

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-502900

(P2018-502900A)

(43) 公表日 平成30年2月1日(2018.2.1)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 401/04 (2006.01)	C07D 401/04	C S P	4C063
A61K 45/00 (2006.01)	A61K 45/00	Z N A	4C084
A61K 31/7068 (2006.01)	A61K 31/7068		4C086
A61K 31/337 (2006.01)	A61K 31/337		4H045
A61P 29/00 (2006.01)	A61P 29/00		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 103 頁) 最終頁に続く

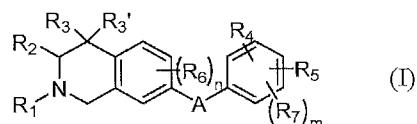
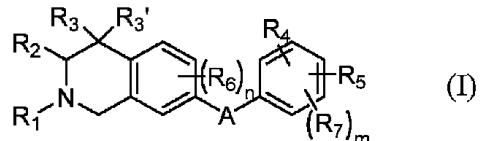
(21) 出願番号	特願2017-540966 (P2017-540966)	(71) 出願人	508152917 ザ ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユニバーシティー オブ テキサス システム アメリカ合衆国 テキサス州 オースティ ン ウエスト 第七 ストリート 201
(86) (22) 出願日	平成27年10月21日 (2015.10.21)		
(85) 翻訳文提出日	平成29年6月8日 (2017.6.8)		
(86) 國際出願番号	PCT/US2015/056611		
(87) 國際公開番号	W02016/064970		
(87) 國際公開日	平成28年4月28日 (2016.4.28)		
(31) 優先権主張番号	62/067,070		
(32) 優先日	平成26年10月22日 (2014.10.22)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		
(31) 優先権主張番号	62/204,176		
(32) 優先日	平成27年8月12日 (2015.8.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ジスコイジンドメイン受容体1を標的化する小分子阻害剤およびその使用

(57) 【要約】

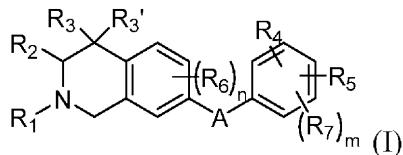
式(I)の化合物、それらの薬学的に許容される塩および立体異性体、ならびにジスコイジンドメイン受容体1の酵素活性を有効に阻害するまでの適用、これらは、例えば炎症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、アテローム性動脈硬化症、およびがんを予防および処置するための新規治療剤として使用することができる。式Iの化合物中、変動要素は本明細書に定義の通りである。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



式中、

A は $-\text{NR}_8\text{C}(\text{O})-$ または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_8-$ であり；ここで

R_8 は水素、アルキル(C_{1-6})、または置換アルキル(C_{1-6})であり；

R_1 はアリール(C_{1-12})、ヘテロアリール(C_{1-12})、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

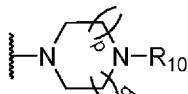
R_2 、 R_3 、および R_3' はそれぞれ独立して水素、アルキル(C_{1-12})、シクロアルキル(C_{1-12})、置換アルキル(C_{1-12})、または置換シクロアルキル(C_{1-12})であり；

R_4 は水素、アルキル(C_{1-12})、シクロアルキル(C_{1-12})、アリール(C_{1-12})、置換アルキル(C_{1-12})、置換シクロアルキル(C_{1-12})、または置換アリール(C_{1-12})であり、

R_5 は水素、ヘテロアリール(C_{1-12})、 $-X-\text{R}_9$ であり、ここで

X は共有結合、アルカンジイル(C_{1-8})、または置換アルカンジイル(C_{1-8})であり；

R_9 はアミノもしくはヘテロシクロアルキル(C_{1-12})、ヘテロアリール(C_{1-12})、アルキルアミノ(C_{1-12})、ジアルキルアミノ(C_{1-12})、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；あるいは下記式の基であり：



式中、

R_{10} は水素、アルキル(C_{1-12})、シクロアルキル(C_{1-12})、置換アルキル(C_{1-12})、または置換シクロアルキル(C_{1-12})であり；

p および q はそれぞれ0、1、または2であり；

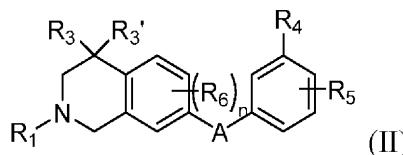
R_6 および R_7 はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシルホニル、ニトロ、スルホンアミド；または

アルキル(C_{1-8})、アシリル(C_{1-8})、アルコキシ(C_{1-8})、アミド(C_{1-8})、アシリルオキシ(C_{1-8})、アルキルアミノ(C_{1-8})、もしくはジアルキルアミノ(C_{1-8})であり；

m および n はそれぞれ独立して0、1、2、または3である。

【請求項2】

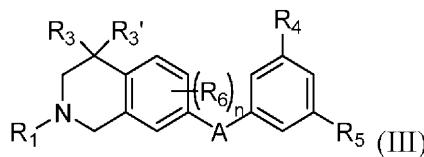
下記式としてさらに定義される、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



式中、 A 、 R_1 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および n は上記定義の通りである。

【請求項3】

下記式としてさらに定義される、請求項1もしくは2記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩：



式中、 A 、 R_1 、 R_3 、 R_3' 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、および n は上記定義の通りである。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R_1 がヘテロアリール (C_{1-12}) である、請求項1～3のいずれか一項記載の化合物。

【請求項5】

R_1 が5-ピリミジニルである、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R_3 がアルキル (C_{1-12}) である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項7】

R_3 がメチルまたはエチルである、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

R_3 が水素である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物。

【請求項9】

R_3' が水素である、請求項1～8のいずれか一項記載の化合物。

10

【請求項10】

R_4 がアルキル (C_{1-12}) または置換アルキル (C_{1-12}) である、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項11】

R_4 がアルキル (C_{1-12}) である、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R_4 がメチル、エチル、またはイソプロピルである、請求項11記載の化合物。

【請求項13】

R_4 が置換アルキル (C_{1-12}) である、請求項10記載の化合物。

20

【請求項14】

R_4 がトリフルオロメチルである、請求項13記載の化合物。

【請求項15】

R_4 がシクロアルキル (C_{1-12}) または置換シクロアルキル (C_{1-12}) である、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項16】

R_4 がシクロアルキル (C_{1-12}) である、請求項15記載の化合物。

【請求項17】

R_4 がシクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、請求項16記載の化合物。

30

【請求項18】

R_4 がアリール (C_{1-12}) である、請求項1～9のいずれか一項記載の化合物。

【請求項19】

R_4 がフェニルである、請求項18記載の化合物。

【請求項20】

R_5 が水素である、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項21】

R_5 がヘテロアリール (C_{1-12}) である、請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項22】

R_5 が4-メチルイミダゾリルである、請求項21記載の化合物。

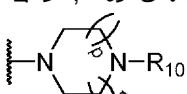
40

【請求項23】

R_5 が-X-R₉であり、ここで

Xが共有結合、アルカンジイル (C_{1-8}) 、または置換アルカンジイル (C_{1-8}) であり；

R_9 がアミノもしくはヘテロシクロアルキル (C_{1-12}) 、ヘテロアリール (C_{1-12}) 、アルキルアミノ (C_{1-12}) 、ジアルキルアミノ (C_{1-12}) 、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；あるいは下記式の基であり：



式中、

50

R_{10} が水素、アルキル (C_{1-12}) 、シクロアルキル (C_{1-12}) 、置換アルキル (C_{1-12}) 、または置換シクロアルキル (C_{1-12}) であり；

p および q がそれぞれ0、1、または2である、

請求項1～19のいずれか一項記載の化合物。

【請求項24】

X がアルカンジイル (C_{1-8}) である、請求項23記載の化合物。

【請求項25】

X が $-CH_2-$ または $-CH_2CH_2-$ である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】

R_9 がヘテロシクロアルキル (C_{1-12}) または置換ヘテロシクロアルキル (C_{1-12}) である、請求項23～25のいずれか一項記載の化合物。 10

【請求項27】

R_9 がN-1,4-チアジナニル、N-モルホリニル、N-ピペリジニル、N-ピロリジニル、またはN-3-ジメチルアミノピロリジニルである、請求項26記載の化合物。

【請求項28】

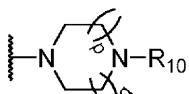
R_9 がジアルキルアミノ (C_{1-12}) または置換ジアルキルアミノ (C_{1-12}) である、請求項23～25のいずれか一項記載の化合物。

【請求項29】

R_9 が $-N(CH_3)CH_2CH_2N(CH_3)_2$ である、請求項28記載の化合物。

【請求項30】

R_9 が以下であり：



式中、

R_{10} が水素、アルキル (C_{1-12}) 、シクロアルキル (C_{1-12}) 、置換アルキル (C_{1-12}) 、または置換シクロアルキル (C_{1-12}) であり；

p および q がそれぞれ0、1、または2である、

請求項23～25のいずれか一項記載の化合物。

【請求項31】

R_{10} がアルキル (C_{1-12}) または置換アルキル (C_{1-12}) である、請求項30記載の化合物。 30

【請求項32】

R_{10} がメチルまたはエチルである、請求項31記載の化合物。

【請求項33】

R_{10} がシクロアルキル (C_{1-12}) または置換シクロアルキル (C_{1-12}) である、請求項30記載の化合物。

【請求項34】

R_{10} がシクロヘキシルである、請求項33記載の化合物。

【請求項35】

p が1である、請求項30～34のいずれか一項記載の化合物。

【請求項36】

q が1である、請求項30～35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項37】

q が2である、請求項30～35のいずれか一項記載の化合物。

【請求項38】

m が0である、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物。

【請求項39】

m が1である、請求項1～37のいずれか一項記載の化合物。

【請求項40】

R_7 がアルキル (C_{1-8}) または置換アルキル (C_{1-8}) である、請求項1～39のいずれか一項記

10

20

30

40

50

載の化合物。

【請求項 4 1】

R_7 がメチルである、請求項40記載の化合物。

【請求項 4 2】

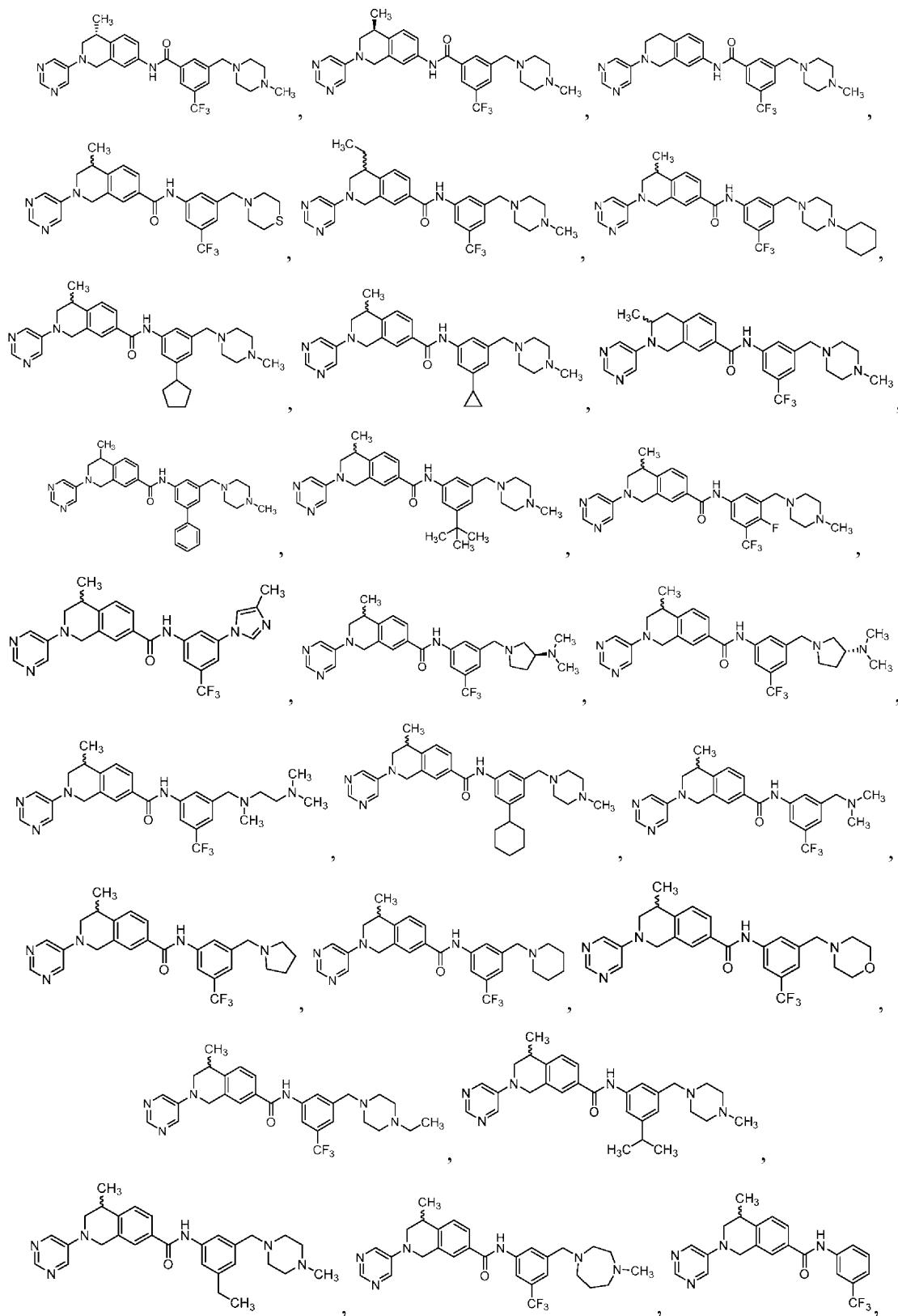
R_7 がハロである、請求項1～39のいずれか一項記載の化合物。

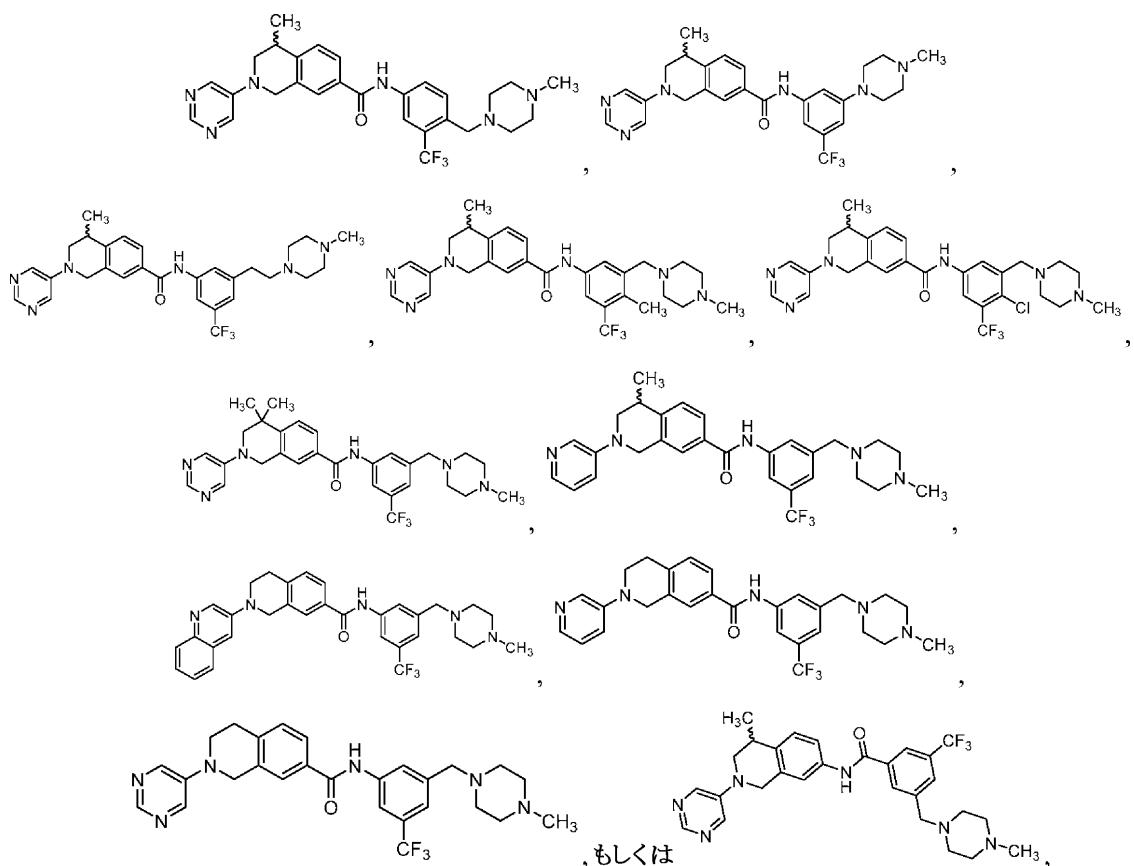
【請求項 4 3】

R_7 がフルオロまたはクロロである、請求項42記載の化合物。

【請求項 4 4】

下記式としてさらに定義される、請求項1～43のいずれか一項記載の化合物：





10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4 5】

下記式の化合物：

- 4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(キノリン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4,4-ジメチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(4-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(4-メチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)

-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-エチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-イソプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロヘキシル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-tert-ブチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロペンチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-エチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(チオモルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 (S)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (R)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (S)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 (R)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 4 6】

- (a) 請求項1～45のいずれか一項記載の化合物； および
- (b) 薬学的に許容される担体

を含む、薬学的組成物。

【請求項 4 7】

第2の化学療法用化合物をさらに含む、請求項46記載の薬学的組成物。

20

【請求項 4 8】

第2の化学療法用化合物がヌクレオシド類似体化学療法用化合物である、請求項47記載の薬学的組成物。

【請求項 4 9】

ヌクレオシド類似体化学療法用化合物がゲムシタビンである、請求項48記載の薬学的組成物。

【請求項 5 0】

第2の化学療法用化合物がタキサンである、請求項47記載の薬学的組成物。

【請求項 5 1】

第2の化学療法用化合物がパクリタキセルである、請求項50記載の薬学的組成物。

30

【請求項 5 2】

経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病変内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔内、気管内、腫瘍内、臍内、腔内、静脈内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局部、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頸、経皮、経膣、クリーム、脂質組成物、カテーテル、洗浄、持続点滴、点滴、吸入、注射、局部送達、または限局性灌流での投与用に製剤化されている、請求項46～51のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 3】

経口投与用に製剤化されている、請求項52記載の薬学的組成物。

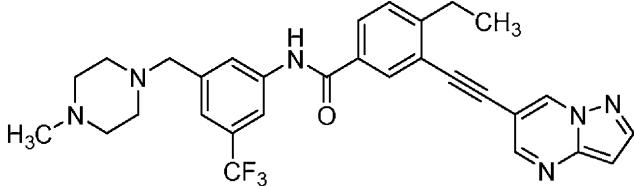
【請求項 5 4】

単位剤形として製剤化されている、請求項46～53のいずれか一項記載の薬学的組成物。

40

【請求項 5 5】

- (a) 下記式の化合物：



; および

- (b) 第2の化学療法用化合物

50

を含む、薬学的組成物。

【請求項 5 6】

薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項55記載の薬学的組成物。

【請求項 5 7】

経口投与用に製剤化されている、請求項55または56記載の薬学的組成物。

【請求項 5 8】

第2の化学療法用化合物がヌクレオシド類似体である、請求項55～57のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5 9】

第2の化学療法用化合物がゲムシタビンである、請求項58記載の薬学的組成物。

10

【請求項 6 0】

第2の化学療法用化合物がタキサンである、請求項55～57のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 1】

第2の化学療法用化合物がパクリタキセルである、請求項60記載の薬学的組成物。

【請求項 6 2】

単位剤形として製剤化されている、請求項55～57のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 6 3】

それを必要とする患者において疾患または障害を処置する方法であって、治療有効量の請求項1～62のいずれか一項記載の化合物または組成物を該患者に投与する段階を含む、方法。

20

【請求項 6 4】

疾患または障害が炎症に関連している、請求項63記載の方法。

【請求項 6 5】

疾患または障害が腎線維症、肝線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、またはアテローム性動脈硬化症である、請求項64記載の方法。

【請求項 6 6】

疾患または障害ががんである、請求項63記載の方法。

【請求項 6 7】

がんががん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黒色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である、請求項66記載の方法。

30

【請求項 6 8】

がんが膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、中枢神経系がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃腸管がん、生殖器がん、尿生殖器がん、頭部がん、腎がん、喉頭がん、肝がん、肺がん、筋組織がん、頸部がん、口腔粘膜もしくは鼻粘膜がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、皮膚がん、脾臓がん、小腸がん、大腸がん、胃がん、精巣がん、または甲状腺がんである、請求項66記載の方法。

【請求項 6 9】

がんが肺がん、乳がん、脳がん、卵巣がん、頭頸部がん、肝がん、膵がん、または前立腺がんである、請求項66～68のいずれか一項記載の方法。

40

【請求項 7 0】

がんが膵がんである、請求項69記載の方法。

【請求項 7 1】

がんが膵管腺がんである、請求項70記載の方法。

【請求項 7 2】

化合物が患者に1回投与される、請求項63～69のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 3】

化合物が患者に2回以上投与される、請求項63～69のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7 4】

第2の治療をさらに含む、請求項63～73のいずれか一項記載の方法。

50

【請求項 7 5】

第2の治療が1つもしくは複数の治療剤、手術、放射線療法、または免疫療法である、請求項74記載の方法。

【請求項 7 6】

第2の治療が化学療法剤である、請求項74または75記載の方法。

【請求項 7 7】

第2の治療がヌクレオシド類似体化学療法剤である、請求項76記載の方法。

【請求項 7 8】

ヌクレオシド類似体化学療法剤がゲムシタビンである、請求項77記載の方法。

【請求項 7 9】

第2の治療がタキサンである、請求項76記載の方法。

【請求項 8 0】

第2の治療がパクリタキセルである、請求項79記載の方法。

【請求項 8 1】

ジスコイジンドメイン受容体(DDR)タンパク質を阻害する方法であって、該タンパク質と、該タンパク質を阻害するために十分な量の請求項1～62のいずれか一項記載の化合物または組成物とを接触させる段階を含む、方法。

【請求項 8 2】

前記タンパク質がジスコイジンドメイン受容体1タンパク質(DDR1)である、請求項81記載の方法。

【請求項 8 3】

インピボで行われる、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 4】

インピトロで行われる、請求項81または82記載の方法。

【請求項 8 5】

インピボで行われ、それを必要とする患者に前記化合物を投与する段階を含む、請求項83記載の方法。

【請求項 8 6】

DDR 1タンパク質の阻害が、疾患または障害を処置するために十分である、請求項85記載の方法。

【請求項 8 7】

それを必要とする患者においてがんを処置する方法であって、治療有効量の

(a) 請求項1～62のいずれか一項記載の化合物または組成物；および

(b) 第2の化学療法用化合物

を該患者に投与する段階を含む、方法。

【請求項 8 8】

がんが肺がん、乳がん、脳がん、卵巣がん、頭頸部がん、肝がん、膵がん、または前立腺がんである、請求項87記載の方法。

【請求項 8 9】

がんが膵がんである、請求項88記載の方法。

【請求項 9 0】

がんが膵管腺がんである、請求項89記載の方法。

【請求項 9 1】

前記化合物または組成物を第2の化学療法用化合物に対して約1:2～約5:1の比で投与する段階を含む、請求項87～90のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 2】

前記化合物または組成物の比が第2の化学療法用化合物に対して2:1である、請求項91記載の方法。

【請求項 9 3】

第2の化学療法用化合物がヌクレオシド類似体である、請求項87～92のいずれか一項記

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 9 4】

第2の化学療法用化合物がゲムシタピンである、請求項93記載の方法。

【請求項 9 5】

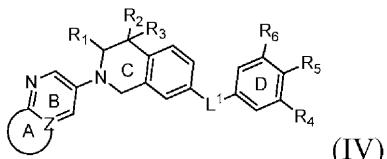
第2の化学療法用化合物がタキサンである、請求項87～92のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9 6】

第2の化学療法用化合物がパクリタキセルである、請求項95記載の方法。

【請求項 9 7】

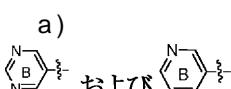
式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッジ：



式中、L¹は独立して-CONH-または-NHCO-として選択され；

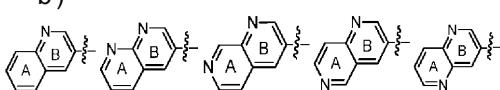


は独立して、



といった単環式複素環；

b)



といった縮合複素環

より選択され；

R₁、R₂、R₃は独立して、

a) H;

b) C₁～C₄アルキル

より選択され；

R₂、R₃は、C環中のそれらが結合している炭素原子と共に3員環、4員環、5員環構造をさらに形成することができ；

R₄、R₅、R₆は独立して、

a) H;

b) ハロゲン(F、Cl、Br);

c) C₁～C₄アルキル;

d) C₃～C₆シクロアルキル;

e) Fを含有するC₁～C₄アルキル;

f) アリール、Het

より選択され；

アリールはフェニルまたは置換フェニルであることができ； Hetは、5～6個の原子を含有し、O、N、Sなどのヘテロ原子を1～4個含有する、非芳香族複素環または芳香族複素環として定義され； アルキルまたはシクロアルキルは、Hetが置換可能な任意のCまたはNの位置に組み込まれる。

【請求項 9 8】

R₁、R₂、R₃が独立して、

a) H;

b) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル

10

20

30

40

50

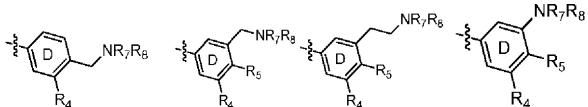
より選択され；

R2、R3が、C環中のそれらが結合している炭素原子と共に3員環、4員環、5員環構造をさらに形成することができる、

請求項97記載の化合物。

【請求項 9 9】

D環が以下より選択され:



R_4 が独立して、

- a) ハロゲン(F、Cl、Br);
 - b) C₁ ~ C₄アルキル;
 - c) C₃ ~ C₆シクロアルキル;
 - d) Fを含有するC₁ ~ C₄アルキル;
 - e) アリール

より選択され:

アリールがフェニルまたは置換フェニルであることができ：

R_5 が独立して H、F、Cl、Br、Me、OMe より選択され；

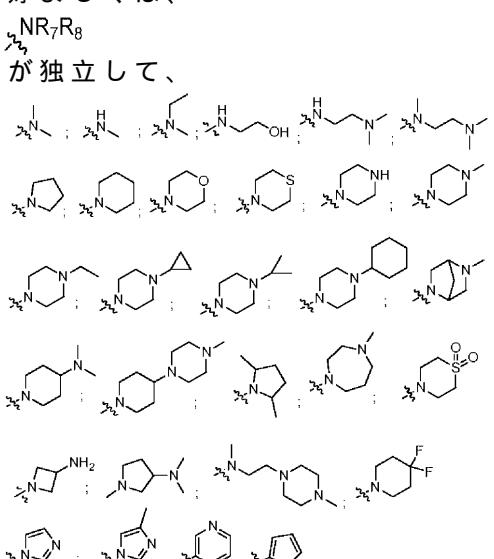
R_7 または R_8 が独立して、

- a) H;
 - b) C₁ ~ C₃ アルキル;
 - c) Fを含有するC₁ ~ C₃ アルキル;
 - d) C₃ ~ C₆ シクロアルキル

より選択され:

R_7 および R_8 が C、O、N、S 原子を通じて 5員環、6員環、7員環、または 8員環構造をさらに形成することができ；アルキルまたはシクロアルキルが、置換可能な環中の任意のCまたはNの位置に組み込まれ；

好みしくは、

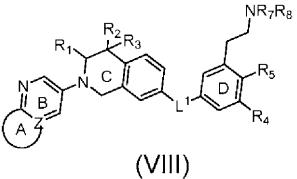
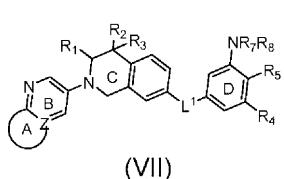
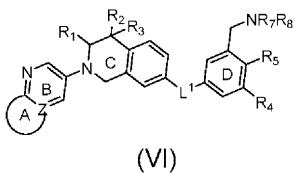
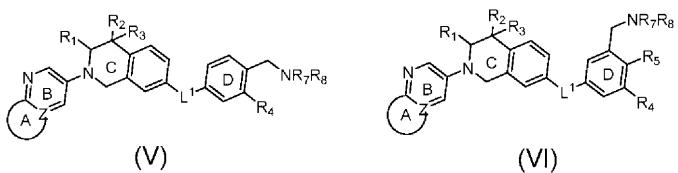


より選択される 請求項97記載の化合物

【請求項 100】

式(IV)の化合物が特に以下より選択される、請求項97~99のいずれか一項記載の化合物

1

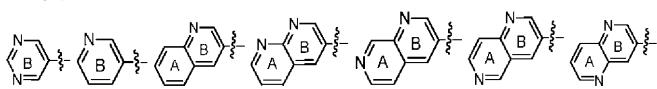


10

式中、

 L^1 は独立して -CONH- または -NHCO- として選択され；

は独立して



より選択され；

 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 は上記と同じ定義を有する。

20

【請求項 101】

式 (IV) の化合物が特に以下より選択される、請求項 100 記載の化合物：

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(キノリン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4,4-ジメチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-(4-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(4-メチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

30

40

50

エニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-エチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-イソプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロヘキシル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-(((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-tert-ブチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロベンチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-エチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(チオモルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；

10

20

30

40

50

(S)-4-メチル-N-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (R)-4-メチル-N-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (S)-N-((4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド； および
 (R)-N-((4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド。

【請求項 102】

請求項97～101のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、溶媒、緩衝剤、または希釈剤とを含む、薬学的組成物。 10

【請求項 103】

炎症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、およびアテローム性動脈硬化症、ならびにがんを有する対象を処置する方法であって、請求項97～101のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッグを該対象に投与する段階を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

連邦政府の助成金支援

本発明は、米国国立衛生研究所が授与した助成金番号R01CA118240およびF31 CA168350に基づく政府支援により行った。政府は本発明において一定の権利を有する。 20

【0002】

優先権の主張

本出願は、2014年10月22日出願の米国仮出願第62/067,070号および2015年8月12日出願の米国仮出願第62/204,176号の優先権の恩典を主張するものであり、両出願の内容全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0003】

A. 分野

本開示は薬化学の分野に属する。いくつかの局面では、本開示は、ジスコイジンドメイン受容体阻害剤およびその使用方法に関する。 30

【背景技術】

【0004】

B. 関連技術

DDR1およびDDR2を含むジスコイジンドメイン受容体(DDR)は、1990年代初頭に発見された膜貫通受容体チロシンキナーゼ(RTK)のメンバーである。他のRTKとは異なって、DDRは細胞外領域内に2個のジスコイジンドメインを含む。DDRは、細胞外マトリックス(ECM)における最も豊富な成分であるいくつかの三重らせんコラーゲンによって活性化される。DDR1は肺、腎臓、結腸、脳の上皮細胞中で広く発現され、一方、DDR2は腎臓、皮膚、肺、心臓、および結合組織の線維芽細胞、筋線維芽細胞、平滑筋細胞、および骨細胞を含む間葉系細胞中で主に発現される。研究は、DDR1およびDDR2がいずれも増殖、生存、分化、接着、およびマトリックスリモデリングなどの基礎的な細胞プロセスにおいて決定的な役割を果たすことを示した。DDRの脱制御は、線維性障害、アテローム性動脈硬化症、およびがんを含むいくつかのヒト疾患に関与している。 40

【0005】

よく特徴づけられたいいくつかの他のキナーゼ阻害剤、すなわちイマチニブ、ニロチニブ、ダサチニブ、バフェチニブ、ポナチニブ、ソラフェニブ(sorafenib)、パゾパニブ、フォレチニブ(foretinib)、BIRB-796、およびLCB 03-0110が、DDR1およびDDR2の両方の強力な阻害剤であると報告されている。しかしながら、これらの阻害剤はいずれも、多くの他

のキナーゼを強力に標的化するものであり、DDR1の良好な薬理学的プローブとして利用することができない。最近、DDR1に対する選択性の増加を示しかつ治療剤としての潜在的有望性を示す、DDR1阻害剤7rhおよびDDR1-IN-1が開示された。DDR1阻害剤の潜在的な治療有用性を考慮すると、独自のファーマコアを有する阻害剤を含むさらなる阻害剤の開発が治療的に重要である。

【発明の概要】

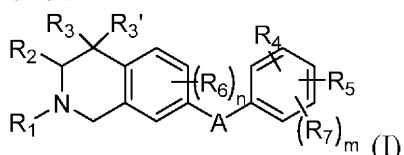
【0006】

概要

いくつかの局面では、本開示は、ジスコイジンドメイン受容体1(DDR1)および他のジスコイジンドメイン受容体を阻害するために使用しかつまたは炎症性疾患およびがんの処置において使用することができる、化合物を提供する。10

【0007】

いくつかの局面では、本開示は、下記式の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する：



式中、

Aは-NR₈C(O)-または-C(O)NR₈-であり；ここで

R₈は水素、アルキル_(C₁~6)、または置換アルキル_(C₁~6)であり；

R₁はアリール_(C₆~12)、ヘテロアリール_(C₅~12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョンであり；

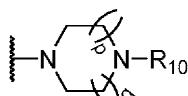
R₂、R₃、およびR₃'はそれぞれ独立して水素、アルキル_(C₁~12)、シクロアルキル_(C₅~12)、置換アルキル_(C₁~12)、または置換シクロアルキル_(C₅~12)であり；

R₄は水素、アルキル_(C₁~12)、シクロアルキル_(C₅~12)、アリール_(C₆~12)、置換アルキル_(C₁~12)、置換シクロアルキル_(C₅~12)、または置換アリール_(C₆~12)であり、

R₅は水素、ヘテロアリール_(C₅~12)、-X-R₉であり、ここで

Xは共有結合、アルカンジイル_(C₁~8)、または置換アルカンジイル_(C₁~8)であり；

R₉はアミノもしくはヘテロシクロアルキル_(C₃~12)、ヘテロアリール_(C₅~12)、アルキルアミノ_(C₁~12)、ジアルキルアミノ_(C₁~12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；あるいは下記式の基であり：



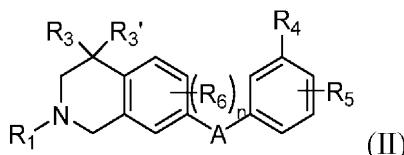
式中、

R₁₀は水素、アルキル_(C₁~12)、シクロアルキル_(C₅~12)、置換アルキル_(C₁~12)、または置換シクロアルキル_(C₅~12)であり；

pおよびqはそれぞれ0、1、または2であり；

R₆およびR₇はそれぞれ独立してアミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシルホニル、ニトロ、スルホニアミド；またはアルキル_(C₁~8)、アシル_(C₁~8)、アルコキシ_(C₁~8)、アミド_(C₁~8)、アシルオキシ_(C₁~8)、アルキルアミノ_(C₁~8)、もしくはジアルキルアミノ_(C₁~8)であり；

mおよびnはそれぞれ独立して0、1、2、または3である。いくつかの態様では、本化合物は、下記式またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



式中、A、R₁、R₃、R₃'、R₄、R₅、R₆、およびnは上記定義の通りである。いくつかの態様

10

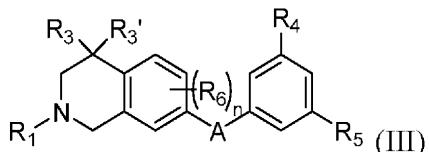
20

30

40

50

では、本化合物は、下記式またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される：



式中、A、R₁、R₃、R_{3'}、R₄、R₅、R₆、およびnは上記定義の通りである。

【0008】

いくつかの態様では、R₁はヘテロアリール_(C 12)である。いくつかの態様では、R₁は5-ピリミジニルである。いくつかの態様では、R₃はアルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₃はメチルまたはエチルである。他の態様では、R₃は水素である。いくつかの態様では、R_{3'}は水素である。

10

【0009】

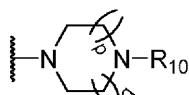
いくつかの態様では、R₄はアルキル_(C 12)または置換アルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はアルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はメチル、エチル、またはイソプロピルである。他の態様では、R₄は置換アルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はトリフルオロメチルである。他の態様では、R₄はシクロアルキル_(C 12)または置換シクロアルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はシクロアルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はシクロプロピル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。他の態様では、R₄はアリール_(C 12)である。いくつかの態様では、R₄はフェニルである。

20

【0010】

いくつかの態様では、R₅は水素である。他の態様では、R₅はヘテロアリール_(C 12)である。いくつかの態様では、R₅は4-メチルイミダゾリルである。他の態様では、R₅は-X-R₉であり、ここで

Xは共有結合、アルカンジイル_(C 8)、または置換アルカンジイル_(C 8)であり；R₉はアミノもしくはヘテロシクロアルキル_(C 12)、ヘテロアリール_(C 12)、アルキルアミノ_(C 12)、ジアルキルアミノ_(C 12)、またはこれらの基のいずれかの置換バージョン；あるいは下記式の基であり：



30

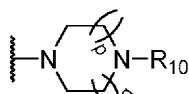
式中、

R₁₀は水素、アルキル_(C 12)、シクロアルキル_(C 12)、置換アルキル_(C 12)、または置換シクロアルキル_(C 12)であり；

pおよびqはそれぞれ0、1、または2である。

【0011】

いくつかの態様では、Xはアルカンジイル_(C 8)である。いくつかの態様では、Xは-CH₂-または-CH₂CH₂-である。いくつかの態様では、R₉はヘテロシクロアルキル_(C 12)または置換ヘテロシクロアルキル_(C 12)である。いくつかの態様では、R₉はN-1,4-チアジナニル、N-モルホリニル、N-ペリジニル、N-ピロリジニル、またはN-3-ジメチルアミノピロリジニルである。他の態様では、R₉はジアルキルアミノ_(C 12)または置換ジアルキルアミノ_(C 12)である。いくつかの態様では、R₉は-N(CH₃)CH₂CH₂N(CH₃)₂である。他の態様では、R₉は以下である：



40

式中、

R₁₀は水素、アルキル_(C 12)、シクロアルキル_(C 12)、置換アルキル_(C 12)、または置換シクロアルキル_(C 12)であり；

pおよびqはそれぞれ0、1、または2である。

50

【0012】

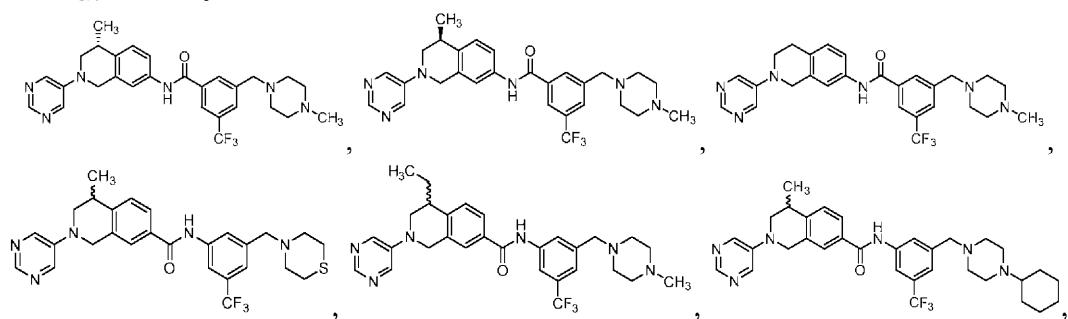
いくつかの態様では、R₁₀はアルキル_(C₁₋₁₂)または置換アルキル_(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様では、R₁₀はメチルまたはエチルである。他の態様では、R₁₀はシクロアルキル_(C₁₋₁₂)または置換シクロアルキル_(C₁₋₁₂)である。いくつかの態様では、R₁₀はシクロヘキシリルである。いくつかの態様では、pは1である。いくつかの態様では、qは1である。他の態様では、qは2である。いくつかの態様では、mは0である。他の態様では、mは1である。

【0013】

いくつかの態様では、R₇はアルキル_(C₁₋₈)または置換アルキル_(C₁₋₈)である。いくつかの態様では、R₇はメチルである。他の態様では、R₇はハロである。いくつかの態様では、R₇はフルオロまたはクロロである。

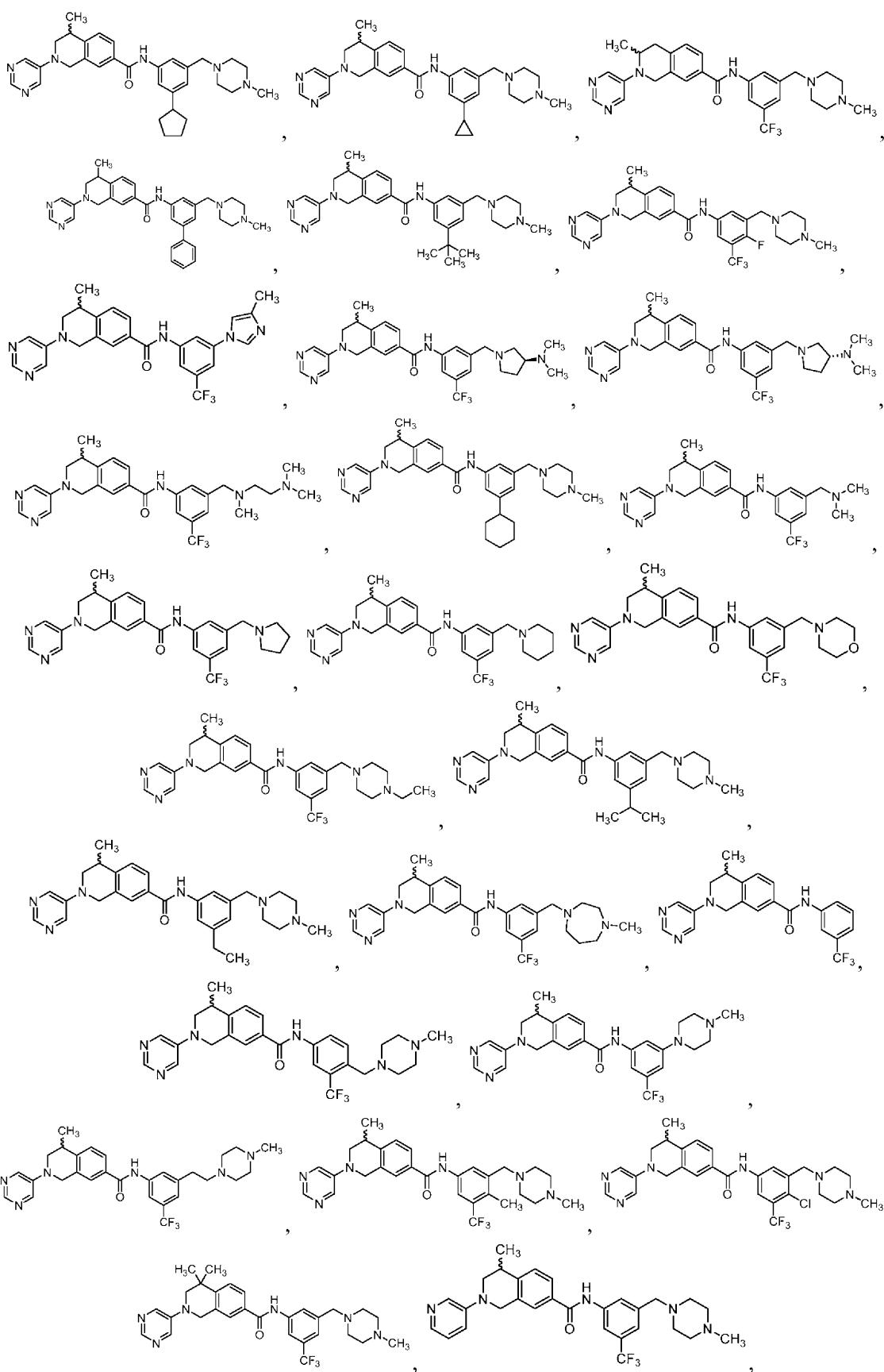
【0014】

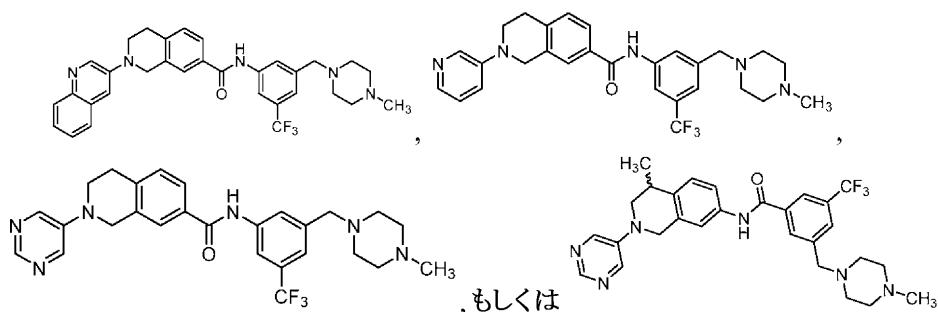
いくつかの態様では、本化合物は、下記式またはその薬学的に許容される塩としてさらに定義される。



10

20





【 0 0 1 5 】

10

さらに別の局面では、本開示は、下記式の化合物：

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;
N-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(キノリン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル

) -2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;
4,4-ジメチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェ

(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
N-(4-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(4-メチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド:

4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-2-(ヒリミシン-5-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアセパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド; N-(3-エチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-イソプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

N-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；

4-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリ

ミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロヘキシル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-tert-ブチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロベンチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-エチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(チオモルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 (S)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (R)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (S)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 (R)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 またはその薬学的に許容される塩を提供する。

さらに別の局面では、本開示は、

- (a) 本明細書に記載の化合物；および
- (b) 薬学的に許容される担体

を含む、薬学的組成物を提供する。

【0017】

いくつかの態様では、薬学的組成物は第2の化学療法用化合物をさらに含む。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はヌクレオシド類似体化学療法用化合物である。いくつかの態様では、ヌクレオシド類似体化学療法用化合物はゲムシタビンである。他の態様では、第2の化学療法用化合物はタキサンである。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はパクリタキセルである。いくつかの態様では、薬学的組成物は経口、脂肪内、動脈内、関節内、頭蓋内、皮内、病変内、筋肉内、鼻腔内、眼内、心膜内、腹腔内、胸膜内、前立腺内、直腸内、くも膜下腔内、気管内、腫瘍内、臍内、臍内、静脈内、小胞内、硝子体内、リポソーム、局部、粘膜、非経口、直腸、結膜下、皮下、舌下、局所、経頸、経皮、経臍、クリーム、脂質組成物、カテーテル、洗浄、持続点滴、点滴、吸入、注射、局部送達、または限局性灌流での投与用に製剤化されている。いくつかの態様では、薬学的組成物は経口投与用に製剤化されている。いくつかの態様では、薬学的組成物は単位剤形として製剤化されている。

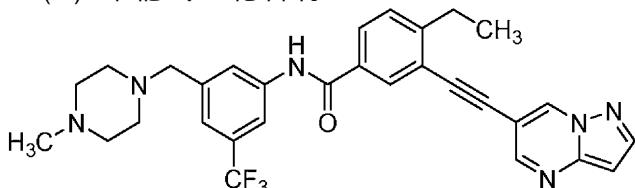
10

【0018】

さらに別の局面では、本開示は、

- (a) 下記式の化合物：

20



; および

- (b) 第2の化学療法用化合物

を含む、薬学的組成物を提供する。

【0019】

いくつかの態様では、薬学的組成物は薬学的に許容される担体をさらに含む。いくつかの態様では、薬学的組成物は経口投与用に製剤化されている。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はヌクレオシド類似体である。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はゲムシタビンである。他の態様では、第2の化学療法用化合物はタキサンである。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はパクリタキセルである。いくつかの態様では、本組成物は単位剤形として製剤化されている。

30

【0020】

さらに別の局面では、本開示は、疾患または障害の処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、治療有効量の本明細書に記載の化合物または組成物を該患者に投与する段階を含む方法を提供する。いくつかの態様では、疾患または障害は炎症に関連している。いくつかの態様では、疾患または障害は腎線維症、肝線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、またはアテローム性動脈硬化症である。他の態様では、疾患または障害はがんである。いくつかの態様では、がんはがん腫、肉腫、リンパ腫、白血病、黑色腫、中皮腫、多発性骨髄腫、または精上皮腫である。いくつかの態様では、がんは膀胱がん、血液がん、骨がん、脳がん、乳がん、中枢神経系がん、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、胆嚢がん、胃腸管がん、生殖器がん、尿生殖器がん、頭部がん、腎がん、喉頭がん、肝がん、肺がん、筋組織がん、頸部がん、口腔粘膜もしくは鼻粘膜がん、卵巣がん、膵がん、前立腺がん、皮膚がん、脾臓がん、小腸がん、大腸がん、胃がん、精巣がん、または甲状腺がんである。いくつかの態様では、がんは肺がん、乳がん、脳がん、卵巣がん、頭頸部がん、肝がん、膵がん、または前立腺がんである。いくつかの態様では、がんは膵がんである。いくつかの態様では、がんは膵管腺がんである。いくつかの態様では、本化合物

40

50

は患者に1回投与される。他の態様では、本化合物は患者に2回以上投与される。いくつかの態様では、本方法は第2の治療をさらに含む。いくつかの態様では、第2の治療は1つもしくは複数の治療剤、手術、放射線療法、または免疫療法である。いくつかの態様では、第2の治療は化学療法剤である。いくつかの態様では、第2の治療はヌクレオシド類似体化学療法剤である。いくつかの態様では、ヌクレオシド類似体化学療法剤はゲムシタビンである。他の態様では、第2の治療はタキサンである。いくつかの態様では、第2の治療はパクリタキセルである。

【0021】

さらに別の局面では、本開示は、ジスコイジンドメイン受容体(DDR)タンパク質を阻害する方法であって、該タンパク質と、該タンパク質を阻害するために十分な量の本明細書に記載の化合物または組成物とを接触させる段階を含む方法を提供する。いくつかの態様では、タンパク質がジスコイジンドメイン受容体1タンパク質(DDR1)である。いくつかの態様では、本方法はインビポで行われる。他の態様では、本方法はインピトロで行われる。いくつかの態様では、本方法は、インビポで行われ、本化合物の投与を必要とする患者に該化合物を投与する段階を含む。いくつかの態様では、DDR 1タンパク質の阻害は、疾患または障害を処置するために十分である。

10

【0022】

さらに別の局面では、本開示は、がんの処置を必要とする患者においてそれを行う方法であって、治療有効量の

20

(a) 本明細書に記載の化合物または組成物；および

(b) 第2の化学療法用化合物

を該患者に投与する段階を含む方法を提供する。

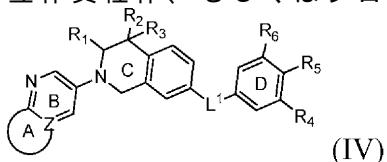
【0023】

いくつかの態様では、がんは肺がん、乳がん、脳がん、卵巣がん、頭頸部がん、肝がん、膵がん、または前立腺がんである。いくつかの態様では、がんは膵がんである。いくつかの態様では、がんは膵管腺がんである。いくつかの態様では、本方法は、本化合物または組成物を第2の化学療法用化合物に対して約1:2～約5:1の比で投与する段階を含む。いくつかの態様では、本化合物または組成物の比は第2の化学療法用化合物に対して2:1である。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はヌクレオシド類似体である。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はゲムシタビンである。他の態様では、第2の化学療法用化合物はタキサンである。いくつかの態様では、第2の化学療法用化合物はパクリタキセルである。

30

【0024】

さらに別の局面では、本開示は、式(IV)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッグを提供する：



40

式中、L¹は独立して-CONH-または-NHCO-として選択され；



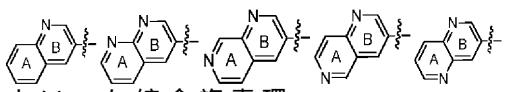
は独立して、

a)



といった单環式複素環；

b)



といった縮合複素環

より選択され；

R_1 、 R_2 、 R_3 は独立して、

- a) H;
- b) $C_1 \sim C_4$ アルキル

より選択され；

R_2 、 R_3 は、C環中のそれらが結合している炭素原子と共に3員環、4員環、5員環構造をさらに形成することができ；

R_4 、 R_5 、 R_6 は独立して、

- a) H;
- b) ハロゲン(F、Cl、Br);
- c) $C_1 \sim C_4$ アルキル;
- d) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル;
- e) Fを含有する $C_1 \sim C_4$ アルキル;
- f) アリール、Het

より選択され；

アリールはフェニルまたは置換フェニルであることができ； Hetは、5～6個の原子を含有し、O、N、Sなどのヘテロ原子を1～4個含有する、非芳香族複素環または芳香族複素環として定義され、アルキルまたはシクロアルキルは、Hetが置換可能な任意のCまたはNの位置に組み込まれる。

【0025】

いくつかの態様では、 R_1 、 R_2 、 R_3 は独立して、

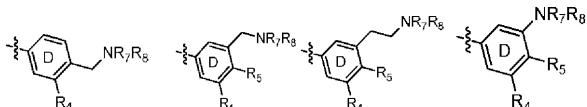
- a) H;
- b) メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル

より選択され；

R_2 、 R_3 は、C環中のそれらが結合している炭素原子と共に3員環、4員環、5員環構造をさらに形成することができる。

【0026】

いくつかの態様では、D環は以下より選択され：



R_4 は独立して、

- a) ハロゲン(F、Cl、Br);
- b) $C_1 \sim C_4$ アルキル;
- c) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル;
- d) Fを含有する $C_1 \sim C_4$ アルキル;
- e) アリール

より選択され；

アリールはフェニルまたは置換フェニルであることができ；

R_5 は独立してH、F、Cl、Br、Me、OMeより選択され；

R_7 または R_8 は独立して、

- a) H;
- b) $C_1 \sim C_3$ アルキル;
- c) Fを含有する $C_1 \sim C_3$ アルキル;
- d) $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル

より選択され；

R_7 および R_8 はC、O、N、S原子を通じて5員環、6員環、7員環、または8員環構造をさらに形

10

20

30

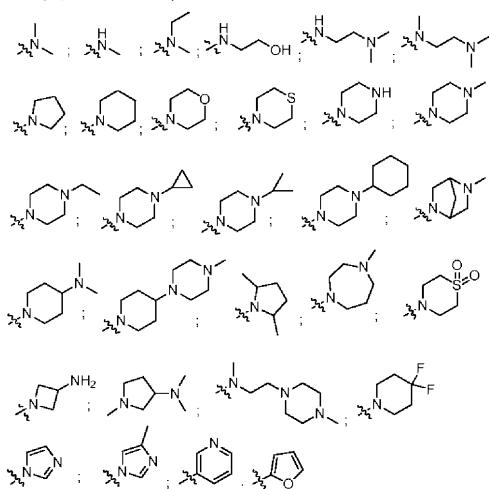
40

50

成することができ、アルキルまたはシクロアルキルは、置換可能な環中の任意のCまたはNの位置に組み込まれ、好ましくは、



は独立して、

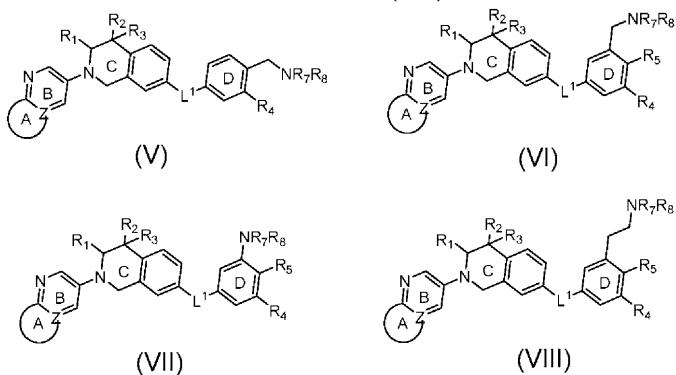


10

より選択される。

【0027】

いくつかの態様では、式(IV)の化合物は特に以下より選択される:



20

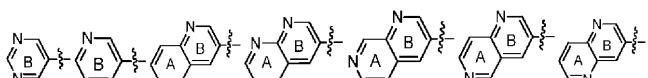
30

式中、

L^1 は独立して-CONH-または-NHCO-として選択され;



は独立して



より選択され; R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_7 、 R_8 は上記と同じ定義を有する。

【0028】

いくつかの態様では、式(IV)の化合物は特に以下より選択される:

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;
 N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド;
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;
 N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(キノリン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

40

50

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4,4-ジメチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(4-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(4-メチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-エチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-イソプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-シクロヘキシル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-(((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-(((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(3-(((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

N-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド;

10

20

30

40

50

N-(3-tert-ブチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-シクロペンチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 N-(3-((4-シクロヘキシルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-エチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(チオモルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド；
 (S)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (R)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド；
 (S)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド； および
 (R)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド。
 10
 20
 30
 40
 50

【0029】

さらに別の局面では、本開示は、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、溶媒、緩衝剤、または希釈剤とを含む、薬学的組成物を提供する。

【0030】

さらに別の局面では、本開示は、炎症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、およびアテローム性動脈硬化症、ならびにがんを有する対象を処置する方法であって、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、もしくはプロドラッグを該対象に投与する段階を含む方法を提供する。

【0031】

本開示の他の目的、特徴、および利点は以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかし、本開示の真意および範囲内の様々な変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになることから、本開示の特定の態様を示す詳細な説明および具体例が例示のみを目的として示されると理解すべきである。特定の化合物が1つの特定の一般式に帰するというだけで、該化合物が別の一般式にも属することができないということにはならないことに留意されたい。

【図面の簡単な説明】

【0032】

以下の図面は、本明細書の一部を形成するものであり、本開示の特定の局面をさらに示すために含まれる。本明細書において提示される具体的な態様の詳細な説明との組み合わせでこれらの図面のうち1つまたは複数を参照することで、本開示をより良く理解することができます。

【0033】

【図1A - E】ヒトおよびマウスPDAにおけるDDR1シグナル伝達。(図1A)168個のヒトPDA試料をコラーゲンI 1(COLI 1)、DDR1、PYK2、およびPEAK1の発現について評価した。The Cancer Genome Atlas (TCGA) PDA cBioPortalからのRNA配列決定データを収集した(Cerami et al., 2012 and Gao et al., 2013)。高発現および低発現を確定するために、正常患者とがん患者との間でRNA配列決定データを比較することで相対変化(Gスコア)を評価した。(図1B)ヒトPDAにおけるphospho-DDR1およびphospho-PEAK1の免疫組織化学的検出。原発性ヒトPDA(44試料)および対応する患者由来腫瘍異種移植片(PATX、150試料)のTMAは、phospho-DDR1およびphospho-PEAK1が同様の領域に局在していることを示した。(図1C～図1E)PDAのKPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; p48^{Cre/+}) GEMMの組織学的解析。(図1C)KPC腫瘍中のphospho-Ddr1、phospho-Peak1、phospho-Pyk2、Muc1、およびSox9の免疫組織化学的検出。Ddr1活性化、ならびにPeak1およびPyk2などのエフェクターを通じた下流シグナル伝達が、早期PanIN病変(Muc-1染色に陽性の領域と同様)および進行腺がん(Sox9染色領域と同様)において存在した。KPCモデルの早期(3ヶ月)および進行期(5ヶ月)の組織を評価した。(図1D)5月齢KPCマウスにおける正常WT臍臓およびPDAのH&E組織像。(図1E)3月齢および5月齢KPC動物のPDAのトリクローム解析。

【図2A - C】肺がんおよびPDAにおけるDDR1発現。(図2A)オンラインデータベース(Kaplan-Meier Plotter)を使用する肺がん患者におけるDDR1およびコラーゲンI 1の発現の解析(Gyorffy et al., 2013)。DDR1の高発現を示す肺がん患者(1,389名/1,927名)およびコラーゲンI 1の高発現を示す肺がん患者(1,309名/1,927名)は全体的予後の悪化を示した。(図2B)ヒトおよび患者由来腫瘍異種移植片(PATX)TMA試料中のp-PEAK1およびp-DDR1発現のピアソン相関。(図2C)p-DDR1およびp-PEAK1に陽性のTMA試料のパーセント。スコアリングシステムは以下のように表される：低反応性または反応性なし(0～1)、中程度の反応性(2)、強い反応性(3)、非常に強い反応性(4)。

【図3A - J】コラーゲン沈着およびDdr1シグナル伝達に関するPDA GEMMの解析。PDAのKPC (LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; p48^{Cre/+}) GEMMの組織学的解析。(図3A～図3B)KPCモデルは、密な間質の反応により示される、ヒトPDAに見られる病理組織像を再現した。(図3C～図3D)トリクローム解析は、このモデルの病状進行全体を通じての線維増生亢進を示した。(図3E～図3F)組織学的解析は肝臓内の転移性病変を示す。Ddr1のリン酸化(図3G)およびPeak1のリン酸化(図3H)が転移領域に共存した。転移領域を間葉マーカービメンチンの発現(図3I)および腫瘍原性マーカーPcnaの発現(図3J)により確認した。

【図4A - H】ヒトPDA細胞株中のDDR1シグナル伝達のコラーゲン刺激。(図4A)ヒトPDA細胞株(AsPC-1およびPANC-1)のコラーゲン受容体発現プロファイル。PCR解析(30サイクル)により確定されたように、各細胞株は同様のレベルのDDR1、PEAK1、インテグリン 1(ITG 1)、インテグリン 1(ITG 1)、コラーゲンI 1(COL I 1)、およびコラーゲンI 2(COL I 2)を発現した。(図4B)可溶性コラーゲンの分泌(μ g)をヒトPDA細胞の二つ組試料中でSircol解析により評価した。AsPC-1は、PANC-1細胞に比べて高レベルのコラーゲンを分泌した。(図4C)ヒトPDA細胞株をプラスチック(P)上にプレーティングし、可溶性コラーゲンI(C, 10 μ g/mL)で24時間刺激した。溶解液を、指示された標的についてウエスタンプロット解析により精査した。(図4D)ヒトPDA細胞株を10 μ g/ml可溶性コラーゲンIの存在下または非存在下でプレーティングした。可溶性コラーゲンの存在は、免疫蛍光によるPeak1のリン酸化を増強した。(図4E)DDR1の免疫沈降(IP)解析。DDR1のIPはPYK2およびPEAK1を共沈させたが、免疫枯渇(IDE)画分に示されたように、vインテグリン(ITG V)またはphospho- 1インテグリン(P-ITG 1)をプルダウンしなかった。(図4F)DDR1のsiRNA媒介ノックダウンは、DDR1、PYK2、SRC、PEAK1、SHC、およびAKT1の活性化をニセsiRNA対照に比べて減少させた。溶解液を、指示された標的についてウエスタンプロット解析により精査した。(図4G)DDR1のsiRNA媒介ノックダウンは、免疫蛍光を通じたDDR1の活性化をニセsiRNA対照に比べて減少させた。(図4H)DDR1のsiRNA媒介ノックダウンは、スクラッシュ遊走アッセイにより24時間後にヒトPDA細胞(AsPC-1)の遊走をニセsiRNA対照に比べて減少させた。エラーバー：(*、 $p < 0.05$; **、 $p < 0.005$; ***, $p < 0.0005$; ****, $p < 0.00005$)

、一元配置分散分析とチューキーMCT法との併用。

10

20

30

40

50

【図5A - D】ヒトPDA細胞株中での7rhによるDDR1阻害のシグナル伝達および機能的帰結。(図5A)7rhは、ヒトPDA細胞株PANC-1中でDDR1媒介シグナル伝達を濃度依存的に阻害した。PANC-1細胞を対照(処理なし)またはコラーゲン(10 μg/mL)で24時間刺激し、細胞溶解液を、指示された標的にについてウエスタンプロット解析により精査した。(図5B)7rhは、ヒトPDA細胞株の遊走を、スクラッチ遊走アッセイにより30時間にわたって濃度依存的に阻害した。(図5C)7rhは、ヒトPDA細胞株の液体コロニー形成を濃度依存的に阻害した。250細胞/ウェルを、血清含有培地中に、指示された濃度の7rhの存在下または非存在下でプレーティングした。コロニー形成をプレーティングの1.5~2週間後に評価した。(図5D)ゲムシタビンおよび7rhに対するヒトPDA細胞株(AsPC-1およびPANC-1)の感受性をMTS生存率アッセイにより評価した。薬物感受性を各薬物の4倍希釈液の存在下で評価した。7rh(250nMまたは500nM)と滴定量のゲムシタビンとの併用を示す。薬物感受性曲線およびIC₅₀をインハウスソフトウェアで計算した。各アッセイの反復数を示す(#)(Dineen et al., 2010)。

【図6】7rhとゲムシタビンとの併用の相乗作用解析。7rh(500nM)とゲムシタビン(2~200nM)との併用指数をオンラインCompuSyn Synergistical Analysis software(www.combosyn.com)により計算した(Chou, 2006)。0.9以下の併用指数(CI)を相乗的とする。

【図7A - E】7rhは、コラーゲン媒介シグナル伝達をインピボで濃度依存的に減少させる。(図7A)動物実験の模式図。Pan02細胞をC57BL/6マウスに同所注射した。腫瘍細胞注射(TCI)後10日目に、マウスを1回経口量の7rh(0.1、1、または10mg/kg)で処置した。(図7B ~ 図7D)Ddr1活性化ならびに下流シグナル伝達(P-Pyk2およびP-Peak1)の阻害、ならびにアポトーシスの有意な誘導(切断カスパー-ゼ-3、図7E)を示す、各群の腫瘍組織の免疫蛍光解析。p-Ddr1、p-Pyk2、p-Peak1、および切断カスパー-ゼ3の面積率%の平均 ± SEMを示す。^{*}、^{p < 0.05}; ^{**}、^{p < 0.005}; ^{***}、^{p < 0.0005}; ^{****}、^{p < 0.00005}対媒体、一元配置分散分析とチューキーMCT法との併用。スケールバー、50 μm。

【図8A - G】7rhは、Pan02腫瘍中のDdr1活性化を阻害する。(図8A)動物実験の模式図。Pan02細胞をC57BL/6マウスに同所注射した。7rhを指示された濃度で週3回経口投与した。投与は腫瘍細胞注射(TCI)後10日目に開始し、21日目に終了した。(図8B)腫瘍H&E組織像を示す。(図8C ~ 図8F)各群の腫瘍組織中でのアミラーゼ(図8C)、p-Ddr1(図8D)、P-Peak1(図8E)、およびPCNA(図8F)の発現の免疫蛍光解析を示す。面積率%の平均 ± SEMをグラフ化する。^{*}、^{p < 0.05}; ^{**}、^{p < 0.005}; ^{***}、^{p < 0.0005}; ^{****}、^{p < 0.00005}対媒体、一元配置分散分析とチューキーMCT法との併用。スケールバー、50 μm。(図8G)各処置群の腫瘍溶解液中のp-Peak1の発現レベルをウエスタンプロット解析により確定した。アクチンをローディングコントロールとして使用した。

【図9A - B】7rhによるDdr1の阻害は、観察可能な毒性を誘導しない。(図9A)媒体または7rh(3.3、10、もしくは30mg/kg)で週3回、2週間処置された同所性Pan02腫瘍を担持するC57BL/6マウスの血清を屠殺時に収集した。Alb(アルブミン)、Alt(肝臓トランスアミナーゼ)、Ast(アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、Bun(血中尿素窒素)、Crea(クレアチニン)、Glu(グルコース)、Tbil(総ビリルビン)、およびTp(血漿総タンパク質)の血清レベルを示す。(図9B)処置期間中の各処置群の動物体重を示す。^{*}、^{p < 0.05}; ^{**}、^{p < 0.005}; ^{***}、^{p < 0.0005}; ^{****}、^{p < 0.00005}対媒体、一元配置分散分析とチューキーMCT法との併用。

【図10A - I】7rhは、Ddr1媒介腫瘍原性およびシグナル伝達を減少させた。(図10A)動物実験の模式図。マウスPan02細胞をC57BL/6マウスに同所注射した。7rh(25mg/kgを週3回、n=8)を、19日目に開始する経口強制栄養により投与した。(図10B)7rh処置は、原発腫瘍量を媒体に比べて減少させた(n=10)。(図10C ~ 図10I)媒体または7rh処置動物から収集した腫瘍組織を組織像(図10C、H&E)および免疫蛍光(図10D ~ 図10I)により評価した。アミラーゼ(図10D)、p-DDR1(図10E)、p-Peak1(図10F)、p-Pyk2(図10G)、切断カスパー-ゼ(図10H)、およびPcna(図10I)に対する反応性の例を示す。各標的のシグナル強度の面積率%の平均 ± SEMを棒グラフに示す。^{*}、^{p < 0.05}; ^{**}、^{p < 0.005}; ^{***}、^{p < 0.0005}; ^{****}、^{p < 0.00005}。スケールバー、50 μm。

【図11A - G】7rhと化学療法との併用は、ヒトPDA異種移植片を担持するマウスの生存期間を改善する。(図11A)動物実験の模式図。0日目に、NOD-SCIDマウス(n=15/群)にAsPC-

10

20

30

40

50

1細胞を同所注射した。媒体、7rh(25mg/kg、週3回、経口強制栄養による)、化学療法(ゲムシタビン、12.5mg/kg、週2回腹腔内投与；+ nab-パクリタキセル、5mg/kg、週2回腹腔内投与)、または7rh + 化学療法の併用による治療を、腫瘍細胞注射(TCI)後27日目に開始した。28日目に動物3匹/群を屠殺した。(図11Bおよび図11C)7rhと化学療法との併用は、全生存期間中央値を単剤療法に比べて有意に向上させた。102日目に生存していた併用療法群の動物において処置を中止した(中止群)。(図11D)H&E組織像の例。(図11E～図11K)pD DR1(図11E)、pPYK2(図11F)、p-PEAK1(図11G)に関する各群のPDA腫瘍の免疫蛍光解析を示す。DAPIを核対比染色として使用した(図11E～図11K)。面積率%の平均±SEMをグラフ化する。^{*}、 $p < 0.05$ ；^{**}、 $p < 0.005$ ；^{***}、 $p < 0.0005$ ；^{****}、 $p < 0.00005$ 対初期群；[^]、 $p < 0.05$ ；^{^^}、 $p < 0.005$ ；^{^^^}、 $p < 0.0005$ ；^{^^^^}、 $p < 0.00005$ 対媒体群、一元配置分散分析とチューーキーMCT法との併用。スケールバー、50 μm。

【図11I-L】7rhと化学療法との併用は、ヒトPDA異種移植片を担持するマウスの生存期間を改善する。(図11E～図11K)ビメンチン(図11I)、PCNA(図11J)、切断カスパーゼ-3(図11K)、およびH2AX(図11L)に関する各群のPDA腫瘍の免疫蛍光解析を示す。DAPIを核対比染色として使用した(図11E～図11K)。面積率%の平均±SEMをグラフ化する。^{*}、 $p < 0.05$ ；^{**}、 $p < 0.005$ ；^{***}、 $p < 0.0005$ ；^{****}、 $p < 0.00005$ 対初期群；[^]、 $p < 0.05$ ；^{^^}、 $p < 0.005$ ；^{^^^}、 $p < 0.0005$ ；^{^^^^}、 $p < 0.00005$ 対媒体群、一元配置分散分析とチューーキーMCT法との併用。スケールバー、50 μm。

【図12A-C】7rhと化学療法との併用は、コラーゲン沈着およびAsPC-1腫瘍重量を減少させた。(図12A)7rh、化学療法、または図5に記載の併用で処置された同所性AsPC-1腫瘍を担持するマウスの腫瘍組織のトリクローム解析。(図12B)脾臓(腫瘍)重量対屠殺日を示す。(図12C)各処置群の動物体重を示す。

【図13A-J】7rhと化学療法との併用は、PDAのGEMM中のDDR1媒介シグナル伝達および腫瘍原性を減少させた。(図13A)動物実験の模式図。KPCマウスを4月齢で治療コホート($n=12$ /群)：媒体、7rh(25mg/kg、経口強制栄養により週3回)、化学療法(ゲムシタビン、12.5mg/kg、週2回腹腔内投与；+ nab-パクリタキセル、5mg/kg、週2回腹腔内投与)、または7rh + 化学療法の併用に登録し、生存期間を確定した。9匹の未処置マウスを4月齢で屠殺して、平均初期腫瘍量を確定した。(図13B～図13C)7rhと化学療法との併用は全生存期間中央値を向上させた。(図13D)各処置群の組織のH&E組織像の例を示す。(図13E～図13K)pD DR1(図13E)、p-PEAK1(図13F)、ビメンチン(図13G)、PCNA(図13H)、切断カスパーゼ-3(図13I)、およびH2AX(図13J)に関する各群のPDA腫瘍の免疫蛍光解析を示す。DAPIを核対比染色として使用した(図13E～図13J)。面積率%の平均±SEMをグラフ化する。^{*}、 $p < 0.05$ ；^{**}、 $p < 0.005$ ；^{***}、 $p < 0.0005$ ；^{****}、 $p < 0.00005$ 対初期群；[^]、 $p < 0.05$ ；^{^^}、 $p < 0.005$ ；^{^^^}、 $p < 0.0005$ ；^{^^^^}、 $p < 0.00005$ 対媒体群、一元配置分散分析とチューーキーMCT法との併用。スケールバー、50 μm。

【図14A-C】7rhと化学療法との併用は、コラーゲン沈着およびKPC腫瘍重量を減少させた。(図14A)7rh、化学療法、または図6に記載の併用で処置されたKPCマウスの腫瘍組織のトリクローム解析。(図14B)脾臓(腫瘍)重量対屠殺日を示す。(図14C)各処置群の動物体重を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

好みしい態様の詳細な説明

特定の局面では、本開示は、DDR1酵素を阻害するために使用可能な化合物を提供する。DDR1酵素の阻害を使用することで、種々の異なる炎症性疾患およびがんを処置することができる。本明細書に記載のように、本化合物を第2の化学療法剤と併用することで、改善された活性または他の薬学的パラメータを得ることができる。本開示のこれらのおよび他の局面を以下で詳細に説明する。

【0035】

1. 定義

化学基において使用する場合、「水素」は-Hを意味し、「ヒドロキシ」は-OHを意味し

10

20

30

40

50

、「オキソ」は=Oを意味し、「カルボニル」は-C(=O)-を意味し、「カルボキシ」は-C(=O)OH(-COOHまたは-CO₂Hとも記される)を意味し、「ハロ」は独立して-F、-Cl、-Br、または-Iを意味し、「アミノ」は-NH₂を意味し、「ヒドロキシアミノ」は-NHOHを意味し、「ニトロ」は-NO₂を意味し、イミノは=NHを意味し、「シアノ」は-CNを意味し、「イソシアネート」は-N=C=Oを意味し、「アジド」は-N₃を意味し、一価において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)₂またはその脱プロトン化体を意味し、二価において「ホスフェート」は-OP(O)(OH)O-またはその脱プロトン化体を意味し、「メルカプト」は-SHを意味し、「チオ」は=Sを意味し、「スルホニル」は-S(O)₂-を意味し、「ヒドロキシスルホニル」は-S(O)₂O⁺Hを意味し、「スルホンアミド」は-S(O)₂NH₂を意味し、「スルフィニル」は-S(O)-を意味する。

10

【0036】

化学式の文脈で、「-」という記号は単結合を意味し、「=」は二重結合を意味し、「≡」は三重結合を意味する。

「----」

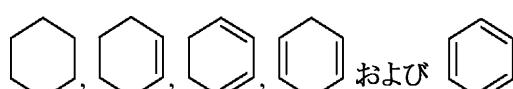
という記号は、結合なしまたは単結合である任意的な結合を表す。

「—」

という記号は単結合または二重結合を意味する。したがって例えば、式



は



20

を含む。また、1個のそのような環原子が2個以上の二重結合の一部を形成することがないことを理解されたい。さらに、1個または2個の不斉原子を接続する際の共有結合の記号「-」が、任意の好ましい立体化学配置を示すものではないことに留意されたい。代わりにすべての立体異性体およびその混合物を網羅する。結合を垂直に横切って描かれる(例えばメチルに関して



30

)際の

「~~~~」

という記号は、基の結合点を示す。読者が結合点を明確に同定することに役立つように、通常は比較的大きな基についてのみ結合点がこのように同定されることに留意されたい。

「◀▶」

という記号は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の外側に向かう」単結合を意味する。

「····」

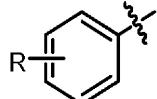
という記号は、楔形の太い端部に結合した基が「頁の内側に向かう」単結合を意味する。

「~~~~」

という記号は、二重結合の周りの幾何学的配置(例えばEまたはZ)が未確定である単結合を意味する。したがって、両方のオプションおよびその組み合わせが意図される。本出願において示される構造の原子上の任意の未定義の原子価は、その原子に結合している水素原子を暗に表す。炭素原子上の太字の点は、その炭素に結合した水素が紙面の外に向くことを示す。

【0037】

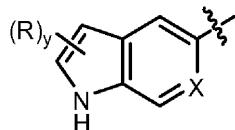
「R」基が例えば下記式中の環系上の「浮遊基」として図示される場合、



40

50

Rは、安定な構造が形成される限り、図示され、暗示され、または明示的に規定される水素を含む、任意の環原子に結合した任意の水素原子を置き換えることができる。「R」基が例えば下記式中の縮合環系上の「浮遊基」として図示される場合、



Rは、別途指定されない限り、いずれかの縮合環の任意の環原子に結合した任意の水素を置き換えることができる。安定な構造が形成される限り置き換え可能な水素としては、図示される水素(例えば、上記式中の窒素に結合した水素)、暗示される水素(例えば、図示されていないが存在していると理解される上記式の水素)、明示的に規定される水素、および、その存在が環原子の独自性に依存する任意的な水素(例えば、Xが-CH-と等しい場合の、X基に結合した水素)が挙げられる。図示される例では、Rは、縮合環系の5員環または6員環のいずれかに存在しうる。上記式中の括弧に囲まれる「R」基に直ちに続く「y」という添字は変数を表す。別途指定されない限り、この変数は0、1、2、または2を超える任意の整数でありうるものであり、環または環系の置き換え可能な水素原子の最大数によってのみ限定される。

10

【0038】

化学基および化合物クラスについて、基またはクラス中の炭素原子の数は以下のように示す通りである。「C_n」は基/クラス中の炭素原子の正確な数(n)を規定する。「C_{n~n'}」は、基/クラス中に存在しうる炭素原子の最大数(n)を規定し、最小数は対象となる基/クラスについて可能な限り小さい数である。例えば、「アルケニル_(C_{2~8})」基または「アルケン_(C_{2~8})」クラスの炭素原子の最小数は2であると理解される。1~10個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する「アルコキシ_(C_{1~10})」と比較されたい。「C_{n~n'}」は、基の炭素原子の最小数(n)と最大数(n')との両方を規定する。したがって、「アルキル_(C_{2~10})」は、2~10個の炭素原子を有するアルキル基を意味する。これらの炭素数指標は、それが修飾する化学基またはクラスに先行しても後続してもよく、括弧で閉じられても閉じられなくてもよく、そのことが意味の変化を示すものではない。したがって、「C₅オレフィン」、「C₅-オレフィン」、「オレフィン_(C₅)」、および「オレフィン_{C₅}」という用語はすべて同義である。

20

【0039】

化合物または化学基を修飾するために使用される場合の「飽和」という用語は、化合物または化学基が、以下に記載の場合を除いて炭素-炭素二重結合および炭素-炭素三重結合を有さないことを意味する。この用語は、原子を修飾するために使用される場合、原子が任意の二重結合または三重結合の一部ではないことを意味する。飽和基の置換バージョンの場合、1個もしくは複数の炭素酸素二重結合、または炭素窒素二重結合が存在しうる。そのような結合が存在する場合、ケト-エノール互変異性またはイミン/エナミン互変異性の一部として生じうる炭素-炭素二重結合は排除されない。「飽和」という用語は、物質の溶液を修飾するために使用される場合、その物質がその溶液にこれ以上溶解不可能であることを意味する。

30

【0040】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「脂肪族」という用語は、そのように修飾された化合物または化学基が、非環式または環式であるが非芳香族である炭化水素化合物または基であることを意味する。脂肪族化合物/基においては、炭素原子は直鎖、分岐鎖、または非芳香環(脂環式)中で一緒に接合されうる。脂肪族化合物/基は飽和でもよく、すなわち炭素-炭素単結合で接合されていてもよく(アルカン/アルキル)、不飽和で、1個または複数の炭素-炭素二重結合を有していてもよく(アルケン/アルケニル)、1個または複数の炭素-炭素三重結合を有していてもよい(アルキン/アルキニル)。

40

【0041】

化合物あるいは化学基原子を修飾するために使用される場合の「芳香族」という用語は

50

、化合物または化学基が、環を形成する結合間の相互作用により安定化する原子の平面状の不飽和環を含有することを意味する。

【0042】

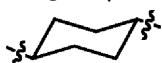
化合物または化学基を記述するために使用される場合の「複素環」という用語は、化合物または化学基が、1個または複数のN、O、またはS原子を含む原子の平面状の飽和または不飽和の芳香環または非芳香環を含有する基であることを意味する。「複素環」という用語は、本明細書に記載の「ヘテロシクロアルキル」という用語または「ヘテロアリール」という用語と一致している。

【0043】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルキル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖状または分岐状の非環式構造を有し、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を意味する。-CH3(Me)、-CH2CH3(Et)、-CH2CH2CH3(n-Pr)またはプロピル)、-CH(CH3)2(i-Pr, i-Pr, またはイソプロピル)、-CH2CH2CH2CH3(n-Bu)、-CH(CH3)CH2CH3(sec-ブチル)、-CH2CH(CH3)2(イソブチル)、-C(CH3)3(tert-ブチル, t-ブチル, t-Bu, または^tBu)、および-CH2C(CH3)3(ネオペンチル)といった基がアルキル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルカンジイル」という用語は、結合点としての1個または2個の飽和炭素原子を有し、直鎖状または分岐状の非環式構造を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を意味する。-CH2-(メチレン)、-CH2CH2-、-CH2C(CH3)2CH2-、および-CH2CH2CH2-といった基がアルカンジイル基の非限定的な例である。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルキリデン」という用語は、二価の基=CRR'を意味し、ここでRおよびR'は独立して水素またはアルキルである。アルキリデン基の非限定的な例としては=CH₂、=CH(CH₂CH₃)、および=C(CH₃)₂が挙げられる。「アルカン」とは、式H-Rを有する化合物のクラスを意味し、ここでRはアルキルであり、この用語は上記定義の通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。以下の基が置換アルキル基の非限定的な例である：-CH2OH、-CH2Cl、-CF3、-CH2CN、-CH2C(O)OH、-CH2C(O)OCH3、-CH2C(O)NH2、-CH2C(O)CH3、-CH2OC(O)CH3、-CH2NH2、-CH2N(CH3)2、および-CH2CH2Cl。「ハロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで、水素原子置換はハロ(すなわち-F、-Cl、-Br、または-I)に限定されており、したがって炭素、水素、およびハロゲン以外の原子は存在しない。-CH2Clといった基がハロアルキルの非限定的な例である。「フルオロアルキル」という用語は置換アルキルのサブセットであり、ここで、水素原子置換はフルオロに限定されており、したがって炭素、水素、およびフッ素以外の原子は存在しない。-CH2F、-CF3、および-CH2CF3といった基がフルオロアルキル基の非限定的な例である。

【0044】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「シクロアルキル」という用語は、1個または複数の非芳香環構造の一部を形成する結合点としての炭素原子を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の飽和脂肪族基を意味する。非限定的な例としては-CH(CH2)2(シクロプロピル)、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシリ(Cy)が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「シクロアルカンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、炭素-炭素二重結合または三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の飽和脂肪族基を意味する。



といった基がシクロアルカンジイル基の非限定的な例である。「シクロアルカン」とは、式H-Rを有する化合物のクラスを意味し、ここでRはシクロアルキルであり、この用語は上

10

20

30

40

50

記定義の通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0045】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルケニル」という用語は、結合点としての炭素原子を有し、直鎖状または分岐状の非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、一価の不飽和脂肪族基を意味する。非限定的な例としては-CH=CH₂(ビニル)、-CH=CHCH₃、-CH=CHCH₂CH₃、-CH₂CH=CH₂(アリル)、-CH₂CH=CHCH₃、および-CH=CHCH=CH₂が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルケンジイル」という用語は、結合点としての2個の炭素原子を有し、直鎖状または分岐状の非環式構造を有し、少なくとも1個の非芳香族炭素-炭素二重結合を有し、炭素-炭素三重結合を有さず、炭素および水素以外の原子を有さない、二価の不飽和脂肪族基を意味する。-CH=CH-、-CH=C(CH₃)CH₂-、-CH=CHCH₂-、および-CH₂CH=CHCH₂-といった基がアルケンジイル基の非限定的な例である。アルケンジイル基は脂肪族であるが、両端において接続された時点で、この基が芳香族構造の一部を形成することを妨げられないことに留意されたい。「アルケン」および「オレフィン」という用語は同義であって、式H-Rを有する化合物のクラスを意味し、ここでRはアルケニルであり、この用語は上記定義の通りである。同様に、「末端アルケン」および「-オレフィン」という用語は同義であって、炭素-炭素二重結合を1個のみ有し、その結合が分子の一端のビニル基の一部である、アルケンを意味する。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-CH=CHF、-CH=CHCl、および-CH=CHBrといった基が置換アルケニル基の非限定的な例である。

【0046】

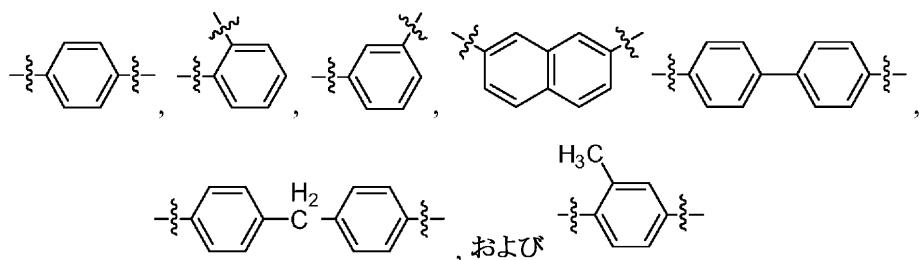
「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アリール」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子を有し、かつ炭素および水素以外の原子からなるわけではない、一価の不飽和芳香族基を意味する。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していくても縮合していくなくてもよい。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。アリール基の非限定的な例としてはフェニル(Ph)、メチルフェニル、(ジメチル)フェニル、-C₆H₄CH₂CH₃(エチルフェニル)、ナフチル、およびビフェニルに由来する一価の基が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アレーンジイル」という用語は、環原子がすべて炭素である1個または複数の6員芳香環構造の一部を形成する結合点としての2個の芳香族炭素原子を有し、かつ一価の基が炭素および水素以外の原子からなるわけではない、二価の芳香族基を意味する。本明細書において使用されるこの用語は、第1の芳香環または存在する任意のさらなる芳香環に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基、またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していくても縮合していくなくてもよい。非縮合環は以下のうち1つまたは複数を経由して接続しうる：共有結合、アルカンジイル基、またはアルケンジイル基(炭素数の限定が可能である)。アレーンジイル基の非限定的な例としては以下が挙げられる。

10

20

30

40



。

【0047】

「アレーン」とは、式H-Rを有する化合物のクラスを意味し、ここでRはアリールであり、その用語は上記定義の通りである。ベンゼンおよびトルエンがアレーンの非限定的な例である。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

10

【0048】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アラルキル」という用語は一価の基-アルカンジイル-アリールを意味し、ここでアルカンジイルおよびアリールという用語は、上記で示した定義と一致してそれぞれ使用される。非限定的な例としてはフェニルメチル(ベンジル、Bn)および2-フェニル-エチルがある。アラルキルという用語が「置換」という修飾語付きで使用される場合、アルカンジイル基および/またはアリール基の1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。置換アラルキルの非限定的な例としては(3-クロロフェニル)-メチルおよび2-クロロ-2-フェニル-エタ-1-イルがある。

20

【0049】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「ヘテロアリール」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素、または硫黄である1個または複数の芳香環構造の一部を形成する結合点としての芳香族炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロアリール基が炭素、水素、芳香族窒素、芳香族酸素、および芳香族硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の芳香族基を意味する。2個以上の環が存在する場合、環は縮合していても縮合していないなくてもよい。本明細書において使用されるこの用語は、芳香環または芳香環系に結合した1個または複数のアルキル基、アリール基、および/またはアラルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。ヘテロアリール基の非限定的な例としてはフラニル、イミダゾリル、インドリル、インダゾリル(Im)、イソオキサゾリル、メチルピリジニル、オキサゾリル、フェニルピリジニル、ピリジニル(ピリジル)、ピロリル、ピリミジニル、ピラジニル、キノリル、キナゾリル、キノキサリニル、トリアジニル、テトラゾリル、チアゾリル、チエニル、およびトリアゾリルが挙げられる。「N-ヘテロアリール」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロアリール基を意味する。「ヘテロアレーン」とは、式H-Rを有する化合物のクラスを意味し、ここでRはヘテロアリールである。ピリジンおよびキノリンがヘテロアレーンの非限定的な例である。これらの用語が「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

30

【0050】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「ヘテロシクロアルキル」という用語は、環原子のうち少なくとも1個が窒素、酸素、または硫黄である1個または複数の非芳香環

40

50

構造の一部を形成する結合点としての炭素原子または窒素原子を有し、ヘテロシクロアルキル基が炭素、水素、窒素、酸素、および硫黄以外の原子からなるわけではない、一価の非芳香族基を意味する。2個以上の環が存在する場合、環は縮合しても縮合していくなくてもよい。本明細書において使用されるこの用語は、環または環系に結合した1個または複数のアルキル基(炭素数の限定が可能である)の存在を排除しない。また、この用語は、得られる基が非芳香族にとどまるという条件で、環または環系中の1個または複数の二重結合の存在を排除しない。ヘテロシクロアルキル基の非限定的な例としてはアジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフラニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、オキシラニル、およびオキセタニルが挙げられる。「N-ヘテロシクロアルキル」という用語は、結合点としての窒素原子を有するヘテロシクロアルキル基を意味する。N-ピロリジニルが、そのような基の一例である。これらの用語が「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

10

【0051】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アシリル」という用語は-C(O)R基を意味し、ここでRは水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、またはヘテロアリールであり、それらの用語は上記定義の通りである。-CHO、-C(O)CH₃(アセチル、Ac)、-C(O)CH₂CH₃、-C(O)CH₂CH₂CH₃、-C(O)CH(CH₃)₂、-C(O)CH(CH₂)₂、-C(O)C₆H₅、-C(O)C₆H₄CH₃、-C(O)CH₂C₆H₅、-C(O)(イミダゾリル)といった基がアシリル基の非限定的な例である。「チオアシリル」は、-C(O)R基の酸素原子が硫黄原子で置き換えられて-C(S)Rとなる以外は類似して定義される。「アルデヒド」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子が-CHO基で置き換えられている。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子(もしあれば、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素原子に直接結合した水素原子を含む)が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-C(O)CH₂CF₃、-CO₂H(カルボキシル)、-CO₂CH₃(メチルカルボキシル)、-CO₂CH₂CH₃、-C(O)NH₂(カルバモイル)、および-CON(CH₃)₂といった基が置換アシリル基の非限定的な例である。

20

【0052】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルコキシ」という用語は-OR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。非限定的な例としては-OCH₃(メトキシ)、-OCH₂CH₃(エトキシ)、-OCH₂CH₂CH₃、-OCH(CH₃)₂(イソプロポキシ)、-OC(CH₃)₃(tert-ブトキシ)、-OCH(CH₂)₂、-O-シクロペンチル、および-O-シクロヘキシルが挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「シクロアルコキシ」、「アルケニルオキシ」、「アリールオキシ」、「アラルコキシ」、「ヘテロアリールオキシ」、「ヘテロシクロアルコキシ」、および「アシリルオキシ」という用語は、-ORとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアシリルである。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルキルチオ」および「アシリルチオ」という用語は-SR基を意味し、ここでRはそれぞれアルキルおよびアシリルである。「アルコール」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がヒドロキシ基で置き換えられている。「エーテル」という用語は上記定義のアルカンに対応し、ここで少なくとも1個の水素原子がアルコキシ基で置き換えられている。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-

40

50

NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。

【0053】

「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルキルアミノ」という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。非限定的な例としては-NHCH₃および-NHCH₂CH₃が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「ジアルキルアミノ」という用語は-NRR'基を意味し、ここでRおよびR'は同一のまたは異なるアルキル基でありうるか、あるいは、RおよびR'は一緒になってアルカンジイルを表しうる。ジアルキルアミノ基の非限定的な例としては-N(CH₃)₂および-N(CH₃)(CH₂C_H₃)が挙げられる。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「シクロアルキルアミノ」、「アルケニルアミノ」、「アリールアミノ」、「アラルキルアミノ」、「ヘテロアリールアミノ」、「ヘテロシクロアルキルアミノ」、および「アルコキシアミノ」という用語は、-NHRとして定義される基を意味し、ここでRはそれぞれシクロアルキル、アルケニル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、およびアルコキシである。アリールアミノ基の非限定的な例は-NHC₆H₅である。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アミド」(アシルアミノ)という用語は-NHR基を意味し、ここでRはアシルであり、その用語は上記定義の通りである。アミド基の非限定的な例は-NHC(O)C_H₃である。「置換」という修飾語なしで使用される場合の「アルキルイミノ」という用語は=NRという二価の基を意味し、ここでRはアルキルであり、その用語は上記定義の通りである。これらの用語のいずれかが「置換」という修飾語付きで使用される場合、炭素原子に結合した1個または複数の水素原子が独立して-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-NH₂、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CN、-SH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-C(O)CH₃、-NHCH₃、-NHCH₂CH₃、-N(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NHCH₃、-C(O)N(CH₃)₂、-OC(O)CH₃、-NHC(O)CH₃、-S(O)₂OH、または-S(O)₂NH₂で置き換えられている。-NHC(O)OCH₃および-NHC(O)NHCH₃といった基が置換アミド基の非限定的な例である。

10

20

30

【0054】

特許請求の範囲および/または明細書において「含む(comprising)」という用語との組み合わせで使用される場合の「a」または「an」という単語の使用は、「1つ」を意味しうるが、「1つまたは複数」、「少なくとも1つ」、および「1つまたは2つ以上」の意味とも一致している。

30

【0055】

本明細書を通じて、「約」という用語は、ある値が、その値を決定するために使用される装置や方法に固有の誤差の変動、または試験対象の間で存在する変動を含むことを示すために使用される。

40

【0056】

「含む(comprise)」、「有する(have)」、および「含む(include)」という用語は非限定的な連結動詞である。「含む(comprises)」、「含む(comprising)」、「有する(has)」、「有する(having)」、「含む.includes)」、および「含む(including)」などの1つまたは複数のこれらの動詞の任意の形態または時制も非限定的である。例えば、1つまたは複数の段階を「含み(comprises)」、「有し(has)」、または「含む.includes)」任意の方法は、それらの1つまたは複数の段階のみを有することに限定されず、他の列挙されていない段階も網羅する。

40

【0057】

明細書および/または特許請求の範囲において使用される「有効な」という用語は、所望の、予期される、または意図される結果を実現するために十分であることを意味する。患者または対象を化合物で処置する文脈において使用される場合の「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的有効量」とは、疾患を処置するために対象または患者に投与される際に疾患のそのような処置を実行するために十分な該化合物の量を意味する。

50

【0058】

本明細書において使用される、特定の成分を「実質的に含まない」とは、特定の成分が混入物としてまたは微量でしか存在しないことを意味する。したがって、任意の意図され

ない混入により生じる、組成物の特定の成分の総量は、5%未満、1%未満、または0.1%未満でありうる。いくつかの態様では、標準的分析方法を使用して特定の成分を組成物中で検出することができない。

【0059】

本明細書において使用される「IC₅₀」という用語は、得られる最大応答の50%である阻害用量を意味する。この定量的尺度は、所与の生物学的、生化学的、もしくは化学的プロセス(またはプロセスの構成要素、すなわち酵素、細胞、細胞受容体、もしくは微生物)を半分阻害するために特定の薬物または他の物質(阻害剤)がどの程度必要であるかを示す。

【0060】

第1の化合物の「異性体」は、各分子が第1の化合物と同一の構成分子を含有しているが三次元でのそれらの原子の配置が異なる、別個の化合物である。

10

【0061】

本明細書において使用される「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、雌ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそのトランスジェニック種などの生きている哺乳類生物を意味する。特定の態様では、患者または対象は靈長類である。ヒト対象の非限定的な例としては成人、若年、乳幼児、および胎児がある。

【0062】

本明細書において一般的に使用される「薬学的に許容される」とは、正しい医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織、臓器、および/または体液と接触させて使用するために好適であり、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わず、妥当な損益比に相応している、化合物、原料、組成物、および/または剤形を意味する。

20

【0063】

「薬学的に許容される塩」とは、先に定義の通り薬学的に許容されかつ所望の薬理活性を有する、本開示の化合物の塩を意味する。そのような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの無機酸；または1,2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4,4'-メチレンビス(3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸)、4-メチルビシクロ[2.2.2]オクタ-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクロペニタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヒドロキシナフト工酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、tert-ブチル酢酸、トリメチル酢酸などの有機酸と共に形成される酸付加塩が挙げられる。薬学的に許容される塩のさらなる例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸を含む無機酸の塩、および酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、レモン酸、アスコルビン酸、バッシング酸(bashing acid)、マレイン酸、ヒドロキシ-マレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ-安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、ヒドロキシエチルスルホン酸、トリフルオロ酢酸を含む有機酸の塩などがある。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが無機塩基または有機塩基と反応可能な場合に形成可能な塩基付加塩も含む。許容される無機塩基としては水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムが挙げられる。許容される有機塩基としてはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどが挙げられる。本開示の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないと認識すべきである。いくつかの態様では、本開示における例はアミン

30

40

50

のプロトン化塩である。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製方法および使用方法のさらなる例はHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002)およびBerg et al. "Pharmaceutical Salts," J. Pharm. Sci. 1977, 66: 1-19に提示されている。

【0064】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」という用語は、化学剤を運搬または輸送することに関与する、液体もしくは固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、または封入材料などの、薬学的に許容される材料、組成物、または媒体を意味する。

【0065】

「予防」または「予防する」は、(1) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病態または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の発症を阻害すること、および/あるいは(2) 疾患の危険性がありかつ/または疾患に罹患しやすいことがあるが、疾患の病態または総体症状のいずれかまたは全部を未だ経験していないかまたは示していない対象または患者において、疾患の病態または総体症状の発症を遅くすることを含む。10

【0066】

「立体異性体」または「光学異性体」とは、同一原子が他の同一原子に結合しているが三次元でのそれら原子の立体配置が異なる、所与の化合物の異性体のことである。「鏡像異性体」とは、左手および右手のように互いの鏡像である所与の化合物の立体異性体のことである。「ジアステレオマー」とは、鏡像異性体ではない所与の化合物の立体異性体のことである。キラル分子は、立体中心または不斉中心とも呼ばれるキラル中心を含有し、キラル中心は、任意の2個の基の交換が立体異性体を生じさせる基を有する分子中の、任意の地点であるが必ずしも原子ではない。有機化合物中では通常、キラル中心は炭素原子、リン原子、または硫黄原子であるが、他の原子が有機化合物および無機化合物中の立体中心であることも可能である。分子は、複数の立体中心を有することで、多くの立体異性体となることができる。その立体異性が四面体不斉中心(例えば四面体炭素)に由来する化合物では、仮説上可能な立体異性体の総数は 2^n を超えず、ここでnは四面体立体中心の数である。多くの場合、対称性を有する分子は最大可能数よりも少ない数の立体異性体を有する。鏡像異性体の50:50混合物はラセミ混合物と呼ばれる。あるいは、一方の鏡像異性体が50%を超える量で存在するように鏡像異性体の混合物を鏡像異性的に濃縮してもよい。20。通常、鏡像異性体および/またはジアステレオマーは当技術分野において公知の技術を使用して分割または分離することができる。立体化学配置が規定されていない任意の立体中心またはキラリティー軸について、その立体中心またはキラリティー軸がそのR型、S型、または、ラセミ混合物および非ラセミ混合物を含むR型とS型との混合物として存在しうると想定される。本明細書において使用される「他の立体異性体を実質的に含まない」という語句は、組成物が15%以下、より好ましくは10%以下、さらに好ましくは5%以下、最も好ましくは1%以下の別の立体異性体を含有することを意味する。30

【0067】

「処置」または「処置する」は、(1) 疾患の病態または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を阻害すること(例えば、病態および/または総体症状のさらなる発生を停止させること)、(2) 疾患の病態または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患を寛解させること(例えば、病態および/または総体症状を逆転させること)、ならびに/あるいは(3) 疾患の病態または総体症状を経験するかまたは示す対象または患者において疾患の任意の測定可能な低下を実行することを含む。40

【0068】

上記定義は、参照により本明細書に組み入れられる任意の参考文献における任意の矛盾する定義に取って代わる。しかし、特定の用語が定義されているという事実を、未定義の任意の用語が不確定であることを示すものと考えるべきではない。むしろ、すべての使用される用語は、当業者が本開示の範囲を認識しつつ本開示を実践することができるように本開示を用語で記述するものであると考えられる。50

【0069】

2. 本開示の化合物

本開示によって提供される化合物は、例えば上記の概要のセクションおよび以下の特許請求の範囲に示される。それらは、以下の実施例のセクションおよびセクションAにおいて概説される方法を使用して作製することができる。これらの方法は、当業者が適用する有機化学の原理および技術を使用してさらに修正および最適化することができる。例えば、そのような原理および技術は、参照により本明細書に組み入れられるMarch's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure (2007)において教示される。

【0070】

本開示の化合物は、1個または複数の不斉置換炭素または窒素原子を含みうるものであり、光学活性体またはラセミ体として単離されうる。したがって、特定の立体化学配置または異性体が特に示されない限り、ある化学式のすべてのキラル体、ジアステレオ異性体、ラセミ体、エピマー体、およびすべての幾何異性体が意図される。化合物はラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステレオマー混合物および個々のジアステレオマーとして生じうる。いくつかの態様では、単一のジアステレオマーが得られる。本開示の化合物のキラル中心はS配置またはR配置を有しうる。

【0071】

本開示の化合物を表すために使用される化学式は通常、おそらくは数種類である異なる互変異性体のうち1つしか示さない。例えば、多くの種類のケトン基が対応するエノール基との平衡状態で存在することが知られている。同様に、多くの種類のイミン基がエナミン基との平衡状態で存在する。どの互変異性体が所与の化合物について示されるかにかかわらず、また、どの互変異性体が最も優勢であるかにかかわらず、所与の化学式のすべての互変異性体が意図される。

【0072】

また、本開示の化合物は、本明細書に記載の適応症において使用される場合であれ、他の場合であれ、先行技術において公知の化合物に比べて有効であり、毒性が低く、長時間作用し、強力であり、生じる副作用が少なく、容易に吸収され、かつ/または良好な薬物動態プロファイル(例えば高い経口バイオアベイラビリティおよび/もしくは低いクリアランス)を示し、かつ/または他の有用な薬理学的、物理的、もしくは化学的性質を示すことができるという利点を有しうる。

【0073】

さらに、本開示の化合物を構成する原子は、そのような原子のすべての同位体形態を含むように意図されている。本明細書において使用される同位体は、同一の原子番号を有するが異なる質量数を有する原子を含む。一般例としてかつ非限定的に、水素の同位体としてはトリチウムおよび重水素が挙げられ、炭素の同位体としては¹³Cおよび¹⁴Cが挙げられる。

【0074】

本開示の化合物はプロドラッグ形態でも存在しうる。プロドラッグが医薬の数多くの望ましい性質(例えば溶解度、バイオアベイラビリティ、製造性など)を強化することが知られていることから、所望であれば、本開示のいくつかの方法において使用される化合物をプロドラッグ形態で送達してもよい。したがって、本開示は、本開示の化合物のプロドラッグ、およびプロドラッグを送達する方法を想定する。本開示において使用される化合物のプロドラッグは、修飾が日常的操作でまたはインピボで切断されて親化合物になるよう、化合物に存在する官能基を修飾することで調製することができる。したがって、プロドラッグとしては例えば、プロドラッグが対象に投与される際に切断されてヒドロキシ、アミノ、またはカルボン酸をそれぞれ形成する任意の基にヒドロキシ基、アミノ基、またはカルボキシ基が結合した本明細書に記載の化合物が挙げられる。

【0075】

本明細書において提供される化合物の任意の塩形態の一部を形成する特定のアニオンま

10

20

30

40

50

たはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限り重要ではないと認識すべきである。薬学的に許容される塩ならびにその調製方法および使用方法のさらなる例は、参照により本明細書に組み入れられるHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use (2002)に提示されている。いくつかの局面では、本開示の化合物は、遊離塩基形態でまたはプロトン化アミン塩として存在しうる。

【0076】

多くの有機化合物が、それらがその中で反応するかまたはそこから析出もしくは結晶化される溶媒と複合体を形成しうることが認識されよう。これらの複合体は「溶媒和物」として知られる。溶媒が水である場合、複合体は「水和物」として知られる。また、多くの有機化合物が、結晶形および非晶形を含む2つ以上の固体形態で存在しうることが認識されよう。本明細書において提供される化合物のすべての固体形態は、その任意の溶媒和物を含めて、本開示の範囲内である。

【0077】

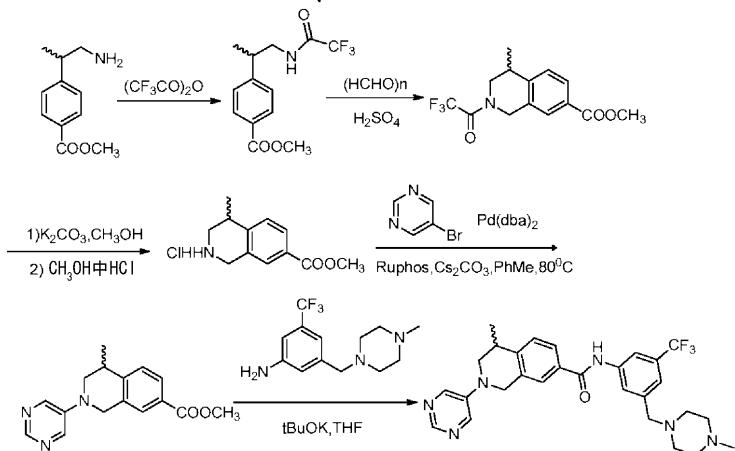
A. 合成

本開示の化合物は、以下の方法、さらには、実験手順において広範に確認されている方法または文献中で公開された方法を使用して調製することができる。したがって、以下の合成スキームは、例を概説するものでしかなく、本化合物または任意の特定の置換基を限定するものではない。

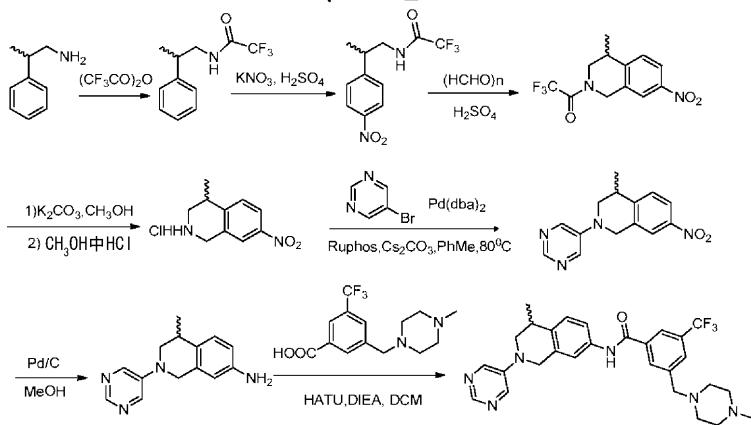
【0078】

スキームAおよびBに示すように、式Iの化合物を、メチル4-(1-アミノプロパン-2-イル)ベンゾエートを出発原料として使用することによる5つの工程を通じて、または2-フェニルプロパン-1-アミンを出発原料として使用することによる6つの工程を通じて合成することができる。

スキームA



スキームB



【0079】

B. 代謝産物・プロドラッグ

10

20

30

40

50

本開示の化合物およびそれらの薬学的塩の代謝産物、ならびに本開示の化合物およびそれらの薬学的塩に変換されるプロドラッグが、本出願の特許請求の範囲に含まれる。

【0080】

C. 治療方法

一態様では、本開示は、例えば炎症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、皮膚瘢痕、アテローム性動脈硬化症、およびがんを予防および処置するために式(I)の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を使用する方法を提供する。治療の様々な局面を以下に示す。

【0081】

3. 薬学的製剤および投与経路

臨床用途が想定される場合、所期の用途に適した形態で薬学的組成物を調製することが必要になる。一般に、これは、発熱物質、およびヒトまたは動物に有害なことがある他の不純物を本質的に含まない組成物を調製することを伴う。

【0082】

一般に、薬物を安定にするために、かつ標的細胞による取り込みを可能にするために、適切な塩および緩衝液を使用することが望まれる。緩衝液は、薬物を患者に導入する際に使用されることがある。本開示の水性組成物は、薬学的に許容される担体または水性媒体に溶解または分散した、細胞への有効量の薬物を含む。そのような組成物は接種材料とも呼ばれる。「薬学的または薬理学的に許容される」という語句は、動物またはヒトに投与する際に有害な、アレルギー性の、または他の不都合な反応を生じさせない分子実体および組成物を意味する。本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。薬学的に有効な物質用のそのような媒体および剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤は、本開示の薬物と適合しない場合を除いて、治療用組成物中のその使用が想定される。補足的な有効成分も組成物に組み込むことができる。

【0083】

本開示の有効組成物は、古典的な薬学的製剤を含みうる。本開示のこれらの組成物の投与は、標的組織が任意の一般的経路を介して接近可能である限り、その経路を介して行われる。そのような経路としては経口経路、経鼻経路、頸側経路、直腸経路、経膣経路、または局所経路が挙げられる。あるいは、投与は同所注射、皮内注射、皮下注射、筋肉内注射、腫瘍内注射、腹腔内注射、または静脈内注射によるものでもよい。通常、そのような組成物は上述の薬学的に許容される組成物として投与される。

【0084】

有効化合物を非経口投与または腹腔内投与してもよい。遊離塩基または薬理学的に許容される塩としての有効化合物の溶液剤を、ヒドロキシプロピルセルロースなどの界面活性剤と好適に混合された水中で調製することができる。分散液剤をグリセリン、液体ポリエチレングリコールおよびその混合物中、ならびに油中で調製することもできる。普通の貯蔵および使用条件下で、これらの製剤は、微生物の成長を防ぐ保存料を含有する。

【0085】

注射用に好適な薬学的形態としては、滅菌水溶液剤または水性分散液剤、および滅菌注射用溶液剤または分散液剤の即時調製用の滅菌散剤が挙げられる。いずれの場合でも、形態は滅菌されていなければならず、容易なシリンジ注入可能性が存在する程度に流動的でなければならない。形態は製造条件および貯蔵条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの微生物の汚染作用に対して保存されなければならない。担体は、水、エタノール、ポリオール(例えばグリセリン、プロピレングリコール、および液体ポリエチレングリコールなど)、その好適な混合物、ならびに植物油を例えれば含有する、溶媒または分散媒でありうる。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散液の場合の必要な粒径の維持、および界面活性剤の使用により、適當な流動性を維持することができる。微生物の作用の阻止を様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサールなどによってもたらすことができる。多くの場合

10

20

30

40

50

、等張剤、例えば糖または塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収を組成物中での吸収遅延剤、例えばモノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたらすことができる。

【0086】

滅菌注射用溶液剤は、所要量の活性化合物を適切な溶媒中に必要に応じて上記で列挙した様々な他の成分と共に組み込んだ後、濾過滅菌を行うことで調製される。一般に、分散液剤は、塩基性分散媒および上記で列挙した成分のうち必要な他の成分を含有する滅菌媒体に様々な滅菌有効成分を組み入れることで調製される。滅菌注射用溶液剤の調製用の滅菌散剤の場合、好ましい調製方法は、有効成分と任意のさらなる所望の成分との粉末を、既に滅菌濾過したその溶液から得る、真空乾燥および凍結乾燥技術である。

10

【0087】

本明細書において使用される「薬学的に許容される担体」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張剤、および吸収遅延剤などを含む。薬学的有効物質用のそのような媒体および剤の使用は当技術分野において周知である。任意の従来の媒体または剤は、有効成分と適合しない場合を除いて、治療用組成物中のその使用が想定される。補助的有効成分も組成物に組み込むことができる。

【0088】

経口投与では、本開示の化合物を賦形剤と共に組み込み、経口摂取不可能なうがい薬および歯磨剤の形態で使用することができる。うがい薬は、所要量の有効成分をホウ酸ナトリウム溶液(Dobell溶液)などの適切な溶媒中に組み込むことで調製することができる。あるいは、有効成分を、ホウ酸ナトリウム、グリセリン、および炭酸水素カリウムを含有する防腐洗浄液に組み込むこともできる。また、有効成分を、ゲル、ペースト、粉末、およびスラリーを含む歯磨剤に分散させることができる。有効成分を治療有効量で、水、結合剤、研磨剤、香味料、発泡剤、および湿潤剤を含みうるペースト歯磨剤に加えることができる。

20

【0089】

本開示の組成物は中性形態または塩形態で製剤化することができる。薬学的に許容される塩としては、(タンパク質の遊離アミノ基と共に形成され、かつ)例えば塩酸もしくはリン酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、酒石酸、マンデル酸などの有機酸と共に形成される、酸付加塩が挙げられる。また、遊離カルボキシル基と共に形成される塩が、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、または水酸化第二鉄などの無機塩基、およびイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ヒスチジン、プロカインなどの有機塩基から誘導されうる。

30

【0090】

製剤化されると、溶液剤は、剤形と適合する様式で、かつ治療上有効な量で投与される。製剤は注射用溶液剤、薬物放出カプセル剤などの種々の剤形で容易に投与される。例えば、水溶液剤での非経口投与では、溶液剤は必要であれば好適に緩衝すべきであり、液体希釈剤は十分な生理食塩水またはグルコースで最初に等張性にすべきである。これらの特定の水溶液剤は静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、および腹腔内投与に特に好適である。これに関して、使用可能な滅菌水性媒体は、本開示に照らせば当業者には明らかであろう。例えば、1用量を等張NaCl溶液1mlに溶解させ、かつ皮下注入液1000mlに加えるかまたは目的の注入部位に注射することができる(例えば"Remington's Pharmaceutical Sciences," 15th Edition, pages 1035-1038 and 1570-1580を参照)。処置される対象の状態に応じて投与量の何らかの変動が必然的に生じる。いずれにせよ、投与を担う人物は、個々の対象に適した用量を決定する。さらに、ヒト投与では、製剤はFDA Office of Biologics standardsが要求する滅菌性、発熱性、一般的安全性、および純度の基準に適合すべきである。

40

【0091】

4. 炎症性疾患状態および炎症性状態

炎症は、すべてではないにしても多くの疾患状態の根底にある。様々な炎症性シグナル

50

伝達経路が存在するが、炎症は常に、免疫細胞、血管、および分子メディエーターが関与する防御応答を特徴とする。炎症の目的は、細胞傷害の初期原因を除去すること、最初の侵襲および炎症プロセスにより損傷を受けた壊死細胞および壊死組織を取り除くこと、ならびに組織修復を開始することにある。急性炎症の古典的な徴候は、疼痛、熱、発赤、腫脹、および機能損失である。炎症は、一般的な応答であり、したがって、各病原体に特異的な適応免疫との対比で、自然免疫の機序であると考えられる。

【0092】

炎症は、急性または慢性に分類することができる。急性炎症は、有害な刺激に対する身体の初期応答であり、血液から傷害組織中の血漿および白血球(特に顆粒球)の移動の増加により生じる。一連の生化学イベントは、局所血管系、免疫系、および傷害組織内の様々な細胞が関与する炎症応答を伝達し、成熟させる。慢性炎症として知られる長期炎症は、炎症部位に存在する細胞の種類の漸進的転換を生じさせるものであり、炎症プロセスによる組織の同時の破壊および治癒を特徴とする。

10

【0093】

炎症は、感染症の同義語ではない。感染症は、微生物侵襲による作用と身体の炎症性防御応答による反応との間の相互作用を記述するものである。感染症を説明する際にはこれら2つの構成要素が一緒に考慮され、この用語は、観察される炎症反応の原因である微生物侵襲を暗示するように使用される。他方、炎症は、原因が何であれ、身体の免疫血管応答を純粋に記述するものである。しかし、これら2つがしばしば相關していることから、-itis(炎症を意味する)で終わる単語は、感染症を意味するものとして時々変則的に記述される。炎症性疾患状態のいくつかの例を以下で説明する。

20

【0094】

A. 敗血症

敗血症は、感染症が引き起こす全身炎症状態を特徴とする重篤な医学的状態である。伝統的に、敗血症(sepsis)という用語はsepticaemiaおよびsepticemia(「血液中毒」)と互換的に使用されている。しかし、これらの用語はもはや同義とは考えられておらず、septicemiaは敗血症のサブセットと考えられている。

【0095】

敗血症の症状は、根底にある感染プロセスにしばしば関連している。感染症が敗血症に至る場合、結果的な症状は全身性炎症反応症候群(SIRS)の症状である：全身炎症、発熱、白血球数の上昇(白血球增多)、ならびに心拍数の上昇(頻拍)および呼吸数の上昇(頻呼吸)。上記に次いで、症状として悪寒などのインフルエンザも挙げられる。

30

【0096】

敗血症を引き起こす免疫応答は、炎症経路および凝固経路の広範な活性化を引き起こす全身性炎症応答である。これは、循環系の機能不全にまで進行することがあり、最適な処置下であっても多臓器機能不全症候群、最終的には死を生じさせることがある。

40

【0097】

敗血症のより重篤なサブセットは重症敗血症(急性臓器機能不全を伴う敗血症)および敗血症性ショック(難治性動脈性低血圧を伴う敗血症)である。あるいは、全身性炎症反応症候群の2つ以上の判定基準を感染症のエビデンスなしに満たす場合、患者は単に「SIRS」と診断されることがある。SIRSおよび急性臓器機能不全を有する患者を「重症SIRS」と呼ぶことがある。

【0098】

患者が敗血症に加えて全身性低灌流の症状、すなわち終末器官機能不全または血清乳酸値4mmol/dL超を有する場合、患者は「重症敗血症」を有すると規定される。患者が敗血症に加えて適切な輸液ボーラス(通常はクリスタロイド20ml/kg)後の低血圧を有する場合、患者は敗血症性ショックを有すると規定される。敗血症を有する成人を診断するための判定基準は、年齢1ヶ月未満の乳幼児には当てはまらない。乳幼児においては、感染症に加えて感染症に対する全身応答と一致する徴候および症状の「集まり(constellation)」が存在することのみが、診断に必要である。

50

【 0 0 9 9 】

敗血症の治療法は、抗生物質、感染体液収集物の外科的ドレナージ、補液、および臓器機能不全に対する適切な支援に基づく。これは、腎不全における血液透析、肺機能不全における機械的人工呼吸、血液製剤の輸血、ならびに循環不全に対する薬物療法および輸液療法を含みうる。長期疾病の間は、必要であれば非経口栄養による適切な栄養を確保することが重要である。

【 0 1 0 0 】

敗血症患者の適切な管理における問題は、敗血症が認識された後の治療の実行が遅れることにあった。公開された試験は、適切な抗生物質治療の実行が1時間遅れる毎に死亡率がこれに伴って7%上昇することを示した。敗血症について人々を啓発し、敗血症の患者治療成績を改善するための、「Surviving Sepsis Campaign」と称する大規模国際協力事業が設立された。このキャンペーンでは、今後数年間でガイドラインの完全なセットを刊行することを目的として、重症敗血症の管理戦略に関するエビデンスベースのレビューを刊行している。10

【 0 1 0 1 】

炎症プロセスそれ自体を対象とする大部分の治療は、治療成績を改善することができなかつたが、ドロトレコギンアルファ(活性化タンパク質C、凝固因子の1つ)は、重症敗血症における死亡率を約31%から約25%に減少させることができた。ドロトレコギンアルファに適格となるには、患者はAPACHE IIスコア25以上の重症敗血症または敗血症性ショック、および出血危険性の低さを有さなければならない。低用量ヒドロコルチゾン処置は、ACTH刺激試験により確定されたように、相対的副腎不全を有する敗血症性ショック患者に対して有望性を示した。20

【 0 1 0 2 】

敗血症が疑われる乳幼児の標準的な処置は、体液状態を静脈内補液で維持する支持療法、および -ラクタム抗生物質(アンピシリンなどの)とゲンタマイシンなどのアミノグリコシドとの併用からなる。

【 0 1 0 3 】**B. 外傷**

身体的外傷は、四肢の剥奪などの、重篤で身体を変えてしまう身体的傷害である。鈍力外傷は、鈍的物体からまたは鈍的物体により加えられる衝撃または他の力によって引き起こされる身体的外傷の一種であり、一方、穿通性外傷は、皮膚または組織を物体が貫通する身体的外傷の一種である。外傷は、事故などの計画外の外傷、または手術の場合の計画的外傷としても記述されうる。いずれも軽度～重度の組織損傷、失血、および/またはショックを特徴とすることがあり、いずれも敗血症を含む感染症を引き続き生じさせことがある。本開示は、前処置(医学的手順の場合)および外傷が生じた後の処置の両方を含む、外傷の処置を提供する。30

【 0 1 0 4 】**手術**

手術では、疾患もしくは傷害などの病態を調査および/もしくは処置するために、身体の機能もしくは外観の改善を促進するために、または時には何らかの他の理由で、患者に対して手作業および器具による術式を使用する。本開示は、以下でさらに定義される、手術により生じる外傷に対処することができる。40

【 0 1 0 5 】

概して、手技は、患者の組織の切断または以前に維持された創傷の閉鎖を包含する場合に、外科的であると考えられる。この範疇に必ずしも入らない他の手技、例えば血管形成術または内視鏡検査は、通常の外科的手順または外科的設定、例えば、滅菌環境、麻酔、防腐性条件、通常の手術器具、および縫合またはステープリングの使用を包含する場合に、外科的であると考えられうる。すべての形態の手術は侵襲的手技であると考えられる。通常、いわゆる非侵襲的手術とは、対処される構造を穿通しない切除(例えば角膜のレーザー焼灼術)または放射線外科手技(例えば腫瘍に対する放射線照射)を意味する。手術は50

数分間～数時間続くことがある。

【0106】

一般に、外科手技は、緊急性、手技の種類、関係する身体体系、侵襲性の程度、および特別な器具使用により分類される。待機手術は、生命を脅かさない状態を補正するために行われ、外科医および手術施設が利用可能であることを条件として、患者の要求に応じて行われる。緊急手術は、生命、四肢、または機能的能力を保存するために素早く行わなければならない手術である。診査手術は、診断を支援または確認するために行われる。治療手術は、既に診断された状態を処置する。

【0107】

切断術は、身体部位、通常は四肢または指を切り離すことを包含する。再移植は、切断された身体部位を再接着することを包含する。再建手術は、身体の傷害部位、離断部位、または変形部位の再建を包含する。美容手術は、他の点では正常である構造の外観を改善するために行われる。切除は、患者から臓器、組織、または他の身体部位を切り取ることである。移植手術は、異なるヒト(または動物)の臓器または身体部位を患者に挿入することで別の臓器または身体部位を置き換えることである。移植における使用のために生きているヒトまたは動物から臓器または身体部位を除去することも、手術の一種である。

【0108】

1つの臓器系または構造に対して手術を行う場合、手術は、関係する臓器、臓器系、または組織により分類されうる。例としては心臓手術(心臓に対して行われる)、胃腸手術(消化管およびその付属臓器内で行われる)、ならびに整形外科手術(骨および/または筋肉に対して行われる)が挙げられる。

【0109】

最小侵襲手術は、腹腔鏡下手術または血管形成術と同様に、体腔または構造内に小型化器具を挿入するための比較的小さな外側切開を包含する。対照的に、直視下外科手術は、対象となる区域全体の大きな切開を必要とする。レーザー手術は、組織を切るためにメスまたは同様の外科器具の代わりにレーザーを使用することを包含する。顕微鏡下手術は、外科医が小さな構造を視認するために手術用顕微鏡を使用することを包含する。ロボット手術は、外科医の指示下で器具使用を制御するためにDa VinciまたはZeus手術システムなどの手術ロボットを使用する。

【0110】

外傷性出血

外傷性出血は、傷害による広範な国際的影響の大部分を占めるものであり、大多数の死亡を引き起こし、負傷者における大きな罹患率を生じさせる。外傷性出血の急性管理は、入院前治療の差にもかかわらず、世界中で同様であり、広く認められている公刊ガイドラインに従っている。重傷患者の治療は4つのしばしば重複するセグメント、すなわち蘇生相、手術相、および救命治療相として行われる。出血の診断および制御は、外傷治療のすべての相のなかでも優先度を高くしなければならず、出血性ショックの患者においては特に重要である。出血制御の早期の試みとしては、直接圧迫、圧迫包帯、または止血帯による、目に見える重度出血源の直接制御；長骨骨折および骨盤骨折の安定化；ならびに患者を温暖に保つことが挙げられる。蘇生相では、温められた静脈内補液、出血の外科的制御前の低血圧蘇生、ならびに血液および血液製剤の適切な輸血が与えられる。手術相では、出血および任意の他の傷害の外科的制御、ならびにさらなる輸血が与えられる。最後に、救命治療相は術後支援および組織灌流を与える。

【0111】

C. 急性脾炎

急性脾炎は、急速に発症する脾臓の炎症である。重症度によっては、処置にもかかわらず重症合併症および高死亡率を示すことがある。軽症例は、保存的処置または腹腔鏡下手術によってしばしば処置に成功するが、重症例は、疾患プロセスを含む侵襲的手術(多くの場合2回以上の治療介入)を必要とする。

【0112】

10

20

30

40

50

D. 急性呼吸促迫症候群

急性呼吸促迫症候群(ARDS)は、呼吸促迫症候群(RDS)または成人呼吸促迫症候群(IRDSとの対比で)としても知られており、肺の様々な形態の傷害に対する重大な反応である。これは、透過性亢進型肺水腫を生じさせる最も重要な障害である。

【0113】

ARDSは、種々の直接的および間接的侵襲が引き起こす重症肺疾患である。ガス交換障害を生じさせる肺実質の炎症と、同時に生じる、炎症、低酸素血症を引き起こしかつ多臓器不全をしばしば生じさせる炎症性メディエーターの全身放出とを特徴とする。この状態は生命を脅かし、しばしば致死性であり、通常は機械的人工呼吸および集中治療室への収容を必要とする。比較的重症度の低い形態は急性肺傷害(ALI)と呼ばれる。

10

【0114】

ARDSは、傷害または急性疾患発作から24~48時間以内に生じうる。そのような場合、患者は通常、息切れ、頻呼吸、および、根本的原因、すなわちショックに関連する症状を呈する。マラリアなどの長期疾患がそれを誘発することもある。そして、ARDSは、感染症の特に急性の症例の発症後のある時点で生じることがある。

【0115】

動脈血ガス分析および胸部X線撮影により、上記の判定基準を使用する推論による正式な診断が可能になる。重症低酸素血症が一般的に含まれるが、異常PaO₂を規定する適切な閾値は決して系統的には研究されていない。肺水腫のあらゆる心原性の原因を排除すべきである。これは、肺動脈楔入圧を測定するために肺動脈カテーテルを配置することで行うことができる。肺動脈カテーテルの使用がARDSを含む重病における患者治療成績を改善するものではないことを示す豊富なエビデンスが明らかになっていることから、これは必要ではなく、現在ではめったに行われていない。胸部単純X線撮影は、大部分の症例における両側性肺胞性浸潤を記録するために十分である。CTスキャンは、ARDSにおける肺実質のいっそう正確な画像を生じさせるが、ARDSを有する患者の臨床管理においてほとんど有用性がなく、概ね研究手段にとどまっている。

20

【0116】

通常、急性呼吸促迫症候群は、集中治療室中での機械的人工呼吸により処置される。通常、人工呼吸は、経口気管内挿管を通じて、または長期人工呼吸(2週間以上)が不可避であると考えられる場合は必ず気管開口術を通じて行われる。非侵襲的人工呼吸の可能性は、この疾患のきわめて早期に限定されるか、または、より望ましくは、この疾患が発生する危険性がある個人(非定型肺炎、肺挫傷、大手術の患者)における予防に限定される。根底にある原因の処置は、その原因がARDS像を維持する傾向にあることから、必須である。微生物培養結果が入手可能になってからすぐに、適切な抗生物質治療を実行しなければならない。局所微生物サーベイランスが効率的な場合は、経験的治療が適切でありうる。60%超のARDS患者は、肺傷害の発症の前または後に(院内)肺感染症を経験する。感染源は、外科的に処置可能である場合、手術しなければならない。敗血症と診断される場合、適切な局所プロトコルを実行すべきである。

30

【0117】

E. 虚血再灌流傷害

再灌流傷害とは、虚血期間後に血流が組織に戻る際に引き起こされる組織の損傷を意味する。血液からの酸素および栄養素の非存在は、循環の修復が正常機能の修復よりもむしろ酸化ストレスの誘導を通じた炎症および酸化的損傷を生じさせるという状態を作り出す。

40

【0118】

再灌流傷害という損傷は、部分的には損傷組織の炎症応答が理由である。新たに戻る血液によってその区域に運ばれる白血球は、組織損傷に応答して、インターロイキンなどの多くの炎症性因子、およびフリーラジカルを放出する。修復された血流は、細胞タンパク質、DNA、および形質膜を損傷する細胞内に酸素を再導入する。細胞膜の損傷によりさらなるフリーラジカルの放出が引き起こされうる。また、そのような活性種はレドックスシ

50

グナル伝達においてアポトーシスを活性化するように間接的に作用しうる。また、白血球が小さな毛細血管中に蓄積されることで、毛細血管が閉塞し、さらなる虚血が生じことがある。

【0119】

再灌流傷害は、脳卒中および脳外傷に関する脳の虚血カスケードにおいて役割を果たす。また、虚血および再灌流傷害の発作の繰り返しは、褥瘡および糖尿病性足部潰瘍などの慢性創傷の形成および治癒失敗を導く要因であると考えられる。持続的圧迫が血流を制限して虚血を引き起こし、炎症が再灌流中に生じる。このプロセスが繰り返されると、最終的には創傷を引き起こすほど組織を損傷する。

【0120】

長期虚血(60分以上)では、ヒポキサンチンがATP代謝の分解産物として形成される。酵素キサンチンデヒドロゲナーゼは、酸素の利用可能性がより高くなる結果としてキサンチンオキシダーゼに変換される。この酸化により、分子酸素が非常に高活性のスーパー・オキシドラジカルおよびヒドロキシルラジカルに変換される。また、キサンチンオキシダーゼは尿酸を產生し、尿酸はプロオキシダントとして、かつペルオキシナイトライトなどの活性種のスカベンジャーとして作用しうる。再灌流中に產生される過剰の一酸化窒素は、スーパー・オキシドと反応して強力な活性種ペルオキシナイトライトを产生する。そのようなラジカルおよび活性酸素種は、細胞膜の脂質、タンパク質、およびグリコサミノグリカンを攻撃してさらなる損傷を引き起こす。また、それらはレドックスシグナル伝達により特定の生物学的プロセスを開始することがある。

10

20

30

【0121】

F. 心血管疾患

心血管疾患とは、心臓または血管(動脈および静脈)が関与する疾患のクラスを意味する。この用語は、技術的には心血管系に影響するあらゆる疾患を意味するが、通常はアテローム性動脈硬化症(動脈疾患)に関連する疾患を意味するよう使用される。これらの状態の原因、機序、および処置法は同様である。心血管疾患の処置法は各患者における該疾患の特定の形態に依存するが、有効な処置法は、上記で説明した生活習慣の予防的变化を常に含む。血圧低下薬、アスピリン、およびスタチンコレステロール低下薬などの薬物が有用でありうる。いくつかの状況下では、損傷した血管を再開、修復、または置換するために手術または血管形成術が是認されることがある。

【0122】

大部分の西側諸国は、高くかつ上昇中の心血管疾患率に直面している。毎年、がんで死亡する米国人よりも多くの米国人が心疾患で死亡している。全死亡件数の30%の原因が心疾患のみによるものであり、他の心臓血管系疾患がさらに相当な件数の死亡および身体障害を引き起こした。2005年に至るまで、心疾患は米国および大部分の欧州諸国において死亡および身体障害の原因のナンバーワンであった。大規模な組織学的試験(PDAY)は、血管傷害が青年期から蓄積されるものであることから、小児期からの一次予防努力が必要であることを示した。

【0123】

様々な形態の心血管疾患としては動脈瘤、アンギナ、不整脈、アテローム性動脈硬化症、心筋症、脳血管疾患、先天性心疾患、うっ血性心不全、心筋炎、弁疾患、冠動脈疾患、拡張型心筋症、拡張機能障害、心内膜炎、血圧上昇(高血圧)、肥大型心筋症、僧帽弁逸脱、心筋梗塞、および静脈血栓塞栓症が挙げられる。

40

【0124】

G. 自己免疫/炎症性疾患

本開示は、脊椎関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、腸炎性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸疾患、炎症性腸疾患、関節リウマチ、若年性関節リウマチ、家族性地中海熱、筋萎縮性側索硬化症、シェーグレン症候群、早期関節炎、ウイルス性関節炎、多発性硬化症、または乾癬などの種々の自己免疫および/または炎症性疾患状態の処置を想定する。これらの疾患の診断および処置は文献に十分に記録されている

50

。

【0125】

H. 化学療法、放射線療法、およびサイトカイン療法の毒性

化学療法、放射線、およびサイトカインを含む様々な形態のがん治療は、がん患者における時には重度である毒性に関連している。毒性が少なくとも部分的にヒストンの細胞外作用により引き起こされる限り、本開示は、この毒性を本開示の薬学的組成物を使用して減少させることで、患者側の不快感を減少させるかまたは緩和し、かついっそう高用量の治療を可能にすることを目指す。

【0126】

I. 熱傷

医学において、熱傷は、熱、冷熱、電気、化学物質、摩擦、または放射線が引き起こす傷害でありうる。第1度熱傷は、通常は傷害部位の発赤(紅斑)、白斑、および微小な疼痛に限定される。これらの熱傷は、通常は表皮中にのみ広がる。第2度熱傷は、さらに透明液で満たされるものであり、皮膚の表在性水疱形成を示すものであり、神経関与のレベルに応じて多少なりとも疼痛を包含しうる。第2度熱傷は、表在性の(乳頭)真皮を包含するものであり、深在性の(網状)真皮層を包含することもある。第3度熱傷は、皮膚の炭化をさらに示し、硬く皮革のような焼痂を生じさせる。焼痂とは、身体の非患部から分離された瘡蓋のことである。多くの場合、紫色の液体が存在する。これらの種類の熱傷は、熱傷区域において神経終末が破壊されていることから、しばしば無痛である。重篤な熱傷は、身体の大きな区域を覆う場合は特に、死亡を引き起こすことがあり、肺の熱傷(例えば煙の吸入を通じて)の兆候は何であれ医学的緊急事態である。

10

20

30

【0127】

皮膚の根底にある組織、例えば筋肉または骨に傷害を与える熱傷は、時には第4度熱傷と分類される。これらの熱傷は3つのさらなる度数に分類される。第4度熱傷では、皮膚が回復不可能に失われ、第5度熱傷では、筋肉が回復不可能に失われ、第6度熱傷では、骨が炭化する。

【0128】

「表在性熱傷」、「中間層熱傷」(表在性および深在性の分類に分割される)、ならびに「全層熱傷」という比較的新たな分類法は、皮膚の表皮層、真皮層、および皮下層により正確に関連しており、処置の指針となるために、かつ治療成績を予測するために使用される。

【0129】

化学熱傷は、通常は水酸化ナトリウム(Iye)、硝酸銀、およびより危険な化合物(硫酸などの)などの化合物により引き起こされる。中程度～重度の化学外傷を引き起こしうる大部分の化学物質(すべてではないが)は強酸または強塩基である。おそらく、酸化剤としての硝酸は、熱傷を引き起こす最悪の化学物質の1つである。フッ化水素酸は骨を侵食することがあり、その熱傷は直ちにはっきりわかるわけではない。中程度～重度の化学外傷を引き起こしうる大部分の化学物質は苛性と呼ばれる。

【0130】

電気熱傷は、一般に、電気ショック、雷に打たれること、導電性ゲルなしで除細動または電気除細動されること、などによる症状である。被った体内傷害は、目に見える「熱傷」のサイズに不相応であることがある。というのも、これらが電流の入口および出口の創傷に過ぎないからである。

40

【0131】

熱傷は総体表面積(TBSA)に関して評価される。TBSAとは、中間層熱傷または全層熱傷の患部の割合のことである(表在性熱傷はカウントされない)。患部TBSAを推定するための速く有用な方法として、9の法則が使用される。熱傷を有する個人を管理する上での第1の段階は、熱傷プロセスを停止することである。乾燥粉末熱傷では、粉末を最初にブラシで払うべきである。他の熱傷では、患部を大量の清浄な水ですすぐことで、異物を除去しつつ熱傷プロセスの停止を促進すべきである。広範囲の熱傷を有する個人には冷水を決して適

50

用すべきではない。それにより、熱傷犠牲者の温度状態がひどく損なわれるおそれがあるからである。この管理段階では、気道状態を評価することも重要である。患者が火事に巻き込まれた場合は、別途証明されない限り、彼または彼女が気道熱傷を被っていると考えなければならないし、それに合わせて処置を管理すべきである。

【0132】

熱傷プロセスが停止して気道状態が確保されるときに、Parkland式に従って患者を輸液蘇生すべきである。この式は、傷害後最初の24時間以内に送達すべき乳酸リングル液の量が以下の通りであると規定する。

$$\text{輸液} = 4\text{cc} \times \% \text{ TBSA} \times \text{体重(kg)}$$

% TBSAは第1度熱傷を排除する

10

【0133】

この輸液の半分は傷害後最初の8時間以内に与えるべきであり、残りはその後の16時間以内に与えるべきである。この式は指針でしかなく、尿量および中心静脈圧に合わせて輸液量を調整しなければならない。不適切な輸液蘇生は腎不全および死亡を引き起こす。全層熱傷における重度浮腫は焼痂切開術で処置することができる。

【0134】

J. がん

がんは、組織の細胞のクローン集団の増殖により生じる。発がんと呼ばれる、がんの発生は、いくつかの方法でモデリングおよび特徴づけすることができる。がん発生と炎症との間の関連は長きにわたって認識されている。炎症性応答は、微生物感染症に対する宿主防御に関与しており、また、組織の修復および再生を推進する。相当なエビデンスが、炎症とがん発生の危険性との間の関連を指摘しており、すなわち、慢性炎症によって異形成が生じうる。

20

【0135】

研究では、世界中のがんの約15%が微生物感染症に関連していると推定されている。ヒトパピローマウイルス(HPV)、B型およびC型肝炎ウイルス、HIV、ならびにピロリ菌(*Helicobacter pylori*)などの微生物はいずれもがんに関連している。他の症例では、タバコの煙、アスベスト、およびシリカを含む、慢性刺激および引き続く炎症を引き起こす環境条件も、がんの素因となりうる。

30

【0136】

いくつかの種類のウイルス感染症の場合では、ウイルスコード遺伝子が細胞形質転換に寄与しうる。一例は、HPV腫瘍性タンパク質E6およびE7である。しかし、がんに関連する他の微生物は、形質転換しないことから、このように機能しない。例えば、特定のピロリ菌株は、宿主細胞のシグナル伝達に影響する因子を含んでいるが、がん遺伝子は含んでいない。興味深いことに、ピロリ菌がMUC1を誘導することが観察されている。

【0137】

慢性炎症状態がゲノム損傷および腫瘍開始を生じさせうる他の経路は、化学的経路である。例えば、宿主細胞はフリーラジカルの産生により微生物感染症と戦う。これらの分子は、抗微生物効果があるだけでなく、酸化的損傷およびDNA塩基のニトロ化を生じさせ、これにより、宿主細胞中であってもDNA変異の危険性が高まる。

40

【0138】

細胞調節不全へのさらに別の経路は、感染症または他の炎症性傷害において起こる細胞死により生じうる。失われた細胞を、他の細胞、時には組織幹細胞などの未分化前駆細胞の増殖によって再配置させなければならない。驚くべきことではないが、多くの炎症経路が、生存および増殖を媒介するように機能する。したがって、組織修復を媒介しようとして、炎症応答が、うっかり細胞に過剰な生存信号および増殖信号を送ってしまい、それにより腫瘍発生を導くことがある。

【0139】

がんと炎症との間に関連があることから、炎症性シグナル伝達経路を減少させる本開示の化合物の能力を、前がん状況または発がんリスク状況において、異形成増殖の開始を予

50

防するかまたは遅延させるために活用することができる。

【0140】

K. 線維症

線維症とは、修復プロセスまたは反応プロセスにおける臓器または組織中の過剰な線維性結合組織の形成のことである。これは反応性状態、良性状態、または病的状態である。傷害に対応する場合、これは瘢痕化と呼ばれ、線維症が単一の細胞株から生じる場合、これは線維腫と呼ばれる。生理学的には、これは結合組織を沈着させるように作用し、このことにより、下層の臓器または組織の構造および機能が消失することがある。線維症は、線維組織の過剰な沈着による病的状態、および治癒における結合組織沈着のプロセスを記述するために使用することができる。

10

【0141】

線維症は、刺激された細胞が、コラーゲンおよびグリコサミノグリカンを含む結合組織を沈着させることを包含するという点で、瘢痕化プロセスと同様である。マクロファージと呼ばれる免疫細胞、および間質と呼ばれる表面間のあらゆる損傷組織は、TGF_βを放出する。これは、循環メディエーターの増加による近隣組織の炎症または全身炎症状態を含む、数多くの理由によるものである。TGF_βは、結合組織を沈着させる線維芽細胞の増殖および活性化を刺激する。

20

【0142】

線維症は、通常は炎症または損傷の結果として、体内の多くの組織中で生じるものであり、例としては、肺線維症(pulmonary fibrosis)(特発性肺線維症および囊胞性線維症)を含む肺線維症(lung)、肝線維症(肝硬変)、心線維症(心内膜心筋線維症、陳旧性心筋梗塞、心房線維症)、ならびにその他の線維症(縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性塊状線維症、腎性全身性線維症、クローン病、ケロイド、強皮症/全身性硬化症、関節線維症、ペロニー病、デュピュイトラン拘縮、癒着性関節包炎)が挙げられる。

20

【0143】

5. 処置方法

本開示の化合物は、抗炎症剤として一般に有用であり、炎症性状態の処置に使用することができる。哺乳動物対象(例えばヒト患者)に単独で、または炎症を調節する他の薬物(以下参照)との組み合わせで投与することができる。また、本化合物を、遺伝的にかつ/または例えば生理的要因および/もしくは環境的要因が理由で炎症に罹患しやすい対象、例えば炎症性疾患の家族歴を有する対象、あるいは慢性炎症を有するかまたは慢性ストレスに晒されている対象に投与することができる。

30

【0144】

所要の投与量は、投与経路の選択; 製剤の性質; 患者の疾患の性質; 患者のサイズ、体重、表面積、年齢、および性別; 投与される他の薬物; ならびに主治医の判断に依存する。好適な投与量は0.0001~100mg/kgの範囲である。利用可能な化合物の多様性および様々な投与経路の異なる効率を考慮すれば、必要な用量が大きく変動することを予想すべきである。例えば、経口投与は、静脈内注射による投与よりも高い投与量を必要とすると予想される。当技術分野において十分に理解されているように、これらの投与量レベルの変動は、最適化用の標準の経験的ルーチンを使用して調整することができる。投与は単回または複数回(例えば2回、3回、4回、6回、8回、10回、20回、50回、100回、150回、もしくはそれ以上)でありうる。本化合物を好適な送達媒体(例えばポリマー微粒子または埋込式装置)に封入することで、送達、特に傾向送達の効率が増加しうる。

40

【0145】

6. 併用療法

式(I)の化合物は、この疾患または同様の疾患の処置または寛解において有用であることが知られている他の薬物と併用することができる。併用投与では、そのような他の薬物を、一般的に使用される投与経路および量で、上記式の化合物と一緒にまたは連続して投与することができる。式(I)の化合物を1つまたは複数の他の薬物と一緒に使用する場合、1つまたは複数の他の公知の薬物および式(I)の化合物を含有する薬学的組成物が好ましい

50

。

【0146】

本開示の方法および組成物を使用して、細胞を死滅させ、細胞増殖を阻害し、転移を阻害し、血管新生を阻害し、または他のやり方で腫瘍細胞の悪性表現型を逆転させるかもしれません減少させるには、一般に、「標的」細胞と本開示の剤および少なくとも1つの他の剤とを接触させる。これらの組成物は、細胞を死滅させるかまたは細胞の増殖を阻害するために有効な併用量で与えられる。このプロセスは、細胞と本開示の剤および他の処置剤とを同時に接触させることを包含しうる。これは、細胞と両剤を含む単一の組成物もしくは薬理学的製剤とを接触させることで、または細胞と、一方の組成物が本開示の剤を含み、他方の組成物が他の剤を含む、2つの別個の組成物もしくは製剤とを同時に接触させることで実現することができる。10

【0147】

あるいは、本開示の剤は、数分～数週間の範囲の間隔で他の剤での処置に先行または後続しうる。他の剤および本開示の剤が別々に細胞に適用される様では、一般に、本開示の剤および他の治療薬が細胞に対する有利な併用効果をなお發揮することができるよう、各送達の間に著しく長い期間をおかないことを確実にする。そのような場合、細胞と両様式との接触を両様式の間で約12～24時間以内、より好ましくは両様式の間で約6～12時間以内、最も好ましくは遅延時間わずか約12時間で行うことが想定される。しかし、いくつかの状況では、処置期間を著しく延長し、各投与間で数日(2、3、4、5、6、または7日)～数週(1、2、3、4、5、6、7、または8週)が経過するようにすることが望ましいことがある。20

【0148】

また、本開示の剤または他の治療薬の2回以上の投与が望ましいと考えられる。以下に例示するように、様々な組み合わせを使用することができ、ここでは本開示の剤を「A」とし、他の治療薬を「B」とする。

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B B/A/A A/B/B B/B/B/A B/B/A/B

A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A B/A/B/A B/A/A/B B/B/B/A

A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A A/B/B/B B/A/B/B B/B/A/B

他の組み合わせが想定される。やはり、細胞死滅を実現するために、両剤が、細胞を死滅させるために有効な併用量で細胞に送達される。30

【0149】

式(I)の化合物と併用される薬物または有効成分としては、エストロゲン受容体モジュレーター、アンドロゲン受容体モジュレーター、レチノイド受容体モジュレーター、細胞毒/細胞阻害剤、抗増殖剤、タンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤、HIVタンパク質キナーゼ阻害剤、逆転写酵素阻害剤、血管新生阻害剤、細胞増殖および細胞生存シグナル伝達阻害剤、細胞周期チェックポイント薬およびアポトーシス誘導剤による干渉、細胞毒性薬、タンパク質チロシン阻害剤、EGFR、VEGFR阻害剤、セリン/スレオニンタンパク質阻害剤、Bcr-Abl阻害剤、c-Kit阻害剤、Met阻害剤、Raf阻害剤、MEK阻害剤、MMP阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヒスチジン脱アセチル化酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、CDK阻害剤、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤、MDM2ファミリータンパク質阻害剤、IAPファミリータンパク質阻害剤、STATファミリータンパク質阻害剤、PI3K、AKT阻害剤、インテグリン遮断阻害剤、IFN- γ 、インターロイキン12、COX-2阻害剤、p53、p53活性化因子阻害剤、VEGF抗体、EGF抗体などが挙げられるがそれに限定されない。40

【0150】

一様では、式(I)の化合物と併用される薬物または有効成分としては、アルデスロイキン、アレンドロン酸、インターフェロン、アリトレチノイン、アロプリノール、アロプリノールナトリウム、塩酸バロノセトロン、ヘメル、アミノグルテチミド、アミホスチン、アムルビシン、Annアクリジン、アナストロゾール、ドラセトロン、アラネスプ(Aranes p)、アルグラビン、亜ヒ酸、アロマシン、5-Nシチジン、アザチオプリン、BCGもしくはBC50

G、塩酸ベスタチン、酢酸ベタメタゾン、リン酸ベタメタゾンナトリウム、ベキサロテン、硫酸ブレオマイシン、プロクスウリジン、ボルテゾミブ、ブルスルファン、カルシトニン、アレムツズマブキヤンパス、カペシタビン、カルボプラチニン、カソデックス、セフェゾン、Seamus IL、DNR、クロラムブシリ、シスプラチニン、クラドリビン、クラドリビン、クロリドリン酸、シタラビン、シクロホスファミド、ダカルバジン、アクチノマイシンD、DX、デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、吉草酸エストラジオール、セフジニルインターロイキン2、酢酸メチルブレドニゾロン、デスロレリン、デクスラゾキサン、ジエチルスチルベストロール、ジフルカン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキシフルリジン、ドロナビノール、chin-166-キトサン複合体、エリガード、ラスブリカーゼ、塩酸エピルビシン、アプレピタント、エピルビシン、-エポエチン、エリスロポエチン、エプタプラチニン(Eptaplatin)、レバミソール、エストラジオール製剤、17--エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチニルエストラジオール、アミホスチン、ヒドロキシルリン酸塩、エトポホス、エトポシド、ファドロゾール、タモキシフェン、フィルグラスチム、フィナステリド、フルクスウリジン、フルコナゾール、フルダラビン、5-フッ素BrdUリン酸塩、5-フルオロウラシル、フルオキシメステロン、フルタミド、ホルメスタン、塩酸シタラビン、ホテムスチン、フルベストラント、免疫グロブリン、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、メシル酸イマチニブ、カルムスチンカプセル、ゴセレリン、ヒドロコルチゾン、エリスロ-ヒドロキシノニルアデニン、ヒドロキシ尿素、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、インターフェロン、IFN-2、インターフェロン-2A、インターフェロン-2B、インターフェロン-n1、IFN-n3、インターフェロン、インターフェロン-1a、IL-2、イントロンA、イレッサ、イリノテカン、カイトリル、キノコ多糖体硫酸塩、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド、酢酸リュープロレリン、レバミソール、左旋性フォリン酸カルシウム塩、レボチロキシンナトリウム、レボチロキシンナトリウム、ロムスチン、ロニダミン、ドロナビノール、ナイトロジエンマスター、メコバラミン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メgestロール、メルファラン、エステル化エストロゲン、6-メルカブトブリニン、メスナ、メトレキサート、アミノレブリン酸メチルエステル、ミルテホシン、ミノサイクリン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサンtronアントラキノン、トリロスタン、クエン酸アドリアマイシンリポソーム、ネダプラチニン、ペグフィルグラスチム、オブレルベキン、ニューポジエン、ニルタミド、タモキシフェン、NSC-631570、組換えヒトインターロイキン1-、オクトレオチド、塩酸オンダンセトロン、ヒドロブレドニゾン経口溶液、オキサリプラチニン、パクリタキセル、ブレドニゾン、L-アスパラギナーゼ酵素リン酸ナトリウム製剤、ペガシス、ペントスタチン、ピシバニール、塩酸ピロカルビン、アジョインTHP、ミスラマイシン、ポルフィマーナトリウム、ブレドニムスチン、ブレドニゾロンステアグラーート(Prednisolone Steaglate)、ブレドニゾロン、ブレマリン、C臍帯、組換えヒトエリスロポエチン、ラルチトレキセド、リビー(Libby)、エチドロン酸レニウム-186、リツキシマブ、レドキソン-A(Redoxon-A)、ロモ(Romo)ペプチド、塩酸ピロカルビン錠、オクトレオチド、サルグラモスチム、セムスチン、シゾフィラン、ソブゾキサン、メチルブレドニソロン、パフォス酸(Paphos acid)、幹細胞治療、ストレプトゾシン、塩化ストロンチウム-89、レボチロキシンナトリウム、タモキシフェン、タムスロシン、TNF-、テストラクトン(tastolactone)、ドセタキセル、テセロイキン、テモゾロミド、テニポシド、プロピオン酸テストステロン(propionic acid testosterone)、プロピオン酸テストステロン(testosterone propionate)、チオグアニン、チオテバ、甲状腺刺激ホルモン、チルドロン酸、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレオスルファン、ビクトリアA酸(Victoria A acid)、メトトレキサート錠、3メチルメラミン、トリメトレキサート、トリプトレリン、トリプトレリンの二重ヒドロキシ酢酸ナフタレン、UFT、ウリジン、バルルビシン、ベスナリノン、アルカリ、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ビルリジン(virulizin)、右旋性ラゾキサン、ジノスタチンエステル、オンダンセトロン、パクリタキセル、アコルビフェン、インターフェロンr-1、アフィニタク(affinitak)、アミノブテリン、アルゾキシフェン、アソブリスニル、アタメスタン、

10

20

30

40

50

アトラセンタン、BAY 43-9006、アバスチン、CCI-779、CDC-501、セレブレックス、セツキシマブ、クリスナトール、酢酸シプロテロン、デシタビン、DN-101、ドキソルビシン-M TC、dSLIM、デュタステリド、エドテカリン、エフロールニチン、エクサテカン、フェンレチニド、塩酸ヒスタミン、ホルミウム-166 DOTMP、イバンドロン酸、IFN- γ 、イントロン-PEG、イクサベピロン、イントロン鍵穴型ヘモシアニン、L-651582、ランレオチド、ラソフォキシフェン、リブラ(Libra)、ロナファルニブ(Ionafamib)、ミプロキシフェン(Miproxifene)、MS-209、リポソームMTP-PE、MX-6、ナファレリン、ネモルビシン、ネオバストット(Neovastat)、ノラトレキシド、アオリモセン(Aolimosen)、onco-TCS、オシデム(osidem)、パクリタキセルポリグルタミン酸エステル、パミドロン酸二ナトリウム注射液、PN-401、QS-21、R-1549、ラロキシフェン、ランピルナーゼ、13-cis-ビクトリアA酸、サトラプラチン、セオカルシトール、T-138067、タルセバ、DHA-PTX、チモシン β_1 、ピラゾフリン(Pirazofurin)、ティピファニブ、チラパザミン、TLK-286、トレミフェン、トランスMID-1o7R、バルスボダル、バブレオチド、バタラニブ、ベルテポルフィン、ビンフルニン、Z-100、およびゾレドロン酸、またはそれらの組み合わせが挙げられるがそれに限定されない。

10

【実施例】

【0151】

7. 実施例

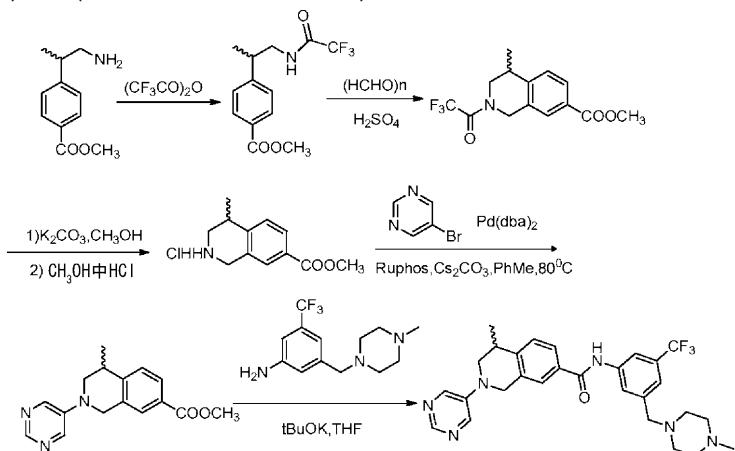
以下の実施例は、本開示の特定の態様を示すために含まれる。当業者は、以下の実施例において開示される技術が、本開示の実行において十分に機能することを本発明者が発見した技術を代表するものであり、したがって本開示の実行の例示的な様式を構成すると考えられうるということを認識すべきである。しかし、当業者は、本開示に照らして、本開示の真意および範囲を逸脱することなく、開示されている具体的な態様に多くの変更を行って、なお類似または同様の結果を得ることができることを認識すべきである。

20

【0152】

実施例1

4-メチル-N-(3-((4-メチルビペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2095)

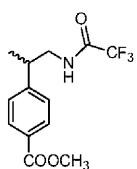


30

【0153】

工程1

メチル 4-(1-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパン-2-イル)ベンゾエート



十分に攪拌された無水トリフルオロ酢酸(50ml)にメチル 4-(1-アミノプロパン-2-イル)ベンゾエート(10.0g、51.7mmol)を数回に分けて加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌し

40

50

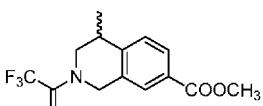
た。反応が完了したところで、反応混合物を氷水100mlに注ぎ、30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥させて純粋な化合物(9.0g、収率60%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.01 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.14 (br s, 1 H), 3.91 (s, 1 H), 3.72-3.65 (m, 1 H), 3.43-3.36 (m, 1 H), 3.12-3.07 (m, 1 H), 1.33 (d, J = 6 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 290 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 5 4 】

工程2

メチル 4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート

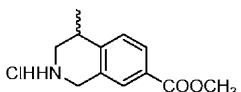


メチル 4-(1-(2,2,2-トリフルオロアセトアミド)プロパン-2-イル)ベンゾエート(9.0g、31.1mmol)を(HCHO)_n(4.5g)および濃H₂SO₄と共に室温で5時間攪拌した。透明溶液を冷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和Na₂CO₃、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を減圧濃縮して標記化合物(8.4g、収率89%)を得た。MS (ESI), m/z: 302 (M⁺ + H⁺)。

【 0 1 5 5 】

工程3

メチル 4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート塩酸塩



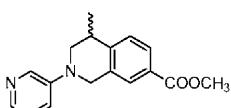
K₂CO₃(5.7g、41.5mmol)のメタノールおよび水(2:1)中溶液にメチル 4-メチル-2-(2,2,2-トリフルオロアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート(8.4g、27.7mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。メタノールを反応混合物から除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水で洗浄した。有機層を無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧蒸発させて化合物を無色油状物として得た。次に油状物をメタノールで希釈し、HClのメタノール溶液を滴下した。混合物を1時間攪拌し、白色固体を収集し、減圧乾燥させて標記化合物(6.4g、収率95%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ 9.83 (br s, 1 H), 9.67 (br s, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.32 (s, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.51-3.41 (m, 1 H), 3.31-3.26 (m, 1 H), 3.05-2.98 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 242 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 5 6 】

工程4

メチル 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート



磁気攪拌子を備えかつテフロンセプタムが取り付けられたオープン乾燥試験管にPd(dba)₂(10mmol%)、Ruphos(20mmol%)、CsCO₃(3.3g、10.3mmol)、メチル 4-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート塩酸塩(1.0g、4.1mmol)、および5-プロモピリミジン(782mg、4.9mmol)を添加した。容器を排気し、アルゴンで充填した後、トルエン(20mL)をシリングによって加えた。溶液を80℃に終夜加熱した後、室温に冷却した。反応混合物をセライトパッドを通じて濾過し、減圧濃縮した後、フラッシュカラムで精製して標記化合物(1.0g、収率89%)を得た。

10

20

30

40

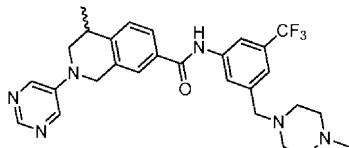
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ 8.70 (s, 1 H), 8.48 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89 (s, 1 H), 7.35 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.59 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 4.48 (d, J = 15.2 Hz, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.63-3.60 (m, 1 H), 3.45-3.41 (m, 1 H), 3.23-3.22 (m, 1 H), 1.42 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 284 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 5 7 】

工程5

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド

10



メチル 4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキシレート(1g、3.5mmol)および3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)アニリン(909mg、3.3mmol)の無水THF(20.0mL)溶液にカリウムtert-ブトキシド(1.1g、9.9mmol)を-20℃で数回に分けて加えた。次に反応混合物を室温にゆっくりと昇温させ、1.0時間攪拌した。反応がTLCにより完了した後、混合物を攪拌下で氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブライインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムで精製して所望の生成物(1.4g、収率80%)を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (s, 1 H), 8.64-8.51 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92-7.79 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.67-3.64 (m, 1 H), 3.53 (s, 2 H), 3.49-3.47(m, 1 H), 3.24-3.11 (m, 1 H), 2.39 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 5.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

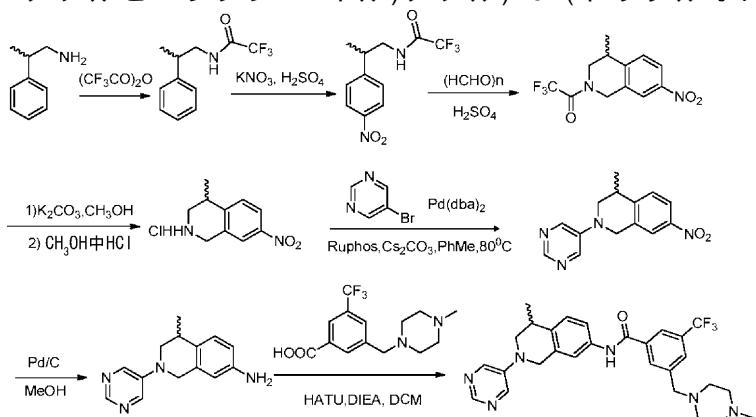
20

【 0 1 5 8 】

30

実施例2

N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(D2217)

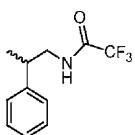


40

【 0 1 5 9 】

工程1

2,2,2-トリフルオロ-N-(2-フェニルプロピル)アセトアミド



十分に攪拌された無水トリフルオロ酢酸(50ml)に2-フェニルプロパン-1-アミン(10.0g、74.0mmol)を数回に分けて加えた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応が完了したところで、反応混合物を氷水100mlに注ぎ、30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥させて純粋な化合物(12.0g、収率70%)を得た。

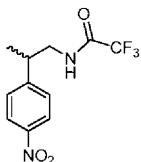
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ

9.43 (s, 1H), 7.30 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 3.39-3.27 (m, 2 H), 3.04-2.96 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI), m/z: 232 (M⁺ + H⁺)

【0160】

工程2

2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(4-ニトロフェニル)プロピル)アセトアミド

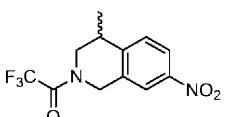


2,2,2-トリフルオロ-N-(2-フェニルプロピル)アセトアミド(12g、51.9mmol)を濃H₂SO₄に0で溶解させた後、硝酸カリウム(5.8g、57.0mmol)を数回に分けて加えた。混合物を0で1時間攪拌した。反応が完了した後、混合物を氷水に注いだ。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧乾燥させて純粋な化合物(12.6g、収率88%)を得た。MS (ESI), m/z: 277 (M⁺ + H⁺)。

【0161】

工程3

2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン



2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(4-ニトロフェニル)プロピル)アセトアミド(12.6g、45.7mmol)を(HCHO)_n(6.7g)および濃H₂SO₄と共に室温で5時間攪拌した。透明溶液を冷水に加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和Na₂CO₃、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。濾液を減圧濃縮して標記化合物(6.6g、収率50%)を得た。

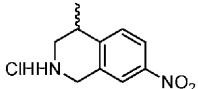
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), δ

8.28-8.22 (m, 1 H), 8.10-8.06 (m, 1 H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 1 H) 5.03-4.97 (m, 1 H), 4.88-4.72 (m, 1 H), 3.86-3.76 (m, 1 H), 3.70-3.66 (m, 1 H), 3.23-3.22 (m, 1 H), 1.24-1.20 (m, 3 H). MS (ESI), m/z: 289 (M⁺ + H⁺)

【0162】

工程4

4-メチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩



K₂CO₃(4.7g、34.4mmol)のメタノールおよび水(2:1)中溶液に2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチル-7-ニトロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノン(6.6g、22.9mmol)を加

10

20

30

40

50

え、室温で3時間攪拌した。メタノールを反応混合物から除去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧蒸発させて化合物を無色油状物として得た。次に油状物をメタノールで希釈し、HClのメタノール溶液を滴下した。混合物を1時間攪拌し、白色固体を収集し、減圧乾燥させて標記化合物(3.7g、收率70%)を得た。

^1H NMR (400 MHz,

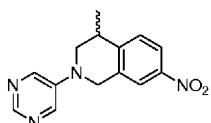
DMSO- d_6), δ 9.91 (br s, 1 H), 9.71 (br s, 1 H), 8.21 (s, 1 H), 8.13 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.38 (s, 2 H), 3.51-3.48 (m, 1 H), 3.37-3.32 (m, 1 H), 3.10-3.02 (m, 1 H), 1.36 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 229 ($M^+ + \text{H}^+$)

10

【 0 1 6 3 】

工程5

4-メチル-7-ニトロ-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン



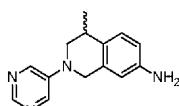
磁気攪拌子を備えかつテフロンセプタムが取り付けられたオープン乾燥試験管にPd(dba)₂(10mmol%)、Ruphos(20mmol%)、CsCO₃(3.6g、11.0mmol)、4-メチル-7-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン塩酸塩(1.0g、4.4mmol)、および5-ブロモピリミジン(839mg、5.3mmol)を添加した。容器を排気し、アルゴンで充填した後、トルエン(20mL)をシリングによって加えた。溶液を80℃に終夜加熱した後、室温に冷却した。反応混合物をセライトイパッドを通じて濾過し、減圧濃縮した後、フラッシュカラムで精製して標記化合物(678mg、收率57%)を得た。MS (ESI), m/z: 271 ($M^+ + \text{H}^+$)。

20

【 0 1 6 4 】

工程6

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン



30

4-メチル-7-ニトロ-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(678mg、2.5mmol)のメタノール15mL溶液にPd/Cを加え、反応フラスコを排気し、水素で2回充填した。反応混合物を水素バルーン下、室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトイパッドを通じて濾過し、減圧濃縮して標記化合物(589mg、收率98%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ 8.52-8.50 (m, 3 H), 6.92 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.44

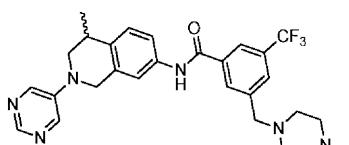
(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.0 (s, 1 H), 4.92 (s, 2 H), 4.36 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.28 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.58-3.54 (m, 1 H), 3.30-3.25 (m, 1 H), 2.93-2.90 (m, 1 H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 241 ($M^+ + \text{H}^+$)

40

【 0 1 6 5 】

工程7

N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド



3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(831mg、2.

50

8mmol)のジクロロメタン5mL溶液に4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン(589mg、2.5mmol)、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]-ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート)(HATU)(1.4g、3.8mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)(0.9mL、5mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌した。反応液を水で反応停止させ、酢酸エチルで抽出した。一緒にした有機層を無水硫酸ナトリウム塩で乾燥させ、減圧濃縮した後、シリカゲル上でのカラムクロマトグラフィーで精製して純粋な化合物4(839mg、収率64%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.44

(s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.55 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.45 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.59 (m, 3 H), 3.42-3.38 (m, 1 H), 3.08-3.07 (m, 1 H), 2.41 (br s, 4 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 6 6 】

実施例3

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2210)



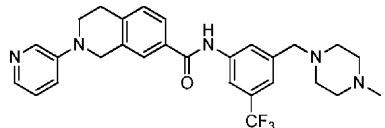
化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.49 (s, 1 H), 8.61-8.55 (s, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.37-7.34 (m, 2 H), 4.59 (s, 2 H), 3.67 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.01 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 2.39 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.14 (s, 3 H). MS (ESI), m/z: 511 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 6 7 】

実施例4

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2211)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.48 (s, 1 H), 8.40 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.98 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.41 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1 H), 7.36-7.34 (m, 2 H), 7.23 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1 H), 4.54 (s, 2 H), 3.63 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 2.40 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H). MS (ESI), m/z: 510(M⁺ + H⁺)

【 0 1 6 8 】

実施例5

N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(キノリン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2568)

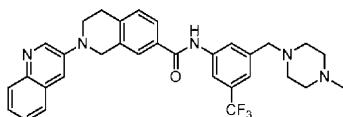
10

20

30

40

50



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1 H), 8.99 (d, *J* = 2.0 Hz, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.93 (s, 1 H), 7.89-7.87 (m, 1 H), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.80-7.78 (m, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.50-7.45 (m, 2 H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.66 (s, 2 H), 3.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 3.08 (t, *J* = 5.6 Hz, 2 H), 2.40 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.16 (s, 3 H). MS (ESI), m/z: 560 (M⁺ + H⁺)

10

[0 1 6 9]

寒施例6

4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリジン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2103)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.98 (d, *J* = 3.2 Hz, 1 H), 7.87 (s, 1 H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 7.26-7.25 (m, 1 H), 4.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.61 (d, *J* = 10 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 3.18 - 3.16(m, 1 H), 2.39 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 524 ($M^+ + H^+$)

30

实施例7

44-36

1,4-ジナフチル-3-(1-ナフチルエトキシカルボキシル)-3-(1-ナフチルエトキシカルボニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2102)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

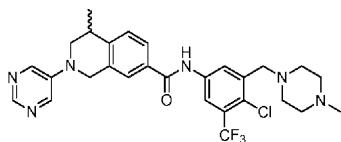
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.37 (s, 1 H), 8.65-8.53 (s, 3 H), 8.18 (s, 1 H) 8.00 (s, 1 H), 7.90-7.77 (m, 2 H), 7.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.58 (s, 2 H), 3.53 (s, 2 H), 3.45 (s, 2 H), 2.39 (br s, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

40

【 0 1 7 1 】

実施例8

N-(4-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2198)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60 (s, 1 H), 8.66-8.52 (m, 3 H), 8.35 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.62 (m, 3 H), 3.49-3.44 (m, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.59-2.43 (m, 4 H), 2.37 (br s, 4 H), 2.17 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 559 (M⁺ + H⁺)

10

【 0 1 7 2 】

実施例9

4-メチル-N-(4-メチル-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2274)



20

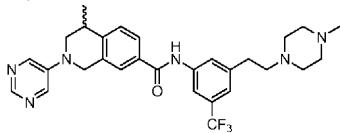
化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.40 (s, 1 H), 8.59-8.56 (m, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.49-3.44 (m, 3 H), 3.18 (q, J = 5.6 Hz, 1 H), 2.42 (br s, 4 H), 2.38 (s, 3 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 7.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 7 3 】

実施例10

4-メチル-N-(3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2276)



30

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

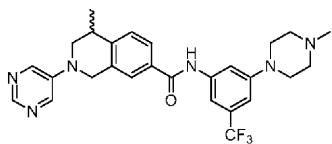
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.42 (s, 1 H), 8.59-8.56 (s, 3 H), 8.07 (s, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.47 (dd, J = 12.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 2.82 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.54 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 2.45 (br s, 4 H), 2.31 (br s, 4 H), 2.14 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

40

【 0 1 7 4 】

実施例11

4-メチル-N-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2188)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

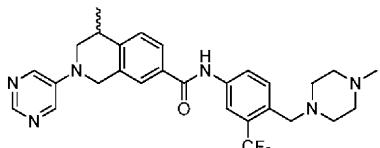
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1 H), 8.59-8.55 (m, 3 H), 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.68 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 6.94 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.23-3.16 (m, 5 H), 2.47 (t, *J* = 4.8 Hz, 4 H), 2.23 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 511 (M⁺ + H⁺)

10

【 0 1 7 5 】

実施例12

4-メチル-N-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2190)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

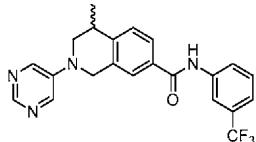
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1 H), 8.59-8.55 (m, 3 H), 8.20 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.85-7.83 (m, 2 H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.8, 4.4 Hz, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.20-3.16 (m, 1 H), 2.38 (br s, 4 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 7 6 】

実施例13

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2199)

30



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

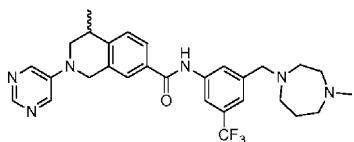
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.52 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.49-7.44 (m, 2 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 413 (M⁺ + H⁺)

40

【 0 1 7 7 】

実施例14

4-メチル-N-(3-((4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2197)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

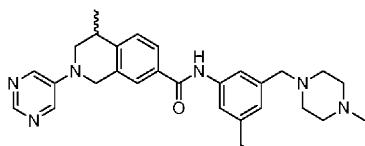
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 4.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.69-3.64 (m, 3 H), 3.49-3.45 (m, 1 H), 3.20-3.17 (m, 1 H), 2.67-2.63 (m, 4 H), 2.58-2.52 (m, 4 H), 2.25 (s, 3 H), 1.75-1.70 (m, 2 H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

10

[0 1 7 8]

実施例15

N-(3-エチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2193)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

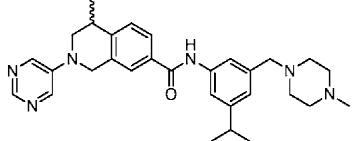
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1 H), 8.65-8.50 (m, 3 H), 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.57 (s, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.44(d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.64 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.67-3.64 (m, 1 H), 3.47-3.40 (m, 3 H), 3.23-3.11 (m, 1 H), 2.60-2.58 (m, 2 H), 2.46-2.22 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.0 Hz, 3 H), 1.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 485 (M⁺ + H⁺)

30

【 0 1 7 9 】

実施例16

N-(3-イソプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2187)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.11 (s, 1 H), 8.61-8.53 (m, 3 H), 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.57 (s, 1 H), 7.44(d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.88 (s, 1 H), 4.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.67-3.64 (m, 1 H), 3.48-3.41 (m, 3 H), 3.18-3.17 (m, 1 H), 2.87-2.84 (m, 1 H), 2.36-2.33 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 6 H). MS (ESI), m/z: 499 (M⁺+H⁺)

40

【 0 1 8 0 】

実施例17

N-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2275)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

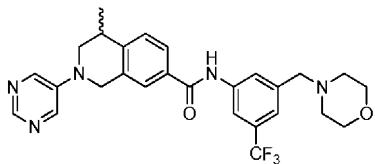
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1 H), 8.60-8.55 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.47 (dd, J = 12.8, 6.4 Hz, 1 H), 3.21-3.16 (m, 1 H), 2.48-2.33 (m, 8 H), 2.30 (q, J = 7.2 Hz, 3 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 0.97 (t, J = 7.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$)

10

【 0 1 8 1 】

実施例18

4-メチル-N-(3-(モルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2201)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

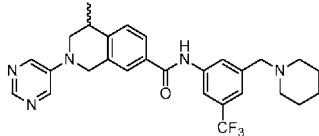
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.49 (s, 1 H), 8.61-8.54 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1 H), 3.60-3.59 (m, 4 H), 3.55 (s, 2 H), 3.47 (dd, J = 12.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 2.43-2.35 (m, 4 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 512 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$)

30

【 0 1 8 2 】

実施例19

4-メチル-N-(3-(ピペリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2194)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

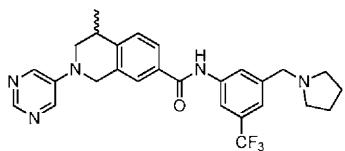
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.50 (s, 1 H), 8.61-8.54 (m, 3 H), 8.18 (s, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.34 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1 H), 3.50 (s, 2 H), 3.48-3.45 (m, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.40-2.30 (m, 4 H), 1.51-1.50 (m, 4 H), 1.45-1.37 (m, 2 H), 1.34 (d, J = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 510 ($\text{M}^+ + \text{H}^+$)

40

【 0 1 8 3 】

実施例20

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(ピロリジン-1-イルメチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2573)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

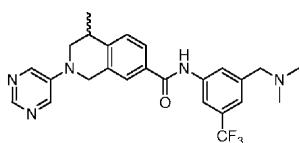
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1 H), 8.60-8.55 (m, 3 H), 8.18 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 3.68-3.64 (m, 3 H), 3.49-3.45 (m, 1 H), 3.21-3.16 (m, 1 H), 2.50-2.47 (m, 4 H), 1.76-1.70 (m, 4 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 496 (M⁺ + H⁺)

10

[0 1 8 4]

实施例21

N-((ジメチルアミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2192)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

20

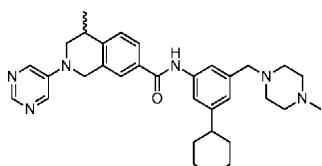
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1 H), 8.58-8.57 (m, 3 H), 8.18 (s, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.50-3.45 (m, 3 H), 3.21-3.17 (m, 1 H), 2.19 (s, 6 H), 1.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 470 ($M^+ + H^+$)

[0 1 8 5]

実施例22

N-(3-シクロヘキシリ-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2215)

30



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

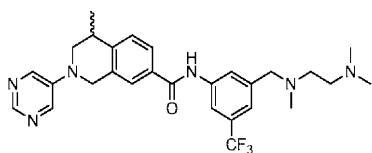
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1 H), 8.63-8.53 (m, 3 H), 7.84-7.81 (m, 2 H), 7.58 (s, 1 H), 7.55 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 6.86 (s, 1 H), 4.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.67-3.65 (m, 1 H), 3.49-3.44 (m, 1 H), 3.41 (s, 2 H), 3.22-3.12 (m, 1 H), 2.34-2.21 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.88-1.75 (m, 4 H), 1.73-1.70 (m, 1 H), 1.40-1.33 (m, 7 H), 1.29-1.17 (m, 1 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

40

[0 1 8 6]

实施例23

N-((2-(ジメチルアミノ)エチル)(メチル)アミノ)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2474)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

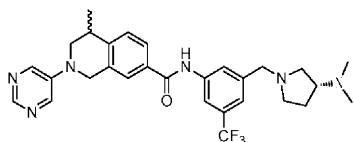
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51 (s, 1 H), 8.67-8.51 (m, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.92-7.79 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 3.67-3.65 (m, 1 H), 3.57 (s, 3 H), 3.52-3.43 (m, 1 H), 3.24-3.12 (m, 1 H), 2.48-2.42 (m, 2 H), 2.42-2.32 (m, 2 H), 2.17 (s, 3 H), 2.12 (s, 6 H), 1.42-1.25 (m, 3 H).
MS (ESI), m/z: 527 (M⁺ + H⁺)

10

【0187】

実施例24

N-((3-(((R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2473)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

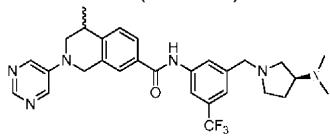
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1 H), 8.64-8.51 (m, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.92-7.80 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H), 7.37 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.72-3.65 (m, 2 H), 3.59-3.57 (m, 1 H), 3.53-3.42 (m, 1 H), 3.26-3.10 (m, 1 H), 2.79-2.65 (m, 2 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 2.50-2.40 (m, 1 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 2.08 (s, 6 H), 1.93-1.80 (m, 1 H), 1.69-1.56 (m, 1 H), 1.34 (d, *J* = 5.2 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

30

【0188】

実施例25

N-((3-(((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2475)



40

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1 H), 8.64-8.51 (m, 3 H), 8.17 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.92-7.80 (m, 2 H), 7.55-7.43 (m, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1 H), 3.76-3.62 (m, 2 H), 3.62-3.53 (m, 1 H), 3.52-3.42 (m, 1 H), 3.25-3.11 (m, 1 H), 2.79-2.65 (m, 2 H), 2.65-2.56 (m, 1 H), 2.50-2.40 (m, 1 H), 2.36-2.26 (m, 1 H), 2.08 (s, 6 H), 1.94-1.77 (m, 1 H), 1.70-1.55 (m, 1 H), 1.43-1.27 (m, 3 H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

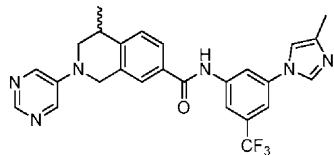
【0189】

実施例26

4-メチル-N-(3-(4-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-

50

2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2202)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

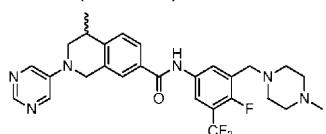
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66 (s, 1 H), 8.58-8.57 (m, 3 H), 8.29 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.88-7.86 (m, 2 H), 7.73 (s, 1 H), 7.51-7.48 (m, 2 H), 4.66 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.54 (d, *J* = 16 Hz, 1 H), 3.67 (dd, *J* = 12.8, 4.8 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.22-3.18 (m, 1 H), 2.18 (s, 3 H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 493 (M⁺ + H⁺)

10

【0190】

実施例27

N-(4-フルオロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2214)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

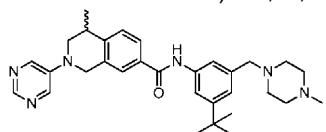
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.53 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.22 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1 H), 8.12 (dd, *J* = 6.0, 2.5 Hz, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.5, 4.5 Hz, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 3.47 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1 H), 3.22-3.16 (m, 1 H), 2.44 (br s, 4 H), 2.36-2.35 (m, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 543 (M⁺ + H⁺)

30

【0191】

実施例28

N-(3-tert-ブチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2350)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

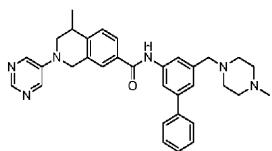
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.12 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 7.84-7.82 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.04 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.64 (m, 1 H), 3.49-3.45 (m, 1 H), 3.44 (s, 1 H), 3.20-3.16 (m, 1 H), 2.48-2.18 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 7.0 Hz, 3 H), 1.28 (s, 9 H). MS (ESI), m/z: 513 (M⁺ + H⁺)

40

【0192】

実施例29

4-メチル-N-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ビフェニル-3-イル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2476)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

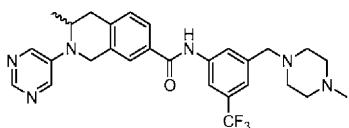
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.29 (s, 1 H), 8.58 (s, 2 H), 8.57 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.87-7.85 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.63 (d, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.50-7.46 (m, 3 H), 7.38 (t, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.30 (s, 1 H), 4.65 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.65 (m, 1 H), 3.52 (s, 1 H), 3.49-3.46 (m, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.42 (br s, 4 H), 2.36 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 1.28 (s, 9 H). MS (ESI), m/z: 533 (M⁺ + H⁺)

10

【 0 1 9 3 】

実施例30

3-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2574)



20

化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

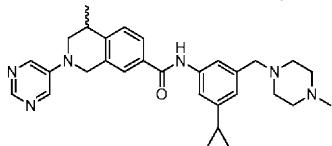
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.52 (s, 1 H), 8.56-8.54 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.85 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.41 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.72 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 4.60-4.50 (m, 1 H), 4.33 (d, J = 16.5 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.25-3.22 (m, 1 H), 2.86-2.83 (m, 1 H), 2.46-2.21 (m, 8 H), 2.15 (s, 3 H), 0.99 (d, J = 6.0 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

【 0 1 9 4 】

実施例31

30

N-(3-シクロプロピル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2347)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (s, 1 H), 8.65-8.54 (m, 3 H), 7.83-7.81 (m, 2 H), 7.51 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 4.64 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 4.52 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 3.67-3.64 (m, 1 H), 3.48-3.44 (m, 1 H), 3.38 (s, 2 H), 3.22-3.13 (m, 1 H), 2.47-2.21 (m, 8 H), 2.14 (s, 3 H), 1.90-1.89 (m, 1 H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3 H), 0.96-0.94 (m, 2 H), 0.63-0.62 (m, 2 H). MS (ESI), m/z: 497 (M⁺ + H⁺)

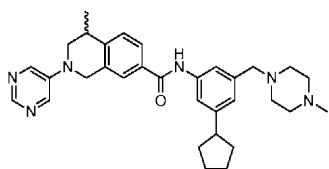
40

【 0 1 9 5 】

実施例32

40

N-(3-シクロヘンチル-5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2196)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.60-8.54 (m, 3H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.00-2.91 (m, 1H), 2.37-2.33 (m, 8H), 2.15 (s, 3H), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.81-1.73 (m, 2H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.57-1.48 (m, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

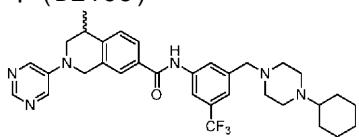
10

【0196】

実施例33

N-(3-((4-シクロヘキシリピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2195)

20



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

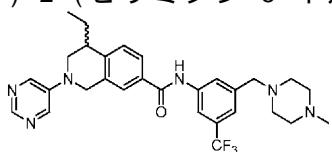
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.49 (s, 1H), 8.63-8.51 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.67-3.63 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.49-3.44 (m, 1H), 3.19-3.17 (m, 1H), 2.50-2.39 (m, 8H), 2.24-2.10 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 4H), 1.55-1.53 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.24-1.11 (m, 4H), 1.10-0.97 (m, 1H). MS (ESI), m/z: 593 (M⁺ + H⁺)

30

【0197】

実施例34

4-エチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド (D2213)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1H), 8.61-8.52 (m, 3H), 8.18 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.87-7.83 (m, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.84-3.80 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.45-3.42 (m, 1H), 3.02-2.92 (m, 1H), 2.40 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.71-1.67 (m, 2H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). MS (ESI), m/z: 539 (M⁺ + H⁺)

40

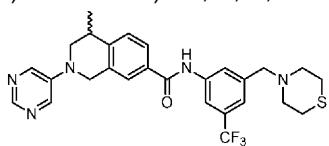
【0198】

実施例35

4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-N-(3-(チオモルホリノメチル)-5-(トリフルオロメチル

50

)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2191)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

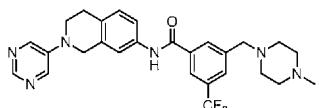
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.51 (s, 1 H), 8.62-8.53 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.4 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.60-3.59 (m, 2 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.65-2.64 (m, 8 H), 1.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 528 ($M^+ + H^+$)

10

【 0 1 9 9 】

实施例36

3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-N-(2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(D2212)



20

化合物を実施例2の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H) 8.20 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.19 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.51 (s, 2 H), 3.66-3.63 (m, 4 H), 2.96-2.86 (m, 2 H), 2.41 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H). MS (ESI), m/z: 511 (M⁺ + H⁺)

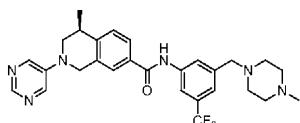
20

【 0 2 0 0 】

実施例37

(S)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2099)

30



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

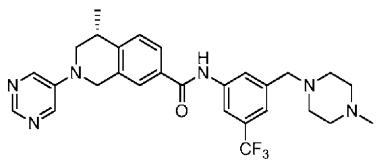
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1 H), 8.60-8.55 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.86-7.84 (s, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.0, 3.6 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.4 Hz, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.40 (br s, 4 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 ($M^+ + H^+$)

40

〔 0 2 0 1 〕

実施例38

(R)-4-メチル-N-(3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-カルボキサミド(D2200)



化合物を実施例1の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.50 (s, 1 H), 8.60-8.55 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.86-7.84 (m, 2 H), 7.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.35 (s, 1 H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.66 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1 H), 3.54 (s, 2 H), 3.47 (dd, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1 H), 3.19-3.18 (m, 1 H), 2.39 (br s, 4 H), 2.34 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

10

【 0 2 0 2 】

実施例39

(S)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(D2100)



20

化合物を実施例2の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.45 (s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 1 H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.60 (m, 3 H), 3.43-3.38 (m, 1 H), 3.08 (m, 1 H), 2.41 (br s, 4 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 ($M^+ + H^+$)

【 0 2 0 3 】

実施例40

(R)-N-(4-メチル-2-(ピリミジン-5-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド(D2164)



化合物を実施例2の手順と同様の手順を使用して合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.44 (s, 1 H), 8.57 (s, 2 H), 8.55 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 4.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1 H), 3.68-3.59 (m, 3 H), 3.42-3.38 (m, 1 H), 3.08-3.07 (m, 1 H), 2.41 (br s, 4 H), 2.33 (br s, 4 H), 2.15 (s, 3 H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3 H). MS (ESI), m/z: 525 (M⁺ + H⁺)

40

【 0 2 0 4 】

実施例41

インビトロキナーゼアッセイ

キナーゼDDR1およびDDR2に対する化合物の効果を、Lantha Screen Euキナーゼ活性アッセイ技術(米国Invitrogen)を使用して評価した。キナーゼ反応を少量384ウェルプレート中で $10\text{ }\mu\text{L}$ 量で行う。反応緩衝液中キナーゼは50mM HEPES pH 7.5、0.01% BRIJ-35、10mM

50

MgCl₂、および1mM EGTAからなり、アッセイ中のフルオレセイン-ポリGAT基質(米国Invitrogen)の濃度は100nMとする。キナーゼ反応を、化合物の段階希釈液の存在下で100nM ATPを加えることで開始した。反応を室温で1時間進行させた後、EDTA(20mM)およびEu標識抗体(4nM)のTR-FRET希釈緩衝液中10 μL調製物を加える。アッセイウェル中の抗体の最終濃度は2nMとし、EDTAの最終濃度は10mMとする。プレートを室温でさらに1時間インキュベートした後、665nm/340nmのTR-FRET発光比をPerkinElmer EnVisionマルチラベルリーダー(Perkin-Elmer, Inc.)上で取得した。データ解析およびカーブフィッティングをGraphPad Prism4ソフトウェアを使用して行って、表1に示す最大半量阻害濃度(IC₅₀)を得た。c-kitおよびAb1のキナーゼ活性に関する化合物の機能アッセイを、FRETベースZ'-Lyteアッセイシステムを製造者の説明書(米国Invitrogen)に従って使用して確定した。チロシン2ペプチドをAb1基質として使用し、Ser/Thr 6ペプチドをc-kit用基質として使用した。反応を84ウェルプレート中にて、50mM HEPES(pH 7.5)、10Mm MgCl₂、1mM EGTA、および0.01% Brij-35中に適量のキナーゼを有する反応量10 μLで行った。反応液を室温で1時間、10 μMのATP(Ab1アッセイ用)または300 μMのATP(キットアッセイ)を有する2 μMの基質の存在下で、かつ様々な濃度の化合物の存在下でインキュベートした。次に展開試薬を加えて室温でさらに2時間インキュベートした後、停止溶液を加えた。445nm(クマリン)/520nm(フルオレセイン)の蛍光シグナル比をマルチラベルリーダー(Perkin-Elmer, Inc.)上で調査して、表1に示す最大半量阻害濃度(IC₅₀)を得た。

10

20

30

40

50

【0205】

実施例42

材料および方法

細胞株

ヒト膵がん細胞株(AsPC-1およびPanc-1)をAmerican Type Culture Collection(バージニア州マナサス)から購入し、確実性の確認のためにフィンガープリンティングした。マウス膵がん細胞株Pan02(Panc02としても知られる)をNCI(DCTD腫瘍リポジトリ)から得た。細胞を、5%ウシ胎仔血清を含有するDMEM(Invitrogen)またはRPMI(Invitrogen)中で培養し、5% CO₂および95%空気の加湿インキュベーター中で37℃に維持した。

【0206】

インビトロ細胞毒性および薬物応答アッセイ

MTSアッセイを96ウェルプレート中で行った。細胞を0日目にプレーティングし、薬物を1日目に4倍希釈で加えた。薬物をゲムシタビンおよび7rhについて単剤として最大濃度2 μMで評価した。併用試験では、7rhを固定濃度250または500nMで、4倍希釈のゲムシタビンと共に加えた。MTS(Promega; 最終濃度333 μg/mL)を加え、37℃で1~3時間インキュベートし、吸光度を読み取ることにより、相対細胞数を確定した。薬物感受性曲線およびIC₅₀をインハウスソフトウェアを使用して計算した(Apte et al., 2004)。

【0207】

創傷治癒(スクラッチ)アッセイ

細胞を6ウェル組織培養プレートにおいて5% DMEMまたは5% RPMI 2mL中にて高密度(コンフルエンス約90%)で培養した。均一なスクラッチをp20ピペットチップで各ウェルの中心を押さえて付けた。細胞を各培養条件下でプレーティングし、約30時間またはありうる遊走の終了まで静置した。各ウェルの中心の画像を0、10、20、および30時間の時点で取得した。創傷幅(μm)をNIS Elements AR 2.30ソフトウェアを使用して測定した。初期創傷幅を、スクラッチの一貫性を確認するために使用した。

【0208】

液体コロニー形成アッセイ

細胞を6ウェル組織培養プレートにおいて5% DMEMまたは5% RPMI 2mL中にて低密度(ウェル当たり250細胞)で培養した。細胞を各培養条件下でプレーティングし、約1.5~2週間または著しいコロニー形成まで静置した。次に細胞を10%ホルマリンで固定し、クリスタルバイオレットで染色した。画像をImage JまたはNIS Elementsで解析した。

【0209】

ウエスタンプロット解析

細胞のサブコンフルエント単層を溶解させ、上清を13000rpmでの遠心分離により回収し、タンパク質濃度を測定し、等量の総タンパク質をSDS-PAGEで分離した。タンパク質をPVDF膜(カリフォルニア州ハーキュリーズ、Bio-Rad)に移した後、TBS-T中5%ミルク中で1時間ブロッキングした。膜を一次抗体と共に4℃で終夜インキュベートした。膜を対応するHRP結合二次抗体(イリノイ州ロックフォード、Pierce Biotechnologies)と共に1~2時間インキュベートした。オートラジオグラフィーフィルム上で高感度化学発光試薬(ECL、マサチューセッツ州ボストン、Perkin Elmer Life Sciences)を使用して特定のバンドを検出した。

【0210】

10

免疫沈降

細胞株を修正放射性免疫沈降(RIPA)アッセイ緩衝液(0.5%デオキシコール酸、0.5% SDS、1% Triton X-100、10mMリン酸ナトリウム、pH 7.2、150mM塩化ナトリウム、およびプロテアーゼ阻害剤(Complete Mini))に溶解させた。冷却PBSで洗浄した後、血清不足接着細胞に対して溶解を行った。溶解液を旋回装置上にて4℃で1時間回転させ、次に数回ボルテックスした後、13,000rpmで10分間遠心分離してあらゆる不溶性材料をペレット化した。溶解液をタンパク質A/Gビーズ(Thermo Fisher Scientific)で予備透明化した。溶解緩衝液1ml中細胞タンパク質200μgを免疫沈降反応毎に使用した。適切なIgG 1μgをタンパク質A/Gビーズスラリー50μlと共に各試料に加えた後、各試料を旋回装置上にて4℃で終夜回転させた。免疫沈降複合体を溶解緩衝液中で2回洗浄した後、試料緩衝液中で煮沸し、SDS-PAGEおよびウエスタンプロット解析に供した。

【0211】

20

DDR1のsiRNA媒介ノックダウン

遺伝子導入の18~24時間前に細胞を初期コンフルエンス60~80%でプレーティングした(6ウェルディッシュ中 1×10^5 細胞/ウェル)。TransIT-siQUEST試薬およびsiRNA複合体を用意し、製造者の説明書(Mirus Bio LLC)に従って加えた。siRNA複合体を細胞に最終siRNA複合体濃度1μMで加えた。遺伝子導入の72時間後にタンパク質をウエスタンプロット解析用に収集した。siRNA二本鎖をIntegrated DNA Technologiesから購入した。使用したDDR1二本鎖は(NM_001954二本鎖1~3)であった。

二本鎖 #1: 5'-GUCUUGUAGCUAGAACUUCUCUAAG-3' (SEQ ID

30

NO: 1),

3'-GUCAGAACAUCAUCGUACUUGAAGAGAUUC-5' (SEQ ID

NO: 2);

二本鎖 #2: 5'-GCACUAGGCAGGUAAUAAAAGGT-3' (SEQ ID

NO: 3),

3'-GACGUGAUCCGUCCAUUUUUUUCCA-5' (SEQ ID

NO: 4;

40

二本鎖 #3: 5'-ACACUAAUAUAGGACCUAGAUUGA-3' (SEQ ID

NO: 5),

3'-AAUGUGAUUAUACCUGGAUCGAACU-5' (SEQ ID

NO: 6)

【0212】

RNA単離/精製およびRT-PCR

TRIzol(登録商標)(Invitrogen)試薬を製造者のプロトコルに従って利用して、RNAを細胞株ペレットから単離した。次に試料をRNase/DNaseフリー水中で溶離し、引き続くcDNA合成に利用した。iScript(商標)cDNA合成キット(カリフォルニア州ハーキュリーズ、Bio-

50

Rad)を使用して、精製RNAをcDNAに逆転写した。以下のヒトプライマーセットをRT-PCRに使用した。

DDR1-FWD: CCTCTTGCAGGTCTGGTT (SEQ ID NO: 7),
DDR1-REV: AGCTCCAAGCTGCTGAAGTTG (SEQ ID NO: 8);
DDR2-FWD: AAGCTGGAGAAGGCCAGTT (SEQ ID NO: 9),
DDR2-REV: AGGCTGGTGGCACTGACAT (SEQ ID NO: 10);
Col1 α 1-FWD: GACGCCATCAAGGTCTACTG (SEQ ID NO: 11);
Col1 α 1-REV: ACGGGAATCCATCGGTCA (SEQ ID NO: 12);
Col1 α 2-FWD: GGAGGGAACGGTCCACGAT (SEQ ID NO: 13);
Col1 α 2-REV: GAGTCGCGGTATCCACAA (SEQ ID NO: 14);
Itg α 1-FWD: TGGGTGCTTATTGGTTCTCC (SEQ ID NO: 15);
Itg α 1-REV: CCTCCTTCTTGCTGTCTAT (SEQ ID NO: 16);
Itg β 1-FWD: GAAGCTCAAGCCAGAGGATATT (SEQ ID NO: 17);
Itg β 1-REV: CTGGACAAGGTGAGCAATAGAA (SEQ ID NO: 18);
PEAK1-FWD: GTTGGAGTAGCCTCCCATTATC (SEQ ID NO: 19);
PEAK1-REV: GACGCTTAGTAGGACCCAAAG (SEQ ID NO: 20);
RPS6-FWD: GAGCGTTCTCAACTGGTTATTG (SEQ ID NO: 21);
RPS6-REV: GTGCTTGGCCTAGGTTCT (SEQ ID NO: 22)

10

20

30

【 0 2 1 3 】

動物試験

すべての動物を病原体のない施設に収容し、食物および水を自由摂取させた。C57BL/6およびNOD-SCIDマウスを現地販売業者から購入した。Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; p4 δ ^{Cre/+} (KPC)マウスを既に記載のように產生した(Hingorani et al., 2005)。マウスを、表1に示す処置を受けるようにランダム化した。実験はUniversity of Texas Southwestern Medical CenterにあるInstitutional Animal Care and Use Committeeに従って承認および実行された。エンドポイント試験では、腫瘍細胞移植後の指定された時間の後に実験を停止した。生存試験では、マウスが瀕死になるまで治療を維持した。屠殺の時点ですべてのマウスを慎重な剖検に供し、剖検では、目に見える転移に注目し、臓器を組織分析用に収集した。微小肝転移を肝臓の前葉のヘマトキシリン・エオシン染色により評価した。

【 0 2 1 4 】

(表1) 動物実験の説明

エンドポイント:	実験開始	腫瘍細胞注射の10日後
7rh 滴定量	実験の長さ	12時間
	動物	C57BL/6, (n=3/群)
	処置群	媒体: 1用量 7rh: 0.1 mg/kg, 1用量 7rh: 1 mg/kg, 1用量 7rh: 10 mg/kg, 1用量
	関連図面	図 7
エンドポイント:	実験開始	腫瘍細胞注射の10日後
7rh 滴定量	実験の長さ	腫瘍細胞注射の21日後
	動物	C57BL/6, (n=5/群)
	処置群	媒体: 3×/週 7rh: 3.3 mg/kg, 3×/週 7rh: 10 mg/kg, 3×/週 7rh: 30 mg/kg, 3×/週
	関連図面	図 8 & 9
エンドポイント:	実験開始	腫瘍細胞注射の19日後
7rh 単剤療法	実験の長さ	腫瘍細胞注射の40日後
	動物	C57BL/6, (n=16/群)
	処置群	媒体: 7rh: 25 mg/kg, 3x/週
	関連図面	図 10
生存期間:	実験開始	腫瘍細胞注射の27日後
7rh +/- 化学療法	実験の長さ	瀕死まで
	動物	Nod Scid, (n=12/群)
	処置群	媒体: 3×/週 7rh: 25 mg/kg, 3×/週 化学療法: Gem (12.5 mg/kg, 2×/週), Nab-pac (5 mg/kg, 2×/週) 併用: 7rh + 化学療法
	関連図面	図 11 & 12
生存期間:	実験開始	16週齢
7rh +/- 化学療法	実験の長さ	瀕死まで
	動物	KPC (LSL-Kras ^{G12D/+} ; LSL-Trp53 ^{R172H/+} ; P48-Cre), (n=12/群)
	処置群	媒体: 3×/週 7rh: 25 mg/kg, 3×/週 化学療法: Gem (12.5 mg/kg, 2×/週), Nab-pac (5 mg/kg, 2×/週) 併用: 7rh + 化学療法
	関連図面	図 13 & 14

* Gemはゲムシタビンであり；Nab-pacはnab-パクリタキセルである。

【 0 2 1 5 】

組織学的検査

免疫組織化学的検査を以下の抗体により行った：phospho-DDR1(Tyr792、Cell Signaling #11994)、DDR1(D1G6、Cell Signaling #5583)、phospho-SRC(Tyr416、Cell Signaling #2101)、phospho-PYK2(Tyr402、Cell Signaling #3291)、phospho-p130 CAS(Tyr165、Cell Signaling #4015)、-アミラーゼ(D55H10、Cell Signaling #3796)、ビメンチン(Millipore AB5733)、phospho-FAK(Abcam #4803)、活性化 1インテグリン(Millipore #2079Z)、PEAK1(Millipore 09-274)、およびphospho-PEAK1(Tyr665、Millipore #ABT52)。蛍光画像をPhotometric Coolsnap HQカメラによってNIS Elements AR 2.3ソフトウェア(Nikon)を使用して取得した。カラー画像をNikon Eclipse E600顕微鏡によってNikon Digital Dx 1200meカメラおよびACT1ソフトウェア(Universal Imaging Corporation)を使用して得た

10

20

30

40

50

。写真をNIS Elements(Nikon)を使用して解析した。

【0216】

統計解析

免疫組織化学的検査の定量化をNIS Elements 3.2ソフトウェア(Nikon Instruments)を使用して行った。すべてのデータをGraphPad Prism 5.0ソフトウェア(GraphPad Software Inc.)を使用して解析した。データセットをスチュードントt検定または分散分析、続いてダンポストテストまたはチューキーMCT法により解析し、結果を $p < 0.05$ で有意とした。結果を平均値±SEMとして示す。

【0217】

実施例43

10

結果

A. DDR1シグナル伝達と悪性腫瘍増悪との関連

コラーゲンI 1、DDR1、PYK2、およびPEAK1のmRNA発現を、TCGA(CBioportal経由)内のヒトPDA患者($n=168$)において解析した。発現を中央値(材料および方法に記載)で高発現および低発現に分けた。これらの標的の発現に関して95%信頼区間で治療成績(生存)の統計的に有意な差はなかったが、いくつかの注目すべき傾向が同定された。コラーゲンI 1またはPEAK1の高発現を示すPDAは、全生存期間の悪化の傾向を示した(図1A)。また、肺がんにおけるDDR1およびコラーゲンI 1のmRNA発現を、Kaplan-Meier Plotterオンラインデータベースを使用して評価した(Gyorffy et al., 2013)。肺がんにおいても、DDR1およびコラーゲンIの発現は生存期間悪化に相關していた(図2A)。PDAにおけるコラーゲン媒介DDR1シグナル伝達のレベルを特徴づけるために、ヒト肺腫瘍試料中のリン酸化DDR1および下流エフェクター(PEAK1)の発現を、対応する患者由来腫瘍異種移植片(PATX)試料によって確定した。原発腫瘍(44)およびPATX試料(150)はDDR1およびPEAK1の頑強な活性化を示した(図1B、図2B)。染色陽性の全体的割合を図2Cに示す。さらに、肺腫瘍中の活性Ddr1、Pyk2、およびPeak1の発現ならびにMuc1およびSox9の発現を、PDAのKPC(LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; p48^{Cre/+})マウスモデルの早期(3ヶ月)および後期(5ヶ月)により調査した(図1C)。KPCモデルは、密な間質の反応を含む、ヒトPDAに見られる病理学的特徴の多くを再現した(Hingorani et al., 2005)(図1Dおよび図1E)。トリクローム解析は、KPCマウスにおけるPDA病変全体を通じた頑強なコラーゲン沈着を示した(図1E)。早期PDA病変のマーカーMuc-1による相関染色が示すように、Ddr1活性化ならびに下流シグナル伝達(Pyk2およびPeak1)が早期肺上皮内(PanIN)病変に存在した。さらに、Sox9を発現する区域により同定されるように、これらのエフェクターはこのモデルの後期(5月齢KPC)の腫瘍上皮全体にわたって高発現された(図1C)。Sox9は悪性上皮中で発現され、導管様細胞に限局された。分化腺房細胞および内分泌細胞はSox9を発現しない(Seymour et al., 2008およびFuruyama et al., 2011)。これらのデータは、DDR1によるコラーゲンシグナル伝達が、ヒトPDAおよび該疾患のマウスモデルにおいて活発であることを示した。

20

【0218】

KPCモデルは、密な間質の反応を含む、ヒトPDAに見られる病理学的特徴の多くを再現する(Hingorani et al., 2005)(図3A～図3B)。トリクローム解析は、KPCマウスにおけるPDA病変全体を通じた頑強なコラーゲン沈着を示した(図3C～図3D)。肝臓内の転移性病変の組織学的解析は、コラーゲンが肝病変中で沈着することを示した。さらに、これらの病変は、Ddr1およびPeak1ならびにビメンチン陽性細胞およびPCNA陽性細胞の活性化を示す(図3G～図3H)。これらの知見は、Ddr1を通じたコラーゲンシグナル伝達が一次および転移性PDA病変に存在することを示しており、Ddr1の薬理学的阻害が治療効果を示しうることを唆している。

30

【0219】

B. コラーゲンシグナル伝達の制御

DDR1によるコラーゲンシグナル伝達が肺がん細胞の生物反応に直接影響するか否かを確定するために、ヒトPDA細胞株(AsPC-1およびPANC-1)中でのコラーゲンシグナル伝達に関する遺伝子の発現をPCRにより確定した。各細胞株は同様のレベルのDDR1、PEAK1、イン

40

50

テグリン 1(ITG 1)、インテグリン 1(ITG 1)、コラーゲンI 1(COL I 1)、およびコラーゲンI 2(COL I 2)を発現した(図4A)。AsPC-1およびPANC-1細胞により発現されるコラーゲンのレベルをSircolアッセイにより確定し(図4B)、AsPC-1細胞が高レベルのコラーゲンを発現したことを確認した。これらの結果は、AsPC-1細胞に見られるDDR1の高内因性活性化(図4C)に対応していた。外因性可溶性コラーゲンを加えることで、PANC-1細胞中でのDDR1、SRC、およびPEAK1のリン酸化が強化されたが、AsPC-1細胞中でのDDR1シグナル伝達のレベルは影響されなかった(図4Cおよび図4D)。免疫蛍光を使用して細胞状況でDDR1シグナル伝達を可視化した。AsPC-1およびPANC-1細胞をプラスチックまたはコラーゲン上にプレーティングし、リン酸化PEAK1を評価した。この状況で、コラーゲンは各細胞株中でのPEAK1活性化を刺激した(図4D)。DDR1の下流エフェクターは不明確である(Valiat han et al., 2012およびLeitinger, 2014)が、リン酸化PYK2およびPEAK1がDDR1と共にAsPC-1細胞から免疫共沈降したことがわかった。DDR1 IP中でのインテグリン vおよび 1の非存在は、これらのエフェクターのDDR1媒介活性化がインテグリン活性化と無関係であることを示唆した(図4E)。コラーゲンシグナル伝達へのDDR1の寄与をさらに確定するために、DDR1のsiRNA媒介ノックダウン後にAsPC-1細胞をコラーゲンで刺激した。DDR1発現の損失は、PYK、SRC、PEAK1、およびAkt1の活性化を抑止し(図4F～図4G)、かつ細胞遊走を抑止した(図4H)。これらのデータは、腫瘍進行を促進する化学療法抵抗性(Mahadevan and von Hoff, 2007およびChauhan et al., 2013)を含むコラーゲン誘導経路の潜在的な原因である、PYK2、SRC、PEAK1、およびAkt1を含むシグナル経路を、DDR1のコラーゲン媒介活性化が誘導したこと裏づけた。

10

20

30

40

【0220】

DDR1がPDAにおける化学応答に関与していることを示すために、PANC-1細胞中でのコラーゲン誘導シグナル伝達に対する小分子キナーゼ阻害剤3-(2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イル)-エチニル)7rhベンズアミド(7rh)(Gao et al., 2013)の効果を評価した。既に公開された無細胞キナーゼアッセイ(Gao et al., 2013)に基づけば、7rhは他の関連キナーゼに対するよりも高いDDR1に対する特異性を示す(IC_{50} : DDR1、6.8nM; DDR2、101.4nM; Bcr-Abl、355nM)。7rhは、PANC-1細胞中で可溶性コラーゲン(10 μg/mL)により誘導されるDDR1媒介シグナル伝達を濃度依存的に阻害した(図5A)。薬理学的に適切な濃度で、7rhはPYK2、PEAK1、SHC、およびAkt1の活性化を阻害した。しかし、7rhは、これまでDDR1誘導シグナル伝達に関連づけられていなかったエフェクターである接着斑キナーゼ(FAK)(Shintani et al., 2008)の活性化に影響しなかった。また、7rhによるDDR1シグナル伝達の阻害は、細胞遊走(図5B)およびコロニー形成(図5C)を濃度依存的に減少させた。

【0221】

化学療法抵抗性は、PDAを有する患者の処置における大きな課題である。PDAコロニー形成および遊走に対する7rhの効果を考慮して、7rhとPDAの処置に一般的に使用される化学療法剤であるゲムシタビンとの併用の効果を評価した。単独またはゲムシタビンとの併用での7rhの有効性を、プラスチックまたはコラーゲン上にプレーティングされたAsPC-1およびPANC-1細胞中でのMTSアッセイによって試験した(表2)。プラスチック上にプレーティングされた細胞では、7rhは細胞生存率をAsPC-1細胞およびPANC-1細胞中にてそれぞれ IC_{50} 490nMおよび380nMで減少させた。しかし、500nMの7rhは、各細胞株中でゲムシタビンの IC_{50} を2000nM超から2nM以下まで劇的に減少させた(図5D)。これは、2つの剤の間の相乗作用を強く示唆するものである。CompuSyn相乗作用解析ソフトウェアによる解析(Chou, 2006)は、AsPC-1およびPANC-1細胞中で500nMの7rhがゲムシタビンとの相乗作用を示すことを示した(図6)。これらの知見は、DDR1阻害と化学療法との併用によるPDAの治療可能性を強調するものである。

【0222】

(表2) コラーゲンはヒトPDA細胞株の感受性を治療剤に移行させる

	7rh (nM)		ゲムシタビン(nM) 平均IC ₅₀		250 nM 7rh + ゲムシタビン 平均IC ₅₀		500 nM 7rh + ゲムシタビン 平均IC ₅₀	
	コーティング	プラスチック (#)	コラーゲン (#)	プラスチック (#)	コラーゲン (#)	プラスチック (#)	コラーゲン (#)	プラスチック (#)
ASPC-1	490 (6)	550 (6)	2000 (3)	2000 (3)	1725 (3)	2000 (4)	2.05 (2)	2.7 (2)
PANC-1	380 (4)	402 (4)	2000 (4)	2000 (3)	16.4 (3)	25.7 (3)	0.035 (3)	0.035 (3)

【 0 2 2 3 】

C. 7rhベンズアミドはコラーゲン媒介シグナル伝達をインピボで阻害する

10

以前の薬物動態試験(Gao et al., 2013)は、ラットにおける7rhのインピボ半減期が約1時間であると証明した。治療試験に適切な用量を確定するために、樹立同所性Pan02膵癌を担持するマウスに単一用量0.1、1、または10mg/kgの7rhを経口強制栄養によって投与した(図7、表1)。腫瘍組織を処置の12時間後に収集し、DDR1活性について解析した。免疫組織化学的解析が示すように、1mg/kgおよび10mg/kgの7rhは、Ddr1ならびに下流エフェクターPyk2およびPeak1のリン酸化を有意に減少させ、アポトーシス指数を増加させた(切断カスパーゼ-3)(図7b～図7e)。7rhが腫瘍微小環境下でDDR1活性を減少させることができるることを示した後、単剤治療実験を滴定量の7rhを2週間使用して行った。樹立同所性Pan02腫瘍を担持するマウスを経口強制栄養によって7rh(3、10、または30mg/kg、週3回)で処置した(図8、表1)。10mg/kgおよび30mg/kgの7rhによって、H&E組織像による確定の通り正常膵組織が増加し、正常腺房組織のマーカーであるアミラーゼが発現された(図8B～図8C)。また、これらの濃度の7rhは、リン酸化Ddr1およびPeak1のレベルを有意に減少させ(図8D～図8E)、かつ、Pcnaレベルの減少により示される増殖を有意に減少させた(図8F)。これらの知見は、Peak1リン酸化が7rhに依存して減少することを示した腫瘍溶解液のウエスタンプロット解析により補強された(図8G)。7rhは、体重の維持、ならびに肝機能および腎機能に特異的な血清代謝産物の変化の欠如が示すように、見かけの正常組織毒性を示さなかつた。解析した代謝産物はAlb(アルブミン)、Alt(肝臓トランスアミナーゼ)、Ast(アスパラギン酸トランスアミナーゼ)、Bun(血中尿素窒素)、Crea(クレアチニン)、Glu(グルコース)、Tbil(総ビリルビン)、およびTp(血漿総タンパク質)を含んだ(図9A～図9B)。次に、本発明者らは、固定濃度の7rhによる単剤治療実験を行った。樹立同所性Pan02腫瘍を担持するマウスを7rh(25mg/kg、週3回)で処置した(図10、表1)。治療を腫瘍細胞注射の19日前に開始し、実験40日目まで続け、その時点で動物を屠殺した(図10A)。7rhは原発腫瘍重量を有意に減少させた(図10B)。これらの動物の膵臓の組織学的解析は、7rhが疾患の進行を遅くしたことを示した(図11C)。これは、7rhを受け取った動物におけるアミラーゼ発現の増加(図10D)、ならびにDdr1、Peak1、およびPyk2活性化の有意な減少(図10E～図10G)と一致している。これは、7rh治療の存在下でのアポトーシス亢進(切断カスパーゼ-3、図10H)および増殖減少(Pcna、図10I)と一致していた。

20

30

30

【 0 2 2 4 】

7rhがインピボで化学療法の有効性を強化したか否かを評価するために、本発明者らは、PDA異種移植モデルにおいて7rhとPDAの標準治療化学療法(ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセル)とを併用した(図11A、表1)。同所性AsPC-1腫瘍を担持する免疫不全動物を媒体、7rh単剤療法(25mg/kg、週3回)、レジメン(化学療法：ゲムシタビン、15mg/kg、週2回；nab-パクリタキセル、5mg/kg、週2回)、または7rhと化学療法との併用(併用療法)で処置した(図11A、表1)。治療を腫瘍細胞注射の27日後に開始し、各コホートの3匹の動物を28日目(治療誘導の1日後)に屠殺して治療開始時の腫瘍量を記録した(初期群)。個々の動物が瀕死になるまで各レジメンを続け、その時点で瀕死の動物を屠殺した。7rh + 化学療法の併用は、全生存期間中央値を、それぞれ73日、57日、および54.5日の化学療法、7rh、または媒体に比べて98日まで有意に向上させた。併用群に関して生存期間中央値を得た後、治療を102日目に中止して治療停止の結果を評価した(中止群)(図11B～図11C、図12)。各群の腫瘍組織を組織学的検査および免疫組織化学的検査により解析した。併用療法によ

40

50

って、正常臍組織が多くなり(H&E)、コラーゲンシグナル伝達が有意に減少し(P-DDR1、P-PYK2、P-PEAK1)、ビメンチン発現および細胞増殖が減少し(PCNA)、アポトーシスが亢進し(切断カスパーゼ-3)、DNA損傷が亢進した(H2AX)(図11D～図11G、図11I～図11L)。併用群における治療の中止によって、細胞増殖、ビメンチン発現、およびコラーゲンシグナル伝達が、媒体処置動物において観察されたレベルと同様のレベルに戻った。さらに、本発明者らは、単独または化学療法との併用での7rhがトリクローム染色を減少させたことに注目した。これは線維症の減少を示唆するものである(図13A)。腫瘍重量対生存日数をプロットし(図12B)、7rh、化学療法、または併用による治療が媒体による処置に比べて原発腫瘍増殖を減少させたことを示した。動物体重を実験全体を通じてモニタリングしたところ、体重の治療誘導変化は認められなかった(図12C)。

10

【0225】

7rh併用療法の治療有効性がより厳密なインビボモデルに及んだか否かを確定するために、本発明者らはPDAの遺伝子改変マウスモデル(GEMM)に移行した。KPC(LSL-Kras^{G12D/+}; LSL-Trp53^{R172H/+}; p48^{Cre/+})マウスを治療コホートに4月齢で登録し(図13、表1)、その時点で本発明者らは、動物の90%超が樹立PDAを有することを発見した。処置アームはAsPC-1異種移植実験と同じであり、動物12匹/コホートを含んだ。治療の開始時にさらに9匹の動物を屠殺して、実験の開始時の平均腫瘍量を記録した。併用レジメンによる処置は、生存期間中央値を、それぞれ180日、159日、および144日の化学療法、7rh、または媒体による処置に比べて208日まで向上させた(図13Bおよび図13C)。屠殺時に収集された腫瘍組織の免疫組織化学解析は、7rhによるDdr1の阻害によって、コラーゲンシグナル伝達が抑制され(P-Ddr1およびP-Peak1)、ビメンチン発現および細胞増殖が減少し(Pcna)、一方でアポトーシスが増加し(切断カスパーゼ-3)、DNA損傷が増加した(H2ax)ことを示した(図13D～図13J)。ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルによる化学療法もコラーゲンシグナル伝達およびビメンチン発現を減少させ、かつ、Pcna陽性細胞の数を減少させた。さらに、7rh単独、化学療法単独、または併用による処置はトリクローム染色の減少を誘導した(図14A)。腫瘍重量対生存日数をプロットし(図14B)、7rh、通常の化学療法、または併用による治療が媒体による処置に比べて原発腫瘍増殖を減少させたことを示した。動物体重は治療による有害な影響を受けなかった(図14C)。これらのデータは、PDAの頑強な前臨床モデルにおいてDdr1阻害が標準治療化学療法の有効性を増加させできることを示す。

20

30

【0226】

実施例44

考察

本明細書に示したデータに基づいて、PDA進行に対するコラーゲン媒介DDR1シグナル伝達の寄与を評価した。本発明者らは、DDR1および下流エフェクターがヒトおよびマウスPDAにおいて発現および活性化されることを示した。さらに、新規小分子阻害剤7rhベンズアミド(Gao et al., 2013)は、DDR1シグナル伝達を有効に抑止することで液体コロニー腫瘍細胞形成、腫瘍細胞遊走を減少させ、また、ヒトPDA細胞株をインピトロでゲムシタビンに感作させたと評価された。さらに、7rhは、観察可能な組織毒性のない用量でインビボでその標的を阻害し、著しい治療有効性を示すことがわかった。最後に、7rhは、PDAの頑強なマウスモデルにおいて標準治療化学療法の有効性を著しく改善した。全体として、これらのデータは、DDR1を通じたコラーゲンシグナル伝達がPDAにおける重要でかつ薬理学的に標的化可能な経路であることを強調する。

40

【0227】

生理学的化学療法抵抗性は、PDAの一般的特徴である腫瘍微小環境中のECMタンパク質の蓄積により生じうる。ECM誘導シグナル伝達の調節不全が、がん細胞の敵対プログラムに寄与しうる(Valiathan et al., 2012)。この線維網状構造は、PDAの発生、浸潤、転移、および化学療法抵抗性を促進する複雑な腫瘍微小環境の発生に寄与する(Li et al., 2012)。しかし、これらのプログラムを動かすECM媒介シグナル伝達経路は不明である。

【0228】

50

マトリックス細胞タンパク質Sparc(酸性かつシスティンリッチな分泌タンパク質)がDdr1を通じたコラーゲン1シグナル伝達を減少させること、および、Sparcの損失がDdr1シグナル伝達の増加と一致してPDAの進行を促進することが既に判明した(Aguilera et al., 2014)。さらに、膵腫瘍細胞中でのSPARCの発現に関する以前の報告は、膵腫瘍細胞および他の上皮がん細胞の高頻度のプロモーター過剰メチル化によりSPARC発現が減少することを示した(Sato et al., 2003およびCheetham et al., 2008)。さらに、SPARC発現の回復が結腸がんの前臨床モデルにおいて放射線感受性および化学療法感受性を向上させたこと(Tai et al., 2005)、ならびにSPARC発現ががん患者において化学療法応答性を向上させたこと(Von Hoff et al., 2011およびLindner et al., 2015)が報告された。したがって、SPARCの腫瘍細胞発現の損失が腫瘍進行および低い化学療法応答性に相關しているという説得力のあるエビデンスが存在した。理論により拘束されることは望ましくないが、これらの観察は、SPARCがコラーゲン誘導DDR1活性化を阻害するという事実によって説明可能であると考えられる。これは、コラーゲンシグナル伝達がPDA細胞株中の化学療法抵抗性に関連しているという報告(Mahadevan and Von Hoff, 2007およびErkan et al., 2008)、ならびにDDR1が化学療法抵抗性を付与し、生存促進性シグナルを媒介するという報告(Cader et al., 2013; Ongusaha et al., 2003およびDas et al., 2006)と一致している。

10

【0229】

これらの試験はPDAの同系モデル、異種移植モデル、および遺伝モデルに依存した。Pan02(Panc02としても知られる)細胞を利用したのは、この細胞株が、7rhによるDDR1阻害の初期毒性および有効性を評価するために有用な系であるC57Bl/6免疫担当動物において増殖するからである。一般的に使用されるヒトPDA細胞株であるAsPC-1細胞を使用したのは、これらの細胞がインビトロで高レベルの内因性DDR1活性化を発現し、インビボで頑強に増殖するからである。ヒトPDAに存在する2つの一般的な遺伝子病変(例えばKRAS活性化およびp53損失)を包含するPDAのKPCモデルも使用した。理論に拘束されることは望ましくないが、マウスが約3~4月齢のときに浸透率100%で進行PDAを発生させ、かつ腫瘍進行がヒトPDAの特徴の多くを再現することから、このモデルがエンドポイント試験および生存試験によく適していると考えられる(Hingorani et al., 2005)。

20

【0230】

DDR1は、線維性疾患において上方制御され、線維症の開始および進行に寄与する(Kerroch et al., 2012)。7rhで処置されたマウスの腫瘍中でのコラーゲン沈着の減少が観察された。したがって、DDR1の阻害は、化学療法応答性を細胞自律的に改善し、かつ、がん関連線維芽細胞の機能を損なうことなく薬物送達を改善する可能性がある。また、DDR1阻害が複数の腫瘍モデルにおいて腫瘍原性を減少させることが示された(Shintani et al., 2008; Kim et al., 2011; Valencia et al., 2012およびLi et al., 2015)。siRNAによるDDR1のサイレンシングが、肺がんモデルにおいて転移活性を減少させることが示され(Miao et al., 2013およびValencia et al., 2012)、乳がん細胞中で遺伝毒性薬に対する化学療法感受性を向上させることが示された(Das et al., 2006)。さらに、DDR1の発現および活性が、胃がん患者のコホートにおける治療成績悪化と相關していると報告されている。本研究は、胃がん細胞中でのDDR1の7rh媒介阻害がインビトロでの腫瘍原性およびインビボでの腫瘍増殖を減少させたことを示す。

30

【0231】

また、ブレークポイントクラスター領域-エーベルソンキナーゼ(BCR-ABL)を標的化するいくつかの小分子阻害剤(イマチニブ、ニロチニブ、およびダサチニブ)は、DDR1/DDR2活性を強力に阻害する(Day et al., 2008およびRix et al., 2007)。したがって、転移性乳がん患者における第I相/第II相試験でのイマチニブおよびビノレルビンの潜在的活性(Maass et al., 2014)、ならびに固形腫瘍における数多くの臨床試験でのダサチニブの潜在的活性(Roskoski, 2015)は、部分的にはDDRの阻害が理由である可能性がある。特にダサチニブは、機能獲得型DDR2変異を持つ肺がん細胞(Ding et al., 2008)および扁平上皮がん(SCC)患者(Pitini et al., 2013)において有望な治療有効性を示した。

40

50

【0232】

データは、コラーゲン媒介DDR1活性の阻害によって腫がんの標準的化学療法の有効性が改善されうることを示唆している。

【0233】

実施例45

他の化合物のキナーゼ阻害

(表3) 様々なキナーゼの阻害に関する一部の化合物のIC₅₀(nM)値

実施例番号	化合物番号	IC ₅₀ (別途記載がない限りnM)			
		DDR1	DDR2	Bcr-Abl	c-Kit
1	D2095	38.3	1.8 μM	2.1 μM	>10 μM
2	D2217	444.5	5.8 μM	1.4 μM	>10 μM
3	D2210	441.5	8.0 μM	664.1	>10 μM
4	D2211	328.0	4.3 μM	>10 μM	>10 μM
5	D2568	571.5	3.6 μM	4.5 μM	8.7 μM
6	D2103	70.9	1.2 μM	6.1 μM	>10 μM
7	D2102	223	4.5 μM	>10 μM	>10 μM
8	D2198	65.9	914.7	>10 μM	>10 μM
9	D2274	159	1.1 μM	>10 μM	>10 μM
10	D2276	36.7	449	>10 μM	>10 μM
11	D2188	132.4	2.2 μM	>10 μM	>10 μM
12	D2190	19.9	334	546.5	>10 μM
13	D2199	191	10 μM	>10 μM	>10 μM
14	D2197	25.6	604	>10 μM	>10 μM
15	D2193	50.5	1.4 μM	>10 μM	>10 μM
16	D2187	35.7	647.0	7.2 μM	>10 μM
17	D2275	39.1	527	>10 μM	>10 μM
18	D2201	193.4	4.5 μM	>10 μM	>10 μM
19	D2194	166.5	2.2 μM	>10 μM	>10 μM
20	D2573	222.0	2.3 μM	>10 μM	>10 μM
21	D2192	254	6.7 μM	>10 μM	>10 μM
22	D2215	71.6	457.0	>10 μM	>10 μM
23	D2474	31.4	1.2 μM	10 μM	>10 μM
24	D2473	18	671.8	6.7 μM	>10 μM
25	D2475	29.6	861.6	10 μM	>10 μM
26	D2202	19.4	432	7.2 μM	>10 μM
27	D2214	48.8	1.4 μM	>10 μM	>10 μM
28	D2350	66.6	939.5	4.3 μM	>10 μM
29	D2476	44.6	1.4 μM	10 μM	>10 μM
30	D2574	544.5	7.6 μM	>10 μM	>10 μM
31	D2347	89.0	1.1 μM	10 μM	>10 μM
32	D2196	20.6	306.5	4.8 μM	>10 μM
33	D2195	79.9	945	>10 μM	>10 μM
34	D2213	85.3	2.0 μM	>10 μM	>10 μM
35	D2191	209.4	3.7 μM	>10 μM	>10 μM
36	D2212	353.8	7.8 μM	>10 μM	>10 μM
37	D2099	294.3	4.2 μM	>10 μM	>10 μM
38	D2200	42.6	514.5	>10 μM	>10 μM
39	D2100	630.5	>10 μM	>10 μM	>10 μM
40	D2164	66.2	1.4 μM	>10 μM	>10 μM

【0234】

本明細書において開示および特許請求されるすべての化合物、組成物、および方法を、本開示に照らして、過度の実験なしに作製および実行することができる。本開示はいくつ

10

20

30

40

50

かの態様を重点的に扱った可能性があるか、または好ましい態様に関して説明された可能性があるが、当業者には、本開示の真意、範囲、および概念を逸脱することなく、変形および修正を本化合物、組成物、および方法に適用することができることは明らかであろう。当業者に明らかなすべての変形および修正は、添付の特許請求の範囲により定義される本開示の真意、範囲、および概念内にあると見なされる。

【 0 2 3 5 】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に開示される詳細を補足する例示的な手順上の詳細または他の詳細を示す限りにおいて、参照により本明細書に具体的に組み入れられる。

Aguilera *et al.*, Cancer Res, 74(4):p. 1032-44, 2014.

Apte *et al.*, Pancreas, 29(3):p. 179-87, 2004.

Cader *et al.*, Blood, 122(26):p. 4237-45, 2013.

Cerami *et al.*, Cancer Discov, 2(5):p. 401-4, 2012.

Chauhan *et al.*, Nat Commun, 4:p. 2516, 2013.

Chou, Pharmacol Rev, 58(3):p. 621-81, 2006.

Das *et al.*, Cancer Res, 66(16):p. 8123-30, 2006.

Day *et al.*, Eur J Pharmacol, 599(1-3):p. 44-53, 2008.

Dineen *et al.*, Cancer Res, 70(7):p. 2852-61, 2010.

Ding *et al.*, Nature, 455(7216):p. 1069-75, 2008.

Erkan *et al.*, Clin Gastroenterol Hepatol, 6(10):p. 1155-61, 2008.

Furuyama *et al.*, Nat Genet, 43(1):p. 34-41, 2011.

Gao *et al.*, J Med Chem, 56(8):p. 3281-95, 2013.

Gao *et al.*, Sci Signal, 6(269):p. pl1, 2013.

Gyorffy *et al.*, PLoS One, 8(12):p. e82241, 2013.

Hingorani *et al.*, Cancer Cell, 7(5):p. 469-83, 2005.

Kerroch *et al.*, FASEB J, 26(10):p. 4079-91, 2012.

Kim *et al.*, J Biol Chem, 286(20):p. 17672-81, 2011.

Leitinger, Int Rev Cell Mol Biol, 310:p. 39-87, 2014.

Li *et al.*, J Med Chem, 2015.

Lindner *et al.*, Ann Oncol, 26(1):p. 95-100, 2015.

Maass *et al.*, Oncology, 87(5):p. 300-10, 2014.

Mahadevan and Von Hoff, Mol Cancer Ther, 6(4):p. 1186-97, 2007.

Miao *et al.*, Med Oncol, 30(3):p. 626, 2013.

Ongusaha *et al.*, EMBO J, 22(6):p. 1289-301, 2003.

Pitini *et al.*, Lung Cancer, 82(1):p. 171-2, 2013.

Rix *et al.*, Blood, 110(12):p. 4055-63, 2007.

Roskoski, Pharmacol Res, 94:p. 9-25, 2015.

10

20

30

40

Seymour *et al.*, Dev Biol, 323(1): p. 19-30, 2008.

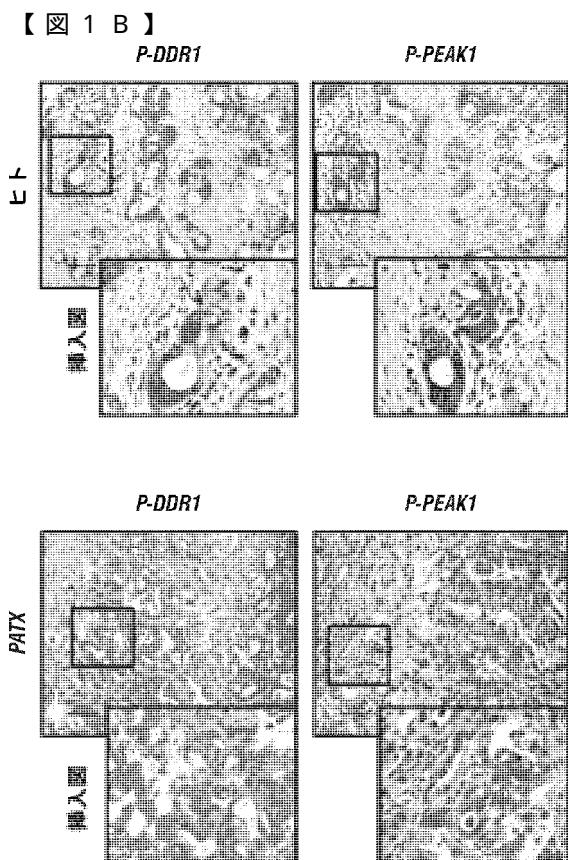
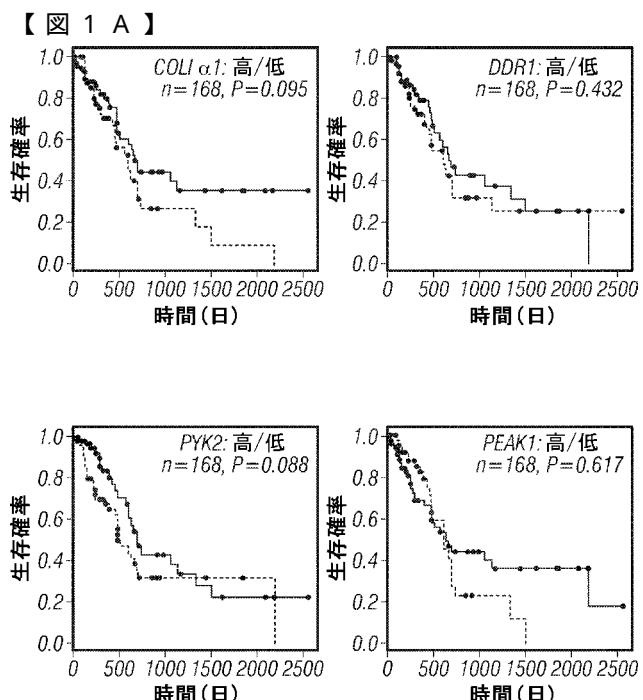
Shintani *et al.*, J Cell Biol, 180(6):p. 1277-89, 2008.

Tai *et al.*, J Clin Invest, 115(6):p. 1492-502, 2005.

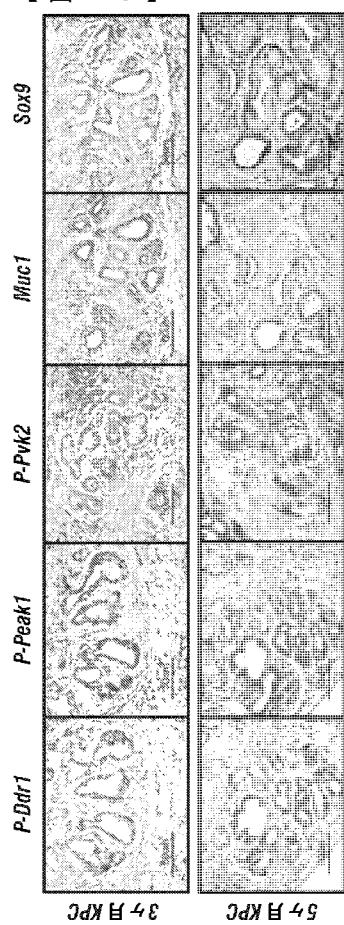
Valencia *et al.*, Clin Cancer Res, 18(4):p. 969-80, 2012.

Valiathan *et al.*, Cancer Metastasis Rev, 31(1-2):p. 295-321, 2012.

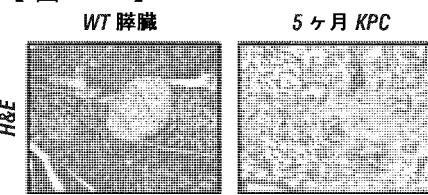
Von Hoff *et al.*, J Clin Oncol, 29(34):p. 4548-54, 2011.



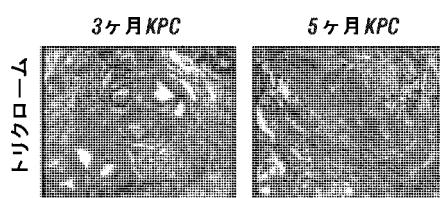
【図 1 C】



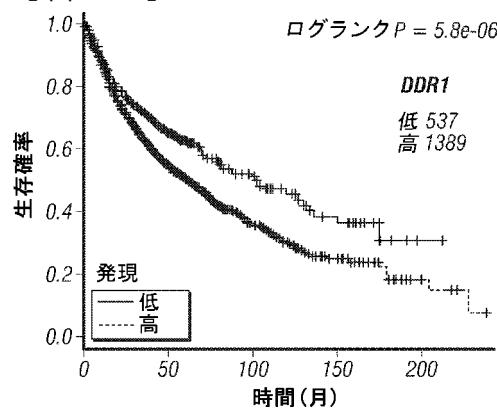
【図 1 D】



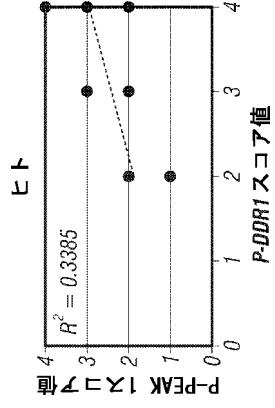
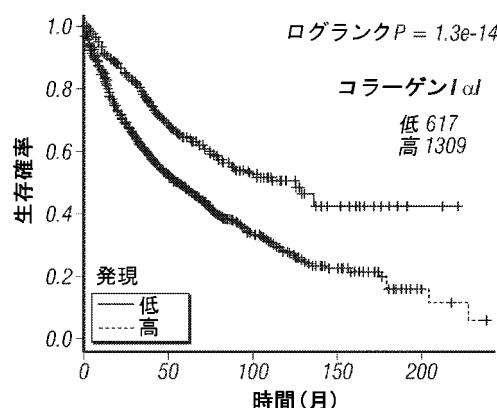
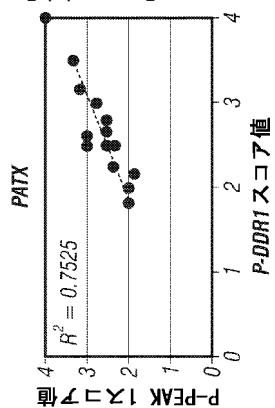
【図 1 E】



【図 2 A】



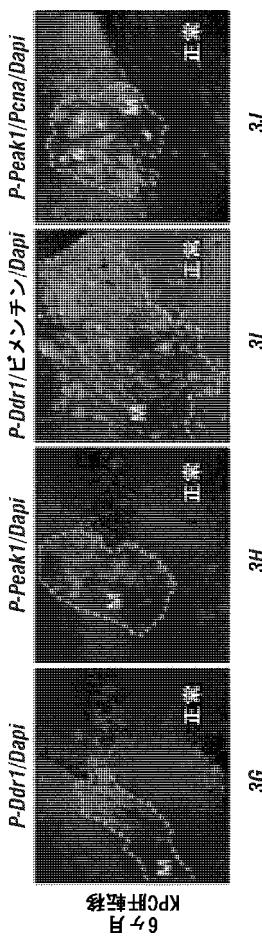
【図 2 B】



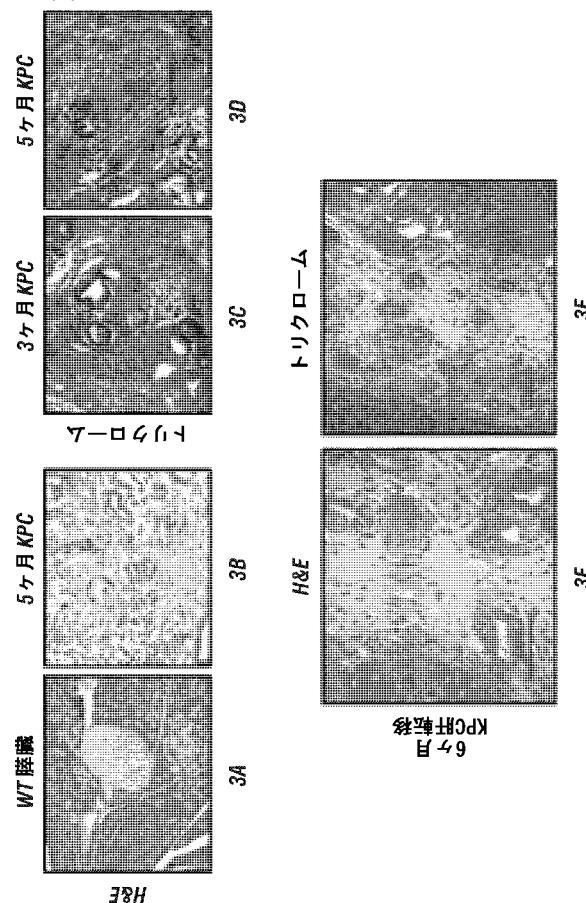
【図 2 C】

	Phospho-DDR1				Phospho-PEAK1			
	0-1	2	3	4	0-1	2	3	4
スコア	0	31.25	37.5	31.25	3.61	43.7	38.25	14.45
ヒト(%)	0	6.25	53.125	34.375	6.25	13.4	36.5	13.65
PAIX (%)	6.25	53.125	34.375	3	36.5	36.5	36.5	13.65

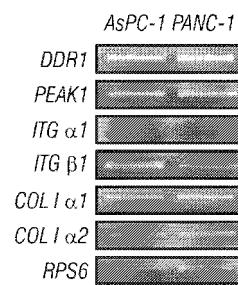
【図 3 - 2】



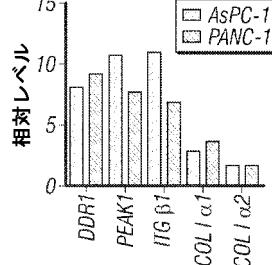
【図 3 - 1】



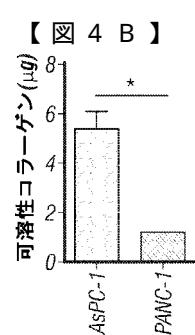
【図 4 A】

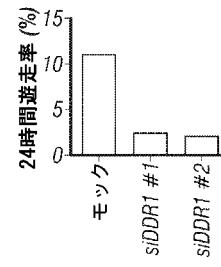
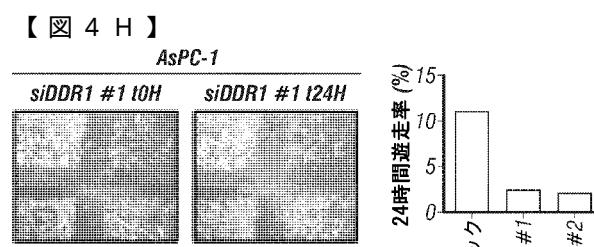
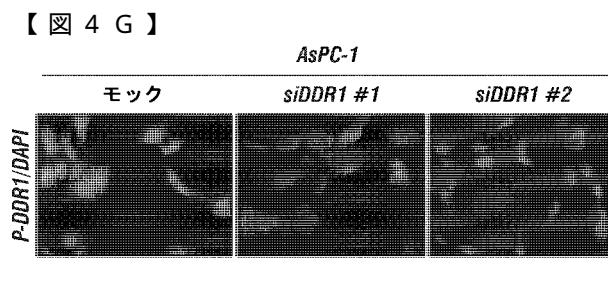
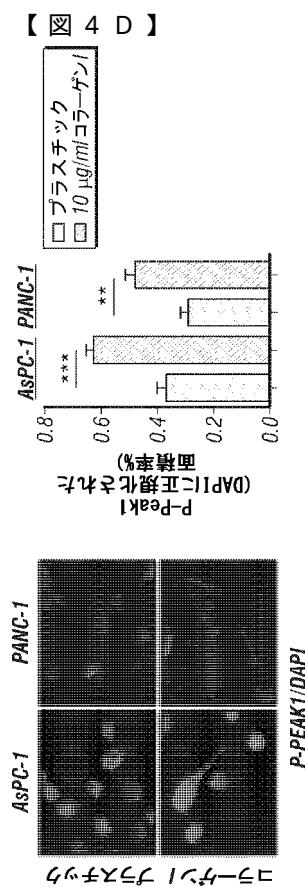
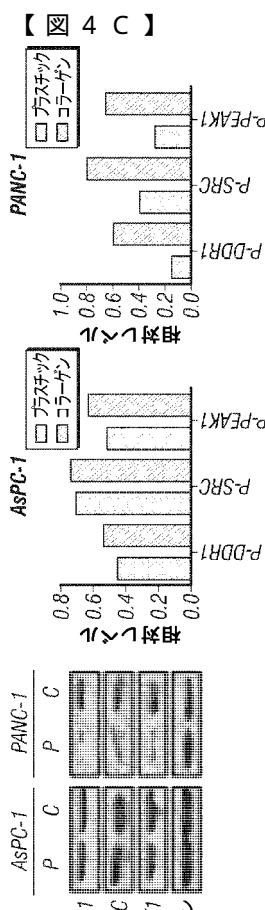


mRNA 発現

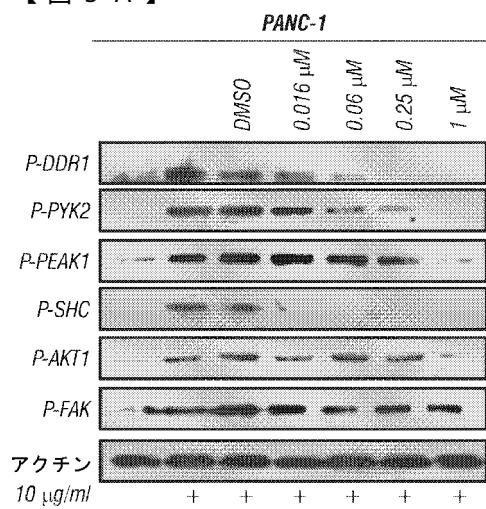


【図 4 B】

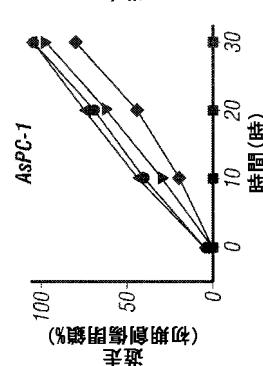
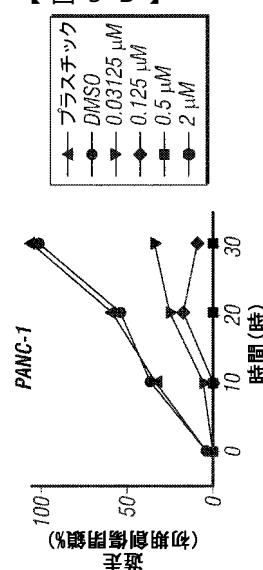




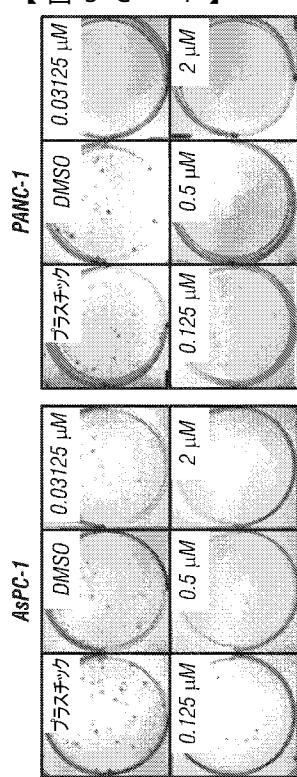
【図 5 A】



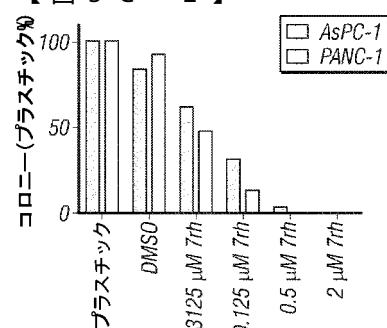
【図 5 B】



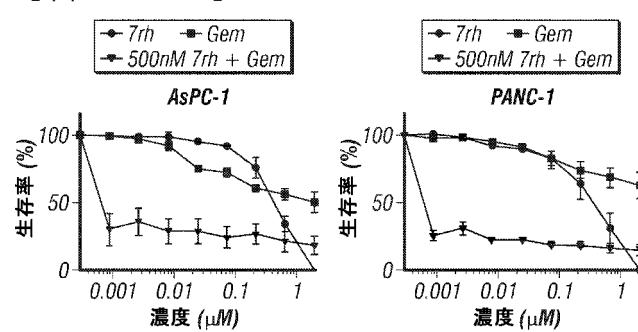
【図 5 C - 1】



【図 5 C - 2】



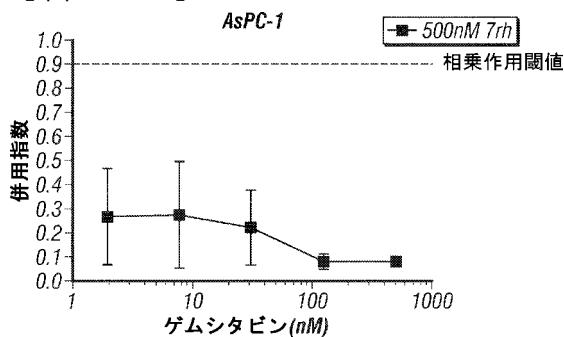
【図 5 D - 1】



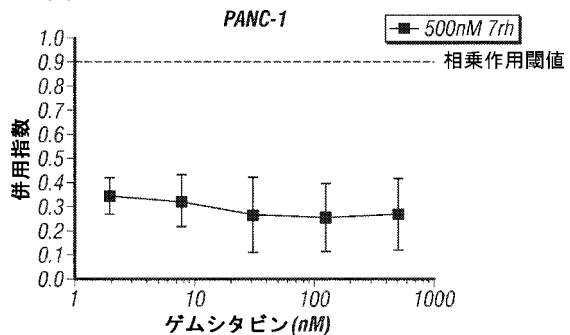
【 図 5 D - 2 】

	AsPC-1	PANC-1
7rh (nM) 平均 IC ₅₀	490 (6)	380 (4)
ゲムシタビン (nM) 平均 IC ₅₀	2000 (3)	2000 (4)
250 nM 7rh + Gem 平均 IC ₅₀	1725 (3)	16.4 (3)
500 nM 7rh + Gem 平均 IC ₅₀	2.05 (2)	0.035 (3)

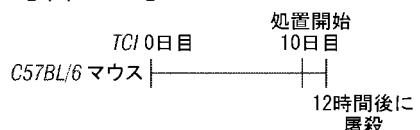
【図 6 - 1】



【図 6 - 2】



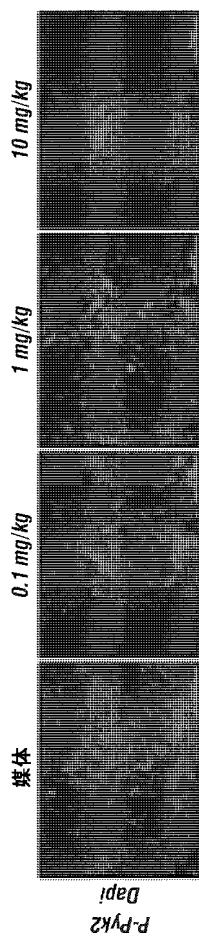
【 図 7 A 】



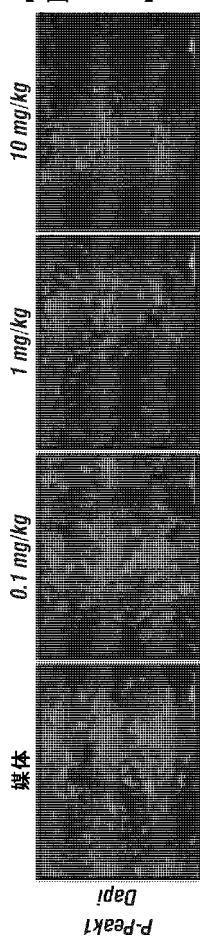
【図7B】



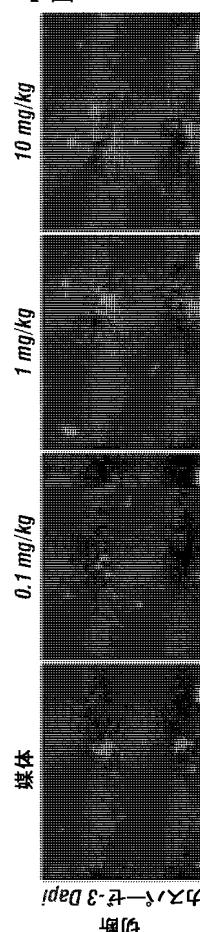
【 図 7 C 】



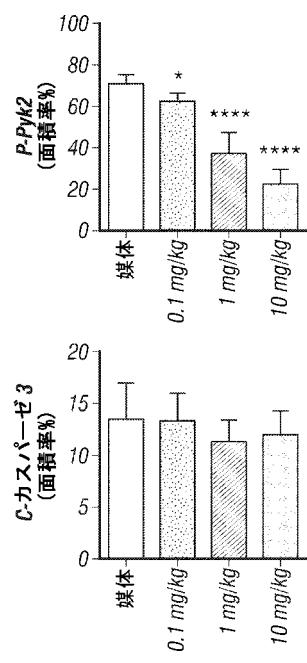
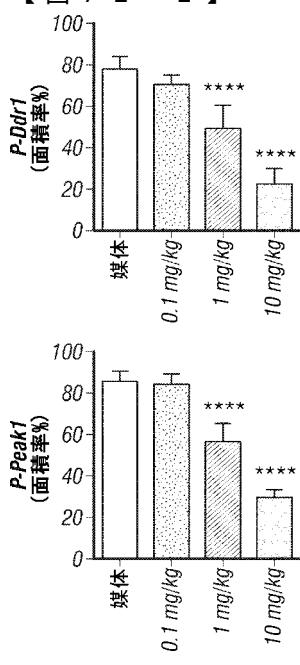
【図 7 D】



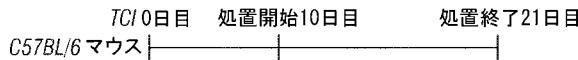
【図 7 E - 1】



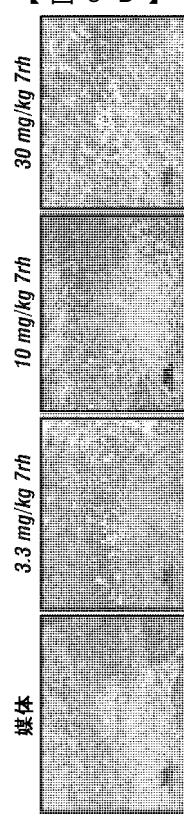
【図 7 E - 2】



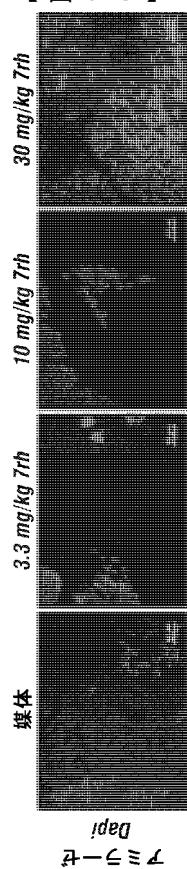
【図 8 A】



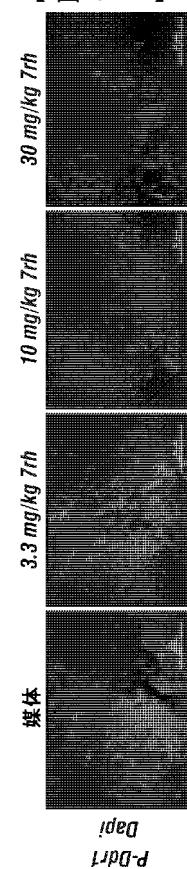
【図 8 B】



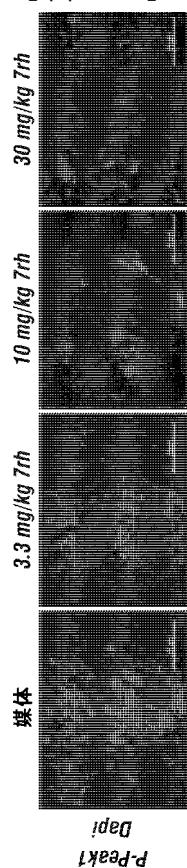
【図 8 C】



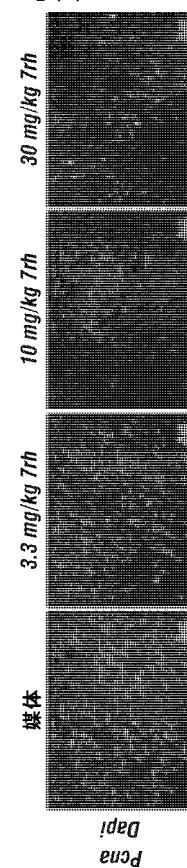
【図 8 D】

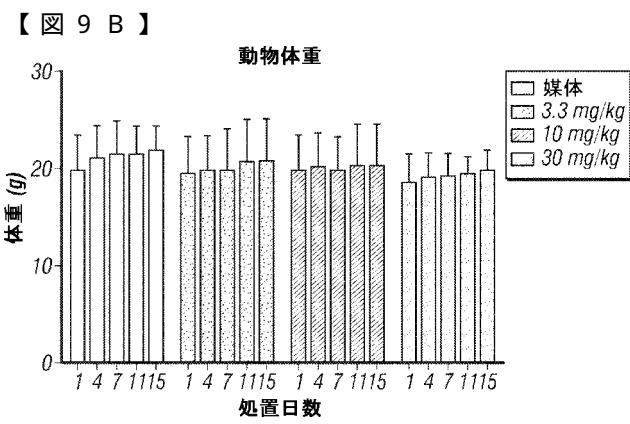
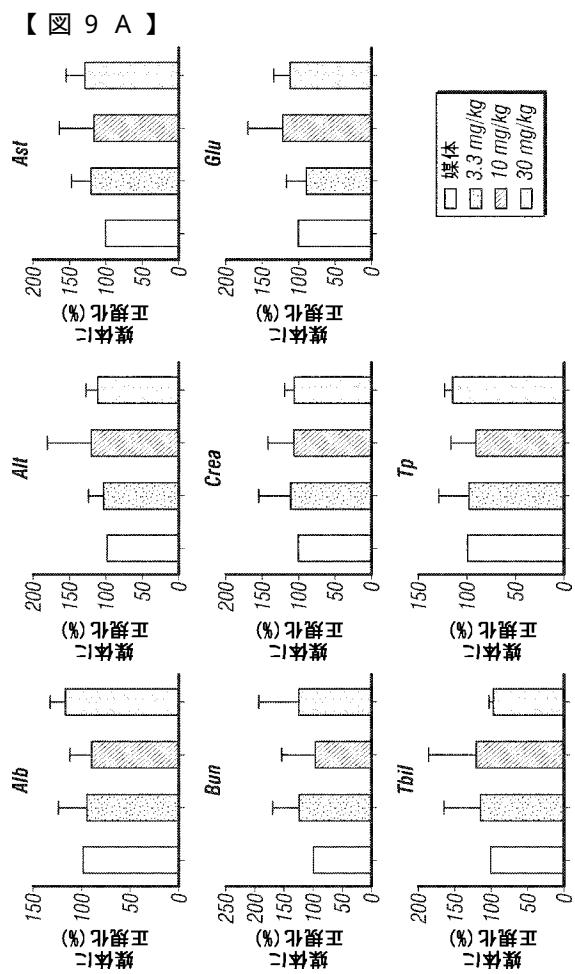
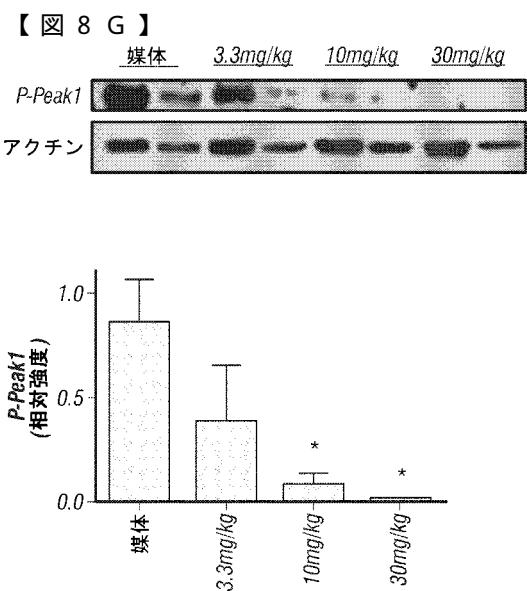
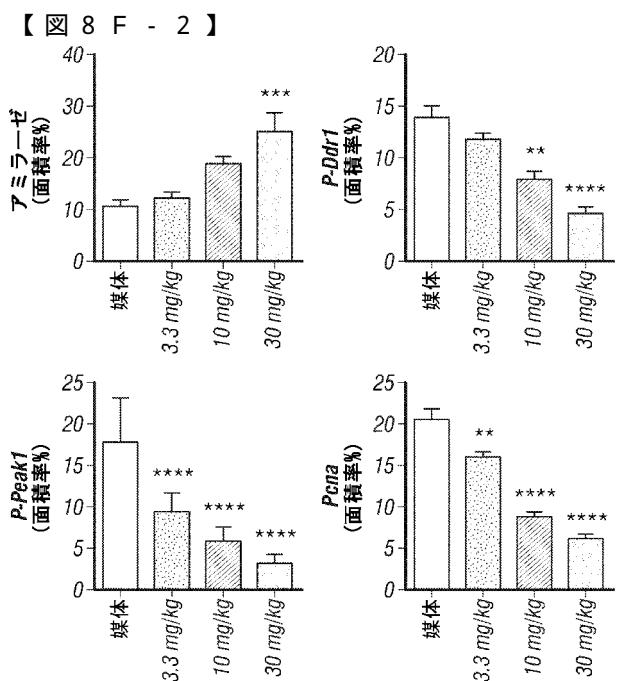


【図 8 E】

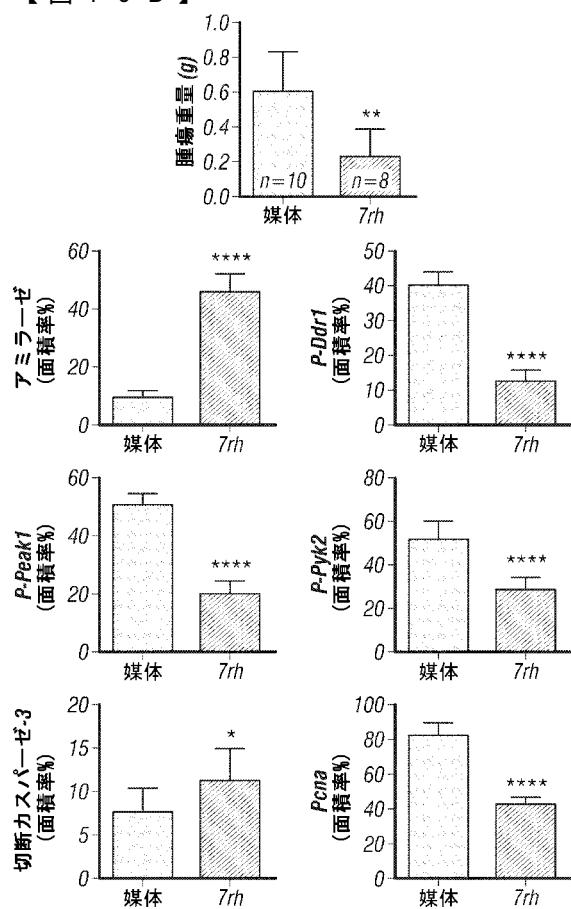


【図 8 F - 1】

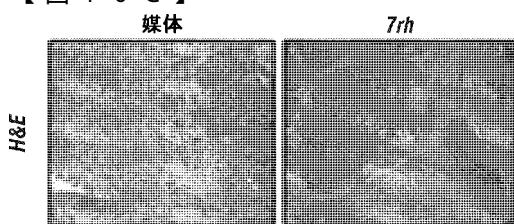




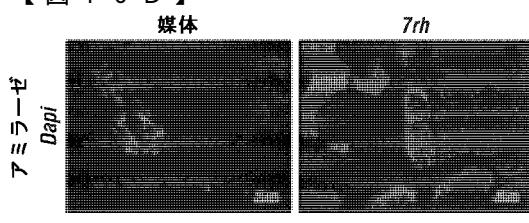
【図 10 B】



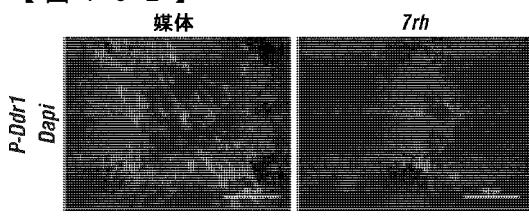
【図 10 C】



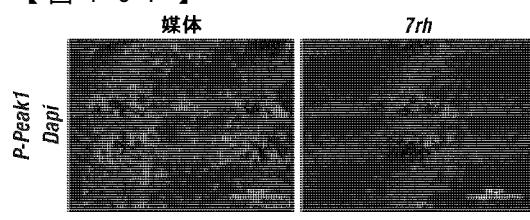
【図 10 D】



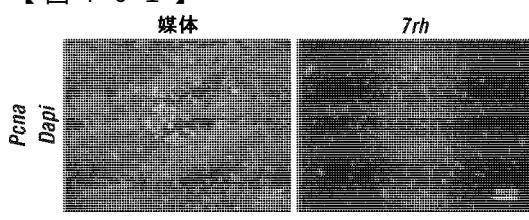
【図 10 E】



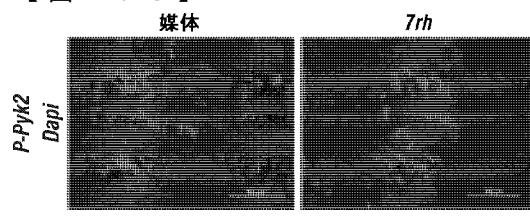
【図 10 F】



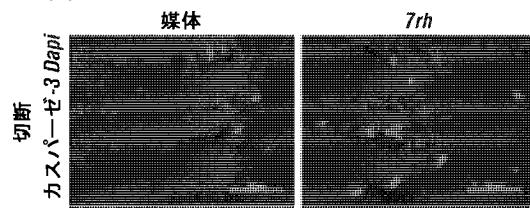
【図 10 I】



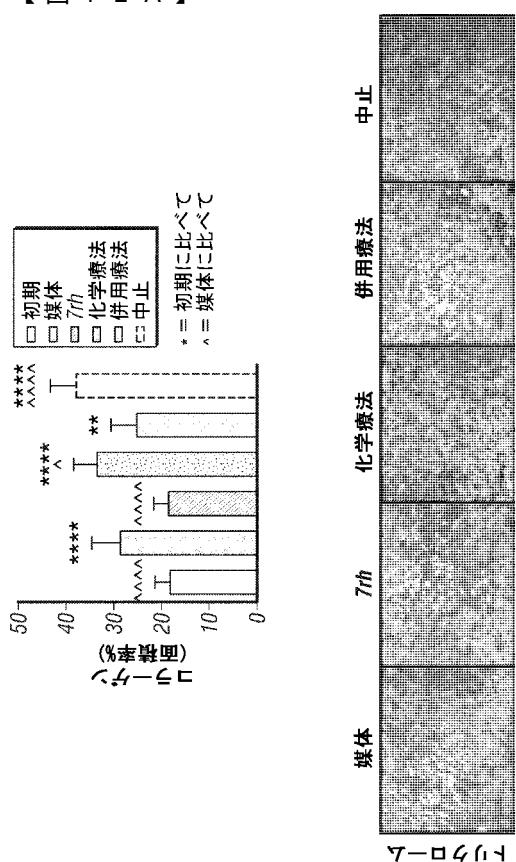
【図 10 G】



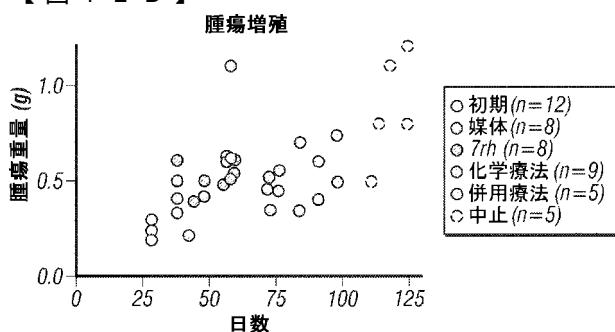
【図 10 H】



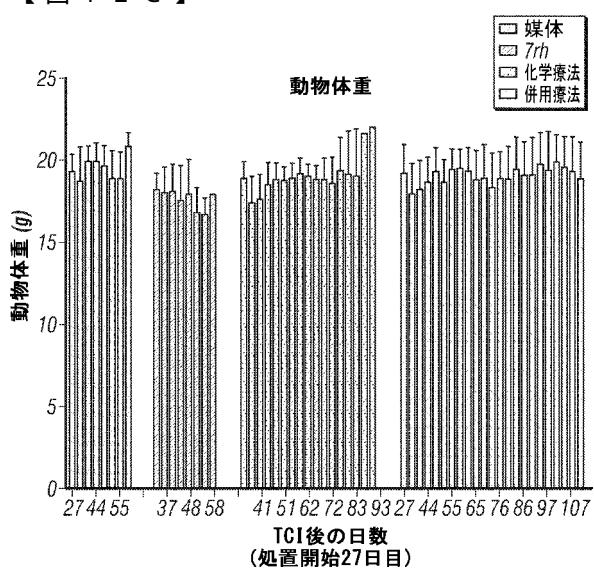
【図 1 2 A】



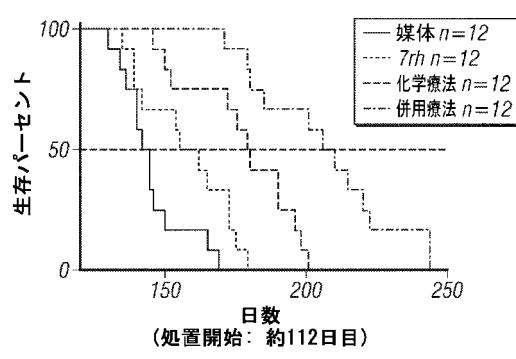
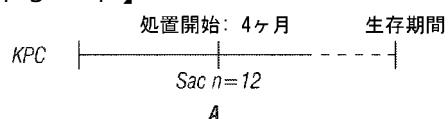
【図 1 2 B】



【図 1 2 C】



【図 1 3 - 1】

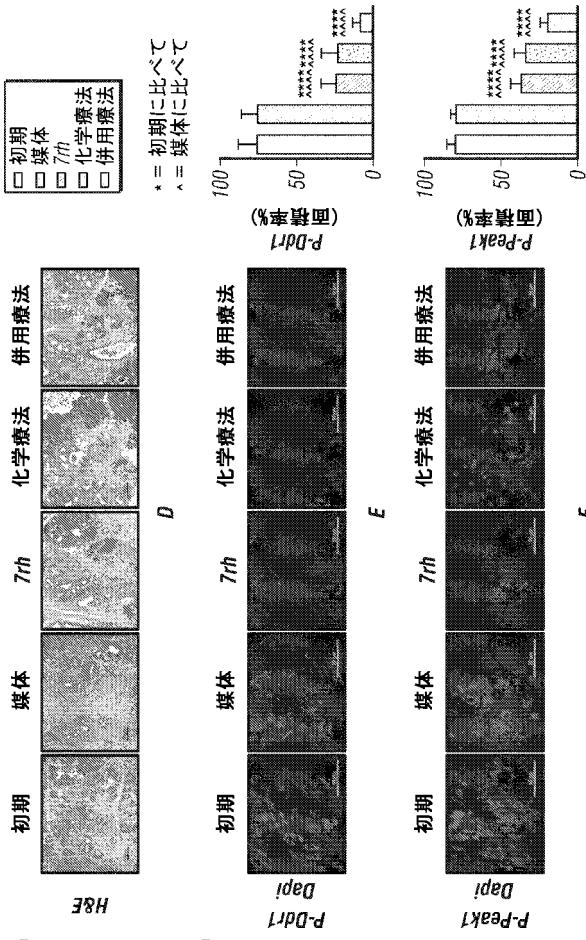


B

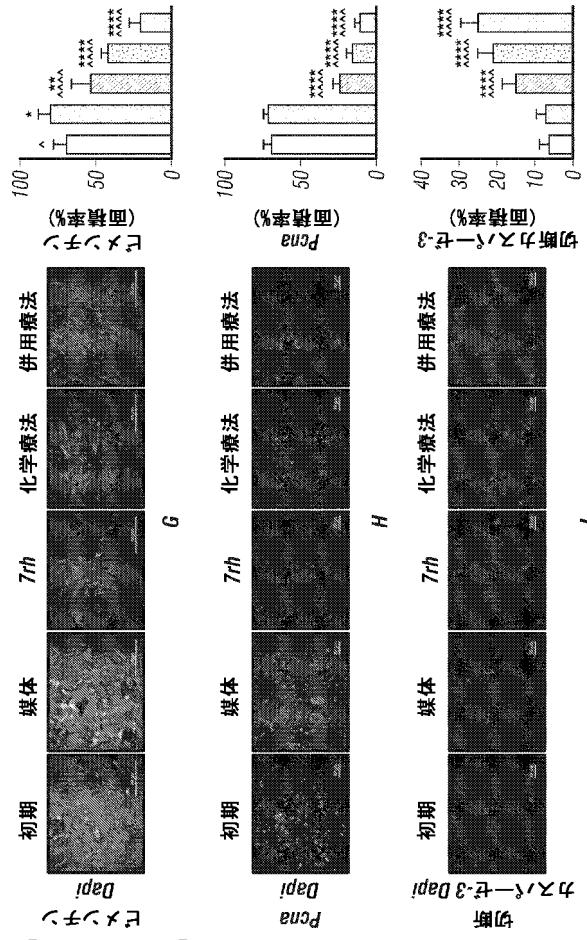
群	n	生存期間中央値	p値対媒体	p値対併用療法
7rh	12	159	なし	<0.0001
化学療法	12	180	<0.0001	0.0012
併用療法	12	208	<0.0001	

C

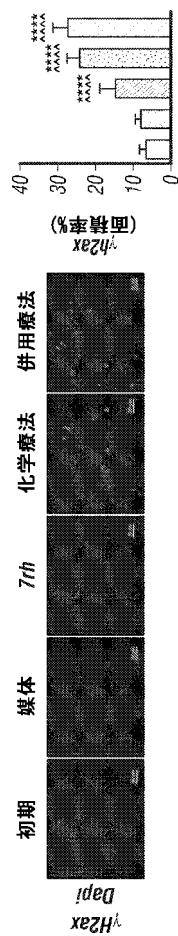
【図 13-2】



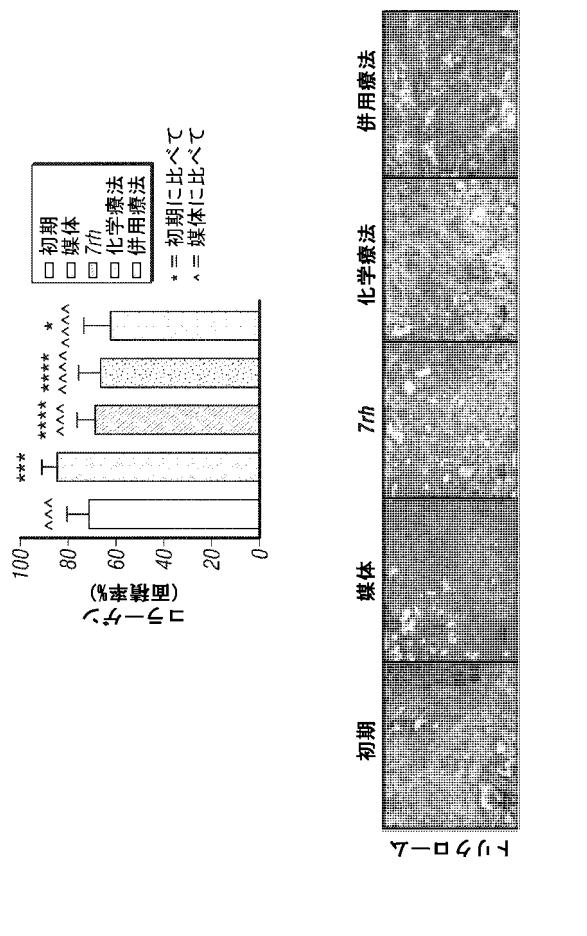
【図 13-3】



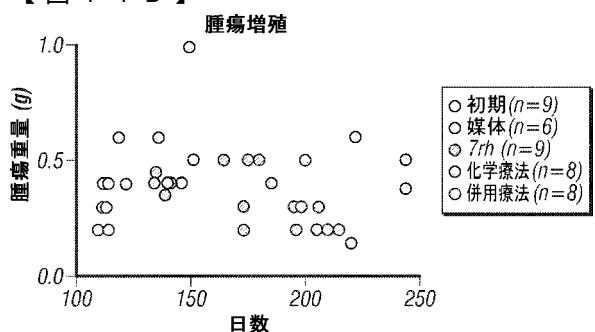
【図 13-4】



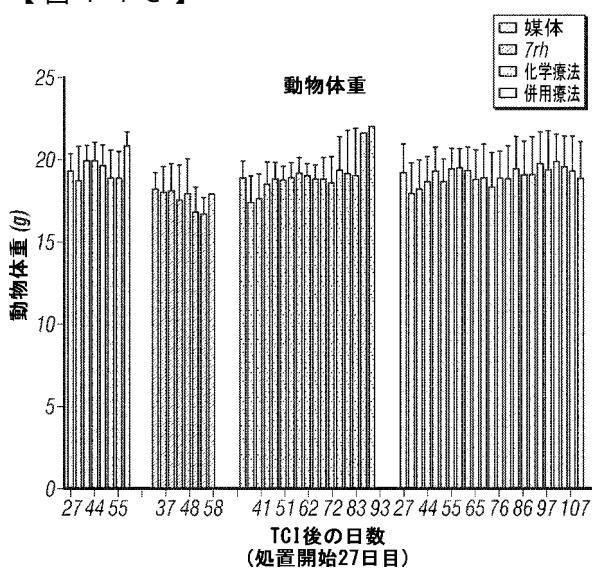
【図 14-A】



【図 1 4 B】



【図 1 4 C】



【配列表】

2018502900000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/56611
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/535 (2016.01) CPC - C07D 498/04; C07D 265/34; C07D 265/36 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8): A61K 31/535 (2016.01) CPC: C07D 498/04; C07D 265/34; C07D 265/36</small>		
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/229.6, 711.11</small>		
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase; Keyword limited: discoidin domain receptor 1/inhibitor/inhibition/activity/small-molecule; new therapeutic agents discoidin domain receptor 1/preventing/treating inflammation; discoidin domain receptor 1 liver fibrosis/kidney fibrosis/lung fibrosis/skin scar/atherosclerosis/cancer</small>		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6,121,283 A (CHANG et al.) 19 September 2000 (19.09.2000), entire document, especially: col 45, ln 24 to col 46, ln 6, Compound 42.	1-3
Y	US 2013/0059838 A1 (GAO et al.) 7 March 2013 (07.03.2013), entire document, especially: para [0103]; Example 6, para [0180].	45, 97-101
Y	US 2007/0054916 A1 (PATEL et al.) 8 March 2007 (08.03.2007), entire document, especially: pg 70, Example 105; para [1231].	45, 97-101
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
<small>* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family</small>		
Date of the actual completion of the international search 9 February 2016 (09.02.2016)	Date of mailing of the international search report 23 FEB 2016	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 16/56611
Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)		
<p>1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:</p> <p>a. <input checked="" type="checkbox"/> forming part of the international application as filed: <input checked="" type="checkbox"/> in the form of an Annex C/ST.25 text file. <input type="checkbox"/> on paper or in the form of an image file.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> furnished together with the international application under PCT Rule 13<i>ter</i>.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.</p> <p>c. <input type="checkbox"/> furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: <input type="checkbox"/> in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13<i>ter</i>.1(a)). <input type="checkbox"/> on paper or in the form of an image file (Rule 13<i>ter</i>.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).</p> <p>2. <input type="checkbox"/> In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.</p> <p>3. Additional comments:</p>		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 15/56611
Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)		
<p>This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: 3. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 4-44, 46-54, 58-96, 102-103 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 		
Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)		
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.</p> <p>Group I: Claims 1-3, 45, 97-101 directed to a compound of formula listed in instant claims 1 and 97</p> <p>Group II: Claims 55-57, directed to a pharmaceutical composition comprising the compound of formula listed in instant claim 55 and a second chemotherapeutic compound</p> <p>-See extra sheet--</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input checked="" type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-3, 45, 97-101 		
Remark on Protest	<input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee. <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 15/56611

--Continuation of Box III--

The inventions listed as Groups I-II do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding technical features for the following reasons:

Special Technical Features

Group I includes the special technical features of a compound of formula listed in instant claims 1 and 97 that are not required by Group II.

Group II includes the special technical features of a pharmaceutical composition comprising the compound of formula listed in instant claim 55 and a second chemotherapeutic compound that are not required by Group I.

Shared Technical Features

Groups I and II share the technical feature of phenyl benzamide moiety.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2009/0163478 A1 to Milburn et al. (hereafter "Milburn"). Milburn teaches phenyl benzamide moiety (see para [0017]).

As said shared technical feature were known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features, that would otherwise unify the inventions of Groups I-II.

The inventions of Groups I-II, therefore, lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 4-44, 46-54, 58-96 and 102-103 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/7052 (2006.01)	A 6 1 K 31/7052	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 K 14/705 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 0 7 K 14/705	
	C 1 2 N 15/00	A

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(特許序注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

(71) 出願人 517142392

クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス チャイニーズ
アカデミー オブ サイエンシズ
中華人民共和国 510530 グアンドン プロビンス クワンチョウ シティー ルオ ガン
ディストリクト クワンチョウ サイエンス パーク カイ ユエン アベニュー 190

(74) 代理人 100102978

弁理士 清水 初志

(74) 代理人 100102118

弁理士 春名 雅夫

(74) 代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74) 代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74) 代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74) 代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ブレッカン ロルフ エイ。
アメリカ合衆国 75229 テキサス州 ダラス バンクーバー サークル 3822

(72)発明者 ディン クア
中華人民共和国 510530 クワンチョウ サイエンス パーク カイ ユエン アベニュー
190 クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス チャ
イニーズ アカデミー オブ サイエンシズ内

(72)発明者 レン シャオメイ
中華人民共和国 510530 クワンチョウ サイエンス パーク カイ ユエン アベニュー
190 クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス チャ
イニーズ アカデミー オブ サイエンシズ内

(72)発明者 トウ チェンチャオ
中華人民共和国 510530 クワンチョウ サイエンス パーク カイ ユエン アベニュー
190 クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス チャ
イニーズ アカデミー オブ サイエンシズ内

(72)発明者 ワン チェン
中華人民共和国 510530 クワンチョウ サイエンス パーク カイ ユエン アベニュー
190 クワンチョウ インスティテュート オブ バイオメディシン アンド ヘルス チャ
イニーズ アカデミー オブ サイエンシズ内

(72)発明者 アギレラ クリストィーナ ワイ。
アメリカ合衆国 75390 テキサス州 ダラス ハリー ハインズ ブールバード 5323
ユニバーシティー オブ テキサス サウスウエスタン メディカル センター内

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB02 BB09 CC15 CC29 DD12 DD14 DD15 DD36
EE01
4C084 AA19 MA13 MA24 MA28 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60
MA63 MA65 MA66 NA05 ZA451 ZA591 ZA751 ZA811 ZA891 ZB111
ZB211 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC421 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BA02 BC50 BC54 BC73 BC88 CB06 EA16
EA17 GA07 GA08 GA12 GA16 MA01 MA02 MA04 MA13 MA24
MA28 MA52 MA55 MA56 MA58 MA59 MA60 MA63 MA65 MA66
NA05 NA14 ZA45 ZA59 ZA75 ZA81 ZA89 ZB11 ZB21 ZB26
ZB27 ZC42 ZC75
4H045 AA30 BA10 CA40 DA50 EA50