

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7191299号
(P7191299)

(45)発行日 令和4年12月19日(2022.12.19)

(24)登録日 令和4年12月9日(2022.12.9)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01) C 0 7 D 471/04 1 1 4 A
 A 6 1 K 31/444 (2006.01) C 0 7 D 471/04 C S P
 A 6 1 K 31/506 (2006.01) A 6 1 K 31/444
 A 6 1 K 31/4709(2006.01) A 6 1 K 31/506
 A 6 1 K 31/4375(2006.01) A 6 1 K 31/4709

請求項の数 8 (全93頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-171641(P2020-171641)
 (22)出願日 令和2年10月12日(2020.10.12)
 (62)分割の表示 特願2017-544035(P2017-544035)
)の分割
 原出願日 平成28年2月19日(2016.2.19)
 (65)公開番号 特開2021-8511(P2021-8511A)
 (43)公開日 令和3年1月28日(2021.1.28)
 審査請求日 令和2年11月10日(2020.11.10)
 (31)優先権主張番号 62/118,303
 (32)優先日 平成27年2月19日(2015.2.19)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)

(73)特許権者 515210237
 オキュテラ セラピューティクス インコ
 ーポレイテッド
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ケ
 ンブリッジ テクノロジー スクエア 3
 0 0 レベル 2
 (74)代理人 100102978
 弁理士 清水 初志
 (74)代理人 100102118
 弁理士 春名 雅夫
 (74)代理人 100160923
 弁理士 山口 裕孝
 (74)代理人 100119507
 弁理士 刑部 俊
 (74)代理人 100142929

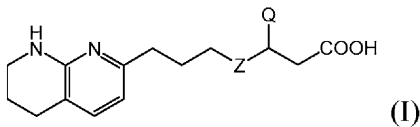
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 フッ化テトラヒドロナフチリジニルノナン酸誘導体およびその使用方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

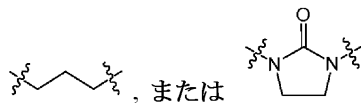
式I:



の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物:

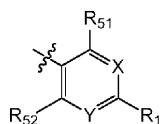
式中、

Zは



であり;

Qは



であり；

XはCR₄であり；

YはCR₄であり；

R₁は、H、F、Cl、または1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁～C₄アルキルであり；

各R₄は独立してH、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり、少なくとも一つのR₄はCF₃であり；かつ

R₅₁およびR₅₂はそれぞれ独立してH、F、またはClである。

【請求項2】

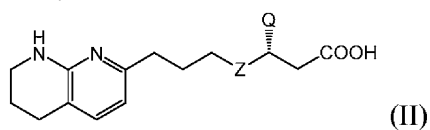
R₁がHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R₅₁およびR₅₂がそれぞれHである、請求項1に記載の化合物。

【請求項4】

式II：

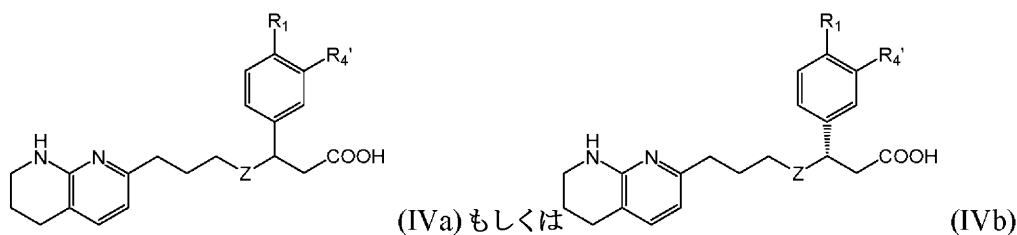


(II)

を有する請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

式IVaもしくはIVb：



(IVa)もしくは

(IVb)

を有し、式中、R₄'がCF₃である、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

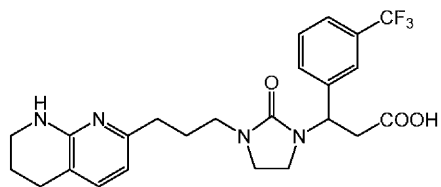
10

20

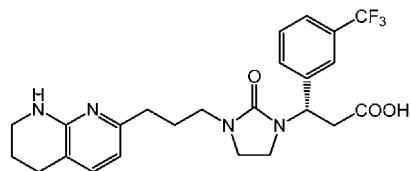
30

40

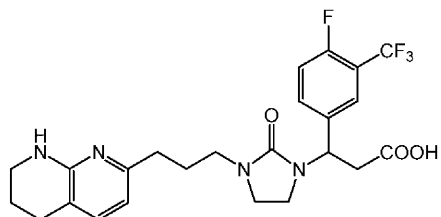
50



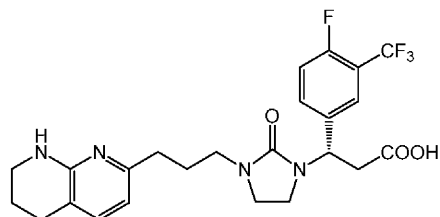
,



,

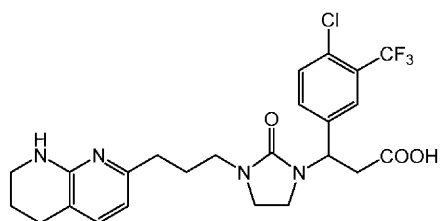


,

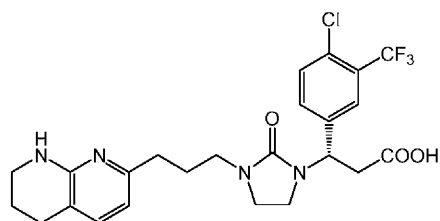


,

10

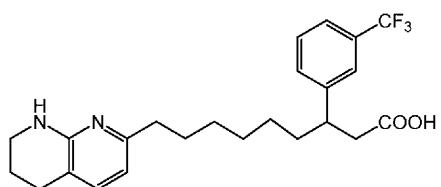


,

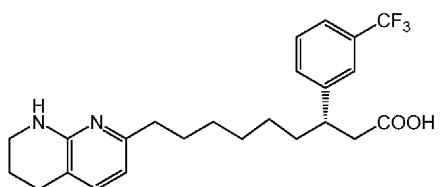


,

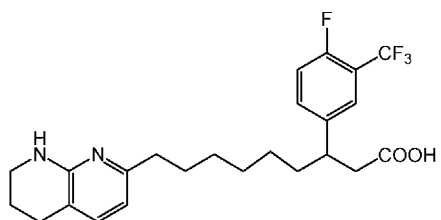
20



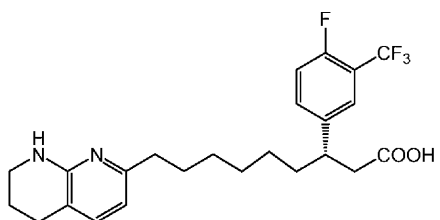
,



,

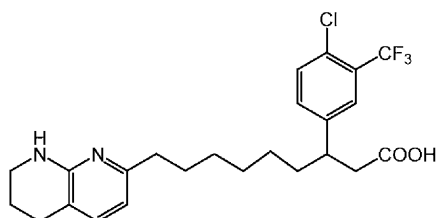


,

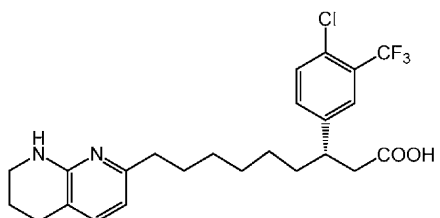


,

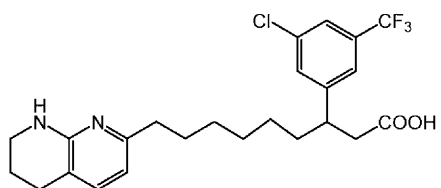
30



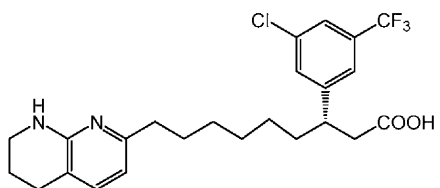
,



,



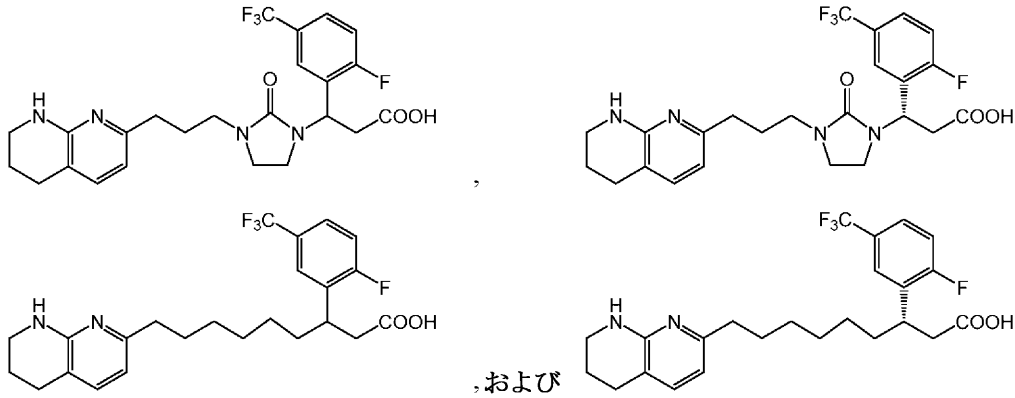
,



,

40

50



10

からなる群より選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

請求項 1 または 6 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

【請求項 8】

対象における α インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する際に使用するための、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2015年2月19日提出の米国特許仮出願第62/118,303号の恩典およびそれに対する優先権を主張し、その全内容はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

線維症は、関連する組織の細胞外マトリックスにおけるコラーゲンの過剰な蓄積が特徴である。これは、現在使用できる有効な処置がない、長年の難しい臨床上的問題である。コラーゲンの産生は高度に制御された生理的プロセスであり、その妨害は組織線維症の発生を引き起こし得る。線維組織の形成は傷害後の治癒の正常な有益プロセスの一部である。しかし、いくつかの場合に、線維性材料の異常な蓄積が患部組織の正常な機能を重度に妨害し得るか、または患部臓器の機能の完全な損失さえも引き起こし得る。

30

【0003】

コラーゲン発現の抑制を含む、異なる作用機序による抗線維症薬として様々な化合物が同定されている。例えば、パンテチン (D-ビス-(N-パントテニル- β -アミノエチル)-ジスルフィド) は、肝線維症の阻害に有効であることが報告されている (米国特許第4,937,266号)。同様に、ヒドラジン誘導体であるベンゾイルヒドラジンは、強力な抗線維症薬であることが明らかにされている (米国特許第5,374,660号および同第5,571,846号)。加えて、線維症の進行を阻害するために、アンジオテンシン阻害物質が一酸化窒素刺激剤との組み合わせで用いられる (米国特許第5,645,839号および同第6,139,847号)。さらに、 A_1 アデノシン受容体アンタゴニストおよび/または P_2X プリン受容体アンタゴニストが、線維症および硬化症を処置または予防するために記載されている (米国特許第6,117,445号)。最近、ソマトスタチンアゴニスト、肝細胞成長因子 (HGF)、キマーゼ阻害物質、および IL-13 のアンタゴニストが、線維症を有効に阻害すると報告されている (米国特許第6,268,342号、同第6,303,126号、同第6,500,835号、および同第6,664,227号)。

40

【0004】

加齢黄斑変性症 (AMD) は、55歳を超える人々の失明の主因であり ; 55歳未満の人々

50

では糖尿病性網膜症（DR）が主因である（Klein, 1994 ; Williams, 2004）。いずれの疾患も新血管の成長が特徴である（Freund, 1993 ; Speicher, 2003 ; Zarbin, 2004）。黄斑浮腫および糖尿病性黄斑浮腫（DME）は、漏出黄斑毛細血管によって引き起こされる、液体およびタンパク質沈着物が黄斑の上または下に集まると起こる。網膜中心静脈（CRV）およびその分枝の血栓症はDR後に2番目に多く見られる血管の病態であり、視力の急な低下を来し、黄斑浮腫を伴う。したがって、抗血管新生処置はこれらの状態すべてと戦う上で有用である。

【0005】

インテグリンはヘテロ二量体膜貫通タンパク質であり、それを通じて細胞が細胞外マトリックスおよび他の細胞に付着して連絡する。vインテグリンは、細胞移動および血管新生の媒介に關与する重要な受容体である。vインテグリンは、眼の血管新生および臓器の線維症を含む、いくつかの疾患および状態に關与することが明らかにされている。vインテグリンの発現は、AMDおよびDRなどの様々な疾患または状態、ならびに酸素誘発性網膜症（OIR）のマウスモデルまたは未熟児網膜症（ROP）モデルにおいて上方制御される（Takagi, 2002）。同様に、v₃は光凝固後の新血管で発現されるが、AMDのレーザー誘発性脈絡膜血管新生モデルにおける正常な脈絡膜血管では発現されない（Kamizuru, 2001）。環状RGDペプチドなどのvインテグリンアンタゴニストの投与は、網膜および脈絡膜血管新生を阻害することが明らかにされている（Friedlander, 1996 ; Chavakis, 2002 ; Luna, 1996 ; Riecke, 2001 ; Yasukawa, 2004）。血管内皮成長因子（VEGF）、他の成長因子（例えば、線維芽細胞成長因子（FGF）、血小板由来成長因子（PDGF）、ケモカイン（例えば、IL8、SDF1、G-CSF）、受容体（例えば、CXCR1、FGF-R、PI3IGFR、PDGFR、Tie-受容体）、細胞内メディエーター（例えば、c-kitキナーゼ、PI3キナーゼ、PKC）、および細胞外メディエーター（例えば、インテグリン、カドヘリン）を標的とする血管新生阻害物質、ならびに血管新生促進標的の阻害物質（例えば、ホスホイノシチド3キナーゼ）が、AMDおよびDRの処置のために研究されている。しかし、これらの薬物の適用は限られている。

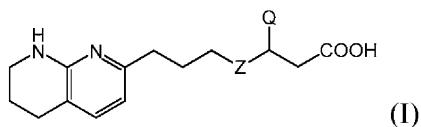
【0006】

したがって、線維症、AMD、DR、DME、および網膜静脈閉塞後の黄斑浮腫を処置するための、安全で、有効で、かつ都合よく投与される化合物、組成物、および方法が引き続き必要とされている。本発明はこの必要性に取り組むものである。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、式I：



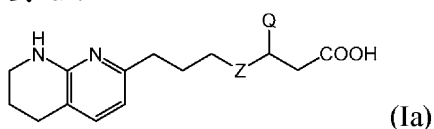
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、式Iの化合物は本明細書において以下で詳細に定義する。

【0008】

本発明は、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物も提供する。

【0009】

本発明は、線維症を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式Ia：



10

20

30

40

50

の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは本発明の薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法も提供し、式1aの化合物は本明細書において以下で詳細に定義する。1つの局面において、本発明は、線維症を処置することを提供する。1つの局面において、本発明は、線維症を予防することを提供する。

【0010】

本発明は、対象における線維症の処置または予防のための医薬の製造における、式1aの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。本発明は、対象における線維症を処置または予防する際の、式1aの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。

10

【0011】

本発明は、対象における疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法も提供する。1つの局面において、本発明は、疾患または状態を処置することを提供する。1つの局面において、本発明は、疾患または状態を予防することを提供する。

【0012】

本発明は、対象における ν インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法を提供する。1つの局面において、疾患または状態は血管新生が関与する疾患または状態である。さらなる局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。

20

【0013】

本発明は、対象における ν 3、 ν 5、 ν 6、および/または ν 8 インテグリン媒介性疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法も提供する。1つの局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症 (AMD) である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症 (DR) である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性黄斑浮腫 (DME) である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞 (RVO) 後の黄斑浮腫である。1つの局面において、状態は肝臓、腎臓、腸、肺、および心臓の線維症である。1つの局面において、疾患は腎疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、心血管疾患、骨および関節疾患、皮膚疾患、産科疾患、または泌尿器疾患である。

30

【0014】

本発明は、対象における疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明は、対象における疾患または状態を処置または予防する際の、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

40

【0015】

本発明は、対象における ν インテグリンによって媒介される疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明は、対象における ν インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する際の、式1の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。1つの局面において、疾患または状態は血管新生

50

が関与する疾患または状態である。さらなる局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。

【0016】

本発明は、対象における v 3、v 5、v 6、および/または v 8 インテグリン媒介性疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。本発明は、対象における v 3、v 5、v 6、および/または v 8 インテグリン媒介性疾患または状態を処置または予防する際の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。1つの局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症 (AMD) である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症 (DR) である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性黄斑浮腫 (DME) である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞 (RVO) 後の黄斑浮腫である。1つの局面において、状態は肝臓、腎臓、腸、肺、および心臓の線維症である。1つの局面において、疾患は腎疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、心血管疾患、骨および関節疾患、皮膚疾患、産科疾患、または泌尿器疾患である。

10

【0017】

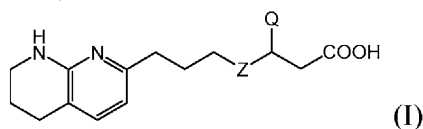
特に記載がないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が支配することになる。本明細書において、単数形は、文脈が明らかにそうではないと示さないかぎり、複数も含む。本明細書に記載のものに類似または等価の方法および材料を本開示の実施または試験において使用しうるが、適切な方法および材料を以下に記載する。本明細書において言及するすべての出版物、特許出願、特許、および他の参照文献は、参照により本明細書に組み入れられる。本明細書において引用する参照文献は、特許請求する本発明に対する先行技術であると自認するものではない。加えて、材料、方法、および実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。

20

【0018】

[本発明1001]

式I:

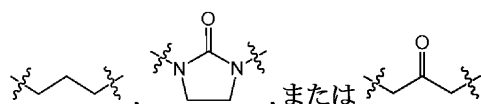


30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物:

式中、

Zは



40

であり;

Qは



であり;

XはCR₄またはNであり;

50

YはCR₄またはNであり；

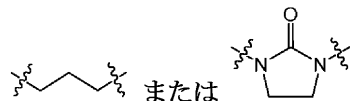
R₁は、H、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシであり；

R₂およびR₃の一方がHではないという条件で、R₂およびR₃はそれぞれ独立してH、F、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；

各R₄は独立してH、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；かつ

R₅₁およびR₅₂はそれぞれ独立してH、F、またはClであり；

ただし式Iの化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含み、かつただし、Zが

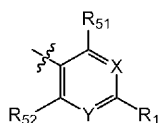


10

であり、R₁がHでもFでもClでもなく、かつR₅₁およびR₅₂がそれぞれHである場合に、XおよびYの少なくとも一方はCR₄であり、かつR₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。

[本発明1002]

Qが



20

である、本発明1001の化合物。

[本発明1003]

XがNでありかつYがCR₄である、本発明1002の化合物。

[本発明1004]

XおよびYがそれぞれCR₄である、本発明1002の化合物。

[本発明1005]

XおよびYがそれぞれNである、本発明1002の化合物。

[本発明1006]

少なくとも1つのR₄がHである、本発明1002の化合物。

30

[本発明1007]

少なくとも1つのR₄がCH₂F、CHF₂、またはCF₃である、本発明1002の化合物。

[本発明1008]

少なくとも1つのR₄がCF₃である、本発明1007の化合物。

[本発明1009]

R₁がHである、本発明1002の化合物。

[本発明1010]

R₁が、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである、本発明1002の化合物。

40

[本発明1011]

R₁が、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分枝C₃~C₄アルキルであり、かつ、1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

R₁が、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメチルである、本発明1011の化合物。

[本発明1013]

R₁がCF₃である、本発明1012の化合物。

[本発明1014]

R₁が、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分枝C₃~C₆アルコキシであり、かつ、0、1、2、

50

3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている、本発明1010の化合物。

[本発明1015]

R₁が、0、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメトキシである、本発明1014の化合物。

[本発明1016]

R₁がOCF₃またはOCHF₂である、本発明1015の化合物。

[本発明1017]

R₅₁およびR₅₂がそれぞれHである、本発明1002の化合物。

[本発明1018]

R₅₁およびR₅₂の一方がHであり、かつ他方がFまたはClである、本発明1002の化合物。

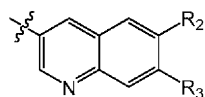
10

[本発明1019]

R₅₁およびR₅₂がそれぞれFまたはClである、本発明1002の化合物。

[本発明1020]

Qが



である、本発明1001の化合物。

[本発明1021]

R₂がFである、本発明1020の化合物。

20

[本発明1022]

R₂がFでありかつR₃がHである、本発明1020の化合物。

[本発明1023]

R₂がCH₂F、CHF₂、またはCF₃である、本発明1020の化合物。

[本発明1024]

R₃がFである、本発明1020の化合物。

[本発明1025]

R₃がFでありかつR₂がHである、本発明1020の化合物。

[本発明1026]

R₃がCH₂F、CHF₂、またはCF₃である、本発明1020の化合物。

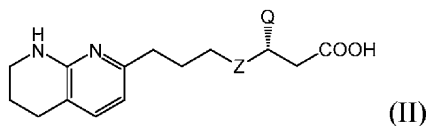
30

[本発明1027]

R₂およびR₃がそれぞれFである、本発明1020の化合物。

[本発明1028]

式II :



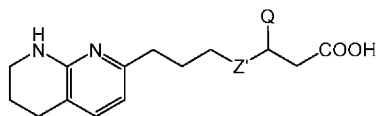
(II)

40

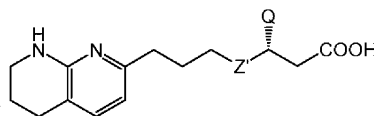
を有する本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1029]

式IIIaもしくはIIIb :



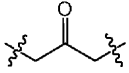
(IIIa)もしくは



(IIIb)

を有し、式中、Z'が

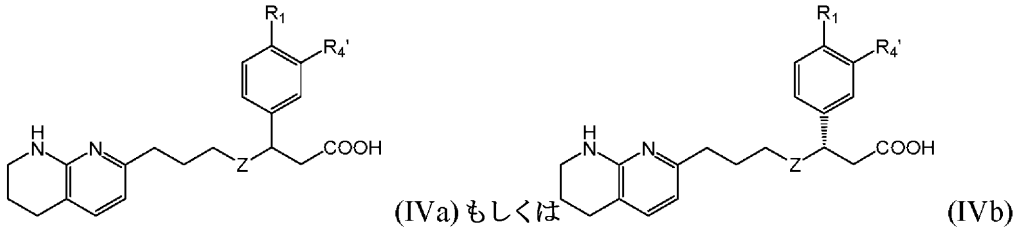
50



である、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1030]

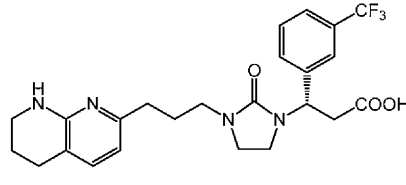
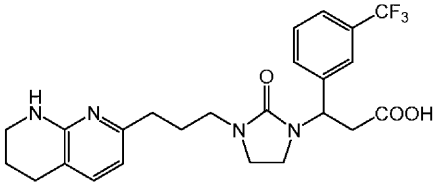
式IVaもしくはIVb：



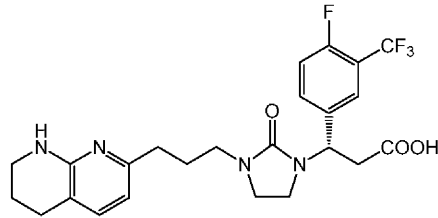
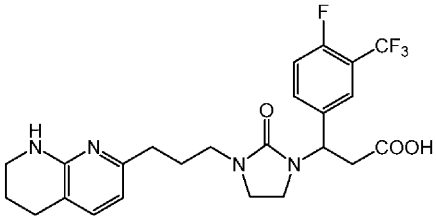
10

を有し、式中、 R_4' が CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

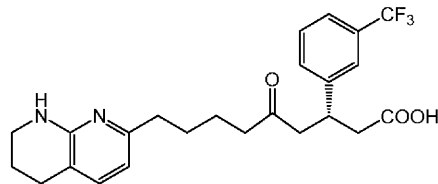
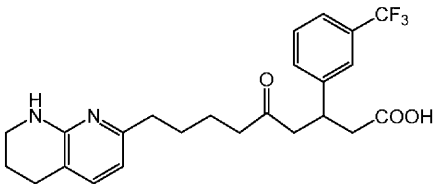
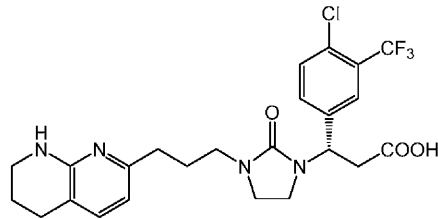
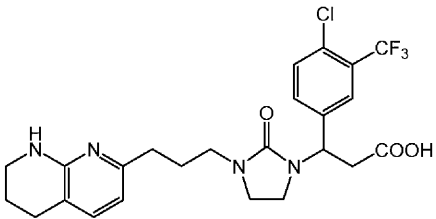
[本発明1031]



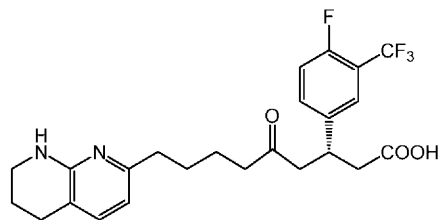
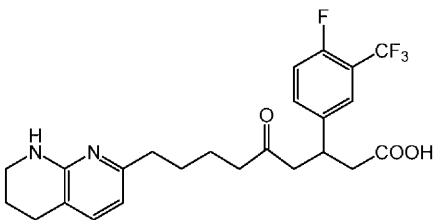
20



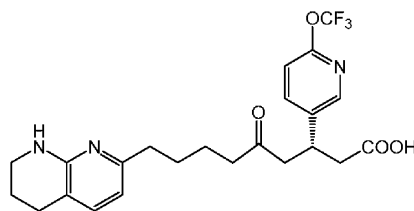
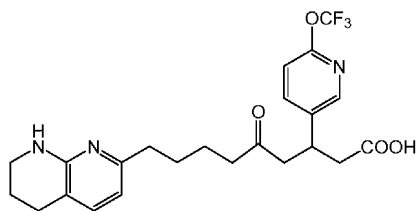
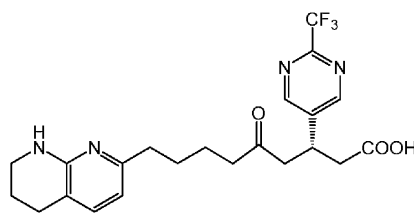
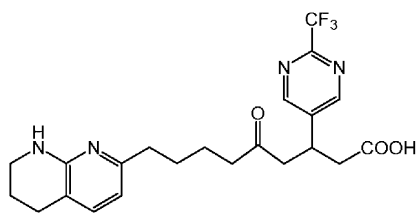
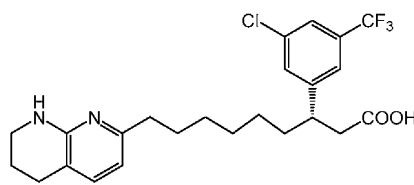
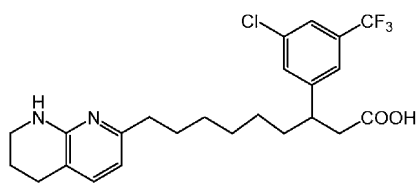
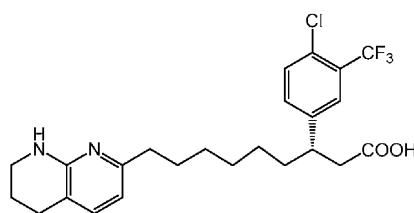
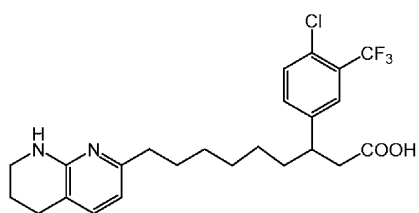
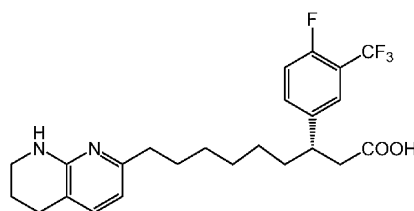
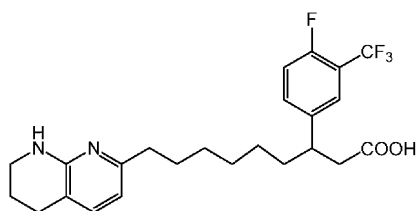
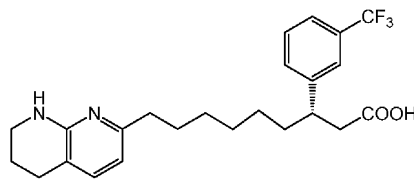
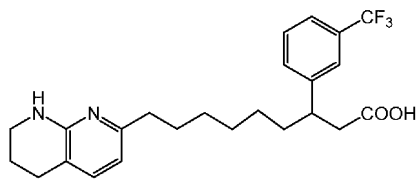
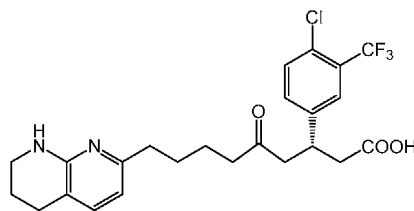
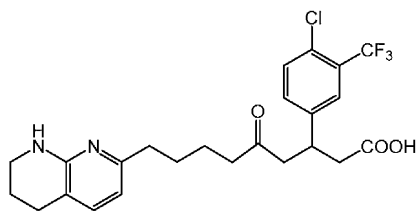
30



40



50



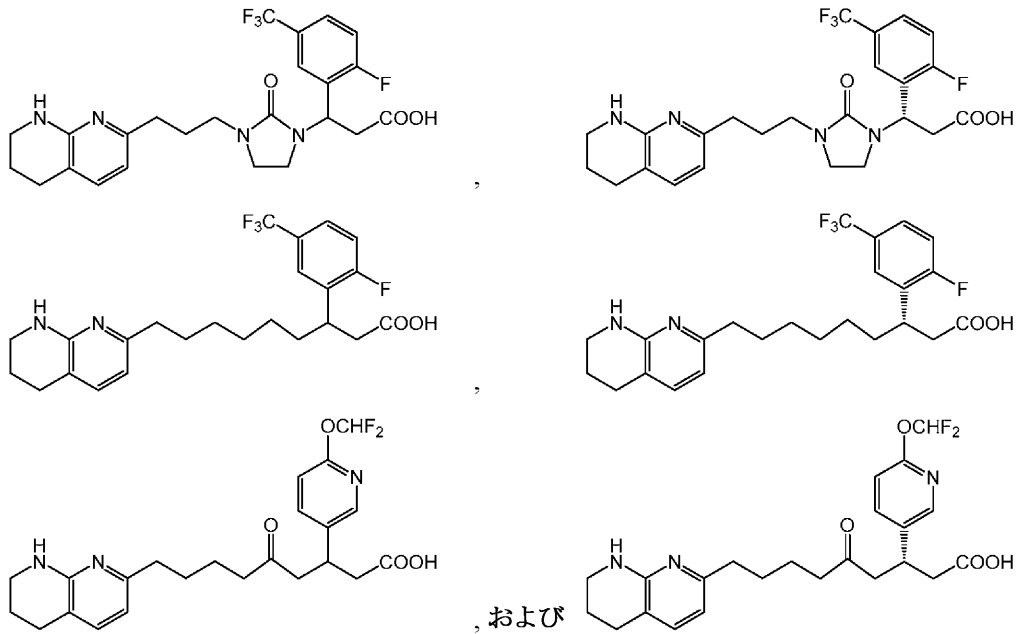
10

20

30

40

50



10

からなる群より選択される本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1032]

本発明1001の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物。

[本発明1033]

対象における ν インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する際に使用するための、本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1034]

前記 ν インテグリンが ν 6または ν 8である、本発明1033の使用するための化合物。

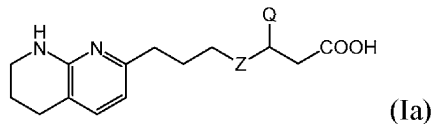
30

[本発明1035]

前記 ν インテグリンが ν 3または ν 5である、本発明1033の使用するための化合物。

[本発明1036]

式Ia:

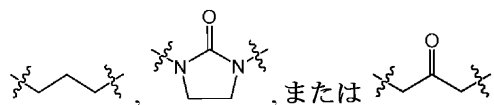


40

である、対象における線維症を処置もしくは予防する際に使用するための化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物:

式中、

Zは



であり;

Qは

50



であり；

XはCR₄またはNであり；

YはCR₄またはNであり；

R₁は、H、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシであり；

R₂およびR₃の一方がHではないという条件で、R₂およびR₃はそれぞれ独立してH、F、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；

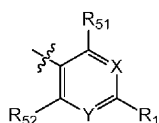
各R₄は独立してH、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；かつ

R₅₁およびR₅₂はそれぞれ独立してH、F、またはClであり；

ただし式1aの化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含む。

[本発明1037]

Qが



である、本発明1036の使用するための化合物。

[本発明1038]

XがNでありかつYがCR₄である、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1039]

XおよびYがそれぞれCR₄である、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1040]

XおよびYがそれぞれNである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1041]

少なくとも1つのR₄がHである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1042]

少なくとも1つのR₄がCH₂F、CHF₂、またはCF₃である、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1043]

少なくとも1つのR₄がCF₃である、本発明1042の使用するための化合物。

[本発明1044]

R₁がHである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1045]

R₁が、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1046]

R₁が、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分枝C₃~C₄アルキルであり、かつ、1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている、本発明1045の使用するための化合物。

[本発明1047]

R₁が、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメチルである、本発明1046の使用するための化合物。

[本発明1048]

10

20

30

40

50

R_1 が CF_3 である、本発明1047の使用するための化合物。

[本発明1049]

R_1 が、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分枝 $C_3 \sim C_6$ アルコキシであり、かつ、0、1、2、3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている、本発明1045の使用するための化合物。

[本発明1050]

R_1 が、0、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメトキシである、本発明1049の使用するための化合物。

[本発明1051]

R_1 が OCF_3 または $OCHF_2$ である、本発明1050の使用するための化合物。

10

[本発明1052]

R_{51} および R_{52} がそれぞれHである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1053]

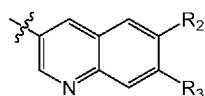
R_{51} および R_{52} の一方がHであり、かつ他方がFまたはClである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1054]

R_{51} および R_{52} がそれぞれFまたはClである、本発明1037の使用するための化合物。

[本発明1055]

Qが



20

である、本発明1036の使用するための化合物。

[本発明1054]

R_2 がFである、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1055]

R_2 がFでありかつ R_3 がHである、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1056]

R_2 が CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である、本発明1055の使用するための化合物。

30

[本発明1057]

R_3 がFである、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1058]

R_3 がFでありかつ R_2 がHである、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1059]

R_3 が CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1060]

R_2 および R_3 がそれぞれFである、本発明1055の使用するための化合物。

[本発明1061]

前記線維症が、肝臓、腎臓、腸、肺、または心臓の線維症である、本発明1036の使用するための化合物。

40

本発明の他の特徴および利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

【図1】10mg/kg、30mg/kg、および100mg/kgの化合物A15s、ピルフェニドン、食塩水、またはビヒクルを投与した場合のマウスにおける圧容量曲線によって測定した肺硬直を示す。

【図2】10mg/kg、30mg/kg、および100mg/kgの化合物A21、ピルフェニドン、食塩水、またはビヒクルを投与した場合のマウスにおける圧容量曲線によって測定した肺硬直

50

を示す。

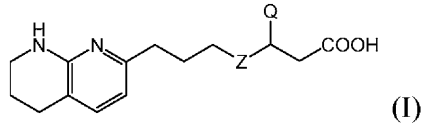
【発明を実施するための形態】

【0020】

発明の詳細な説明

本発明の化合物

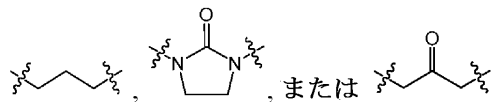
本発明は、式I：



10

の新規フッ化化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に関し、
式中、

Zは



であり；

Qは



20

であり；

XはCR₄またはNであり；

YはCR₄またはNであり；

R₁は、H、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシであり；

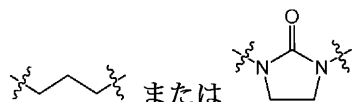
30

R₂およびR₃の一方がHではないという条件で、R₂およびR₃はそれぞれ独立してH、F、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；

各R₄は独立してH、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；かつ

R₅₁およびR₅₂はそれぞれ独立してH、F、またはClであり；

ただし式Iの化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含み、かつただし、Zが



40

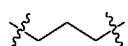
であり、R₁がHでもFでもClでもなく、かつR₅₁およびR₅₂がそれぞれHである場合に、XおよびYの少なくとも一方はCR₄でありかつR₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。

【0021】

本発明の化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含む。1つの局面において、本発明の化合物は、R₁置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。別の局面において、本発明の化合物はR₂またはR₃置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。別の局面において、本発明の化合物はR₄置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。

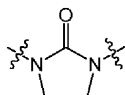
【0022】

1つの局面において、Zは

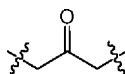


50

である。別の局面において、Zは



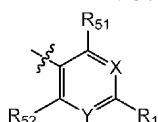
である。別の局面において、Zは



である。

【0023】

1つの局面において、Qは



である。1つの局面において、XはNでありかつYはCR₄である。別の局面において、XおよびYはそれぞれCR₄である。別の局面において、XおよびYはそれぞれNである。

【0024】

1つの局面において、少なくとも1つのR₄はHである。1つの局面において、少なくとも1つのR₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、少なくとも1つのR₄はCF₃である。

【0025】

1つの局面において、R₁はHである。別の局面において、R₁は、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はFまたはClである。別の局面において、R₁は1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。

【0026】

さらなる局面において、R₁は、直鎖C₁~C₄アルキルまたは分枝C₃~C₄アルキルであり、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、R₁はメチル、エチル、プロピル、またはブチルであり、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、R₁は1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメチルである。さらなる局面において、R₁はCF₃である。

【0027】

別のさらなる局面において、R₁は、直鎖C₁~C₆アルコキシまたは分枝C₃~C₆アルコキシであり、かつ0、1、2、3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、R₁は、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはブトキシであり、かつ0、1、2、3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、R₁は0、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCH₃、OCH₂F、OCHF₂、またはOCF₃である。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃である。

【0028】

1つの局面において、R₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂はそれぞれFまたはClである。

【0029】

10

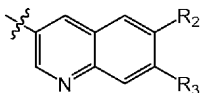
20

30

40

50

別の局面において、Qは



である。

【0030】

1つの局面において、R₂はFである。さらなる局面において、R₂はFでありかつR₃はHである。別の局面において、R₂はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。

【0031】

1つの局面において、R₃はFである。さらなる局面において、R₃はFでありかつR₂はHである。別の局面において、R₃はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、R₃はCF₃である。さらなる局面において、R₃はCF₃でありかつR₂はHである。

【0032】

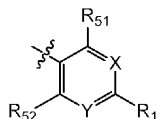
1つの局面において、R₂およびR₃はそれぞれFである。

【0033】

X、Y、Z、Q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅₁、およびR₅₂のいずれかについて上記で示した任意の置換基は、X、Y、Z、Q、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅₁、およびR₅₂の残りについて上記で示した任意の置換基と組み合わせることができる。

【0034】

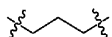
1つの局面において、Qは



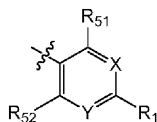
であり；XはNまたはCHであり；YはCR₄であり；R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；かつR₁はFまたはClである。さらなる局面において、R₄はCF₃であり；かつR₁はFまたはClである。さらなる局面において、R₁はFである。別のさらなる局面において、R₁はClである。

【0035】

1つの局面において、Zは



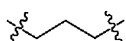
であり；Qは



であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別のさらなる局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。別のさらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

【0036】

1つの局面において、Zは



であり；Qは

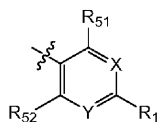
10

20

30

40

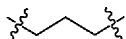
50



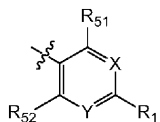
であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。さらなる局面において、R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；R₁はClであり；かつR₄はCF₃である。

【0037】

1つの局面において、Zは



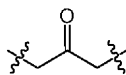
であり；Qは



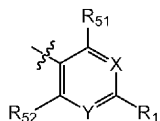
であり；かつR₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；かつR₄はCF₃である。

【0038】

1つの局面において、Zは



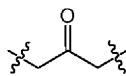
であり；Qは



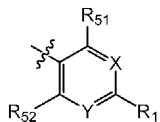
であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別の局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。さらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

【0039】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置

10

20

30

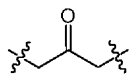
40

50

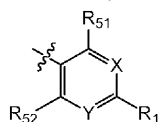
換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。さらなる局面において、R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；R₁はClであり；かつR₄はCF₃である。

【0040】

1つの局面において、Zは



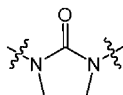
であり；Qは



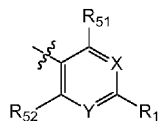
であり；かつR₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；かつR₄はCF₃である。

【0041】

1つの局面において、Zは



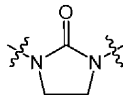
であり；Qは



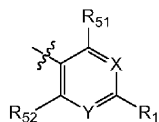
であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別の局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。さらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

【0042】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。

10

20

30

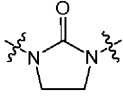
40

50

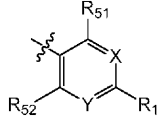
さらなる局面において、 R_4 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である。さらなる局面において、 X は CH であり； Y は CR_4 であり； R_1 は Cl であり；かつ R_4 は CF_3 である。

【0043】

1つの局面において、 Z は



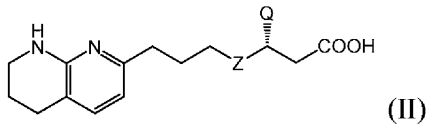
であり； Q は



であり；かつ R_{51} および R_{52} はそれぞれ H である。別の局面において、 R_{51} および R_{52} の一方は H であり、他方は F または Cl である。さらなる局面において、 R_{51} および R_{52} の一方は H であり、他方は F である。さらなる局面において、 X は CH であり； Y は CR_4 であり；かつ R_4 は CF_3 である。

【0044】

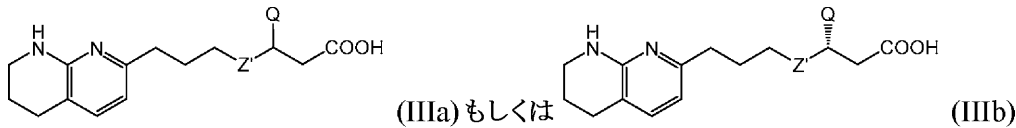
1つの局面において、本発明の化合物は、式II：



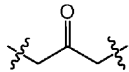
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、変数がそれぞれ上記で定義したとおりである。本発明の化合物は式IIの化合物を含み、式中、変数およびその組み合わせは上記の式Iの様々な局面において例示している。

【0045】

1つの局面において、本発明の化合物は、式IIIaもしくはIIIb：



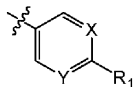
の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、 Z' は



でありかつ他の変数はそれぞれ上記で定義したとおりである。本発明の化合物は式IIIaまたはIIIbの化合物を含み、式中、変数およびその組み合わせは上記の式Iの様々な局面において例示している。

【0046】

1つの局面において、 Q は



である。1つの局面において、 X は N でありかつ Y は CR_4 である。別の局面において、 X および Y はそれぞれ CR_4 である。別の局面において、 X および Y はそれぞれ N である。

【0047】

10

20

30

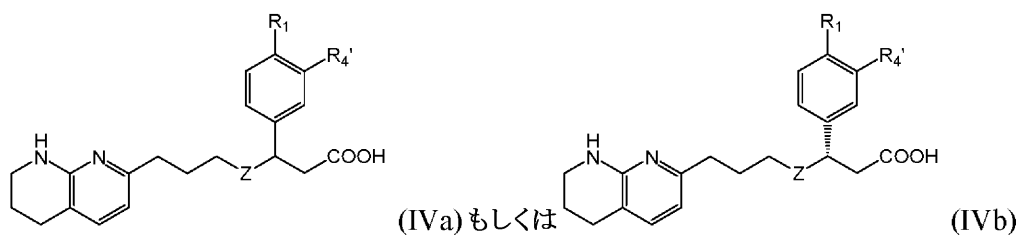
40

50

1つの局面において、少なくとも1つの R_4 はHである。1つの局面において、少なくとも1つの R_4 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である。さらなる局面において、少なくとも1つの R_4 は CF_3 である。

【0048】

1つの局面において、本発明の化合物は式IVaもしくはIVb：



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物であり、式中、 R_4' は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 であり、かつ他の変数はそれぞれ上記で定義したとおりである。本発明の化合物は式IVaまたはIVbの化合物を含み、式中、変数およびその組み合わせは上記の式Iの様々な局面において例示している。

【0049】

1つの局面において、 R_1 はH、F、またはClである。さらなる局面において、 R_1 はFまたはClである。 R_1 はClである。

【0050】

1つの局面において、 R_4' は CF_3 である。

【0051】

本発明の代表的な化合物には表1に列挙した化合物が含まれる。

【0052】

(表1)

20

30

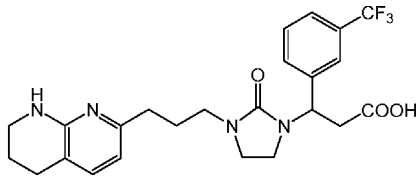
40

50

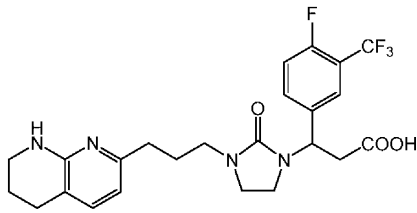
化合物番号

化学構造

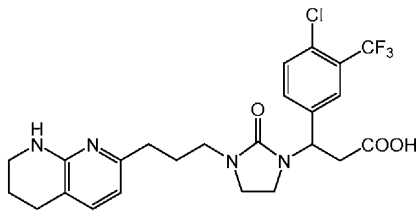
A15



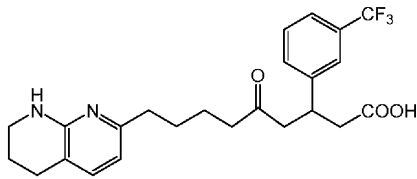
A16



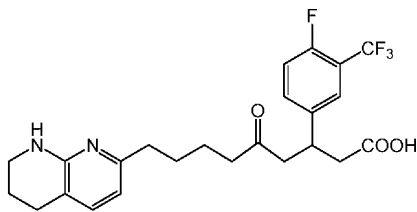
A17



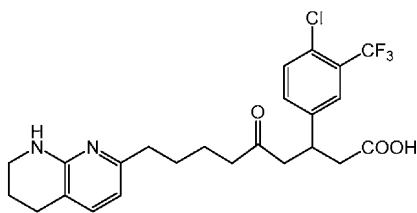
A18



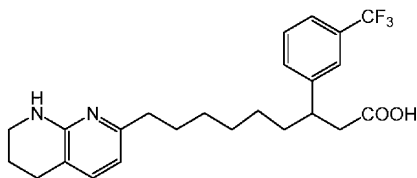
A19



A20



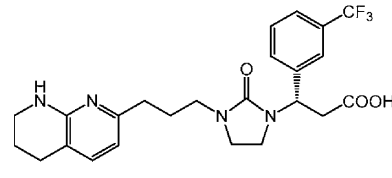
A21



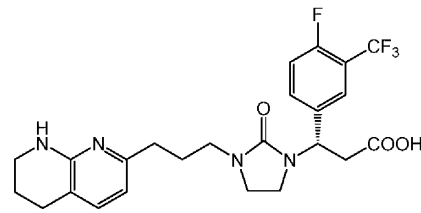
化合物番号

化学構造

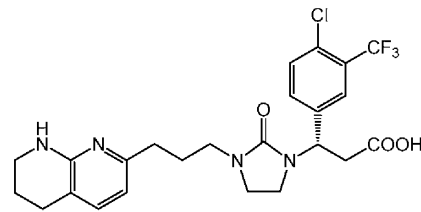
A15s



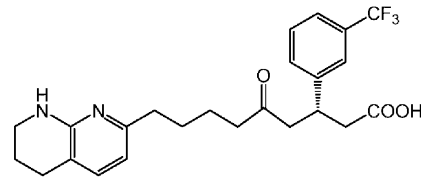
A16s



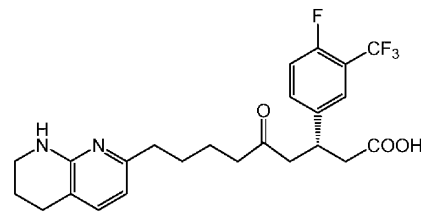
A17s



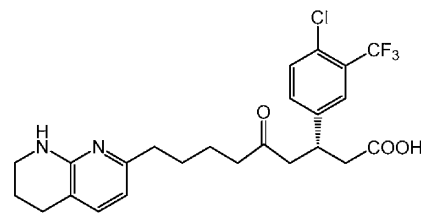
A18s



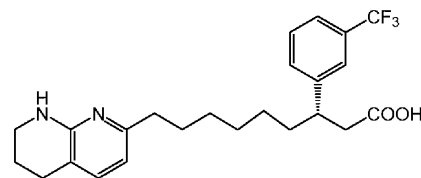
A19s



A20s



A21s



10

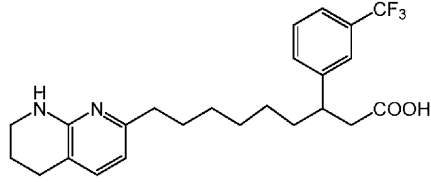
20

30

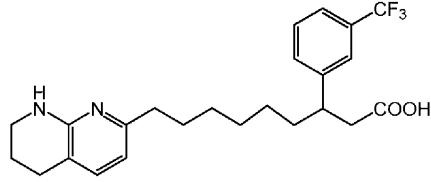
40

50

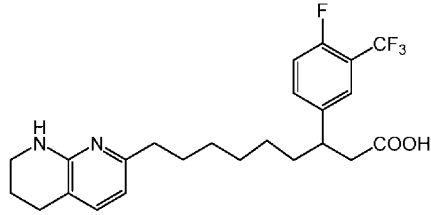
A21-1
鏡像
異性体1



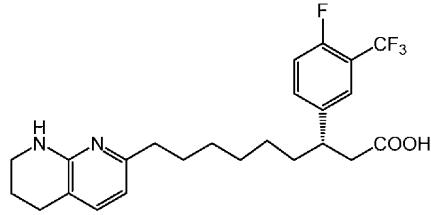
A21-2
鏡像
異性体2



A22

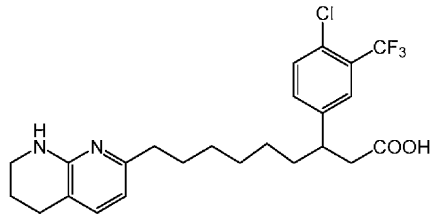


A22s

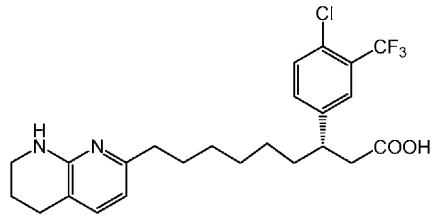


10

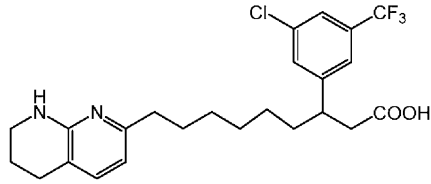
A23



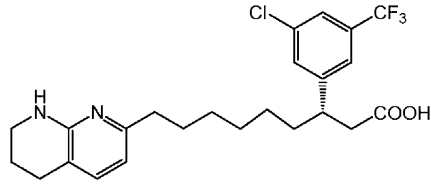
A23s



A24

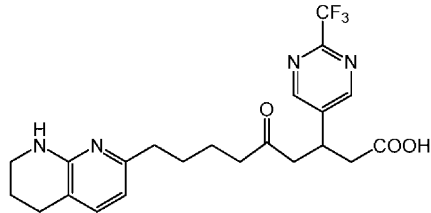


A24s

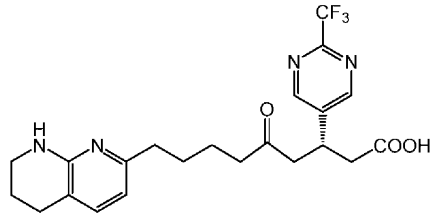


20

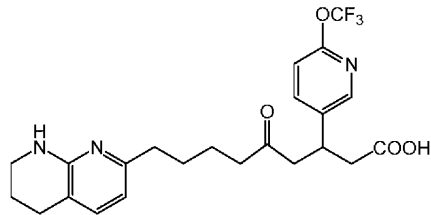
A25



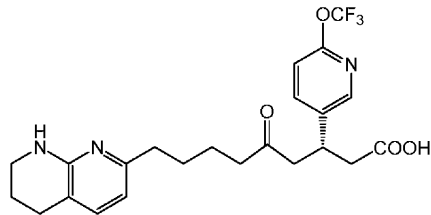
A25s



A26

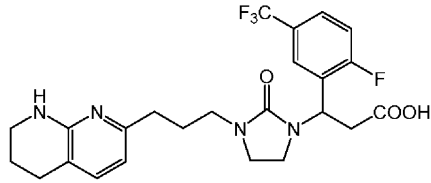


A26s

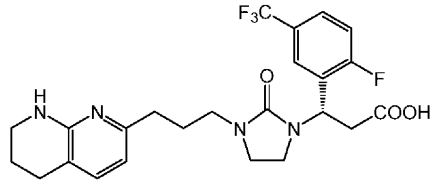


30

A27

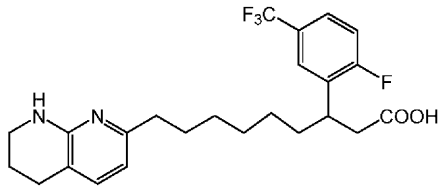


A27s

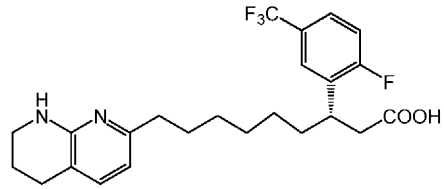


40

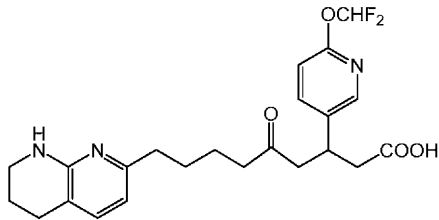
A28



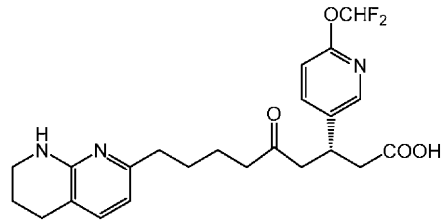
A28s



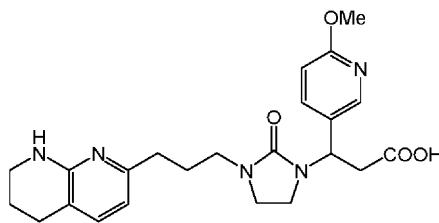
A29



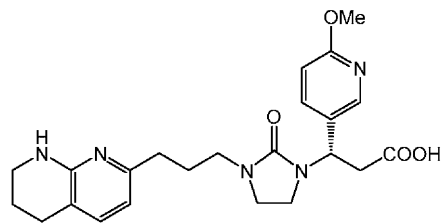
A29s



A30

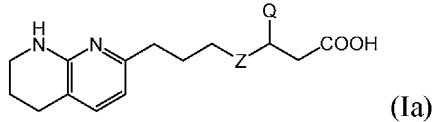


A30s



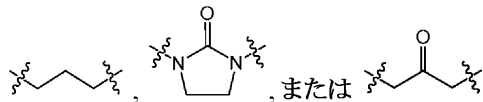
【 0 0 5 3 】

本発明は、線維症を処置または予防するための、式Ia：



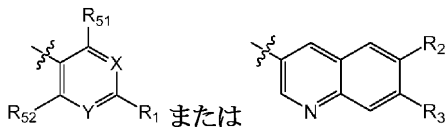
の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用にも関し、
式中、

Zは



であり；

Qは



であり；

XはCR₄またはNであり；

YはCR₄またはNであり；

R₁は、H、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシであり；

R₂およびR₃の一方がHではないという条件で、R₂およびR₃はそれぞれ独立してH、F、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；

各R₄は独立してH、CH₂F、CHF₂、またはCF₃であり；かつ

R₅₁およびR₅₂はそれぞれ独立してH、F、またはClであり；

10

20

30

40

50

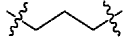
ただし式 Ia の化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含む。

【0054】

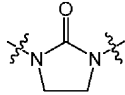
本発明の化合物は少なくとも1つのフッ素原子を含む。1つの局面において、本発明の化合物は、 R_1 置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。別の局面において、本発明の化合物は R_2 または R_3 置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。別の局面において、本発明の化合物は R_4 置換基中に少なくとも1つのフッ素原子を含む。

【0055】

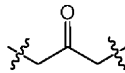
1つの局面において、Zは



である。別の局面において、Zは



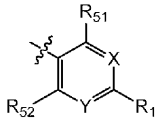
である。別の局面において、Zは



である。

【0056】

1つの局面において、Qは



である。1つの局面において、XはNでありかつYは CR_4 である。別の局面において、XおよびYはそれぞれ CR_4 である。別の局面において、XおよびYはそれぞれNである。

【0057】

1つの局面において、少なくとも1つの R_4 はHである。1つの局面において、少なくとも1つの R_4 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である。さらなる局面において、少なくとも1つの R_4 は CF_3 である。

【0058】

1つの局面において、 R_1 はHである。別の局面において、 R_1 は、F、Cl、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。さらなる局面において、 R_1 はFまたはClである。別の局面において、 R_1 は、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。

【0059】

さらなる局面において、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_4$ アルキルまたは分枝 $C_3 \sim C_4$ アルキルであり、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、 R_1 はメチル、エチル、プロピル、またはブチルであり、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、または9個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、 R_1 は1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメチルである。さらなる局面において、 R_1 は CF_3 である。

【0060】

別のさらなる局面において、 R_1 は、直鎖 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたは分枝 $C_3 \sim C_6$ アルコキシであり、かつ0、1、2、3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、 R_1 はメトキシ、エトキシ、プロポキシ、またはブトキシであり、かつ

10

20

30

40

50

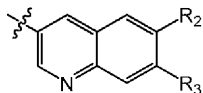
0、1、2、3、4、5、6、または7個のフッ素原子で置換されている。さらなる局面において、 R_1 は0、1、2、または3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、 R_1 は OCH_3 、 OCH_2F 、 $OCHF_2$ 、または OCF_3 である。さらなる局面において、 R_1 は $OCHF_2$ または OCF_3 である。

【0061】

1つの局面において、 R_{51} および R_{52} はそれぞれHである。別の局面において、 R_{51} および R_{52} の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、 R_{51} および R_{52} の一方はHであり、かつ他方はFである。別の局面において、 R_{51} および R_{52} はそれぞれFまたはClである。

【0062】

別の局面において、Qは



である。

【0063】

1つの局面において、 R_2 はFである。さらなる局面において、 R_2 はFでありかつ R_3 はHである。別の局面において、 R_2 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である。

【0064】

1つの局面において、 R_3 はFである。さらなる局面において、 R_3 はFでありかつ R_2 はHである。別の局面において、 R_3 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 である。さらなる局面において、 R_3 は CF_3 である。さらなる局面において、 R_3 は CF_3 でありかつ R_2 はHである。

【0065】

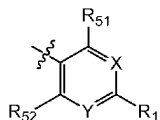
1つの局面において、 R_2 および R_3 はそれぞれFである。

【0066】

X、Y、Z、Q、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{51} 、および R_{52} のいずれかについて上記で示した任意の置換基は、X、Y、Z、Q、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_{51} 、および R_{52} の残りについて上記で示した任意の置換基と組み合わせることができる。

【0067】

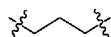
1つの局面において、Qは



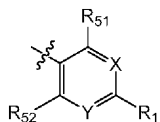
であり；XはNまたはCHであり；Yは CR_4 であり； R_4 は CH_2F 、 CHF_2 、または CF_3 であり；かつ R_1 はFまたはClである。さらなる局面において、 R_4 は CF_3 であり；かつ R_1 はFまたはClである。さらなる局面において、 R_1 はFである。別のさらなる局面において、 R_1 はClである。

【0068】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



であり；かつ R_1 は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換された $C_1 \sim C_4$ アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子

10

20

30

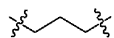
40

50

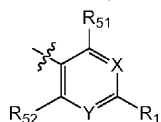
で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別のさらなる局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。別のさらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

【0069】

1つの局面において、Zは



であり；Qは

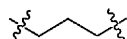


10

であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。さらなる局面において、R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；R₁はClであり；かつR₄はCF₃である。

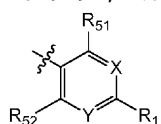
【0070】

1つの局面において、Zは



20

であり；Qは

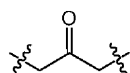


であり；かつR₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；かつR₄はCF₃である。

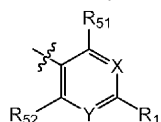
30

【0071】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



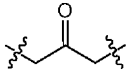
40

であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別の局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。さらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

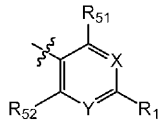
【0072】

50

1つの局面において、Zは



であり；Qは

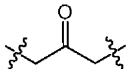


であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。さらなる局面において、R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；R₁はClであり；かつR₄はCF₃である。

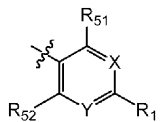
10

【0073】

1つの局面において、Zは



であり；Qは

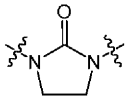


であり；かつR₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；かつR₄はCF₃である。

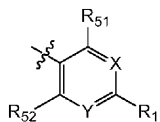
20

【0074】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



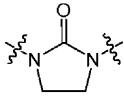
であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁~C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁~C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。別の局面において、R₁は、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメチル、または、0、1、2、もしくは3個のフッ素原子で置換されたメトキシである。さらなる局面において、R₁はOCHF₂またはOCF₃であり；XはNであり；かつYはCHである。さらなる局面において、R₁はCF₃であり；XはNであり；かつYはNである。

30

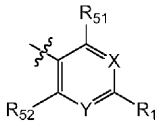
【0075】

1つの局面において、Zは

50



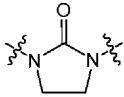
であり；Qは



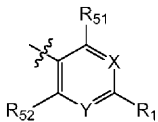
であり；かつR₁は、Cl、F、1、2、3、4、5、6、7、8、もしくは9個のフッ素原子で置換されたC₁～C₄アルキル、または、0、1、2、3、4、5、6、もしくは7個のフッ素原子で置換されたC₁～C₆アルコキシである。さらなる局面において、R₁はClまたはFである。さらなる局面において、R₄はCH₂F、CHF₂、またはCF₃である。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；R₁はClであり；かつR₄はCF₃である。

【0076】

1つの局面において、Zは



であり；Qは



であり；かつR₅₁およびR₅₂はそれぞれHである。別の局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFまたはClである。さらなる局面において、R₅₁およびR₅₂の一方はHであり、かつ他方はFである。さらなる局面において、XはCHであり；YはCR₄であり；かつR₄はCF₃である。

【0077】

線維症を処置または予防する際に使用するための本発明の代表的な化合物には、上記の表1および以下の表2に列挙した化合物が含まれる。

【0078】

(表2)

10

20

30

40

50

化合物番号	化学構造	化合物番号	化学構造	
A1		A2		
A3		A4		10
A5		A6		
A7				20

【 0 0 7 9 】

1つの局面において、本発明の化合物は、1つまたは複数の α インテグリン（例えば、 α 3、 α 5、 α 6、および α 8）の活性を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は α 3の活性を阻害する。別のさらなる局面において、本発明の化合物は α 5の活性を阻害する。別のさらなる局面において、本発明の化合物は α 6の活性を阻害する。別のさらなる局面において、本発明の化合物は α 8の活性を阻害する。さらに別のさらなる局面において、本発明の化合物は α 3および α 5の活性を阻害する。さらに別のさらなる局面において、本発明の化合物は α 6および α 8の活性を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は、マイクロモル濃度よりも低い濃度、例えば、 $1\ \mu\text{M}$ 、 $0.8\ \mu\text{M}$ 、 $0.6\ \mu\text{M}$ 、 $0.5\ \mu\text{M}$ 、 $0.2\ \mu\text{M}$ 、または $0.1\ \mu\text{M}$ 未満で α 3、 α 5、 α 6、および/または α 8の活性を阻害する。

【 0 0 8 0 】

1つの局面において、本発明の化合物は、ヒト皮膚微小血管内皮細胞（HMVEC）アッセイ法を用いて、 $2.0\text{E-}07\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は、HMVECアッセイ法を用いて、 $2.5\text{E-}08\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は、HMVECアッセイ法を用いて、 $1.0\text{E-}08\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。1つの局面において、本発明の化合物は、ラット肺微小血管内皮細胞（RLMVEC）アッセイ法を用いて、 $2.5\text{E-}07\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は、RLMVECアッセイ法を用いて、 $3.5\text{E-}08\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。1つの局面において、本発明の化合物は、ウサギ大動脈内皮細胞（RAEC）アッセイ法を用いて、 $2.0\text{E-}08\text{M}$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で α インテグリン（例えば、 α 3および α 5）を介したビトロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物は、RAECアッセイ法

を用いて、 $1.0E-08M$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 3$ および $\alpha V 5$ ）を介したピトロネクチンへの細胞接着を阻害する。

【0081】

1つの局面において、本発明の化合物はマイクロモル濃度で（例えば、フィブロネクチン結合アッセイ法を用いて、 $1.0E-05M$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で） αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 6$ および $\alpha V 8$ ）を介したフィブロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物はマイクロモル濃度よりも低い濃度で（例えば、フィブロネクチン結合アッセイ法を用いて、 $1.0E-06M$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で） αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 6$ および $\alpha V 8$ ）を介したフィブロネクチンへの細胞接着を阻害する。1つの局面において、本発明の化合物はナノモル濃度で（例えば、フィブロネクチン結合アッセイ法を用いて、 $1.0E-08M$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で） αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 6$ および $\alpha V 8$ ）を介したフィブロネクチンへの細胞接着を阻害する。さらなる局面において、本発明の化合物はナノモル濃度よりも低い濃度で（例えば、フィブロネクチン結合アッセイ法を用いて、 $1.0E-09M$ の IC_{50} または IC_{50} 未満で） αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 6$ および $\alpha V 8$ ）を介したフィブロネクチンへの細胞接着を阻害する。

10

【0082】

1つの局面において、本発明の化合物は、1つの αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 3$ 、 $\alpha V 5$ 、 $\alpha V 6$ 、または $\alpha V 8$ ）に対して、他の αV インテグリン（例えば、 $\alpha V 3$ 、 $\alpha V 5$ 、 $\alpha V 6$ 、または $\alpha V 8$ ）よりも選択的である。本明細書において用いられる「選択的」は、化合物、例えば、本発明の化合物が1つの αV インテグリンを、他の αV インテグリンよりも強く阻害することを意味する。

20

【0083】

「選択的 αV インテグリン阻害物質」は、例えば、1つの化合物が1つの αV インテグリン活性を阻害する能力を、それが他の αV インテグリンを阻害する能力と比較することにより同定することができる。例えば、1つの化合物は、それが $\alpha V 6$ 活性、ならびに $\alpha V 3$ 、 $\alpha V 5$ 、および $\alpha V 8$ 、または他の αV インテグリンを阻害する能力について評価されてもよい。

【0084】

ある特定の態様において、本発明の化合物は、1つの αV インテグリンに対して、他の αV インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、1つの αV インテグリンに対して、他の αV インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、1つの αV インテグリンに対して、他の αV インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、1つの αV インテグリンに対して、他の αV インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

30

40

【0085】

1つの態様において、本発明の化合物は、 $\alpha V 3$ インテグリンに対して、 $\alpha V 5$ 、 $\alpha V 6$ 、および/または $\alpha V 8$ インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 $\alpha V 3$ インテグリンに対して、 $\alpha V 5$ 、 $\alpha V 6$ 、および/または $\alpha V 8$ インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍

50

、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 3インテグリンに対して、 v 5、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 3インテグリンに対して、 v 5、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

10

【0086】

別の態様において、本発明の化合物は、 v 5インテグリンに対して、 v 3、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 5インテグリンに対して、 v 3、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 5インテグリンに対して、 v 3、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 5インテグリンに対して、 v 3、 v 6、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

20

30

【0087】

別の態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 8インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

40

【0088】

別の態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 8インテグ

50

リンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 6インテグリンに対して、 v 8インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

10

【0089】

別の態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 6インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 3、 v 5、および/または v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。

20

30

【0090】

別の態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 6インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v 8インテグリンに対して、 v 6インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

40

50

【0091】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_6 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_5 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_6 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_5 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～100倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_6 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_5 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_6 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_5 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

10

【0092】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_5 インテグリンのそれぞれに対して、 v_6 および/または v_8 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_5 インテグリンのそれぞれに対して、 v_6 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～100倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_5 インテグリンのそれぞれに対して、 v_6 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_5 インテグリンのそれぞれに対して、 v_6 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

20

30

【0093】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_8 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～100倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。

40

50

。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

【0094】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_8 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_6 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_8 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

【0095】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_6 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_6 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_3 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_5 および/または v_6 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

【0096】

別の態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_6 インテグリンよりも（例えば、 IC_{50} で測定した場合）少なくとも1.2倍、1.5倍、2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍、または100倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_8 インテグリンの

10

20

30

40

50

それぞれに対して、 v_3 および/または v_6 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.2倍～5倍、1.2倍～10倍、1.2倍～25倍、1.2倍～50倍、1.2倍～100倍、1.2倍～500倍、1.2倍～1000倍、1.5倍～2倍、1.5倍～5倍、1.5倍～10倍、1.5倍～25倍、1.5倍～50倍、1.5倍～100倍、1.5倍～500倍、1.5倍～1000倍、2倍～5倍、2倍～10倍、2倍～25倍、2倍～50倍、2倍～100倍、2倍～500倍、2倍～1000倍、5倍～10倍、5倍～25倍、5倍～50倍、5倍～100倍、5倍～500倍、5倍～1000倍、10倍～25倍、10倍～50倍、10倍～100倍、10倍～500倍、または10倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_6 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、10倍～25倍、25倍～50倍、50倍～100倍、または100倍～1000倍の選択性を示す。様々な態様において、本発明の化合物は、 v_5 および v_8 インテグリンのそれぞれに対して、 v_3 および/または v_6 インテグリンよりも1.2倍～1.5倍、1.2倍～2倍、1.5倍～2倍、2倍～5倍、5倍～10倍、または10倍～25倍の選択性を示す。

10

【0097】

1つの局面において、本発明の化合物は、インビボまたはインビトロで組織または器官における血管の形成を阻害するかまたは減少させる。1つの局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、血管の形成を90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。さらなる局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、血管の形成を60%、50%、40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。さらなる局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、血管の形成を40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。1つの局面において、組織は、網膜組織などの眼由来の組織である。1つの局面において、器官は眼である。

20

【0098】

1つの局面において、本発明の化合物は、局所投与後に、眼の背部、例えば、網膜に効率的に分布する。1つの局面において、本発明の化合物は、眼への局所投与後、12時間、10時間、8時間、6時間、4時間、2時間、または1時間以内に網膜に効率的に分布する。さらなる局面において、本発明の化合物は、眼への局所投与後、8時間、6時間、4時間、2時間、または1時間以内に網膜に効率的に分布する。

30

【0099】

1つの局面において、本発明の化合物は、臓器（例えば、腎臓、肺、肝臓、および心臓）における線維化組織の形成を阻害するかまたは減少させる。1つの局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、線維化組織の形成を90%、80%、70%、60%、50%、40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。さらなる局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、線維化組織の形成を60%、50%、40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。さらなる局面において、本発明の化合物は、未処置対照のものとは比べて、線維化組織の形成を40%、30%、20%、10%、または5%未満に減少させる。

【0100】

本発明の化合物の合成

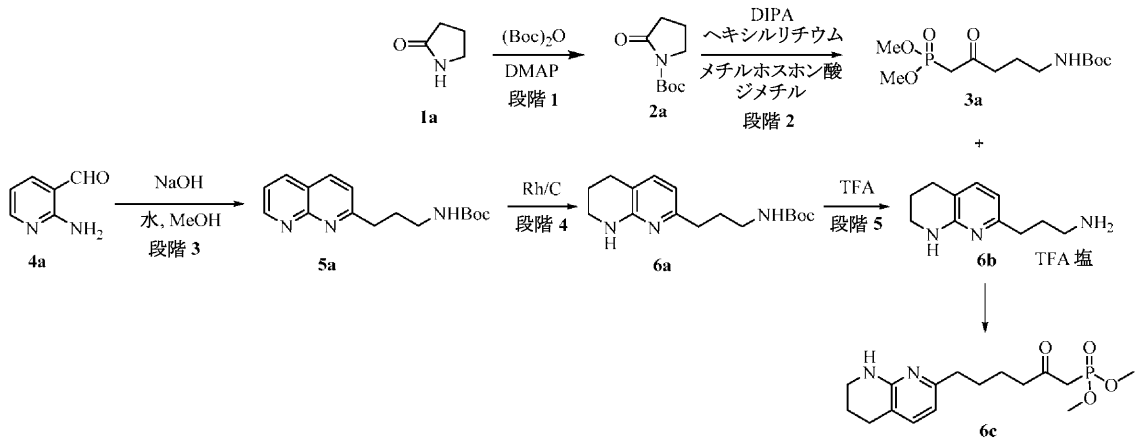
本発明の化合物は、当業者であれば精通した様々な方法によって（例えば、全体が参照により本明細書に組み入れられるWO2014/124302に記載の方法に従って）都合よく調製することができる。本明細書に記載の各式の化合物は、市販の出発原料または文献の手法を用いて調製しうる出発原料から、以下の手法に従って調製してもよい。これらの手法は本発明の代表的な化合物の調製を示す。以下のスキームに例示するもの以外の本発明の化合物は、当技術分野において一般に公知の改変を加えた（例えば、異なる出発原料を用いて、反応溶媒を変えて、または反応時間もしくは温度を調節して）これらのスキームを用いて作製することができる。

40

【0101】

50

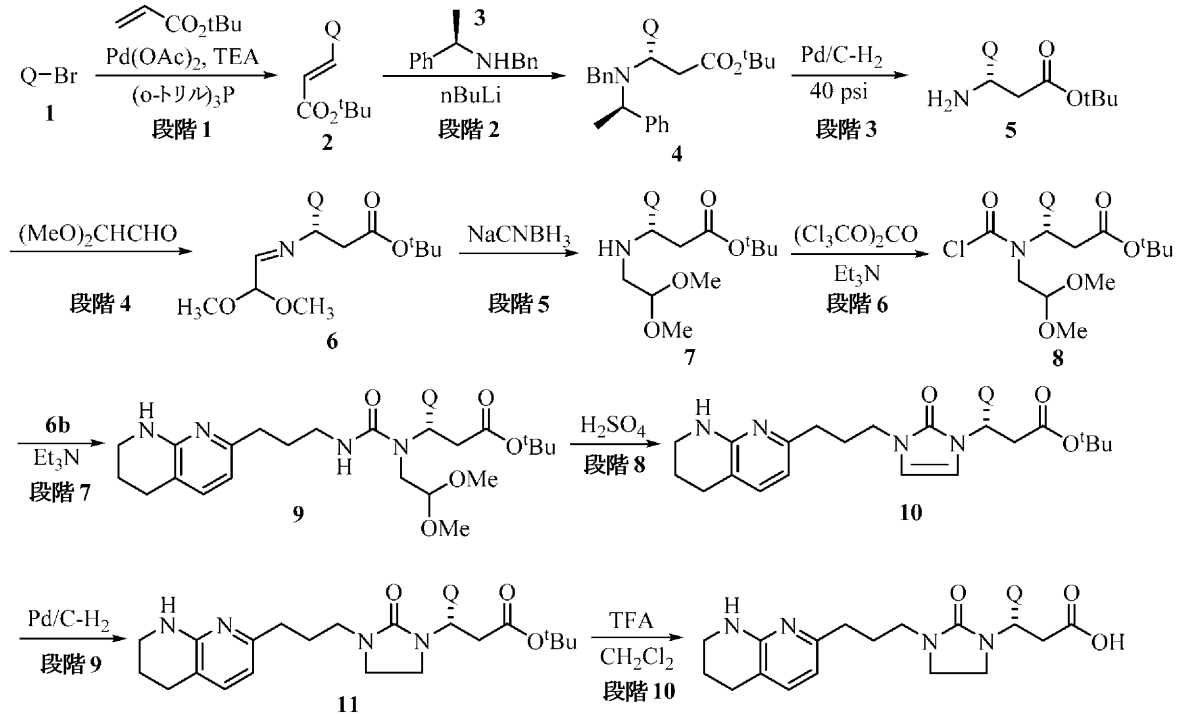
スキーム 1



10

【 0 1 0 2 】

スキーム 2



20

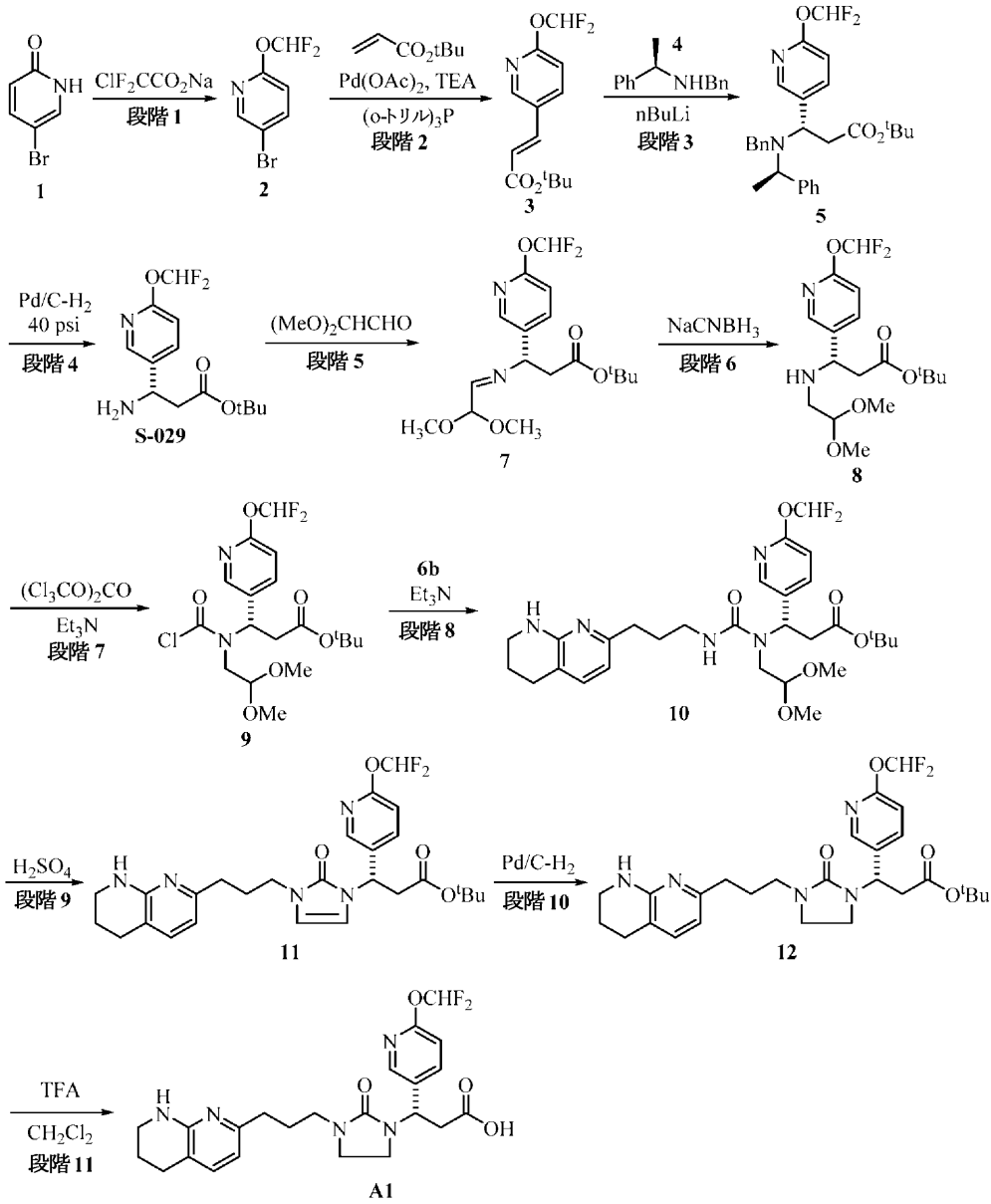
30

【 0 1 0 3 】

スキーム 2-1

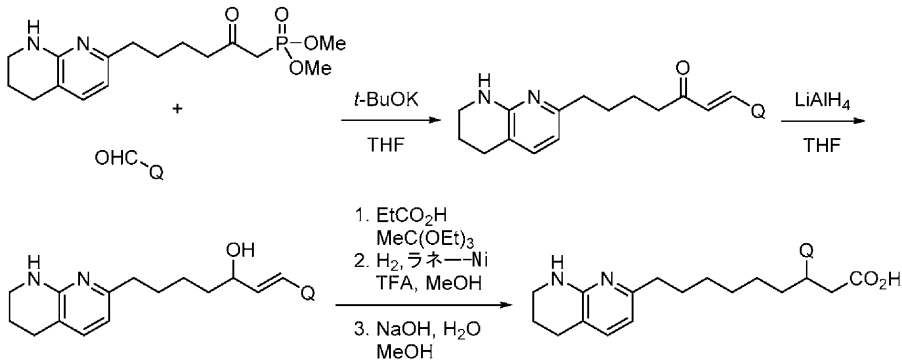
40

50



【 0 1 0 4 】

スキーム 3



【 0 1 0 5 】

スキーム 3-1

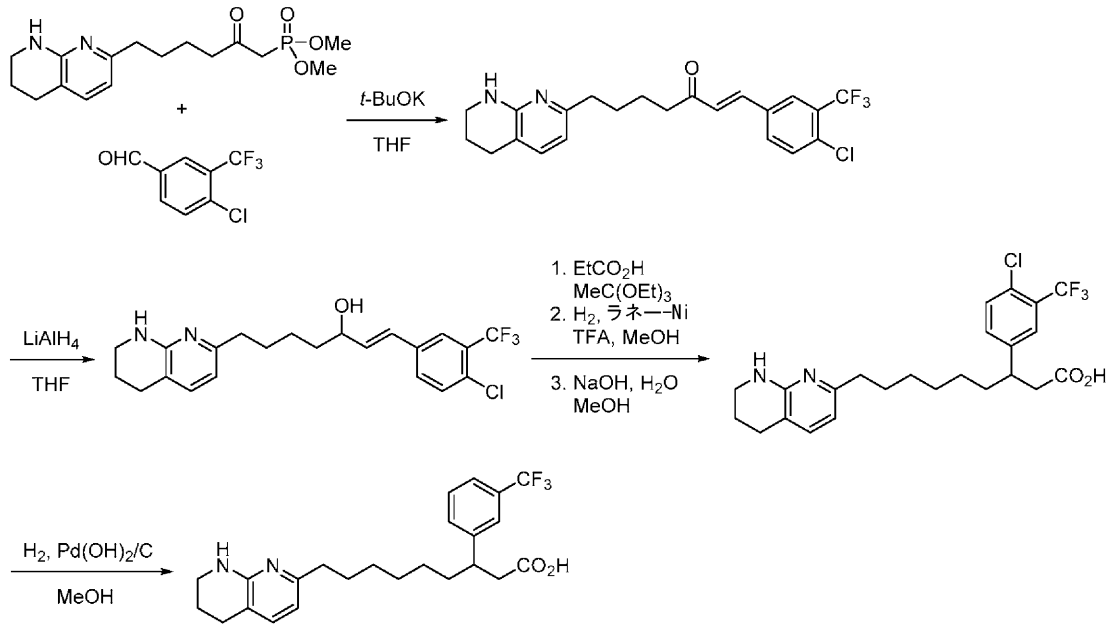
10

20

30

40

50

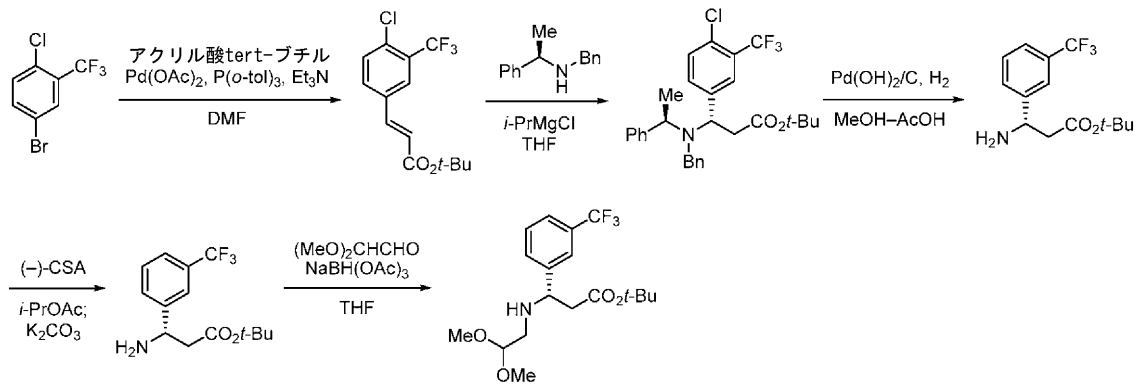


10

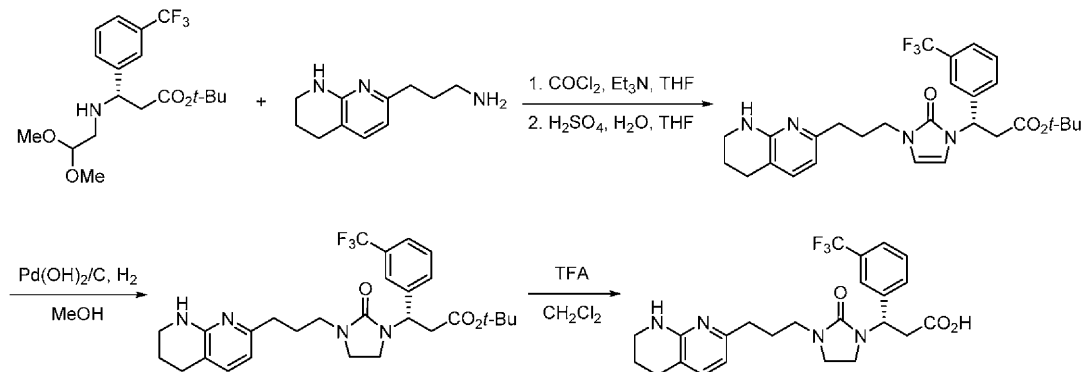
【 0 1 0 6 】

スキーム 4

20



30



40

【 0 1 0 7 】

本発明の化合物は、1つまたは複数の不斉中心を含んでいてもよく、したがってラセミ体およびラセミ混合物、単一の鏡像異性体、ジアステロマー混合物ならびに個々のジアステロマーとして出現しうる。分子上の様々な置換基の性質に依存して、さらなる不斉中心が存在してもよい。そのような不斉中心はそれぞれ独立して2つの光学異性体を生じることになる。混合物および純粋または部分的に精製した化合物としての可能な光学異性体およびジアステロマーはすべて、本発明の範囲内に含まれることが意図される。本発明は、これらの化合物のすべてのそのような異性体型を包含することが意図されている。

50

【0108】

これらのジアステレオマーの独立した合成またはそれらのクロマトグラフィによる分離は、本明細書において開示する方法論の適切な改変により、当技術分野において公知のとおり達成してもよい。それらの絶対立体化学は、結晶生成物または必要があれば公知の絶対配置の不斉中心を含む試薬により誘導される結晶中間体のX線結晶構造解析によって判定してもよい。

【0109】

望まれる場合には、化合物のラセミ混合物を、個々の鏡像異性体が単離されるように分離してもよい。分離は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な化合物と接触させてジアステレオマー混合物を生成し、続いて分別結晶またはクロマトグラフィなどの標準の方法により個々のジアステレオマーを分離するなどの、当技術分野において周知の方法によって実施することができる。ジアステレオマー混合物は、化合物のラセミ混合物を鏡像異性的に純粋な酸または塩基と接触させることによって生成されるジアステレオマー塩の混合物であることが多い。次いで、ジアステレオマー誘导体を、付加したキラル残基の切断により純粋な鏡像異性体へと変換してもよい。化合物のラセミ混合物は、当技術分野において周知のキラル固定相を用いるクロマトグラフィ法により、直接分離することもできる。

10

【0110】

または、当技術分野において周知の方法により、公知の配置の光学的に純粋な出発原料または試薬を用いて化合物の任意の鏡像異性体を立体選択的合成によって得てもよい。

20

【0111】

本発明の化合物のいくつかは、非溶媒和型ならびに水和物などの溶媒和型で存在してもよい。

【0112】

「溶媒和物」とは、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒分子を含む溶媒付加型を意味する。いくつかの化合物は固定モル比の溶媒分子を結晶性固体状態で捕捉する傾向を有し、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物である。溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は1つまたは複数の水分子と複数の基質のうちの1つ（例えば、本発明の化合物）との組み合わせによって形成され、ここで水は H_2O としてのその分子状態を保持しており、そのような組み合わせは1つまたは複数の水和物を形成することができる。水和物中、水分子は分子間力、特に水素結合により副原子価を通じて結合している。固体水和物はいわゆる結晶水として化学量論比で水を含み、ここで水分子はそれらの結合状態に関して等価である必要はない。水和物の例には、セスキ水和物、一水和物、脱水物、および三水和物が含まれる。等しく適切なものには本発明の化合物の塩の水和物がある。

30

【0113】

薬剤における使用のために、本発明の化合物の塩は非毒性の「薬学的に許容される塩」を指す。しかし、他の塩も本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩の調製において有用でありうる。「薬学的に許容される塩」なる用語に含まれる塩は、遊離塩基を適切な有機または無機酸と反応させることによって調製しうる、本発明の化合物の非毒性塩を指す。代表的な塩には下記が含まれる：酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、流酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシラート、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エドト酸塩、エジシル酸塩、エストラート、エシラート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イソチオナート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル臭化物、メチル硝酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナプシラート、硝酸塩、N-メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモットル (pamottle) (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトツロ酸塩、サリチル酸塩

40

50

、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシラート、トリエチオジド、および吉草酸塩。さらに、本発明の化合物が酸性部分を有する場合、その適切な薬学的に許容される塩には、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩；および適切な有機リガンドと形成した塩、例えば、アンモニアまたは、例えば、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-メチルモルホリン、ジヒドロアビエチルアミン (dihydroabietylamine)、もしくはメチルピペリジンなどの有機アミンから誘導しうる4級アンモニウム塩が含まれる。

【0114】

本発明はその範囲内に本発明の化合物のプロドラッグを含む。一般に、そのようなプロドラッグは、必要とされる化合物にインビボで容易に変換可能な、本発明の化合物の機能性誘導体である。したがって、本発明の処置法において、「投与すること」なる用語は、具体的に開示する化合物を用いるか、または具体的に開示しなくてもよいが患者への投与後にインビボで特定の化合物に変換する化合物を用いる、記載する様々な疾患および状態の処置を含むものとする。適切なプロドラッグ誘導体の選択および調製のための通常の手法は、例えば、"Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985に記載されている。これらの化合物の代謝物には、本発明の化合物の生物学的環境への導入後に生成される活性種が含まれる。

【0115】

本発明は、本発明の化合物の代謝物の1つまたは複数も含む。

【0116】

本発明は、水素原子が重水素原子で置き換えられている、重水素標識された式IもしくはIaの化合物または表1および表2に列挙した化合物も含む。重水素標識された化合物は、重水素の天然存在比、例えば、0.015%よりも実質的に大きい重水素の存在比を有する重水素原子を含む。

【0117】

本明細書において用いられる「重水素濃縮係数」なる用語は、重水素存在比と重水素の天然存在比との間の比を意味する。1つの局面において、本発明の化合物は、少なくとも3500 (各重水素原子で52.5%の重水素取り込み)、少なくとも4000 (60%の重水素取り込み)、少なくとも4500 (67.5%の重水素取り込み)、少なくとも5000 (75%の重水素)、少なくとも5500 (82.5%の重水素取り込み)、少なくとも6000 (90%の重水素取り込み)、少なくとも6333.3 (95%の重水素取り込み)、少なくとも6466.7 (97%の重水素取り込み)、少なくとも6600 (99%の重水素取り込み)、または少なくとも6633.3 (99.5%の重水素取り込み)の各重水素原子の重水素濃縮係数を有する。

【0118】

重水素標識化合物は、任意の様々な当技術分野において認められた技術を用いて調製することができる。例えば、重水素標識された式IもしくはIIの化合物または表1列挙した化合物は一般に、非重水素標識試薬を容易に入手可能な重水素標識試薬で置き換えることにより、本明細書に記載のスキームおよび/または実施例に開示する手法を実施することで調製することができる。

【0119】

前述の重水素原子を含む本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物は、本発明の範囲内である。さらに、重水素、すなわち²Hによる置換は、より大きい代謝安定性、例えば、インビボでの半減期増大および/または必要な用量の減少から得られる、ある特定の治療的利点を提供することができる。

【0120】

1つの局面において、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を合成する方法に関する。

【0121】

本発明の生物学的アッセイ法

細胞接着アッセイ法

本発明の化合物の、ビトロネクチンおよび/またはフィブロネクチンへの細胞接着を阻止する能力を、当技術分野において公知の方法または技術、例えば、以下に記載する手法を用いて試験してもよい。

【0122】

接着プレート調製：細胞培養プレートをビトロネクチンまたはフィブロネクチンでコーティングする。

【0123】

細胞培養およびローディング：例示的な細胞（例えば、HMVEC細胞、RLMVEC細胞、およびRAEC細胞）を化合物試験に用いる。細胞を増殖させ、次いで試験のために懸濁させる。

10

【0124】

接着アッセイ法：試験化合物を細胞懸濁液に添加する。インキュベーション後、ビトロネクチンまたはフィブロネクチンでコーティングしたプレートに接着しない細胞を、緩やかに洗浄することにより除去する。残りの細胞数を測定する。IC₅₀値を算出する。

【0125】

V₆/V₈-LAP-TGF₁結合アッセイ法

インテグリン V₆/V₈結合ビーズを V₆/V₈リガンド（例えば、LAP TGF₁（LAP1））で処理し、複合体を、検出のために標識（例えば、蛍光標識）することができる一次抗体（Ab）、および任意に検出のために標識（例えば、蛍光標識）することができる二次抗体と共にインキュベートする。インテグリン結合ビーズとリガンドとの間の反応を完全反応と考え、リガンドも本開示の化合物もなしの反応をブランク反応と考えた。複合体を、例えば、プレート読み取り器またはフローサイトメーターのいずれかにより分析して、本出願の化合物による V₆/V₈とリガンド（例えば、LAP-TGF₁）との間の結合の調節を判定する。

20

【0126】

V₃/V₅-LAP-TGF₁結合アッセイ法

インテグリン V₃/V₅結合ビーズを V₃/V₅リガンド（例えば、ビトロネクチン）で処理し、複合体を、検出のために標識（例えば、蛍光標識）することができる一次抗体（Ab）、および任意に検出のために標識（例えば、蛍光標識）することができる二次抗体と共にインキュベートする。インテグリン結合ビーズとリガンドとの間の反応を完全反応と考え、リガンドも本開示の化合物もなしの反応をブランク反応と考えた。複合体を、例えば、プレート読み取り器またはフローサイトメーターのいずれかにより分析して、本出願の化合物による V₃/V₅とリガンド（例えば、ビトロネクチン）との間の結合の調節を判定する。

30

【0127】

抗血管新生活性アッセイ法

本発明の化合物の抗血管新生能力を、当技術分野において公知の方法または技術、例えば、以下に記載する手法を用いて試験してもよい。

40

【0128】

ニワトリ漿尿膜（CAM）に、試験化合物およびVEGFを含浸させたゼラチンスポンジを移植する。未処置CAMにはVEGFのみを与えた。

【0129】

アルブミンを鶏卵から取り出し、インキュベートする。移植片を発生中のCAM上に設置し、さらにインキュベートする。次いで、CAMを固定し、切片とし、血管成長について撮像する。

【0130】

本発明の化合物の血漿、房水、硝子体液、および網膜における分布、ならびに本発明の化合物のインビボでの安全性および有効性を、化合物の投与後の動物を用いて試験しても

50

よい。

【0131】

線維症は、一般には、線維症が疑われる臓器の生検における線維組織の異なる形態に基づいて認識することができる。線維症または発生中の線維症の存在を検出するための他の手段には、コンピューターX線体軸断層撮影法（CATまたはCT）、超音波、磁気共鳴撮像法（MRI）、および線維症を示すことが公知である1つまたは複数の血清マーカー（例えば、様々な種類のコラーゲン）のレベルをモニタリングすることが含まれる。線維症を診断する正確な様式は、線維化プロセスが起こる臓器によっても変動する。例えば、生検は一般にはほとんどの臓器の線維症を診断するのに有効であるが、光ファイバー装置を伴う内視鏡検査（例えば、S状結腸鏡または結腸鏡）は、腸などのある特定の臓器の線維症を検出するための、外傷性が低い代替法であり得る。

10

【0132】

線維症を検出するための生検

例えば診査手術または生検針によって所与の臓器または組織から生検材料を得るための手法は公知である。生検材料を得ると、試料は、検査されて、試料中の線維症の存在およびレベルを示すスコアが与えられる。よく用いられるスコア付けシステムには、METAVIRスコア付けシステム、改変HAI（ISHAK）スコア付けシステム、およびKnodellスコア付けシステムが含まれる。スコア付けに用いられる基準は、十分に確立されており、当業者には公知である。

【0133】

線維症マーカー

ヒアルロン酸、ラミニン、I、II、およびIV型コラーゲンからのウンデュリン（undulin）（IV型コラーゲン）プロペプチド、リジルオキシダーゼ、プロリルヒドロキシラーゼ、リジルヒドロキシラーゼ、PIIINP、PICP、コラーゲンVI、テネイシン、コラーゲンXIV、ラミニンP1、TIMP-1、MMP-2、2マクログロブリン、ハプトグロビン、ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ、グロブリン、総ビリルビン、ならびにアポリポタンパク質AIを含む、そのレベルが線維症の存在および/または重症度を示しうる多くの公知の血清マーカーが存在する。

20

【0134】

インビボプレオマイシン誘発性肺線維症モデル

実験動物を無作為かつ前向きに群に割り付ける。第0日に、プレオマイシン誘発の前に、動物にビヒクルまたは本開示の化合物の第1用量を投与する。投与後、すべての動物を麻酔する。小径カニューレを気管に挿入し、食塩水またはプレオマイシンを肺にゆっくり注入する。第1群を未処置対照群とし、第0日に食塩水だけ（プレオマイシンなし）を投与する。他の群には第0日にプレオマイシンを投与する。ビヒクル（例えば、メチルセルロース）、陽性対照（例えば、ピルフェニドン）、または本開示の化合物による処置を、経口強制投与（PO）により1日1回または2回投与する。すべての動物を秤量し、呼吸困難について毎日評価する。

30

【0135】

殺前に、動物を麻酔し、動物が非反応性であると判定されれば、浅い切開を行う。気管を単離し、気管のほぼ中間の気管軟骨輪の間で横切開を行う。気管に縫合糸で固定した切り込みを通してカニューレを挿入することにより、気管切開を実施する。カニューレ挿入後、カニューレのアダプター末端を人工呼吸器に接続する。動物を換気し、馴化期間の後、肺容量を標準化し、各動物の総呼吸インピーダンスを測定する。

40

【0136】

本発明の薬学的組成物

本発明は、活性成分として本発明の化合物を含む薬学的組成物に関する。1つの局面において、本発明は、少なくとも1つの式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。1つの局面において、本発明は、式II、IIIa、IIIb、IVa、もしくはI

50

Vbの少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、1つまたは複数の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、薬学的組成物を提供する。1つの局面において、本発明は、表1から選択される少なくとも1つの化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0137】

本明細書において用いられる「組成物」なる用語は、特定の量の特定の成分を含む生成物、ならびに特定の量の特定の成分の組み合わせから、直接または間接的に生じる任意の生成物を含むことが意図される。

【0138】

本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤（それぞれ持続放出または徐放性製剤を含む）、丸剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、チンキ剤、懸濁剤、シロップ剤、および乳剤などの剤形での経口投与のために製剤化されることができる。本発明の化合物は、すべて薬学分野の当業者には周知の剤形を用いる、静脈内（ボラスまたは注入）、腹腔内、局所（例えば、点眼）、皮下、筋肉内または経皮（例えば、パッチ）投与のために製剤化されることもできる。例えば、黄斑変性症、DR、DME、または、RVO後の黄斑浮腫の処置のための本発明の化合物は、例えば、点眼剤の剤形での局所投与のために製剤化されている。

【0139】

局所的投与のために、組成物を約0.01から約5重量パーセントの間、好ましくは約0.1から約5.0重量パーセントの間、より好ましくは約0.5から約5.0重量パーセントの間、最も好ましくは約0.8から約3.0重量パーセントの間の濃度の本発明の化合物を含む眼科用製剤として提供する。

【0140】

本発明の眼科用製剤は、水性ビヒクルを含む水性液剤の形であってもよい。

【0141】

眼科用製剤の水性ビヒクル成分は、水と少なくとも1つの眼科的に許容される賦形剤とを含みうる。好ましくは、水性ビヒクルは水中の1つまたは複数の眼科的に許容される賦形剤の溶液を含む。

【0142】

適切な眼科的に許容される賦形剤には、溶解度向上剤、キレート化剤、保存剤、等張化剤、粘性/懸濁化剤、緩衝剤、およびpH改変剤、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。好ましくは、眼科的に許容される賦形剤は、溶解度向上剤、キレート化剤、保存剤、等張化剤、粘性/懸濁化剤、およびpH改変剤、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される。

【0143】

任意の適切な眼科的に許容される溶解度向上剤を用いることができる。溶解度向上剤の例には、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、メチル-β-シクロデキストリン、無作為メチル化-β-シクロデキストリン、エチル化-β-シクロデキストリン、トリアセチル-β-シクロデキストリン、過アセチル化-β-シクロデキストリン、カルボキシメチル-β-シクロデキストリン、ヒドロキシエチル-β-シクロデキストリン、2-ヒドロキシ-3-(トリメチルアンモニオ)プロピル-β-シクロデキストリン、グルコシル-β-シクロデキストリン、硫酸化-β-シクロデキストリン(S-β-CD)、マルトシル-β-シクロデキストリン、β-シクロデキストリンスルホブチルエーテル、分枝-β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、無作為メチル化-β-シクロデキストリン、およびトリメチル-β-シクロデキストリン、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものなどの、シクロデキストリンが含まれる。好ましくは、溶解度向上剤には、β-シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、硫酸化-β-シクロデキストリン(S-β-CD)、およびマルトシル-β-シクロデキストリン、ならびにそれらの混合物が含まれる。β-シクロデキストリンスルホブチルエーテルは特に好ましい溶解度向上剤である。溶解度向上剤は約1～約20重量%、好ましくは約1～約10重量パーセント、より好ましくは約5～約10重量パーセントの量で添加してもよい。

10

20

30

40

50

【0144】

任意の適切な眼科的に許容されるキレート化剤を用いることができる。適切な眼科的に許容されるキレート化剤の例には、エチレンジアミン四酢酸およびその金属塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、およびエデト酸四ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。エデト酸二ナトリウムは特に好ましいキレート化剤である。キレート化剤は約0.001～約0.05重量%、好ましくは約0.001～約0.02重量%、より好ましくは約0.002～約0.01重量%、最も好ましくは約0.002～約0.05重量%の量で添加してもよい。

【0145】

好ましくは、水性ビヒクルは保存剤を含む。好ましい保存剤には、ハロゲン化ベンザルコニウム（好ましくは塩化ベンザルコニウム）などの4級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、臭化ベンジル、硝酸フェニル水銀、酢酸フェニル水銀、ネオデカン酸フェニル水銀、マーシオレート、メチルパラベン、プロピルパラベン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、プロピオン酸ナトリウム、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、プロピルアミノプロピルピグアニド、およびp-ヒドロキシ安息香酸ブチル、ソルビン酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。より好ましくは、保存剤はハロゲン化ベンザルコニウム（好ましくは塩化ベンザルコニウム）などの4級アンモニウム塩、グルコン酸クロルヘキシジン、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム、ソルビン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、p-ヒドロキシ安息香酸エチル、p-ヒドロキシ安息香酸ブチル、もしくはプロピルアミノプロピルピグアニド、またはそれらの混合物である。プロピルアミノプロピルピグアニドは特に好ましい保存剤である。保存剤は、約0.00001～約0.0001重量%、好ましくは約0.00001～約0.00008重量%、より好ましくは約0.00002～約0.00005重量%の量で用いてもよい。

【0146】

水性ビヒクルは、眼科的に適合性の製剤を得るために、張性（浸透圧）を調節するための等張化剤を含んでいてもよい。等張化剤は、グリコール（プロピレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコールなどの）、グリセロール、デキストロース、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、および塩化ナトリウム、ならびにそれらの混合物からなる群より選択することができる。好ましくは、等張化剤は、グリセリン、マンニトール、塩化カリウム、および塩化ナトリウムからなる群より選択される。より好ましくは、マンニトールおよび/または塩化ナトリウム（最も好ましくはそれらの混合物）を用いる。等張化剤は約0.05～約8重量%、好ましくは約0.1～約6重量%、より好ましくは約0.1～約4重量%、最も好ましくは約0.2～約4重量%の量で用いてもよい。

【0147】

マンニトールおよび塩化ナトリウムの混合物を等張化剤として用いる場合、好ましくはマンニトール：塩化ナトリウムの重量比は約4：1～約15：1、より好ましくは約6：1～約14：1、または8：1～約14：1、特に約10：1～約12：1である。等張化剤としてマンニトールを単独で用いる場合、好ましくは約4.5～約6.5重量%の濃度、より好ましくは約5.0～約5.5重量%の濃度で用いる。等張化剤として塩化ナトリウムを単独で用いる場合、約0.05～約8重量%、好ましくは約0.1～約6重量%、より好ましくは約0.1～約4重量%、最も好ましくは約0.2～約4重量%の濃度で用いる。

【0148】

水性ビヒクルは好ましくは粘性/懸濁化剤も含む。適切な粘性/懸濁化剤には、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリエチレングリコール（ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400などの）、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびポリアルケニルエーテルまたはジビニルグリコールと架橋したアクリル酸のポリマー（カーボポール934、カーボポール934P、カーボポール971、カーボポール974およびカーボポール974Pなどのカーボポール）などの架橋アクリル酸ポリマー（カルボマー）、ならび

10

20

30

40

50

にそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。本発明の好ましい態様において、粘性/懸濁化剤はカルボマー、より好ましくはカーボポール974Pである。粘性/懸濁化剤は約0.05～約2重量%、好ましくは0.1～約1重量%、より好ましくは約0.2～約0.8重量%、最も好ましくは約0.3～約0.5重量%の量で存在してもよい。

【0149】

製剤を眼科的に許容されるpH（典型的には約5.0～約9.0、より好ましくは約5.5～約8.5、特に約6.0～約8.5、約7.0～約8.5、約7.2～約7.7、約7.1～約7.9、または約7.5～約8.0のpH範囲）に調節するために、製剤はpH改変剤を含んでいてもよい。pH改変剤は典型的には、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、および塩酸、ならびにそれらの混合物の群より選択される鉍酸または金属水酸化物塩基であり、好ましくは水酸化ナトリウムおよび/または塩酸である。これらの酸性および/または塩基性pH改変剤を添加して、製剤を標的の眼科的に許容されるpH範囲に調節する。したがって、酸および塩基の両方を必ずしも使用しなくてもよく、製剤に依存して、混合物を所望のpH範囲にするのに、酸または塩基の一方の添加で十分である場合がある。

【0150】

水性ビヒクルは、pHを安定化するための緩衝剤を含んでいてもよい。用いる場合は、緩衝剤は、リン酸緩衝液（リン酸二水素ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムなど）、ホウ酸緩衝液（ホウ酸、または四ホウ酸二ナトリウムを含むその塩など）、クエン酸緩衝液（クエン酸、またはクエン酸ナトリウムを含むその塩など）、および α -アミノカプロン酸、ならびにそれらの混合物からなる群より選択される。緩衝剤は、約0.05～約5重量%、好ましくは0.1～約5重量%、より好ましくは約0.2～約5重量%、最も好ましくは約0.5～約5重量%の量で存在してもよい。

【0151】

眼への局所投与のための眼科用製剤は、湿潤剤をさらに含んでいてもよい。本発明の任意の態様において、湿潤剤は好ましくは非イオン性湿潤剤である。より好ましくは、湿潤剤は水溶性または膨潤性である。最も好ましくは、湿潤剤は水溶性である。「水溶性」は、「Handbook of Pharmaceutical Excipients」（Raymond C Rowe, Paul J Sheskey and Sian C Owen, Fifth Edition, Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association 2006）などの標準の教科書において使用される様式で理解されるべきである。適切な湿潤剤のクラスには、ポリオキシプロピレン-ポリオキシエチレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ひまし油のポリエトキシ化エーテル、ポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、オキシエチル化オクチルフェノールのポリマー（チロキサポール）、ステアリン酸ポリオキシ化40、脂肪酸グリコールエステル、脂肪酸グリセリルエステル、スクロース脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物からなる群より選択されるものが含まれる。

【0152】

適切な湿潤剤の具体例には、下記からなる群より選択されるものが含まれる：ポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール [プルロニックF68]、ポリオキシエチレン（42）ポリオキシプロピレン（67）グリコール [プルロニックP123]、ポリオキシエチレン（54）ポリオキシプロピレン（39）グリコール [プルロニックP85]、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール [ポロキサマー407、プルロニックF127]、ポリオキシエチレン（20）ポリオキシプロピレン（20）グリコール [プルロニックL44] などのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー（ポロキサマー）、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノパルミチン酸エステル（ポリソルベート40）、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノステアリン酸エステル（ポリソルベート60）、ポリ(オキシエチレン)ソルビタントリステアリン酸エステル（ポリソルベート65）、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノオレイン酸エステル（ポリソルベート80）、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノラウリン酸エステル、ポリ(オキシエチレン)ソルビタントリオレイン酸エステルなどのポリオキシエチレン化ソルビタンエステル（ポリソルベート）、ポリオキシエチレン硬化ひまし油10、ポリオキシエチレン硬化ひまし

10

20

30

40

50

油40、ポリオキシエチレン硬化ひまし油50およびポリオキシエチレン硬化ひまし油60などのひまし油のポリエトキシル化エーテル、ステアリン酸ポリオキシル40、スクロース脂肪酸エステル、およびポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物。

【0153】

好ましくは、湿潤剤は下記からなる群より選択される：ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール[プルロニックF68]、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[プルロニックP123]、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール[プルロニックP85]、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ポロキサマー407、プルロニックF127]、およびポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール[プルロニックL44]などのポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー(ポロキサマー)、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノパルミチン酸エステル(ポリソルベート40)、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノステアリン酸エステル(ポリソルベート60)、ポリ(オキシエチレン)ソルビタントリステアリン酸エステル(ポリソルベート65)、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノオレイン酸エステル(ポリソルベート80)、ポリ(オキシエチレン)ソルビタンモノラウリン酸エステル、およびポリ(オキシエチレン)ソルビタントリオレイン酸エステルなどのポリオキシエチレン化ソルビタンエステル(ポリソルベート)、ならびにそれらの混合物。

10

【0154】

より好ましくは、湿潤剤はポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロックコポリマー(ポロキサマー)である。適切なポロキサマーの例には下記が含まれる：ポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール[プルロニックF68]、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[プルロニックP123]、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール[プルロニックP85]、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ポロキサマー407、プルロニックF127]、およびポリオキシエチレン(20)ポリオキシプロピレン(20)グリコール[プルロニックL44]、またはそれらの混合物。

20

【0155】

さらに好ましいのは、ポリオキシエチレン(42)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[プルロニックPI 23]、ポリオキシエチレン(54)ポリオキシプロピレン(39)グリコール[プルロニックP85]、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ポロキサマー407、プルロニックF127]、およびそれらの混合物からなる群より選択される湿潤剤である。

30

【0156】

特に好ましい湿潤剤はポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール[ポロキサマー407、プルロニックF127]である。

【0157】

本発明の眼への局所投与のための特に好ましい製剤は、本発明の化合物、溶解度向上剤、キレート化剤、保存剤、等張化剤、粘性/懸濁化剤、緩衝剤、およびpH変更剤を含む。より特に好ましい製剤は、 γ -シクロデキストリン、ホウ酸塩、ホウ酸、塩化ナトリウム、エデト酸二ナトリウム、およびプロピルアミノプロピルピグアニドからなる。

40

【0158】

1つの局面において、本発明の眼科用製剤は、下記のうちの1つなどの液剤の形である。

溶液組成	
本発明の化合物	0.1-5.0 g
溶解度向上剤	1-20 g
緩衝剤	0.05-5.0 g
等張化剤	0.05-8 g
キレート化剤	1-50 mg
保存剤	0.01-0.1 mg
水	100 ml

10

溶液組成	
本発明の化合物	0.8-3.0 g
溶解度向上剤	5-10 g
緩衝剤	0.5-5.0 g
等張化剤	0.2-4 g
キレート化剤	2-5 mg
保存剤	0.02-0.05 mg
水	100 ml

20

溶液組成	I	II	III	IV
本発明の化合物	2.5 g	2.0 g	1.5 g	1.0 g
溶解度向上剤	10 g	10 g	10 g	5 g
緩衝剤 1	1.05 g	1.05 g	1.05 g	1.05 g
緩衝剤 2	0.285 g	0.285 g	0.285 g	0.285 g
等張化剤	0.25 g	0.25 g	0.25 g	0.25 g
キレート化剤	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
保存剤	0.03 mg	0.03 mg	0.03 mg	0.03 mg
水	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml

30

【 0 1 5 9 】

本発明の眼科用製剤は、ゲルもしくは半ゲルまたは両方；ゼリー；懸濁剤；乳剤；油；軟膏；クリーム；あるいは噴霧剤の形であってもよい。

【 0 1 6 0 】

眼科用ゲル、半ゲル、ゼリー、懸濁剤、乳剤、油、軟膏、クリーム、または噴霧剤は、緩衝剤（例えば、リン酸緩衝液、ホウ酸緩衝液、クエン酸緩衝液、酒石酸緩衝液、酢酸緩衝液、アミノ酸、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなど）、等張化剤（例えば、ソルビトール、グルコース、およびマンニトールなどの糖類、グリセリン、濃グリセリン、PEG、およびプロピレングリコールなどの多価アルコール、塩化ナトリウムなどの塩）、保存剤または防腐剤（例えば、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンザルコニウム、p-オキシ安息香酸メチルまたはp-オキシ安息香酸エチルなどのP-オキシ安息香酸エステル、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸またはその塩、チメロサル、クロロブタノールなど）、溶解度向上剤（例えば、シクロデキストリンおよびそれらの誘導体、ポリビニルピロリドンなどの水溶性ポリマー、チロキサポール、ポリソルベートなどの界面活性剤）、pH改変剤（例えば、塩酸、酢酸、リン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウムなど）、増粘剤（例えば、HEC、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、HPMC、カルボキシメチルセルロース、およびそれらの塩）、キレート化剤（例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、濃リン酸ナトリウム）など

40

50

の、通常の様式で組み込んだ様々な添加物を含んでいてもよい。これらの添加物はそれぞれ、前述の液剤の形の眼科用製剤について記載したものと同様の量または濃度であってもよい。

【0161】

さらに、本発明の化合物は、マイクロエマルジョン、リポソーム、ニオソーム、ゲル、ヒドロゲル、ナノ粒子、およびナノサスペンションを含むがそれらに限定されるわけではない新規眼科用製剤中に組み込むことによって、局所投与のために製剤化されていてもよい。

【0162】

1. マイクロエマルジョン

マイクロエマルジョンは、界面活性剤および共界面活性剤の組み合わせにより、界面張力を低下させる様式で促進された、水および油の分散である。これらの系は通常はより高い熱力学的安定性、小さい液滴サイズ（約100nm）および透明な外観が特徴である。その透明な外観は内相の高レベルの分散によるものであり、そのサイズは100～1000オングストロームの範囲である。眼科用製剤における使用に適したマイクロエマルジョンを形成するための工程は、Vandamme, T.F. Prog Retinal Eye Res 2002 ; 21 : 15-34に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0163】

2. リポソーム

リポソームは、水性コアを含む脂質小胞であり、様々な薬物物質の眼送達において広く活用されている。選択した脂質組成物の性質に依存して、リポソームは薬物の長期放出を提供することができる。

【0164】

3. ニオソーム

ニオソームは、非イオン性界面活性剤によって構成された二層構造小胞であり、親油性および親水性化合物の両方を封入することができる。これらは薬物をpHとは無関係に放出し、眼におけるバイオアベイラビリティを向上させうる。ニオソームは、アルキルまたはジアルキルポリグリセロールエーテルクラスの非イオン性界面活性剤およびコレステロールの混合と、続く水性媒質中での水和後に形成される、微視的層状構造である。リポソームもまた二層によって構成されているという点で、構造的に、ニオソームはリポソームと類似である。しかし、ニオソームの場合の二層は、リポソームの場合のリン脂質ではなく、非イオン性界面活性剤によって構成されている。ニオソームは、その調製に用いた方法に依存して、単層または多層でありうる。これらは親水性および疎水性溶質を捕捉することができる。これらは、優れた安定性を有し、かつ高い費用およびリン脂質の純度のばらつきなどの、リポソームに関連する多くの欠点がない。ニオソームの特性およびその調製法は当技術分野において周知であり、例えば、Wagh, V.D. et al., J Pharm Res 2010; 3(7):1558-1563 ; Kaur H et al., Int J Pharm Sci Rev Res 2012; 15(1):113-120を参照されたく、これらはそれぞれ参照により本明細書に組み入れられる。

【0165】

4. ゲル

眼科用ゲルは、活性成分の眼への局所送達を提供する、粘膜付着性ポリマーで構成される。そのようなポリマーは、薬物担体の特定の生物組織への付着を意味する、生物付着として公知の特性を有する。これらのポリマーは、薬物の生物組織との接触時間を延長し、それにより眼におけるバイオアベイラビリティを改善することができる。ポリマーの選択は剤形からの薬物の放出動力学において重大な役割を果たす。いくつかの生物付着性ポリマーは様々な程度の粘膜付着性能で入手可能である。いくつかの例はカルボキシメチルセルロース、カーボポール、ポリカルボフィル、およびアルギン酸ナトリウムである。眼薬物送達におけるゲル製剤の使用はAli Y et al., Adv Drug Deliv Rev 2006; 58: 1258-1268に総説が記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0166】

10

20

30

40

50

5. ヒドロゲル

ヒドロゲルは、大量の水または生体液を取り込むことができる、三次元の親水性ポリマーネットワークである。滞留時間はヒドロゲル製剤によって著しく延長することができる。ゲル化は温度およびpHを変えることによって行うことができる。最も広く用いられるポリマーのポロキサマーは、親水性部分に取り囲まれた中心に疎水性部分を含む。これらは滞留時間を延長するために広く用いられてはいるが、眼薬物送達におけるヒドロゲルの使用の最近の展望はGaudana, R., Jwala, J., Boddu, S.H.S., Mitra, A.K. Pharm Res. 2009; 26(5):1197-1216に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0167】

10

6. ナノ粒子

ナノ粒子は、様々な生物分解性または非生物分解性のポリマー、脂質、リン脂質または金属からなる、直径1 μm未満の粒子と定義される。これらは、薬物がポリマー材料中に均質に分散またはコーティングされているかどうかによって依存して、ナノスフェアまたはナノカプセルとして分類することができる。ナノ粒子の取り込みおよび分布はそれらのサイズに依存する。眼薬物送達におけるナノ粒子の使用は最近、Hing et al., Int. J. Ophthalmol 2013; 6:390-396によって総説が記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0168】

20

7. ナノサスペンション

ナノサスペンションは、界面活性剤によって安定化された適切な分散媒中に懸濁した水に難溶性の薬物からなるマイクロメートル未満のコロイド系と定義される。通常は、ナノサスペンションは本来不活性のポリマー樹脂のようなコロイド担体からなる。ナノサスペンションは薬物の溶解性と、したがってバイオアベイラビリティとを向上させる。マイクロエマルジョンとは異なり、ナノサスペンションは非刺激物である。ナノ粒子の表面上の電荷はそれらの角膜への付着を促進する。薬物送達におけるナノサスペンションの使用は、Rabinow, Nature Rev Drug Disc 2004; 785-796に総説が記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0169】

30

本発明の化合物は、眼局所送達に適した製剤の形で投与することもできる。眼局所送達に適した製剤の詳細な記載は、Bartlett, J.D. and Jaanus, S.D. Clinical Ocular Pharmacology, 2008, Elsevier Health Sciencesに記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

【0170】

本発明の化合物は、標的指向性薬物担体としての溶解性ポリマーとカップリングしてもよい。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミド-フェノール、ポリヒドロキシエチルアスパルトアミド-フェノール、およびパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシド-ポリリジンが含まれる。さらに、本発明の化合物は、薬物の制御放出を達成するのに有用な生物分解性ポリマーのクラス、例えば、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、ポリ乳酸とポリグリコール酸とのコポリマー、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリラート、および、ヒドロゲルの架橋または両親媒性ブロックコポリマーにカップリングしてもよい。

40

【0171】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、さらに(a) インテグリン 5 1のアンタゴニスト、(b) 細胞毒性/抗増殖剤、(c) 表皮由来成長因子、線維芽細胞由来成長因子、または血小板由来成長因子の阻害物質、(d) VEGFの阻害物質、(e) Flk-1/KDR、Flt-1、Tck/Tie-2、またはTic-1の阻害物質、および(f) ホスホイノシチド3-キナーゼの阻害物質と、それらの混合物からなる群より選択される活性成分とを含む、薬学的組成物も提供する。

50

【 0 1 7 2 】

本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体または賦形剤と、さらに(a) インテグリン 5 1のアンタゴニスト、(b) 細胞毒性/抗増殖剤、(c) 表皮由来成長因子、線維芽細胞由来成長因子、または血小板由来成長因子の阻害物質、(d) VEGFの阻害物質、および(e) ホスホイノシチド3-キナーゼの阻害物質と、それらの混合物からなる群より選択される活性成分とを含む、薬学的組成物をさらに提供する。

【 0 1 7 3 】

インテグリン 5 1のアンタゴニストの非限定的な例は、(S)-2-((R)-2-((S)-2-((S)-2-((S)-1-アセチルピロリジン-2-カルボキサミド)-3-(1H-イミダゾル-5-イル)プロパンアミド)-3-ヒドロキシプロパンアミド)-3-メルカプトプロパンアミド)スクシニアミド、および Stragies, R. et al., J. Med. Chem. 2007, 50:3786-3794に記載のJSM6427であり、これは参照により本明細書に組み入れられる。

10

【 0 1 7 4 】

細胞毒性/抗増殖剤の非限定的な例は、タキソール、ピンクリスチン、ピンブラスチン、およびドキソルビシンである。

【 0 1 7 5 】

表皮由来成長因子、線維芽細胞由来成長因子、または血小板由来成長因子の阻害物質の非限定的な例は、パゾパニブ、およびスニチニブである。

【 0 1 7 6 】

血管内皮由来成長因子(VEGF)の阻害物質の非限定的な例は、ベバシズマブおよびラニズマブである。

20

【 0 1 7 7 】

ホスホイノシチド3-キナーゼの阻害物質の非限定的な例は、インデラリシブ(indelalisib)および2-モルホリン-4-イル-8-フェニルクロマン-4-オンである。

【 0 1 7 8 】

使用法

「線維症」は、組織または臓器における過剰の線維結合組織、例えば、癒痕組織の発生を伴う状態を意味する。癒痕組織のそのような生成は、感染、炎症、または疾患、外傷、化学毒性などによる臓器の損傷に反応して起こり得る。線維症は、肝臓、腎臓、腸、肺、心臓などを含む、様々な異なる組織および臓器において発生し得る。

30

【 0 1 7 9 】

臓器または組織の線維症は、(1)腎疾患(例えば、尿細管間質性腎炎)、(2)呼吸器疾患(例えば、間質性肺炎(肺線維症))、(3)胃腸疾患(例えば、肝硬変、慢性膵炎およびスキルス胃がん)、(4)心血管疾患(心筋線維症)、(5)骨および関節疾患(例えば、骨髄線維症および関節リウマチ)、(6)皮膚疾患(例えば、術後癒痕、熱傷癒痕、ケロイド、肥厚性癒痕および強皮症)、(7)産科疾患(例えば、子宮筋腫)、(8)泌尿器疾患(前立腺肥大)、(9)他の疾患(例えば、アルツハイマー病、硬化性腹膜炎、I型糖尿病および術後癒着)などの、様々な疾患または障害に關与する。したがって、組織線維症は、心線維症、強皮症、骨格筋線維症、肝線維症、腎線維症、肺線維症、腸線維症、または糖尿病性線維症であり得る。例えば、線維症は、先天性肝線維症(ongenital hepatic fibrosis)(CHF);腎臓尿細管間質性線維症;自己免疫障害(例えば、関節リウマチ、狼蒼およびサルコイドーシス)に關連する肺線維症;糖尿病性心筋症に關連する間質性線維症;筋ジストロフィー(例えば、ベッカー型筋ジストロフィーおよびデュシェンヌ型筋ジストロフィー)、脱神経性萎縮、神経筋疾患(例えば、急性多発神経炎、灰白髄炎、ウェルドニッヒ/ホフマン病、筋萎縮性側索硬化症、進行性延髄性萎縮疾患)に關連する骨格筋線維症、縦隔線維症(縦隔の軟部組織)、骨髄線維症(骨髄)、後腹膜線維症(後腹膜の軟部組織)、進行性塊状線維症(肺)、腎性全身性線維症(皮膚)、クローン病(腸)、ケロイド(皮膚)、強皮症/全身性硬化症(皮膚、肺)、関節線維症(膝、肩、他の関節)、ペロニー病(陰茎)、デュピュイトラン拘縮(手または手指)、いくつかの型

40

50

の癒着性関節包炎（肩）であり得る。

【0180】

「肝線維症」または「肝臓の線維症」は、慢性肝疾患のほとんどの型で起こる、コラーゲンを含む細胞外マトリックスタンパク質の過剰な蓄積である。進行型肝線維症は硬変、肝不全、および門脈圧亢進を引き起こし、肝臓移植を必要とすることが多い。活性化肝星細胞、門脈線維芽細胞、および骨髄起源の筋線維芽細胞は、損傷肝における主なコラーゲン産生細胞として同定されている。これらの細胞は、TGF-1、アンジオテンシンII、およびレプチンなどの線維形成サイトカインによって活性化される。先進国における肝線維症の主な原因には、慢性アルコール乱用、非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）、鉄および銅過負荷、アルコール誘発性肝損傷、C型、B型、およびD型肝炎の慢性感染、ヘモクロマトーシス、続発性胆汁性肝硬変、NASH、ならびに自己免疫性肝炎が含まれる。

10

【0181】

「肺線維症」または「肺の線維症」は、肺組織中で癒着が形成される呼吸器疾患であり、重篤な呼吸問題を引き起こす。過剰の線維結合組織の蓄積は壁の肥厚をまねき、血中の酸素供給減少を引き起こす。その結果、患者は永続性の息切れを患う。肺線維症は、他の疾患の二次的影響であり得る。これらのほとんどは、間質性肺疾患に分類される。例には、自己免疫障害、ウイルス感染および結核のような細菌感染が含まれ、これらは肺上葉または下葉両方における線維化変化および肺への他の顕微鏡的損傷を引き起こしうる。特発性肺線維症は、任意の公知の原因なしに現れることもある。二次的影響として肺線維症を引き起こし得る疾患および状態には、環境的および職業的汚染物質の吸入、過敏性肺炎、喫煙、いくつかの典型的結合組織疾患（関節リウマチ、SLEおよび強皮症などの）、結合組織に関連する他の疾患（サルコイドーシスおよびウェゲナー肉芽腫症などの）、感染症、ならびにある特定の薬剤（例えば、アミオダロン、ブレオマイシン（ピンジャングマイシン（pingyangmycin））、プスルファン、メトトレキセート、アポモルフィン、およびニトロフラントイン）が含まれる。

20

【0182】

「心線維症」または「心臓の線維症」は、心線維芽細胞の不適切な増殖による心臓弁の異常な肥厚を意味しうるが、より一般的には、心筋における線維芽細胞の増殖を意味する。線維化心筋はより硬く、柔軟性がより低く、心不全の進行中に見られる。線維細胞は通常はコラーゲンを分泌して、心臓の構造的支持を提供するよう機能する。過剰に活性化されると、このプロセスは弁の肥厚および線維症を引き起こし、白い組織が主に三尖弁上に増大するが、肺動脈弁上にも出現する。肥厚および柔軟性の欠乏はついには弁機能不全および右側心不全を引き起こし得る。

30

【0183】

糸球体硬化および尿管間質性線維症が特徴である「腎線維症」または「腎臓の線維症」は、多様な慢性腎疾患（CKD）の最終の一般症状である。進行性CKDは、腎実質の完全な破壊および末期腎不全につながる広汎性組織癒着を引き起こすことが多い。

【0184】

嚢胞性線維症（CF）は、ほとんどは肺であるが脾臓、肝臓、腎臓、および腸にも影響をおよぼす、遺伝的障害である。患者は、頻繁な肺感染の結果、呼吸困難および痰の吐き出しを含む症状を経験する。CFは、タンパク質の嚢胞性線維症膜コンダクタンズ制御因子（CFTR）の遺伝子の両コピーにおける突然変異によって引き起こされる、常染色体劣性遺伝疾患である。CFTRは汗、消化液、および粘液の産生に参与する。

40

【0185】

式Iaの化合物は、線維症プロセスの制御に参与する因子（例えば、コラーゲン、TGF-1）を調節する（例えば、その活性を阻害し、その発現を減少させ、かつ/またはその分解を増大させる）。例えば、式Iaの化合物は、コラーゲン合成を減少させることができる。別の例において、式Iaの化合物は、線維形成サイトカイン（例えば、TGF-1）の産生を減少させることができる。別の例において、式Iaの化合物は、細胞外マトリックスタンパク質の蓄積を減少させることができる。さらに別の例において、式Iaの化合物は、線維芽

50

細胞の増殖を阻害することができる。

【0186】

別の例において、式Iaの化合物は、 α 5 β 1インテグリンによって媒介されるプロセスを阻害しうる。 α 5 β 1および/または α 8 β 1の阻害および遮断は、TGF- β 1およびTGF- β 3の欠失の発生効果のすべてに類似する表現型をもたらす、これらのインテグリンは、線維症の発生においてこれらのTGF- β イソ型のほとんどまたはすべての重要な役割に必要であることが示唆される。インテグリン α 5 β 1および/または α 8 β 1のアンタゴニストは、したがって、線維化活動を処置および予防するために有用である。例えば、 α 5 β 1インテグリンによるTGF- β 活性化は、肺、胆道、および腎臓における線維症のモデルにおいて重要な役割を果たすことが明らかにされている (Henderson et al., Nat Med 19, 617 (2013))。 α 5 β 1インテグリンはさらに、膜性糸球体腎炎、真性糖尿病、IgA腎症、グッドパスチャー症候群、およびアルポート症候群腎上皮におけるヒト腎臓上皮において過剰発現されることも明らかにされている (Am. Journal of Pathology, 2007)。1つの局面において、式Iaの化合物は、 α 5 β 1および/または α 8 β 1を阻害することにより線維症を処置または予防する。

10

【0187】

α 5 β 1インテグリンの過剰発現は、直腸結腸がん、甲状腺がん、子宮頸部扁平上皮癌、およびある特定の乳がんを含むが、それらに限定されない、ある特定のがんにおいて役割を果たすことも明らかにされている。 α 8 β 1インテグリンの過剰発現は、乾癬、多発性硬化症、関節リウマチ、および炎症性腸疾患を含む、様々なTh17-駆動自己免疫疾患に関連付けられている。いくつかのインテグリン受容体は、口蹄疫ウイルス (FMDV) において役割を果たすことも明らかにされている。

20

【0188】

したがって、1つの局面において、本発明は、線維症を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは本発明の薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法を提供する。1つの局面において、本発明は、線維症を処置することを提供する。1つの局面において、本発明は、線維症を予防することを提供する。

【0189】

別の局面において、本発明は、対象における線維症の処置または予防のための医薬の製造における、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。本発明は、対象における線維症を処置または予防する際の、式Iaの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。

30

【0190】

1つの局面において、線維症は、肝臓、腎臓、腸、肺、または心臓の線維症である。さらなる局面において、線維症は、(1)腎疾患(例えば、尿細管間質性腎炎)、(2)呼吸器疾患(例えば、間質性肺炎(肺線維症))、(3)胃腸疾患(例えば、肝硬変、慢性膵炎およびスキルス胃がん)、(4)心血管疾患(心筋線維症)、(5)骨および関節疾患(例えば、骨髄線維症および関節リウマチ)、(6)皮膚疾患(例えば、術後瘢痕、熱傷瘢痕、ケロイド、肥厚性瘢痕および強皮症)、(7)産科疾患(例えば、子宮筋腫)、(8)泌尿器疾患(前立腺肥大)、(9)他の疾患(例えば、アルツハイマー病、硬化性腹膜炎、I型糖尿病および術後癒着)などの、様々な疾患または障害に関与する。

40

【0191】

密接に関連する状態である糖尿病性網膜症は、微小血管性網膜変化の結果である。高血糖誘発性壁内周皮細胞死および基底膜の肥厚は、網膜における血管壁の機能不全を引き起こし、これは血液網膜関門に影響をおよぼし、網膜血管の透過性を高める。損傷された血管は、詳細な視覚を提供する網膜の一部である黄斑上に液体および脂質を漏出し、黄斑の膨潤を引き起こす。最終的に、これは進行して黄斑浮腫と呼ぶ状態を発生し得る。

【0192】

したがって、網膜中心静脈閉塞(血栓症)後のAMD、DR、DME、および黄斑浮腫は、

50

本発明の化合物または薬学的組成物の投与（例えば、局所投与）によって処置または予防することができる。

【0193】

本発明は、対象における疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは本発明の薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法を提供する。1つの局面において、本発明は、疾患または状態を処置することを提供する。1つの局面において、本発明は、疾患または状態を予防することを提供する。

【0194】

1つの局面において、本発明の化合物または薬学的組成物を局所投与する。さらなる局面において、本発明の化合物または薬学的組成物を点眼液として投与する。別の局面において、本発明の化合物または薬学的組成物を眼科用乳剤、懸濁剤、ゲル、または半ゲルとして投与する。別の局面において、本発明の化合物または薬学的組成物を眼科用ゼリー、油剤、軟膏、クリーム、または噴霧剤として投与する。

10

【0195】

本発明の化合物または薬学的組成物は、 α 3、 α 5、 α 6、および/または α 8インテグリンの機能を阻害し、したがって α 3、 α 5、 α 6、および/または α 8インテグリンによって媒介される疾患状態を処置または予防するのに有効な用量で投与される。

【0196】

本発明は、対象における α インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法を提供する。1つの局面において、疾患または状態は血管新生が関与する疾患または状態である。さらなる局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。

20

【0197】

本発明は、対象における α 3、 α 5、 α 6、および/または α 8インテグリン媒介性疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要としている対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む薬学的組成物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法も提供する。1つの局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症（AMD）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症（DR）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞（RVO）後の黄斑浮腫である。1つの局面において、状態は肝臓、腎臓、腸、肺、および心臓の線維症である。1つの局面において、疾患は腎疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、心血管疾患、骨および関節疾患、皮膚疾患、産科疾患、または泌尿器疾患である。

30

40

【0198】

本発明は、対象における α 3および/または α 5インテグリン媒介性疾患または状態を処置または予防する方法であって、それを必要とする対象に、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量、あるいは薬学的組成物、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療的有効量を投与する段階を含む、方法も提供する。1つの局面において、疾患または状態は眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症（AMD）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症（DR）である。1つの局面において、疾患または状態

50

は糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞（RVO）後の黄斑浮腫である。

【0199】

本発明は、対象における疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明は、対象における疾患または状態を処置または予防する際の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0200】

本発明は、対象における v インテグリンによって媒介される疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明は、対象における v インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する際の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。1つの局面において、疾患または状態は、血管新生が関与する疾患または状態である。さらなる局面において、疾患または状態は、眼の血管新生が関与する疾患または状態である。

10

【0201】

本発明は、対象における v 3、v 5、v 6、および/もしくは v 8 インテグリンによって媒介される疾患または状態の処置または予防のための医薬の製造における、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。本発明は、対象における v 3、v 5、v 6、および/もしくは v 8 インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防する際の、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。1つの局面において、疾患または状態は、眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症（AMD）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症（DR）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞（RVO）後の黄斑浮腫である。1つの局面において、状態は肝臓、腎臓、腸、肺、および心臓の線維症である。1つの局面において、疾患は腎疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、心血管疾患、骨および関節疾患、皮膚疾患、産科疾患、または泌尿器疾患である。

20

30

【0202】

本発明は、対象における疾患または状態を処置または予防するために使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用を提供する。

【0203】

本発明は、対象における v インテグリンによって媒介される疾患または状態を処置または予防するために使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供する。1つの局面において、疾患または状態は、血管新生が関与する疾患または状態である。さらなる局面において、疾患または状態は、眼の血管新生が関与する疾患または状態である。

【0204】

本発明は、対象における v 3、v 5、v 6、および/もしくは v 8 インテグリン媒介性疾患または状態を処置または予防するために使用するための、式Iの化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用も提供する。1つの局面において、疾患または状態は、眼の血管新生が関与する疾患または状態である。1つの局面において、疾患または状態は黄斑変性症である。1つの局面において、疾患または状態は加齢性黄斑変性症（AMD）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性網膜症（DR）である。1つの局面において、疾患または状態は糖尿病性黄斑浮腫（DME）である。1つの局面において、疾患または状態は網膜静脈閉塞（RVO）後の黄斑浮腫である。1つの局面において、状態は肝臓、腎臓、腸、肺、および心臓の線維症である。1つの局面において、疾患は、腎疾患、呼吸器疾患、胃腸疾患、心血管疾患、骨および関節疾患、皮膚疾患、産科

40

50

疾患、または泌尿器疾患である。

【0205】

第二の治療法の組み合わせでの実施は、典型的には規定の期間（通常は選択した組み合わせに依存して数分、数時間、数日、または数週間）で実施する。「併用療法」は、偶発的および任意に本発明の組み合わせとなる、別々の単剤療法の一部としてのこれらの治療用物質のうちの2つまたはそれ以上についての投与を含むことが意図される場合があるが、一般には意図されない。「併用療法」は、各治療用物質を異なる時点で投与する連続的様式でのこれらの治療用物質の投与、ならびに、実質的に同時様式での、これらの治療用物質の投与またはこれらの治療用物質のうちの少なくとも2つの投与を含むことが意図される。

10

【0206】

本発明の方法に従い、組み合わせの個々の成分を治療中の異なる時点で別々に、または分割もしくは単一の組み合わせ剤形で同時に投与することができる。したがって、本発明は、同時または交互処置のすべてのそのような投与方法を含むと理解されるべきであり、「投与すること」なる用語は、それに応じて解釈されるべきである。本発明の化合物と v インテグリン媒介性状態を処置するのに有用な他の薬学的組成物との組み合わせの範囲は、原則として、線維症、黄斑変性症、DR、DME、または、RVO後の黄斑浮腫を処置するのに有用な任意の薬学的組成物との任意の組み合わせを含むことが理解されるであろう。本発明の方法が、眼に局所投与される本発明の製剤と抗VEGFタンパク質またはアプタマーとの併用処置である場合、抗VEGFタンパク質またはアプタマーの手法、用量、および頻度はそれらの剤の添付文書に記載のとおりである。

20

【0207】

本発明の化合物を使用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別、および医学的状态；処置する状態の重症度；ならびに用いる特定の化合物またはその塩を含む、様々な因子に応じて選択する。通常技術を有する医師、獣医師または臨床医は、状態を予防するか、対抗するか、またはその進行を停止するのに必要な、薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

【0208】

本発明の方法において、本明細書に詳細に記載する化合物は、活性成分を形成することができ、典型的には、意図された眼への局所投与に関して適切に選択され、通常の実施と一貫性がある、適切な薬学的希釈剤、賦形剤、または担体（本明細書において総称して「担体」と呼ぶ）との混合物で投与する。

30

【0209】

本発明の目的のために、（特に明記されていないかぎり）以下の定義を用いる。

【0210】

「本発明の化合物（a compound of the invention）」、「本発明の化合物（compounds of the invention）」、「本発明の化合物（a compound of the present invention）」、「本発明の化合物（compounds of the present invention）」とは、本明細書に開示の化合物を意味し、例えば、本発明の化合物は、式IおよびIaを含む本明細書に記載の任意の式の化合物ならびに/または本明細書に明白に開示する化合物を含む。本発明の文脈においてこの用語を用いる場合はいつでも、そのようなものがその状況下で可能および/または適切であることを条件として、遊離塩基および対応するその薬学的に許容される塩または溶媒和物への言及がなされていることが理解されるべきである。

40

【0211】

本明細書において形容詞として用いられる場合、「薬学的」または「薬学的に許容される」とは、レシピエントに対して実質的に非毒性でありかつ実質的に無害であることを意味する。

【0212】

「薬学的組成物」とは、担体、希釈剤、溶媒、賦形剤、および塩が、製剤の活性成分（例えば、本発明の化合物）と適合性でなければならないことをさらに意味する。当業者で

50

あれば、「薬学的製剤」および「薬学的組成物」なる用語は一般には交換可能であり、これらは本出願の目的のためにそのように用いられる。

【0213】

「液剤」とは、溶媒中または互いに混和性の溶媒の混合物中に溶解した1つまたは複数の化学物質を含む、透明で均質な液体剤形を意味する。液剤中の治療用物質の物質の分子は均一に分散しているため、剤形としての液剤の使用は一般には投与後に確実に均一の用量を提供し、液剤を希釈またはそれ以外に混合した場合に良好な精度を提供する。本明細書において開示する「液剤」は、現行の最新技術に基づく任意の変種または当業者によって達成される変種を企図する。

【0214】

「懸濁剤」とは、液体ビヒクル中に分散した固体粒子を含む、液体剤形を意味する。本明細書において開示する「懸濁剤」は、現行の最新技術に基づく任意の変種または当業者によって達成される変種を企図する。

【0215】

「賦形剤」は、治療的または生物学的に活性な化合物ではない任意の他の化合物を含むように本明細書において用いられ、本発明の化合物の1つまたは複数に含まれるかまたは組み合わせられてもよい。したがって、賦形剤は、薬学的または生物学的に許容されるかまたは妥当であるべきである（例えば、賦形剤は一般には対象に対して非毒性であるべきである）。「賦形剤」は単一のそのような化合物を含み、同様に複数の賦形剤を含むことも意図される。本開示の目的のために、「賦形剤」および「担体」なる用語は、本出願の記載の全体を通して交換可能に用いられる。

【0216】

「治療的有効量」とは、研究者または臨床医によって探究されている、組織、系、動物、またはヒトの生物学的または医学的反応を誘発する、薬物または薬学的作用物質の量を意味する。

【0217】

「処置する」、「処置すること」、または「処置」とは、現在疾患または状態を有している対象における疾患または状態の症状、マーカー、および/または任意の負の効果を、任意の評価できる程度に減少させることを意味する。いくつかの態様において、処置は、疾患または状態を発生するリスクを減少させるために、疾患または状態の早期徴候しか示していない対象に投与してもよい。いくつかの態様において、「処置する」、「処置すること」、または「処置」とは、疾患または状態の1つまたは複数の症状の改善を意味する。例えば、疾患または状態の1つまたは複数の症状の改善には、疾患または状態の1つまたは複数の症状の重症度、頻度、および/または長さの低減が含まれる。

【0218】

「予防する」、「予防」、または「予防すること」とは、疾患または状態の1つまたは複数の症状または特徴の発現を部分的または完全に予防する、または遅延させるための任意の方法を意味する。予防は疾患または状態のいかなる徴候も示していない対象に投与してもよい。

【0219】

「対象」とは、ヒトまたは動物（動物の場合、より典型的には哺乳動物）を意味する。1つの局面において、対象はヒトである。

【0220】

「症状」なる用語は、疾患、病気、傷害、または体内で何かが健全でないことの指標と定義される。症状は、症状を経験している個体によって感じられるかまたは認められるが、他者には容易に認められない場合がある。他者は非医療専門家と定義される。

【0221】

「 v_3 インテグリンアンタゴニスト」とは、 v_3 、 v_5 、 v_6 、もしくは v_8 の1つもしくは複数に結合してそれらの機能を阻害もしくは妨害する化合物、 v_3 および v_5 の両方に結合してそれらの機能を阻害もしくは妨害する化合物（すなわち、二重

10

20

30

40

50

v 3/ v 5アンタゴニスト)、または v 6および v 8の両方に結合してそれらの機能を阻害もしくは妨害する化合物(すなわち、二重 v 6/ v 8アンタゴニスト)を意味する。化合物は受容体にアンタゴニストとして結合し、ビトロネクチンなどの天然アゴニストの結合を阻止または妨害するが、それら自体の生物学的反応は誘発しない。

【0222】

「骨再吸収」とは、破骨細胞が骨を分解する過程を意味する。

【0223】

「アルキル」とは、指定された炭素原子数(例えば、C₁~C₄アルキル)またはこの範囲内の任意の数(メチル、エチル、プロピル、i-プロピル、ブチル、i-ブチル、t-ブチルなど)の直鎖アルキルまたは分枝アルキルを意味する。

10

【0224】

「アルコキシ」とは、指定された炭素原子数(例えば、C₁~C₆アルコキシ)またはこの範囲内の任意の数(メトキシ、エトキシ、プロポキシ、i-プロポキシ、ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシなど)の直鎖アルコキシドまたは分枝アルコキシドを意味する。

【0225】

「炭素環」とは、シクロプロピルおよびシクロブチルなどの、指定された炭素数(すなわち、C₃またはC₄)の飽和シクロアルキルを意味する。

【0226】

「複素環」とは、N、O、およびSから選択される1つの追加のヘテロ原子をさらに含む、指定された炭素数(すなわち、C₃またはC₄)の飽和複素環を意味する。

20

【0227】

「約」なる用語は、指定された値よりも15%、10%、8%、5%、3%、2%、1%、または0.5%多くてもよいかまたは少なくともよい値の範囲を意味する。例えば、「約10%」は、8.5%~11.5%でありうる。1つの態様において、「約」なる用語は、指定された値よりも5%多いかまたは少ない値の範囲を意味する。別の態様において、「約」なる用語は、指定された値よりも2%多いかまたは少ない値の範囲を意味する。別の態様において、「約」なる用語は、指定された値よりも1%多い、または少ない値の範囲を意味する。

【実施例】

【0228】

以下の実施例および本明細書における他所で用いられる略語は下記である。

30

AcOH	酢酸
Boc ₂ O	二炭酸ジ-tert-ブチル
DCM	ジクロロメタン
equiv	当量
EtCO ₂ H	プロピオン酸
EtOAc	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Et ₂ O	ジエチルエーテル
Et ₃ N	トリエチルアミン
hr	時間
HPLC	高性能液体クロマトグラフィ
iPrOAc	酢酸イソプロピル
iPrMgCl	塩化イソプロピルマグネシウム
iPr ₂ NH	ジイソプロピルアミン
LCMS	液体クロマトグラフィ-質量分析
MeCN	アセトニトリル
n-BuLi	n-ブチルリチウム
NMP	N-メチル-2-ピロリドン
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)
PhMe	トルエン

40

50

P(o-tol) ₃	トリ(O-トリル)ホスフィン
RT	保持時間
t-BuLi	tert-ブチルリチウム
t-BuOK	カリウムtert-ブトキシド
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィ

【0229】

実施例1 (S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-ピリジン-3-イル)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)プロパン酸 (化合物A1) の合成 10

化合物A1を、スキーム2-1に示す収束的合成スキームを用いて作製した：フラグメント6bをフラグメント9と反応させて化合物10を生成し、これを3段階でさらに反応させて化合物A1を生成する。

【0230】

フラグメント6bの合成 (スキーム1)

2-オキソピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(2a) : CH₂Cl₂中の化合物1a (10.0g、117mmol、1.0当量) の攪拌溶液に、(Boc)₂O (25.5g、117mmol、1.00当量) およびDMAP (0.022g、0.180mmol、0.001当量) を室温で添加し、得られた混合物を12時間攪拌した。出発原料の消費後 (TLCでモニター)、揮発性物質を減圧下で除去して、化合物2a (19.6g、90.3%) を褐色シロップで得た。 20

TLC : 50% EtOAc/ヘキサン (R_f : 0.40)。

NMR分光法 :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.74 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 8.0

Hz, 2H), 2.01 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 1.52 (s, 9H)

。

【0231】

(5-(ジメトキシホスホリル)-4-オキソペンチル)カルバミン酸tert-ブチル(3a) : -10に冷却した、THF中のiPr₂NH (2.99mL、21.8mmol、1.35当量) の攪拌溶液に、ヘキシルリチウム (8.79mL、20.0mmol、1.24当量) をゆっくり添加した。反応混合物を-60まで冷却し、メチルホスホン酸ジメチル (2.20mL、20.9mmol、1.29当量) を添加し、得られた混合物を1時間攪拌した。次いで、温度を-40まで上げ、化合物2a (3.0g、16.2mmol、1.0当量) を添加し、反応混合物をさらに1時間攪拌した。出発原料の消費後、2N H₂SO₄溶液 (20mL) を反応混合物にゆっくり添加し、得られた混合物を0で15分間攪拌した。水層をEtOAc (2 × 25mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を水 (25mL)、食塩水 (25ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で蒸発させて、化合物3aを褐色液体で得た (5.0g、粗製)。 30

TLC : 80% EtOAc/ヘキサン (R_f : 0.30)。

NMR分光法 :

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.85 (brs, 1H, Exc), 3.80-3.72 (m, 8H),

3.13-3.07 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.87- 1.76 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)

。

LC-MS : m/z = 308.3 [M+H]⁺、RT 2.67 (純度99.1%)。

【0232】

(3-(1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバミン酸tert-ブチル(5a) : MeOH (9.17mL) 中の化合物4a (0.500g、4.09mmol、1.0当量) および化合物3a (1.26g、粗製 50

、1.0当量)の攪拌溶液に、50%NaOH溶液(0.314mL)を添加し、反応混合物を50で10時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCにより)、揮発性物質を除去し、粗製残渣をEtOAc(15mL)で希釈し、有機層を水(2×15mL)で洗浄した。分離した有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、褐色シロップを得、これを中性アルミナのカラムクロマトグラフィ(80%EtOAc:ヘキサン)で精製して、化合物5a(0.980g、83.3%)をオフホワイト固体で得た。

TLC: EtOAc。

NMR分光法:

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 9.09 (s, 1H), 8.17-8.15 (m, 1H), 8.10 (d,

J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 15.0, 1H), 4.76 (brs, 1H, Exc), 3.25-3.21

(m, 2H), 3.09 (t, *J* = 10.0 Hz, 2H), 2.14-2.08 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

10

。

LC-MS: *m/z* = 288 [M-H]⁻, RT 2.86 (94.7%)。

【0233】

(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)カルバミン酸tert-ブチル(6a): MeOH(5mL)中の化合物5a(0.25g、0.87mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、Rh/C(触媒量、5重量%)をN₂雰囲気下で添加し、水素(風船圧)雰囲気下、室温で8時間攪拌した。出発原料の消費後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、パッドをMeOH(5mL)で洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発させて、化合物6a(0.18g、71.1%)を白色固体で得た。

20

TLC: EtOAc。

NMR分光法:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2

Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.78 (brs, 1H, Exc), 3.41-3.38 (m, 2H), 3.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.68

(t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.93-1.81(m, 4H), 1.44 (s, 9H)

30

。

LC-MS: *m/z* = 292.3 [M+H]⁺, RT 3.41 (純度97.9%)。

【0234】

3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(6b): 0 に冷却した、CH₂Cl₂(5mL)中の6a(0.25g、0.85mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、TFA(0.13mL、1.69mmol、2.00当量)を添加した。反応混合物を室温まで加温し、次いで4時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCにより)、反応混合物を減圧下で濃縮して、粗製化合物6b(0.30g)を濃稠シロップで得、これを精製せずに次の段階で用いた。

【0235】

フラグメント9の合成および合成の完了

5-プロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン(2): 無水MeCN(80mL)中の化合物1(4.50g、25.8mmol、1.0当量)の攪拌溶液に、2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸ナトリウム(4.89g、31.0mmol、1.20当量)を室温で添加し、得られた混合物を70で48時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCにより)、反応混合物を室温まで冷却し、NH₄Cl溶液(30mL)で希釈した。水層をEtOAc(2×40mL)で抽出した。合わせた有機層を食塩溶液(2×50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(2%EtOAc/ヘキサン)で精製して、化合物2(3.2g、57%)を淡黄色シロップで得た。

40

TLC: 5%EtOAc/ヘキサン(R_f: 0.5)。

NMR分光法:

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J=2.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.40 (t, $J=72.8$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J=8.8$ Hz, 1H)

。 LC-MS : $m/z = 224.7$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 4.22 (純度98.2%)。

【0236】

(E)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)アクリル酸tert-ブチル(3) : アクリル酸tert-ブチル(9.99g, 78.1mmol, 3.50当量)、 Et_3N (8.5mL, 60.2mmol, 2.70当量)、およびN-メチルピロリジン(20mL)の攪拌溶液に、トリトリルホスフィン(1.17g, 3.52mmol, 0.16当量)と、続いてPd(OAc) $_2$ (0.50g, 2.22mmol, 0.09当量)を添加した。温度を90℃まで徐々に上げ、次いでNMP(10mL)中の化合物2(5.00g, 22.3mmol, 1.0当量)を滴加し、得られた混合物を90℃で12時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCにより)、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、パッドをEtOAc(50mL)で洗浄した。ろ液を冷水(2×50mL)と、続いてNaOCl(50mL)および食塩溶液(50mL)で洗浄した。有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(3%EtOAc/ヘキサン)で精製して、化合物3(4.0g, 66%)を黄色固体で得た。

TLC : 5%EtOAc/ヘキサン (R_f : 0.5)。

NMR分光法 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.28 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.88 (dd, $J=2.0, 6.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 7.55 (t, $J=45.6$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.34 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 1.53 (s, 9H)

。 LC-MS : $m/z = 272$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 4.16 (純度99.5%)。

【0237】

(S)-3-(ベンジル((R)-1-フェニルエチル)アミノ)-3-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロパン酸tert-ブチル(5) : -30℃に冷却した、THF(5mL)中の化合物4(0.39g, 1.85mmol, 2.0当量)の攪拌溶液に、n-BuLi(0.66mL, 1.65mmol, 1.79当量)を添加し、次いで得られた混合物を-78℃に冷却した。THF(3mL)に溶解した化合物3(0.25g, 0.92mmol, 1.0当量)を添加し、反応混合物を30分間攪拌し、次いで飽和塩化アンモニウムで反応停止した。反応混合物をEtOAc(2×20mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を10%AcOHおよび食塩溶液で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製化合物(3および5の混合物, 0.17g)を粘稠シロップで得、これを次の段階で直接用いた。

TLC : 5%EtOAc/ヘキサン (R_f : 0.5)。

LC-MS : $m/z = 483$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 4.66 (純度75.1%)。

【0238】

(S)-3-アミノ-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)プロパン酸tert-ブチル(S-029)の合成 : N_2 雰囲気下、EtOAc(5mL)およびAcOH(0.5mL)中の化合物5(0.80g, 粗製混合物)の攪拌溶液に、20%Pd(OH) $_2$ (50mg)を添加した。次いで、得られた混合物を H_2 雰囲気下(40psi)、室温で2時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCでモニター)、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ(2%MeOH/ CH_2Cl_2)で精製して、S-029(0.3g, 63%)を黄色シロップで得た。

TLC : 5%MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.3)。

NMR分光法 :

10

20

30

40

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.17 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J=2.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.43-4.40 (m, 1H), 2.65-2.56 (m, 2H), 1.42 (s, 9H)

。

LC-MS : $m/z = 274$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 2.76 (純度99.8%)。

【0239】

(S,E)-3-(6-(tert-ブトキシ)ピリジン-3-イル)-3-((2,2-ジメトキシエチリデン)アミノ)プロパン酸tert-ブチル(7):0 に冷却した、 CH_2Cl_2 (10mL) 中のジメトキシアセトアルデヒド (0.44mL、2.50mmol、1.20当量、水中60%) の攪拌溶液に、無水 MgSO_4 (10g) と、続いて CH_2Cl_2 (5mL) 中のS-029 (600mg、2.08mmol、1.0当量) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、化合物7 (650mg、粗製) を黄色液体で得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

10

TLC : 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.5)。

【0240】

(S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-((2,2-ジメトキシエチル)アミノ)プロパン酸tert-ブチル(8):0 に冷却した、MeOH (7mL) 中の化合物7 (0.65g、粗製、1.0当量) の攪拌溶液に、 $\text{NaBH}(\text{CN})_3$ (0.13g、2.09mmol、1.20当量) を添加し、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCにより)、MeOHを減圧下で除去して粗製残渣を得、これを水 (10mL) で希釈し、EtOAc (2×10ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製材料を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (2% MeOH/ CH_2Cl_2) で精製して、化合物8 (0.52g、79%) を粘稠シロップで得た。

20

TLC : 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.7)。

NMR分光法 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J=2.4, 6.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=73.2$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 4.43-4.37 (m, 2H), 4.06-4.02 (m, 1H), 3.60-3.54 (m, 2H), 3.35 (s, 3H) 3.31 (s, 3H), 2.66-2.57 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

30

。

LC-MS : $m/z = 377$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 2.96 (純度92.3%)。

【0241】

(S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-(1-(2,2-ジメトキシエチル)-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)ウレイド)プロパン酸tert-ブチル(10):0 に冷却した、無水 CH_2Cl_2 (5mL) 中の化合物8 (375mg、0.99mmol、1.0当量) の攪拌溶液に、トリホスゲン (1.50mL、2.99mmol、3.00当量、PhMe中20%) と、続いて Et_3N (0.30mL、2.09mmol、2.10当量) を添加した。反応混合物を室温までゆっくり加温し、次いで2時間攪拌した。出発原料の消費後、揮発性物質を蒸発させて、粗製化合物9を得、これを精製せずに次の段階で直接用いた。

40

【0242】

DCE (2mL) 中の化合物9の溶液を CH_2Cl_2 (5mL) 中の化合物6b (400mg、1.32mmol、1.32当量) および Et_3N (0.55mL、3.98mmol、4.00当量) の溶液に0 で添加し、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。出発原料の消費後(TLCでモニター)、反応混合物を減圧下で濃縮して粗製残渣を得、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィ (2% MeOH/ CH_2Cl_2) で精製して、化合物10 (0.40g、67%) を粘稠シロップで得た。

TLC : 5% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.2)。

NMR分光法 :

50

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.13 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 2.4, 6.4$ Hz, 1H), 7.62 (tt, $J = 72.8$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.36 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 6.22 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.75 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 8H), 3.27-3.13 (m, 3H), 2.99-2.93 (m, 2H), 2.71-2.59 (m, 5H), 1.93-1.83 (m, 5H), 1.39 (s, 9H)

。

LC-MS : $m/z = 594$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 3.42 (純度88.1%)。

10

【0243】

(S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン酸tert-ブチル(11) : -10 のTHF (4mL) 中の化合物10 (0.20g、0.34mmol、1.0当量) の攪拌溶液に、1M硫酸 (0.8mL) を添加した。反応混合物を室温までゆっくり加熱し、次いで10時間攪拌した。出発原料の消費後 (LCMSでモニター)、THFを除去し、粗製残渣を水酸化ナトリウム (50重量%) でpH約7まで中和した。水層を5% MeOH/ CH_2Cl_2 (3 \times 20mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、化合物11 (0.22g、粗製) をシロップで得た。

TLC : 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.5)。

20

LC-MS : $m/z = 530$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 4.06 (純度72.8%)。

【0244】

(S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)プロパン酸tert-ブチル(12) : N_2 雰囲気下、EtOH (8mL) 中の化合物11 (0.45g、粗製、1.0当量) の攪拌溶液に、20% Pd/C (200mg) を添加した。得られた混合物を H_2 雰囲気下 (40psi)、室温で36時間攪拌した。出発原料の消費後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗製化合物12を得、これをキラル分取HPLCで精製して、化合物12 (450mg、粗製) をオフホワイト固体で得た。

TLC : 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.5)。

30

LC-MS : $m/z = 532.6$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, RT 3.99 (純度80.1%)。

【0245】

(S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)プロパン酸(化合物A1) : N_2 雰囲気下、-10 に冷却した、 CH_2Cl_2 (2mL) 中の化合物12 (0.40g、粗製、1.0当量) の攪拌溶液に、TFA (0.5mL) を添加した。反応混合物を室温までゆっくり加熱し、次いで2時間攪拌した。出発原料の消費後、揮発性物質を蒸発させて、粗製 (400mg) 化合物を得、これをキラル分取HPLCで精製して、化合物A1をオフホワイト固体で得た。

。

TLC : 10% MeOH/ CH_2Cl_2 (R_f : 0.3)。

40

NMR分光法 :

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.20 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.85 (dd, $J =$

2.4, 6.4 Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H),

6.57 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.51 (dd, $J = 3.6, 8.0$ Hz, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.52-3.46 (m,

3H), 3.38 (m, 1H), 3.24-3.17 (m, 1H), 3.07-2.98 (m, 2H), 2.90-2.62 (m, 6H), 2.09-1.81 (m,

4H)

。

50

LC-MS : $m/z = 476 [M+H]^+$ 、RT 2.78 (純度97.9%)。

HPLC純度 : 96.4% ; キラル純度 : 99%。

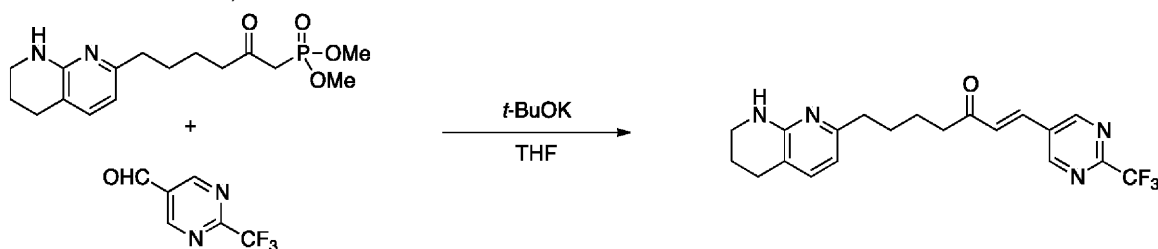
【0246】

Zが-CH₂CH₂CH₂-である、実施例2~7に記載の本発明の化合物を、スキーム3に示す一般反応スキームを用いて合成した。(2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチルをフッ化窒素複素環(Q)アルデヒドに添加して、ヘプタ-1-エン-3-オンを生成した。ヘプタ-1-エン-3-オンを、水素化アルミニウムリチウムまたは水素化ホウ素ナトリウムを用いて還元し、対応するヘプタ-1-エン-3-オールとした。次いで、ヘプタ-1-エン-3-オールを1,1,1-トリエトキシエタン中のプロピオン酸と反応させ、得られた粗製転位生成物を水素およびパラジウム/炭素触媒により還元して、対応するオレフィン還元生成物とし、次いでこれを水性塩基と反応させて、最終ノナン酸化化合物を生成した。

【0247】

実施例2 9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ノナン酸(化合物A2)の合成

(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



窒素雰囲気下、23 でTHF(10mL)中の(2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル(3.40g、10.0mmol、1.00当量; Coleman, P. J. et al., J. Med. Chem. 2004, 47:4829-4837)に2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-カルバルデヒド(1.76g、10.0mmol、1.00当量)およびt-BuOK(1.01g、9.00mmol、0.900当量)を添加した。23 で10分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、2.10gの表題化合物(収率54%)を得た。

NMR分光法 :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.03 (s, 2H), 7.50 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H),

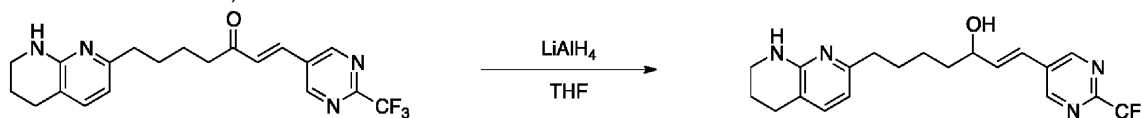
7.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H),

3.42–3.37 (m, 2H), 2.79–2.64 (m, 4H), 2.62–2.55 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.77–1.66 (m,

4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.3 (s, 3F)

【0248】

(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



窒素雰囲気下、-78 でTHF(15mL)中の(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン(1.2

0g、3.07mmol、1.00当量)にLiAlH₄(THF中1.0M、3.07mL、3.07mmol、1.00当量)を添加した。-78℃で10分間攪拌した後、H₂O(116μL)、15%NaOH水溶液(116μL)およびH₂O(348μL)を連続的に添加した。次いで、反応混合物を23℃まで加温し、セライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、560mgの表題化合物(収率46%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.86 (s, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H),

6.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.81

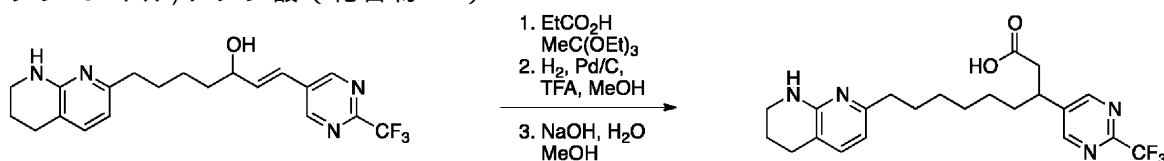
(br s, 1H), 4.50–4.40 (m, 1H), 3.42–3.37 (m, 2H), 2.70–2.50 (m, 4H), 1.96–1.40 (m, 8H). ¹⁹F

NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.1 (s, 3F)

。

【0249】

9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ノナン酸(化合物A2)



窒素雰囲気下、23℃でMeC(OEt)₃(14mL)中の(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール(560mg、1.43mmol、1.00当量)にEtCO₂H(107μL、1.43mmol、1.00当量)を添加した。140℃で2時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0250】

大気雰囲気下、23℃でMeOH-TFA(10mL~1mL)中の上記で得た残渣に10%Pd/C(103mg、0.0969mmol、6.78mol%)を添加し、H₂ガスを風船により反応混合物中に導入した。23℃で1時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0251】

大気雰囲気下、23℃でMeOH(10mL)中の上記で得た残渣に15%NaOH水溶液(2.7mL)を添加した。60℃で20分間攪拌した後、反応混合物を3N HClで中和し、次いで減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残留水溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出し、合わせた有機相をNaHCO₃水溶液(2×5mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、280mgの表題化合物(3段階で収率45%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.79 (s, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H),

6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 2H), 3.38–3.32 (m, 1H), 2.75–2.52 (m, 4H), 1.95–

1.80 (m, 4H), 1.75–1.58 (m, 4H), 1.40–1.18 (m, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -70.1

(s, 3F)

10

20

30

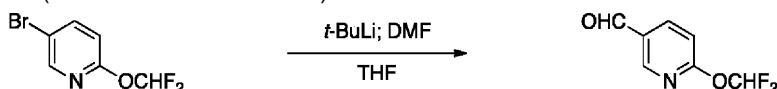
40

50

【0252】

実施例3 3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A3)の合成

6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド



窒素雰囲気下、 -78°C でTHF (10mL) 中の5-ブロモ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (448mg、2.00mmol、1.00当量; Ando, M. et al., Org. Lett. 2006, 8:3805-3808) にt-BuLi (ペンタン中1.7M、2.35mL、4.00mmol、2.00当量) を5分かけて滴加した。 -78°C で20分間撹拌した後、DMF (0.54mL、7.0mmol、3.5当量) を反応混合物に添加した。 -78°C で20分間撹拌した後、1N HCl水溶液 (10mL) を添加し、得られた混合物を 23°C まで加温した。相を分離し、水相をEtOAc (3×5mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (10mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、105mgの表題化合物 (収率30%) を得た。

NMR分光法:

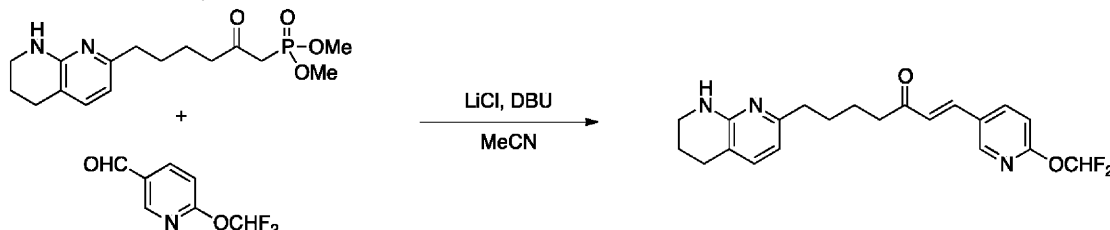
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.05 (s, 1H), 8.69 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H),

8.24 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.56 (t, $J = 72.3$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H). ^{19}F

NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -89.8 (d, $J = 72.3$ Hz, 2F)

【0253】

(E)-1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



窒素雰囲気下、 23°C でMeCN (11mL) 中の(2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (1.57g、4.62mmol、1.00当量) に6-(ジフルオロメトキシ)ニコチンアルデヒド (800mg、4.62mmol、1.00当量)、LiCl (196mg、4.62mmol、1.00当量) およびDBU (0.725mL、4.85mmol、1.05当量) を添加した。 50°C で1時間撹拌した後、反応混合物を 23°C に冷却し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、1.27gの表題化合物 (収率71%) を得た。

NMR分光法:

10

20

30

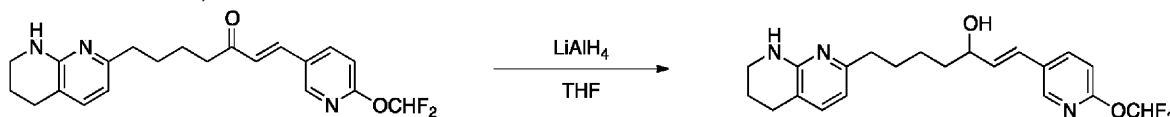
40

50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.32 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 72.3$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.76–2.64 (m, 4H), 2.62–2.56 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.80–1.66 (m, 4H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -89.2 (d, $J = 72.3$ Hz, 2F)

。 【 0 2 5 4 】

(E)-1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



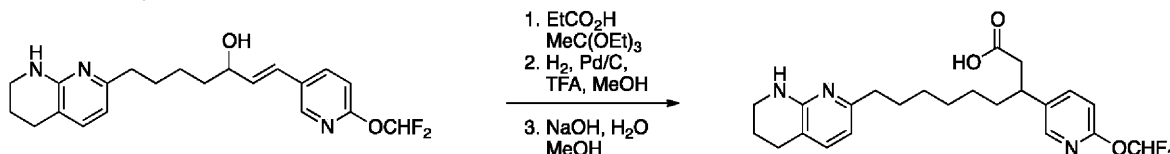
窒素雰囲気下、0 でTHF (33 mL) 中の(E)-1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (1.27 g、3.28 mmol、1.00 当量) に LiAlH_4 (THF 中 1.0 M、3.28 mL、3.28 mmol、1.00 当量) を添加した。0 で10分間攪拌した後、 H_2O (124 μL)、15% NaOH 水溶液 (124 μL) および H_2O (372 μL) を連続的に添加し、得られた混合物を23 まで加温し、セライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、1.05 g の表題化合物 (収率82%) を得た。

NMR 分光法 :

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.22 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 8.4$ Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.49 (t, $J = 72.3$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J = 16.2$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.84 (br s, 1H), 4.52–4.43 (m, 1H), 3.40–3.37 (m, 2H), 2.72–2.51 (m, 4H), 1.95–1.40 (m, 8H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -89.0 (d, $J = 72.5$ Hz, 2F)

。 【 0 2 5 5 】

3-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸 (化合物A3)



窒素雰囲気下、23 で $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (27 mL) 中の(E)-1-(6-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (1.05 g、2.70 mmol、1.00 当量) に EtCO_2H (201 μL 、2.70 mmol、1.00 当量) を添加した。140 で2時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルに直接ロードし、シリカゲルのカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【 0 2 5 6 】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣に10% Pd/C (

10

20

30

40

50

176mg、0.165mmol、6.11mol%)を添加し、H₂ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で1時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せず次の段階で用いた。

【0257】

大気雰囲気下、23 でMeOH(10mL)中の上記で得た残渣に15%NaOH水溶液(4.4mL)を添加した。60 で20分間攪拌した後、反応混合物を3N HClで中和し、減圧下で濃縮して、MeOHを除去した。残留水溶液をEtOAc(3×10mL)で抽出し、合わせた有機相をNaHCO₃水溶液(2×5mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、400mgの表題化合物(3段階で収率34%)を得た。

10

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 8.4 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 72.3 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.46–3.40 (m, 2H), 3.38–3.28 (m, 1H), 2.79–2.40 (m, 4H), 1.95–1.80 (m, 4H), 1.75–1.62 (m, 4H), 1.40–1.20 (m, 6H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –88.3 (d, *J* = 72.5 Hz, 2F)

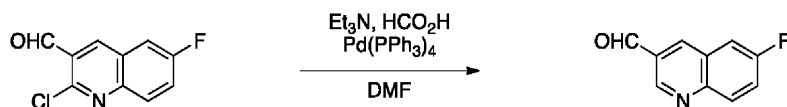
20

。

【0258】

実施例4 3-(6-フルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A4)の合成

6-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド



窒素雰囲気下、23 でDMF(10mL)中の2-クロロ-6-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド(2.03g、9.68mmol、1.00当量)にトリエチルアミン(16.2mL、116mmol、12.0当量)、Pd(PPh₃)₄(559mg、0.484mmol、5.00 mol%)、およびギ酸(1.29mL、34.2mmol、5.40当量)を添加した。100 で1時間攪拌した後、反応混合物を23 まで冷却し、水(40mL)およびEtOAc(30mL)を添加した。相を分離し、水相をEtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(50mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、734mgの表題化合物(収率43%)を得た。

30

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.27 (s, 1H), 9.34 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.21 (dd, *J* = 9.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 7.70–7.60 (m, 2H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –110.8 (m, 1F)

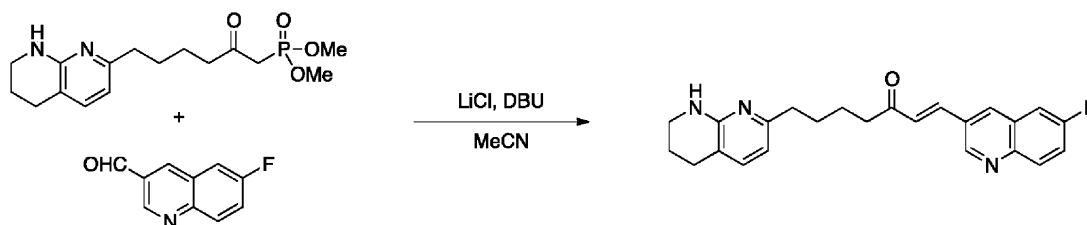
40

。

【0259】

(E)-1-(6-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン

50



窒素雰囲気下、23 で MeCN (22 mL) 中の (2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (900 mg、2.64 mmol、1.10 当量) に 6-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド (420 mg、2.40 mmol、1.00 当量)、LiCl (101 mg、2.40 mmol、1.00 当量) および DBU (0.377 mL、2.52 mmol、1.05 当量) を添加した。75 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 23 まで冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、900 mg の表題化合物 (収率 96%) を得た。

NMR 分光法 :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.06 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.21 (d, *J* = 2.1

Hz, 1H), 8.11 (dd, *J* = 10.6 Hz, 5.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.58–7.43 (m, 2H),

7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.76 (br s, 1H),

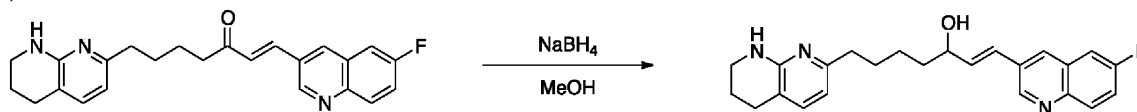
3.43–3.35 (m, 2H), 2.78–2.65 (m, 4H), 2.63–2.56 (m, 2H), 1.94–1.85 (m, 2H), 1.82–1.66 (m,

4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -111.9 (m, 1F)

。

【 0 2 6 0 】

(E)-1-(6-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



大気雰囲気下、0 で MeOH (29 mL) 中の (E)-1-(6-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (490 mg、1.26 mmol、1.00 当量) に NaBH₄ (71.5 mg、1.89 mmol、1.5 当量) を添加した。0 で 1 時間攪拌した後、1N HCl 水溶液 (10 mL) を添加し、次いで反応混合物を減圧下で濃縮して、MeOH を除去した。残渣を NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc (10 mL) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、490 mg の表題化合物 (収率 99%) を得た。

NMR 分光法 :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (s, 1H), 8.06 (dd, *J* = 10.6 Hz, 5.7

Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H),

6.49 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.94 (br s, 1H), 4.47–4.39 (m,

1H), 3.42–3.38 (m, 2H), 2.70–2.47 (m, 4H), 1.96–1.45 (m, 8H). ¹⁹F NMR (282 MHz,

CDCl₃): δ -111.8 (m, 1F)

10

20

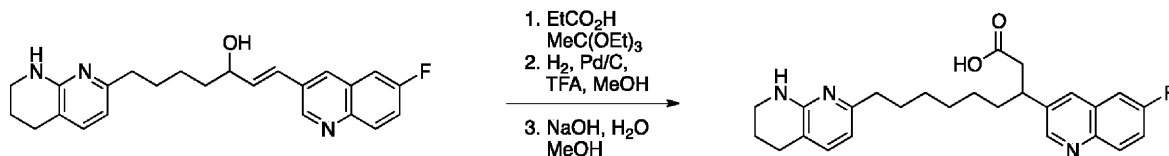
30

40

50

【0261】

3-(6-フルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A4)



窒素雰囲気下、23 で MeC(OEt)₃ (12 mL) 中の (E)-1-(6-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (489 mg、1.25 mmol、1.00 当量) に EtCO₂H (93.3 μ L、1.25 mmol、1.00 当量) を添加した。140 で 2 時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAc で溶出して精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

10

【0262】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣に 10% Pd/C (128 mg、0.121 mmol、9.68 mol%) を添加し、H₂ ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で 1 時間撹拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

20

【0263】

大気雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の上記で得た残渣に 15% NaOH 水溶液 (3.0 mL) を添加した。60 で 20 分間撹拌した後、反応混合物を 3N HCl で中和し、減圧下で濃縮して、MeOH を除去した。残留水溶液を EtOAc (3 \times 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaHCO₃ 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、500 mg の表題化合物 (3 段階で収率 92%) を得た。

NMR 分光法:

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD): δ 8.78 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00–7.93 (m, 1H), 7.52–7.42 (m, 2H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.38–3.20 (m, 3H), 2.77–2.42 (m, 4H), 1.90–1.20 (m, 14H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CD₃OD): δ -110.9 (m, 1F)

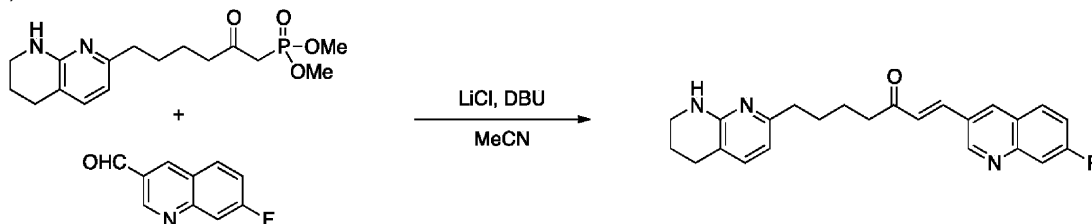
30

【0264】

実施例 5 3-(7-フルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A5)の合成

40

(E)-1-(7-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



窒素雰囲気下、23 で MeCN (22 mL) 中の (2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-

50

ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (749mg、2.20mmol、1.10当量) に7-フルオロキノリン-3-カルバルデヒド (350mg、2.00mmol、1.00当量; Sato, I. et al., Synthesis 2004, 9:1419-1428)、LiCl (84.8mg、2.00mmol、1.00当量)、およびDBU (0.314mL、2.10mmol、1.05当量) を添加した。75 °Cで1時間撹拌した後、反応混合物を23 °Cまで冷却し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、570mgの表題化合物(収率73%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 2.1

Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 9.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* =

16.2 Hz, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d,

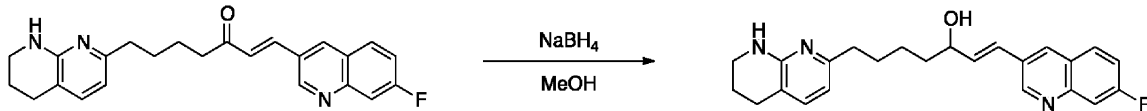
J = 7.2 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 3.43–3.37 (m, 2H), 2.78–2.58 (m, 6H), 1.93–1.85 (m, 2H),

1.81–1.69 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -107.0 (m, 1F)

。

【0265】

(E)-1-(7-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



大気雰囲気下、0 °CでMeOH (8mL) 中の(E)-1-(7-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (300mg、0.770mmol、1.00当量) にNaBH₄ (87.4mg、2.31mmol、3.00当量) を添加した。0 °Cで30分間撹拌した後、1N HCl水溶液 (10mL) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮してMeOHを除去した。得られた残渣をNaHCO₃水溶液で中和し、次いでEtOAc (10mL) を添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3 × 20mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (30mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、210mgの表題化合物(収率70%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.98 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* =

9.0 Hz, 6.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9.9 Hz, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (br s, 1H), 7.39–7.28 (m, 1H),

6.78 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.47 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.48–

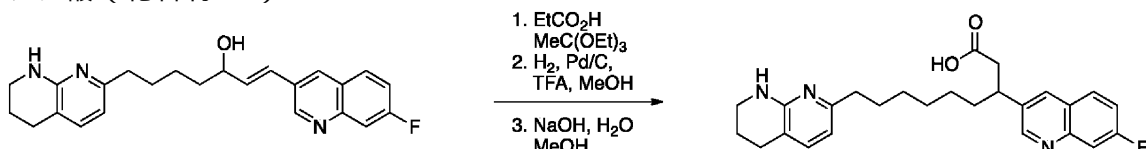
4.41 (m, 1H), 3.48–3.41 (m, 2H), 2.79–2.67 (m, 4H), 1.97–1.48 (m, 8H). ¹⁹F NMR (282

MHz, CDCl₃): δ -109.9 (m, 1F)

。

【0266】

3-(7-フルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸 (化合物A5)



10

20

30

40

50

窒素雰囲気下、23 で $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (17 mL) 中の(E)-1-(7-フルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (730 mg、1.71 mmol、1.00 当量) に EtCO_2H (128 μL 、1.71 mmol、1.00 当量) を添加した。140 で2時間撹拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して直接精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0267】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣に10% Pd/C (125 mg、0.117 mmol、6.84 mol%) を添加し、 H_2 ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で1時間撹拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

10

【0268】

大気雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の上記で得た残渣に15% NaOH 水溶液 (3.0 mL) を添加した。60 で20分間撹拌した後、反応混合物を3N HCl で中和し、次いで減圧下で濃縮して、 MeOH を除去した。残留水溶液を EtOAc (3 \times 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaHCO_3 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、480 mgの表題化合物 (3段階で収率64%) を得た。

NMR分光法：

20

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD): δ 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.00–7.91 (m, 1H), 7.62–7.57 (m, 1H), 7.48–7.38 (m, 2H), 6.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.48–3.30 (m, 3H), 2.80–2.52 (m, 4H), 1.90–1.20 (m, 14H). ^{19}F NMR (282 MHz, CD_3OD): δ -111.9 (m, 1F)

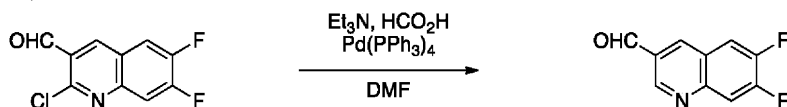
。

【0269】

実施例6 3-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸 (化合物A6) の合成

6,7-ジフルオロキノリン-3-カルバルデヒド

30



窒素雰囲気下、23 で DMF (6.3 mL) 中の2-クロロ-6,7-ジフルオロキノリン-3-カルバルデヒド (1.44 g、6.33 mmol、1.00 当量) にトリエチルアミン (10.6 mL、76.0 mmol、12.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (366 mg、0.317 mmol、5.00 mol%)、およびギ酸 (1.29 mL、34.2 mmol、5.40 当量) を添加した。100 で1時間撹拌した後、反応混合物を23 まで冷却し、水 (30 mL) および EtOAc (20 mL) を添加した。相を分離し、水相を EtOAc (3 \times 20 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して精製し、500 mgの表題化合物 (収率41%) を得た。

40

NMR分光法：

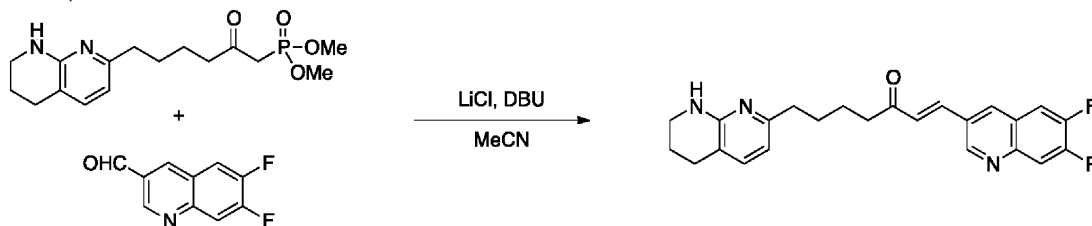
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 10.26 (s, 1H), 9.35 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 10.8$ Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, $J = 9.0$ Hz, 8.7 Hz, 1H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -125.3 (m, 1F), -132.3 (m, 1F)

。

【0270】

50

(E)-1-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



窒素雰囲気下、23 で MeCN (5 mL) 中の (2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (599 mg、1.76 mmol、1.10 当量) に 6,7-ジフルオロキノリン-3-カルバルデヒド (310 mg、1.60 mmol、1.00 当量)、LiCl (67.8 mg、1.60 mmol、1.00 当量)、および DBU (0.251 mL、1.68 mmol、1.05 当量) を添加した。75 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 23 まで冷却し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、570 mg の表題化合物 (収率 84%) を得た。

NMR 分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.07 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.20 (d, *J* = 2.1

Hz, 1H), 7.87 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 1H),

7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.77 (br s, 1H),

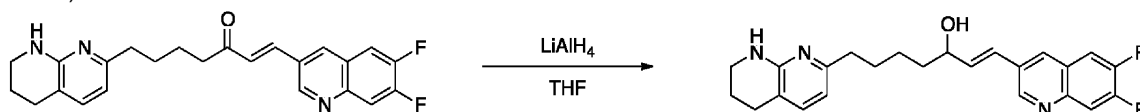
3.43–3.38 (m, 2H), 2.79–2.58 (m, 6H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.81–1.69 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282

MHz, CDCl₃): δ -129.1 (m, 1F), -133.6 (m, 1F)

。

【 0 2 7 1 】

(E)-1-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



窒素雰囲気下、0 で THF (25 mL) 中の (E)-1-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (1.03 g、2.53 mmol、1.00 当量) に LiAlH₄ (THF 中 1.0 M、2.53 mL、2.53 mmol、1.00 当量) を添加した。0 で 10 分間攪拌した後、H₂O (96 μL)、15% NaOH 水溶液 (96 μL) および H₂O (288 μL) を連続的に添加した。反応混合物を 23 まで加温し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、780 mg の表題化合物 (収率 75%) を得た。

NMR 分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.95 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 2.1

Hz, 1H), 7.81 (dd, *J* = 10.8 Hz, 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.2 Hz,

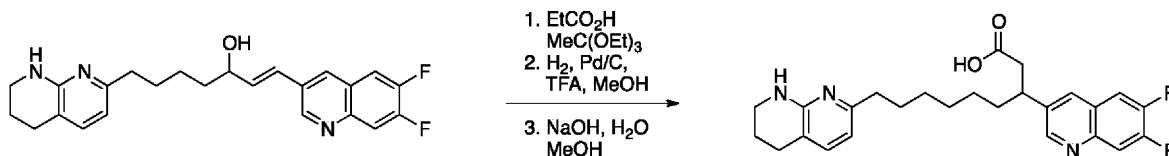
1H), 6.76 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 16.2 Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H),

4.48–4.42 (m, 1H), 3.47–3.41 (m, 2H), 2.79–2.67 (m, 4H), 1.97–1.47 (m, 8H). ¹⁹F NMR (282

MHz, CDCl₃): δ -132.1 (m, 1F), -135.1 (m, 1F)

。【0272】

3-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A6)



窒素雰囲気下、23 で $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (19 mL) 中の(E)-1-(6,7-ジフルオロキノリン-3-イル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (780 mg、1.90 mmol、1.00 当量) に EtCO_2H (142 μL 、1.90 mmol、1.00 当量) を添加した。140 で2時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0273】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣に10% Pd/C (127 mg、0.119 mmol、6.26 mol%) を添加し、 H_2 ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で1時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0274】

大気雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の上記で得た残渣に15% NaOH 水溶液 (3.2 mL) を添加した。60 で20分間攪拌した後、反応混合物を3N HCl で中和し、次いで減圧下で濃縮して、 MeOH を除去した。残留水溶液を EtOAc (3 \times 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaHCO_3 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、500 mg の表題化合物 (3段階で収率58%) を得た。

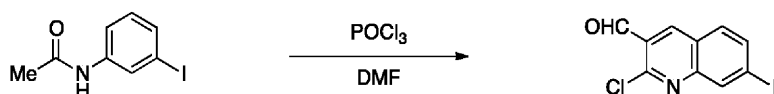
NMR分光法:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.79 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.90–7.81 (m, 1H), 7.58–7.47 (m, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.48–3.32 (m, 3H), 2.80–2.57 (m, 4H), 1.95–1.20 (m, 14H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -132.3 (m, 1F), -135.5 (m, 1F)

。【0275】

実施例7 9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ノナン酸(化合物A7)の合成

2-クロロ-7-ヨードキノリン-3-カルバルデヒド



窒素雰囲気下、0 で POCl_3 (14.9 mL、160 mmol、7.00 当量) に DMF (4.40 mL、57.1 mmol、2.50 当量) を添加した。0 で10分間攪拌した後、*N*-(3-ヨードフェニル)アセトアミド (5.96 g、22.8 mmol、1.00 当量; Pialat, A. et al. *Org. Lett.* 2013, 15:1764-1767) を添加した。75 で17時間攪拌した後、反応混合物を氷に注いだ。相を分離し、水相を CH_2Cl_2 (3 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (100 mL)

で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、2.9gの表題化合物 (収率40%) を得た。

NMR分光法:

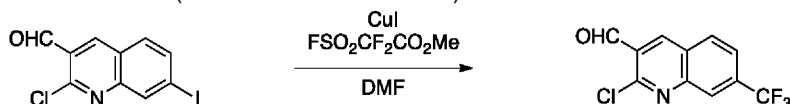
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.55 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H),

7.93 (dd, *J* = 8.4 Hz, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H)

。

【0276】

2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルバルデヒド



窒素雰囲気下、23 でDMF (18mL) 中の2-クロロ-7-ヨードキノリン-3-カルバルデヒド (2.90g、9.13mmol、1.00当量) にCuI (4.35g、22.8mmol、2.50当量) およびFSO₂CF₂CO₂Me (11.6mL、91.3mmol、10.0当量) を添加した。95 で2時間攪拌した後、反応混合物を23 まで冷却し、セライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、1.5gの表題化合物 (収率63%) を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.39 (s, 1H),

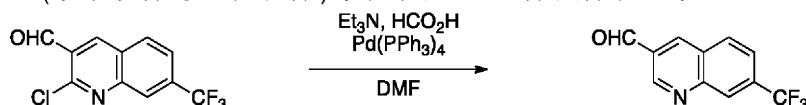
8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -63.2 (s,

3F)

。

【0277】

7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルバルデヒド



窒素雰囲気下、23 でDMF (5.8mL) 中の2-クロロ-7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルバルデヒド (1.50g、5.78mmol、1.00当量) にトリエチルアミン (9.67mL、69.4mmol、12.0当量)、Pd(PPh₃)₄ (334mg、0.289mmol、5.00mol%)、およびギ酸 (1.18mL、31.2mmol、5.40当量) を添加した。100 で1時間攪拌した後、反応混合物を23 まで冷却し、水 (30mL) およびEtOAc (20mL) を添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3 × 20mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、412mgの表題化合物 (収率32%) を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 10.32 (s, 1H), 9.48 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H),

8.71 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ¹⁹F

NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -63.1 (s, 3F)

。

10

20

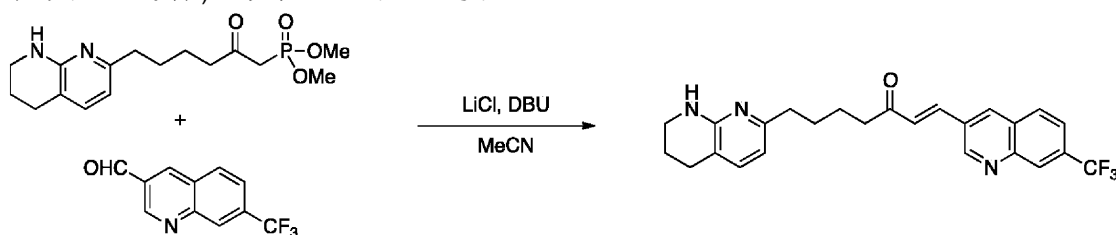
30

40

50

【0278】

(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



10

窒素雰囲気下、23 で MeCN (9 mL) 中の(2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (685 mg、2.01 mmol、1.10 当量) に 7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-カルバルデヒド (412 mg、1.83 mmol、1.00 当量)、LiCl (77.6 mg、1.83 mmol、1.00 当量)、および DBU (0.287 mL、1.92 mmol、1.05 当量) を添加した。75 で 1 時間攪拌した後、反応混合物を 23 まで冷却し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、706 mg の表題化合物(収率 88%)を得た。

NMR 分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.19 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.42 (d, *J* = 2.1

20

Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.37 (d, *J* = 7.2 Hz,

1H), 4.78 (br s, 1H), 3.41–3.37 (m, 2H), 2.80–2.58 (m, 6H), 1.93–1.85 (m, 2H), 1.81–1.69

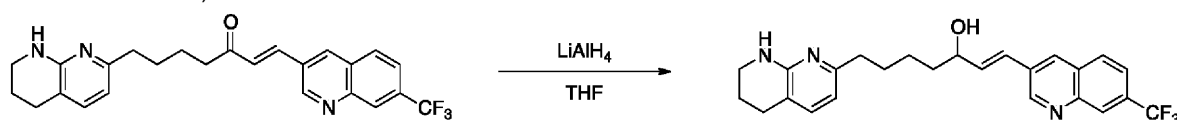
(m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.8 (s, 3F)

。

【0279】

(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール

30



窒素雰囲気下、0 で THF (16 mL) 中の(E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (705 mg、1.60 mmol、1.00 当量) に LiAlH₄ (THF 中 1.0 M、1.60 mL、1.60 mmol、1.00 当量) を添加した。0 で 10 分間攪拌した後、H₂O (54 μL)、15% NaOH 水溶液 (54 μL) および H₂O (162 μL) を連続的に添加した。反応混合物を 23 まで加温し、次いでセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOH で溶出して精製し、515 mg の表題化合物(収率 73%)を得た。

40

NMR 分光法:

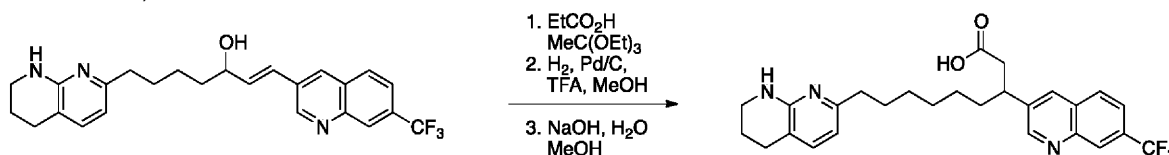
50

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 9.08 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 16.2$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 16.2$ Hz, 4.5 Hz, 1H), 6.34 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.48–4.40 (m, 1H), 3.43–3.37 (m, 2H), 2.75–2.57 (m, 4H), 1.97–1.42 (m, 8H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ –62.6 (s, 3F)

。

【0280】

9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-3-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ノナン酸 (化合物A7)



窒素雰囲気下、23 で $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (12 mL) 中の (E)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)-1-(7-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (515 mg, 1.17 mmol, 1.00 当量) に EtCO_2H (87.3 μL , 1.17 mmol, 1.00 当量) を添加した。140 で2時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0281】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣に 10% Pd/C (66.6 mg, 0.0626 mmol, 5.35 mol%) を添加し、 H_2 ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で1時間攪拌した後、反応混合物をセライト(登録商標)のパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0282】

大気雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の上記で得た残渣に 15% NaOH 水溶液 (4.4 mL) を添加した。60 で20分間攪拌した後、反応混合物を 3N HCl で中和し、減圧下で濃縮して、 MeOH を除去した。残留水溶液を EtOAc (3 \times 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を NaHCO_3 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、300 mg の表題化合物 (3段階で収率 53%) を得た。

NMR 分光法：

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.93 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.48–3.40 (m, 3H), 2.80–2.59 (m, 4H), 1.95–1.20 (m, 14H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ –62.7 (s, 3F)

。

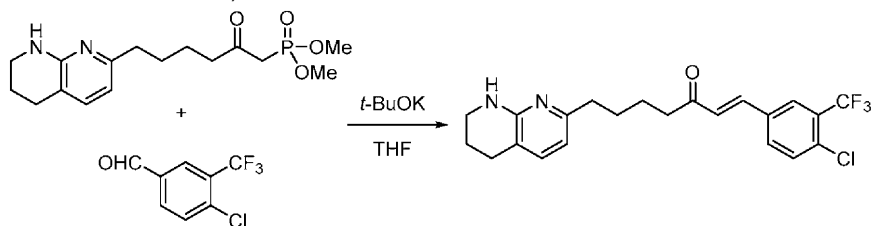
【0283】

実施例8 3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸 (化合物A23) の合成

化合物A23を、スキーム3-1に示す合成スキームに従って作製した。

【0284】

(E)-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン



窒素雰囲気下、23 でTHF (10mL) 中の(2-オキソ-6-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘキシル)ホスホン酸ジメチル (1.70g、5.00mmol、1.00当量) に4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (1.09g、5.25mmol、1.5当量) およびt-BuOK (533mg、4.75mmol、0.950当量) を添加した。23 で10分間撹拌した後、水 (15mL) およびEtOAc (20mL) を反応混合物に添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3 × 10mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (30mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、1.90gの表題化合物 (収率90%) を得た。

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.81 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H),

7.55 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 16.2

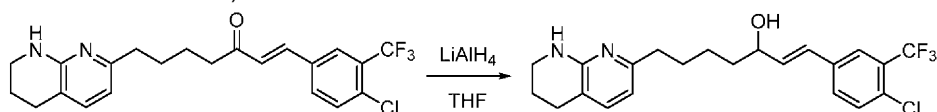
Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.96 (br s, 1H), 3.79–3.70 (m, 2H), 3.41–3.37 (m, 2H),

2.73–2.55 (m, 6H), 1.97–1.70 (m, 4H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.9 (s, 3F)

。

【 0 2 8 5 】

(E)-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール



窒素雰囲気下、-78 でTHF (25mL) 中の(E)-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オン (1.90g、4.50mmol、1.00当量) にLiAlH₄ (THF中1.0M、4.5mL、4.5mmol、1.0当量) を添加した。-78 で10分間撹拌した後、H₂O (171 μL)、15% NaOH水溶液 (171 μL) およびH₂O (513 μL) を連続的に添加した。反応混合物を23 まで加温し、次いでセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、800mgの表題化合物 (収率42%) を得た。

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66 (s, 1H), 7.46–7.40 (m, 2H), 7.07 (d,

J = 7.2 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 16.2 Hz, 6.0

Hz, 1H), 5.07 (br s, 1H), 4.40–4.30 (m, 1H), 3.40–3.33 (m, 2H), 2.82 (br s, 1H), 2.70–2.55

(m, 4H), 1.93–1.40 (m, 8H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.6 (s, 3F)

。

10

20

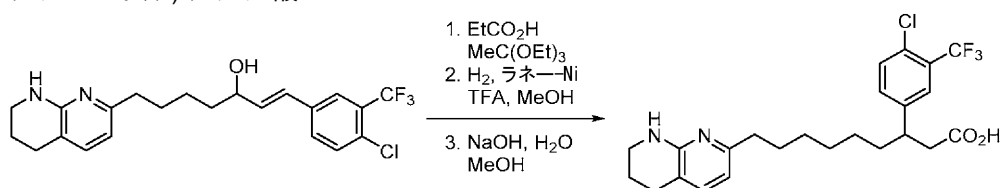
30

40

50

【0286】

3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸



窒素雰囲気下、23 で $\text{MeC}(\text{OEt})_3$ (19 mL) 中の (E)-1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ヘプタ-1-エン-3-オール (800 mg、1.88 mmol、1.00 当量) に EtCO_2H (140 μL 、1.88 mmol、1.00 当量) を添加した。140 で 2 時間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/ EtOAc で溶出して直接精製し、粗製転位生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

10

【0287】

大気雰囲気下、23 で MeOH-TFA (10 mL ~ 1 mL) 中の上記で得た残渣にラネー (登録商標)-ニッケル (W.R. Grace and Co. ラネー (登録商標) 2800、 H_2O 中のスラリー、活性触媒; 10 滴) を添加し、 H_2 ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で 3 時間攪拌した後、反応混合物をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製オレフィン還元生成物を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

20

【0288】

大気雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の上記で得た残渣に 15% NaOH 水溶液 (3.2 mL) を添加した。60 で 20 分間攪拌した後、反応混合物を 3N HCl で中和し、次いで減圧下で濃縮して、 MeOH を除去した。残留水溶液を EtOAc (3 \times 10 mL) で抽出し、合わせた有機相を K_2CO_3 水溶液 (2 \times 5 mL) で洗浄し、乾燥 (MgSO_4) し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、300 mg の表題化合物 (3 段階で収率 34%) を得た。

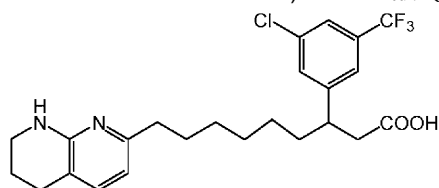
NMR 分光法:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.54 (s, 1H), 7.39 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.51–3.30 (m, 3H), 2.82–2.42 (m, 6H), 1.98–1.20 (m, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -62.4 (s, 3F)

30

【0289】

実施例 9 3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸 (化合物 A24) の合成



40

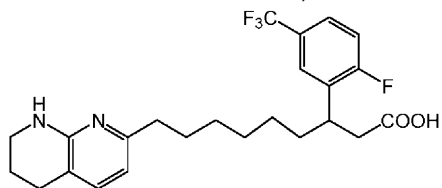
NMR 分光法:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.41–7.35 (m, 3H), 7.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 3.48–3.39 (m, 2H), 3.35–3.22 (m, 1H), 2.79–2.48 (m, 6H), 1.95–1.18 (m, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -62.7 (s, 3F)

50

【0290】

実施例10 3-(3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A28)の合成



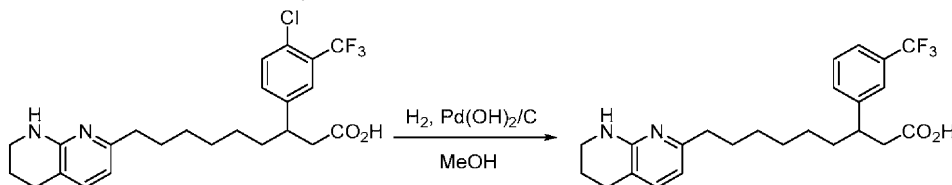
NMR分光法:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.51 (d, $J=6.3$ Hz, 1H), 7.47–7.40 (m, 1H), 7.20 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J=9.0$ Hz, 9.0 Hz, 1H), 6.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.79–3.62 (m, 1H), 3.49–3.39 (m, 2H), 2.84–2.49 (m, 6H), 1.98–1.21 (m, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -61.8 (s, 3F), -111.9 (s, 1H)

10

【0291】

実施例11 3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(化合物A21)の合成



窒素雰囲気下、23 で MeOH (10 mL) 中の 3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-9-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)ノナン酸(1) (100 mg, 0.213 mmol, 1.00 当量) に 20% 水酸化パラジウム/炭素 (30 mg, 0.043 mmol, 0.20 当量) を添加し、 H_2 ガスを風船により反応混合物中に導入した。23 で 3 時間攪拌した後、反応混合物をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ で溶出して精製し、50 mg の表題化合物 (収率 54%) を得た。

30

NMR分光法:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.30 (m, 4H), 7.25 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.56–3.41 (m, 2H), 3.37–3.20 (m, 1H), 2.79–2.52 (m, 6H), 1.98–1.18 (m, 12H). ^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3): δ -62.4 (s, 3F)

40

【0292】

実施例12 (S)-3-(6-(ジフルオロメトキシ)-ピリジン-3-イル)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)プロパン酸(化合物A15s)の合成

化合物A15sを、スキーム4に示す合成スキームに従って作製した。

【0293】

(E)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸tert-ブチル

50



大気雰囲気下、23 でDMF (10mL) 中の4-ブロモ-1-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (5.19g、20.0mmol、1.00当量) にアクリル酸tert-ブチル (14.7mL、100mmol、5.00当量)、Pd(OAc)₂ (269mg、1.20mmol、6.00mol%)、P(o-tol)₃ (730mg、2.40mmol、12.0mol%)、およびEt₃N (8.37mL、60.0mmol、3.00当量) を添加した。110 で6時間撹拌した後、反応混合物を23 まで冷却し、ろ過し、ろ過ケーキをEt₂Oで洗浄した。合わせたろ液を濃縮し、その後EtOAc (100mL) および水 (100mL) を残渣に添加した。相を分離し、有機相を水 (2×100mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、6.00gの表題化合物 (収率98%) を得た。

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.80 (s, 1H), 7.61–7.43 (m, 3H), 6.40 (d,

J = 16.2 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –63.0 (s, 3F)

。

【0294】

(S)-3-(ベンジル((R)-1-フェニルエチル)アミノ)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

窒素雰囲気下、0 でTHF (90mL) 中の(R)-N-ベンジル-1-フェニルエタンアミン (6.12mL、29.3mmol、1.50当量) に*i*-PrMgCl (Et₂O中2.0M、29.3mL、58.5mmol、3.00当量) を添加した。0 で20分間撹拌した後、反応混合物を-78 まで冷却し、THF (20mL) 中の(E)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)アクリル酸tert-ブチル (5.98g、19.5mmol、1.00当量) を30分かけて滴加した。30分間撹拌した後、10% AcOH (水溶液) (100mL) およびEt₂O (200mL) を添加し、次いで反応混合物を23 まで加温した。相を分離し、有機相を10% AcOH (水溶液) (2×200mL) で洗浄した。有機相を乾燥 (MgSO₄) し、ろ液を減圧下で濃縮し、その後残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、7.0gの表題化合物 (収率69%) を得た。

NMR分光法：

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.71 (s, 1H), 7.61–7.18 (m, 12H), 4.44

(t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.46 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.35–1.26

(m, 3H), 1.26 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ –62.5 (s, 3F)

。

【0295】

(S)-3-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

大気雰囲気下、23 でMeOH-AcOH (120mL ~ 12mL) 中の(S)-3-(ベンジル((R)-1-フェニルエチル)アミノ)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル (7.00g、13.5mmol、1.00当量) に20% Pd(OH)₂/C (1.90g、2.70mmol、20.0mol%) を添加し、H₂ガスを風船により反応混合物中に導入した。60 で7時間撹拌した後、反応混合物をセライトのパッドを通してろ過した。ろ液を濃縮し、その後EtOAc (100mL) およびK₂CO₃ (水溶液) (100mL) を残渣に添加した。相を分離し、水相をEtOAc (2×100mL) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (100mL) で洗浄し、乾燥 (M

gSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、3.0gの表題化合物(収率77%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.64 (s, 1H), 7.60–7.40 (m, 3H), 4.45 (t,

J = 7.2 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.5

(s, 3F)

。

【0296】

再結晶による(S)-3-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)-プロパン酸tert-ブチルのエナンチオマー純度の向上

大気雰囲気下、23 でi-PrOAc (50mL)中の(S)-3-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(3.00g、10.4mmol、1.00当量)にi-PrOAc (50mL)中の(1R)-(-)-10-カンファースルホン酸(2.41g、10.4mmol、1.00当量)の熱溶液を添加した。溶液を冷却し、23 で3時間維持した。結晶をろ取り、減圧下で乾燥した。得られた結晶をCH₂Cl₂ (30mL)に懸濁し、次いでK₂CO₃ (水溶液) (30mL)を添加した。相を分離し、水相をCH₂Cl₂ (2×30mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(20mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、2.22gの表題化合物(収率74%)を得た。

【0297】

(S)-3-((2,2-ジメトキシエチル)アミノ)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

大気雰囲気下、23 でTHF (30mL)中の(S)-3-アミノ-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(2.22g、7.67mmol、1.00当量)に2,2-ジメトキシアセトアルデヒド(H₂O中60重量%、1.16mL、7.67mmol、1.00当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(4.88g、23.0mmol、3.00当量)を添加した。23 で30分間攪拌した後、1N HCl (水溶液) (50mL)を添加し、反応混合物をK₂CO₃の添加により中和した。相を分離し、水相をEtOAc (3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水(100mL)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン/EtOAcで溶出して精製し、2.00gの表題化合物(収率69%)を得た。

NMR分光法:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.18 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H),

7.70–7.59 (m, 2H), 4.92–4.85 (m, 1H), 4.71–4.58 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H),

3.51 (s, 3H), 3.40 (s, 3H), 3.13 (dd, *J* = 16.8, 7.2 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H),

2.75 (dd, *J* = 12.3, 4.5 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H). ¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃): δ -62.8 (s, 3F)

。

【0298】

(S)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾル-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

窒素雰囲気下、0 でTHF (10mL)中のトリホスゲン(629mg、2.12mmol、0.400当量)にTHF (10mL)中の(S)-3-((2,2-ジメトキシエチル)アミノ)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル(2.00g、5.30mmol、1.00当量)およびトリエチルアミン(2.22mL、15.9mmol、3.00当量)の溶液を添加した。23 で30分間攪拌した後、3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロパン-1-アミン(1.52g

10

20

30

40

50

、7.95mmol、1.50当量)を添加した。40 で3.0時間攪拌した後、EtOAc (30mL)およびH₂O (20mL)を反応混合物に添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3×20mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (20mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮して粗製尿素を得、これをそれ以上精製せずに次の段階で用いた。

【0299】

大気雰囲気下、THF (5.5mL)中の上記で得た粗製尿素に2M H₂SO₄ (水溶液) (5.5mL)を添加した。23 で12時間攪拌した後、K₂CO₃ (水溶液) (10mL)を添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3×15mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (20mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、1.60gの表題化合物 (収率57%)を得た。

10

NMR分光法:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.58–7.40 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.27 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.21 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 3.64–3.58 (m, 2H), 3.40–3.36 (m, 2H), 3.14–2.98 (m, 2H), 2.70–2.50 (m, 4H), 2.03–1.80 (m, 4H), 1.38 (s, 9H). ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ –62.6 (s, 3F)

20

。

【0300】

(S)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル

大気雰囲気下、23 でMeOH (15mL)中の(S)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾル-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル (1.60g、3.02mmol、1.00当量)に20%Pd(OH)₂/C (424mg、0.604mmol、0.200当量)を添加し、H₂ガスを風船により反応混合物中に導入した。60 で18時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮して、1.6gの表題化合物 (収率99%)を得た。

30

NMR分光法:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.59–7.40 (m, 4H), 7.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 7.8 Hz, 7.8 Hz, 1H), 3.40–3.18 (m, 8H), 3.00–2.82 (m, 2H), 2.70–2.50 (m, 4H), 1.96–1.80 (m, 4H), 1.34 (s, 9H). ¹⁹F NMR (375 MHz, CDCl₃): δ –62.5 (s, 3F)

。

【0301】

(S)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸

大気雰囲気下、23 でCH₂Cl₂ (3mL)中の(S)-3-(2-オキソ-3-(3-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-2-イル)プロピル)イミダゾリジン-1-イル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)プロパン酸tert-ブチル (1.60g、3.00mmol、1.00当量)にTFA (3mL)を添加した。23 で1時間攪拌した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、その後EtOAc (10mL)およびK₂CO₃ (水溶液) (10mL)を残渣に添加した。相を分離し、水相をEtOAc (3×10mL)で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (10mL)で洗浄し、乾燥 (MgSO₄)し、ろ過した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィにより、CH₂Cl₂/MeOHで溶出して精製し、400mgの表題化合物 (収率28%)を得た。

50

NMR分光法：

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.60 (s, 1H), 7.58–7.40 (m, 3H), 7.22 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 6.27 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.68 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 3.78–3.38 (m, 5H), 3.20–3.08 (m, 1H), 3.00–2.60 (m, 8H), 1.99–1.75 (m, 4H). ^{19}F NMR (375 MHz, CDCl_3): δ –62.5 (s, 3F)

。

【0302】

10

実施例12 細胞接着アッセイ法における本発明の化合物の試験

3つの一次細胞培養物であるヒト皮膚微小血管内皮 (HMVEC)、ラット肺微小血管内皮 (RLMVEC)、およびウサギ大動脈内皮 (RAEC) 細胞のビトロネクチンをコーティングしたプレートへの接着を阻止する、化合物の能力を以下の手法を用いて判定した。この試験は、細胞表面上の α インテグリンとリガンド、ビトロネクチンとの相互作用の阻害を示す。

【0303】

接着プレート調製。96穴プレートをPBS、pH7.4中のビトロネクチンで、溶液 (10 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 50 μL を室温で1.5時間または4 時間で終夜インキュベートすることによりコーティングした。次いで、プレートをPBS中の1% BSAでブロックし (室温で30分間)、PBSで洗

20

【0304】

細胞培養およびローディング。HMVEC細胞 (継代p9~14) (Lonza, Allendale, NJ から) RLMVEC細胞 (p4-14) (Vec Technology, Rensselaer, NYから) およびRAEC細胞 (p4-14) (CellBiologics, Chicago, ILから) を化合物試験に用いた。細胞をT175組織培養フラスコ中で増殖させ、Accutase (Life Technologies) により3分間緩やかに処理して剥離した。洗浄後、RPMI-1640 (Life Technologies) 懸濁液中の細胞をcalcein-AM (5 μM) (Life Technologies) により37 度で30分間ローディングし、10% FBSを含むRPMI油中水型フェノールレッド培地中に再懸濁した。

【0305】

30

接着アッセイ法。細胞懸濁液をウェルに 1.0×10^5 細胞/ウェル (RLMVEC) および 5.0×10^4 (HMVECおよびRAEC) の密度で分取した。試験化合物を細胞と同時に添加した。プレートを37 度で1.5時間インキュベートした。このインキュベーション中に接着しなかった細胞を、緩やかに洗浄することにより除去した。洗浄を、上清の吸引およびあらかじめ加温した新鮮DPBS (Life Technologies) 100 μL の添加を2サイクル行って実施した。残りの細胞の蛍光を、マルチモードプレート読み取り器 (Victor 2V, PerkinElmer) を485/535nmの励起/発光波長で用いて測定する。化合物を1 μM の最大濃度で始めて、半対数希釈スケジュールで試験した。IC₅₀値を、Prism 5 (GraphPad, CA) により、曲線の底を空のウェルの蛍光のブランク値に固定して算出した。

【0306】

40

実施例13 α インテグリン結合アッセイ法における本発明の化合物の試験

すべての α インテグリンは、RGDモチーフを有するタンパク質に結合することが公知である。この試験では2つのRGDリガンドを用いた： α_3 および α_5 のリガンドとしてのビトロネクチン (VN) (Wayner et al., J. Cell Biol., 113 (4), 919-929, 1991)、ならびに α_6 および α_8 のリガンドとしてのLAP TGF- β_1 (LAP1) (Rognoni et al., Nat. Med., 20(4): 350-359, 2014)。CWHM12を α_6 および α_8 の陽性対照として用い (Henderson et al., Nat. Med. 19(12), 10.1038/nm.3282 2013)、シレンジタイドを α_3 および α_5 の陽性対照として用いた (Kumar et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 283, 843-853, 1997)。

【0307】

50

インテグリン結合ダイナビーズを、それぞれのリガンドと相互作用させた。インテグリン-リガンド複合体を、フルオレセインイソチオシアネート (FITC) と結合した一次/二次抗体のいずれかで検出した。V 3および V 5に対し、ビトロネクチンをリガンドとして用い、FITCと結合した一次抗体 (抗VN-FITC Ab) を用いて相互作用を検出した。V 6および V 8に対し、LAP-TGF 1をリガンドとして用い、LAP1に対する一次抗体 (抗LAP1 Ab) およびFITCと結合した二次抗体を用いて V 6/ V 8-LAP-TGF 1複合体を検出した。蛍光をフローサイトメトリー分析により測定した。

【0308】

ビーズの活性化。5mgのダイナビーズを低タンパク質結合微量遠心管 (Eppendorf) (容量1.5mL) 中で秤量した。ビーズを1mLのリン酸ナトリウム緩衝液に再懸濁し、高速で30秒間ボルテックスにかけた。次いで遠心管をチューブローラーに設置し、10分間傾斜回転させた。傾斜回転後、遠心管をマグナスピン (Magna Spin) に設置し、ビーズを沈降させた。上清を廃棄し、ビーズを3回洗浄した。次いでビーズを100 μ Lのリン酸ナトリウム緩衝液に再懸濁し、20 μ Lの洗浄ビーズを5つの低タンパク質結合エッペンドルフ管に分配した (各管にビーズ1mg)。ビーズをインテグリンの結合のために用いた。

【0309】

インテグリンとのダイナビーズの結合。20 μ L (1mg) のビーズを20 μ Lのインテグリン (20 μ g) および20 μ Lの3M硫酸アンモニウム溶液と混合して (硫酸アンモニウムの最終濃度は1Mであった)、ビーズ:タンパク質比 5mg:100 μ gとした。溶液を緩やかに混合し、チューブローラーに設置し、37 $^{\circ}$ Cで16時間インキュベートした。

【0310】

結合の定量。チューブを取り出し、急速スピンのにかけた。チューブをマグナスピンに設置し、上清 (60 μ L) を回収した (上清)。ビーズを、60 μ LのPBSに再懸濁し、10秒間ボルテックスにかけた。ビーズをマグナスピン中で沈降させ、上清を洗液1 (W1) として回収して、緩く結合したタンパク質を除去した。ビーズをそれぞれ30 μ LのPBSでさらに3回洗浄し、上清をW2、W3、およびW4として回収した。ビーズを最後に25 μ LのPBSに再懸濁し、使用するまで4 $^{\circ}$ Cで保存した。ビーズに結合したタンパク質の量を、上清中、W1中、W2中、W3中、およびW4中に残ったタンパク質の合計をマイクロBCA法により測定して定量した。

【0311】

マイクロBCA法。BSAを標準として用いた。BSAの濃度範囲はPBS中1 μ g/mL ~ 20 μ g/mLであった。96穴プレート中で10 μ Lの上清を40 μ LのPBSと混合し、次いで100 μ LのマイクロBCA試薬と混合した。プレートを37 $^{\circ}$ Cで3時間振盪した。インキュベーション後、562nmのODを測定して、上清中のタンパク質の量を求めた。W1中、W2中、W3中、およびW4中のタンパク質の量を、同じ手法で求めた。

【0312】

上清中、W1中、W2中、W3中、およびW4中のタンパク質の量を加算し、ビーズ結合に用いたタンパク質の初期量から減じ、これはビーズに結合したタンパク質の量を提供し、タンパク質のモル濃度を算出した。

【0313】

V 6/ V 8-LAP-TGF 1相互作用: V 6/ V 8結合ビーズをリガンドLAP TGF- 1 (LAP1) により、室温で3時間処理した。次いで、複合体 (インテグリン+リガンド) を一次Ab (抗LAP1 Ab) により、4 $^{\circ}$ Cで終夜処理した。全複合体 (インテグリン+リガンド+一次Ab) をFITCと結合した二次Abで処理し、2時間インキュベートした。複合体をプレート読み取り器またはフローサイトメーターのいずれかで分析した。

【0314】

10 μ Lの V 6/ V 8結合ビーズを実験用に採用した。インテグリンの濃度は10nMであった。10 μ LのLAP1を採用した (V 6に対して10nM、 V 8に対して20nM) 。インテグリン結合ビーズとLAP1との間の反応を完全反応と考え、LAP1も本開示の化合物もなしの反応をブランク反応と考えた。試料を低タンパク質結合チューブ中、室温で3

10

20

30

40

50

時間インキュベートした。チューブを短時間スピンさせ、マグナスピンに設置した。上清を除去した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回洗浄して、過剰のLAP1を除去し、次いで1:200の抗LAP1 Ab (一次Ab) を含むアッセイ緩衝液150 μ Lに再懸濁した。チューブをチューブローラーに設置し、4 で終夜インキュベートした。短時間のスピン後、チューブをマグナスピンに設置し、上清を除去した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回洗浄して、過剰の一次Abを除去し、次いで1:500のFITCと結合した二次Abを含むアッセイ緩衝液150 μ Lに再懸濁した。チューブをチューブローラー中、室温で2時間インキュベートした。短時間のスピン後、チューブをマグナスピンに設置し、上清を除去した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回と、続いてPBSで洗浄した。次いで、ビーズを300 μ LのPBSに再懸濁し、フローサイトメーター (BD FACSCalibur、Software-BD Cell Quest Pro Version 6) で分析した。

10

【0315】

V 3/ V 5-LAP-TGF 1相互作用: V 3/ V 5結合ビーズをリガンドにより、室温で3時間処理した。次いで、複合体 (インテグリン+リガンド) をFITCと結合した抗ビトロネクチンAbにより、4 で終夜処理した。複合体をプレート読み取り器またはフローサイトメーターのいずれかで分析した。

【0316】

10 μ Lの V 3/ V 5結合ビーズを実験用に採用した。インテグリンの濃度は10nMであった。10 μ Lのビトロネクチンを採用した。濃度は10nMであった。インテグリン結合ビーズとビトロネクチンとの間の反応を完全反応と考え、ビトロネクチンも本開示の化合物もなしの反応をブランク反応と考えた。試料を低タンパク質結合チューブ中、室温で3時間インキュベートした。チューブを短時間スピンさせ、マグナスピンに設置した。次いで、上清を除去した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回洗浄して、過剰のビトロネクチンを除去し、次いで1:500のFITCと結合した抗ビトロネクチンAbを含むアッセイ緩衝液150 μ Lに再懸濁した。チューブをチューブローラーに設置し、4 で終夜インキュベートした。短時間のスピン後、チューブをマグナスピンに設置し、上清を廃棄した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回と、続いてPBSで洗浄した。次いで、ビーズを300 μ LのPBSに再懸濁し、フローサイトメーター (BD FACSCalibur、Software-BD Cell Quest Pro Version 6) によって分析した。

20

【0317】

定量: 試料をBD FACSCaliburシステムを用いて獲得し、BD Cell quest pro Version 6で分析した。下記についての中央値をソフトウェアから得た: 化合物ありまたはなしの完全反応 (インテグリン+リガンド)、対照: リガンドなし (LAP1/ビトロネクチン)、およびビヒクル対照: DMSOを含む完全反応。ブランク = 試験中央値 - 対照中央値。阻害パーセンテージ = $100 - [(ブランク試験中央値/ブランクビヒクル中央値) * 100]$ 。結合のパーセンテージを、完全反応に関して算出した。値を100から減じて、阻害のパーセンテージを得た。プロットした値はすべて三つ組の平均であった。SDを各実験について求めた。IC₅₀をGraph Pad Prismにより求めた。

30

【0318】

参照阻害物質によるインテグリン-リガンド相互作用の阻害: 最適化したプロトコールを、シレンジタイド (V 3/ V 5-VN相互作用) およびCWHM12 (V 6/ V 8-LAP1相互作用) などの、参照化合物を用いることによって検証した。完全反応 (インテグリン-リガンド相互作用) を前述のとおり最適化した。インテグリン結合ビーズを実験のために採取した。

40

【0319】

10nM/20nMのリガンド2 μ Lを採取し、8 μ Lの化合物 (すなわち、シレンジタイドまたはCWHM12、それぞれ10mM保存溶液から希釈) と混合した。DMSO (0.08%) を含むかまたは含まない、化合物非存在下でのインテグリンとリガンドとの間の反応を完全反応と考えた。DMSO (0.08%) を含む化合物およびリガンド非存在下での反応をブランク反応と考えた。

50

【0320】

試料を低タンパク質結合チューブ中、室温で3時間インキュベートした。チューブをマグナスピンに設置し、上清を廃棄した。ビーズをアッセイ緩衝液で2回洗浄して、過剰のリガンドを除去し、次いで一次抗体（1：500の抗VN-FITCまたは1：200の抗LAP1 Ab）を含むアッセイ緩衝液150 μ Lに再懸濁した。チューブをチューブローラーに設置し、4で終夜インキュベートした。短時間のスピン後、チューブをマグナスピンに設置し、上清を廃棄した。V 3/ V 5-VN相互作用の場合、ビーズをアッセイ緩衝液で2回と、最後にPBSで洗浄した。次いで、ビーズを300 μ LのPBSに再懸濁し、フローサイトメーターで分析した。V 6/ V 8-LAP1相互作用の場合、ビーズをアッセイ緩衝液で2回洗浄し、二次抗体（1：500）150 μ Lにより室温で2時間処理し、アッセイ緩衝液で2回とPBSで洗浄し、最後に300 μ LのPBSに再懸濁し、フローサイトメーターで分析した。

10

【0321】

表3は本発明の化合物のインテグリン阻害活性を示す。

【0322】

（表3）インテグリン阻害アッセイ法結果

化合物番号	α v β 6 IC ₅₀ (nM)	α v β 8 IC ₅₀ (nM)	α v β 8/ α v β 6	α v β 3 IC ₅₀ (nM)
A30s	9.57	17.56	1.83	
A1	8.30	13.20	1.59	
A4	5.69	21.35	3.75	1.4
A2	11.64	78.14	6.71	9.0
A3	18.16	79.31	4.37	0.57
A5	9.97	63.90	6.41	65.7
A6	8.25	24.02	2.91	190.1
A7	11.63	80.63	6.93	
A23	14.80	150.70	10.18	4.3
A24	17.51	35.37	2.02	
A28	16.88	34.39	2.04	
A15s	9.28	5.92	0.64	
A21	7.64	88.16	11.54	
A21-1	NA	NA	NA	
A21-2	4.60	50.30	10.93	

20

30

【0323】

実施例14 ニワトリ漿尿膜（CAM）アッセイ法を用いた抗血管新生活性

CAM表面に、PBSに溶解した様々な濃度の化合物および50ng VEGFを含浸させたゼラチンスポンジを移植した。未処置CAMにはVEGFおよびPBSのみを与えた。誤差バーはSEM、N=5を示し、処置群のP値は未処置群との比較により算出した（*p 0.05、**p 0.01、***p 0.001）。

40

【0324】

試験物質調製：試験試料および標準をPBSに溶解し、シリンジフィルター（0.22 μ m）を通過させて滅菌した。hVEGF（SIGMA）50ng/ μ lを無菌PBS中で調製した。

【0325】

移植：ゼラチンスポンジ（Abogel）を約2mm³片に切断し、所望の試験物質またはPBS

50

およびVEGFをロードした。移植片をCAM上に設置した。

【0326】

卵：受精鶏卵を孵化場から調達し、洗浄し、アルコールを用いて除洗した。シリンジを用いてアルブミン1mlを取り出し、8日間インキュベートした。移植片を発生中のCAM上に設置し、第12日までさらにインキュベートした。第12日に、CAMをPBS中4%ホルムアルデヒドで固定し、精査し、画像化した。

【0327】

画像化：固定したCAMを、デジタルカメラ(CANON)を取り付けた立体顕微鏡により、一定の照明および倍率で画像化した。

【0328】

画像解析：画像サイズを一定に維持しながら、MS PowerPointで画像を解析した。移植片の周りに円を描き、サイズを一定に維持した。各試験群について、円を横切る血管を計数した。

【0329】

統計学的解析：データをMS Excel 2007で解析した。

【0330】

実施例15 ダッチベルテッド種のウサギにおける局所的眼投与後の血漿中、房水中、硝子体液中、および網膜中の分布

ダッチベルテッド種のウサギの局所的眼投与後に、化合物A1、A2、およびA3の血漿濃度および眼分布(房水、硝子体液、および網膜)を判定した。試験化合物を1.0~2.5mg/mL(化合物A2は1.0mg/mL;化合物A1およびA3は2.5mg/mL)の濃度で、50 μ L/眼の量で各眼に投与した。血漿および異なる眼の組織試料を所定の時点(化合物A1は1.0および8.0時間;化合物A2およびA3は0.5および8時間)で採取した。投与後の各時点で各眼から房水、硝子体液、および網膜を採取した。同様に、体重を記録した。血漿および眼の試料の化合物濃度をLC-MS/MSにより定量した。

【0331】

動物投薬：化合物A1、A2、およびA3の曝露をダッチベルテッド種のウサギで評価した。試験は盲検ではなかった。各化合物をn=3/時点として合計9羽のウサギに投薬した。ウサギはケージに1羽ずつ収容した。動物は絶食させず、飼料および水は自由に供給した。

【0332】

動物を投薬のために13IA5 IACUCプロトコールに従って麻酔した。投薬日のゼロ時点で、各ウサギに試験製剤のボラス用量を両眼への局所的眼投与により与えた。血漿および眼試料を所定の時点で採取した。30分および1時間の時点の動物は試験の全期間中麻酔した。8時間の時点の動物は、投薬後に回復させ、試料採取のために安楽死させた。

【0333】

各時点で、約0.5mLの血液を採取し、冷却したクエン酸含有Na-ヘパリンチューブ中に入れた。血液試料を3,000gの速度で5分間遠心分離して、できるだけ速やかに血漿を得た。試料を分析まで-80 で凍結保存した。動物を13IA5 IACUCプロトコールに従って安楽死させ、両眼をただちに摘出した。摘出後、各眼をPBSで洗浄した。各動物の両眼から眼試料を採取し、重量を記録した。すべての試料をドライアイス上でただちに凍結し、分析のために-60 ~ -80 で保存した。

【0334】

血漿試料および眼試料の分析：ウサギ血漿および眼試料中の化合物A1、A2、およびA3の濃度の測定のために、LC-MS/MS法を開発した。試験前標準曲線を解析して、方法の特異性、範囲、および定量の下限をもとめた。

【0335】

以下の眼科用製剤の例を例示のために示す。

【0336】

実施例16 ダッチベルテッド種のウサギのレーザー誘導性脈絡膜血管新生(CNV)モデルにおいて局所適用した試験化合物の安全性および有効性の評価

10

20

30

40

50

これらの試験において、体重1.5kg～2.0kgの間の健康な雄の動物を用いた。動物を投薬前および安楽死の時点と、必要があればさらに頻りに秤量した。基準線の眼底撮影およびフルオレセイン血管造影を各動物でCNV誘導の前に実施した。

【0337】

CNV誘導、眼底撮影、フルオレセイン血管造影、および硝子体内（IVT）注射のために、塩酸ケタミン（20mg/kg）およびキシラジン（2mg/kg）の筋肉内注射により、動物を麻酔した。ウサギを適宜、酸素（約1～2L/分）中、イソフルラン（約1～3%）で維持した。手技前に局所塩酸プロパラカイン麻酔剤（0.5%）1滴を各眼に滴加した。必要があれば、追加の局所眼用麻酔剤を手技中に用いた。

【0338】

レーザー光凝固処理によりCNVを誘導した。外部ダイオードレーザーを網膜に、レーザーコンタクトレンズおよび細隙灯生体顕微鏡を用いて適用した。第1日に、各動物の両眼に、以下のレーザー設定を用いてレーザー光凝固処理を行った。

スポット数：眼1つあたり12～15スポット

電力範囲：50～200mW

スポットサイズ：20～100μm

時間：0.05～0.1秒

【0339】

レーザー処理後、50μLの25μg/mL VEGF溶液（1.25μg用量）を各眼に硝子体内注射した。試験期間を通して毎日肉眼による検眼を実施した。

【0340】

臨床眼検査（細隙灯生体顕微鏡および倒像眼底検査）、眼底撮影、およびフルオレセイン血管造影を、基準線と、次いで誘導後1週間に1回、最大6週間まで実施した。検査をMcDonald-Shadduck Score Systemを用いてスコア化した。検査中、診断画像化のために光干渉断層撮影OCT画像化を1週間に1回実施した。

【0341】

試験の最終日に、採血をAM用量の投与直前および投薬後2時間で実施した。血液試料を3,000gの速度で5分間遠心分離して、できるだけ速やかに血漿を得た。試料を分析まで-80℃で凍結保存した。試験終了時に、動物を13C232Q3 IACUCプロトコールに従って安楽死させ、両眼をただちに摘出した。摘出後、各眼をリン酸緩衝化食塩水で洗浄した。各動物の両眼から眼試料（房水、硝子体液、網膜および脈絡膜）を採取し、重量を記録した。すべての試料をドライアイス上でただちに凍結し、分析のために-60℃～-80℃で保存した。

【0342】

実施例17 線維症の診断

線維症は、ウイルスまたは細菌感染、炎症、自己免疫疾患、外傷、薬物毒性などによる組織損傷に反応しての病態生理学的プロセスである。このプロセス中、過剰量のコラーゲンが発現され、患部組織の細胞外間隙において線維性材料が生成する。したがって、線維症は、一般には、線維症が疑われる臓器の生検における線維組織の異なる形態に基づいて認識することができる。線維症または発生中の線維症の存在を検出するための他の手段には、コンピューターX線体軸断層撮影法（CATまたはCT）、超音波、磁気共鳴撮像法（MRI）、および線維症を示すことが公知である1つまたは複数の血清マーカー（例えば、様々な種類のコラーゲン）のレベルをモニタリングすることが含まれる。

【0343】

線維症を診断する正確なやり方は、線維化プロセスが起こる臓器によっても変動する。例えば、生検は一般にはほとんどの臓器の線維症を診断するのに有効であるが、光ファイバー装置を伴う内視鏡検査（例えば、S状結腸鏡または結腸鏡）は、腸などのある特定の臓器の線維症を検出するための、外傷性が低い代替法であり得る。

【0344】

線維症を検出するための生検

10

20

30

40

50

所与の臓器または組織から生検材料を得るための標準手法は確立されている。例えば、検体は診査手術中に得ることもできるが、より多くは生検針を皮膚を通して臓器または組織中に挿入することにより得る。この手法を実施する前に、対象に局所麻酔を行う。超音波またはCT走査を用いて、献体を採取する異常な領域の位置を特定してもよい。

【0345】

臓器または組織の生検材料を得ると、試料は、検査されて、試料中の線維症の存在およびレベルを示すスコアが与えられる。最もよく用いられるスコア付けシステムには、METAVIRまたは改変HAI (ISHAK) スコア付けシステムが含まれる。肝臓試料を分析するために、Knodellスコア付けシステムを用いることもできる。スコア付けに用いられる基準は、十分に確立されており、当業者には公知である。例えば、METAVIRシステムは5つの等級を提供する：F0は線維症がないことを示すこと；F1は隔壁を伴わない門脈線維症を示すこと；F2は門脈線維症およびいくらかの隔壁を示すこと；F3は硬変を伴わない隔壁線維症を示すこと；およびF4は硬変の存在を示すこと。

10

【0346】

生検は線維症の診断のために有用であるのみならず、医師が、当技術分野において公知の方法を用いて線維症の進行をモニタリングすることにより、本発明の線維症処置法/予防法の有効性を評価する助けにもなりうる。例えば、Poynard et al., Lancet 349:825, 1997参照。

【0347】

線維症マーカー

20

レベルが線維症の存在および/または重症度を示しうる多くの公知の血清マーカーが存在する。確立された方法による、血液検査測定マーカー、例えば、ヒアルロン酸、ラミニン、I、II、およびIV型コラーゲンからのウンデュリン (undulin) (IV型コラーゲン) プロペプチド、リジルオキシダーゼ、プロリルヒドロキシラーゼ、リジルヒドロキシラーゼ、PIIINP、PICP、コラーゲンVI、テネイシン、コラーゲンXIV、ラミニンP1、TIMP-1、MMP-2、 α 2マクログロブリン、ハプトグロビン、ガンマグルトタミルトランスペプチダーゼ、 α 2グロブリン、総ビリルビン、アポリポタンパク質AIなどは、したがって、線維症の診断および線維症進行のモニタリングの両方にとって有用であり得る。核酸マーカーなどの、さらなるマーカーを、線維症を検出および/またはモニタリングするために用いることができる。例えば、Wnt-4は、最近、研究室の実験において、そのmRNA発現が腎臓の線維化組織で有意に増大する腎線維症において重要な役割を果たす遺伝子として示されている (例えば、Surendran et al., Pediatr. 140:119-24, 2002参照)。この型のマーカーの遺伝子発現の定量的検出は、線維症の診断およびモニタリングにおいて有用であり得る。

30

【0348】

実施例18 プレオマイシン誘発性マウス肺線維症モデル

95匹の雄C57BL/6マウスを無作為かつ前向きに動物15匹の1群および各10匹の8群に割り付けた。第0日に、プレオマイシン誘発の少なくとも1時間前に、動物にビヒクルまたは試験品 (すなわち、本開示の化合物) の第1用量を投与した。投与の少なくとも1時間後、すべてのマウスをイソフルランで麻酔し、約60°のテーブル上に仰臥位で置いた。小径カニューレを気管に挿入し、食塩水またはプレオマイシンを40 μ Lの量で肺にゆっくり注入した。

40

【0349】

第1群を未処置対照群とし、第0日に食塩水だけ (プレオマイシンなし) を投与した。第2~9群には第0日に2.25U/kgのプレオマイシンを投与した。次いで、動物を回復ケージに放し、覚醒させた。第0日~第21日まで、処置を経口強制投与 (PO) により1日1回または2回投与した。ビヒクル処置動物 (第2群) には0.4%メチルセルロースを投与した。残りの動物には、100mg/kgのピルフェニドン (第3群)、100mg/kg (第4群)、30mg/kg (第5群) もしくは10mg/kg (第6群) の化合物A15s、または100mg/kg (第7群)、30mg/kg (第8群) もしくは10mg/kg (第9群) の化合物A21のいずれかを投与した

50

【0350】

すべての動物を秤量し、呼吸困難について毎日評価した（呼吸数の増大および/または明白な呼吸努力で規定）。重度の呼吸困難がある動物、または開始時のその全体重の30%を超えて体重が減った動物は、観察の2時間以内に安楽死させた。

【0351】

第21日の 殺前に、マウスをケタミン/キシラジン（100mg/kg、10mg/kg）のIP注射で麻酔した。動物が非反応性であると判定されれば、頤の下1cmから始めて浅い2cmの垂直切開を行った。気管を単離し、気管のほぼ中間の気管軟骨輪の間で横切開を行った。気管に縫合糸で固定した切り込みを通して18ゲージポリエチレンカニューレを挿入することにより、気管切開を実施した。カニューレ挿入後、カニューレのアダプター末端をflexi Vent人工呼吸器に接続した。動物を10ml/kgの一回換気量（ V_T ）、150回/分、および3cm H₂Oの週末呼気陽圧（PEEP）で換気した。2分間の馴化期間の後、1、30cm H₂Oの圧までの6秒間深部膨張と、続いて2、40ml/kgまでの圧-容量測定により、肺容量を標準化した。次いで、各動物に、3、6、9、および12cm H₂OのPEEPで気道開口部に3秒間の擬似ランダム周波数振動をかけることにより、総呼吸インピーダンスを測定した。この手法の最中の任意の時点で、動物が刺激に対する反応または自発呼吸努力によって示される反応性となった場合、動物に追加用量の50mg/kgケタミンを投与した。

10

【0352】

化合物A15sおよびA21は、ビヒクル対照群に比べて、プレオマイシン誘発性肺硬直を、試験したすべての用量で逆転させた。化合物A15sの中用量および高用量群はプレオマイシン誘発性肺硬直の有意な逆転をもたらし、また両群は100mg/kg BIDで投与した陽性対照ピルフェニドンよりもすぐれていた。化合物A15sの中用量群は、食塩水処置動物群（すなわち、プレオマイシンで処置していない動物）と識別不能であった。化合物A21の中用量および高用量群も、100mg/kg BIDで投与した陽性対照ピルフェニドンに比べて、プレオマイシン誘発性肺硬直の、より良くはないにしても、同様の逆転をもたらした。

20

【0353】

等価物

当業者であれば、日常の実験だけを用いて、本明細書に記載の具体的態様および方法の多くの等価物を理解または確認することができるであろう。そのような等価物は本発明の範囲に含まれることが意図される。

30

【0354】

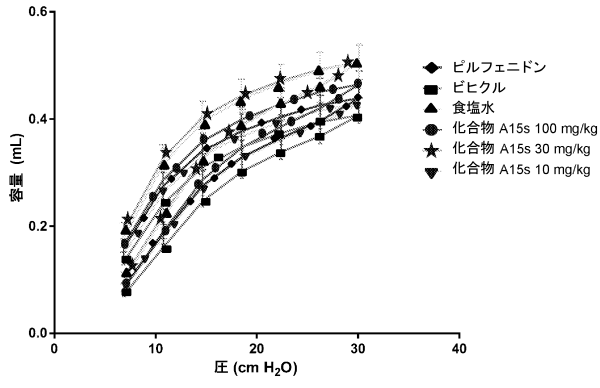
本明細書において引用するすべての特許、特許出願、および参考文献は、参照により本明細書に明白に組み入れられる。

40

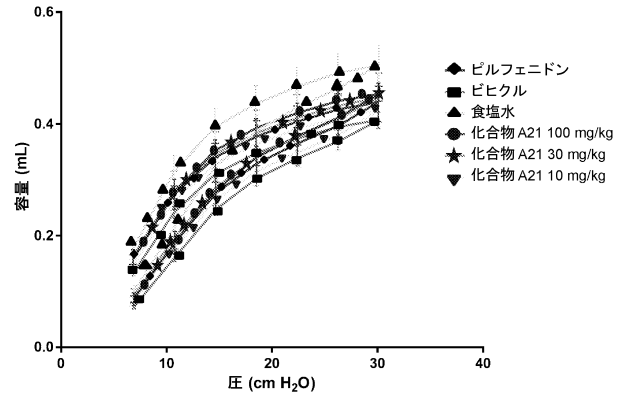
50

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 29/02 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 9/04 (2006.01)
 A 6 1 P 11/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 27/02 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/4375
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 29/02
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 9/04
 A 6 1 P 11/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 27/02

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 アスキュー ベン シー .

アメリカ合衆国 0 2 0 5 0 マサチューセッツ州 マーシュフィールド アロー ヘッド ロード 2 6 6

(72)発明者 古谷 建

アメリカ合衆国 0 2 1 3 8 マサチューセッツ州 ケンブリッジ チョーンシー ストリート 6

審査官 高 岡 裕美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 4 / 1 2 4 3 0 2 (W O , A 1)

特表 2 0 0 4 - 5 0 0 3 2 6 (J P , A)

特表 2 0 0 4 - 5 0 8 4 0 1 (J P , A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 7 4 4 0 (J P , A)

特表 2 0 0 2 - 5 0 8 3 7 4 (J P , A)

James Adams , ACS Med. Chem. Lett. , 2014年 , Vol.5 , Pages 1207-1212

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)