20mL)攪拌溶液中で3時間起泡させた。大部分の溶媒を真空除去した。残渣を10mLの蒸留水に溶解させ、アンモニア水溶液でpHを8に調整すると黄色懸濁液が生成し、これを濾過した。収集した固形物を、 P_2O_5 を用いて真空乾燥させ、730mg(75%)のEを淡黄色粉末として得た。 ^1H NMR(DMSO- d_6): 2.43(s, 3H), 7.19(t, 1H), 7.43(t, 1H), 7.50(d, 1H), 7.959(d, 1H), 11.90(s, 1H), 12.268(s, 1H)。

40

【0138】

4-クロロ-2-メチル-5H-ピリミド[5,4-b]インドール(F)。50mL容フラスコにE(600mg, 3.01mmol)と15mLの POCl_3 を添加した。得られた混合物を4時間還流加熱し、溶媒を減圧除去し、アンモニア水溶液を用いてpH

50

を8に調整すると淡褐色の懸濁液が得られた。析出物を濾過によって収集し、480 mg (73%)のFを黄色固形物として得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 2.75 (s, 3H), 7.34 (t, 1H), 7.67 (m, 2H), 8.22 (d, 1H), 12.201 (s, 1H)。

【0139】

4-(6-メトキシ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)-2-メチル-5H-ピリミド[5,4-b]インドール塩酸塩(組成物No.106.HCl)。50 mL容フラスコにF(100 mg, 459.44 μmol)、H(90 mg, 551.33 μmol)および10 mLのイソプロパノールを添加した。混合物を24時間還流加熱し、溶媒を減圧除去した。得られた残渣にシリカゲルとMeOHを添加し、溶媒を除去した。得られた充填物(plug)をシリカゲルカラムに載せた(1%のMeOH含有CHCl₃を溶離剤とする)。所望のスポット(TLC R_f=0.5(1:10のMeOH:CHCl₃で))を示した画分をプールし、溶媒をエバポレートして乾固させ、残渣を得た。この残渣に酢酸エチル(1 mL)とジエチルエーテル(10 mL)を添加し、HClガスを室温で5分間起泡させ、134 mg (76.6%)の組成物No.106.HClを得た。¹H NMR (DMSO-d₆): 2.075 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.87 (t, 2H), 3.82 (t, 2H), 4.2 (s, 3H), 6.78 (d, 1H), 7.0 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.63 (m, 2H), 8.46 (d, 1H), 10.85 (s, 1H), 15.96 (s, 1H) C₂₁H₂₁ClN₄O・0.3H₂Oの分析 計算値:C, 65.30; H, 5.64; N, 14.50, Cl, 19.18. 実測値C, 65.37; H, 5.50; N, 14.48, Cl, 9.06。

【0140】

組成物No.125の合成

図24, スキームC参照:

2-メチル-5-プロパ-2-イン-1-イルピリミジン-4,6-ジオール(K)。50 mLの無水MeOHを250 mL容フラスコに添加し、この溶液にI(3.96 g, 2 mmol)とJ(1.85 g, 2 mmol)を溶解させた。この溶液に800 mg (2 mmol)のNaを添加すると黄色析出物が観察された。得られた混合物を一晩還流した。黄色析出物を濾過によって収集し、次いで10 mLのH₂Oに溶解させた。得られた溶液のpHを2N HClの添加によって6.5に調整すると黄色析出物が得られ、これを濾過によって収集し、P₂O₅で乾燥させ、1.21 g (37%)のKを得た; mp > 300 ; R_f 0.11 (CHCl₃/MeOH 6:1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.23 (s, 3H), 3.05 (s, 2H), 3.32 (s, 1H), 11.92 (s, 2H)。

【0141】

2,6-ジメチルフロ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(L)。1.64 g (1 mmol)のKを15 mLのH₂SO₄(濃)に添加した。この溶液を一晩攪拌し、100 mLの蒸留水を注入し、3×30 mLのCHCl₃によって抽出した。有機層をプールし、濃縮し、1.36 (83%)のLを黄色粉末として得た; mp > 300 ; R_f 0.35 (CHCl₃/MeOH 6:1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 2.42 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 6.63 (s, 1H), 12.50 (s, 1H)。

【0142】

4-クロロ-2,6-ジメチルフロ[2,3-d]ピリミジン(M)。50 mL容フラスコに1.64 g (1 mmol)のLと10 mLのPOCl₃を添加した。得られた混合物を2時間還流し、溶媒を減圧除去し、暗色残渣を得た。これに30 mLのCHCl₃と3 gのシリカゲルを添加した。溶媒をエバポレートし、充填物を得た。この充填物のカラムクロマトグラフィーにより(溶離剤としてヘキサン:酢酸アセチル=20:1)、1.55 g (85%)のMを黄色固形物として得た; R_f 0.26 (15:1のヘキサン/

10

20

30

40

50

EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.48 (s, 3H), 2.63 (s, 3H), 6.77 (s, 1H)。

【0143】

2,6-ジメチル-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(N)。50 mL容フラスコにM(91 mg, 0.5 mmol)、4-(メチルスルファニル)アニリン(76 mg, 0.55 mmol)およびi-PrOH(5 mL)を添加した。この溶液に2滴の濃HCl溶液を添加し、混合物を還流した。TLCにより出発物質5の消失が示された。溶媒を減圧除去した。得られた残渣にシリカゲルとMeOHを添加し、溶媒を除去すると充填物になった。この充填物をカラムクロマトグラフィーによって分離し、97 mg(68%)の7を黄色粉末として得た; R_f 0.4(3:1のヘキサン/EtOAc); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.43 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.49 (sq, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.28-7.30 (d, 2H), 7.78-7.80 (d, 2H), 9.51 (s, 1H); $C_{15}H_{15}N_3OS$ の分析 計算値: C, 63.13; H, 5.30; N, 14.73, S, 11.24。実測値 C, 62.99; H, 5.27; N, 14.56, S, 11.10。

【0144】

N,2,6-トリメチル-N-[4-(メチルスルファニル)フェニル]フロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(組成物No.125) 25 mL容丸底フラスコにN(143 mg, 0.5 mmol)を量り入れ、DMF(2 mL)を添加し、溶液を得た。このフラスコにアルゴンを5分間パージした後、氷浴を用いて0°Cまで冷却した。この溶液に0°Cで水酸化ナトリウム(36 mg, 1.5 mmol)を添加した。この溶液をアルゴン雰囲気下、0°Cで30分間攪拌した。硫酸ジメチル(150 mg, 1.2 mmol)を反応混合物に、シリンジの補助を伴って導入し、フラスコを室温まで昇温させた。混合物を室温でさらに3時間攪拌し、攪拌終了時に1N塩酸(5 mL)を注意深く添加し、反応液をクエンチした。反応溶媒を減圧除去し、残渣を水(20 mL)に懸濁させた。この懸濁液を、酢酸エチル(10 mL x 2)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(10 mL)で洗浄し、乾燥させ(無水硫酸ナトリウム)、減圧濃縮した。シリカゲル(200 mg)を添加し、溶媒をエバポレートすると充填物が得られた。カラムクロマトグラフィーにより(ヘキサン:酢酸エチル(5:1)での溶出による)、78 mg(52%)の組成物No.125を淡黄色固形物として得た; R_f 0.5(AcOEt/ヘキサン, 1:3); ^1H NMR (DMSO- d_6) 2.18 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 4.73 (s, 1H), 7.30-7.32 (d, 2H), 7.38-7.39 (d, 2H); $C_{16}H_{17}N_3OS$ の分析 計算値: C, 64.19; H, 5.72; N, 14.04, S, 10.71。実測値 C, 64.26; H, 5.68; N, 13.90, S, 10.80。

【0145】

本発明の組成物の机上の合成

図25, スキーム1参照:

ピリミジン複素環上の4-クロロ基は、種々の条件下で適切な求核剤によって置換され得る。置換アニリンによる4-Clの置換のための典型的な反応手順は、この2つの反応パートナーをi-PrOHに溶解させ、1~2滴のHCl(濃)を添加し、次いで反応溶液を24時間還流加熱することである。一部の特定の反応に対しては、条件をさらに最適化することができる。かかる変化としては、i-PrOHからBuOHへ、HCl(濃)からH₂SO₄(濃)への変更、またはベンチトップ反応からマイクロ波支援条件への変更が挙げられる。複素環式求核剤による4-Clの置換では、同様の置換反応ならびに一部のPd-またはCu-触媒型カップリング反応が採用され得る。例えば、Xi, Z.; Liu, F.; Zhou, Y.; Chen, W. *CuI/L (L = Pyridine-functionalized 1,3-Diketones) Catalyzed C-N Coupling Reactions of Aryl Halides with*

10

20

30

40

50

NH-containing Heterocycles. Tetrahedron 2008, 64, 4254-4259; および Lagisetty, P.; Russon, L. M.; Lakshman, M. K. A General Synthesis of C6-azolylyl Purine Nucleosides. Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 3660-3663を参照のこと。

【0146】

図25, スキーム2 参照:

市販の158(スキーム2, 図25)は還元的アミノ化によって159に変換され得、これをC(スキームA)で処理すると4が得られるはずである。例えば、Baxter, E. W.; Reitz, A. B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. In Organic Reactions; Overman, L. E. 編, Wiley & Sons: New York, 2002; 第59巻, 第1~170頁; および Gangjee, A.; Zhao, Y.; Lin, L.; Raghavan, S.; Roberts, E. G.; Risinger, A. L.; Hamel, E.; Mooberry, S. L. Synthesis and Discovery of Water-soluble Microtubule Targeting Agents that Bind to the Colchicine Site on Tubulin and Circumvent Pgp Mediated Resistance. J. Med. Chem. 2010, 53, 8116-8128を参照のこと。

10

20

【0147】

図25, スキーム3 参照:

ヨウ化メチルでの市販の160(スキーム3, 図25)のメチル化により161が得られる。化合物160および161を接触水素化すると、それぞれ、162および163が得られる。化合物162、163および市販の164は、それぞれ、165~167に変換され得、これをC(スキームA, 図24)で処理すると、それぞれ、組成物No. 5~7が得られるはずである。アンモニアでCを処理すると168が得られるはずであり、これを169とPd-触媒型カップリングさせると組成物No. 8が得られる。例えば、Johansen, M. B.; Kerr, M. A. Direct Functionalization of Indoles: Copper-catalyzed Malonyl Carbenoid Insertions. Org. Lett. 2010, 12, 4956-4959; Makuc, D.; Triyanti; Albrecht, M.; Plavec, J.; Rissanen, K.; Valkonen, A.; Schalley, C. A. The Halide Binding Behavior of 2-Carbamoyl-7-ureido-1H-indoles: Conformational Aspects. Eur. J. Org. Chem. 2009, 28, 4854-4866; Gangjee, A.; Zaware, N.; Raghavan, S.; Ihnat, M.; Shenoy, S.; Kisluk, R. L. Single Agents with Designed Combination Chemotherapy Potential: Synthesis and Evaluation of Substituted Pyrimido[4,5-b]indoles as Receptor Tyrosine Kinase and Thymidylate Synthase Inhibitors and as Antitumor Agents. J. Med. Chem. 2010, 53, 1563-1578; および Ngassa, F. N.; DeKorver, K. A.; Melistas, T. S.; Yeh, E. A. - H.; Lakshman, M. K. Pd-xantphos-catalyzed Direct Arylation of Nucleosides. Org. Lett. 2006, 8, 4613-4616を参照のこと。

30

40

【0148】

50

図26, スキーム5 参照:

市販のインドール183および184(スキーム5, 図26)をNaHおよびC(スキームA)で処理すると、それぞれ、組成物No. 15および16が得られ得る。例えば、Dunn, J. P.; Goldstein, D. M.; Gong, L.; Hogg, J. H.; Michoud, C.; Palmer, W. S.; Sidduri, A.; Silva, T.; Tivitmahaisoon, P.; Trejo-Martin, T. A. Preparation of Pyrimidines as c-Jun N-Terminal Kinase (JNK) Modulators. PCT国際出願068171, 2008を参照のこと。

化合物C(スキームA, 図24)を市販の185~(±)186で処理すると、それぞれ、組成物No. 17~(±)18が得られ得る。

10

【0149】

図26, スキーム26 参照:

C(スキームA, 図24)と190(スキーム6, 図26)および市販の192とのスチルカップリングにより、それぞれ、191および193が得られるはずである。D(スキームA, 予備試験)での191および193の還元的アミノ化により、それぞれ、22および(±)23が得られるはずである。p-アニシジンでの191の還元的アミノ化により(±)24が得られるはずである。例えば、Bender, J. A.; Yang, Z.; Kadow, J. F.; Meanwell, N. A. Diazaindole-dicarbonyl-piperaziny Antiviral Agents. 米国特許出願公開0124623, 2005; およびBaker, S. J.; Goldsmith, P. J.; Hancox, T. C.; Pegg, N. A.; Shuttleworth, S. J.; Dechaux, E. A.; Krintel, S. L.; Price, S.; Large, J. M.; McDonald, E. 2-(Morpholin-4-yl)pyrimidine Derivatives as PI3K Inhibitors and their Preparation, Pharmaceutical Compositions and use in the Treatment of Diseases. PCT国際出願125833, 2008を参照のこと。

20

【0150】

図26, スキーム7 参照:

A(スキームA, 図24)と同様にして、化合物195(スキーム7, 図26)は27に変換され得る。例えば、Morris Jr., P. E.; Elliott, A. J.; Montgomery, J. A. New Syntheses of 7-Substituted-2-aminothieno- and Furo[3,2-d]pyrimidines. J. Heterocycl. Chem. 1999, 36, 423-427を参照のこと。

30

【0151】

図27, スキーム12 参照:

化合物213(スキーム12, 図27)を市販の215~222(スキーム13, 図27)と反応させると、E(スキームA, 図24)と同様の組成物No. 223の一般構造を有する組成物が得られ得、これは組成物No. 50~57に変換され得る。組成物No. 50~57をメチル化すると組成物No. 58~65が得られ得る。

40

【0152】

図28, スキーム15 参照:

Elliott, A. J.; Morris Jr., P. E.; Petty, S. L.; Williams, C. H. An Improved Synthesis of 7-Substituted Pyrrolo[3,2-d]pyrimidines. J. Org. Chem. 1997, 62, 8071-8075の既報の方法論を使用し、市販の組成物231、234~239(スキーム15, 図28)は、A(スキームA, 図24)と同様の組成物240の一般構造を有する化合物に変換され得、これをアセトニトリ

50

ルとHClで処理すると対応する二環式体を得られ得、これを塩素化し、続いてD (スキームA, 図24) で置換させると組成物No. 74、77~82を得られる。組成物No. 74、77~82をメチル化すると組成物No. 83、86~91を得られ得る。

【0153】

図28, スキーム16参照:

化合物244および245 (スキーム16, 図28) は、市販の組成物241および242からパラジウム触媒型ベンジル位C-Hボリル化によって調製され得る。例えば、Giroux, A. *Synthesis of Benzylic Boronates via Palladium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction of Bis(pinacolato)diboron with Benzylic Halides*. *Tetrahedron Lett.* 2002, 44, 233-235を参照のこと。化合物244および245とG (スキームA, 図24) との鈴木カップリング (Havelkova, M.; Dvorak, D.; Hocek, M. *The Suzuki-Miyaura Cross-coupling Reactions of 2-, 6- or 8-Halopurines with Boronic Acids Leading to 2-, 6- or 8-Aryl- and -Alkenylpurine Derivatives*. *Synthesis* 2001, 1704-1710参照) により、それぞれ、組成物No. (±)92および(±)93を得られる。市販の246および247 (スキーム17, 図28) を、水素化ナトリウムを用いて脱プロトン化し、G (スキームA, 図24) で処理すると組成物No. 94~95を得られ得、これをメチル化すると組成物No. 96~97を得られ得る。組成物104 (RP249) を水素化ナトリウムとヨウ化メチルを用いてメチル化すると組成物98を得られ得る。

【0154】

図29, スキーム18参照:

A (スキームA, 図24) と同様にして、市販の248 (スキーム18, 図29) をアセトニトリルとHClで処理すると、対応する二環式体を得られ得、これを塩素化し、続いてHで置換させると組成物99を得られる。E (スキームA, 図24) と同様にして、化合物249 (例えば、Ren, W.-Y.; Rao, K.V.B.; Klein, R.S. *Convenient Synthesis of Substituted 3-Aminothiophene-2-carbonitriles from Acetylenic Nitriles and their conversion to thieno[3,2-d]pyrimidine*. *J. Heterocycl. Chem.* 1986, 23, 1757-1763参照) を塩素化し、続いてH (スキームA, 図24) で置換すると、組成物No. 100を得られる。

【0155】

化合物253~255 (スキーム18, 図29) は、250~252から既知の方法論によって調製され得る (Gangjee, A.; Li, W.; Yang, J.; Kisliuk, R.L. *Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Classical and Nonclassical 2-Amino-4-oxo-5-substituted-6-methylpyrrolo[3,2-d]pyrimidines as Dual Thymidylate Synthase and Dihydrofolate Reductase Inhibitors*. *J. Med. Chem.* 2008, 51, 68-76参照)。A (スキームA, 図24) と同様にして、化合物253~255は組成物No. 101~103に変換され得る。

【0156】

図29, スキーム19、20および21参照:

化合物213および214 (スキーム12, 図27) をAl(CH₃)₃と反応させると256および257 (スキーム19, 図29) が得られ得、これを塩素化し、続いてH

10

20

30

40

50

で置換すると組成物No. 104~105が得られる。例えば、Hocek, M.; Pohl, R.; Cisarova, I. Highly Methylated Purines and Purinium Salts as Analogs of Heteromines. Eur. J. Org. Chem. 2005, 3026-3030を参照のこと。

【0157】

市販の258(スキーム20, 図29)をオキシ塩化リンで塩素化すると259が得られ、これをシクロヘキサノンのカルボアニオンで処理すると260が得られる。例えば、Thurkauf, A.; Hutchison, A. Certain Aryl Fused Pyrrolopyrimidines; a new Class of GABA Brain Receptor Ligands, 米国特許第5326868号, 1994を参照のこと。化合物260を環化させると261が得られる。例えば、米国特許第5326868号を参照のこと。261をH(スキームA, 図24)で処理すると組成物No. 106が得られる。

10

【0158】

G(スキームA, 図24)を市販の(±)186(スキーム5, 図26)、263~264、185(スキーム5, 図26)、265~268、容易に入手可能な269、270(Yamada, K.; Somei, M. Photo-induced Rearrangement of 1-Ethoxy-2-phenylindole. Heterocycles 1998, 48, 2481-2484参照)で処理すると、それぞれ、組成物No. (±)107、108~109、110、112~115、116(シリル脱保護後)および118が得られる。組成物No. 110をメチル化すると組成物No. 111が得られる。BBr₃を用いた組成物No. (±)114のO-脱メチル化により組成物No. (±)117が得られる。例えば、McOmie, J. F. W.; Watts, M. L.; West, D. E. Demethylation of Aryl Methyl Ethers by Boron Tribromide. Tetrahedron 1968, 24, 2289-2292を参照のこと。

20

【0159】

A(スキームA, 図24)と同様にして、化合物272をアセトニトリルとHClで処理すると対応する二環式体を得られ、これを塩素化し、続いてD(スキームA, 図24)で置換させると、それぞれ、組成物No. 119および121が得られる。組成物No. 119をメチル化すると組成物No. 120が得られる。

30

【0160】

図30, スキーム22参照:

マロニトリルでの303(スキーム22, 図30)の処理により276が得られ、これをアセトニトリルとHClで処理すると279が得られ得る。例えば、Matsuda, T.; Yamagata, K.; Yukihiro, T.; Yamazaki, M. Studies on Heterocyclic Enaminonitriles. VI. Synthesis of 2-Amino-3-cyano-4,5-dihydrofurans. Chem. Pharm. Bull. 1985, 33, 937-943を参照のこと。279と4-メトキシオードベンゼンを、ヨウ化銅(I)とL-プロリンをキレート配位子として用いて炭酸カリウムの存在下でカップリングさせると282が得られる。例えば、Guo, X.; Rao, H.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhou, Y. An Inexpensive and Efficient Copper Catalyst for N-Arylation of Amines, Amides and Nitrogen-containing Heterocycles. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 2197-2202を参照のこと。282の還元的アミノ化により組成物No. 138(環C, 飽和)が得られる。組成物No. 138(環C, 飽和)を10%パラジウム担持炭素または二酸化マンガンで処理すると、組成物No. 138(環C, 芳香族)が得られ得る。例えば、Nakamichi,

40

50

N. ; Kawashita, Y. ; Hayashi, M. Oxidative Aromatization of 1,3,5-Trisubstituted Pyrazolines and Hantzsch 1,4-Dihydropyridines by Pd/C in Acetic Acid. Org. Lett. 2002, 4, 3955 - 3957 を参照のこと。

【0161】

M (スキームC, 図24) を市販の(±)186 (スキーム5, 図26)、263~264 (スキーム21, 図30)、246~247 (スキーム17, 図28)、265~268 容易に入手可能な269、270 (例えば、Yamada, K. ; Somei, M. Photo-induced Rearrangement of 1-Ethoxy-2-phenylindole. Heterocycles 1998, 48, 2481-2484 参照) (スキーム21, 図30) で処理すると、それぞれ、組成物No. (±)139、140~141、142~143、144~147、148 (シリル脱保護後) および150 が得られる。BBr₃ を用いた組成物No. (±)148 のO-脱メチル化により組成物No. (±)150 が得られる。例えば、McOmie, J. F. W. ; Watts, M. L. ; West, D. E. Demethylation of Aryl Methyl Ethers by Boron Tribromide. Tetrahedron 1968, 24, 2289-2292 を参照のこと。

10

【0162】

生物学的評価

20

【0163】

【表 1】

表1. 組成物No. 104の腫瘍細胞阻害活性(NCI)GI₅₀(nM)

| パネル/ 細胞系 | GI ₅₀ (nM) 組成物 | パネル/ 細胞系 | GI ₅₀ (nM) 組成物 | パネル/ 細胞系 | GI ₅₀ (nM) 化合物 | パネル/ 細胞系 | GI ₅₀ (nM) 化合物 |
|---------------|------------------------------|--------------|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|
| 白血病 | 104 | 結腸がん | 104 | 黒色腫 | 104 | 腎がん | 104 |
| CCRF- CEM | 35.1 | COLO 205 | 27.4 | LOX IMVI | 72.5 | 786 - 0 | 63.1 |
| HL-60 (TB) | 26.2 | HCC- 2998 | 86.0 | M14 | 29.4 | A498 | 24.3 |
| K-562 | 41.5 | HCT-116 | 39.2 | MDA- MB-435 | 17.0 | ACHN | 70.1 |
| MOLT-4 | 98.3 | HCT-15 | 42.1 | SK-MEL- 2 | 56.5 | CAKI-1 | 42.3 |
| RPMI- 8226 | 42.9 | HT29 | 37.7 | SK-MEL- 28 | 74.9 | RXF 393 | 28.9 |
| SR | 30.9 | KM12 | 35.6 | SK-MEL- 5 | 48.6 | SN12C | 84.9 |
| NSCLC | | SW-620 | 39.8 | UACC-62 | 48.4 | TK10 | |
| A549/AT CC | 40.1 | CNSがん | | 卵巣がん | | UO-31 | 54.3 |
| EKVX | 99.6 | SF-268 | 62.6 | IGROVI | 47.0 | 前立腺 がん | |
| HOP-62 | 45.3 | SF-295 | 16.6 | OVCAR- 3 | 22.7 | PC-3 | 50.4 |
| HOP-92 | 59.5 | SF-539 | 25.4 | OVCAR- 4 | 96.6 | DU-145 | 34.9 |
| NCI- H226 | 82.3 | SNB-19 | 50.3 | OVCAR- 5 | 60.7 | 乳がん | |
| NCI-H23 | 71.0 | SNB-75 | 38.0 | OVCAR- 8 | 43.9 | MCF7 | 38.0 |
| NCI- H322M | 44.2 | U251 | 39.9 | NCI/ADR -RES | 29.4 | MDA- MB- 231/ATC C | 101 |
| NCI- H460 | 36.9 | | | SK-OV-3 | 33.9 | HS 578T | 30.2 |
| NCI- H522 | | | | | | BT-549 | 218 |
| | | | | | | MDA- MB-468 | 23.4 |

NCI (米国国立がん研究所) の 60 種類の腫瘍パネル (表 1)。本発明の組成物 104 は、NCI の 60 種類の腫瘍細胞系のすべてにおいて、注目すべき 2 桁ナノモル濃度の GI₅₀ を示す。

【 0 1 6 4 】

10

20

30

40

【表 2】

表2. 組成物No. 104に関するチューブリン会合の阻害, ^3H -コルヒチン結合およびキナーゼ阻害の IC_{50} (μM)

| 組成物 | 阻害 | | キナーゼ阻害の IC_{50} (μM) | | | |
|--|--|--------------------|--|-----------------------------|------------------|-----------------|
| | チューブリン 会合 IC_{50} (μM) | コルヒチン結合 | | EGFR | VEGFR2 | PDGFR β |
| | | ($1\mu\text{M}$) | ($5\mu\text{M}$) | | | |
| | 5 | | | | | |
| 104 | 1.2 ± 0.007 | 76 ± 0.5 | | 20.2 ± 3.8 | 30.6 ± 4.5 | 82.3 ± 10.3 |
| CA ^a | 1.2 ± 0.01 | 98 ± 0.3 | | | | |
| PD153035 | | | | 0.21 ± 0.002 | | |
| セマクサニブ | | | | | 12.9 | |
| DOX | | | | | | |
| シスプラチン | | | | | | |
| スニチニブ | | | | $172.1 \pm 19.4\mu\text{M}$ | 18.9 ± 2.7 | 83.1 ± 10.1 |
| エルロチニブ | | | | $1.2 \pm 0.2\mu\text{M}$ | 124.7 ± 18.2 | 12.2 ± 1.9 |
| DMBI | | | | | | 3.75 |
| ^a CA = コンブレタスタチン; DOX = ドキソルビシン; DMBI = PDGR β の阻害剤 | | | | | | |

本発明の組成物は、ウシチューブリン会合の有効かつ強力な阻害剤である（組成物104, 表2）。これは、組成物104とチューブリンとの相互作用の直接的な証拠を示す。本発明の組成物104はコンブレタスタチン（CA）と同等である。また、組成物104は [^3H] コルヒチン結合の強力な阻害剤でもあり（表2）、したがって、本発明の組成物が、CAと同様にチューブリンのコルヒチン結合部位に結合することを示す。また、組成物104を、上皮細胞増殖因子受容体（EGFR）、血管内皮細胞増殖因子受容体（VEGFR2）および血小板由来増殖因子受容体（PDGFR- β ）に対しても評価した（表2）。チロシンキナーゼ阻害値（表2）を、標準品スニチニブならびにセマクサニブ（VEGFR2）、エルロチニブ（PDGFR- β およびEGFR）、DMBI（PDGFR- β ）ならびにPD153035（EGFR）と比較する。DMBIは、PDGFR受容体のチロシンキナーゼ活性の強力な阻害剤である。DMBI（EMD Chemicals, Inc. (Gibbstown 08027, USA) から市販）では、 $100\mu\text{M}$ より大きい濃度であってもEGFRは阻害されない。本発明の組成物104は、VEGFR2に対してスニチニブおよびセマクサニブと同等の効力を有する（表2）。しかしながら、組成物104は、標準品と比べると、比較的不十分なEGFRおよびPDGFR- β の阻害剤である。オフターゲット毒性を排除するため、組成物104を、50種類の他のキナーゼに対するキナーゼプロファイリングサービス（Luceome Biotechnologies）において評価すると、 $10\mu\text{M}$ では活性はみられなかった。組成物104は、PgpおよびMRPの基質ではないようであり、正常細胞型と対比して腫

瘍に対して死滅の相対的選択性を有する。

【0165】

図16は、本発明の組成物No. 104と106がEGFRキナーゼ、Flk-1 (VEGR2) キナーゼ、およびPDGFRキナーゼの強力な阻害剤であること、ならびに各々はスニチニブと同等であることを示す。

【0166】

分子モデル設計およびコンピュータでの試験。組成物104のコルヒチン結合部位におけるチューブリンの阻害の構造的根拠を決定した。DAMAコルヒチンと複合体形成させた3.58 分解能 (PDB ID 1SAO) の - チューブリンのX線結晶構造を使用した。種々の小分子コルヒチン部位結合体のファーマコフォアを決定した。組成物104ならびに骨格類似体シリーズI、II、III、IV、VII、X~XVII、XX、およびXXII~XXIVについて図1~13に示した構造式を有するそのそれぞれの類似体組成物の、コルヒチン結合部位へのドッキングを行なった。また、VEGR2のX線結晶構造を使用し、本発明者らは、組成物104およびその類似体のVEGR2内へのドッキングも行なった。また、SYBYLを用いたファーマコフォアモデルを、抗チューブリン剤および他の抗腫瘍剤でのIC₅₀値から決定した。本発明者らは、MOEおよびSYBYL 8.2に実装されたプログラムとともに、とりわけMOE, SYBYL Glide, Goldのドッキングプログラムを用いている。このようなプログラムにより、ファーマコフォアおよびCOMFAおよびCOMISAの生成が可能である。腫瘍細胞の阻害データとファーマコフォア生成の関係には、SYBYLを用いた抗チューブリン剤ならびに他の抗腫瘍剤に対して成功裏に使用された文献の方法を使用している。

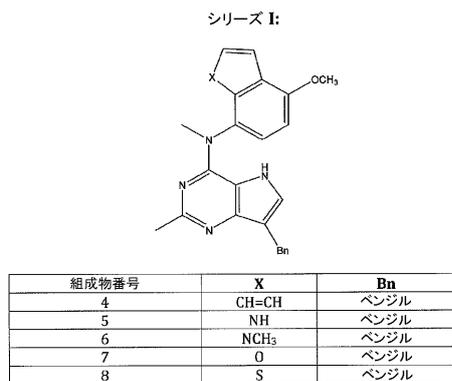
【0167】

当業者には、上記の本発明の実施形態に対して、本発明の広い発明思想から逸脱することなく変更がなされ得ることが認識されよう。したがって、本発明は、なんら特定の開示した実施形態に限定されず、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の精神および範囲に含まれる変形例が包含されることを意図していることが理解されよう。

10

20

【 図 1 】

シリーズ IIa:

| 組成物番号 | R | Bn |
|-------|-----------------|------|
| 15 | H | ベンジル |
| 16 | CH ₃ | ベンジル |

Figure 1

【 図 2 】

シリーズ IIb:

| 組成物番号 | R | Bn |
|-------|-----------------|------|
| 17 | H | ベンジル |
| 18 | CH ₃ | ベンジル |

シリーズ III:

| 組成物番号 | R ₁ | R ₂ | Bn |
|-------|-----------------|-----------------|------|
| 22 | CH ₃ | H | ベンジル |
| 23 | CH ₃ | CH ₃ | ベンジル |
| 24 | H | CH ₃ | ベンジル |

Figure 2

【 図 3 】

シリーズ IV:

| 組成物番号 | X | Bn |
|-------|---|------|
| 27 | S | ベンジル |

シリーズ VIIIa:

| 組成物番号 | X | Y |
|-------|------------------|------------------|
| 50 | NH | H |
| 51 | NCH ₃ | H |
| 52 | O | H |
| 53 | S | H |
| 54 | NH | OCH ₃ |
| 55 | NCH ₃ | OCH ₃ |
| 56 | O | OCH ₃ |
| 57 | S | OCH ₃ |

Figure 3

【 図 4 】

シリーズ VIIIb:

| 組成物番号 | X | Y |
|-------|------------------|------------------|
| 58 | NH | H |
| 59 | NCH ₃ | H |
| 60 | O | H |
| 61 | S | H |
| 62 | NH | OCH ₃ |
| 63 | NCH ₃ | OCH ₃ |
| 64 | O | OCH ₃ |
| 65 | S | OCH ₃ |

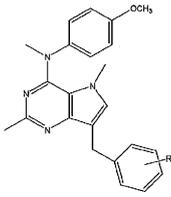
シリーズ Xa:

| 組成物番号 | R |
|-------|-----------------------------|
| 74 | 2',6'-ジCH ₃ |
| 77 | 2',5'-ジOCH ₃ |
| 78 | 2',4'-ジCl |
| 79 | 3',4'-ジCl |
| 80 | 2',3'-(CH) ₂ |
| 81 | 3',4'-(CH) ₂ |
| 82 | 3',4',5'-トリOCH ₃ |

Figure 4

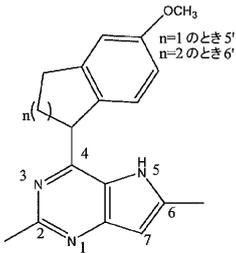
【 図 5 】

シリーズ Xb:



| 組成物番号 | R |
|-------|-----------------------------|
| 83 | 2',6'-ジCH ₃ |
| 86 | 2',5'-ジOCH ₃ |
| 87 | 2',4'-ジCl |
| 88 | 3',4'-ジCl |
| 89 | 2',3'-(CH) ₄ |
| 90 | 3',4'-(CH) ₄ |
| 91 | 3',4',5'-トリOCH ₃ |

シリーズ XI:

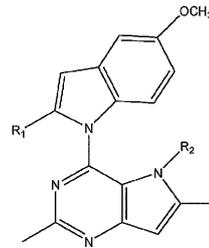


| 組成物番号 | n |
|-------|---|
| 92 | 1 |
| 93 | 2 |

Figure 5

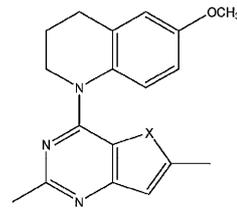
【 図 6 】

シリーズ XII:



| 組成物番号 | R ₁ | R ₂ |
|-------|-----------------|-----------------|
| 94 | H | H |
| 95 | CH ₃ | H |
| 96 | H | CH ₃ |
| 97 | CH ₃ | CH ₃ |

シリーズ XIII:

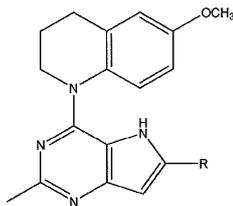


| 組成物番号 | X |
|-------|------------------|
| 98 | NCH ₃ |
| 99 | O |
| 100 | S |

Figure 6

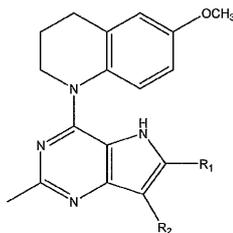
【 図 7 】

シリーズ XIV:



| 組成物番号 | R |
|-------|---|
| 101 | CH ₂ CH ₂ |
| 102 | (CH ₂) ₂ CH ₃ |
| 103 | CH(CH ₃) ₂ |

シリーズ XVa:

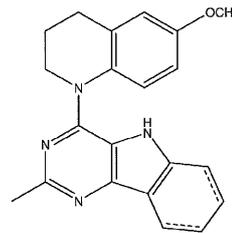


| 組成物番号 | R ₁ | R ₂ |
|---------------|-----------------|-----------------|
| 104 ("RP249") | CH ₃ | H |
| 105 | CH ₃ | CH ₃ |

Figure 7

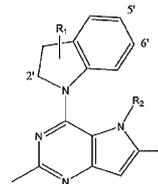
【 図 8 】

シリーズ XVb:



組成物No. 106

シリーズ XVIa:



| 組成物番号 | R ₁ | R ₂ |
|-------|---|-----------------|
| 107 | 2'-CH ₃ , 5'-OCH ₃ | H |
| 108 | 6'-OCH ₃ , 5'-OCH ₃ | H |
| 109 | 5'-OCH ₂ CH ₃ | H |
| 110 | 5'-OCH ₃ | H |
| 111 | 5'OCH ₃ | CH ₃ |

Figure 8

【 図 9 】

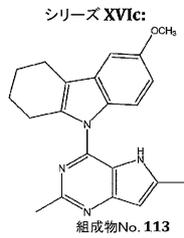
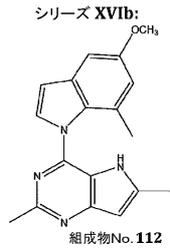
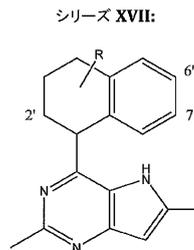
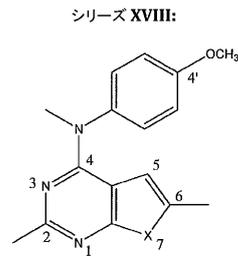


Figure 9

【 図 10 】



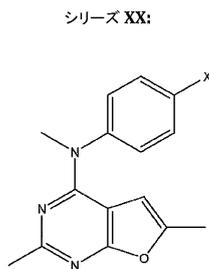
| 組成物番号 | R |
|-------|---|
| 114 | 2'-CH ₃ , 6'-OCH ₃ |
| 115 | 7'-OCH ₃ , 6'-OCH ₃ |
| 116 | 7'-OH, 6'-OCH ₃ |
| 117 | 2'-CH ₃ , 6'-OH |
| 118 | 6'-OCF ₃ |



| 組成物番号 | X |
|-------|---|
| 121 | S |

Figure 10

【 図 11 】



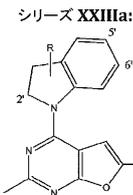
| 組成物番号 | X |
|-------|------------------|
| 125 | SCH ₃ |

シリーズ XXII:



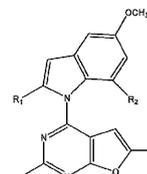
Figure 11

【 図 12 】



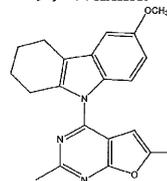
| 組成物番号 | R |
|-------|---|
| 139 | 2'-CH ₃ , 5'-OCH ₃ |
| 140 | 6'-OCH ₃ , 5'-OCH ₃ |
| 141 | 5'-OCH ₂ CH ₃ |

シリーズ XXIIIb:



| 組成物番号 | R ₁ | R ₂ |
|-------|-----------------|-----------------|
| 142 | H | H |
| 143 | CH ₃ | H |
| 144 | H | CH ₃ |

シリーズ XXIIIc:

組成物No. 145
Figure 12

【図13】

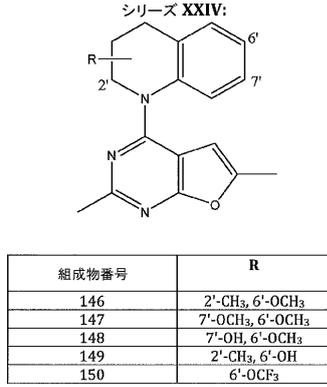


Figure 13

【図14】

米国国立がん研究所の開発的治療プログラム
インビトロ試験の結果

NSC: D-754288 / 1
実験ID: 100NS24
試験型: D8
単位: モル濃度

組成物 No. 104
COMI: RPI/AG/159-249 (88554)
染色試薬: SRB Dual-Path Related
SSPL: DMH

| パネル/細胞株 | 時間 (h) | 対照 | 平均光学密度 (Loe10濃度) | | | | | 増殖百分率 | | | | | | | |
|---------------|--------|-------|------------------|-------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|---------|---------|----------|----------|
| | | | -8.0 | -7.0 | -6.0 | -5.0 | -4.0 | -8.0 | -7.0 | -6.0 | -5.0 | -4.0 | | | |
| 白鼠胚 | 0.218 | 1.011 | 0.075 | 0.214 | 0.268 | 0.263 | 0.264 | 0.5 | 12 | 0 | 0 | 3 | 3.61E-8 | > 1.0E-4 | |
| COPI-GEM | 0.054 | 2.252 | 2.237 | 0.598 | 0.510 | 0.506 | 0.522 | 99 | -18 | -22 | -20 | 2.82E-9 | 7.01E-9 | > 1.0E-4 | |
| HL-60(TB) | 0.131 | 3.020 | 1.072 | 0.276 | 0.252 | 0.195 | 0.161 | 105 | 19 | 10 | 7 | 4.19E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| MCF-7 | 0.437 | 1.709 | 1.600 | 1.058 | 0.873 | 0.853 | 0.850 | 107 | 50 | 19 | 18 | 9.85E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| PC9 | 0.509 | 2.711 | 2.139 | 0.806 | 1.063 | 0.806 | 0.995 | 96 | 24 | 33 | 11 | 4.20E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| SP | 0.262 | 1.073 | 1.778 | 0.426 | 0.341 | 0.316 | 0.309 | 63 | 6 | -11 | -11 | 3.60E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| 形ノ細胞株 | 0.263 | 1.404 | 1.588 | 0.643 | 0.416 | 0.437 | 0.341 | 100 | 17 | 5 | 7 | 4.81E-8 | 3.98E-5 | > 1.0E-4 | |
| ADMP100 | 0.683 | 1.710 | 1.136 | 0.507 | 0.537 | 0.568 | 0.610 | 93 | 27 | 10 | -3 | 9.96E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| EWX | 0.829 | 1.368 | 1.380 | 0.898 | 0.837 | 0.894 | 0.774 | 100 | 60 | 28 | 45 | 2.00E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| MDA-MB-231 | 0.068 | 1.537 | 1.091 | 0.866 | 0.834 | 0.831 | 0.822 | 89 | 49 | 15 | 8 | 6.20E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| HOP-87 | 0.804 | 1.520 | 1.483 | 1.308 | 1.284 | 1.151 | 1.048 | 91 | 70 | 72 | 44 | 6.95E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H299 | 0.058 | 1.537 | 1.091 | 0.866 | 0.834 | 0.831 | 0.822 | 89 | 49 | 15 | 8 | 6.20E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H23 | 0.033 | 1.043 | 1.070 | 0.887 | 0.985 | 0.730 | 0.641 | 903 | 41 | 27 | 18 | 7.10E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H299 | 0.078 | 1.681 | 1.069 | 0.813 | 0.774 | 0.688 | 0.751 | 89 | 29 | 20 | 27 | 1.42E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H160 | 0.320 | 2.320 | 2.446 | 0.470 | 0.358 | 0.327 | 0.287 | 106 | 7 | 1 | -19 | 3.69E-9 | 3.98E-5 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.241 | 0.818 | 0.800 | 0.800 | 0.816 | 0.822 | 0.812 | 102 | -17 | -46 | -61 | 2.71E-8 | 7.25E-5 | > 1.0E-4 | |
| CSL0380 | 0.056 | 2.560 | 2.424 | 1.822 | 0.849 | 0.850 | 0.552 | 96 | 47 | 10 | -2 | 4.89E-9 | 1.27E-5 | > 1.0E-4 | |
| HCT-2998 | 0.173 | 1.843 | 1.827 | 0.417 | 0.247 | 0.210 | 0.236 | 96 | 16 | 9 | 4 | 3.99E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| HT-119 | 0.189 | 1.160 | 1.158 | 0.363 | 0.314 | 0.342 | 0.339 | 89 | 21 | 12 | 4 | 4.21E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| HT29 | 0.107 | 1.266 | 1.176 | 0.292 | 0.219 | 0.191 | 0.180 | 105 | 8 | 0 | 0 | 3.77E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| HT1197 | 0.218 | 0.650 | 0.700 | 0.293 | 0.191 | 0.151 | 0.087 | 100 | 19 | -20 | -16 | 9.90E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| SW-620 | 0.271 | 1.433 | 1.453 | 0.494 | 0.407 | 0.440 | 0.432 | 97 | 18 | 18 | 15 | 3.99E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.489 | 1.259 | 1.081 | 0.827 | 0.888 | 0.854 | 0.674 | 92 | 39 | 21 | 19 | 3.29E-9 | 7.21E-6 | > 1.0E-4 | |
| SP-295 | 0.830 | 1.858 | 1.370 | 0.430 | 0.388 | 0.380 | 0.284 | 77 | -17 | -60 | -69 | 1.69E-9 | 4.19E-6 | > 1.0E-4 | |
| SP-429 | 0.620 | 1.496 | 1.374 | 0.460 | 0.460 | 0.478 | 0.432 | 89 | -18 | -11 | -15 | 2.54E-9 | 6.93E-6 | > 1.0E-4 | |
| SNB-10 | 0.418 | 1.323 | 1.365 | 0.730 | 0.752 | 0.877 | 0.874 | 97 | 30 | 32 | 24 | 5.03E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| SNB-75 | 0.267 | 1.138 | 1.091 | 0.803 | 0.811 | 0.987 | 0.587 | 93 | 22 | -63 | 24 | 4.29E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| U251 | 0.232 | 0.984 | 0.966 | 0.374 | 0.317 | 0.291 | 0.273 | 97 | 19 | 11 | 6 | 3.69E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.261 | 1.851 | 1.787 | 0.832 | 0.578 | 0.503 | 0.370 | 96 | 43 | 20 | 18 | 8 | 7.29E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| LX-MV1 | 0.870 | 1.442 | 1.070 | 0.701 | 0.708 | 0.827 | 0.780 | 85 | 24 | 28 | 39 | 1.80E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| MVLM3M | 0.325 | 1.447 | 1.260 | 0.254 | 0.269 | 0.402 | 0.353 | 82 | 2 | 0 | 3 | 2.91E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| M14 | 0.460 | 1.516 | 1.380 | 0.108 | 0.107 | 0.110 | 0.241 | 85 | -78 | -78 | -60 | 1.73E-9 | 3.41E-9 | > 1.0E-4 | |
| MDA-MB-436 | 0.490 | 1.093 | 1.045 | 0.827 | 0.853 | 0.850 | 0.747 | 89 | 19 | 39 | 43 | 8.80E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| SKNSH-2 | 0.458 | 1.165 | 1.120 | 0.778 | 0.819 | 0.800 | 0.700 | 91 | 44 | 50 | 34 | 7.49E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| SKNSH-5 | 0.438 | 0.993 | 0.960 | 0.380 | 0.277 | 0.188 | 0.167 | 87 | 29 | -18 | -67 | 4.80E-9 | 2.14E-7 | > 1.0E-4 | |
| UACC-257 | 0.588 | 1.074 | 1.034 | 0.830 | 0.829 | 0.817 | 0.824 | 92 | 48 | 49 | 53 | 8 | 4.89E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| UACC-82 | 0.688 | 1.968 | 1.620 | 0.078 | 1.094 | 0.833 | 0.809 | 90 | 29 | 25 | 2 | 4.84E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.481 | 1.429 | 1.427 | 0.729 | 0.461 | 0.458 | 0.349 | 101 | 25 | -8 | -7 | 30 | 4.05E-9 | 9.97E-7 | > 1.0E-4 |
| OVAR-8 | 0.352 | 0.828 | 0.828 | 0.148 | 0.146 | 0.154 | 0.164 | 106 | -51 | -32 | -40 | 4.6 | 2.72E-8 | 4.73E-8 | > 1.0E-4 |
| OVAR-4 | 0.484 | 1.108 | 1.083 | 0.820 | 0.779 | 0.898 | 0.588 | 96 | 66 | 60 | 35 | 18 | 9.00E-7 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| OVAR-6 | 0.454 | 0.981 | 1.041 | 0.867 | 0.853 | 0.850 | 0.540 | 99 | 37 | 46 | 17 | 6.07E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| OVAR-9 | 0.387 | 1.324 | 1.369 | 0.883 | 0.698 | 0.697 | 0.580 | 98 | 23 | 7 | 6 | 4.39E-9 | 8.87E-6 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H927 | 0.577 | 1.881 | 1.838 | 0.853 | 0.835 | 0.858 | 0.589 | 99 | -4 | -12 | -1 | 2.94E-9 | 3.98E-6 | > 1.0E-4 | |
| NCI-H929 | 0.362 | 1.333 | 1.378 | 0.930 | 0.877 | 0.838 | 0.588 | 96 | 7 | 2 | -8 | 3.39E-9 | 1.97E-6 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.262 | 2.098 | 2.090 | 1.165 | 0.805 | 0.810 | 0.699 | 96 | 39 | 22 | 17 | 8 | 4.31E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| T84 | 0.189 | 1.183 | 1.183 | 0.141 | 0.126 | 0.107 | 0.083 | 82 | -2 | -11 | -20 | 2.42E-9 | 9.97E-6 | > 1.0E-4 | |
| A89 | 0.339 | 0.887 | 0.874 | 0.411 | 0.071 | 0.071 | 0.416 | 99 | 41 | 29 | 9 | 7.05E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| ACEM | 0.738 | 2.095 | 2.094 | 1.011 | 0.933 | 0.877 | 0.833 | 95 | 23 | 16 | 16 | 7 | 4.29E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| CAR1 | 0.810 | 1.175 | 1.175 | 0.845 | 0.835 | 0.850 | 0.734 | 99 | 4 | 10 | 49 | 39 | 2.89E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| R37-383 | 0.415 | 1.534 | 1.470 | 0.887 | 0.789 | 0.708 | 0.640 | 94 | 47 | 27 | 22 | 16 | 6.49E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| SNP2 | 0.443 | 1.051 | 1.016 | 0.816 | 0.714 | 0.808 | 0.681 | 96 | 29 | 31 | 38 | 9 | 1.00E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| TK10 | 0.485 | 1.118 | 1.055 | 0.782 | 0.734 | 0.607 | 0.469 | 88 | 28 | 27 | -3 | 5.43E-9 | 1.96E-5 | > 1.0E-4 | |
| UC-91 | 0.890 | 1.118 | 1.055 | 0.782 | 0.734 | 0.607 | 0.469 | 88 | 28 | 27 | -3 | 5.43E-9 | 1.96E-5 | > 1.0E-4 | |
| 細胞がん | 0.487 | 1.822 | 1.691 | 0.835 | 0.805 | 0.788 | 0.734 | 96 | 30 | 28 | 22 | 5.84E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| P23 | 0.499 | 1.323 | 1.343 | 0.484 | 0.287 | 0.304 | 0.331 | 102 | 8 | -35 | -28 | 11 | 1.46E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| DU-146 | 0.229 | 1.234 | 1.190 | 0.416 | 0.280 | 0.338 | 0.274 | 95 | 18 | 15 | 10 | 4 | 3.80E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 |
| MCF7 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 110 | -60 | 1 | 0 | 1 | 1.01E-7 | 7.49E-5 | > 1.0E-4 |
| MDA-MB-231MTO | 0.881 | 1.244 | 1.244 | 1.004 | 0.887 | 0.720 | 0.676 | 99 | 46 | 46 | 46 | 3.99E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| HEP2 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 0.833 | 99 | 46 | 46 | 46 | 3.99E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| BT49 | 0.732 | 1.662 | 1.620 | 1.271 | 1.038 | 1.080 | 0.887 | 85 | 29 | 28 | 28 | 2.18E-7 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| T-47D | 0.913 | 1.191 | 1.190 | 0.308 | 0.313 | 0.461 | 0.274 | 100 | 46 | 46 | 46 | 7.70E-9 | 1.00E-4 | > 1.0E-4 | |
| MDA-MB-468 | 0.470 | 1.220 | 1.170 | 0.357 | 0.303 | 0.332 | 0.433 | 93 | 24 | -36 | -40 | 8 | 2.84E-9 | 6.20E-8 | > 1.0E-4 |

Figure 14

【図15】

| 化合物 | チューブリン会合の阻害 | | コルヒチン結合の阻害 | |
|---------------|----------------------------|----------|------------|----------|
| | IC ₅₀ (μM) ± SD | 阻害率 ± SD | 阻害率 ± SD | 阻害率 ± SD |
| CSA4 | 1.2 ± 0.01 | 98 ± 0.3 | 84 ± 3 | |
| RP/AG/159-249 | 1.2 ± 0.007 | 76 ± 0.5 | | |

Figure 15

【図16】

| 組成物 | 分子量 | EGFR キナーゼ阻害剤 | EGR キナーゼ阻害剤 | Fli-1 (VEGR2) キナーゼ阻害剤 | Fli-1 キナーゼ阻害剤 | A431 細胞増殖性 | |
|-----------------------------|-------------|--------------|-------------|-----------------------|---------------|-------------|-----------|
| | | | | | | 阻害 | 阻害 |
| RP/AG/159-249 (組成物 No. 104) | 362.856 | 20.2sd3.8 | 82.3sd10.3 | 30.6sd4.5 | > 300 | 10.1sd1.8 | 183.2sd19 |
| RP/AG/159-248 (組成物 No. 106) | 386.277 | 29.3sd4.1 | 55.2sd8.3 | 124.7sd18.2 | > 300 | 110.2sd11.9 | 12.2sd1.9 |
| MDA-MB-231MTO | 0.21sd0.002 | 0.13 | 12.9 | 12.9 | | | |
| MDA-MB-468 | 0.13 | 0.13 | 12.9 | 12.9 | | | |

【図 2 1】

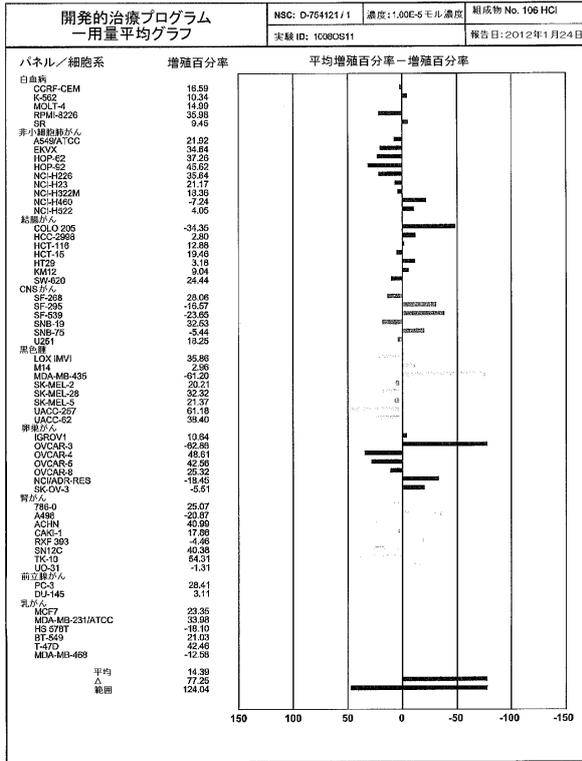


Figure 21

【図 2 2 A】

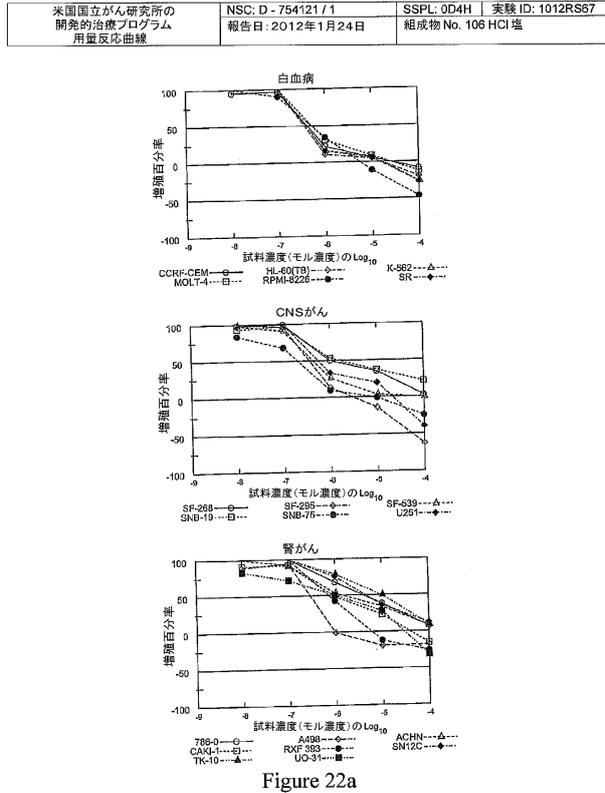


Figure 22a

【図 2 2 B】

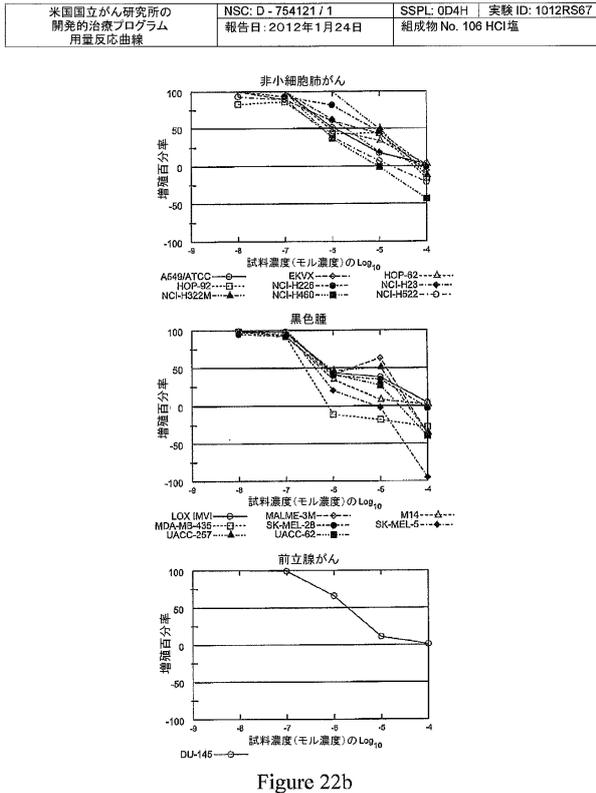


Figure 22b

【図 2 2 C】

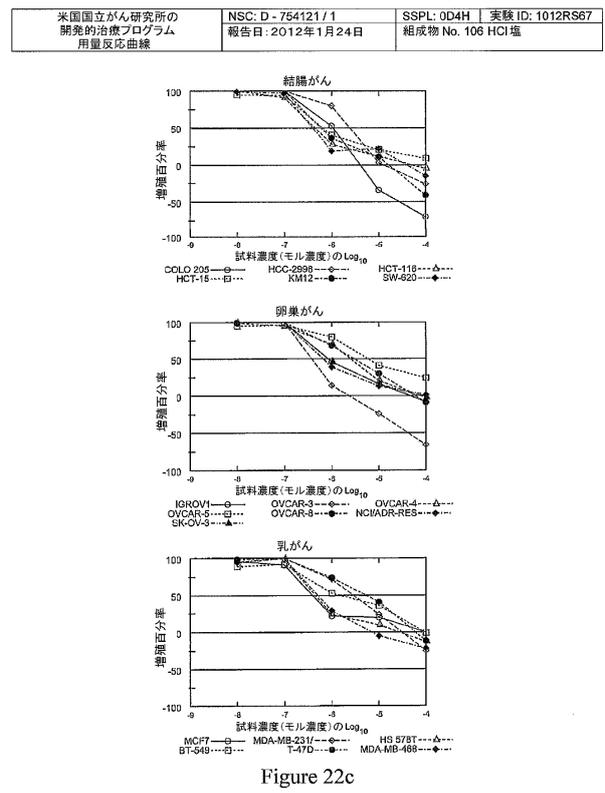
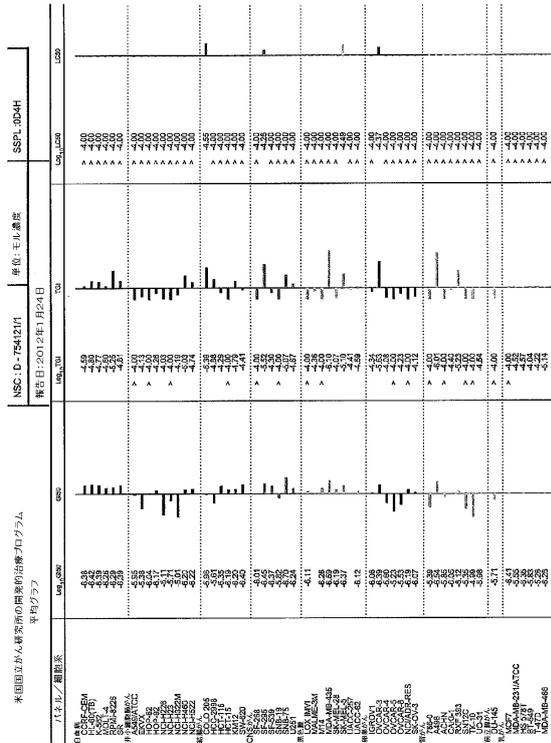


Figure 22c

【 図 2 3 】



【 図 2 4 】

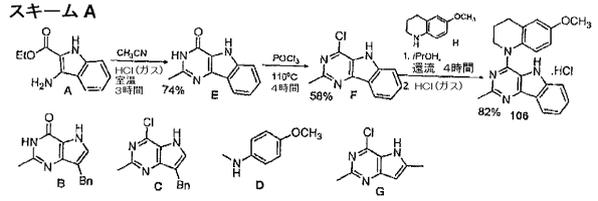


Figure 23

スキーム C

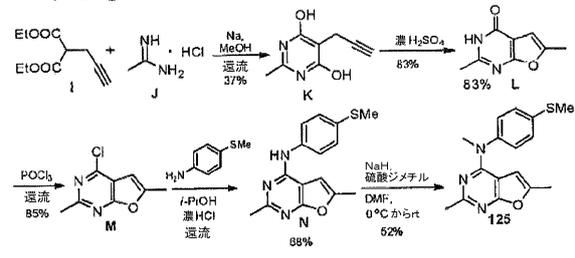
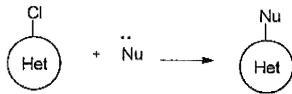


Figure 24

【 図 2 5 】

スキーム 1: 4-クロロ置換のための一般法



スキーム 2 (シリーズ I)



スキーム 3 (シリーズ I)

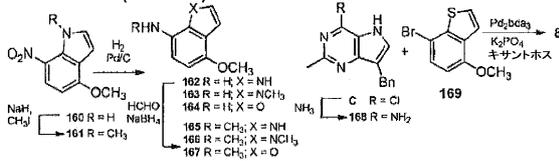
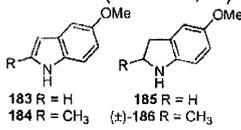


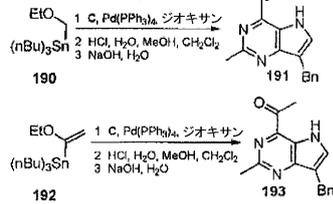
Figure 25

【 図 2 6 】

スキーム 5 (シリーズ II, III)



スキーム 6 (シリーズ III)



スキーム 7 (シリーズ IV)

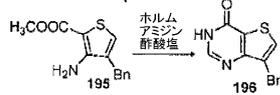


Figure 26

【 図 27 】

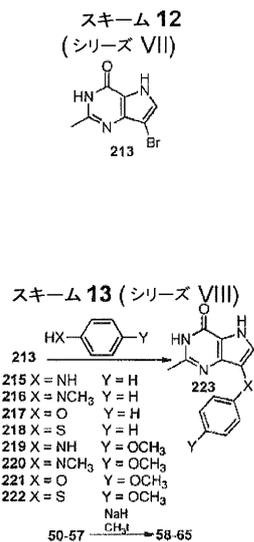


Figure 27

【 図 28 】

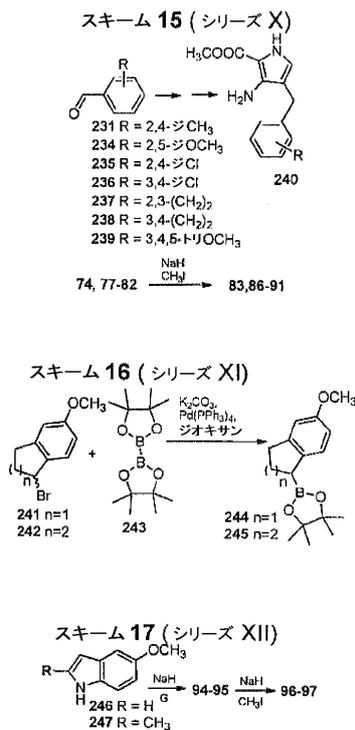


Figure 28

【 図 29 】

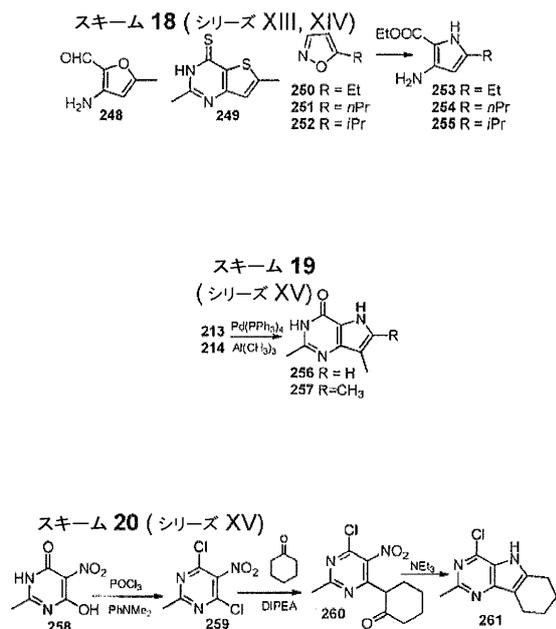


Figure 29

【 図 30 】

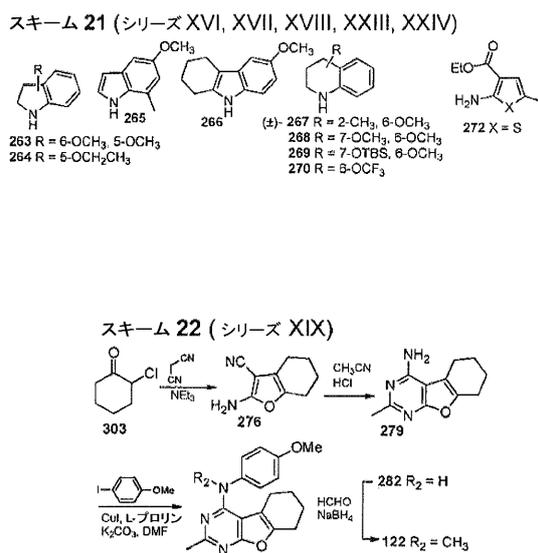


Figure 30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 P 19/02 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 19/02

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 アレーム ガンジー

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 5 1 0 1 , アリソン パーク , オークブルック コート
3 8 5 5

審査官 水島 英一郎

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 0 / 0 0 6 0 2 5 (W O , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 D

C A p l u s (S T N)

R E G I S T R Y (S T N)