

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6414831号  
(P6414831)

(45) 発行日 平成30年10月31日(2018.10.31)

(24) 登録日 平成30年10月12日(2018.10.12)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K	31/496	(2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/501	(2006.01)	A 6 1 K	31/501
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/498	(2006.01)	A 6 1 K	31/498

請求項の数 23 (全 140 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-518012(P2016-518012)
(86) (22) 出願日	平成26年6月5日(2014.6.5)
(65) 公表番号	特表2016-521710(P2016-521710A)
(43) 公表日	平成28年7月25日(2016.7.25)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/041174
(87) 國際公開番号	W02014/197738
(87) 國際公開日	平成26年12月11日(2014.12.11)
審査請求日	平成28年12月9日(2016.12.9)
(31) 優先権主張番号	61/832,768
(32) 優先日	平成25年6月7日(2013.6.7)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	515255652 ザ カリフォルニア インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ アメリカ合衆国 92037 カリフォル ニア州 ラ・ホーヤ スイート 100 ノース・トリー・パインズ・ロード 11 119
(73) 特許権者	507074339 ザ・スクリップス・リサーチ・インスティ テュート アメリカ合衆国カリフォルニア州9203 7, ラ・ホヤ, ノース・トリー・パイン ズ・ロード・10550
(74) 代理人	100082072 弁理士 清原 義博

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】纖維症の小分子阻害剤

## (57) 【特許請求の範囲】

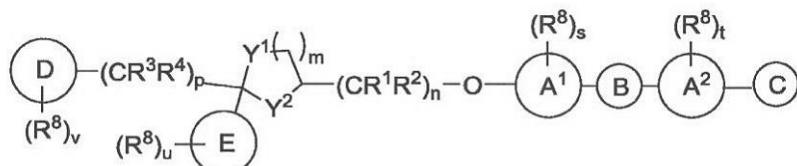
## 【請求項 1】

纖維症、纖維症によって特徴付けられる障害、または纖維症によって特徴付けられる疾患を処置するための組成物であつて、

該組成物が

治療上有効な量の式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、N酸化物、または立体異性体を含み：

## 【化 1】



10

## 式 (I)

式中：

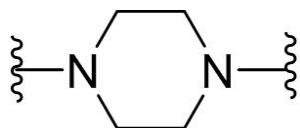
A<sup>1</sup> はフェニルであり；

A<sup>2</sup> はフェニルまたはピリジンであり；

B は以下であり；

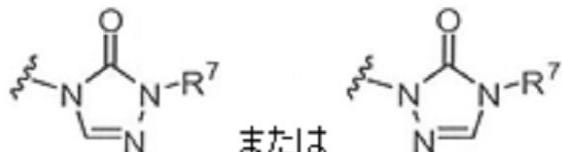
20

## 【化2】



Cは以下であり；

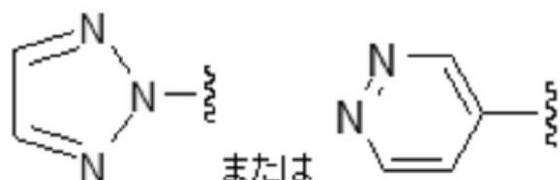
## 【化3】



10

Dは以下であり；

## 【化4】



Eはフェニル、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、またはアルキルで  
あり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれHであり；

R<sup>7</sup>は、アルキルまたはヒドロキシアルキルであり；

それぞれのR<sup>8</sup>は、アルキル、ハロ、ニトリル、アルコキシ、ハロアルキル、または-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sup>3</sup>から独立して選択され；

R<sup>1</sup><sup>3</sup>はそれぞれ、Hまたはアルキルから独立して選択され；

Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>は、Oであり；

nは、1であり；

mは1であり；

pは1、2、3、または4であり；

30

sは0、1、または2であり；

tは、0、1、または2であり；

uは、0、1、2、または3であり；および、

vは0、1、または2である、

組成物。

## 【請求項2】

A<sup>1</sup>は以下である、請求項1に記載の組成物。

## 【化5】



40

## 【請求項3】

A<sup>2</sup>は以下である、請求項1または2に記載の組成物。

## 【化6】



## 【請求項4】

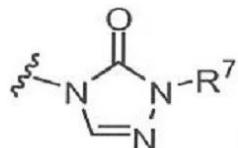
A<sup>2</sup>はピリジンである、請求項1または2に記載の組成物。

50

## 【請求項 5】

C は以下であり、

## 【化 7】

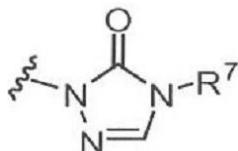


および、R<sup>7</sup> は、アルキルである、請求項1 - 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 6】

C は以下であり、

## 【化 8】



および、R<sup>7</sup> は、アルキルである、請求項1 - 4 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 7】

E はアルキルである、請求項1 - 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

10

## 【請求項 8】

E はシクロアルキルである、請求項1 - 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

20

## 【請求項 9】

E はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである、請求項8 に記載の組成物。

## 【請求項 10】

E はヘテロシクリルである、請求項1 - 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 11】

E は以下である、請求項1 - 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

30

## 【化 9】



## 【請求項 12】

E はヘテロアリールである、請求項1 - 6 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 13】

p は 1、2、または 3 である、請求項1 - 12 のいずれか 1 つに記載の組成物。

## 【請求項 14】

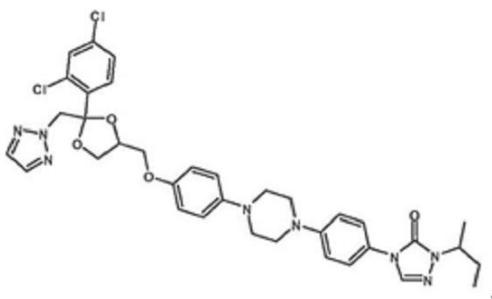
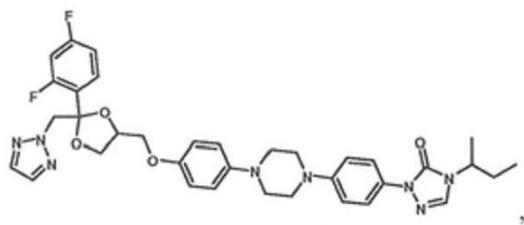
p は 1 である、請求項1 - 3 に記載の組成物。

## 【請求項 15】

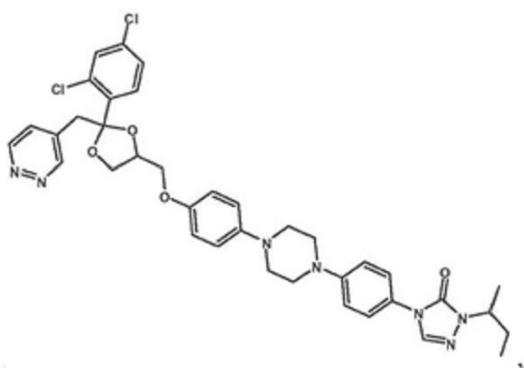
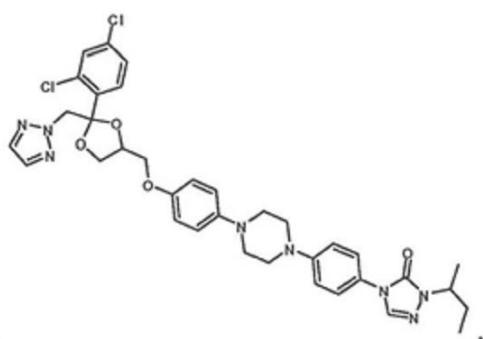
化合物は以下から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

40

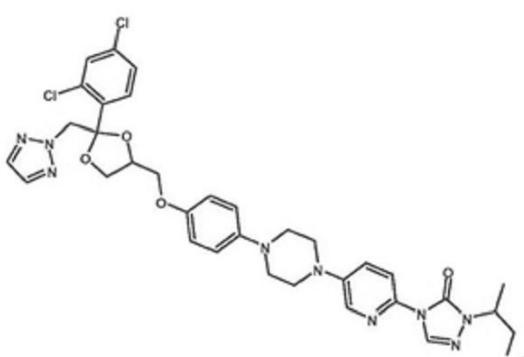
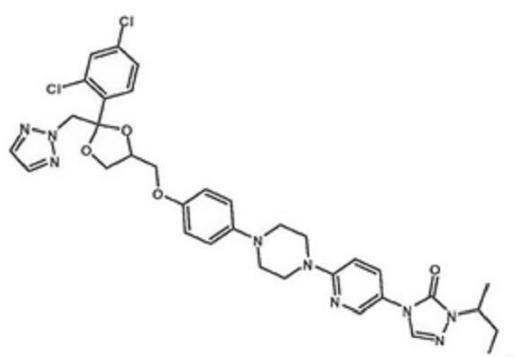
【化 1 0】



10

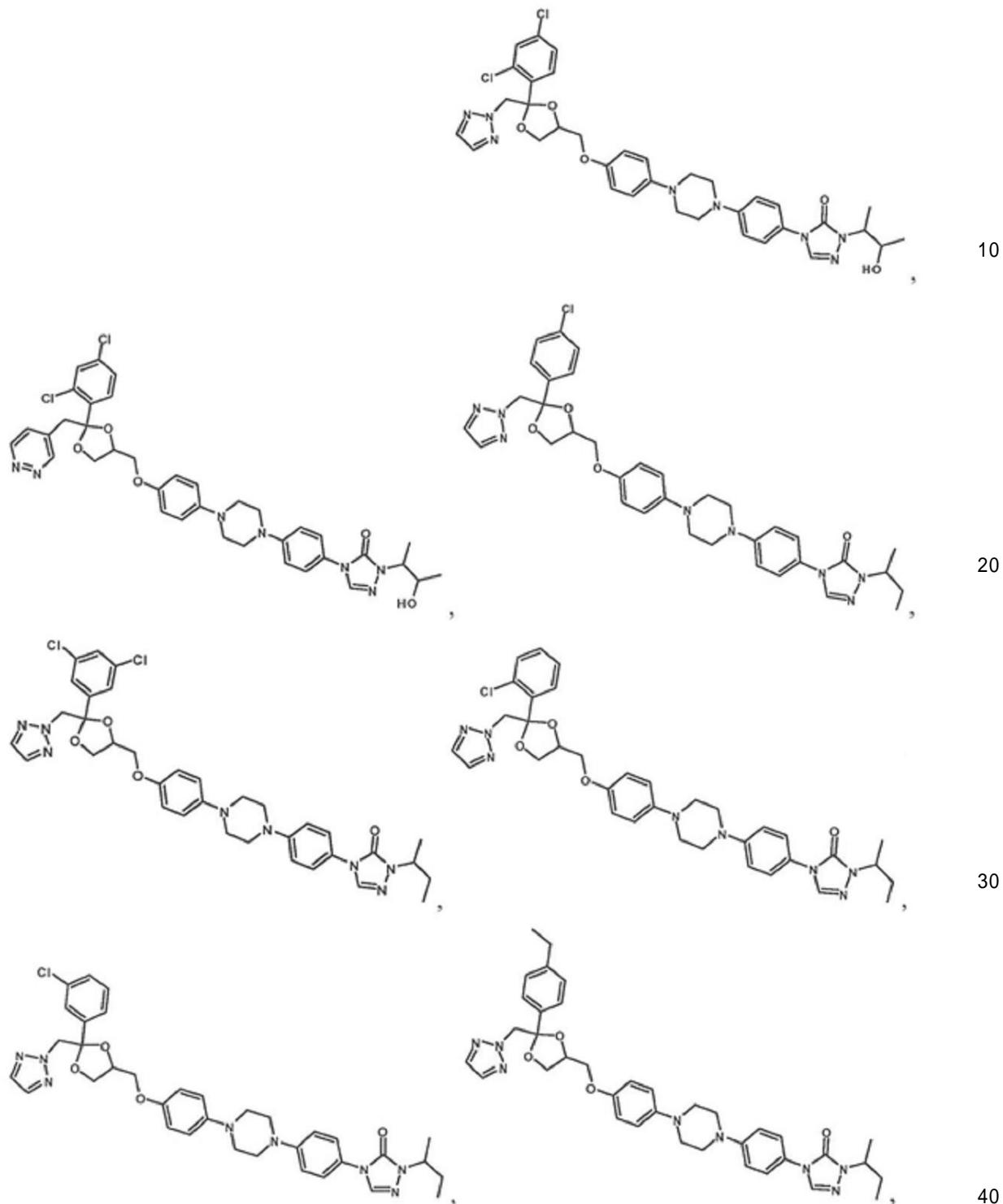


20

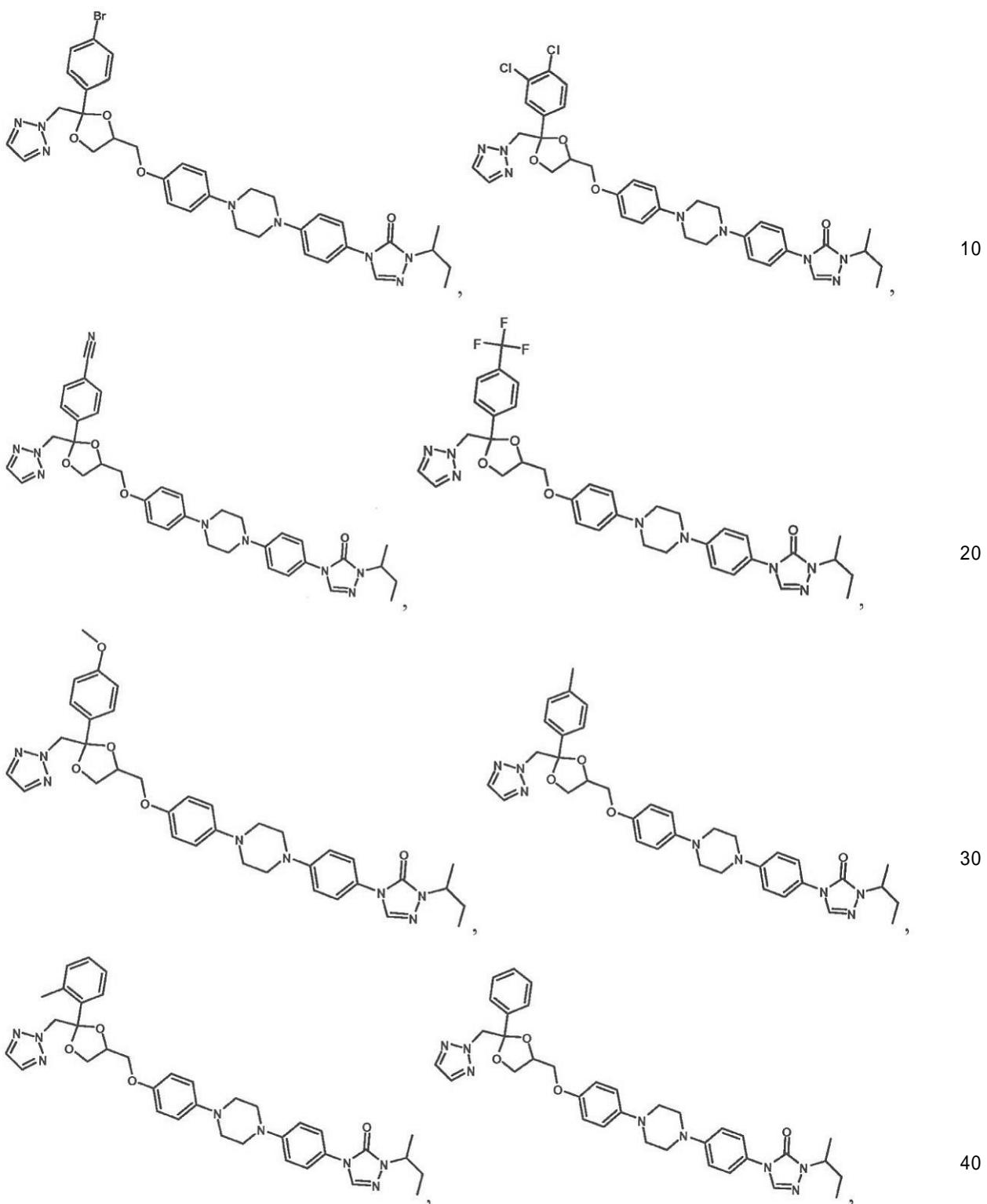


30

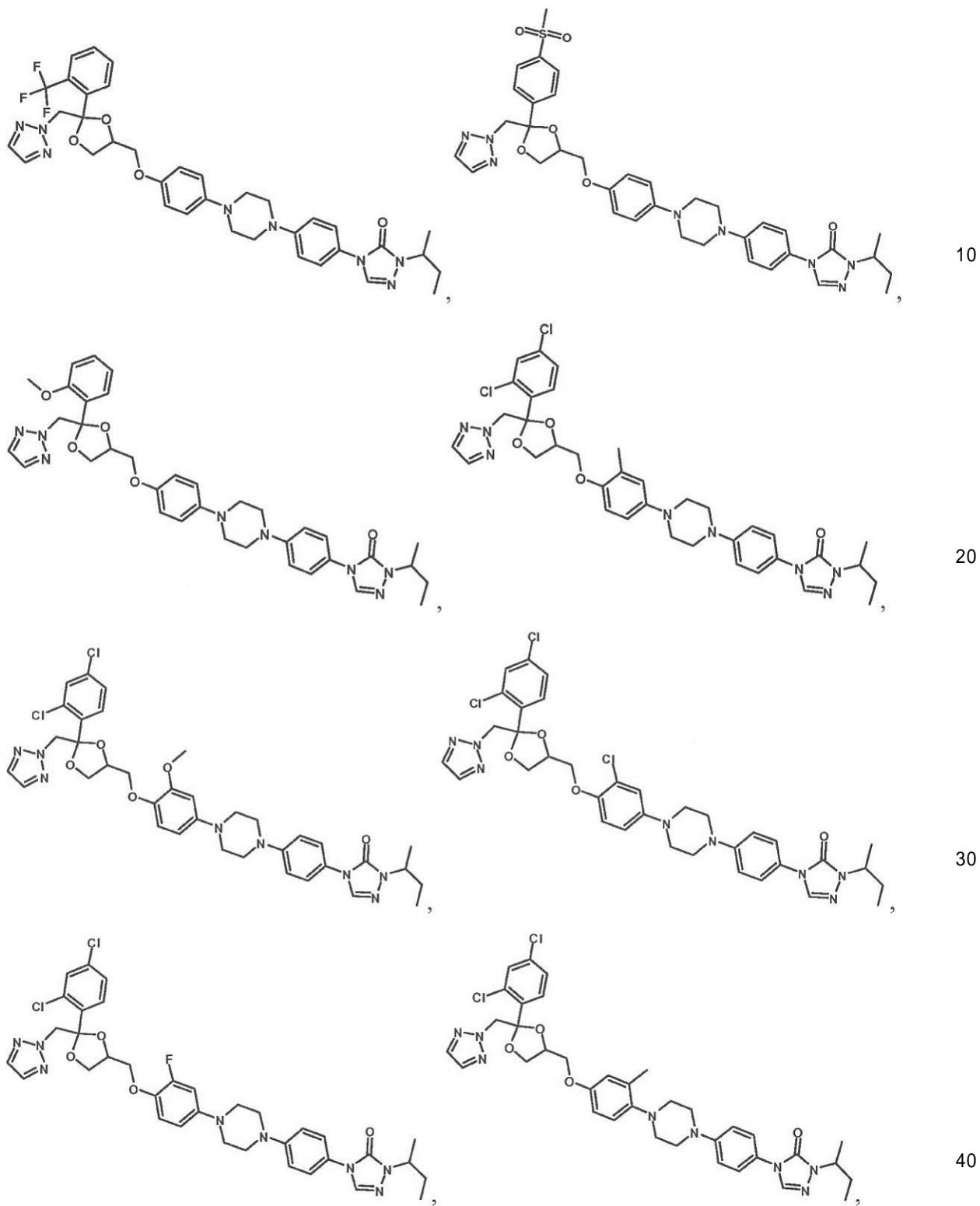
【化 11】



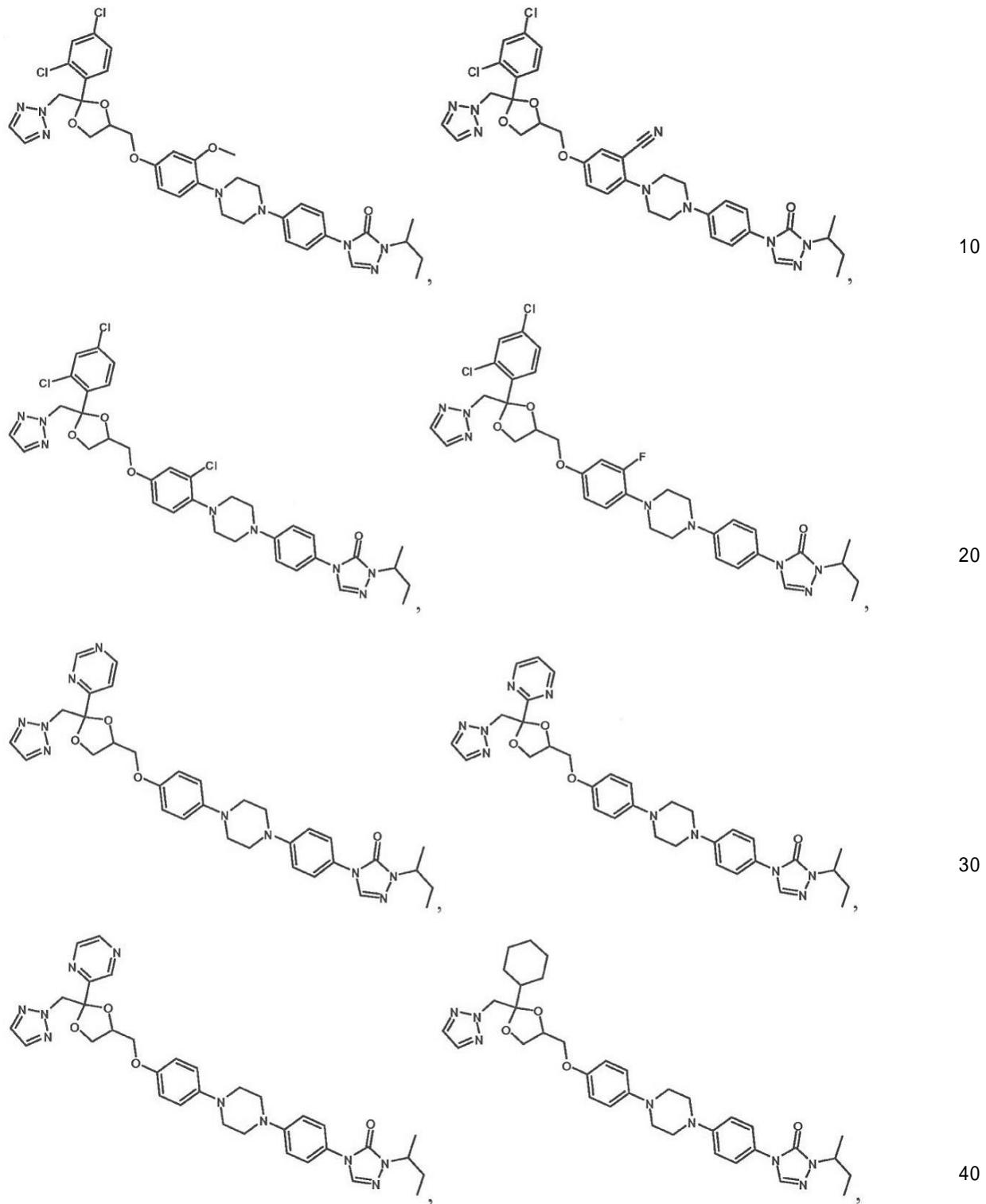
【化 1 2】



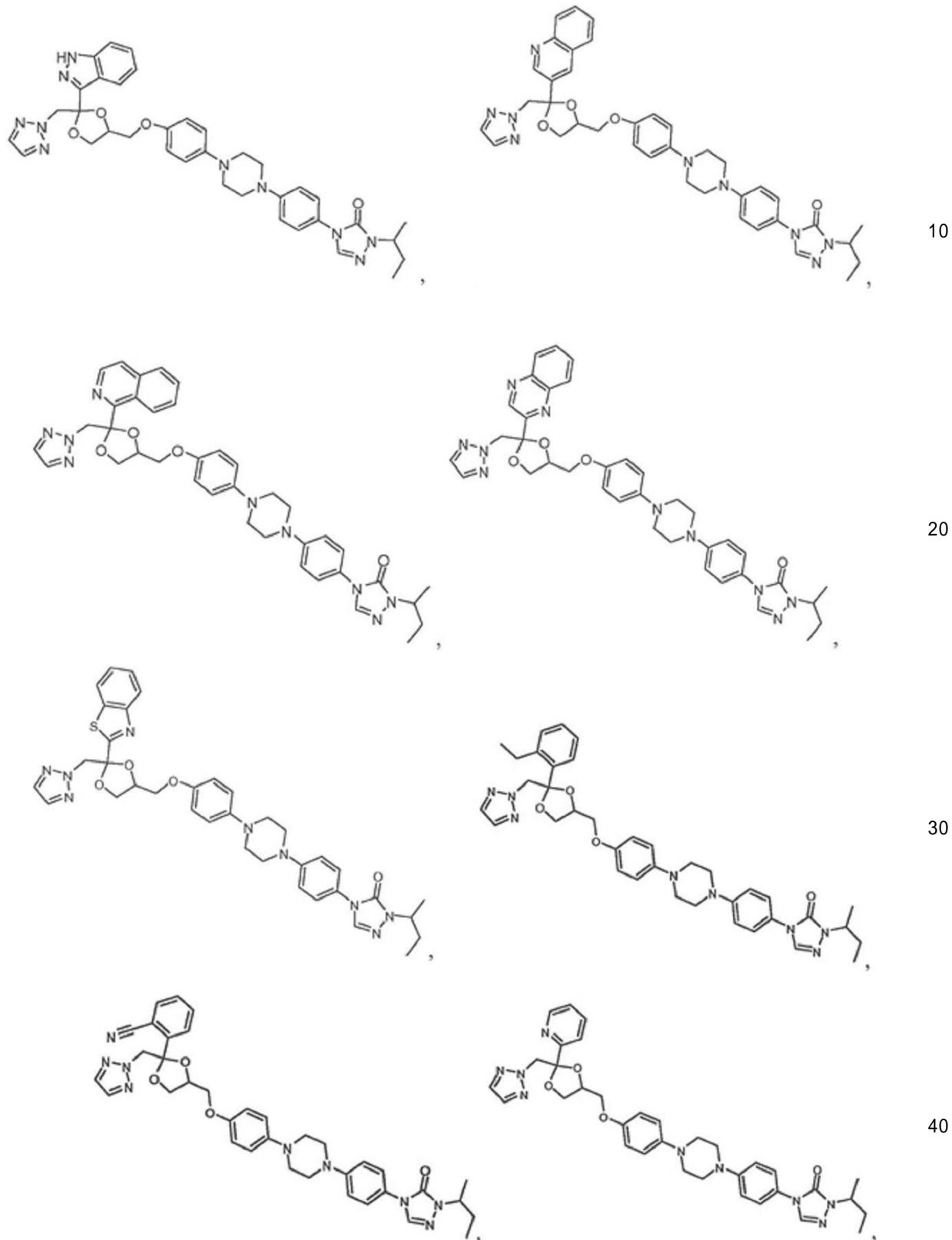
【化 1 3】



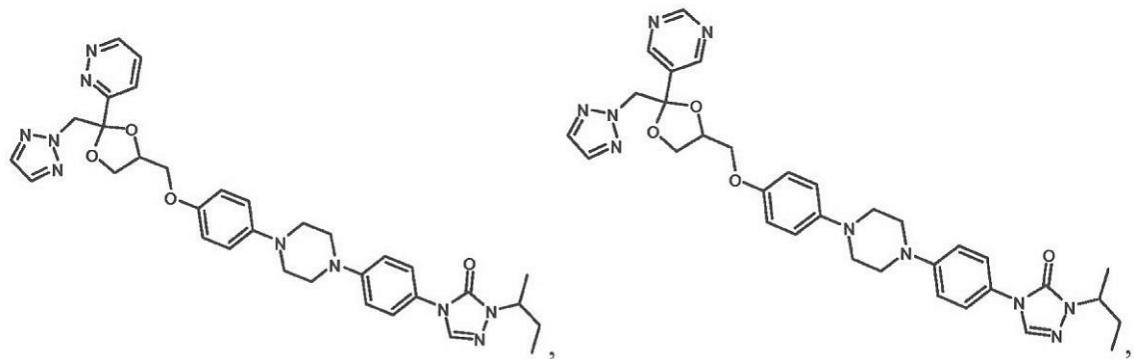
【化 1 4】



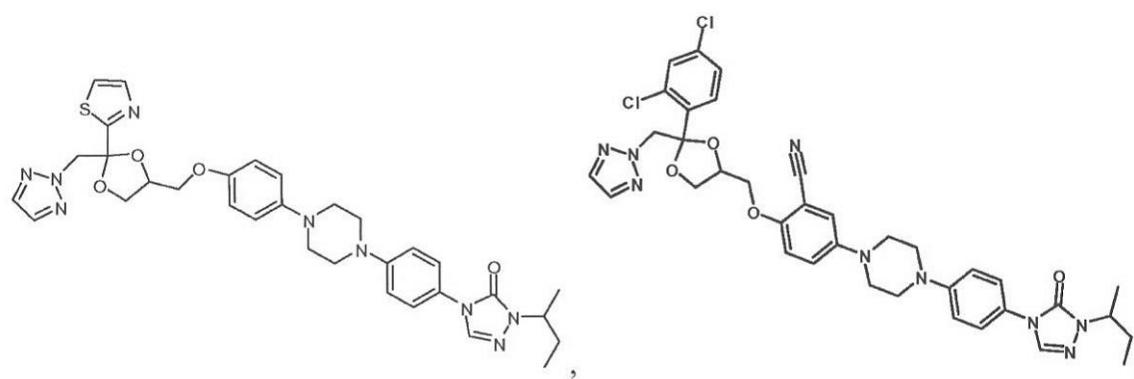
【化 15】



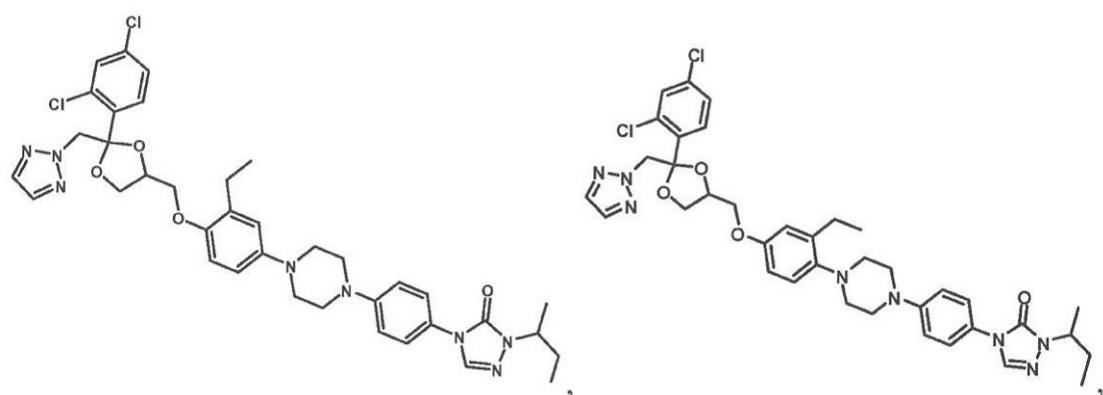
【化 1 6】



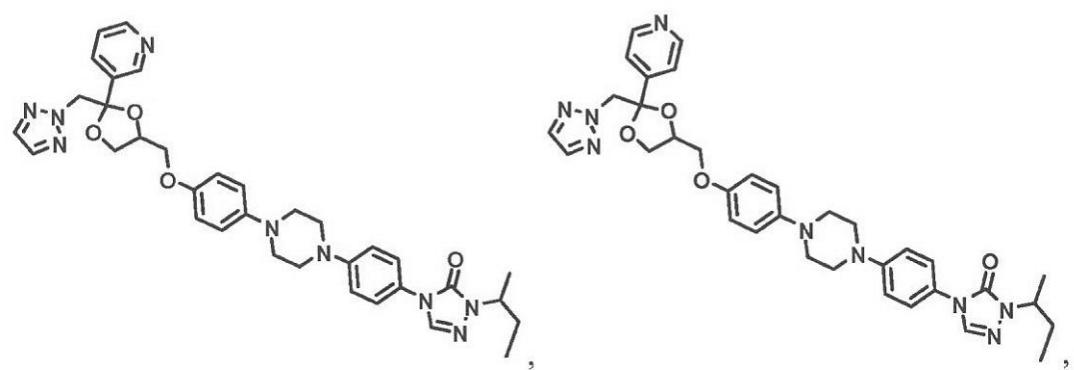
10



20

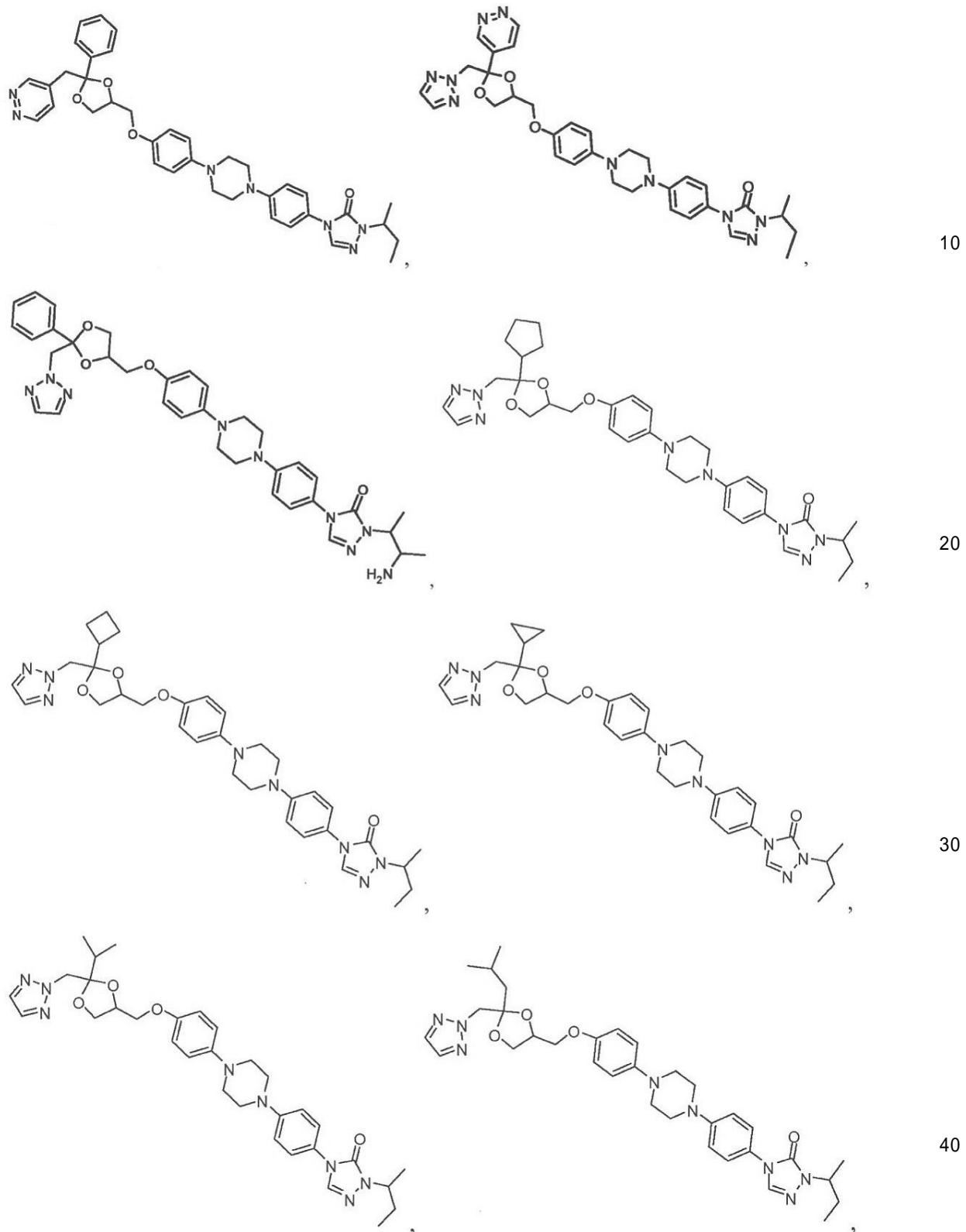


30

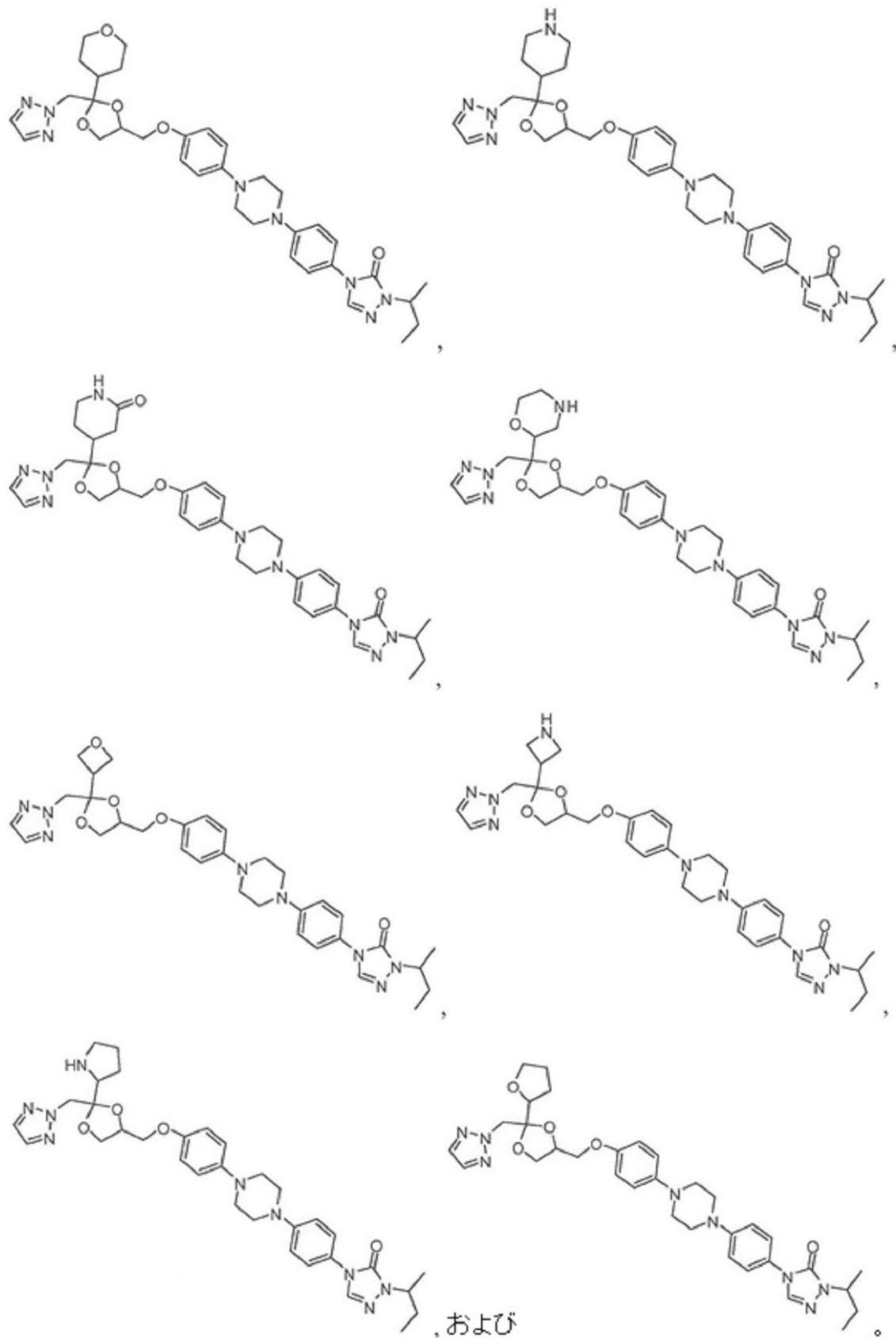


40

【化 17】



## 【化 1 8】



## 【請求項 1 6】

纖維症は、肝纖維症、特発性肺線維症、腎纖維症、または心纖維症である、請求項1 - 15のいずれか1つに記載の組成物。

## 【請求項 1 7】

肝纖維症は後期のアルコール性または非アルコール性の肝硬変に関連している、請求項16に記載の組成物。

【請求項18】

纖維症は特発性肺線維症である、請求項16に記載の組成物。

【請求項19】

纖維症によって特徴付けられる疾患または障害は慢性自己免疫疾患である、請求項1-15のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項20】

慢性自己免疫疾患は関節リウマチ、硬皮症、クローン病、または全身性エリテマトーデスである、請求項19に記載の組成物。 10

【請求項21】

慢性自己免疫疾患は硬皮症である、請求項20に記載の組成物。

【請求項22】

纖維症は異常な創傷治癒に由来するケロイド形成である、請求項1-15のいずれか1つに記載の組成物。

【請求項23】

纖維症は臓器移植の後に生じる、請求項1-15のいずれか1つに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

<関連出願への相互参照>

本出願は、2013年6月7日に出願された米国特許出願第61/832,768号の利益を主張するものであり、該文献はその全体を引用することにより本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

過剰な量の結合組織の生成として一般的に定義される纖維症は様々な基礎疾患の結果として発現する。慢性炎症または組織の損傷 / リモデリングは典型的な纖維症誘発事象である。特異的な疾患例としては、特発性肺線維症 (IPF) 、後期のアルコール性および非アルコール性の肝硬変に関連した肝臓纖維症、腎纖維症、心纖維症、および異常な創傷治癒の結果として生じるケロイド形成が挙げられる [Wynn, T. A. (2004) Nature Reviews Immunology. 4: 583-594; Friedman, S. L. (2013) Science Translation Medicine. 5(167): 1-17] . さらに、纖維症は、関節リウマチ、クローン病、全身性エリテマトーデス、および硬皮症を含む、慢性的な自己免疫疾患に関連する鍵となる病理学的特徴である。緊急性を有する、満たされていない医学的な必要性を表す疾患としては、特発性肺線維症 (IPF) 、硬皮症、および非アルコール性の脂肪性肝炎 (NASH) に関連する肝臓纖維症が挙げられる。NASHに関連する肝纖維症の発生率の増加は2型糖尿病と肥満の発生率の増加に直接的に類似すると予想される。 30

【0003】

40

硬皮症は、正常組織の高密度で厚い線維組織への置換によって特徴付けられる珍しい慢性的の自己免疫疾患である。硬皮症の正確な根本的原因は分かっていないが、この疾患は一般的に、皮膚の肥厚化、場合によっては硬化と、最終的には複数の臓器の機能不全を引き起こす過剰な量の細胞外マトリックスタンパク質 (例えばI形コラーゲン) の沈着をもたらす、皮膚の筋線維芽細胞の活性化を含む。現在のところ硬皮症に対する治療法は存在しない。処置は症状を管理する試みに限定され、典型的には様々な手法の組み合わせを必要とする。皮膚に限局化する硬皮症は一般には生命を脅かすことはないが、複数の内臓に影響を与える全身性強皮症は生死にかかる病気になることがある。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

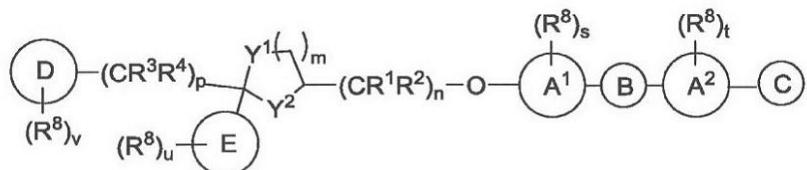
50

## 【0004】

一態様において、纖維症、纖維症によって特徴付けられる障害、纖維症によって特徴付けられる疾患を処置する方法が本明細書で提供され、該方法は、治療上有効な量の式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、N酸化物、立体異性体、または異性体を含む組成物を投与する工程を含み：

## 【0005】

## 【化1】



10

式(I)

式中：

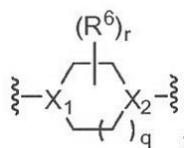
A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>はアリールまたはヘテロアリールから独立して選択され；

Bは以下であり；

## 【0006】

## 【化2】

20



Cは、随意に置換された5または6-員のヘテロシクリルあるいは随意に置換された5または6-員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは1~4の窒素原子を含み；

Dはアリールまたはヘテロアリールであり；

Eはアリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、またはアルキルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれ、H、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシから独立して選択され；

X<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>は、NとCR<sup>5</sup>から独立して選択され、R<sup>5</sup>はH、OH、アルキル、またはアルコキシであり、

それぞれのR<sup>6</sup>は独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、-アルキレン(NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>)、またはアリールであり、

それぞれのR<sup>8</sup>は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アジド、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>)、-アルキレン(シクロアルキル)、-アルキレン(ヘテロシクリル)、アリール、ヘテロアリール、-SR<sup>1~3</sup>、-SOR<sup>1~3</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1~3</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、-NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、-NR<sup>1~3</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>1~4</sup>、-NR<sup>1~3</sup>C(O)R<sup>1~4</sup>、-NR<sup>1~3</sup>C(O)OR<sup>1~4</sup>、-NR<sup>1~3</sup>C(O)NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>、-C(O)R<sup>1~4</sup>、-C(O)OR<sup>1~4</sup>、および-C(O)NR<sup>1~3</sup>R<sup>1~4</sup>から独立して選択され、あるいは、2つの隣接するR<sup>8</sup>がヘテロシクリル環を形成し、

R<sup>1~3</sup>とR<sup>1~4</sup>はそれぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、一緒に取り込まれるR<sup>1~3</sup>とR<sup>1~4</sup>は、それらが付く原子を備えた複素環を形成し、

40

50

$Y^1$  と  $Y^2$  は、 O、 CH<sub>2</sub>、 NH、 および NR<sup>1</sup><sup>3</sup> から独立して選択され、  
n は、 1、 2、 または 3 であり、  
m は 1 または 2 であり、  
p は 1、 2、 3、 または 4 であり；  
q は 1、 2、 または 3 であり；  
r は、 0、 1、 2、 3、 4、 5、 6、 7、 または 8 であり；  
s は 0、 1、 2、 3、 または 4 であり；  
t は、 0、 1、 2、 3、 または 4 であり、  
u は、 0、 1、 2、 3、 4、 または 5 であり； および、  
v は 0、 1、 2、 3、 または 4 である。

10

## 【0007】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 X<sub>1</sub> と X<sub>2</sub> は N である。

## 【0008】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 X<sub>1</sub> は CR<sup>5</sup> であり、 X<sub>2</sub> は N である。

## 【0009】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 X<sub>1</sub> は N であり、 X<sub>2</sub> は CR<sup>5</sup> である。

## 【0010】

20

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 q は 1 であり、 r は 0 である。

## 【0011】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>1</sup> はアリールである。

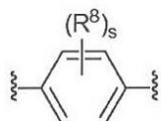
## 【0012】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>1</sup> は以下である。

## 【0013】

30

## 【化3】



## 【0014】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>1</sup> は以下である。

## 【0015】

## 【化4】



40

## 【0016】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>1</sup> はヘテロアリールである。

## 【0017】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>2</sup> はアリールである。

## 【0018】

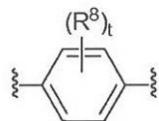
式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、 A<sup>2</sup> は以下

50

である。

【0019】

【化5】



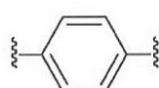
【0020】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>は以下である。

10

【0021】

【化6】



【0022】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>はヘテロアリールである。

【0023】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>はピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、またはトリアジンである。

20

【0024】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは隨意に置換された5または6-員のヘテロアリールである。式(I)の化合物の上または下に記載された他の実施形態において、Cは隨意に置換された5または6-員のヘテロシクリルである。

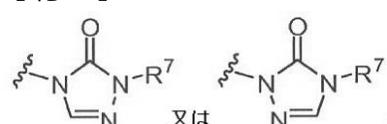
【0025】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下であり、

【0026】

30

【化7】



および、R<sup>7</sup>は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン(シクロアルキル)、または-アルキレン(ヘテロシクリル)である。

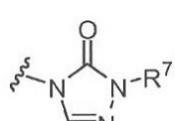
【0027】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下であり、

40

【0028】

【化8】



および、R<sup>7</sup>は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン(シクロアルキル)、または-アルキレン(ヘテロシクリル)である。

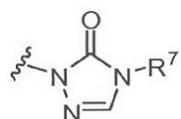
50

## 【0029】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下であり、

## 【0030】

## 【化9】



および、R<sup>7</sup>は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン(シクロアルキル)、または-アルキレン(ヘテロシクリル)である。

## 【0031】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはアルキルである。

## 【0032】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはシクロアルキルである。

## 【0033】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

## 【0034】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはヘテロシクリルである。

## 【0035】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはアリールである。

## 【0036】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eは以下であり、

## 【0037】

## 【化10】



uは0、1、2、3、4、または5である。

## 【0038】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはヘテロアリールである。

## 【0039】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eは以下から選択され、

## 【0040】

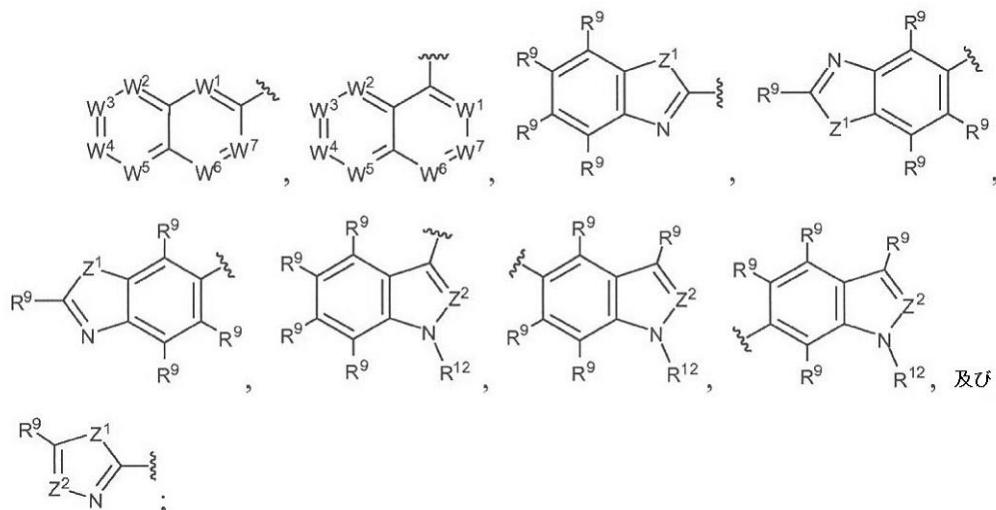
10

20

30

40

## 【化11】



$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、 $W^5$ 、 $W^6$ 、および $W^7$ はNとCR<sup>9</sup>から独立して選択され

$Z^1$ はNR<sup>1-2</sup>、S、またはOであり；

$Z^2$ はNまたはCR<sup>9</sup>であり；

それぞれのR<sup>9</sup>は、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、SR<sup>1-0</sup>、OR<sup>1-0</sup>、NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、NR<sup>1-0</sup>C(O)(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロアリール)、C(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、C(O)NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(アリール)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(アリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、

R<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>はそれぞれHとアルキルから独立して選択され、あるいは、一緒に取り込まれるR<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>は、それらが付く窒素を備えた複素環を形成し、および、

R<sup>1-2</sup>はH、アルキル、またはハロアルキルである。

## 【0041】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Dはアリールである。

## 【0042】

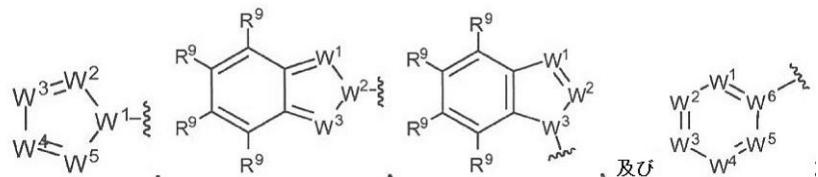
式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはヘテロアリールである。

## 【0043】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Dは以下から選択され、

## 【0044】

## 【化12】



$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、および $W^5$ はNとCR<sup>9</sup>から独立して選択され、

$W^6$ はNまたはCであり；および、

それぞれのR<sup>9</sup>は、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、SR<sup>10</sup>、OR<sup>10</sup>、NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>C(O)(アルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)(シクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)(アリール)、NR<sup>10</sup>C(O)(ヘテロアリール)、C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、C(O)NR<sup>10</sup>(シクロアルキル)、C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロシクロアルキル)、C(O)NR<sup>10</sup>(アリール)、C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>(シクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>(アリール)、NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>10</sup>C(O)O(アルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)O(シクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>10</sup>C(O)O(アリール)、NR<sup>10</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(シクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(ヘテロシクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(アリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される。

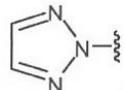
## 【0045】

式(I)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

。

## 【0046】

## 【化13】

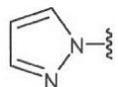


30

式(I)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

## 【0047】

## 【化14】

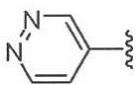


式(I)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

## 【0048】

40

## 【化15】



## 【0049】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>はOである。

## 【0050】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、mは1である。

50

**【 0 0 5 1 】**

式( I )の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、pは1、2、または3である。

**【 0 0 5 2 】**

式( I )の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、pは1である。

**【 0 0 5 3 】**

式( I )の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は水素である。

**【 0 0 5 4 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して纖維症を処置する方法がさらに提供され、纖維症は、肝纖維症、特発性肺線維症、腎纖維症、または心纖維症である。

10

**【 0 0 5 5 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して肝纖維症を処置する方法がさらに提供され、肝纖維症は後期のアルコール性または非アルコール性の肝硬変に関連している。

**【 0 0 5 6 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して纖維症を処置する方法がさらに提供され、纖維症は特発性肺線維症である。

**【 0 0 5 7 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して疾患を処置する方法がさらに提供され、纖維症によって特徴付けられる疾患または障害は慢性自己免疫疾患である。

20

**【 0 0 5 8 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して慢性自己免疫疾患を処置する方法がさらに提供され、慢性自己免疫疾患は関節リウマチ、硬皮症、クローン病、または全身性エリテマトーデスである。

**【 0 0 5 9 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して慢性自己免疫疾患を処置する方法がさらに提供され、慢性自己免疫疾患は硬皮症である。

**【 0 0 6 0 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して纖維症を処置する方法がさらに提供され、纖維症は異常な創傷治癒に由来するケロイド形成である。

30

**【 0 0 6 1 】**

本明細書では、式( I )の化合物を使用して纖維症を処置する方法がさらに提供され、纖維症は臓器移植の後に生じる。

**【 0 0 6 2 】**

本明細書では、纖維症、纖維症によって特徴づけられる障害、または纖維症によって特徴づけられる疾患を処置する方法も提供され、該方法は、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物を含む組成物を、1以上の医薬品と組み合わせて投与する工程を含む。上に記載された特定の実施形態では、1以上の医薬品は抗纖維症の薬剤である。上に記載された特定の実施形態では、1以上の医薬品は抗真菌薬である。

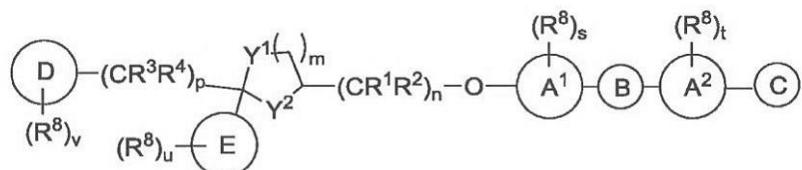
40

**【 0 0 6 3 】**

一態様において、本明細書では、式( II )の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、N酸化物、立体異性体、または異性体が提供され、

**【 0 0 6 4 】**

## 【化16】



式(II)

式中：

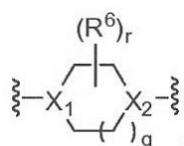
10

A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>はアリールまたはヘテロアリールから独立して選択され；

Bは以下であり；

## 【0065】

## 【化17】



Cは隨意に置換された5または6-員のヘテロシクリルあるいは隨意に置換された5または6-員のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは1～4つの窒素原子を含み、

20

Dはアリールまたはヘテロアリールであり；

Eはアリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、またはアルキルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>はそれぞれ、H、アルキル、ハロアルキル、またはアルコキシから独立して選択され；

X<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>は、NとCR<sup>5</sup>から独立して選択され、R<sup>5</sup>はH、OH、アルキル、またはアルコキシであり、

それぞれのR<sup>6</sup>は独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、またはアリールであり、

30

R<sup>7</sup>は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン(シクロアルキル)、または-アルキレン(ヘテロシクリル)であり、

それぞれのR<sup>8</sup>は、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アジド、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、-アルキレン(シクロアルキル)、-アルキレン(ヘテロシクリル)、アリール、ヘテロアリール、-SR<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SOR<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>C(O)R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>C(O)OR<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>C(O)NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-C(O)R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-C(O)OR<sup>1</sup><sub>4</sub>、および-C(O)NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>から独立して選択され、あるいは、2つの隣接するR<sup>8</sup>がヘテロシクリル環を形成し、

40

R<sup>1</sup><sub>3</sub>とR<sup>1</sup><sub>4</sub>はそれぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、あるいは、一緒に取り込まれるR<sup>1</sup><sub>3</sub>とR<sup>1</sup><sub>4</sub>は、それらが付く原子を備えた複素環を形成し、

Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>は、O、CH<sub>2</sub>、NH、およびNR<sup>1</sup><sub>3</sub>から独立して選択され、

nは、1、2、または3であり、

mは1または2であり、

50

p は 1、2、3、または 4 であり；

q は 1、2、または 3 であり；

r は、0、1、2、3、4、5、6、7、または 8 であり；

s は 0、1、2、3、または 4 であり；

t は、0、1、2、3、または 4 であり、

u は、0、1、2、3、4、または 5 であり；

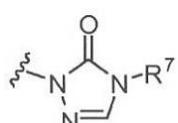
v は 0、1、2、3、あるいは 4 である；

ただし、

X<sub>1</sub> と X<sub>2</sub> が N であり、r が 0 であり、q が 1 であり、A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> はフェニルであり、Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> が O であり、m と n が 1 であり、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> が水素であり、C が以下である場合、

【0066】

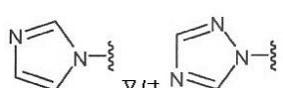
【化18】



D は以下のいずれでもなく、

【0067】

【化19】



および、化合物は 4 - (4 - (4 - (4 - ((2 - ((1 H - ピラゾール (pyrazole) - 1 - イル) メチル) - 2 - (2,4 - ジフルオロフェニル) - 1,3 - ジオキソラン (dioxolan) - 4 - イル) メトキシ) フェニル) ピペラジン (piperazine) - 1 - イル) フェニル) - 1 - イソプロピル - 1 H - 1,2,4 - トリアゾール (triazole) - 5 (4 H) - オンではない。

【0068】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、X<sub>1</sub> と X<sub>2</sub> は N である。

【0069】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、X<sub>1</sub> は C R<sup>5</sup> であり、X<sub>2</sub> は N である。

【0070】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、X<sub>1</sub> は N であり、X<sub>2</sub> は C R<sup>5</sup> である。

【0071】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、q は 1 であり、r は 0 である。

【0072】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>1</sup> はアリールである。

【0073】

式 (II) の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>1</sup> は以下である。

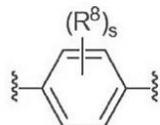
【0074】

10

20

40

## 【化 2 0】



## 【0075】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>1</sup>は以下である。

## 【0076】

## 【化 2 1】

10



## 【0077】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>1</sup>はヘテロアリールである。

## 【0078】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>はアリールである。

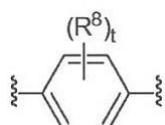
## 【0079】

20

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>は以下である。

## 【0080】

## 【化 2 2】



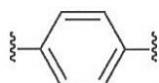
## 【0081】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>は以下である。

30

## 【0082】

## 【化 2 3】



## 【0083】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>はヘテロアリールである。

## 【0084】

40

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、A<sup>2</sup>はピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、またはトリアジニルである。

## 【0085】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは隨意に置換された5または6-員のヘテロアリールである。式(I)の化合物の上または下に記載された他の実施形態において、Cは隨意に置換された5または6-員のヘテロシクリルである。

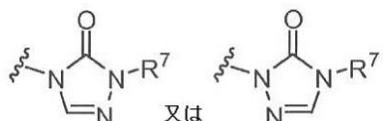
## 【0086】

式(I)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下のである。

50

【0087】

【化24】



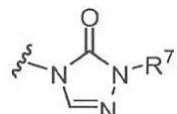
【0088】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下である。

【0089】

10

【化25】



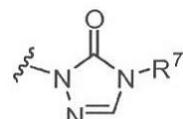
【0090】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Cは以下である。

【0091】

【化26】

20



【0092】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはアルキルである。

【0093】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはシクロアルキルである。

30

【0094】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0095】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはヘテロシクリルである。

【0096】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはアリールである。

【0097】

40

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eは以下であり、

【0098】

【化27】



uは、0、1、2、3、4、または5である。

【0099】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eはヘテ

50

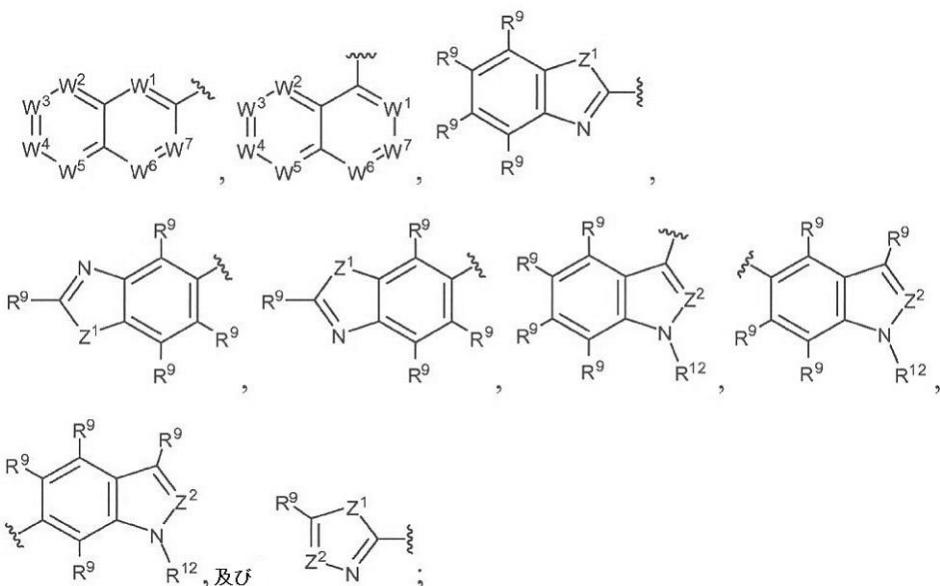
ロアリールである。

**【0100】**

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Eは以下から選択され、

**【0101】**

**【化28】**



10

20

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、W<sup>5</sup>、W<sup>6</sup>、およびW<sup>7</sup>はNとCR<sup>9</sup>から独立して選択され

Z<sup>1</sup>はNR<sup>1-2</sup>、S、またはOであり；

Z<sup>2</sup>はNまたはCR<sup>9</sup>であり；

それぞれのR<sup>9</sup>は、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、SR<sup>1-0</sup>、OR<sup>1-0</sup>、NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、NR<sup>1-0</sup>C(O)(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロアリール)、C(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、C(O)NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(アリール)、C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アリール)、NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(アリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され、

R<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>はそれぞれHとアルキルから独立して選択され、あるいは、一緒に取り込まれるR<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>は、それらが付く窒素を備えた複素環を形成し、および、

R<sup>1-2</sup>はH、アルキル、またはハロアルキルである。

**【0102】**

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Dはアリールである。

**【0103】**

40

50

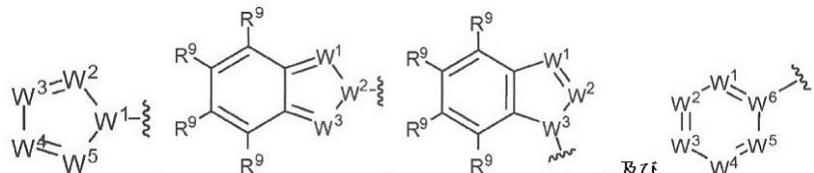
式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Dはヘテロアリールである。

**【0104】**

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Dは以下から選択され

**【0105】**

**【化29】**



W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、およびW<sup>5</sup>はNとCR<sup>9</sup>から独立して選択され、W<sup>6</sup>はNまたはCであり；

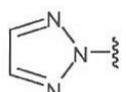
それぞれのR<sup>9</sup>は、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、SR<sup>1~0</sup>、OR<sup>1~0</sup>、NR<sup>1~0</sup>R<sup>1~1</sup>、NR<sup>1~0</sup>C(O)(アルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)(シクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)(アリール)、NR<sup>1~0</sup>C(O)(ヘテロアリール)、C(O)NR<sup>1~0</sup>R<sup>1~1</sup>、C(O)NR<sup>1~0</sup>(シクロアルキル)、C(O)NR<sup>1~0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、C(O)NR<sup>1~0</sup>(アリール)、C(O)NR<sup>1~0</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1~0</sup>C(O)NR<sup>1~0</sup>R<sup>1~1</sup>、NR<sup>1~0</sup>C(O)NR<sup>1~1</sup>(シクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)NR<sup>1~1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)NR<sup>1~1</sup>(アリール)、NR<sup>1~0</sup>C(O)NR<sup>1~1</sup>(ヘテロアリール)、NR<sup>1~0</sup>C(O)O(アルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>C(O)O(アリール)、NR<sup>1~0</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、NR<sup>1~0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、NR<sup>1~0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、NR<sup>1~0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、NR<sup>1~0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1~0</sup>R<sup>1~1</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>1~0</sup>(シクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1~0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1~0</sup>(アリール)、SO<sub>2</sub>NR<sup>1~0</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択される。

**【0106】**

式(II)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

**【0107】**

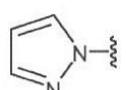
**【化30】**



式(II)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

**【0108】**

**【化31】**



式(II)の化合物の上または下に記載された特定の実施形態において、Dは以下である。

**【0109】**

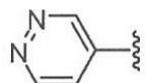
10

20

30

40

## 【化32】



## 【0110】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>はOである。

## 【0111】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、mは1である。

10

## 【0112】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、pは1、2、または3である。

## 【0113】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、pは1である。

## 【0114】

式(II)の化合物の上または下に記載されるいくつかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は水素である。

## 【0115】

さらに、本明細書では、式(II)のまたは上と下に記載されるような化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、N酸化物、立体異性体、または異性体、および、薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が提供される。

20

## 【0116】

さらに、いくつかの実施形態において、纖維症の阻害剤を識別するための画像ベースのシステムが本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、システムは(a)1つ以上の纖維芽細胞；および、(b)1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像を生成するための細胞撮像装置を含む。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は蛍光顕微鏡を含む。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置はCCDカメラテクノロジーを含む。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は自動式である。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は手動操作式である。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は熱電冷却される。

30

## 【0117】

いくつかの実施形態では、システムは光源をさらに含む。いくつかの実施形態では、光源はLEDである。

## 【0118】

いくつかの実施形態では、システムはスキャナーをさらに含む。

## 【0119】

いくつかの実施形態では、システムはコンピューターをさらに含む。

## 【0120】

いくつかの実施形態では、システムは1つ以上の画像を保存するおよび/または受け取るための1つ以上の記憶場所をさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の画像を生成する1つ以上の指示を保存するおよび/または受け取るための1つ以上の記憶場所をさらに含む。

40

## 【0121】

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像を分析するための1つ以上のプロセッサーをさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像を処理するための1つ以上のプロセッサーをさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像を送信するための1つ以上のプロセッサーをさらに含む。

50

**【0122】**

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の画像を取得し、生成し、分析し、走査し、保存し、および／または、送信するための1つ以上のソフトウェアプログラムをさらに含む。

**【0123】**

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の細胞を含む1つ以上のサンプル上で1つ以上のバーコードを読むための1つ以上のバーコードリーダーをさらに含む。

**【0124】**

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の細胞を含む1つ以上のサンプルを取り扱うための1つ以上のロボットをさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の薬剤とともに1つ以上の細胞を含む1つ以上のサンプルを処置するための1つ以上のロボットをさらに含む。10

**【0125】**

いくつかの実施形態では、1つ以上の薬剤はTGF- $\beta$ を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の薬剤は1つ以上の試験薬を含む。

**【0126】**

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上の試験薬を纖維症の阻害剤として識別するための1つ以上のプロセッサーをさらに含む。いくつかの実施形態では、システムは、纖維症の阻害剤をランク付けするための1つ以上のプロセッサーをさらに含む。

**【0127】**

いくつかの実施形態では、システムは、1つ以上のアルゴリズムをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の纖維芽細胞の形態を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の薬剤と接触した1つ以上の纖維芽細胞の形態を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の纖維芽細胞の強度を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の纖維芽細胞の蛍光強度を分析する。20

**【0128】**

いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は、Cell Insight NXT High Content Screening (HCS) プラットホームを含む。

**【0129】**

いくつかの実施形態では、1つ以上の纖維芽細胞は肝星細胞 (HSC) である。30

**【0130】**

さらに、纖維症の阻害剤を識別する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態では、方法は、(a) 1つ以上の纖維芽細胞を含む第1サンプルを細胞増殖剤に接触させる工程；(b) 1つ以上の纖維芽細胞を含む第2のサンプルを細胞増殖剤と第1の試験薬に接触させる工程；(c) 第1のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像と、第2のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞の1つ以上の画像を生成する工程；および、(d) 第1のサンプルの1つ以上の画像と第2のサンプルの1つ以上の画像の分析に基づいて、第1の試験薬が纖維症の阻害剤であるかどうか判定する工程、を含む。

**【0131】**

いくつかの実施形態では、細胞増殖剤は増殖因子である。いくつかの実施形態では、細胞増殖剤はトランスフォーミング増殖因子 (TGF- $\beta$ ) である。

**【0132】**

いくつかの実施形態では、第1の試験薬は小分子である。いくつかの実施形態では、第1の試験薬は生体活性の小分子である。

**【0133】**

いくつかの実施形態では、第2のサンプルは、細胞増殖剤と第1の試験薬に同時に接触させる。いくつかの実施形態では、第2のサンプルは、細胞増殖剤と第1の試験薬に連続して接触させる。いくつかの実施形態では、第2のサンプルは、第1の試験薬と接触させる前に細胞増殖剤に接触させる。いくつかの実施形態では、第2のサンプルは、細胞増殖40

剤と接触させる前に第1の試験薬に接触させる。

【0134】

いくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の纖維芽細胞を含む1つ以上の追加サンプルをさらに含む。いくつかの実施形態において、第1のサンプル、第2のサンプル、および／または、1つ以上の追加サンプルは同じソースからである。いくつかの実施形態において、第1のサンプル、第2のサンプル、および／または、1つ以上の追加サンプルは2つ以上の異なるソースからである。

【0135】

いくつかの実施形態では、方法は、1つ以上の追加サンプルを、細胞増殖剤と1つ以上の追加の試験薬に接触させる工程をさらに含む。

10

【0136】

いくつかの実施形態では、第1のサンプルの1つ以上の画像と第2のサンプルの1つ以上の画像は、同時に取得される。いくつかの実施形態では、第1のサンプルの1つ以上の画像と第2のサンプルの1つ以上の画像は、連続して取得される。

【0137】

いくつかの実施形態では、第1のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞は第1の培養プレート上の1つ以上のウェルにおいて教養がある。いくつかの実施形態では、第2のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞は別の培養プレート上の1つ以上のウェル上で教養がある。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の纖維芽細胞は、1つ以上の追加の培養プレート上の1つ以上のウェル上で培養される。

20

【0138】

いくつかの実施形態では、第1の培養プレートと第2の培養プレートは異なる。いくつかの実施形態において、第1の培養プレート、第2の培養プレート、および／または、1つ以上の追加の培養プレートは異なる。

【0139】

いくつかの実施形態では、第1の培養プレートと第2の培養プレートは同じである。いくつかの実施形態において、第1の培養プレート、第2の培養プレート、および／または、1つ以上の追加の培養プレートは同じである。

【0140】

いくつかの実施形態では、該方法は、第1のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞および／または第2のサンプルの1つ以上の纖維芽細胞を、第3の薬剤に接触させる工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、該方法は、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の纖維芽細胞を、第3の薬剤に接触させる工程をさらに含む。

30

【0141】

いくつかの実施形態では、第3の薬剤は抗体である。いくつかの実施形態では、第3の薬剤は抗平滑筋アクチン(SMA)抗体である。

【0142】

いくつかの実施形態において、第1のサンプルの1つ以上の画像および／または第2のサンプルの1つ以上の画像は、第3の薬剤と接触させた1つ以上の纖維芽細胞の画像に基づく。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の画像は、第3の薬剤と接触させた1つ以上の纖維芽細胞の画像に基づく。

40

【0143】

いくつかの実施形態では、1つ以上の画像を生成する工程は、1つ以上の細胞撮像装置の使用を含む。いくつかの実施形態では、細胞撮像装置は、Cell Insight NXT High Content Screening(HCS)プラットホームを含む。

【0144】

いくつかの実施形態では、該方法は1つ以上のアルゴリズムをさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは1つ以上の纖維芽細胞の形態を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは1つ以上の薬剤と接触させた1つ以上の

50

纖維芽細胞の形態を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは1つ以上の纖維芽細胞の強度を分析する。いくつかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは1つ以上の纖維芽細胞の蛍光強度を分析する。

#### 【0145】

いくつかの実施形態では、該方法は、1つ以上の纖維芽細胞の分化転換 (trans differentiation) を検知する工程をさらに含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の纖維芽細胞の分化転換は1つ以上の筋線維芽細胞へ分化転換を含む。

#### 【0146】

いくつかの実施形態では、第1の試験薬が纖維症の阻害剤であると識別されるか否かを判定する工程は、第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の、第2のサンプル中の筋線維芽細胞組成物との比較に基づく。いくつかの実施形態では、第2のサンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物未満である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。いくつかの実施形態では、第2のサンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、または90%未満である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。いくつかの実施形態では、第2のサンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の少なくとも約1.5-、2-、2.5-、3-、3.5-、4-、4.5-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-、14-、または15倍未満である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。

10

#### 【0147】

いくつかの実施形態では、該方法は、1つ以上の追加の試験薬が纖維症の阻害剤であるかどうかを識別する工程をさらに含む。いくつかの実施形態において、1つ以上の追加の試験薬が纖維症の阻害剤として識別されるか否かを判定する工程は、第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞組成物との比較に基づく。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物未満である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、または90%である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。いくつかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞組成物が第1のサンプル中の筋線維芽細胞組成物の少なくとも約1.5-、2-、2.5-、3-、3.5-、4-、4.5-、5-、6-、7-、8-、9-、10-、11-、12-、13-、14-、または15倍未満である場合、第1の試験薬は纖維症の阻害剤であると識別される。

20

#### 【0148】

<参考による組み込み>

あたかも個々の刊行物、特許、又は特許出願がそれぞれ参考により組み込まれることが明確且つ個別に意図されているかのように、本明細書で言及した刊行物、特許、及び特許出願は全て、同じ程度にまで参考により本明細書に組み込まれる。

30

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0149】

【図1】 - SMA染色、及び、第1ヒト肺纖維芽細胞及び第1げっ歯類HSCを使用して確立された筋線維芽細胞の分化転換への線維芽細胞に関連した細胞形態変化に基づき、高含有量撮像アッセイ (high content imaging assay) を記載する。血清飢餓及び後のTGF- 処置に関する疾病は、高スループット・小分子スクリーニングに従う小型 (384ウェルプレート) フォーマットにおける、頑強なインピット口での分化転換を促進すると、識別された。選択的なALK-5 TGF- 1受容体阻

40

50

害剤（S B - 4 3 1 5 4 2）が陽性対照として使用される。

【図2】インビトロで複数の細胞型における筋線維芽細胞の分化を阻害する、イトラコナゾールを記載する。第1の心臓、肺、又は経皮の纖維芽細胞及びH S Cの調製は、T G Fに対する反応性について試験された。細胞は、平滑筋アクチンについて染色することにより筋線維芽細胞の形態のために分析された。A L K 5 阻害剤（S B - 4 3 1 5 4 2）は陽性対照として使用される。イトラコナゾール（I t r a , 2 . 5  $\mu$ M）は、肺、心臓、皮膚、又は肝臓（H S C）に由来する纖維芽細胞における筋線維芽細胞の分化を阻害する。

【図3】インビトロで複数の細胞型における筋線維芽細胞の分化を阻害する、イトラコナゾールを記載する。第1の心臓、肺、又は経皮の纖維芽細胞及びH S Cの調製は、T G Fに対する反応性について試験された。複数の纖維症関連の遺伝子のq R T - P C R プロファイリング及びウェスタンプロット分析が、インビトロでの活性を確認するために使用される。薬理学的試験は、二重の阻害M O A（V E G F , H h シグナル伝達）を支援する。

【図4】肝臓（C C 1 4）及び肺（ブレオマイシン）モデルのげっ歯類P o C研究における、イトラコナゾールの効能を示す。ベンチマークとしてピルフェニドン及びA M - 1 5 2を使用して、イトラコナゾールは、四塩化炭素誘発性の肝臓纖維症及びブレオマイシン誘発性の肺及び皮膚纖維症であるマウスモデルにおいて、等しい又は優れた効能を有していたと実証された。

【図5】筋線維芽細胞活性化の撮像に基づくアッセイから得たデータを示す：( a ) S M A染色の平均細胞領域に関する細胞の分析；( b ) S M A染色の平均蛍光強度に関する細胞の分析。

【図6】T G F 及びイトラコナゾールに曝露される細胞における纖維症関連のタンパク質のウェスタンプロット分析を示す。

【図7】イトラコナゾールで処置されたヒト肺纖維芽細胞の遺伝子発現分析を示す：( a ) T G F - 1で処置されないサンプルと比較して倍の調節(f o l d r e g u l a t i o n)として発現されるデータ分析；( b ) 細胞症に焦点を当てたR T 2 P r o f i l e r P C R A r r a yからの未加工データ。

【図8】イトラコナゾールで処置されたラットの肝臓の星細胞における、ヘッジホッグ関連遺伝子のq P C R分析を示す：( a ) P T C H 1 m R N Aの相対レベル；( b ) G L I 1 m R N Aの相対レベル；( c ) 両方のq P C R実験に関する未加工データ。

【図9】S m o o t h e n e dのノックダウン後にC O L 1 - G F P H S Cのウェスタンプロット分析を示す。

【図10】イトラコナゾールでの処置後のV E G F R 2遊歩パターンのウェスタンプロット分析を示す。

【図11】複合を阻害するV E G F R 及びヘッジホッグの組み合わせにより処置されたラットの肝臓の星細胞のウェスタンプロット分析を示す。

【図12】ヘッジホッグ・レポーター・アッセイにおけるイトラコナゾールと化合物4 2の活性を示す：( a ) 1 0 n M S A Gに暴露され、及び阻害剤の用量を示される、T M 3 - G L I - L U C細胞の相対的なG L I - L U C活性；( b ) 4 0 0 n M S A Gに暴露され、及び阻害剤の用量を示される、T M 3 - G L I - L U C細胞の相対的なG L I - L U C活性。

【図13】V E F G R 1、V E G F R 2、又はS M Oのノックダウン後のL X 2ヒト肝臓星細胞のウェスタンプロット分析を示す。

【図14】化合物4 2とイトラコナゾールの評価のための、ブレオマイシン誘発性の肺線維症モデルの研究設計を示す。

【図15】ブレオマイシン誘発性の肺線維症モデルにおける化合物4 2とイトラコナゾールの評価を示す：( a ) ブレオマイシンに暴露され、及び阻害剤の用量を示される、マウスの平均A s h c r o f tスコア；( b ) 抗纖維症の薬物を評価するために使用されるモデルのグラフ表示；( c ) 示された処置群からのマッソン三色で染色した肺の代表的画像

10

20

30

40

50

。

【図16】修飾したAshcroftスコアリング・システムの特徴化を示す。

【図17a】ブレオマイシン誘発性の肺線維症モデルにおける化合物42とイトラコナゾールの評価からの定量化及び組織学データを示す：(a)平均Ashcroftスコア。

【図17b】ブレオマイシン誘発性の肺線維症モデルにおける化合物42とイトラコナゾールの評価からの定量化及び組織学データを示す：(b)平均パーセントの染色領域の値。

【図18】化合物42とイトラコナゾールの評価のための、四塩化炭素誘発性の肝臓線維症モデルの研究設計を示す。

【図19】四塩化炭素誘発性の肝臓線維症モデルにおける化合物42とイトラコナゾールの評価を示す：(a)Sirius Red染色に対し陽性の合計パーセント領域；(b)CCl<sub>4</sub>誘発性の肝臓線維症モデルの画像分析の数値データ；(c)CCl<sub>4</sub>誘発性の肝臓線維症モデルのSirius Red染色を行った肝臓セクションの代表的画像；(d)ウェスタンプロット分析。

【図20】化合物42とイトラコナゾールの評価のための、げっ歯類の創傷癒合モデルの研究設計を示す。

【図21】げっ歯類の創傷治癒モデルにおける、化合物42とイトラコナゾールの評価からの研究結果を示す。

#### 【発明を実施するための形態】

##### 【0150】

纖維症は、極めて重要であるが、意外にもおろそかにされた健康問題を表わす。西欧諸国における全ての自然死の約45%は、慢性纖維増殖性疾患に起因する。しかし、現在では1つだけ臨床的に認可された薬物（ピルフェニドン）が存在し、それは、纖維症の病因を特異的に標的とし、纖維症の疾患の処置のために直接示される。纖維症は、身体におけるほぼ全ての組織に影響を及ぼし、非常に進行性の場合には、臓器機能不全及び死亡に繋がり得る。明白には、新規な抗纖維症薬物の識別は、複数の疾患集団における患者に有意に利益のある影響を及ぼす医療の必要性が満たされていないことを表わす。加えて、現在、強皮症の治療が存在し、処置は症状管理に限定される。

##### 【0151】

結合組織の過剰量の産生として一般的に定義される纖維症は、多様な基礎疾患の結果として進行する。慢性炎症又は組織損傷／組織再構築は、事象を誘発する典型的な纖維症である。纖維症は、身体におけるほぼ全ての組織に影響を及ぼし、非常に進行性の場合には、臓器機能不全及び死亡に繋がり得る。特異的な疾患の例は、特発性肺線維症（IPF）；後期のアルコール性及び非アルコール性の肝硬変に関連した肝臓線維症；腎臓線維症；心臓線維症；及び、異常な創傷治癒から結果として生じるケロイド形成を含む。加えて、纖維症は、関節リウマチ、強皮症、クローン病、及び全身性エリテマトーデスを含む、慢性自己免疫疾患に関連する重大な病理学的特徴である。そのようなものとして、纖維症は、極めて重要であるが、意外にもおろそかにされた健康問題を表わす。実際、西欧諸国における全ての自然死の約45%は、慢性纖維増殖性疾患に起因する。しかし、現在、1つだけ臨床的に認可された薬物（欧州においてのみIPFの処置のために認可されたピルフェニドン）が存在し、それは、纖維症の病因を特異的に標的とし、纖維症の疾患の処置のために直接示される。不運にも、ピルフェニドンは、重要な肝臓及びGIの副作用を有しており、ピルフェニドンで処置された患者は直射日光を浴びるのを避けるよう助言され、それは発疹、乾燥皮膚、又はそう痒症に通じる日光過敏症を引き起こすと知られるためである。近年、リゾホスファチジン酸1（LPA1）アンタゴニスト（例えば、AM-152）は、IPFの臨床前モデルにおいて効果的であると実証された。しかし、臨床有効性は、AM-152に関してはまだ実証されていない。明白には、新規な抗纖維症薬物の識別は、複数の疾患集団における患者に有意に利益のある影響を及ぼす主要な医療の必要性が満たされていないことを表わす。

##### 【0152】

10

20

30

40

50

与えられた組織又は臓器における纖維症のプロセスを開始することができる、疾患及びトリガー ( triggers ) の多様性にもかかわらず、一般的な生化学的及び細胞の機構は、今まで研究された全ての例に生じる。損傷又は炎症性傷害の後、常在の纖維芽細胞（幾つかの場合、上皮から間葉系の転移を受けた、骨髄由来の循環する纖維細胞又は上皮細胞を動員される）が活性化され、そして - 創傷治癒に必要な細胞外マトリックス ( E C M ) 構成要素を分泌する - 平滑筋アクチン ( - S M A ) を発現する筋線維芽細胞に「分化転換する ( transdifferentiate )」。肝臓纖維症の場合、静止状態の肝臓星細胞 ( H S C ) と称される、常在の血管周囲細胞集団が、纖維形成の「活性化」 H S C を発現する - S M A を産生する I 型コラーゲンに「分化転換する」。トランسفォーミング成長因子 - 1 ( T G F - 1 ) 媒介性の S m a d 3 / 4 シグナル伝達は一般的に、筋線維芽細胞又は活性化 H S C への常在の纖維芽細胞又は H S C の分化転換を誘導し ( drive ) 、後者の集団における E C M 構成要素の産生を刺激する。血小板由来増殖因子 ( P D G F ) も、細胞活性化及び増殖を誘導する一般的な纖維症促進性の ( pro - fibrotic ) サイトカインとして機能する。

## 【 0153 】

進行性纖維症疾患の処置のための 1 つの治療方法は、多数の複雑な原因となる免疫学的プロセスの 1 つを標的とすることである。この方法は、機構的な明瞭さの欠如、及び、基礎疾患の潜在的な増悪により制限される。多様な纖維症疾患の処置のための魅力的な代替的方法は、静止状態の纖維芽細胞及び活性化した纖維症促進性の筋線維芽細胞の相互転換の原因となる分化転換経路を直接標的とすることである。活性化した筋線維芽細胞への纖維芽細胞の変換を阻むことが可能な薬物は、損傷又は傷害（例えば、心筋梗塞 ( my o c a r d i a l i n f a c t i o n ) の後に予防的に、又は、修復可能な臓器における疾患（例えば、肝臓纖維症、 I P F 、又は強皮症）の初期において治療的に、投与され得る。 T G F - 1 産生の直接の抑制剤（例えば、ピルフェニドン）は、慢性的な投薬の理想的な候補ではなく、特に自己免疫疾患の処置には望ましくないものであり、それらは自己免疫反応を悪化させる可能性があるためである。代替的に、静止状態の細胞運命への既存の筋線維芽細胞の復帰を誘発することができる薬物は、多数の組織型における纖維症の処置のための広範囲の適用可能性を有し、疾患の後期に潜在的に効果的となり得る。

## 【 0154 】

高含有量の撮像アッセイは、第 1 のヒト肺纖維芽細胞及び第 1 のげっ歯類 H S C を使用して確立され、それらは、筋線維芽細胞形成 / 活性化を阻害するか、或いは静止状態の線維芽細胞の状態への活性化した筋線維芽細胞の復帰を誘発する、小分子の識別を可能にする。血清飢餓及び後の T G F - 1 処置に関する疾患は、高スループット・小分子スクリーニングに従う小型（ 3 8 4 ウェルプレート）フォーマットにおける、頑強なインビトロでの分化転換を促進すると、識別された。阻害アッセイは、 - S M A 免疫蛍光染色、及び、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化転換に関連する細胞形態変化に基づく。陽性対照として選択的な A L K - 5 T G F - 1 受容体阻害剤 ( S B - 4 3 1 5 4 ) を使用して、阻害アッセイは、生物活性の小分子から成る ~ 1 0 0 , 0 0 0 の小分子の集まり、及び、 2 D 及び 3 D の構造多様性と固有の「薬物様」特性に基づいて組み立てられた多様性のセットのスクリーニングを開始するために使用された。予備スクリーニングは、多数の以前に識別した抗纖維症の分子の識別に繋がった。これらの大多数は、既知のオフターゲットの毒性の問題、又は、実証されたインビトロでの効能の欠如の結果として、臨床的有用性を制限した。しかし、これらに加えて、トリアゾール抗真菌剤であるイトラコナゾールは、（纖維芽細胞又は他の制御細胞型における毒性に関連するものより十分に下の用量で）筋線維芽細胞形成の非常に効果的な阻害剤であると確認された。

## 【 0155 】

イトラコナゾールの活性は、生化学的方法（即ち、ウェスタンプロット及び R T - P C R ）を使用して、纖維芽細胞の筋線維芽細胞への分化転換に関連した同義遺伝子における発現変化の分析により、インビトロで確認された。薬理学的方法を使用して、この分子の抗纖維症活性の機構的な基礎は、ヘッジホッグ・シグナル伝達及び血管内皮細胞増殖因子

10

20

30

40

50

( V E F G ) 受容体の二重の阻害、グリコシル化 / 輸送 ( 何れも活性のみが十分でない ) として確立された。励みになるように、イトラコナゾールの活性が、ヒト及びげっ歯類の細胞型に、同様に、多数の組織型 ( 例えば、肺、肝臓、皮膚、心臓 ) に由来する細胞に翻訳することが確認された。ベンチマーク対照化合物としてピルフェニドン及び A M - 1 5 2 を使用すると、イトラコナゾールは、ブレオマイシン誘発性の肺線維症マウスモデルと四塩化炭素誘発性の肝臓纖維症マウスモデル両方において効果があることを実証された。そのようなものとして、F D A 承認の薬物「イトラコナゾール」は、多数の纖維症に関連する疾患の処置のための新たな種類の薬物の開発のための新規な手掛かりとして識別された。

## 【 0 1 5 6 】

10

特に肝臓纖維症の処置のための、抗纖維症としてのこの薬物の使用に対する潜在的な制限は、既知の肝臓毒性の特性であり、それは、1 , 2 , 4 のトリアゾール部分の N 4 によるヘム鉄の配位 ( coordination ) に関連し、P 4 5 0 酵素 ( 最も顕著に C y p 3 A 4 ) 、イトラコナゾールの V E G F 及び H g h 活性とは異なる活性の阻害に繋がる。そのようなものとして、好ましい肝臓毒性の特性により最適化されたイトラコナゾールアナログを識別すること、及び抗纖維症の効能の更なる改善を目的とする、医薬品化学努力が始められた。N 4 の p K a が減少するか又は N 4 窒素が炭素と置換される、~ 3 0 のイトラコナゾールアナログの初期パネルから、様々な候補の鉛が識別され、ここで、C y p 阻害活性は排除され、インビトロの抗纖維症活性が保持される。著しくは、これら化合物の薬物動態学的特性は親化合物のものに匹敵する。観察されたインビトロの活性、インビオの効能、げっ歯類血清暴露、及びヒトの暴露データに基づき、効能及び / 又は曝露における 5 倍の改善が、最終の臨床候補に望ましいことが予想される。予備の構造活性相関研究は、トリアゾール置換基から遠位にある部位にて修飾を行うことにより、性能の増加が達成され得ることを明らかにした。化学努力は前進し、( ヒト・オフターゲットパネルのプロファイリング、h E R G 及び A M E S のインビトロの毒性アッセイ、並びに C y p 誘導 / 阻害アッセイに基づいて ) 効能、暴露 ( C m a x > 5 倍、インビトロで E C 5 0 ) 、及び毒性特性を最適化するために使用されることになる。再生可能な疾患を修飾する活性、即ち、ケアの既存の ( ピルフェニドン ) 又は潜在的な将来の ( A M - 1 5 2 ) 標準以上の効能が、肺及び肝臓両方のげっ歯類纖維症モデルを使用して、最適化されたイトラコナゾールアナログについて実証されることになる。

20

## 【 0 1 5 7 】

30

## &lt; 定義 &gt;

以下の記載において、特定の具体的な詳細が、様々な実施形態に対する徹底的な理解をもたらすために説明される。しかし、当業者は、これら詳細無しに本発明が実施され得ることを理解することになる。他の例において、周知の構造は、本実施形態の必要に不明瞭な記載を回避するために詳細には示されず、記載されない。文脈が他に要求しない限り、本明細書と以下の請求項の全体にわたり、語「含む ( c o m p r i s e ) 」及びその変形 ( 「含む ( c o m p r i s e s ) 」及び「含むこと ( c o m p r i s i n g ) 」など) は、開放的で包括的な意味、つまり、「含むが、限定されない ( i n c l u d i n g , b u t n o t l i m i t e d ) 」として解釈されることになる。更に、本明細書で提供される表題は便宜性のみのためのものであり、請求された発明の範囲又は意味を解釈するものではない。

40

## 【 0 1 5 8 】

「 1 つの実施形態 」 又は「 一実施形態 」 に対する本明細書全体にわたる言及は、実施形態に関連して記載される特定の機能、構造、又は特徴が少なくとも 1 つの実施形態に含まれることを意味する。故に、本明細書全体にわたる様々な場所での句「 1 つの実施形態において 」 又は「 一実施形態において 」 の出現は、必ずしも全てが同じ実施形態を指すものではない。更に、特定の機能、構造、又は特徴は、1 以上の実施形態における任意の適切な方法で組み合わせられてもよい。また、本明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「 a 」、「 a n 」、及び「 t h e 」 は、他に内容が明確に指示しない限り、複数の

50

指示物を指す。用語「又は」は通常、内容が他に明確に支持しない限り、「及び／又は」を含む意味で利用されることにも留意されたい。

**【0159】**

以下の用語は、本明細書で使用されるように、他に明記されない限りは次の意味を持つ：

**【0160】**

「アミノ」は - NH<sub>2</sub> ラジカルを指す。

**【0161】**

「シアノ」又は「ニトリル」は - CN ラジカルを指す。

**【0162】**

「ヒドロキシ」又は「ヒドロキシル」は - OH ラジカルを指す。

10

**【0163】**

「ニトロ」は - NO<sub>2</sub> ラジカルを指す。

**【0164】**

「オキソ」は = O 置換基を指す。

**【0165】**

「オキシム」は = N - OH 置換基を指す。

**【0166】**

「チオキソ」は = S 置換基を指す。

**【0167】**

20

「アルキル」は直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖ラジカルを指し、1～30の炭素原子を有し、単結合により分子の残りに付けられる。1乃至30の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。30までの炭素原子を含むアルキルは C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> アルキルと称され、同様に、例えば12までの炭素原子までの炭素原子を含むアルキルは C<sub>1</sub> - C<sub>12</sub> アルキルである。他の数の炭素原子を含むアルキル（又は本明細書で定義される他の部分）は、同様に表わされる。アルキル基は、限定されないが、C<sub>1</sub> - C<sub>30</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> 0 アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>15</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>2</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル、及び C<sub>4</sub> - C<sub>8</sub> アルキルを含む。代表的なアルキル基は、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、1-メチルエチル、イソ-ブロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、n-ペンチル、1,1-ジメチルエチル（t-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、ビニル、アリル、プロピニルなどを含む。不飽和を含むアルキルはアルケニル基とアルキニル基を含む。別段の定めが無い限り、特に本明細書において、アルキル基は下記に述べられるように隨意に置換されてもよい。

30

**【0168】**

「アルキレン」又は「アルキレン鎖」は、上記のアルキルについて記載されるように、直鎖又は分枝鎖の二価の炭化水素鎖を指す。別段の定めが無い限り、特に本明細書において、アルキレン基は下記に述べられるように隨意に置換されてもよい。

**【0169】**

40

「アルコキシ」は、R<sub>a</sub> が定義されるようなアルキルラジカルである、式 - OR<sub>a</sub> のラジカルを指す。別段の定めが無い限り、特に本明細書において、アルコキシ基は下記に述べられるように隨意に置換されてもよい。

**【0170】**

「アリール」は、水素、6乃至30の炭素原子、及び少なくとも1つの芳香環を含む、炭化水素環系に由来するラジカルを指す。アリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく、それは、縮合又は架橋した環系を含んでもよい。アリール基は、限定されないが、アセアントレリン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタリン、フェナレン、フェナントレン、ブ

50

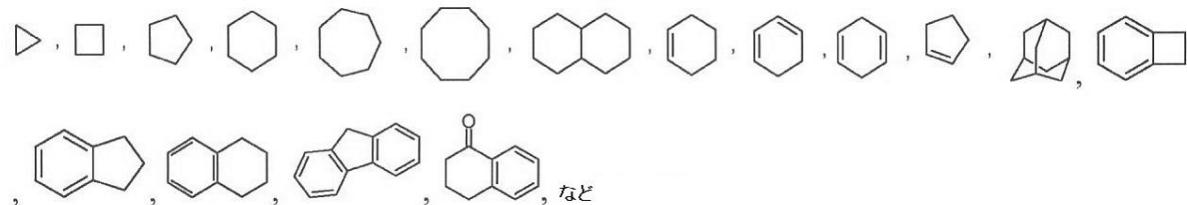
レイアデン、ピレン、及びトリフェニレンの炭化水素環系に由来するアリールラジカルを含む。本明細書に特に別段の定めが無い限り、用語「アリール」又は接頭辞「a r」(「アラルキル」におけるものなど)は、隨意に置換されるアリールラジカルを含むことを意味する。

#### 【0171】

「シクロアルキル」又は「炭素環式化合物」は、安定した、非芳香族の、単環式又は多環式の炭素環を指し、それは、飽和又は不飽和の縮合又は架橋した環系を含んでもよい。代表的なシクロアルキル又は炭素環式化合物は、限定されないが、3乃至15の炭素原子、3乃至10の炭素原子、3乃至8の炭素原子、3乃至6の炭素原子、3乃至5の炭素原子、又は3乃至4の炭素原子を有するシクロアルキルを含む。単環式シクロアルキル又は炭素環式化合物は例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、及びシクロオクチルを含む。多環式シクロアルキル又は炭素環式化合物は例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル(decalinyl)、ビシクロ[3.3.0]オクタン、ビシクロ[4.3.0]ノナン、シス-デカリン、トランス-デカリン、ビシクロ[2.1.1]ヘキサン、ビシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、ビシクロ[3.2.2]ノナン、及びビシクロ[3.3.2]デカン、並びに7,7-ジメチル-ビシクロ[2.2.1]ヘプタニルを含む。本明細書においてほかに特に明示されない限り、シクロアルキル又は炭素環式化合物の基は隨意に置換されてもよい。シクロアルキル基の説明的な例は、以下の部分を含むがこれらに限定されない：

#### 【0172】

#### 【化33】



#### 【0173】

「縮合した」は、既存の環構造に縮合した、本明細書に記載される任意の環構造を指す。  
縮合環がヘテロシクリル環又はヘテロアリール環である場合、縮合ヘテロシクリル環又は縮合ヘテロアリール環の一部になる既存の環構造上の任意の炭素原子は、窒素原子と置き換えられてもよい。

#### 【0174】

「ハロゲン」又は「ハロゲン」はプロモ、クロロ、フルオロ、又はヨードを指す。

#### 【0175】

「ハロアルキル」は、上に定義されるようにアルキルラジカルを指し、それは、上に定義されるように、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2、2、2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-プロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジプロモエチルなどの、1以上のハロラジカルにより置換される。本明細書に特に別段の定めが無い限り、ハロアルキル基は隨意に置換されてもよい。

#### 【0176】

「ハロアルコキシ」は同様に、R<sub>a</sub>が定義されるようなハロアルキルラジカルである、式-O R<sub>a</sub>のラジカルを指す。別段の定めが無い限り、特に本明細書において、ハロアルコキシ基は下記に述べられるように隨意に置換されてもよい。

#### 【0177】

「ヘテロシクロアルキル」又は「ヘテロシクリル」又は「ヘテロ環」又は「複素環」は、窒素、酸素、亜リン酸、及び硫黄から成る群から選択される、2乃至23の炭素原子及

10

20

30

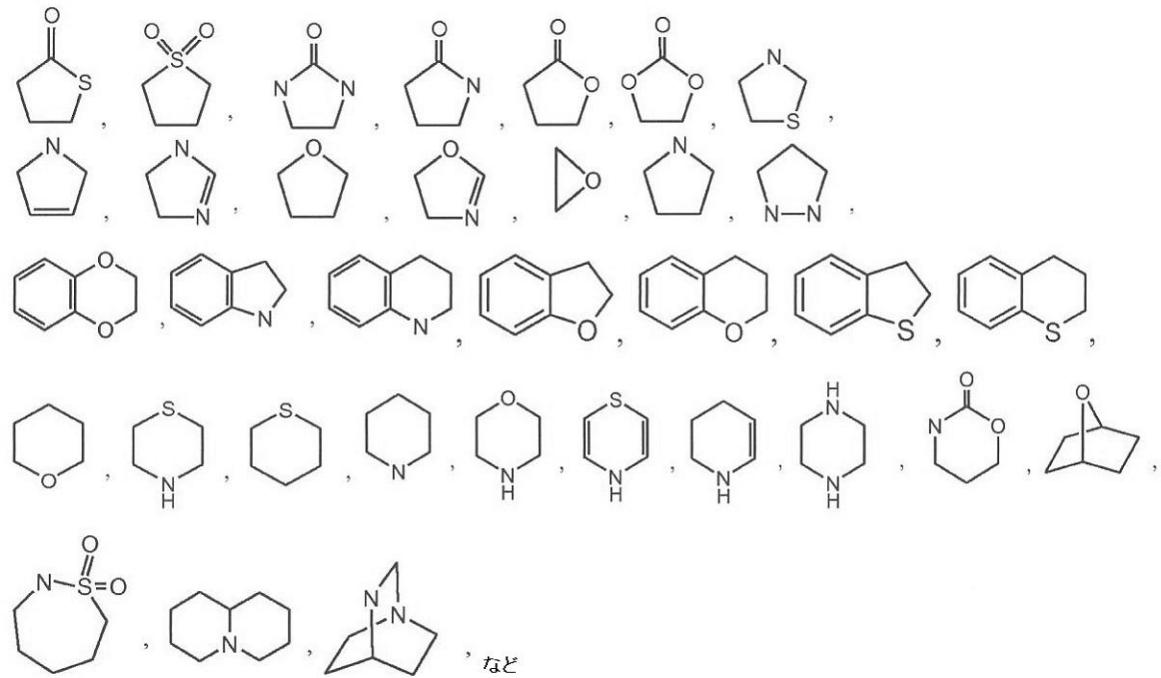
40

50

び1乃至8のテロ原子を含む、安定した3乃至24員環の非芳香環ラジカルを指す。本明細書に特に別段の定めがない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく、それは、縮合又は架橋した環系を含んでもよい。及び、ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、随意に酸化されてもよい。窒素原子は随意に四級化されてもよい。ヘテロシクリルラジカルは、部分的又は完全に飽和されてもよい。そのようなヘテロシクリルラジカルの例は、限定されないが、アゼチジニル、ジオキソラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル(oxopyrroolidinyl)、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル(piperidonyl)、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニル、1,1-ジオキソ-チオモルホリニル、12-クラウン-4、15-クラウン-5、18-クラウン-6、21-クラウン-7、アザ-18-クラウン-6、ジアザ-18-クラウン-6、アザ-21-クラウン-7、及びジアザ-21-クラウン-7を含む。本明細書に特に別段の定めが無い限り、ヘテロシクリル基は随意に置換されてもよい。非芳香族ヘテロ環としても表される、ヘテロシクロアルキル基の説明的な例は、以下のものを含む。

【 0 1 7 8 】

【化 3 4】



用語「ヘテロシクロアルキル」はまた、限定されないが单糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態を全て含む。他に明記されない限り、ヘテロシクロアルキルは環の中に2乃至10の炭素を有する。ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数を指す場合、ヘテロシクロアルキルにおける炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構築する原子（ヘテロ原子を含む）（即ち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じでないことが理解される。本明細書に特に別段の定めが無い限り、ヘテロシクロアルキル基は随意に置換されてもよい。

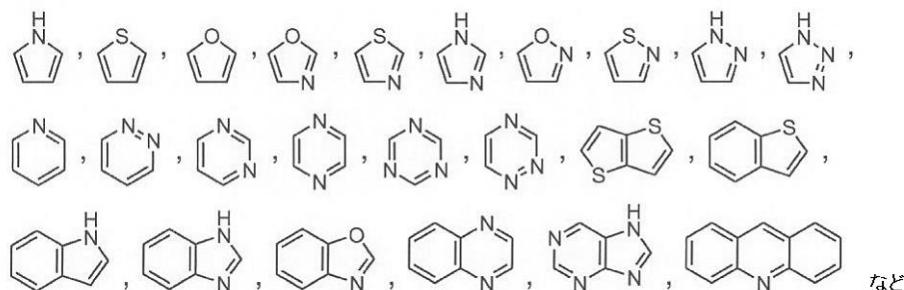
【 0 1 7 9 】

本明細書で使用されるような用語「ヘテロアリール」は、単独で又は組み合わせで、約5乃至約20の骨格環原子を含有する随意に置換した芳香族モノラジカルを指し、ここで

、1以上の環原子は、酸素、窒素、硫黄、亜リン酸、シリコン、セレン、及びスズの中から独立して選択されたヘテロ原子であるが、これらの原子には限定されず、前記群の環は2つの隣接したO又はSの原子を包含しないことを前提とする。2以上のヘテロ原子が環の中に存在する実施形態において、2以上のヘテロ原子は互いに同じであり得るか、又は2以上のヘテロ原子の幾つか又は全ては、それぞれ他のものと異なり得る。用語「ヘテロアリール」は、少なくとも1つのヘテロ原子を有する、隨意に置換した縮合及び非縮合のヘテロアリールラジカルを含む。用語「ヘテロアリール」はまた、5乃至約20の骨格環原子を有する縮合及び非縮合のヘテロアリール、同様に、5乃至約10の骨格環原子を有するものを含む。ヘテロアリール基への結合は、炭素原子又はヘテロ原子を介し得る。故に、制限しない例として、イミダゾール基は、その炭素原子(イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、又はイミダゾール-5-イル)、或いはその窒素原子(イミダゾール-1-イル又はイミダゾール-3-イル)の何れかを介して親分子に付けられてもよい。同様に、ヘテロアリール基は、その炭素原子の何れか又は全て、及び/又はヘテロ原子の何れか又は全てを介して更に置換されてもよい。縮合ヘテロアリールラジカルは2乃至4の縮合環を備え、そこでは、付着する環はヘテロ芳香環であり、他の個々の環は、脂環式、芳香族、ヘテロ芳香族、又はそれらの任意の組み合わせであってもよい。単環のヘテロアリール基の制限しない例はピリジルを含み、縮合環のヘテロアリール基はベンズイミダゾリル、キノリニル、アクリジニルを含み、非縮合のビヘテロアリール基はビピリジニルを含む。ヘテロアリールの更なる例は、限定されないが、フラニル、チエニル、オキサゾリル、アクリジニル、フェナジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾリル、インドリル、イソキサゾリル、イソキノリニル、インドリジニル、イソチアゾリル、イソインドリルオキサジアゾリル、インダゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジニル、ピロリル、ピラジニル、ピラゾリル、ブリニル、フタラジニル、ブテリジニル、キノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、トリアジニル、チアジアゾリルなど、及び、例えばピリジル-N-オキシドなどのそれらのオキシドを含む。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

## 【0180】

## 【化35】



## 【0181】

ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式、又は四環式の環系でもよく、それは、縮合又は架橋した環系を含んでもよい。及び、ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素、又は硫黄の原子は、隨意に酸化されてもよい。窒素原子は隨意に四級化されてもよい。例は、限定されないが、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ[4,6]イミダゾ[1,2-a]ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベン

10

20

30

40

50

ゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2 - オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1 - オキシドピリジニル、1 - オキシドピリミジニル、1 - オキシドピラジニル、1 - オキシドピリダジニル、1 - フェニル - 1 H - ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ブテリジニル、ブリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、及びチオフェニル（即ちチエニル）を含む。  
10

### 【0182】

上記の基は全て置換されるか、又は置換されないかもしれない。本明細書で使用されるように用語「置換した」は、上記の基（例えば、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、及び / 又はヘテロアリール）の何れかが更に官能化され得ることを意味し、少なくとも1つの水素原子は非水素原子置換基への結合により置き換えられる。本明細書に特に述べられない限り、置換した基は、次から選択される1以上の置換基を含んでもよい：オキソ、アミノ、- CO<sub>2</sub>H、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、チオオキシ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、トリアルキルアンモニウム(- N<sup>+</sup> R<sub>3</sub>)、N - オキシド、イミド、及びエナミン；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、トリアリールシリル基、ペルフルオロアルキル又はペルフルオロアルコキシ、例えば、トリフルオロメチル又はトリフルオロメトキシなどの基におけるシリコン原子。「置換した」はまた、1以上の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシル、及びエステルの基における酸素；及び、移民、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基における窒素などのヘテロ原子への高位結合（例えば、二重又は三重結合）により置き換えられる、上記の基の何れかを意味する。例えば、「置換した」は、1以上の水素原子が、- NH<sub>2</sub>、- NR<sub>g</sub>C(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、- NR<sub>g</sub>C(=O)OR<sub>h</sub>、- NR<sub>g</sub>SO<sub>2</sub>R<sub>h</sub>、- OC(=O)NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>、- OR<sub>g</sub>、- SR<sub>g</sub>、- SOR<sub>g</sub>、- SO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、- OSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、- SO<sub>2</sub>OR<sub>g</sub>、= NSO<sub>2</sub>R<sub>g</sub>、及び- SO<sub>2</sub>NR<sub>g</sub>R<sub>h</sub>で置き換えられる、上記の基の何れかを含む。前述のものにおいて、R<sub>g</sub>とR<sub>h</sub>は同じ又は異なるものであり、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N - ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N - ヘテロアリール、及び / 又はヘテロアリールアルキルである。加えて、前述の置換基の各々も、上記の置換基の1以上と随意に置換されてもよい。更に、上記の基の何れかは、1以上の内部酸素、硫黄、又は窒素の原子を含むように置換されてもよい。例えば、アルキル基は、1以上の内部酸素原子で置換され、それによりエーテル又はポリエーテルの基を形成してもよい。同様に、アルキル基は、1以上の内部硫黄原子で置換され、それによりチオエーテル、ジスルフィド等を形成してもよい。  
30  
40

### 【0183】

用語「随意の」又は「随意に」は、後に記載される事象又は状況が生じる又は生じない場合があること、及び、この記載が、前記事象又は状況が生じる場合の例及びそれらが生じない場合の例を含む、ことを意味する。例えば、「随意に置換したアルキル」は、上記で定義したような「アルキル」又は「置換したアルキル」を意味する。更に、随意に置換した基は、未置換（例えば - CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>）、完全に置換（例えば - CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>）、モノ置換（例えば - CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>F）、又は、完全な置換とモノ置換との間にあるレベルで置換（例えば - CH<sub>2</sub>CHF<sub>2</sub>、- CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、- CF<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、- CFHCHF<sub>2</sub>など）されてもよい。そのような基は、立体的に非実用的及び / 又は合成的に利用可能でな  
50

い、任意の置換又は置換パターン（例えば、置換したアルキルは隨意に置換したシクロアルキル基を含み、それは次に隨意に置換したアルキル基を潜在的に無制限に含むと定義される）を導入することを意図されないことが、1以上の置換基を含有する任意の基に関して当業者に理解される。故に、記載される任意の置換基は通常、約1,000ダルトン、より典型的には約500ダルトンまでの最大分子量を有していると理解されるに違いない。

#### 【0184】

「有効な量」又は「治療上有効な量」は、単一用量又は一連の用量の一部として、哺乳動物被験体に投与される化合物の量を指し、それは所望の治療効果をもたらすのに有効である。

10

#### 【0185】

個体（例えばヒトなどの哺乳動物）又は細胞の「処置」は、個体又は細胞の自然経過を変更しようとする試みに使用される、任意のタイプの介入である。幾つかの実施形態において、処置は、病理学的事象の開始、又は原因微生物との接触の後の医薬組成物の投与を含み、及び、疾病（例えば、疾病は悪化しない）の安定化又は疾病的緩和を含む。他の実施形態において、処置はまた、予防的処置（例えば、個体が細菌感染に苦しんでいると疑われる場合の、本明細書に記載される組成物の投与）を含む。

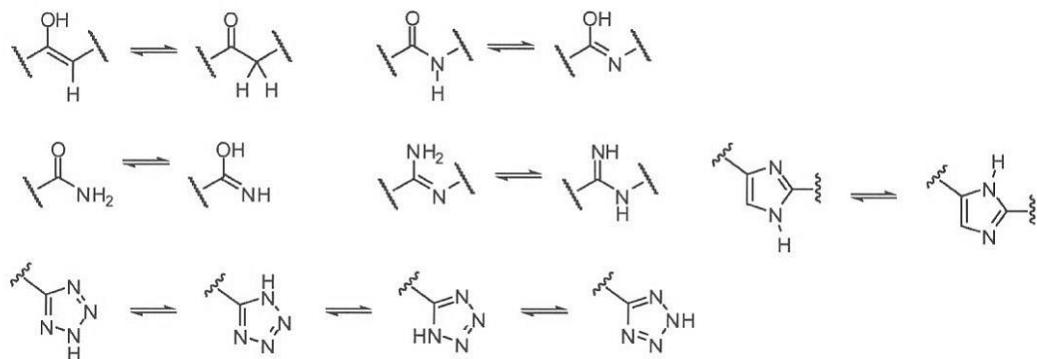
#### 【0186】

「互変異性体」は、分子の1つの原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動を指す。本明細書に示される化合物は互変異性体として存在してもよい。互変異性体は、単結合及び隣接する二重結合の切り換えが付随する、水素原子の遊走により相互転換可能な化合物。互変異性化が可能な配置を結合する際に、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物の互変異性型が全て考慮される。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒、及びpHを含む様々な要因に依存する。互変体の相互転換の幾つかの例は以下を含む：

20

#### 【0187】

#### 【化36】



30

#### 【0188】

本明細書に開示される化合物の「代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の誘導体である。用語「活性代謝物」は、化合物の代謝時に形成される、化合物の生物学的に活性な誘導体を指す。本明細書で使用されるように、用語「代謝した」は、有機体によって特定の物質が変化するプロセス（加水分解反応、及び、酸化反応等の酵素によって触媒される反応を含むが、これらに限定されない）の全体を指す。従って、酵素は化合物に対して特異的な構造上の変化を生成してもよい。例えば、チトクロームP450は、様々な酸化反応及び還元反応を触媒する一方で、ウリジンニリン酸グルクロニルトランスフェラーゼは、芳香族アルコール、脂肪族アルコール、カルボン酸、アミン、及び遊離スルフヒドリル基への、活性化グルクロン酸分子の転移を触媒する。代謝についてのさらに詳しい情報は、「The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th Edition, McGraw Hill (1996)」から得られる。本明細書に開示される化合物の代謝物は、宿主への化合物の投与及び

40

50

宿主から採取した組織サンプルの解析により、又は、肝細胞を用いた化合物のインビトロでの恒温放置及び得られた化合物の分析の何れかにより、同定され得る。どちらの方法も当該技術分野で周知である。幾つかの実施形態において、化合物の代謝物は、酸化プロセスによって形成され、対応するヒドロキシ含有化合物に相当する。幾つかの実施形態において、化合物は薬理学的に活性な代謝物に代謝される。

## 【0189】

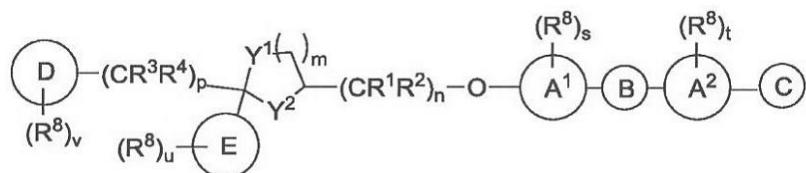
## &lt;化合物&gt;

1つの態様において、本明細書には、式(II)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝産物、N酸化物、立体異性体、又は異性体が提供され：

10

## 【0190】

## 【化37】



式(II)

20

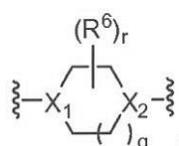
式中：

A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>は独立してアリール又はヘテロアリールから選択され；

Bは

## 【0191】

## 【化38】



であり；

30

Cは隨意に置換した5員環又は6員環ヘテロシクリル、又は隨意に置換した5員環又は6員環ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリル又はヘテロアリールは1乃至4の窒素原子を包含し；

Dはアリール又はヘテロアリールであり；

Eはアリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、又はアルキルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及びR<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、アルキル、ハロアルキル、又はアルコキシから選択され；

X<sub>1</sub>とX<sub>2</sub>は独立してNとCR<sup>5</sup>から選択され；

R<sup>5</sup>はH、OH、アルキル、又はアルコキシであり；

R<sup>6</sup>はそれぞれ独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、又はアリールであり；

40

R<sup>7</sup>は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン(シクロアルキル)、又は-アルキレン(ヘテロシクリル)であり；

R<sup>8</sup>はそれぞれ独立して、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アジド、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン(NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>)、-アルキレン(シクロアルキル)、-アルキレン(ヘテロシクリル)、アリール、ヘテロアリール、-SR<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SOR<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>R<sup>1</sup><sub>3</sub>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、-NR<sup>1</sup><sub>3</sub>R<sup>1</sup><sub>4</sub>、

50

- N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> S O<sub>2</sub> R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 - N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> C( O ) R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 - N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> C( O ) O R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 - N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> C( O ) N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 - C( O ) R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 - C( O ) O R<sup>1</sup> R<sup>4</sup>、 及び - C( O ) N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> R<sup>1</sup> R<sup>4</sup> から選択され；又は、2つの隣接する R<sup>8</sup> はヘテロシクリル環を形成し；

R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> と R<sup>1</sup> R<sup>4</sup> はそれぞれ独立して、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され；又は共に得られる R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> と R<sup>1</sup> R<sup>4</sup> は、それらが付けられる原子で複素環を形成し；

Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> は独立して、O、C H<sub>2</sub>、N H、及び N R<sup>1</sup> R<sup>3</sup> から選択され；

n は 1、2、又は 3 であり；

10

m は 1 又は 2 であり；

p は 1、2、3、又は 4 であり；

q は 1、2、又は 3 であり；

r は、0、1、2、3、4、5、6、7、又は 8 であり；

s は 0、1、2、3、又は 4 であり；

t は 0、1、2、3、又は 4 であり；

u は、0、1、2、3、4、又は 5 であり；

v は 0、1、2、3、又は 4 であり；

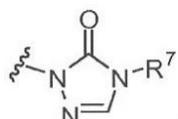
但し：

X<sub>1</sub> と X<sub>2</sub> が N である場合；r は 0 であり；q は 1 であり；A<sup>1</sup> と A<sup>2</sup> はフェニルであり；Y<sup>1</sup> と Y<sup>2</sup> は O であり；m と n は 1 であり；R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は水素であり；及び C は

20

【0192】

【化39】

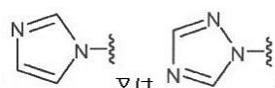


であり、D は

【0193】

30

【化40】



ではないことを前提とし；及び

化合物は、4-(4-(4-(2-((1H-ピラゾル-1-イル)メチル)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,3-ジオキソラン-4-イル)メトキシ)フェニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-1-イソプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-5(4H)-オンではない。

【0194】

40

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X<sub>1</sub> と X<sub>2</sub> は N である。

【0195】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X<sub>1</sub> は C R<sup>5</sup> であり、X<sub>2</sub> は N である。

【0196】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、X<sub>1</sub> は N であり、X<sub>2</sub> は C R<sup>5</sup> である。

【0197】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、q は 1 であり、r

50

は0である。

**【0198】**

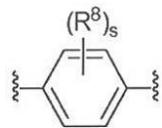
式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>1</sup>はアリールである。

**【0199】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>1</sup>は以下である。

**【0200】**

**【化41】**



10

**【0201】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>1</sup>は以下である。

**【0202】**

**【化42】**



20

**【0203】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>1</sup>はヘテロアリールである。

**【0204】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>2</sup>はアリールである。

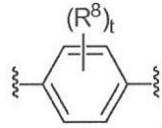
**【0205】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>2</sup>は以下である。

30

**【0206】**

**【化43】**



**【0207】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>2</sup>は以下である。

**【0208】**

**【化44】**



40

**【0209】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>2</sup>はヘテロアリールである。

**【0210】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、A<sup>2</sup>はピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、又はトリアジニルである。

50

## 【0211】

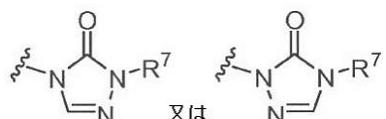
式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cは随意に置換した5員環又は6員環ヘテロアリールである。式(I)の上記又は下記に記載される他の実施形態において、Cは随意に置換した5員環又は6員環ヘテロシクリルである。

## 【0212】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cは以下である。

## 【0213】

## 【化45】



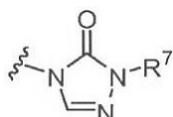
10

## 【0214】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cは以下である。

## 【0215】

## 【化46】



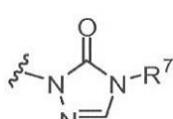
20

## 【0216】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Cは以下である。

## 【0217】

## 【化47】



## 【0218】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはアルキルである。

30

## 【0219】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはシクロアルキルである。

## 【0220】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはシクロプロピル、シクロブチル、シクロベンチル、又はシクロヘキシルである。

## 【0221】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはヘテロシクリルである。

40

## 【0222】

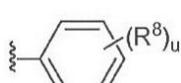
式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはアリールである。

## 【0223】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eは以下であり

## 【0224】

## 【化48】



50

uは0、1、2、3、4、又は5である。

**【0225】**

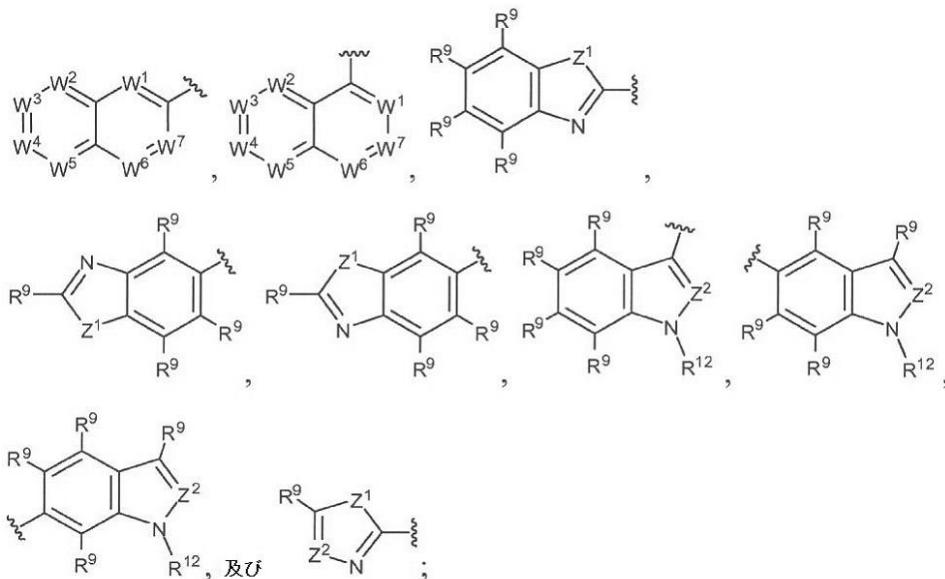
式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eはヘテロアリールである。

**【0226】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Eは以下から選択され；

**【0227】**

**【化49】**



W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、W<sup>5</sup>、W<sup>6</sup>、及びW<sup>7</sup>は独立してNとCR<sup>9</sup>から選択され；  
Z<sup>1</sup>はNR<sup>1-2</sup>、S、又はOであり；

Z<sup>2</sup>はN又はCR<sup>9</sup>であり；

R<sup>9</sup>はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、-SR<sup>1-0</sup>、-O

R<sup>1-0</sup>、-NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、-NR<sup>1-0</sup>C(O)(アルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)(シ

クロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)(アリール)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)(ヘテロアリール)、-C(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、-C

(O)NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、-C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-C

(O)NR<sup>1-0</sup>(アリール)、-C(O)NR<sup>1-0</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>1-0</sup>C

(O)NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、-NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(シクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C

(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(アリール)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)NR<sup>1-1</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アルキル)、

-NR<sup>1-0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)O(アリール)、-NR<sup>1-0</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、

-NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、-NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>SO

<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、-NR<sup>1-0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテ

ロアリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>R<sup>1-1</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(シクロアルキル)、-SO

<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1-0</sup>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup>

<sup>0</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択され；

R<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>はそれぞれ独立して、Hとアルキルから選択され；又は、共に得られる

R<sup>1-0</sup>とR<sup>1-1</sup>は、それらが付けられる窒素で複素環を形成し；及び

R<sup>1-2</sup>はH、アルキル、又はハロアルキルである。

**【0228】**

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Dはアリールである。

## 【0229】

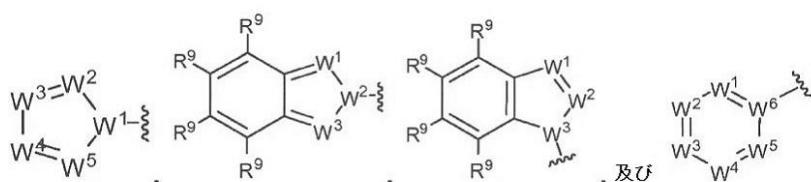
式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Dはヘテロアリールである。

## 【0230】

式(II)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Dは以下から選択され；

## 【0231】

## 【化50】



10

$W^1$ 、 $W^2$ 、 $W^3$ 、 $W^4$ 、及び $W^5$ は独立してNとCR<sup>9</sup>から選択され；

$W^6$ はN又はCであり；及び

$R^9$ はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、-SR<sup>10</sup>、-O<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>C(O)(アルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)(シクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)(アリール)、-NR<sup>10</sup>C(O)(ヘテロアリール)、-C(O)NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-C(O)NR<sup>10</sup>(シクロアルキル)、-C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-C(O)NR<sup>10</sup>(アリール)、-C(O)NR<sup>10</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>、-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>(シクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>(アリール)、-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>11</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>10</sup>C(O)O(アルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)O(シクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>C(O)O(アリール)、-NR<sup>10</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(シクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、及びヘテロアリールから選択される。

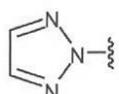
20

## 【0232】

式(II)の上記又は下記に記載される特定の実施形態において、Dは以下である。

## 【0233】

## 【化51】

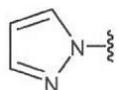


式(II)の上記又は下記に記載される特定の実施形態において、Dは以下である。

40

## 【0234】

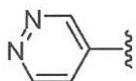
## 【化52】



式(II)の上記又は下記に記載される特定の実施形態において、Dは以下である。

## 【0235】

## 【化53】



## 【0236】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、Y<sup>1</sup>とY<sup>2</sup>は〇である。

## 【0237】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、mは1である。

## 【0238】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、pは1、2、又は3である。

## 【0239】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、pは1である。

## 【0240】

式(I)の上記又は下記に記載される幾つかの実施形態において、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、又はR<sup>4</sup>は水素である。

## 【0241】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書で識別された1以上の化合物を被験体に投与する工程を含む。疾患又は疾病は纖維症であり得る。纖維症は肝臓纖維症であり得る。肝臓纖維症は特発性肺線維症であり得る。

## 【0242】

本明細書には更に、必要とする被験体の疾患又は疾病を処置する方法が提供され、該方法は、本明細書で識別された1以上の化合物を被験体に投与する工程を含む。疾患又は疾病は纖維症であり得る。纖維症は慢性自己免疫疾患であり得る。慢性自己免疫疾患は、関節リウマチ、強皮症、クローン病、又は全身性エリテマトーデスであり得る。

## 【0243】

## &lt;化合物の調製&gt;

本明細書には、纖維症、纖維症により特徴付けられる障害、又は、纖維症により特徴付けられる疾患を処置する化合物、及びその調製のプロセスが記載される。また、本明細書には、前記化合物の、薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物、及び薬学的に許容可能なプロドラッグも記載される。少なくとも1つのそのような化合物、又はそのような化合物の薬学的に許容可能な塩、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に活性な代謝産物、及び薬学的に許容可能なプロドラッグ、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物も、提供される。

## 【0244】

式(I)又は式(I)の化合物は、当業者に既知の標準合成反応を使用して、又は、当該技術分野で既知の方法を使用して、合成されてもよい。反応は、本明細書に記載される化合物を提供するために一連で( linear sequence )利用され得、又は、当該技術分野で既知の方法により後に連結されるフラグメントを合成するために使用されてもよい。

## 【0245】

本明細書に記載される化合物の合成に用いられる出発物質は、合成されるか、又は、限定されないが、Aldrich Chemical Co. ( ウィスコンシン州ミルウォーキー ) 、Bachem ( カリフォルニア州トーランス ) 、又はSigma Chemical Co. ( ミズーリ州セントルイス ) などの市販のソースから得られ得る。本明細書に記載される化合物、及び異なる置換基を有する他の関連化合物は、当業者に既知の技術及び材料を使用して号勢され得、これらは、例えば、March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., ( Wiley 19

10

20

30

40

50

92); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001); Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999); Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplements (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991); 及び Larocaks Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989)に記載される。これら全ては、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に記載される化合物の合成のための他の方法は、国際特許公開WO01/01982901、Arnold et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10 (2000) 2167-2170; Burchat et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 12 (2002) 1687-1690に見出され得る。本明細書に開示されるような化合物の調製のための一般的な方法は、この分野において既知の反応に由来し得、反応は、本明細書に提供されるように見出される様々な部分の導入のために、当業者により認識されるように、適切な試薬と条件の使用により修飾され得る。  
10  
20

#### 【0246】

反応の生成物は、所望される場合、濾過、蒸留、結晶化、クロマトグラフィー等を含むがこれらに限定されない従来の技術を使用して、分離且つ精製されてもよい。そのような材料は、物理定数及びスペクトルのデータを含む従来の手段を使用して特徴付けられてもよい。

#### 【0247】

本明細書に記載される化合物は、単一の異性体又は異性体の混合物として調製されてもよい。  
30

#### 【0248】

<本明細書に開示される化合物の更なる形態>

<異性体>

更に、幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は幾何異性体として存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は1以上の二重結合を持つ。本明細書に示される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン(E)、及びツザメン(Z)の異性体、同様にそれらの対応する混合物を全て含む。幾つかの状況において、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載される化合物は、本明細書に記載される式内に全ての可能な互変異性体を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、1以上のキラル中心を持ち、各中心は、R配置又S配置に存在する。本明細書に記載される化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、及びエピマーの形態、同様にそれらの対応する混合物全てを含む。本明細書に提供される化合物及び方法の更なる実施形態において、単一の調製工程、組み合わせ、又は相互変換から結果として得られるエナンチオマー及び/又はジアステレオ異性体の混合物は、本明細書に記載される用途に有用である。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分解剤と反応させて一対のジアステレオマー化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、光学的に純粋なエナンチオマーを回収することにより、化合物の個々の立体異性体として調製される。幾つかの実施形態において、解離性錯体が好ましい(例えば、結晶性ジアステレオマー塩)。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーは、明白な物理的特性(例えば、融点、沸点、溶解度、反応性  
40  
50

など)を備えており、これら相違点を利用することにより分離される。幾つかの実施形態において、ジアステレオマーはキラルクロマトグラフィーによって、又は好ましくは、溶解度の相違に基づく分離/分解技術によって分離される。幾つかの実施形態において、光学的に純粋なエナンチオマーは、その後、ラセミ化を生じない任意の実用的な手段により、分解剤と共に回収される。

#### 【0249】

##### <標識化合物>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、その同位体的に標識化した形態で存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような同位体的に標識化した化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物として前記同位体的に標識化した化合物を投与することにより疾患を処置する方法を含む。故に、幾つかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、同位体的に標識化された化合物を含み、それは、1以上の原子が通常自然に見出される原子質量又は質量数とは異なる、原子質量又は質量数を備える原子により置き換えるという事実が無ければ、本明細書に列挙されるものと同一である。本発明の化合物に組み込まれ得る同位体の例は、水素、炭素、窒素、酸素、亜リン酸、硫酸、フッソ、及び塩化物の同位体であり、それぞれ<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>1</sup><sup>3</sup>C、<sup>1</sup><sup>4</sup>C、<sup>1</sup><sup>5</sup>N、<sup>1</sup><sup>8</sup>O、<sup>1</sup><sup>7</sup>O、<sup>3</sup><sup>1</sup>P、<sup>3</sup><sup>2</sup>P、<sup>3</sup><sup>5</sup>S、<sup>1</sup><sup>8</sup>F、及び<sup>3</sup><sup>6</sup>Cなどである。前述の同位体及び/又は他の原子の他の同位体を含む、本明細書に記載される化合物、及びその代謝産物、薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、又は誘導体は、本発明の範囲内である。特定の同位体的に標識化した化合物、例えば<sup>3</sup>Hや<sup>1</sup><sup>4</sup>Cなどの放射性同位体が組み込まれるのは、薬物及び/又は基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化された、即ち<sup>3</sup>H、及び、炭素<sup>1</sup><sup>4</sup>、即ち<sup>1</sup><sup>4</sup>Cの同位体は、調製と検出性の容易さのために特に好ましい。更に、重水素、即ち<sup>2</sup>Hなどの重同位体との置換は、より大きな代謝の安定性から結果として生じる特定の治療上の利点、例えば、インビボの半減期の増加又は必要な投与量の減少をもたらす。幾つかの実施形態において、同位体的に標識化した化合物、その薬学的に許容可能な塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、又は誘導体は、任意の適切な方法により調製される。

#### 【0250】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、発色団又は蛍光部分、生物発光標識、又は化学発行標識の使用を含むがこれらに限定されない、他の手段により標識化される。

##### <薬学的に許容可能な塩>

#### 【0251】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物はその薬学的に許容可能な塩として存在する。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、そのような薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法は、医薬組成物として薬学的に許容可能な塩を投与することにより疾患を処置する方法を含む。

#### 【0252】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、酸性又は塩基性の基を持ち、それ故、多くの無機塩基又は有機塩基の何れか、及び無機酸及び有機酸と反応して、薬学的に許容可能な塩を形成する。幾つかの実施形態において、これらの塩は、本発明の化合物の最終的な分離及び精製中に、又は、適切な酸又は塩基でその遊離形態で精製された化合物を別々に反応させて、このように形成された塩を分離することにより、インサイツで調製される。

#### 【0253】

薬学的に許容可能な塩の例は、本明細書に記載される化合物を、ミネラル、有機酸、又は無機塩基と反応させることにより調製される塩を含み、そのような塩は、酢酸塩、アク

10

20

30

40

50

リル酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、臭化物、酪酸塩、ブチン-1,4-二酸塩(diolate)、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、カプロン酸塩、カプリル酸塩、クロロ安息香酸塩、塩化物、クエン酸塩、シクロペニタンプロピオナート、デカン酸塩、ジグルコン酸塩、2水素リン酸塩、ジニトロ安息香酸塩、硫酸ドデシル、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸、グルコヘプタン酸塩(glucohepтанoate)、グリセロ磷酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヘキシン-1,6-二酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、-ヒドロキシ酪酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、ヨウ化物、イソ酪酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、マンデル酸塩メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、メトキシ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、1水素リン酸塩(monohydrogenphosphate)、1-ナフタレンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-プロピオン酸フェニル、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ピロ硫酸塩、ピロリン酸塩、プロピオール酸塩(propiolate)、フタル酸塩、酢酸フェニル、フェニル酪酸、プロパンスルホン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、亜硫酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、スルホン酸塩、酒石酸塩、チオシアニ酸塩、トシラート・ウンデカノアート(tosylate undecionate)、及びキシレンスルホン酸塩を含む。  
10

## 【0254】

20

更に、本明細書に記載される化合物は、化合物の遊離塩基形態を薬学的に許容可能な無機酸又は有機酸と反応させることにより薬学的に許容可能な塩として調製され得、無機酸又は有機酸は、限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸メタリン酸などの無機酸；及び、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペニタンプロピオン酸、グリコール酸、ビルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、3-(4-ヒドロキシベンゾイル)安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、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、2-ナフタレンスルホン酸、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、ターシャリ・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、及びムコン酸などの有機酸を含む。幾つかの実施形態において、蔥酸などの他の酸は、それ自体薬学的に許容可能ではないが、本発明の化合物及びその薬学的に許容可能な酸付加塩を得る際に、中間体として有用な塩の調製に利用される。  
30

## 【0255】

幾つかの実施形態において、遊離酸基を含む本明細書に記載される化合物は、薬学的に許容可能な金属カチオンの適切な塩基(水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩、硫酸塩など)、アンモニア、又は、薬学的に許容可能な有機の第1級、第2級、第3級、或いは第4級アミンと反応する。代表的な塩は、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウムのようなアルカリ又はアルカリ土類の塩、並びに、アルミニウム塩などを含む。塩基の実例となる例は、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、コリン水酸化物、炭酸ナトリウム、N+(C1-4アルキル)4などを含む。  
40

## 【0256】

塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンは、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン等を含む。本明細書に記載されている化合物はまた、それらが包含する基を包含している任意の塩基性の窒素の4級化を含むことが理解されねばならない。幾つかの実施形態において、水溶性又は油溶性、或いは分散可能な生成物が、そのような4級化により得られる。  
50

## 【0257】

## &lt;溶媒和物&gt;

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は溶媒和物として存在する本発明は、そのような溶媒和物の投与により疾患を処置する方法を提供する。本発明は更に、医薬組成物としてそのような溶媒和物の投与に疾患を処置する方法を提供する。

## 【0258】

溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含み、幾つかの実施形態において、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化のプロセス中に形成される。水和物は溶媒が水である時に形成され、又は、アルコラートは溶媒がアルコールである時に形成される。本明細書に記載される化合物の溶媒和物は、本明細書に記載されるプロセス中に、都合よく調製又は形成される。ほんの一例ではあるが、本明細書に記載される化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、又はメタノールなどを含むがこれらに限定されない有機溶媒を用いて、水性／有機溶媒混合物から再結晶により都合よく調製され得る。加えて、本明細書で提供される化合物は、溶媒和形態と同様に、非溶媒和形態で存在し得る。一般的に溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物及び方法の目的のため、非溶媒和形態と同等であると考慮される。

10

## 【0259】

## &lt;多形体&gt;

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は多形体として存在する。本発明は、そのような多形体の投与により疾患を処置する方法を提供する。本発明は更に、医薬組成物としてそのような多形体の投与に疾患を処置する方法を提供する。

20

## 【0260】

故に、本明細書に記載される化合物は、多形体として知られるそれらの結晶形を全て含む。多形体は、化合物の同じ元素組成の配置を充填する異なる結晶を含む。特定の例において、多形体は、様々なX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学及び電気学上の特性、安定性、並びに溶解度を備える。特定の例において、再結晶溶媒、晶析速度、及び保管温度等の様々な要因が、支配的な単結晶形態を引き起こしうる。

## 【0261】

## プロドラッグ

30

他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、プロドラッグ形態で存在する。本発明は、そのようなプロドラッグを投与することによって疾患を処置する方法を提供する。本発明は、医薬組成物としてそのようなプロドラッグを投与することによって疾患を処置する方法をさらに提供する。

## 【0262】

プロドラッグは、一般的に薬物前駆体であり、該薬物前駆体は、個人に投与して引き続き吸収された後、代謝経路による変換などの幾つかのプロセスを介して、活性な、またはより活性な種へと変換される。プロドラッグの中には、活性を和らげ、及び／又は薬物に溶解性または幾つかの他の特性を与える、プロドラッグ上に存在する化学基を有するものもある。一旦、化学基がプロドラッグから開裂及び／又は修飾されると、活性薬物が生成される。幾つかの状況において、プロドラッグは、親薬物よりも容易に投与されるため、しばしば有用である。それらは、例えば、経口投与によって生物利用可能であるが、親薬物はそうではない。特定の例では、プロドラッグはまた、親薬物以上に医薬組成物において改善された溶解性を有する。プロドラッグの限定しない例は、水溶性が移動性に対して有害である細胞膜にわたる伝達を促進するためにエステル（「プロドラッグ」）として投与されるが、その後、一旦水溶性が有益である細胞内に入ると、カルボン酸、活性体へと代謝的に加水分解される、本明細書に記載されるような化合物となる。プロドラッグの異なる例は、酸基に結合された短鎖ペプチド（ポリアミノ酸）であるかもしれない、該ペプチドは、代謝されて、活性部分を明らかにする（例えば、B undgaard, "Design and Application of Prodrugs" in A Textbook

40

50

of Drug Design and Development, Krosgaard Larsen and Bundgaard, Ed., 1991, Chapter 5, 113-191を参照し、これは、引用によって本明細書に組み込まれる)。

#### 【0263】

幾つかの実施形態では、プロドラッグは、部位特異的組織への薬物送達を増強するための修飾因子としての使用のために、可逆的な薬物誘導体として設計されている。今までのプロドラッグの設計は、水が主な溶媒である領域を標的とするため、治療用化合物の有効な水溶性を高めるためのものであった。

#### 【0264】

さらに、本明細書に記載される化合物のプロドラッグ誘導体は、本明細書に記載される方法によって調製され得る(さもなければ当該技術分野に公知の方法(さらなる詳細は、Saulnier et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 1994, 4, 1985を参照))。ほんの一例として、適切なプロドラッグは、非誘導体化した化合物を、限定されないが、1,1-アシルオキシアルキルカルバノクロリダート(acetyl oxy alkyl carbano chloridate)、炭酸パラニトロフェニルなどの、適切なカルバミル化剤と反応させることによって調製され得る。プロドラッグがインビボで代謝されると本明細書に明記されるような誘導体を生成する、本明細書に記載の化合物のプロドラッグの形態は、請求の範囲内に含まれる。実際、本明細書に記載の化合物の中には、別の誘導体または活性化合物のためのプロドラッグであるものもある。

10

20

#### 【0265】

幾つかの実施形態では、プロドラッグは、アミノ酸残基、または2つ以上(例えば、2、3または4)のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、本発明の化合物の遊離したアミノ基、水酸基またはカルボン酸基へのアミドまたはエステル結合を介して共有結合される、化合物を含む。アミノ酸残基は、限定されないが、20の自然発生するアミノ酸を含み、また、4-ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリシン、デスマシン(demosine)、イソデスマシン(isodemosine)、3-メチルヒスチジン、ノルバリン、ベータアラニン、ガンマアミノ酪酸、シトルリン(cirtulline)、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチンおよびメチオニンスルホンも含む。他の実施形態では、プロドラッグは、核酸残基、または2つ以上(例えば、2、3または4)の核酸残基のオリゴヌクレオチドが、本発明の化合物に共有結合される、化合物を含む。

30

#### 【0266】

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能なプロドラッグはまた、限定されないが、エステル、炭酸塩、チオ炭酸塩、N-アシル誘導体、N-アシルオキシアルキル誘導体、三級アミンの四級誘導体、N-マンニッヒ塩基、シップ塩基、アミノ酸抱合体、リン酸エステル、金属塩およびスルホン酸エステルを含む。遊離したアミノ基、アミド基、水酸基またはカルボキシル基を有する化合物は、プロドラッグへと変換され得る。例えば、遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステルとして誘導体化され得る。特定の例では、これらのプロドラッグ部分のすべては、限定されないが、エーテル、アミンおよびカルボン酸の官能性を含む基を組み込む。

40

#### 【0267】

ヒドロキシのプロドラッグは、限定されないが、Advanced Drug Delivery Reviews 1996, 19, 115に概説されるような、アシルオキシアルキル(例えば、アシルオキシメチル、アシルオキシエチル)エステル、アルコキシカルボニルオキシアルキルエステル、アルキルエステル、アリールエステル、リン酸エステル、スルホン酸エステル、硫酸エステルおよびジスルフィド含有エステルなどの、エステル；エーテル、アミド、カルバマート、ヘミスクシナート、ジメチルアミノ酢酸およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニル、を含む。

#### 【0268】

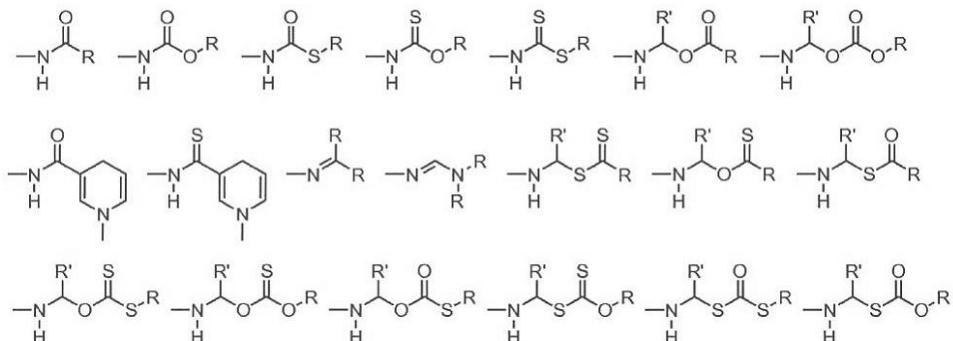
アミン由来のプロドラッグは、スルホンアミドおよびホスホンアミドと同様に、限定さ

50

れないが、以下の基および基の組み合わせを含む：

【0269】

【化54】



10

【0270】

幾つかの実施形態では、任意の芳香環部分上の部位は、様々な代謝反応に敏感であり、それ故、芳香環構造上の適切な置換基の取り込みは、この代謝経路を縮小し、最小限に抑え、または排除することができる。

【0271】

代謝物質

幾つかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物は、様々な代謝反応敏感である。したがって、幾つかの実施形態では、構造への適切な置換基の取り込みは、代謝経路を縮小し、最小限に抑え、または排除する。具体的な実施形態では、代謝反応に対する芳香環の感受性を減らす又は排除するための適切な置換基は、ほんの一例として、ハロゲン、またはアルキル基である。

20

【0272】

追加の又はさらなる実施形態では、本明細書に記載の式(I)または式(II)の化合物は、所望の治療効果を含む所望の効力を生成するためにその後使用される代謝物質を生成する必要がある生体への投与で代謝される。

【0273】

医薬組成物 / 製剤

30

別の態様では、本明細書には、本明細書に記載されるような式(I)または式(II)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、多形体、溶媒和物、プロドラッグ、N-オキシ、立体異性体、または異性体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

【0274】

幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、医薬組成物へと製剤される。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用可能な製剤へと処理することを促進する、1つ以上の薬学的に許容可能な不活性成分を使用して、従来の方法で製剤される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見られ得、これらは、そのような開示のための引用によって本明細書に組み込まれる。

40

50

## 【0275】

本明細書には、式(I)または式(II)の化合物および少なくとも1つの薬学的に許容可能な不活性成分を含む、医薬組成物が提供される。幾つかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、式(I)または式(II)の化合物が、併用療法におけるように他の活性部分と混合される、医薬組成物として投与される。幾つかの実施形態では、医薬組成物は、他の医療薬剤または医療薬、担体、アジュvant、防腐剤、安定化剤、湿潤剤または乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩、及び/又はバッファーを含む。他の実施形態では、医薬組成物は、他の治療上価値のある物質を含む。

## 【0276】

本明細書で使用されるような医薬組成物は、担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、浸透促進剤、展着剤、抗発泡剤、酸化防止剤、防腐剤、またはそれらの1つ以上の組み合わせなどの、他の化学成分(即ち、薬学的に許容可能な非活性成分)との、式(I)または式(II)の化合物の混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。本明細書で提供される処置の方法または使用を行う際に、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物は、処置されるべき疾患、障害、または疾病を有する哺乳動物に医薬組成物で投与される。幾つかの実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。治療上有効な量は、被験体の疾患の重症度、年齢、および相対的な健康状態、使用される化合物の効力および他の成分に依存して変化し得る。化合物は、単一で、または混合物の成分としての1つ以上の治療剤と組み合わせて使用され得る。

10

20

## 【0277】

本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、経口、非経口(例えば、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、頬側、局所、直腸、または経皮の投与経路を含む、適切な投与経路によって被験体に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、限定されないが、水性液体分散剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー剤、懸濁液、自己乳化分散剤、固溶体、リポソーム分散剤、エアロゾル、固形経口剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、糖衣錠、発泡製剤、凍結乾燥製剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、および即時放出製剤と制御放出製剤の混合剤を含む。式(I)または式(II)の化合物を含む医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣製造、粉碎、乳化、封入、捕捉、または圧縮のプロセスなどによって、従来の方法で生成される。

30

## 【0278】

医薬組成物は、遊離酸または遊離塩基の形態で、または薬学的に許容可能な塩形態で、活性成分として少なくとも1つの式(I)または式(II)の化合物を含む。さらに、本明細書に記載される方法及び医薬組成物は、同じタイプの活性を有するこれら化合物の活性代謝物だけでなく、N-オキシド(適切な場合)、結晶形態、非晶相の使用も含む。幾つかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、非溶媒和形態、または水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を有する溶媒和形態で存在する。本明細書に示される化合物の溶媒和形態はまた、本明細書で開示されるものと考えられる。

## 【0279】

40

経口使用のための医薬調製物は、1つ以上の固体の賦形剤を、本明細書に記載される化合物の1つ以上と混合し、随意に結果として生じる混合物を粉碎することによって、および必要に応じて、錠剤または糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を加えた後に、顆粒の混合物を処理することによって得られる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む砂糖などの、充填剤；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどの、セルロース調製物；あるいはポリビニルピロリドン(PVPまたはポビドン)またはリン酸カルシウムなどの他のもの、を含む。必要に応じて、崩壊剤は、架橋クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリド

50

ン、寒天、またはアルギン酸、あるいはアルギン酸ナトリウムなどのそれらの塩などとして加えられる。幾つかの実施形態では、染料または色素は、識別のために又は活性化合物の投薬の異なる組み合わせを特徴づけるために、錠剤または糖衣錠のコーティング剤（coatings）に加えられる。

#### 【0280】

経口投与される医薬調製物は、ゼラチン製の柔らかい密封されたカプセル剤およびグリセロールやソルビトールなどの可塑剤の他に、ゼラチン製の押し出しカプセル剤を含む。押し出しカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および任意に安定剤と組み合わせた活性成分を含有している。軟カプセル剤では、活性化合物は、脂肪油、流動パラフィン、または液体のポリエチレングリコールなどの、適切な液体中に溶解または懸濁される。幾つかの実施形態では、安定剤が加えられる。

#### 【0281】

特定の実施形態では、医薬化合物のための送達系は、例えば、リポソームおよびエマルジョンなどが利用され得る。特定の実施形態では、本明細書で提供されている組成物はまた、例えば、カルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、およびデキストランの中から選択される、粘膜付着性ポリマーを含む。

#### 【0282】

併用処置  
式（I）または式（II）による化合物は、1つ以上の追加の抗線維化剤と組み合わせて使用されてもよい。抗線維化剤は、リゾホスファチジン酸1（LPA1）アンタゴニストであり得る。抗線維化剤は、ピルフェニドン、ニンテダニブ、サリドマイド、カルルマブ（carlumab）、FG-3019、フレソリムマブ（fresolimumab）、インターフェロンアルファ、レシチン化スーパーOKシドジスマターゼ、シムツズマブ（simtuzumab）、タンジセルチブ（tanzisertib）、トラロキヌマブ（tralokinumab）、hu3G9、huTBT13\_2\_1、2126458、AM-152、IFN-ガンマ-1b、IW-001、PRM-151、PXS-25、ペントキシフィリン／N-アセチル-システイン、ペントキシフィリン／ビタミンE、硫酸サルブタモール、[Sar9, Met(O2)11]-Substance P、ペントキシフィリン、酒石酸水素メルカプタミン、オベチコール酸、アラムコール（aramchol）、GFT-505、イコサペンタエチルエステル、塩酸メトホルミン、メトレレプチン（metreleptin）、ムロモナブ-CD3、オルチプラス、IMM-124-E、MK-4074、PX-102、およびRO-5093151から選択される。

#### 【0283】

式（I）または式（II）による化合物は、1つ以上の追加のアゾール抗真菌剤と組み合わせて使用されてもよい。アゾール抗真菌剤は、イミダゾール抗真菌剤、トリアゾール抗真菌剤、またはチアゾール抗真菌剤から選択され得る。そのような抗真菌剤の例は、限定されないが、ミコナゾール、ケトコナゾール、クロトリマゾール、クロミダゾール（clomidazole）、クロコナゾール、エコナゾール、オモコナゾール、ビフォナゾール、ブトコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾール、ミコナゾール、ネチコナゾール、オキシコナゾール、セルタコナゾール、スルコナゾール、チオコナゾールのような、イミダゾール誘導体；フルコナゾール、ホスフルコナゾール、ヘキサコナゾール、イトラコナゾール、イサブコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール（voriconazole）、テルコナゾール、アルバコナゾールのような、トリアゾール誘導体；およびアバフンジン（abafungin）のような、チアゾール誘導体、を含む。

#### 【0284】

医薬組成物の投与

10

20

30

40

50

適切な投与経路は、限定されないが、経口、静脈内、直腸、エアロゾル、非経口、経眼、経肺、経粘膜、経皮、腔内、経耳、経鼻、および局所の投与を含む。さらに、ほんの一例ではあるが、非経口送達は、くも膜下腔内、直接脳室内、腹腔内、リンパ内、および鼻腔内の注入だけでなく、筋肉内、皮下、静脈内、髄内の注入も含む。

#### 【0285】

幾つかの実施形態では、式(I)または式(II)の化合物およびその組成物は、任意の適切な方法で投与される。投与の方法は、例えば、局所または全身の処置が所望されるか、および処置されるべき領域に基づいて、選択され得る。例えば、組成物は、経口で、非経口的で(例えば、静脈内、皮下、腹腔内、または筋肉内の注射)、吸入によって、体外で、局所に(経皮的に、眼に、直腸に、鼻腔内に)などで投与され得る。

10

#### 【0286】

組成物の非経口投与は、使用される場合、一般的に、注入を特徴とする。注射剤は、液体溶液または懸濁液、注入前に液体中の懸濁液の溶液に適した固形形態、またはエマルジョンのいずれかとして、従来の形態で調製され得る。非経口投与のためのもっと最近に改訂された手法は、一定の投与が維持されるような、遅延放出または持続性放出のシステムの使用を伴う。

#### 【0287】

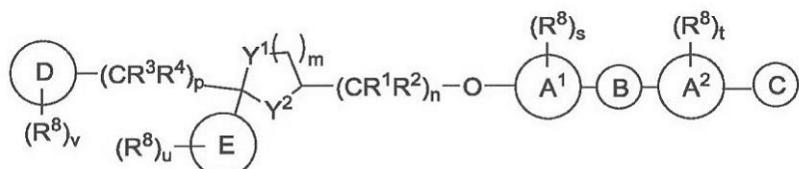
##### 方法

一態様では、本明細書には、線維症、線維症によって特徴付けられた障害、または線維症によって特徴付けられた疾患を処置するための方法が提供され、該方法は、治療上有効な量の以下の式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、または異性体を含む、組成物を投与する工程を含み：

20

#### 【0288】

#### 【化55】



30

式(I)

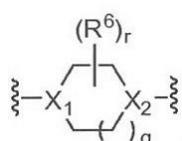
式中：

A<sup>1</sup> および A<sup>2</sup> は、アリールまたはヘテロアリールから独立して選択され；

B は、

#### 【0289】

#### 【化56】



40

であり；

C は、隨意に置換した 5 または 6 員環のヘテロシクリルまたは隨意に置換した 5 または 6 員環のヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1 乃至 4 の窒素原子を含有し；

D は、アリールまたはヘテロアリールであり；

E は、アリール、ヘテロアリール、カルボシクリル、ヘテロシクリル、またはアルキルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、および R<sup>4</sup> はそれぞれ、H、アルキル、ハロアルキル、またはアル

50

コキシから独立して選択され；

$X_1$  および  $X_2$  は、N および  $CR^5$  から独立して選択され；

$R^5$  は、H、OH、アルキル、またはアルコキシであり；

$R^6$  はそれぞれ、独立して、アルキル、ハロアルキル、ハロ、アルコキシ、-アルキレン ( $NR^{1-3}R^{1-4}$ )、またはアリールであり；

$R^8$  はそれぞれ、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロ、ヒドロキシ、ニトリル、アジド、ニトロ、アルコキシ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン ( $NR^{1-3}R^{1-4}$ )、-アルキレン (シクロアルキル) -アルキレン (ヘテロシクリル)、アリール、ヘテロアリール、-  $SR^{1-3}$ 、-  $SOR^{1-3}$ 、-  $SO_2R^{1-3}$ 、-  $SO_2NR^{1-3}R^{1-4}$ 、-  $NR^{1-3}R^{1-4}$ 、-  $NR^{1-3}$  10  
 $SO_2R^{1-4}$ 、-  $NR^{1-3}C(O)R^{1-4}$ 、-  $NR^{1-3}C(O)OR^{1-4}$ 、-  $NR^{1-3}C(O)NR^{1-3}R^{1-4}$ 、-  $C(O)R^{1-4}$ 、-  $C(O)OR^{1-4}$ 、および-  $C(O)NR^{1-3}R^{1-4}$  から独立して選択され；または2つの隣接した  $R^8$  は、ヘテロシクリル環を形成し；

$R^{1-3}$  および  $R^{1-4}$  はそれぞれ、H、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され；または、一緒に得た  $R^{1-3}$  および  $R^{1-4}$  は、それらが付けられている原子とともに複素環を形成し；

$Y^1$  および  $Y^2$  は、O、CH<sub>2</sub>、NH、および  $NR^{1-3}$  から独立して選択され；

20

n は、1、2、または3であり；

m は、1または2であり；

p は、1、2、3、または4であり；

q は、1、2、または3であり；

r は、0、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

s は、0、1、2、3、または4であり；

t は、0、1、2、3、または4であり；

u は、0、1、2、3、4、または5であり；および

v は、0、1、2、3、または4である。

### 【0290】

30

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、 $X_1$  および  $X_2$  は、N である。

### 【0291】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、 $X_1$  は  $CR^5$  であり、 $X_2$  は N である。

### 【0292】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、 $X_1$  は N であり、 $X_2$  は  $CR^5$  である。

### 【0293】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、q は 1 であり、r 40 は 0 である。

### 【0294】

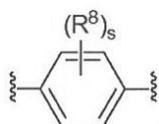
式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>1</sup> はアリールである。

### 【0295】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>1</sup> は以下である：

### 【0296】

## 【化57】



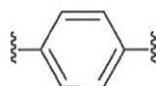
## 【0297】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>1</sup>は以下である

:

## 【0298】

## 【化58】



10

## 【0299】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>1</sup>はヘテロアリールである。

## 【0300】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>2</sup>はアリールである。

## 【0301】

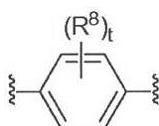
20

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>2</sup>は以下である

:

## 【0302】

## 【化59】



## 【0303】

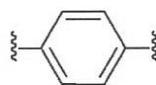
式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>2</sup>は以下である

30

:

## 【0304】

## 【化60】



## 【0305】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>2</sup>はヘテロアリールである。

## 【0306】

40

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、A<sup>2</sup>は、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、またはトリアジンである。

## 【0307】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Cは、随意に置換した5または6員環のヘテロアリールである。

## 【0308】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Cは、随意に置換した5または6員環のヘテロシクリルである。

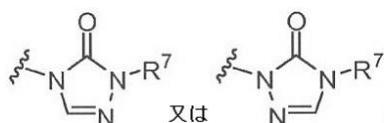
## 【0309】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Cは以下であり：

50

【0310】

【化61】



および

$R^7$  は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン ( $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ )、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン (シクロアルキル)、または -アルキレン (ヘテロシクリル) である。

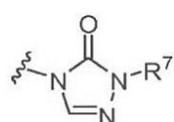
10

【0311】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、C は以下であり：

【0312】

【化62】



および

$R^7$  は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン ( $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ )、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン (シクロアルキル)、または -アルキレン (ヘテロシクリル) である。

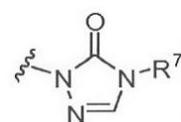
20

【0313】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、C は以下であり：

【0314】

【化63】



30

および

$R^7$  は、アルキル、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、-アルキレン ( $NR^{1\sim 3}R^{1\sim 4}$ )、シクロアルキル、ヘテロシクリル、-アルキレン (シクロアルキル)、または -アルキレン (ヘテロシクリル) である。

【0315】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、E はアルキルである。

【0316】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、E はシクロアルキルである。

40

【0317】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、E は、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ルである。

【0318】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、E はヘテロシクリルである。

【0319】

式 (I) の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、E はアリールである。

【0320】

50

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Eは以下であり：

【0321】

【化64】



およびuは、0、1、2、3、4、または5である。

【0322】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Eはヘテロアリールである。

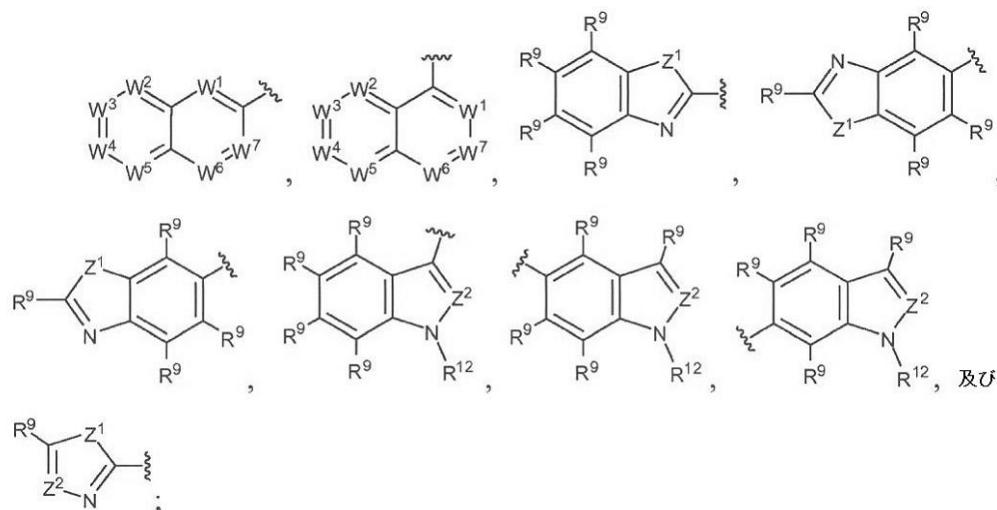
10

【0323】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Eは以下から選択され：

【0324】

【化65】



W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup>、W<sup>5</sup>、W<sup>6</sup>、およびW<sup>7</sup>は、NおよびCR<sup>9</sup>から独立して選択され；

30

Z<sup>1</sup>は、NR<sup>1</sup><sup>2</sup>、S、またはOであり；

Z<sup>2</sup>は、NまたはCR<sup>9</sup>であり；

R<sup>9</sup>はそれぞれ、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、-SR<sup>1</sup><sup>0</sup>、-OR<sup>1</sup><sup>0</sup>、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup>、NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)(アルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)(シクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)(アリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)(ヘテロアリール)、-C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup>、-C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(シクロアルキル)、-C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(ヘテロシクロアルキル)；-C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(アリール)、-C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup>、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)NR<sup>1</sup><sup>1</sup>(シクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)NR<sup>1</sup><sup>1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)NR<sup>1</sup><sup>1</sup>(アリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)NR<sup>1</sup><sup>1</sup>(ヘテロアリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)O(アルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)O(アリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>C(O)O(ヘテロアリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、-NR<sup>1</sup><sup>0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>0</sup>R<sup>1</sup><sup>1</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(シクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1</sup><sup>0</sup>(ヘテロアリール)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリールから独立して選択され；

R<sup>1</sup><sup>0</sup>およびR<sup>1</sup><sup>1</sup>はそれぞれ、Hおよびアルキルから独立して選択され；

40

50

または一緒に得た R<sup>1 0</sup> および R<sup>1 1</sup> は、それらが付けられている窒素とともに複素環を形成し；および

R<sup>1 2</sup> は、H、アルキルまたはハロアルキルである。

**【0325】**

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Dはアリールである。

**【0326】**

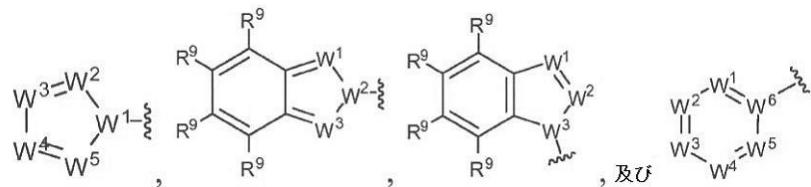
式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Eはヘテロアリー<sup>10</sup>ルである。

**【0327】**

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Dは以下から選択され：

**【0328】**

**【化66】**



10

20

W<sup>1</sup>、W<sup>2</sup>、W<sup>3</sup>、W<sup>4</sup> および W<sup>5</sup> は、N および CR<sup>9</sup> から独立して選択され：

W<sup>6</sup> は、N または C であり；

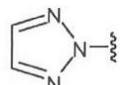
R<sup>9</sup> はそれぞれ、H、ハロゲン、CN、NO<sub>2</sub>、アルキル、-SR<sup>1 0</sup>、-OR<sup>1 0</sup>、-NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup>、NR<sup>1 0</sup>C(O)(アルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)(シクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)(アリール)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、-C(O)NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup>、-C(O)NR<sup>1 0</sup>(シクロアルキル)、-C(O)NR<sup>1 0</sup>(ヘテロシクロアルキル)；-C(O)NR<sup>1 0</sup>(アリール)、-C(O)NR<sup>1 0</sup>(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)NR<sup>1 1</sup>(シクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)NR<sup>1 1</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)NR<sup>1 1</sup>(アリール)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)NR<sup>1 1</sup>(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)O(アルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)O(シクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)O(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)O(アリール)、-NR<sup>1 0</sup>C(O)O(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、-NR<sup>1 0</sup>SO<sub>2</sub>(アルキル)、-NR<sup>1 0</sup>SO<sub>2</sub>(シクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロシクロアルキル)、-NR<sup>1 0</sup>SO<sub>2</sub>(アリール)、-NR<sup>1 0</sup>SO<sub>2</sub>(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>R<sup>1 1</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>(シクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>(ヘテロシクロアルキル)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>(アリール)、-SO<sub>2</sub>NR<sup>1 0</sup>(ヘテロアリー<sup>30</sup>ル)、ハロアルキル、アリール、およびヘテロアリー<sup>30</sup>ルから独立して選択される。

**【0329】**

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Dは以下である：

**【0330】**

**【化67】**



30

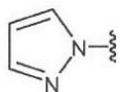
**【0331】**

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Dは以下である：

**【0332】**

40

## 【化68】

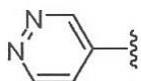


## 【0333】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Dはで以下である：

## 【0334】

## 【化69】



10

## 【0335】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>はOである。

## 【0336】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、mは1である。

## 【0337】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、pは、1、2、または3である。

20

## 【0338】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、pは1である。

## 【0339】

式(I)の化合物の上または下に記載される幾つかの実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、水素である。

30

本明細書にはまた、式(II)の、または上におよび下に記載されるような化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、多形体、プロドラッグ、代謝物質、N-オキシド、立体異性体、または異性体、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物が提供される。

## 【0340】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して線維症を処置するための方法が提供され、ここで線維症は、肝臓線維症、特発性肺線維症、腎線維症、または心臓線維症である。

## 【0341】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して肝臓線維症を処置するための方法が提供され、ここで肝臓線維症は、後期のアルコール性か非アルコール性の肝硬変に関係している。

## 【0342】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して線維症を処置するための方法が提供され、ここで線維症は、特発性肺線維症である。

40

## 【0343】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して疾患を処置するための方法が提供され、ここで線維症によって特徴付けられた疾患または障害は、慢性の自己免疫疾患である。

## 【0344】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して疾患を処置するための方法が提供され、ここで線維症によって特徴付けられた疾患または障害は、慢性の自己免疫疾患である。

## 【0345】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して慢性の自己免疫疾患を処置するための方法が提供され、ここで慢性の自己免疫疾患は、関節リウマチ、硬皮症、クローグン病または全身性エリテマトーレスである。

## 【0346】

50

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して慢性の自己免疫疾患を処置するための方法が提供され、ここで慢性の自己免疫疾患は、硬皮症である。

【0347】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して線維症を処置するための方法が提供され、ここで線維症は、異常な創傷治癒から結果として生じるケロイド形成である。

【0348】

さらに本明細書には、本明細書に記載される化合物を使用して線維症を処置するための方法が提供され、ここで線維症は、臓器移植後に生じる。

【0349】

本明細書にはまた、線維症、線維症によって特徴付けられた障害、または線維症によって特徴付けられた疾患を処置するための方法が提供され、該方法は、本明細書に記載される治療上有効な量の化合物を含む組成物を、1つ以上の医療薬と組み合わせて投与する工程を含む。上に記載される特定の実施形態では、1つ以上の医療薬は、抗線維化剤である。上に記載される特定の実施形態では、1つ以上の医療薬は、抗真菌剤である。

【0350】

さらに本明細書には、線維症の阻害剤を特定するための画像ベースのシステムが開示される。幾つかの実施形態では、システムは、(a) 1つ以上の線維芽細胞；および(b) 1つ以上の線維芽細胞の1つ以上の画像を生成するための細胞撮像装置、を含む。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、蛍光顕微鏡を含む。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、C C D カメラテクノロジーを含む。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、自動化される。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、手動で操作される。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、熱電気冷却される。

【0351】

幾つかの実施形態では、システムは、光源をさらに含む。幾つかの実施形態では、光源は、L E D である。

【0352】

幾つかの実施形態では、システムは、スキャナーをさらに含む。

【0353】

幾つかの実施形態では、システムは、コンピューターをさらに含む。

【0354】

幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の画像を保存する及び／又は受信するための、1つ以上の記憶場所をさらに含む。幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の画像を生成するべく1つ以上の指示を保存する及び／又は受信するための、1つ以上の記憶場所をさらに含む。

【0355】

幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の線維芽細胞の1つ以上の画像を分析するための、1つ以上のプロセッサーをさらに含む。幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の線維芽細胞の1つ以上の画像を処理するための、1つ以上のプロセッサーをさらに含む。幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の線維芽細胞の1つ以上の画像を送信するための、1つ以上のプロセッサーをさらに含む。

【0356】

幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の画像を取得、生成、分析、スキャン、保存、及び／又は送信するための、1つ以上のソフトウェアプログラムをさらに含む。

【0357】

幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の細胞を含む1つ以上のサンプル上で1つ以上のバーコードを読む取るための、1つ以上のバーコードリーダーをさらに含む。

【0358】

幾つかの実施形態では、システムは、1つ以上の細胞を含む1つ以上のサンプルを扱うための、1つ以上のロボットをさらに含む。幾つかの実施形態では、システムは、1つ以

10

20

30

40

50

上の薬剤で 1 つ以上の細胞を含む 1 つ以上のサンプルを処置するための、 1 つ以上のロボットをさらに含む。

**【 0 3 5 9 】**

幾つかの実施形態では、 1 つ以上の薬剤は、 T G F - ベータを含む。幾つかの実施形態では、 1 つ以上の薬剤は、 1 つ以上の試験薬を含む。

**【 0 3 6 0 】**

幾つかの実施形態では、 システムは、 1 つ以上の試験薬を線維症の阻害剤として特定するための、 1 つ以上のプロセッサーをさらに含む。幾つかの実施形態では、 システムは、 線維症の阻害剤をランク付けするための、 1 つ以上のプロセッサーをさらに含む。

**【 0 3 6 1 】**

幾つかの実施形態では、 システムは、 1 つ以上のアルゴリズムをさらに含む。幾つかの実施形態では、 1 つ以上のアルゴリズムは、 1 つ以上の線維芽細胞の形態を分析する。幾つかの実施形態では、 1 つ以上のアルゴリズムは、 1 つ以上の薬剤と接触させられた 1 つ以上の線維芽細胞の形態を分析する。幾つかの実施形態では、 1 つ以上のアルゴリズムは、 1 つ以上の線維芽細胞の強度を分析する。幾つかの実施形態では、 1 つ以上のアルゴリズムは、 1 つ以上の線維芽細胞の蛍光強度を分析する。

**【 0 3 6 2 】**

幾つかの実施形態では、 細胞撮像装置は、 C e l l I n s i g h t N X T H i g h Content S c r e e n i n g ( H C S ) プラットフォームを含む。

**【 0 3 6 3 】**

幾つかの実施形態では、 1 つ以上の線維芽細胞は、 肝星細胞 ( H S T ) である。

**【 0 3 6 4 】**

本明細書にはさらに、 線維症の阻害剤を特定する方法が開示される。幾つかの実施形態では、 該方法は、 ( a ) 1 つ以上の線維芽細胞を含む第 1 サンプルを細胞増殖剤と接触させる工程； ( b ) 1 つ以上の線維芽細胞を含む第 2 サンプルを、 細胞増殖剤および第 1 試験薬と接触させる工程； ( c ) 第 1 サンプルの 1 つ以上の線維芽細胞の 1 つ以上の画像および第 2 サンプルの 1 つ以上の線維芽細胞の 1 つ以上の画像を生成する工程； および ( d ) 第 1 試験薬が第 1 サンプルの 1 つ以上の画像および第 2 サンプルの 1 つ以上の画像の分析に基づいた線維症の阻害剤であるかどうかを判定する工程、 を含む。

**【 0 3 6 5 】**

幾つかの実施形態では、 細胞増殖剤は、 増殖因子である。幾つかの実施形態では、 細胞増殖剤は、 交換増殖因子ベータ ( T G F - b ) である。幾つかの実施形態では、 第 1 試験薬は、 小分子である。幾つかの実施形態では、 第 1 試験薬は、 生体活性小分子である。

**【 0 3 6 6 】**

幾つかの実施形態では、 第 2 サンプルは、 細胞増殖剤および第 1 試験薬と同時に接触させられる。幾つかの実施形態では、 第 2 サンプルは、 細胞増殖剤および第 1 試験薬と連続して接触させられる。幾つかの実施形態では、 第 2 サンプルは、 第 1 試験薬との接触前に細胞増殖剤と接触させられる。幾つかの実施形態では、 第 2 サンプルは、 細胞増殖剤との接触前に第 1 試験薬と接触させられる。

**【 0 3 6 7 】**

幾つかの実施形態では、 該方法は、 1 つ以上の線維芽細胞を含む 1 つ以上の追加サンプルをさらに含む。幾つかの実施形態では、 第 1 サンプル、 第 2 サンプル、 及び / 又は、 1 つ以上の追加サンプルは、 同じソースからのものである。幾つかの実施形態では、 第 1 サンプル、 第 2 サンプル、 及び / 又は、 1 つ以上の追加サンプルは、 2 つ以上の異なるソースからのものである。

**【 0 3 6 8 】**

幾つかの実施形態では、 該方法は、 1 つ以上の追加サンプルを、 細胞増殖剤および 1 つ以上の追加試験薬と接触させる工程をさらに含む。

**【 0 3 6 9 】**

幾つかの実施形態では、 第 1 サンプルの 1 つ以上の画像および第 2 サンプルの 1 つ以上

10

20

30

40

50

の画像は、同時に取得される。幾つかの実施形態では、第1サンプルの1つ以上の画像および第2サンプルの1つ以上の画像は、連続して取得される。

#### 【0370】

幾つかの実施形態では、第1サンプルの1つ以上の線維芽細胞は、第1培養プレート上の1つ以上のウェルにおいて培養される。幾つかの実施形態では、第2サンプルの1つ以上の線維芽細胞は、第2培養プレート上の1つ以上のウェル上で培養される。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の線維芽細胞は、1つ以上の追加培養プレート上の1つ以上のウェル上で培養される。

#### 【0371】

幾つかの実施形態では、第1培養プレートおよび第2培養プレートは、異なる。幾つかの実施形態では、第1培養プレート、第2培養プレートは、及び／又は1つ以上の追加培養プレートは、異なる。

10

#### 【0372】

幾つかの実施形態では、第1培養プレートおよび第2培養プレートは、同じである。幾つかの実施形態では、第1培養プレート、第2培養プレートは、及び／又は1つ以上の追加培養プレートは、同じである。

#### 【0373】

幾つかの実施形態では、該方法は、第1サンプルの1つ以上の線維芽細胞及び／又は第2サンプルの1つ以上の線維芽細胞を、第3薬剤と接触させる工程をさらに含む。幾つかの実施形態では、該方法は、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の線維芽細胞を第3薬剤と接触させる工程をさらに含む。

20

#### 【0374】

幾つかの実施形態では、第3薬剤は抗体である。幾つかの実施形態では、第3薬剤は、抗平滑筋アクチン（S A）抗体である。

#### 【0375】

幾つかの実施形態では、第1サンプルの1つ以上の画像及び／又は第2サンプルの1つ以上の画像は、第3薬剤と接触させられた1つ以上の線維芽細胞の画像に基づいている。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加サンプルの1つ以上の画像は、第3薬剤と接触させられた1つ以上の線維芽細胞の画像に基づいている。

#### 【0376】

30

幾つかの実施形態では、1つ以上の画像を生成することは、1つ以上の細胞撮像装置の使用を含む。幾つかの実施形態では、細胞撮像装置は、Cell Insight NXT High Content Screening (HCS) プラットフォームを含む。

#### 【0377】

幾つかの実施形態では、該方法は、1つ以上のアルゴリズムをさらに含む。幾つかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の線維芽細胞の形態を分析する。幾つかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の薬剤と接触させられた1つ以上の線維芽細胞の形態を分析する。幾つかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の線維芽細胞の強度を分析する。幾つかの実施形態では、1つ以上のアルゴリズムは、1つ以上の線維芽細胞の蛍光強度を分析する。

40

#### 【0378】

幾つかの実施形態では、該方法は、1つ以上の線維芽細胞の分化転換を検出する工程をさらに含む。幾つかの実施形態では、1つ以上の線維芽細胞の分化転換は、1つ以上の筋線維芽細胞への分化転換を含む。

#### 【0379】

幾つかの実施形態では、第1試験薬が線維症の阻害剤として特定されるかどうかは、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比（composition）の第2サンプル中の筋線維芽細胞の組成比との比較に基づいている。幾つかの実施形態では、第2サンプル中の筋線維芽細胞の組成比が第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。幾つかの実施形態では、第2サンプル中の筋

50

線維芽細胞の組成比が、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比より少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、または90%未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。幾つかの実施形態では、第2サンプル中の筋線維芽細胞の組成比が、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比より少なくとも約1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15倍未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。

## 【0380】

幾つかの実施形態では、該方法は、1つ以上の追加試験薬が線維症の阻害剤であるかどうかを判定する工程をさらに含む。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加試験薬が線維症の阻害剤として特定されるかどうかを判定する工程は、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比の追加サンプル中の筋線維芽細胞の組成比との比較に基づいている。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞の組成比が、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞の組成比が、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比より少なくとも約5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、または90%未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。幾つかの実施形態では、1つ以上の追加サンプル中の筋線維芽細胞の組成比が、第1サンプル中の筋線維芽細胞の組成比より少なくとも約1.5、2、2.5、3、3.5、4、4.5、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または15倍未満である場合、第1試験薬は、線維症の阻害剤として特定される。

10

20

## 【実施例】

## 【0381】

## 略語のリスト

上で使用されるように、および本発明の記載の全体にわたって、以下の略語が、他に明記のない限り、以下の意味を有すると理解されるだろう：

A C N	アセトニトリル	
B n	ベンジル	30
B O C または B o c	t e r t - ブチルカルバマート	
B O P	ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム	
t - B u	t e r t - ブチル	
C b z	ベンジルカルバマート	
C y	シクロヘキシリ	
D B U	1, 8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エン	
D C C	ジシクロヘキシリカルボジイミド	
D C M	ジクロロメタン(C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> )	
D I C	1, 3 - ジイソプロピルカルボジイミド	40
D E A D	ジエチルアゾジカルボキシラート	
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M A P	4 - (N, N - ジメチルアミノ)ピリジン	
D M P 試薬	デス - マーチン・ペルヨージナン試薬	
D M F	ジメチルホルムアミド	
D M A	N, N - ジメチルアセトアミド	
D M E	1, 2 - ジメトキシ - エタン	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
D p p f	1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	50

E D C I	1 - エチル - 3 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) カルボジイミド H C L	
e q	同等物 ( 複数可 )	
E t	エチル	
E t <sub>2</sub> O	ジエチルエーテル	
E t O H	エタノール	
E t O A c	酢酸エチル	
H O A t	1 - ヒドロキシ - 7 - アザベンゾトリアゾール	
H O B T	1 - ヒドロキシベンズトリアゾール	
H O S u	N - ヒドロキシスクシンアミド	10
H P L C	高性能液体クロマトグラフィー	
L A H	リチウムアルミニウム酸無水物	
M e	メチル	
M e I	ヨウ化メチル	
M e O H	メタノール	
M O M C l	メトキシメチルクロリド	
M O M	メトキシメチル	
M S	質量分光法	
N M P	N - メチル - ピロリジン - 2 - オン	
N M R	核磁気共鳴	20
P y B O P	ベンゾトリアゾール - 1 - イル - オキシトリス - ピロリジノ - ホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート	
S P H O S	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 6' - ジメトキシビフェニル	
T B D	1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [ 4 . 4 . 0 ] - デカ - 5 - エン	
R P - H P L C	逆位相高圧液体クロマトグラフィー	
T B S	t e r t - プチルジメチルシリル	
T B S C l	t e r t - 塩化ブチルジメチルシリル	
T B T U	O - ( ベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N' , N' - テトラメチルウロニウム	30
T E O C	2 - トリメチルシリルエチルカルバマート	
T F A	トリフルオロ酢酸	
T f <sub>2</sub> O	トリフラート無水物	
T M G	1 , 1 , 3 , 3 - テトラメチルグアニジン	
T H F	テトラヒドロフラン	
T H P	テトラヒドロピラン	
T L C	薄層クロマトグラフィー	
X P H O S	2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2' , 4' , 6' - トリイソプロピルビフェニル	
【 0 3 8 2 】		40

#### 本発明の化合物の調製のための一般例

本発明の化合物のための出発物質および中間体は、以下に記載される方法の適用または適応、その化学当量によって、または、例えば、The Science of Synthesis, Volumes 1-8. Editors E. M. Carreira et al. Thieme publishers (2001-2008)などの文献に記載されるように、調製され得る。試薬および反応の選択肢の詳細もまた、SciFinden (www.cas.org) または Reaxys (www.reaxys.com) などの商業上のコンピューター検索エンジンを使用して、構造および反応の検索によって入手可能である。

#### 【 0 3 8 3 】

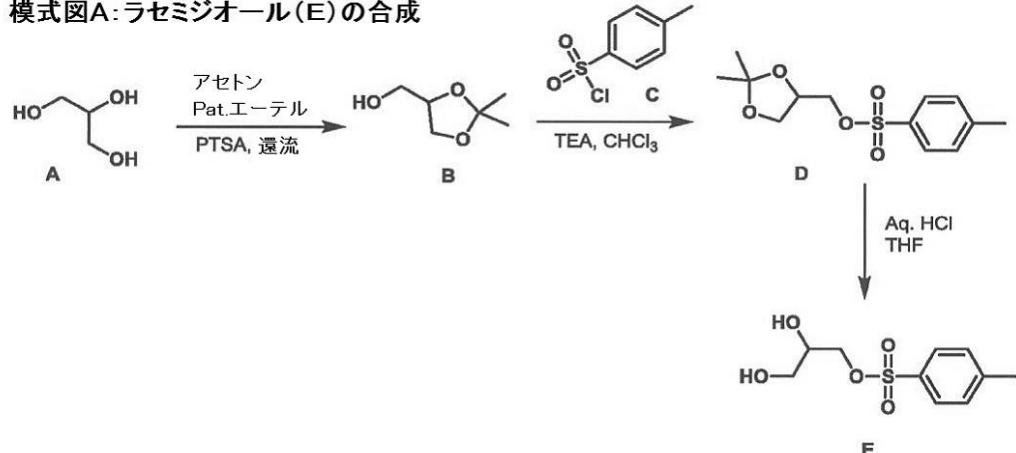
## パート A :

以下の反応スキーム A、B、およびCは、化合物4-6（スキームD）の最終的な形成に伴う出発物質の合成を詳述する。

【0384】

【化70】

模式図A: ラセミジオール(E)の合成



10

【0385】

コンデンサーおよびDean-starkを備えた250m1の三つ口丸底フラスコに、中間体A(25.0g)、アセトン(75.0m1)、PTSA·H<sub>2</sub>O(0.75g)および石油エーテル(75.0m1)を加えた。混合物を、12時間還流温度で攪拌し、TLCによってモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応混合物を、室温に冷却し、0.75gの酢酸ナトリウムを加えた。混合物を、30分間室温で攪拌した。有機質層を、デカントし(decant ed)、減圧下で濃縮して、粗製の液体、中間体B(27.0g、75.2%)を得た。

20

【0386】

塩化カルシウムの保護チューブ(guard tube)を備えた500m1の三つ口丸底フラスコに、クロロホルム(185m1)の中の中間体B(25.0g)を加えた。TEA(79.0m1)を加え、反応物を0℃に冷却した。中間体C(47.0g)を、混合物にロットごと(lot wise)に充填し、5時間室温で攪拌させた。TLCによって反応をモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応混合物を水(200m1)で洗浄し、水層をCHCl<sub>3</sub>(50m1×2)で逆抽出した。有機質層を、組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製油を得た。油を、カラムクロマトグラフィーによって精製した(ヘキサン中に6%の酢酸エチル)。最終生成物の中間体D(21.0g、38.6%)。

30

【0387】

電磁攪拌機を備えた250m1の三つ口丸底フラスコに、THF(100m1)の中の中間体D(21.0g)を加えた。溶液を、0℃に冷却し、6N HCl(25.0m1)と混合し、6時間室温で攪拌した。TLCによって反応をモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応混合物は水(100m1)で希釈し、飽和した重炭酸ナトリウム溶液で中和した。生成物を、CHCl<sub>3</sub>(50m1×2)で抽出した。有機質層を、組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮して、濃い油、中間体E(16.0g、88.8%)を得た。中間体Eを、さらなる精製なしで合成の次の段階で使用した。

40

【0388】

## 【表1】

中間体スペクトルデータ:

中間体	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
<b>B</b>	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.23 (s, 3H), 1.3 (s, 3H), 3.44-3.55 (m, 3H), 3.61-3.64(m, 1H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.05-4.10 (m, 1H).
<b>D</b>	LCMS: 98.1 %; m/z: 304 (M + H <sub>2</sub> O).
<b>E</b>	<sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.46 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 3.4 (s, 1H), 3.57-3.61 (m, 1H), 3.66-3.70(m, 1H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.04-4.10 (m, 2H), 7.36-7.38 (dd, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H), 7.79-7.81 (dd, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H).

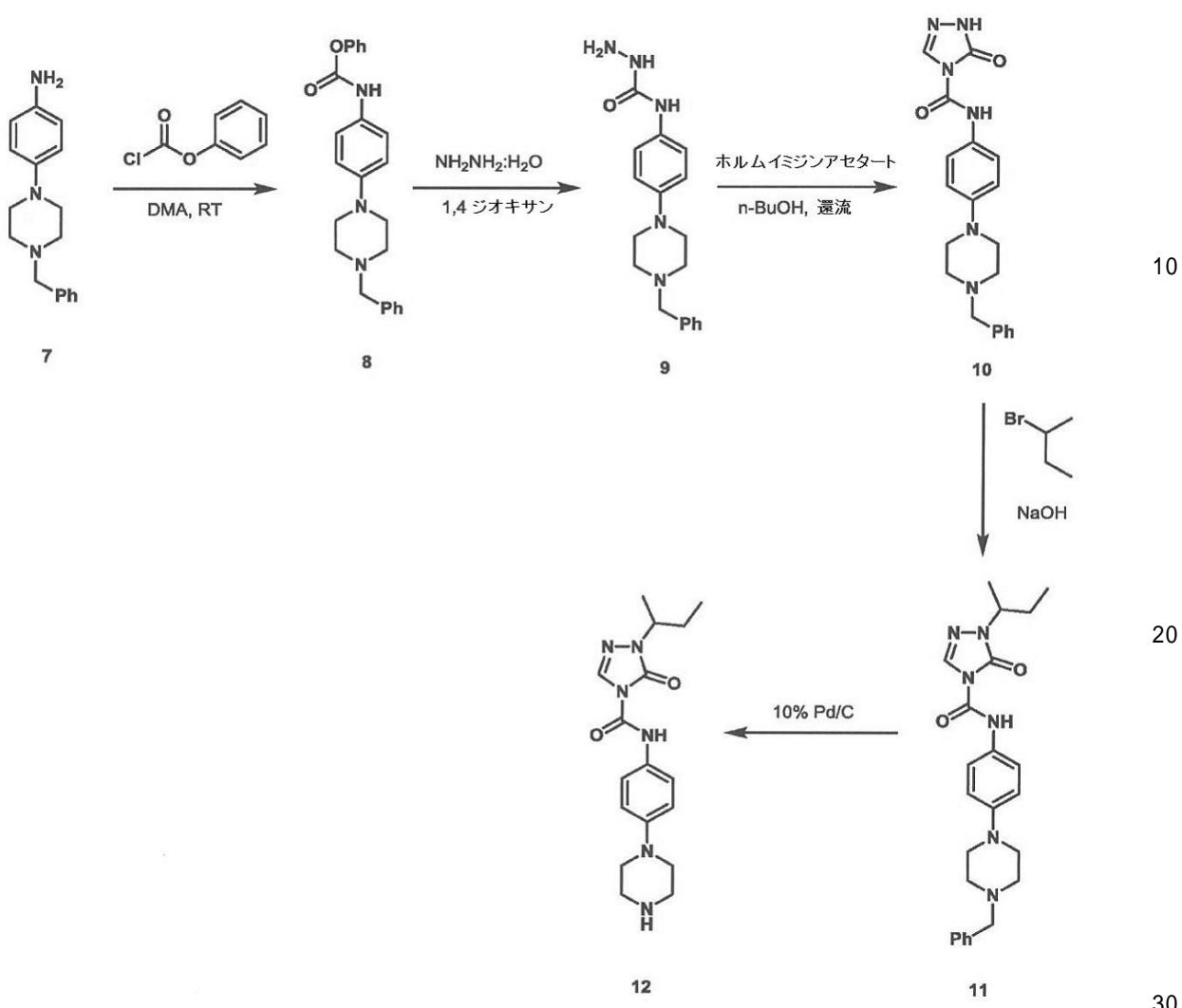
10

20

## 【0389】

## 【化71】

模式図B: 中間体-12の合成



## 【0390】

塩化カルシウムのチューブを備えた100mlの三つ口丸底フラスコに、DMA(25.0ml)の中の中間体7(5.0g)を加えた。それに、クロロギ酸フェニル(2.8ml)を滴下で加え、反応混合物を、30分間室温で攪拌した。TLCによって反応をモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応混合物を氷水へと注いだ。結果として生じる沈澱物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な生成物、中間体8(4.4g、61.1%)を得た。

## 【0391】

塩化カルシウムのチューブを備えた100mlの三つ口丸底フラスコに、1,4-ジオキサン(20.0ml)中の充填した中間体8(4.4g)を加えた。ヒドラジン水和物(1.37ml)を滴下で加え、反応混合物を24時間室温で攪拌した。TLCによって反応をモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。混合物を氷水へと注いだ。沈澱物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な生成物、中間体9(2.80g、53.8%)を得た。

## 【0392】

コンデンサーを備えた100mlの三つ口丸底フラスコに、*n*-BuOH(25.0ml)の中の中間体9(2.80g)を加えた。ホルムイミジン酢酸塩(4.47g)を加え、反応混合物を4時間90℃で攪拌した。TLC(EtOAc)によって反応をモニタリングした。混合物を、室温に冷却し、沈澱物を、ろ過によって収集し、酢酸エチルで洗浄し、乾燥して、純粋な生成物、中間体10(2.5g、86.8%)を得た。

## 【0393】

コンデンサーを備えた100mlの三つ口丸底フラスコに、DMF(30.0ml)中の中間体10(2.50g)を加えた。NaOH(1.50g)およびsec-プロモブタン(5.11g)を加え、反応混合物を8時間90で攪拌したTLC(EtOAc)によって反応をモニタリングした。反応混合物を氷水へと注いだ。沈殿物をろ過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な生成物、中間体11(1.45g、49.8%)を得た。

## 【0394】

100mlの水添器(Hydrogenator vessel)に、MeOH(25.0ml)の中の中間体11(1.45g)を加えた。10%のPd/C(0.15g)を加え、反応混合物を、一晩10kgのH<sub>2</sub>圧力下において室温で水素化させた。TLC(EtOAc)によって反応をモニタリングした。反応の完了後、触媒をろ過によって除去し、溶媒を蒸発させて、濃い油を得た。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した(MDC中の5%のMeOH)。最終生成物の中間体12(0.75g、67.5%)。

## 【0395】

## 【表2】

中間体スペクトルデータ:

中間体 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
8	LCMS: 99.16 % @ 256 nm; m/z: 388 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.94-3.05 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 3.72-3.75 (d, 2H), 4.39-4.40 (d, 2H), 6.95-6.97 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.19-7.27 (m, 3H), 7.38-7.44 (m, 4H), 7.49-7.50 (m, 3H), 7.59-7.60 (d, J=4.0 Hz, 2H).
9	LCMS: 97.61 % @ 254 nm; m/z: 326 (M+H).
10	LCMS: 98.34% @ 256 nm; m/z: 336 (M+H).
11	LCMS: 96.95 % @ 258 nm; m/z: 392 (M+H).
12	LCMS: 95.78 % @ 257 nm; m/z: 302 (M+H).

10

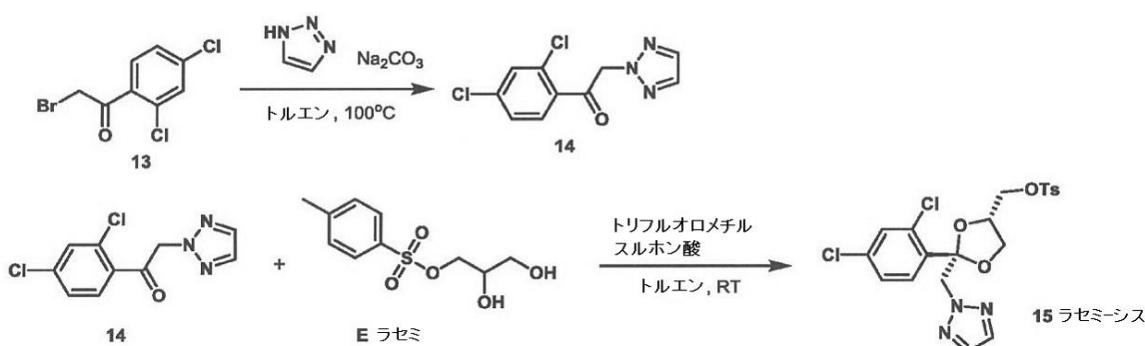
20

30

## 【0396】

## 【化72】

## 模式図C: 中間体-15の合成



## 【0397】

トルエン(30.0ml)の中の中間体13(2.0g)の搅拌溶液に、室温で1H-1,2,3トリアゾール(1.96g)およびNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3.01g)を充填した。反応混合物を、3時間35で搅拌した。反応の完了を、TLCを介してモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応の完了後、混合物を、室温に冷却し、酢酸エチル(50ml)で希釈した。得た有機質層を、水(50ml×2)で洗浄した。有機質層を、分離し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した。(ヘキサン中に20%の酢酸エチル)。中間体14(0.70g、19.2%)。

## 【0398】

トルエン(15.0ml)の中の中間体14(1.30g)の搅拌溶液に、アルゴン雰囲気下において室温で中間体E(1.50g)を充填した。結果として生じる混合物を、0に冷却し、それに滴下でトリフリン酸(1.80ml)を加えた。混合物を、室温に暖め、60時間搅拌した。反応の完了を、TLCを介してモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応の完了後、結果として生じる混合物を、水(25ml)へと注ぎ、飽和した重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水層を、酢酸エチル(25ml×2)で抽出した。有機質層を、組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮して、濃い油を得た。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した(ヘキサン中に10%の酢酸エチル)。中間体15(0.32g、24.6%)。

## 【0399】

## 【表3】

中間体スペクトルデータ:

中間体 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
14	LCMS: 96.62 % @ 252 nm; m/z 258 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 5.91 (s, 2H), 7.36-7.39 (dd, J <sub>1</sub> =12.0 Hz 及び J <sub>2</sub> =4.0 Hz, 1H), 7.51-7.52 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.64-7.66 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.73(s, 2H).
15	LCMS: 100 % @ 225 nm; m/z 486 (M+2). <sup>1</sup> HNMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.49 (s, 3H), 3.41-3.45 (m, 1H), 3.75-3.82 (m, 1H), 3.84-3.89 (m, 2H), 4.23-4.26(m, 1H), 4.94-4.98 (d, J=14.4 Hz, 1H), 5.06-5.09 (d, J=14.0 Hz, 1H), 7.18-7.21 (dd, J <sub>1</sub> =10.4 Hz 及び J <sub>2</sub> =2.0 Hz, 1H), 7.38-7.40(d, J <sub>1</sub> =12.0 Hz 及び J <sub>2</sub> =8.0 Hz, 2H), 7.44-7.46 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.77-7.79(d, J <sub>1</sub> =12.0 Hz 及び J <sub>2</sub> =8.4 Hz, 2H).

## 【0400】

10

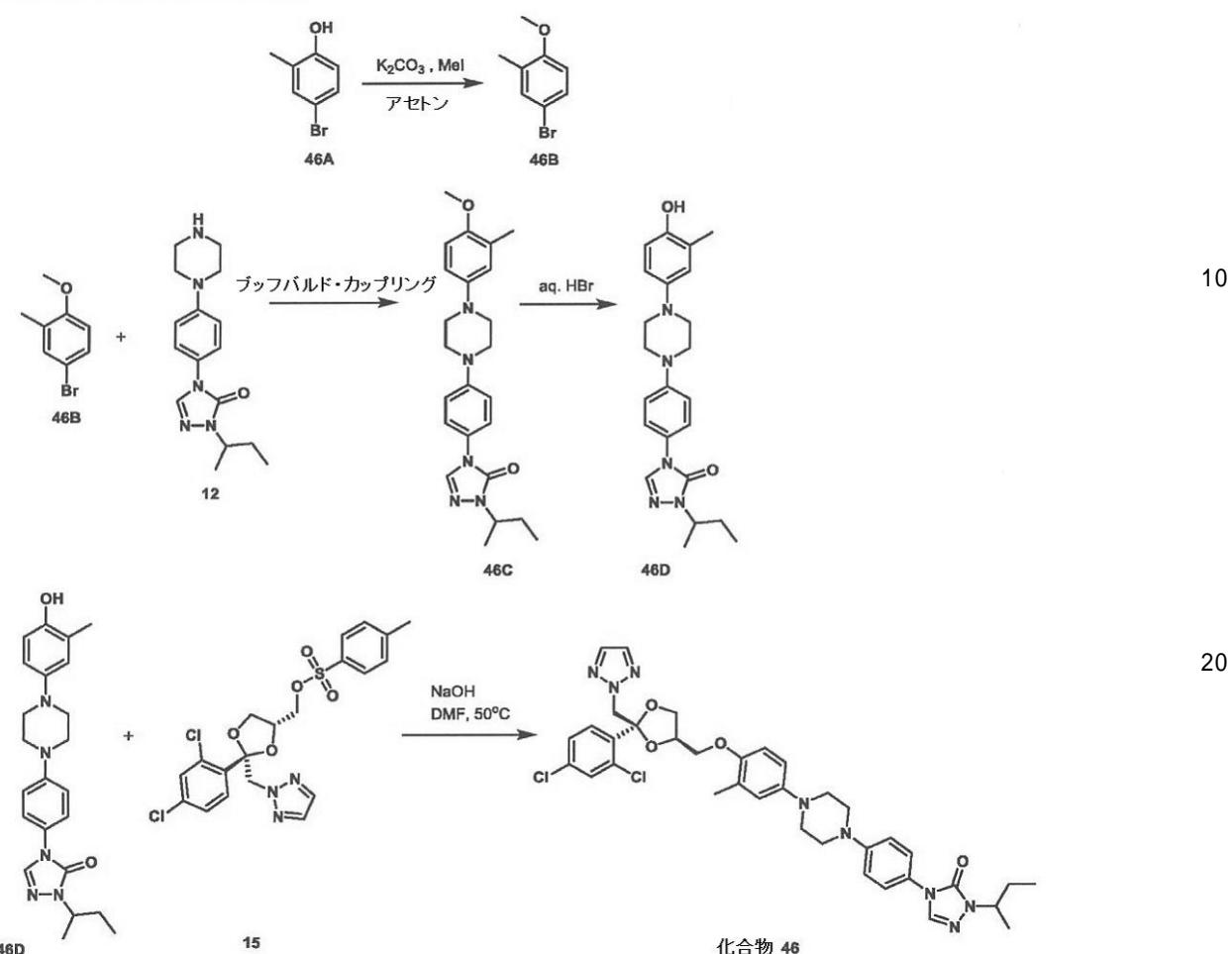
20

30

40

## 【化73】

模式図D: 化合物46の合成



## 【0401】

アセトン(7.0 ml)中の中間体46A(0.50 g)の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下において室温でK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(0.44 g)を充填した。ヨウ化メチル(0.20 ml)を滴下で加え、混合物を、室温に暖め、24時間攪拌した。反応の完了を、TLCを介してモニタリングした(ヘキサン:酢酸エチル(5:5))。反応の完了後、混合物を水(25 ml)へと注いだ。水層を、酢酸エチル(25 ml × 2)で抽出した。有機質層を、組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮して、粗製の塊(mass)、中間体46B(0.53 g、100%)得た。

## 【0402】

トルエン(3.0 ml)中の中間体46B(0.125 g)の攪拌溶液に、アルゴン雰囲気下において室温で中間体12(0.188 g)、ナトリウム・tert・ブトキシド(0.089 g)、Ru(Phos)(0.028 g)およびPd2(dba)3(0.055 g)を充填した。結果として生じる混合物を、10分間アルゴンのバルーン(argon balloon)でバージし、15時間120℃で攪拌した。反応の完了を、TLCを介してモニタリングした(ヘキサン:酢酸エチル(5:5))。反応の完了後、混合物を水(10 ml)へと注いだ。水層を、酢酸エチル(10 ml × 2)で抽出した。有機質層を、組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>によって乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィーによって精製した(ヘキサン中に25%の酢酸エチル)。中間体46C(0.08 g、30.7%)。

## 【0403】

5 mlのチューブに、48%の水性のHBr(0.80 ml)中の中間体46C(0.080 g)を充填した。結果として生じる混合物を、一晩還流温度で攪拌した。反応の完

了を、TLCを介してモニタリングした(酢酸エチル)。反応混合物を、水(5.0ml)で希釈し、飽和した重炭酸ナトリウム溶液で中和した。結果として生じる沈殿物を、ろ過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、純粋な中間体46D(0.050g、64.90%)を得た。

#### 【0404】

D MF(1.0ml)中の中間体46D(0.050g)の搅拌溶液に、アルゴン雰囲気において室温で中間体15(0.050g)およびNaOH(0.020g)を充填した。結果として生じる混合物を、一晩50℃で搅拌した。反応の完了を、TLCを介してモニタリングした(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))。反応の完了後、結果として生じる混合物を水(10ml)へと注ぎ、水層を酢酸エチル(10ml×2)で抽出した。有機質層を、組み合わせ、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ によって乾燥し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を、分取HPLC(ACN中で溶出された：逆相の分取精製によって0.1%のNH<sub>3</sub>を含有している水)によって精製した。生成物の画分を、凍結乾燥して、純粋な生成物46(0.012g、11.32%)を得た。

#### 【0405】

#### 【表4】

中間体と最終化合物のスペクトルデータ:

中間体/ 最終化合物 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
46B	<sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.19-2.20 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.69-6.70 (d, <i>J</i> =4.0 Hz, 1H), 7.26-7.28 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 2H).
46C	LCMS: 98.3 % @ 261 nm; m/z 422 (M+1).
46D	LCMS: 81.9 % @ 258 nm; m/z 408 (M+1).
46	LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 719.51 (M+H).  <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.16-2.19 (s, 3H), 3.25 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.48-3.52 (q, 1H), 3.91-4.00 (m, 3H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 5.06-5.09 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 1H), 5.17-5.20 (d, <i>J</i> =14.0 Hz, 1H), 6.69-6.71 (d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.04-7.06 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 7.20-7.23 (dd, <i>J</i> <sub>1</sub> =10.4 Hz 及び <i>J</i> <sub>2</sub> =2.0 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.52-7.54 (d, <i>J</i> =8.4 Hz 1H), 7.60-7.64 (m, 3H).

10

20

30

40

#### 【0406】

付加的な合成情報 :

化合物47-54は、それらの対応するプロモフェノール(bromophenols)(中間体46A)を有する同一の反応模式図を使用して準備された。

#### 【0407】

パートB:

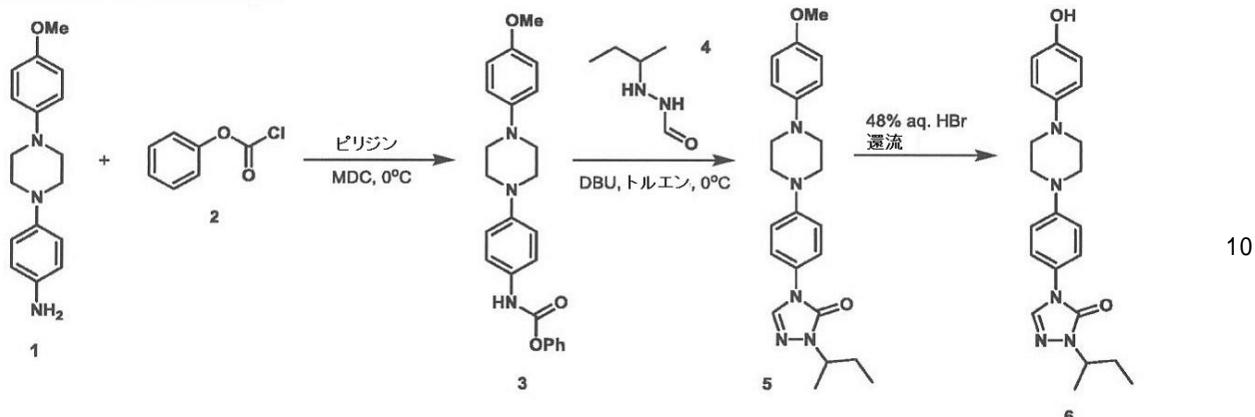
以下の反応EおよびFは、化合物42(模式図G)の最終的な形成において出発物質の合成を詳しく述べる。模式図A(パートA)において生成される同じラセミ化合物のジオールが、以下の合成においても使用された。

50

【0408】

【化74】

## 模式図E: 中間体-6の合成



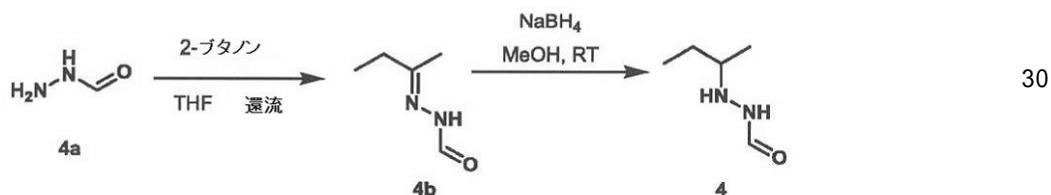
【0409】

塩化カルシウム管を備えた 100 mL の三つ首丸底フラスコ (three neck round bottom flask) に、中間体 1 (5.13 g)、ピリジン (12.0 mL)、および MDC (50.0 mL) を充填した。反応混合物は 0°C に冷えた。また、それに、フェニル基を含む chloroformate (5.0 mL) は加えられた。反応物を一晩 4 で攪拌した。反応の完了は TLC (ヘキサン : 酢酸エチル (5 : 5)) によって確認された。混合物に、水 (100 mL) を加え、30 分間 RT で溶液を攪拌した。沈降物をろ過し、ジクロロメタン (10 mL × 2) で洗浄し、純生成物、中間体 - 3 (5.5 g、75.1%) を得るために真空下で乾燥させた。

【0410】

【化75】

## 中間体-4の合成



【0411】

コンデンサを装備した 250 mL の三つ首丸底フラスコおよび Dean-Stark トランプに、THF (150 mg) 中の中間の 4a (20.0 g)、2-ブタノン (29.8 mL) および無水硫酸ナトリウムを充填した。混合物を 2 時間、還流で攪拌した。反応の完了を TLC (酢酸エチル) で確認した。反応物を RT まで冷やし、溶剤を減圧下で蒸発させて、白色の固体の中間の 4b (32.0 g、84.2%) を得た。

【0412】

マグネチックスターーラーを備えた 500 mL の三つ首丸底フラスコに、メタノール (350 ミリリットル) 中の中間体 4B (32.0 g) を充填した。結果として生じた混合物を 0 まで冷却し、続いて NaBH<sub>4</sub> (9.01 g) を加えた。反応物を 5 時間室温で攪拌した。反応の完了は TLC (ヘキサン : 酢酸エチル (5 : 5)) によって確認された。完了後、溶媒を蒸留により除去し、残留物を水 (100 mL) 中に溶かした。生成物を CHCl<sub>3</sub> (100 mL × 3) で抽出した。有機質層を組み合わせ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> により乾燥させ、減圧化で濃縮して、濃い油 (thick oil) を得た。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 10% 酢酸エチル) により精製した。中間体 - 4 (22.0 g、67.6%)。

【0413】

10

20

30

40

50

塩化カルシウム管を備えた 100 mL の三つ首丸底フラスコ (three neck round bottom flask) に、中間体 1 (5.13 g)、ピリジン (12.0 mL)、および MDC (50.0 mL) を充填した。結果として生じる反応物を 15 分間 100 度で攪拌した。反応の完了を TLC (酢酸エチル) によって確認した。混合物を減圧化で濃縮し、メタノールを加えた。溶液を 2 時間 4 度で攪拌した。結果として生じる沈殿を濾過によって収集し、乾燥させて純粋な中間体 - 5 (4.35 g、85.9%)を得た。

## 【0414】

冷却器を備えた 100 mL の三つ首丸底フラスコに、トルエン (43.5 mL) 中の中間体 - 5 (4.35 g) を充填した。混合物を、還流温度で一晩攪拌した。反応の完了を TLC (酢酸エチル) で確認した。反応混合物を室温まで冷却し、飽和している重炭酸ナトリウム溶液で中和した。結果として生じる沈殿を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥させて純粋な中間体 - 6 (3.30 g, 78.3%)を得た。中間のスペクトル・データ:

## 【0415】

## 【表5】

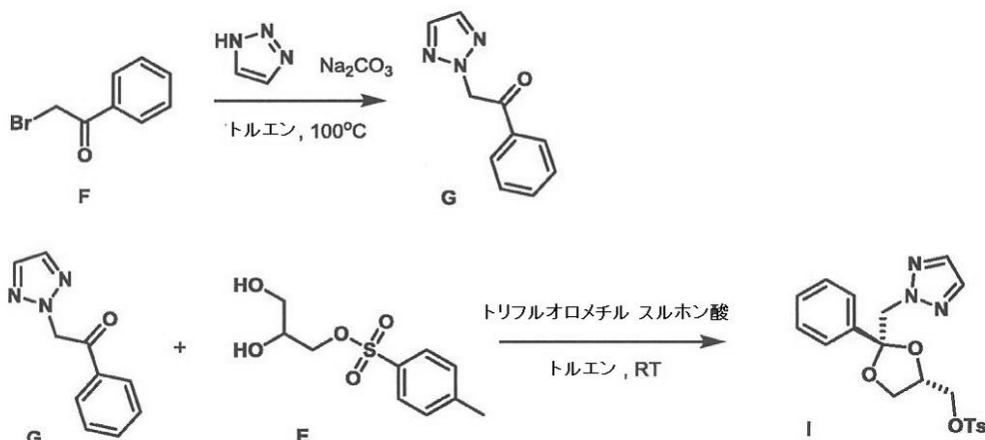
中間体スペクトルデータ:

中間体 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
3	LCMS: 57.55 % @ 202 nm 及び 100 % @ 259 nm; m/z: 404.95 (M+H).
4	<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.81-0.86 (m, 6H), 0.89-0.93 (m, 6H), 1.12-1.22 (m, 2H), 1.37-1.46 (m, 2H), 2.61-2.66 (m, 1H), 2.73-2.74 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.79-4.86 (d, J=28.0 Hz, 2H), 7.92-8.01 (m, 2H), 8.73-8.76 (d, J=12.0 Hz, 1H), 9.31-9.32 (d, J=4.0 Hz, 1H).
5	LCMS: 77.46 % @ 260 nm; m/z: 409.2 (M+H).
6	LCMS: 72.11 % @ 202 nm 及び 99.12 @ 250 nm; m/z: 394.6 (M+H).

## 【0416】

## 【化76】

## 模式図F: 中間体-Iの合成



## 【0417】

トルエン (15.0 mL) 中の中間体 F (2.0 g) の攪拌された溶液に、室温で 1 H - 1, 2, 3 トリアゾル (1.78 g) および Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.74 g) を充填した。

10

20

30

40

50

反応混合物を3時間100度で攪拌した。反応の完了はTLC(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))によってモニターされた。完了の後に混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(25ml)で希釈した。水(25ml\*2)で溶液を洗浄した。有機質層を分離させ、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させ、減圧化で濃縮して、濃いかたまり(crude mass)を得た。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の15%酢酸エチル)により精製した。

## 【0418】

## 【表6】

中間体スペクトルデータ:

中間体	特徴付けデータ(NMR/LCMS)
G	LCMS: 100 % @ 245 nm; m/z 182.82 (M+H).  <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 5.95 (s, 2H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.65-7.69 (m, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.98-8.00 (m, 2H)
I	LCMS: 100 % @ 223 nm; m/z 416.2 (M+H).  <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 2.19 (s, 2H), 2.47 (s, 2H), 3.58-3.61 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.83-3.87 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 1H), 4.74 (s, 2H), 7.28-7.35 (m, 5H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.66-7.68 (d, J=8.4 Hz, 2H).

10

20

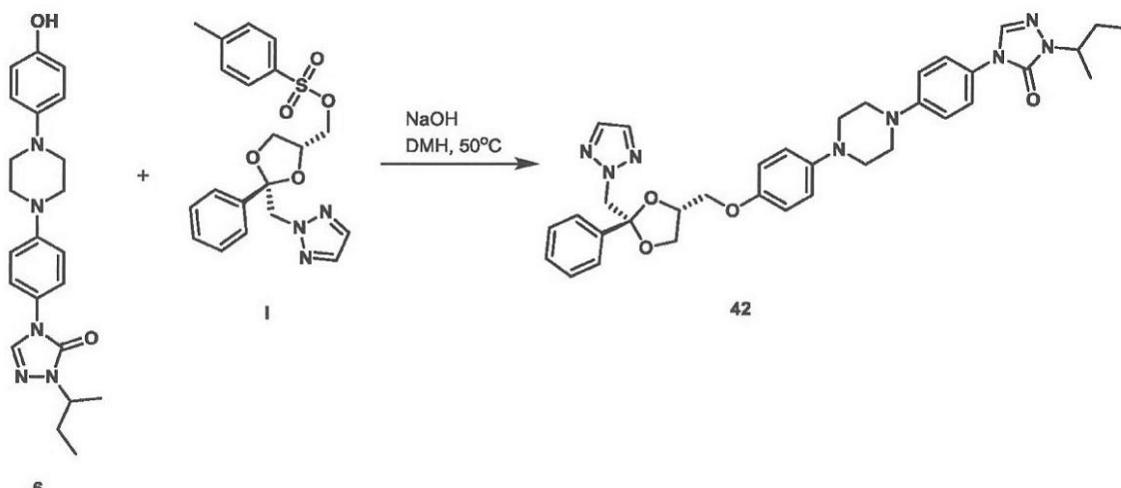
30

40

## 【0419】

## 【化77】

模式図G: 化合物42の合成



40

## 【0420】

トルエン(3.5ml)中の中間体G(0.25g)の攪拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にて中間体E(0.39g)を充填した。混合物を0まで冷却し、それに、トリフリン酸(0.48ml)を滴下で加えた。その後溶液を室温まで暖め、60時間攪拌した。反応の完了はTLC(ヘキサン：酢酸エチル(5:5))によってモニターされた。完了の後、結果として生じた混合物を、水(10ml)へ注ぎ、飽和させられる重炭酸ナトリウム溶液で中和した。酢酸エチル(10ml\*2)で水層を抽出した。有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させ、減圧化で濃縮して、濃い油を得た。粗製生成物を、カラムクロマトグラフィー(ヘキサン中の6%酢酸エチル)により精製した。中間体-I(0.12g, 21.8%)。スキームG: 化合物42の合成:

50

## 【0421】

DMF (1.0 ml) 中の中間体6 (0.060 g) の攪拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にて中間体I (0.070 g) およびNaOH (0.024 g) を充填した。結果として生じた反応混合物を、50 °C で夜通し攪拌した。反応の完了はTLC (ヘキサン：酢酸エチル (5:5)) によってモニターされた。完了の後、反応物を水 (10 ml) へ注いだ。水層は酢酸エチル (10 ml \* 2) で抽出された。有機質層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させ、減圧化で濃縮して、濃いいたまりを得た。粗製生成物を、分取HPLC (ACN：水、逆相分取精製により、0.1%のNH<sub>3</sub>を含む) で精製した。生成物のフラクションを、純粋な生成物42 (0.016 g、16%) を得るために凍結乾燥した。

:

10

## 【0422】

## 【表7】

中間体スペクトルデータ:

最終化合物 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
42	LCMS: 100 % @ 261 nm; m/z 637.45 (M+H).  <sup>1</sup> H NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 9H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.79-6.81 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.44-7.47 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.64 (d, J=2.8 Hz, 3H)

## 【0423】

## 付加的な合成情報

30

化合物30 - 45は、それらの対応するフェナシル臭化物 / 塩化物 (中間体F) を有する同一の反応模式図を使用して準備された。

## 【0424】

## パートC : 化合物74の合成

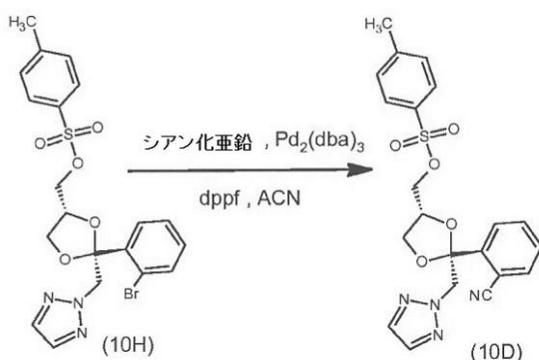
化合物74を、化合物46を調製するために使用されたものと類似の手順を使用し、中間体10Dで中間体-15 (模式図D) を置換して調製した。中間体-15を調製するために使用されるものと類似した手順を使用して、中間体10H (中間体10Dの前駆体) を調製した。

## 【0425】

40

## 【化78】

模式図H: 中間体-10Dの合成



ACN (7.0 ml) 中の中間体 10H (0.1 g) の攪拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にて、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$  (0.47 g)、dppf (0.017 g)、および  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$  (0.027 g) を充填した。結果として生じる混合物を 10 分間アルゴンで浄化し、15 時間 120°で攪拌した。反応の完了は TLC (ヘキサン:酢酸エチル (5:5)) によってモニターされた。反応の完了の後、反応混合物を水 (10 ml) へ注いだ。水相を酢酸エチル (10 ml × 2) で抽出した。有機質層を組み合わせて、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$  により乾燥させ、減圧下で濃縮してカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 25% 酢酸エチル) で精製された粗製のかたまりを得た。中間体-10D (0.013 g, 13.4%)

【0426】

【表8】

中間体 化合物 #	特徴付けデータ (NMR/LCMS)
10D	LCMS: 95.23 % @ 225 nm; m/z 440.9 ( $\text{M}+\text{H}$ ).

20

20

30

【0427】

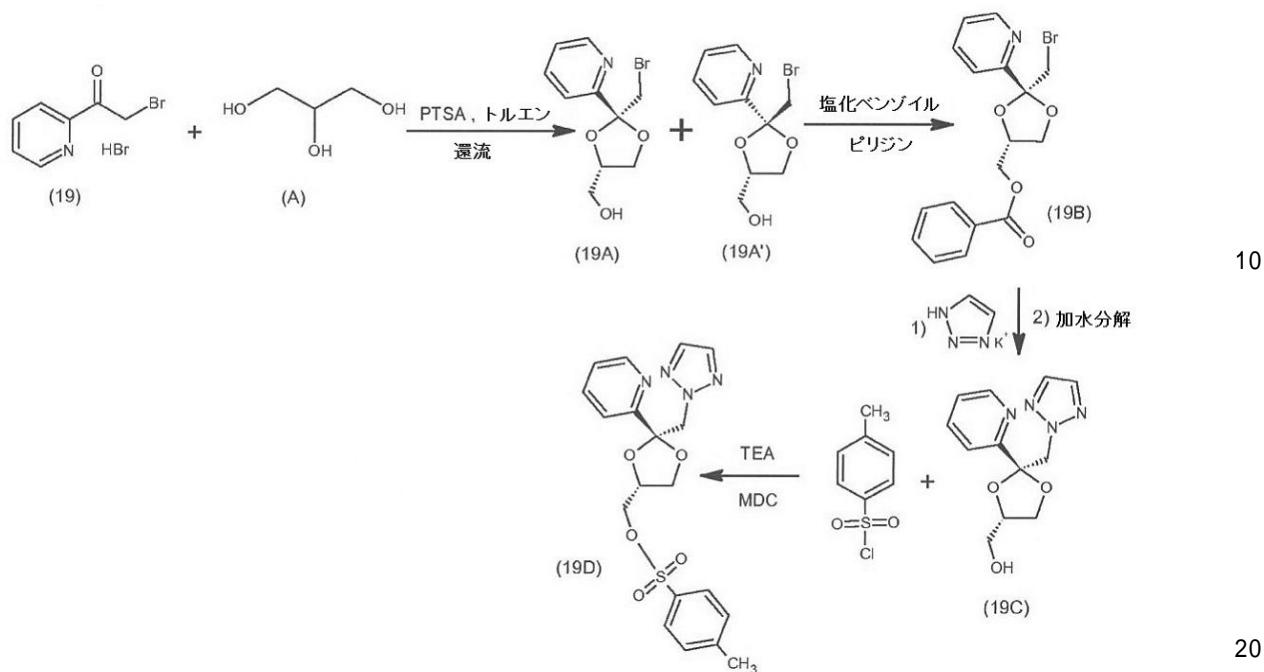
パートD：化合物75の合成

化合物42を調製するために使用されたものと類似の手順を使用し、中間体19Dで中間体-Iを置換して（模式図G）、化合物75を調製した。プロモメチル・ケトン19が1H-1,2,3-トリアゾルとの反応に先立ち中間体Aと反応するように、模式図AおよびCの工程を逆にした模式図I（下記）に示すように、中間の19Dを調整した。

【0428】

## 【化79】

模式図I:中間体-19Dの合成



## 【0429】

トルエン(6.0ml)中の中間体-19(化合物88のためのプロモケトン前駆物質と類似した方法によって調製された0.75g)の攪拌された溶液に、中間体A(1.53g)、PTSA(0.076g)およびモレキュラーシーブ(0.5g)を室温にて加えた。反応混合物を24時間、還流温度で攪拌した。反応の完了を、ヘキサン：酢酸エチル(5:5)を移動相として用いるTLCによってモニターした。反応の完了の後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水(10ml)へ注ぎ、飽和した重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水相を酢酸エチル(10ml×2)で抽出した。有機質層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させて、真空下で蒸発させ、中間体19Aおよび19A'の粗製混合物を得て、さらなる精製なしに次の工程で使用した。中間の19Aおよび中間の19A'の混合物の重量：1.0g(粗製)。LCMS: 33.84% ; m/z : 276(M+2)

## 【0430】

MDC(10.0ml)中の中間体19A&-19A'(1.0g)の攪拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にてピリジンE(0.58g)を加えた。混合物を室温で一晩攪拌できるようになる前に、結果として生じる混合物へ、塩化ベンゾイル(0.43ml)を滴下で加えた。反応の完了を、ヘキサン：酢酸エチル(5:5)を移動相として用いるTLCによってモニターした。反応の完了の後、結果として生じる混合物を水(10ml)へ注いだ。水層をMDC(10ml×2)で抽出した。有機質層を組み合わせて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>により乾燥させて、真空下で蒸発させて、分取HPLC(ACN:水0.1%ギ酸を含む)でさらに精製された濃い油を得た。生成物のフラクションを凍結乾燥して、中間体19Bを得た。中間体19Bの重量：0.20g(収率：14.5%)。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub> ppm): 3.89 - 3.97(m, 2H), 4.15 - 4.22(m, 2H), 4.54 - 4.61(m, 3H), 7.29 - 7.33(m, 1H), 7.46 - 7.50(m, 2H), 7.58 - 7.62(m, 1H), 7.65 - 7.67(m, 1H), 7.75 - 7.79(m, 1H), 8.09 - 8.11(m, 2H), 8.69 - 8.70(d, 1H)。LCMS: 100%純度; m/z : 380(M+2)。

## 【0431】

30

40

50

D M F ( 3 . 0 m l ) 中の中間体 1 9 B ( 0 . 2 0 g ) の搅拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にてトリアゾールカリウム塩 ( 0 . 1 4 g ) を加えた。結果として生じる混合物を、2 4 時間 1 3 0 で加熱した。反応の完了を、ヘキサン：酢酸エチル ( 5 : 5 ) を移動相として用いる T L C によってモニターした。反応の完了の後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、真空下で D M F を除去した。3 2 % の N a O H 水溶液 ( 4 . 0 m l ) の添加の前に、残留物を T H F ( 4 . 0 m l ) 中に溶かした。結果として生じる混合物を3時間、還流温度で搅拌した。加水分解の完了を、M D C : M e O H ( 9 : 1 ) を移動相として用いる T L C によってモニターした。反応の完了の後、結果として生じる混合物を室温まで冷却し、水 ( 1 0 m l ) へ注いだ。水相を酢酸エチル ( 1 0 m l × 2 ) で抽出した。有機質層を組み合わせて、N a ₂ S O ₄ により乾燥させ、真空下で蒸発させて 10 、カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中の60%酢酸エチル）によりさらに精製した濃い油を得て、中間体 1 9 C を得た。中間体 1 9 C の重量：0 . 0 4 5 g ( 収率：3 2 . 6 % )。<sup>1</sup> H - N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> p p m ) : 2 . 1 9 ( s , 1 H ) , 3 . 3 3 - 3 . 3 7 ( d , J = 3 . 2 H z , 1 H ) , 3 . 8 4 - 3 . 9 4 ( m , 2 H ) , 4 . 0 5 - 4 . 0 8 ( m , 1 H ) , 4 . 3 2 ( s , 1 H ) , 4 . 9 9 - 5 . 0 3 ( d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H ) , 5 . 2 5 - 5 . 2 9 ( d , J = 1 4 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 5 - 7 . 3 6 ( m , 1 H ) , 7 . 5 7 - 7 . 5 9 ( d , J = 9 . 2 H z , 1 H ) , 7 . 6 6 ( s , 2 H ) , 7 . 7 5 - 7 . 7 8 ( m , 1 H ) , 8 . 7 6 ( s , 1 H ) . L C M S : U V による 9 9 . 2 7 % の純度 ; m / z : 2 6 3 ( M + 1 ) . 20

#### 【 0 4 3 2 】

ジクロロメタン ( 1 . 5 m l ) 中の中間体 1 9 C ( 0 . 0 4 5 g ) の搅拌された溶液に、アルゴン気体下で室温にてトリエチルアミン ( 0 . 0 4 m l ) を充填した。結果として生じる混合物を0まで冷却し、それに、p - T S C l ( 0 . 0 4 g ) を加えて、混合物を室温まで暖めて、室温で3時間で搅拌した。反応の完了を、ヘキサン：酢酸エチル ( 5 : 5 ) を移動相として用いる T L C でモニターした。反応の完了の後、結果として生じる混合物を水 ( 1 0 m l ) へ注ぎ、飽和した重炭酸ナトリウム溶液で中和した。水層を酢酸エチル ( 1 0 m l × 2 ) で抽出した。有機質層を組み合わせ、N a ₂ S O ₄ により乾燥させ、真空下で蒸発させて、濃い油としての中間体 - 1 9 D を得た。中間体 1 9 D の重量：0 . 0 7 5 g ( 粗製 )。<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l <sub>3</sub> p p m ) 2 . 4 9 ( s , 3 H ) , 3 . 2 2 - 3 . 2 8 ( m , 1 H ) , 3 . 6 9 - 3 . 7 3 ( m , 1 H ) , 3 . 8 5 - 3 . 8 9 ( m , 1 H ) , 3 . 9 8 - 4 . 0 1 ( m , 1 H ) , 4 . 4 2 - 4 . 4 3 ( d , J = 4 . 4 H z , 1 H ) , 5 . 0 1 - 5 . 1 2 ( m , 2 H ) , 7 . 1 9 - 7 . 2 1 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 3 9 - 7 . 4 4 ( m , 2 H ) , 7 . 4 4 - 7 . 4 8 ( m , 3 H ) , 7 . 7 8 - 7 . 8 3 ( m , 3 H ) , 7 . 9 4 - 7 . 9 6 ( d , J = 8 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 8 4 - 8 . 8 5 ( d , J = 4 . 0 H z , 1 H ) . L C M S : U V による 8 8 . 7 4 % の純度 ; m / z : 4 1 7 ( M + 1 ) . 30

#### 【 0 4 3 3 】

出発物質として2 - アセチルピリジンの代わりに2 - アセチルチアゾールを使用した以外、化合物 7 5 と類似の方法によって、化合物 7 8 を調製した。臭素化は、化合物 8 8 のプロモケトン前駆体の合成と類似の方法で行われ得る。 40

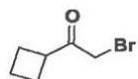
#### 【 0 4 3 4 】

#### パート E : 化合物 8 8 の合成

化合物 4 2 を調製するために使用されたものと類似の手順を使用し、シクロブチル ( N 2 ) トリアゾリルケトンで中間体 - 1 4 を置換して（模式図 C ）、化合物 8 8 を、調製した。

#### 【 0 4 3 5 】

## 【化 8 0】

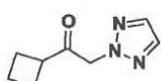


## 【0436】

M e O H 中のシクロブチル - メチル ケトン ( 1 equiv ) の冷却された溶液に、プロム ( 1 equiv ) を 30 分間 0 °C で滴下で加えた。結果として生じる反応混合物を、2 時間同じ温度にて攪拌し、続いてもう 30 分間室温で攪拌した。その後、反応していないプロムを、N a 2 S 2 O 3 の 10 % 水溶液で注意深くクエンチした。その後混合物をエーテルで抽出し、N a H C O 3 およびブラインで洗浄した。混ぜ合わせた有機抽出物を無水の M g S O 4 により乾燥させて、ろ過し、濃縮して、所望のプロモケトンを産出した。  
10

## 【0437】

## 【化 8 1】



## 【0438】

A C N 中のプロモケトン ( 1.0 equiv ) およびトリアゾール ( 1.2 eq u i v ) の溶液に、D I P E A ( 1.2 equiv ) を加えた。その後、結果として得られる反応物を 1 時間還流まで攪拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラム・クロマトグラフィーにより精製して、時間の経過とともに徐々に固体化する浅黄色の油として、所望のシクロブチル - トリアゾリル - ケトンを産出した。  
20

## 【0439】

表 1 に現れる付加的な化合物を、前の手順と類似した手順を使用して調製した。

## 【0440】

<生物学的実施例>

<実施例 1：生物学的アッセイ>

筋線維芽細胞の分化転換に関連する - S M A 染色および細胞形態変化に基づく、高コンテンツイメージングアッセイを、初代ヒト肺線維芽細胞および初代げっ歯類 H S C を使用して確立した。ハイスループットな低分子スクリーニングに適用可能な小型化 ( 384 ウェルプレート ) 形式において堅牢なインビトロ分化転換を促進する、血清飢餓およびその後の T G F - 处置が関与する疾病が同定された。選択的 A L K - 5 T G F - 受容体阻害剤 ( S B - 431542 ) をポジティブコントロールとして使用した。4 日の長いアッセイは 100,000 オーダーのウェル上で化合物をスクリーニングするのを受け入れ、容易にし、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化転換を選択的に阻害する化合物の同定を容易にした。このアッセイを使用して、ヒット化合物 ( イトラコナゾール ) を同定し、医薬品化学の努力によりつくられたイトラコナゾールアナログの集束パネルを評価した。  
30

## 【0441】

イトラコナゾールおよびそのアナログの活性は、生化学的方法 ( 例えば、ウェスタンプロットおよび R T - P C R ) を使用して、分化転換を筋線維芽細胞にする線維芽細胞に関連する複数の遺伝子の遺伝子発現の変化を分析することにより確認された。これら 4 日間のアッセイは、4 点用量応答の様式で一度に 6 の化合物のセットを評価するために使用された。  
40

## 【0442】

< S M A アッセイ >

## 【0443】

静止ラット肝星細胞を、星状細胞培地 ( S c i e n c e l l ) 中のポリ - D - リジンでコーティングされた 384 ウェルプレートに播種した ( ウェルあたり 350 細胞 ) 。  
24  
50

時間のインキュベーション後に、細胞を、肝星培地における 10 ng / mL の TGF - の存在下で、48 時間、イトラコナゾールの示された用量で処理した。固定し、抗平滑筋アクチン抗体を染色した後、細胞の形態は、セロミクス細胞洞察イメージングリーダーを用いて分析された。（代表的な画像についての図 1）。細胞は、- SMA 染色の平均細胞領域（図 5 a）、または SMA 染色（図 5 b）の平均蛍光強度を分析された。このアッセイにおいて、イトラコナゾールは、平均細胞領域及びアルファ平滑筋アクチン染色の両方において、用量依存性の減少を再現可能に誘導し、これは筋線維芽細胞の分化転換及び活性化の阻害を示す。

#### 【 0 4 4 4 】

< TGF p およびイトラコナゾール ( I t r a ) に暴露された細胞における線維症関連タンパク質のウエスタンプロット解析 >

#### 【 0 4 4 5 】

ヒト肺線維芽細胞を、アッセイ培地中で 6 ウエルディッシュ（2 % ウシ胎児血清、DMEM）中でウェルあたり 105 細胞で播種した。24 時間インキュベーション後、培地を TGF - 1 (10 ng / mL) を含むアッセイ培地に換え、同時にイトラコナゾール (10 μM)、SB431542 (10 μM) またはビヒクル対照で処理した（図 6）。48 時間のインキュベーションの後、細胞は簡単なトリプシン処理および遠心分離に播種された。細胞は Cell Lytic M (Sigma) 中に溶解され、ライセート濃度は 260 nm で吸収読み取りを介して標準化された。サンプルを 2 X サンプル・バッファーおよび 10 % のベータメルカプトエタノールにおいて沸騰させた。3 マイクログラムの溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10 % の 2 - トリス・ゲル上の SDS - PAGE によって分離し、続いて準乾燥転送 (semi dry transfer) を介して PVDF 膜に転送した。Tween - 20 (0.1 %) を有する TRIS 緩衝食塩水中的 5 % ミルクにおいてブロッキングした後、メンブレンは一次抗体を充当するために曝露された。プロットは HRP - が抱合された二時抗体でインキュベートされ、フィルムおよび SuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate (Pierce) を使用して可視化された。このアッセイにおいて、イトラコナゾールは、誘導されたアルファ平滑筋アクチンのタンパクレベルにおいて、用量依存的な減少を再現可能に誘導し、これは筋線維芽細胞の分化転換及び活性化の阻害を示す。

#### 【 0 4 4 6 】

< イトラコナゾールで処理されたヒト肺纖維芽細胞の遺伝子発現解析 >

#### 【 0 4 4 7 】

ヒト肺線維芽細胞を、アッセイ培地 (DMEM 中の 2 % ウシ胎児血清) 中で 6 ウエルディッシュのウェルあたり 105 細胞で播種した。24 時間の後、培地を、TGF - 1 (10 ng / mL) およびイトラコナゾール (500 nM) を含むアッセイ培地に換えた。37 での 48 時間のインキュベーションの後、細胞は簡単なトリプシン処理および遠心分離により播種された。RNA は、RNeasy キット (Qiagen) を用いて抽出し、cDNA をスープースクリプト II 第一鎖合成キット (Life Technologies) を用いて増幅した。その後、qPCR 反応は、供給されたプレートと試薬を備える、纖維症に焦点を当てた RT2 Profiler PCR Array キットを使用して行われた。データは、処理条件あたり、反応あたり、N = 1 を使用して分析した。データは、TGF - 1 (図 7 a) で処理されていない試料に関する倍調節 (fold regulation) として発現した。纖維症に焦点を当てた RT2 Profiler PCR Array からの生データは、図 7 b で示され。このアッセイにおいて、イトラコナゾールは、複数の纖維症関連遺伝子において、用量依存的な変化を再現可能に誘導し、これは筋線維芽細胞の分化転換及び活性化の阻害を示す。

#### 【 0 4 4 8 】

イトラコナゾールおよびそのアナログの抗纖維症活性は、抗菌活性に関連した P450 抑制に起因しなかった。イトラコナゾールは VEGF および Hedgehog 線維シグナ

10

20

30

40

50

ル伝達経路を阻害した。

【0449】

<イトラコナゾールで処理したラット肝星細胞中のHedgehog関連遺伝子のqPCR解析>

【0450】

ラット肝星細胞を、星細胞培地(Science 11)中のポリ-D-リジンでコーティングした6ウェルディッシュに、ウェル当たり105個の細胞で播種、完全なコンフルエンス(～約2週間)まで増殖させた。その後、培地は、1 ug/mL SHH-N(R&D systems)を有する、DMEMおよび0.5%ウシ胎仔血清に替えられた。細胞は、24時間SHH-Nおよび化合物(シクロパミン5μM(陽性対照)(イトラコナゾール1μM))で処理した。細胞を簡単なトリプシン処理および遠心分離によって播種した。RNAは、RNeasyキット(Qiagen)を使用して抽出され、SuperScript III第1鎖合成キット(Life Technologies)を使用して増幅された。qPCRはSYBRグリーンマスターMix(Takara)を使用して行なわれた。PTCH1(タンパク質patchedホモログ1)およびGLI1(GLIファミリージングクフィンガー1)のmRNAの相対レベル(図8Aおよび8Bを参照、両方のqPCR実験の生データについては、図8cに示される)は、イトラコナゾールがラット肝星細胞におけるHedgehogシグナルを阻害することを示している。

【0451】

<Smoothenedのノックダウンの後のCOL1-GFP-HSCのウェスタンプロット解析>

【0452】

COL1-GFPのMSC(コラーゲン遺伝子座にノックインされたGFPを有する不死化マウス肝星細胞株)を、アッセイ培地(10%ウシ胎児血清、DMEM)中でウェル当たり7.55細胞で播種しました。24時間の後、細胞は、レンチウイルスの粒子で形質導入された。ウィルス粒子との24時間のインキュベーションの後、細胞は新鮮なアッセイ培地に切り替えられ、48時間インキュベートされた。細胞はCell Lytic M(Sigma)中に溶解され、ライセート濃度は260nmで吸収読み取りを介して標準化された。サンプルを2Xサンプル・バッファーおよび10%のベータメルカブトエタノールにおいて沸騰させた。等量の溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10%の2-トリス・ゲル上のSDS-PAGEによって分離し、続いて準乾燥転送(semidry transfer)を介してPVDF膜に転送した。Tween-20(0.1%)を有するTRIS緩衝食塩水中の5%ミルクにおいてブロッキングした後、メンブレンは一次抗体を充当するために曝露された。プロットは、HRP-が抱合された二時抗体でインキュベートされ、フィルムおよびSupersignal West Dura Chemiluminescent Substrate(Pierce)を使用して可視化された。図9を参照されたい。レンチウイルスで送達されるshRNAのための構成物は、MISSIONグリセリンストックとしてSigmaから得られた。レンチウイルスは、293T細胞およびパッケージングベクターpMD2.GおよびpSPAX2を使用してパッケージされた。クローン71、12および95は、SMOに対してshRNAに対応し、pLKOは非ターゲットのshRNAをコード化するプラスミドSC-H002である。ラット肝星細胞中の、shRNAを介したSMOノックダウンおよび結果としておこるHedgehogシグナルの阻害は、イトラコナゾールの抗纖維症活性を部分的に再現する。

【0453】

<イトラコナゾール処理後のVEGFR2移動パターンのウェスタンプロット分析>

【0454】

静止ラット肝星細胞を、星状細胞培地(Science 11)中のポリ-D-リジンでコーティングされた6ウェルプレート中にウェルあたり105細胞で播種した。24時間

10

20

30

40

50

のインキュベーションの後、細胞を様々な用量のイトラコナゾールで24時間処理した。細胞を簡単なトリプシン処理および遠心分離によって播種した。細胞はCell Lytic M (Sigma)中に溶解され、ライセート濃度は260nmで吸収読み取りを介して標準化された。サンプルを2Xサンプル・バッファーおよび10%のベータメルカプトエタノールにおいて沸騰させた。等量の溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10%の2-トリス・ゲル上のSDS-PAGEによって分離し、続いて準乾燥転送(semi dry transfer)を介してPVDF膜に転送した。Tween-20(0.1%)を有するTRIS緩衝食塩水中の5%ミルクにおいてブロッキングした後、メンブレンは一次抗体を充当するために曝露された。プロットは、HRP-が抱合された二時抗体でインキュベートされ、フィルムおよびSuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate (Pierce)を使用して可視化された。図10を参照されたい。イトラコナゾールは、VEGFR2のグリコシル化および輸送を阻害し、これにより、ラット肝星細胞における線維化促進性(prom-fibrotic)VEGFシグナル伝達の阻害を引き起す。

#### 【0455】

<VEGFRおよびHedgehogの阻害化合物の組み合わせで処理された、ラット肝星細胞のウエスタンプロット分析>

#### 【0456】

静止ラット肝星細胞を、星状細胞培地(Science 11)中のポリ-D-リジンでコーティングされた6ウェルプレート中にウェルあたり105細胞で播種した。24時間のインキュベーションの後、細胞は、10ng/mlLTGF-1および化合物の示される組み合わせを含む星細胞培地へと換えられる。48時間の処置の後、細胞は簡単なトリプシン処理および遠心分離により播種された。細胞はCell Lytic M (Sigma)中に溶解され、ライセート濃度は260nmで吸収読み取りを介して標準化された。サンプルを2Xサンプル・バッファーおよび10%のベータメルカプトエタノールにおいて沸騰させた。3マイクログラムの溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10%の2-トリス・ゲル上のSDS-PAGEによって分離し、続いて準乾燥転送(semi dry transfer)を介してPVDF膜に転送した。Tween-20(0.1%)を有するTRIS緩衝食塩水中の5%ミルクにおいてブロッキングした後、メンブレンは一次抗体を充当するために曝露された。プロットは、HRP-が抱合された二時抗体でインキュベートされ、フィルムおよびSuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate (Pierce)を使用して可視化された。図11を参照されたい。ラット肝星細胞中のVEGFまたはHedgehogのシグナル伝達のいずれかの薬理学的な阻害は、イトラコナゾールまたはそのアナログの抗纖維症活性を部分的に再現した。ラット肝星細胞中のVEGFおよびHedgehogのシグナル伝達のいずれかの二重の薬理学的な阻害は、イトラコナゾールの抗纖維症活性を部分的に再現した。

#### 【0457】

<ヘッジホッグのレポーターアッセイにおけるイトラコナゾールおよび化合物42の活性>

#### 【0458】

TM3-GLI-Luc細胞(GLI-Lucレポーターを発現するマウスTM3細胞の安定なクローン)を播種し、その後、40μLのアッセイ培地(DMEM:F12および2%ウシ胎児血清)中の384ウェルプレートにおいてウェル当たり5,000細胞で播いた。化合物を階段希釈のDMSOに溶かし、Biomek自動ワークステーション上の100nLピンツールヘッド(pintool head)を使用して、アッセイ・プレートに移した。化合物を移した後、小分子のヘッジホッグアゴニストSAGを含む10μlアッセイ培地を、SAGの最終アッセイ濃度が10nMまたは400nMとなるように加えた。アッセイプレートは、Bright-Glo試薬を用いる前に48時間インキュベートし、EnVisionプレートリーダー上で輝度シグナルを判定した。1

0 nM SAG および示された用量の阻害剤に暴露された TM3 - GLI - LUC 細胞の相対的な GLI - LUC 活性を、図 12a において示す。400 nM SAG および示された用量の阻害剤に暴露された TM3 - GLI - LUC 細胞の相対的な GLI - LUC 活性を、図 12b において示す。1 用量あたり N = 3。イトラコナゾールおよびそのアナログは、ラット肝星細胞中の線維化促進性 Hedgehog シグナル伝達を阻害した。

#### 【0459】

< VEGFR1、VEGFR2 または SMO のノックダウンの後の LX2 のヒト肝性星細胞のウエスタンプロット解析 >

#### 【0460】

COL1 - GFP の MSC ( 不死化マウス肝星細胞株、Scot Friedmann 研究室 ) を、アッセイ培地 ( 10 % ウシ胎児血清、DMEM ) 中でウェル当たり 105 細胞で播種しました。24 時間の後、細胞は、レンチウイルスの粒子で形質導入された。ウィルス粒子との 24 時間のインキュベーションの後、細胞は新鮮なアッセイ培地に切り替えられ、48 時間インキュベートされた。細胞は Celle Lytic M ( Sigma ) 中に溶解され、ライセート濃度は 260 nm で吸収読み取りを介して標準化された。サンプルを 2X サンプル・バッファー および 10 % のベータメルカプトエタノールにおいて沸騰させた。等量の溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10 % の 2 - トリス・ゲル上の SDS - PAGE によって分離し、続いて準乾燥転送 ( semi dry transfer ) を介して PVDF 膜に転送した。Tween - 20 ( 0.1 % ) を有する Triton X-100 で洗浄した後、メンブレンは一次抗体を充てるために曝露された。プロットは、HRP - が抱合された二時抗体でインキュベートされ、フィルムおよび SuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate ( Pierce ) を使用して可視化された。図 13 を参照されたい。レンチウイルスで送達される shRNA のための構成物は、MISSION グリセリンストックとして Sigma から得られた。レンチウイルスは、293T 細胞およびパッケージングベクター pMD2.G および pSPAX2 を使用してパッケージされた。クローン 65 は SMO を標的にする shRNA に対応し、クローン 31 および 32 VEGFR1 を標的にする shRNA に対応し、クローン 86 および 87 は VEGFR2 を標的にする shRNA に対応し、pLKO は非ターゲットの shRNA をコード化するプラスミド SCH002 である。ヒトの星細胞 VEGF および Hedgehog シグナル伝達の遺伝的ノックダウンは、纖維化促進性の筋線維芽細胞の活性化を阻害し、それイトラコナゾールおよびそのアナログの抗纖維症活性を部分的に再現した。

#### 【0461】

以下の表 1 は、同様に化合物の分析データ ( NMR および MS ) ならびにそれらの生物活性を示す。(イメージングおよびウエスタンに基づく) 活性についての EC50 は次のように評価される : + + + = < 500 nM ; + + = 500 nM から 5 nM ; + = 5 から 30 μM .

#### 【0462】

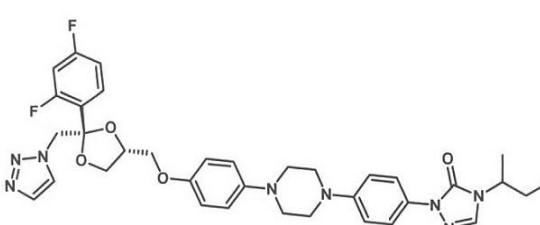
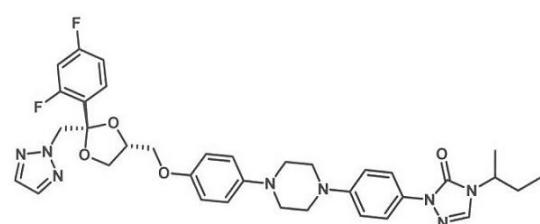
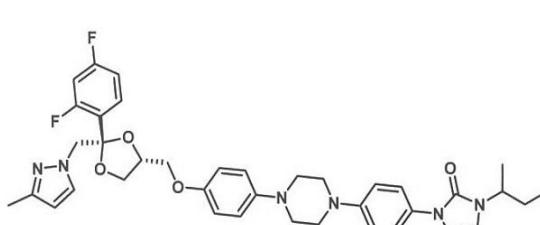
## 【表9-1】

表 1

Cpd #	構造	特徴付けデータ (NMR 及び LCMS)	活性
ITZ		シス ラセミ体	+++
POS		シス ラセミ体	+
1		シス ラセミ体 LC-MS: m/z 673.0 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 16.4 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.37-3.35 (m, 4H), 3.24-3.22 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).	++

## 【0463】

【表 9 - 2】

2	 <p>LC-MS: m/z 673.0 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      7.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 6.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 9.6 Hz, 4 Hz, 1H), 3.75 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.38-3.35 (m, 5H), 3.24-3.22 (m, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).</p>	10 ++
3	 <p>LC-MS: m/z 673.0 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      7.62 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46-7.42 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 5.00 (dd, J = 24.4 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.50 (dd, J = 7.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).</p>	20 +
4	 <p>LC-MS: m/z 686.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      7.62 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.76 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 4.55 (dd, J = 28.8 Hz, 12.0 Hz, 2H), 4.38 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.82-3.71 (m, 3H), 3.37 (br)</p>	+ 40

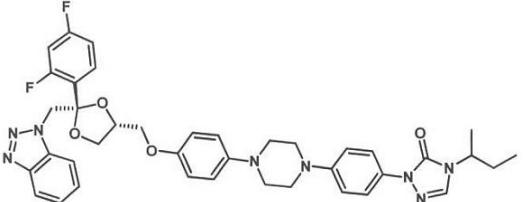
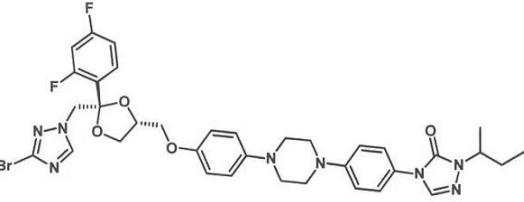
【0 4 6 4】

【表 9 - 3】

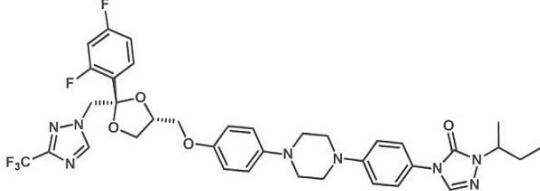
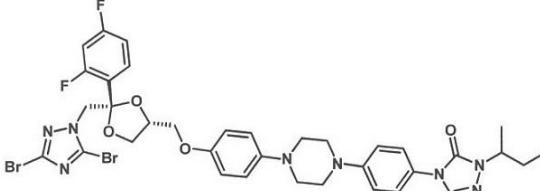
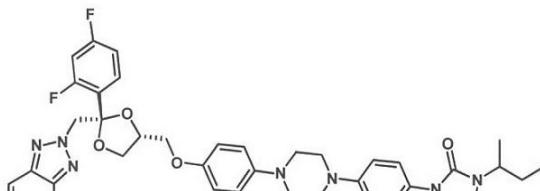
		s, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).	
5		LC-MS: m/z 687.0 (M+H)  ++  10	
6		シス キラル LC-MS: m/z 673.0 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.21 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.79 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.70 (dd, J = 16.4 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.41 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.49 (dd, J = 8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.40 (br s, 4H), 3.28 (br s, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).  ++  20	
7		トランス ラセミ体 LC-MS: m/z 673.0 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.20 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.88-6.80 (m, 4H), 6.72 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 16.8 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.01 (dd, J = 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.93 (dd, J = 7.2 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.50-3.11 (m, 8H),  +  30  40	

【0 4 6 5】

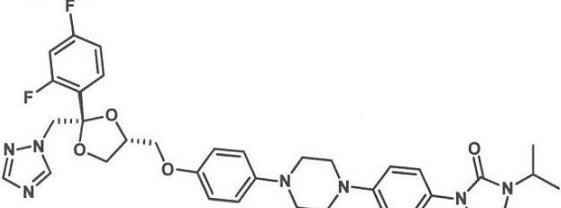
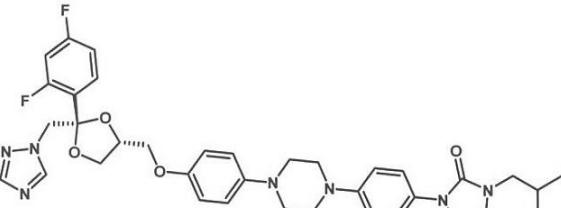
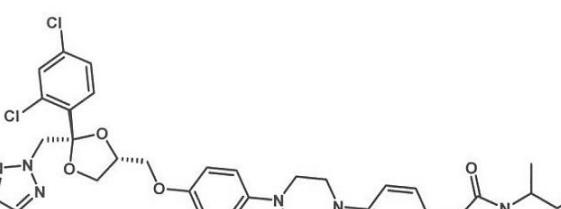
【表 9 - 4】

		1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.38 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 6.0 Hz, 3H).	
8		<p>LC-MS: m/z 723.0 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.95-6.86 (m, 4H), 6.53 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.15 (dd, J = 20.4 Hz, 12.0 Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.88 (dd, J = 6.8 Hz, 5.2 Hz, 1H), 3.62 (dd, J = 6.8 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.41-3.37 (m, 5H), 3.22 (br s, 4H), 2.88 (m, 1H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 6.0 Hz, 3H).</p>	10 ++ 20
9		<p>LC-MS: m/z 750.9 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  8.12 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.95-6.88 (m, 4H), 6.84 (m, 2H), 4.65 (dd, J = 15.6 Hz, 12.0 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.98 (dd, J = 6.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 6.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 7.6 Hz, 3.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 3.37 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H).</p>	30 +

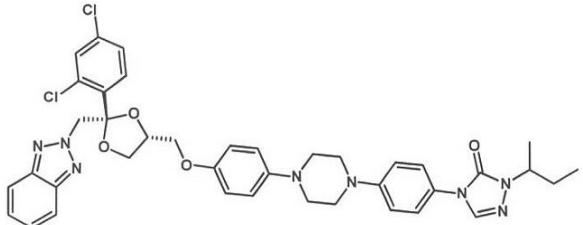
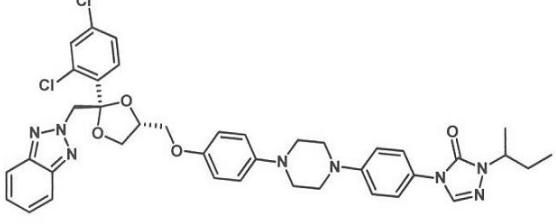
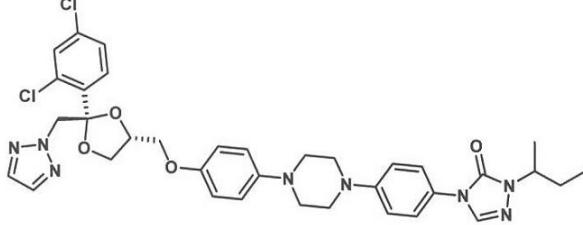
【表 9 - 5】

10	 <p>LC-MS: m/z 741.0 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      8.33 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.93-6.89 (m, 4H), 6.82 (br s, 2H), 4.74 (dd, J = 14.0 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.99 (dd, J = 6.8 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 6.8 Hz, 4.4 Hz, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.38 (br s, 4H), 3.25 (br s, 4H), 1.85 (m, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 5.6 Hz, 3H).</p>	+	10
11	 <p>LC-MS: m/z 829.3 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      7.62 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.96-6.88 (m, 4H), 6.83 (m, 2H), 4.67 (dd, J = 24.0 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.43 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.90 (dd, J = 7.2 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 7.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (br s, 4H), 3.26 (br s, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 0.91 (t, J = 6.0 Hz, 3H).</p>	+	20 30
12	 <p>LC-MS: m/z 723.0 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      7.88-7.87 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (m, 4H), 7.04 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.94-6.83 (m, 4H), 6.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.30 (dd, J = 37.6 Hz, 9.6 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.94 (dd, J = 7.2 Hz, 4.8 Hz, 1H),</p>	+	40

【表 9 - 6】

		3.89 (dd, $J = 6.8$ Hz, 3.2 Hz, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.36 (br s, 4H), 3.22 (br s, 4H), 2.99 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.72 (m, 1H), 1.39 (d, $J$ = 5.2 Hz, 3H), 0.91 (t, $J = 6.0$ Hz, 3H).	
13		LC-MS: m/z 659.0 (M+H)	10 +
14		LC-MS: m/z 673.0 (M+H)	20 +
15		LC-MS: m/z 705.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 3H), 7.23 (dd, $J$ = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 2H), 6.98 – 6.91 (m, 2H), 6.84 – 6.77 (m, 2H), 5.25 – 5.03 (m, 3H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.36 – 4.27 (m, 1H), 3.98 – 3.84 (m, 3H), 3.48 (dd, $J = 9.5$ , 7.1 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 1.89 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J =$ 7.4 Hz, 3H).	30 ++

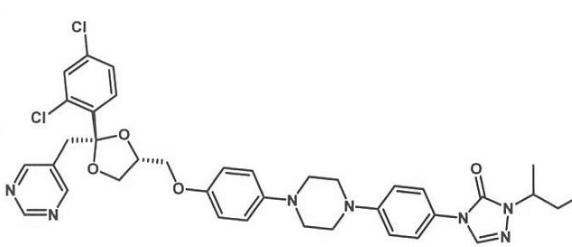
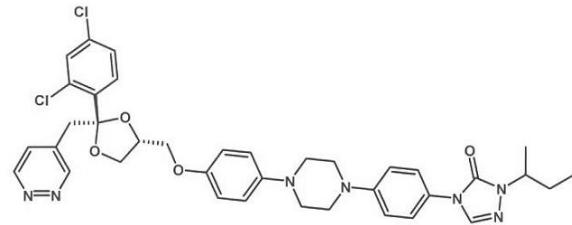
【表 9 - 7】

		LC-MS: m/z 755.3 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.12 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 7.48 – 7.36 (m, 4H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 6.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 5.54 – 5.29 (m, 2H), 4.56 – 4.37 (m, 1H), 4.34 – 4.18 (m, 1H), 4.04 – 3.84 (m, 2H), 3.68 (m, 8H), 3.61 – 3.44 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	
16		+ 10	
17		トランス ラセミ LC-MS: m/z 755.3 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.63 (dd, <i>J</i> = 4.6, 3.9 Hz, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 5H), 7.18 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 5.42 – 5.27 (m, 3H), 4.38 – 4.22 (m, 2H), 4.01 – 3.90 (m, 2H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).	+ 20 30
18		トランス ラセミ LC-MS: m/z 705.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.63 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 3H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.96 – 6.84 (m, 2H), 6.77 – 6.63 (m,	+ 40

【表 9 - 8】

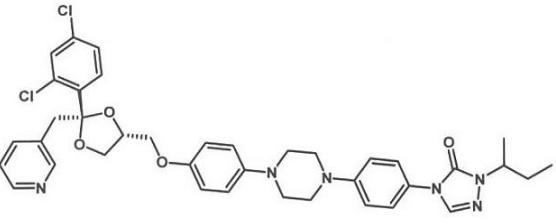
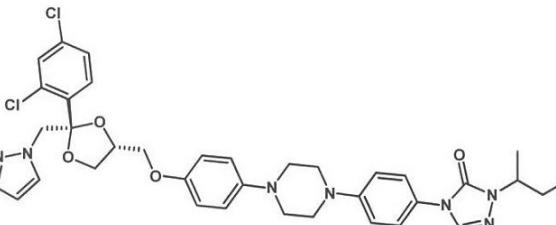
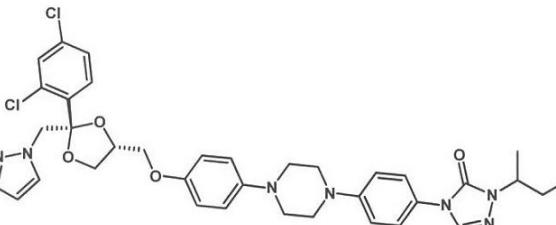
		2H), 5.19 – 4.96 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.30 – 3.15 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.64 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	
19		LC-MS: m/z 704.3 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.09 – 7.01 (m, 3H), 6.99 – 6.91 (m, 3H), 6.87 – 6.77 (m, 2H), 4.62 – 4.40 (m, 2H), 4.39 – 4.26 (m, 2H), 3.89 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.41 – 3.34 (m, 4H), 3.31 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H), 3.29 – 3.18 (m, 4H), 1.95 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.66 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	10 ++ 20
20		LC-MS: m/z 754.3 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.43 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.08 – 7.99 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 – 7.67 (m, 2H), 7.62 (m, 1H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.21 (m, 3H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.33 – 5.05 (m, 3H), 4.51 – 4.36 (m, 2H), 4.33 – 4.17 (m, 1H), 3.89 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 10.6, 3.1$ Hz, 1H), 3.71 (dd, $J = 8.5, 4.9$ Hz, 1H), 3.60 – 3.46 (m, 9H), 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.41 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H),	30 ++ 40

【表 9 - 9】

		0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	
21		LC-MS: m/z 716.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 8.5$ , 2.1 Hz, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.25 (m, 2H), 3.96 – 3.66 (m, 4H), 3.57 – 3.38 (m, 8H), 1.89 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.40 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	10 ++
22		LC-MS: m/z 716.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 9.13 (dd, $J = 2.2$ , 1.2 Hz, 1H), 9.03 (dd, $J = 5.2$ , 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.53 – 7.48 (m, 2H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.36 (dd, $J = 5.2$ , 2.3 Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4$ , 2.1 Hz, 1H), 7.08 – 7.04 (m, 2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.79 – 6.73 (m, 2H), 4.36 – 4.28 (m, 2H), 3.85 (dd, $J = 8.4$ , 6.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 8.5$ , 5.0 Hz, 1H), 3.74 (dd, $J = 9.7$ , 5.0 Hz, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 3.48 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 5H), 3.26 (dd, $J = 6.5$ , 3.6 Hz, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	20 +++ 30

【表 9 - 10】

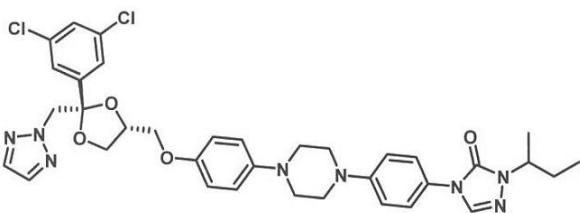
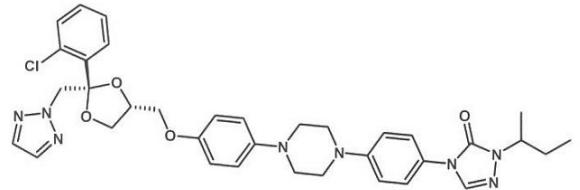
【表 9 - 11】

26	 <p>2H), 4.46 – 4.36 (m, 1H), 4.34 – 4.24 (m, 1H), 4.01 – 3.83 (m, 3H), 3.83 – 3.73 (m, 4H), 3.46 (dd, <math>J = 9.5, 7.1</math> Hz, 1H), 3.27 – 3.14 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 3H), 0.94 (d, <math>J = 7.4</math> Hz, 3H).</p>	10	
27	 <p>LC-MS: m/z 715.3 (M+H)  <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 8.48 (m, 2H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.46 (m, 4H), 7.23 (dd, <math>J = 8.4, 2.1</math> Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (m, 2H), 6.94 (m, 2H), 6.75 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.49–3.34 (m, 7H), 3.27 – 3.14 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.80 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 3H), 0.94 (d, <math>J = 7.4</math> Hz, 3H).</p>	20	++
	 <p>LC-MS: m/z 704.2 (M+H)  <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math> 7.64 (d, <math>J = 0.6</math> Hz, 1H), 7.60 (d, <math>J = 8.5</math> Hz, 1H), 7.51 (td, <math>J = 2.3, 0.7</math> Hz, 2H), 7.49 – 7.41 (m, 3H), 7.25 (dd, <math>J = 8.4, 2.1</math> Hz, 1H), 7.08 – 7.02 (m, 2H), 6.99 – 6.90 (m, 2H), 6.83 – 6.74 (m, 2H), 6.24 (t, <math>J = 2.1</math> Hz, 1H), 4.91 – 4.63 (m, 2H), 4.45 – 4.24 (m, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.43 – 3.30 (m, 5H), 3.29 – 3.15 (m, 4H), 1.94 – 1.85 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.42 (d, <math>J = 6.4</math> Hz, 3H), 0.94 (d, <math>J = 7.4</math> Hz, 3H).</p>	30	+

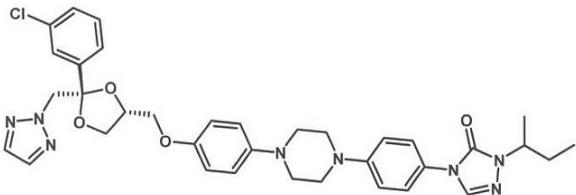
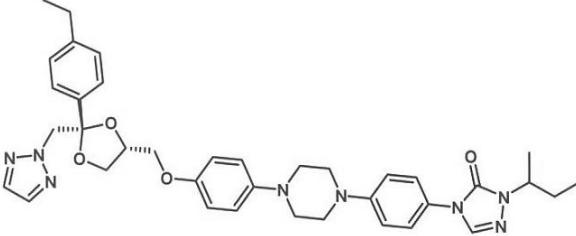
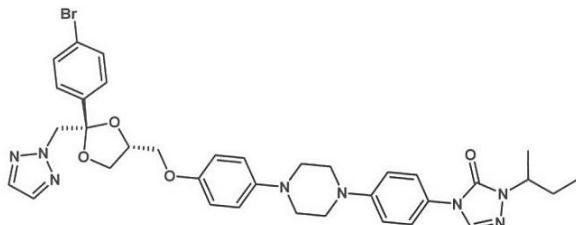
【表 9 - 1 2】

28	<p>LC-MS: m/z 721.3 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ      8.09 (s, 1H), 7.57 – 7.50 (m, 5H),      7.43 (d, <i>J</i> = 8.9 Hz, 2H), 7.30 (dd,  <i>J</i> = 8.6, 2.1 Hz, 2H), 7.24 – 7.17      (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 2H),      5.11 (m, 2H), 4.49 – 4.38 (m,      1H), 4.17 (m, 1H), 3.99 (m, 3H),      3.93 – 3.76 (m, 2H), 3.70 – 3.50      (m, 8H), 1.40 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 3H),      1.28 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).</p>	++ 10
29	<p>LC-MS: m/z 732.2 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ      9.16 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.10 (d,  <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 4.0      Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H),      7.59 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (dd,  <i>J</i> = 9.1, 2.7 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> =      7.7 Hz, 2H), 7.39 (dd, <i>J</i> = 8.5, 2.1      Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H),      6.95 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 4.42 –      4.33 (m, 1H), 4.16 (h, <i>J</i> = 7.1 Hz,      1H), 4.04 – 3.95 (m, 1H), 3.92 –      3.79 (m, 3H), 3.72 (s, 4H), 3.64      (q, <i>J</i> = 6.8, 5.1 Hz, 4H), 3.61 –      3.50 (m, 2H), 1.48 (d, <i>J</i> = 6.8      Hz, 3H), 1.15 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).</p>	+++ 20 30
30	<p>LCMS: 100 % @ 262 nm; m/z      671.41 (M+H).  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      0.90-0.94 (t, <i>J</i>=7.2 Hz,      3H), 1.40-1.42 (d, <i>J</i>=6.4 Hz,      3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90      (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 4H),      3.41-3.43 (m, 5H), 3.77-3.80 (m,      1H), 3.86-3.90 (m, 2H), 4.29-4.34      (m, 1H), 4.37-4.38 (m, 1H), 4.84      (s, 2H), 6.82 (s, 2H), 6.90-6.91</p>	++ 40

【表 9 - 13】

		(m, 2H), 7.05-7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.35-7.37 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.46-7.54 (d, $J=8.4$ Hz, 4H), 7.63-7.65 (m, 3H).	
31		<p>LCMS: 100 % @ 262 nm; m/z 705.46 (M+H).  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90-0.94 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <math>J=6.4</math> Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.27-3.39 (s, 4H), 3.39-3.47 (s, 4H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.38-4.42 (m, 1H), 4.83 (s, 2H), 6.80-6.82 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 2H), 6.961 (s, 2H), 7.04-7.07 (d, <math>J=9.2</math> Hz, 2H), 7.36-7.40 (m, 3H), 7.44-7.46 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 2H), 7.64 (d, <math>J=2.8</math> Hz, 3H).</p>	10 ++ 20
32		<p>LCMS: 100 % @ 262 nm; m/z 671.41 (M+H).  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90-0.94 (t, <math>J=7.6</math> Hz, 3H), 1.40-1.43 (d, <math>J=4.4</math> Hz, 3H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.26-3.51 (m, 9H), 3.82-3.88 (m, 2H), 3.93-3.96 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.37-4.43 (m, 1H), 5.08-5.11 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 5.22-5.25 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 6.79-6.81 (d, <math>J=8.0</math> Hz, 2H), 6.91-6.95 (m, 2H), 7.02-7.07 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 2H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.63-7.68 (m, 4H).</p>	30 + 40

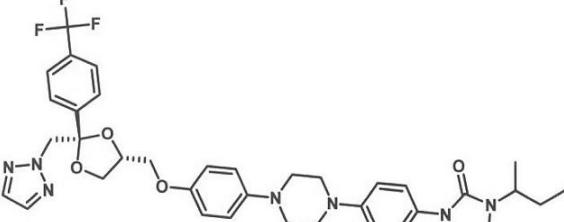
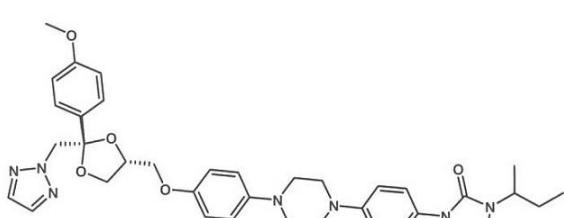
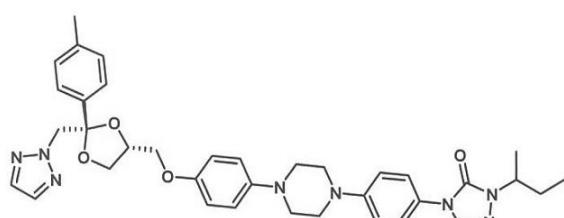
【表 9 - 1 4】

33	 <p>LCMS: 99.39% @ 262 nm; m/z 671.41 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90-0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.40-1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.69-1.79 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 3.27-3.44 (m, 9H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.86-3.94 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.36-4.42 (m, 1H), 4.84 (s, 2H), 6.79-6.81 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.02-7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.53-7.54 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.63-7.65 (m, 3H).</p>	++ 10	
34	 <p>LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 682.56 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90-0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.25-1.28 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.66-2.71 (q, 2H), 3.29-3.33 (m, 5H), 3.42 (s, 4H), 3.72-3.75 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.89-3.93 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.78-6.80 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.23-7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.44-7.50 (q, 4H), 7.64 (s, 3H).</p>	++ 20 30	
35	 <p>LCMS: 99.39% @ 262 nm; m/z 717.46 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 0.90-0.94 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.40-1.43 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.41-3.45 (m,</p>	++ 40	

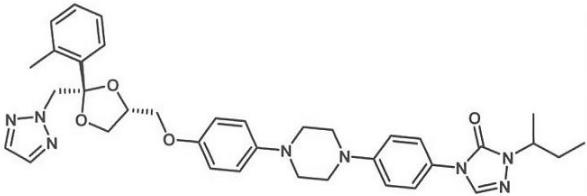
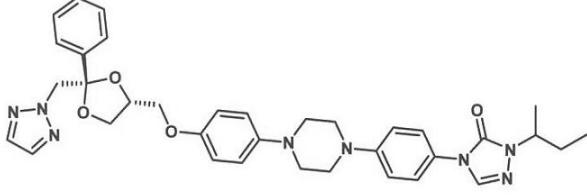
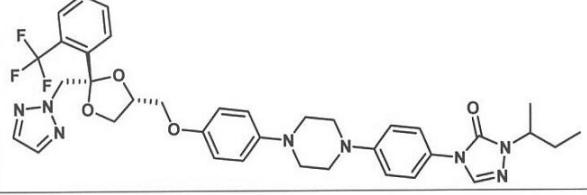
【表 9 - 15】

		5H), 3.77-3.81 (m, 1H), 3.86-3.92 (m, 2H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.80-6.82 (d, $J=6.8$ Hz, 2H), 6.95-6.96 (s, 2H), 7.05-7.07 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.40-7.47 (m, 4H), 7.51-7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.62-7.64 (d, $J=7.2$ Hz, 3H).	
36		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 705.36 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.75 (m, 1H), 1.84-1.88 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 3.46-3.50 (q, 1H), 3.79-3.83 (m, 1H), 3.91-3.92 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 4.30-4.41 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.80-6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.04-7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.32-7.35 (dd, $J_1=10.4$ Hz 及び $J_2=2.0$ Hz, 3H), 7.44-7.46 (m, 3H), 7.60-7.64 (m, 4H).	10 + 20
37		LCMS: 99.81% @ 262 nm; m/z 662.55 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.43 (d, $J=4.8$ Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.28 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 3.51-3.58 (q, 1H), 3.84-3.89 (m, 1H), 3.92-3.96 (m, 2H), 4.29-4.34 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 6.81-6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 7.02-7.04 (d, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.61-7.64 (m, 5H), 7.66-7.69 (m, 2H).	30 ++ 40

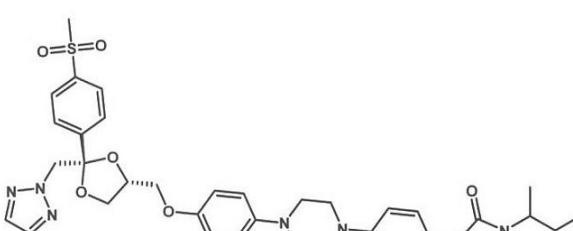
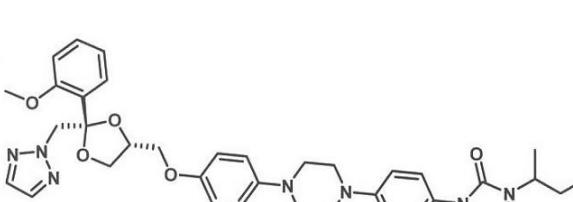
【表 9 - 1 6】

		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 705.41 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, <i>J</i> =7.6 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 3.27 (s, 2H), 3.41-3.48 (m, 6H), 3.78-3.82 (m, 1H), 3.89-3.92 (m, 2H), 4.29-4.41 (m, 2H), 4.87 (s, 2H), 6.83-6.92 (m, 4H), 7.06-7.08 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.46-7.48 (d, <i>J</i> =6.0 Hz, 2H), 7.63-7.67 (m, 6H), 7.78-7.98 (m, 1H).	
38		++	10
39		LCMS: 96.30% @ 261 nm; m/z 667.46 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <i>J</i> =6.4 Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.26-3.39 (m, 9H), 3.73-3.76 (m, 1H), 3.82-3.92 (m, 5H), 4.29-4.39 (m, 2H), 4.84 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.90-6.92 (m, 4H), 7.05-7.07 (d, <i>J</i> =8.8 Hz, 2H), 7.45-7.49 (m, 4H), 7.63-7.64 (d, <i>J</i> =4.8 Hz, 3H)."/>	20
40		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 651.45 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, <i>J</i> =7.2 Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <i>J</i> =6.8 Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 3.16-3.39 (m, 8H), 3.72-3.76 (m, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.29-4.38 (m, 2H), 4.85 (s, 2H), 6.80 (s, 2H), 6.89-6.94 (m, 1H).	30

【表 9 - 17】

		2H), 7.02-7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 7.64-7.65 (m, 3H).	
41		LCMS: 100% @ 261 nm; m/z 651.55 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 3.29-3.33 (m, 5H), 3.41 (s, 4H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 4.30-4.36 (m, 2H), 4.87-4.95 (q, 2H), 6.78-6.81 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.97-7.00 (m, 2H), 7.02-7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.45-7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 3H), 7.63-7.67 (m, 4H).	10 ++ 20
42		LCMS: 100 % @ 261 nm; m/z 637.45 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.41 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.86-1.89 (m, 1H), 3.30-3.43 (m, 9H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 3.89-3.93 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 6.79-6.81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.02-7.07 (m, 4H), 7.38-7.42 (m, 3H), 7.44-7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.64 (m, 3H)	+++ 30
43		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 705.61 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d $J=6.4$ Hz, 3H),	+

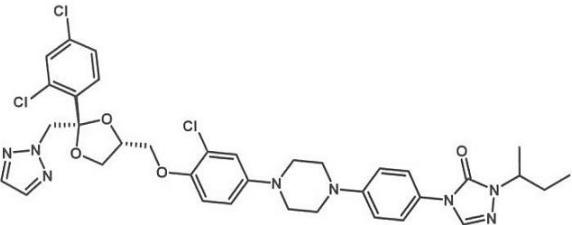
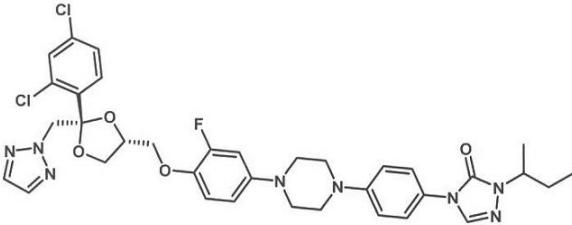
【表 9 - 18】

		1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.37-3.41 (m, 4H), 3.82-3.87 (m, 2H), 3.90-3.94 (m, 1H), 4.29-4.34 (m, 3H), 4.94-5.04 (q, 2H), 6.78-6.80 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 7.04-7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.63-7.64 (m, 3H), 7.74-7.75 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.80-7.83 (m, 1H).	
		LCMS: 99.84% @ 261 nm; m/z 715.31 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.08-3.09 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 4H), 3.37-3.40 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.80-6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95-6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04-7.06 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62-7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.72-7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.95-7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H).	10
44		LCMS: 99.84% @ 261 nm; m/z 715.31 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.08-3.09 (s, 3H), 3.25-3.27 (m, 4H), 3.37-3.40 (m, 4H), 3.51-3.55 (m, 1H), 3.83-3.85 (m, 1H), 3.92-3.94 (m, 2H), 4.30-4.33 (m, 1H), 4.38-4.40 (m, 1H), 4.88 (s, 2H), 6.80-6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.95-6.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04-7.06 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.44-7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.62-7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 3H), 7.72-7.75 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.95-7.97 (d, $J=8.8$ Hz, 2H).	20
45		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 667.36 (M+H). <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.91-0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 3.26 (s, 4H), 3.34-3.39 (m, 5H), 3.74-3.77 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 3H), 3.89-3.91 (m, 2H),	30

【表 9 - 19】

		4.31-4.38 (m, 2H), 4.84(s, 2H), 6.77-6.81 (s, 2H), 6.90-6.93 (d , <i>J</i> =8.8 Hz, 4H), 7.02-7.07 (d, <i>J</i> =9.2 Hz, 2H), 7.47-7.54 (m, 4H), 7.63-7.65 (m, 3H).	
46		<p>LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 719.51 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):          0.91-0.94 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H),          1.40-1.42 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 3H),          1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 2.16-2.19 (s, 3H), 3.25 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.48-3.52 (q, 1H), 3.91-4.00 (m, 3H), 4.29-4.34(m, 1H), 4.39-4.41 (m, 1H), 5.06-5.09 (d, <i>J</i>=14.0 Hz, 1H), 5.17-5.20 (d, <i>J</i>=14.0 Hz, 1H), 6.69-6.71 (d, <i>J</i>=8.0 Hz, 1H), 6.78-6.84 (m, 2H), 7.04-7.06 (d, <i>J</i>=9.2 Hz, 2H), 7.20-7.23 (dd, <i>J</i><sub>1</sub>=10.4 Hz 及び <i>J</i><sub>2</sub>=2.0 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.52-7.54 (d, <i>J</i>=8.4 Hz 1H), 7.60-7.64 (m, 3H).</p>	10 + 20
47		<p>LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 752.51 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):          0.90-0.94 (t, <i>J</i>=7.6 Hz, 3H),          1.40-1.42 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 3H),          1.69-1.77 (m, 1H), 1.83-1.92 (m, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.45-3.52 (m, 5H), 3.85 (s, 3H), 3.94-3.98 (m, 3H), 4.29-4.34 (q, 1H), 4.41-4.44 (q, 1H), 5.06-5.10 (d, <i>J</i>=14.4 Hz, 1H), 5.14-5.21 (d, <i>J</i>=14.4 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.82-6.84 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 1H), 7.05-7.07 (d, <i>J</i>=8.8 Hz, 2H),</p>	30 + 40

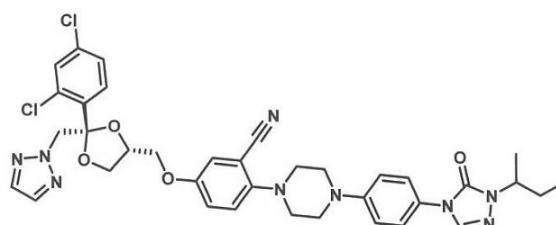
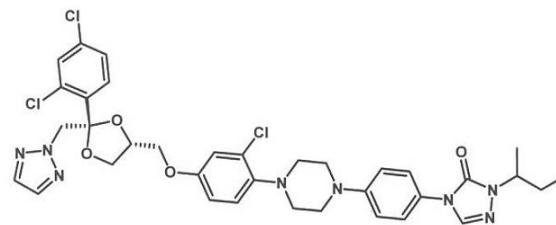
【表 9 - 20】

		7.19-7.22 (dd, $J_1=10.4$ Hz 及び $J_2=2.0$ Hz 1H), 7.44-7.47 (m, 3H), 7.51-7.53 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60-7.65 (m, 3H).	
48		<p>LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 758.56 (M+H).  <math>^1\text{H}</math>NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): 0.90-0.94 (t, <math>J=7.6</math> Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <math>J=6.8</math> Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.27-3.28 (s, 4H), 3.37-3.38 (s, 4H), 3.50-3.54 (q, 1H), 3.96-4.03 (m, 3H), 4.29-4.34 (q, 1H), 4.40-4.41 (q, 1H), 5.07-5.10 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 5.16-5.20 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 6.86 (s, 2H), 7.02-7.06 (m, 3H), 7.20-7.22 (dd, <math>J_1=10.4</math> Hz 及び <math>J_2=2.0</math> Hz 1H), 7.44 (s, 1H), 7.46-7.47 (m, 2H), 7.52-7.54 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 1H), 7.60 (s, 2H), 7.64 (s, 1H).</p>	10 ++ 20
49		<p>LCMS: 100% @ 263 nm; m/z 723.81 (M+H).  <math>^1\text{H}</math>NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>): 0.90-0.94 (t, <math>J=7.2</math> Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, <math>J=6.8</math> Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.84-1.92 (m, 1H), 3.25-3.28 (m, 4H), 3.36-3.38 (m, 4H), 3.50-3.55 (q, 1H), 3.92-3.95 (m, 3H), 4.29-4.34 (q, 1H), 4.37-4.42 (q, 1H), 5.04-5.08 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 5.16-5.20 (d, <math>J=14.4</math> Hz, 1H), 6.65-6.66 (m, 1H), 6.67-6.76 (dd, <math>J_1=16.8</math> Hz 及び <math>J_2=3.2</math> Hz 1H), 6.86-6.90 (t, <math>J=9.2</math> Hz, 1H), 7.03-7.06 (d, <math>J=8.8</math> Hz, 2H), 7.20-7.23 (dd, <math>J_1=10.4</math> Hz 及び <math>J_2=2.0</math> Hz 1H),</p>	30 ++ 40

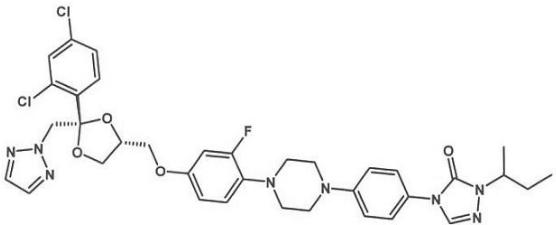
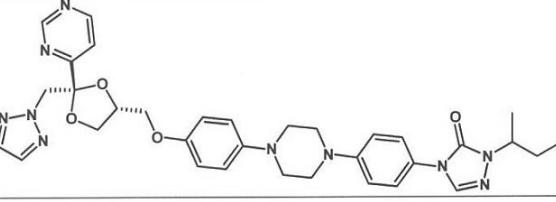
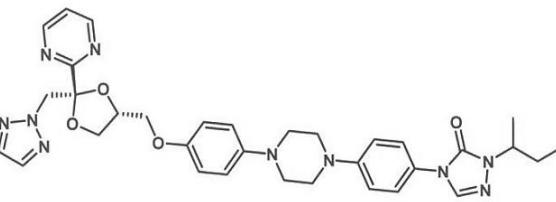
【表 9 - 21】

		7.43-7.47 (m, 3H), 7.52-7.55 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.58-7.64 (m, 3H).	
50		LCMS: 100% @ 265 nm; m/z 719.61 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, , $J=7.2$ Hz 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 3.05 (s, 4H), 3.38-3.47 (m, 5H), 3.86-3.96 (m, 3H), 4.29-4.41 (m, 2H), 5.05-5.09 (d, , $J=14.4$ Hz 1H), 5.17-5.21 (d, , $J=14.4$ Hz 1H), 6.64-6.73 (m, 2H), 7.02-7.04 (m, 3H), 7.21-7.24 (dd, $J_1=10.4$ Hz 及び $J_2=2.0$ Hz 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.54-7.57 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.62-7.65 (m, 3H).	10 ++ 20
51		LCMS: 100% @ 262 nm; m/z 735.31 (M+H). <sup>1</sup> HNMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 0.90-0.94 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.40-1.42 (d, $J=6.8$ Hz, 3H), 1.72-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 3.16-3.18 (s, 4H), 3.40-3.42 (m, 4H), 3.47-3.50 (m, 1H), 3.84-3.97 (m, 5H), 4.29-4.34 (q, 1H), 4.39-4.41 (q, 1H), 5.05-5.09 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 5.18-5.22 (d, $J=14.4$ Hz, 1H), 6.34-6.37 (dd, $J_1=11.2$ Hz 及び $J_2=2.8$ Hz 1H), 6.47-6.48 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 6.89-6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.04-7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.22-7.24 (dd, $J_1=10.4$ Hz 及び $J_2=2.0$ Hz 1H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.55-7.64 (m, 4H).	30 ++ 40

【表 9 - 2 2】

52		<p>LCMS: 99.78% @ 265 nm; m/z 730.51 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):          0.91-0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H),          1.41-1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H),          1.71-1.78 (m, 1H), 1.85-1.89 (m, 1H), 3.30-3.37 (m, 5H), 3.47-3.51 (m, 4H), 3.80-3.83 (m, 1H),          3.86-3.89 (m, 1H), 3.93-3.97 (m, 1H), 4.31-4.33 (q, 1H), 4.39-4.42 (q, 1H), 5.05-5.09 (d, J=14.4 Hz, 1H),          5.17-5.20 (d, J=14.4 Hz, 1H), 7.02-7.10 (m, 3H), 7.20-7.26 (m, 3H), 7.46-7.59 (m, 4H),          7.64-7.67 (m, 3H).</p>	10 ++
53		<p>LCMS: 100% @ 263 nm; m/z 741.56 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):          0.91-0.94 (t, J=7.6 Hz, 3H),          1.40-1.42 (d, J=6.8 Hz, 3H),          1.71-1.77 (m, 1H), 1.85-1.90 (m, 1H), 3.17 (s, 4H), 3.41-3.46 (m, 4H), 3.51 (s, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 3.87-3.96 (m, 2H), 4.29-4.36 (q, 1H), 4.37-4.41 (q, 1H),          5.05-5.08 (d, J=14.4 Hz, 1H), 5.17-5.20 (d, J=14.4 Hz, 1H),          6.73-6.76 (dd, J<sub>1</sub>=11.6 Hz 及び J<sub>2</sub>=2.8 Hz 1H), 6.92-6.93 (d, J=302 Hz, 1H), 7.02-7.07 (m, 3H), 7.22-7.25 (dd, J<sub>1</sub>=10.4 Hz 及び J<sub>2</sub>=2.0 Hz 1H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.54-7.57 (m, 1H),          7.63-7.64 (m, 3H).</p>	20 ++ 30

【表 9 - 2 3】

54	 <p>LCMS: 100% @ 263 nm; m/z 723.81 (M+H).  <sup>1</sup>HNMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      0.90-0.94 (t, <i>J</i>=7.2 Hz, 3H),      1.40-1.42 (d, <i>J</i>=6.8 Hz, 3H),      1.70-1.77 (m, 1H), 1.85-1.92 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 4H), 3.38-3.46 (m, 5H), 3.80-3.83 (m, 1H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.29-4.36 (q, 1H), 4.37-4.40 (q, 1H), 5.04-5.08 (d, <i>J</i>=14.4 Hz, 1H), 5.17-5.21 (d, <i>J</i>=14.4 Hz, 1H), 6.56-6.64 (m, 2H), 6.92-6.97 (t, 1H), 7.04-7.06 (d, <i>J</i>=9.2 Hz, 2H), 7.22-7.25 (dd, <i>J</i><sub>1</sub>=10.4 Hz 及び <i>J</i><sub>2</sub>=2.0 Hz 1H), 7.43-7.48 (m, 3H), 7.55-7.59 (m, 1H), 7.62-7.64 (m, 3H).</p>	+++	10	
55			20	
56		<p>LC-MS: m/z 639.2 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):      8.77 (d, <i>J</i> = 8.63 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.95 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 5.27 (dd, <i>J</i> = 24.4 Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.97-3.81 (m, 2H), 3.50 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 3H).</p>	+	30

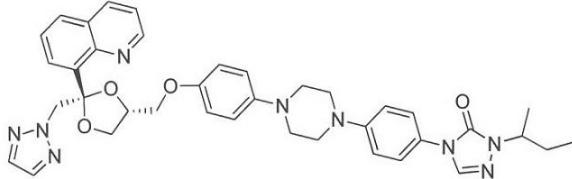
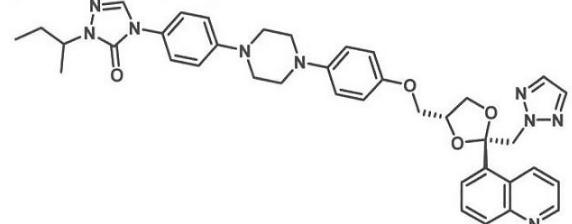
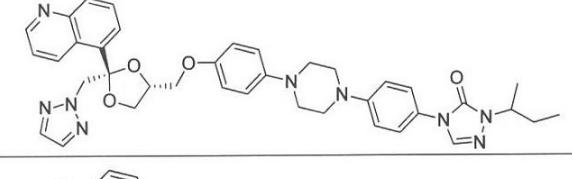
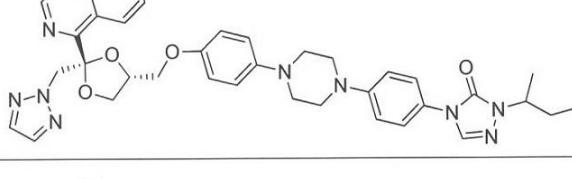
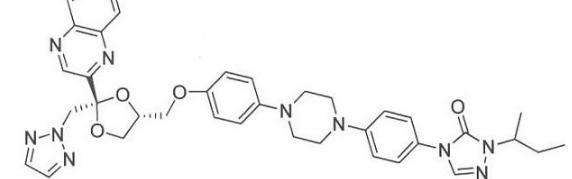
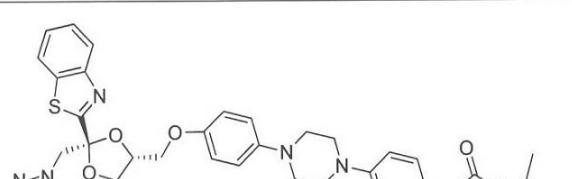
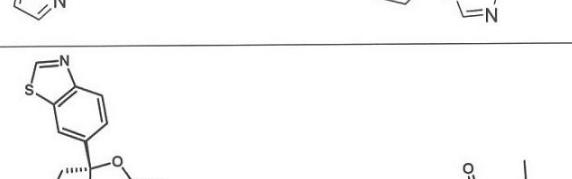
【表 9 - 2 4】

		LC-MS: m/z 639.1 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.85 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 1H), 8.66 (dd, <i>J</i> = 2.5, 1.5 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.94 – 6.86 (m, 2H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 5.22 – 5.05 (m, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.37 – 4.22 (m, 1H), 4.15 (m, 3H), 4.09 – 3.93 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 0.92 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	
57		+ 10	
58		LC-MS: m/z 643.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 2H), 7.64 (t, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.49 – 7.42 (m, 2H), 7.11 – 7.03 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.85 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.32 (dt, <i>J</i> = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 4.18 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.3 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 9.7, 4.8 Hz, 1H), 3.60 (dd, <i>J</i> = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 3.50 – 3.12 (m, 9H), 2.08 – 1.65 (m, 7H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (m, 6H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	20 30
59			40

【表 9 - 25】

60			
61			10
62			20
63		<p>LC-MS: m/z 687.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  8.81 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.92 (m, 3H), 7.71-7.63 (m, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 4H), 7.09-6.71 (m, 6H), 5.24 – 5.05 (m, 2H), 4.44 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 4.40 – 4.27 (m, 1H), 3.99 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.3 Hz, 1H), 3.82 (td, <i>J</i> = 10.6, 9.8, 4.8 Hz, 2H), 3.73 – 3.04 (m, 9H), 1.89 (m, 1H), 1.76 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).</p>	+
64			30
			40

【表 9 - 2 6】

65			
66			10
67			
68			20
69			
70			30
71			40

【表 9 - 2 7】

		LC-MS: m/z 713.1 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.73 – 7.56 (m, 9H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.43 – 7.35 (m, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.81 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 2H), 4.91 (s, 2H), 4.43 (ddd, <i>J</i> = 9.4, 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.37 – 4.26 (m, 1H), 3.97 (dd, <i>J</i> = 8.5, 6.5 Hz, 1H), 3.87 (dd, <i>J</i> = 8.5, 4.3 Hz, 1H), 3.79 (dd, <i>J</i> = 9.4, 5.1 Hz, 1H), 3.52 – 3.07 (m, 9H), 1.89 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.95 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	
72		+	10
73			20
74		LC-MS: m/z 662.1 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.77 (dd, <i>J</i> = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.48 (m, 5H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.2 Hz, 2H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 2H), 6.89 – 6.81 (m, 2H), 5.17 – 5.01 (m, 2H), 4.46 (tt, <i>J</i> = 6.8, 4.6 Hz, 1H), 4.39 – 4.26 (m, 1H), 4.09 (dd, <i>J</i> = 8.6, 4.7 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 2H), 3.70 (dd, <i>J</i> = 9.6, 7.0 Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.26 (m, 4H), 1.89 (m Hz, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	30 ++

【表 9 - 28】

75		<p>LC-MS: m/z 638.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  8.73 (ddt, <i>J</i> = 4.9, 1.7, 0.8 Hz,  1H), 7.76 – 7.68 (m, 1H), 7.64 (d,  <i>J</i> = 0.7 Hz, 1H), 7.60 (m, 2H),  7.54 (dd, <i>J</i> = 7.7, 1.2 Hz, 1H),  7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.30 (m,  1H), 7.13 – 7.03 (m, 2H), 7.02 –  6.92 (m, 2H), 6.88 – 6.70 (m,  2H), 5.15 (m, 2H), 4.49 (ddd, <i>J</i>  = 11.6, 6.7, 4.9 Hz, 1H), 4.42 –  4.26 (m, 1H), 4.07 (dd, <i>J</i> = 8.5,  6.4 Hz, 1H), 3.92 (td, <i>J</i> = 9.0, 8.4,  4.8 Hz, 2H), 3.56 (dd, <i>J</i> = 9.5, 7.2  Hz, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 4H),  3.26 (m, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.74  (m, 1H), 1.42 (d, <i>J</i> = 6.7, 3H),  0.91 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).</p>	10 +
76			20
77			30
78		<p>LC-MS: m/z 644.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  7.91 (dd, <i>J</i> = 6.5, 3.2 Hz, 1H),  7.68–7.64 (m, 3H), 7.47 – 7.41  (m, 2H), 7.39 (t, <i>J</i> = 3.3 Hz, 1H),  7.05 (dd, <i>J</i> = 9.0, 3.7 Hz, 2H),  7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.85 – 6.76  (m, 2H), 5.31 – 5.12 (m, 2H),  4.62 (dq, <i>J</i> = 6.8, 5.4 Hz, 1H),</p>	40 +

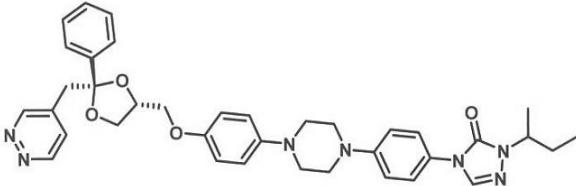
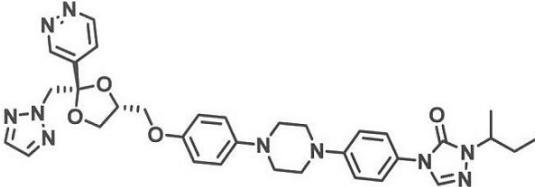
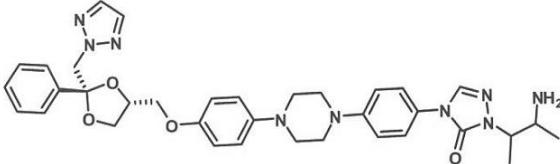
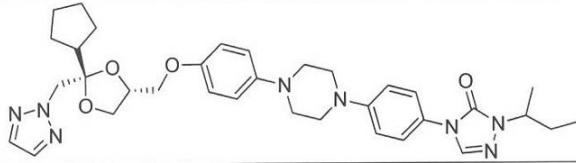
【表 9 - 29】

		4.39 – 4.25 (m, 1H), 4.21 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 3.88 (ddd, $J = 10.5, 9.1, 5.1$ Hz, 2H), 3.52 (dd, $J = 9.6, 7.0$ Hz, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 4H), 3.30 – 3.14 (m, 4H), 1.98 – 1.83 (m, 1H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	10
79		LC-MS: m/z 730.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.64 (m, 3H), 7.55 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.52 – 7.46 (m, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 5.21 – 5.07 (m, 2H), 4.46 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.99 (dtd, $J = 18.1, 8.9, 4.6$ Hz, 3H), 3.52 (dd, $J = 9.5, 7.6$ Hz, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).	20 ++
80		LC-MS: m/z 733.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.61 (s, 2H), 7.54 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.42 (m, 2H), 7.21 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.25 – 4.97 (m, 2H), 4.44 – 4.37 (m, 1H), 4.37 – 4.27 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 3H), 3.50 (dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.39 (m, 4H), 3.32 – 3.25	30 + 40

【表 9 - 30】

		(m, 4H), 2.58 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.81 – 1.72 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H).	
81		LC-MS: m/z 733.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 7.11 – 7.01 (m, 3H), 6.75 (d, $J =$ 2.9 Hz, 1H), 6.65 (dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz, 1H), 5.27 – 5.00 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.32 (dt, $J = 8.7,$ 6.4 Hz, 1H), 4.02 – 3.83 (m, 3H), 3.44 (dd, $J = 9.4, 7.4$ Hz, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 4H), 3.09 – 2.91 (m, 4H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 1H), 1.81 – 1.70 (m, 1H), 1.43 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H), 0.92 (t, $J$ = 7.2 Hz, 3H).	10 + 20
82		LC-MS: m/z 638.1 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.10 (s, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.54 – 7.38 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.24–7.09 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.06 – 3.71 (m, 5H), 3.54–3.43 (m, 8H), 1.96 – 1.85 (m, 2H), 1.31, (d, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).	30 +
83		LC-MS: m/z 638.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 8.62 (d, $J = 8.63$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.46–7.42 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.95 (m, 2H),	40 +

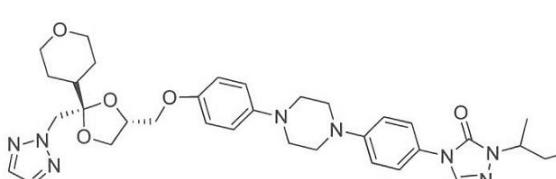
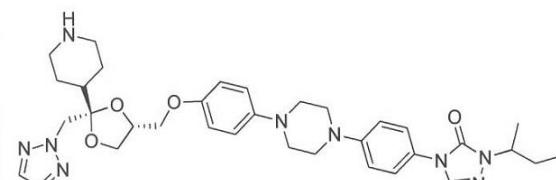
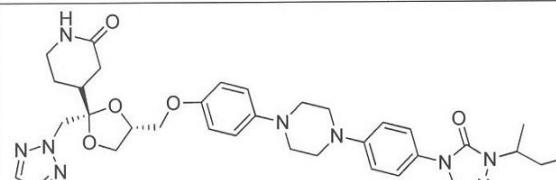
【表 9 - 3 1】

84	 <p>6.87 (m, 2H), 6.81 (m, 2H), 5.00 (dd, <math>J = 24.4</math> Hz, 11.6 Hz, 2H), 4.42 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.97–3.81 (m, 2H), 3.50 (dd, <math>J = 7.6</math> Hz, 5.6 Hz, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 1.87 (m, 1H), 1.70 (m, 1H), 1.38 (d, <math>J</math> = 5.2 Hz, 3H), 0.90 (t, <math>J = 6.0</math> Hz, 3H).</p>	10	
85	 <p>LC-MS: m/z 648.2 (<math>M+H</math>)  <math>^1\text{H}</math> NMR (400 MHz, <math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>      9.08 (dd, <math>J = 2.4, 1.3</math> Hz, 1H),      9.01 (dd, <math>J = 5.2, 1.3</math> Hz, 1H),      7.64 (d, <math>J = 0.6</math> Hz, 1H), 7.50 –      7.30 (m, 8H), 7.09 – 7.02 (m,      2H), 6.99 – 6.93 (m, 2H), 6.81 –      6.71 (m, 2H), 4.32 (m, 1H), 3.93      – 3.67 (m, 5H), 3.61 – 3.50 (m,      2H), 3.39 (m, 4H), 3.27 (m, 4H),      3.19 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.77      (m, 1H), 1.42 (d, <math>J = 6.7</math> Hz, 3H),      0.92 (t, <math>J = 7.5</math> Hz, 3H).</p>	++	20
86			30
87			40

【表 9 - 3 2】

88		LC-MS: m/z 615.2 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.66 (m, 3H), 7.47 (m, 2H), 7.07–6.88 (m, 6H), 4.59 – 4.47 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 4.15 – 3.88 (m, 2H), 3.82 – 3.72 (m, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 3.41–3.22 (m, 8H), 2.67 (m, 1H), 2.12–1.70 (m, 8H), 1.40 (m, 3H), 0.97 (m, 3H).	++	10
89				
90		LC-MS: m/z 603.1 (M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 7.72 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 0.6 Hz, 1H), 7.49 – 7.41 (m, 2H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.88 – 6.78 (m, 2H), 4.73 – 4.56 (m, 2H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.32 (dp, <i>J</i> = 8.6, 6.6 Hz, 1H), 4.19 (dd, <i>J</i> = 8.3, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 9.9, 5.2 Hz, 1H), 3.55 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 4H), 3.31 – 3.20 (m, 4H), 1.95 – 1.80 (m, 2H), 1.74 (m, 1H), 1.41 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H), 1.07 (dd, <i>J</i> = 11.5, 6.9 Hz, 6H), 0.93 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H).	+	20
91				30

【表 9 - 3 3】

92		<p>LC-MS: m/z 645.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.91 – 6.81 (m, 2H), 4.74 – 4.59 (m, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 1H), 4.38 – 4.14 (m, 2H), 4.12 – 3.84 (m, 4H), 3.78 (dd, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 3.45 – 3.29 (m, 5H), 3.30 – 3.18 (m, 4H), 1.97 – 1.81 (m, 3H), 1.80 – 1.70 (m, 3H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H).</p>
93		<p>LC-MS: m/z 644.1 (M+H)  <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.11 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.50 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 2H), 7.31 (dd, J = 16.7, 9.0 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9.2, 3.1 Hz, 2H), 7.09 – 6.96 (m, 2H), 4.78 – 4.67 (m, 2H), 4.35 – 4.20 (m, 2H), 4.19 – 3.95 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 3.51 (m, 10H), 2.95 (m, 2H), 2.31 – 1.64 (m, 7H), 1.40 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.90 (t, J = 7.4 Hz, 3H).</p>
94		

【表 9 - 3 4】

95			
96		10	
97			
98		20	
99			
100		LC-MS: m/z 719.2(M+H) <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ 8.10 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.96 – 6.87 (m, 2H), 4.53 – 4.21 (m, 4H), 4.19 – 4.03 (m, 3H), 3.90 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 1.98 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.64 (m, 1H), 1.41 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.4 Hz, 3H)."/>	30 +++
			40

【表 9 - 3 5】

101		LC-MS: m/z 733.2 (M+H)	+
-----	--	------------------------	---

【0 4 6 6】

### Cyp 可逆阻害アッセイ

このアッセイの目的は、阻害のためのサロゲートとして基質プローブ代謝回転を使用して、所与の化合物を備えた Cyp 酵素の可逆阻害を測定することであった。これは、ヒト肝臓ミクロソームによってよりもむしろ、Cyp 阻害による潜在的な薬物 - 薬物相互作用を引き起こす親の薬物の代謝産物の原因となる酵素によって、なされる。基質回転（例えばミダゾラムのヒドロキシルミダゾラムへの変換）は、LCMSSMS (Q1 / Q2 = 342.2 / 203.2) によってモニターされた。試験化合物は、50のμM から始まり 50 nMまで (~3倍の連続希釈) の7点の用量反応曲線において試験された。Cyp 3A4については、正の対照化合物は IC<sub>50</sub> ~ 25 nMを備えたケトコナゾールであった。

10

#### 【0467】

詳細なプロトコルは以下のとおりであった：

- ・試験化合物および標準阻害剤のワーキング溶液 (100×) を調製した。
- ・-80 °C の冷凍庫からミクロソームを引き出さして氷上で解凍し、日付をラベルし、使用後はすぐに冷凍庫に戻した。
- ・対応するウェルに 20 μL の基質溶液を加えた。
- ・ブランクのウェルに 20 μL の PB を加えた。
- ・対応するウェルに 2 μL の試験化合物と陽性対照のワーキング溶液を加えた。
- ・阻害剤なしのウェルに 2 μL の MeOH を加えた。
- ・HLMワーキング溶液を調製した。
- ・インキュベートするプレートのウェルに 158 μL の HLMワーキング溶液を加えた。
- ・プレートを、37 °C ウォーターバスで約 10 分間、前もって温めた。
- ・NADPHコファクターの溶液を調製した。
- ・インキュベートする全ウェルに 20 μL の NADPHコファクターを加えた。
- ・混合し、37 °C ウォーターバスで 10 分間インキュベートした。
- ・その時点で、400 μL 冷たい停止液 (ACN 中の 200 ng / mL のトルブタマイド) を加えることにより、反応を終了させた。
- ・試料を 20 分間 4000 rpm で遠心分離機にかけて、タンパク質を沈澱させた。
- ・200 μL の上清を 200 μL HPLC 水に移し、10 分間しんとうさせた。
- ・試料を LC / MS / MS により分析した。

20

#### 【0468】

このアッセイによって得られた化合物データは、表 2 に示される。

#### 【0469】

30

【表10】

表 2

化合物 #	Cyp 3A4 ミダゾラム LCMS IC <sub>50</sub> (μM)	Cyp 3A4 テストステロ ン LCMS IC <sub>50</sub> (μM)
1		4.5
2		>30
15	>50; >50	>50
19	0.0031	0.0069
21	0.144	0.12
22	>50, >50	>50, >50
23	0.321	
24		>10, >30
26	0.18	0.283
27	>50, >50	>50, >50
30	>50	>50
32	>50	>50
36	>50	>50
41	>50, >50	>50
42	>50, >50	>50, >50
49	>50	>50
54	>50	>50
74	>50	>50
79	>50	>50
84	2.55, 2.35	1.77
100	0.372	0.545
ITZ	0.0447, 0.0546	0.0127

【0470】

Cyp の時間依存的な阻害 (T D I) アッセイ

このアッセイの目的は、化合物が、ヒト肝ミクロソーム中の不可逆的に阻害されたシトクロム P 450 付加物を形成するための能力（また、メカニズムベースの阻害（MBA）として知られている）を確認することであった。競合的な CYP 阻害と比較して、MBI は、CYP の不活性化が非線形の薬物動態および過小評価された薬物 - 薬物相互作用の可能性につながり得るので、薬の発見および開発において大きな関心事であると認識されてきた。このアッセイからのデータは、可逆的阻害アッセイに関連して使用された。TDI アッセイは、親薬物ならびに代謝産物の TDI の潜在性を評価するために、肝臓ミクロソームにおいて一般的に行なわれた。読み取りは、NADPH による IC<sub>50</sub> のシフトであり（不活性化 / TDI のセット）、化合物が反応的な科学種に変換するのを可能にし、および NADPH なし（20 分のプレインキュベーション中においてタンパク質分解を補正するために設定された対照）であった。その後、両方の培養セットは、NADPH Cy p の特異的な基質（Cy p 3A4 のためのミダゾラム）を含んでいる新鮮なアッセイバッファーで希釈され、ミダゾラムヒドロキシリ化の阻害は、LC-MS/MS (Q1/Q2 = m/z 342.2 / 203.2) によって測定された。1.5 倍の IC<sub>50</sub> シフトは、時間依存的な阻害について陽性であると考えられ、20 分のプレインキュベーションが潜在性の増加に導いた。トロレアンドマイシンは、> 20 の TDI の IC<sub>50</sub> シフトを示して、陽性対照化合物として使用された。試験化合物は、50 μM から始まり 50 nM まで（~3 倍の連続希釈）の 7 点の用量反応曲線において試験された。  
10

## 【0471】

詳細なプロトコルは以下の通りであった：

- 1 : 1 DMSO / MeOH 中の、試験化合物および陽性対照ワーキング溶液 (100 ×) を調製した。
- ミクロソーム - 80 °C 冷凍庫から引き出して解凍した。
- インキュベーションミックスを調製し、インキュベーションプレートのすべてのウェルに 147.5 μL を加えた。
- コファクター溶液および基質希釈溶液を調製した。
  - 対応するウェルに 2.5 μL の試験化合物と陽性対照のワーキング溶液を加えた。
- 7 点用量反応における最終化合物濃度は 50 μM から 50 nM までであった。
  - 2.5 μL の 1 : 1 DMSO / MeOH を NIC ウェルに対して加えた。
  - プレートを、37 °C ウォーターバスで約 10 分間、前もって温めた。
  - インキュベートするウェルに 50 μL のコファクターを加えた。
  - インキュベートするウェルに 50 μL の基質希釈溶液を加えた。
  - 混合し、37 °C ウォーターバスで 20 分間プレインキュベートした。
  - インキュベートするウェルに 50 μL のコファクターを加えた。
    - プレインキュベートするウェルに 50 μL の基質希釈溶液を加えた。
  - 混合し、37 °C ウォーターバスで 5 分間インキュベートした。
  - その時点で、すべてのウェルに 250 μL の IS - 強化された停止液を加えることにより、反応を終了させた。
  - インキュベーションプレートを 20 分間 4000 rpm で遠心分離機にかけた。
  - 200 μL の上清を 200 μL HPLC 水に移し、10 分間しんとうさせた。
  - LCMS による分析された試料。

## 【0472】

このアッセイから得られた化合物データは、表 3 に示される。

## 【0473】

## 【表 1 1】

表 3

Compd #	3A4-ミダゾラム IC <sub>50</sub> (-) NADPH IC <sub>50</sub> (+) NADPH	3A4-ミダゾラ ム IC <sub>50</sub> (+) NADPH	TDI 比: (-) NADPH/ (+) NADPH
15	>50 μM	41 μM	~1.2 (no TDI)
42	>50 μM	>50 μM	~1 (no TDI)
22	>50 μM	>50 μM	~1 (no TDI)

## 【0474】

P X R ( C y p 3 A 4 ) 活性化アッセイ

C Y P 3 A 4 代謝は、C Y P 3 A 4 の基質としてのルシフェリン - - I P A を備えた P 4 5 0 - - G l o ( 商標 ) C Y P 3 A 4 アッセイの使用により評価され、R L U ( 相対的な発光単位 ) として表された。P X R 活性化は、ルシフェラーゼ検出試薬 O N E - - G 1 o ( 商標 ) の使用によって評価され、R L U として表された。発光光の強さは P X R 活性化の程度と直接比例し、D P X 2 細胞中の遺伝子転写に伴っていた。化合物は、アッセイにおける 1 0 、 1 および 0 . 1 μ M で試験された。導入の倍率 = ( 化合物処理された試料の R L U / R F U ) / ( ビヒクル処理された試料の R L U / R F U ) 、 R F U は細胞生存率の信号であった。R L U は C Y P 3 A 代謝および P X R 活性化のサインであった。0 . 1 % の D M S O はビヒクルとして使用された。細胞の生存率は、 C e l l T i t e r - - F l u o r 8 ( 商標 ) の使用により検出され、 R F U ( 相対的な蛍光単位 ) として表された。

## 【0475】

活性化効力は負、弱い、適度、強い、として定められた。負、弱い、適度、および、強い活性化因子は、 1 0 μ M で 1 0 μ M の R I F により生成された反応の、それぞれ < 1 5 % 、 < 4 0 % 、 < 6 9 % および > 7 0 % を示すものであり、 < 1 5 % 、 < 4 0 % 、 < 6 9 % そしてそれぞれ > 7 0 % である。

## 【0476】

このアッセイから得られた化合物データは、表 4 に示される。

## 【0477】

10

20

30

【表12】

表4

Compd #	PXR 活性化 (リファンシピンと比 べて倍の誘導)
15	~1x (誘導なし)
42	~1.5x (誘導なし)
22	~1.1x (誘導なし)

10

## 【0478】

Candida albicans の抗菌MIC効力の測定

野性型 Candida albicans (ATCC 10231) を使用し、フルコナゾール、アムホテリシンB、イトラコナゾールおよびテルビナフィンは Sigma から買われ、陽性対照として用いられた。

20

## 【0479】

すべての試験化合物およびフルコナゾールについて最も高いアッセイ濃度は 100 μM であった。フルコナゾールは、64 μg / ml の最も高い濃度でも試験され、アムホテリシンBおよびテルビナフィンは 16 および 64 μg / ml でも試験された。試験化合物は 10 mM の濃度の DMSO 保存溶液中であった。DMSO における 2 つの保存溶液は、10 mM および 6.4 mg / ml でフルコナゾールのために調製された。DMSO 中のアムホテリシンBおよびテルビナフィンの保存溶液は、1.6 mM および 6.4 mg / ml で調製された。

## 【0480】

100X 保存溶液の連続希釈：4 μl のストック溶液を、滅菌 U 底 96 ウェルプレートの列の最初のウェル中の、196 μL の RPMI 1640 (MOPS で緩衝され、HEPES および炭酸水素ナトリウムを含まない) に加えた。100 の μl RPMI 1640 でウェルの残りを充たした。2 倍の連続希釈は、11 番目のウェルまで、100 の μl の溶液を次のウェルに移し、ピベッティングで混ぜることにより、連続して作られた。第 11 番目のウェル中の余りの 100 μl を捨てた。それ故、化合物のウェルは、RPMI 1640 における薬物の試験濃度の 2 × の 100 μl を含んでいた。12 番目のウェルを、100 μl RPMI 1640 のみで充たした。

30

## 【0481】

C. albicans 3147 (ATCC 10231) グリセリン冷凍ストックは、サブローデキストロース糖寒天培地 (SDA) 上で画線培養された。プレートは 20 時間 35 °C で周囲大気でインキュベートされた。シングルコロニーは、混濁度が 0.1 (1 - 5 × 106 CFU / ml) に達するまで、無菌の食塩水に懸濁された。この懸濁は、15 ml コニカル中の RPMI 1640 において 50 × に希釈され、その後 50 ml コニカル中の RPMI 1640 において 20 × にさらに希釈された。これにより 1 - 5 × 103 CFU / ml の懸濁液を得て、種菌として使用した。種菌中の細胞密度は、接種材料における細胞密度はプレートで数えて 4.94 × 103 CFU / ml であった。

40

## 【0482】

MIC 判定：15 min 以内に、100 μl の調製された細菌の種菌を、化合物 / RPMI 1640 を含むプレートの各ウェルに加えた。プレートは 35 °C で周囲大気でインキュベートされた。写真は 24 h および 48 h で得られた。M27-A3 プロトコルに従

50

つて、フルコナゾールおよびアムホテリシンBについてのMICエンドポイントを読み取った。(Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts、承認された標準第三版、M27-A3標準、Clinical and Laboratory Standards Instituteにより2008年1月1日に公表)試験化合物およびテルビナフィンに関する化合物のためのMIC(M27-A3プロトコルにおいて言及されない)は、それらがアゾールかのように読まれた。

## 【0483】

このアッセイにおいて試験される化合物のためのデータは、表5に示される。

## 【0484】

## 【表13】

表5

化合物 #	<i>C. Albicans</i> MIC90 at 24 h ( $\mu\text{M}$ )	<i>C. Albicans</i> MIC90 at 48 h ( $\mu\text{M}$ )
15	>100	>100
19	0.195	0.195
21	>100	>100
22	>100	>100
23	>100	>100
26	>100	>100
27	>100	>100
30	>100	>100
32	>100	>100
36	>100	>100
41	>100	>100
42	>100	>100
49	>100	>100
54	>100	>100
79	>100	>100
84	>100	>100
100	0.781	1.563
101	>100	>100

## 【0485】

マウスの薬物動態学の(PK)研究

適切なイン・ビトロADME特性を有する化合物は、インビボでのPK研究において進

10

20

30

40

50

歩した。マウスにおけるスナップショットのフォーマットは、迅速に経口で生物利用可能な先導候補に関する可能性を迅速に評価するために使用された。スナップ写真フォーマットは、標準ビヒクル（例えば水中の 5 % P E G / D M S O ）中で経口で与えられる単回投与（典型的には 2 0 m g / k g ）を含んでいた。化合物は、E S I 陽性のまたは陰性のモードのいずれかで依存する濃度である、独自のM R M（複数の反応モニタリング）シグナルを判定するために、M S 分析へ化合物を直接注がれた。様々な溶媒の勾配を使用するH P L C 解析は、所望のQ 1 / Q 2 質量（m a s s e s ）のよいピーク形状を確認、有機性および水溶性の溶液から行なわれた。製剤は（イトラコナゾールについて臨床的に使用されるように）水中に 4 5 % のシクロデキストリンを含んでいた。使用される他の製剤は、ソルトール（s o l u t o l ）、E u d r a g i t 、M C / T w e e n などであってもよい。標準曲線を様々な濃度（1 0 n g / m L から 2 0 0 0 n g / m L ）の化合物によるスパイクが生じる（s p i k e d ）血漿を使用して生成して、Q 1 / Q 2 質量シグナルの直線範囲を、メスマウスのヘパリン処理した血漿を用いた化合物濃度に特定する。マウスは化合物を経口で投与され、血漿試料は眼窩後の出血により収集された。5 つの時点（3 0 分、1 時間、4 時間、8 時間、2 4 時間）で、ヘパリン処理された収集チューブへ集めた。タンパク質の沈殿が行なわれ、化合物は冷たいアセトニトリル中に抽出され、M S によって分析された。N o n w i n l i n は必要とされるようなP K モデリングに使用された。

## 【 0 4 8 6 】

研究結果は表 6 に示される。

## 【 0 4 8 7 】

## 【 表 1 4 】

表 6

化合物 #	PK 研究結果
42	水を含む 45% シクロデキストリンにおいて 20 mg/kg: AUC <sub>0-24h</sub> = 42.67 ± 4.90 μM*h C <sub>max</sub> = 3.16 ± 0.4 μM
22	0.5% MC/0.5% TW80 懸濁ビヒクルにおいて 20 mg/kg: AUC <sub>0-24h</sub> = 2.21 ± 0.02 μM*h C <sub>max</sub> = 0.17 ± 0.03 μM
22	水を含む 45% シクロデキストリンにおいて 20 mg/kg: AUC <sub>0-24h</sub> = 8.08 ± 1.72 μM*h C <sub>max</sub> = 1.71 ± 0.44 μM

## 【 0 4 8 8 】

## &lt; 実施例 II : 動物モデル &gt;

インビボで抗線維化活性を示すために、四塩化炭素（C C l <sub>4</sub> ）誘導性の肝臓のの、およびブレオマイシン（b l e o m y c i n : ブレオマイシン : B L E O ）誘導性の肺ならびに皮膚の、齧歯類線維症モデルを確立した。これらのインビボのアッセイは、（完全な組織学的分析を含んで）完結するのに 6 - 8 週間かかった。典型的な実験は、イトラコ

10

20

30

40

50

ナゾール(2 - 4用量)、1つまたは2つのイトラコナゾールアナログ(2 - 4用量)、ビヒクリル、およびベンチマーク処理(ピルフェニドンおよびAM-152)で処置された、6 - 8匹の動物の群から成っていた。AM-152(Amira Pharmaceuticals)はLPA1(リゾホスファチジン酸1)受容体アンタゴニストである。この標的は、マウス・ブレオマイシン・モデルにおけるIPFシステムの増悪に関連するものとして記載された(British Journal of Pharmacology(2010), 160, 1699-1713)先にWO2012/078805により詳細に記載されているように、AM-152はこの標的上の高度化した化合物であり、本出願に開示される化合物に対する正の対照およびコンパレーターとして使用された。

10

## 【0489】

&lt;ブレオマイシンに誘導された肺線維症モデル&gt;

## 【0490】

9週齢のB6オスマウス(Taconic farms)が、7日間25mg/kgのブレオマイシンを送達する浸透性のポンプが外科的に埋め込まれた。手術17日後にマウスは、2週間薬物で処置された。研究計画(図14)に記載されているように薬物処置を行った。先に記述された抗纖維症の薬物AM-152およびピルフェニドンは、陽性対照薬物として使用された。肺の切片はMassonトリクローム染色で染色され、続いてスキヤンされ、解析のために1匹の動物当たり8つのランダムな視野が撮られた。データは平均およびs.e.mとして表わされる。(図15a)抗纖維症の薬物を評価するために使用されるモデルのグラフ表示を図15bに示す。示された処置群からの、肺をMassonトリクローム染色した代表的な画像が、図15cにおいて示される。染色された肺の切片は、修正されたアッシュクロフト・スコアリング・システム(図16)によって分析され、修正された自動画像分析法を使用した。Massonトリクローム染色された領域の合計は、ImageJにおいて自動画像分析マクロを使用して、生成された。その後、各画像をRGB STACKに変換して、解析に肺組織だけを含み、一方で呼吸管および肺胞などの空所を除くように、染色された領域の閾値を設定した。その後、全染色された領域は、ImageJの内の領域測定関数の使用で判定された。平均Ashcroftスコアおよび染色領域値の平均パーセントは、イトラコナゾールおよびそのアナログこのモデルで用量依存的に肺線維症重症度を低減することを示した(図17aおよび17b)。用量10mg/kg(SID)で、化合物42は、対照化合物のAM-152(30mg/kgBID)とピルフェニドン(400mg/kg、BID)と比較した時、同じくらい良好またはより良好である効能によって、肺線維症重症度を低減させた。

20

## 【0491】

&lt;四塩化炭素に誘導される肝臓纖維症モデル&gt;

## 【0492】

薬物処置を、研究計画(図18)に記載されているように行った。Siruis red溶液で肝臓切片を染色した。走査の後、1匹の動物当たり5つのランダム画像が生成された。Siruis red染色陽性の領域の合計パーセントを、ImageJの自動化画像マクロを使用して生成した。簡単は、各画像をRGB STACKに変換し、染色された領域の閾値を、各が解析に核を含まないように設定した。染色された領域の合計は、ImageJの内の領域測定関数の使用により定量的に判定された(図19a)。CC1<sub>4</sub>に誘導される肝臓纖維症モデルの画像解析の数値データは、図19bにおいて示される。CC1<sub>4</sub>に誘導される肝臓纖維症モデルのSiruis red染色された肝臓切片の代表的な画像は、図19cで示される。アルファ平滑筋アクチン(SMA)の肝臓におけるレベルは、ウェスタンプロット(図19d)によって分析された。CC1<sub>4</sub>に誘導された肝臓纖維症モデルからの数個の肝臓を、ホモジナイザーおよびスチールボールによりPBS中でホモジネートした。デブリは遠心分離によって捨てられ、濃縮された溶解物は260nmでNanodropの吸光度測定によって判定された。等量の溶解物を各ゲル・レーンにロードし、次に、10%の2-トリス・ゲル上のSDS-PAGEによって分離し、続いて準乾燥転送(semi

30

40

50

dry transfer)を介してPVDF膜に転送した。Tween-20(0.1%)を有するTRIS緩衝食塩水中の5%ミルクにおいてブロッキングした後、メンブレンは一次抗体を充当するために曝露された。プロットはHRP-が抱合された二時抗体でインキュベートされ、視覚化した、フィルムおよびSuperSignal West Dura Chemiluminescent Substrate (Pierce)を使用して可視化された。Siruis red染色およびウエスタンプロット解析は、イトラコナゾールが肝臓纖維症重症度を用量依存的に低減させることを示した。

#### 【0493】

<齧歯類創傷治癒モデル>

#### 【0494】

正常な創傷治癒でのイトラコナゾールおよびそのアナログの影響を、標準の齧歯類創傷治癒モデルを使用して、評価した（研究計画は図20に；結果は図21に示される）。モデルの開始の5日前に、マウスは麻酔をかけられ、背中の皮膚の毛はネア（Nair）を使用して除去された。1日目においては、マウスが計量され、1つの無菌の生検パンチ（5mmの直径）が、折り重なった背中の皮膚の完全な厚みを通じてパンチすることにより、開けられる（合計で2×5mmの直径の穴）。毎日ノギスを使用して、傷のサイズを測定した。研究を通じて、週に二度体重をモニターした。1日目にて、および研究の終了まで、薬物処置（25mg/kg、イトラコナゾールのSID、25mg/kg SIDの化合物42またはビヒクリル）を、5ml/kgの投与容量を毎日用いて投与された。7、11および14日目において、動物は各グループから安楽死させられ、創傷は組織学的分析のために収集された。創傷を収集する時、創傷は周囲の皮膚の数mmを含めて切り取られた。各動物については、2個の創傷は収集され、組織学解析のために固定された。イトラコナゾールおよび化合物42は、組織学的分析および毎日のノギス測定に基づいて、ビヒクリル対照と比較して、組織構造または正常な創傷治癒の速度に影響を与えたかった。

#### 【0495】

<実施例III：硬皮症のためのフェーズII臨床研究>

フェーズIIのプラセボ対照の、無作為抽出の、二重盲式臨床試験は、び慢性の皮膚の硬皮症、び慢性の皮膚の合併症を伴う全身性硬皮症を有する患者において、最適化された抗纖維症性のイトラコナゾールアナログについて概念実証を示す。登録基準を満たす患者は、30の2つの等しいグループを作る。実験アームは6ヶ月間毎日、薬物の単一の高用量を与えられ、プラセボ比較アームは6ヶ月間毎日、プラセボが与えられる。薬剤の単一の高用量は、前臨床の有効性、前臨床のカニクイザル（cynomolgus）毒性試験およびフェーズIの安全性試験に於ける標的結合（target engagement）に基づいて決定される。主要評価項目は、組み入れ（inclusion）と毎月の訪問の間で、M-RSSのパーセント変化に基づいて（スコア0-51, 17部位）、薬物対プラセボの有効性を比較したものである。。副次的評価項目は、組み入れとフォローアップの時点（1、3、6ヶ月）との間のM-RSSの変動に基づく、プラセボ薬の有効性の比較；組み入れおよび6か月で得られた皮膚生検を使用して、ヘッジホッグとVEGF-Rの標的遺伝子の発現プロファイリングによって判定されるような標的結合の評価；皮膚生検を使用する、組み入れおよび6か月での皮膚の厚さの評価；全身性硬皮症患者における非皮膚症状の処置の評価；健康状態質問票および皮膚科の生活の質指標（Quality of Life Index）を使用する生活の質の評価；および、副作用（心臓の超音波を使用して、負の変力作用の効果のサインの評価を含む）の臨床ならびに研究室のモニタリングを使用する処置に対する耐性の評価。成功した概念実証は、患者の>40%がm-RSS改良（6か月で、ベースラインと最後の研究訪問との間に5.3のm-RSSにおいて衰退として定められた）を有する場合に確立される。

#### 【0496】

正確な対象患者集団は、広汎性の（または重篤な）皮膚の硬皮症（修正されたRodnanスキンスコア、m-RSS 16/51）と診断された患者で構成されている。局所

的なび慢性の皮膚の硬皮症または広汎性の皮膚の合併症を有する全身性硬皮症と診断された患者は、米国リウマチ学会によって定められた既知の患者の集団である。

#### 【0497】

フェーズIIの概念実証の研究の患者募集のための基準及び除外基準は、以下の通りである。患者は皮膚または全身性硬皮症の文書化された診断で18歳以上である。広汎性の皮膚の硬皮症を示す 16 / 51 のベースライン m - RSS が必要とされる。55% ( すなわち標準 ) 以上の組み入れ前の心臓の超音波駆出率スコアは、組み入れに必要とされる。患者がトライアルの開始前 3 か月以内に、疾患の経過で干渉する可能性がある薬物 ( 例えはメトトレキサート、コルチコステロイド、シクロホスファミド、ボセンタン ( bosentan ) ) で処置されていた場合、患者は排除される。重篤な臓器機能不全、慢性肝炎 ( 例えは肝硬変、慢性肝炎 ) 、癌、慢性病 ( 例えは関節リウマチ、全身性エリトマトーデス、糖尿病、HIV ) にかかっている、または異常な血液化学を有する患者は、除外される。組み入れ前の 4 週間以内に大手術をした患者は除外される。製品仕様書で明示されるようにイトラコナゾールに禁忌を示した患者は、除外される。特に、CHF のリスクにある心室機能障害 ( 例えはうっ血性心不全、CHF ) の証拠を有する、または、筋収縮性の薬物で処置されたことがある患者は、除外される。組み入れ前の 6 か月以内に心筋梗塞にかかった患者は除外される。

10

#### 【0498】

フェーズIIの概念実証の研究に組み入れられる患者は、米国内の複数の場所で皮膚科学臨床医と共同での処置のために、識別され、選択される。硬皮症臨床試験コンソーシアムのメンバーである調整研究者は、患者の補充を監督し、主任研究者を務める。患者は、局所的な広汎性の皮膚の硬皮症または広汎性の皮膚の合併症を伴う全身性硬皮症と診断される。患者は、処置集団内の等しい配分を保証するために、硬皮症診断 ( すなわち、局所性か全身性 ) 、性別、および年齢に基づいて階層化される。さらに、患者は、処置集団内に重篤な皮膚の合併症 ( m - RSS 20 / 51 ) を有する等しい数の患者を保証するために、皮膚の合併症の重症度に基づいて階層化される。この階層化には、皮膚の硬化尺度および皮膚生検に関する初期の診断テストを必要とする。患者は、通常の心臓機能 ( 駆出率スコア > 55% ) を確認するために、組み入れ前に、心臓の超音波診断テストを受けることを要求される。

20

#### 【0499】

現在、硬皮症患者における纖維症を阻害することが直接示された処置はないので、患者に関する研究において使用されるためのコンパレーター薬剤はない。新しい薬剤は単独で投与される。任意の薬物を服用する患者は、新しい薬剤が、服用している薬物の薬物動態学および代謝特性を変更しないと確認するために、モニタリングされる。

30

#### 【0500】

修正された Rodnan 皮膚スコア ( m - RSS ) は、硬皮症患者における臨床適用を評価するために使用される、識別され、測定可能で、有効なバイオマーカーである。簡単には、肌表面の合計は、17の場所に任意に分けられる。各領域において、触診は、皮膚スコアを評価するために使用される。皮膚スコアは、皮膚の肥厚の程度に基づいて 0 - 3 で変化する ( 0 、関与なし ; 1 、軽度 ; 2 中程度 ; 3 、重篤 ) 。合計の皮膚スコアは、17領域の各々からの合計スコアである ( 最高スコア 51 ) 。 16 ~ 19 のスコアを有している患者は広汎性として分類され、 20 のスコアを有する患者は重篤として分類される。この皮膚スコアリング・システムは、経皮纖維症の程度と非常によく相関すること、および、 ( 全身性硬皮症患者における ) 内臓における纖維症 / 機能障害の程度ともよく相関することが、示されている。皮膚における標的結合は、皮膚生検を使用して、ヘッジホッグと VEGFR の標的遺伝子の発現変化をモニタリングことにより評価することができる。

40

#### 【0501】

< 実施例 IV : 特発性肺線維症に関するフェーズII臨床研究 >

この研究の目的は、プラセボと比較して、特発性肺線維症の処置のための式 ( I ) およ

50

び式（II）の化合物の安全性および効果を判定することである。臨床試験は介入である。臨床研究参加者の割当は無作為化され；介入モデルは並列の割り当てであり；および、研究の二重盲検マスキングがある（被検者、介護者、調査者）。調査（対象、介護者、研究者）の。現在の臨床研究は、まず強制肺活量の変化率を測定し、AE、バイタルサインおよび臨床検査に基づいた安全性を二次的に測定する。

### 【0502】

患者の補充のための包含基準は以下のとおりである：

- ・40および80歳の間の両性、包括的、無作為化で。
- ・特発性肺線維症（IPF）と一致する臨床症状を有する。
- ・無作為化少なくとも6か月および多くとも48か月前にIPFの診断をまず受け取った。  
診断の日付は、IPF/UIPと一致する最初の有効なHRCTまたは外科の肺生検の日付として定められる。
- ・高解像度コンピューテッドトモグラフィー（HRCT）または外科の肺生検（SLB）による、通常の間質性肺線維症（UIP）またはIPFの診断を有する。
- ・HRCTスキャン上の肺気腫の程度より大きな纖維症の変化（ハチの巣状で入り組んだ変化）の程度。
- ・もし行なわれれば、経気管支生検、BALまたはSLBでの代替診断を支持する特徴を有さない。
- ・包括的に、スクリーニングにて、50%と80%の間の予測された後気管支拡張剤FVCを有している。
- ・スクリーニングと1日目の間での後気管支拡張剤FVC（リットルで測られた）の変化が相対差が10%未満であり：  
それは、 $100\% \text{ (スクリーニング FVC (L))} - 1\text{日目 FVC (L)}$  /  
スクリーニング FVC (L) の絶対値として計算される。
- ・（スクリーニングで、包括的に、ヘモグロビンと高度について調整され）30%と80%の間で酸化炭素拡散能（DLCO）を有する。
- ・研究者の見解において、前年にわたってIPF重症度の測定値における改善の証拠を有さない。
- ・スクリーニングで、6分の歩行試験（6MWT）の間に150メーター以上歩くことができる。

- ・スクリーニングで、2パーセンテージポイント以上の酸素飽和度の減少を示す（酸素飽和度レベル > 88% を維持するために酸素補給滴定を用いて行われ得る）
- ・書面のインフォームド・コンセント用紙を理解し、署名することができる。
- ・研究処置ならびに研究プロトコルの順守の重要性を理解することができ、研究の全体にわたって、併用薬の制限を含むすべての研究の要件に喜んで従う。
- ・妊娠の可能性のある女性（WOCBP）ならびにWOCBPで性的にアクティブになっている男性は、避妊の許容可能な方法（複数可）を使用しなければならない。

### 【0503】

患者の補充のための除外基準は以下のとおりである：

#### i ) 標的疾患除外

- (1) 研究者の見解において、スクリーニングと1日目（スクリーニング過程中）の間に、IPFが著しく臨床的に悪化する。
- (2) スクリーニングで気管支拡張剤の投与後に0.8未満の、1秒間強制呼気容量、(FEV1) / FVC比率を有する。
- (3) スクリーニングで、気管支拡張剤使用の前の値と比較して、気管支拡張剤使用後に、FEV1またはFVCまたはその両方について、12%以上の絶対的な増大かつ200 mLの増大により定められる、気管支拡張剤応答を有する。

#### ii ) 病歴および併発症

- (1) 肺線維症を引き起こすと知られている臨床的に重要な環境暴露の履歴を有する。
- (2) 間質性肺疾患について既知の説明を有する。

10

20

30

40

50

- ( 3 ) 任意の結合織疾患の臨床診断を有する。
- ( 4 ) 現在、臨床的に著しい喘息または慢性閉塞性肺疾患を有する。
- ( 5 ) アクティブな感染症の臨床上の証拠を有する。
- ( 6 ) 次の 2 年以内に重大な障害につながる可能性がある、または重大な医学的または外科的介入を必要とする可能性がある、悪性腫瘍の履歴を有する。

これは、局所的な癌（例えば基底細胞癌）のための些細な外科手術手順を含まない。

- ( 7 ) 調査者の見解において、次の 2 年以内に被検者の死を結果的にもたらす、 I P F 以外の任意の状態を有している。

- ( 8 ) 末期の肝臓病の履歴を有している。

- ( 9 ) 透析を必要とする末期腎臓疾患の履歴を有している。

- ( 10 ) 前の 6 か月以内に、不安定または悪化している、心臓疾患あるいは肺疾患（ I P F 以外の）の履歴を有している。

- ( 11 ) 過去 2 年にアルコールまたは薬物の乱用の履歴を有している。

- ( 12 ) 遺伝性 Q T 延長症候群及び / 又はトルサードドボアン（ T o r s a d e s d e P o i n t e s ）（多型性の心室頻拍）の家族または個人の履歴を有している。

- ( 13 ) スクリーニング前 7 日以内に以下の特異療法のうちの何かを使用した：

- ( a ) 参加場所の国の任意の適応症について、売買するために承認されていない任意の薬物として定められている、研究の治療。

- ( b ) 限定されないが、アザチオプリン、ボセンタン（ b o s e t a n ）、アンブリセントン（ a m b r i s e n t a n ）、シクロホスファミド、シクロスボリン、エタネルセプト、イロプロスト（ i l o p r o s t ）、インフリキシマブ、ロイコトリエン・アンタゴニスト、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムス、モンテルカスト、テトラチオモリブダート、腫瘍壊死因子アルファ阻害剤、 N A C 、イマチニブ・メシル酸、インターフェロン・ガンマ - 1 b 、ピルフェニドン、およびチロシン・キナーゼ阻害剤を含む、任意の細胞傷害性の、免疫抑制性の、サイトカイン調節性の、受容体拮抗性の、薬剤

- ( c ) コルヒチン、ヘパリンおよびワルファリン。

同じ適応症のための臨床的に許容可能な代替の治療がない場合、非 I P F 適応症に対して与えられるなら、シルデナフィル（毎日使用）が使用されてもよく；

勃起障害のための不連続使用は許可される。

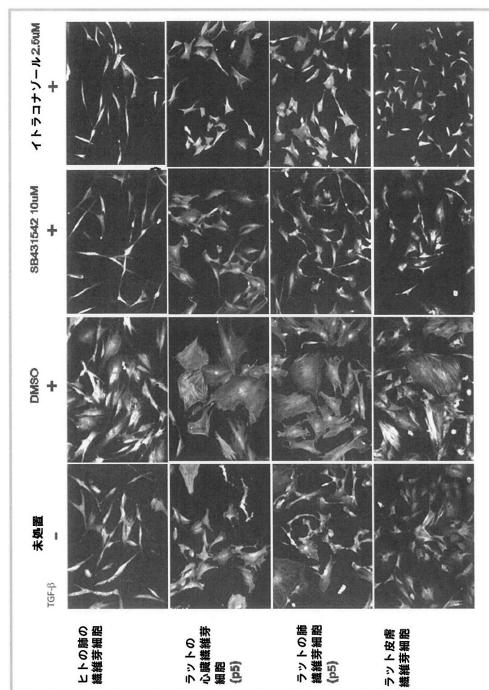
- ( d ) 急性の呼吸器系の悪化のためにコルチコステロイドの不連続使用が許容される。

- ( e ) 局所的および眼科での使用のためのケトコナゾール、シクロスボリンおよびステロイドは許される。

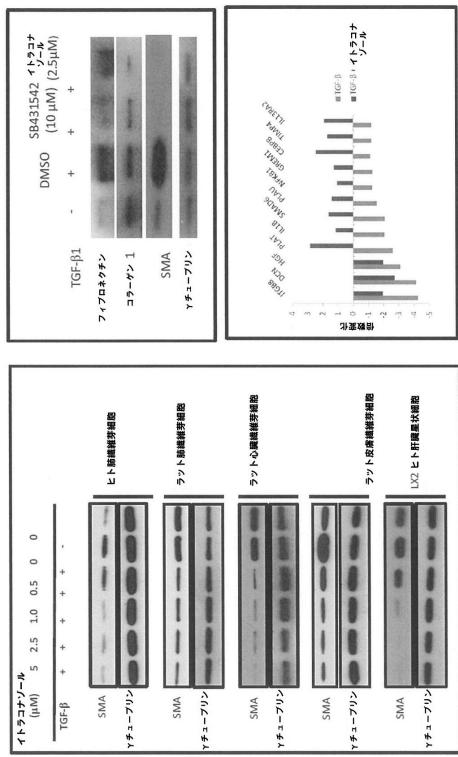
【 四 1 】



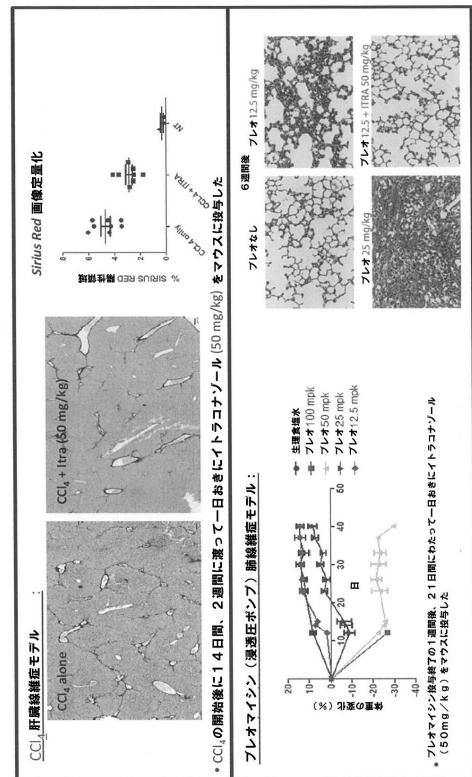
【 図 2 】



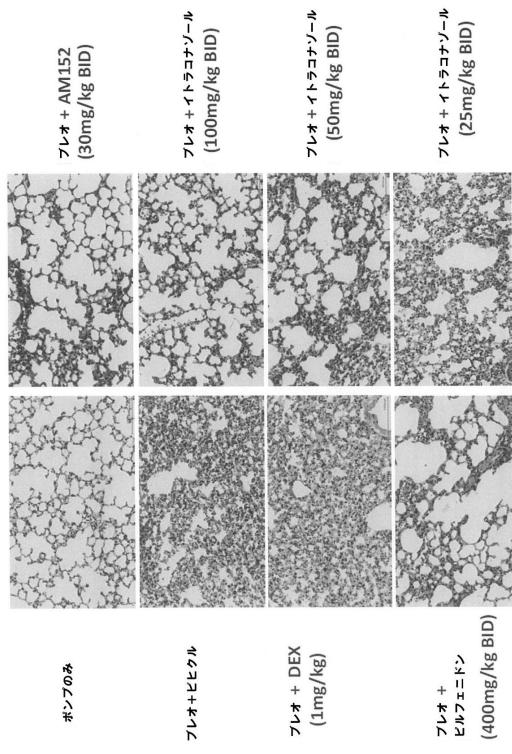
【 义 3 】



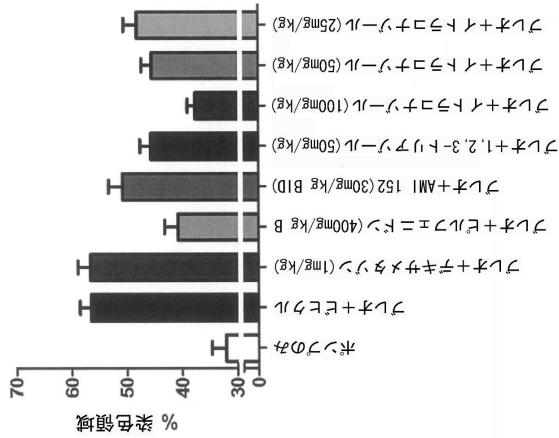
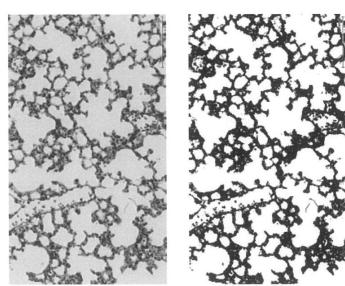
【図4a】



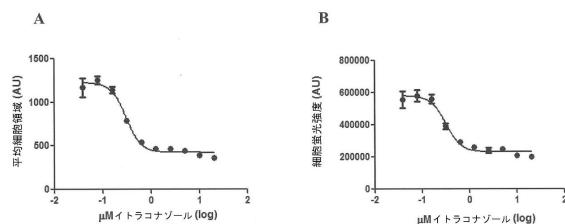
【図4 b】



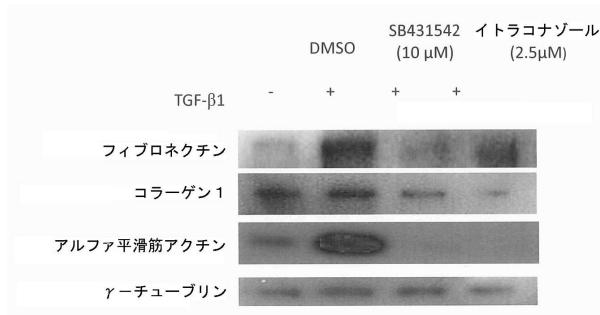
【図4 c】



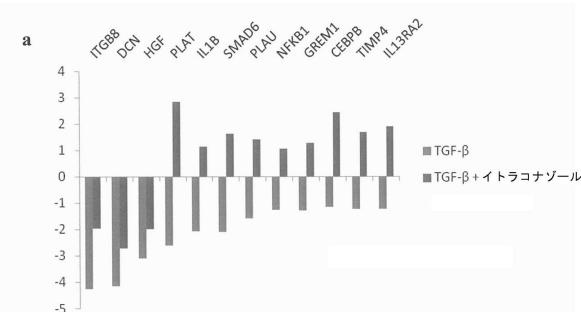
【図5】



【図6】



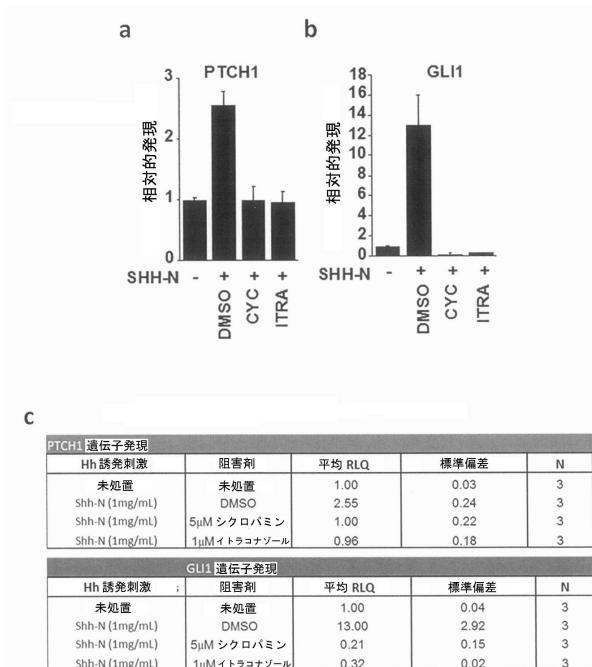
【図7】



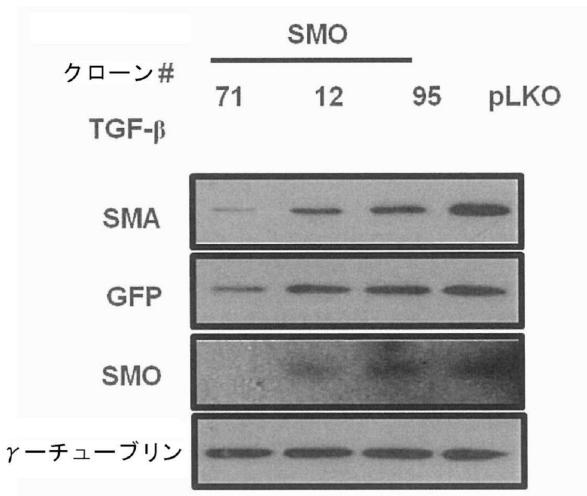
b

	TGF-β	TGF-β + CBR-034-1
ITGB8	-4.26	-1.96
DCN	-4.14	-2.72
HGF	-3.09	-2.00
PLAT	-2.61	2.84
IL1B	-2.06	1.15
SMAD6	-2.11	1.61
PLA2U	-1.58	1.41
NFKB1	-1.26	1.05
GREM1	-1.28	1.28
CEBPB	-1.16	2.44
TIMP4	-1.25	1.67
IL13RA2	-1.25	1.90

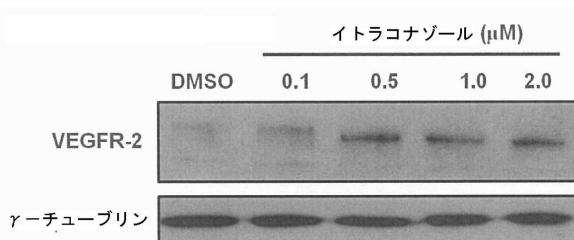
【図 8】



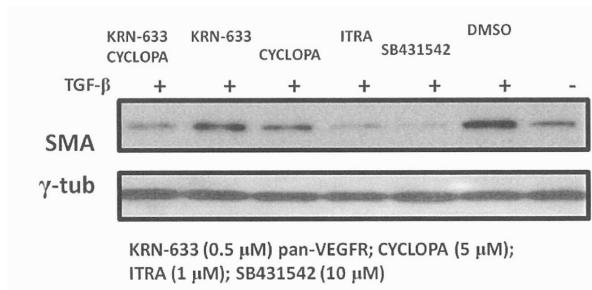
【図 9】



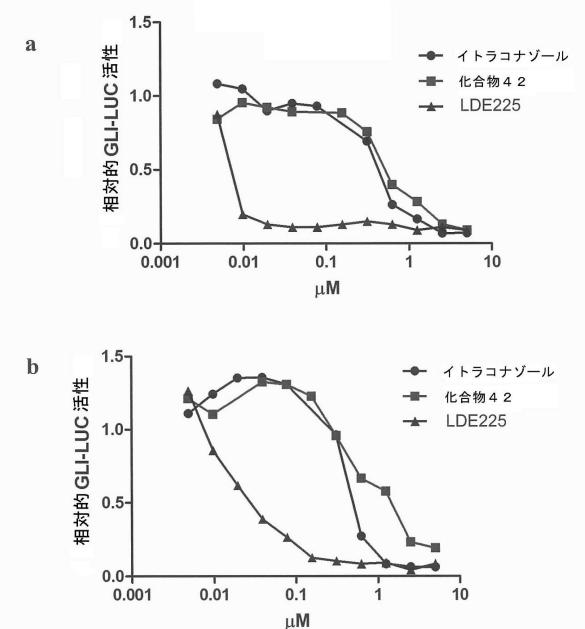
【図 10】



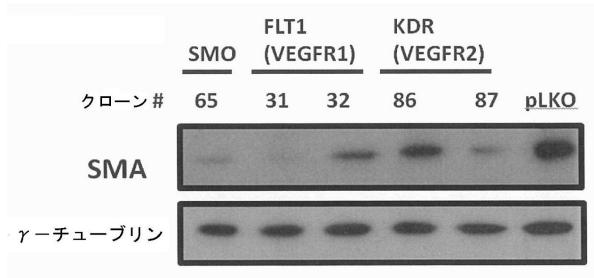
【図 11】



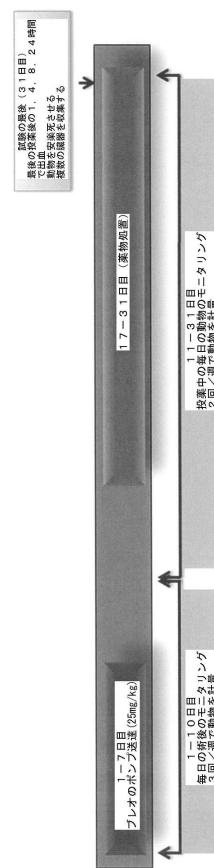
【図 12】



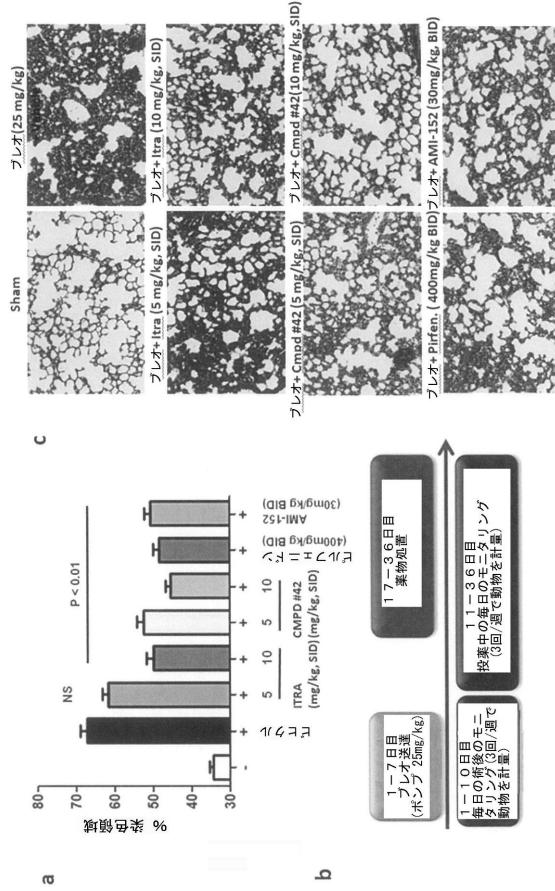
【図13】



【図14】



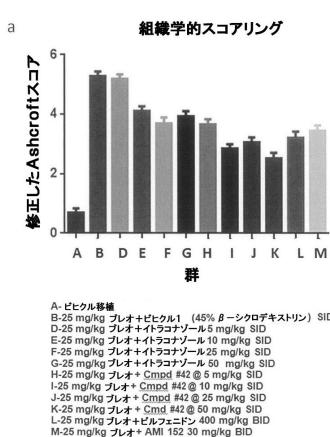
【図15】



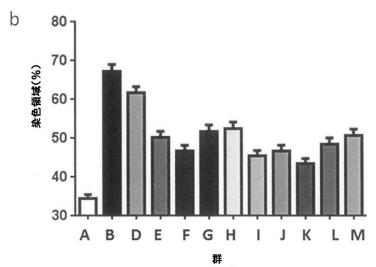
【図16】



【図 17 a】

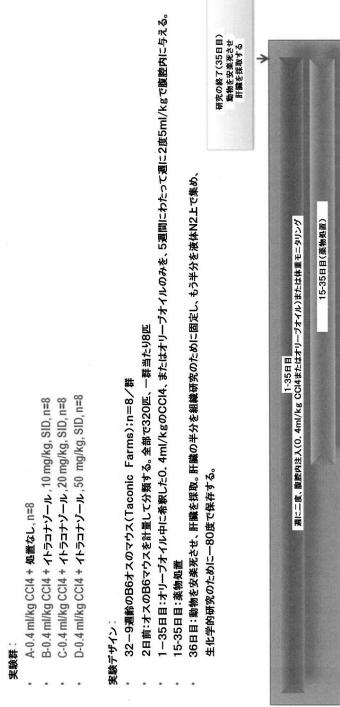


【図 17 b】

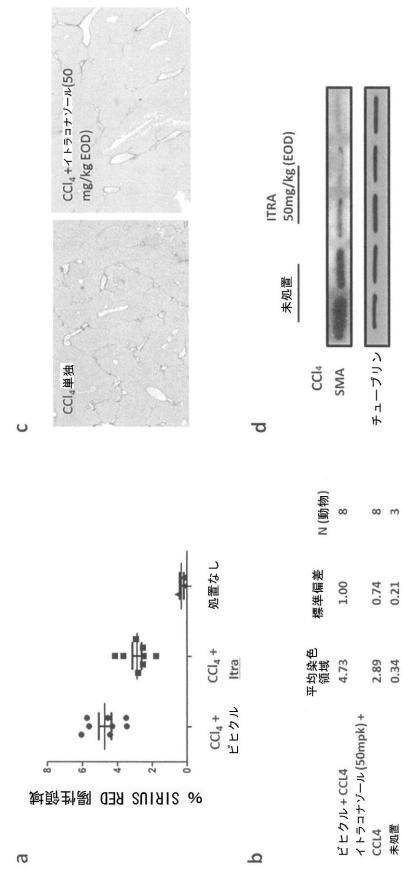


A- ピヒクル移植  
B- 25 mg/kg ブレオ+ピヒクル (45%  $\beta$ -シクロデキストリン) SID  
D- 25 mg/kg ブレオ+イトラコナゾール 5 mg/kg SID  
E- 25 mg/kg ブレオ+イトラコナゾール 10 mg/kg SID  
F- 25 mg/kg ブレオ+イトラコナゾール 25 mg/kg SID  
G- 25 mg/kg ブレオ+イトラコナゾール 50 mg/kg SID  
H- 25 mg/kg ブレオ+ #42 @ 5 mg/kg SID  
I- 25 mg/kg ブレオ+ Cmpd #42 @ 10 mg/kg SID  
J- 25 mg/kg ブレオ+ Cmpd #42 @ 25 mg/kg SID  
K- 25 mg/kg ブレオ+ Cmpd #42 @ 50 mg/kg SID  
L- 25 mg/kg ブレオ+ビルフェニル 400 mg/kg BID  
M- 25 mg/kg ブレオ+ AMI 152 30 mg/kg BID

【図 18】

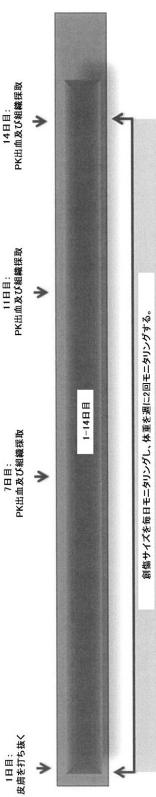


【図 19】

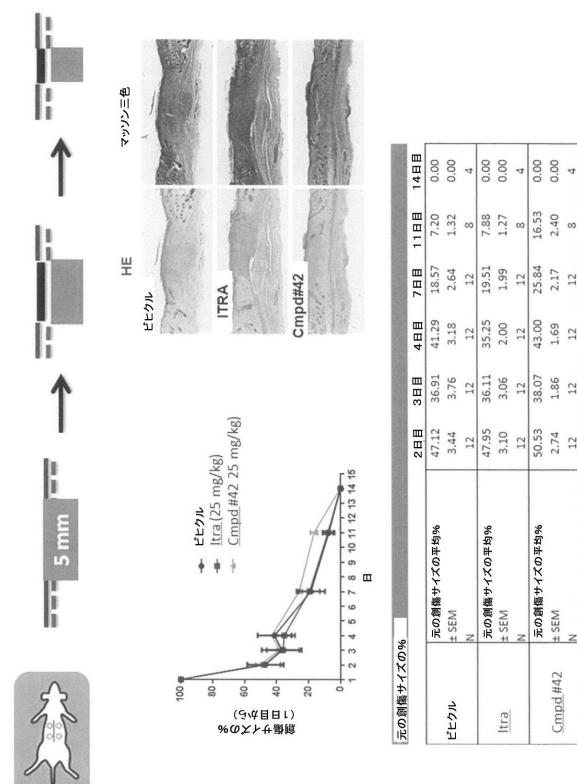


【図20】

- 実験群:
- A. ピヒクル(40%ベータークロダキストリゾ), SID, n=6
  - B. イトコナゾール 25mg/kg, SID, n=6
  - C. Cmpd #42 @ 25 mg/kg, SID, n=6
- 実験設計:
- 5日前、マウスに麻酔をかけて、Nairを使用して背中の皮膚の毛を取り除く
  - 1日前、計量: 1×の無菌生食(シチ5mm直径)を、折り返した背部の皮膚の全面(合計2×5mm直径の穴)を行なはすことにより作成する。
  - キャラバーを使用して毎日創傷のサイズを測定する。
  - 体重を週間に2回モニタリングする。
  - 1日目～終了5mg/kgの投薬量毎日使用する薬物処置
  - 7日目～その日の傍晚の時間後(全ての動物をPK出血させせる。各群から2匹の動物を安楽死させ、創傷を採取する。
  - 11日目～その日の傍晚の時間後(全ての動物をPK出血させる。各群から2匹の動物を安楽死させ、創傷を採取する。
  - 14日目～その日の傍晚の時間後(全ての動物をPK出血させせる。各群から2匹の動物を安楽死させ、創傷を採取する。
  - 創傷を採集する際、数mmの周囲の皮を含む創傷を切り取る。各動物について、2片の創傷を採取し、組織分析のために固定する。



【図21】



## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 105
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 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 101
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02

- (72)発明者 レアソン , ルーク  
 アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ エル・パセオ・グランデ 801  
 2
- (72)発明者 ボロング ,マイケル  
 アメリカ合衆国 92103 カリフォルニア州 サンディエゴ 1番アベニュー 3106
- (72)発明者 シュルツ , ピーター , ジー .  
 アメリカ合衆国 92037 カリフォルニア州 ラ・ホーヤ ラ・ホーヤ・ランチョ・ロード  
 1650
- (72)発明者 チャタジー , アルナブ , ケイ .  
 アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア州 サンディエゴ トリー・クレスト・コート 1  
 3268
- (72)発明者 ヤン , バイユアン  
 アメリカ合衆国 92129 カリフォルニア州 サンディエゴ ライドアバウト・レーン 87  
 05
- (72)発明者 クマール , ブニート  
 アメリカ合衆国 07095 ニュージャージー州 ウッドブリッジ エフ・ビバリー・ヒル・テ  
 ラス 141
- (72)発明者 ウルカラン , カヴェリ  
 アメリカ合衆国 92122 カリフォルニア州 サンディエゴ アプト .ナンバー5322 ジ  
 ュディシアル・ドライブ 9155

審査官 澤田 浩平

- (56)参考文献 国際公開第2013/036866 (WO , A1 )  
 米国特許出願公開第2011/0183948 (US , A1 )  
 Pulm Pharmacol Ther. , 2011年 , 24(1) , p.81-91  
 Journal of Medical Chemistry , 2011年 , 54 , p.7363-7374

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A 6 1 K 31 / 33 - 31 / 80 , A 6 1 P 1 / 00 - 43 / 00

C A p l u s ( S T N ) ,  
 R E G I S T R Y ( S T N ) ,  
 M E D L I N E ( S T N ) ,  
 E M B A S E ( S T N ) ,

(140)

JP 6414831 B2 2018.10.31

B I O S I S ( S T N )