

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-510745
(P2016-510745A)

(43) 公表日 平成28年4月11日(2016.4.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/04 (2006.01)	C O 7 D 487/04 1 4 2	4 C O 5 0
A61P 3/06 (2006.01)	C O 7 D 487/04 C S P	4 C O 8 6
A61P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/06	
A61P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 63 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-561550 (P2015-561550)	(71) 出願人	503146324
(86) (22) 出願日	平成26年3月4日 (2014.3.4)		ザ ブリガム アンド ウィメンズ ホス ピタル インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成27年10月29日 (2015.10.29)		The Brigham and Wom en's Hospital, Inc.
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/020360		アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2 1 1 5 ポストン フランシス ストリ ート 7 5
(87) 国際公開番号	W02014/138088		
(87) 国際公開日	平成26年9月12日 (2014.9.12)	(71) 出願人	514291680
(31) 優先権主張番号	61/772,465		ザ ジェネラル ホスピタル コーポレイ ション
(32) 優先日	平成25年3月4日 (2013.3.4)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 1 4, ポストン, フルーツ ストリ ート 5 5
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BMP阻害剤およびその使用方法

(57) 【要約】

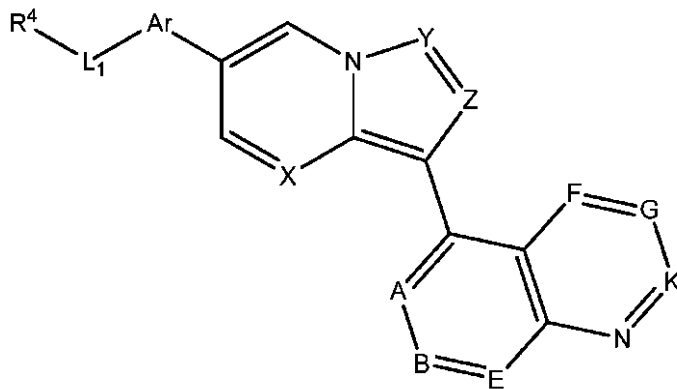
本発明は、BMPシグナリングの小分子阻害剤を提供する。これらの化合物は、細胞の成長、分化、増殖、およびアポトーシスをモジュレートするために使用することができ、したがって、炎症、心血管疾患、造血系疾患、がん、および骨障害を含めた、BMPシグナリングに関連する疾患または状態を処置するのにも、ならびに細胞分化および/または増殖をモジュレートするのにも有用となり得る。これらの化合物は、ApoB-100またはLDLの循環レベルを低下させ、後天性もしくは先天性高コレステロール血症もしくは高リポタンパク質血症、脂質吸収もしくは代謝の欠陥に関連する疾患、障害もしくは症候群、または高脂血症により引き起こされる疾患、障害もしくは症候群を処置または予防するためにも使用することができる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I の構造を有する化合物

【化 3 1】



式 I

(式中、

X および Y は、C R¹⁵ および N から独立して選択され、

Z は、C R³ および N から選択され、

Ar は、置換または非置換のアリールおよびヘテロアリールから選択され、

L₁ は存在しないか、または置換もしくは非置換のアルキルおよびヘテロアルキルから選択され、

A、B、E、F、G および K は、出現毎に独立して、C R¹⁶ および N から選択され、
但し、A、B、E、F、G および K の 2 個以下しか N ではなく、

R³ は、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ハロゲン、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R⁴ は、H、および置換もしくは非置換のアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R¹⁵ は、出現毎に独立して、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R¹⁶ は、出現毎に独立して、存在しないか、または H、および置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される)

または薬学的に許容されるその塩、エステルもしくはプロドラッグであって、但し、以下の化合物

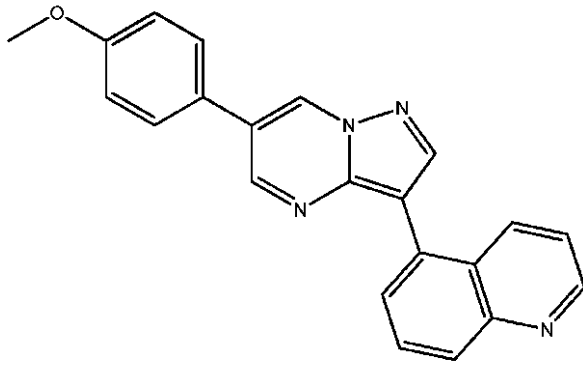
10

20

30

40

【化 3 2】



10

を除外する、化合物または薬学的に許容されるその塩、エステルもしくはプロドラッグ。

【請求項 2】

A、B、E、F、G および K がそれぞれ、 CR^{16} 、好ましくは CH である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

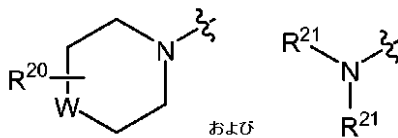
R^4 が、H、および置換もしくは非置換のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、またはスルホンアミドから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物

20

【請求項 4】

R^4 が、

【化 3 3】



30

(式中、

W は存在しないか、または $C(R^{21})_2$ 、O もしくは NR^{21} であり、

R^{20} は存在しないか、または置換もしくは非置換のアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、およびスルホンアミドから選択され、

R^{21} は、出現毎に独立して、H、および置換もしくは非置換のアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される) から選択される、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

40

【請求項 5】

Ar が 6 員のアリール環またはヘテロアリール環である、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 6】

L_1 が、二環式コアに対して、Ar のパラ位に位置している、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 7】

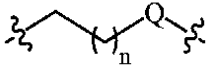
L_1 が存在する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 8】

L_1 が構造

50

【化 3 4】



(式中、

Qは、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、O、S、 $S(O)$ 、および SO_2 から選択され、
 R^{10} および R^{11} は、出現毎に独立して、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R^{12} は、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

nは、0～4の整数である)

を有する、前記請求項のいずれかに記載の化合物。

【請求項 9】

L_1 が存在しない場合、

R^4 が、H、および置換もしくは非置換のアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、エステル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

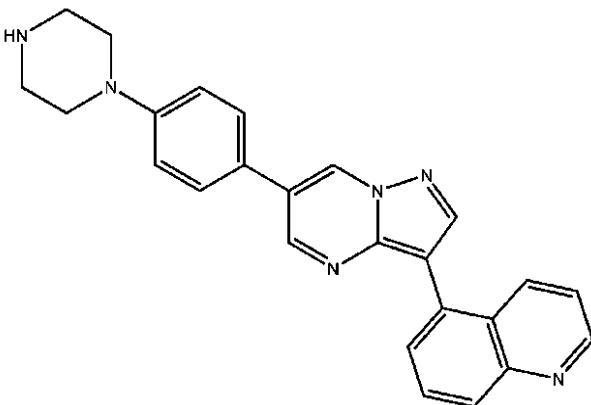
L_1 が存在しない場合、

R^4 が、H、および置換もしくは非置換のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミドまたはアミジノから選択される、請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

構造

【化 3 5】



を有する、請求項1に記載の化合物、または薬学的に許容されるその塩。

【請求項 12】

前記請求項のいずれかに記載の化合物、および薬学的に許容される添加剤または溶媒を含む、医薬組成物。

【請求項 13】

対象においてApoB-100またはLDLの循環レベルを低下させる方法であって、有効量の請求項1から11のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 14】

10

20

30

40

50

対象において高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症を処置する方法であって、有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 1 5】

前記高コレステロール血症、高脂血症または高リポタンパク質血症が、先天性高コレステロール血症、高脂血症または高リポタンパク質血症である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症が、常染色体優性高コレステロール血症 (A D H)、家族性高コレステロール血症 (F H)、多遺伝子性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症 (F C H L)、高アポベータリポタンパク質血症、または低密度 L D L 症候群 (L D L 表現型 B) である、請求項 1 5 に記載の方法。

10

【請求項 1 7】

前記高コレステロール血症、高脂血症または高リポタンパク質血症が、後天性高コレステロール血症、高脂血症または高リポタンパク質血症である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記高コレステロール血症、高脂血症または高リポタンパク質血症が、糖尿病、高脂肪食および/または座ることの多いライフスタイル、肥満、代謝症候群、内在性または続発性肝臓疾患、原発性胆汁性肝硬変症または他の胆汁うっ滞障害、アルコール依存症、膵臓炎、ネフローゼ症候群、末期腎疾患、甲状腺機能低下症、チアジド、ベータ遮断薬、レチノイド、高活性抗レトロウイルス剤、エストロゲン、プロゲスチンまたはグルココルチコイドの投与による医原性に関連する、請求項 1 7 に記載の方法。

20

【請求項 1 9】

対象において、脂質吸収もしくは代謝の欠陥に関連するか、または高脂血症により引き起こされる疾患、障害または症候群を処置する方法であって、有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 2 0】

対象において、冠動脈、脳、または末梢血管の疾患から発生する続発性心血管イベントを低減する方法であって、有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

【請求項 2 1】

心血管リスクのマーカが高い対象において、心血管疾患を予防する方法であって、有効量の請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物を投与する工程を含む、方法。

30

【請求項 2 2】

S M A D 1 / 5 / 8 の B M P 誘発性リン酸化を阻害する方法であって、前記細胞を請求項 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の化合物に接触させる工程を含む、方法。

【請求項 2 3】

前記方法は、骨形成タンパク質 (B M P) シグナリングの阻害により利益を得る対象において疾患または状態を処置または予防する、請求項 2 2 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記疾患または状態が、肺高血圧症、遺伝性出血性毛細血管拡張症候群、心臓弁奇形、心臓構造奇形、進行性骨化性線維異形成症、若年性家族性ポリポーシス症候群、上皮小体疾患、がん、貧血、血管石灰化、アテローム性動脈硬化症、弁石灰化、腎性骨形成異常症、炎症性障害、およびウイルス、細菌、真菌、結核菌および寄生生物による感染症から選択される、請求項 2 3 に記載の方法。

40

【請求項 2 5】

前記がんが、乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、骨転移、肺転移、骨肉腫、および多発性骨髄腫から選択される、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記炎症性障害が強直性脊椎炎である、請求項 2 4 に記載の方法。

【請求項 2 7】

50

細胞の拡大増殖または分化を誘発する方法であって、前記細胞を請求項 1 から 11 のいずれか一項に記載の化合物に接触させる工程を含む、方法。

【請求項 28】

前記細胞が、胚性幹細胞および成体幹細胞から選択される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記細胞がインビトロである、請求項 27 または 28 に記載の方法。

【請求項 30】

ヒトにおける ALK2 の活性を阻害する方法であって、ヒト ALK5 の活性と比べて、ヒト ALK2 の活性を選択的に阻害する小分子を前記ヒトに投与する工程を含む、方法。

【請求項 31】

前記小分子が、ヒト ALK5 の活性を阻害するその IC_{50} よりも 1000 倍低い IC_{50} で、ヒト ALK2 の活性を阻害する、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

ヒトにおける ALK2 の活性を阻害する方法であって、ヒト ALK1 の活性と比べて、ヒト ALK2 の活性を選択的に阻害する小分子を前記ヒトに投与する工程を含む、方法。

【請求項 33】

ヒトにおける ALK2 の活性を阻害する方法であって、ヒト ALK3 の活性と比べて、ヒト ALK2 の活性を選択的に阻害する小分子を前記ヒトに投与する工程を含む、方法。

【請求項 34】

ヒトにおける ALK2 の活性を阻害する方法であって、ヒト ALK4 の活性と比べて、ヒト ALK2 の活性を選択的に阻害する小分子を前記ヒトに投与する工程を含む、方法。

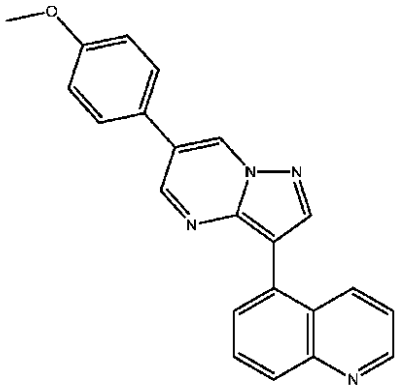
【請求項 35】

ヒトにおける ALK2 の活性を阻害する方法であって、ヒト ALK6 の活性と比べて、ヒト ALK2 の活性を選択的に阻害する小分子を前記ヒトに投与する工程を含む、方法。

【請求項 36】

前記小分子が、

【化 36】



または薬学的に許容されるその塩ではない、請求項 30 から 35 のいずれかに記載の方法

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2013年3月4日に提出された、その全体が本明細書において援用される、米国仮特許出願第 61 / 772 , 465 号に対する優先権の利益を主張する。

【0002】

連邦政府支援の研究または開発に関する陳述

本発明は、米国政府により、国立衛生研究所の助成金 N I H / N H L B I 5 K 0 8 H

10

20

30

40

50

L O 7 9 9 4 3、N I H / N H L B I 5 R 0 1 D K 0 8 2 9 7 1、およびN I H / N I A M S 5 R 0 1 A R 0 5 7 3 7 4の下で一部援助された。米国政府は、本発明における特定の権利を有し得る。

【背景技術】

【0003】

トランスフォーミング成長因子 (T G F -) スーパーファミリーのリガンドが関与するシグナリングは、細胞の成長、分化、およびアポトーシスを含まれた広範な細胞プロセスの中核である。T G F - シグナリングは、I型受容体を動員しかつリン酸化する、I I型受容体 (セリン/トレオニンキナーゼ) へのT G F - リガンドの結合が関与する。次いで、このI型受容体を受容体制御型S M A D (R - S M A D、例えば、S M A D 1、S M A D 2、S M A D 3、S M A D 5、S M A D 8またはS M A D 9) をリン酸化し、S M A D 4に結合し、次に、このS M A D複合体は、転写調節においてある役割を果たす核に移行する。リガンドのT G Fスーパーファミリーは、2つの主要な分科を含み、T G F - / アクチビン/ 結節性および骨形成タンパク質 (B M P) により特徴付けられる。

10

【0004】

骨形成タンパク質 (B M P) リガンドにより媒介されるシグナルは、脊椎動物の一生にわたって多様な役割を果たす。背腹軸は、胚形成の間に、リガンド、受容体、補助受容体、および可溶性阻害剤の協調発現により形成されるB M Pシグナリングの勾配によって確立される (Massagueら、Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1巻 : 169 ~ 178頁、2000年)。過剰なB M Pシグナリングは、背側構造を犠牲にした腹側の拡大である腹側化を引き起こす一方、B M Pシグナリングの低下は、腹側構造を犠牲にした背側の拡大である背側化を引き起こす (Nguyenら、Dev. Biol. 199巻 : 93 ~ 110頁、1998年 ; Furthauerら、Dev. Biol. 214巻 : 181 ~ 196頁、1999年 ; Mintzerら、Development 128巻 : 859 ~ 869頁、2001年 ; Schmidら、Development 127巻 : 957 ~ 967頁、2000年)。B M Pは、原腸形成、中胚葉誘導、器官形成、および軟骨性骨形成の重要な調節因子であり、多能性細胞集団の運命を調節する (Zhao、Genesis 35巻 : 43 ~ 56頁、2003年)。B M Pシグナルはまた、生理機能および疾患において重大な役割も果たし、原発性肺高血圧症、遺伝性出血性毛細血管拡張症候群、進行性骨化性線維異形成症、および若年性ポリボース症候群に関与する (Waiteら、Nat. Rev. Genet. 4巻 : 763 ~ 773頁、2003年 ; Papanikolaouら、Nat. Genet. 36巻 : 77 ~ 82頁、2004年 ; Shoreら、Nat. Genet. 38巻 : 525 ~ 527頁、2006年)。

20

30

【0005】

B M Pシグナリングファミリーは、T G F - スーパーファミリーの多様な部分集団である (Sebaldら、Biol. Chem. 385巻 : 697 ~ 710頁、2004年)。20種を超える公知のB M Pリガンドが、3種の異なるI I型受容体 (B M P R I I、A c t R I I aおよびA c t R I I b) および少なくとも4種のI型受容体 (A L K 1、A L K 2、A L K 3およびA L K 6) により認識される。二量体リガンドは、受容体ヘテロマーの構築を容易にし、構成的に活性なI I型受容体セリン/トレオニンキナーゼがI型受容体セリン/トレオニンキナーゼをリン酸化するのを可能にする。活性化されたI型受容体は、B M P応答性 (B R -) S M A Dエフェクター (S M A D 1、S M A D 5、およびS M A D 8) をリン酸化し、T G Fシグナリングもやはり容易にするc o - S M A Dである、S M A D 4との複合体において核転座を容易にする。さらに、B M Pシグナルは、S M A D非依存的に、M A P K p 3 8などの細胞内エフェクターを活性化することができる (Noheら、Cell Signal 16巻 : 291 ~ 299頁、2004年)。ノギン、コーディン、グレムリン、およびホリスタチンなどの可溶性B M P阻害剤は、リガンド隔離によりB M P vを制限する。

40

ペプチドホルモンであり、全身の鉄のバランスの中心的な調節因子である、ヘプシジンの発現を調節する際のB M Pシグナルの役割もまた示唆されてきた (Pigeonら、J. Biol. Chem. 276巻 : 7811 ~ 7819頁、2001年 ; Fraenkelら、J. Clin. Invest. 101巻 : 1000 ~ 1006頁、2000年)。

50

t. 115 卷：1532～1541 頁、2005 年；Nicolasら、Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 99 卷：4596～4601 頁、2002 年；Nicolasら、Nat. Genet. 34 卷：97～101 頁、2003 年）。ヘプシジンは結合して、脊椎動物における唯一の鉄の輸送体であるフェロポーチンの分解を促進する。フェロポーチン活性の喪失は、腸細胞、マクロファージおよび肝細胞中の細胞内貯蔵から血流への鉄の可動化を妨げる（Nemethら、Science 306 卷：2090～2093 頁、2004 年）。BMPシグナリングと鉄代謝の間のリンクは、治療法の潜在的な標的となる。

【0006】

リガンド（現在、25種より多い異なるリガンド）および受容体（BMPを認識する4種のI型受容体および3種のII型受容体）のレベルにおけるBMPおよびTGF-スーパーファミリーのおびただしい構造的多様性、ならびに受容体結合のヘテロ四量体の様式を考慮すると、可溶性受容体、内在性阻害剤、または中和抗体によってBMPシグナルを阻害する慣習的な手法は、実践的でも効果的でもない。ノギンおよびホリスタチンなどの内在性阻害剤は、リガンドのサブクラスに対して限定的な特異性を有する。単一受容体は、リガンドに対して限定的な親和性を有する一方、受容体ヘテロ四量体は、特定のリガンドに対して一層の特異性を示す。特定のリガンドまたは受容体に対して特異的な中和抗体は既に記載されており、この抗体もまた、このシグナリング系の構造的多様性によって限定される。したがって、BMPシグナリング経路に特異的に拮抗し、かつ治療的または実験的適用（上の列挙されたものなど）においてこれらの経路を操作するために使用することができる薬理剤に対する必要性が当分野において存在している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Massagueら、Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 1 卷：169～178 頁、2000 年

【非特許文献2】Nguyenら、Dev. Biol. 199 卷：93～110 頁、1998 年

【非特許文献3】Furthauerら、Dev. Biol. 214 卷：181～196 頁、1999 年

【非特許文献4】Mintzerら、Development 128 卷：859～869 頁、2001 年

【非特許文献5】Schmidら、Development 127 卷：957～967 頁、2000 年

【非特許文献6】Zhao、Genesis 35 卷：43～56 頁、2003 年

【非特許文献7】aiteら、Nat. Rev. Genet. 4 卷：763～773 頁、2003 年

【非特許文献8】Papanikolaouら、Nat. Genet. 36 卷：77～82 頁、2004 年

【非特許文献9】Shoreら、Nat. Genet. 38 卷：525～527 頁、2006 年

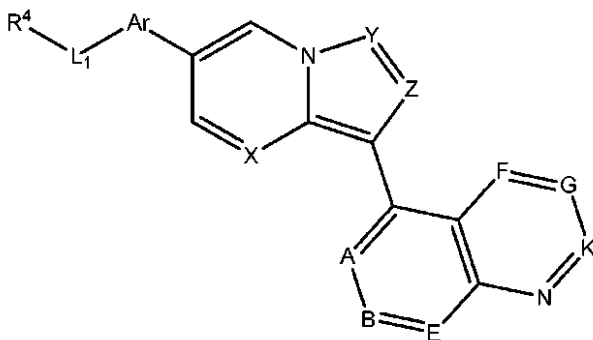
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

一態様において、本発明は、一般式 I

【化1】



式 I

(式中、

XおよびYは、CR¹⁵およびNから独立して選択され、

Zは、CR³およびNから選択され、

Arは、置換または非置換のアリールおよびヘテロアリールから選択され、

L₁は存在しないか、または置換もしくは非置換のアルキルおよびヘテロアルキルから選択され、

A、B、E、F、GおよびKは、出現毎に独立して、CR¹⁶およびNから選択され、但し、A、B、E、F、GおよびKの2個以下しかNではなく、

R³は、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ハロゲン、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

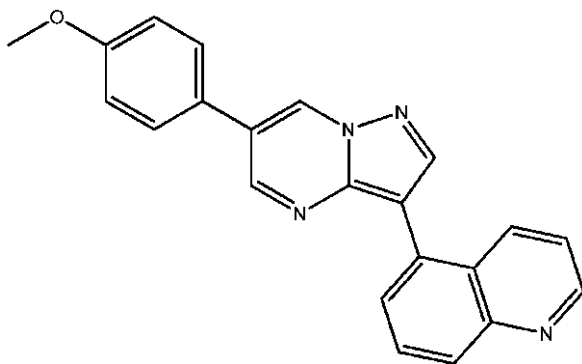
R⁴は、H、および置換もしくは非置換のアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R¹⁵は、出現毎に独立して、H、および置換もしくは非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択され、

R¹⁶は、出現毎に独立して、存在しないか、またはH、および置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される)

により表される化合物を含む、SMAD1/5/8の、BMP誘発性リン酸化を阻害する化合物であって、但し、以下の化合物

【化2】



を除外する、化合物を提供する。

【0009】

ある特定の実施形態において、YがNであるか、またはArが環内に窒素原子を含むかのどちらかである。

【0010】

ある特定の実施形態において、Arは、置換または非置換のヘテロアリール、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、キノリン、およびピリミジンを表す。ある特定の実施形態において、Arは、フェニルなどの置換または非置換のアリールを表す。ある特定

10

20

30

40

50

の実施形態において、 A_r は、フェニル環などの6員環であり、ここで、例えば、 L_1 は、二環式コアに対して A_r のパラ位上に位置している。

【0011】

ある特定の実施形態において、 A_r は、6員のアリールまたはヘテロアリール環を表す。

【0012】

ある特定の実施形態において、上で議論されている通り、 A_r 上の置換基は、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミド（好ましくは、置換または非置換のアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、またはシアノ）から選択される。

10

【0013】

ある特定の実施形態において、 A 、 B 、 E 、 F 、 G および K は、 CR^{16} または N であり、但し、 A 、 B 、 E 、 F 、 G および K の2個以下しか N ではない。

【0014】

ある特定の実施形態において、 A 、 B 、 E 、 F 、 G および K は、 CH である。

20

【0015】

ある特定の実施形態において、 L_1 は、連結基 M_k を表し、ここで、 k は、1~8、好ましくは2~4の整数であり、 M はそれぞれ、 $C(R^{18})_2$ 、 NR^{19} 、 S 、 SO_2 または O から選択される単位、好ましくは2個のヘテロ原子が隣接位に出現しないように選択される単位、より好ましくは任意の窒素原子と別のヘテロ原子との間に少なくとも2個の炭素原子を有する単位を表し、ここで、 R^{18} は、出現毎に独立して、 H 、および置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくは H または低級アルキルから選択され、 R^{19} は、 H 、および置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、オキシド、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくは H または低級アルキルから選択される。

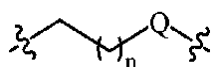
30

【0016】

ある特定の実施形態において、 L_1 は存在しない。ある特定の実施形態において、 L_1 は、置換または非置換のアルキル（例えば、 $C_1 \sim C_8$ 鎖、好ましくは $C_2 \sim C_4$ 鎖）およびヘテロアルキルから選択される。ある特定のこうした実施形態において、 L_1 は、構造

40

【化3】



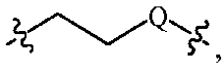
【0017】

（式中、 n は0~4の整数であり、 Q は、 $CR^{10}R^{11}$ 、 NR^{12} 、 O 、 S 、 $S(O)$ 、および SO_2 から選択され、 R^{10} および R^{11} は、出現毎に独立して、 H 、および置換または非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、

50

スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくはHまたは低級アルキルから選択され、 $R^{1,2}$ は、H、および置換または非置換のアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、オキシド、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくはHまたは低級アルキルから選択される)を有する。ある特定の実施形態において、 L_1 は、構造

【化4】

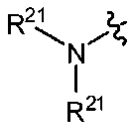


(式中、Qは、 CH_2 、NH、S、 SO_2 、またはO、好ましくはOである)を有する。

【0018】

ある特定の実施形態において、 R^4 は、

【化5】

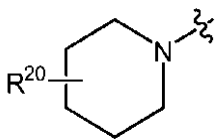


(式中、 $R^{2,1}$ は、出現毎に独立して、H、および置換または非置換のアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくはH、または低級アルキルから選択される)である。

【0019】

ある特定の実施形態において、 R^4 は、例えば、N、SまたはOなどの1個または2個のヘテロ原子を含むヘテロシクリル(例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、またはラクタム)である。ある特定のこうした実施形態において、 R^4 は、1個の窒素原子を含むヘテロシクリル、例えば、

【化6】



(式中、 $R^{2,0}$ は存在しないか、またはそれが結合している環上の、例えば、置換または非置換のアルキル、ヘテロアリール、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、およびスルホンアミド、好ましくはHまたは低級アルキルから選択される1~4つの置換基を表す)などのピペリジンまたはピロリジンである。ある特定の実施形態において、 R^4 は、2個の窒素原子を含むヘテロシクリル、例えば、ピペラジンである。ある特定の実施形態において、 R^4 は、1個の窒素および1個の酸素原子を含むヘテロシクリル、例えばモルホリンである。

【0020】

ある特定の実施形態において、 R^4 は、環の原子内にアミンを含む、ヘテロシクリルまたはヘテロアリール、例えば、ピリジル、イミダゾリル、ピロリル、ピペリジル、ピロリジル、ピペラジル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリルなどであり、かつ/またはアミノ置換基を有する。ある特定の実施形態において、 R^4 は、

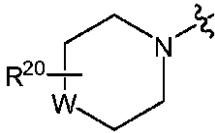
10

20

30

40

【化 7】



(式中、 R^{20} は上で定義されている通りであり、 W は結合を表すか、または $C(R^{21})_2$ 、 O 、もしくは NR^{21} から選択され、 R^{21} は、出現毎に独立して、 H 、および置換または非置換のアルキル、アラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、スルホニル、スルファモイル、またはスルホンアミド、好ましくは H または低級アルキルから選択される) である。

10

【0021】

ある特定の実施形態において、上で議論されている通り、 R^4 上の置換基は、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミド (好ましくは、置換もしくは非置換のアルキル、アルケニル、ヘテロアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノまたはシアノ) から選択される。

20

【0022】

ある特定の実施形態において、 L_1 は存在せず、 R^4 は A_r に直接結合している。 R^4 が A_r に直接結合している 6 員環であり、かつ N に対して環の 4 位にアミノ置換基を有する実施形態において、この N とアミン置換基は、環上でトランス配置してもよい。

【0023】

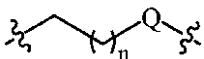
ある特定の実施形態において、 $L_1 - R^4$ は塩基性窒素含有基を含んでおり、例えば L_1 が窒素含有ヘテロアルキルまたはアミン置換アルキルを含むか、あるいは R^4 が置換もしくは非置換の窒素含有ヘテロシクリルまたはヘテロアリールを含む、かつ/またはアミン置換基により置換されているかのどちらかである。ある特定のこうした実施形態において、該塩基性窒素含有基の共役酸の pK_a は 6 もしくはそれより高いか、または 8 もしくはそれより高いことさえある。

30

【0024】

ある特定の実施形態において、 L_1 は、構造

【化 8】



(式中、 n は 0 ~ 4 の整数であり、 R^4 はヘテロシクリルである) を有する。

40

【0025】

ある特定の実施形態において、 L_1 は存在せず、 R^4 は、 H 、および置換もしくは非置換のアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、エステル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドである。

【0026】

ある特定の実施形態において、 L_1 は存在せず、 R^4 は、 H 、および置換もしくは非置換のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシ

50

ル、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミドまたはアミジノである。

【0027】

ある特定の実施形態において、 L_1 は存在せず、 R^4 は、ヘテロシクリル、とりわけ窒素含有ヘテロシクリルである。ある特定の実施形態において、 L_1 は存在せず、 R^4 は、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジンまたはモルホリンである。

【0028】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 が存在しない場合、 R^4 はシクロアルキルである。

【0029】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（とりわけ、窒素含有複素環）である場合、 Y は CR^{15} であり、ここで R^{15} は上で定義されている通りである。上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がピペリジンである場合、 Y は CR^{15} であり、ここで R^{15} は上で定義されている通りである。 Y が CR^{15} である特定の実施形態において、 R^{15} は、H、低級アルキル、ヘテロアルキル、およびエステル（例えば、メチルエステルなどの低級アルキルエステル）から選択される。

10

【0030】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（とりわけ、窒素含有ヘテロシクリル）である場合、 X は CR^{15} であり、ここで R^{15} は上で定義されている通りである。上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がピペリジンである場合、 X は CR^{15} であり、ここで R^{15} は上で定義されている通りである。 X が R^{15} である、ある特定の実施形態において、 R^{15} は、H、低級アルキル、およびヘテロアルキルから選択される。

20

【0031】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（とりわけ、窒素含有ヘテロシクリル）である場合、 Z は CR^3 であり、ここで R^3 は上で定義されている通りである。上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がピペリジンである場合、 Z は CR^3 であり、ここで R^3 は上で定義されている通りである。 Z が CR^3 である、ある特定の実施形態において、 R^3 は、H、低級アルキル、およびヘテロアルキルから選択される。

30

【0032】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（とりわけ、ピペリジンなどの窒素含有複素環）である場合、 R^{13} は、それが結合している環上の2つの置換基を表し、出現毎に独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される。

【0033】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（とりわけ、ピペリジンなどの窒素含有複素環）である場合、 Ar は、置換または非置換のヘテロアリール（例えば、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、キノリン、およびピリミジン）を表す。ある特定のこうした実施形態において、 Ar は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンア

40

50

ミドから選択される、1つまたは複数の置換基により置換されている。

【0034】

上で開示されているある特定の実施形態において、 L_1 がヘテロアルキルであり、 R^4 がヘテロシクリル（例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなど）である場合、 R^4 は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される、1つまたは複数の置換基により置換されている。

10

【0035】

上で開示されているある特定の実施形態において、化合物は、以下の特徴の1つまたは複数を有する：

YはNであるか、またはArは環内に窒素原子を含むかのどちらかである、

L_1 は存在しない、

R^4 は、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールである、

Xは CR^{15} である、

Yは CR^{15} である、

Zは CR^3 である、

20

A、B、E、F、GおよびKは CR^{16} である、

R^{13} は、それが結合している環上の1~2つの置換基を表し、出現毎に独立して、置換もしくは非置換のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アシルアミノ、カルバメート、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される、

【0036】

Arは、置換もしくは非置換のアリールまたはヘテロアリール（例えば、ピロール、フラン、チオフエン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、キノリン、およびピリミジン）を表す、

30

【0037】

Arは、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ハロゲン、アシル、カルボキシル、エステル、ヒドロキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、シアノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される、1つまたは複数の置換基により置換されており、

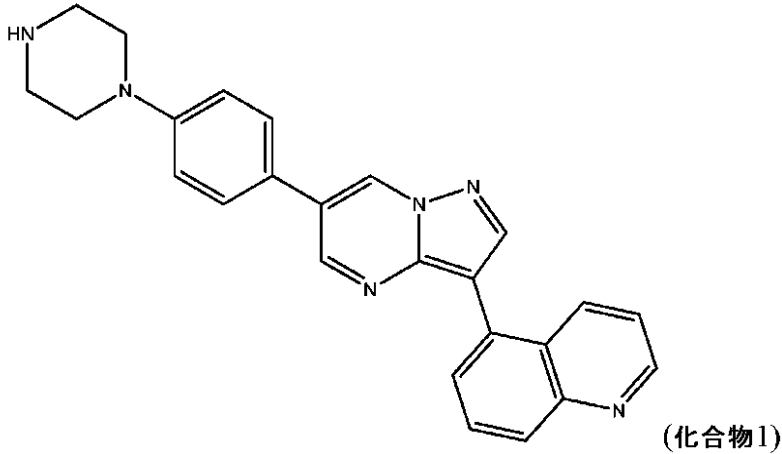
R^4 は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、アシル、カルボキシル、エステル、アルキルチオ、アシルオキシ、アミノ、アシルアミノ、カルバメート、アミド、アミジノ、スルホニル、スルホキシド、スルファモイル、またはスルホンアミドから選択される、1つまたは複数の置換基により置換されている。

40

【0038】

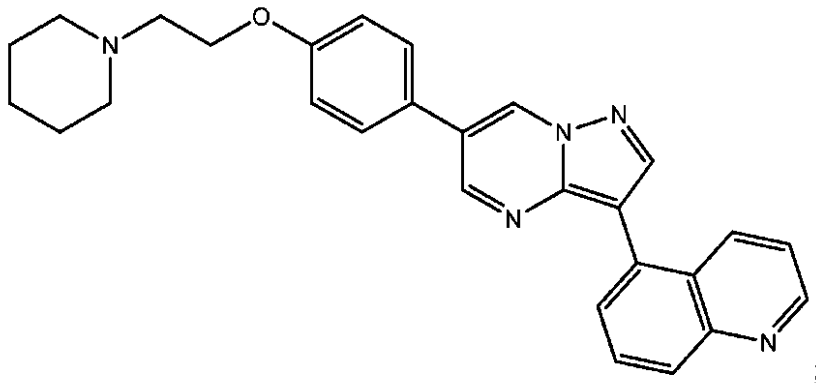
例示的な式Iの化合物には、

【化 9】



10

【化 10】



20

およびそれらの塩（薬学的に許容される塩を含む）が含まれる。

30

【0039】

一態様において、本発明は、本明細書において開示されている化合物、および薬学的に許容される添加剤または溶媒を含む医薬組成物を提供する。ある特定の実施形態において、医薬組成物は、本明細書において開示されている化合物のプロドラッグを含んでもよい。

【0040】

別の態様において、本発明は、SMAD1/5/8のBMP誘発性リン酸化を阻害する方法であって、細胞を本明細書において開示されている化合物に接触させる工程を含む、方法を提供する。

【0041】

ある特定の実施形態において、本方法は、骨形成タンパク質（BMP）シグナリングの阻害により利益を得る対象において疾患または状態を処置または予防する。ある特定の実施形態において、該疾患または状態は、肺高血圧症、遺伝性出血性毛細血管拡張症候群（hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome）、心臓弁奇形、心臓構造奇形、進行性骨化性線維異形成症、若年性家族性ポリポーシス症候群、上皮小体疾患、がん（例えば、乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、骨転移、肺転移、骨肉腫、および多発性骨髄腫）、貧血、血管石灰化、アテローム性動脈硬化症、弁石灰化、腎性骨形成異常症、炎症性障害（例えば、強直性脊椎炎）、ウイルス、細菌、真菌、結核菌および寄生生物による感染症から選択される。

40

【0042】

ある特定の実施形態において、本方法は、異常に高いか、または疾患の発症する患者の

50

リスクもしくは望ましくない医療状態を高める、ApoB-100および/またはLDLおよび/または総コレステロールのレベルを有する対象において、ApoB-100および/またはLDLおよび/または総コレステロールの循環レベルを低下させる。ある特定の実施形態において、対象において、ApoB-100および/またはLDLおよび/または総コレステロールの循環レベルを低下させる方法は、原発性または続発性心血管イベントを低減する。ある特定の実施形態において、本方法は、骨形成タンパク質（BMP）シグナリングの阻害により利益を得る対象において疾患または状態を処置または予防する。ある特定の実施形態において、該疾患または状態は、肺高血圧症；遺伝性出血性毛細血管拡張症候群；心臓弁奇形；心臓構造奇形；進行性骨化性線維異形成症（fibrodysplasia ossificans progressive）；若年性家族性ポリポーシス症候群；上皮小体疾患；がん（例えば、乳癌、前立腺癌、腎細胞癌、骨転移、肺転移、骨肉腫、および多発性骨髄腫）；貧血；血管石灰化；血管炎症；アテローム性動脈硬化症；後天性もしくは先天性高コレステロール血症または高リポタンパク質血症；脂質吸収もしくは代謝の欠陥に関連する疾患、障害または症候群；高脂血症により引き起こされる疾患、障害または症候群；弁石灰化；腎性骨形成異常症；炎症性障害（例えば、強直性脊椎炎）、ウイルス、細菌、真菌、結核菌および寄生生物による感染から選択される。

10

【0043】

別の態様において、本発明は、対象において高コレステロール血症、高脂血症、高リポタンパク質血症または肝臓脂肪症を処置する方法であって、有効量の本明細書において開示されている化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。ある特定のこうした実施形態において、高コレステロール血症、高脂血症、高リポタンパク質血症または肝臓脂肪症は、後天性高コレステロール血症、高脂血症、高リポタンパク質血症または肝臓脂肪症である。ある特定のこうした実施形態において、高コレステロール血症、高脂血症、高リポタンパク質血症、または肝臓脂肪症は、糖尿病、高脂肪食および/または座ることの多いライフスタイル、肥満、代謝症候群、内在性または続発性肝臓疾患、胆汁性肝硬変症または他の胆汁うっ滞障害、アルコール依存症、膵臓炎、ネフローゼ症候群、末期腎疾患、甲状腺機能低下症、チアジド、ベータ遮断薬、レチノイド、高活性抗レトロウイルス剤、エストロゲン、プロゲステンまたはグルココルチコイドの投与による医原性に関連する。

20

【0044】

別の態様において、本発明は、対象において、冠動脈、脳、または末梢血管の疾患から発生する原発性および続発性心血管イベントを低減する方法であって、有効量の本明細書において開示されている化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。

30

【0045】

別の態様において、本発明は、対象において、非アルコール性脂肪性肝疾患（NAFLD）、脂肪誘発性肝臓損傷、線維症、肝硬変または非アルコール性脂肪性肝炎（NASH）に関連する、対象の肝機能障害を予防および処置する方法であって、有効量の本明細書において開示されている化合物を投与する工程を含む、方法を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、細胞の拡大増殖または分化を誘導する方法であって、細胞を本明細書において開示されている化合物に接触させる工程を含む、方法を提供する。ある特定の実施形態において、該細胞は、胚性幹細胞および成体幹細胞から選択される。ある特定の実施形態において、上記細胞はインビトロである。

40

【0047】

ある特定の実施形態において、本発明の方法は、細胞を本明細書において開示されている化合物のプロドラッグに接触させる工程を含むことができる。

【図面の簡単な説明】

【0048】

【図1】図1aは、ALK1、ALK2、ALK3、ALK4およびALK5に対する、様々なBMP阻害剤のIC₅₀値を示す図である。

【0049】

50

図 1 b および 1 c は、A L K 2 に対する様々な B M P 阻害剤の選択性の倍率を示す図である。

【 0 0 5 0 】

【 図 2 】 図 2 a および 2 b は、A L K 2 および A L K 5 に対する様々な B M P 阻害剤の選択性を示すグラフである。

【 0 0 5 1 】

【 図 3 】 図 3 a、3 b、4 a および 4 b は、B M P 応答性 (B R E - L u c C 2 C 1 2) および T G F - 応答性 (C A G A - L u c 2 9 3 T) 細胞をベースとするルシフェラーゼレポーターアッセイ系における、c a A L K 1、c a A L K 2、c a A L K 3、c a A L K 4 および c a A L K 5 に関する、様々な B M P 阻害剤の選択性を示す図である。 10

【 図 4 】 図 3 a、3 b、4 a および 4 b は、B M P 応答性 (B @0013 R E - L u c C 2 C 1 2) および T G F - 応答性 (C A G A - L u c 2 9 3 T) 細胞をベースとするルシフェラーゼレポーターアッセイ系における、c a A L K 1、c a A L K 2、c a A L K 3、c a A L K 4 および c a A L K 5 に関する、様々な B M P 阻害剤の選択性を示す図である。

【 0 0 5 2 】

【 図 5 】 図 5 a は、A L K 1、A L K 2、A L K 3、A L K 4 および A L K 5 に関する、化合物 1 に相当する L D N - 2 1 2 8 5 4 の阻害プロファイルを示す図である。

【 0 0 5 3 】

図 5 b および 5 c は、B M P R 2 - / - における B M P 7 誘発性 p S M A D 1 / 5 / 8、および T G F - 1 誘発性 p S M A D 2 を使用する、L D N - 1 9 3 1 8 9 に対する、化合物 1 に相当する L D N - 2 1 2 8 5 4 の選択性の向上を示すグラフである。 20

【 0 0 5 4 】

【 図 6 】 図 6 a および 6 b は、c a A L K 2 および c a A L K 3 に関する、化合物 1 に相当する L D N - 2 1 2 8 5 4、および L D N - 1 9 3 1 8 9 の選択性、ならびに B M P 6 および B M P 4 誘発性アルカリホスファターゼ (A L P) に関して得られた阻害曲線を示すグラフである。

【 0 0 5 5 】

【 図 7 】 図 7 a は、ヘプシジン発現に及ぼす、化合物 1 に相当する L D N - 2 1 2 8 5 4、および L D N - 1 9 3 1 8 9 の効果を示すグラフである。 30

【 0 0 5 6 】

【 図 8 】 図 8 a および 8 b は、x 線画像、および異所的骨形成を視覚化するためのアリザリンレッド / アルシアンブルー染色、および A d . C r e 注射部位における A L K 2 ^{Q 2 0 7 D} 発現を確認するための G F P 発現を含み、進行性骨化性線維異形成症 (F O P) 変異体マウスにおける、化合物 1 に相当する L D N - 2 1 2 8 5 4 の効果を示している図である。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 5 7 】

本発明は、B M P シグナリング経路を阻害する化合物、および B M P シグナリングの阻害により利益を得る対象において、疾患または状態を処置または予防するための方法を提供する。 40

I . 化合物

【 0 0 5 8 】

本発明の化合物には、上で開示されている式 I の化合物、およびその塩 (薬学的に許容される塩を含む) が含まれる。こうした化合物は、本明細書において開示されている組成物および方法に好適である。

II . 定義

【 0 0 5 9 】

用語「アシル」は、当分野において認識されており、一般式ヒドロカルビル C (O) - 50

、好ましくはアルキルC(O)-により表される基を指す。

【0060】

用語「アシルアミノ」は、当分野において認識されており、アシル基により置換されているアミノ基を指し、例えば、式ヒドロカルビルC(O)NH-、好ましくはアルキルC(O)NH-により表すことができる。

【0061】

用語「アシルオキシ」は、当分野において認識されており、一般式ヒドロカルビルC(O)O-、好ましくはアルキルC(O)O-により表される基を指す。

【0062】

用語「脂肪族」は、本明細書において使用される場合、完全に飽和しているか、または1つまたは複数の不飽和単位を含有する、直鎖状、鎖状、分岐状、または環状炭化水素を含む。脂肪族基は、置換されていてもよく、非置換であってもよい。

10

【0063】

用語「アルコキシ」は、そこに結合しているアルキル基を有している酸素を指す。代表的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。

【0064】

用語「アルケニル」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1つの二重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルケニル」および「置換アルケニル」の両方を含むことが意図され、これらの後者である置換アルケニルは、アルケニル基の1個または複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルケニル部分を指す。こうした置換基は、1つまたは複数の二重結合に含まれるかまたは含まれない1個または複数の炭素上に出現し得る。さらに、こうした置換基としては、安定性により許容されない場合を除いて、以下で議論される通り、アルキル基に対して企図されるすべてが挙げられる。例えば、アルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基またはヘテロアリール基からなる1つまたは複数のものによるアルケニル基の置換が企図される。好ましい実施形態において、直鎖状または分岐鎖状アルケニルは、その主鎖中に1~12個の炭素、好ましくはその主鎖中に1~8個の炭素、より好ましくはその主鎖中に1~6個の炭素を有する。例示的なアルケニル基としては、アリル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテニルなどが挙げられる。

20

30

【0065】

用語「アルキル」は、直鎖状アルキル基および分岐鎖状アルキル基を含めた、飽和脂肪族基のラジカルを指す。好ましい実施形態において、直鎖状または分岐鎖状アルキルは、その主鎖中に30個またはそれより少ない（例えば、直鎖の場合C₁~C₃₀、分岐鎖の場合C₃~C₃₀）、より好ましくは20個またはそれより少ない炭素原子を有する。ある特定の実施形態において、アルキル基は、低級アルキル基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチルおよびn-ペンチルである。

【0066】

さらに、本明細書、実施例および特許請求の範囲全体を通して使用されている、用語「アルキル」（または「低級アルキル」）は、「非置換アルキル」および「置換アルキル」の両方を含むことが意図され、これらの後者である「置換アルキル」は、炭化水素主鎖の1個または複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキル部分を指す。ある特定の実施形態において、直鎖状または分岐鎖状アルキルは、その主鎖中に30個またはそれより少ない炭素原子を有する（例えば、直鎖の場合、C₁~C₃₀、分岐鎖の場合、C₃~C₃₀）。好ましい実施形態において、上記の鎖は、その主鎖中に10個またはそれ以下の炭素原子（C₁~C₁₀）を有する。他の実施形態において、上記鎖は、その主鎖中に6個またはそれより少ない炭素（C₁~C₆）原子を有する。

40

【0067】

こうした置換基としては、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシカルボニル、ホルミルまたはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステ

50

ル、チオアセテートまたはチオホルメートなど)、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフェート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、またはアリールもしくはヘテロアリール部分を挙げることができる。

【0068】

用語「 C_{x-y} 」は、化学部分(アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなど)と併せて使用される場合、鎖中に $x-y$ 個の炭素を含有する基を含むことを意味する。例えば、用語「 C_{x-y} アルキル」は、トリフルオロメチルおよび2,2,2-トリフルオロエチル(tirfluoroethyl)などのハロアルキル基を含めた、鎖中に $x-y$ 個の炭素を含有する直鎖状アルキル基および分岐鎖状アルキル基を含む、置換または非置換の飽和炭化水素基を指す。 C_0 アルキルは、この基が末端位に存在する場合は水素を示し、内部にある場合、結合を示す。用語「 C_{2-y} アルケニル」および「 C_{2-y} アルキニル」は、長さおよび可能な置換において、上記のアルキルと類似しているが、少なくとも1つの二重結合または三重結合をそれぞれ含有する置換または非置換の不飽和脂肪族基を指す。

10

【0069】

用語「アルキルアミノ」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1つのアルキル基により置換されているアミノ基を指す。

20

【0070】

用語「アルキルチオ」は、本明細書において使用される場合、アルキル基により置換されているチオール基を指し、一般式アルキルS-により表すことができる。

【0071】

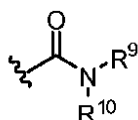
用語「アルキニル」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1つの三重結合を含有する脂肪族基を指し、「非置換アルキニル」と「置換アルキニル」の両方を含むことが意図され、これらの後者である置換アルキニルは、アルキニル基の1個または複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有するアルキニル部分を指す。こうした置換基は、1つまたは複数の三重結合に含まれるかまたは含まれない1個または複数の炭素上に出現し得る。さらに、こうした置換基としては、安定性により許容されない場合を除いて、上で議論されている通り、アルキル基に対して企図されるものすべてが挙げられる。例えば、1つまたは複数のアルキル基、カルボシクリル基、アリール基、ヘテロシクリル基、またはヘテロアリール基によるアルキニル基の置換が企図される。好ましい実施形態において、アルキニルは、その主鎖中に1~12個の炭素、好ましくはその主鎖中に1~8個の炭素、より好ましくはその主鎖中に1~6個の炭素を有する。例示的なアルキニル基としては、プロピニル、ブチニル、3-メチルペンタ-1-イニルなどが挙げられる。

30

【0072】

用語「アミド」は、本明細書において使用される場合、以下の基

【化11】



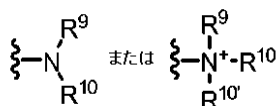
40

(式中、 R^9 および R^{10} は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または R^9 と R^{10} は、それらが結合するN原子と一緒にあって、その環構造中に4~8個の原子を有する複素環を完成させる)を指す。

【0073】

用語「アミン」および「アミノ」は、当分野において認識されており、非置換アミンと置換アミンの両方、およびそれらの塩、例えば、以下によって表すことができる部分

【化 1 2】



(式中、 R^9 、 R^{10} および $\text{R}^{10'}$ は、それぞれ独立して、水素またはヒドロカルビル基を表すか、または R^9 と R^{10} は、それらが結合する N 原子と一緒にあって、その環構造中に 4 ~ 8 個の原子を有する複素環を完成させる) を指す。

【0074】

用語「アミノアルキル」は、本明細書において使用される場合、アミノ基により置換されているアルキル基を指す。

10

【0075】

用語「アラルキル」は、本明細書において使用される場合、1 つまたは複数のアリール基により置換されているアルキル基を指す。

【0076】

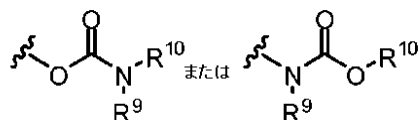
用語「アリール」は、本明細書において使用される場合、環の各原子が炭素である、置換または非置換の単環式芳香族基を含む。好ましくは、この環は、5 ~ 7 員環であり、より好ましくは 6 員環である。アリール基としては、フェニル、フェノール、アニリンなどが挙げられる。

20

【0077】

用語「カルバメート」は、当分野において認識されており、以下の基

【化 1 3】



(式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素、またはアルキル基などのヒドロカルビル基を表す) を指す。

【0078】

用語「炭素環」、「カルボシクリル」、および「炭素環式」は、本明細書において使用される場合、該環の各原子が炭素である、飽和または不飽和の非芳香族環を指す。好ましくは、炭素環の環は、3 ~ 10 個の原子、より好ましくは 5 ~ 7 個の原子を含有する。

30

【0079】

用語「カルボシクリルアルキル」は、本明細書において使用される場合、炭素環基により置換されているアルキル基を指す。

【0080】

用語「カーボネート」は、当分野において認識されており、基 - $\text{O} \text{C} \text{O}_2 - \text{R}^9$ を指し、ここで、 R^9 は、アルキル基などのヒドロカルビル基を表す。

【0081】

用語「カルボキシ」は、本明細書において使用される場合、式 - $\text{C} \text{O}_2 \text{H}$ により表される基を指す。

40

【0082】

用語「シクロアルキル」は、本明細書において使用される場合、飽和脂肪族環のラジカルを指す。好ましい実施形態において、シクロアルキルは、その環構造中に 3 ~ 10 個の炭素原子、より好ましくは、その環構造中に 5 ~ 7 個の炭素原子を有する。適切なシクロアルキルとしては、シクロヘプチル、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、およびシクロプロピルが挙げられる。

【0083】

用語「エステル」は、本明細書において使用される場合、基 - $\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ を指し、ここで、 R^9 は、アルキル基またはアラルキル基などのヒドロカルビル基を表す。

50

【0084】

用語「エーテル」は、本明細書において使用される場合、酸素を介して別のヒドロカルビル基に連結しているヒドロカルビル基を指す。したがって、ヒドロカルビル基のエーテル置換基は、ヒドロカルビル-O-であり得る。エーテルは、対称または非対称のいずれかであり得る。エーテルの例としては、以下に限定されないが、複素環-O-複素環およびアリール-O-複素環が挙げられる。エーテルには、一般式アルキル-O-アルキルにより表すことができる、「アルコキシアルキル」基が含まれる。

【0085】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、本明細書において使用される場合、ハロゲンを意味し、クロロ、フルオロ、プロモおよびヨードを含む。

10

【0086】

用語「ヘテロアルキル」は、本明細書において使用される場合、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、S、または NR^{50} （ここで、 R^{50} はHまたは低級アルキルである場合など））を含む、炭素原子の飽和鎖または不飽和鎖を指し、ここで、2個のヘテロ原子は隣接していない。

【0087】

用語「ヘトアルキル (heteralkyl)」および「ヘテロアルキル」は、本明細書において使用される場合、ヘトアリール (hetaryl) 基により置換されているアルキル基を指す。

【0088】

用語「ヘテロアリール」および「ヘトアリール」は、置換または非置換の、芳香族単環式構造、好ましくは5~7員環、より好ましくは5~6員環を含み、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、O、NまたはS）、好ましくは1~4個または1~3個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。2個またはそれより多いヘテロ原子がヘテロアリール環中に存在する場合、それらのヘテロ原子は同じであってもよく、異なってもよい。用語「ヘテロアリール」および「ヘトアリール」はまた、2個またはそれより多い炭素が2つの隣り合っている環に共通している、二環式またはそれより多い環式環を有する多環式環系も含み、ここで、該環の少なくとも1つが、複素芳香族性であり、例えば、他の環式環は、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび/またはヘテロシクリルであり得る。好ましい多環式環系は、該環の両方が芳香族である二環式環を有する。ヘテロアリール基としては、例えば、ピロール、フラン、チオフェン、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、キノリン、およびピリミジンなどが挙げられる。

20

30

【0089】

用語「ヘテロ原子」は、本明細書において使用される場合、炭素または水素以外の任意の元素の原子を意味する。好ましいヘテロ原子は、窒素、酸素および硫黄である。

【0090】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」、および「複素環式」とは、置換または非置換の、非芳香族環構造、好ましくは3~10員環、より好ましくは3~7員環を指し、これらの環構造は、少なくとも1個のヘテロ原子、好ましくは1~4個のヘテロ原子、より好ましくは1個または2個のヘテロ原子を含む。ヘテロシクリル基としては、例えば、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、ラクトン、ラクタムなどが挙げられる。

40

【0091】

用語「ヘテロシクリルアルキル」は、本明細書において使用される場合、複素環基により置換されているアルキル基を指す。

【0092】

用語「ヒドロカルビル」は、本明細書において使用される場合、=O置換基または=S置換基を有していない、炭素原子を介して結合している基を指し、通常、少なくとも1個の炭素-水素結合、および主に炭素主鎖を有するが、場合によりヘテロ原子を含み得る。

50

したがって、メチル、エトキシエチル、2 - ピリジル、およびトリフルオロメチルのような基が本出願の目的のためのヒドロカルビルであると見なされるが、アセチル（連結炭素上に = O 置換基を有する）、およびエトキシ（炭素ではなく、酸素を介して連結している）などの置換基は、そのように見なされない。ヒドロカルビル基としては、以下に限定されないが、アリール、ヘテロアリール、炭素環、複素環、アルキル、アルケニル、アルキニル、およびこれらの組合せが挙げられる。

【0093】

用語「低級」は、アシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、またはアルコキシなどの化学部分と併せて使用される場合、置換基中に10個またはそれより少ない、好ましくは6個またはそれより少ない非水素原子がある基を含むことを意味する。

「低級アルキル」は、例えば、10個またはそれより少ない、好ましくは6個またはそれより少ない炭素原子を含有するアルキル基を指す。直鎖状または分岐鎖状低級アルキルの例としては、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、ブチル、および第三級 - ブチルなどが挙げられる。ある特定の実施形態において、本明細書において定義されているアシル、アシルオキシ、アルキル、アルケニル、アルキニルまたはアルコキシ置換基は、それらが単独で現れても、またはアラルキルという列挙（この場合、例えば、アルキル置換基中の炭素原子を数える場合、そのアリール基内部の原子は数えない）における場合などの他の置換基と組み合わせられて現れても、それぞれ、低級アシル、低級アシルオキシ、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、または低級アルコキシである。

【0094】

用語「ポリシクリル」、「多環」、および「多環式」は、2個またはそれより多い環（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、アリール、ヘテロアリール、および/またはヘテロシクリル）であって、2個またはそれより多い原子が2個の隣り合っている環と共通である環を指し、例えば、この環は「縮合環」である。好ましい多環は、2 ~ 3個の環を有する。多環のそれぞれの環は、置換または非置換であり得る。ある特定の実施形態において、多環の各環は、その環中に3 ~ 10個、好ましくは5 ~ 7個の原子を含有する。

【0095】

用語「置換されている」とは、主鎖の1個または複数の炭素上の水素を置き換える置換基を有する部分を指す。「置換」または「により置換されている」は、こうした置換が、置換された原子および置換基の容認される価数に従っており、かつその置換が、例えば、転移、環化、脱離などによるなどの変換を自発的に受けない、安定な化合物をもたらすという暗黙の条件を含むことが理解されよう。本明細書において使用される場合、用語「置換されている」は、有機化合物の許容可能な置換基をすべて含むことが企図される。広範な態様において、この許容可能な置換基としては、有機化合物の非環式および環式の、分岐状および非分岐状の炭素環式ならびに複素環式、芳香族ならびに非芳香族置換基が挙げられる。この許容可能な置換基は、適切な有機化合物の場合、1個または複数であり得、かつ同一でありまたは異なり得る。本発明の目的のために、窒素などのヘテロ原子は、水素置換基、および/またはそのヘテロ原子の価数を満足する、本明細書において記載されている有機化合物の任意の許容可能な置換基を有することができる。置換基としては、本明細書において記載されている任意の置換基、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボニル（カルボキシル、アルコキシルカルボニル、ホルミル、またはアシルなど）、チオカルボニル（チオエステル、チオアセテート、またはチオホルメートなど）、アルコキシル、アルキルチオ、アシルオキシ、ホスホリル、ホスフェート、ホスホネート、アミノ、アミド、アミジン、イミン、シアノ、ニトロ、アジド、スルフヒドリル、アルキルチオ、スルフエート、スルホネート、スルファモイル、スルホンアミド、スルホニル、ヘテロシクリル、アラルキル、または芳香族もしくは複素芳香族部分を挙げることができる。

【0096】

「非置換」と具体的に明記されていない限り、本明細書において化学部分に対する言及は、置換されているバリエーションを含むものと理解される。例えば、「アリール」基または

10

20

30

40

50

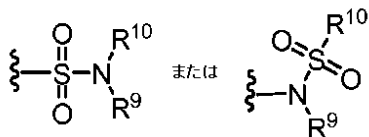
部分に対する言及は、置換されたバリエーションと非置換のバリエーションの両方を暗に含む。

【0097】

用語「スルフェート」は、当分野において認識されており、基 - OSO_3H 、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを指す。

【0098】

用語「スルホンアミド」は、当分野において認識されており、以下の一般式
【化14】



10

(式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素、またはアルキルなどのヒドロカルビルを表す) によって表される基を指す。

【0099】

用語「スルホキシド」は、当分野において認識されており、基 - $\text{S}(\text{O})-\text{R}^9$ を指し、ここで、 R^9 は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールなどのヒドロカルビルを表す。

【0100】

用語「スルホネート」は、当分野において認識されており、基 - SO_3H 、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステルを指す。

20

【0101】

用語「スルホン」は、当分野において認識されており、基 - $\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^9$ を指し、ここで、 R^9 は、アルキル、アリールまたはヘテロアリールなどのヒドロカルビルを表す。

【0102】

用語「チオエステル」は、本明細書において使用される場合、基 - $\text{C}(\text{O})\text{SR}^9$ または $-\text{SC}(\text{O})\text{R}^9$ を指し、ここで、 R^9 はアルキルなどのヒドロカルビルを表す。

【0103】

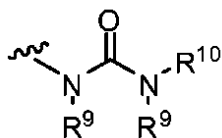
用語「チオエーテル」は、本明細書において使用される場合、酸素が硫黄により置き換えられているエーテルと等しい。

30

【0104】

用語「ウレア」は、当分野において認識されており、以下の一般式

【化15】



(式中、 R^9 および R^{10} は、独立して、水素、またはアルキルなどのヒドロカルビルを表す) によって表すことができる。

40

【0105】

本明細書中の様々な場所において、本発明の化合物の置換基は、群または範囲で開示されている。本発明は、そのような群および範囲の構成要素の、それぞれのおよびあらゆる個々の下位の組み合わせを含むことが、具体的に意図されている。例えば、用語「 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチルなどを個々に開示するよう、具体的に意図される。

【0106】

用語「約」により限定される数値に関する、2%、5%、10%、または20%にもなる変動は、限定される数値の範囲内にある。

50

【0107】

本明細書において使用される場合、障害または状態を「予防する」治療薬は、統計的サンプルにおいて、未処置の対照サンプルに比べて、処置されたサンプルにおける障害または状態の出現を低減させるか、または未処置の対照サンプルに比べて、障害もしくは状態の1つまたは複数の症状の発症を遅延させるか、その重症度を低下させる化合物を指す。

【0108】

用語「プロドラッグ」は、生理的条件下で、本発明の治療活性剤（例えば、式Iまたは式IIの化合物）へ変換される化合物を包含することが意図される。プロドラッグを作製するための共通の方法は、生理的条件下で加水分解されて所望の分子を明らかにする、1つまたは複数の選択された部分を含むことである。他の実施形態において、プロドラッグは、宿主動物の酵素活性により変換される。例えば、エステル（例えば、アルコールまたはカルボン酸のエステル）は、本発明の好ましいプロドラッグである。本明細書において開示されている様々な実施形態（例えば、様々な化合物、組成物、および方法）において、上で表されている製剤中の、式Aの化合物の一部もしくはすべて、式Iもしくは式IIのいずれか1つの化合物、式Iもしくは式IIの化合物のすべてまたは一部分を、好適なプロドラッグにより置き換えることができ、例えば、ここで、親化合物中に存在するヒドロキシルまたはカルボン酸はエステルとして提示されている。

【0109】

本明細書において使用される場合、用語「処置する (treating)」または「処置 (treatment)」は、対象の状態を向上または安定化するように、症状、臨床的兆候、および状態の根本的な病因を、逆転させる、低減する、または抑止することを含む。本明細書において使用され、かつ当分野で十分に理解される通り、「処置」は、臨床的結果を含めた、有益または所望の結果を得るための手法である。有益または所望の臨床的結果には、以下に限定はされないが、検出可能か検出不可能かに関わらず、1つもしくは複数の症状または状態の緩和あるいは改善、疾患の程度の低下、疾患の状態の安定化（すなわち、悪化させない）、疾患の拡大の予防、疾患進行の遅延または減速、疾患状態の改善または一時的緩和、および寛解（一部であるか、全部であるかに関わらない）が含まれ得る。「処置」は、処置を受けていない場合の予期される生存と比べて、生存が延長することも意味することができる。

【0110】

用語「小分子」とは、約2500 amu未満、好ましくは約2000 amu未満、さらにより好ましくは約1500 amu未満、さらにより好ましくは約1000 amu未満、または最も好ましくは約750 amu未満の分子量を有する、有機分子を指す。好ましくは、小分子は、1個または複数のヘテロ原子を含有する。

【0111】

「ALK2の活性」という句は、ALK-2酵素活性（例えば、キナーゼ活性など；BMP-応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-2の能力）、および/またはALK-2媒介性シグナリング（例えば、BMPリガンドの結合によりALK-2を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-2の能力など）を意味する。一部の実施形態において、「ALK2の活性」は、ALK2媒介性BMPシグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK2の活性」は、ALK2媒介性BMP-応答性遺伝子転写（例えば、BMP/ALK2シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK2活性の測定が可能である。

【0112】

「ALK5の活性」という句は、ALK-5酵素活性（例えば、キナーゼ活性など；TGF-応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-5の能力、SMAD2またはSMAD3をリン酸化するALK-5の能力）、および/またはALK-5媒介性シグナリング（例えば、TGF-リガンドの結合によりALK-5を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-5の能力など）を意味する。一部の実

10

20

30

40

50

施形態において、「ALK5の活性」は、ALK5媒介性TGF-シグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK5の活性」は、ALK5媒介性TGF-応答性遺伝子転写（例えば、TGF/ALK5シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK5活性の測定が可能である。

【0113】

「ALK1の活性」という句は、ALK-1酵素活性（例えば、キナーゼ活性など；BMP応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-1の能力）、および/またはALK-1媒介性シグナリング（例えば、BMPリガンドの結合によりALK-1を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-1の能力など）を意味する。一部の実施形態において、「ALK1の活性」は、ALK1媒介性BMPシグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK1の活性」は、ALK1媒介性BMP応答性遺伝子転写（例えば、BMP/ALK1シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK1活性の測定が可能である。

10

【0114】

「ALK3の活性」という句は、ALK-3酵素活性（例えば、キナーゼ活性など；BMP応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-3の能力）、および/またはALK-3媒介性シグナリング（例えば、BMPリガンドの結合によりALK-3を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-3の能力など）を意味する。一部の実施形態において、「ALK3の活性」は、ALK3媒介性BMPシグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK3の活性」は、ALK3媒介性BMP応答性遺伝子転写（例えば、BMP/ALK3シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK3活性の測定が可能である。

20

【0115】

「ALK4の活性」という句は、ALK-4酵素活性（例えば、キナーゼ活性など；アクチビン応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-4の能力、SMAD2またはSMAD3をリン酸化するALK-4の能力）、および/またはALK-4媒介性シグナリング（例えば、アクチビンリガンドの結合によりALK-4を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-4の能力など）を意味する。一部の実施形態において、「ALK4の活性」は、ALK4媒介性アクチビンシグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK4の活性」は、ALK4媒介性アクチビン応答性遺伝子転写（例えば、アクチビン/ALK4シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK4活性の測定が可能である。

30

【0116】

「ALK6の活性」という句は、ALK-6酵素活性（例えば、キナーゼ活性；BMP応答性SMADタンパク質をリン酸化するALK-6の能力など）、および/またはALK-6媒介性シグナリング（例えば、BMPリガンドの結合によりALK-6を活性化した後の、下流のシグナル伝達および転写活性を媒介する、ALK-6の能力など）を意味する。一部の実施形態において、「ALK6の活性」は、ALK6媒介性BMPシグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK6の活性」は、ALK6媒介性GDF5シグナリングを意味する。一部の実施形態において、「ALK6の活性」は、ALK6媒介性BMP応答性遺伝子転写（例えば、BMP/ALK6シグナル伝達により媒介される転写活性）を意味する。実施例1～3において記載されているアッセイにより、ALK6活性の測定が可能である。

40

【0117】

ヒトALK2は、509アミノ酸タンパク質である。このタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_001104537.1(NM_001111067.1)

50

2における対応するヌクレオチド配列を有する)、UniProtエントリーQ04771として公開されている。

【0118】

ヒトALK5は、少なくとも2つのアイソフォームである、503アミノ酸タンパク質(アイソフォーム1)および426アミノ酸タンパク質を有する。ヒトALK5アイソフォーム1に関するタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_004603.1(NM_004612.2における、対応するヌクレオチド配列を有する)として公開されている。426アミノ酸アイソフォームに関するタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_001124388.1(NM_001130916.1における、対応するヌクレオチド配列を有する)として公開されている。両方のアイソフォームに関する情報は、UniProtエントリーP36897としても公開されている。

10

【0119】

ヒトALK1は、503アミノ酸タンパク質である。このタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_001070869.1(NM_001077401.1において対応するヌクレオチド配列を有する;転写バリエーション2)およびNP_000011.2(NM_000020.2において対応するヌクレオチド配列を有する;転写バリエーション1)、UniProtエントリーP37023として公開されている。

【0120】

ヒトALK3は、532アミノ酸タンパク質である。このタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_004320(NM_004329.2における対応するヌクレオチド配列を有する)、UniProtエントリーP36894として公開されている。

20

【0121】

ヒトALK4は、少なくとも3つのアイソフォームを有する。アイソフォームaは、505アミノ酸タンパク質である。このタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_004293(NM_004302における対応するヌクレオチド配列を有する)、UniProtエントリーP36896として公開されている。

【0122】

ヒトALK6のアイソフォームaは、532アミノ酸タンパク質であり、アイソフォームbは、502アミノ酸タンパク質である。ヒトALK6アイソフォームaに関するタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_001243722(NM_001256793.1における、対応するヌクレオチド配列を有する)として公開されている。ヒトALK6アイソフォームbに関するタンパク質配列は、例えば、GeneBank受託番号NP_001194(NM_001203.2における、対応するヌクレオチド配列を有する)として公開されている。

30

【0123】

上述のタンパク質はそれぞれ、さらにシグナル配列の開裂によるなどのインビボ処理を行うと、成熟形態が生じることに留意されたい。

III. 医薬組成物

40

【0124】

本発明の化合物は、患者へ投与するために、医薬組成物中に、例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせて使用することができる。そのような組成物はまた、当分野において周知である賦形剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤、および他の物質も含有することができる。用語「薬学的に許容される」は、活性成分の生物活性の有効性を妨げない、非毒性物質を意味する。担体の特性は、投与ルートに依存することになる。そのような追加の要因および/または薬剤は、医薬組成物中に含まれて、本発明の化合物と相乗効果を生じ得るか、または本発明の化合物により引き起こされる副作用を最小化し得る。

【0125】

50

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物が、薬学的に許容される他の担体に加えて、水溶液中で、ミセル、不溶性単一層、液晶、またはラメラ層として凝集形態で存在する脂質などの両親媒性剤と組み合わせた、リポソームまたはミセルの形態であり得る。リポソーム製剤に適した脂質としては、モノグリセリド、ジグリセリド、スルファチド、リゾレシチン、リン脂質、サポニン、胆汁酸などが挙げられるが、これに限定されるものではない。こうしたリポソーム製剤の調製は、これらのすべてが参照により本明細書に組み込まれている、例えば、米国特許第4,235,871号、同第4,501,728号、同第4,837,028号、および同第4,737,323号に開示されている通り、当分野の技術レベルの範囲内である。

【0126】

用語「薬学的な有効量」または「治療有効量」は、本明細書において使用される場合、有意な患者の利益、例えば、生理的応答または状態（炎症性状態または疼痛など）の処置、治癒、予防、阻害もしくは改善、またはそのような状態の処置、治癒、予防、阻害もしくは改善の速度の増加を示すのに十分な、医薬組成物または方法の、活性な各構成成分の総量を意味する。上記用語を、単独で投与される個々の活性成分に適用する場合、その用語はその成分単独を指す。ある組合せに適用する場合、上記用語は、組み合わせて、連続して、または同時に投与されるかに関わらず、治療効果をもたらす活性成分の合わせた量を指す。

【0127】

本発明の処置または使用の方法はそれぞれ、本明細書において記載される通り、こうした処置または使用を必要とする哺乳動物に、薬学的有効量もしくは治療有効量の本発明の化合物、または薬学的に許容されるその塩もしくはエステル形態を投与する工程を含む。本発明の化合物は、単独または他の治療と組み合わせるかのいずれかで、本発明の方法に従って投与することができる。

【0128】

医薬組成物において、または本発明の方法を実施するために使用される本発明の化合物の投与は、様々な慣習的手段で実施することができる。使用することができる、例示的な投与ルートとしては、経口、非経腸、静脈内、動脈内、皮膚内、皮下、筋肉内、局所、頭蓋内、眼窩内、眼内、硝子体内、心室内、嚢内、髄腔内、大槽内、腹腔内、鼻内、エアゾール、中枢神経系（CNS）投与、または座剤による投与が挙げられる。

【0129】

治療有効量の本発明の化合物が経口投与される場合、本発明の化合物は、錠剤、カプセル剤、散剤、液剤またはエリキシル剤の形態であり得る。錠剤形態で投与される場合、本発明の医薬組成物は、ゼラチンなどの固体担体、またはアジュバントをさらに含有してもよい。錠剤、カプセル剤、および散剤は、約5%～95%の本発明の化合物、および好ましくは約10%～90%の本発明の化合物を含有することができる。液体形態で投与される場合、水、石油、動物もしくは植物由来の油、例えば落花生油、鉱物油、リン脂質、*tweens*、中鎖トリグリセリドを含むトリグリセリド、ダイズ油またはゴマ油などの液状担体、または合成油を加えることができる。本医薬組成物の液体形態は、生理食塩水溶液、デキストロース溶液もしくは他の糖溶液、またはエチレングリコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールなどのグリコールをさらに含有することができる。液体形態で投与される場合、本医薬組成物は、通常、約0.5～90重量%の本発明の化合物、好ましくは約1%～50%の本発明の化合物を含有する。

【0130】

治療有効量の本発明の化合物が静脈内、皮膚内または皮下注射により投与される場合、本発明の化合物は、発熱物質不含の、非経腸的に許容できる水溶液の形態であり得る。十分に考慮されたpH、等張性、安定性などを有する、こうした非経腸的に許容できる溶液の調製は、当分野の技術の範囲内である。静脈内、皮膚内または皮下注射用の好ましい医薬組成物は、本発明の化合物に加えて、塩化ナトリウム注射、リンガー液注射、デキストロース注射、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射、乳酸加リンガー液注射などの等

10

20

30

40

50

張性ビヒクル、または当分野において公知の他のビヒクルを含有すべきである。本発明の医薬組成物はまた、安定化剤、保存剤、緩衝剤、抗酸化剤、または当業者に公知の他の添加物も含有し得る。

【0131】

本発明の医薬組成物中の本発明の化合物の量は、処置される状態の性質および重症度、ならびに患者が受けた以前の処置の性質に依存することになる。最終的には、医師が、本発明の化合物の量を決め、その化合物を用いて個々の患者それぞれを処置する。最初に、医師は、低用量の本発明の化合物を投与して、患者の応答を観察することができる。患者に対して最適な治療効果が得られるまで、より多い用量の本発明の化合物を投与することができ、その時点で、投与量はさらに増加させない。本発明の方法を実施するために使用される様々な医薬組成物は、体重1kg当たり約0.1μg～約100mg（好ましくは、約0.1mg～約50mg、より好ましくは約1mg～約2mg）の本発明の化合物を含有すべきであると企図される。

10

【0132】

本発明の医薬組成物を使用する、静脈内治療の期間は、処置されている疾患の重症度、および個々の患者それぞれの状態および潜在的な特異体質応答に応じて、様々であろう。本発明の化合物の各適用期間は、連続的な静脈内投与の12～24時間の範囲になることが企図される。最終的には、医師は、本発明の医薬組成物を用いる静脈内治療の適切な期間を決めることになる。

20

IV. ポリマーの使用

【0133】

本明細書において開示されている化合物は、例えば、化合物の制御送達用ポリマーマトリックスにコンジュゲートすることができる。この化合物は、共有結合または非共有性結合によってコンジュゲートすることができる。本化合物がポリマーマトリックスに共有結合されるある特定の実施形態において、この連結は、生物的条件下で開裂可能な部分（例えば、エステル、アミド、カーボネート、カルバメート、イミドなど）を含むことができる。ある特定の実施形態において、コンジュゲートされた化合物は、本明細書において開示されている化合物の薬学的に許容される塩、エステル、またはプロドラッグであり得る。本明細書において開示されている化合物は、治療剤の送達のために、当分野で公知の任意のタイプのポリマーマトリックスと会合させることができる。

30

V. 合成的調製

【0134】

本明細書において開示されている化合物は、有機合成の当業者に公知の様々な手段で、および本明細書にその合成が記載されている例示的化合物と同様に調製することができる。これらの化合物を調製する際に使用される出発原料は、市販されているか、または公知の方法により調製することができる。化合物の調製は、様々な化学基の保護および脱保護を含み得る。保護および脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者により容易に決定することができる。保護基の化学は、その全体が参照により本明細書に組み込まれている、例えば、Greeneおよび Wuts、Protective Groups in Organic Synthesis、第44版、Wiley&Sons、2006年に見出すことができる。

40

【0135】

本明細書において記載されている方法の反応は、有機合成の当業者により容易に選択することができる、適切な溶媒中で実施することができる。適した溶媒は、反応が実施される温度、すなわちその溶媒の凝固温度からその溶媒の沸騰温度までの範囲とすることができる温度で、出発原料（反応剤）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1種の溶媒中、または2種以上の溶媒混合物中で実施することができる。特定の反応工程に応じて、特定の反応工程に適した溶媒を選択することができる。

VI. 使用

【0136】

BMPおよびTGF-シグナリング経路は、正常な器官形成およびパターン形成、な

50

らびに成熟組織の正常なおよび病的なリモデリングに必須である。BMPシグナリング経路における欠陥は、遺伝性出血性毛細血管拡張症候群、原発性肺高血圧症または肺動脈性肺高血圧症、若年性家族性ポリポーシス、ならびに散発性腎細胞癌および前立腺癌を含む、いくつかの先天性および後天性疾患過程に關与する。シグナリング構成成分の欠陥に關連するある種の疾患状態において、BMPシグナリングの減衰が原因となり得ることが示唆されている一方、本発明者らの知見は、いくつかの状況においては、過剰なBMPシグナリングが病原となり得ることを示唆している (Waiteら、*Nat. Rev. Genet.* 4巻: 763~773頁、2005年; Yuら、*J. Biol. Chem.* 280巻: 24443~24450頁、2003年)。BMPシグナリングを実験的にモジュレートする能力は、治療を研究するため、およびこれらの状態の根本的原因を決定するための手段を提供する。

10

A. 鉄欠乏および慢性疾患の貧血を含む、貧血の処置

【0137】

総説に關しては、Weissら、*N. Engl. J. Med.* 352巻: 1011~1023頁、2005年を参照されたい。炎症の貧血(慢性疾患の貧血とも呼ばれる)は、慢性感染症、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデスおよび関節リウマチ、ならびにキャスルマン病など)、炎症性腸疾患、がん(多発性骨髄腫を含む)、および腎不全を有する患者において見ることができる。炎症の貧血は、ペプチドホルモンのヘプシジンの不適切な発現によって引き起こされることが多い。ヘプシジンは、マクロファージの細胞内貯蔵から、および腸管上皮細胞からの鉄の輸送を可能にする重要なタンパク質である、フェロポーチンの分解を引き起こす。腎不全を有する多くの患者は、エリスロポエチンの欠乏と過剰なヘプシジン発現とを組み合わせる。BMPシグナリングは、ヘプシジンの発現を誘発し、BMP阻害剤によるヘプシジン発現の阻害により、鉄レベルが増加する。本明細書に記載にされている化合物は、慢性疾患または炎症による貧血、および関連性高ヘプシジン状態による貧血の処置に使用することができる。

20

【0138】

多様な病因からなる炎症の貧血におけるIL-6の上昇、インビボでの慢性IL-6投与の効果、およびIL-6欠損げっ歯類における貧血からの防御(Weissら、*N. Engl. J. Med.* 352巻: 1011~1023頁、2005年)に基づくと、炎症性サイトカインIL-6は、炎症性状態におけるヘプシジン発現が上昇する主要な原因であると考えられる。IL-6による肝細胞癌細胞系を刺激すると、ヘプシジン発現が誘導される一方、BMP阻害剤による処置は、IL-6誘発性ヘプシジン発現を止めることが示されている(Yuら、*Nat. Chem. Biol.* 4巻: 33~41頁、2008年)。さらに、本発明者らは、BMP阻害剤が、インビボでの病原性細菌の注入により誘発されるヘプシジン発現を阻害し得ることを見出している。マウスおよびゼブラフィッシュにおける鉄の全身投与は、BMP応答性SMADおよび肝臓でのヘプシジン発現を迅速に活性化すること、ならびにBMP拮抗作用は、これらの応答を効果的に遮断することも示されている(Yuら、*Nat. Chem. Biol.* 4巻: 33~41頁、2008年)。鉄調節におけるBMPシグナリングの機能的な重要性は、BMP阻害剤がヘプシジン発現を阻害して、インビボでの血清中の鉄レベルを上昇することができるという、本発明者らの知見によって支持される。総合すれば、これらのデータは、ヘプシジンの鉄媒介性および炎症媒介性調節および鉄の循環レベルの調節は、BMPシグナリングを必要とすることを示唆している。本明細書に記載されている化合物は、治療的利益のため、多様な状況における鉄の利用可能性を変えるために使用することができる。

30

40

【0139】

本明細書に記載されている化合物は、(i)食事による鉄補給または経口による鉄補給(これらは、鉄の静脈内投与よりも安全である)の効力を高め、血清中の鉄濃度を増加させるため、(ii)手術を見越して血液中のヘモグロビン増強を高めるか、または手術を見越して自分自身用に献血することを可能にするため、(iii)エリスロポエチンおよびその関連物の効力を高め、これにより、エリスロポエチンの公知の毒性および副作用(すなわち、高血圧症、心血管イベント、および腫瘍成長)を最小化しながら、貧血のため

50

に投与されるエリスロポエチン用量の低下を可能にするため、および (i v) ヘプシジン発現を阻害して、炎症性腸疾患に伴う貧血を治す一助とするために、貧血状態において使用することができる (Wangら、Inflamm. Bowel Dis. 2012年1月; 18巻(1号): 112~9頁、Epub 2011年2月23日)。

B. 進行性骨化性線維異形成症 (F O P) の処置

【 0 1 4 0 】

F O P は、罹患した個体において、構成的に活性な A L K 2 の変異形態の存在によって引き起こされる (Shoreら、Nat. Genet. 38巻: 525~527頁、2006年)。本明細書に記載されている化合物などの B M P シグナリングの特異的阻害剤は、外傷、筋骨格のストレスまたは炎症に反応した過剰な骨形成を予防するために使用することができる。こうした化合物はまた、病的な骨の退行を助けるためにも使用することができる。B M P 阻害剤は、全身に、あるいは外傷もしくは炎症の領域に効果を集中または限定するために局部的に投与することができる。

10

【 0 1 4 1 】

本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、非常に罹りやすい個体における自発的な骨形成を抑制するための慢性的治療として使用することができる。一時的な治療は、最も頻繁に外傷と関連して骨腫または病的な骨を発症する F O P 個体において、その外傷的出来事の前、最中、または後にでも投与することによって、異常な骨形成を予防するために使用することができる。本明細書に記載されている B M P 阻害剤による一時的な治療は、F O P を有する個体において、必要なもしくは緊急の内科的または外科的手順 (および、重要な免疫処置および抜歯でさえも) の前、最中または直後に使用して、病的な石灰化を予防することができる。他の骨阻害剤、免疫調節薬または抗炎症薬 (N S A I D 、 ステロイド、シクロスポリン、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、リツキシマブ (rituxumab) 、 エタネルセプト、または類似の薬など) との組合せ治療は、この障害における異所的骨形成の阻害において、B M P 阻害剤の有効性を高めることができる。

20

【 0 1 4 2 】

C r e リコンピナーゼの発現に向かわせるアデノウイルスにより遺伝的に改変されたマウスの膝窩に注射することによって、構成的に活性な A L K 2 の変異形態の発現が誘発される、F O P のマウスモデルが開発されている。このモデルは、F O P 患者において見られる異所性石灰化および身体障害を再現する。

30

C. がんの処置

【 0 1 4 3 】

B M P の過剰発現のために、または逆説的に言うと、B M P I I 型受容体発現の喪失の結果として生じ得る、過剰な B M P シグナリングは、乳癌、前立腺癌、骨癌、肺癌および腎臓細胞癌を含めた、ある種の固形腫瘍の腫瘍形成、成長または転移の一因となり得る (Yuら、J. Biol. Chem. 280巻: 24443~24450頁、2008年; Waiteら、Nat. Rev. Genet. 4巻: 763~773頁、2003年; Alarmonら、Genes, Chromosomes Cancer 45巻: 411~419頁、2006年; Kimら、Cancer Res. 60巻: 2840~2844頁、2000年; Kimら、Clin. Cancer Res. 9巻: 6046~6051頁、2003年; Kimら、Oncogene 23巻: 7651~7659頁、2004年)。B M P 9 シグナリングを阻害すると、卵巣がん細胞の成長を防止することができる (Herreraら、Cancer Res. 2009年12月15日; 69巻(24号): 9254~62頁)。卵巣がんの成長は A L K 2 - S M A D シグナリングにより促進され、本明細書に記載されている化合物を用いるなどの、選択的 A L K 2 阻害剤により阻害することができる (Tsaiら、Cell Rep. 2012年8月30日; 2巻(2号): 283~93頁、Epub 2012年8月9日)。

40

【 0 1 4 4 】

B M P 過剰発現または B M P I I 型受容体欠損に関連する B M P 活性の増加が疾患の発病の一因となる場合、B M P I 型受容体 (リガンドおよび I I 型受容体の両方の下流) の

50

レベルで本明細書に記載されている化合物を使用してBMPシグナリング活性を阻害することは、BMPシグナリング活性の正常化、および腫瘍成長または転移の潜在的阻害の有効な手段となり得る。

【0145】

本明細書に記載されている化合物は、補助的または一次化学療法 of のいずれかとして、臨床的利益のために、こうした腫瘍細胞（および、他の腫瘍構成体の細胞タイプ）の成長または転移を減速または抑止させるために使用することができる。同様に、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、ある種のタイプのがん（例えば、前立腺癌および乳癌などの腺癌）の骨転移特性を妨げるために使用することができる。さらに、本明細書に記載されている化合物は、骨を形成する腫瘍または骨肉種などの骨に由来する腫瘍のいずれかにおける骨芽細胞活性を阻害するために、（補助的または一次化学療法として）使用することができる。さらに、本明細書に記載されている化合物は、破骨活性（BMP標的遺伝子であるRANKLの作用を介して、BMPによっても調節される）を阻害するために使用することができ、この破骨活性は、多発性骨髄腫および他の骨を標的とする腫瘍などの状態において病的に増加する。これらの状態におけるBMP阻害剤を適用すると、腫瘍の関与による骨溶解性病変および骨折の存在を低減することができる。

D．BMP阻害剤による免疫モジュレーション

【0146】

BMPは、炎症または免疫応答を減衰させることが報告されており（Choiら、Nat. Immunol. 7巻：1057～1065頁、2006年；Kerstenら、BMC Immunol. 6巻：9号、2005年）、これらの応答は、個体が感染症（すなわち、ウイルス、細菌、真菌、寄生生物または結核菌）と戦う能力を損なう恐れがある。したがって、本明細書に記載されているBMPシグナリング阻害剤は、炎症応答または免疫応答を高めることができ、これにより、個体がより迅速に感染を排除することを可能にする。

【0147】

リンパ球および他の免疫細胞は、それらの細胞表面上にBMP受容体を発現し、BMPが様々な液性および細胞性免疫学的コンパートメントの発達および成熟を調節しているということ、ならびに成熟生物において液性および細胞性免疫応答を調節しているという証拠が増加している。免疫学的に重要な多数のサイトカインの効果について一般に知られているのと同様に、免疫細胞に及ぼすBMPシグナルの効果は状況特異的である可能性が高く、したがって、BMPシグナルの効果が、特定のリンパ球集団の発達または機能を増大させるかまたは減少させるかは、経験的に決定しなければならない。本明細書に記載されている化合物を使用するBMP拮抗作用は、治療の場合には、細胞性、自然もしくは液性免疫コンパートメントの発達を意図的に偏らせるための有効な戦略、または成熟した免疫系においては免疫応答を治療上逸脱させるための戦略になり得る。これらの戦略は、細胞性、自然もしくは液性免疫の持つて生まれた障害を標的とすることができるか、または（例えば、他の手段による免疫処置が困難または無効である場合の抗原感作の成功を促進するためのアジュバントとして）免疫応答が不適切に弱い障害を標的とすることができるか、または免疫応答が過剰もしくは不適切である場合（例えば、自己免疫および自己感作）の障害を標的とすることができる。本明細書に記載されているBMP阻害剤はまた、いくつかの状況において、免疫寛容の意図的誘発（すなわち、同種移植または自己免疫において）にとって、ならびに自己免疫疾患および炎症性腸疾患（IBD）などの適応症にとって有効にもなり得る（Wangら、Inflamm. Bowel Dis. 2012年1月；18巻（1号）：112～9頁、Epub 2011年2月23日）。本明細書に記載されているBMP阻害剤は、炎症性大腸炎のモデルにおいて、*Salmonella typhimurium* に応答する、マクロファージ媒介性炎症も減衰し得る（Wang Lら、J Clin Invest. 2009年；119巻（11号）：3322頁）

E．病的骨形成の処置

【0148】

本明細書に記載されている化合物は、強直性脊椎炎または他の「血清学的に陰性な」脊

10

20

30

40

50

椎関節症などの炎症性障害における病的骨形成/骨融合を改善するために使用することができ、この場合、こうした障害における自己免疫および炎症は、骨形成を刺激するようと思われる。本化合物の適用の1つは、特に強直性脊椎炎または関節リウマチを有する患者において、関節手術後の過剰な骨形成を防ぐためのものである。本明細書に記載されている化合物はまた、全身性エリテマトーデス、強皮症、または皮膚筋炎などの疾患において、石灰沈着症（栄養障害型軟組織石灰化）を予防するために使用することもできる。

【0149】

筋肉への鈍的外傷性損傷は、ある特定の個体において、筋肉内に異常な骨形成を引き起こす恐れがあり、これによって外傷性骨化性筋炎と呼ばれる障害を生じる（Cushnerら、*Orthop. Rev.* 21巻：1319～1326頁、1992年）。頭部外傷および熱傷はまた、異所的骨形成を誘導する恐れもあり、これは、患者のリハビリテーションおよび回復に著しい弊害がある。場合によってはこうした状態のために通常処方される抗炎症薬物（例えば、インドメタシンまたはイブプロフェンなどの非ステロイド系抗炎症性薬）の他に、本明細書に記載されているBMP阻害剤による処置は、罹患しやすい個体における病的な骨形成の予防、または最近もしくはかなり以前に罹患した個体における病変の縮小もしくは退行の一助となり得る。心筋を含めた他の筋肉が、損傷または外傷の存在下で骨化を発症すると記載されているのは非常にまれであり、本明細書に記載されているBMP阻害剤による類似の処置は、これらの状況において役立ち得る。

F. 異所性または不適応骨形成の処置

【0150】

BMPシグナルおよびそれらの転写標的は、モンケベルク血管石灰化疾患およびアテローム性血管疾患における、血管内膜および内側のリモデリングおよび石灰化に関係している（Bostromら、*J. Clin. Invest.* 91巻：1800～1809頁1993年；Tysonら、*Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 23巻：489～494頁、2003年）。BMPおよびBMP誘発性骨分化はまた、心臓弁石灰化にも関係している。生得の心臓弁は、特に既に異常がある場合、石灰化する恐れがある。典型的な例は、大動脈二尖弁であり、これらの弁は、通常、石灰化して、狭窄症に至る。石灰性大動脈弁狭窄症を有する患者は、弁置換のための心臓手術を必要とすることが多い。異常な石灰化は、脈管移植補綴物または心臓弁の機能に有害な影響を及ぼす恐れがある。例えば、人工器官の心臓弁は石灰化して、狭小化およびしばしば漏出をもたらす。

【0151】

本明細書に記載されている化合物は、単独、またはアテローム性疾患、腎疾患、腎性骨形成異常症もしくは上皮小体疾患と組み合わせて、血管または弁の石灰化疾患を阻害するために使用することができる。

【0152】

本明細書に記載されている化合物は、全身もしくは局部投与によって、または補綴物材料もしくは他のインプラントへの直接的組み込みによって（例えば、インプラントまたは補綴物のすべてまたは一部をコーティングまたは構成するポリマーを有する混合物中で）、血管または弁の補綴物材料の石灰化を阻害するために使用することができる。

【0153】

一部の例において、骨折後の骨折治癒を遅延させること、または不適応な骨形成による機能障害を予防するために特定の場所において骨折治癒を意図的に阻害することが望ましい。例えば、骨折が生じ、医療的または実施上の理由のため、直ちに手術を行うことができない場合、完全な手術または手技を行うことができるまで、骨折治癒は、本明細書に記載されているBMP阻害剤の使用によって一時的に「延期」することができる。これは、例えば、骨フラグメントの適切な付着を確実にするために、後で意図的に再骨折を行う必要性を予防することができる。処置期間が比較的短い場合、BMP阻害剤を中止すると、正常な骨折治癒過程が確実にすることが予期される。他の場合において、骨折が関節に直接、影響している場合など、新規の骨成長はどのような量であっても、機能を損なう恐れがある。これらの場合において、（局部インプラントまたはマトリックスからの拡散を介

10

20

30

40

50

した、本明細書に記載されているBMP阻害剤の全身的または局部的送達による) BMP活性の全体的または局部阻害は、重症領域において、骨折治癒を阻害するため、または骨折仮骨を予防するために使用することができる。

G. 皮膚疾患の処置

【0154】

培養したケラチノサイトの拡大増殖 - インビトロにおいて、BMPは、ケラチノサイト増殖を阻害し、分化を促進する(BotchkarevらのDifferentiation 7 2巻: 512~526頁、2004年に概説されている)。皮膚移植を必要としている患者において(例えば、熱傷後)、皮膚移植片は、培養されたケラチノサイトから作製される。このケラチノサイトは、他の動物(異種移植片)由来であってもよいが、これらは免疫系によって拒絶されるので、単に一時的なものに過ぎない。ケラチノサイトは、患者自身に由来してもよく、かつ実験室内において細胞シートに成長させることができる(培養された上皮自家移植片)。患者は、自分自身の身体に由来するケラチノサイトを拒絶しないであろう。ケラチノサイト培養物へ本明細書に記載されているBMP阻害剤の添加を使用して、ケラチノサイト増殖を容易にすることができ、これにより患者はより早く移植片を受け取ることが可能になる。

10

【0155】

上皮形成の向上 - BMP6は皮膚損傷部において高度に発現し、高レベルのBMP6は、様々な病因の慢性的なヒト創傷において検出される(Kaiserら、J. Invest. Dermatol. 111巻: 1145~1152頁、1998年)。これらの皮膚にBMP6を過剰発現しているマウスにおいて、再上皮形成および皮膚創傷の治癒は有意に遅延された(Kaiserら、J. Invest. Dermatol. 111巻: 1145~1152頁、1998年)。上皮形成の向上は、瘢痕形成を低減し得る。本明細書に記載されているBMP阻害剤の局所または全身投与は、例えば、圧迫潰瘍(とこずれ)、または治癒していないかもしくは治癒が不十分の皮膚潰瘍(例えば、末梢血管疾患、糖尿病、静脈不全を有する患者における)の処置において、皮膚創傷の上皮形成を高めるために使用することができる。化合物はまた、瘢痕形成を低減することも予期される。

20

【0156】

毛髪成長の促進 - 頭皮の毛包成長は3つの期: 発育期(成長期)、退行期(退縮期)、および休止期(静止期)を有するサイクルである。最近の証拠は、BMPシグナルは休止期から発育期への移行を遅延させることを示唆している(Plikusら、Nature 451巻: 340~344頁、2008年)。本明細書に記載されている化合物を使用するBMPシグナルリングの阻害は、休止期を短縮し、発育期における毛包の数を増加することができる。本明細書に記載されている化合物は、毛包が不十分である状況、または毛髪が成長するよりも高い頻度で失われる場合の処置に使用することができる。これらの状況は、アンドロゲン性脱毛症(男性型脱毛症)、円形脱毛症、および休止期脱毛を含む。

30

【0157】

乾癬の処置 - 乾癬は、炎症性皮膚障害であり、この障害は、時として皮膚外傷、ならびにその後の修復および炎症後に起こる(Koebner現象)。マウスの皮膚におけるBMP6の過剰発現は、乾癬を有する患者において見られるものと類似した皮膚病変をもたらすので(Blessingら、J. Cell. Biol. 135巻: 227~239頁、1996年)、BMP6は、修復、および乾癬を引き起こす炎症性メカニズムに関与する可能性がある。本明細書に記載されている化合物は、確立された乾癬を処置するため、または皮膚損傷後の乾癬発症を予防するため、局所または全身投与することができる。

40

【0158】

角膜瘢痕化の処置 - BMP6発現は、結膜の瘢痕化に関連する(Andreevら、Exp. Eye Res. 83巻: 1162~1170頁、2006年)。明細書に記載されている化合物は、角膜瘢痕化およびその結果として起こる失明を予防または処置するために使用することができる。

H. 全身性高血圧の処置

50

【0159】

BMP4を注入すると、マウスにおいて全身性高血圧を誘発する(Miriyalaら、Circulation 113巻: 2818~2825頁、2006年)。血管平滑筋細胞は、様々なBMPリガンドを発現する。BMPは、電位依存性カリウムチャネルの発現を増大し、これによって血管平滑筋の収縮を増大させる(Fantozziら、Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol. 291巻: L993~1004頁、2006年)。BMPシグナリングを阻害する本明細書に記載されている化合物は、血圧を低下するために使用することができる。高血圧を有する患者における血圧の持続的低下は、心筋梗塞、うっ血性心不全、脳血管障害、および腎不全を予防することが予期される。本明細書に記載されているBMP阻害剤は、局部送達を介して(例えば、エアゾールを介して)肺高血圧症におけるものなどの、特異的な血管床における高血圧を標的とするために使用することができる。

10

I. 肺高血圧症の処置

【0160】

BMPシグナリングは、肺高血圧症の発病の一因となる。例えば、BMP4レベルが低下しているマウスは、肺高血圧症、および長期間にわたって低酸素濃度で呼吸することにより誘発される肺性血管リモデリングから防御される(Frankら、Circ. Res. 97巻: 496~504頁、2005年)。さらに、II型BMP受容体(BMPRII)をコードする遺伝子中の変異は、散発性および家族性肺動脈性肺高血圧症を有する患者において頻繁に見出される。BMPシグナリングの低減は、肺高血圧症を引き起こすことが予想される。しかし、Yuおよび共同研究者ら(Yuら、J. Biol. Chem. 280巻: 24443~24450頁、2008年)は、BMPRII欠損は、一部のBMPリガンドによってBMPシグナリングを逆説的に増大させること、およびこうして本明細書に記載されている化合物を用いたBMPシグナリングの増大は、実際に、肺高血圧症の発症の一因となり得ることを報告した。

20

【0161】

本明細書に記載されている化合物は、肺動脈性肺高血圧症のリスクがある患者(例えば、BMPRII変異を有する患者)においてこの疾患の発症を予防するため、または特異性もしくは後天性肺動脈性肺高血圧症を有する患者を処置するために使用することができる。本明細書に記載されている化合物により処置された個体における肺高血圧症の低減は、息切れ、右心室肥大、および右心室不全を低減することが予期される。

30

J. 心室肥大の処置

【0162】

BMP-10レベルは、高血圧を有するラットの肥大した心室において高まり、このBMPリガンドは、培養された新生仔ラット心室筋細胞において肥大を誘発する(Nakanoら、Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 293巻: H3396~3403頁、2007年)。Sunら(Hypertension 2013年2月; 61巻(2号): 352~60頁)は、小分子BMP阻害剤が左心室リモデリングの悪化(肥大)を低減することができることを示唆している。本明細書に記載されている化合物によるBMP-10シグナリングの阻害は、心室肥大を予防/処置することができる。心室肥大は、拡張機能障害によるうっ血性心不全に至る恐れがある。本明細書に記載されている化合物は、うっ血性心不全を予防/処置することが予期される。

40

K. 神経障害の処置

【0163】

脊髄損傷および神経障害の処置 - BMPは、成人の、脊髄損傷後の脊髄における軸索再生の強力な阻害剤である(Matsuuraら、J. Neurochem. 2008年)。BMP発現は、脊髄挫傷後、損傷部位周囲の希突起神経膠細胞および星状膠細胞において上昇することが報告されている。BMP阻害剤であるノギンの髄膜下投与により、脊髄挫傷後の、運動活性の増強および皮質脊髄路の有意な再成長がもたらされた。

【0164】

RGMaは脊髄損傷後の軸索成長および回復、ならびにシナプス再形成を阻害し、その

50

効果は、RGMaに向かう抗体によって遮断される(Hataら、J. Cell. Biol. 173巻：47～58頁、2006年；Kyotoら、Brain Res. 1186巻：74～86頁、2007年)。RGMaはBMPシグナリングを増強し(Babittら、J. Biol. Chem. 280巻：29820～29827頁、2005年)、これは、BMPシグナリングが、軸索成長および回復を妨げる原因となり得ることを示唆している。

【0165】

これらの考察に基づくと、本明細書に記載されている化合物は、脊髄損傷後の軸索成長および回復を高めることが予期される。本明細書に記載されている化合物は、糖尿病を含む広範な障害に関連する神経障害を予防/処置することが予期される。本明細書に記載されている化合物は、神経障害に関連する疼痛および運動機能障害のどちらも処置することが予期される。

10

【0166】

中枢神経系の炎症に関連する神経障害の処置 - BMP4および5は、多発性硬化症およびクロイツフェルト-ヤコブ病の病変において検出されている(Deiningerら、Acta Neuropathol. 90巻：76～79頁、1995年)。BMPはまた、多発性硬化症の動物モデルである、実験的自己免疫脳脊髄炎を有するマウスにおいても検出されている(Araら、J. Neurosci. Res. 86巻：125～135頁、2008年)。本明細書に記載されている化合物は、多発性硬化症、および中枢神経系の炎症に関連するかまたはBMPシグナルによって媒介される不適応な損傷修復過程に関連する他の神経障害を予防または処置するために使用することができる。

20

【0167】

認知症の処置 - BMPシグナリングの阻害剤は、マウスの神経前駆細胞における神経発生を促進することができる(Koikeら、J. Biol. Chem. 282巻：15843～15850頁、2007年)。本明細書に記載されている化合物は、脳血管障害およびアルツハイマー病、ならびに他の認知症を含めた、ニューロンの加速度的喪失に関連する様々な神経障害において神経発生を増大するために使用することができる。

【0168】

記憶および学習の変化 - BMPシグナリングは、記憶および認知行動に關与するニューロンの発生および維持において重要な役割を有している。例えば、BMP阻害剤であるコーディンが欠損しているマウスは、空間学習は高まるが、新規の環境における探査的活動は低下する(Sunら、J. Neurosci. 27巻：7740～7750頁、2007年)。本明細書に記載されている化合物は、例えば麻酔のために起こる、またはストレスを引き起こす可能性のある他の状況における記憶喪失を含めた、記憶もしくは学習を変化または予防するため、あるいは心的外傷後ストレス障害を予防するために使用することができる。

30

L. アテローム性動脈硬化症の処置

【0169】

多くの証拠により、BMPリガンドは、血管壁において炎症促進性およびアテローム促進性であることが示唆されている(Changら、Circulation 116巻：1258～1266頁、2007年)。BMP4発現をノックダウンすると、炎症性シグナルが減少する一方、BMP阻害剤(例えば、ホリスタチンまたはノギン)をノックダウンすると、炎症性シグナルが増大する。本明細書に記載されている化合物は、アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、および他の脈管炎に関連する血管炎症を軽減するために使用することができる。アテローム性動脈硬化症を軽減することにより、本明細書に記載されている化合物は、急性冠症候群(狭心症および心臓発作)、一過性脳虚血発作、発作、末梢血管疾患、および他の虚血性血管イベントの発生ならびに/または重症度を低下させると予想される。さらに、アテローム性動脈硬化症が動脈瘤形成の発病の一因になる限りにおいて、本明細書に記載されている化合物は、動脈瘤形成の進行を減速するために使用することができ、これにより、動脈瘤破裂の頻発および手術の必要性が低減される。

40

【0170】

マトリックスリモデリングに影響を及ぼすBMP、および多くのBMP誘発性遺伝子産

50

生物が、初期アテローム硬化性病変において過剰発現しているので、BMPシグナルは、アテローム性プラーク形成および進行を促進することができる (Bostromら、*J Clin Invest.* 91巻: 1800~1809頁、1993年; Dhoreら、*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 21巻: 1998~2003頁、2001年)。したがって、アテローム性プラークにおけるBMPシグナリング活性は、不適応な損傷修復の一形態を表し得るか、または炎症の一因となり得る。BMPシグナルはまた、経時的に、骨芽細胞様細胞へと分化するよう、常在性または新生血管細胞集団を誘発し、これにより、血管内膜および内側の石灰化をもたらし得る (Hruskaら、*Circ Res* 97巻: 105~112頁、2005年)。石灰化血管疾患または動脈硬化症は、血管進展性の低下ならびに心血管イベントのリスクおよび死亡率の増加に関連しており、根本となるアテローム硬化性疾患を伴う場合、特に問題となる (Bostromら、*Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 10巻: 151~158頁、2000年)。しかし、アテローム硬化性および石灰化病変の進行の一因となるシグナルを妨害することができる場合、これらの病変はどちらも退行しやすいことがある (Sanoら、*Circulation.* 103巻: 2955~2960頁、2001年)。ある特定の態様において、BMP I型受容体活性の阻害剤は、インビボにおいてアテローム性プラークおよび血管石灰化の進行を制限するために使用することができる (Derwallら、*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* 2012年; 32巻: 613~622頁)。

M. 高コレステロール血症または高リポタンパク質血症の処置

【0171】

低密度リポタンパク質受容体 (LDLR) の欠損マウスにおいて、小分子または組換えBMP阻害剤による処置によって、血管炎症 (マクロファージの蓄積およびカテプシン活性により)、アテローム形成、および血管石灰化が軽減する。理論により拘束されることを望むものではないが、血管炎症に対する影響に関して可能性のある説明として、酸化LDL (oxLDL) が、ヒト大動脈内皮細胞において、BMP2発現を高めること、および反応性酸素種 (ROS) の生成を誘発することが見出された。oxLDLにより誘発されるROSの生成は、小分子または組換えBMP阻害剤による阻害に基づくと、BMPシグナリングを必要とするように思われる。小分子BMP阻害剤による処置は、HMG-CoAレダクターゼ活性を阻害することなく、血漿中の低密度リポタンパク質レベルを低下させ、LDLコレステロールの生合成の調節におけるBMPシグナリングの役割を示唆している。小分子BMP阻害剤はまた、高脂肪餌を与えられたLDLR-欠損マウスにおいて、肝脂肪症 (hepatosteatosis) を阻害することも見出された。小分子または組換えBMP阻害剤は、インビトロで肝細胞癌細胞中でのApoB-100の合成を阻害する。これらの知見は、血管石灰化およびアテローム発生におけるBMPシグナリングを暗示しており、BMPシグナリングがアテローム性動脈硬化症の発病の一因となり得る、少なくとも2つの新規なメカニズムを提供している。これらの研究は、血管の酸化ストレス、炎症および脂質代謝の調節において、BMPシグナリングのいくつかの新規機能を特定しつつ、アテローム性動脈硬化症の処置において、BMPシグナリング経路が治療標的となることを特定している。

【0172】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、患者における、ApoB-100の循環レベルの低下に使用することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、患者における、LDLの循環レベルの低下に使用することができる。したがって、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、先天性または後天性高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症を含めた、高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症の処置に使用することができる。

【0173】

ある特定の実施形態において、この先天性高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症とは、常染色体優性高コレステロール血症 (ADH)、家族性高コレステロール血症 (FH)、多遺伝子性高コレステロール血症、家族性複合型高脂血症 (F

C H L)、高アポベータリポタンパク質血症、または低密度 L D L 症候群 (L D L 表現型 B) である。

【 0 1 7 4 】

ある特定の実施形態において、後天性高コレステロール血症、高脂血症、または高リポタンパク質血症は、糖尿病、高脂肪食および/または座ることの多いライフスタイル、肥満、代謝症候群、内在性または続発性肝臓疾患、原発性胆汁性肝硬変症または他の胆汁うっ滞障害、アルコール依存症、膵臓炎、ネフローゼ症候群、末期腎疾患、甲状腺機能低下症、チアジド、ベータ遮断薬、レチノイド、高活性抗レトロウイルス剤、エストロゲン、プロゲステンまたはグルココルチコイドの投与による医原性に関連する。

【 0 1 7 5 】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、シトステロール血症、脳髄黄色腫症、または家族性低ベータリポタンパク質血症などの、脂質吸収または代謝の欠陥に関連する疾患、障害または症候群の処置に使用することができる。

【 0 1 7 6 】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、冠動脈疾患およびその兆候 (例えば、心筋梗塞 ; 狭心症 ; 不安定狭心症などの急性冠動脈症候群、心筋梗塞により引き起こされるうっ血性心不全などの心機能不全、または心筋虚血症 / 梗塞に関連する不整脈)、脳の部分に供給している動脈の閉塞による発作、脳出血、末梢動脈疾患 (例えば、腸間膜虚血、腎動脈狭窄、虚血肢および跛行 ; 鎖骨下動脈盗血症候群 ; 腹部大動脈瘤、胸部大動脈瘤、偽動脈瘤、壁内血腫 ; または穿通性大動脈潰瘍、大動脈解離、大動脈弁狭窄症、血管石灰化、腱または強膜および皮下の黄色腫に影響を及ぼす黄色腫などの黄色腫、黄色板症、または肝脂肪症などの高脂血症により引き起こされる疾患、障害または症候群の処置に使用することができる。ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、正常な脂質循環レベルまたは代謝を示す個体における場合など、脂質循環レベルに関わらず、前記の疾患、障害または症候群の処置に使用することができる。

【 0 1 7 7 】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、冠動脈、脳、または末梢血管の疾患から発生する、続発性心血管イベントの低減に使用することができる。ある特定のこうした実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、コレステロールおよび脂質の正常な循環レベルを示す個体の処置に使用するなど、脂質レベルに関わらず、個体を処置するために使用することができる。ある特定のこうした実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、H M G - C o A レダクターゼ阻害剤と共投与される。

【 0 1 7 8 】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、心血管リスク (例えば、C 反応性タンパク質) のマーカーの高い個体、または例えば、フラミンガムリスクスコアの高い個体における場合などの、心血管疾患を予防するために使用することができる。ある特定のこうした実施形態において、本明細書に記載されている B M P 阻害剤は、コレステロールおよび脂質の正常な循環レベルを示す個体における心血管疾患を予防するために使用することができる。

【 0 1 7 9 】

本明細書に記載されている 1 種または複数の B M P 阻害剤を前記の疾患、障害または症候群に使用する、ある特定の実施形態において、処置される患者は、1 つまたは複数の以下の状態 : アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、および他の脈管炎に関連する血管炎 ; アテローム硬化性疾患、アテローム性プラーク、および/または血管石灰化 ; 動脈瘤および/または動脈瘤形成 ; 急性冠症候群 (狭心症および心臓発作)、一過性脳虚血発作、発作、末梢血管疾患、または他の虚血性血管イベントの診断を受けていない、かつ/またはそれらを罹患していない。

【 0 1 8 0 】

10

20

30

40

50

本明細書に記載されている1種または複数のBMP阻害剤を前記の疾患、障害または症候群に使用する(例えば、患者におけるApoB-100および/もしくはLDLの循環レベル低下のため、先天性もしくは後天性高コレステロール血症、高脂血症、もしくは高リポタンパク質血症を含めた、高コレステロール血症、高脂血症、もしくは高リポタンパク質血症の処置のため、脂質吸収もしくは代謝の欠陥に関連する疾患、障害もしくは症候群の処置のため、高脂血症により引き起こされる疾患、障害もしくは症候群の処置のため、冠動脈、脳、もしくは末梢血管の疾患から発生する続発性心血管イベントの低減のため、または冠動脈、脳、もしくは末梢血管の疾患から発生する続発性心血管イベントの低減のため)他の実施形態において、処置される患者は、1つまたは複数の以下の状態:アテローム性動脈硬化症、自己免疫疾患、および他の脈管炎に関連する血管炎症;アテローム硬化性疾患、アテローム性プラーク、および/または血管石灰化;動脈瘤および/または動脈瘤形成;急性冠症候群(狭心症および心臓発作)、一過性脳虚血発作、発作、末梢血管疾患、または他の虚血性血管イベントの診断をやはり受けている、かつ/またはそれらをやはり罹患している。

N.インビトロおよびインビボにおける、胚細胞および成体幹細胞を含む前駆細胞の繁殖、生着および分化

【0181】

BMPシグナルは、前駆細胞および幹細胞集団(いくつかの状況においては、組織も)の分化および再生の調節に重要であり、これにより、系列への分化を防ぐ(一方では、他の状況において、方向付ける)。本明細書に記載されている化合物は、(i)インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞または多能性細胞集団において多能性状態を維持するため、(ii)インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞または多能性細胞集団を拡大増殖させるため、(iii)インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞または多能性細胞集団の分化を方向付けるため、(iv)単独で、または他の処置と組み合わせて、または他の処置と連続してのいずれかで、インビボまたはインビトロにおいて、幹細胞または多能性細胞集団の分化を操作または方向付けるため、および(v)分化細胞集団から多能性細胞集団または前駆細胞集団への脱分化を調節するために使用することができる。

【0182】

多くの幹細胞系列および前駆細胞系列は、拡大増殖するか、特異的な組織系列に分化するか、特定の組織型にたどり着いて統合するか、またはプログラム細胞死を受けるかを決定するために、BMPシグナルを必要とする。しばしば、BMPシグナルは、成長因子(bFGF、PDGF、VEGF、HBEGF、PLGF、およびその他)、ソニックヘッジホッグ(SHH)、ノッチ、およびWntシグナリング経路によって提供されるシグナルと相互作用し、上記のこうした変化に影響を及ぼす(Okitaら、Curr.Stem Cell Res.Th. 1巻:103~111頁、2006年)。本明細書に記載されている化合物は、治療的用途のため、幹細胞(例えば、胚性幹細胞)または組織前駆細胞の特異的系列への分化を方向付けるために使用することができる(Parkら、Development 131巻:2749~2762頁、2004年;Pashmforoushら、Cell 117巻:373~386頁、2004年)。あるいは、ある種の細胞集団の場合、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、臨床的用途に有効となるのに十分な数の細胞を生じるために、分化を防ぎ拡大増殖を促進する上で有効となり得る。BMP阻害剤と、成長因子またはシグナリング分子との厳格な組合せは、各細胞および組織型に対して非常に特異的となり得る。

【0183】

例えば、ある種の胚性幹細胞系は、培養されたある種の胚性幹細胞系の分化を阻害して、多能性を維持するために、白血病阻止因子(LIF)との共培養を必要とする(Okitaら、Curr.Stem Cell Res.Th. 1巻:103~111頁、2006年)。本明細書に記載されているBMP阻害剤の使用は、LIFの非存在下で多能性を維持するために使用することができる。他のES細胞系は、多能性を維持するために、特定のフィーダー細胞層との共培養を必要とする。本明細書に記載されているBMP阻害剤を単独または他の薬剤と組み合わせた使用は、フィーダー細胞層による汚染の懸念、またはそのDNAもしくは

10

20

30

40

50

タンパク質の構成成分が、ヒト治療にとって細胞の使用を困難にするか、または妨げとなる場合、多能性を維持する上で有効となり得る。

【0184】

別の例において、一部の状況では、培養物中でLIFの休止直前にノギンなどのタンパク質によってBMPシグナルに拮抗すると、心筋細胞系列への分化を誘発することができる(Yuasaら、Nat. Biotechnol. 23巻: 607~611頁、2005年)。本明細書に記載されている薬理的BMP阻害剤の使用は、類似の効果、もしそうでない場合、一層強力な効果を達成することができる。こうした分化細胞は、疾患のある心筋に治療的に導入することができる。あるいは、こうした処置は、実際には、既に疾患のある心筋にたどり着いている生着前駆細胞に対し、一層有効となり得る。ノギンなどのBMPのタンパク質阻害剤による全身的治療は、非常に費用がかかり、かつ複雑な投与を必要とする。本明細書に記載されているBMP阻害剤の全身的または局所的な送達は、インシチュで、こうした前駆細胞の分化を、機能している心筋細胞へと偏らせることができる。

10

O. 軟骨欠損の処置

【0185】

特定のBMP受容体の選択的阻害は、間葉系幹細胞によって産生される足場の石灰化および無機質化を予防することによる軟骨形成が可能になる(HellingmanらTissue Eng Part A. 2011年4月; 17巻(7~8号): 1157~67頁、Epub 2011年1月17日)。したがって、本発明の化合物は軟骨損傷または欠損を有する患者において軟骨修復/再生を促進するのに、例えば、移植のために間葉系幹細胞などの適切な細胞から軟骨組織をエキスピボまたはインピトロで生成するのに有用となり得る。

20

P. 様々な程度の選択性を有する化合物の適用: 特定のBMP I型受容体を介してBMPシグナリングを阻害する化合物、またはTGF- β 、アクチビン、AMPキナーゼ、またはVEGF受容体を介したシグナリングにも影響を及ぼす化合物

【0186】

ALK特異的阻害剤 - ドルソモルフィン は、BMP I型受容体である、ALK2、ALK3およびALK6の活性を阻害する。ドルソモルフィン は、ALK2およびALK3を、ALK6よりも高い程度で阻害する(Yuら、Nat.Chem.Biol. 4巻: 33~41頁、2008年)。本明細書に記載されている化合物のいくつかは、特定のBMP I型受容体に対し相対的により高い選択性を有するであろう。ある種の疾患の発病は、ある特定の受容体のシグナリングの機能障害に起因し得る。例えば、進行性骨化性線維異形成症は、異常な(構成的に活性な)ALK2機能によって引き起こされる疾患である(Yuら、Nat.Chem.Biol. 4巻: 33~41頁、2008年)。そのような例において、一部のBMP I型受容体の機能に特異的に拮抗する本明細書に記載されている化合物は、毒性もしくは副作用の低下、またはより高い有効性、またはその両方の利点を有し得る。

30

【0187】

本明細書に記載されている化合物の一部は、TGF- β 、アクチビン、AMPキナーゼ、およびVEGF受容体のシグナリングに比べて、BMPに対して高い程度の選択性を有し得る。他の化合物は、特異性がより低いことがあり、BMPシグナリングに加えて他の経路も標的にすることがある。腫瘍の処置において、例えば、特定の患者の腫瘍の分子表現型決定が複数の経路の調節障害を明らかにする場合、BMPシグナリングおよび1つまたは複数の上記経路を阻害する薬剤は、有益な効果(例えば、腫瘍サイズの低下)を有し得る。

40

【0188】

本明細書に記載されている一部の化合物は、ALK1またはALK3またはALK4またはALK5またはALK6と比べて、ALK2に対して高い程度の選択性を有する。ALK1またはALK3またはALK4またはALK5またはALK6と比べて、ALK2の選択的阻害は、望ましくない効果または毒性を最小化することができる。慢性的なALK3阻害により、腸管のクリプト幹細胞リサイクリングにおける公知の重要性による正常な上皮粘膜の代謝回転、および若年性家族性ポリポーシスにおけるALK3機能の関与が

50

損なわれ得る。ALK1阻害により、正常な血管リモデリングが損なわれ、毛細血管からの漏出、AV奇形および出血などの、ヒト遺伝性毛細血管拡張症候群2型(HHT2)に似た合併症をもたらし得る。したがって、ALK3およびALK1に比べて、ALK2を選択的に阻害する化合物は、非選択的な阻害剤の使用によって遭遇し得る、このタイプの毒性を回避する一助となり得る。

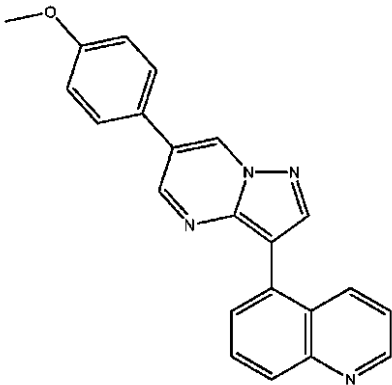
【0189】

ある特定の実施形態において、本発明は、ヒトにおけるALK2の活性を阻害する方法であって、ヒトALK1の活性と比べて、ヒトALK2の活性を選択的に阻害する小分子をヒトに投与する工程を含む、方法を提供する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK1の活性を阻害するその IC_{50} の約2倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK1の活性を阻害するその IC_{50} の5倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK1の活性を阻害するその IC_{50} の10倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK1の活性を阻害するその IC_{50} の15倍、または20倍、または30倍、または40倍、または50倍、または100倍、または200倍、または300倍、または400倍、または500倍、または600倍、または800倍、または1000倍、または1500倍、または2000倍、または5000倍、または10000倍、または15,000倍、または20,000倍、または40,000倍、または50,000倍、または60,000倍、または70,000倍、または80,000倍、または90,000倍、または100,000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、

10

20

【化16】



30

または薬学的に許容されるその塩ではない。ある特定の実施形態において、本小分子は、本明細書に記載されている式Iの構造を有する。

【0190】

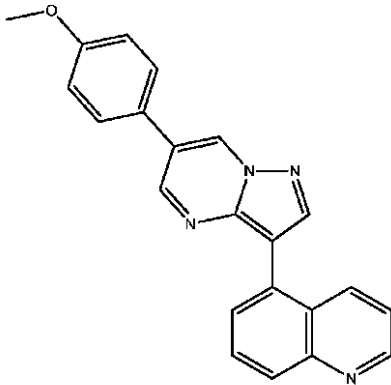
ある特定の実施形態において、本発明は、ヒトにおけるALK2の活性を阻害する方法であって、ヒトALK3の活性と比べて、ヒトALK2の活性を選択的に阻害する小分子をヒトに投与する工程を含む、方法を提供する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK3の活性を阻害するその IC_{50} の15倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK3の活性を阻害するその IC_{50} の20倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK3の活性を阻害するその IC_{50} の30倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK3の活性を阻害するその IC_{50} の50倍、または100倍、または200倍、または300倍、または400倍、または500倍、または600倍、または800倍、または1000倍、または1500倍、または2000倍、または5000倍、または10000倍、または15,000倍、または20,000倍、または40,000倍、または60,000倍、または70,000倍、または80,000倍、

40

50

00倍、または90,000倍、または100,000倍低いIC₅₀で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、

【化17】



10

または薬学的に許容されるその塩ではない。ある特定の実施形態において、本小分子は、本明細書に記載されている式Iの構造を有する。

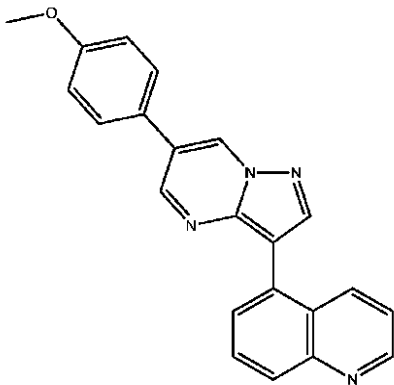
【0191】

ある特定の実施形態において、本発明は、ヒトにおけるALK2の活性を阻害する方法であって、ヒトALK4の活性と比べて、ヒトALK2の活性を選択的に阻害する小分子をヒトに投与する工程を含む、方法を提供する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK4の活性を阻害するそのIC₅₀の1000倍低いIC₅₀で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK4の活性を阻害するそのIC₅₀の2000倍低いIC₅₀で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK4の活性を阻害するそのIC₅₀の3000倍低いIC₅₀で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK4の活性を阻害するそのIC₅₀の4000倍、または5000倍、または6000倍、または7000倍、または8000倍、または9000倍、または10,000倍、または12,000倍、または14,000倍、または16,000倍、または18,000倍、または20,000倍、または25,000倍、または30,000倍、または40,000倍、または50,000倍、または60,000倍、または70,000倍、または80,000倍、または90,000倍、または100,000倍低いIC₅₀で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、

20

30

【化18】



40

または薬学的に許容されるその塩ではない。ある特定の実施形態において、本小分子は、本明細書に記載されている式Iの構造を有する。

【0192】

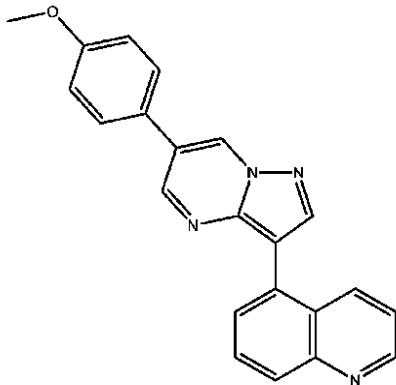
ある特定の実施形態において、本発明は、ヒトにおけるALK2の活性を阻害する方法

50

であって、ヒトALK6の活性と比べて、ヒトALK2の活性を選択的に阻害する小分子をヒトに投与する工程を含む、方法を提供する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK6の活性を阻害するその IC_{50} の2倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK6の活性を阻害するその IC_{50} の5倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK6の活性を阻害するその IC_{50} の10倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK6の活性を阻害するその IC_{50} の15倍、または20倍、または30倍、または40倍、または50倍、または100倍、または200倍、または300倍、または400倍、または500倍、または600倍、または800倍、または1000倍、または1500倍、または2000倍、または5000倍、または10000倍、または15,000倍、または20,000倍、または40,000倍、または50,000倍、または60,000倍、または70,000倍、または80,000倍、または90,000倍、または100,000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、

10

【化19】



20

または薬学的に許容されるその塩ではない。ある特定の実施形態において、本小分子は、本明細書に記載されている式Iの構造を有する。

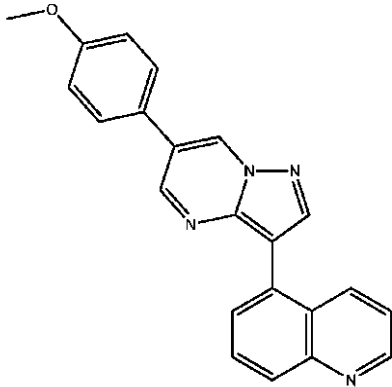
【0193】

一態様において、本発明は、ヒトにおけるALK2の活性を阻害する方法であって、ヒトALK5の活性と比べて、ヒトALK2の活性を選択的に阻害する小分子をヒトに投与する工程を含む、方法を提供する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK5の活性を阻害するその IC_{50} の1000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK5の活性を阻害するその IC_{50} の2000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK5の活性を阻害するその IC_{50} の3000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、ヒトALK5の活性を阻害するその IC_{50} の4000倍、または5000倍、または6000倍、または7000倍、または8000倍、または9000倍、または10,000倍、または12,000倍、または14,000倍、または16,000倍、または18,000倍、または20,000倍、または25,000倍、または30,000倍、または40,000倍、または50,000倍、または60,000倍、または70,000倍、または80,000倍、または90,000倍、または100,000倍低い IC_{50} で、ヒトALK2の活性を阻害する。一部のこうした実施形態において、本小分子は、

30

40

【化 2 0】



10

または薬学的に許容されるその塩ではない。ある特定の実施形態において、本小分子は、本明細書に記載されている式 I の構造を有する。

【 0 1 9 4】

本明細書に記載されている化合物は、当業者により適切であると決定された、投与量および投与レジメンの使用により、対象（例えば、ヒト、家庭向けペット、家禽または他の動物）を処置するために使用することができ、これらのパラメータは、例えば、処置される障害のタイプおよび程度、対象の総合的な健康状態、その化合物の治療指数、および投与ルートに応じて様々となり得る。標準的な臨床試験を使用して、本発明の特定の医薬組成物のいずれについても用量および投与頻度を最適化することができる。使用することができる、例示的な投与ルートとしては、経口、非経腸、静脈内、動脈内、皮膚、筋肉内、局所、頭蓋内、眼窩内、眼内、心室内、嚢内、髄腔内、大槽内、腹腔内、鼻内、エアゾール、または座剤による投与が挙げられる。本発明に使用することができる製剤を作製する方法は、当分野で周知であり、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy (第 20 版、A.R. Gennaro (編))、Lippincott Williams & Wilkins、2000 年において見出すことができる。

20

Q . 併用療法

【 0 1 9 5】

ある特定の例において、BMP のみを阻害する効果は、それ自体ではそれほど最適ではないことがあり、かつ/または、BMP シグナリングと機能的相互作用する異なる経路に作用する治療、もしくは BMP 経路それ自体に作用する治療と組み合わせると、相乗性を示すかまたは一層有効性が高いことがあるので、本明細書に記載されている BMP 阻害剤は、現在のまたは将来の他の薬物療法と組み合わせ使用してもよい。ある特定の例において、本明細書に記載されている BMP 阻害剤と追加的な薬物療法との共投与により、単一療法で使用する場合（例えば、本明細書に記載されている BMP 阻害剤の非存在下で）に治療効果を達成する量よりも少なくなるよう、追加的な薬物療法の用量が削減される。併用治療の一部の例は、以下のものを含むことができる。

30

【 0 1 9 6】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されている BMP 阻害剤は、以下に限定されないが、HMG-CoA レダクターゼ阻害剤（例えば、アトルバスタチン、セリバスタチン、フルバスタチン、ロバスタチン、メバスタチン、ピタバスタチン、プラバスタチン、ロスバスタチン、またはシンバスタチン）、フィブレート（例えば、ベザフィブレート、シプロフィブレート、クロフィブレート、ゲムフィプロジルまたはフェノフィブレート）、エゼチミブ、ナイアシン、コレステロールエステル転移タンパク質 (CEPT) 阻害剤（例えば、トルセトラピブ、アナセトラピブ、またはダルセトラピブ）、コレステリアミン、コレスチポール、プロブコール、デキストロチロキシン、胆汁酸隔離剤、または上記の組合せを含む、他の抗高脂血症剤または抗脂血症剤と共投与することができる。

40

【 0 1 9 7】

50

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、以下に限定されないが、スルホニルウレア（例えば、クロルプロパミド、トルブタミド、グリブリド、グリピジド、またはグリメピリド）、肝臓により産生されるグルコース量を低下させる薬物（例えば、メトホルミン）、メグリチニド（例えば、レパグリニドまたはナテグリニド）、腸からの炭水化物の吸収を低下させる薬物（例えば、アカルボースなどのアルファグルコシダーゼ阻害剤）、血糖制御を行う薬物（例えば、プラムリンチドまたはエクセナチド）、DPP-IV阻害剤（例えば、シタグリブチン）、インスリン処置剤、チアゾリジノン（例えば、トログリタゾン、シグリタゾン、ピオグリタゾン、またはロシグリタゾン）、オキサジアゾリジンジオン、アルファ-グルコシダーゼ阻害剤（例えば、ミグリトールまたはアカルボース）、ベータ細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤（例えば、トルブタミド、グリベンクラミド、グリピジド、グリカジド、またはレパグリニド）、ナテグリニド、グルカゴン阻害剤、糖新生および/またはグリコーゲン分解の刺激に關与する肝酵素の阻害剤、または上記の組合せを含む、糖尿病のための処置剤と一緒に共投与することができる。

10

【0198】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、以下に限定されないが、オルリスタット、シブトラミン、フェンジメトラジン、フェンテルミン、ジエチルプロピン、ベンズフェタミン、マジンドール、デキストロアンフェタミン、リモナバント、セチリスタット、GT389-255、APD356、プラムリンチド/AC137、PYY3-36、AC162352/PYY3-36、オキシントモデュリン、TM30338、AOD9604、オレオイル-エストロン、プロモクリブチン、エフェドリン、レブチン、シュードエフェドリン、または薬学的に許容されるそれらの塩、または上記の組合せを含む、肥満の処置剤と共投与することができる。

20

【0199】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、以下に限定されないが、ベータ遮断薬（例えば、アルプレノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、プロプラノロールおよびメトプロロール）、ACE（アンジオテンシン変換酵素）阻害剤（例えば、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、キナプリルおよびラミプリル）、カルシウムチャンネル遮断薬（例えば、ニフェジピン、フェロジピン、ニカルジピン、イスラジピン、ニモジピン、ジルチアゼムおよびベラパミル）、およびアルファ遮断薬（例えば、ドキサゾシン、ウラビジル、プラゾシン、およびテラゾシン）、または上記の組合せを含む降圧剤と共投与することができる。

30

【0200】

ある特定の実施形態において、本明細書に記載されているBMP阻害剤は、以下に限定されないが、赤血球生成促進剤（例えばエリスロポエチン）を含む、貧血（例えば、腎不全および血液透析に關連する炎症の貧血）の処置剤と共投与することができる。

【0201】

SU-5416などのチロシンキナーゼ受容体阻害剤および本明細書に記載されているBMP阻害剤は、血管新生の阻害、特に腫瘍に対する抗血管新生療法において相乗効果を有することがある。BMPシグナル（BMP-4）は、造血/内皮共通前駆体への幹細胞または前駆細胞の運命決定にとって重要であると考えられており、血管新生に必要な成熟内皮細胞の増殖、生存、および移動を促進することができる（Parkら、Development 131巻：2749~2762頁、2004年）。したがって、本明細書に記載されている化合物を用いたBMPシグナルの拮抗は、内皮前駆体および内皮細胞レベルで、血管新生のさらなる阻害をもたらすことができる。同様に、本明細書に記載されているBMP阻害剤とイマチニブ（グリベック）などの他のチロシンキナーゼ受容体阻害剤との共処置は、血管リモデリングおよびある種の腫瘍の血管新生を阻害するために使用することができる。

40

【0202】

BMP経路を阻害すると休止期を短くしながら、SHH活性が毛包の休止期（静止期）からの移行を刺激することが知られているので（Paladiniら、J. Invest. Dermatol 1

50

25巻：638～646頁、2005年）、ソニックヘッジホッグアゴニストと本明細書に記載されているBMP阻害剤との組合せは、毛髪の成長を促進するのに特に有用となり得る（Plikusら、Nature451巻：340～344頁、2008年）。両者の使用は、発育期または成長期における時間の相対的増加を引き起こすことが予期される。

【0203】

ノッチモジュレーター（例えば、ガンマ-セクレターゼ阻害剤）と本明細書に記載されているBMP阻害剤との組合せ使用は、両者の経路が協同して機能し、細胞分化および血管細胞移動をもたらすことを示唆する証拠が増加しているので（Kluppelら、Bioessays27巻：115～118頁、2005年）、血管リモデリングまたは骨分化を阻害するように設計された適用において、どちらか一方の薬剤だけよりも有効となり得る。これらの治療は、一方または両方の経路が乱れている腫瘍の処置において相乗性を示し得る（Kato、Stem Cell Rev.3巻：30～38頁、2007年）。

10

【0204】

インディアンヘッジホッグ（IHH）アンタゴニストと本明細書に記載されているBMP阻害剤との組合せ使用は、病的な骨形成を阻害することができる。IHHは、軟骨細胞または軟骨形成細胞への骨前駆体の運命決定の原因である。軟骨性骨形成は、軟骨形成（BMPシグナルおよびIHHシグナルによって促進される）と、BMPシグナルにより開始される無機質化プログラムによるその後の石灰化の両方の協調された活性を必要とする（Sekiら、J. Biol. Chem.279巻：18544～18549頁、2004年；Mininaら、Development128巻：4523～4534頁、2001年）。したがって、IHHアンタゴニストと本明細書に記載されているBMP阻害剤との共投与は、過剰に活性なBMPシグナリング（FOPにおけるものなど）による病的骨成長の阻害、または上記の病的骨形成の炎症性もしくは外傷性障害のいずれにおいても、一層有効となり得る。

20

【0205】

神経膠芽腫の処置に対するSm α 拮抗作用とBMP拮抗作用の両者の効果について、確固たる実験的証拠が存在する。本明細書に記載されている化合物は、神経膠芽腫を処置するため、Sm α アンタゴニストと組み合わせて使用することができる。

R. 昆虫におけるBMPシグナリングの阻害

【0206】

本明細書に記載されている化合物の一部は、節足動物のBMP受容体に対し活性を有することがあり、おそらく、脊索動物のBMP受容体と比較して節足動物のBMP受容体に対する選択性さえも有する可能性がある。節足動物の幼虫または卵においてBMPシグナリングを阻害すると、深刻な発達異常を引き起こす可能性が高く、おそらく、例えば、ゼブラフィッシュおよびショウジョウバエにおいてこの経路が阻害された場合に観察されるのと同様の背側化を介して、その繁殖能力が損なわれる。本明細書に記載されているBMP阻害剤が、ヒトBMP受容体と比較して節足動物BMP受容体に対して非常に高い選択性を有する場合、これらの阻害剤は、現在の戦略よりも明らかに毒性が低いか、もしくは環境面で妥当な殺虫剤または有害生物防除剤として使用することができる。

30

【0207】

治療法において患者に投与することに加えて、本明細書に記載されている化合物はまた、エクスピボで、患者に移植される細胞および組織、ならびに構造材料（上記参照）を処理するために使用することもできる。例えば、本化合物は、例えば移植において使用することができる、外植された組織を処理するために使用することができる。

40

【0208】

ここで一般的に記述されている本発明は、単に、本発明のある特定の態様および実施形態の例示目的のために含まれている以下の実施例を参照することによってより容易に理解され、本発明を限定することを意図するものではない。

【実施例】

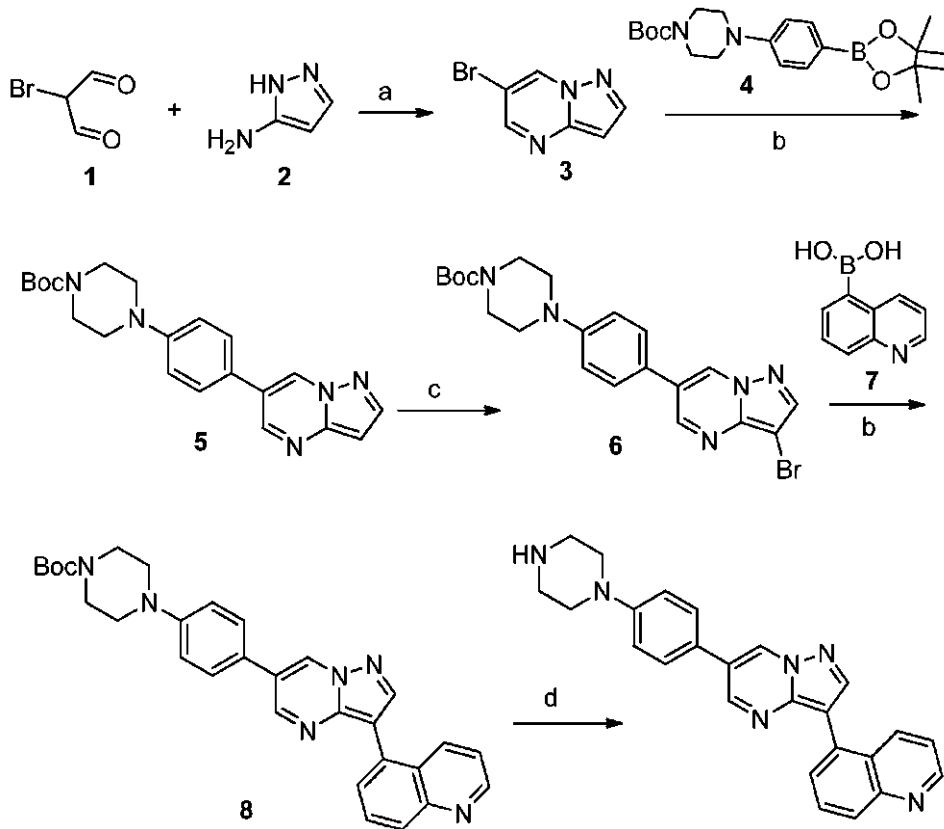
【0209】

ある特定のBMP阻害剤の合成、ならびにインビトロおよびインビボ評価は、参照によ

50

り本明細書にその全体が組み込まれている、WO2009/114180に説明されている。

【化21】



10

20

スキーム1. 試薬および条件: (a) AcOH, MeOH, 80 °C, (61%); (b) Pd(PPh₃)₄, 2.0 M Na₂CO₃, ジオキサン, 101 °C, (82-95%); (c) NBS, DCM, (63%); (d) TFA, DCM, 飽和 NaHCO₃, (55%).

30

【0210】

(実施例1)

キナーゼアッセイ

0.2%ウシ血清アルブミンを含有し、かつ10mM MnCl₂を補充したキナーゼ緩衝液(Cell Signaling)中で、最終濃度をそれぞれ2.5nM、6μM、0.05μCi/μL、および0.5mg/mLまで希釈した、精製キナーゼ(Invitrogen)、ATP(Sigma)、ATP[⁻³²P](Perkin Elmer)、および脱リン酸化カゼイン(Sigma)の8μLの等分量を、最終濃度が0.01nM~10μMのキナーゼ緩衝液に希釈した化合物を含有する96ウェルプレートに、3連で加えた。陽性対照は、化合物を8μLのキナーゼ緩衝液だけに置き換えることにより生成し、陰性対照は、精製キナーゼと化合物の両方を、一定量8μLの2つのキナーゼ緩衝液に置き換えることにより生成した。反応は室温で45分間、進行させて、10%リン酸10μLを添加することによりクエンチした。マルチチャンネルピペットを使用して、反応容積(50μL)を全量96ウェルP81ホスホセルロースフィルタープレート(Millipore)に移送し、5分間休ませた。次に、吸引マニホールドシステムを使用して反応液をろ過し、ウェルあたり1%リン酸洗浄用溶液150μLで20回繰り返し洗浄した。次に、このフィルタープレートを室温で1時間、乾燥し、後側を対応する不透明テープ(Millipore)により密封した。マルチチャンネルピペットを使用して

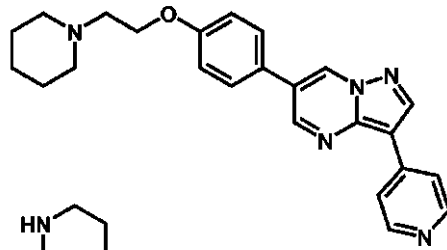
40

50

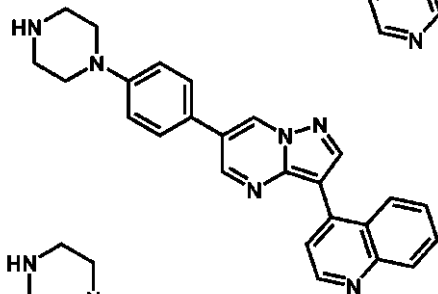
、ウェルあたりMicroscint 20シンチレーション液(Perkin Elmer) 200 μ Lをピペット操作で加え、このプレートを光学的に透明な粘着性QPCRシール(Thermo Scientific)を使用して密封した。ウェルあたり1秒の積分時間に設定した光子計数を使用するSpectramax Lルミノメーター(Molecular Devices)を使用し、光の出力を測定した。データは、バックグラウンドとしての陰性対照を差し引いた、100%酵素活性における陽性対照に正規化した。GraphPad Prism(登録商標)ソフトウェアを可変ヒル係数を用いるS字用量-応答によるグラフ作成および回帰分析に使用した。図1aおよび2aは、試験した化合物の一部、およびそれらのそれぞれの選択性プロファイルを示している。対応する構造は、以下である。

【化22】

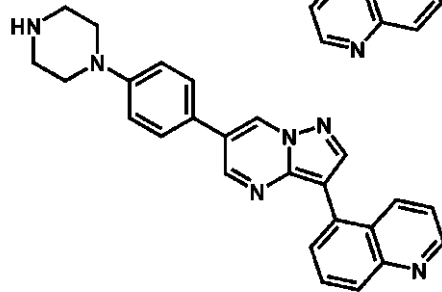
ドルソモルフィン:



LDN-193189:

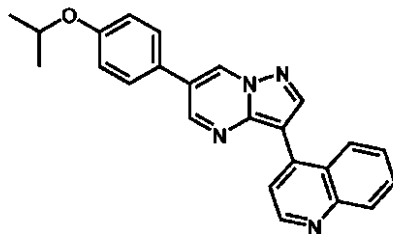


LDN-212854:

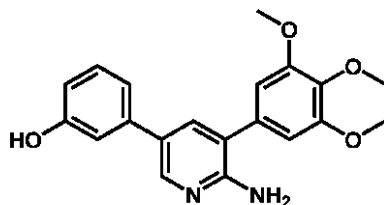


【化23】

DMH1:



K02288a:



(実施例2)

細胞培養

【0211】

10

20

30

40

50

ルシフェラーゼレポーター遺伝子 (BRE-Luc) に融合した Id1 プロモーター由来の BMP 応答性エレメントで安定的にトランスフェクトした筋線維芽細胞 C2C12、およびルシフェラーゼレポーター遺伝子 (CAGA-Luc) に融合した PAI-1 プロモーター由来の TGF- 応答性エレメントで安定的にトランスフェクトしたヒト胎児由来腎臓 293T 細胞を、10% FBS、L-グルタミン、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補充した DMEM (Life Technologies) 中、37 および 10% CO₂ で培養した。HepG2 ヒト肝細胞癌細胞 (ATCC) を 10% FBS、L-グルタミン、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補充した EMEM (Life Technologies) 中、37 および 10% CO₂ で培養した。筋線維芽細胞 (ATCC) C2C12 を 10% FBS、L-グルタミン、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補充した DMEM (Life Technologies) 中、37 および 10% CO₂ で培養した。肺動脈平滑筋細胞 (PASMC) を野生型と BMPR2^{fl/fl} マウスの両方から単離し、後者は、以前に記載されている通り (Yu; JBC, 2005 年)、アデノウイルス特定 Cre リコンビナーゼ (Ad.Cre) に曝露して、BMPRII 型受容体欠損 (BMPR2^{del/del}) 細胞を生成した。PASMC を 10% FBS、L-グルタミン、およびペニシリン/ストレプトマイシンを補充した RPMI 培地 (Life Technologies) 中、37 および 5% CO₂ で培養した。いくつかの化合物の結果を、図 3 a、3 b、4 a および 4 b に示している。

(実施例 3)

ルシフェラーゼアッセイ (BRE-luc および CAGA-luc) 20

【0212】

C2C12 Bre-Luc および 293T CAGA-Luc 細胞を、組織培養処理済み 96 ウェルプレート (Costar (登録商標) 3610; Corning) 中、2% FBS を補充した DMEM をウェルあたり 80 μL 中 20,000 個の細胞を播種した。この細胞を 37 および 10% CO₂ で 1 時間、インキュベートし、定着して付着させた。対象とする化合物を、最終濃度を 1 nM ~ 10 μM の 10 倍で DMEM に希釈し、10 μL の一定量を加えた。陽性対照は、一定量の化合物を、ちょうど 10 μL の DMEM で置き換えることにより生成した。次に、この細胞を 37 および 10% CO₂ で 30 分間、インキュベートした。最後に、構成的に活性な BMP および TGF- I 型受容体 (caALK1-5) を発現するアデノウイルス 10 μL の一定量を加えて、100 種の感染の多様性 (MOI) を達成した。陰性対照は、化合物と一定量のアデノウイルスの両方をちょうど 20 μL の DMEM で置き換えることにより生成した。プレートを 37 および 10% CO₂ で 16 ~ 24 時間、一晚、放置してインキュベートした。製造業者の指示書により、MTT (臭化 3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウム) 比色アッセイ (Cell Titer 96 (登録商標); Promega) を使用して、細胞生存率を決定した後、培地を廃棄し、受動的溶解緩衝液 (Promega) 30 μL を加え、このプレートを室温で 15 分間、振とう器上でインキュベートした。マルチチャンネルピペットを使用して、ルシフェラーゼアッセイ系 (Promega) 溶液 15 μL を各ウェルに加え、このプレートを 15 秒間、穏やかに振とうした。ウェルあたり 1 秒の積分時間に設定した自動範囲を使用する Spectramax L 蛍光光度計 (Molecular Devices) を使用し、光の出力を測定した。データは、バックグラウンドとしての陰性対照を差し引いた、100% BMP 活性または TGF- シグナリング活性における陽性対照に正規化した。GraphPad Prism (登録商標) ソフトウェアを可変ヒル係数を用いる S 字用量-応答によるグラフ作成および回帰分析に使用した。いくつかの化合物の結果を、図 3 a、3 b、4 a および 4 b に示している。

(実施例 4)

ウエスタンブロット (BMP7 対 TGF-ベータ誘発性 pSMA D)

【0213】

WT と BMPR2^{del/del} PASMC の両方を、集密度 75% (ウェルあたり 4 50

80 μ L中に約375,000個の細胞)で、12ウェルプレート(Falco n (登録商標); BD Biosciences)に播種した。この細胞を37 および5%CO₂で1時間、インキュベートし、定着して付着させた。対象とする化合物を1nM~25.6 μ Mの範囲の最終濃度の50倍でRPMIに希釈し、10 μ Lの一定量で加えた。陽性対照は、一定量の化合物を、ちょうど10 μ LのRPMIで置き換えることにより生成した。次に、この細胞を37 および10%CO₂で30分間、インキュベートした。次に、細胞をそれぞれ20 ng/mLおよび5 ng/mLの最終濃度のBMP7およびTGF- β 1リガンドの10 μ Lの一定量で刺激した。陰性対照は、化合物と一定量のリガンドの両方を、ちょうど20 μ LのRPMIで置き換えることにより生成した。下流エフェクタータンパク質(BMPおよびTGF- β について、それぞれpSMA D1/5/8およびpSMA D2)のリン酸化状態を、リガンドによる刺激の30分後、ウエスタンブロットを行うことにより測定した。ウエスタンブロットを、100%リガンド誘発性ホスホ-SMA Dの陽性対照を用いるImage Jを使用して解析し、バックグラウンドとして陰性対照を差し引いた。Graph Pad Prism (登録商標)ソフトウェアを可変ヒル係数を用いるS字用量-応答によるグラフ作成および回帰分析に使用した。LDN-193189およびLDN-212854に関する結果を、図5a、5bおよび5cに示している。

(実施例5)

BMP4/6誘発性ALP活性

【0214】

組織培養処理済みの透明な96ウェルプレート(Costar (登録商標)3596; Corning)中で、2%FBSを補充したDMEM中の筋線維芽細胞C2C12を、ウェルあたり40 μ L中2,000個の細胞で播種した。1nM~10 μ Mの範囲の最終濃度の5倍でDMEMに希釈した化合物を、四連で10 μ Lの一定量で加えた。陽性対照は、一定量の化合物を、ちょうど10 μ LのDMEMで置き換えることにより生成した。最終濃度20 ng/mLの5倍でDMEMに希釈したBMP4およびBMP6リガンドを、10 μ Lの一定量で加えた。陰性対照は、化合物と一定量のリガンドの両方を、ちょうど20 μ LのDMEMで置き換えることにより生成した。細胞を37 および5%CO₂で6日間、インキュベートし、続いて、50 μ Lの1%Triton X-100中で収穫した。各ウェル由来の抽出物20 μ Lを、ELISA(Sigma-Aldrich)用のアルカリホスファターゼ(ALP)イエロー(pNPP)液体基質100 μ Lを用いて、室温で30分間、インキュベートし、ALP活性を製造業者の指示書により、405 nmでの吸光度により測定した。吸光度データは、100%ALP活性における陽性対照を用いて解析し、バックグラウンドとしての陰性対照を差し引いた。Graph Pad Prism (登録商標)ソフトウェアを可変ヒル係数を用いるS字用量-応答によるグラフ作成および回帰分析に使用した。LDN-193189およびLDN-212854に関する結果を、図6aおよび6bに示している。

(実施例6)

IL-6誘発性ヘプシジン発現:

【0215】

HepG2細胞を、集密度75%で、または0.1%FBSを補充したEMEM985 μ L中でウェルあたり約100,000個の細胞で播種し、37 および5%CO₂で6時間、餓飢させた。1nM~125nMの範囲の最終濃度の200倍でEMEMに希釈した化合物を四連で5 μ Lの一定量を加えることにより、細胞を30分間、予備処理した。陽性対照は、一定量の化合物を、ちょうど5 μ LのEMEMで置き換えることにより生成した。次に、ヒト組換えインターロイキン-6(IL-6)(R&D Systems)を10 μ Lの一定量で、最終濃度100 ng/mLで加えた。90分後、培地を除去し、各ウェルをPBSにより2回、洗浄した。TRIzol(登録商標)(Life Technologies)を使用したRNA単離と、M-MLV-逆転写酵素(Promega)およびMastercycler(登録商標)epグラジエントS(Eppendor

10

20

30

40

50

f) を使用する cDNA 合成のどちらも、製造業者の指示書によって行った。ヘプシジン転写発現量は、SYBR (登録商標) FASTリアルタイム qPCR キット (Kapa Biosystems)、ヒトプライマー (フォワード 5' - CTGACCAAGTGGCTCTGTTTTC - 3'、リバーズ 5' - GAAGTGGGTGTCTTCGCCCTC - 3')、および Mastercycler (登録商標) ep グラジエント S realplex² (Eppendorf) を使用し、製造業者の指示書によって測定した。ヘプシジンの相対発現量は、ベースライン発現量として陰性対照および最大発現量としての陽性対照を使用して、18S ヒト RNA (フォワード 5' - GCTGGAATTACCGCGGCT - 3'、リバーズ 5' - CGGCTACCAACATCCAAGGA - 3') に正規化した。Excel (登録商標) (Microsoft) ソフトウェアをデータ分析およびグラフ作成に使用した。LDN - 193189 および LDN - 212854 に関する結果を、図 7a に示している。

(実施例 7)

FOP の Q207D cALK2 マウスモデル

【0216】

条件的に発現させた、構成的に活性な ALK2 (ALK2^{Q207D} または cALK2) をコードする遺伝子の単一对立遺伝子を含有するマウスにおいて、既に記載されている (Yu, Nat Med. 2008 年; Fukuda, Genesis 2006 年) Ad.Cre (1x10⁸ プラーク形成単位) を出生後 (P7) の膝窩の後方に注射することにより、異所的骨化を誘発した。LDN - 193189 と LDN - 212854 の両方を 6mg/kg で、またはビヒクル対照により、マウス (群あたり n = 6) を 4 週間、1 日 2 回 (BID) 処理し、毎日重量を測定した。骨形成の程度に関係する、可動性の障害を、左の足首の関節の背屈 (dorsiflexion) による他動可動域を分析することにより、毎日定量した。点数は、背屈角度 0 (正常な屈曲、0° ~ 20°)、1 (軽度の障害、20° ~ 90°)、2 (中度の障害、90° ~ 135°)、3 (重度の障害、> 135°) に基づいて示した。マウスを犠牲にして、X線 (Carestream) により画像化し、軟部組織を固定化し、既に記載されているアリザリンレッドおよびアルシアンブルー法 (Komori, T.ら) により染色した。LDN - 212854 に関する結果を、図 8a および 8b に示している。

【0217】

本明細書に引用されている刊行物および特許はすべて、それらの全体が、参照により本明細書に組み込まれている。

【0218】

当業者は、型通りの実験だけを使用して、本明細書に記載されている、本発明の具体的な実施形態に対する多くの等価物を認識するか、または確認することができよう。こうした等価物は、以下の特許請求の範囲により包含されることが意図される。

10

20

30

【 図 1 】

a

化合物	IC ₅₀ (nM)				
	ALK1	ALK2	ALK3	ALK4	ALK5
トルンモルフィン	19.5	9.76	222	3,080	7,829
LDN-193189	1.48	0.67	14.3	108	117
LDN-212854	2.40	1.30	85.8	2,133	9,276
DMH1	77.9	12.62	241	11,023	5,971
K02288a	3.65	1.20	25.8	232	236

b

ALK2に対する選択性の倍率

化合物	ALK2に対する選択性の倍率				
	ALK1	ALK2	ALK3	ALK4	ALK5
トルンモルフィン	2	1	23	316	802
LDN-193189	2	1	21	161	175
LDN-212854	2	1	66	1,641	7,135
DMH1	6	1	19	873	473
K02288a	3	1	22	193	197

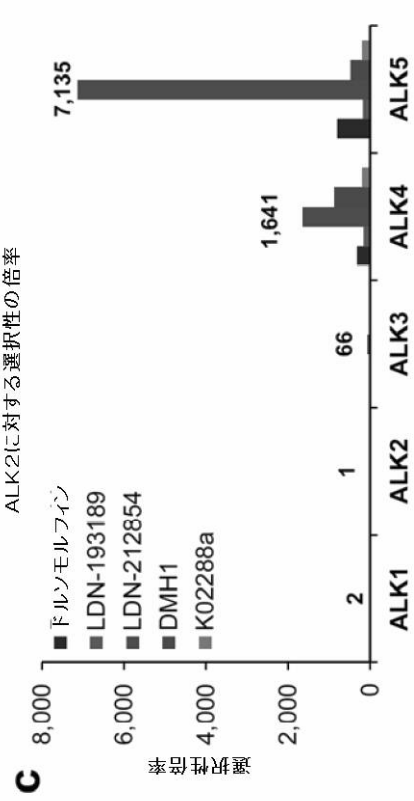


FIGURE 1

【 図 2 】

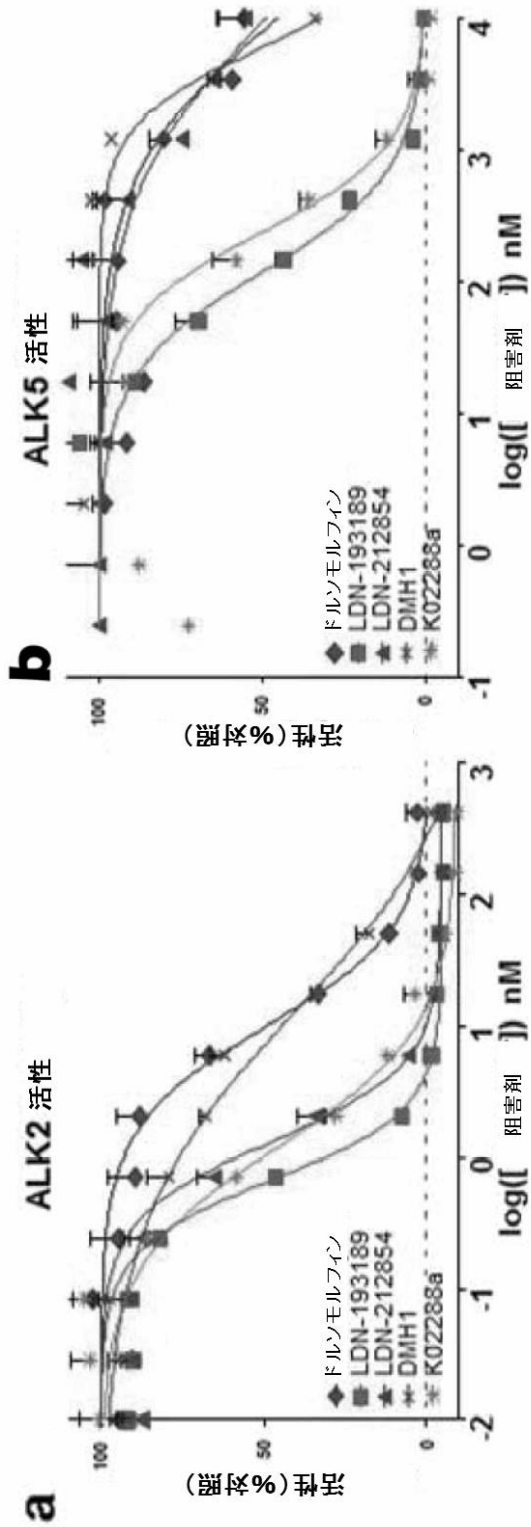


FIGURE 2

【 図 3 】

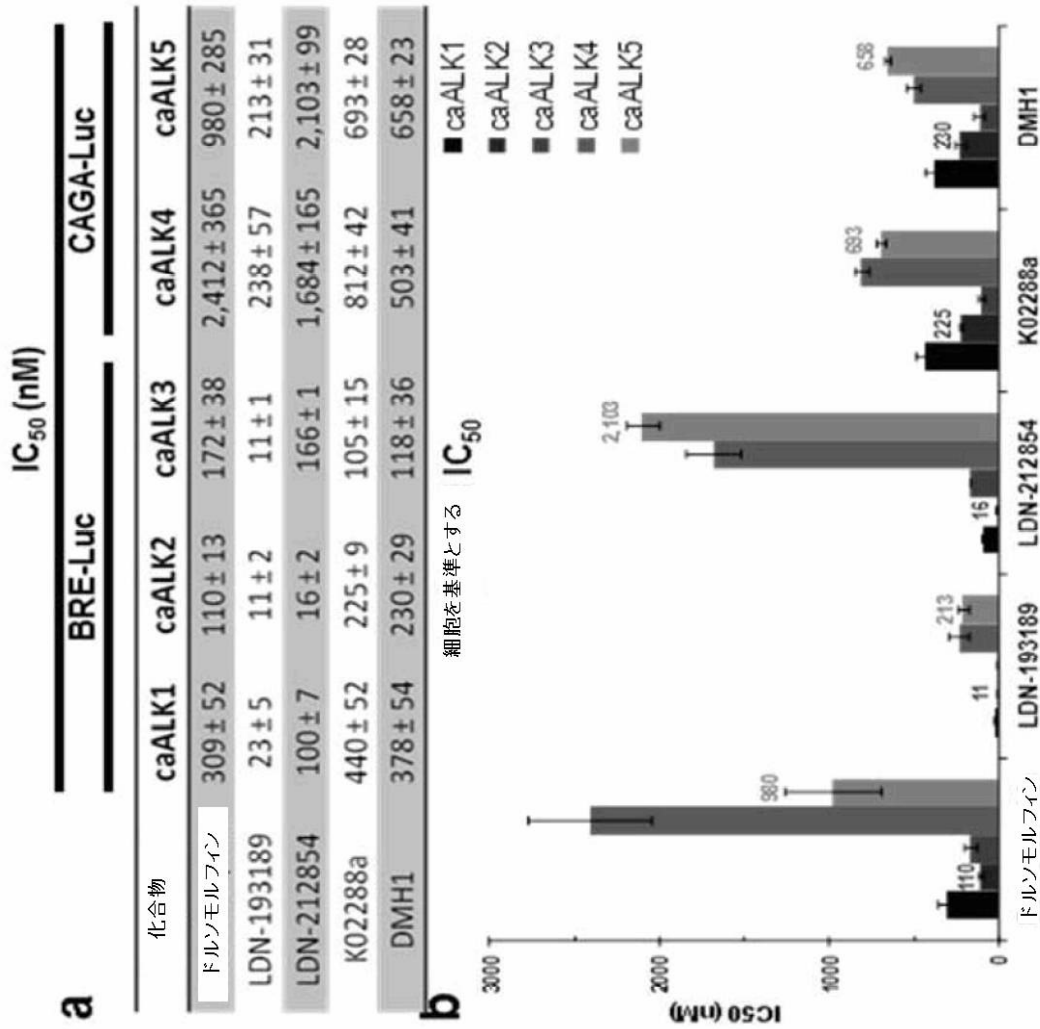


FIGURE 3

【 図 4 】

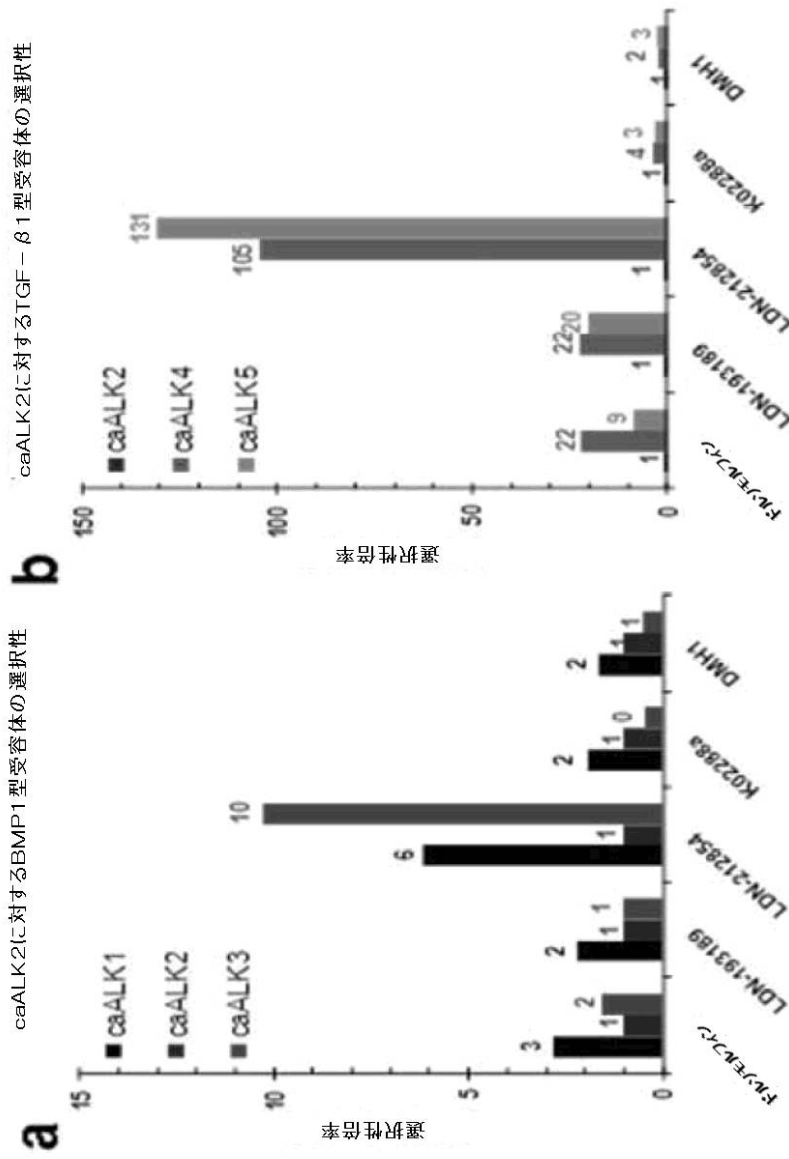


FIGURE 4

【 図 5 】

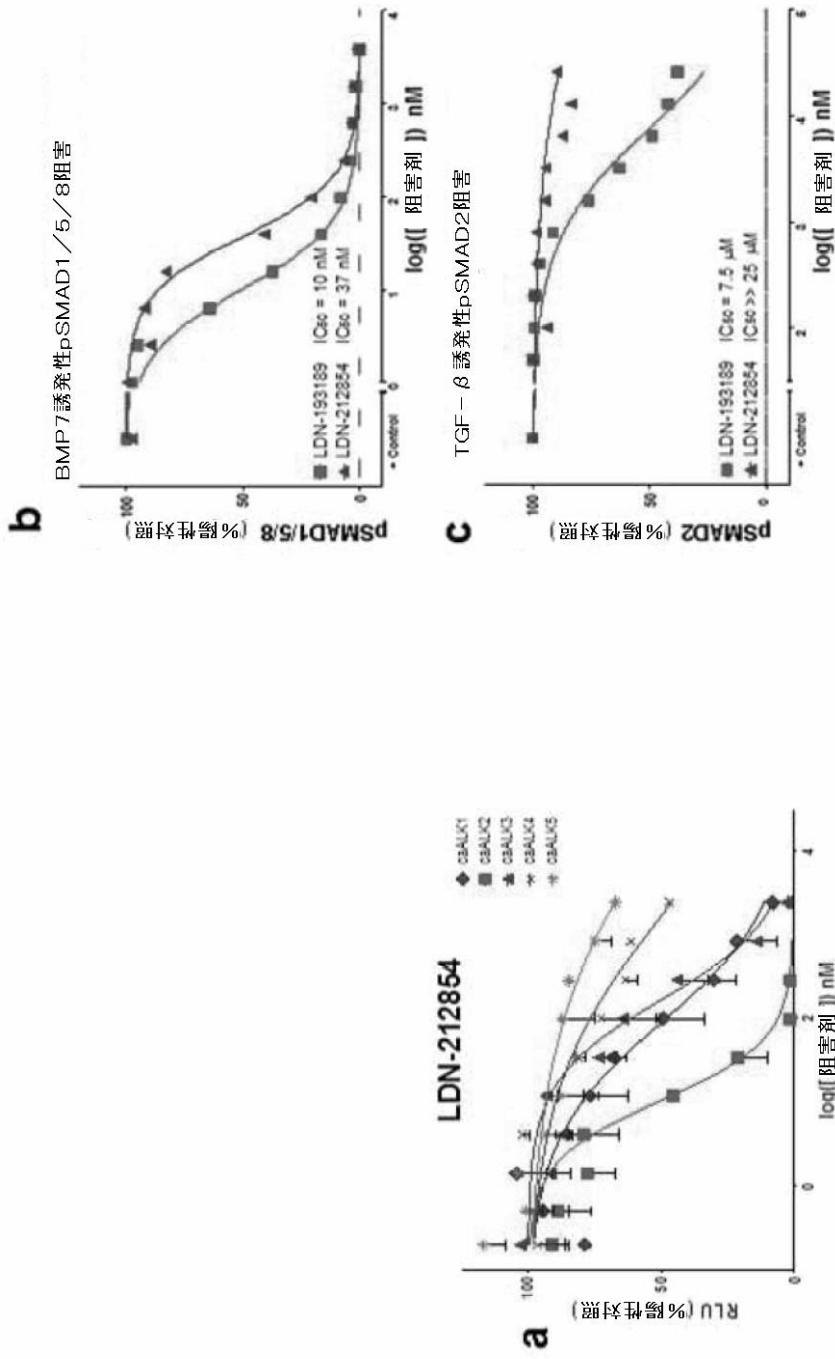


FIGURE 5

【 図 6 】

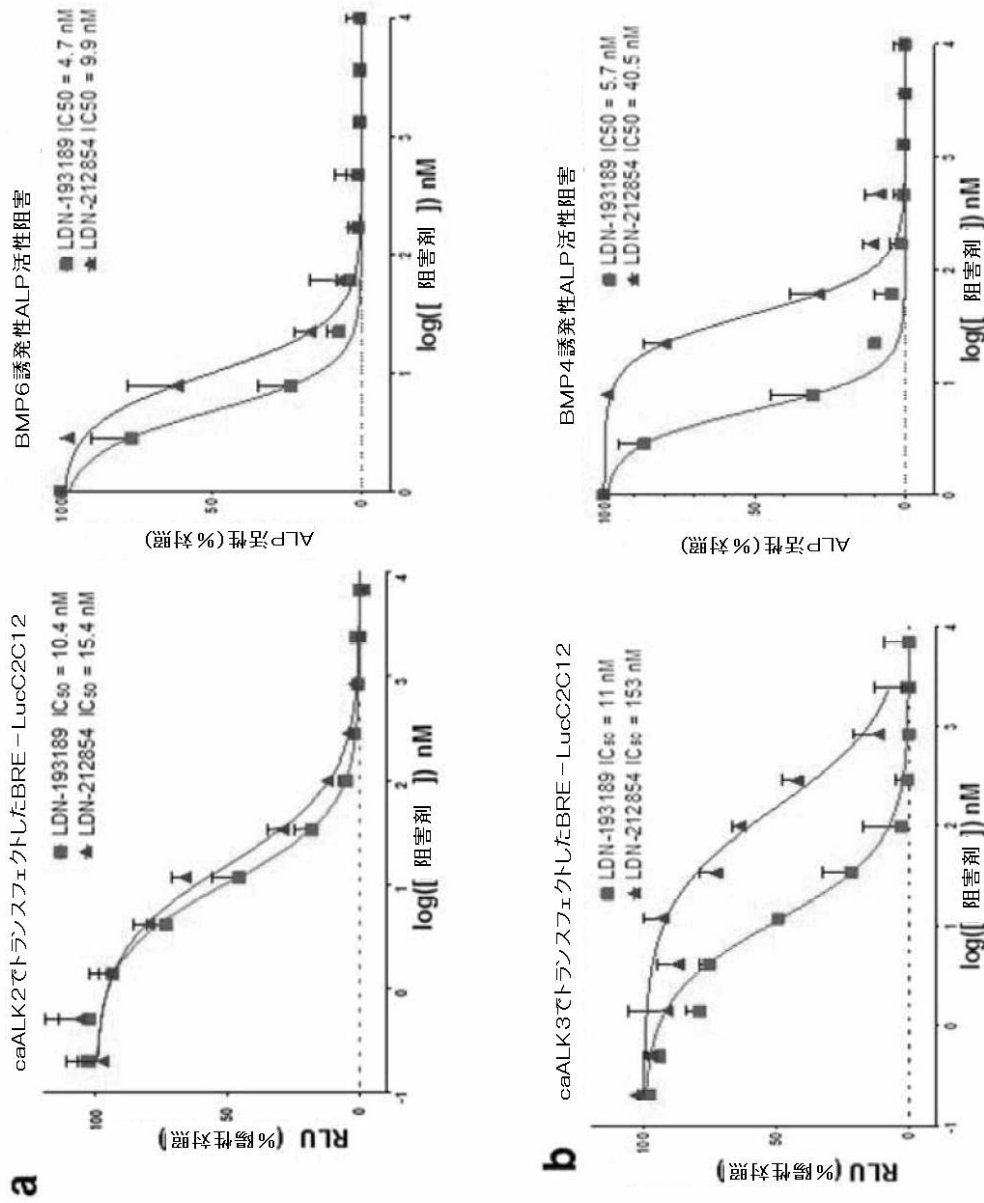


FIGURE 6

【 図 7 】

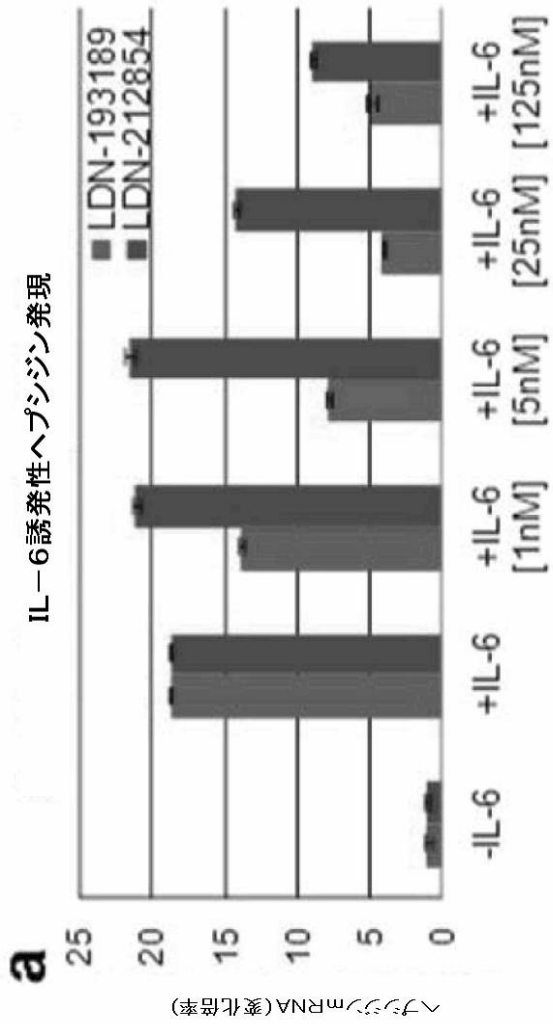


FIGURE 7

【 図 8 】

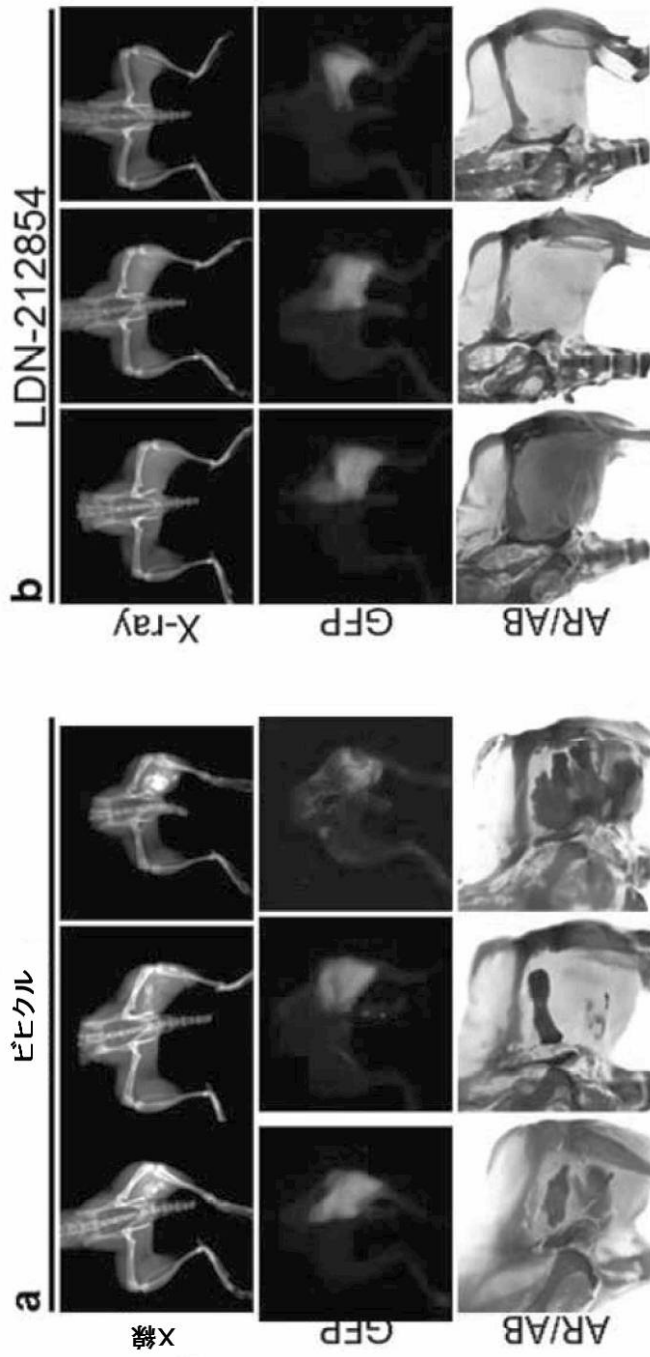


FIGURE 8

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 2014/020360
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (see extra sheet) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 487/04, A61K 31/519, A61P 3/00, 3/04, 3/06, 9/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) STN, PatSearch (RUPTO internal), RUPAT, EAPATIS, Espacenet, PAJ, USPTO, CIPO, DEPATISnet		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CUNY, Gregory D. et al. Structure-activity relationship study of bone morphogenetic protein (BMP) signaling inhibitors, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, pp. 4388-4392, especially, p. 4391, Table 2, compound 50	1-36
X	WO 2009/114180 A1 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION et al.) 17.09.2009, p. 31, first compound, p. 87, example 9, p. 88, Table 1, compound 3 from the bottom	1-36
A	WO 2008/033408 A2 (THE GENERAL HOSPITAL CORPORATION et al.) 20.03.2008, claims 8-10, fig. 17	1-36
P,X	MOHEDAS, Agustin H. et al. Development of an ALK2-Biased BMP Type I Receptor Kinase Inhibitor. ACS Chemical Biology, 2013, 8, pp. 1291-1302, abstract, fig. 2-8, compound LDN-212854	1-36
P,X	ENGERS, Darren W. et al. Synthesis and structure-activity relationships of a novel and selective bone morphogenetic protein receptor (BMP) inhibitor derived from the pyrazolo [1.5-a]pyrimidine scaffold of Dorsomorphin: The discovery of ML347 as an ALK2 versus ALK3 selective MLPCN probe. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2013, pp. 3248-3252, p. 3250, Table 2, p. 3251, Table 3, compound 13m	1-36
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 May 2014 (27.05.2014)		Date of mailing of the international search report 21 August 2014 (21.08.2014)
Name and mailing address of the ISA/ FIPS Russia, 123995, Moscow, G-59, GSP-5, Berezhkovskaya nab., 30-1 Facsimile No. +7 (499) 243-33-37		Authorized officer O. Zavarzina Telephone No. 8(495)531-64-81
Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Classification of subject matter

International application No.
PCT/US 2014/020360

<p><i>C07D 487/04 (2006.01)</i> <i>A61K 31/519 (2006.01)</i> <i>A61P 3/00 (2006.01)</i> <i>A61P 3/04 (2006.01)</i> <i>A61P 3/06 (2006.01)</i> <i>A61P 9/00 (2006.01)</i></p>
--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 2014/020360

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

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: 1-10, 12-36 (all partially)
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claim 1 refers to an extreme large number of possible compounds due to the huge breadth of radical definitions and a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible. Moreover support and disclosure in the sense of Articles 5 and 6 is to be found for a very small proportion of the compounds claimed, namely, only two compounds that fall within the formula (I) are disclosed in the description (see pp. 11, 12, structural formulae; p. 60, scheme 1; p. 61, compound LDN-212854). Consequently, the search for claims 1-36 have been restricted for compounds of the formula (I), wherein X and Y are N; Z is CR³; Ar is a substituted or unsubstituted phenyl; A, B, E, F, G and K are CR¹⁶.

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 5/18 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 5/18	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/06 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 33/00 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/06	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 33/00	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 7
	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 P 25/02	
	A 6 1 P 9/00	

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

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ユー , ポール ビー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 4 , ボストン , コーズウェイ ストリート 2 3 4 , ナンバー 1 0 1 2

(72)発明者 キュニー , グレゴリー ディー .

アメリカ合衆国 テキサス 7 7 0 0 6 , ヒューストン , スタンフォード ストリート 3 4 1 9

(72)発明者 モヘダス , アグスティン エイチ .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ , ケンブリッジ ストリート 1 5 5 0 , アpartment 2

(72)発明者 ブロック , ケネス ディー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 7 , チェスナット ヒル , ビーコン ストリート 2 4 0 0 , アpartment 3 0 3

(72)発明者 ピーターソン , ランダル ディー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8 , ベルモント , ウェルスレー ロード 9 0

F ターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF05 FF10 GG01 HH04
4C086 AA01 AA02 AA03 CB06 MA01 MA04 NA05 NA14 ZA36 ZA41
ZA42 ZA45 ZA55 ZA59 ZA81 ZB11 ZB21 ZB22 ZB26 ZB33
ZB35 ZB37 ZC06 ZC21 ZC33