(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 6 月 19 日(19.06.2014)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2014/092154 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) *A61P 1/16* (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01) *A61P 31/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/083339

(22) 国際出願日: 2013 年 12 月 12 日(12.12.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-270987 2012 年 12 月 12 日(12.12.2012) JP

(71) 出願人: 株式会社ＰＲＩＳＭ　Ｐｈａｒｍａ (PRISM PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町４２５９－３　東工大横浜ベンチャープラザ Kanagawa (JP). 公益財団法人東京都医学総合研究所 (TOKYO METROPOLITAN INSTITUTE OF MEDICAL SCIENCE) [JP/JP]; 〒1568506 東京都世田谷区上北沢二丁目１番６号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: 小田上　剛直 (ODAGAMI, Takenao); 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町４２５９－３　株式会社ＰＲＩＳＭ　Ｐｈａｒｍａ内 Kanagawa (JP). 小路　弘行 (KOUJI, Hiroyuki); 〒2268510 神奈川県横浜市緑区長津田町４２５９－３　株式会社ＰＲＩＳＭ　Ｐｈａｒｍａ内 Kanagawa (JP). 小原　道法 (KOHARA, Michinori); 〒1568506 東京都世田谷区上北沢二丁目１番６号 公益財団法人東京都医学総合研究所内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 高島　一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号　明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, DO, 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, LT, 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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

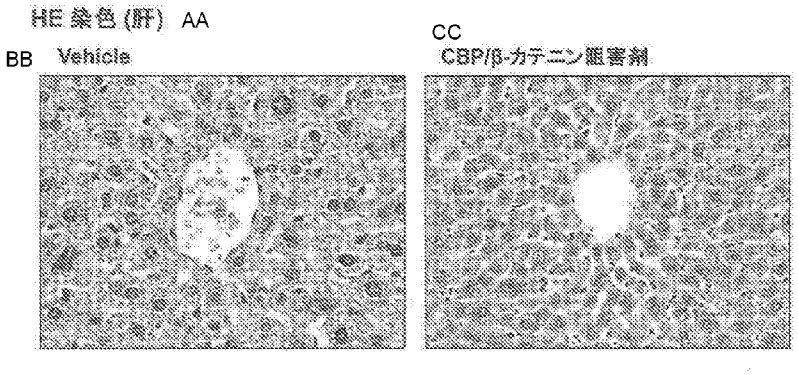
(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI

[続葉有]

(54) **Title**: PREVENTION OR TREATMENT AGENT FOR HEPATIC FIBROSIS

(54) 発明の名称 : 肝線維症の予防または治療剤

[図2]



AA HE stain (liver)
BB Vehicle
CC CBP/β-catenin inhibitor

(57) **Abstract**: In the present invention, a CBP/β-catenin inhibitor exhibits a superior defibrinating effect with respect to Cre/loxP/HCV-MxCre transgenic mice, which are an experimental animal model for hepatic fibrosis, and is useful as a prevention or treatment drug for hepatic fibrosis.

(57) 要約: ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤は、肝線維症の動物実験モデルであるＣｒｅ／ＩｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅトランスジェニックマウスに対して優れた脱線維化作用を示し、肝線維症の予防または治療薬として有用である。

WO 2014/092154 A1

(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： 肝線維症の予防または治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、肝線維症の予防または治療薬に関し、より詳細には、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を含む肝線維症の予防または治療薬に関する。

背景技術

[0002] 肝線維症は、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、自己免疫性肝障害、代謝性肝障害などの様々な肝障害により壊死した肝細胞が修復される過程でコラーゲンや複合糖質からなる細胞外マトリックスと呼ばれる線維組織の産生が促進され、疾患の進行とともに徐々にこれらの線維組織が蓄積した状態である。

[0003] 特に、Ｃ型肝炎ウイルス（ＨＣＶ）は感染後、容易に持続感染が成立し、慢性肝炎に移行する。慢性肝炎では、マトリックスの産生が分解・吸収を上回り、線維組織が蓄積し続ける肝線維症を経てやがて線維組織によって肝臓が硬化する肝硬変へと進展する。

慢性肝炎の末期症状である肝硬変は高率に肝細胞癌を発症するが、肝移植を除いて根治療法はなく、肝硬変に至る前の肝線維症の段階で脱線維化を誘導する治療法開発が急務である。

[0004] 特許文献１、２等には、ハイドロキノン誘導体、プロアントシアニジン等を有効成分として含む肝線維化抑制剤が開示されているが、これらの公知文献では、細胞系レベルでの肝線維化抑制作用や四塩化炭素などの化学物質により誘発される急性肝硬変モデルでの検討に留まり、肝炎ウイルスにより引き起こされるような緩慢かつ持続的な慢性肝炎から肝線維症、肝硬変に至るモデルでの検証はなされていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：特開２００９－２５６２２６号公報

特許文献2：特開２００９－２４２３７４号公報

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 本発明は、優れた予防・治療効果を有する肝線維症の予防・治療薬、特に肝炎ウイルスにより引き起こされる肝線維症の予防・治療薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0007] 本発明者らは上記課題を鑑み、肝炎ウイルスに起因する肝線維症の適切な動物モデルの樹立を鋭意検討した結果、任意の時期に肝炎ウイルス蛋白質を発現し、慢性肝炎、肝線維症を経て肝硬変を発症するウイルス性慢性肝炎モデルマウスの樹立に成功した。

そして、当該ウイルス性慢性肝炎モデルマウスを用いて肝線維症の予防・治療薬候補化合物を探索した結果、意外なことにＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が優れた肝線維症の予防・治療作用を示すことを見出し、本発明を完成するに至った。

[0008] すなわち、本発明の要旨は以下の通りである。

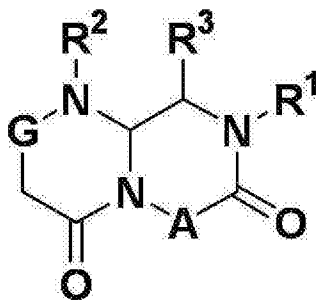
［１］ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を含む、肝線維症の予防または治療剤。

［２］肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１］に記載の予防または治療剤。

［３］肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１］に記載の予防または治療剤。

［４］ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、以下の一般式（Ｉ）：

[0009] [化1]



[0010] （式中、

Ａは、－ＣＨＲ^{7}－

（式中、

Ｒ^{7}は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、

Ｇは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－ＣＨＲ^{6}－又は－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－

（式中、

Ｒ^{6}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル及び置換されていてもよいアルキニルから独立して選ばれる）であり、

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

Ｒ^{2}は、－Ｗ^{21}－Ｗ^{22}－Ｒｂ－Ｒ^{20}

（式中、

Ｗ^{21}は、－（ＣＯ）－又は－（ＳＯ$_{2}$）－であり；

Ｗ^{22}は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；

Ｒｂは、結合又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；且つ

Ｒ^{20}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、且つ

Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル

又は置換されていてもよいアルキニルである）

を有する化合物又は医薬的に許容されるその塩である、［１］～［３］のいずれか一項に記載の予防または治療剤。

[0011] ［５］ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］オキサジアジン－１（６Ｈ）－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（ナフタレン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール－４－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－８－（イソキノリン－５－イルメチル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－８－（（５－クロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノザリン－５－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、及び

（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）－Ｎ－（チオフェン－２－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

から選ばれる、［４］に記載の予防または治療剤。

[0012] ［６］ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタ

ヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、及び

（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

から選ばれる、［４］に記載の予防または治療剤。

[0013] ［７］肝線維症の予防または治療に用いられるＣＢＰ／β－カテニン阻害剤。

［８］肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［７］に記載の阻害剤。

［９］肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［７］に記載の阻害剤。

［１０］哺乳動物にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の有効量を投与することを含む、肝線維症の予防または治療方法。

［１１］肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１０］に記載の方法。

［１２］肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１０］に記載の方法。

［１３］肝線維症の予防または治療剤の製造のための、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の使用。

［１４］肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１３］に記載の使用。

［１５］肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、［１３］に記載の使用。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、優れた予防・治療効果を有する肝線維症の予防・治療薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0015] [図1]図１は、肝線維症モデルマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウス）の作製およびＣＢＰ／β－カテニン阻害剤投与のスケジュールを示す図である（実施例１および２）。

[図2]図２は、肝線維症モデルマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウス）にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を投与した場合の肝組織的染色（ヘマトキシリン・エオジン染色）を示す図である。

[図3]図３は、肝線維症モデルマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウス）にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を投与した場合の肝組織的染色（銀染色）を示す図である。

[図4]図４は、肝線維症モデルマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウス）にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を投与した場合の肝組織的染色（アザン染色）を示す図である。

発明を実施するための形態

[0016] 本発明は、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を含む、肝線維症の予防または治療剤を提供するものである。以下、詳細に説明する。

[0017] （用語の説明）

特に言及しなければ、本明細書及び請求の範囲で用いられる以下の用語は、本出願のために次の意味を有するものである。

[0018] 「低級」は、特に表示しなければ、所定の基（ｒａｄｉｃａｌ）を構成する炭素原子数が、１と６との間（好ましくは１と４との間）であることを意味する。

[0019] 「置換されていてもよい」は、特に示さなければ、所定の基が、利用可能な原子価による水素置換基のみからなってもよいこと、又は、利用可能な原子価による１個以上の水素ではない置換基を更に含んでいてもよいことを意味する。一般的に、水素ではない置換基は、置換されることが明示される所定の基の原子に結合し得る、いずれかの置換基であり得る。置換基の例としては、－R^8、－ＯＨ、－ＯR^8、－ＯＣ（Ｏ）R^8、－ＯＣ（Ｏ）ＯR^8、－

ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＲ^{8}、－ＣＯＮＨ$_{2}$、－ＣＯＮＨＲ^{8}、－ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^{4}、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＲ^{8}、－ＮＲ^{8}Ｒ^{4}、－ＳＨ、－ＳＲ^{8}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{8}、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＨＲ^{8}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{8}Ｒ^{4}、－ＳＯ$_{3}$Ｈ、－ＳＯＲ^{8}、－ＮＨＣ（ＮＨ$_{2}$）（＝ＮＨ）、－ＮＨＣ（ＮＨＲ^{8}）（＝ＮＲ^{4}）、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＮａ）$_{2}$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）$_{2}$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＲ^{8}）（ＯＨ）、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＨ）－Ｏ－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$、－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＮａ）－Ｏ－ＯＰ（＝Ｏ）（ＯＮａ）$_{2}$、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$及びハロゲン（式中、Ｒ^{8}及びＲ^{4}は独立して、直鎖又は分枝鎖、環式又は非環式、置換された又は置換されていない、アルキル鎖、アリール及びアリールアルキル部分から選ばれる）が挙げられるが、これらに限定されない。更に、置換基は保護基により保護され得るか、又はそれ自体が保護基であり得る。

[0020] 「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを意味する。

[0021] 「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖の、飽和脂肪族の、炭素原子鎖を有する基を意味する。Ｘ及びＹが、鎖中の炭素原子の数を示す、Ｃ$_{X-Y}$アルキルが、典型的に用いられる。鎖中の炭素原子数は、好ましくは１～１０、より好ましくは１～６、更に好ましくは１～４である。アルキルの包括的な例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ヘキシル及びイソヘキシル等が挙げられる。

[0022] 「アルケニル」は、直鎖又は分岐鎖の、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含有する炭素鎖を意味する。Ｘ及びＹが、鎖中の炭素原子の数を示す、Ｃ$_{X-Y}$アルケニルが、典型的に用いられる。鎖中の炭素原子数は、好ましくは２～１０、より好ましくは２～６、さらに好ましくは２～４である。アルケニルの包括的な例としては、エテニル（ビニル）、アリル、イソプロペニル、２－メチルアリル、１－ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、１－プロペニル、２－ブテニル及び２－メチル－２－ブテニル等が挙げられる。

[0023] 「アルキニル」は、直鎖又は分岐鎖の、少なくとも１つの炭素－炭素三重結合を含有する炭素鎖を意味する。Ｘ及びＹが、鎖中の炭素原子の数を示す、C_{X-Y}アルキニルが、典型的に用いられる。鎖中の炭素原子数は、好ましくは２～１０、より好ましくは２～６、さらに好ましくは２～４である。アルキニルの包括的な例としては、エチニル、プロパルギル、３－メチル－１－ペンチニル及び２－ヘプチニル等が挙げられる。

[0024] 「アルキレン」は、特に示さなければ、直鎖又は分岐鎖の、飽和脂肪族の、多価の炭素鎖を意味する。Ｘ及びＹが、鎖中の炭素原子の数を示す、C_{X-Y}アルキレンが、典型的に用いられる。鎖中の炭素原子数は、好ましくは１～１０、より好ましくは１～６、さらに好ましくは１～４である。アルキレンの包括的な例としては、メチレン（$-CH_2-$）、エチレン（$-CH_2CH_2-$）、メチルメチレン（$-CH(CH_3)-$）、１，２－プロピレン（$-CH_2CH(CH_3)-$）、１，３－プロピレン（$-CH_2CH_2CH_2-$）、１，２－ブチレン（$-CH_2CH(CH_2CH_3)-$）、１，３－ブチレン（$-CH_2CH_2CH(CH_3)-$）、１，４－ブチレン（$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$）、２－メチルテトラメチレン（$-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_2-$）、ペンタメチレン（$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$）、１，２，３－プロパントリイル及び１，３，３－プロパントリイル等が挙げられる。

[0025] 「オキシ」は、－Ｏ－基を意味する。当該オキシ基は、種々の置換基で更に置換されて、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ及びヘテロアリールオキシ等を含む、種々のオキシ基を形成してもよいことを指摘する。

[0026] 「チオ」は、－Ｓ－基を意味する。当該チオ基は、種々の置換基で更に置換されて、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ及びヘテロアリールチオ等を含む、種々のチオ基を形成してもよいことを指摘する。

[0027] 「スルフィニル」は、－ＳＯ－基を意味する。当該スルフィニル基は、種々の置換基で更に置換されて、アルキルスルフィニル、アリールスルフィニル及びヘテロアリールスルフィニル等を含む、種々のスルフィニル基を形成してもよいことを指摘する。

[0028] 「スルホニル」は、－ＳＯ$_2$－基を意味する。当該スルホニル基は、種々の置換基で更に置換されて、アルキルスルホニル、アリールスルホニル及びヘテロアリールスルホニル等を含む種々のスルホニル基を形成してもよいことを指摘する。

[0029] 「アルコキシ」は、更なるアルキル置換基を有する酸素部分を意味する。Ｘ及びＹが、鎖中の炭素原子の数を示す、Ｃ$_{X-Y}$アルコキシが、典型的に用いられる。鎖中の炭素原子数は、好ましくは１～１０、より好ましくは１～６、さらに好ましくは１～４である。アルコキシの包括的な例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ｔｅｒｔ－ペントキシ、ヘキシルオキシ及びイソヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0030] 「ヘテロ原子」は、炭素原子及び水素原子ではない原子を指す。ヘテロ原子の具体的な例としては、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない。

[0031] 「アリール」は、単環式又は多環式（例、二環式、三環式）の基であって、各環が芳香族であるか、又は１以上の環と縮合する場合、芳香族環を形成する基を意味する。Ｘ及びＹが、環集合中の炭素原子の数を示す、Ｃ$_{X-Y}$アリールが、典型的に用いられる。環中の炭素原子の数は、好ましくは６～１４、より好ましくは６～１０である。アリールの包括的な例としては、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、ビフェニル、フルオレニル、アントラセニル、フェナレニル等が挙げられる。

[0032] 「ヘテロアリール」は、少なくとも１つの環原子がヘテロ原子であり、且つ残りの環原子が炭素である単環式又は多環式の芳香族基を意味する。Ｘ及びＹが、環集合中の炭素原子及びヘテロ原子の数を示す、「Ｘ－Ｙ員ヘテロアリール」が、典型的に用いられる。環中の炭素原子及びヘテロ原子の数は、好ましくは５～１４、より好ましくは５～１０である。単環式のヘテロアリール基としては、少なくとも１つの環原子がヘテロ原子であり、且つ残り

の環原子が炭素である、５又は６個の環原子を有する環式芳香族基が挙げられるが、これらに限定されない。窒素原子は、必要に応じて４級化され得、硫黄原子は、必要に応じて酸化され得る。本発明の単環式ヘテロアリール基の包括的な例としては、フラン、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、１，２，３－オキサジアゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、ピロール、チアゾール、１，３，４－チアジアゾール、トリアゾール及びテトラゾールから誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」はまた、二環式又は三環式の環（当該ヘテロアリール環は、芳香族環、シクロアルキル環、及び他の単環式ヘテロアリール又はヘテロシクロアルキル環から成る群より独立して選択される１つ又は２つの環に縮合している）を含むが、これらに限定されない。二環式又は三環式ヘテロアリールの包括的な例としては、ベンゾフラン（例、ベンゾ［ｂ］フラン）、ベンゾチオフェン（例、ベンゾ［ｂ］チオフェン）、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアジン（例、ベンゾ［ｅ］［１，２，４］トリアジン、ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアジン）、ピリドピリミジン（例、ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジン、ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン）、ピリドピラジン（例、ピリド［３，４－ｂ］ピラジン、ピリド［２，３－ｂ］ピラジン）、ピリドピリダジン（例、ピリド［２，３－ｃ］ピリダジン、ピリド［３，４－ｃ］ピリダジン、ピリド［４，３－ｃ］ピリダジン、ピリド［３，２－ｃ］ピリダジン）、ピリドトリアジン（例、ピリド［２，３－ｄ］［１，２，３］トリアジン、ピリド［３，４－ｄ］［１，２，３］トリアジン、ピリド［４，３－ｄ］［１，２，３］トリアジン、ピリド［３，２－ｄ］［１，２，３］トリアジン、ピリド［３，４－ｅ］［１，２，４］トリアジン、ピリド［３，２－ｅ］［１，２，４］トリアジン）、ベンゾチアジアゾール（例、ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール）、フロピリジン（例、フロ［３，２－ｂ］ピリジン、フロ［３，２－ｃ］ピリジン、フロ［２，３－ｃ］ピリジン、フ

ロ［２，３－ｂ］ピリジン）、オキサゾロピリジン（例、オキサゾロ［４，５－ｂ］ピリジン、オキサゾロ［４，５－ｃ］ピリジン、オキサゾロ［５，４－ｃ］ピリジン、オキサゾロ［５，４－ｂ］ピリジン）、チアゾロピリジン（例、チアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン、チアゾロ［４，５－ｃ］ピリジン、チアゾロ［５，４－ｃ］ピリジン、チアゾロ［５，４－ｂ］ピリジン）、イミダゾピリジン（例、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン、イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン、イミダゾ［１，５－ａ］ピリジン）、キナゾリン、チエノピリジン（例、チエノ［２，３－ｃ］ピリジン、チエノ［３，２－ｂ］ピリジン、チエノ［２，３－ｂ］ピリジン）、インドリジン、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノザリン、シンノリン、ナフチリジン、キノリジン、インドール、イソインドール、インダゾール、インドリン、ベンズオキサゾール、ベンゾピラゾール、ベンゾチアゾール、ピラゾロピリジン（例、ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン）、イミダゾロピリミジン（例、イミダゾロ［１，２－ａ］ピリミジン、イミダゾロ［１，２－ｃ］ピリミジン、イミダゾロ［１，５－ａ］ピリミジン、イミダゾロ［１，５－ｃ］ピリミジン）、ピロロピリジン（例、ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン、ピロロ［２，３－ｃ］ピリジン、ピロロ［３，２－ｃ］ピリジン、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン）、ピロロピリミジン（例、ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン、ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン、ピロロ［１，２－ｃ］ピリミジン、ピロロ［１，２－ａ］ピリミジン）、ピロロピラジン（例、ピロロ［２，３－ｂ］ピラジン、ピロロ［１，２－ａ］ピラジン）、ピロロピリダジン（例、ピロロ［１，２－ｂ］ピリダジン）、トリアゾピリジン（例、トリアゾ［１，５－ａ］ピリジン）、プテリジン、プリン、カルバゾール、アクリジン、ペルミジン、１，１０－フェナントロリン、フェノキサチイン、フェノキサジン、フェノチアジン及びフェナジン等から誘導されるものが挙げられるが、これらに限定されない。当該二環式又は三環式ヘテロアリール環は、当該ヘテロアリール基自身、或いはそれが縮合したアリール、シクロアルキル又はヘテロシクロアルキル基のいずれかを通して、親分子に結合することができる。

[0033] 「シクロアルキル」は、非芳香族の、飽和又は一部不飽和の、単環式、縮合二環式又は架橋多環式の環基を意味する。Ｘ及びＹが、環集合中の炭素原子の数を示す、C_{X-Y}シクロアルキルが、典型的に用いられる。環中の炭素原子の数は、好ましくは３～１０、より好ましくは３～８である。ヘテロシクロアルキルの包括的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、２，５－シクロヘキサジエニル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンタン－１－イル、デカヒドロナフチル及びビシクロ［２．２．１］ヘプト－１－イル等が挙げられる。

[0034] 「ヘテロシクロアルキル」は、本出願中で定義したシクロアルキル（但し、環を形成する１つ以上の原子は、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選ばれるヘテロ原子である）を意味する。Ｘ及びＹが、環集合中の炭素原子及びヘテロ原子の数を示す、C_{X-Y}ヘテロシクロアルキルが、典型的に用いられる。環中の炭素原子及びヘテロ原子の数は、好ましくは３～１０、より好ましくは３～８である。ヘテロシクロアルキルの包括的な例としては、ピペリジル、４－モルホリル、４－ピペラジニル、ピロリジニル、パーヒドロピロリジニル、１，３－ジオキサニル及び１，４－ジオキサニル等が挙げられる。

[0035] その上、上述の定義は、上述の置換基が結合する基にも当てはまり得る。例えば、「アリールアルキル」は、ベンジル、１－フェニルエチル、２－フェニルエチル、３－フェニルプロピル、１－ナフチルメチル及び２－ナフチルメチル等のアリール基により置換される、直鎖又は分枝鎖状のアルキル基を意味する。

[0036] 本明細書で用いる「縮合環」は、環集合を構成する環が、２つの環に共通した環原子が互いに直接結合するよう連結した、複数環の集合を指す。一般的な縮合環の包括的な例としては、デカリン、ナフタレン、アントラセン、フェナントレン、インドール、フラン、ベンゾフラン及びキノリン等が挙げられる。縮合環系を有する化合物は、飽和していても、一部飽和していても、芳香族であってもよい。

[0037] 本明細書で用いられる「架橋環」は、他の環に結合して二環式構造を有する化合物を形成し、両方の環に共通した２つの環原子が互いに直接結合していない環を指す。架橋環を有する一般化合物の包括的な例としては、アダマンチン、ボルネオール、ノルボルナン及び７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタンなどが挙げられる。

[0038] 「保護された誘導体」とは、反応性部位（単数又は複数）が保護基でブロックされた化合物の誘導体類を意味する。好適な保護基の包括的リストは、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．１９９９に見受けられ得る。

[0039] 「異性体」とは、同一の分子式を有するが、それらの原子の結合の性質又は順序が異なるか、或いはそれらの原子の空間配置が異なる任意の化合物を意味する。それらの原子の空間配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオマー」と呼ばれ、重ね合わせられない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれるか、又は「光学異性体」と呼ばれる場合もある。４つの異なる置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。１つのキラル中心を有する化合物は、反対のキラリティーを有する二つのエナンチオマー形態を有する。２つのエナンチオマー形態の混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。１個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、2^{n-1}個のエナンチオマー対を有する（式中、ｎは、キラル中心の数である）。１個よりも多くのキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーであるエーテルとして、或いはジアステレオマーの混合物（「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる）として存在してもよい。キラル中心が１個存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置により特徴づけることができる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。エナンチオマーは、それらのキラル中心の絶対配置により特徴づけられ、Ｃａｈｎ、Ｉｎｇｏｌｄ及びＰｒｅｌｏｇのＲ－及びＳ－順位則によって示される。立体化学命名法に関する規定、立

体化学の決定に関する方法及び立体異性体の分離法は、当該技術分野で周知である（例えば、“Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，４ｔｈ　ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｒｃｈ，Ｊｅｒｒｙ，Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９９２を参照）。

[0040] 「動物」は、ヒト、非ヒト哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、サル及びシカ等）及び非哺乳動物（例、鳥類等）を含む。

[0041] 「医薬的に許容される」とは、一般に安全で無毒性であり、そして生物学的にもそれ以外にも望ましくないものではない医薬組成物の調製に有用であることを意味し、且つヒトの医薬的用途のみならず獣医学的用途にも許容され得ることを含む。

[0042] 「医薬的に許容される塩」又は「塩」とは、上で定義したように、医薬上許容され、且つ所望の薬理学的活性を有する本発明化合物の塩を意味する。このような塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸等の無機酸；又は例えば、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ｏ－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、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、ベンゼンスルホン酸、ｐ－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、４－メチルビシクロ［２．２．２］オクト－２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、ｔｅｒｔ－ブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸及びムコン酸等の有機酸で形成された酸付加塩が挙げられる。医薬上許容され得る塩としては、存在する酸性プロトンが無機又は有機の塩基と反応できる場合に形成され得る、塩基

付加塩も挙げられる。許容され得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及び水酸化カルシウムが挙げられる。許容され得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、トロメタミン及びＮ－メチルグルカミン等が挙げられる。

[0043] 本明細書中に示す定義の全てに関して、これらの定義は、明記した置換基以上に更なる置換基を含み得るという意味で、オープンエンドであるとして解釈されるべきであることを指摘する。

[0044] （肝線維症）

肝線維症は、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、自己免疫性肝障害および代謝性肝障害などの様々な肝障害により壊死した肝細胞が修復される過程でコラーゲンや複合糖質からなる細胞外マトリックスと呼ばれる線維組織の産生が促進され、炎症の進行とともに徐々にこれらの線維組織が蓄積した状態である。

[0045] 肝線維症を引き起こす肝障害は特に限定されないが、ウイルス性肝炎、アルコール性肝障害、自己免疫性肝障害、薬剤性肝障害、代謝性肝障害（脂肪肝、非アルコール性脂肪性肝炎、ヘモクロマトーシス）などが挙げられ、本願発明の予防・治療対象となる肝線維症としては、ウイルス性肝炎に起因するものが好ましい。

ウイルス性肝炎の病原ウイルスは特に限定されず、Ａ型肝炎ウイルス、Ｂ型肝炎ウイルス、Ｃ型肝炎ウイルス、Ｅ型肝炎ウイルス等が挙げられ、中でもＣ型肝炎ウイルスに起因するＣ型肝炎を経て肝線維症に至る態様が好ましい。

[0046] 「肝線維症の治療」とは、肝線維症の病態を完全に治癒させることの他、完全に治癒しなくても症状の進展・悪化を抑制し、病態の進行をとどめること、または病態の一部または全部を改善して治癒の方向へ導くことを意味する。

「肝線維症の予防」とは肝線維症の病態の発症を防ぐこと、抑制すること

または遅延させることを意味する。

「肝線維症を治療するための有効量」は、肝線維症を治療するために動物に投与された場合に、当該肝線維症について、そのような治療を達成するのに十分な量を意味する。

「肝線維症を予防するための有効量」は、肝線維症を予防するために動物に投与された場合に、当該肝線維症について、そのような予防を達成するのに十分な量を意味する。

[0047] （ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤）

β－カテニンは、Ｗｎｔシグナル伝達のメディエーターとして働き、転写因子であるＴｃｆ／Ｌｅｆ（Ｔ ｃｅｌｌ ｆａｃｔｏｒ／Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ ｅｎｈａｎｃｉｎｇ ｆａｃｔｏｒ）と結合し、Ｗｎｔシグナル伝達に関係する様々な遺伝子（ｃｙｃｌｉｎ Ｄ１やｃ－Ｍｙｃ等）の発現を促進し、細胞の増殖や分化を制御する（Ｈｅ ｅｔ ａｌ．，１９９８ Ｓｃｉｅｎｃｅ ２８１ １５０９－１５１２：Ｋｏｌｌｉｇｓ ｅｔ ａｌ．，１９９９ Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９，５６９６－５７０６：Ｃｒａｗｆｏｒｄ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｏｎｃｏｇｅｎｅ １８，２８８３－２８９１：Ｓｈｔｕｔｍａｎ ｅｔ ａｌ．，１９９９，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．，１１，５５２２－５５２７：Ｔｅｔｓｕ ａｎｄ ＭｃＣｏｒｍｉｃｋ，１９９９ Ｎａｔｕｒｅ，３９８，４２２－４２６）。

[0048] ＣＢＰ（サイクリックＡＭＰ反応性エレメント結合タンパク質（ＣＲＥＢ）結合タンパク質）は、ＣＲＥＢ結合ドメインにおいてβ－カテニンと直接相互作用し、Ｔｃｆ／Ｌｅｆの転写活性化を促進する（Ｋｅｎ－ｉｃｈｉ Ｔａｋｅｍａｒｕ ａｎｄ Ｒａｎｄａｌｌ Ｔ．Ｍｏｏｎ，２０００ Ｊ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．，１４９，２，２４９－２５４）。

[0049] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤とは、ＣＢＰとβ－カテニンの相互作用を阻害するものであれば特に限定されず、β－カテニンとＣＢＰとの結合を阻害し、その結果、β－カテニン複合体による遺伝子発現を抑制する態様が好ま

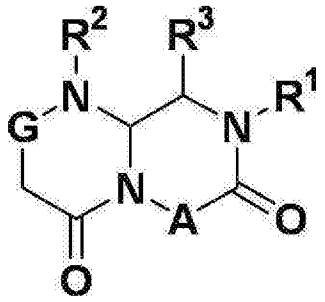
しい。

[0050] ＣＢＰ／β－カテニン阻害は、自体公知のバインディングアッセイ（ラジオバインディングアッセイ等）、レポーターアッセイ法等によって測定することができるが、好ましくは、ＷＯ２００９／１４８１９２に記載のレポーターアッセイ法により、Ｗｎｔシグナル伝達の遺伝子発現を測定することにより確認することができる。

[0051] 本発明のＣＢＰ／β－カテニン阻害剤は、上記に定義されるものである限り特に限定されるものではないが、例えば、ＣＢＰおよび／またはβ－カテニンに親和性を有する抗体（ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体）、ＷＯ２００３／０３１４４８、ＷＯ２００４／０９３８２８、ＷＯ２００５／１１６０３２、ＷＯ２００９／１４８１９２、ＷＯ２０１０／０４４４８５、ＷＯ２０１０／１２８６８５、ＷＯ２０１２／１１５２８６等に記載の化合物、その医薬的に許容される塩などが挙げられる。

[0052] 本発明のＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の好ましい態様としては、以下の一般式（Ｉ）を有する化合物又は医薬的に許容されるその塩が挙げられる。

[0053] [化2]



[0054] （式中、

Ａは、－ＣＨＲ^{7}－

（式中、

Ｒ^{7}は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアル

キルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、

Gは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－ＣＨＲ^{6}－又は－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－

（式中、

Ｒ^{6}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル及び置換されていてもよいアルキニルから独立して選ばれる）であり、

Ｒ^{1}は、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

Ｒ^{2}は、－Ｗ^{21}－Ｗ^{22}－Ｒｂ－Ｒ^{20}

（式中、

Ｗ^{21}は、－（ＣＯ）－又は－（ＳＯ$_{2}$）－であり；

Ｗ^{22}は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；

Ｒｂは、結合又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；且つ

Ｒ^{20}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、且つ

Ｒ^{3}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニルである）。

式（Ｉ）の化合物は、ＷＯ２００９／１４８１９２に記載された方法に従って製造することができる。

[0055] 上記一般式（Ｉ）において、下記置換基を有する態様がより好ましい。

Ａが、－ＣＨＲ^{7}－

（式中、

Ｒ^{7}は、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよい

ヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルである）であり；

Gが、－ＮＨ－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－

（式中、

Ｒ^{6}は、低級アルキル、又は低級アルケニルである）であり；

Ｒ^{1}は、－Ｒａ－Ｒ^{10}

（式中、

Ｒａが、置換されていてもよい低級アルキレンであり、且つ

Ｒ^{10}は、置換されていてもよい二環式縮合アリール、又は置換されていてもよい二環式縮合ヘテロアリールである）であり；

Ｒ^{2}が、－（ＣＯ）－ＮＨ－Ｒｂ－Ｒ^{20}

（式中、

Ｒｂは、結合又は置換されていてもよい低級アルキレンであり、且つ

Ｒ^{20}は、置換されていてもよいアリール、又は置換されていてもよいヘテロアリールである）であり；且つ

Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1-4}$アルキルである、

一般式（Ｉ）を有する化合物又は医薬的に許容されるその塩。

[0056] 上記一般式（Ｉ）において、下記置換基を有する態様がさらに好ましい。

Ａが、－ＣＨＲ^{7}－

（式中、

Ｒ^{7}は、ヒドロキシ又はＣ$_{1-4}$アルキルで置換されていてもよいアリールアルキルである）であり；

Ｇが、－ＮＨ－、－ＮＲ^{6}－、又は－Ｏ－

（式中、

Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-4}$アルキル、又はＣ$_{2-4}$アルケニルである）であり；

Ｒ^{1}が、－Ｒａ－Ｒ^{10}

（式中、

Ｒａは、Ｃ$_{1-4}$アルキレンであり、且つ

R^{10}は、二環式縮合アリール、又はハロゲン又はアミノで置換されていてもよい二環式縮合ヘテロアリールである）であり；

R^{2}が、－（ＣＯ）－ＮＨ－Ｒｂ－R^{20}

（式中、

Ｒｂは、結合又はC_{1-4}アルキレンであり、且つ

R^{20}は、アリール、又はヘテロアリールである）であり；且つ

R^{3}が、C_{1-4}アルキルである、

一般式（Ｉ）を有する化合物又は医薬的に許容されるその塩。

[0057] 本発明のＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の好ましい具体例としては、以下の化合物が挙げられる。

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］オキサジアジン－１（６Ｈ）－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタ

ヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（ナフタレン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－８－（キノ

リン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール－４－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－８－（イソキノリン－５－イルメチル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－８－（（５－クロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノザリン－５－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、及び

（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）－Ｎ－（チオフェン－

２－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド。

[0058] 本発明のＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の最も好ましい態様としては、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、又は

（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

が挙げられる。

[0059] （肝線維症モデルマウス）

本発明者らは、ヒトにおける慢性Ｃ型肝炎を的確に評価できるモデル動物として、Ｃｒｅ／ｌｏｘＰシステムでＨＣＶ遺伝子を導入したトランスジェニック（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－Ｔｇ）マウスと、ＩＦＮ誘導性のＣｒｅを発現するトランスジェニック（Ｍｘ－Ｃｒｅ－Ｔｇ）マウスを交配させることにより、任意の時期にＨＣＶ遺伝子をスイッチング発現するトランスジェニックマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウス）を作製した。このＴｇマウスにポリイノシン酸－ポリシチジル酸（Ｐｏｌｙ（Ｉ：Ｃ））を投与することでＩＦＮα誘導性のＣｒｅ酵素が発現し、ｌｏｘＰ配列に挟まれているネオマイシン耐性遺伝子をループアウトすることで、任意の時期にＨＣＶ蛋白を発現させることを可能にした。すなわち、スイッチング発現システムを樹立したことにより、発生段階でのＨＣＶ遺伝子の発現はなくなり、ＨＣＶ感染に似た免疫反応状態をつくることに成功した。

このモデルマウスにＰｏｌｙ（Ｉ：Ｃ）を投与することにより発現させた肝臓内のＨＣＶ蛋白は、完全に排除されることなく、６００日以上の持続的な発現が確認された。形態学的には肝細胞の膨化、脂肪変性、グリコーゲン

変性、肝細胞索の乱れ、線維化、肝細胞癌およびリンパ腫などがみられた。

したがって、Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅＴｇマウスは、Ｃ型肝炎から肝線維症、肝硬変、並びに肝癌に至る病態を的確に評価できる病態モデルである。

[0060] （ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を含んでなる医薬製剤）

本発明のＣＢＰ／β－カテニン阻害剤は、常法により製剤化した医薬製剤（例えば、注射剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤など）として、ヒト又は動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル等の哺乳動物）に投与することができる。例えば、有効成分の量に換算して、１日あたり約０．０１～１０００ｍｇ／ｋｇ（体重）、好ましくは１日あたり約０．１～５００ｍｇ／ｋｇ（体重）の投与量で、１回または数回に分けて投与するとよいが、その投与量、投与方法や投与回数は、症状、年齢などにより適宜変更しうる。例えば注射剤に製剤化する場合には、蒸留水、生理食塩水などの担体を用いるとよく、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤に製剤化する場合には、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウムなどの賦形剤、デンプンのり液、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤、デンプン、寒天、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤などを用いるとよい。製剤中の有効成分の含有率は、１～９９重量％の間で変動させることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態をとる場合には、有効成分を５～８０重量％含有させるのが好ましく、注射剤の場合には、有効成分を１～１０重量％含有させるのが好ましい。

投与方法としては特に限定されないが、経口投与、静脈内投与、静脈内持続投与、腹腔内投与などが挙げられる。

また、本発明の医薬組成物を充填した浸透圧ポンプを、例えば、皮下に埋め込み、持続的に投与する態様も好ましい。

実施例

[0061] 以下、本発明について、実施例を挙げてさらに具体的に説明する。本発明はこれらにより何ら限定されるものではない。

[0062] 〔実施例１〕肝線維症モデルマウスの作成

Ｒ６ＣＮ２ ＨＣＶ ｃＤＮＡ（ｎｔ ２９４－３４３５）及び全ゲノムＨＣＶ ｃＤＮＡ（ｎｔ １－９６１１）は、慢性活動性肝炎に罹患した患者（＃Ｒ６）から採取した血液サンプルからクローニングした。この血液サンプルの感染測定は、公知文献（Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，９０：６０３７－６０４１）に報告された方法に従って行った。Ｒ６ＣＮ２ＨＣＶ及びＲ６ＣＮ５ＨＣＶトランスジェニックマウスはＭｘ１－Ｃｒｅトランスジェニックマウス（Ｊａｃｋｓｏｎ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙから購入）と交配させ、Ｒ６ＣＮ２ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅトランスジェニックマウス及びＲ６ＣＮ５ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅトランスジェニックマウスを作製し、それぞれＣＮ２－２９$^{(+/-)}$／ＭｘＣｒｅ$^{(+/-)}$マウス及びＲｚＣＮ５－１５$^{(+/-)}$／ＭｘＣｒｅ$^{(+/-)}$マウスと名付けた。

これらマウスの肝臓でのＣｒｅ発現は、ポリイノシン酸－ポリシチジル酸［Ｐｏｌｙ（Ｉ：Ｃ）］（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ ＵＫ Ｌｔｄ．（英国バッキンガムシャー州）より購入）の腹腔内注射により誘導した。すなわち、３００μＬのｐｏｌｙ（Ｉ：Ｃ）溶液（１ｍｇ／ｍＬリン酸緩衝生理食塩水［ＰＢＳ］）を生後２ヶ月経過後、４８時間間隔で３回腹腔内注射した。このｐｏｌｙ（Ｉ：Ｃ）投与操作を１回行うことでほぼすべての肝実質細胞でＨＣＶ遺伝子発現を誘導することができる。この発現は６００日以上にわたって持続し、慢性肝炎から肝線維化に至る肝線維症モデル動物を樹立することができた。

全ての動物の世話及び実験手順は、東京都臨床医学総合研究所動物実験専門委員会により確立されたガイドラインに従って行われた。

[0063] 〔実施例２〕ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の治療効果

実施例１で得られたＣＮ２－２９$^{(+/-)}$／ＭｘＣｒｅ$^{(+/-)}$マウスにＣＢＰ

／β－カテニン阻害剤を腹腔内投与して、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が肝線維症の治療効果を有するか否かをモデルマウスから採取した肝組織に組織学的染色を行うことで調べた。

[0064] （１）ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の調製及び投与

ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を市販のＰＢＳｐＨ７．６に溶解し、水酸化ナトリウム水溶液にてｐＨを７．６に再調整し、４０ｍｇ／ｍｌのＣＢＰ／β－カテニン阻害剤溶液を得た。この溶液を浸透圧ポンプ（ＡＬＺＥＴ　ｍｉｎｉ－ｏｓｍｏｔｉｃ　ｐｕｍｐ　ｍｏｄｅｌ　２００６）に２５０μｌ充填し、マウス背皮下に埋め込んだ。これにより０．１５μｌ／ｈｒで４２日間に渡り持続的にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を投与した。対照群には、市販のＰＢＳｐＨ７．６を同様に浸透圧ポンプに充填し、マウス背皮下に埋め込んでｖｅｈｉｃｌｅとして投与した。モデル作製及びＣＢＰ／β－カテニン阻害剤投与のスケジュールを図１に示す。

本実施例で使用したＣＢＰ／β－カテニン阻害剤は、以下の通りである：

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル ジハイドロゲンホスフェート（以下、単に「ＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物」という）。

本ＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物は、ＷＯ２００９／１４８１９２の実施例Ｉ－７に記載された化合物であり、同文献記載の方法で合成することができる。また、本ＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物がＣＢＰ／β－カテニン阻害作用を有することは、同文献記載のレポーターアッセイ法により確認されている。

[0065] （２）組織学的染色

（１）のＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物投与の４２日目に剖検を行い、肝臓を採取して組織学的検索を行った。

染色はヘマトキシリン・エオジン染色（ＨＥ　ｓｔａｉｎｉｎｇ）により

組織の全体像を、銀染色及びアザン染色（Ａｚａｎ　ｓｔａｉｎｉｎｇ）により線維を染色・観察した。

ヘマトキシリン・エオジン染色は病理組織の最も基本的で重要な一般染色法であり、組織構造の光顕レベルでの全体像の把握を目的とする。ヘマトキシリン、エオジン各々の染色液により、一般に次のように染め分ける。

ヘマトキシリンにより青藍色～淡青色：細胞核・石灰部・軟骨組織・細菌・粘液。

エオジンにより赤～濃赤色：細胞質・間質・各種線維・赤血球・角化細胞。

銀染色は結合組織線維の１つである細網線維を染める事が目的である。

アザン染色は膠原線維（濃青色）と筋線維（青色）を染め分ける染色法である。

[0066] 具体的方法は以下の通りである。

組織サンプルは、ＰＢＳ中の４％パラホルムアルデヒドで固定し、パラフィン中に封埋し、薄片にした（厚さ４μｍ）。得られた切片をヘマトキシリン・エオジン染色（ＨＥ）、銀染色及びアザン染色を行った。

ヘマトキシリン・エオジン染色は、病理組織染色ハンドブック（高橋清之・医学書院）に記載の方法に従い行った。

銀染色は、病理組織染色ハンドブック（高橋清之・医学書院）に記載の方法に従い行った。

アザン染色は、病理組織染色ハンドブック（高橋清之・医学書院）に記載の方法に従い行った。

[0067] 結果を、図２（ＨＥ染色）、図３（銀染色）及び図４（アザン染色）に示す。

ＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物は、４２日間の投与で慢性Ｃ型肝炎モデルマウス（Ｃｒｅ／ｌｏｘＰ／ＨＣＶ－ＭｘＣｒｅ　Ｔｇマウス）の肝小葉構造を改善し、脱線維化作用を示した（図２、図３、図４）。

慢性肝炎により異常増殖し、肝細胞索構造が無くなっていた肝臓組織がＣ

ＢＰ／β－カテニン阻害化合物の投与により索状形態を取るように正常化した（図２）。

慢性肝炎により肝線維化が亢進して鍍銀染色により細網線維が強く染まった（図３左）。ＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物の投与により細網線維の染色が弱くなり正常化した（図３右）。

同様に慢性肝炎により肝線維化が亢進してアザン染色により膠原線維が強く染まっていたのがＣＢＰ／β－カテニン阻害化合物の投与により染色が弱くなり正常化した（図４）。

以上の結果より、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤には慢性肝炎・肝線維症・肝硬変からの脱線維化作用があることを明らかになった。

産業上の利用可能性

[0068] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤は、肝線維症の予防及び／又は治療剤として有用である。

本出願は、日本で出願された特願２０１２－２７０９８７を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

本発明がその好ましい態様を参照して提示又は記載される一方、本明細書中において、添付の請求の範囲で包含される発明の範囲を逸脱することなく、形態や詳細の様々な変更をなし得ることは当業者に理解されるであろう。本明細書中に示され又は参照されたすべての特許、特許公報及びその他の刊行物は、参照によりその全体が取り込まれる。

請求の範囲

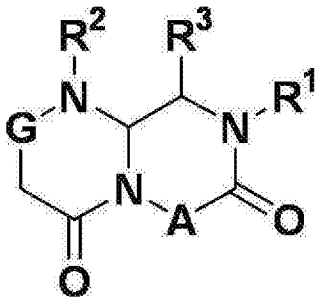
[請求項1] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤を含む、肝線維症の予防または治療剤。

[請求項2] 肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１記載の予防または治療剤。

[請求項3] 肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１に記載の予防または治療剤。

[請求項4] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、以下の一般式（Ｉ）：

[化1]



（式中、

Ａは、－ＣＨＲ^{7}－

（式中、

Ｒ^{7}は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、

Ｇは、－ＮＨ－、－ＮＲ^{6}－、－Ｏ－、－ＣＨＲ^{6}－又は－Ｃ（Ｒ^{6}）$_{2}$－

（式中、

R^6は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル及び置換されていてもよいアルキニルから独立して選ばれる）であり、

R^1は、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールアルキル、置換されていてもよいシクロアルキルアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルアルキルであり；

R^2は、－W^{21}－W^{22}－Ｒｂ－R^{20}

（式中、

W^{21}は、－（ＣＯ）－又は－（SO_2）－であり；

W^{22}は、結合、－Ｏ－、－ＮＨ－又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；

Ｒｂは、結合又は置換されていてもよい低級アルキレンであり；且つ

R^{20}は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル又は置換されていてもよいヘテロシクロアルキルである）であり、且つ

R^3は、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル又は置換されていてもよいアルキニルである）

を有する化合物又は医薬的に許容されるその塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の予防または治療剤。

[請求項5] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソヘキサヒドロピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］オキサジアジン－１（６Ｈ）－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－８－（（２－アミノベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）メチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－８－（ナフタレン－１－イルメチル）－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、
４－（（（６Ｓ，９Ｓ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（ナフタレン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ホスフェートナトリウム、
（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｒ）－１－フェニルエチル）－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、
（６Ｓ，９Ｓ）－２－アリル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－９－メチル－４，７－ジオキソ－Ｎ－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、
（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシ－２，６－ジメチルベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、
（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、
（６Ｓ，９Ｓ）－８－（ベンゾ［ｃ］［１，２，５］チアジアゾール－４－イルメチル）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－８－（イソキノリン－５－イルメチル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－８－（（５－クロロチエノ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル）メチル）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソオクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、

（６Ｓ，９Ｓ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノザリン－５－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド、及び

（６Ｓ，９Ｓ）－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）－Ｎ－（チオフェン－２－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

から選ばれる、請求項４に記載の予防または治療剤。

[請求項6] ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤が、

４－（（（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－１－（ベンジルカルバモイル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，２，４］トリアジン－６－イル）メチル）フェニル　ジハイドロゲンホスフェート、及び

（６Ｓ，９Ｓ，９ａＳ）－Ｎ－ベンジル－６－（４－ヒドロキシベンジル）－２，９－ジメチル－４，７－ジオキソ－８－（キノリン－８－イルメチル）オクタヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，

２，４］トリアジン－１－カルボキサミド

から選ばれる、請求項４に記載の予防または治療剤。

[請求項7] 肝線維症の予防または治療に用いられるＣＢＰ／β－カテニン阻害剤。

[請求項8] 肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項７に記載の阻害剤。

[請求項9] 肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項７に記載の阻害剤。

[請求項10] 哺乳動物にＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の有効量を投与することを含む、肝線維症の予防または治療方法。

[請求項11] 肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１０に記載の方法。

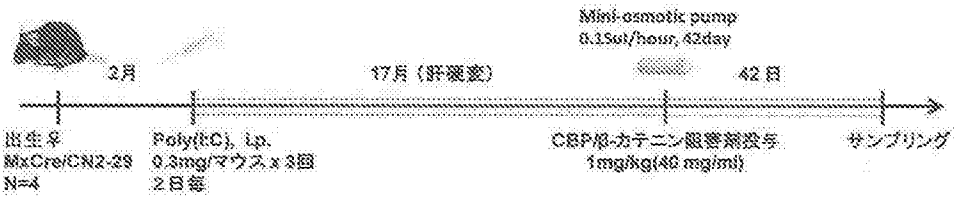
[請求項12] 肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１０に記載の方法。

[請求項13] 肝線維症の予防または治療剤の製造のための、ＣＢＰ／β－カテニン阻害剤の使用。

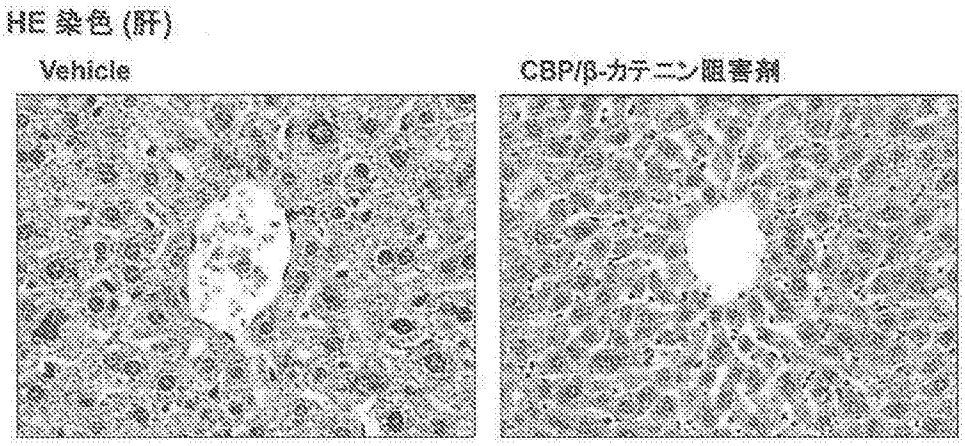
[請求項14] 肝線維症が、肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１３に記載の使用。

[請求項15] 肝線維症が、Ｃ型肝炎またはＣ型肝炎ウイルスの感染に起因する肝線維症である、請求項１３に記載の使用。

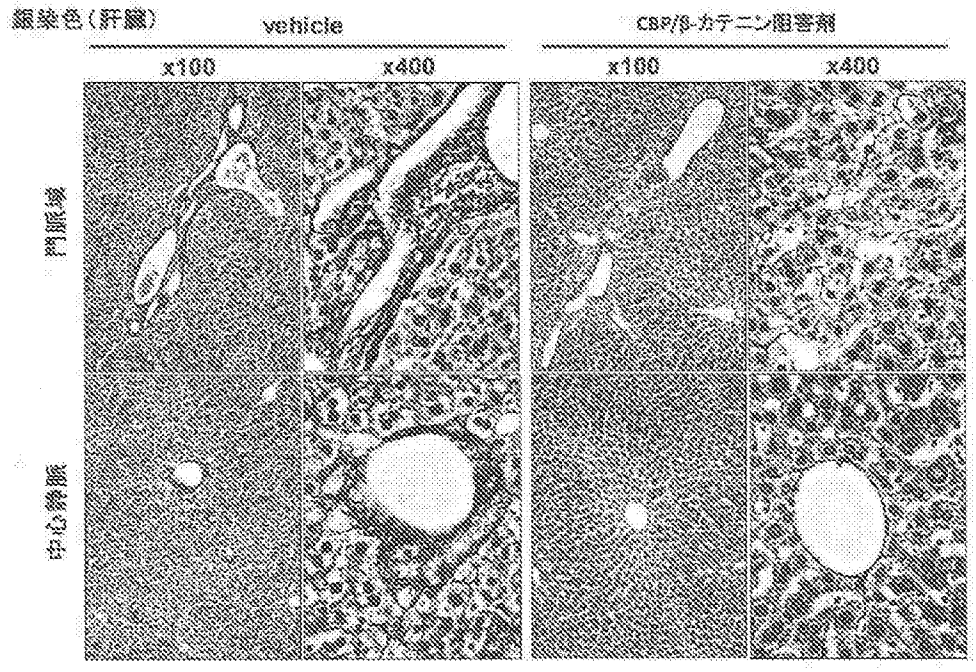
[図1]


Mini-osmotic pump
0.15ul/hour, 42day
2月
17月（肝硬変）
42 日
出生⇒
MxCre/CN2-29
N=4
Poly(I:C), i.p.
0.3mg/マウス x 3回
2日毎
CBP/β-カテニン阻害剤投与
1mg/kg(40 mg/ml)
サンプリング

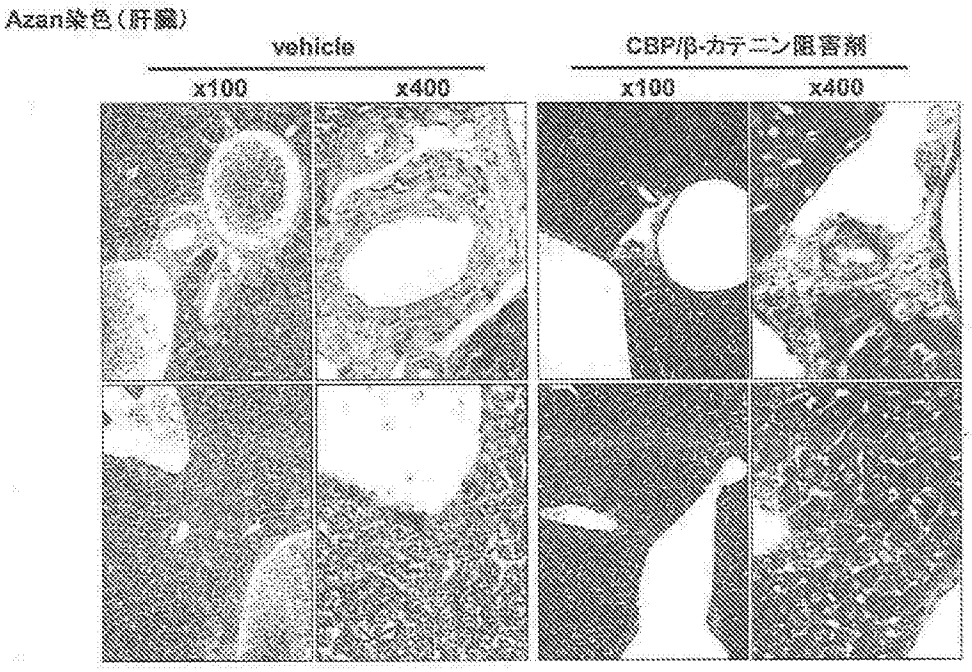
[図2]


HE 染色 (肝)
Vehicle
CBP/β-カテニン阻害剤

[図3]


組織染色（肝臓）
vehicle
CBP/β-カテニン阻害剤
x100
x400
x100
x400
門脈域
中心静脈

[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/083339

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K45/00(2006.01)i, *A61K31/5365*(2006.01)i, *A61P1/16*(2006.01)i, *A61P31/14*(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K45/00, A61K31/5365, A61P1/16, A61P31/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2014 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII),
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 2008-533155 A (Institute for Chemical Genomics), 21 August 2008 (21.08.2008), claims 10, 11, 16, 22; 0004, 0025, 0036, 0039, 0042; examples & WO 2006/101858 A1 & US 2008/0153743 A1 & EP 1901751 A1 & KR 10-2008-0003350 A	1-5,7-9, 13-15 1-5,7-9, 13-15
X Y	JP 2011-522037 A (Prism BioLab Corp.), 28 July 2011 (28.07.2011), claims 14, 18, 21, 22, 24, 25; 0001, 0010 to 0011, 0253, 0256; table 1-1, example no.I-5; table 2-1, compound no.I-5 & WO 2009/148192 A1 & US 2011/0092459 A1 & EP 2303887 A & CN 102046628 A & KR 10-2011-0025952 A	1-9,13-15 1-9,13-15

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* 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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 January, 2014 (16.01.14)	28 January, 2014 (28.01.14)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/083339

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Jason H. Cheng et al. 'Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis' Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, Vol.294, p.G39-G49	1-9,13-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/083339

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.: 10-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 10-12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).

2. [ ] 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. [ ] Claims Nos.:
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)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [ ] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. [ ] 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. [ ] 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.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

[ ] 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.

[ ] No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０８３３３９

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00(2006.01)i, A61K31/5365(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00, A61K31/5365, A61P1/16, A61P31/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０１４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０１４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０１４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2008-533155 A (インスティテュート フォー ケミカル ジェノミックス), 2008.08.21	1-5, 7-9, 13-15
Y	請求項 10,11,16,22, 0004, 0025, 0036, 0039, 0042, 実施例 & WO 2006/101858 A1 & US 2008/0153743 A1 & EP 1901751 A1 & KR 10-2008-0003350 A	1-5, 7-9, 13-15

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１６．０１．２０１４	２８．０１．２０１４

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｃ　９６３３
平井　裕彰
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	JP 2011-522037 A (PRISM BioLab 株式会社), 2011.07.28	1-9, 13-15
Y	請求項 14,18,21,22,24,25, 0001, 0010-0011, 0253, 0256, 表 1-1 実施例番号 I-5, 表 2-1 化合物番号 I-5 & WO 2009/148192 A1 & US 2011/0092459 A1 & EP 2303887 A & CN 102046628 A & KR 10-2011-0025952 A	1-9, 13-15
Y	Jason H. Cheng et al. 'Wnt antagonism inhibits hepatic stellate cell activation and liver fibrosis' Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, Vol.294, p.G39-G49	1-9, 13-15

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０８３３３９

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　１０－１２　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項１０－１２は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査をすることを要しない対象に係るものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。