(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7594787号
(P7594787)

(45)発行日　令和6年12月5日(2024.12.5)

(24)登録日　令和6年11月27日(2024.11.27)

(51)国際特許分類		FI	
C07D 211/22	*(2006.01)*	C07D	211/22
A61K 31/341	*(2006.01)*	A61K	31/341
A61K 31/495	*(2006.01)*	A61K	31/495
A61K 31/5375	*(2006.01)*	A61K	31/5375
A61K 31/54	*(2006.01)*	A61K	31/54

請求項の数　19　（全154頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-532311(P2021-532311)
(86)(22)出願日　令和1年12月6日(2019.12.6)
(65)公表番号　特表2022-511555(P2022-511555A)
(43)公表日　令和4年1月31日(2022.1.31)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/064960
(87)国際公開番号　WO2020/118194
(87)国際公開日　令和2年6月11日(2020.6.11)
審査請求日　令和3年8月12日(2021.8.12)
審判番号　不服2023-6884(P2023-6884/J1)
審判請求日　令和5年4月26日(2023.4.26)
(31)優先権主張番号　62/776,837
(32)優先日　平成30年12月7日(2018.12.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　511298990
ユニバーシティ オブ メリーランド、ボルチモア
アメリカ合衆国 メリーランド ボルチモア ウエスト レキシントン ストリート ６２０ ４階 ビー オフィス オブ リサーチ アンド ディベロップメント
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　シャピロ、ポール、エス．
アメリカ合衆国、メリーランド、ボルティモア、エス．ウルフ ストリート ９１５、ナンバー １２８
(72)発明者　マッケレル、アレクザンダー、ディー．、ジュニア

最終頁に続く

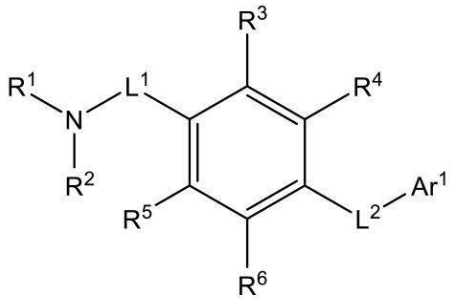
(54)【発明の名称】　非ＡＴＰ／触媒部位ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項１】

式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

【化１】



式Ｉ

式Ｉ中、

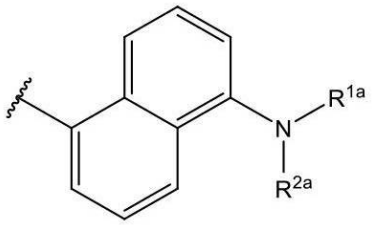
L^1が、$-CH_2-$であり、

L^2が、$-NHSO_2-$であり、

R^3、R^4、R^5、およびR^6の各々は、水素であり、

Ar^1は、式：

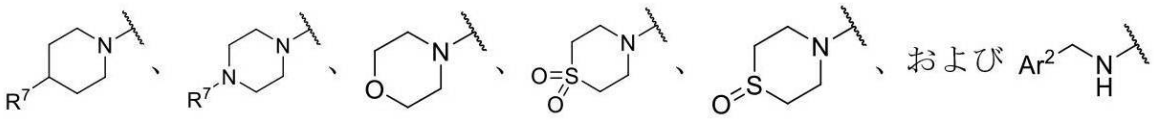
【化２】



で表され、式中、R^{1a}、およびR^{2a}は、独立して、ハロゲン、C_{1-10}アルキル、置換されたC_{1-10}アルキルであり、

$-NR^1R^2$は、下記式で表される基：

【化３】



から選択され、式中、R^7は、水素、C_{1-10}アルキル、および置換されたC_{1-10}アルキルから選択され、Ar^2は、５～１８員ヘテロアリールである、化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

置換基の各々は、独立して、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-SC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)SR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tOR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tN(R^a)_2$（ｔは、１または２である）、および$PO_3(R^a)_2$から選択され、

R^aは、各出現時に独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたフルオロアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルから選択される、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

R^{1a}、およびR^{2a}の各々は、独立して、ハロゲン、およびC_{1-3}アルキルから選択される、請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項４】

R^{1a}、およびR^{2a}の各々は、独立して、C_{1-3}アルキルである、請求項３に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

Ar^2が、５員ヘテロアリールである、請求項１～４の何れか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

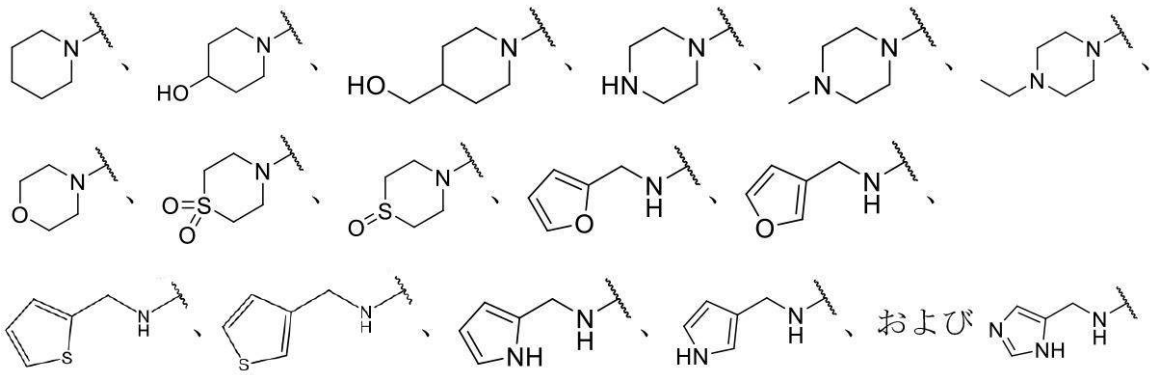
【請求項６】

前記５員ヘテロアリールは、フラン、チオフェン、ピロール、およびイミダゾールから選択される、請求項５に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項７】

前記式Ｉの$-NR^1R^2$は、下記式で表される基：

【化４】

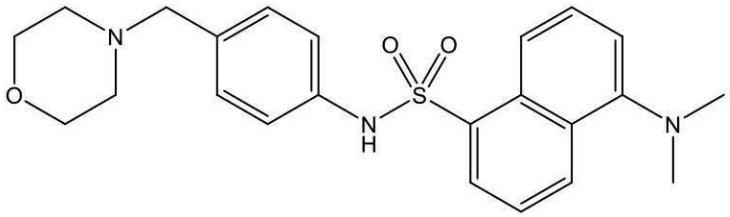


から選択される、請求項１～６の何れか１項に記載の化合物。

【請求項８】

前記化合物が、式（１０８７）

【化５】



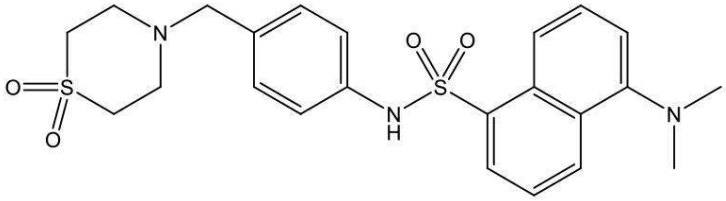
(1087)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項９】

前記化合物が、式（１０８５）

【化６】



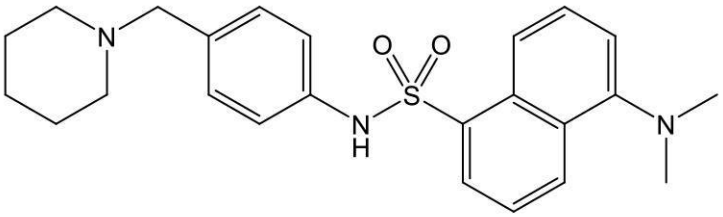
(1085)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１０】

前記化合物が、式（１０８６）

【化７】



(1086)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１１】

前記化合物が、式（１０８８）

【化８】

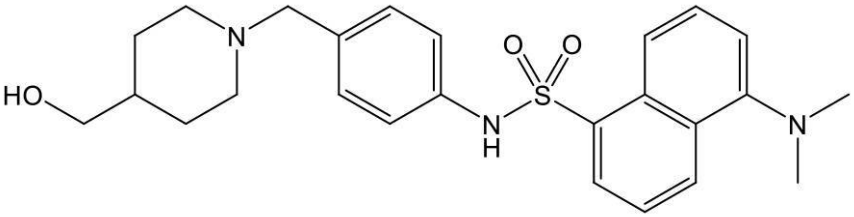
(1088)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

前記化合物が、式（１０８９）

【化９】



(1089)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

前記化合物が、式（１０９０）

【化１０】

(1090)

の構造を有する、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項１５】

患者の癌の治療のための、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１６】

患者の炎症性疾患の治療のための、請求項１４に記載の医薬組成物。

【請求項１７】

前記炎症性疾患が、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷（ＡＬＩ）からなる群から選択される、請求項１６に記載の医薬組成物。

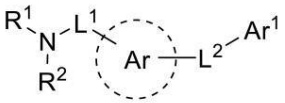
【請求項１８】

癌の治療のための医薬の製造における、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１４または１５に記載の医薬組成物の使用。

【請求項１９】

炎症性疾患の治療のための医薬の製造における、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容される塩、または請求項１４または１６に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、概して、ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）タンパク質の阻害剤である化合物に関し、より具体的には、限定されないが、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することによってｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害する化合物、およびかかる化合物を疾患の治療として使用する方法に関する。
【背景技術】
【０００２】
ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）は、多くの疾患の病因に寄与するが、現在入手可能なｐ３８触媒阻害剤（例えば、ＳＢ２０３５８０）は、有効性が低く、おそらく非炎症性ｐ３８アイソフォーム（例えば、ｐ３８β）に対する活性およびｐ３８α依存性対抗調節応答（例えば、ＭＳＫ１／２）の喪失による毒性を引き起こす。したがって、当該分野では、ｐ３８αＭＡＰＫの選択的阻害に対処し、特定のｐ３８αＭＡＰＫ機能を選択的に遮断して、重要な対抗調節および恒常性の機能を維持する、炎症性疾患および腫瘍性疾患の治療のための適用を伴う、新しい治療薬および治療法が必要とされている。
【発明の概要】
【０００３】
本開示は、式Ａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグを提供し、
【化１】

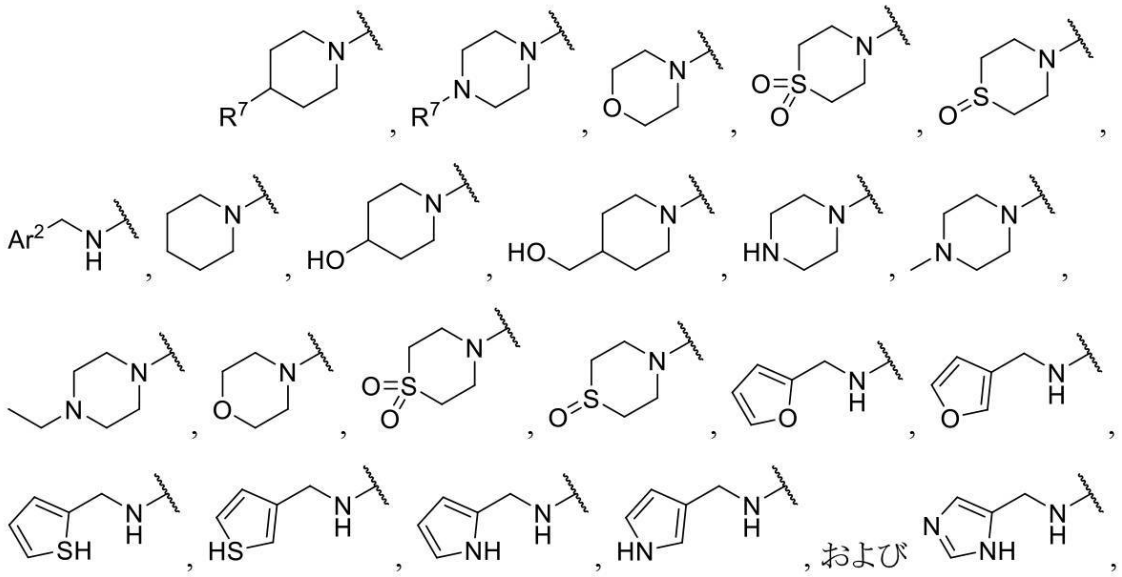


式Ａ

式Ａ中、ＡｒおよびＡｒ^{1}は、独立して、単環式または多環式の任意選択的に置換されたシクロアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたアリール、単環式または多環式の任意選択的に置換されたアリールアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリール、および単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができ、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、独立して、結合、－ＮＲ^{a}－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｏ－、－ＣＲ$^{a}{}_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）－（ｔは、１または２である）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$－（ｔは、１または２である）、二置換アルキル、二置換ヘテロアルキル、二置換アルケニル、二置換アルキニル、二置換シクロアルキル、二置換ヘテロシクロアルキル、二置換アリール、二置換アリールアルキル、二置換ヘテロアリール、および二置換ヘテロアリールアルキルのうちの１つ以上を含むリンカーであり、いずれの任意選択的な置換基も、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアリ

ールアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、$-OR^a$、$-SR^a$、$-OC(O)-R^a$、$-SC(O)-R^a$、$-N(R^a)_2$、$-C(O)R^a$、$-C(O)OR^a$、$-C(O)SR^a$、$-OC(O)N(R^a)_2$、$-C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(O)OR^a$、$-N(R^a)C(O)R^a$、$-N(R^a)C(O)N(R^a)_2$、$-N(R^a)C(NR^a)N(R^a)_2$、$-N(R^a)S(O)_tR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tOR^a$（ｔは、１または２である）、$-S(O)_tN(R^a)_2$（ｔは、１または２である）、および$PO_3(R^a)_2$から選択され、R^aは、各出現時に独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたフルオロアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルから選択される。一部の実施形態では、任意選択的な置換基は、独立して、R^3、R^4、R^5、およびR^6から選択され、それらは独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6のうちのいずれか２つは、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができる。一部の実施形態では、Ar^1は、任意選択的に置換されたアリール環または任意選択的に置換されたヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ａｒは、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたアリール、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたアリールアルキル、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリール、または単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルである。一部の実施形態では、Ａｒは、５員もしくは６員の任意選択的に置換されたアリール、または５員もしくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、L^1およびL^2は、１，２、１，３、もしくは１，４の置換パターンでＡｒに連結する。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、または１，４二置換のフェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、またはトリアジンである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換または１，３二置換のフラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、またはピラゾールである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、１，４二置換、１，５二置換、１，６二置換、１，７二置換、または１，８二置換のナフタレン、キノリン、イソキノリン、またはキナゾリンである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、１，４二置換、１，５二置換、１，６二置換、または１，７二置換のインドールまたはイミダゾールである。一部の実施形態では、L^1は、$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$、および$-C(CH_2CH_2)-$から選択されるリンカーであり、L^2は、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-NHCO-$、$-CONH-$、$-SO_2NH-$、および$-NHSO_2-$から選択されるリンカーであり、$-NR^1R^2$は、

【化２】

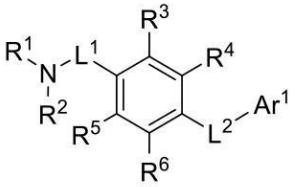


から選択され、Ｒ^{7}は、水素または任意選択的に置換されたアルキルであり、Ａｒ^{2}は、複素環である。

【０００４】

一態様では、本開示は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグに関し、

【化３】

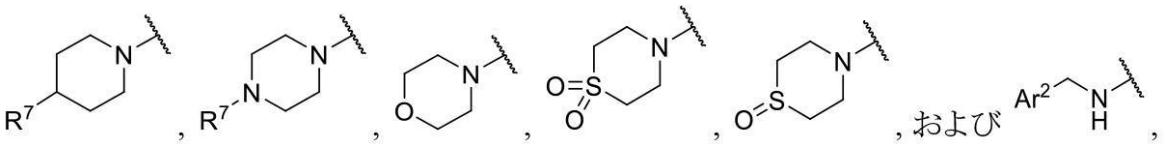


式１

【０００５】

式Ｉ中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}の各々は、独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができ、Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、および－Ｃ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）－から選択されるリンカーであり、Ｌ^{2}は、－ＮＨＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、および－ＮＨＳＯ$_{2}$－から選択されるリンカーであり、Ａｒ^{1}は、任意選択的に置換されたアリール環または任意選択的に置換されたヘテロアリール環である。一部の実施形態では、式Ｉの－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}基は、以下から選択され、

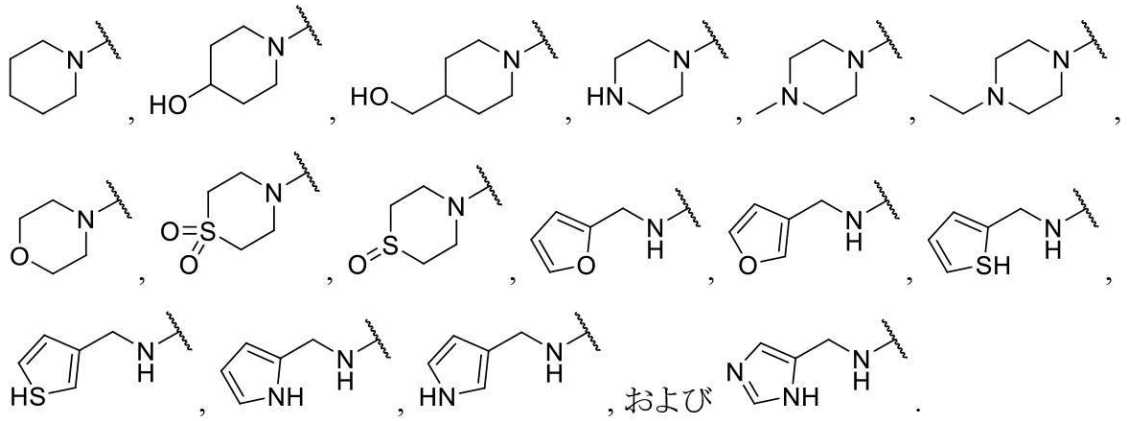
【化４】



式中、Ｒ^{7}は、水素または任意選択的に置換されたアルキルであり、Ａｒ^{2}は、複素環で

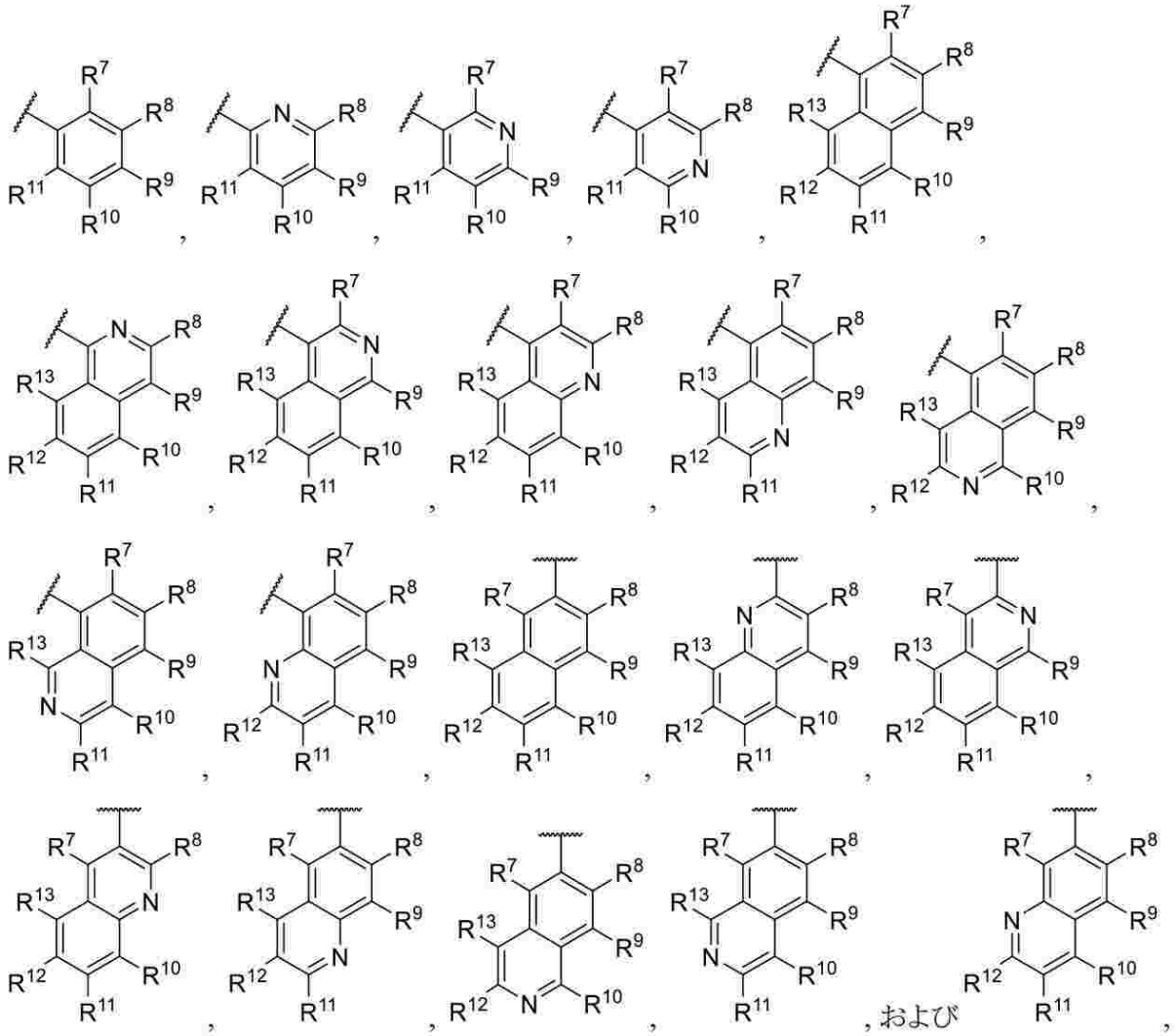
ある。一部の実施形態では、式Ｉの－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}基は、以下から選択される：

【化５】



一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－である。一部の実施形態では、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}は、水素である。一部の実施形態では、Ｌ^{2}は、－ＮＨＣＨ$_{2}$－、－ＮＨＣＯ－、および－ＮＨＳＯ$_{2}$－から選択される。一部の実施形態では、Ａｒ^{1}は、以下から選択され、

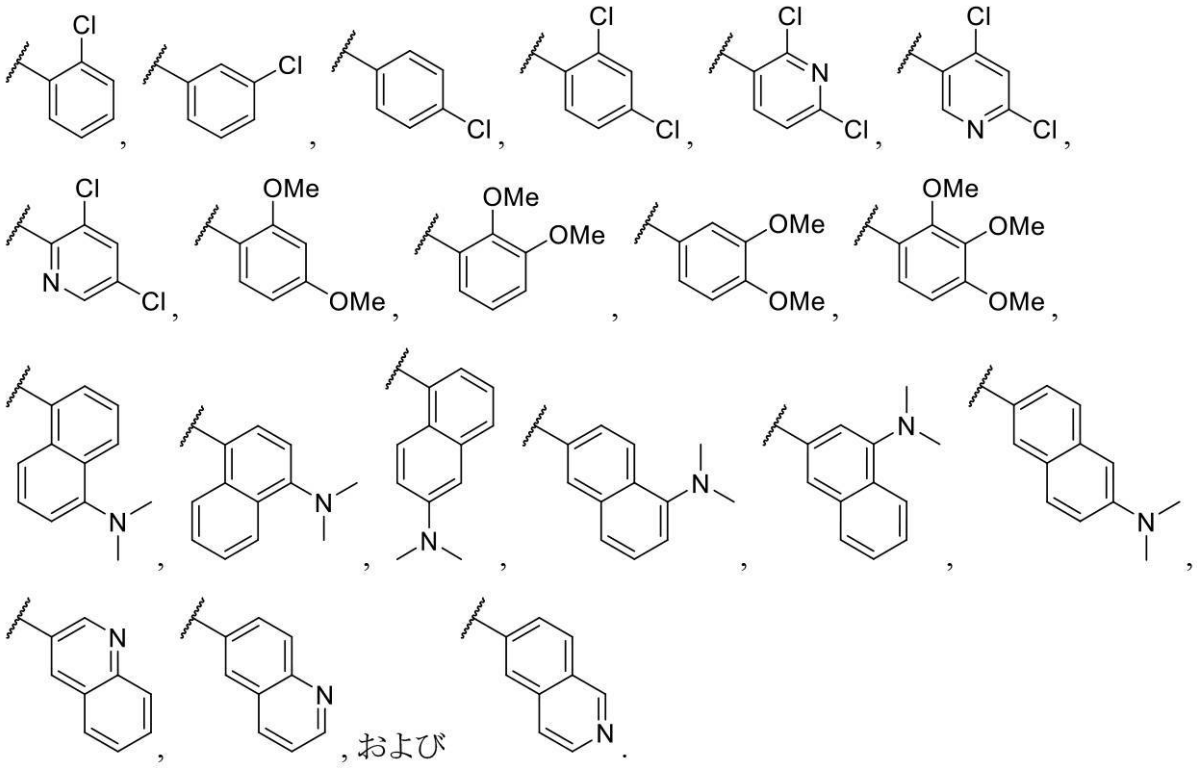
【化６】



式中、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、およびＲ^{13}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}、アルコキシ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的

に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、およびR^{13}のうちの任意の２つのビシナルは、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができる。一部の実施形態では、Ar^1は、以下から選択される：

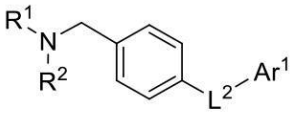
【化７】



【０００６】

別の態様では、本開示は、式ＩＩの化合物に関し、その化合物は表１に開示される式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物である。

【化８】

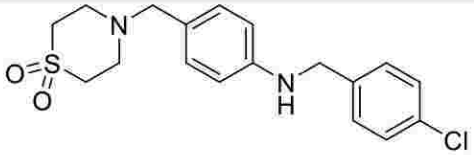
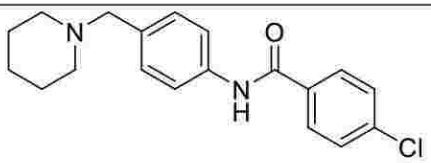
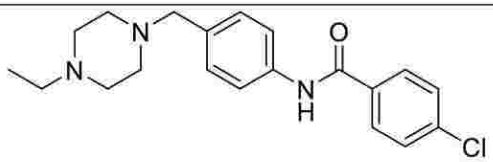
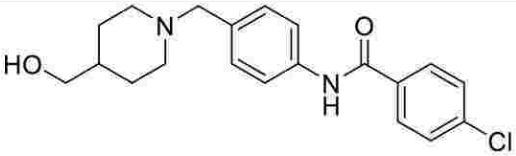
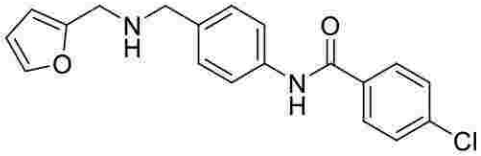
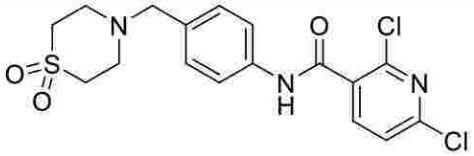
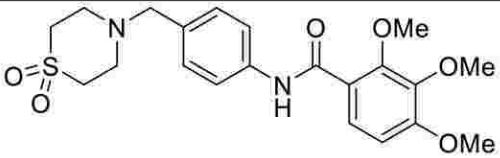
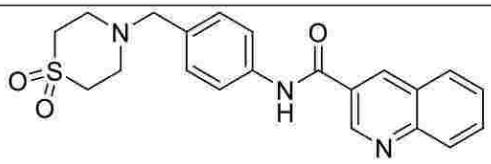


式 II

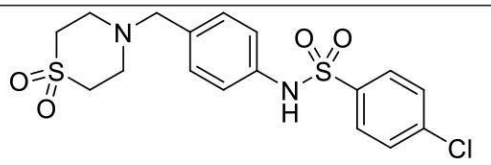
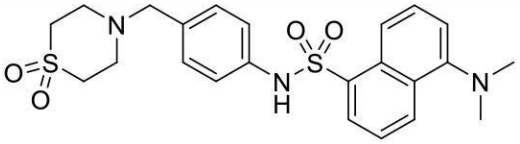
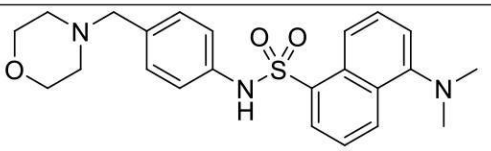
【０００７】

別の態様では、本開示は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物に関する。

【表１－１】

1001 (SF-6-221)	
1032 (SF-7-008)	
1034 (SF-7-010)	
1035 (SF-7-011)	
1036 (SF-7-012)	
1037 (SF-6-217)	
1043 (SF-6-223)	
1049 (SF-6-224)	

【表１－２】

1061 (SF-6-219)	
1085 (SF-6-222)	
1087 (SF-7-044)	

【０００８】
別の態様では、本開示は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物に関し、その化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤である。別の態様では、本開示は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物に関し、その化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤である。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。

【０００９】
別の態様では、本開示は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのいずれかのｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤に関し、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することができ、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくとも残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。

【００１０】
別の態様では、本開示は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかのｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤に関し、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することができ、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくとも残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。

【００１１】
一態様では、本開示は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのい

ずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグ、ならびに生理学的に適合する担体媒体を含む医薬組成物に関し、組成物中の化合物の量は、ｐ３８αＭＡＰＫの活性を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防のための治療有効量である。別の態様では、本開示は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグ、ならびに生理学的に適合する担体媒体を含む医薬組成物に関し、組成物中の化合物の量は、ｐ３８αＭＡＰＫの活性を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防のための治療有効量である。一部の実施形態では、疾患は、癌または炎症性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷（ＡＬＩ）からなる群から選択される。一部の実施形態では、癌は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。

【００１２】

一態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、それを治療または予防する方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグを患者に投与することを含み、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物である。別の態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、それを治療または予防する方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグを患者に投与することを含み、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物である。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、投薬単位形態（ｄｏｓａｇｅ ｕｎｉｔ ｆｏｒｍ）で投与される。一部の実施形態では、投薬単位は、生理学的に適合する担体媒体を含む。一部の実施形態では、疾患は、癌または炎症性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷

（ＡＬＩ）からなる群から選択される。一部の実施形態では、癌は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫを選択的に阻害する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ｐ３８α依存性対抗調節応答の喪失をもたらさない。一部の実施形態では、ｐ３８α依存性対抗調節応答は、マイトジェンおよびストレス活性化プロテインキナーゼ－１（ＭＳＫ１）またはＭＳＫ２に関する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、内皮関門または上皮関門の機能を安定化させる。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、炎症を低減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ＬＰＳ誘発性肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、白血球トラフィッキングを調節する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、サイトカイン発現を調節する。

【００１３】

一態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、それを治療または予防する方法に関し、治療有効量の組成物を患者に投与することを含み、組成物は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグ、ならびに生理学的に適合する担体媒体を含む。別の態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、それを治療または予防する方法に関し、治療有効量の組成物を患者に投与することを含み、組成物は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグ、ならびに生理学的に適合する担体媒体を含む。一部の実施形態では、組成物は、投薬単位形態で投与される。一部の実施形態では、投薬単位は、生理学的に適合する担体媒体を含む。一部の実施形態では、疾患は、癌または炎症性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷（ＡＬＩ）からなる群から選択される。一部の実施形態では、癌は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜

腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫを選択的に阻害する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ｐ３８α依存性対抗調節応答の喪失をもたらさない。一部の実施形態では、ｐ３８α依存性対抗調節応答は、マイトジェンおよびストレス活性化プロテインキナーゼ－１（ＭＳＫ１）またはＭＳＫ２に関する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、内皮関門または上皮関門の機能を安定化させる。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、炎症を低減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ＬＰＳ誘発性肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、白血球トラフィッキングを調節する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、サイトカイン発現を調節する。

【００１４】

一態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、その治療および予防に使用するための、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグに関し、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、および式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物である。別の態様では、本開示は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療または予防を必要とする患者において、その治療または予防に使用するための、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグに関し、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物である。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、投薬単位形態で投与される。一部の実施形態では、投薬単位は、生理学的に適合する担体媒体を含む。一部の実施形態では、疾患は、癌または炎症性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷（ＡＬＩ）からなる群から選択される。一部の実施形態では、癌は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未

分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、およびワルデンストレームマクログロブリン血症からなる群から選択される。一部の実施形態では、化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫを選択的に阻害する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ｐ３８α依存性対抗調節応答の喪失をもたらさない。一部の実施形態では、ｐ３８α依存性対抗調節応答は、マイトジェンおよびストレス活性化プロテインキナーゼ－１（ＭＳＫ１）またはＭＳＫ２に関する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、内皮関門または上皮関門の機能を安定化させる。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、炎症を低減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、ＬＰＳ誘発性肺損傷を軽減する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、白血球トラフィッキングを調節する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害は、サイトカイン発現を調節する。

【図面の簡単な説明】

【００１５】

上記の要約、ならびに本発明の実施形態の以下の詳細な説明は、添付の図面および図と併せて読むとよりよく理解される。

【００１６】

【図１】図１Ａ～１Ｆは、基質選択的ｐ３８阻害剤の設計を示す。図１Ａは、ＣＤ、ＥＤ、ＤＥＦ、および活性化部位を示すｐ３８αの構造を示す。図１Ｂは、ｐ３８αとβ構造との間の比較を示す。ＣＤ部位およびＥＤ部位は、赤色および青色であり、ＣＡＤＤ標的は、黄色である。ｐ３８α上のＣＡＤＤ標的およびｐ３８β上の対応する部位を含む配列は、１０個のアミノ酸（黄色で強調表示）のうちの３つのみが異なる。図１Ｃは、アポ（ＰＤＢ：１ｐ３８、緑色）および二重リン酸化（ＰＤＢ：３ＰＹ３、黄色）マウスｐ３８αにおけるＣＡＤＤ標的構造のオーバーラップを示す。図１Ｄは、ＣＡＤＤスクリーニング戦略の概要を示す。図１Ｅは、組換えｐ３８αまたはＥＲＫ２に１０、２５、５０、または１００μＭで添加された化合物のＤＳＦスクリーニングを示し、融解温度の上昇によって示される結合を有する。ＥＲＫ２およびｐ３８αに結合する化合物を、黄色で強調表示している。ｐ３８αに結合するものだけを、青色で強調表示している。図１Ｆは、ＵＭ６０、ＵＭ１０１、およびＳＢ２０３５８０の化学構造を示す。

【図２】図２Ａ～２Ｄは、ｐ３８阻害剤の生物学的効果を示す。図２Ａおよび図２Ｂは、１０μＭのＳＢ２０３５８０（ＳＢ）、または示された濃度のＵＭ６０もしくはＵＭ１０１が、ＨＭＶＥＣＬ透過性（図２Ａ）およびＩＬ－８特異的好中球ＴＥＭの能力（図２Ｂ）に及ぼす効果を示す。細胞を、ＤＭＳＯまたは化合物で１時間前処理した後、透過性アッセイの前に１０ｎｇ／ｍｌのＴＮＦαと６時間インキュベートしたか（図２Ａ）、またはＴＥＭアッセイの前に、追加の刺激なしで、３９．５℃で６時間インキュベートした（図２ｂ）。平均値±ＳＥ。＊は、ｐ＜０．０００１（対ＤＭＳＯ）、†は、ｐ＜０．０００１（対ＳＢ）、‡は、ｐ＜０．００５（対３７℃）を示す。図２Ｃおよび図２Ｄ。雄ＣＤ１マウスを、５０μｇＬＰＳの気管内（ｉ．ｔ．）滴下および温熱曝露の前に、１ｍｇのＳＢまたは０．１～１ｍｇのＵＭ１０１で前処理した。＊は、ｐ＜０．０５（対ＤＭＳＯ）を示す。

【図３】図３Ａ～３Ｋは、基質選択的ｐ３８阻害剤の生化学的効果を示す。図３Ａおよび図３Ｂは、ＳＢ２０３５８０単独またはＳＢ２０３５８０、およびＵＭ１０１によって阻害されるＩＰＡ経路（図３Ａ）、ならびにＵＭ１０１（図３Ｂ）によってのみ阻害されるＩＰＡ経路を示す、ＲＮＡＳｅｑからのヒートマップを図示する。図３Ｃは、５０μＭのＵＭ１０１または１０μＭのＳＢ２０３５８０（ＳＢ）で３０分間前処理した後、アニソマイシンで１０～６０分間処理し、リン酸化ＭＫ２、Ｓｔａｔ－１および全ｐ３８について免疫ブロットしたＨｅＬａ細胞に対する基質選択的ｐ３８阻害剤の生化学的効果を示す。図３Ｄは、組換えｐ３８αおよびｐ３８βに対するＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０（ＳＢ）の結合のＤＳＦ分析を示す。４つの実験の平均値±ＳＥ。＊、†、および§は、

ｐ＜０．０００１を示し、それぞれ対ｐ３８α（ＤＭＳＯ含有）、対ｐ３８β（ＤＭＳＯ含有）、および対ｐ３８β（ＳＢ２０３５８０含有）。ｐ３８αおよびｐ３８βに対するＵＭ１０１の結合間の差について、ＭＡＮＯＶＡによりＰ＜０．０００１。図３Ｅは、組換え野生型ｐ３８α、およびＣＡＤＤ標的ポケットに４つの変異を有する変異体ｐ３８αに対する、ＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０（ＳＢ）の結合のＤＳＦ分析を示す。４つの実験の平均値±ＳＥ。＊および†は、ｐ＜０．０００１を示し、それぞれ、対野生型（ＤＭＳＯ含有）および対変異体（ＤＭＳＯ含有）。野生型および変異体ｐ３８αに対するＵＭ１０１の結合間の差について、ＭＡＮＯＶＡによりＰ＜０．０００１。図３Ｆ～Ｋは、ＵＭ１０１と、ｐ３８α（図３Ｆおよび図３Ｇ）、ｐ３８β（図３Ｈおよび図３Ｉ）、ならびにｐ３８α変異体（図３Ｊおよび図３Ｋ）とを用いて行ったＳＴＤ－ＮＭＲを示す。同じ試料からの１Ｄスペクトル（図３Ｆ、図３Ｈ、および図３Ｊ）、ならびにＳＴＤスペクトル（図３Ｇ、図３Ｉ、および図３Ｋ）を示す。図３Ｆに、暫定ピークの割り当てを示す。挿入図は、プロトン標識によるＵＭ１０１の構造を示す。

【図４】ＲＮＡＳｅｑの前のｑＲＴ－ＰＣＲによるＩＬ－８およびＩＬ－１βのｍＲＮＡの予備分析を示す。ＨＭＶＥＣＬを、０．４％のＤＭＳＯ、１０μＭのＳＢ２０３５８０、または１００μＭのＵＭ１０１と１時間プレインキュベートした後、１０ｎｇ／ｍｌのＴＮＦαで４時間刺激し、全ＲＮＡを回収し、逆転写し、ｑＲＴ－ＰＣＲによって分析し、ＧＡＰＤＨをハウスキーピング遺伝子としてデルタ－デルタ法を使用して計算される非刺激対照細胞に対する倍率変化を得た。

【図５】ＲＮＡＳｅｑ分析の四象限マップである。１セット当たり１試料中に少なくとも１０個のリードを有し、かつＴＮＦαで少なくとも２倍の増加を有する遺伝子が示されている。主要成分は、ＤＭＳＯ処理細胞に対するＵＭ１０１処理細胞／ＳＢ２０３５８０処理細胞における変化の方向を指す。

【図６】ｐ３８αのＳＩＬＣＳのＦｒａｇＭａｐである。非極性マップ（緑色）は、推定結合ポケットを示し、ＥＤ部位の位置が示されている。水素結合ドナー（青色）およびアクセプター（赤色）のマップが示されている。

【図７】ｐ３８α骨格上の芳香族（紫色）、脂肪族（緑色）、正電荷（シアン）、水素結合アクセプター（赤色）および水素結合ドナー（青色）の官能基について、－１．０ｋｃａｌ／ｍｏｌの輪郭を伴うワイヤフレームで示されるＳＩＬＣＳのＦｒａｇＭａｐ上に重ねられた化合物ＵＭ１０１を例示し、本発明者らのＣＡＤＤ部位破壊変異体において変異した４残基の側鎖が示される。ＦｒａｇＭａｐの空間分布は、それぞれの官能基が結合に好ましい貢献をする場所を示す。

【図８】ＵＭ１０１および類似体が、トロンビン誘導細胞の透過性を阻害することを示す。内皮細胞を、１０もしくは１５ｍＭのＵＭ１０１、ＳＦ－６－２２２（６２２２）、またはＳＦ－７－００９（７００９）の有無で前処理した。経上皮／経内皮電気抵抗（ＴＥＥＲ）を使用して、細胞透過性を測定した。

【図９】ＵＭ１０１および類似体が、マウスモデルにおいて、急性肺損傷を阻害することを示す。マウスを１ｍｇの試験化合物の腹腔内投与（ｉ．ｐ．）で前処置した後、３９℃で、１００ｍｇのＬＰＳの気管内注入（ｉ．ｔ．）で処置して炎症を誘発した。肺損傷は、肺洗浄液中の総タンパク質を測定することによって評価した。

【図１０】ＵＭ１０１および類似体が、マウスモデルにおいて、急性肺損傷を阻害することを示す。全てのマウスに５０μｇのＬＰＳ（ｉ．ｔ．）を投与し、３９℃で２４時間保持した。全ての処置は、０．５ｍｌのＤＭＳＯ中に１ｍｇであり、ＬＰＳの６時間後に投与された。平均値±ＳＭ、ｎ＝５。＊は、ｐ＝０．０３（対ＤＭＳＯ＃１）、†は、ｐ＝０．１６（対ＤＭＳＯ＃２）。肺損傷は、肺洗浄液中の総タンパク質を測定することによって評価した。

【発明を実施するための形態】

【００１７】

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明

細書で言及される全ての特許および刊行物は、それらの全体が参照により援用される。

【００１８】

定義

本明細書で使用される場合、「投与する（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒ）」、「投与（ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）」、または「投与すること（ａｄｍｉｎｉｓｔｅｒｉｎｇ）」という用語は、（１）本開示に従って、医療従事者もしくはその許可された代理人のいずれかによって、またはその指示の下で、提供、投与（ｇｉｖｉｎｇ）、投薬、および／または処方されること、ならびに／あるいは（２）本開示に従って哺乳動物に注入、摂取、または消費されることを指す。

【００１９】

「同時投与」、「同時投与すること」、「と組み合わせて投与される」、「と組み合わせて投与すること」、「同時（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓ）」、および「同時（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔ）」という用語は、本明細書で使用するとき、２つ以上の活性医薬成分を対象に投与して、活性医薬成分および／またはそれらの代謝産物の両方が同時に対象に存在するようにすることを包含する。同時投与には、別個の組成物中での同時投与、別個の組成物中での異なる時間での投与、または２つ以上の活性医薬成分が存在する組成物中での投与が含まれる。別個の組成物中での同時投与、および両方の薬剤が存在する組成物中での投与が好ましい。

【００２０】

「活性医薬成分」および「薬物」という用語は、本明細書に記載されるｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、より具体的には、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）によって記載されるｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤を含む。「活性医薬成分」および「薬物」という用語はまた、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質に結合し、それによってｐ３８αＭＡＰＫタンパク質の活性を調節する本明細書に記載の化合物を含んでもよい。

【００２１】

「等価体（ｉｓｏｓｔｅｒｅ）」という用語は、化学的および／または物理的な特性が、別の基または分子のものと類似している基または分子を指す。「生物学的等価体（ｂｉｏｉｓｏｓｔｅｒｅ）」は、等価体の一種であり、その生物学的特性が、別の基または分子の生物学的特性と類似している基または分子を指す。例えば、本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の場合、カルボン酸は、カルボン酸の代わりに以下の生物学的等価体のうちの１つによって置き換えることができ、限定されないが、アルキルエステル（ＣＯＯＲ）、アシルスルホンアミド（ＣＯＮＲ－SO_2Ｒ）、ヒドロキサム酸（ＣＯＮＲ－ＯＨ）、ヒドロキサメート（ＣＯＮＲ－ＯＲ）、テトラゾール、ヒドロキシイソオキサゾール、イソオキサゾール－３－オン、およびスルホンアミド（SO_2ＮＲ）を含み、各Ｒは、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルを表し得る。

【００２２】

「インビボ」という用語は、対象の体内で起こる事象を指す。

【００２３】

「インビトロ」という用語は、対象の体外で起こる事象を指す。インビトロアッセイは、生細胞または死細胞が使用される細胞ベースのアッセイを包含し、インタクトな細胞が使用されない無細胞アッセイも包含し得る。

【００２４】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、限定されないが、疾患治療を含む意図

された用途を果たすのに十分である、本明細書に記載の化合物または化合物の組み合わせの量を指す。治療有効量は、意図された用途（インビトロまたはインビボ）、または治療される対象および疾患状態（例えば、対象の体重、年齢および性別）、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて異なる場合があり、これは、当業者によって容易に決定することができる。この用語は、標的細胞における特定の応答（例えば、血小板粘着および／または細胞遊走の低減）を誘導する用量にも適用される。特定の用量は、選択される特定の化合物、フォローアップされる投薬レジメン、化合物が他の化合物と組み合わせて投与されるかどうか、投与のタイミング、それが投与される組織、および化合物が運ばれる物理的送達系に応じて異なる。

【００２５】

「治療効果」とは、この用語が本明細書で使用される場合、治療的利益および／または予防的利益を包含する。予防効果は、疾患もしくは状態の出現を遅延（ｄｅｌａｙｉｎｇ）もしくは排除すること、疾患もしくは状態の症状の開始を遅延（ｄｅｌａｙｉｎｇ）もしくは排除すること、疾患もしくは状態の進行を遅延（ｓｌｏｗｉｎｇ）、停止、もしくは逆行すること、またはそれらの任意の組み合わせを含む。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療」、および／または「治療すること」という用語は、疾患、障害、もしくは病理状態、またはその症状を治癒、寛解、安定化、および／または制御することを意図した疾患、障害、もしくは病理状態、またはその症状の管理を指し得る。疾患、障害、または病理状態の制御に関して、より具体的には、「制御」は、本明細書に列挙される方法に対する応答によって評価されるように、状態進行が存在しないことを含んでもよく、かかる応答は、完全であっても（例えば、疾患が寛解する）、または部分的であってもよい（例えば、状態に関連する任意の症状を軽減または緩和する）。本明細書で使用される場合、「予防する」、「予防すること」、および／または「予防」という用語は、疾患、障害、または病理状態が発生するリスクを低減することを指し得る。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「調節する」および「調節」という用語は、生体分子（例えば、タンパク質、遺伝子、ペプチド、抗体など）の生物活性の変化を指し、かかる変化は、生体分子の生物活性の増加（例えば、活性の増加、アゴニズム、活性化、発現、上方調節、および／または発現の増加）、あるいは生物活性の減少（例えば、活性の減少、アンタゴニズム、抑制、脱活性化、下方調節、および／または発現の減少）に関連し得る。例えば、本明細書に記載の化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を調節（すなわち、阻害）し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、他のＭＡＰＫまたはｐ３８ＭＡＰＫタンパク質と比較して、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を選択的に調節（すなわち、選択的に阻害）し得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、他のＭＡＰＫまたはｐ３８ＭＡＰＫタンパク質と比較して、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を選択的に調節（すなわち、選択的に阻害）し得る。

【００２８】

「ＱＤ」、「ｑｄ」、または「ｑ．ｄ．」という用語は、１日１回（ｑｕａｑｕｅ ｄｉｅ）、１日１回（ｏｎｃｅ ａ ｄａｙ）、または１日１回（ｏｎｃｅ ｄａｉｌｙ）を意味する。「ＢＩＤ」、「ｂｉｄ」、または「ｂ．ｉ．ｄ．」という用語は、１日２回（ｂｉｓ ｉｎ ｄｉｅ）、１日２回（ｔｗｉｃｅ ａ ｄａｙ）、または１日２回（ｔｗｉｃｅ ｄａｉｌｙ）を意味する。「ＴＩＤ」、「ｔｉｄ．」、または「ｔ．ｉ．ｄ．」という用語は、１日３回（ｔｅｒ ｉｎ ｄｉｅ）、１日３回（ｔｈｒｅｅ ｔｉｍｅｓ ａ ｄａｙ）、または１日３回（ｔｈｒｅｅ ｔｉｍｅｓ ｄａｉｌｙ）を意味する。「ＱＩＤ」、「ｑｉｄ」、または「ｑ．ｉ．ｄ．」という用語は、１日４回（ｑｕａｔｅｒ ｉｎ ｄｉｅ）、１日４回（ｆｏｕｒ ｔｉｍｅｓ ａ ｄａｙ）、または１日４回（ｆｏｕｒ ｔｉｍｅｓ ｄａｉｌｙ）を意味する。

【００２９】

「薬学的に許容される塩」という用語は、当該技術分野で既知の様々な有機対イオンおよび無機対イオンから誘導された塩を指す。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸によって形成され得る。塩が誘導され得る好ましい無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸が挙げられる。塩が誘導され得る好ましい有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、およびサリチル酸が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基によって形成され得る。塩が誘導され得る無機塩基としては、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウムが挙げられる。塩が誘導され得る有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂が挙げられる。具体的な例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンが挙げられる。一部の実施形態では、薬学的に許容される塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩から選択される。「共結晶」という用語は、当該技術分野で既知のいくつかの共結晶形成体から誘導される分子複合体を指す。塩とは異なり、共結晶は、典型的には、共結晶と薬物との間の水素移動を伴わず、代わりに、結晶構造中の共結晶形成体と薬物との間の水素結合、芳香環スタッキング、または分散力などの分子間相互作用を伴う。

【００３０】

「薬学的に許容される担体」、または「薬学的に許容される賦形剤」、または「生理学的に適合する」担体または担体媒体は、ありとあらゆる溶媒、分散媒体、コーティング剤、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤、ならびに不活性成分を含むよう意図されている。活性医薬成分のためのかかる薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来の薬学的に許容される担体または薬学的に許容される賦形剤が活性医薬成分と適合しない場合を除いて、本発明の治療組成物におけるその使用が企図される。他の薬物などの追加の活性医薬成分も、記載されている組成物および方法に組み込むことができる。

【００３１】

「プロドラッグ」は、本明細書に記載の化合物の誘導体を指し、その薬理作用は、インビボでの化学プロセスまたは代謝プロセスによる活性化合物への変換から生じる。プロドラッグは、アミノ酸残基、または２つ以上（例えば、２つ、３つ、または４つ）のアミノ酸残基のポリペプチド鎖が、アミド結合またはエステル結合を介して、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）の遊離アミノ基、ヒドロキシル基、またはカルボン酸基に、共有結合で連結されている化合物を含む。アミノ酸残基は、これらに限定されないが、一般的には１文字または３文字の記号で指定される２０個の天然に存在するアミノ酸を含むが、例えば、４－ヒドロキシプロリン、ヒドロキシリジン、デスモシン、イソデスモシン、３－メチルヒスチジン、βアラニン、γアミノ酪酸、シトルリン、ホモシステイン、ホモセリン、オルニチン、およびメチオニンスルホンも含む。追加のタイプのプロドラッグも包含される。例えば、遊離カルボキシル基は、アミドまたはアルキルエステル（例えば、メチルエステルおよびアセトキシメチルエステル）として誘導体化することができる。本明細書で使用されるプロドラッグエステルとしては、本発明の方法の化合物のうちの１つ以上のヒドロキシルを、当業者に既知の手順を用いて、アルキル、アルコキシ、またはアリール置換アシル化剤と反応させて、酢酸塩、ピバル酸塩、メチル炭酸塩、安息香酸塩などを生成することによって形成されるエス

テルおよび炭酸塩が挙げられる。さらなる例としては、遊離ヒドロキシル基は、Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｒｅｖｉｅｗｓ，１９９６，１９，１１５で概説されるような、ヘミコハク酸塩、リン酸エステル、ジメチルアミノ酢酸塩、およびホスホリルオキシメチルオキシカルボニルを含むが、これらに限定されない基を使用して誘導体化され得る。ヒドロキシル基およびアミノ基のカルバメートプロドラッグも含まれ、ヒドロキシル基の炭酸塩プロドラッグ、スルホン酸塩プロドラッグ、スルホン酸エステル、および硫酸エステルも含まれる。遊離アミンはまた、アミド、スルホンアミド、またはホスホンアミドに誘導体化することができる。記載のプロドラッグ部分の全ては、これらに限定されないが、エーテル、アミン、およびカルボン酸官能基を含む基を組み込むことができる。さらに、生物活性剤を提供するためにインビボで変換され得る任意の化合物（例えば、式Ａ、Ｉ、ＩＩ、ＩＩＩ、およびＩＶの化合物）は、本発明の範囲内のプロドラッグである。様々な形態のプロドラッグは、当該技術分野で周知である。プロドラッグおよびプロドラッグ誘導体の包括的な説明は、以下に記載されている：（ａ）Ｔｈｅ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｃａｍｉｌｌｅ Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ ｅｔ ａｌ．，（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９９６）、（ｂ）Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，ｅｄｉｔｅｄ ｂｙ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，（Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，１９８５）、（ｃ）Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ，Ｐ．Ｋｒｏｇｓｇａａｒｄ－Ｌａｒｓｏｎ ａｎｄ Ｈ．Ｂｕｎｄｇａａｒｄ，ｅｄｓ．，（Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，１９９１）。一般に、プロドラッグは、改善された薬物吸収を得るため、薬物の作用期間を延長するため（プロドラッグからの親薬物の徐放、薬物の初回通過代謝の低下）、薬物作用を標的化するため（例えば、臓器または腫瘍の標的化、リンパ球の標的化）、薬物の水溶性を改変または改善するため（例えば、ｉ．ｖ．調製物および点眼剤）、局所薬物送達を改善するため（例えば、皮膚および眼の薬物送達）、薬物の化学安定性／酵素安定性を改善するために、またはオフターゲット薬物効果を低下させるため、およびより一般的に、本発明で利用される化合物の治療有効性を改善するために、生体膜を横切る薬物の浸透を改善するように設計され得る。

【００３２】

別途明記しない限り、本明細書に示される化学構造は、１個以上の同位体的に濃縮された原子が存在するという点でのみ異なる化合物を含むように意図されている。例えば、１個以上の水素原子が重水素もしくはトリチウムによって置き換えられる化合物、または１つ以上の炭素原子が^{13}Ｃ－もしくは^{14}Ｃ－濃縮炭素によって置き換えられる化合物は、本発明の範囲内にある。

【００３３】

範囲が、例えば、分子量または化学式などの物理的特性または化学的特性を説明するために本明細書で使用される場合、範囲の全ての組み合わせおよびサブ組み合わせ、ならびにその中の特定の実施形態が含まれることが意図される。数値または数値範囲を指す場合の「約」という用語の使用は、参照される数値または数値範囲が実験の変動内（または統計的実験誤差内）の近似を意味し、したがって、数値または数値範囲は変化し得る。変動は、典型的には、記載された数値または数値範囲の０％～１５％、または０％～１０％、または０％～５％である。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語（および「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」もしくは「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、または「有する（ｈａｖｉｎｇ）」もしくは「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」などの関連用語）は、例えば、記載された特徴「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔ ｏｆ）」または「から本質的になる（ｃｏｎｓｉｓｔ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」、任意の組成物、方法、またはプロセスの実施形態などのそれらの実施形態を含む。

【００３４】

「アルキル」は、不飽和を含まず、１～１０個の炭素原子（例えば、（Ｃ$_{1～10}$）アルキルまたはＣ$_{1～10}$アルキル）を有する、炭素原子および水素原子のみからなる直鎖または分岐炭化水素鎖ラジカルを指す。本明細書に出現するときはいつも、「１～１０」など

の数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「１～１０個の炭素原子」は、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、最大１０個（１０個を含む）の炭素原子からなり得ることを意味するが、この定義はまた、数値範囲が特に指定されない「アルキル」という用語の出現を包含することも意図されている。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、三級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、セプチル、オクチル、ノニル、およびデシルが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル部分は、例えば、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル（Ｐｒ）、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）および３－メチルヘキシルなどの単結合によって分子の残部に結合し得る。本明細書に特に明記しない限り、アルキル基は、独立して、ヘテロアルキル、アシルスルホンアミド、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００３５】

「アルキルアリール」は、アリールおよびアルキルが、本明細書で開示される通りであり、アリールおよびアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（アルキル）アリールラジカルを指す。

【００３６】

「アルキルヘタリール」は、ヘタリールおよびアルキルが、本明細書で開示される通りであり、アリールおよびアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（アルキル）ヘタリールラジカルを指す。

【００３７】

「アルキルヘテロシクロアルキル」は、アルキルおよびヘテロシクロアルキルが、本明細書で開示される通りであり、ヘテロシクロアルキルおよびアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（アルキル）複素環式ラジカルを指す。

【００３８】

「アルケン」部分は、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素二重結合からなる基を指す。「アルキン」部分は、少なくとも２個の炭素原子および少なくとも１つの炭素－炭素三重結合からなる基を指す。アルキル部分は、飽和または不飽和であるかにかかわらず、分枝鎖、直鎖、または環状であってもよい。

【００３９】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの二重結合を含み、２～１０個の炭素原子（すなわち、（Ｃ$_{2～10}$）アルケニルまたはＣ$_{2～10}$アルケニル）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。本明細書に出現するたびに、「２～１０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「２～１

０個の炭素原子」は、アルケニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、最大１０個（１０個を含む）の炭素原子からなり得ることを意味する。アルケニル部分は、例えば、エテニル（すなわち、ビニル）、プロパ－１－エニル（すなわち、アリル）、ブタ－１－エニル、ペンタ－１－エニル、およびペンタ－１，４－ジエニルなどの単結合によって分子の残部に結合し得る。本明細書に特に明記しない限り、アルケニル基は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アシルスルホンアミド、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００４０】

「アルケニル－シクロアルキル」は、アルケニルおよびシクロアルキルが、本明細書に開示される通りであり、アルケニルおよびシクロアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（アルケニル）シクロアルキルラジカルを指す。

【００４１】

「アルキニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも１つの三重結合を含み、２～１０個の炭素原子（すなわち、（Ｃ$_{2～10}$）アルキニルまたはＣ$_{2～10}$アルキニル）を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素鎖ラジカル基を指す。本明細書に出現するたびに、「２～１０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「２～１０個の炭素原子」は、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子など、最大１０個（１０個を含む）の炭素原子からなり得ることを意味する。アルキニルは、例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、およびヘキシニルの単結合によって分子の残部に結合し得る。本明細書に特に明記しない限り、アルキニル基は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アシルスルホンアミド、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００４２】

「アルキニル－シクロアルキル」は、アルキニルおよびシクロアルキルが、本明細書に開示される通りであり、アルキニルおよびシクロアルキルに対して、それぞれ好適な置換

基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（アルキニル）シクロアルキルラジカルを指す。

【００４３】

「アシルスルホンアミド」は、基－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{a}－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ^{a}を指し、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００４４】

「カルボキシアルデヒド」は、－（Ｃ＝Ｏ）Ｈラジカルを指す。

【００４５】

「カルボニル」は、－Ｃ（＝Ｏ）－基を指す。カルボニル基は、以下の例示的な置換基：アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アシルスルホンアミド、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－ＮＲ^{a}－ＯＲ^{a}－、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$で置換され得、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００４６】

「カルボキシル」は、－（Ｃ＝Ｏ）ＯＨラジカルを指す。

【００４７】

「シアノ」は、－ＣＮラジカルを指す。

【００４８】

「シクロアルキル」は、炭素および水素のみを含み、飽和または部分不飽和であり得る単環式または多環式のラジカルを指す。シクロアルキル基には、３～１０個の環原子（すなわち、（Ｃ$_{3～10}$）シクロアルキルまたはＣ$_{3～10}$シクロアルキル）を有する基が含まれる。本明細書に出現するたびに、「３～１０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「３～１０個の炭素原子」は、シクロアルキル基が、３個の炭素原子など、最大１０個（１０個を含む）の炭素原子からなり得ることを意味する。シクロアルキル基の例示的な例としては、以下の部分が含まれるが、これらに限定されない：シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、ノルボルニルなど。本明細書に特に明記しない限り、シクロアルキル基は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アシルスルホンアミド、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは

、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００４９】

「シクロアルキル－アルケニル」とは、シクロアルキルおよびアルケニルが、本明細書で開示されている通りであり、シクロアルキルおよびアルケニルに対して、それぞれ好適な置換基として記載されている置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（シクロアルキル）アルケニルラジカルを指す。

【００５０】

「シクロアルキル－ヘテロシクロアルキル」とは、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルが、本明細書で開示されている通りであり、シクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載されている置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（シクロアルキル）ヘテロシクロアルキルラジカルを指す。

【００５１】

「シクロアルキル－ヘテロアリール」は、シクロアルキルおよびヘテロアリールが、本明細書で開示された通りであり、シクロアルキルおよびヘテロアリールに対して、それぞれ好適な置換基として記載されている置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（シクロアルキル）ヘテロアリールラジカルを指す。

【００５２】

「アルコキシ」という用語は、酸素を介して親構造に結合した、直鎖、分枝鎖、環状配置およびそれらの組み合わせの１～８個の炭素原子を含む基である－Ｏ－アルキルを指す。例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロピルオキシ、およびシクロヘキシルオキシが挙げられるが、これらに限定されない。「低級アルコキシ」は、１～６個の炭素を含むアルコキシ基を指す。

【００５３】

「置換アルコキシ」という用語は、アルキル成分が置換されているアルコキシ（すなわち、－Ｏ－（置換アルキル））を指す。本明細書に特に明記しない限り、アルコキシ基のアルキル部分は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アシルスルホンアミド、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００５４】

「アルコキシカルボニル」という用語は、カルボニル炭素を介して結合した式（アルコキシ）（Ｃ＝Ｏ）－の基を指し、アルコキシ基は、示された数の炭素原子を有する。したがって、（Ｃ$_{1～6}$）アルコキシカルボニル基は、その酸素を介してカルボニルリンカーに結合した１～６個の炭素原子を有するアルコキシ基である。「低級アルコキシカルボニル」は、アルコキシ基が低級アルコキシ基であるアルコキシカルボニル基を指す。

【００５５】

「置換アルコキシカルボニル」という用語は、基（置換アルキル）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－を指し、基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合している。本明細書に特に明記しない限り、アルコキシカルボニル基のアルキル部分は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アシルスルホンアミド、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００５６】

「アシル」は、基（アルキル）－Ｃ（Ｏ）－、（アリール）－Ｃ（Ｏ）－、（ヘテロアリール）－Ｃ（Ｏ）－、（ヘテロアルキル）－Ｃ（Ｏ）－および（ヘテロシクロアルキル）－Ｃ（Ｏ）－を指し、基は、カルボニル官能基を介して親構造に結合している。Ｒラジカルがヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロ環または鎖原子は、鎖または環原子の総数に寄与する。本明細書に特に明記しない限り、アシル基のアルキル、アリール、またはヘテロアリール部分は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アシルスルホンアミド、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００５７】

「アシルオキシ」は、Ｒ（Ｃ＝Ｏ）Ｏ－ラジカルを指し、Ｒは、本明細書に記載の通り、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。Ｒラジカルがヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルである場合、ヘテロ環または鎖原子は、鎖または環原子の総数に寄与する。本明細書に特に明記しない限り、アシルオキシ基のＲは、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ

^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００５８】

「アミノ」または「アミン」は、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$ラジカル基を指し、各Ｒ^{a}は、本明細書に特に明記しない限り、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$基が水素以外に２つのＲ^{a}置換基を有する場合、それらを窒素原子と組み合わせて、４員、５員、６員、または７員環を形成することができる。例えば、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$は、これらに限定されないが、１－ピロリジニルおよび４－モルホリニルを含むことが意図されている。本明細書に特に明記しない限り、アミノ基は、独立して、アルキル、アシルスルホンアミド、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００５９】

「置換アミノ」という用語はまた、上に記載されるように、各々、基－ＮＨＲ^{d}およびＮＲ^{d}Ｒ^{d}のＮ－オキシドを指す。Ｎ－オキシドは、対応するアミノ基を、例えば、過酸化水素またはｍ－クロロ過安息香酸で処理することによって調製することができる。

【００６０】

「アミド（ａｍｉｄｅ）」または「アミド（ａｍｉｄｏ）」は、式－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{b}または－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b}を有する化学部分を指し、Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）および複素環（環炭素を介して結合）からなる群から選択され、それらの部分の各々は、任意選択的に置換され得る。－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}Ｒ^{b}アミドのＲ^{a}およびＲ^{b}は、任意選択的に、それらが結合している窒素と一緒になって、４員環、５員環、６員環、または７員環を形成することができる。本明細書で特に明記しない限り、アミド基は、アルキル、アミノ、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクロアルキルに対して、独立して、本明細書に記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される。アミドは、本明細書に開示される化合物に結合しているアミノ酸またはペプチド分子であり得、それによってプロドラッグを形成する。かかるアミドを作製するための手順および具体的な基は、当業者に既知であり、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９９９などの著名な出典に容易に見出すことができる（その全体が参照により本明細書に援用される）。

【００６１】
「芳香族」または「アリール」または「Ａｒ」は、炭素環式（例えば、フェニル、フルオレニル、およびナフチル）である共役π電子系を有する少なくとも１つの環を有する、６～１０個の環原子（例えば、C_{6}～C_{10}芳香族またはC_{6}～C_{10}アリール）を含む芳香族ラジカルを指す。置換ベンゼン誘導体から形成され、環原子に自由原子価を有する２価ラジカルは、置換フェニレンラジカルとして命名される。自由原子価を有する炭素原子から１個の水素原子を除去することによって、名称が「－イル」で終わる一価多環式炭化水素ラジカルに由来する二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名前に「－イデン」を添えることによって命名され、例えば、２つの結合点を有するナフチル基は、ナフチリデンと称される。本明細書に出現するたびに、「６～１０」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「６～１０個の環原子」は、アリール基が、６個の環原子、７個の環原子など、最大１０個（１０個を含む）の環原子からなり得ることを意味する。この用語は、単環式または縮合環多環式（すなわち、隣接する対の環原子を共有する環）基を含む。本明細書に特に明記しない限り、アリール部分は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アシルスルホンアミド、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－OR^{a}、－SR^{a}、－$S(O)_{t}R^{a}$－（ｔは、１または２である）、－$OC(O)-R^{a}$、－$N(R^{a})_{2}$、－$C(O)R^{a}$、－$C(O)OR^{a}$、－$OC(O)N(R^{a})_{2}$、－$C(O)N(R^{a})_{2}$、－$N(R^{a})C(O)OR^{a}$、－$N(R^{a})C(O)R^{a}$、－$N(R^{a})C(O)N(R^{a})_{2}$、$N(R^{a})C(NR^{a})N(R^{a})_{2}$、－$N(R^{a})S(O)_{t}R^{a}$（ｔは、１または２である）、－$S(O)_{t}R^{a}$（ｔは、１または２である）、－$S(O)_{t}OR^{a}$（ｔは、１または２である）、－$S(O)_{t}N(R^{a})_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－$PO(OR^{a})_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各R^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００６２】
「アラルキル」または「アリールアルキル」は、アリールおよびアルキルが、本明細書に開示される通りであり、アリールおよびアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、（アリール）アルキル－ラジカルを指す。

【００６３】
「エステル」は、式－ＣＯＯＲの化学ラジカルを指し、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）および複素環（環炭素を介して結合）からなる群から選択される。エステルを作製するための手順および具体的な基は、当業者に既知であり、Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，１９９９などの著名な出典に容易に見出すことができる（その全体が参照により本明細書に援用される）。本明細書に特に明記しない限り、エステル基は、独立して、アルキル、アシルスルホンアミド、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－OR^{a}、－SR^{a}、－$S(O)_{t}R^{a}$－（ｔは、１または２である）、－$OC(O)-R^{a}$、－$N(R^{a})_{2}$、－$C(O)R^{a}$、－$C(O)OR^{a}$、－$OC(O)N(R^{a})_{2}$、－$C(O)N(R^{a})_{2}$、－$N(R^{a})C(O)OR^{a}$、－$N(R^{a})C(O)R^{a}$、－$N(R^{a})C(O)N(R^{a})_{2}$、$N(R^{a})C(NR^{a})N(R^{a})_{2}$、－$N(R^{a})S(O)_{t}R^{a}$（ｔは、１または２である）、－$S(O)_{t}R^{a}$（ｔは、１または２である）、

－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^a）$_2$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００６４】

「フルオロアルキル」は、上で定義されたように、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１－フルオロメチル－２－フルオロエチルなどの１つ以上のフルオロラジカルによって置換される、上で定義されたアルキルラジカルを指す。フルオロアルキルラジカルのアルキル部分は、アルキル基について上で定義されたように任意選択的に置換され得る。

【００６５】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、またはあるいは「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、またはヨードを意味するよう意図されている。「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、「ハロアルキニル」および「ハロアルコキシ」という用語には、１つ以上のハロ基またはそれらの組み合わせで置換されるアルキル、アルケニル、アルキニル、およびアルコキシ構造が含まれる。例えば、「フルオロアルキル」および「フルオロアルコキシ」という用語は、それぞれ、ハロがフッ素であるハロアルキル基およびハロアルコキシ基を含む。

【００６６】

「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルケニル」、および「ヘテロアルキニル」は、任意選択的に置換されたアルキル、アルケニル、およびアルキニルのラジカルを指し、炭素以外の原子、例えば、酸素、窒素、硫黄、リン、またはそれらの組み合わせから選択される１個以上の骨格鎖原子を有する。数値範囲が与えられてもよく、例えば、Ｃ$_1$～Ｃ$_4$ヘテロアルキルは、全鎖長を指し、この例では４原子長である。ヘテロアルキル基は、独立して、アルキル、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、アシルスルホンアミド、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^a、－ＳＲ^a、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｒ^a、－Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、Ｎ（Ｒ^a）Ｃ（ＮＲ^a）Ｎ（Ｒ^a）$_2$、－Ｎ（Ｒ^a）Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｒ^a（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$ＯＲ^a（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_t$Ｎ（Ｒ^a）$_2$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^a）$_2$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され得、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００６７】

「ヘテロアルキルアリール」は、ヘテロアルキルおよびアリールが、本明細書に開示される通りであり、ヘテロアルキルおよびアリールに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（ヘテロアルキル）アリールラジカルを指す。

【００６８】

「ヘテロアルキルヘテロアリール」は、ヘテロアルキルおよびヘテロアリールが、本明細書に開示される通りであり、ヘテロアルキルおよびヘテロアリールに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（ヘテロアルキル）ヘテロアリールラジカルを指す。

【００６９】

「ヘテロアルキルヘテロシクロアルキル」は、ヘテロアルキルおよびヘテロシクロアルキルが、本明細書に開示される通りであり、ヘテロアルキルおよびヘテロシクロアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（ヘテロアルキル）ヘテロシクロアルキルラジカルを指す。

【００７０】

「ヘテロアルキルシクロアルキル」は、ヘテロアルキルおよびシクロアルキルが、本明細書に開示される通りであり、ヘテロアルキルおよびシクロアルキルに対して、それぞれ好適な置換基として記載される置換基のうちの１つ以上によって任意選択的に置換される、－（ヘテロアルキル）シクロアルキルラジカルを指す。

【００７１】

「ヘテロアリール」または「複素芳香族」または「ＨｅｔＡｒ」は、窒素、酸素、および硫黄から選択される１個以上の環ヘテロ原子を含む５～１８員芳香族ラジカル（例えば、C_5～C_{13}ヘテロアリール）を指し、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であり得る。本明細書に出現するたびに、「５～１８」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「５～１８個の環原子」は、ヘテロアリール基が、５個の環原子、６個の環原子など、最大１８個（１８個を含む）の環原子からなり得ることを意味する。自由原子価を有する原子から１個の水素原子を除去することによって、名称が「－イル」で終わる一価ヘテロアリールラジカルに由来する二価ラジカルは、対応する一価ラジカルの名前に「－イデン」を添えることによって命名され、例えば、２つの結合点を有するピリジル基は、ピリジリデンである。Ｎ含有「複素芳香族」部分または「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子のうちの少なくとも１つが窒素原子である芳香族基を指す。多環ヘテロアリール基は、縮合または非縮合であり得る。ヘテロアリールラジカルのヘテロ原子（複数可）は、任意選択的に酸化される。１つ以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロアリールは、環（複数可）の任意の原子を介して分子の残部に結合し得る。ヘテロアリールの例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズインドリル、１，３－ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾ［ｄ］チアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジニル、１、４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾチエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、シクロペンタ［ｄ］ピリミジニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、５，６－ジヒドロベンゾ［ｈ］シンノリニル、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－ベンゾ［６，７］シクロヘプタ［１，２－ｃ］ピリダジニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラザニル、フラノニル、フロ［３、２－ｃ］ピリジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８，９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリダジニル、５，６，７，８、９，１０－ヘキサヒドロシクロオクタ［ｄ］ピリジニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾール－３－オン、５，８－メタノ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、ナフチリジニル、１，６－ナフチリジノニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、５，６，６ａ，７，８，９，１０，１０ａ－オクタヒドロベンゾ［ｈ］キナゾリニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピリジニル、ピリド［３，２－ｄ］ピリミジニル、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノ

リニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリニル、５，６，７，８－テトラヒドロベンゾ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－シクロヘプタ［４，５］チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，５－ｃ］ピリダジニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアピラニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、チエノ［２，３－ｄ］ピリミジニル、チエノ［３，２－ｄ］ピリミジニル、チエノ［２，３－ｃ］ピリジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に特に明記しない限り、ヘテロアリール部分は、独立して、アルキル、アシルスルホンアミド、ヘテロアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００７２】

また、置換ヘテロアリールは、例えば、ピリジニルＮ－オキシドなどの１つ以上のオキシド（－Ｏ－）置換基で置換される環系も含む。

【００７３】

「ヘテロアリールアルキル」は、本明細書に記載のアルキレン部分に結合した、本明細書に記載のアリール部分を有する部分を指し、分子の残部への結合は、アルキレン基を介している。

【００７４】

「ヘテロシクロアルキル」は、２～１２個の炭素原子、ならびに窒素、酸素、および硫黄から選択される１～６個のヘテロ原子を含む安定な３員～１８員非芳香族環状ラジカルを指す。本明細書に出現するたびに、「３～１８」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「３～１８個の環原子」は、ヘテロシクロアルキル基が、３個の環原子、４個の環原子など、最大１８個（１８個を含む）の環原子からなり得ることを意味する。本明細書に特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、縮合環系または架橋環系を含み得る単環式、二環式、三環式、または四環式の環系である。ヘテロシクロアルキルラジカルのヘテロ原子は、任意選択的に酸化され得る。１個以上の窒素原子は、存在する場合、任意選択的に四級化される。ヘテロシクロアルキルラジカルは、部分的にまたは完全に飽和している。ヘテロシクロアルキルは、環（複数可）の任意の原子を介して分子の残部に結合し得る。そのようなヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、および１，１－ジオキソ－チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に特に明記しない限り、ヘテロシクロアルキル部分は、独立して、アルキル、アシルスルホンアミド、ヘテロアルキ

ル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}－（ｔは、１または２である）、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、あるいは－ＰＯ（ＯＲ^{a}）$_{2}$である１つ以上の置換基によって任意選択的に置換され、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００７５】

「ヘテロシクロアルキル」はまた、二環式環系を含み、一方の非芳香族環は、通常、３～７個の環原子を有し、独立して、酸素、硫黄、および窒素から選択される１～３個のヘテロ原子に加えて、少なくとも２個の炭素原子、ならびに前述のヘテロ原子のうちの少なくとも１つを含む組み合わせを含み、他方の環は、通常、３～７個の環原子を有し、任意選択的に、独立して、酸素、硫黄、および窒素から選択される１～３個のヘテロ原子を含み、芳香族ではない。

【００７６】

「ヒドロキサメート」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}ＯＲ^{a}部分を指し、各Ｒ^{a}は、独立して、水素、アルキル、フルオロアルキル、カルボシクリル、カルボシクリルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、ヘテロアリール、またはヘテロアリールアルキルである。

【００７７】

「ニトロ」は、－ＮＯ$_{2}$ラジカルを指す。

【００７８】

「オキサ」は、－Ｏ－ラジカルを指す。

【００７９】

「オキソ」は、＝Ｏラジカルを指す。

【００８０】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。「立体異性体」は、原子が空間に配置される方法においてのみ異なる異性体であり、すなわち、異なる立体化学的配置を有する。鏡像異性体は、互いが重なり合わない鏡像である一対の立体異性体である。一対の鏡像異性体の１：１混合物は、「ラセミ」混合物である。「（±）」という用語は、該当する場合、ラセミ混合物を指すために使用される。「ジアステレオマー」は、少なくとも２つの不斉原子を有するが、互いが鏡像ではない立体異性体である。絶対立体化学は、カーン・インゴルド・プレローグのＲ－Ｓシステムに従って指定される。化合物が純粋な鏡像異性体である場合、各キラル炭素における立体化学は、（Ｒ）または（Ｓ）のいずれかによって指定することができる。絶対配置が不明な分割化合物は、それらが平面偏光をナトリウムＤ線の波長で回転させる方向（右旋性または左旋性）に応じて、（＋）または（－）と指定することができる。本明細書に記載の化合物のあるものは、１つ以上の不斉中心を含み、したがって、鏡像異性体、ジアステレオマー、および絶対立体化学の観点から、（Ｒ）または（Ｓ）として定義され得る他の立体異性形態を生じ得る。本化学物質、医薬組成物、および方法は、ラセミ混合物、光学的に純粋な形態、および中間体混合物を含む、かかる全ての可能な異性体を含むことを意味する。光学活性（Ｒ）－および（Ｓ）－異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技法を使用して分割され得る。本明細書に記載の化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含む場合、特に指定しない限り、化合物はＥおよびＺ幾何異性

体の両方を含むことが意図されている。

【００８１】

本明細書で使用される「鏡像異性体純度」は、他の鏡像異性体に対する特定の鏡像異性体の存在のパーセンテージとして表される相対量を指す。例えば、潜在的に（Ｒ）－または（Ｓ）－の異性体配置を有し得る化合物がラセミ混合物として存在する場合、鏡像異性体純度は、（Ｒ）－または（Ｓ）－の異性体のいずれかに対して約５０％である。その化合物が、一方が他方よりも優勢な異性体形態を有する場合（例えば８０％（Ｓ）－異性体および２０％（Ｒ）－異性体）、（Ｓ）－異性体形態に対する化合物の鏡像異性体純度は、８０％である。化合物の鏡像異性体純度は、当技術分野で既知のいくつかの方法で決定することができ、キラル支持体を使用したクロマトグラフィー、偏光の回転の偏光測定、キラルシフト試薬（ランタニド含有キラル錯体もしくはパークル試薬を含むが、これらに限定されない）を使用した核磁気共鳴分光法、またはキラル化合物（モッシャー酸など）を使用した化合物の誘導体化と、それに続くクロマトグラフィーもしくは核磁気共鳴分光法を含むが、これらに限定されない。

【００８２】

一部の実施形態では、鏡像異性体的に濃縮された組成物は、治療有用性に関して、単位質量当たり、その組成物のラセミ混合物よりも高い効力を有する。鏡像異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む当業者に既知の方法によって混合物から単離することができるか、または好ましい鏡像異性体は、不斉合成によって調製され得る。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ，ｅｔ ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ，Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９８１）、Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９６２）、およびＥ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ ａｎｄ Ｓ．Ｈ．Ｗｉｌｅｎ，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９４）を参照されたい。

【００８３】

「鏡像異性体的に濃縮された」および「非ラセミ」という用語は、本明細書で使用される場合、１つの鏡像異性体の重量パーセントが、ラセミ組成物の対照混合物中のその１つの鏡像異性体の量よりも多い（例えば、１：１重量パーセントを超える）組成物を指す。例えば、（Ｓ）－鏡像異性体の鏡像異性体的に濃縮された調製物とは、（Ｒ）－鏡像異性体に対して５０重量％超（少なくとも７５重量％など、または８０重量％など）の（Ｓ）－鏡像異性体を有する化合物の調製物を意味する。一部の実施形態では、濃縮は、有意に８０重量％超であり得、「実質的に鏡像異性体的に濃縮された」または「実質的に非ラセミ体の」調製物を提供し、一方の鏡像異性体が他方の鏡像異性体に対して、少なくとも８５重量％（少なくとも９０重量％など、または少なくとも９５重量％など）を有する組成物の調製物を指す。「鏡像異性体的に純粋」または「実質的に鏡像異性体的に純粋」という用語は、少なくとも９８％の単一の鏡像異性体および２％未満の反対の鏡像異性体を含む組成物を指す。

【００８４】

「部分」とは、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学部分は、しばしば認識される化学物質であり、分子に埋め込まれるか、または分子に付加される。

【００８５】

「互変異性体」は、互変異性化によって相互変換する構造的に異なる異性体である。「互変異性化」は、異性化の形態であり、酸塩基化学のサブセットとみなされるプロトトロピック互変異性化またはプロトンシフト互変異性化を含む。「プロトトロピック互変異性化」または「プロトンシフト互変異性化」は、結合次数の変化に伴うプロトンの移動を伴い、しばしば、単結合と隣接する二重結合との交換を伴う。互変異性化が可能である場合（例えば、溶液中で）、互変異性体の化学平衡が達成され得る。互変異性化の例は、ケト

－エノール互変異性化である。ケト－エノール互変異性化の具体的な例は、ペンタン－２，４－ジオンおよび４－ヒドロキシペント－３－エン－２－オンの互変異性体の相互変換である。互変異性化の別の例は、フェノール－ケト互変異性化である。フェノール－ケト互変異性化の具体的な例は、ピリジン－４－オールおよびピリジン－４（１Ｈ）－オンの互変異性体の相互変換である。

【００８６】

「脱離基または原子」は、選択された反応条件下で出発物質から切断され、したがって特定の部位で反応を促進する任意の基または原子である。そのような基の例としては、特に指定さない限り、ハロゲン原子ならびにメシルオキシ基、ｐ－ニトロベンゼンスルホニルオキシ基およびトシルオキシ基が含まれる。

【００８７】

「保護基」とは、多官能化合物中の１つ以上の反応部位を選択的に遮断する基を意味するよう意図されており、その結果、化学反応が、別の保護されていない反応部位で選択的に行われ、次いで、選択的な反応が完了した後に、基は容易に除去または脱保護され得る。様々な保護基は、例えば、Ｔ．Ｈ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９９９）に開示されている。

【００８８】

「溶媒和物」は、薬学的に許容される溶媒の１つ以上の分子と物理的に会合する化合物を指す。

【００８９】

「置換された」とは、参照される基が、結合された１つ以上の追加の基、ラジカル、または部分を有し得ることを意味し、例えば、アシル、アルキル、アルキルアリール、シクロアルキル、アラルキル、アリール、炭水化物、カーボネート、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキサメート、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アリールチオ、シアノ、ハロ、カルボニル、エステル、チオカルボニル、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、ニトロ、オキソ、ペルハロアルキル、ペルフルオロアルキル、ホスフェート、シリル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミジル、スルホキシル、スルホネート、尿素、およびアミノ（一置換および二置換アミノ基を含む）、ならびにそれらの保護誘導体から個別に、かつ独立して選択される。置換基自体が置換されてもよく、例えば、シクロアルキル置換基は、それ自体、その環炭素のうちの１つ以上でハロゲン化物置換基を有してもよい。「任意選択的に置換された」という用語は、特定の基、ラジカルまたは部分による任意選択的な置換を意味する。

【００９０】

「スルファニル」とは、－Ｓ－（任意選択的に置換されたアルキル）、－Ｓ－（任意選択的に置換されたアリール）、－Ｓ－（任意選択的に置換されたヘテロアリール）、および－Ｓ－（任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル）を含む基を指す。

【００９１】

「スルフィニル」とは、－Ｓ（Ｏ）－Ｈ、－Ｓ（Ｏ）－（任意選択的に置換されたアルキル）、－Ｓ（Ｏ）－（任意選択的に置換されたアミノ）、－Ｓ（Ｏ）－（任意選択的に置換されたアリール）、－Ｓ（Ｏ）－（任意選択的に置換されたヘテロアリール）、および－Ｓ（Ｏ）－（任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル）を含む基を指す。

【００９２】

「スルホニル」は、－Ｓ（O_2）－Ｈ、－Ｓ（O_2）－（任意選択的に置換されたアルキル）、－Ｓ（O_2）－（任意選択的に置換されたアミノ）、－Ｓ（O_2）－（任意選択的に置換されたアリール）、－Ｓ（O_2）－（任意選択的に置換されたヘテロアリール）、および－Ｓ（O_2）－（任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル）を含む基を指す。

【００９３】

「スルホンアミジル」または「スルホンアミド」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＮＲＲラジカルを指し、各Ｒは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）および複素環（環炭素を介して結合）からなる群から選択される。－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＮＲＲラジカルの－ＮＲＲのＲ基は、それが結合している窒素と一緒になって、４員環、５員環、６員環、または７員環を形成してもよい。スルホンアミド基は、任意選択的に、それぞれ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールについて記載された１つ以上の置換基によって置換される。

【００９４】

「スルホキシル」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＯＨラジカルを指す。

【００９５】

「スルホネート」は、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$－ＯＲラジカルを指し、Ｒは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合）および複素環（環炭素を介して結合）からなる群から選択される。スルホネート基は、Ｒ上で、任意選択的に、それぞれ、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールについて記載された１つ以上の置換基で置換される。

【００９６】

本発明の化合物はまた、それらの化合物の結晶形態および非晶質形態を含み、例えば、多形体、擬多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、配座多形体、および非晶質形態、ならびにそれらの混合物が含まれる。「結晶形態」および「多形体」は、特定の結晶形態または非晶質形態が言及される場合を除いて、化合物の全ての結晶形態および非晶質形態を含むように意図され、例えば、多形体、偽多形体、溶媒和物、水和物、非溶媒和多形体（無水物を含む）、配座多形体、および非晶質形態、ならびにそれらの混合物が含まれる。

【００９７】

ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）、その阻害、およびｐ３８αの選択的阻害

ストレスおよびサイトカイン活性化キナーゼのｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）ファミリーは、癌、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、および急性肺損傷（ＡＬＩ）を含む多くのヒト疾患の病因に寄与する。ｐ３８ＭＡＰＫによって調節される多くの重要な生物学的プロセスのうち、内皮関門および上皮関門の機能の調節、白血球トラフィッキング、ならびにサイトカイン発現は、急性および慢性炎症性障害の中心的な病因である。前臨床研究では、炎症性疾患の有望な治療法としてｐ３８の薬理学的阻害を支持しているが、用量制限的な毒性および有効性の欠如のためにｐ３８阻害剤は臨床試験における成功は非常に限定的であった。ｗｗｗ．ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖに列挙されているｐ３８阻害剤の３６の第ＩＩ相臨床試験のうち、８つの研究の結果のみがＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖに公開または列挙されており、臨床的有用性がほとんど示されず、中等度の毒性を示している。

【００９８】

全ての入手可能なｐ３８阻害剤は、ＡＴＰの結合に対して直接競合するか、またはＡＴＰが触媒部位にアクセスするのを妨げる立体構造の変化をアロステリック的に引き起こすかのいずれかによって、触媒活性を遮断する。Ｄａｖｉｄｓｏｎらは、ｐ３８α基質選択的阻害剤であると言われているＣＭＰＤ１を同定し、インビトロのキナーゼアッセイでは、ＭＫ２のリン酸化を選択的に阻害したが、ｐ３８α活性部位の近くに結合し、その後、細胞において基質選択性を欠くことが示された。ほぼ全ての入手可能な阻害剤は、ｐ３８αおよびｐ３８βの両方に対して活性であり、一部は、追加のアイソフォームに対しても活性である。しかし、遺伝子および薬理学的研究では、ｐ３８αが炎症誘発性のアイソフォームとして同定されており、一方、他の研究では、ｐ３８βのシグナル伝達が細胞保護性であることが実証されている。したがって、ｐ３８βの阻害は、非アイソフォーム選択的ｐ３８阻害剤の有効性の欠如および毒性の両方に寄与し得る。しかしながら、ほとんど

のプロテインキナーゼにわたって触媒モジュールが構造的に広く保存されているため、特に個々のｐ３８アイソフォームに対して高い選択性を有する触媒阻害剤を開発するのに課題を提示する。

【００９９】

いかなる特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、たとえ触媒阻害剤がｐ３８αに対して絶対的に選択的であったとしても、設計によって、これらの化合物は、その多くが恒常性の再確立および維持に不可欠である全てのｐ３８αシグナル伝達事象を遮断すると考えられる。例えば、ｐ３８αは、炎症誘発性サイトカインの発現を活性化するだけでなく、ｐ３８αの基質であるＭＳＫ１／２を介して、抗炎症性サイトカインおよび対抗調節二重特異性プロテインホスファターゼ－２（ＤＵＳＰ２）を活性化する。ｐ３８触媒阻害剤の臨床試験で見られる血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベルの一時的な減少およびその後のリバウンドが、ＭＳＫ１／２依存性抗炎症シグナル伝達の喪失によって引き起こされ得る。

【０１００】

触媒阻害剤の代替として、一部の実施形態では、本発明の化合物および方法は、２つの酸性パッチであるＣＤドメインとＥＤドメインとの間に伸びる、ＤＥＦ基質結合ポケットとは異なるｐ３８αの基質結合グルーブを標的とする。下流基質、上流活性化キナーゼ、およびおそらく足場分子は、全て、これらの部位を介してｐ３８と相互作用する。一部の実施形態では、コンピュータ支援薬物設計（ＣＡＤＤ）および／または合理的設計を使用して、抗炎症性ＭＳＫ１／２がＣＤ部位に結合する一方、低分子量化合物をｐ３８αＥＤ基質結合部位付近のポケットに標的化する。ｐ３８αＥＤ基質結合部位は、ｐ３８α基質であるＭＡＰＫ活性化プロテインキナーゼ－２（ＭＡＰＫＡＰＫ２、ＭＫ２）のリン酸化に必要であり、ＭＡＰＫ活性化プロテインキナーゼ－２は、インビトロで内皮透過性および好中球の経内皮遊走（ＴＥＭ）を媒介し、マウス肺損傷モデルで肺水腫を媒介することが知られている。このアルゴリズムを使用して、高効率を有するｐ３８α結合化合物を同定した。この化合物は、ヒト肺微小血管内皮細胞（ＨＭＶＥＣＬ）において内皮関門の機能を安定化させ、ＴＨＰ１細胞においてＬＰＳ誘発性の炎症誘発性遺伝子の発現を阻害し、実験的なＡＬＩを緩和する上でＳＢ２０３５８０よりも耐容性が十分に高く、かつより強力であり得る。

【０１０１】

本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤および方法によって治療された急性肺損傷

急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）は、呼吸不全の一般的な原因であり、死亡率は３０～４０％であり、有効な治療選択肢がない。ＡＲＤＳの病因には、ｐ３８シグナル伝達が重要であるが、全てのｐ３８阻害剤は、ｐ３８の触媒部位を不活性化し、かつ全てのｐ３８基質のリン酸化を遮断し、用量制限毒性のために、ｐ３８阻害剤の臨床試験は期待外れであった。

【０１０２】

急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）は、主に肺胞上皮に対する好中球媒介性損傷および毛細血管内皮関門の機能障害に起因する非静水圧性肺水腫の急性発症を特徴とする。ＡＲＤＳに伴って活性化される炎症誘発性媒介体および抗炎症性媒介体の複雑なネットワークは、急性肺損傷（ＡＬＩ）、ならびにＡＲＤＳにしばしば伴う多臓器不全の病因にとって重要である。しかしながら、炎症誘発性媒介体を標的とする治療剤は、ＡＲＤＳにおいて無効であることが判明している。肺実質の損傷は、コンプライアンスの低減、肺内シャント、および換気灌流の不一致を引き起こし、通常、人工呼吸が必要になる。しかしながら、人工呼吸によって引き起こされる肺胞の周期的なリクルートメント／ディリクルートメントおよび過膨張自体が、以前正常な肺に対しても好中球依存性炎症および肺損傷を引き起こし得る。このメカニズムの理解により、一回換気量の低い人工呼吸がＡＲＤＳを有する患者の生存率を改善することを実証する第ＩＩＩ相無作為化臨床試験がもたらされた。重度のＡＲＤＳ、神経筋遮断、および腹臥位を有する患者における死亡率を改善する２つの追加の支持的な作戦が示されている。第３の介入である制限的輸液管理は、人工呼吸の時

間およびＩＣＵ滞在時間を減少させることが示されたが、死亡率は減少しなかった。支持療法におけるこれらの改善にもかかわらず、ＡＲＤＳを有する患者の死亡率が、米国では３０～４０％のまま、年間死者数が約７４，５００人であり、関連する発症メカニズムを標的とする新しい治療剤を開発することの重要性を強調している。

【０１０３】

ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（ＭＡＰＫ）は、炎症媒介体、熱域温熱療法（ＦＲＨ）、および周期的ストレッチを含む、ＡＲＤＳに関連する病因性シグナルの多くによって活性化される、ストレスおよびサイトカイン活性化キナーゼのファミリーである。ｐ３８ＭＡＰＫは、ＡＲＤＳのリスクがある患者において活性化され、以下で考察するように、ｐ３８ＭＡＰＫは、ＡＲＤＳの病因に寄与する複数のプロセスに関与するため、このＭＡＰＫファミリーは、ＡＲＤＳにおいて興味深い治療標的を提示する。この概念の証明として、プロトタイプのピリジニルイミダゾール化合物であるＳＢ２０３５８０は、ｐ３８γまたはｐ３８δではなくｐ３８αおよびｐ３８βのキナーゼ活性を阻害し、ＡＲＤＳの病因に寄与する複数のプロセスを遮断することが示されている。内皮ｐ３８シグナル伝達は、好中球結合によって活性化され、好中球経内皮遊走（ＴＥＭ）に必要とされる。ヒト臍帯静脈内皮細胞（ＨＵＶＥＣ）上のＩＣＡＭ－１を架橋すると、ｐ３８αの活性化、ＨＳＰ２７のリン酸化、Ｆ－アクチンの再編成、ＩＣＡＭ－１の凝集、および細胞硬化が刺激され、好中球のＨＵＶＥＣ細胞間結合部への遊走が増加し、これらの全てはＳＢ２０３５８０によって遮断される。ＨＵＶＥＣ上のＥセレクチンを架橋すると、ｐ３８およびｐ３８依存性の細胞骨格再編成、ストレスファイバー形成、ならびに好中球ＴＥＭが活性化される。同様に、好中球上のβ２インテグリンのＩＣＡＭ－１の連結は、好中球ｐ３８ならびにｐ３８依存性のケモキネシスおよびケモタキシスを活性化する。ｐ３８阻害剤による前処置は、人工呼吸器誘発性肺損傷、補体誘発性肺損傷、および敗血症の腸管穿孔モデルに関連する肺損傷のマウスモデルにおいて保護的であったが、出血および内毒血症誘発性肺損傷に対してはそうではなかった。実験的ＡＬＩにおけるＦＲＨ（コア温度の２～３℃の上昇）によって引き起こされる過剰な内皮関門機能の障害は、ｐ３８の活性化と関連付けられ、ＳＢ２０３５８０によって遮断されることが示された。急性肺損傷、ならびにヒト肺における比較的高いｐ３８αおよびｐ３８βの発現に寄与する複数の病因性プロセスを緩和するＳＢ２０３５８０の有効性は、ＡＲＤＳの発症におけるこれらの２つのｐ３８アイソフォームの中心的な役割を支持する。

【０１０４】

これらの説得力のある前臨床データにもかかわらず、ＡＲＤＳにおける治療戦略としてｐ３８の阻害を評価しようとする臨床試験は１つだけである。ＡＲＤＳのリスクがある患者におけるＳＢ－６８１３２３／ジルマピモドのこの早期第ＩＩａ相試験（臨床試験．ｇｏｖ番号ＮＣＴ００９９６８４０）は、ジルマピモドが投与された用量で安全であり、血清Ｃ反応性タンパク質（ＣＲＰ）レベルを中等度に低減することを示したが、ＡＲＤＳの発生率または重症度に対する効果を分析する検出力はなかった。現在、ｗｗｗ．ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖには、合計７４件のｐ３８阻害剤の臨床試験が列挙されており、これには２６件の第Ｉ相、４７件の第ＩＩ相、および１件の第ＩＩＩ相試験が含まれている。第ＩＩ相および第ＩＩＩ相試験は、痛覚消失（６試験）、変形性関節症（２試験）、関節リウマチ（１３試験）、アルツハイマー病（２試験）、強直性脊椎炎（１試験）、心筋症（１試験）、乾癬（２試験）、アテローム性動脈硬化症（５試験）、うつ病（２試験）、ＣＯＰＤ（８試験）、ＡＲＤＳリスク（１試験）、癌（４試験）、および糸球体硬化症（１試験）を含む１３の異なる疾患／適応症について、１０種の異なるｐ３８触媒阻害剤の安全性および有効性を試験した。データの一部のみがパブリックドメインにあるが、これらの薬物の大部分の失敗は、副作用プロファイルまたは使用される用量での有効性の欠如に起因しているように思われる。４８件の第ＩＩ相および第ＩＩＩ相試験のうち、３６件が完了し、３件が早期に終了しているが、８件の試験の結果のみがＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖに公開または列挙されている。関節リウマチにおけるＶＸ－７０２の２つの試験は、プラセボに対するＡＣＲ２０の症状スコアを有する被治療対象の

割合において、わずかな増加を示した。疼痛用のｐ３８阻害剤の２つの公表された研究のうち、１つは疼痛の軽度の低減を報告し、もう１つは効果がなかった。ＣＯＰＤにおけるｐ３８阻害剤の２つの公表された研究のうち、１つは効果を示さず、もう１つは、治療群においてＦＥＶ１の１００ｍｌの増加および血清ＣＲＰレベルの減少を示したが、関連する毒性（発疹、咽頭炎、ＱＴｃ延長）を伴った。ＧＷ８５６５５（ロスマピモド）は高コレステロール血症を有する患者において、血管弛緩を改善し、血清ＣＲＰを低減した。ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖに列挙されなかった９番目の臨床試験では、ＢＩＲＢ７９６（ドラマピモド）は、クローン病を有する患者において臨床効果はなかったが、一時的に血清ＣＲＰレベルを低減した。まとめると、これらの研究は、広範囲のヒト疾患におけるｐ３８阻害の治療可能性を実証しているが、ヒトに安全に投与することができる用量では、現在入手可能なｐ３８阻害剤の有効性が限定されていることを強調する。

【０１０５】

ｐ３８ＭＡＰＫは、ほとんどのプロテインキナーゼと同様に、保存された二葉構造および触媒部位を共有し、その疎水性ＡＴＰ結合ポケットは、Ｎ末端葉とＣ末端葉との間に位置する。ほとんどの入手可能なプロテインキナーゼ阻害剤は、触媒部位のＡＴＰ結合ポケットへの結合に対してＡＴＰと競合するが、ほとんどのプロテインキナーゼにわたる触媒モジュールの広範な構造的保存は、高い特異性を有する触媒ｐ３８阻害剤の開発に対して課題を提示する。ピリジニルイミダゾール阻害剤であるＳＢ２０３５８０は、ｐ３８αおよびｐ３８βのＡＴＰ結合部位に結合するが、ｐ３８γおよびｐ３８δのＡＴＰ結合部位へのそのアクセスは、かさばったメチオニンによって遮断されることから、ｐ３８αおよびｐ３８βの特異的阻害剤として使用されている。しかしながら、プロテオミクス分析では、μＭ以下のＩＣ$_{50}$でＳＢ２０３５８０によって阻害されるいくつかの追加のキナーゼが同定され、Ｒｉｐ様相互作用性カスパーゼ様アポトーシス調節プロテインキナーゼ（ＲＩＣＫ／Ｒｉｐ２）、カゼインキナーゼ（ＣＫ）－１δ、およびサイクリンＧ関連キナーゼ（ＧＡＫ）が含まれた。

【０１０６】

ｐ３８阻害剤のハイスループット生化学的スクリーニングでは、新しいクラスのジアリール尿素化合物が発見された。ＡＴＰ結合ポケットに直接結合するのではなく、これらの化合物は、触媒部位のＡＴＰ結合ポケットへのＡＴＰのアクセスを妨げるｐ３８の立体構造変化を誘導するアロステリック部位に結合する。３つのアロステリックｐ３８阻害剤であるＢＩＲＢ７９６／ドルマピモド、ＧＷ８５６５５３／ロスマピモド、およびＳＢ－６８１３２３／ジルマピモドは臨床試験に入ったものの、ＡＴＰ競合型と同様に、ＬＡＴＩＴＵＤＥ試験、および急性冠動脈症候群を有する患者におけるロスマピモドの進行中の第ＩＩＩ相試験を除いて、第ＩＩ相試験を超えて進行していない（ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ、番号ＮＣＴ０２１４５４６８）。アロステリック阻害剤は、ゲートキーパーであるメチオニンの存在の影響を受けないため、これらの化合物は、４つのｐ３８アイソフォーム全てを阻害するが、ＢＩＲＢ７９６はまた、０．１μＭのＩＣ$_{50}$でＪｎｋ２α２を、および１．４μＭのＩＣ$_{50}$でｃ－Ｒａｆ－１も強力に阻害する。ｐ３８のＡＴＰ競合阻害剤およびアロステリック阻害剤の特異性の欠如は、オフターゲット毒性の主要な原因である可能性が高い。

【０１０７】

ｐ３８阻害剤の毒性と同等に重要な原因は、各ｐ３８ＭＡＰＫアイソフォームの広範囲の機能に由来している可能性が高い。両方のタイプの阻害剤は、ｐ３８の触媒部位を遮断するため、ＡＴＰ競合阻害剤およびアロステリック阻害剤は、全てのｐ３８リン酸化事象を遮断する。ｐ３８は、重要な生物活性を有する少なくとも６６個の知られた基質をリン酸化するため、これらの薬剤では、用量制限毒性が避けられない可能性がある。

【０１０８】

ＭＡＰＫｐ３８およびＥＲＫファミリーメンバーは、構造的な特徴である、触媒ドメインとは反対側のタンパク質のＣ末端葉に位置する基質結合グルーブを共有する。結合グルーブは、２つの酸性パッチであるＣＤドメインとＥＤドメインとの間に伸びている。この

ｐ３８領域は、ｐ３８基質に結合するだけでなく、上流キナーゼおよび足場タンパク質にも結合する。本発明者らのグループは、以前、コンピュータ支援薬物設計（ＣＡＤＤ）を使用して、ＥＲＫ２の触媒モジュールではなく、基質結合グルーブを標的とする小分子を同定することによって、毒性プロファイルが改善された新しいクラスのＥＲＫ１／２　ＭＡＰＫ阻害剤を開発した。本明細書に記載されるように、同様の戦略を用いて、マウス肺損傷モデルにおいて、インビトロでの肺内皮透過性および肺水腫を媒介することが知られているｐ３８基質であるＭＫ２のリン酸化に必要とされる、ｐ３８αのＥＤ基質結合部位付近のポケットを標的とする低分子量化合物を同定し得る。ＣＡＤＤを使用して市販の化合物のデータベースを検索し、ｐ３８α標的のＥＤ結合部位付近の標的ポケットに結合すると予測される１５０個の低分子量化合物を同定した。このリストから２０個の構造的に異なる化合物を得、示差走査蛍光測定（ＤＳＦ）によってＥＲＫ２ではなくｐ３８αへの選択的結合についてスクリーニングした後、ヒト肺微小血管内皮細胞（ＨＭＶＥＣＬ）における病原性内皮関門の変化を低減し、インビトロでＴＨＰ１単球におけるサイトカイン発現を低減する能力、ならびにマウスにおいて誘導されるＡＬＩを軽減する能力について分析した。試験された２０個のＣＡＤＤ選択化合物のうち、５個が、ＤＳＦによって検出するのに十分な親和性でｐ３８αに結合し、２個が、ＥＲＫ２ではなくｐ３８αに選択的に結合し、これらは、インビトロでの内皮関門機能の安定化においてＳＢ２０３５８０よりも効果的であり、これらの化合物のうちの１つは耐容性が高く、実験的ＡＬＩの緩和においてＳＢ２０３５８０よりも強力であった。

【０１０９】

特定の実施形態では、本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）および／または急性肺損傷（ＡＬＩ）の治療において使用され得る。

【０１１０】

ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤およびｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤および／またはｐ３８αＭＡＰＫタンパク質活性の調節剤であり得る化合物を含み、例えば、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することができる化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグを含む。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、２つの酸性パッチであるＣＤドメインとＥＤドメインとの間に伸びるｐ３８αＭＡＰＫの基質結合グルーブ付近で、ｐ３８αＭＡＰＫに結合する。他の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＭＫ２のリン酸化の阻害を引き起こす。

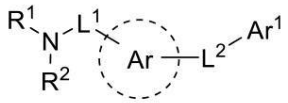
【０１１１】

一実施形態では、ヒトの細胞培養モデルおよび炎症性肺損傷のマウスモデルにおいて好ましい生物学的効果を有するｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のリード化合物が同定されている。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＣＡＤＤ戦略によって同定されている。ｐ３８αのＣＡＤＤ標的ポケットは、１０個のアミノ酸のうち３個で、ｐ３８βの対応するポケットとは異なり、ｐ３８α選択性の機会を提供した。一部の実施形態では、標的ポケットの配列は、ｐ３８αＭＡＰＫのアミノ酸Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５を少なくとも含む。一部の実施形態では、標的ポケットの配列は、ｐ３８αＭＡＰＫのＲ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５である。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、合理的な設計戦略によって同定されている。

【０１１２】

一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ａの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグであり、

【化９】

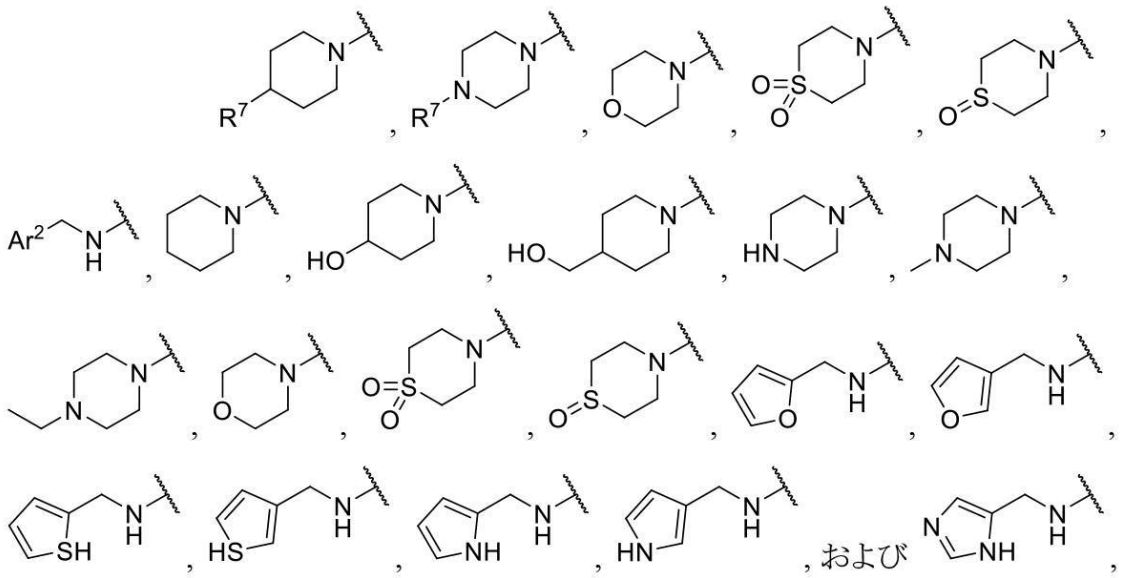


式Ａ

式Ａ中、ＡｒおよびＡｒ^{1}は、独立して、単環式または多環式の任意選択的に置換されたシクロアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたアリール、単環式または多環式の任意選択的に置換されたアリールアルキル、単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリール、および単環式または多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルから選択され、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができ、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、独立して、結合、－ＮＲ^{a}－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、－Ｏ－、－ＣＲ$^{a}{}_{2}$－、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{a}ＳＯ$_{2}$－、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）－、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）Ｓ－、－ＳＣ（Ｏ）Ｏ－、－ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{a}－、－ＮＲ^{a}Ｃ（Ｏ）Ｏ－、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）－（ｔは、１または２である）、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$－（ｔは、１または２である）、二置換アルキル、二置換ヘテロアルキル、二置換アルケニル、二置換アルキニル、二置換シクロアルキル、二置換ヘテロシクロアルキル、二置換アリール、二置換アリールアルキル、二置換ヘテロアリール、および二置換ヘテロアリールアルキルのうちの１つ以上を含むリンカーであり、いずれの任意選択的な置換基も、各出現時に独立して、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアリールアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、ヒドロキシ、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、トリメチルシラニル、－ＯＲ^{a}、－ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－ＳＣ（Ｏ）－Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ^{a}、－ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｒ^{a}、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｃ（ＮＲ^{a}）Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{a}）Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｒ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$ＯＲ^{a}（ｔは、１または２である）、－Ｓ（Ｏ）$_{t}$Ｎ（Ｒ^{a}）$_{2}$（ｔは、１または２である）、およびＰＯ$_{3}$（Ｒ^{a}）$_{2}$から選択され、Ｒ^{a}は、各出現時に独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたフルオロアルキル、任意選択的に置換されたカルボシクリル、任意選択的に置換されたカルボシクリルアルキル、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたアラルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルから選択される。一部の実施形態では、任意選択的な置換基は、独立して、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}から選択され、それらは独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}のうちのいずれか２つは、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができ

る。一部の実施形態では、Ａｒ^{1}は、任意選択的に置換されたアリール環または任意選択的に置換されたヘテロアリール環である。一部の実施形態では、Ａｒは、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたアリール、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたアリールアルキル、単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリール、または単環式もしくは多環式の任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキルである。一部の実施形態では、Ａｒは、５員もしくは６員の任意選択的に置換されたアリール、または５員もしくは６員の任意選択的に置換されたヘテロアリールであり、Ｌ^{1}およびＬ^{2}は、１，２、１，３、または１，４の置換パターンでＡｒに連結する。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、または１，４二置換のフェニル、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、またはトリアジンである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換または１，３二置換のフラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、イミダゾール、オキサゾール、トリアゾール、またはピラゾールである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、１，４二置換、１，５二置換、１，６二置換、１，７二置換、または１，８二置換のナフタレン、キノリン、イソキノリン、またはキナゾリンである。一部の実施形態では、Ａｒは、１，２二置換、１，３二置換、１，４二置換、１，５二置換、１，６二置換、または１，７二置換のインドールまたはイミダゾールである。一部の実施形態では、Ｌ^{1}は、－ＣＨ$_{2}$－、－Ｃ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$－、および－Ｃ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$）－から選択されるリンカーであり、Ｌ^{2}は、－ＮＨＣＨ$_{2}$－、－ＣＨ$_{2}$ＮＨ－、－ＮＨＣＯ－、－ＣＯＮＨ－、－ＳＯ$_{2}$ＮＨ－、および－ＮＨＳＯ$_{2}$－から選択されるリンカーであり、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}は、

【化１０】

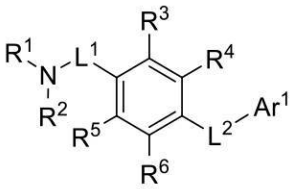


から選択され、Ｒ^{7}は、水素または任意選択的に置換されたアルキルであり、Ａｒ^{2}は、複素環である。

【０１１３】

一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ｉの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグであり、

【化１１】

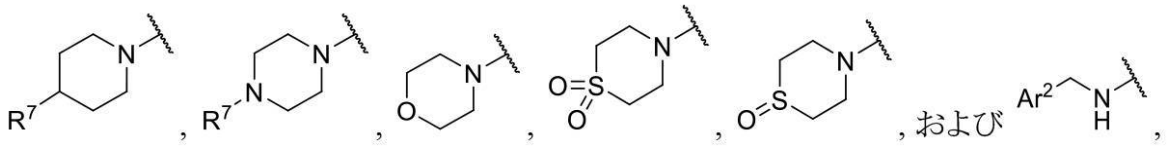


式１

【０１１４】

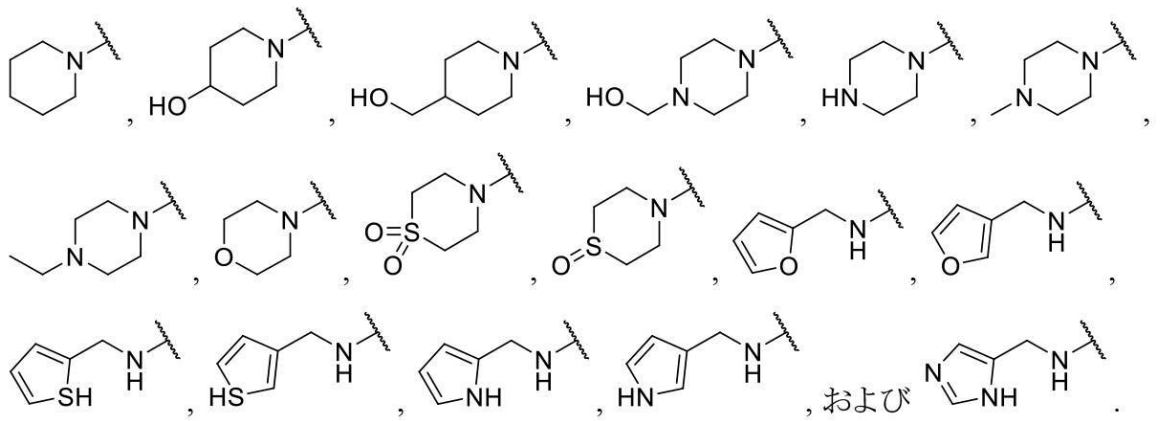
式Ｉ中、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6の各々は、独立して、水素、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、R^1およびR^2は、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができ、L^1は、$-CH_2-$、$-C(CH_3)_2-$、および$-C(CH_2CH_2)-$から選択されるリンカーであり、L^2は、$-NHCH_2-$、$-CH_2NH-$、$-NHCO-$、$-CONH-$、$-SO_2NH-$、および$-NHSO_2-$から選択されるリンカーであり、Ar^1は、任意選択的に置換されたアリール環または任意選択的に置換されたヘテロアリール環である。一部の実施形態では、式Ｉの$-NR^1R^2$基は、以下から選択され、

【化１２】



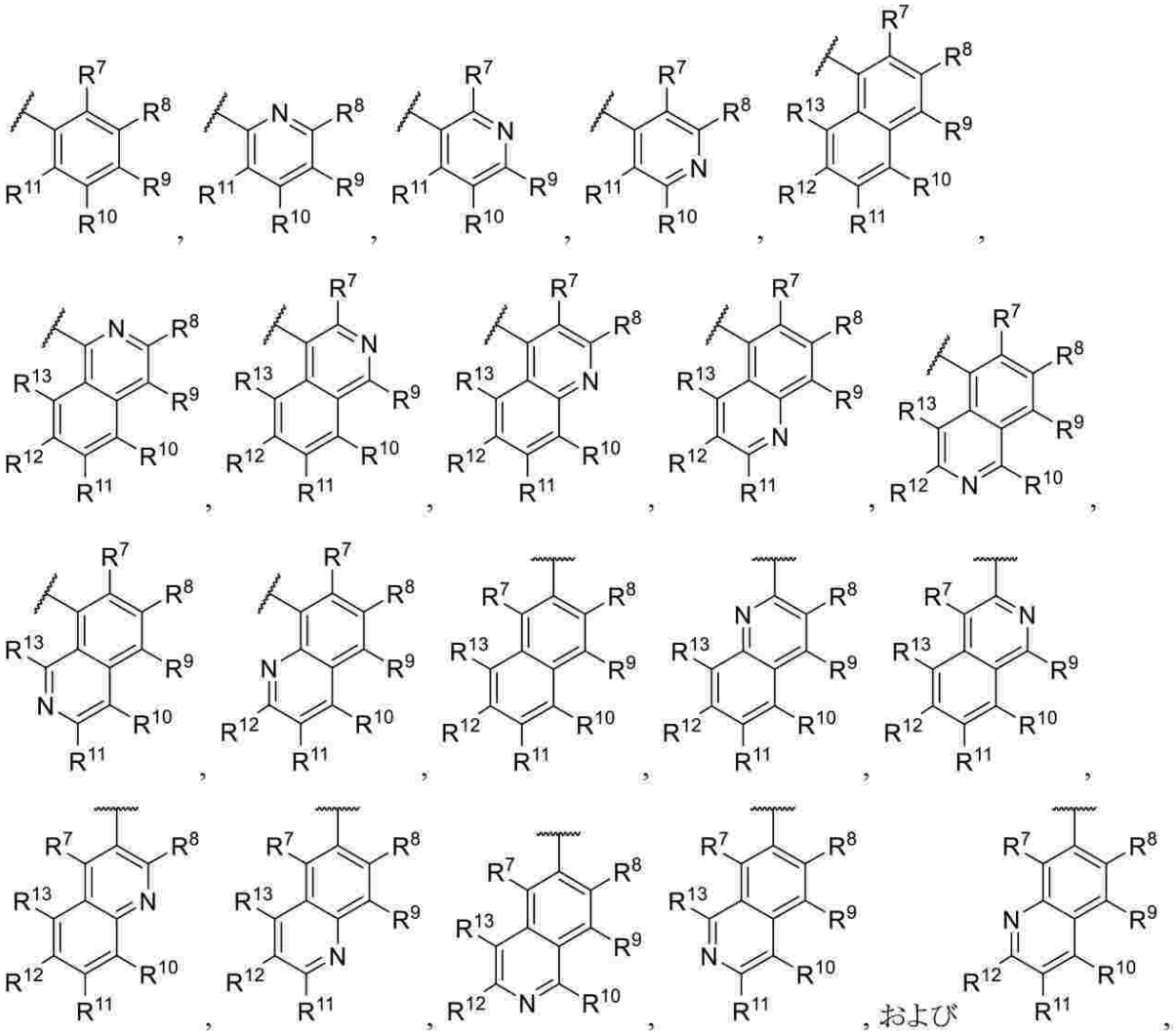
式中、R^7は、水素または任意選択的に置換されたアルキルであり、Ar^2は、複素環である。一部の実施形態では、式Ｉの$-NR^1R^2$基は、以下から選択される：

【化１３】



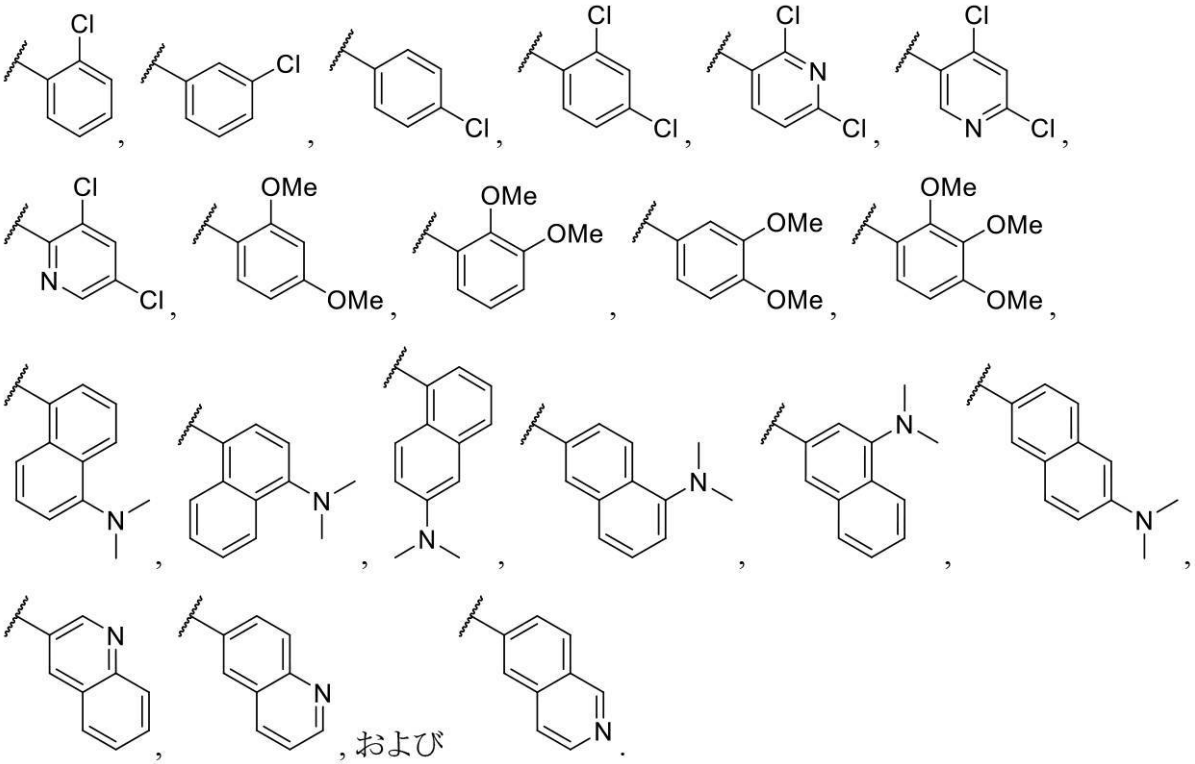
一部の実施形態では、L^1は、$-CH_2-$である。一部の実施形態では、R^3、R^4、R^5、およびR^6は、水素である。一部の実施形態では、L^2は、$-NHCH_2-$、$-NHCO-$、および$-NHSO_2-$から選択される。一部の実施形態では、Ar^1は、以下から選択され、

【化１４】



式中、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、およびＲ^{13}の各々は、独立して、水素、ハロゲン、－ＮＲ^{1}Ｒ^{2}、アルコキシ、任意選択的に置換されたアルキル、任意選択的に置換されたアルケニル、任意選択的に置換されたアルキニル、任意選択的に置換されたアルコキシ、任意選択的に置換されたアリール、任意選択的に置換されたヘテロアリール、および任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリールから選択され、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、およびＲ^{13}のうちの任意の２つのビシナルは、任意選択的に連結されて、炭素環または複素環を形成することができる。一部の実施形態では、Ａｒ^{1}は、以下から選択される：

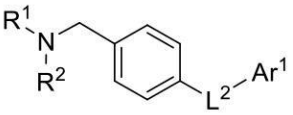
【化１５】



【０１１５】

一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式ＩＩの化合物であり、表１の式１００１～１１８０のうちのいずれか１つの化合物から選択され得る。

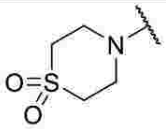
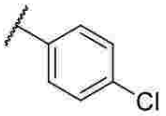
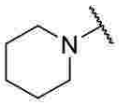
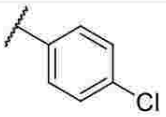
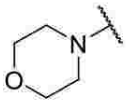
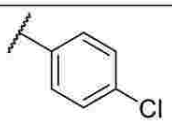
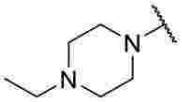
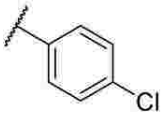
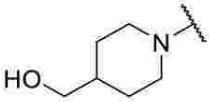
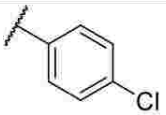
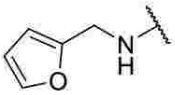
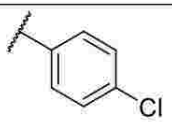
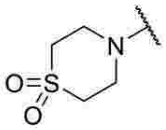
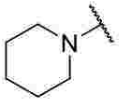
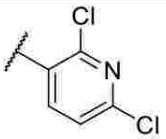
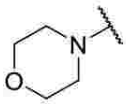
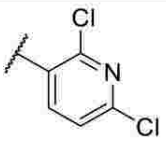
【化１６】



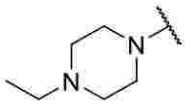
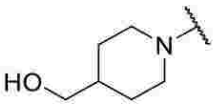
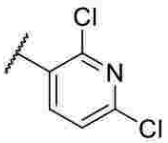
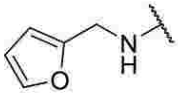
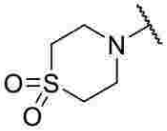
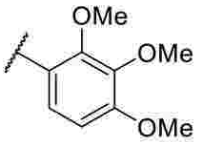
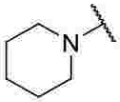
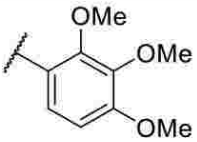
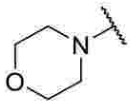
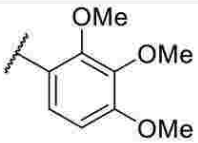
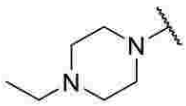
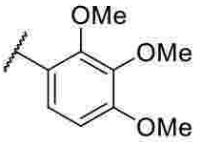
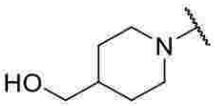
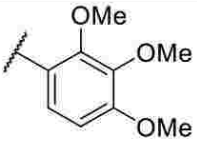
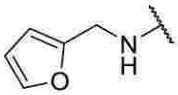
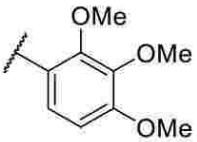
式 II

【表２－１】

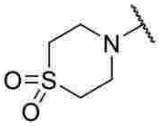
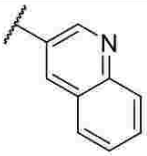
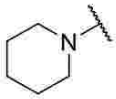
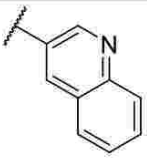
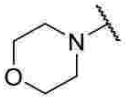
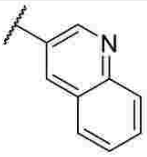
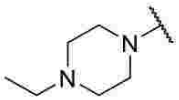
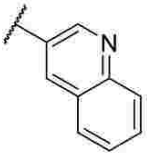
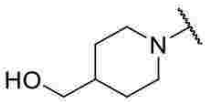
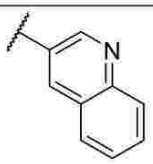
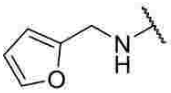
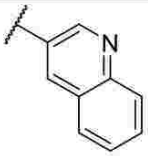
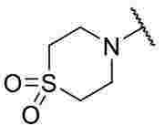
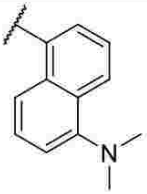
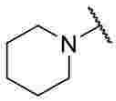
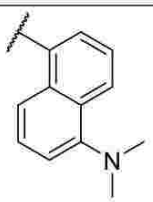
表 1

化合物の番号		L^2	Ar^1
1001		$-NHCH_2-$	
1002		$-NHCH_2-$	
1003		$-NHCH_2-$	
1004		$-NHCH_2-$	
1005		$-NHCH_2-$	
1006		$-NHCH_2-$	
1007		$-NHCH_2-$	
1008		$-NHCH_2-$	
1009		$-NHCH_2-$	

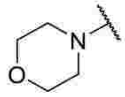
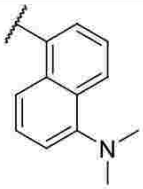
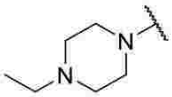
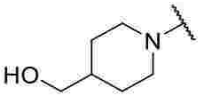
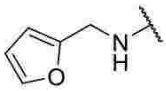
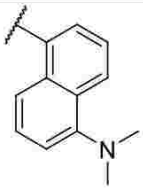
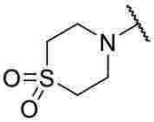
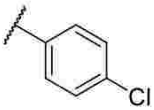
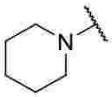
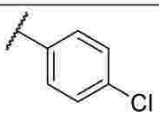
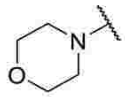
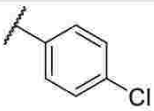
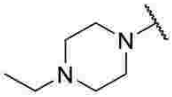
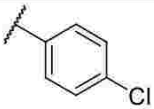
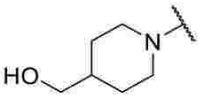
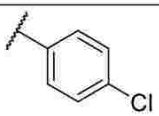
【表２－２】

1010		-NHCH$_2$-	
1011		-NHCH$_2$-	
1012		-NHCH$_2$-	
1013		-NHCH$_2$-	
1014		-NHCH$_2$-	
1015		-NHCH$_2$-	
1016		-NHCH$_2$-	
1017		-NHCH$_2$-	
1018		-NHCH$_2$-	

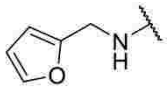
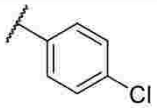
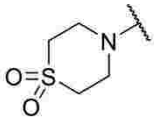
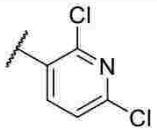
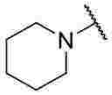
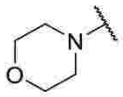
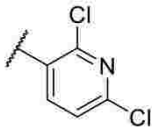
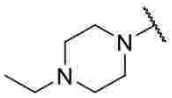
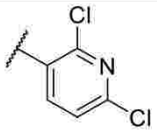
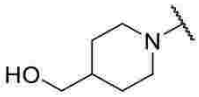
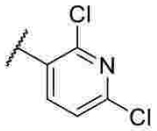
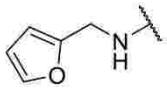
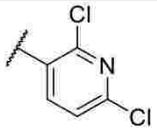
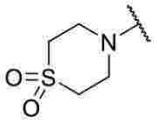
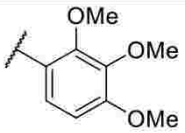
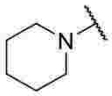
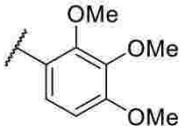
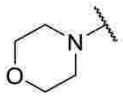
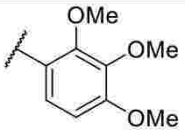
【表２－３】

1019		-NHCH$_2$-	
1020		-NHCH$_2$-	
1021		-NHCH$_2$-	
1022		-NHCH$_2$-	
1023		-NHCH$_2$-	
1024		-NHCH$_2$-	
1025		-NHCH$_2$-	
1026		-NHCH$_2$-	

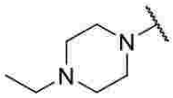
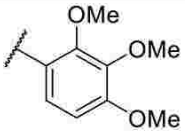
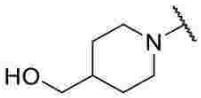
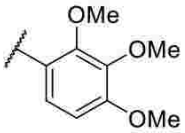
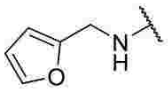
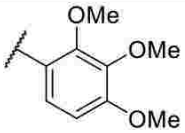
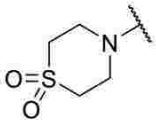
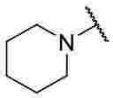
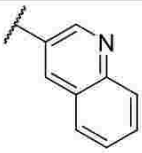
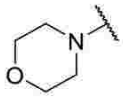
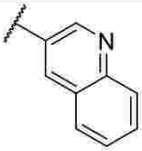
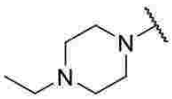
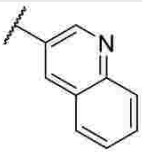
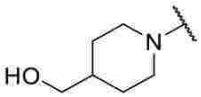
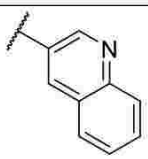
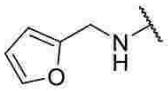
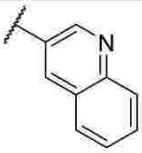
【表２－４】

1027		-NHCH$_2$-	
1028		-NHCH$_2$-	
1029		-NHCH$_2$-	
1030		-NHCH$_2$-	
1031 (UM101)		-NHCO-	
1032		-NHCO-	
1033		-NHCO-	
1034		-NHCO-	
1035		-NHCO-	

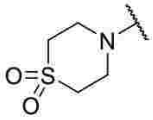
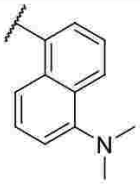
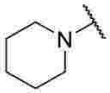
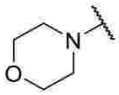
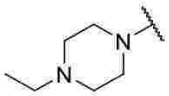
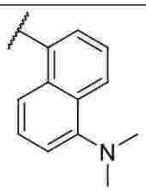
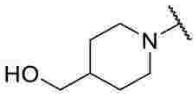
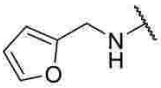
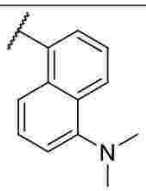
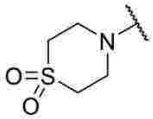
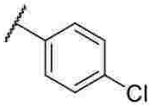
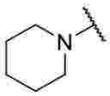
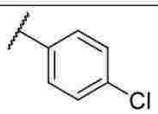
【表２－５】

1036		-NHCO-	
1037		-NHCO-	
1038		-NHCO-	
1039		-NHCO-	
1040		-NHCO-	
1041		-NHCO-	
1042		-NHCO-	
1043		-NHCO-	
1044		-NHCO-	
1045		-NHCO-	

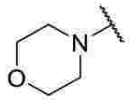
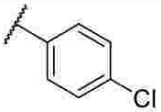
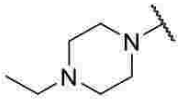
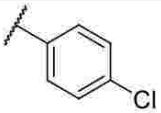
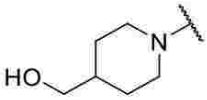
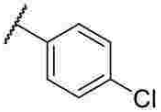
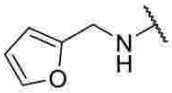
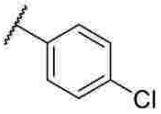
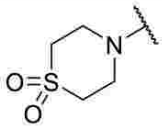
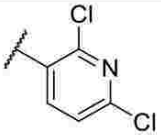
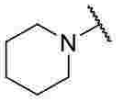
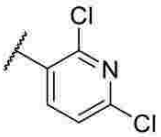
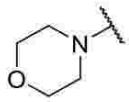
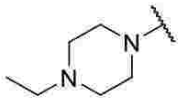
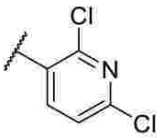
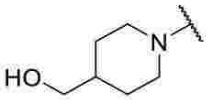
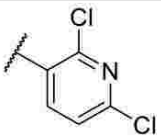
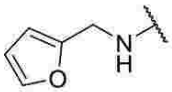
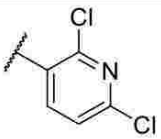
【表２－６】

1046		-NHCO-	
1047		-NHCO-	
1048		-NHCO-	
1049		-NHCO-	
1050		-NHCO-	
1051		-NHCO-	
1052		-NHCO-	
1053		-NHCO-	
1054		-NHCO-	

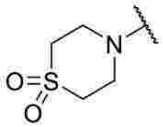
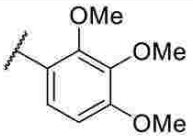
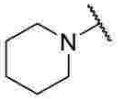
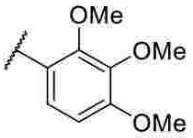
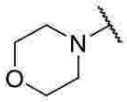
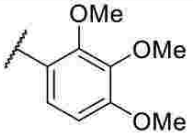
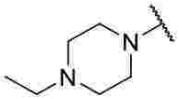
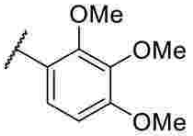
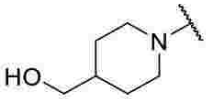
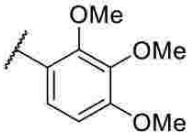
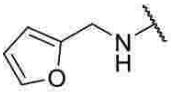
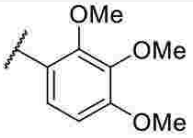
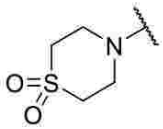
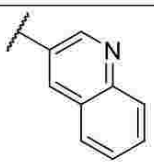
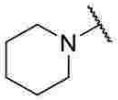
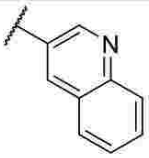
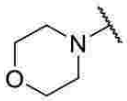
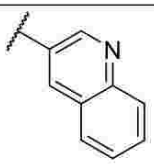
【表２－７】

1055		-NHCO-	
1056		-NHCO-	
1057		-NHCO-	
1058		-NHCO-	
1059		-NHCO-	
1060		-NHCO-	
1061		-NHSO$_2$-	
1062		-NHSO$_2$-	

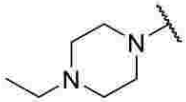
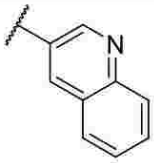
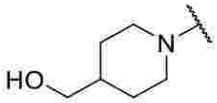
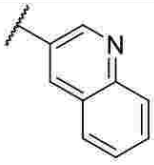
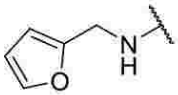
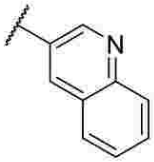
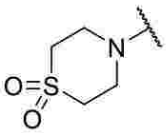
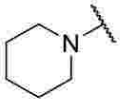
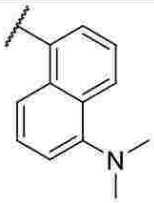
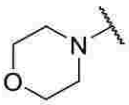
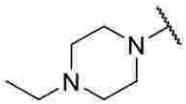
【表２－８】

1063		-NHSO$_2$-	
1064		-NHSO$_2$-	
1065		-NHSO$_2$-	
1066		-NHSO$_2$-	
1067		-NHSO$_2$-	
1068		-NHSO$_2$-	
1069		-NHSO$_2$-	
1070		-NHSO$_2$-	
1071		-NHSO$_2$-	
1072		-NHSO$_2$-	

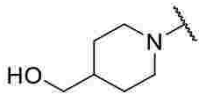
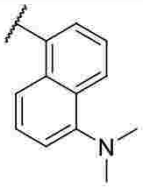
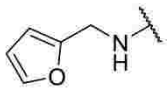
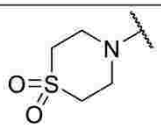
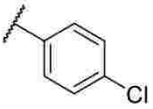
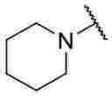
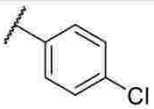
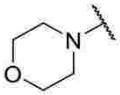
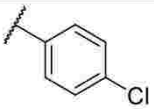
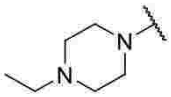
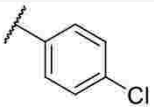
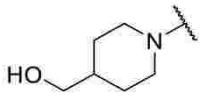
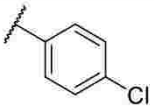
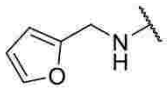
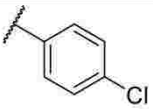
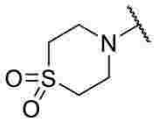
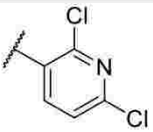
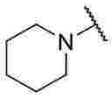
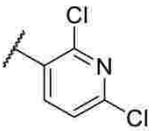
【表２－９】

1073		-NHSO$_2$-	
1074		-NHSO$_2$-	
1075		-NHSO$_2$-	
1076		-NHSO$_2$-	
1077		-NHSO$_2$-	
1078		-NHSO$_2$-	
1079		-NHSO$_2$-	
1080		-NHSO$_2$-	
1081		-NHSO$_2$-	

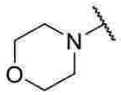
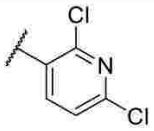
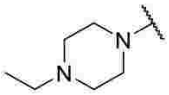
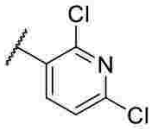
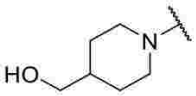
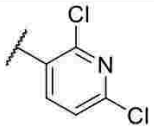
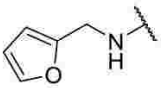
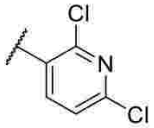
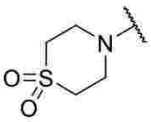
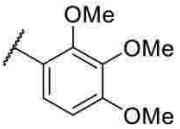
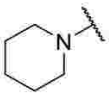
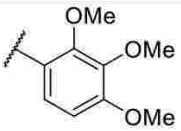
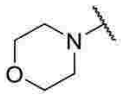
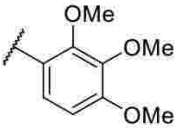
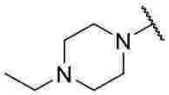
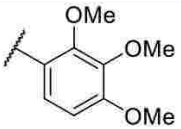
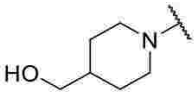
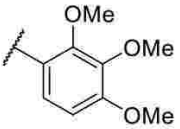
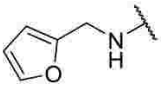
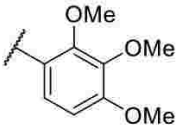
【表２－１０】

1082		-NHSO$_2$-	
1083		-NHSO$_2$-	
1084		-NHSO$_2$-	
1085		-NHSO$_2$-	
1086		-NHSO$_2$-	
1087		-NHSO$_2$-	
1088		-NHSO$_2$-	

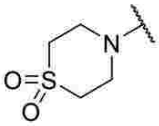
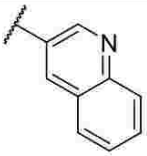
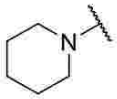
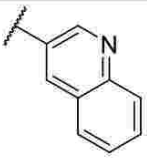
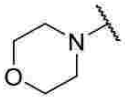
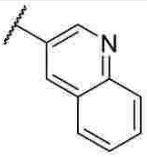
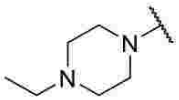
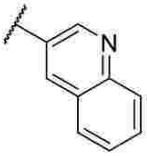
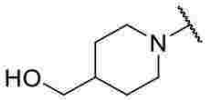
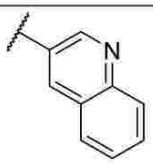
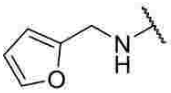
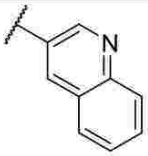
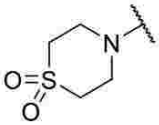
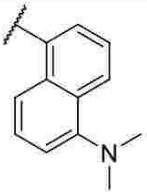
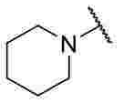
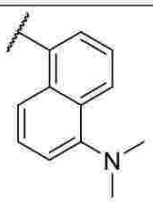
【表２－１１】

1089		-NHSO$_2$-	
1090		-NHSO$_2$-	
1091		-CH$_2$NH-	
1092		-CH$_2$NH-	
1093		-CH$_2$NH-	
1094		-CH$_2$NH-	
1095		-CH$_2$NH-	
1096		-CH$_2$NH-	
1097		-CH$_2$NH-	
1098		-CH$_2$NH-	

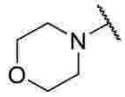
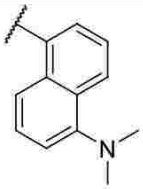
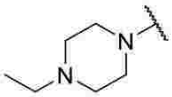
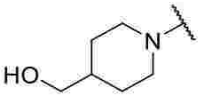
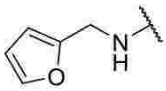
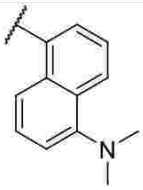
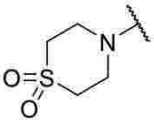
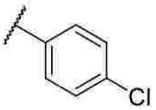
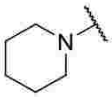
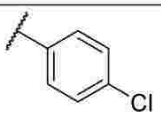
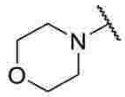
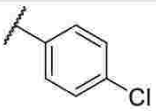
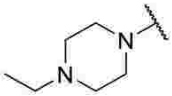
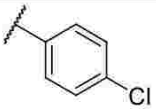
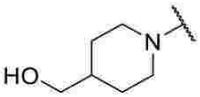
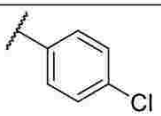
【表２－１２】

1099		-CH_2NH-	
1100		-CH_2NH-	
1101		-CH_2NH-	
1102		-CH_2NH-	
1103		-CH_2NH-	
1104		-CH_2NH-	
1105		-CH_2NH-	
1106		-CH_2NH-	
1107		-CH_2NH-	
1108		-CH_2NH-	

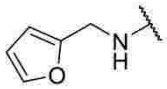
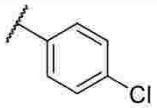
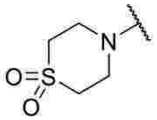
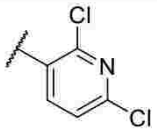
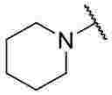
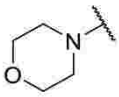
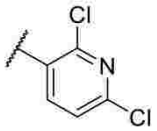
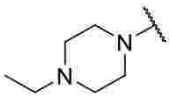
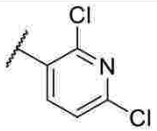
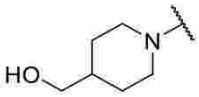
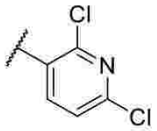
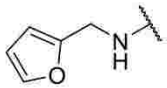
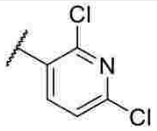
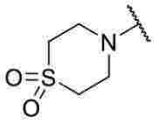
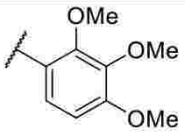
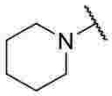
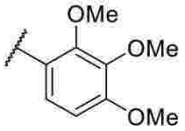
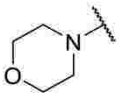
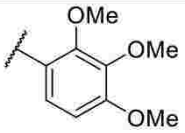
【表２－１３】

1109		-CH_2NH-	
1110		-CH_2NH-	
1111		-CH_2NH-	
1112		-CH_2NH-	
1113		-CH_2NH-	
1114		-CH_2NH-	
1115		-CH_2NH-	
1116		-CH_2NH-	

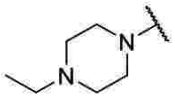
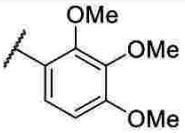
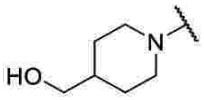
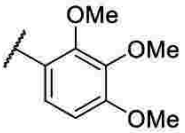
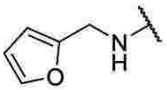
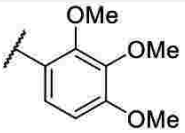
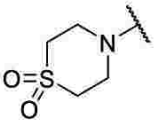
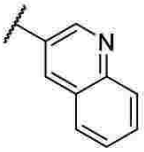
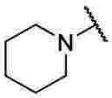
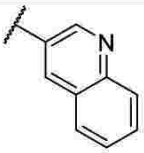
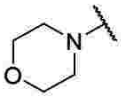
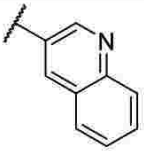
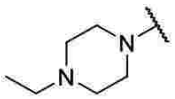
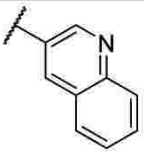
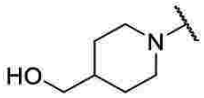
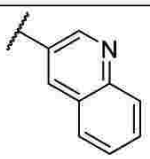
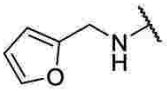
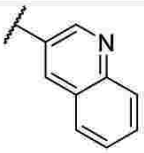
【表２－１４】

1117		-CH_2NH-	
1118		-CH_2NH-	
1119		-CH_2NH-	
1120		-CH_2NH-	
1121		-CONH-	
1122		-CONH-	
1123		-CONH-	
1124		-CONH-	
1125		-CONH-	

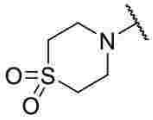
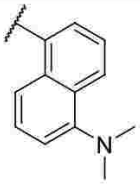
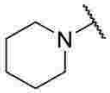
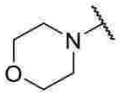
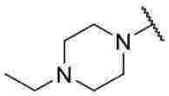
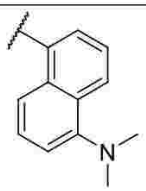
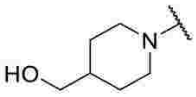
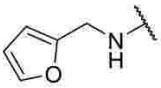
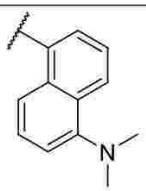
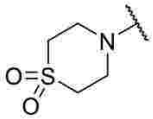
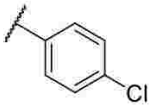
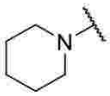
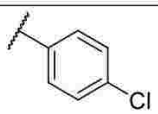
【表２－１５】

1126		-CONH-	
1127		-CONH-	
1128		-CONH-	
1129		-CONH-	
1130		-CONH-	
1131		-CONH-	
1132		-CONH-	
1133		-CONH-	
1134		-CONH-	
1135		-CONH-	

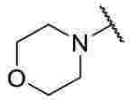
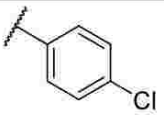
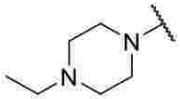
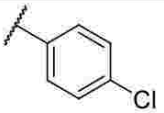
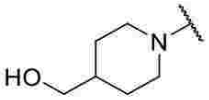
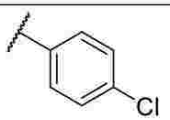
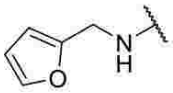
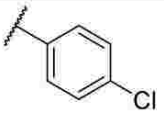
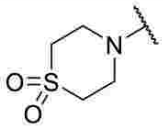
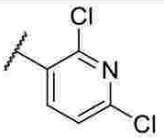
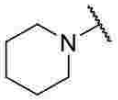
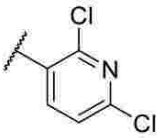
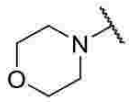
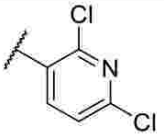
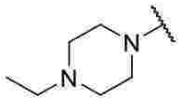
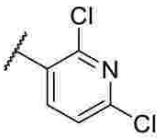
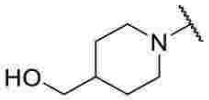
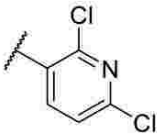
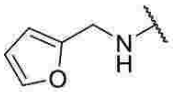
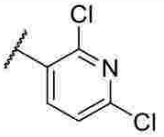
【表２－１６】

1136		-CONH-	
1137		-CONH-	
1138		-CONH-	
1139		-CONH-	
1140		-CONH-	
1141		-CONH-	
1142		-CONH-	
1143		-CONH-	
1144		-CONH-	

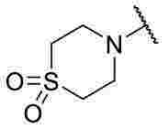
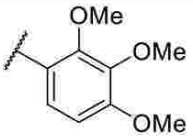
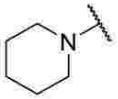
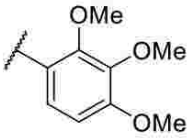
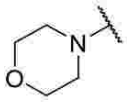
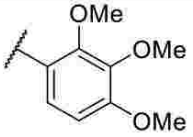
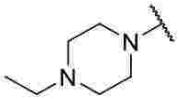
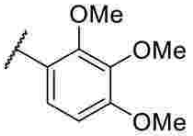
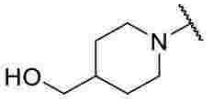
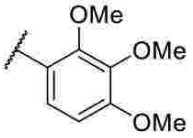
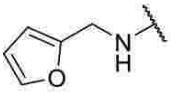
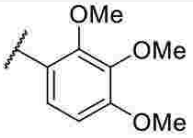
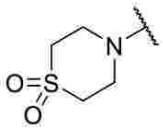
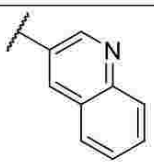
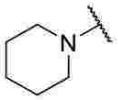
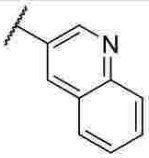
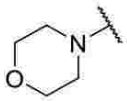
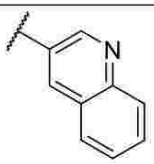
【表２－１７】

1145		-CONH-	
1146		-CONH-	
1147		-CONH-	
1148		-CONH-	
1149		-CONH-	
1150		-CONH-	
1151		$-SO_2NH-$	
1152		$-SO_2NH-$	

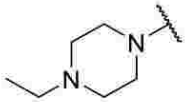
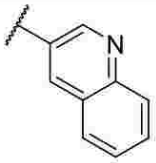
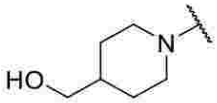
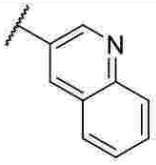
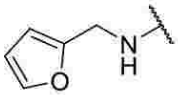
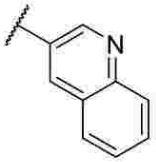
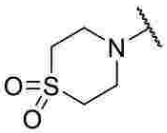
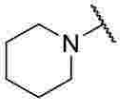
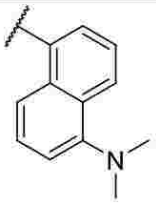
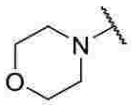
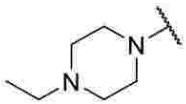
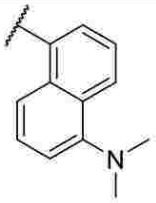
【表２－１８】

1153		-SO_2NH-	
1154		-SO_2NH-	
1155		-SO_2NH-	
1156		-SO_2NH-	
1157		-SO_2NH-	
1158		-SO_2NH-	
1159		-SO_2NH-	
1160		-SO_2NH-	
1161		-SO_2NH-	
1162		-SO_2NH-	

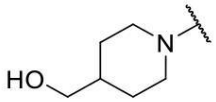
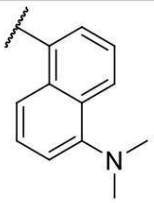
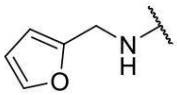
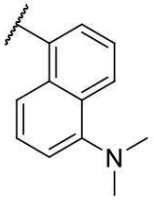
【表２－１９】

1163		-SO_2NH-	
1164		-SO_2NH-	
1165		-SO_2NH-	
1166		-SO_2NH-	
1167		-SO_2NH-	
1168		-SO_2NH-	
1169		-SO_2NH-	
1170		-SO_2NH-	
1171		-SO_2NH-	

【表２－２０】

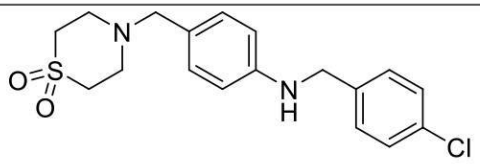
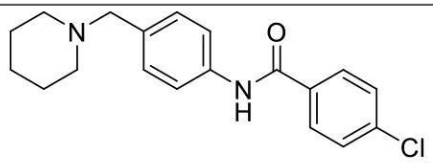
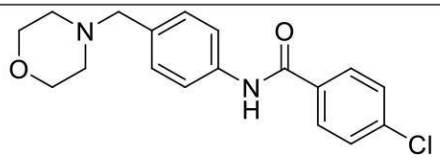
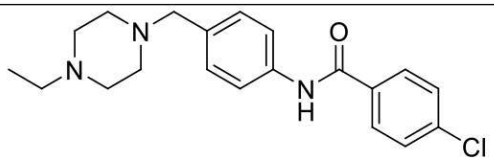
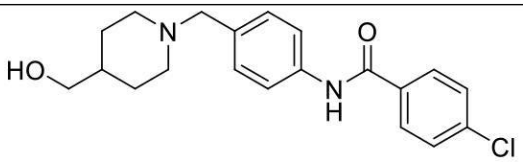
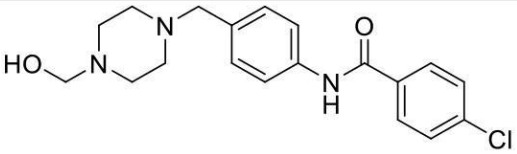
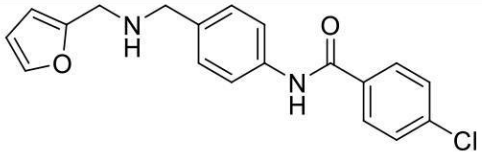
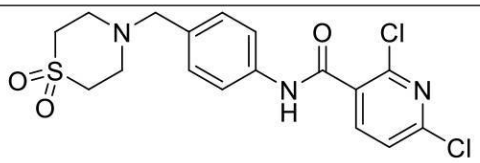
1172		-SO_2NH-	
1173		-SO_2NH-	
1174		-SO_2NH-	
1175		-SO_2NH-	
1176		-SO_2NH-	
1177		-SO_2NH-	
1178		-SO_2NH-	

【表２－２１】

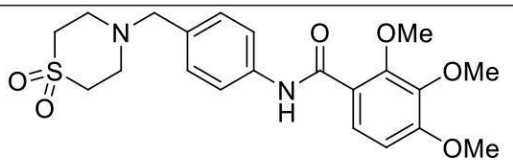
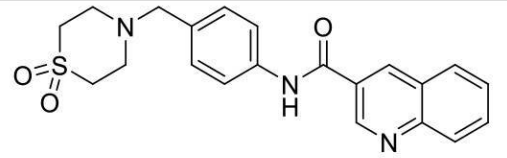
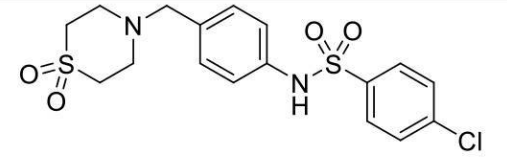
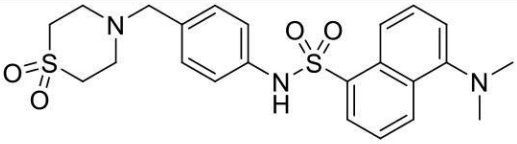
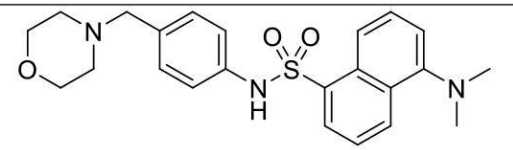
1179		-SO_2NH-	
1180		-SO_2NH-	

【０１１６】
一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、ＳＦ－７－００９、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物である。

【表３－１】

1001 (SF-6-221)	
1032 (SF-7-008)	
SF-7-009	
1034 (SF-7-010)	
1035 (SF-7-011)	
1035-b	
1036 (SF-7-012)	
1037 (SF-6-217)	

【表３－２】

1043 (SF-6-223)	
1049 (SF-6-224)	
1061 (SF-6-219)	
1085 (SF-6-222)	
1087 (SF-7-044)	

【０１１７】

相補的技術を使用して、ＵＭ１０１のｐ３８αへの選択的結合を確認した。ＤＳＦでは、リガンド誘導性のタンパク質安定化が検出され、ＵＭ１０１が、ｐ３８βではなくｐ３８αの融解温度の濃度依存的な増加を引き起こすことが示された（図３Ｄ）。ＳＢ２０３５８０と比較して、ｐ３８αの融解に対するＵＭ１０１の小さな効果は、基質選択的ＥＲＫ阻害剤と同様の、触媒阻害剤に対する基質選択的阻害剤の低いｐ３８α結合親和性を示唆する。ｐ３８βに対するＳＢ２０３５８０の効果が、ｐ３８αよりも小さいことは、ｐ３８αに対するＳＢ２０３５８０の既知の親和性が約１０倍高いことと一致する。タンパク質からリガンドプロトンへの非スカラー磁化移動を介した低親和性タンパク質：リガンド結合を測定するＳＴＤ－ＮＭＲは、ｐ３８αへの特異的なＵＭ１０１の結合を確認し、相互作用が、その芳香族環に局在化された。また、そのＣＡＤＤ標的へのＵＭ１０１の結合は、標的ポケットの１０アミノ酸のうちの４アミノ酸を変異させると、ＳＢ２０３５８０の結合が維持されている一方で、ＵＭ１０１の結合が無効になることが示されたことによって確認された。

【０１１８】

一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫの融解温度の濃度依存的な上昇を引き起こす。融解温度ΔＴｍ（℃）の差は、１ｎＭ～１０００μＭのｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の濃度で測定される。一実施形態では、融解温度ΔＴｍ（℃）の差は、１００μＭのｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の濃度で測定される。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．１～約２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．０１～約０．０５℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．０１～約０．１℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．０３～約０．７℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．０６～約１．５℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約１℃～約２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約１．５～約２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．１℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．３℃である。一実

施形態では、ΔＴｍは約０．４℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．５℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．６℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．７℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．８℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．９℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．１℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．３℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．４℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．５℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．６℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．７℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．８℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約１．９℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約２℃である。一実施形態では、ΔＴｍは約０．７３５℃である。一実施形態では、ΔＴｍは、約０．６６７℃である。

【０１１９】

一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約－５～約１０のｌｏｇＰを有する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約－３～約８のｌｏｇＰを有する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０～約５のｌｏｇＰを有する。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．１～約３のｌｏｇＰを有する。ｌｏｇＰは、薬物溶解度の尺度であり、かつ薬物のオクタノール／水分配係数の対数として定義される。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．１～約１のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．５～約１．５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．７５～約２のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１～約２．５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１．７５～約３のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．１のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．２５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．７５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１．２５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１．５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約１．７５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約２のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約２．２５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約２．５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約２．７５のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約３のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約０．２８のｌｏｇＰを有する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、約２．３１のｌｏｇＰを有する。

【０１２０】

ＭＫ２のリン酸化は、ｐ３８αＭＡＰＫ中のＣＡＤＤ標的ポケットに隣接するＥＤ部位への結合を必要とする。一部の実施形態では、標的ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくともアミノ酸Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、標的ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫのＲ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５、ならびにそれらの組み合わせからなる群から選択されるアミノ酸によって定義される。一部の実施形態では、標的ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫのアミノ酸Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。ウェスタンブロットで、ＵＭ１０１によるアニソマイシン刺激ＨｅＬａ細胞におけるＭＫ２のリン酸化の部分的阻害を確認したが、１０μＭのＳＢ２０３５８０と比較して少なかった。ＳＢ２０３５８０は、それぞれ、ｐ３８αおよびｐ３８βに対するＩＣ$_{50}$よりも２００倍および２０倍高い濃度でも、ＨｅＬａ細胞におけるＭＫ２のリン酸化を完全に遮断することに失敗した。これは、ｐ３８γおよびｐ３８δの両方のアイソフォームが発現されるため、ｐ３８γまたはｐ３８δからの寄与を反映している可能性

がある。

【０１２１】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害が、内皮関門または上皮関門の機能を安定化する。選択的ｐ３８α結合化合物であるＵＭ６０およびＵＭ１０１の両方は、ＳＢ２０３５８０様の内皮関門の安定化およびマクロファージサイトカインの修飾効果を発揮したことから、ＥＤ標的化戦略が検証された。ＵＭ１０１は、ＭＫ２のリン酸化に対する効果が少ないにもかかわらず、ＳＢ２０３５８０（図２Ａおよび図２Ｂ）よりも効果的に内皮関門を安定化した。一実施形態では、内皮関門の透過性は、別個または組み合わせたＴＮＦαおよび温熱への曝露、続いて１０ｋＤａデキストランに対する透過性の測定によって測定することができる。一実施形態では、内皮関門の安定化は、本発明の化合物で前処理した後、透過性を測定することによって評価され、安定化は、前処理の前後での透過性の増加の％低減として表現される。ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤での前処理は、様々な濃度、例えば、１０、２５、５０、または１００μＭで行うことができる。一実施形態では、１０ｋＤａデキストランに対する透過性の増加を、５％～１００％超低減することができる。一実施形態では、透過性の増加は、約５％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約１０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約２０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約３０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約４０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約５０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約６０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約７０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約８０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約９０％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約１００％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約１００％超低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約７１％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約７４％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約８９％低減される。一実施形態では、透過性の増加は、約１００％低減される。

【０１２２】

ＭＫ２のリン酸化に対する効果が少ないにもかかわらず、ＵＭ１０１が、ＳＢ２０３５８０（図２Ａおよび図２Ｂ）よりも効果的に内皮関門を安定化したことから（図３Ｃ）、追加の分子作用を、ＴＮＦα処理ＨＭＶＥＣＬにおけるＲＮＡＳｅｑを使用して、グローバルな遺伝子発現に対するＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０の効果を比較することによって評価した。ＴＮＦαは、５１１個の遺伝子の発現を２倍以上増加させ、そのうち６１個が低減し、１０μＭのＳＢ２０３５８０による前処理によって３８個が増加した。ＨＭＶＥＣＬの関門機能の安定化に必要な１０倍超の濃度のＵＭ１０１を使用したにもかかわらず（図２Ａおよび図２Ｂ）、ＵＭ１０１は、９９個のＳＢ２０３５８０修飾遺伝子のうち３８個のみ発現を修飾した。ＰａｔｈｗａｙＮｅｔ分析は、ＵＭ１０１が、１５個のＳＢ２０３５８０遮断転写因子のうちの７個のみを遮断することを示した。ＭＳＫ１／２は、ＵＭ１０１から免れたものの中にあり、ＭＳＫ１／２の抗炎症作用を考慮すると、有利なことに、ＥＤ部位に対するＵＭ１０１の標的化戦略と一致する。

【０１２３】

ＲＮＡＳｅｑによって明らかにされたＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０の部分的な機能的オーバーラップは、非触媒基質選択的阻害剤としてのＵＭ１０１の設計と一致しているが、受容体相互作用プロテインキナーゼ－２、サイクリンＧ関連キナーゼ、およびカゼインキナーゼ－１δを含むＳＢ２０３５８０のオフターゲット効果の結果でもあり得る。しかしながら、ＰａｔｈｗａｙＮｅｔ分析によって同定されたＳＢ２０３５８０阻害転写因子のいずれも、ＰｈｏｓｐｈｏＮｅｔｗｏｒｋｓを使用した分析では、これらのキナーゼの既知の基質ではない。

【０１２４】

この分析で使用される高濃度のＵＭ１０１は、一部のｐ３８非依存作用を引き起こした可能性があるが、本明細書に記載のデータは、ＵＭ１０１が、主にｐ３８αを修飾するこ

とによって、その生物学的効果を発揮するという結論を裏付ける：（１）ＤＳＦおよびＳＴＤ－ＮＭＲは、ＵＭ１０１のｐ３８α特異的結合を示す、（２）ＵＭ１０１のｐ３８α結合は、１０個の標的ポケットアミノ酸のうちの４個を変異させることによって無効になる、（３）ＵＭ６０およびＵＭ１０１はともに、ＳＢ２０３５８０と同様にｐ３８αに結合し、内皮機能に対して影響を及ぼす、（４）ＵＭ１０１は、ＴＮＦα刺激ＨｅＬａ細胞においてｐ３８基質であるＭＫ２およびＳｔａｔ－１のリン酸化を部分的に遮断した、ならびに（５）ＵＭ１０１は、ＳＢ２０３５８０によって阻害された遺伝子の約半分の発現を阻害した。ＵＭ１０１は、内皮関門の安定化においてＳＢ２０３５８０よりも効果的であり得る。それは、ＧＭ－ＣＳＦ、ＭＳＫ１／２依存性抗炎症遺伝子、およびｐ３８β依存性生存促進遺伝子などの潜在的な抗調節遺伝子の選択的スペアリングのためである。

【０１２５】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫを、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することができる化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグと接触させることを含む。一実施形態では、化合物は、ｐ３８αＭＡＰＫを選択的に阻害する。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、２つの酸性パッチであるＣＤドメインとＥＤドメインとの間に伸びるｐ３８αＭＡＰＫの基質結合グルーブ付近で、ｐ３８αＭＡＰＫに結合する。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくとも残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫの融解温度の濃度依存的な上昇を引き起こす。他の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＭＫ２のリン酸化の阻害を引き起こす。一実施形態では、化合物は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグである。

【０１２６】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫの阻害が、ｐ３８α依存性対抗調節応答の喪失をもたらさない。一部の実施形態では、ｐ３８α依存性対抗調節応答は、マイトジェンおよびストレス活性化プロテインキナーゼ－１（ＭＳＫ１）またはＭＳＫ２に関する。ｐ３８αのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットを標的とする場合、本明細書に記載の阻害剤は、ＭＳＫ１／２を含むＣＤ特異的基質との干渉を回避し、したがってＩＬ－１０およびＤＵＳＰ２の発現を介して炎症を制限する。マウスにおけるＭＳＫ１／２欠失の効果の中には、ＣＲＰ調節因子であるＩＬ－６のＬＰＳ誘発性発現の増加および延長があり、触媒ｐ３８阻害剤のいくつかの臨床試験において観察された血清ＣＲＰのリバウンドの可能なメカニズムが示唆される。

【０１２７】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害することで、炎症が低減される。一実施形態では、炎症性サイトカイン発現に対するｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の効果は、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤でＰＭＡ分化ＴＨＰ１細胞を前処理し、次いでＬＰＳで刺激し、一定時間後にＲＮＡを回収し、ＰＣＲベースのサイトカインアレイで分析することによって比較される。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＩＬ－１Ａ、ＩＬ－８、ＴＮＦＳＦ８、ＣＸＣＬ５、ＣＣＬ７、ＣＣＬ１７、ＴＮＦＳＦ９、ＩＬ－１Ｂ、ＣＸＣＬ１、ＴＮＦＳＦ１５、ＣＣＬ５、ＣＣＬ４、ＣＣＬ２０、ＣＸＣＬ２、ＴＮＦ、またはＢＭＰ６などの様々な遺伝子の発現を阻害する

。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、Ｆｏｘｐ３　Ｔ調節細胞の分化を駆動し、インターフェロン－γを抑制するＳｍａｄ３の発現を阻害する。ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、任意の適切な濃度（例えば、１０、２５、５０、または１００μＭ）で使用することができる。一実施形態では、炎症の低減は、様々な濃度のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤におけるｍＲＮＡレベルの倍率変化を、未刺激ＰＭＡ分化ＴＨＰ１細胞と比較することによって測定される。

【０１２８】

一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＲＮＡＳｅｑを使用して証明されるように、ＨＭＶＥＣＬにおいてＴＮＦα誘導性の遺伝子発現を調節する。一実施形態では、ＨＭＶＥＣＬを、適切な濃度（例えば、１０μＭまたは１００μＭ）のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤で一定時間前処理してから、一定時間ＴＮＦαで刺激した。本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ＰＲＲＧ４、ＴＳＬＰ、ＣＣＬ１７、ＥＸＯＣ３Ｌ４、ＭＭＰ９、ＩＤＯ１、ＣＸＣＬ１０、ＣＤ２００、ＳＬＣ１５Ａ３、ＶＤＲ、ＩＬ１Ｂ、ＧＰＲ８８、ＣＤ２０７、ＴＣＨＨ、ＨＡＳ３、ＧＢＰ１Ｐ１、ＭＵＣ４、ＥＬＯＶＬ７、ＣＸＣＬ１１、ＧＢＰ４、ＰＬＡ１Ａ、またはＣＸＣＬ５などの遺伝子を阻害する。

【０１２９】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害することで、対象における肺損傷（ＬＰＳ誘発性肺損傷を含むが、これに限定されない）を軽減する。一実施形態では、ＬＰＳ／温熱誘発性ＡＬＩのマウスモデルにおいて、経肺胞タンパク質および好中球の血管外漏出の軽減におけるｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の有効性を比較した（図２Ｃおよび図２Ｄ）。一実施形態では、対象は、適切な担体（例えばＤＭＳＯ）中に１００、２５０、３００、４００、５００、７５０、１０００μｇなどの濃度で、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の腹腔内注射（複数可）を、ＬＰＳの気管内注入、および／または温熱チャンバーに移す前の一定期間、受ける。対象由来の肺洗浄液は、タンパク質および／または好中球について測定される。対照の対象と比較して、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤で前処理した対象において、洗浄タンパク質濃度および好中球含有量が低減される。一部の実施形態では、低減は、約５％～約１００％である。一実施形態では、低減は、約５％超である。一実施形態では、低減は、約１０％超である。一実施形態では、低減は、約２０％超である。一実施形態では、低減は、約３０％超である。一実施形態では、低減は、約４０％超である。一実施形態では、低減は、約５０％超である。一実施形態では、低減は、約６０％超である。一実施形態では、低減は、約７０％超である。一実施形態では、低減は、約８０％超である。一実施形態では、低減は、約９０％超である。一実施形態では、低減は、約１００％である。一実施形態では、低減は、約１０％未満である。一実施形態では、低減は、約２０％未満である。一実施形態では、低減は、約３０％未満である。一実施形態では、低減は、約４０％未満である。一実施形態では、低減は、約５０％未満である。一実施形態では、低減は、約６０％未満である。一実施形態では、低減は、約７０％未満である。一実施形態では、低減は、約８０％未満である。一実施形態では、低減は、約９０％未満である。一実施形態では、低減は、約１００％である。一実施形態では、低減は、約４４．１％である。一実施形態では、低減は、約４３．９％である。一実施形態では、低減は、約９２．９％である。一実施形態では、低減は、約４４．４％である。一実施形態では、低減は、約４９．５％である。一実施形態では、低減は、約５５．３％である。一実施形態では、低減は、約５４％である。

【０１３０】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害することで、白血球トラフィッキングを調節する。

【０１３１】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害する方法に関し、ｐ３８αＭＡＰＫを阻害することで、サイトカイン発現を調節する。

【０１３２】

治療方法

本明細書に記載される化合物および組成物は、疾患を治療するための方法に使用され得る。一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質の上方制御および／または下方制御に関連する疾患を治療する方法において使用することができる。

【０１３３】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行う方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤を、患者に投与することを含み、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合し得る化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグである。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくとも残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグである。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。

【０１３４】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行う方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤を、投薬単位形態で患者に投与することを含む。一実施形態では、投薬単位は、生理学的に適合する担体媒体を含む。

【０１３５】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行う方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤を、患者に投与することを含み、疾患は、癌または炎症性疾患である。一部の実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、または急性肺損傷（ＡＬＩ）である。一実施形態では、疾患は、過剰増殖性疾患である。一部の実施形態では、過剰増殖性障害は、癌である。一部の実施形態では、癌は、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ）、リンパ腫、皮膚癌、結腸癌（ｃｏｌｏｎ ｃａｎｃｅｒ）、黒色腫、悪性黒色腫、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ ｃａｎｃｅｒ）、脳癌、原発性脳癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ－ｎｅｃｋ ｃａｎｃｅｒ）、神経膠腫、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、非小細胞肺癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ ｏｒ ｎｅｃｋ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、肺癌、小細胞肺癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胃癌、結腸癌（ｃｏｌｏｎ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、泌尿生殖器癌、甲状腺癌、食道癌、骨髄腫、多発性骨髄腫、副腎癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、副腎皮質癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド癌、絨毛癌、菌状息肉症、悪性高カルシウム血症、子宮頸部過形成、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性顆粒球性白血病、有毛細胞性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、真性多血症、本態性血小板増加症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫

、軟部組織肉腫、骨肉腫、原発性マクログロブリン血症、または網膜芽腫などである。他の実施形態では、癌は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、またはワルデンストレームマクログロブリン血症である。

【０１３６】

一部の実施形態では、本明細書に記載の化合物および組成物によって治療される過剰増殖性障害（例えば、癌）には、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質および／またはｐ３８αＭＡＰＫ関連タンパク質の発現を有する細胞が含まれる。

【０１３７】

一実施形態では、本発明は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行う方法に関し、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤を、患者に投与することを含み、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合し得る化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグ、ならびに１つ以上の追加の治療剤（化学療法剤および／もしくは免疫療法剤を含む）である。

【０１３８】

示される疾患または障害の治療における本明細書に記載の化合物および化合物の組み合わせの有効性は、当該技術分野で既知の、ヒト疾患の治療のためのガイダンスを提供する本明細書に記載の様々なモデルを使用して試験することができる。記載の治療方法のいずれかおよび全ては、本明細書に記載の化合物（複数可）および／または組成物（複数可）による治療を受ける対象においてもたらされる治療効果または予防効果を決定するための医学的フォローアップを含み得る。

【０１３９】

医薬組成物

一実施形態では、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせ（例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか）は、薬学的に許容される組成物として提供される。

【０１４０】

一実施形態では、本発明は、医薬組成物に関し、ｐ３８αＭＡＰＫの活性を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行うための、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグと、生理学的に適合する担体媒体とを含み、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫのＥＤ基質ドッキング部位付近のポケットに結合することができる化合物である。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの少なくとも残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、およびＫ１６５によって定義される。一実施形態では、結合ポケットは、ｐ３８αＭＡＰＫの残基Ｒ４９、Ｈ１０７、Ｌ１０８、Ｍ１０９、Ｇ１１０、Ａ１５７、Ｖ１５８、Ｅ１６３、Ｌ１６４、およびＫ１６５によって定義される。一実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～

１１８０のうちのいずれかの化合物、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグである。一部の実施形態では、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、ｐ３８αＭＡＰＫ選択的阻害剤である。

【０１４１】

一実施形態では、本発明は、医薬組成物に関し、ｐ３８αＭＡＰＫの活性を阻害することによって緩和される疾患の治療を必要とする患者において、それを行うための、治療有効量のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶、もしくはプロドラッグと、生理学的に適合する担体媒体と、を含み、疾患は、癌または炎症性疾患である。一実施形態では、疾患は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、または急性肺損傷（ＡＬＩ）である。一実施形態では、疾患は、聴神経腫、腺癌、血管肉腫、星状細胞腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、脊索腫、絨毛癌、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭癌、嚢胞腺癌、胚性癌、内皮腫、上衣腫、上皮癌、食道癌、ユーイング腫瘍、線維肉腫、胃癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、頭頸部癌、血管芽腫、肝細胞腫、腎臓癌、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、粘液肉腫、鼻腔癌、神経芽腫、乏突起膠腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭癌、松果体腫、前立腺癌、横紋筋肉腫、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、扁平上皮癌、胃癌、汗腺癌、滑膜腫、精巣癌、小細胞肺癌、咽頭癌、子宮癌、ウィルムス腫瘍、血液癌、急性赤白血病、急性リンパ芽球性Ｂ細胞白血病、急性リンパ芽球性Ｔ細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性巨核芽球性白血病、急性単芽球性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性非リンパ球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性未分化型白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞性白血病、多発性骨髄腫、重鎖病、ホジキン病、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、真性多血症、またはワルデンストレームマクログロブリン血症などの癌である。

【０１４２】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれかの活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の濃度は、例えば、医薬組成物の１００％、９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９％、１８％、１７％、１６％、１５％、１４％、１３％、１２％、１１％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％（ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ）未満である。

【０１４３】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明

のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれかの活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の濃度は、医薬組成物の９０％、８０％、７０％、６０％、５０％、４０％、３０％、２０％、１９．７５％、１９．５０％、１９．２５％ １９％、１８．７５％、１８．５０％、１８．２５％ １８％、１７．７５％、１７．５０％、１７．２５％ １７％、１６．７５％、１６．５０％、１６．２５％ １６％、１５．７５％、１５．５０％、１５．２５％ １５％、１４．７５％、１４．５０％、１４．２５％ １４％、１３．７５％、１３．５０％、１３．２５％ １３％、１２．７５％、１２．５０％、１２．２５％ １２％、１１．７５％、１１．５０％、１１．２５％ １１％、１０．７５％、１０．５０％、１０．２５％ １０％、９．７５％、９．５０％、９．２５％ ９％、８．７５％、８．５０％、８．２５％ ８％、７．７５％、７．５０％、７．２５％ ７％、６．７５％、６．５０％、６．２５％ ６％、５．７５％、５．５０％、５．２５％ ５％、４．７５％、４．５０％、４．２５％、４％、３．７５％、３．５０％、３．２５％、３％、２．７５％、２．５０％、２．２５％、２％、１．７５％、１．５０％、１２５％、１％、０．５％、０．４％、０．３％、０．２％、０．１％、０．０９％、０．０８％、０．０７％、０．０６％、０．０５％、０．０４％、０．０３％、０．０２％、０．０１％、０．００９％、０．００８％、０．００７％、０．００６％、０．００５％、０．００４％、０．００３％、０．００２％、０．００１％、０．０００９％、０．０００８％、０．０００７％、０．０００６％、０．０００５％、０．０００４％、０．０００３％、０．０００２％、または０．０００１％（ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ）超である。

【０１４４】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれかの活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の濃度は、医薬組成物の約０．０００１％～約５０％、約０．００１％～約４０％、約０．０１％～約３０％、約０．０２％～約２９％、約０．０３％～約２８％、約０．０４％～約２７％、約０．０５％～約２６％、約０．０６％～約２５％、約０．０７％～約２４％、約０．０８％～約２３％、約０．０９％～約２２％、約０．１％～約２１％、約０．２％～約２０％、約０．３％～約１９％、約０．４％～約１８％、約０．５％～約１７％、約０．６％～約１６％、約０．７％～約１５％、約０．８％～約１４％、約０．９％～約１２％、または約１％～約１０％（ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ）の範囲内である。

【０１４５】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれかの活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の濃度は、医薬組成物の約

０．００１％～約１０％、約０．０１％～約５％、約０．０２％～約４．５％、約０．０３％～約４％、約０．０４％～約３．５％、約０．０５％～約３％、約０．０６％～約２．５％、約０．０７％～約２％、約０．０８％～約１．５％、約０．０９％～約１％、約０．１％～約０．９％（ｗ／ｗ、ｗ／ｖ、またはｖ／ｖ）の範囲内である。

【０１４６】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明の前述のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の量は、１０ｇ、９．５ｇ、９．０ｇ、８．５ｇ、８．０ｇ、７．５ｇ、７．０ｇ、６．５ｇ、６．０ｇ、５．５ｇ、５．０ｇ、４．５ｇ、４．０ｇ、３．５ｇ、３．０ｇ、２．５ｇ、２．０ｇ、１．５ｇ、１．０ｇ、０．９５ｇ、０．９ｇ、０．８５ｇ、０．８ｇ、０．７５ｇ、０．７ｇ、０．６５ｇ、０．６ｇ、０．５５ｇ、０．５ｇ、０．４５ｇ、０．４ｇ、０．３５ｇ、０．３ｇ、０．２５ｇ、０．２ｇ、０．１５ｇ、０．１ｇ、０．０９ｇ、０．０８ｇ、０．０７ｇ、０．０６ｇ、０．０５ｇ、０．０４ｇ、０．０３ｇ、０．０２ｇ、０．０１ｇ、０．００９ｇ、０．００８ｇ、０．００７ｇ、０．００６ｇ、０．００５ｇ、０．００４ｇ、０．００３ｇ、０．００２ｇ、０．００１ｇ、０．０００９ｇ、０．０００８ｇ、０．０００７ｇ、０．０００６ｇ、０．０００５ｇ、０．０００４ｇ、０．０００３ｇ、０．０００２ｇ、または０．０００１ｇ以下である。

【０１４７】

一部の実施形態では、本発明の医薬組成物に提供される活性医薬成分、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の各々の量は、０．０００１ｇ、０．０００２ｇ、０．０００３ｇ、０．０００４ｇ、０．０００５ｇ、０．０００６ｇ、０．０００７ｇ、０．０００８ｇ、０．０００９ｇ、０．００１ｇ、０．００１５ｇ、０．００２ｇ、０．００２５ｇ、０．００３ｇ、０．００３５ｇ、０．００４ｇ、０．００４５ｇ、０．００５ｇ、０．００５５ｇ、０．００６ｇ、０．００６５ｇ、０．００７ｇ、０．００７５ｇ、０．００８ｇ、０．００８５ｇ、０．００９ｇ、０．００９５ｇ、０．０１ｇ、０．０１５ｇ、０．０２ｇ、０．０２５ｇ、０．０３ｇ、０．０３５ｇ、０．０４ｇ、０．０４５ｇ、０．０５ｇ、０．０５５ｇ、０．０６ｇ、０．０６５ｇ、０．０７ｇ、０．０７５ｇ、０．０８ｇ、０．０８５ｇ、０．０９ｇ、０．０９５ｇ、０．１ｇ、０．１５ｇ、０．２ｇ、０．２５ｇ、０．３ｇ、０．３５ｇ、０．４ｇ、０．４５ｇ、０．５ｇ、０．５５ｇ、０．６ｇ、０．６５ｇ、０．７ｇ、０．７５ｇ、０．８ｇ、０．８５ｇ、０．９ｇ、０．９５ｇ、１ｇ、１．５ｇ、２ｇ、２．５，３ｇ、３．５，４ｇ、４．５ｇ、５ｇ、５．５ｇ、６ｇ、６．５ｇ、７ｇ、７．５ｇ、８ｇ、８．５ｇ、９ｇ、９．５ｇ、または１０ｇ超である。

【０１４８】

本発明による活性医薬成分の各々は、広い用量範囲にわたって有効である。例えば、成人のヒトの治療において、投与量は、独立して、１日当たり０．０１～１０００ｍｇ、０．５～１００ｍｇ、１～５０ｍｇ、および５～４０ｍｇの範囲が使用され得る投与量の例である。正確な投与量は、投与経路、化合物が投与される形態、治療される対象の性別お

よび年齢、治療される対象の体重、ならびに主治医の好みおよび経験に依るであろう。本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の臨床的に確立された投与量も、必要に応じて使用され得る。

【０１４９】

一実施形態では、医薬組成物中の２つの活性医薬成分のモル比は、１０：１～１：１０、好ましくは２．５：１～１：２．５、より好ましくは約１：１の範囲である。一実施形態では、医薬組成物中の２つの活性医薬成分のモル比の重量比は、２０：１、１９：１、１８：１、１７：１、１６：１、１５：１、１４：１、１３：１、１２：１、１１：１、１０：１、９：１、８：１、７：１、６：１、５：１、４：１、３：１、２：１、１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１１、１：１２、１：１３、１：１４、１：１５、１：１６、１：１７、１：１８、１：１９、および１：２０からなる群から選択される。一実施形態では、医薬組成物中の２つの活性医薬成分のモル比の重量比は、２０：１、１９：１、１８：１、１７：１、１６：１、１５：１、１４：１、１３：１、１２：１、１１：１、１０：１、９：１、８：１、７：１、６：１、５：１、４：１、３：１、２：１、１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：１１、１：１２、１：１３、１：１４、１：１５、１：１６、１：１７、１：１８、１：１９、および１：２０からなる群から選択される。

【０１５０】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの医薬組成物は、炎症性疾患の治療に使用される。一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物（例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか）は、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、または急性肺損傷（ＡＬＩ）の治療に使用される。

【０１５１】

一実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物、例えば、本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤のうちのいずれか、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの医薬組成物は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質の過剰発現または上方制御および／もしくは下方制御に関連する過剰増殖性障害の治療に使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質の過剰発現または上方制御および／もしくは下方制御に関連する癌（例えば、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ）、リンパ腫、皮膚癌、結腸癌（ｃｏｌｏｎ ｃａｎｃｅｒ）、黒色腫、悪性黒色腫、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ ｃａｎｃｅｒ）、脳癌、原発性脳癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ－ｎｅｃｋ ｃａｎｃｅｒ）、神経膠腫、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｎｃｅｒ）、非小細胞肺癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ ｏｒ ｎｅｃｋ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、肺癌、小細胞肺癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胃癌

、結腸癌（ｃｏｌｏｎ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、泌尿生殖器癌、甲状腺癌、食道癌、骨髄腫、多発性骨髄腫、副腎癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、副腎皮質癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド癌、絨毛癌、菌状息肉症、悪性高カルシウム血症、子宮頚部過形成、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性顆粒球性白血病、有毛細胞性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、真性多血症、本態性血小板増加症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、軟部組織肉腫、骨肉腫、原発性マクログロブリン血症、または網膜芽腫）の治療に使用される。

【０１５２】

以下の記載は、非限定的な医薬組成物およびその調製方法である。

【０１５３】

経口投与のための医薬組成物

一実施形態では、本発明は、経口投与用の医薬組成物を提供し、本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤などの活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせと、経口投与に好適な医薬賦形剤と、を含む。

【０１５４】

一部の実施形態では、本発明は、経口投与用の固体医薬組成物を提供し、（ｉ）有効量の活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせと、（ｉｉ）経口投与に好適な医薬賦形剤と、を含む。選択された実施形態では、組成物は、（ｉｉｉ）有効量の第３の活性医薬成分と、任意選択的に、（ｉｖ）有効量の第４の活性医薬成分と、をさらに含む。

【０１５５】

一部の実施形態では、医薬組成物は、経口摂取に好適な液体医薬組成物であってもよい。経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、別個の投薬形態（ｄｏｓａｇｅ　ｆｏｒｍ）、例えば、カプセル、袋、もしくは錠剤、または液体もしくはエアロゾルスプレーとして提示することができ、各々、所定量の活性成分を、粉末として、あるいは顆粒、溶液、または水性もしくは非水性液体中の懸濁液、水中油エマルジョン、油中水型液体エマルジョン、再構成用粉末、経口摂取用粉末、ボトル（ボトル中の粉末または液体を含む）、経口溶解性フィルム、ロゼンジ、ペースト、チューブ、ガム、およびパック中に含む。そのような投薬形態は、薬学的方法のいずれかによって調製され得るが、全ての方法は、１つ以上の必要な成分を構成する、活性成分（複数可）を担体と会合させるステップを含む。一般に、組成物は、活性成分（複数可）を、液体担体もしくは微粉化した固体担体、またはその両方と、均一かつ密接に混合した後、必要に応じて、製品を所望の提示物に成形することによって調製される。例えば、錠剤は、任意選択的に、１つ以上の副成分と共に、圧縮または成形することによって調製することができる。圧縮錠剤は、好適な機械で、遊離形態の活性成分（粉末または顆粒など）を、任意選択的に、賦形剤（限定されないが、結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、および／または表面活性剤もしくは分散剤など）と混合し、圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、好適な機械で成形することによって製造することができる。

【０１５６】

水が一部の化合物の分解を促進し得るため、本発明は、無水医薬組成物および無水投薬形態をさらに包含する。例えば、保存期間または経時的な製剤の安定性などの特徴を決定するために、長期保存をシミュレートする手段として、医薬技術で水を添加してもよい（例えば、５％）。本発明の無水医薬組成物および無水投薬形態は、無水成分または低水分含有成分、および低水分条件または低湿度条件を使用して調製することができる。ラクトースを含有する本発明の医薬組成物および投薬形態は、製造、包装、および／または保存中に水分および／または湿度と実質的に接触することが予想される場合、無水にすることができる。無水医薬組成物は、その無水性が維持されるように調製および保存され得る。したがって、無水組成物は、水への曝露を防ぐために既知の材料を使用して包装されてもよく、それらは好適な製剤キットに含まれ得る。好適な包装の例としては、密封箔、密封プラスチックなど、単位用量容器、ブリスター包装、およびストリップ包装が挙げられる

が、これらに限定されない。

【０１５７】

活性医薬成分の各々は、従来の医薬品調合技術に従って、医薬担体と密に混合して、組み合わせることができる。担体は、投与のための所望の調製形態に応じて、多種多様な形態をとることができる。経口投薬形態のための組成物を調製する際、通常の医薬媒体のいずれかを担体として使用することができ、例えば、経口液体調製物（懸濁液、溶液、およびエリキシルなど）またはエアロゾルの場合、水、グリコール、油、アルコール、香味剤、保存剤、着色剤などを担体として使用することができ、または経口固体調製物の場合、デンプン、糖、微結晶セルロース、希釈剤、造粒剤、潤滑剤、結合剤、および崩壊剤などを担体として使用することができ、一部の実施形態では、ラクトースの使用を必要としない。例えば、好適な担体としては、固体経口調製物を含む粉末、カプセル、および錠剤が挙げられる。必要に応じて、錠剤は、標準的な水性または非水性技術によってコーティングすることができる。

【０１５８】

医薬組成物および投薬形態での使用に好適な結合剤としては、これらに限定されないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、または他のデンプン、ゼラチン、天然および合成ゴム（例えば、アカシア）、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、他のアルギン酸、粉末トラガント、グアーガム、セルロース、およびその誘導体（例えば、エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム）、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、微結晶セルロース、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【０１５９】

本明細書に開示される医薬組成物および投薬形態に使用するための好適な充填剤の例としては、タルク、炭酸カルシウム（例えば、顆粒または粉末）、微結晶セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、およびこれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６０】

崩壊剤は、本発明の組成物において、水性環境に曝されると崩壊する錠剤を提供するために使用され得る。崩壊剤が多すぎると、ボトル内で崩壊する錠剤が生成される可能性がある。少なすぎると、崩壊が生じるのに不十分な可能性があり、したがって、投薬形態からの活性成分の放出の速度および程度が変化する。したがって、活性成分（複数可）の放出を不利に変化させないように、少なすぎまたは多すぎのいずれでもない十分な量の崩壊剤を使用して、本明細書に開示される化合物の投薬形態を形成することができる。使用される崩壊剤の量は、製剤の種類および投与様式に基づいて異なってもよく、当業者に容易に理解され得る。約０．５～約１５重量％の崩壊剤、または約１～約５重量％の崩壊剤が、医薬組成物に使用され得る。本発明の医薬組成物および投薬形態を形成するために使用することができる崩壊剤としては、寒天、アルギン酸、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポラクリリンカリウム、グリコール酸ナトリウムデンプン、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、他のデンプン、アルファ化デンプン、他のデンプン、粘土、他のアルギン、他のセルロース、ガムまたはそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１６１】

本発明の医薬組成物および投薬形態を形成するために使用することができる潤滑剤としては、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、鉱物油、軽鉱物油、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、ポリエチレングリコール、他のグリコール、ステアリン酸、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク、水素化植物油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、向日葵油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油）、ステアリン酸亜鉛、オレイン酸エチル、ラウリン酸エチル、寒天、またはそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。追加の潤滑剤としては、例

えば、シロイドシリカゲル、合成シリカの凝固性エアロゾル、ケイ化微結晶セルロース、またはこれらの混合物が挙げられる。潤滑剤は、任意選択的に、医薬組成物の約０．５重量％未満、または約１重量％未満の量で添加することができる。

【０１６２】

経口投与に水性懸濁液および／またはエリキシルが所望される場合、活性医薬成分（複数可）は、様々な甘味剤または香味剤、着色剤または色素、ならびに必要に応じて、乳化剤および／または懸濁剤、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、およびそれらの様々な組み合わせなどの希釈剤と組み合わせてもよい。

【０１６３】

錠剤は、コーティングされていなくても、または既知の技術によってコーティングされていてもよく、消化管内での崩壊および吸収を遅らせることによって、より長時間にわたって持続的な作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を用いることができる。また、経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムもしくはカオリンと混合される硬質ゼラチンカプセルとして、または活性成分が水媒体もしくは油媒体（例えば、ピーナッツ油、液体パラフィンもしくはオリーブ油）と混合される軟質ゼラチンカプセルとして提示され得る。

【０１６４】

本発明の医薬組成物および投薬形態を形成するために使用することができる界面活性剤としては、親水性界面活性剤、親油性界面活性剤、ならびにそれらの混合物が含まれるが、これらに限定されない。すなわち、親水性界面活性剤の混合物を用いてもよく、親油性界面活性剤の混合物を用いてもよく、または少なくとも１つの親水性界面活性剤と少なくとも１つの親油性界面活性剤との混合物を用いてもよい。

【０１６５】

好適な親水性界面活性剤は、概して、少なくとも１０のＨＬＢ値を有し得、一方、好適な親油性界面活性剤は、概して、約１０またはそれ未満のＨＬＢ値を有し得る。非イオン性両親媒性化合物の相対親水性および相対疎水性を特徴付けるために使用される経験的パラメータは、親水性－親油性バランス（「ＨＬＢ」値）である。より低いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親油性または疎水性であり、油により高い溶解性を有する一方で、より高いＨＬＢ値を有する界面活性剤は、より親水性であり、水溶液により高い溶解性を有する。親水性界面活性剤は、一般に、約１０を超えるＨＬＢ値を有する化合物、ならびにＨＬＢスケールが一般に適用されないアニオン性、カチオン性、または双性イオン性化合物であるとみなされる。同様に、親油性（すなわち、疎水性）界面活性剤は、約１０以下のＨＬＢ値を有する化合物である。しかしながら、界面活性剤のＨＬＢ値は、一般に、産業用、製薬用、および化粧用のエマルジョンの製剤化を可能にするために使用されるおおまかな目安にすぎない。

【０１６６】

親水性界面活性剤は、イオン性または非イオン性のいずれであってもよい。好適なイオン性界面活性剤としては、アルキルアンモニウム塩、フシジン酸塩、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドの脂肪酸誘導体、アミノ酸、オリゴペプチド、およびポリペプチドのグリセリド誘導体、レシチンおよび水素化レシチン、リゾレシチンおよび水素化リゾレシチン、リン脂質およびその誘導体、リゾリン脂質およびその誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキル硫酸塩、脂肪酸塩、ドクサートナトリウム、アシル－ラクチレート、モノおよびジグリセリドのモノおよびジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノおよびジグリセリド、モノおよびジグリセリドのクエン酸エステル、ならびにそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１６７】

前述の群の中で、イオン性界面活性剤としては、例として、レシチン、リゾレシチン、リン脂質、リゾリン脂質、およびそれらの誘導体、カルニチン脂肪酸エステル塩、アルキル硫酸塩、脂肪酸塩、ドクサートナトリウム、アシルアクチレート、モノおよびジグリセ

リドのモノおよびジアセチル化酒石酸エステル、スクシニル化モノおよびジグリセリド、モノおよびジグリセリドのクエン酸エステル、ならびにそれらの混合物が挙げられる。

【０１６８】

イオン性界面活性剤は、レシチン、リゾレシチン、ホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルセリン、リゾホスファチジルコリン、リゾホスファチジルエタノールアミン、リゾホスファチジルグリセロール、リゾホスファチジン酸、リゾホスファチジルセリン、ＰＥＧ－ホスファチジルエタノールアミン、ＰＶＰ－ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸のラクチル酸エステル、ステアロイル－２－ラクチレート、ステアロイルラクチレート、スクシニル化モノグリセリド、モノ／ジグリセリドのモノ／ジアセチル化酒石酸エステル、モノ／ジグリセリドのクエン酸エステル、コリルサルコシン、カプロン酸塩、カプリル酸塩、カプリン酸塩、ラウリン酸塩、ミリスチン酸塩、パルミチン酸塩、オレイン酸塩、リシノール酸塩、リノール酸塩、リノレン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリル硫酸塩、テラセシル硫酸塩（ｔｅｒａｃｅｃｙｌ　ｓｕｌｆａｔｅ）、ドクサート、ラウロイルカルニチン、パルミトイルカルニチン、ミリストイルカルニチン、およびそれらの混合物のイオン化形態であり得る。

【０１６９】

親水性非イオン性界面活性剤としては、アルキルグルコシド、アルキルマルトシド、アルキルチオグルコシド、ラウリルマクロゴールグリセリド、ポリオキシアルキレンアルキルエーテル（例えば、ポリエチレングリコールアルキルエーテル）、ポリオキシアルキレンアルキルフェノール（例えば、ポリエチレングリコールアルキルフェノール）、ポリオキシアルキレンアルキルフェノール脂肪酸エステル（例えば、ポリエチレングリコール脂肪酸モノエステルおよびポリエチレングリコール脂肪酸ジエステル）、ポリエチレングリコールグリセロール脂肪酸エステル、ポリグリセロール脂肪酸エステル、ポリオキシアルキレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル）、ポリオールの親水性トランスエステル生成物（グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸、およびステロールからなる群のうちの少なくとも１つのメンバーを含む）、ポリオキシエチレンステロール（それらの誘導体および類似体を含む）、ポリオキシエチル化されたビタミンおよびその誘導体、ポリオキシエチレン－ポリオキシプロピレンブロックコポリマーおよびそれらの混合物、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、およびポリオールの親水性トランスエステル生成物（トリグリセリド、植物油、および水素化植物油からなる群のうちの少なくとも１つのメンバーを含む）が挙げられ得るが、これらに限定されない。ポリオールは、グリセロール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、プロピレングリコール、ペンタエリスリトール、または糖類であり得る。

【０１７０】

他の親水性非イオン性界面活性剤としては、ＰＥＧ－１０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－１２ラウリン酸塩、ＰＥＧ－２０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３２ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３２ジラウリン酸塩、ＰＥＧ－１２オレイン酸塩、ＰＥＧ－１５オレイン酸塩、ＰＥＧ－２０オレイン酸塩、ＰＥＧ－２０ジオレイン酸塩、ＰＥＧ－３２オレイン酸塩、ＰＥＧ－２００オレイン酸塩、ＰＥＧ－４００オレイン酸塩、ＰＥＧ－１５ステアリン酸塩、ＰＥＧ－３２ジステアリン酸塩、ＰＥＧ－４０ステアリン酸塩、ＰＥＧ－１００ステアリン酸塩、ＰＥＧ－２０ジラウリン酸塩、ＰＥＧ－２５グリセリルトリオレイン酸塩、ＰＥＧ－３２ジオレイン酸塩、ＰＥＧ－２０グリセリルラウリン酸塩、ＰＥＧ－３０グリセリルラウリン酸塩、ＰＥＧ－２０グリセリルステアリン酸塩、ＰＥＧ－２０グリセリルオレイン酸塩、ＰＥＧ－３０グリセリルオレイン酸塩、ＰＥＧ－３０グリセリルラウリン酸塩、ＰＥＧ－４０グリセリルラウリン酸塩、ＰＥＧ－４０パーム核油、ＰＥＧ－５０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－４０ヒマシ油、ＰＥＧ－３５ヒマシ油、ＰＥＧ－６０ヒマシ油、ＰＥＧ－４０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０水素化ヒマシ油、ＰＥＧ－６０トウモロコシ油、ＰＥＧ－６カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ＰＥＧ－８カプリン酸／カプリル酸グリセリド、ポ

リグリセリル－１０ラウリン酸塩、ＰＥＧ－３０コレステロール、ＰＥＧ－２５フィトステロール、ＰＥＧ－３０ダイズステロール、ＰＥＧ－２０トリオレイン酸塩、ＰＥＧ－４０ソルビタンオレイン酸塩、ＰＥＧ－８０ソルビタンラウリン酸塩、ポリソルベート２０、ポリソルベート８０、ＰＯＥ－９ラウリルエーテル、ＰＯＥ－２３ラウリルエーテル、ＰＯＥ－１０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０オレイルエーテル、ＰＯＥ－２０ステアリルエーテル、トコフェリルＰＥＧ－１００コハク酸塩、ＰＥＧ－２４コレステロール、ポリグリセリル－１０オレイン酸塩、Ｔｗｅｅｎ４０、Ｔｗｅｅｎ６０、モノステアリン酸スクロース、モノラウリン酸スクロース、モノパルミチン酸スクロース、ＰＥＧ１０－１００ノニルフェノールシリーズ、ＰＥＧ１５－１００オクチルフェノールシリーズ、およびポロキサマーが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７１】

好適な親油性界面活性剤としては、単に例として、脂肪アルコール、グリセロール脂肪酸エステル、アセチル化グリセロール脂肪酸エステル、低級アルコール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ステロールおよびステロール誘導体、ポリオキシエチル化ステロールおよびステロール誘導体、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖エステル、糖エーテル、モノおよびジグリセリドの乳酸誘導体、ポリオールの疎水性トランスエステル生成物（グリセリド、植物油、水素化植物油、脂肪酸およびステロールからなる群のうちの少なくとも１つのメンバーを含む）、油溶性ビタミン／ビタミン誘導体、ならびにそれらの混合物が挙げられる。この群の中で、好ましい親油性界面活性剤としては、グリセロール脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、およびこれらの混合物が挙げられ、または植物油、水素化植物油、およびトリグリセリドからなる群のうちの少なくとも１つのメンバーを含むポリオールの疎水性トランスエステル化生成物である。

【０１７２】

一実施形態では、組成物は、本発明の化合物の良好な可溶化および／または溶解を確実にし、本発明の化合物の沈殿を最小限に抑えるために、可溶化剤を含んでいてもよい。これは、非経口使用のための組成物（例えば、注射用組成物）にとって特に重要であり得る。可溶化剤を添加して、親水性薬物および／または他の構成成分（界面活性剤など）の溶解度を増加させるか、あるいは組成物を安定もしくは均質な溶液または分散体として維持することもできる。

【０１７３】

好適な可溶化剤の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アルコールおよびポリオール（例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール、ベンジルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、ブタンジオールおよびその異性体、グリセロール、ペンタエリスリトール、ソルビトール、マンニトール、トランスクトール、ジメチルイソソルビド、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび他のセルロース誘導体、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体）、平均分子量が約２００～約６０００のポリエチレングリコールのエーテル（例えば、テトラヒドロフルフリルアルコールＰＥＧエーテル（グリコフロール）またはメトキシＰＥＧ）、アミドおよび他の窒素含有化合物（例えば、２－ピロリドン、２－ピペリドン、ε－カプロラクタム、Ｎ－アルキルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシアルキルピロリドン、Ｎ－アルキルピペリドン、Ｎ－アルキルカプロラクタム、ジメチルアセトアミド、およびポリビニルピロリドン）、エステル（例えば、プロピオン酸エチル、クエン酸トリブチル、アセチルクエン酸トリエチル、アセチルクエン酸トリブチル、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、酪酸エチル、トリアセチン、プロピレングリコールモノアセテート、プロピレングリコールジアセテート、ε－カプロラクトンおよびそれらの異性体、δ－バレロラクトンおよびそれらの異性体、β－ブチロラクトンおよびそれらの異性体）、ならびに当該技術分野で既知の他の可溶化剤（例えば、ジメチルアセトアミド、ジメチルイソソルビド、Ｎ－メ

チルピロリドン、モノオクタノイン、ジエチレングリコールモノエチルエーテルおよび水）。

【０１７４】

可溶化剤の混合物も使用され得る。例としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン、Ｎ－ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、ポリエチレングリコール２００～１００、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、およびジメチルイソソルビドが挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい可溶化剤としては、ソルビトール、グリセロール、トリアセチン、エチルアルコール、ＰＥＧ－４００、グリコフロール、およびプロピレングリコールが挙げられる。

【０１７５】

含まれ得る可溶化剤の量は、特に限定されない。所与の可溶化剤の量は、生体許容量に限定され得、当業者によって容易に決定され得る。一部の状況では、例えば、薬物の濃度を最大化するために、生体許容量をはるかに超える量の可溶化剤を含み、患者に組成物を提供する前に、蒸留または蒸発などの従来の技法を使用して、過剰な可溶化剤を除去することが有利であり得る。したがって、存在する場合、可溶化剤は、薬物および他の賦形剤を組み合わせた重量に基づいて、１０重量％、２５重量％、５０重量％、１００重量％、または最大約２００重量％の重量比であり得る。所望される場合、非常に少量の可溶化剤、例えば、５％、２％、１％、またはそれ以下でも使用され得る。典型的には、可溶化剤は、約１重量％～約１００重量％、より典型的には、約５重量％～約２５重量％の量で存在し得る。

【０１７６】

組成物は、１つ以上の薬学的に許容される添加剤および賦形剤を、さらに含むことができる。かかる添加剤および賦形剤としては、剥離剤、消泡剤、緩衝剤、ポリマー、抗酸化剤、防腐剤、キレート剤、粘度調節剤、等張化剤、香料、着色剤、付臭剤、不透明剤、懸濁剤、結合剤、充填剤、可塑剤、潤滑剤、およびそれらの混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１７７】

加えて、酸または塩基は、処理を容易にするため、安定性を高めるため、または他の理由で、組成物に組み込まれ得る。薬学的に許容される塩基の例としては、アミノ酸、アミノ酸エステル、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カルシウム、水酸化マグネシウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、合成ケイ酸アルミニウム、合成ヒドロカルサイト、水酸化アルミニウムマグネシウム、ジイソプロピルエチルアミン、エタノールアミン、エチレンジアミン、トリエタノールアミン、トリエチルアミン、トリイソプロパノールアミン、トリメチルアミン、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（ＴＲＩＳ）などが挙げられる。また、薬学的に許容される酸（例えば、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、尿酸など）の塩である塩基も好適である。リン酸ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムなどの多塩基酸の塩も使用することができる。塩基が塩である場合、カチオンは、アンモニウム、アルカリ金属、およびアルカリ土類金属などの任意の簡便で薬学的に許容されるカチオンであり得る。例としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、マグネシウム、カルシウム、およびアンモニウムが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【０１７８】

好適な酸は、薬学的に許容される有機酸または無機酸である。好適な無機酸の例として

は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などが挙げられる。好適な有機酸の例としては、酢酸、アクリル酸、アジピン酸、アルギン酸、アルカンスルホン酸、アミノ酸、アスコルビン酸、安息香酸、ホウ酸、酪酸、炭酸、クエン酸、脂肪酸、ギ酸、フマル酸、グルコン酸、ヒドロキノスルホン酸、イソアスコルビン酸、乳酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、パラ－ブロモフェニルスルホン酸、プロピオン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、タンニン酸、酒石酸、チオグリコール酸、トルエンスルホン酸、および尿酸が挙げられる。

【０１７９】

注射用医薬組成物

一部の実施形態では、医薬組成物は、注射用に提供され、活性医薬成分（ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤など、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれか）、または活性医薬成分の組み合わせと、注射に好適な医薬賦形剤と、を含む。

【０１８０】

注射によって投与するために本発明の組成物が組み込まれ得る形態としては、水性懸濁液もしくは油性懸濁液、またはエマルジョンが挙げられる（ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油、またはピーナッツ油、およびエリキシル、マンニトール、デキストロース、または無菌水溶液、ならびに同様の医薬ビヒクルとの）。

【０１８１】

従来、生理食塩水中の水溶液も注射に使用されている。エタノール、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール（およびそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体、および植物油もまた、用いられ得る。適切な流動性は、例えば、コーティング剤（レシチンなど、分散液の場合に必要な粒径を維持するために）、および界面活性剤を使用することによって維持することができる。微生物作用の予防は、様々な抗菌剤および抗真菌剤（例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、およびチメロサール）によってもたらされ得る。

【０１８２】

滅菌注射用溶液は、必要に応じて、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせを、必要量の上に列挙された様々な他の成分を含む適切な溶媒に組み込んだ後、濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散液は、様々な滅菌活性成分を、基礎分散媒体および上に列挙されるものからの必要な他の成分を含有する、滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液を調製するための滅菌粉末の場合、特定の所望の調製方法は、真空乾燥および凍結乾燥の技術であり、予め滅菌濾過されたそれらの溶液から、活性成分と任意の追加の所望の成分との粉末が得られる。

【０１８３】

局所送達用の医薬組成物

一部の実施形態では、医薬組成物は、経皮送達用に提供され、活性医薬成分（本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤など、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれか）、または活性医薬成分の組み合わせと、経皮送達に好適な医薬賦形剤と、を含む。

【０１８４】

本発明の組成物は、ゲル、水溶性ゼリー、クリーム、ローション、懸濁液、フォーム、粉末、スラリー、軟膏、溶液、油、ペースト、坐剤、スプレー、エマルジョン、生理食塩水溶液、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）ベースの溶液などの局所（ｌｏｃａｌ）または局所（ｔｏｐｉｃａｌ）投与に好適な固体、半固体、または液体の形態の調製物に製剤化することができる。一般に、より高い密度を有する担体は、ある領域に、活性成分への長時間の曝露を提供することができる。対照的に、溶液製剤は、活性成分の選択領域へのより即時的な曝露を提供し得る。

【０１８５】

医薬組成物はまた、好適な固体もしくはゲル相の担体または賦形剤を含み得、それは、皮膚の角質層の透過性障壁を横切って治療分子の浸透性の増加を可能にするか、または治療分子の送達を補助する化合物である。これらの浸透増強分子は多数存在し、局所製剤の分野の熟練した当業者に知られている。かかる担体および賦形剤の例としては、保湿剤（例えば、尿素）、グリコール（例えば、プロピレングリコール）、アルコール（例えば、エタノール）、脂肪酸（例えば、オレイン酸）、界面活性剤（例えば、ミリスチン酸イソプロピルおよびラウリル硫酸ナトリウム）、ピロリドン、モノラウリン酸グリセロール、スルホキシド、テルペン（例えば、メントール）、アミン、アミド、アルカン、アルカノール、水、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖、デンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、ならびにポリマー（ポリエチレングリコールなど）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１８６】

本発明の方法で使用される別の例示的な製剤は、経皮送達デバイス（「パッチ」）を用いる。かかる経皮パッチを使用して、別の活性医薬成分の有無にかかわらず、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせを制御された量で、連続的または不連続的な注入を提供することができる。

【０１８７】

薬剤の送達のための経皮パッチの構築および使用は、当該技術分野で周知である。例えば、米国特許第５，０２３，２５２号、同第４，９９２，４４５号、および同第５，００１，１３９号を参照されたい（これらの全体は、参照により本明細書に援用される）。かかるパッチは、薬剤の連続的、拍動的、または応需的な送達のために構築され得る。

【０１８８】

吸入用の医薬組成物

吸入または吹送のための組成物としては、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液および懸濁液、ならびに粉末が挙げられる。液体または固体の組成物は、上に記載される好適な薬学的に許容される賦形剤と、本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの阻害剤と、を含み得る。好ましくは、組成物は、局所作用または全身作用のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。好ましくは薬学的に許容される溶媒中の組成物は、不活性ガスの使用によって霧化され得る。霧化溶液は、噴霧デバイスから直接吸入されてもよく、または噴霧デバイスは、フェイスマスクテント、または断続的陽圧呼吸器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、好ましくは経口または経鼻的に、製剤を適切な様式で送達するデバイスから投与され得る。乾燥粉末吸入器も、組成物の吸入送達を提供するために使用され得る。

【０１８９】

他の医薬組成物

本明細書に記載のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤の医薬組成物、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ

、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの阻害剤の医薬組成物はまた、本明細書に記載の組成物と、舌下、口腔内、直腸、骨内、眼内、鼻腔内、硬膜外、または脊髄内投与に適した１つ以上の薬学的に許容される賦形剤と、から調製され得る。かかる医薬組成物の調製は、当該技術分野で周知である。例えば、Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｐｈｉｌｉｐ Ｏ．；Ｋｎｏｂｅｎ，Ｊａｍｅｓ Ｅ．；Ｔｒｏｕｔｍａｎ，Ｗｉｌｌｉａｍ Ｇ，ｅｄｓ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｄｒｕｇ Ｄａｔａ，Ｔｅｎｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，２００２、およびＰｒａｔｔ ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ，ｅｄｓ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｄｒｕｇ Ａｃｔｉｏｎ，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｃｈｕｒｃｈｉｌｌ Ｌｉｖｉｎｇｓｔｏｎ，Ｎ．Ｙ．，１９９０．を参照されたい（これらの各々は、その全体が参照により本明細書に援用される）。

【０１９０】

活性医薬成分もしくは活性医薬成分の組み合わせ、またはその医薬組成物の投与は、作用部位への化合物の送達を可能にする任意の方法によってもたらされ得る。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、動脈内、皮下、筋肉内、血管内、腹腔内、または注入を含む）、局所（例えば、経皮適用）、直腸内投与、カテーテルもしくはステントによる局所送達を介するもの、または吸入を介するものが含まれる。活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせを、脂肪内または髄腔内に投与することもできる。

【０１９１】

例示的な非経口投与の形態としては、滅菌水溶液（例えば、プロピレングリコール水溶液またはデキストロース水溶液）中の活性化合物の溶液または懸濁液が挙げられる。かかる投薬形態は、必要に応じて、適切に緩衝され得る。

【０１９２】

キット

本発明はまた、キットを提供する。キットには、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせ（単独、または好適なパッケージとの組み合わせのいずれかで）、ならびに使用説明書、臨床試験の考察、および副作用のリストを含み得る書面が含まれる。また、かかるキットは、科学的参考文献、添付文書資料、臨床試験結果、および／またはこれらの概要などの情報を含んでもよく、組成物の活性および／または利点が示されるかもしくは確立され、ならびに／あるいは投薬、投与、副作用、薬物相互作用、または医療提供者に有用な他の情報が記載される。かかる情報は、様々な研究（例えば、インビボモデルを含む実験動物を使用した研究、およびヒトの臨床試験に基づく研究）の結果に基づいてもよい。キットは、別の活性医薬成分をさらに含んでいてもよい。選択された実施形態では、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせは、キット内の別々の容器に別々の組成物として提供される。選択された実施形態では、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせは、キットの容器内で、単一組成物として提供される。好適な包装および使用のための追加の物品（例えば、液体調製物用の計量カップ、空気への曝露を最小限に抑えるための箔包装など）は、当該技術分野で既知であり、キットに含まれ得る。本明細書に記載のキットは、医療提供者（医師、看護師、薬剤師、処方関係者などを含む）に提供され、市販され、かつ／または宣伝され得る。キットはまた、選択された実施形態では、消費者に直接販売され得る。

【０１９３】

一部の実施形態では、本発明は、キットを提供し、治療有効量の活性医薬成分（例えば、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（Ｓ

Ｆ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの化合物のいずれか）、あるいは活性医薬成分の組み合わせ、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶もしくはプロドラッグを含む組成物を含む。これらの組成物は、典型的には、医薬組成物である。このキットは、活性医薬成分または活性医薬成分の組み合わせを、同時にまたは別個に、共投与するためのものである。

【０１９４】

一部の実施形態では、本発明は、キットを提供し、キットは、（１）治療有効量の活性医薬成分（例えば、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれか）、あるいは活性医薬成分の組み合わせ、またはそれらの薬学的に許容される塩、溶媒和物、水和物、共結晶もしくはプロドラッグを含む組成物と、（２）患者の癌が特定のサブタイプの癌であるかどうかを決定するための診断検査と、を含む。前述の診断方法のうちのいずれも、キットに利用することができる。

【０１９５】

上に記載のキットは、本明細書に記載の疾患および状態の治療に使用されることが好ましい。一部の実施形態では、キットは、炎症性疾患の治療に使用される。一部の実施形態では、キットは、関節リウマチ、心血管疾患、多発性硬化症、炎症性腸疾患、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、喘息、急性呼吸窮迫症候群（ＡＲＤＳ）、または急性肺損傷（ＡＬＩ）の治療に使用される。特定の実施形態では、キットは、過剰増殖性障害（例えば、癌）の治療に使用される。

【０１９６】

特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、癌の治療に使用される。一部の実施形態では、本明細書に記載のキットは、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｎｃｅｒ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｅ　ｃａｎｃｅｒ）、リンパ腫、皮膚癌、結腸癌（ｃｏｌｏｎ　ｃａｎｃｅｒ）、黒色腫、悪性黒色腫、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ　ｃａｎｃｅｒ）、脳癌、原発性脳癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ－ｎｅｃｋ　ｃａｎｃｅｒ）、神経膠腫、神経膠芽腫、肝臓癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｎｃｅｒ）、非小細胞肺癌、頭頸部癌（ｈｅａｄ　ｏｒ　ｎｅｃｋ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、乳癌（ｂｒｅａｓｔ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、卵巣癌（ｏｖａｒｉａｎ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、肺癌、小細胞肺癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、膀胱癌（ｂｌａｄｄｅｒ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、膵臓癌（ｐａｎｃｒｅａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胃癌、結腸癌（ｃｏｌｏｎ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、前立腺癌（ｐｒｏｓｔａｔｉｃ　ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、泌尿生殖器癌、甲状腺癌、食道癌、骨髄腫、多発性骨髄腫、副腎癌、腎細胞癌、子宮内膜癌、副腎皮質癌、悪性膵臓インスリノーマ、悪性カルチノイド癌、絨毛癌、菌状息肉症、悪性高カルシウム血症、子宮頚部過形成、白血病、急性リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性顆粒球性白血病、急性顆粒球性白血病、有毛細胞性白血病、神経芽腫、横紋筋肉腫、カポジ肉腫、真性多血症、本態性血小板増加症、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、軟部組織肉腫、骨肉腫、原発性マクログロブリン血症、および網膜芽腫からなる群から選択される癌の治療に使用される。特定の実施形態では、本明細書に記載のキットは、悪性黒色腫の治療に使用される。

【０１９７】

投与量および投薬レジメン

本明細書の方法を使用して投与される医薬組成物の量、例えば、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害

剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの投与量は、治療されるヒトまたは哺乳動物、障害または状態の重症度、投与速度、活性医薬成分の動態、ならびに処方医の裁量に依存するであろう。しかしながら、有効投与量は、単回用量または分割用量で、１日当たり体重１ｋｇ当たり約０．００１～約１００ｍｇ（例えば、約１～約３５ｍｇ／ｋｇ／日）の範囲である。７０ｋｇのヒトの場合、これは、約０．０５～７ｇ／日（例えば、約０．０５～約２．５ｇ／日）になるであろう。一部の場合では、前述の範囲の下限を下回る投与レベルでも十分以上であり得る一方で、他の事例では、いずれの有害な副作用を引き起こすことなく（例えば、そのようなより多くの用量を１日を通して投与するために、いくつかの小用量に分割することによって）、さらにより多くの用量を用いてもよい。医薬組成物および活性医薬成分の投与量は、ｍｇ／ｋｇ体重、またはｍｇ／ｍ^{2}体表面積の単位で提供されてもよい。

【０１９８】

一部の実施形態では、本発明は、癌細胞がｐ３８αＭＡＰＫを過剰発現する癌に罹患しているヒト対象の癌を治療する方法を含み、本方法は、治療有効用量の活性医薬成分、すなわち、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの阻害剤を、ヒト対象に投与するステップを含む。

【０１９９】

一部の実施形態では、本発明は、癌細胞がｐ３８αＭＡＰＫを過剰発現する癌に罹患しているヒト対象における癌を治療する方法を含み、本方法は、治療有効用量の活性医薬成分、すなわち、ｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの阻害剤を、ヒト対象に投与して、ｐ３８αＭＡＰＫタンパク質の活性を阻害または低下するステップを含む。

【０２００】

一部の実施形態では、医薬組成物または活性医薬成分は、単回用量で投与される。かかる投与は、活性医薬成分を迅速に導入するために、注射（例えば静脈内注射）によって行われ得る。しかしながら、必要に応じて、他の経路（好ましい経口経路を含む）を使用してもよい。医薬組成物の単回用量は、急性状態の治療にも使用することができる。

【０２０１】

一部の実施形態では、医薬組成物または活性医薬成分は、複数回の用量で投与される。一実施形態では、医薬組成物は、複数回の用量で投与される。投薬は、１日に１回、２回、３回、４回、５回、６回、または６回超であり得る。投薬は、月１回、２週間毎に１回、週１回、または隔日１回であり得る。他の実施形態では、医薬組成物は、１日に約１回～約６回投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、１日に１回投与され、一方、他の実施形態では、医薬組成物は、１日に２回投与され、他の実施形態では、医薬組成物は、１日に３回投与される。

【０２０２】
活性医薬成分の投与は、必要な限り継続することができる。選択された実施形態では、医薬組成物は、１、２、３、４、５、６、７、１４、または２８日（複数可）を超えて投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、２８、１４、７、６、５、４、３、２、または１日（複数可）未満投与される。一部の実施形態では、医薬組成物は、例えば、慢性効果の治療のために、継続して慢性的に投与される。一部の実施形態では、医薬組成物の投与は、約７日未満継続する。さらに別の実施形態では、投与は、約６、１０、１４、２８日、２ヶ月、６ヶ月、または１年を超えて継続する。場合によっては、連続投薬が達成され、必要な限り維持される。

【０２０３】
一部の実施形態では、本明細書に開示される活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の有効投与量は、約１ｍｇ～約５００ｍｇ、約１０ｍｇ～約３００ｍｇ、約２０ｍｇ～約２５０ｍｇ、約２５ｍｇ～約２００ｍｇ、約１０ｍｇ～約２００ｍｇ、約２０ｍｇ～約１５０ｍｇ、約３０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約１０ｍｇ～約９０ｍｇ、約２０ｍｇ～約８０ｍｇ、約３０ｍｇ～約７０ｍｇ、約４０ｍｇ～約６０ｍｇ、約４５ｍｇ～約５５ｍｇ、約４８ｍｇ～約５２ｍｇ、約５０ｍｇ～約１５０ｍｇ、約６０ｍｇ～約１４０ｍｇ、約７０ｍｇ～約１３０ｍｇ、約８０ｍｇ～約１２０ｍｇ、約９０ｍｇ～約１１０ｍｇ、約９５ｍｇ～約１０５ｍｇ、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇ、約１６０ｍｇ～約２４０ｍｇ、約１７０ｍｇ～約２３０ｍｇ、約１８０ｍｇ～約２２０ｍｇ、約１９０ｍｇ～約２１０ｍｇ、約１９５ｍｇ～約２０５ｍｇ、または約１９８～約２０２ｍｇの範囲内である。一部の実施形態では、本明細書に開示される活性医薬成分の有効投与量は、約２５ｍｇ未満、約５０ｍｇ未満、約７５ｍｇ未満、約１００ｍｇ未満、約１２５ｍｇ未満、約１５０ｍｇ未満、約１７５ｍｇ未満、約２００ｍｇ未満、約２２５ｍｇ未満、または約２５０ｍｇ未満である。一部の実施形態では、本明細書に開示される活性医薬成分の有効投与量は、約２５ｍｇ超、約５０ｍｇ超、約７５ｍｇ超、約１００ｍｇ超、約１２５ｍｇ超、約１５０ｍｇ超、約１７５ｍｇ超、約２００ｍｇ超、約２２５ｍｇ超、または約２５０ｍｇ超である。

【０２０４】
一部の実施形態では、本明細書に開示される活性医薬成分、例えば、式Ａ、式Ｉ、式ＩＩ、式１００１～１１８０のうちのいずれかの化合物のいずれか、特に、式１００１（ＳＦ－６－２２１）、１０３２（ＳＦ－７－００８）、１０３４（ＳＦ－７－０１０）、１０３５（ＳＦ－７－０１１）、１０３６（ＳＦ－７－０１２）、１０３７（ＳＦ－６－２１７）、１０４３（ＳＦ－６－２２３）、１０４９（ＳＦ－６－２２４）、１０６１（ＳＦ－６－２１９）、１０８５（ＳＦ－６－２２２）、ＳＦ－７－００９、および１０８７（ＳＦ－７－０４４）のうちのいずれかの活性医薬成分の有効投与量は、約０．０１～約２００ｍｇ／ｋｇ、または約０．１～１００ｍｇ／ｋｇ、または約１～５０ｍｇ／ｋｇの範囲である。

【０２０５】
一部の実施形態では、活性医薬成分は、１日２回１０～２００ｍｇ（１日２回５０、６０、７０、８０、９０、１００、１５０、または２００ｍｇを含む）の投与量で投与される。一部の実施形態では、活性医薬成分は、１日２回１０～５００ｍｇ（１日２回１、５、１０、１５、２５、５０、７５、１００、１５０、２００、３００、４００、または５００ｍｇを含む）の投与量で投与される。

【０２０６】
一部の場合では、前述の範囲の下限を下回る投与レベルでも十分以上であり得る一方で

、他の事例では、有害な副作用を引き起こすことなく（例えば、そのようなより多くの用量を１日を通して投与するために、いくつかの小用量に分割することによって）、さらにより多くの用量を用いてもよい。もちろん、当業者が理解するように、実際に投与される投与量は、治療される状態、レシピエントの年齢、健康および体重、もしあれば同時治療の種類、ならびに治療の頻度に依存するであろう。さらに、有効投与量は、バイオアッセイにおける化合物（複数可）の生物活性を測定し、したがって投与される適切な投与量を確立するための日常の経験的な活性試験に基づいて当業者によって決定され得る。

【０２０７】

有効量の活性医薬成分の組み合わせは、同様の有用性を有する薬剤の許容される投与様式（直腸、口腔、鼻腔内および経皮経路、動脈内注射によって、静脈内、腹腔内、非経口、筋肉内、皮下、経口、局所、または吸入としてを含む）のうちのいずれかによって、単回または複数回用量のいずれかで投与され得る。

【０２０８】

一部の実施形態では、本明細書に記載の組成物は、本明細書に記載の化合物を投与するための制御放出、持続放出、または長期放出の治療投薬形態をさらに含み、これは、特定の組成物の形成において、化合物を好適な送達システムに組み込むことを伴う。この投薬形態は、治療結果を改善する、および／または副作用を最小限に抑えるために、血流中の化合物（複数可）の有効濃度を、血中の濃度が比較的一定のままで長時間にわたって維持され得るように、化合物（複数可）の放出を制御する。さらに、制御放出システムは、化合物の血漿レベルに最小のピーク値・トラフ値変動をもたらすであろう。

【０２０９】

以下の実施例は、本発明をさらに詳細に説明する。これらの実施例は、単に例示目的で提供され、本発明を限定するものと決してみなされるべきではない。

【実施例】

【０２１０】

材料および方法

化学物質、組換えタンパク質および抗体：マウス抗ヒトｐ３８α抗体ならびにウサギ抗リン酸化ＭＫ２（Ｔ２２２）抗体および抗リン酸化Ｓｔａｔ－１（Ｓ７２７）抗体は、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ（Ｄａｎｖｅｒｓ，ＭＡ）から購入した。ヒトｐ３８αバリアント２およびｐ３８β（Ｎ末端ＨＡタグを有する）のコード配列を、ＰＣＲによって増幅し、ｐＲＳｅｔＡ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）にクローニングした。Ｑｕｉｋｃｈａｎｇｅ（Ｓｔｒａｔａｇｅｎｅ）を使用して、変異をｐ３８αに導入し、双方向配列決定によって確認した。プラスミドを、Ｅ．ｃｏｌｉ ＢＬ２１に形質転換し、タンパク質をコバルトカラム（ＴＡＬＯＮ（商標）；Ｃｌｏｎｔｅｃｈ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ；Ｍｏｕｎｔａｉｎ Ｖｉｅｗ，ＣＡ）を使用して精製し、ＳＤＳ－ＰＡＧＥおよびウェスタンブロットによって確認した。ＣＡＤＤスクリーニングで同定された化合物は、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．（ベルギー）から購入した。

【０２１１】

リード化合物のＣＡＤＤ同定（図１Ｄ）：マウスｐ３８α／ＭＡＰＫ１４のＸ線結晶構造（ＰＤＢ ＩＤ：１Ｐ３８）に基づいて、段階的な反復ＣＡＤＤプロセスを使用して、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから入手可能な小分子化合物のインシリコデータベースを、ＥＤ基質結合部位付近のポケット中に結合する可能性についてスクリーニングした（図１Ａおよび図１Ｂ）。ＣＨＡＲＭＭ３６およびＮａｎｏｓｃａｌｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｙｎａｍｉｃｓ（ＮＡＭＤ）プログラムを用いた（ＣＧｅｎＦＦ）一般力場を使用して、ｐ３８α立体配座のインシリコ調製を行って、局所の潜在的なリガンド結合ポケットを同定した。タンパク質構造をクラスタリングに供して、タンパク質の柔軟性を説明するために、２０個の代表的なタンパク質の立体構造を同定した。スクリーニングは、以下の段階で行った：（１）潜在的な阻害剤結合部位を同定し、（２）化合物を、サイズに基づくスコアの正規化によるプログラムＤ

ＯＣＫを使用して、それらのファンデルワールス（ＶＤＷ）エネルギーおよびタンパク質結合ポケットとの静電相互作用エネルギーに基づいてランク付けし、（３）上位５０，０００個の化合物を、シミュレートされた結合の最中で、リガンドのさらなる弛緩を伴うインシリコスクリーニングの第２の反応に供し、上位１，０００個の化合物を、リガンドサイズに基づくスコアの正規化を含む全相互作用エネルギーに基づいて選択し、（４）プログラムＭＯＥ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ）を使用した上位スコアの化合物の化学的フィンガープリントに基づくクラスター分析を行って、化学的に多様な化合物を同定し、リピンスキーのルール・オブ・ファイブにおける物理化学的記述子を考慮するスカラー生物学的利用能のメトリックである４ＤＢＡに基づいて、潜在的なｐ３８αの相互作用化合物の最終リストを選択した。

【０２１２】

マウス非リン酸化ｐ３８α／ＭＡＰＫ１４バリアント－１は、そのヒトバリアント－２と、２つのアミノ酸（Ｈ４８ＬおよびＡ２６３Ｔ）のみで異なり、マウスバリアント－２およびヒトバリアント－１とは、残基２３０～２５４の間で１４個のアミノ酸のみで異なる。これらのアミノ酸の違い、またはｐ３８αのリン酸化状態（図１Ｃ）のいずれも、ＣＤ部位もしくはＥＤ部位または本発明者らのＣＡＤＤ標的部位の構造を著しく変化させることが予測されないため、ＣＡＤＤ検索用のマウス非リン酸化ｐ３８αバリアント－１、およびＤＳＦスクリーニング用の非リン酸化組換えヒトｐ３８αバリアント－２タンパク質の使用が検証される。

【０２１３】

リガンド競合飽和（ＳＩＬＣＳ）による部位同定：リガンド競合飽和による部位同定（ＳＩＬＣＳ）法（図６、緑色の潜在的結合部位）を使用して、ＥＤ部位標的を含むｐ３８αの全ての潜在的なリガンド結合ポケットのインシリコマップが完了した。ＳＩＬＣＳ法は、ｐ３８αの官能基相互作用パターンの自由エネルギーマップ（グリッド自由エネルギー；ＧＦＥ　ＦｒａｇＭａｐｓ）を作成し、これにより、推定結合部位の同定、および様々なｐ３８α部位（リガンドＧＦＥまたはＬＧＦＥ）へのリガンド結合の迅速な自由エネルギー推定が可能になる。ＳＩＬＣＳ　ＧＦＥ　ＦｒａｇＭａｐは、タンパク質の柔軟性、タンパク質の脱溶媒和、官能基の脱溶媒和、ならびに官能基－タンパク質相互作用を考慮するため、データベースのスクリーニングおよびリード化合物の最適化に使用するためのタンパク質の非常に正確なマッピングが得られる。各段階的な任意の化合物データベースのインシリコＣＡＤＤスクリーニングは、タンパク質の柔軟性を考慮したＳＩＬＣＳファーマコフォアアプローチから始まる。二次スクリーニングは、結合の相対的な自由エネルギーが計算されるＭＣ　ＳＩＬＣＳアプローチに基づく。化学的多様性、吸収、分布、代謝、および排泄（ＡＤＭＥ）の特徴を最大化する生理化学的特性、および化学的最適化の可能性に基づく最終スクリーニングにより、選択的なｐ３８α結合および生物活性を試験するための化合物のリストが生成される。リード化合物のプロテオミクス分析および構造分析に基づいて改変されたＣＡＤＤ戦略を使用して、追加のラウンドのスクリーニングを行う。以前のラウンドからのリード化合物の構造類似体についてのデータベースの検索は、プログラムＭＯＥ（Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｃｏｍｐｕｔｉｎｇ　Ｇｒｏｕｐ）を使用して行う。

【０２１４】

代替的なＣＡＤＤ法：プログラムＤｏｃｋは、分子量（ＭＷ）に対して正規化されたＤｏｃｋファンデルワールス（ｖｄＷ）相互作用エネルギーに基づいたスコアリングを用いて使用され得る。この方法は、低ＭＷ化合物にバイアスをかけて、結合部位に立体的に適合する化合物を同定する。化合物のさらなるランキングは、一般化線形応答法を使用し、陰溶媒一般化ボルン（ＧＢ）モデルに基づく溶媒和の自由エネルギーを含む。

【０２１５】

代替的なｐ３８α標的：検索戦略は、ＣＤ部位またはＤＥＦ部位を標的とするように変更することができる。ＤＥＦポケットの形成にはｐ３８αの活性化が必要であるため、そのＤＳＦスクリーニングには、二重リン酸化ｐ３８αが使用される。

【０２１６】
示差走査蛍光測定（ＤＳＦ）：ｐ３８αおよびｐ３８βアイソフォームへのＣＡＤＤ選択化合物の結合を、ＤＳＦを使用して実験的に試験し、試験化合物との相互作用による標的タンパク質の融解温度（ΔＴｍ）の変化を評価する。ＳＹＰＲＯオレンジ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；１０ｍＭのＨＥＰＥＳ、１５０ｍＭのＮａＣｌ、ｐＨ７．５中で１：１０００に希釈）および１μＭの非リン酸化組換えヒトｐ３８αを９６ウェルＰＣＲプレートに添加し、次いで１００％ＤＭＳＯ（２％の最終ＤＭＳＯ濃度）中の５０ｎＭ～２００μＭの試験化合物を添加し、プレートを混合し、密閉し、１０００ｒｐｍで１分間遠心分離し、Ａｐｐｌｉｅｄ ＢｉｏｓｙｓｔｅｍｓリアルタイムＰＣＲ機器を使用して溶融曲線を得た。融点は、１次微分曲線から決定した。加えて、ｐ３８β、または標的破壊されたｐ３８α変異体も使用する。

【０２１７】
ＤＳＦは、リガンド：タンパク質結合の他のアッセイよりも感度が低いものの、低コストであり、比較的高いスループットを有する。ＤＳＦは、スクリーニングされたＣＡＤＤ同定化合物の２５％でｐ３８α結合を検出し、選択的ｐ３８α結合を１０％増加させ、ＣＡＤＤおよびＤＳＦスクリーニング戦略の両方の良好な効率を実証した。基質選択的ｐ３８α阻害剤のＣＡＤＤ検索の１０％のヒット率は、基質選択的ＥＲＫ阻害剤の検索と同様であり、実験的スクリーニングのみを使用した通常の０．１～０．０１％のヒット率よりもはるかに大きかった。

【０２１８】
細胞培養：ＨＭＶＥＣＬをＰｒｏｍｏｃｅｌｌ（Ｈｅｉｄｅｌｂｅｒｇ，ＤＥ）から購入し、内皮細胞増殖培地ＭＶ２で維持し、３～１０継代で使用し、サプライヤーのプロトコルに従ってコンフルエンス後に試験した。ＴＨＰ１ヒト単球細胞株（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ／ＡＴＣＣ、番号ＴＩＢ２０２）を、２ｍＭのＬ－グルタミン、１ｍＭのピルビン酸ナトリウム、１０ｍＭのＨＥＰＥＳ緩衝液、ｐＨ７．３、ペニシリン、ストレプトマイシン、０．０５ｍＭのβ－メルカプトエタノール、および１０％定義ウシ胎児血清（ＦＢＳ；Ｇｉｂｃｏ，Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｇｒａｎｄ Ｉｓｌａｎｄ，ＮＹ）を補充したＲＰＭＩ１６４０中で維持した。ＨｅＬａ細胞（ＡＴＣＣ番号ＣＣＬ－２）を、４．５ｇ／Ｌのグルコース、１ｍＭのピルビン酸ナトリウム、２ｍＭのＬ－グルタミン、ペニシリン、ストレプトマイシン、および１０％のＦＢＳを含むＤＭＥＭ中で培養した。実験に供する前に、ＴＨＰ１細胞を、５ｎｇ／ｍｌのホルボール１２－ミリステート１３－アセテート（ＰＭＡ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）で２４時間処理し、ＰＢＳで洗浄し、ＰＭＡを含まない培地中で、さらに３７℃で２４時間培養することによって分化させた。

【０２１９】
内皮透過性アッセイ：ＨＭＶＥＣＬ単層の透過性は、Ｍａｔｒｉｇｅｌでコーティングされた３μｍ孔径のＴｒａｎｓｗｅｌｌプレート中で、３７℃で３０分間、カスケードブルー蛍光色素にコンジュゲートされた１０ｋＤａデキストランの経内皮流動を測定することによって評価した。

【０２２０】
細胞を、１～１００μＭの試験化合物、１０μＭのＳＢ２０３５８０、またはＤＭＳＯで１時間処理し、次いで１０ｎｇ／ｍｌのｒｈＴＮＦαにより、３９．５℃で６時間処理し、底部ウェルに１００μｇ／ｍｌのカスケード－ブルーコンジュゲート１０ｋＤａデキストランを、３７℃で３０分間添加し、上部ウェルの蛍光（４００／４２０ｎｍ）を分析することによって、透過性を評価する。

【０２２１】
好中球経内皮遊走（ＴＥＭ）アッセイ：メリーランド大学機関審査委員会によって承認されたプロトコルを使用して、好中球を、健康なボランティアから採取されたヘパリン化静脈血から単離し、ＨＭＶＥＣＬを介してカルセイン標識好中球のＴＥＭを測定した。

【０２２２】

１０～１００μＭの各化合物に曝露したＨＭＶＥＣＬの細胞毒性を、ＭＴＳアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）、ＬＤＨ放出（Ｐｒｏｍｅｇａ）、および活性化カスパーゼ－３（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）の免疫ブロットによって分析する。

【０２２３】

マクロファージサイトカイン発現：ｑＲＴ－ＰＣＲおよびＬｕｍｉｎｅｘベースの免疫アッセイ（ＵＭＢ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｃｏｒｅ Ｌａｂ）を使用して、ＰＭＡ分化ＴＨＰ１細胞において、ＬＰＳ誘発性のサイトカイン発現を遮断する試験化合物の能力を評価する。５ｎｇ／ｍｌのＰＭＡで２４時間分化したＴＨＰ１細胞を、１～１００μＭの試験化合物、１０μＭのＳＢ２０３５８０、またはＤＭＳＯで１時間処理し、次いで１００ｎｇ／ｍｌの超高純度Ｅ．ｃｏｌｉ ０１１１：Ｂ４ ＬＰＳ（ＩｎｖｉｖｏＧｅｎ）で３時間（ｑＲＴ－ＰＣＲ；Ｒｅａｌ Ｔｉｍｅ Ｐｒｉｍｅｒｓ）または２４時間（免疫アッセイ用の上清）処理する。

【０２２４】

マウス急性肺損傷モデル：体重が２５～３０ｇの雄ＣＤ－１マウスを、ＣｈａｒｌｅｓＲｉｖｅｒから購入し、ＡＡＬＡＣに承認された条件下で、Ｂａｌｔｉｍｏｒｅ Ｖｅｔｅｒａｎｓ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｃｅｎｔｅｒ Ａｎｉｍａｌ Ｃａｒｅ Ｆａｃｉｌｉｔｙに収容した。全てのプロトコルは、メリーランド大学ボルチモアＩＡＣＵＣによって承認された。阻害剤を、マウスにおける気管内投与（ｉ．ｔ．）で試験した。ＬＰＳ／ＦＲＨ誘発ＡＬＩモデル。マウスを、５０μｇのＬＰＳを気管内（ｉ．ｔ．）滴下する１時間前に、０．５ｍｌの腹腔内（ｉ．ｐ．）注射を介してＳＢ２０３５８０または推定ｐ３８阻害剤（２％以下のＤＭＳＯ中）で前処理し、３７℃のインキュベーターに切り替え、コア温度を約３９．５℃に上昇させた。マウスを、２４時間後に安楽死させ、肺を合計２ｍｌのＰＢＳで洗浄し、細胞をカウントし、ブラッドフォード法（Ｂｉｏｒａｄ）を使用して、タンパク質含有量について細胞遊離洗浄液を分析した。

【０２２５】

腹腔内サーミスタを移植するために、手術中、動物は、イソフルラン吸入で麻酔される。マウスは、０．０５～０．１ｍｇ／ｋｇのブプレノルフィン鎮痛（ｓ．ｃ．）を、術後２日間、１２時間毎に受ける。ＡＬＩモデル中に著しい苦痛が生じた場合、ブプレノルフィン鎮痛が投与される。ＬＰＳは、イソフルランによる麻酔中、中咽頭後部での滴下を介して、５０μｌのＰＢＳ中で投与される。ｐ３８阻害剤は、意識があるマウスを軽く拘束した状態で、２５ｇの針を用いたｉ．ｐ．注射を介して投与される。

【０２２６】

ＦＲＨと気管内ＬＰＳの組み合わせは、１２～２４時間までに、頑強な肺好中球流入、サイトカイン発現、およびタンパク質漏出を誘導し、４８時間から始まる５０％の死亡率を誘導する。このモデルでは、ＵＭ１０１は、ＢＡＬ中の好中球およびタンパク質蓄積を低減する上で、ＳＢ２０３５８０よりも強力であった。したがって、このスクリーニングに必要なマウスの数を最小限に抑えるために、ＢＡＬタンパク質、好中球、および炎症誘発性サイトカイン含有量、ＩＬ－６の血清レベル、クレアチニンおよびＡＳＴ（Ａｂｃａｍ）、ならびに心臓トロポニンＩ（ＭｙＢｉｏｓｏｕｒｃｅ）を含めて、単一の２４時間の時点で、肺損傷、肺炎症および肺外炎症、ならびに薬物毒性を測定する。新規化合物を、４、１２、および４０ｍｇ／ｋｇの用量で試験し、ビヒクル（ＤＭＳＯ）およびＳＢ２０３５８０（４０ｍｇ／ｋｇ）処置対照と比較する。全てのビヒクル処置マウスおよび薬物処置マウスを、ＬＰＳ／ＦＲＨ（ｉ．ｔ．）に曝露しナイーブマウスと比較した。１群あたり４匹のマウスが使用され得る。

【０２２７】

一般に、スクリーニングを予防モデルで行い、また、最終候補を治療モデルで評価する。

【０２２８】

基質のリン酸化の阻害：ＨｅＬａ細胞において、ＭＫ２およびＳｔａｔ－１のｐ３８依存性リン酸化を遮断するＵＭ１０１の機能解析を行った。細胞を、ＳＢ２０３５８０またはＵＭ１０１で３０分間前処理し、次いで１０μＭのアニソマイシンで３０分間活性化し

た。プロテアーゼおよびホスファターゼの阻害剤を含有するＲＩＰＡ緩衝液中で調製された細胞抽出物を、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離し、ＰＶＤＦ膜に移し、５％の乾燥脱脂乳でブロッキングし、リン酸化ＭＫ２およびリン酸化Ｓｔａｔ－１に対する一次抗体、ならびに負荷対照としての全ｐ３８αでプローブした。赤外線蛍光団にコンジュゲートした二次抗体および赤外蛍光イメージング（Ｏｄｙｓｓｅｙ；ＬＩＣＯＲ）を使用して、バンドを検出した。

【０２２９】

細胞毒性アッセイ：細胞毒性を、平行して、製造元のプロトコルに従って３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－５－（３－カルボキシメトキシフェニル）－２－（４－スルホフェニル）－２Ｈ－テトラゾリウム（ＭＴＳ）のホルマザン色素（ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ９６（商標）、Ｐｒｏｍｅｇａ、Ｍａｄｉｓｏｎ，ＷＩ）への還元を測定し、４９０ｎｍでの吸収を測定することによって生成物の形成を定量する比色アッセイを使用して、９６ウェル培養プレート中に形成された単層のＨＭＶＥＣ－Ｌをモニタリングした。

【０２３０】

遺伝子発現：Ａｇｉｌｅｎｔ Ｂｉｏａｎａｌｙｚｅｒ２１００によって、ＲＮＡの完全性を確認し、さらなる分析の前に、全ての試料が１０のＲＮＡ完全性スコア（ＲＩＮ）を有することを確認した。ポリ（Ａ）濃縮試料を逆転写し、Ｉｌｌｕｍｉｎａ ＨｉＳｅｑプラットフォームを使用して配列決定して、１試料当たり少なくとも９千万個のリードを生成した。遺伝子間配列は、全てのリードの０．７％未満を占め、最小限のゲノムＤＮＡ汚染を示した。ＴｏｐＨａｔリード整列ツールおよびＨｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓゲノム参照配列（ＥｎｓｅｍｂｌバージョンＧＲＣｈ３８．７８）を使用して、生データを分析した。差次的遺伝子発現を、ＤＥＳｅｑ Ｒパッケージ（Ｂｉｏｃｏｎｄｕｃｔｏｒ）および負の二項分布モデルを使用して分析した。遺伝子発現における有意差の基準は、（１）偽発見率（ＦＤＲ）が０．０５未満、（２）発現レベルが１０パーセンタイル超、および（３）倍率変化が２倍以上、であった。差次的遺伝子発現パターンを、ＰａｔｈｗａｙＮｅｔ（Ｔｒｏｙａｎｓｋａｙａ Ｌａｂ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ）およびＩｎｇｅｎｕｉｔｙ（商標）経路分析（Ｑｉａｇｅｎ）ツールを使用して、さらに分析した。ＴＨＰ１細胞のサイトカイン遺伝子の発現は、サプライヤーのプロトコルに従って、市販のＰＣＲアレイ（ＨＣＡ－ＩＩアレイ；Ｒｅａｌ Ｔｉｍｅ Ｐｒｉｍｅｒｓ；Ｅｌｋｉｎｓ Ｐａｒｋ，ＰＡ）のプライマーおよびＳＹＢＲ－ｇｒｅｅｎ反応混合物（Ｂｉｏｒａｄ）、ならびにＢｉｏＲａｄ ｉＣｙｃｌｅｒ ＩＱ光学モジュールを使用して、定量的ＲＴ－ＰＣＲによって分析した。遺伝子発現のＣｔ差異法を使用してデータを定量化し、サーモサイクラーによって自動的に決定されるＣｔ値を使用して、ハウスキーピング遺伝子であるＧＡＰＤＨのレベルに標準化した。

【０２３１】

飽和移動差核磁気共鳴（ＳＴＤ－ＮＭＲ）：ＵＭ１０１の４０ｍＭ原液を、ｄ６－ＤＭＳＯ中で作製した。ＳＴＤ－ＮＭＲ試料は、D_2O中に１５０ｍＭのＮａＣｌ、５０ｍＭのリン酸（ｐＨ７）、２００μＭのＵＭ１０１、および５μＭのｐ３８タンパク質を含んだ。スペクトルを、３００Ｋで５ｍｍの逆ＨＦＣＮプローブヘッドを備えたＡｇｉｌｅｎｔ ＤＤ２ ５００－ＭＨｚ分光器で記録した。各過渡信号の間、タンパク質を、ベンダー供給のＳＴＤ－ＥＳパルスシーケンスを使用して、一連の５８のＧＡＵＳＳＩＡＮ形状パルス（５０ｍｓ、パルス間１ｍｓの遅延）を用いて、３秒間の総飽和時間で飽和させた。タンパク質の共鳴照射を０．５ｐｐｍで行い、非共鳴照射を３０ｐｐｍで行った。ベンダー供給のＷＡＴＥＲＧＡＴＥパルスシーケンスを使用して、ＳＴＤスペクトル内の水シグナルを抑制した。内部で共鳴および非共鳴パルスシーケンスを減算した。収集間の１秒遅延、６０００Ｈｚのスペクトル幅、および１．３秒の収集時間を有する各ＳＴＤ実験について、合計１６，３８４の過渡信号を収集した。

【０２３２】

質量分析（ＭＳ）による比較プロテオームおよびリン酸化ペプチド発現プロファイリング：タンパク質発現および特定のタンパク質のリン酸化のパーセンテージは、質量分析に

基づく技術を使用して標識なしで定量化される。具体的には、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳを使用して、ＴＮＦα刺激ＨＭＶＥＣＬ細胞およびＬＰＳ刺激ＴＨＰ１細胞におけるタンパク質のリン酸化パターンおよびプロテオーム発現に対する本発明の化合物の効果を、ＳＢ２０３５８０と比較する。細胞を、１０μＭのＳＢ２０３５８０またはEC_{50}およびEC_{90}（ＨＭＶＥＣＬの透過性およびＴＨＰ１のＩＬ－８発現アッセイに基づく）の試験化合物で３０分間前処理する。ホスホペプチドの分析の場合、細胞を、０．５、１．５、および４時間刺激する。トリプシン処理リン酸化ペプチドを、市販のTio_2濃縮プロトコル（Ｐｉｅｒｃｅ）を使用して濃縮し、次いで、以下の３つの戦略を使用して、ｎａｎｏＵＰＬＣ結合Ｔｈｅｒｍｏ Ｏｒｂｉｔｒａｐ Ｆｕｓｉｏｎ Ｔｒｉｂｒｉｄ質量分析器で分析する：（１）ハイブリッド電子移動（ＥＴＤ）／高エネルギー衝突（ＨＣＤ）解離（ＥＴｈｃＤ）、（２）データ依存性決定木（ＤＤＤＴ）論理、（３）ＨＣＤ産物依存性ＥＴＤ（ＨＣＤ－ｐｄ－ＥＴＤ）、および／または（４）イオンモビリティー連結平行質量分析（ＵＤＭＳ^{e}）を使用したｎａｎｏＵＰＬＣ結合Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｎａｐｔ Ｇ２Ｓ質量分析器。比較プロテオーム発現分析の場合、細胞を、４時間および１２時間刺激し、溶解物を、それぞれ、ＵＤＭＳ^{E}およびＡＤＡＰＴ－ＤＤＡを使用して、ｎａｎｏＵＰＬＣ結合Ｗａｔｅｒｓ Ｓｙｎａｐｔ Ｇ２Ｓおよび／またはｎａｎｏＵＰＬＣ結合Ｔｈｅｒｍｏ Ｏｒｂｉｔｒａｐ Ｆｕｓｉｏｎ Ｔｒｉｂｒｉｄで分析する。相対ペプチド存在量は、ペプチドイオンのＭＳ１ピーク面積を比較することによって測定され、上に記載の異なる断片化戦略（ＥＴｈｃＤ、ＤＤＤＴ、ＨＣＤ－ｐｄ－ＥＴＤ、およびＵＤＭＳ^{e}）を使用して、ＭＳ２配列決定によってその同一性およびリン酸化事象が確認される。記載されるような整列ＡＭＲＴ（精密質量および保持時間）クラスター定量化アルゴリズムが、無標識定量化に使用される。

【０２３３】

免疫ブロット分析：商用抗体および赤外線蛍光イメージング（Ｏｄｙｓｓｅｙ；ＬＩＣＯＲ）を使用した免疫ブロットによって、全インビボプロテオームおよびリン酸化プロテオームの変化を確認する。インビトロキナーゼアッセイは、組換え活性ｐ３８αおよび１つ以上の組換え基質タンパク質を含有する反応において行われ、リン酸化部位特異的抗体での免疫ブロットによって分析される。

【０２３４】

Ｘ線結晶解析：Ｘ線結晶解析は、ｐ３８αに対する化合物の結合の高分解能分析を提供する。ｐ３８αを成長させるための主要なアプローチとしては、２：１の化合物：ｐ３８αのモル比による化合物結晶の共結晶化が挙げられる。あるいは、化合物を、予め形成されたｐ３８α結晶に浸漬する。回折品質のタンパク質結晶は、Ａｌｃｈｅｍｉｓｔ ＤＴスクリーンメーカー、ＬＣＰモジュールを備えたＧｒｙｐｈｏｎドロップセッター（ｄｒｏｐ ｓｅｔｔｅｒ）、およびＭｉｎｓｔｒｅｌ ＤＴ ＵＶ／Ｖｉｓ自動視覚化システム（Ｒｉｇａｋｕ）を含む自動システムを使用して成長させ、スクリーニングする。これらの構造は、既知のｐ３８α構造および標準的な結晶分析ソフトウェア（ＳＢＧｒｉｄ）を使用する分子置換法によって解析される。

【０２３５】

ｐ３８結合動態の分析：本発明の化合物のＫＤは、ＤＳＦによって推定される。ＩＴＣは、化合物のＫＤの計算を精密化させ、リガンドの最適化を容易にするために熱力学的情報を生成するために行われる。Ａｕｔｏ ＩＴＣ ＨＴ 微小熱量計（ＭｉｃｒｏＣａｌ）でデータを収集する。低いイオン化エネルギーを含有する同一の緩衝液（例えば、５０ｍＭのリン酸または５０ｍＭのＮａＣｌを含むクエン酸）中で、組換えｐ３８α（１０μＭ）およびストック濃度の試験化合物の（２００μＭ）を調製し、脱気する。化合物の滴定中の発熱／吸熱を測定し、ＭｉｃｒｏＣａｌソフトウェアで分析する。

【０２３６】

リード化合物の薬物動態／薬物動力学（ＰＫ／ＰＤ）分析：化合物を、気管内ＬＰＳ＋ＦＲＨ誘発マウスＡＬＩモデルにおける予防および治療の両方として、インビボの毒性および有効性について包括的に分析する。このモデルは、ヒトＡＲＤＳの短期モデルであり

、治療剤の非経口投与に適しており、広範な内皮透過性、好中球蓄積、炎症誘発性のサイトカインおよびケモカイン発現、上皮損傷、ならびに４８時間後から始まる約５０％の死亡率を特徴とする。結果は、他の炎症性疾患に一般化可能である。化合物を、最終濃度が１％以下のＤＭＳＯで可溶化し、単回腹腔内注射として投与する。最大耐容用量（ＭＴＤ）は、苦痛の兆候（運動活性の変化、体重減少、グルーミングの低減、および逆毛を含む）、クレアチニン、ＢＵＮ、アスパラギン酸トランスアミナーゼ（ＡＳＴ）、および心筋トロポニンについて２４時間マウスをモニタリングすることによって決定される。阻害剤は、ＬＰＳ＋ＦＲＨの３０分前または８時間後のいずれかに、予防または治療のモデルとしてそれぞれ投与される。

【０２３７】

動物の数および性別：全ての試験は、ＡＬＩおよび肺炎モデルが検証された堅牢な系統であるＣＤ１マウスで行った。用量漸増は、公開されたガイドラインに従って、１用量あたり２匹のマウスを使用し、２４時間観察する。生存率の差は、２０匹のマウスの群で試験する（７５％対２５％、α＝０．０５、β＝０．２の生存率の差を検出する）。ＢＡＬ用、および損傷／炎症の血漿分析用、ならびにアポトーシスシグナル伝達の分析のための肺ホモジネート用に、群サイズが６匹のマウスを使用し、組織学用に、群当たり４匹のマウスを使用する。生存実験は、同等の数の雄マウスおよび雌マウスで行われ、二元配置ＡＮＯＶＡによって差が比較される。薬物効果で発見された予期しない性差を分析するために、さらなる実験が追加される。一部の実施形態では、雄マウスを実験に使用する。

【０２３８】

最も強力で構造的に異なる化合物の最大耐容用量（ＭＴＤ）は、１用量当たり、２匹のマウスで、２０、４０、および８０ｍｇ／ｋｇ（ｉ．ｐ．）の毒性を測定することによって決定され、２４時間モニタリングされ、安楽死される。血清は、肝臓、腎臓、および心臓の毒性のマーカーについて分析される。腎臓、心臓、肝臓、および肺（膨張）は、固定され、パラフィン包埋され、ヘマトキシリン・エオシン染色され、炎症および損傷について検査される。対照マウスは、ビヒクル（１％ＤＭＳＯ）を受ける。毒性化合物は、候補のリスト上の次の構造的に異なる化合物によって置き換えられる。

【０２３９】

ＦＲＨ増強ＬＰＳ誘発ＡＬＩを遮断する阻害剤の活性：化合物は、ＬＰＳおよびＦＲＨで誘発されたＡＬＩモデルにおいて、ＭＴＤで試験される。

【０２４０】

生存率に対する前処理の効果：ＬＰＳ／ＦＲＨ負荷マウスにおいて（２０匹のマウスの群）、生存に対するＭＴＤの試験化合物による前処理の有効性を、４０ｍｇ／ｋｇのＳＢ２０３５８０およびビヒクル（１％ＤＭＳＯ）と比較する。マウスは、０．５ｍｌの単回注射として前処理を受け、３０分後に、ｉ．ｔ．滴下を介して５０μｇのＬＰＳを受け、３７℃の周囲温度に置かれる。この曝露は、コア温度を３６．５℃から３９．５℃に増加させるが、それを、テレメトリック温度モニタリングを使用して、一部のマウスで確認する（Ｄａｔａ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ；Ｓｔ．Ｐａｕｌ，ＭＮ）。マウスを、死亡の代わりに瀕死を使用して、生存をモニタリングする。ＤＭＳＯに対して生存率の優位性を示すこれらの化合物を、ＬＰＳの２４時間後に投与した場合の有効性について、さらに分析する。無効な化合物は、候補リストの次の化合物で置き換えられる。有効な化合物を、ＭＴＤの１０％および３０％でさらに試験する。

【０２４１】

生存率に対するＬＰＳ投与後の効果：前処理として有効な化合物を、ＬＰＳの滴下およびＦＲＨの開始の８時間後まで遅らせることを除いて、同じプロトコルを使用して同じ用量で、有効性について分析する。ＳＢ２０３５８０に対して生存率の優位性を付与する化合物を、生物学的効果および薬物動態について分析する。無効な化合物は、リストの次の化合物で置き換えられる。

【０２４２】

炎症、肺損傷、および透過性に対する化合物の効果：生存実験における最も効果的な化

合物を、ＬＰＳ＋ＦＲＨのＡＬＩモデルにおける肺損傷および炎症に対する効果についてさらに分析する。ＬＰＳ／ＦＲＨ負荷の３０分前または８時間後に、マウスを、$ＥＤ_{50}$（生存実験に基づく）の各化合物、４０ｍｇ／ｋｇのＳＢ２０３５８０、またはＤＭＳＯで前処理し、ＬＰＳの２４時間後に安楽死させる。１群当たり６匹のマウスにおいて、ＢＡＬＦを収集し、改変ギムザ染色サイトプレップのカウントによる好中球含有量、ブラッドフォード法による総タンパク質、およびルミネックスベースの免疫アッセイ（ＵＭＢ Ｃｙｔｏｋｉｎｅ Ｃｏｒｅ Ｌａｂ）によるサイトカインのレベルについて分析する。洗浄後、肺を切除し、液体窒素中で急速凍結し、候補ｐ３８α基質の免疫ブロット用にホモジネートを調製して、インビトロで見出される基質阻害剤効果を確認する。１群当たり４匹のマウス由来の肺を、$２０ｃｍＨ_{2}Ｏ$で伸展／固定し、Ｐｒｅｆｅｒ（商標）、パラフィン包埋、ヘマトキシリン・エオシン染色、またはＧＲ－１免疫染色して、肺損傷および好中球浸潤、ならびに活性カスパーゼ－３に対するＴＵＮＥＬ染色および免疫染色を分析して、アポトーシスを評価する。血清ＩＬ－６を、全身性炎症の指標として測定する。

【０２４３】

新規ｐ３８調整剤の薬物動態：マウスで、有効化合物の薬物動態（ＰＫ）を特徴付ける。まず、各化合物の生体分析方法を開発し、ＦＤＡガイダンスに従って検証する。次に、ＰＫ研究を実行して、各化合物を特徴付ける肺取り込みおよび主要ＰＫパラメータ（すなわち、クリアランス（ＣＬ）、分布容積（Ｖｄ）、最大血漿中濃度（$Ｃ_{ｍａｘ}$）、$Ｃ_{ｍａｘ}$到達時間（$Ｔ_{ｍａｘ}$）、血漿中濃度曲線下面積（ＡＵＣ）および半減期（$ｔ_{１／２}$））を決定する。ＰＫパラメータを使用して、定常状態の血漿中濃度に到達するのに必要な時間（５半減期に相当）を推定し、さらなるＰＤ研究のための用量選択の指針を与える。さらに、これらの研究は、試験したｐ３８調整剤を、肺／血漿濃度比の観点からランク付けするのに役立つ。各試験について、ＣＤ１マウス（ｎ＝３０）を、選択されたｐ３８調整剤の単回ｉ．ｐ．用量（１０～５０ｍｇ／ｋｇ）で処理する（各ｐ３８調整剤の用量範囲は、上で概説した試験の結果に依存する。一部の実施形態では、マウス（ｎ＝３／時点）は、投与前および投与後５、１５、３０、６０、１２０、２４０、３６０、６００、７２０分で安楽死される。血液および肺試料を、検証されたＨＰＬＣ方法を使用して分析する。

【０２４４】

データ分析：本発明の化合物によって修飾された経路を、ＳＢ２０３５８０と比較して、以下により推定する：（１）ＵＭ１０１由来のＲＮＡＳｅｑデータと同様に、Ｉｎｇｅｎｕｉｔｙ経路分析およびＰａｔｈｗａｙＮｅｔを使用して、比較プロテオーム発現を分析すること、および（２）定量的アプローチおよびバイオインフォマティクスによって比較リン酸化プロテオームを分析すること。質量分析結果は、細胞の候補基質のリン酸化を分析することによって、および免疫ブロットによるインビトロキナーゼアッセイによって確認する。プロテオミクスデータによって示唆されるオフターゲット結合は、ＤＳＦおよびＳＴＤ－ＮＭＲによって、ならびに特定の基質についてホスホ免疫ブロットによって、試験化合物を広い濃度範囲にわたって評価し、インビトロキナーゼ反応で確認する。複数のリード化合物によって修飾された共通経路と、それらのｐ３８αとの相互作用を同定することによって、それらの好ましい生物活性に必要な共通のｐ３８αの効果が推定され、その後の検索およびリード化合物の最適化のためのＣＡＤＤアルゴリズムに組み込まれる。

【０２４５】

本発明の目的は、一実施形態では、新規の抗炎症性化合物のＰＤ／ＰＫ特性を同定し、特徴付けることであるため、これらの化合物は、一実施形態では、機能性スクリーニングに基づく活性の順序で試験され、生存試験における毒性または有効性に失敗した化合物は、次の最も強力で構造的に異なる化合物に置き換えられる。一元配置ＡＮＯＶＡ／フィッシャーのＰＬＳＤを使用して、化合物を、ビヒクル単独およびＳＢ２０３５８０と比較する。ＰＫデータは、ナイーブ平均法によって分析する。コンパートメントモデリングは、Ｐｈｏｅｎｉｘプラットフォーム（ｖｅｒ．１．３，Ｐｈａｒｓｉｇｈｔ，Ｓｕｎｎｙｖａｌｅ，ＣＡ）を使用して様々な薬物動態パラメータを推定するために使用される。いくつかのコンパートメントモデルを評価して、最良適合モデルを決定する。同等の重み付け

、１／ｙ、１／ｙ＾、１／ｙ^2、および１／ｙ＾^{2}を含む様々な重み付けスキームが使用される（式中、ｙは、観察された薬物濃度であり、ｙ＾は、モデルで予測された薬物濃度である）。一部の実施形態では、最終モデルは、適合度プロット、重み付け残差平方和、残差のランダム分布、パラメータ推定値の精度、赤池の情報量基準、およびシュワルツ基準に基づいて選択される。最終モデルが開発された後、血漿ＣＬ、Ｖｄ、C_{max}、T_{max}、ＡＵＣ、および$t_{1/2}$を含むＰＫパラメータの推定値が報告される。肺取り込みは、肺／血漿（Ｌ／Ｐ）濃度比として表される。

【０２４６】

代替アプローチ：リン酸化部位特異的抗体が利用できず、リン酸化が免疫ブロット上で検出可能なシフトを引き起こさない場合、細胞溶解物は、免疫ブロットの前に、TiO_2を使用して濃縮され得る。インキュベーション時間は、必要に応じて、インビトロプロテオミクスおよびインビボプロテオミクスおよび免疫ブロットの結果に基づいて調整することができる。最大限の出発物質、または単離された細胞画分の使用にもかかわらず、タンパク質の存在量が低いと、細胞溶解物中のリン酸化タンパク質の検出が妨げられる可能性がある。この場合、ＬＣ－ＭＳ－ＭＳを使用することによって、インビボでの細胞のリン酸化プロテオーム分析が増強され、５’－４－フルオロスルホニルベンゾイルアデノシン（ＦＳＢＡ）で内因性キナーゼを不活性化した後、細胞溶解物を基質として使用したｐ３８αのインビトロキナーゼアッセイにおけるリン酸化ペプチドパターンに対する阻害剤の効果を包括的に分析することができる。標識なしの結果が曖昧な場合、安定同位体ジメチル標識を使用することができる。他の支援技術としては、水素－重水素交換質量分析およびＮＭＲ、ならびに野生型ｐ３８αおよびＣＡＤＤ標的変異体への結合を評価するＤＳＦ／ＳＴＤ－ＮＭＲが挙げられる。表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ）（Ｂｉａｃｏｒｅ　Ｔ２００Ｃｏｒｅ）は、タンパク質／化合物要件を低減するために、ＩＴＣの代替として評価することができる。

【０２４７】

統計的方法：データは、平均±ＳＥとして提示される。２群超の群間の差は、テューキーの正直有意差検定を、一元配置分散分析（ＡＮＯＶＡ）に適用することによって分析した。用量－反応曲線間の差は、０．０５未満のｐ値を有意とみなす、多変量ＡＮＯＶＡ（ＭＡＮＯＶＡ）によって分析した。

【０２４８】

実施例１：ｐ３８ＭＡＰＫ基質ドッキング部位のＣＡＤＤモデリング、化合物の同定、およびｐ３８αとの直接的、選択的相互作用のための化合物のスクリーニング

本発明の阻害剤および方法は、ＣＡＤＤベースの戦略に関し、ヒトｐ３８α（バリアント－２）と９９％超同一である、マウス非リン酸化ｐ３８α（ＭＡＰＫ１４バリアント－１；ＰＤＢ：１Ｐ３８）のＥＤ基質ドッキング部位付近に結合すると予測される低分子量化合物を同定する（図１Ａ）。ｐ３８αのＥＤ部位およびＣＤ部位は、タンパク質の触媒部位とは反対側に位置する基質結合溝のいずれかの末端に位置する（図１Ａ）。１０個のアミノ酸を含むＥＤ結合部位付近のポケットを同定し、そのうちの７個のみがｐ３８αおよびｐ３８βで同一であった（図１Ｂ）。マウスの非リン酸化（ＰＤＢ：１ｐ３８）および二重リン酸化ｐ３８α（ＰＤＢ：３ＰＹ３）の構造の重ね合わせから、２つの形態の標的ポケットが、ほぼ完全に重なり合うことが明らかになった（図１Ｃ）。

【０２４９】

ＣＡＤＤスクリーニングおよび化合物試験のプロトコルの概要を、図１Ｄに示す。Ｍａｙｂｒｉｄｇｅスクリーニングコレクションの化合物を、ファンデルワールス（ＶＤＷ）および静電相互作用のエネルギー、化学的フィンガープリントに基づくクラスター分析による化学的多様性、溶解度、分子量、および生物学的利用能を最大化する水素結合官能基の数に基づいて、標的ｐ３８αポケットへの結合について分析した。

【０２５０】

潜在的な生物学的試験のために選択された１５０種の多様な化合物（表３）のパネルの中から、機能分析のために、２０個の構造的に異なる化合物を選択した（表２）。

【表４】

表2:p38α結合についてスクリーニングされたCADD同定p38αED部位の結合候補

CADD番号	化合物 ID[1]	MW	logP[2]	p38αの 100 μMでの ΔTm (°C)[3]	ERK2の 100 μMでの ΔTm (°C)[3]
2	SEW 06373	417	3.19	-0.05	0.412
3	HTS 02798	415	0.67	0.282	0.337
4	HTS 13333	312	-1.10	0.065	0.452
5	SCR 00846	418	2.22	0.808	0.628
8	AW 00509	317	1.13	-0.07	0.531
13	SEW 06264	309	0.28	0.005	0.390
16	SCR 00610	339	1.69	-0.052	0.444
23	SCR 01200	378	2.79	-0.488	-0.598
29	BTB 05645	350	3.07	-0.353	0.342
31	KM 04113	304	1.83	-0.278	0.153
43	CD 11992	300	1.16	-0.485	0.151
55	SP 01164	2.11	1.92	-0.506	0.022
60	BTB 13869	426	0.28	0.735	0.195
63	PD 00612	294	0.61	-0.287	0.075
69	KM 00081	345	1.68	-0.233	0.361
101	HTS 05732	378	2.31	0.667	0.0175
115	NRB 03986	278	3.88	-0.156	0.246
141	SEW 02182	318	2.46	0.554	0.238
146	KM 10445	313	2.55	-1.084	-1.632
150	HTS 03239	341	1.68	-0.171	0.133

[1]Maybridgeポートフォリオからの化合物ID。
[2]logPは、推定オクタノール／水分配係数の対数であり、化合物溶解度の尺度である。
[3]DSFアッセイにおけるDMSO対照に対する融解温度の変化

【表５－１】

表３：上位１５０のＣＡＤＤ同定ｐ３８αＥＤ部位の結合候補

CADD 番号	化合物 ID[1]	分子量	logP[2]
1	AW 1221	442	3.84
2	SEW 06373	417	3.19
3	HTS 02798	415	0.67
4	HTS 13333	312	-1.10
5	SCR 00846	418	2.22
6	HTS 01830	400	4.15
7	KM11105	409	1.27
8	AW 00509	317	1.13
9	SCR 01457	401	2.12
10	KM 09878	362	2.45
11	BTB 10384	434	2.32
12	HTS 03243	419	3.46
13	SEW 06264	309	0.28
14	CD 06142	382	3.29
15	KM 08516	382	2.03
16	SCR 00610	339	1.69
17	KM 09250	364	0.87
18	SCR 01462	344	-0.25
19	KM 08262	375	1.34
20	SCR 01164	430	3.44
21	HTS 05992	360	2.65
22	CD 00735	390	1.72
23	SCR 01200	378	2.79
24	SCR 01160	390	0.69
25	SCR 00883	398	2.09
26	AW 01002	331	1.49
27	KM 10346	339	1.52
28	KM 09924	374	2.25
29	BTB 05645	350	3.07
30	HTS 01722	401	3.5
31	KM 04113	304	1.83
32	SCR 00662	338	2.62
33	RJC 02765	348	1.21
34	HTS 08093	330	0.50
35	KM 09335	352	1.08
36	HTS 06913	355	1.52
37	KM 07646	296	0.23
38	KM 06447	355	2.44

【表５－２】

39	HTS 01903	444	2.51
40	KM 06789	333	1.38
41	EN 00285	380	2.34
42	JFD 01748	321	2.74
43	CD 11992	300	1.16
44	KM 03098	455	2.56
45	RJF 01988	450	3.99
46	RH 00635	402	4.14
47	GK 02919	363	1.17
48	KM 02331	451	3.96
49	GK 01789	360	2.91
50	GK 03735	376	1.38
51	HTS 05862	364	1.97
52	KM 07197	337	0.40
53	BTB 02067	305	1.94
54	JFD 01679	357	3.55
55	SP 01164	2.11	1.92
56	KM 00730	450	1.92
57	HTS 03184	407	3.33
58	HTS 01701	397	4.06
59	HTS 11459	409	-1.37
60	BTB 13869	426	0.28
61	RJC 00192	360	3.85
62	HTS 06577	367	3.73
63	PD 00612	294	0.61
64	HTS 09813	453	2.98
65	RJC 02517	404	1.93
66	DP 01615	356	4.00
67	DP 01320	385	3.74
68	JFD 01765	352	3.24
69	KM 00081	345	1.68
70	RDR 03171	419	2.14
71	HTS 04127	398	2.82
72	AW 00409	403	2.36
73	BTB 06009	413	2.14
74	KM 10383	443	2.81
75	HTS 05233	369	0.82
76	KM 05297	428	0.00
77	CD 11533	373	3.22
78	KM 04839	441	3.01
79	CD 09639	460	3.00
80	HTS 04160	414	2.73
81	KM 07794	358	3.70

【表５－３】

82	CD 04864	420	3.51
83	RDR 02594	397	3.10
84	DP 01806	435	3.43
85	HTS 03190	388	3.29
86	KM 09808	405	3.70
87	CD 09308	396	2.27
88	SPB 01817	416	3.99
89	KM 07150	411	2.05
90	KM 09339	381	0.91
91	RDR 01132	415	3.32
92	SS 00046	322	3.63
93	HTS 02914	351	1.98
94	KM 02270	381	4.08
95	CD 09636	366	1.15
96	KBK 00012	364	3.69
97	HTS 13527	337	0.78
98	BB 06821	389	3.99
99	AW 01218	343	2.37
100	PD 00703	303	0.33
101	HTS 05732	378	2.31
102	HTS 03187	357	0.79
103	HTS 05493	427	1.73
104	RJF 01945	356	3.81
105	CD 05416	378	3.30
106	CD 08365	285	1.37
107	SPB 02947	372	3.15
108	SCR 01004	357	0.95
109	HTS 05491	429	3.03
110	HTS 02224	372	0.33
111	KM 05869	421	1.45
112	KM 02112	388	3.19
113	KM 07452	347	0.49
114	RJC 02844	302	2.65
115	NRB 03986	278	3.88
116	SEW 06625	373	3.05
117	SCR 0170	320	-0.70
118	SPB 06098	373	4.07
119	FM 00079	382	3.19
120	BTB 03095	350	1.91
121	KM 08272	382	1.99
122	BTB 07326	458	3.97
123	HTS 10719	386	3.71
124	JFD 01751	375	1.21

【表５－４】

125	HTS 05737	366	0.34
126	BTB 02557	300	-0.17
127	KM 01947	386	3.26
128	KM 04674	340	2.99
129	BTB 14836	358	1.88
130	KM 07275	346	3.43
131	RH 02254	321	1.27
132	S 07734	274	2.06
133	KM 03963	308	2.90
134	KM 01163	377	2.95
135	SEW 05535	324	-1.08
136	RDR 02622	321	2.97
137	AW 00695	338	-0.37
138	RJC 03556	323	1.30
139	SP 00787	415	2.74
140	JFD 02020	322	0.84
141	SEW 02182	318	2.46
142	SEW 00427	350	1.64
143	HTS 00966	311	3.43
144	HTS 02841	339	-0.16
145	KM 06585	371	2.32
146	KM 10445	313	2.55
147	KM 03965	356	3.97
148	AW 00554	345	0.36
149	HTS 01470	371	2.01
150	HTS 03239	341	1.68

[1]Maybridgeポートフォリオからの化合物ID。
[2]logPは、オクタノール／水分配係数の対数であり、薬物溶解度の尺度である。

【０２５１】
ＤＳＦを使用して、１０～１００μＭの試験化合物を、組換えｐ３８αおよびＥＲＫ２への結合についてスクリーニングした（図１Ｅ、表１）。５つの化合物は、濃度依存的なｐ３８αの安定化を引き起こし、結合を示した。また、これらのうちの３つは、ＥＲＫ２を安定化させ（３、５、および１４１、黄色で強調表示（「＊」を付す））、２つは、すなわち、ＵＭ６０（Ｎ２，Ｎ７－ジ（２－ヒドロキシエチル）－９－オキソ－９Ｈ－２，７－フルオレンジスルホンアミド）およびＵＭ１０１（４－クロロ－Ｎ－｛４－［（１，１－ジオキソ－１ラムダ～６～，４－チアジナン－４－イル）メチル］フェニル｝ベンズアミド）は、ＥＲＫ２ではなく、ｐ３８αを安定化させた（青色で強調表示、（「＋」を付す））。これらの２つの構造的に異なる化合物（図１Ｆ）は、１００μＭで添加され、ＳＢ２０３５８０による６℃の増加と比較して、ｐ３８αの融解温度を約０．７℃上昇させた。

【０２５２】
ＵＭ１０１のＥＤ部位へのＭＣ　ＳＩＬＣＳドッキングおよびＧＦＥ　ＦｒａｇＭａｐ分析は、選択性および効力を改善するために修飾することができるいくつかの構造的特徴を同定した（図７）。ＵＭ１０１上の修飾可能部位は、ＮＭＲ　ＳＴＤ分析においてｐ３８αと相互作用すると同定された部位に対応する（図３Ｆ～３Ｋ）。

【０２５３】
実施例２：化合物の内皮関門機能への影響
ＴＮＦαおよび温熱負荷ＨＭＶＥＣＬ単層において巨大分子および好中球に対する内皮

関門を安定化する、ＵＭ６０およびＵＭ１０１の能力を試験した（図２）。１ｎｇ／ｍｌのＴＮＦαと温熱（３９．５℃）を組み合わせて６時間曝露すると、１０ｋＤａデキストランに対する透過性が、未処理の３７℃の細胞と比較して、２．８倍増加した。１０μＭのＳＢ２０３５８０で３０分間前処理すると、ＴＮＦα／温熱で誘導される透過性が５０％低減した（図２Ａ）。１０および２５μＭのＵＭ６０による前処理は、透過性に影響を与えなかったが、１００μＭのＵＭ６０は、ＴＮＦα／温熱で誘導される透過性の増加を７１％低減し、一方、１０、２５、および１００μＭのＵＭ１０１は、ＴＮＦα／温熱で誘導される透過性の増加を、それぞれ７４％、８９％、および１００％超低減した。

【０２５４】

ＨＭＶＥＣＬを、３９．５℃で６時間プレインキュベートすると、その後のＩＬ－８特異的好中球の経内皮遊走（ＴＥＭ）が、２２．８±０．４５×１０^{3}から３１．８±０．５４×１０^{3}（好中球数）へと増加した（図２Ｂ）。１０μＭのＳＢ２０３５８０で前処理すると、温熱で増強される好中球ＴＥＭが８４％低減した。１０および２５μＭのＵＭ６０、ならびに１０μＭのＵＭ１０１は、ＴＥＭの温熱で増強される増加を、１８％、８９％、および９５％低減した。５０μＭでのＵＭ６０、ならびに２５および５０μＭでのＵＭ１０１は、ＴＥＭをベースラインレベル未満に低減した。１００μＭで４８時間ＨＭＶＥＣＬに添加した場合、いずれの化合物も、ＬＤＨ放出およびＭＴＳアッセイにおける毒性はなかった。

【０２５５】

実施例３：マウスＡＬＩにおけるＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の有効性の比較

ＬＰＳ／温熱誘発ＡＬＩのマウスモデルにおいて、経肺胞タンパク質および好中球血管外漏出を緩和するＵＭ６０、ＵＭ１０１、およびＳＢ２０３５８０の有効性を比較した（図２Ｃおよび図２Ｄ）。マウスは、５０μｇのＬＰＳの気管内滴下の３０分前に、０．５ｍｌの２％ＤＭＳＯ中に１００、３００、５００、もしくは１０００μｇのＵＭ１０１、１０００μｇのＵＭ６０、または１０００μｇのＳＢ２０３５８０の単回腹腔内注射を受け、温熱チャンバーに移した。対照マウスは、ＤＭＳＯを受けた。６匹のＵＭ６０処理マウスのうちの４匹、６匹のＳＢ２０３５８０処理マウスのうちの１匹、および１１匹のＤＭＳＯ処理対照マウスのうちの１匹が、２４時間以内に死亡した。１６匹のＵＭ１０１前処理マウスは全て生存した。ＤＭＳＯ前処理、ＬＰＳ／温熱負荷マウス由来の肺洗浄液は、１．０９±０．１９ｍｇ／ｍｌのタンパク質および３．９７±１．０７×１０^{6}個の好中球を含んだ。ＤＭＳＯ処理対照と比較して、１０００μｇのＳＢ２０３５８０で前処理されたマウスにおける洗浄タンパク質濃度および好中球含有量は、それぞれ４２％および４６．８％低減した。１００μｇ、３００μｇ、５００μｇ、および１０００μｇのＵＭ１０１で前処理されたマウスにおける洗浄タンパク質濃度は、それぞれ０％、４４．１％、４３．９％、および９２．９％低減し、洗浄好中球含有量は、それぞれ４４．４％、４９．５％、５５．３％、および５４％低減した。

【０２５６】

実施例４：ヒトＴＨＰ１前単球におけるＬＰＳ誘導遺伝子発現に対するＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の効果

ＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０の炎症性サイトカイン発現に対する効果を、ＰＭＡ分化ＴＨＰ１細胞を２５μＭのＳＢ２０３５８０、または１０、２５、もしくは１００μＭのＵＭ１０１で３０分間前処理した後、１００ｎｇ／ｍｌのＬＰＳで刺激し、４時間後にＲＮＡを採取して、ＰＣＲベースのサイトカインアレイにより分析することによって比較した。ＳＢ２０３５８０は、アレイ内の１６個のＬＰＳ刺激遺伝子のうちの７個、すなわち、ＩＬ－１α、ＩＬ－８、ＴＮＦＳＦ８（ＣＤ３０リガンド）、ＴＮＦＳＦ９（ＣＤ１３７リガンド）、ＣＸＣＬ５、ＣＣＬ７、およびＣＣＬ１７の発現を阻害した（表４）。ＵＭ１０１は、ＴＮＦＳＦ９を除く全てのＳＢ２０３５８０で阻害される遺伝子の発現を阻害し、ＳＢ２０３５８０に非感受性の４つの遺伝子であるＩＬ－１β、ＣＸＣＬ１、ＴＮＦＳＦ１５、およびＣＣＬ５も阻害した。

【表６】

表4:THP1細胞におけるLPS誘発サイトカイン発現に対するSB203580およびUM101の効果[1]

遺伝子	DMSO[2]	ANOVA[3]	SB203580 25 μM	P (対LPS)[4]	UM101 10 μM	P(対LPS)[4]	UM101 25 μM	P (対LPS)	UM101 100 μM	P (対LPS)[4]
IL-1A	453±24	<0.0001	141±9.2	<0.0001	424±22.6	0.74	339±13.5	0.041	88±3.33	<0.0001
IL-8	56.5±3.3	0.0026	9.6±0.1	0.002	35.6±0.7	0.40	26.7±4.1	0.564	19.7±1.8	0.015
TNFSF8	60.5±5.5	0.0073	20.6±8.8	0.024	23.5±8.3	0.37	10.5±3.9	0.006	20.7±9.5	0.025
CXCL5	49.7±2.9	<0.0001	3.2±1.0	<0.0001	23.2±3.7	0.0002	8.7±2.9	<0.0001	3.1±0.2	<0.0001
CCL7	12.8±1.2	<0.0001	4.2±0.3	<0.0001	7.7±0.3	0.0036	6.2±0.9	0.0036	4±0.4	<0.0001
CCL17	56.9±6.1	<0.0001	21.5±3.7	0.001	30.4±4.7	0.008	11±1.0	0.0004	2.5±0.33	<0.0001
TNFSF9	50.8±6.1	0.0046	20.7±3.1	0.0054	48±2.1	0.99	38.2±6.9	0.334	32±1.12	0.086
IL-1B	171±9.0	0.0089	187±7.4	0.988	104±21	0.382	88±9.0	0.204	51.6±5.2	0.033
CXCL1	24.5±0.5	<0.0001	28.2±1.9	0.577	19.8±1.8	0.36	12.8±2.5	0.005	5.2±1.0	<0.0001
TNFSF15	9.6±1.1	0.0012	10±1.1	0.998	7.6±0.9	0.544	5.4±0.8	0.053	2.9±0.6	0.003
CCL5	7.6±0.9	0.0045	3.6±0.8	0.26	3±0.5	0.018	2.7±0.2	0.008	2.6±1.2	0.006
CCL4	188±12	0.9519	188±16	ns	174±41	ns	191±57	ns	217±51	ns
CCL20	82.5±27.8	0.1189	106±15.1	ns	63±3.1	ns	63.4±1.0	ns	42.7±12.7	ns
CXCL2	122±11.0	0.9887	125±4.6	ns	128±20.0	ns	132±22.9	ns	130±6.4	ns
TNF	115±13/1	0.6112	66.4±9.6	ns	87±12.4	ns	95.9±21.2	ns	80±14.5	ns
BMP6	8.1±1.8	0.1195	4.1±1.1	ns	8.9±1.7	ns	7.8±1.1	ns	3.9±0.5	ns

[1]全ての値は、未刺激PMA分化THP1細胞に対するmRNAレベルの倍率変化である。
[2]細胞を、0．4%のDMSOまたは阻害剤と共に1時間プレインキュベートした後、100ng／mlのLPSで2時間刺激した。
[3]一元配置分散分析によるP値。
[4]テューキーの正直有意差事後検定によるP値。

【０２５７】

実施例５：ＨＭＶＥＣＬにおけるＴＮＦα誘導遺伝子発現に対するＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の効果の比較

ＲＮＡＳｅｑを使用したＨＭＶＥＣＬにおけるＴＮＦα誘導遺伝子発現に対するＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０の効果を比較した。ＨＭＶＥＣＬを、１０μＭのＳＢ２０３５８０または１００μＭのＵＭ１０１で１時間前処理した後、１０ｎｇ／ｍｌのＴＮＦαで３時間刺激した。ＨＭＶＥＣＬ関門アッセイにおいて、その生物学的に有効な用量よりも１０倍高いＵＭ１０１濃度を使用して、ＳＢ２０３５８０との任意の部分的なオーバーラップの同定を確実にした。使用したＴＮＦα濃度および刺激持続時間は、以前に公表された研究に基づいており、ＩＬ－８およびＩＬ－１βのｍＲＮＡ発現の予備的ｑＲＴ－ＰＣＲ分析によって確認した（図４）。実験毎に、少なくとも１つの試料中に１０個以上のリードを有する遺伝子について、ＲＮＡＳｅｑの結果をフィルタリングした後、ＴＮＦα処理によって２倍以上に上方制御された５１１個の遺伝子、および２倍以上に下方制御された５２０個の遺伝子が見出された（表５）。

【表７－１】

表5:1セット当たり1試料中に少なくとも10個のリードを有する遺伝子について、RNASeqの結果をフィルタリングした

SB203580またはUM101によって修飾された遺伝子のリスト (図5も参照されたい)。ビン番号は、遺伝子発現の応答パターンを意味する。 1=両方の阻害剤で発現が増加 5=UM101で増加、SB203580は変化なし 2=UM101で減少、SB203580で増加 6=UM101は変化なし、SB203580で増加 3=両方の阻害剤で発現が減少 7=UM101で減少、SB203580は変化なし 4=UM101で増加、SB203580で減少 8=UM101は変化なし、SB203580で減少					
	Log (底2) 倍率変化				
遺伝子	**UM101 (対 対照)**	**SB203580 (対 対照)**	**ビン**	**遺伝子記号**	**遺伝子名**
ENSG00000006468	1.14697638	1.42107626	1	ETV1	etsバリアント1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3490]
ENSG00000128917	1.25167179	1.33201352	1	DLL4	delta様4 (Drosophila) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2910]
ENSG00000196872	1.10366409	1.62514778	1	KIAA1211L	KIAA1211様 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33454]
ENSG00000108984	1.34524718	1.27752638	1	MAP2K6	マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6846]
ENSG00000229953	1.63323083	1.70115175	1	RP11-284F21.7	
ENSG00000255690	1.81451563	1.5932836	1	TRIL	ロイシンリッチリピートを有するTLR4相互作用因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:22200]
ENSG00000095739	1.11321658	1.12281058	1	BAMBI	BMPおよびアクチビン膜結合阻害因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30251]
ENSG00000137872	2.48510888	1.90449301	1	SEMA6D	セマドメイン、膜貫通ドメイン(TM)、および細胞質ドメイン、(セマフォリン)6D [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16770]

【表７－２】

ENSG00000184185	1.18112212	1.55055314	1	KCNJ12	カリウムチャネル、内向き整流サブファミリーJ、メンバー12 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6258]
ENSG00000125848	1.25784422	1.46432561	1	FLRT3	フィブロネクチン、ロイシンリッチ膜貫通タンパク質3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3762]
ENSG00000196664	-1.5535936	1.21794414	2	TLR7	トール様受容体7 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:15631]
ENSG00000119714	-1.3040616	1.22615088	2	GPR68	Gタンパク質共役型受容体68 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4519]
ENSG00000165379	-1.4439353	2.06145291	2	LRFN5	ロイシンリッチリピートおよびフィブロネクチンIII型ドメイン含有5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20360]
ENSG00000135378	-1.1984882	-1.78258053	3	PRRG4	プロリンリッチGla (G-カルボキシグルタミン酸)4 (膜貫通) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30799]
ENSG00000145777	-1.3366525	-1.65143959	3	TSLP	胸腺間質性リンパポエチン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30743]
ENSG00000102970	-2.7303098	-1.83414345	3	CCL17	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド17 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10615]
ENSG00000259717	-1.4952254	-1.6963101	3	LINC00677	長鎖遺伝子間非タンパク質コードRNA677 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20121]
ENSG00000205436	-1.160471	-1.47916318	3	EXOC3L4	エクソシスト複合体成分3様4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20120]
ENSG00000100985	-1.0911796	-1.15709135	3	MMP9	マトリックスメタロペプチダーゼ9 (ゼラチナーゼB、92kDaゼラチナーゼ、92kDaIV型コラゲナーゼ) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7176]
ENSG00000131203	-3.5679874	-3.51063293	3	IDO1	インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6059]
ENSG00000276408	-3.0213604	-2.36477309	3	RP11-490B18.5	

【表７－３】

ENSG00000169245	-4.3698367	-3.10091556	3	CXCL10	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド10 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10637]
ENSG00000091972	-1.5381554	-1.72928565	3	CD200	CD200分子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7203]
ENSG00000110446	-1.7310589	-1.00338842	3	SLC15A3	溶質輸送体ファミリー15 (オリゴペプチドトランスポーター)、メンバー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18068]
ENSG00000111424	-1.1973169	-1.16718631	3	VDR	ビタミンD (1,25-ジヒドロキシビタミンD3)受容体 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:12679]
ENSG00000125538	-1.1725305	-1.40158693	3	IL1B	インターロイキン1、β [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5992]
ENSG00000279805	-1.4538855	-1.28507313	3	CTA-212A2.1	
ENSG00000202533	-2.8157077	-1.96733528	3	Y_RNA	Y RNA [出典: RFAM記号; Acc: RF00019]
ENSG00000181656	-2.1505992	-1.39708375	3	GPR88	Gタンパク質共役型受容体88 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4539]
ENSG00000116031	-3.3824373	-1.54775729	3	CD207	CD207分子、ランゲリン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17935]
ENSG00000159450	-1.5476653	-1.50495809	3	TCHH	トリコヒアリン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11791]
ENSG00000103044	-1.1243396	-1.43377734	3	HAS3	ヒアルロナンシンターゼ3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4820]
ENSG00000225492	-1.7557061	-1.3632872	3	GBP1P1	グアニル酸結合タンパク質1、インターフェロン誘導性偽遺伝子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:39561]
ENSG00000145113	-1.0573157	-2.85949188	3	MUC4	ムチン4、細胞表面関連 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7514]
ENSG00000164181	-1.3810632	-1.34093337	3	ELOVL7	ELOVL脂肪酸伸長酵素7 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26292]
ENSG00000169248	-4.1363549	-1.37790594	3	CXCL11	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド11 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10638]

【表７－４】

ENSG00000162654	-2.8359479	-1.25928308	3	GBP4	グアニル酸結合タンパク質4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20480]
ENSG00000144837	-1.5006334	-1.27452433	3	PLA1A	ホスホリパーゼA1メンバーA [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17661]
ENSG00000222365	-1.7462552	-2.69898993	3	SNORD12B	核内低分子RNA、C/Dボックス12B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33573]
ENSG00000237988	-3.7376706	-1.08751395	3	OR2I1P	嗅覚受容体、ファミリー2、サブファミリーI、メンバー1偽遺伝子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8258]
ENSG00000163735	-1.4683077	-1.01742785	3	CXCL5	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10642]
ENSG00000277105	1.8720451	-1.66179692	4	FP236383.10	
ENSG00000259498	1.51730088	0	5	RP11-244F12.3	
ENSG00000079841	1.1627696	0	5	RIMS1	シナプス膜エキソサイトーシス調節タンパク質1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17282]
ENSG00000104081	1.87839947	0	5	BMF	Bcl2修飾因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:24132]
ENSG00000128011	1.21234677	0	5	LRFN1	ロイシンリッチリピートおよびフィブロネクチンIII型ドメイン含有1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29290]
ENSG00000102760	2.39873086	0	5	RGCC	細胞周期制御因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20369]
ENSG00000272918	2.02570082	0	5	CTB-152G17.6	
ENSG00000158715	1.09721113	0	5	SLC45A3	溶質輸送体ファミリー45、メンバー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8642]
ENSG00000169247	1.22087519	0	5	SH3TC2	SH3ドメインおよびテトラトリコペプチドリピート2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29427]
ENSG00000163235	1.00798575	0	5	TGFA	形質転換増殖因子、α [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11765]

【表７－５】

ENSG00000138311	1.68539518	0	5	ZNF365	亜鉛フィンガータンパク質365 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18194]
ENSG00000263426	1.90751532	0	5	RN7SL471P	RNA、7SL、細胞質471、偽遺伝子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:46487]
ENSG00000203883	3.1401464	0	5	SOX18	SRY (性決定領域Y)-ボックス18 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11194]
ENSG00000152213	2.11880858	0	5	ARL11	ADP-リボシル化因子様11 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:24046]
ENSG00000115641	1.20543525	0	5	FHL2	4つ半LIMドメイン2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3703]
ENSG00000163884	1.31377126	0	5	KLF15	クルッペル様因子15 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14536]
ENSG00000171223	1.07792014	0	5	JUNB	junB癌原遺伝子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6205]
ENSG00000137875	1.24981	0	5	BCL2L10	BCL2様10 (アポトーシス促進因子) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:993]
ENSG00000119630	1.02473901	0	5	PGF	胎盤増殖因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8893]
ENSG00000157404	1.98981566	0	5	KIT	v-kitハーディ・ズッカーマン4ネコ肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6342]
ENSG00000004799	2.74875752	0	5	PDK4	ピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ、アイソザイム4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8812]
ENSG00000104903	1.17436711	0	5	LYL1	リンパ芽球性白血病関連造血調節因子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6734]
ENSG00000164683	2.56462289	0	5	HEY1	YRPWモチーフを有するhes関連ファミリーbHLH転写因子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4880]
ENSG00000229436	2.97587733	0	5	AC073850.6	
ENSG00000074590	1.86606392	0	5	NUAK1	NUAKファミリー、SNF1様キナーゼ、1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14311]

【表７－６】

ENSG00000163121	1.17777496	0	5	NEURL3	神経化E3ユビキチンタンパク質リガーゼ3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25162]
ENSG00000171435	2.0275154	0	5	KSR2	ras2のキナーゼ抑制因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18610]
ENSG00000225213	2.78814593	0	5	RP11-197M22.2	
ENSG00000175556	2.1400816	0	5	LONRF3	LONペプチダーゼN末端ドメインおよびリングフィンガー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:21152]
ENSG00000172031	1.46275504	0	5	EPHX4	エポキシドヒドロラーゼ4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23758]
ENSG00000164284	1.60799521	0	5	GRPEL2	GrpE様2、ミトコンドリア (E. coli) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:21060]
ENSG00000198774	1.92290695	0	5	RASSF9	Ras結合 (RalGDS/AF-6) ドメインファミリー (N末端)メンバー9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:15739]
ENSG00000109452	1.25820227	0	5	INPP4B	イノシトールポリリン酸－4－ホスファターゼII型、105kDa [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6075]
ENSG00000071282	1.2458539	0	5	LMCD1	LIMおよびシステインリッチドメイン1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6633]
ENSG00000163545	1.15652631	0	5	NUAK2	NUAKファミリー、SNF1様キナーゼ、2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29558]
ENSG00000125968	2.63377664	0	5	ID1	DNA結合阻害因子1、ドミナントネガティブヘリックスループヘリックスタンパク質 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5360]
ENSG00000099260	1.50498454	0	5	PALMD	パルムデルフィン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:15846]
ENSG00000176641	1.2877484	0	5	RNF152	リングフィンガータンパク質152 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26811]
ENSG00000139874	1.37617951	0	5	SSTR1	ソマトスタチン受容体1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11330]

【表７－７】

ENSG00000137834	2.51438228	0	5	SMAD6	SMADファミリーメンバー6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6772]
ENSG00000259721	1.0709029	0	5	RP11-758N13.1	
ENSG00000181800	2.42803687	0	5	CELF2-AS1	CELF2アンチセンスRNA1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23515]
ENSG00000184523	2.14599043	0	5	PTGER4P2	プロスタグランジンE受容体4(サブタイプEP4)偽遺伝子2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:9598]
ENSG00000101187	1.12788457	0	5	SLCO4A1	溶質輸送体、有機アニオントランスポーターファミリー、メンバー4A1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10953]
ENSG00000237512	1.72226772	0	5	UNC5B-AS1	UNC5Bアンチセンス RNA1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:45096]
ENSG00000156463	1.43711148	0	5	SH3RF2	SH3ドメイン含有リングフィンガー2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26299]
ENSG00000137672	1.41739616	0	5	TRPC6	一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーC、メンバー6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:12338]
ENSG00000138135	2.4356406	0	5	CH25H	コレステロール25-ヒドロキシラーゼ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1907]
ENSG00000183691	1.18113108	0	5	NOG	ノギン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7866]
ENSG00000139174	2.23155754	0	5	PRICKLE1	プリックルホモログ1 (Drosophila) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17019]
ENSG00000188305	1.46592995	0	5	C19orf35	19番染色体オープンリーディングフレーム35 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:24793]
ENSG00000082497	3.01359039	0	5	SERTAD4	SERTAドメイン含有4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25236]
ENSG00000134215	1.69084	0	5	VAV3	vav3グアニンヌクレオチド交換因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:12659]
ENSG00000242902	1.87508823	0	5	RP11-309L24.2	

【表７－８】

ENSG00000027075	1.03323842	0	5	PRKCH	プロテインキナーゼC、η [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:9403]
ENSG00000203280	1.22563855	0	5	CTA-221G9.12	
ENSG00000006459	1.00029861	0	5	KDM7A	リジン (K)特異的デメチラーゼ7A [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:22224]
ENSG00000171408	3.15161753	0	5	PDE7B	ホスホジエステラーゼ7B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8792]
ENSG00000162981	1.53241836	0	5	FAM84A	配列類似性84を有するファミリー、メンバーA [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20743]
ENSG00000118946	1.93243268	0	5	PCDH17	プロトカドヘリン17 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14267]
ENSG00000146376	1.27126839	0	5	ARHGAP18	RhoGTPアーゼ活性化タンパク質18 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:21035]
ENSG00000204086	2.05144911	0	5	RPA4	複製タンパク質A4、30kDa [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30305]
ENSG00000221887	1.05893107	0	5	HMSD	組織適合性 (マイナー) セルピンドメイン含有 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23037]
ENSG00000196196	1.26354255	0	5	HRCT1	ヒスチジンリッチカルボキシル末端1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33872]
ENSG00000172548	2.84971177	0	5	NIPAL4	NIPA様ドメイン含有4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28018]
ENSG00000156804	2.04515428	0	5	FBXO32	Fボックスタンパク質32 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16731]
ENSG00000203684	1.5984677	0	5	IBA57-AS1	IBA57アンチセンスRNA1 (ヘッドトゥーヘッド) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:32062]
ENSG00000205502	1.63750711	0	5	C2CD4B	C2カルシウム依存性ドメイン含有4B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33628]

【表７－９】

ENSG00000163734	1.26141193	0	5	CXCL3	ケモカイン (C-X-Cモチーフ) リガンド3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4604]
ENSG00000181444	1.48713949	0	5	ZNF467	亜鉛フィンガータンパク質467 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23154]
ENSG00000275342	1.45192287	0	5	SGK223	チロシンプロテインキナーゼ SgK223 [出典: UniProtKB/Swiss-Prot; Acc:Q86YV5]
ENSG00000214944	1.43116765	0	5	ARHGEF28	Rhoグアニンヌクレオチド交換因子 (GEF)28 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30322]
ENSG00000198795	1.37664308	0	5	ZNF521	亜鉛フィンガータンパク質521 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:24605]
ENSG00000108932	1.95156031	0	5	SLC16A6	溶質輸送体ファミリー16、メンバー6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10927]
ENSG00000145990	1.18764084	0	5	GFOD1	グルコース-フルクトースオキシドレダクターゼドメイン含有1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:21096]
ENSG00000179546	1.7287987	0	5	HTR1D	5-ヒドロキシトリプタミン (セロトニン)受容体1D、Gタンパク質共役 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5289]
ENSG00000186472	1.73331066	0	5	PCLO	ピッコロシナプス前サイトマトリックスタンパク質 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:13406]
ENSG00000138678	1.55650245	0	5	AGPAT9	1-アシルグリセロール-3-リン酸O-アシルトランスフェラーゼ9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28157]
ENSG00000225814	1.57236046	0	5	GRPEL2P2	GrpE様2、ミトコンドリア (E. coli)偽遺伝子2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:41970]
ENSG00000172572	1.01708765	0	5	PDE3A	ホスホジエステラーゼ3A、cGMP阻害 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8778]
ENSG00000107282	1.0986938	0	5	APBA1	アミロイドβ (A4)前駆体タンパク質結合、ファミリーA、メンバー1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:578]

【表７－１０】

ENSG00000171877	1.0590391	0	5	FRMD5	FERMドメイン含有5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28214]
ENSG00000151623	1.83557493	0	5	NR3C2	核受容体サブファミリー3、グループC、メンバー2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7979]
ENSG00000189184	1.39874706	0	5	PCDH18	プロトカドヘリン18 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14268]
ENSG00000187479	1.56424224	0	5	C11orf96	11番染色体オープンリーディングフレーム96 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:38675]
ENSG00000178726	1.31386114	0	5	THBD	トロンボモジュリン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11784]
ENSG00000137193	2.05607477	0	5	PIM1	Pim-1癌原遺伝子、セリン/スレオニンキナーゼ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8986]
ENSG00000154734	1.08386589	0	5	ADAMTS1	トロンボスポンジン1型モチーフ有するADAMメタロペプチダーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:217]
ENSG00000143772	1.05692317	0	5	ITPKB	イノシトール-三リン酸3-キナーゼB [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6179]
ENSG00000140022	1.42852098	0	5	STON2	ストニン2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30652]
ENSG00000181722	1.75771309	0	5	ZBTB20	亜鉛フィンガーおよびBTBドメイン含有20 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:13503]
ENSG00000184058	2.32518737	0	5	TBX1	Tボックス1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11592]
ENSG00000043591	1.38727807	0	5	ADRB1	アドレナリン受容体β1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:285]
ENSG00000126550	2.94676056	0	5	HTN1	ヒスタチン1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5283]
ENSG00000143867	1.2361215	0	5	OSR1	オッドスキップ関連転写因子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8111]
ENSG00000116833	1.34604824	0	5	NR5A2	核受容体サブファミリー5、グループA、メンバー2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7984]

【表７－１１】

ENSG00000166292	2.00173044	0	5	TMEM100	膜貫通タンパク質100 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25607]
ENSG00000188487	1.04413181	0	5	INSC	inscuteableホモログ (Drosophila) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33116]
ENSG00000176697	1.76616859	0	5	BDNF	脳由来神経栄養因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1033]
ENSG00000079102	1.5770273	0	5	RUNX1T1	runt関連転写因子1、トランスロケーション、1 (サイクリンD関連) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1535]
ENSG00000162599	1.02633907	0	5	NFIA	核内因子I/A [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7784]
ENSG00000188763	1.52543754	0	5	FZD9	frizzledクラス受容体9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4047]
ENSG00000154639	1.36734426	0	5	CXADR	コクサッキーウイルスおよびアデノウイルス受容体 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2559]
ENSG00000227946	1.24976159	0	5	AC007383.3	
ENSG00000143341	1.16130281	0	5	HMCN1	ヘミセンチン1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19194]
ENSG00000237892	1.07996952	0	5	KLF7-IT1	KLF7イントロン転写物1 (非タンパク質コード) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:41355]
ENSG00000103522	1.30364536	0	5	IL21R	インターロイキン21受容体 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6006]
ENSG00000162630	1.457488	0	5	B3GALT2	UDP-Gal: β GlcNAc β 1,3-ガラクトシルトランスフェラーゼ、ポリペプチド2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:917]
ENSG00000106069	1.15244395	0	5	CHN2	キメリン2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1944]
ENSG00000169047	1.03338349	0	5	IRS1	インスリン受容体基質1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6125]
ENSG00000226476	1.25685284	0	5	RP11-776H12.1	

【表７－１２】

ENSG00000181016	1.30372056	0	5	LSMEM1	ロイシンリッチ一回貫通膜タンパク質1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:22036]
ENSG00000121966	3.89708969	0	5	CXCR4	ケモカイン (C-X-Cモチーフ)受容体4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2561]
ENSG00000189143	1.4778446	0	5	CLDN4	クローディン4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2046]
ENSG00000257642	2.54048396	0	5	RP11-474B16.1	
ENSG00000250271	2.3827306	0	5	RP11-64D22.5	
ENSG00000188483	1.76997593	0	5	IER5L	最初期応答5様 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23679]
ENSG00000183775	1.04020782	0	5	KCTD16	カリウムチャネル四量体化ドメイン含有16 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29244]
ENSG00000107984	1.55122779	0	5	DKK1	dickkopf WNTシグナル伝達経路阻害因子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2891]
ENSG00000174514	0	1.18746783	6	MFSD4	メジャーファシリテータースーパーファミリードメイン含有4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25433]
ENSG00000270379	0	1.09045988	6	HEATR9	HEATリピート含有9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26548]
ENSG00000240859	0	1.36188025	6	AC093627.10	
ENSG00000236671	0	1.65509644	6	PRKG1-AS1	PRKG1アンチセンスRNA1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:45029]
ENSG00000261707	0	1.15736629	6	RP11-264M12.2	
ENSG00000273669	0	3.69876021	6	RP11-405M12.4	
ENSG00000231345	0	1.35868618	6	BEND3P1	BENドメイン含有3偽遺伝子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:45014]
ENSG00000134253	0	1.10224143	6	TRIM45	トリパータイトモチーフ含有45 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19018]
ENSG00000138336	0	1.76426632	6	TET1	tetメチルシトシンジオキシゲナーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29484]

【表７－１３】

ENSG00000120162	0	1.23378866	6	MOB3B	MOBキナーゼ活性化因子3B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23825]
ENSG00000171860	0	1.01814888	6	C3AR1	補体成分3a受容体1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1319]
ENSG00000167676	0	1.03160807	6	PLIN4	ペリリピン4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29393]
ENSG00000237234	0	1.66084244	6	RP1-142L7.5	
ENSG00000164124	0	1.05381028	6	TMEM144	膜貫通タンパク質144 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25633]
ENSG00000118513	0	1.12982301	6	MYB	v－mybトリ骨髄芽球症ウイルス癌遺伝子ホモログ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7545]
ENSG00000091137	0	1.16699806	6	SLC26A4	溶質輸送体ファミリー26 (アニオン交換体)、メンバー4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8818]
ENSG00000198483	0	1.43532228	6	ANKRD35	アンキリンリピートドメイン35 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26323]
ENSG00000237886	0	1.57281997	6	LINC01573	長鎖遺伝子間非タンパク質コードRNA1573 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:51192]
ENSG00000174004	0	2.27602232	6	NRROS	活性酸素種の負の調節因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:24613]
ENSG00000185634	0	1.66433678	6	SHC4	SHC (Src相同性2ドメイン含有)ファミリー、メンバー4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16743]
ENSG00000259886	0	1.17666464	6		
ENSG00000145358	0	1.32550219	6	DDIT4L	DNA損傷誘導性転写物4様 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30555]
ENSG00000269896	0	1.28838255	6	RP4-740C4.5	
ENSG00000135828	0	1.0837094	6	RNASEL	リボヌクレアーゼL (2', 5'－オリゴイソアデニル酸合成酵素依存性) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10050]
ENSG00000259162	0	1.52667158	6	RP11-203M5.6	

【表７－１４】

ENSG00000279109	-3.3403535	0	7	AC008641.1	特徴付けられていないタンパク質 {ECO:0000313|Ensembl:ENSP00000485568} [出典: UniProtKB/TrEMBL;Acc:A0A096LPF4]
ENSG00000152778	-1.0972226	0	7	IFIT5	テトラトリコペプチドリピートを含むインターフェロン誘導タンパク質5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:13328]
ENSG00000128284	-1.3050716	0	7	APOL3	アポリポタンパク質L、3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14868]
ENSG00000213886	-4.0396114	0	7	UBD	ユビキチンD [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18795]
ENSG00000164116	-1.5223055	0	7	GUCY1A3	グアニル酸シクラーゼ1、可溶性、α3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4685]
ENSG00000137462	-1.0020489	0	7	TLR2	トール様受容体2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11848]
ENSG00000049249	-2.1008906	0	7	TNFRSF9	腫瘍壊死因子受容体スーパーファミリー、メンバー9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11924]
ENSG00000169181	-2.095598	0	7	GSG1L	GSG1様 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28283]
ENSG00000162888	-1.7912286	0	7	C1orf147	1番染色体オープンリーディングフレーム147 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:32061]
ENSG00000107201	-1.2413536	0	7	DDX58	DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp)ボックスポリペプチド58 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19102]
ENSG00000179826	-2.5133806	0	7	MRGPRX3	MAS関連GPR、メンバーX3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17980]
ENSG00000132109	-1.2867007	0	7	TRIM21	トリパータイトモチーフ含有21 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11312]
ENSG00000215007	-1.0078729	0	7	DNAJA1P3	DnaJ (Hsp40)ホモログ、サブファミリーA、メンバー1偽遺伝子3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:39339]

【表７－１５】

ENSG00000204682	-1.1628447	0	7	CASC10	癌感受性候補10 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:31448]
ENSG00000108688	-1.8703428	0	7	CCL7	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド7 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10634]
ENSG00000112096	-1.0730214	0	7	SOD2	スーパーオキシドジスムターゼ2、ミトコンドリア [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11180]
ENSG00000010379	-2.697306	0	7	SLC6A13	溶質輸送体ファミリー6 (神経伝達物質トランスポーター)、メンバー13 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11046]
ENSG00000169403	-1.579388	0	7	PTAFR	血小板活性化因子受容体 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:9582]
ENSG00000115604	-3.2590591	0	7	IL18R1	インターロイキン18受容体1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5988]
ENSG00000133401	-1.024655	0	7	PDZD2	PDZドメイン含有2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18486]
ENSG00000095587	-2.2510173	0	7	TLL2	tolloid様2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11844]
ENSG00000134256	-1.3577477	0	7	CD101	CD101分子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5949]
ENSG00000272463	-1.1413394	0	7	RP11-532F6.3	
ENSG00000102794	-1.5942464	0	7	IRG1	免疫応答性1ホモログ (マウス) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33904]
ENSG00000223799	-1.6341444	0	7	IL10RB-AS1	IL10RBアンチセンスRNA1 (ヘッドトゥーヘッド) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:44303]
ENSG00000019582	-1.1055825	0	7	CD74	CD74分子、主要組織適合性複合体、クラスII不変鎖 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1697]
ENSG00000121577	-1.2357302	0	7	POPDC2	ポパイドメイン含有2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17648]
ENSG00000215268	-1.7373145	0	7	LA16c-60G3.8	

【表７－１６】

ENSG00000119121	-1.4785767	0	7	TRPM6	一過性受容体電位カチオンチャネル、サブファミリーM、メンバー6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17995]
ENSG00000108576	-1.2299055	0	7	SLC6A4	溶質輸送体ファミリー6 (神経伝達物質トランスポーター)、メンバー4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11050]
ENSG00000274818	-1.8854991	0	7	RP1-292L20.3	
ENSG00000198133	-1.9389698	0	7	TMEM229B	膜貫通タンパク質229B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20130]
ENSG00000130477	-1.2541053	0	7	UNC13A	unc-13ホモログA (C.elegans) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23150]
ENSG00000266094	-1.0579637	0	7	RASSF5	Ras関連 (RalGDS/AF-6) ドメインファミリーメンバー5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17609]
ENSG00000137571	-1.0904993	0	7	SLCO5A1	溶質輸送体、有機アニオントランスポーターファミリー、メンバー5A1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19046]
ENSG00000272512	-1.5915514	0	7	RP11-54O7.17	
ENSG00000124391	-1.7278326	0	7	IL17C	インターロイキン17C [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5983]
ENSG00000136052	-1.3272223	0	7	SLC41A2	溶質輸送体ファミリー41 (マグネシウムトランスポーター)、メンバー2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:31045]
ENSG00000185245	-1.9464332	0	7	GP1BA	糖タンパク質Ib (血小板)、αポリペプチド [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4439]
ENSG00000203685	-1.8061183	0	7	C1orf95	1番染色体オープンリーディングフレーム95 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30491]
ENSG00000149654	-1.331613	0	7	CDH22	カドヘリン22、タイプ2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:13251]
ENSG00000230943	-1.574129	0	7	RP11-367G18.1	
ENSG00000215277	-3.2333936	0	7	RNF212B	リングフィンガータンパク質212B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20438]

【表７－１７】

ENSG00000112139	-1.2861961	0	7	MDGA1	グリコシルホスファチジルイノシトールアンカー1含有MAMドメイン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19267]
ENSG00000143494	-1.5135205	0	7	VASH2	バソヒビン2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25723]
ENSG00000151883	-1.1760751	0	7	PARP8	ポリ (ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー8 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26124]
ENSG00000136514	-1.9750242	0	7	RTP4	受容体 (化学感覚)トランスポータータンパク質4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23992]
ENSG00000106258	-1.012592	0	7	CYP3A5	シトクロムP450、ファミリー3、サブファミリーA、ポリペプチド5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2638]
ENSG00000243649	-2.5551714	0	7	CFB	補体因子B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1037]
ENSG00000164342	-1.0290951	0	7	TLR3	トール様受容体3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11849]
ENSG00000115956	-2.3479537	0	7	PLEK	プレクストリン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:9070]
ENSG00000144476	-1.7184658	0	7	ACKR3	非定型ケモカイン受容体3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:23692]
ENSG00000157601	-1.4173764	0	7	MX1	MXダイナミン様GTPアーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7532]
ENSG00000177409	-1.1465499	0	7	SAMD9L	不稔性αモチーフドメイン含有9様の [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1349]
ENSG00000119917	-1.8565474	0	7	IFIT3	テトラトリコペプチドリピートを含むインターフェロン誘導タンパク質3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5411]
ENSG00000271503	-1.7683442	0	7	CCL5	ケモカイン (C-Cモチーフ)リガンド5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10632]
ENSG00000117226	-1.1447048	0	7	GBP3	グアニル酸結合タンパク質3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4184]

【表７－１８】

ENSG00000163840	-1.3311379	0	7	DTX3L	デルテックス3様E3ユビキチンリガーゼ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30323]
ENSG00000010030	-1.2207673	0	7	ETV7	etsバリアント7 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18160]
ENSG00000261884	-1.3310986	0	7	CTC-479C5.12	特徴付けられていないタンパク質 {ECO:0000313|Ensembl:ENSP00000463376} [出典: UniProtKB/TrEMBL;Acc:J3QL48]
ENSG00000152229	-1.0179291	0	7	PSTPIP2	プロリン-セリン-スレオニンホスファターゼ相互作用タンパク質2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:9581]
ENSG00000100678	-2.0514071	0	7	SLC8A3	溶質輸送体ファミリー8 (ナトリウム/カルシウム交換体)、メンバー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11070]
ENSG00000225194	-2.4201688	0	7	LINC00092	長鎖遺伝子間非タンパク質コードRNA92 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:31408]
ENSG00000140968	-1.1898419	0	7	IRF8	インターフェロン調節因子8 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5358]
ENSG00000006210	-1.2182721	0	7	CX3CL1	ケモカイン (C-X3-Cモチーフ) リガンド1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10647]
ENSG00000221963	-1.1392138	0	7	APOL6	アポリポタンパク質L、6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14870]
ENSG00000130589	-1.0673283	0	7	HELZ2	亜鉛フィンガーを有するヘリカーゼ2、転写共活性化因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30021]
ENSG00000239713	-1.6622438	0	7	APOBEC3G	アポリポタンパク質B、mRNA編集酵素、触媒ポリペプチド様3G [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17357]
ENSG00000151023	-1.0139189	0	7	ENKUR	エンクリン、TRPCチャネル相互作用タンパク質 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28388]
ENSG00000187123	-1.3193979	0	7	LYPD6	LY6/PLAURドメイン含有6 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28751]

【表７－１９】

ENSG00000253831	-3.0507137	0	7	ETV3L	etsバリアント3様 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33834]
ENSG00000246130	-3.0351799	0	7	RP11-875O11.2	
ENSG00000128335	-1.8122079	0	7	APOL2	アポリポタンパク質L、2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:619]
ENSG00000108702	-4.9466198	0	7	CCL1	ケモカイン (C-Cモチーフ) リガンド1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:10609]
ENSG00000105963	-1.2049889	0	7	ADAP1	デュアルPHドメインを含むArfGAP1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16486]
ENSG00000170075	-1.4491156	0	7	GPR37L1	Gタンパク質共役型受容体37様1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14923]
ENSG00000267607	-1.2021234	0	7	CTD-2369P2.8	
ENSG00000142961	-1.1266143	0	7	MOB3C	MOBキナーゼ活性化因子3C [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29800]
ENSG00000159200	-1.1629133	0	7	RCAN1	カルシニューリン1の調節因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3040]
ENSG00000185291	-1.5031919	0	7	IL3RA	インターロイキン3受容体、α (低親和性) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6012]
ENSG00000135917	-1.3131434	0	7	SLC19A3	溶質輸送体ファミリー19 (チアミントランスポーター)、メンバー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16266]
ENSG00000179817	-1.7239398	0	7	MRGPRX4	MAS関連GPR、メンバーX4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17617]
ENSG00000173918	-1.1809051	0	7	C1QTNF1	C1qおよび腫瘍壊死因子関連タンパク質1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14324]
ENSG00000198879	-1.3578392	0	7	SFMBT2	4つのmbtドメインを含むScm様2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20256]
ENSG00000272078	-1.1495108	0	7	RP4-734G22.3	
ENSG00000269794	-1.7476941	0	7	AC010642.2	
ENSG00000115919	-1.2162129	0	7	KYNU	キヌレニナーゼ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:6469]

【表７－２０】

ENSG00000255521	-1.8970116	0	7	RP4-607I7.1	
ENSG00000173193	-1.3401257	0	7	PARP14	ポリ (ADP-リボース)ポリメラーゼファミリー、メンバー14 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:29232]
ENSG00000183644	-1.6099016	0	7	C11orf88	11番染色体オープンリーディングフレーム88 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25061]
ENSG00000253522	-1.2658724	0	7	CTC-231O11.1	
ENSG00000236453	-1.8969845	0	7	AC003092.1	
ENSG00000131979	-1.5762138	0	7	GCH1	GTPシクロヒドロラーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4193]
ENSG00000069493	-2.1742062	0	7	CLEC2D	C型レクチンドメインファミリー2、メンバーD [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14351]
ENSG00000069696	-1.1323561	0	7	DRD4	ドーパミン受容体D4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3025]
ENSG00000175356	-1.3984803	0	7	SCUBE2	シグナルペプチド、CUBドメイン、EGF様2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30425]
ENSG00000128165	-1.1779326	0	7	ADM2	アドレノメデュリン2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:28898]
ENSG00000166856	-1.1992337	0	7	GPR182	Gタンパク質共役型受容体182 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:13708]
ENSG00000199161	-1.616849	0	7	MIR126	マイクロRNA126 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:31508]
ENSG00000050730	-1.9873165	0	7	TNIP3	TNFAIP3相互作用タンパク質3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:19315]
ENSG00000255750	-1.8909724	0	7	RP11-283G6.5	
ENSG00000184530	-2.3505853	0	7	C6orf58	6番染色体オープンリーディングフレーム58 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20960]
ENSG00000104883	-1.3860147	0	7	PEX11G	ペルオキシソーム形成因子11γ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:20208]
ENSG00000129521	-2.7016498	0	7	EGLN3	egl-9ファミリー低酸素誘導因子3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14661]

【表７－２１】

ENSG00000204482	-1.2475769	0	7	LST1	白血球特異的転写物1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14189]
ENSG00000115267	-1.3445539	0	7	IFIH1	ヘリカーゼCドメイン1で誘導されるインターフェロン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18873]
ENSG00000162692	-2.1801821	0	7	VCAM1	血管細胞接着分子1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:12663]
ENSG00000261618	-1.2864344	0	7	RP11-79H23.3	
ENSG00000101276	-1.1705916	0	7	SLC52A3	溶質輸送体ファミリー52 (リボフラビントランスポーター)、メンバー3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:16187]
ENSG00000064309	-1.4651234	0	7	CDON	細胞接着関連、癌遺伝子調節 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17104]
ENSG00000167371	-1.4282411	0	7	PRRT2	プロリンリッチ膜貫通タンパク質2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:30500]
ENSG00000101017	-1.5583663	0	7	CD40	CD40分子、TNF受容体スーパーファミリーメンバー5 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11919]
ENSG00000164400	0	-1.63408281	8	CSF2	コロニー刺激因子2 (顆粒球-マクロファージ) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:2434]
ENSG00000172602	0	-1.15027449	8	RND1	RhoファミリーGTPアーゼ1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18314]
ENSG00000174502	0	-2.09273487	8	SLC26A9	溶質輸送体ファミリー26 (アニオン交換体)、メンバー9 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:14469]
ENSG00000234290	0	-1.00067832	8	AC116366.6	
ENSG00000170961	0	-2.64619793	8	HAS2	ヒアルロナンシンターゼ2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4819]
ENSG00000110848	0	-1.46706866	8	CD69	CD69分子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1694]
ENSG00000164512	0	-1.20441285	8	ANKRD55	アンキリンリピートドメイン55 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:25681]

【表７－２２】

ENSG00000167034	0	-1.10541745	8	NKX3-1	NK3ホメオボックス1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:7838]
ENSG00000105246	0	-1.39394774	8	EBI3	エプスタイン・バーウイルス誘導3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3129]
ENSG00000145506	0	-1.41815829	8	NKD2	ネイキッドキューティクルホモログ2 (Drosophila) [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:17046]
ENSG00000127533	0	-2.64266235	8	F2RL3	凝固第II因子 (トロンビン)受容体様3 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:3540]
ENSG00000115008	0	-2.15272028	8	IL1A	インターロイキン1、α [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5991]
ENSG00000073282	0	-1.31215479	8	TP63	腫瘍タンパク質p63 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:15979]
ENSG00000113196	0	-1.61798433	8	HAND1	心臓および神経堤誘導体発現1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:4807]
ENSG00000096996	0	-1.40936482	8	IL12RB1	インターロイキン12受容体、β1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5971]
ENSG00000275582	0	-1.05575947	8	RP4-681N20.5	
ENSG00000244476	0	-1.23492596	8	ERVFRD-1	内因性レトロウイルス、グループFRD、メンバー1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33823]
ENSG00000165685	0	-1.10987961	8	TMEM52B	膜貫通タンパク質52B [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26438]
ENSG00000172331	0	-1.20450079	8	BPGM	2,3-ビスホスホグリセリン酸ムターゼ [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1093]
ENSG00000198846	0	-1.42254609	8	TOX	胸腺細胞選択関連高移動度群ボックス [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:18988]
ENSG00000258521	0	-1.0229865	8	RP11-638I2.9	
ENSG00000279133	0	-1.46999903	8	RP11-342K2.1	
ENSG00000121905	0	-2.21994573	8	HPCA	ヒポカルシン [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:5144]
ENSG00000232810	0	-1.4782116	8	TNF	腫瘍壊死因子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:11892]

【表７－２３】

ENSG00000178882	0	-1.71201963	8	FAM101A	配列類似性101を有するファミリー、メンバーA [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:27051]
ENSG00000173391	0	-1.01327133	8	OLR1	酸化低密度リポタンパク質(レクチン様)受容体1 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:8133]
ENSG00000257671	0	-1.03664909	8	RP3-416H24.1	
ENSG00000269826	0	-1.64046441	8	RP11-158I3.3	
ENSG00000176907	0	-1.2182476	8	C8orf4	8番染色体オープンリーディングフレーム4 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:1357]
ENSG00000165478	0	-1.21164831	8	HEPACAM	肝細胞およびグリア細胞接着分子 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:26361]
ENSG00000175746	0	-1.57742953	8	C15orf54	15番染色体オープンリーディングフレーム54 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:33797]
ENSG00000187848	0	-2.24446361	8	P2RX2	プリン作動性受容体P2X、リガンド開口型イオンチャネル、2 [出典: HGNC記号; Acc:HGNC:15459]

【０２５８】

ＳＢ２０３５８０は、６１個のＴＮＦα誘導遺伝子の発現を阻害し、そのうちの２８個は、ＵＭ１０１によっても阻害された（表６、表５、図５）。ＳＢ２０３５８０は、３８個の遺伝子の発現を増加させ、そのうちの１０個は、ＵＭ１０１によっても増加した。ＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の両方によって阻害された２８個の遺伝子のうち、２２個が既知のタンパク質をコードし、ＩＬ－１β、ＣＣＬ１７、ＭＭＰ９、ＩＤＯ１、ＣＸＣＬ５、ＣＸＣＬ１０、およびＣＸＣＬ１１、ヒアルロナンシンターゼ－３、ＭＵＣ４、ならびにＰＬＡ２が含まれた（表６）。ＳＢ２０３５８０によって阻害されるがＵＭ１０１によって阻害されない３３個の遺伝子のうち、２４個が既知のタンパク質をコードし、ＧＭ－ＣＳＦ、ＩＬ－１α、ＴＮＦα、ＩＬ－１２受容体－β１、およびヒアルロナンシンターゼ－２が含まれた（表６）。

【表８－１】

表6：TNFα誘導遺伝子に対するHMVECLにおけるSB203580およびUM101の効果[1]

遺伝子記号	遺伝子名	LOG 倍率変化 (SB203580 対 DMSO)	LOG 倍率変化 (UM101 対 DMSO)
SB203580 および UM101 の両方によって阻害される遺伝子			
PRRG4	プロリンリッチ Gla4	-1.782580534	-1.198488233
TSLP	胸腺間質性リンパポエチン	-1.651439594	-1.336652511
CCL17	ケモカイン (C-C モチーフ) リガンド 17	-1.834143455	-2.730309773
EXOC3L4	エクソシスト複合体成分 3 様 4	-1.479163179	-1.160471021
MMP9	マトリックスメタロペプチダーゼ 9	-1.157091348	-1.091179627
IDO1	インドールアミン 2,3-ジオキシゲナーゼ 1	-3.510632932	-3.567987354
CXCL10	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 10	-3.100915562	-4.369836708
CD200	CD200	-1.729285649	-1.538155406
SLC15A3	溶質輸送体ファミリー15、メンバー3	-1.00338842	-1.73105887
VDR	ビタミン D 受容体	-1.16718631	-1.19731694
IL1B	インターロイキン-1β	-1.401586926	-1.172530543
GPR88	G タンパク質共役型受容体 88	-1.397083754	-2.150599176
CD207	CD207 (ランゲリン)	-1.547757288	-3.382437255
TCHH	トリコヒアリン	-1.504958085	-1.547665316
HAS3	ヒアルロナンシンターゼ 3	-1.43377734	-1.124339564
GBP1P1	グアニル酸結合タンパク質 1	-1.363287203	-1.755706078
MUC4	ムチン-4	-2.859491876	-1.057315692
ELOVL7	ELOVL 脂肪酸伸長酵素 7	-1.340933369	-1.381063226
CXCL11	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 11	-1.377905942	-4.136354868
GBP4	グアニル酸結合タンパク質 4	-1.259283076	-2.835947907
PLA1A	ホスホリパーゼ A1 メンバーA	-1.27452433	-1.500633356
CXCL5	ケモカイン (C-X-C モチーフ) リガンド 5	-1.017427849	-1.468307731
SB203580 によって阻害されるが、UM101 では阻害されない遺伝子			
CSF2	GM-CSF	-1.634082807	ns[2]
RND1	Rho ファミリーGTP アーゼ 1	-1.15027449	ns
SLC26A9	溶質輸送体ファミリー26、メンバー9	-2.092734866	ns
HAS2	ヒアルロナンシンターゼ 2	-2.646197932	ns
CD69	CD69	-1.467068659	ns
ANKRD55	アンキリンリピートドメイン 55	-1.204412851	ns
NKX3-1	NK3 ホメオボックス 1	-1.105417452	ns
EBI3	エプスタイン・バーウイルス誘導 3	-1.393947741	ns

【表８－２】

NKD2	ネイキッドキューティクルホモログ 2	-1.418158287	ns
F2RL3	凝固第 II 因子受容体様 3	-2.642662346	ns
IL1A	インターロイキン-1α	-2.152720278	ns
TP63	腫瘍タンパク質 63	-1.312154792	ns
HAND1	心臓および神経堤誘導体発現 1	-1.617984328	ns
IL12RB1	インターロイキン 12 受容体、β1	-1.409364824	ns
ERVFRD-1	内因性レトロウイルス、グループ FRD、メンバー1	-1.234925956	ns
TMEM52B	膜貫通タンパク質 52B	-1.109879612	ns
BPGM	2,3-ビスホスホグリセリン酸ムターゼ	-1.204500786	ns
TOX	胸腺細胞選択関連高移動度群ボックス	-1.422546092	ns
HPCA	ヒポカルシン	-2.219945733	ns
TNF	腫瘍壊死因子-α	-1.478211598	ns
FAM101A	配列類似性 101 を有するファミリー、メンバーA	-1.712019627	ns
OLR1	酸化低密度リポタンパク質受容体 1	-1.013271327	ns
HEPACAM	肝細胞およびグリア細胞接着分子	-1.211648309	ns
P2RX2	プリン作動性受容体 P2X	-2.244463614	ns

[1]HMVECLを、0．4%DMSO、10μMのSB20350、または100μMのUM101のいずれかで1時間プレインキュベートし、次いで10ng／mlのTNFαで4時間刺激し、RNASeqを行った。
[2]有意差なし

【０２５９】
差次的に発現した遺伝子を、ＰａｔｈｗａｙＮｅｔおよびＩｎｇｅｎｕｉｔｙ（商標）ツールを使用して、さらに分析し、２つの阻害剤によって調節される転写因子および生物学的経路を同定した。ＰａｔｈｗａｙＮｅｔ分析は、ＵＭ１０１が、ＳＢ２０３５８０で阻害されるいくつかの転写因子（Ｓｔａｔ－１、ｃ－Ｆｏｓ、ｃ－Ｊｕｎ、ＮＦκＢ、ｐ５３、ＰＰＡＲγ、およびＳｐ１）を阻害するが、他の転写因子（ＡＴＦ１、ＡＴＦ２、Ｅｌｋ１、ｃ／ＥＢＰβ、ＵＳＦ１、ＳＭＡＤ３、ＦＯＸＯ１、およびＭＳＫ１／２を介したＣＲＥＢ）は阻害しないことを示唆した。Ｉｎｇｅｎｕｉｔｙ（商標）分析は、ＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の両方が樹状細胞成熟、骨髄細胞に発現する誘発性受容体－１（ＴＲＥＭ１）、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）、およびＮＦκＢ経路を阻害し、両方とも、肝臓Ｘ受容体／レチノイドＸ受容体（ＬＸＲ／ＲＸＲ）活性化を増加させ、一方、ＳＢ２０３５８０のみが、ＩＬ－６、急性期、およびコレシストキニン／ガストリン媒介経路を阻害することを示唆した（図３Ａ）。１００μＭのＵＭ１０１は、ＳＢ２０３５８０によって修飾されなかった１１５個の遺伝子の発現を低減し、１１９個の遺伝子の発現を増加させた（表５）。Ｉｎｇｅｎｕｉｔｙ（商標）経路分析は、Ｔｏｌｌ様受容体とＷｎｔ／β－カテニンシグナル伝達の低減、および心血管疾患経路における一酸化窒素の増加を示唆した（図３Ｂ）。
【０２６０】
実施例６：ｐ３８ＭＡＰＫ基質リン酸化プロファイルに対するＳＢ２０３５８０およびＵＭ１０１の効果の比較
ＵＭ１０１がその標的と一致するリン酸化を選択的に阻害するかどうかを評価するために、ＨｅＬａ細胞を１０μＭのＳＢ２０３５８０、５０μＭのＵＭ１０１、または０．１％のＤＭＳＯ（ビヒクル対照）で３０分間前処理し、その後、ｐ３８の活性化剤であるアニソマイシン（２５μｇ／ｍｌ）で処理し、リン酸化ＭＫ２およびリン酸化Ｓｔａｔ－１を、免疫ブロットによって分析した（図３Ｃ）。アニソマイシンで刺激されたＭＫ２およ

びＳｔａｔ－１のリン酸化は、１０μＭのＳＢ２０３５８０および５０μＭのＵＭ１０１０の両方によって低減されたが、ＳＢ２０３５８０でより低減された。

【０２６１】

実施例７：ＵＭ１０１のｐ３８αへの特異的結合の分析

ＤＳＦを使用して、ｐ３８αおよびｐ３８βへのＵＭ１０１の濃度特異的な結合を分析した。ＳＢ２０３５８０は、ｐ３８αおよびｐ３８βの両方を安定化させたが、ＵＭ１０１は、ｐ３８αのみを安定化させた（図３Ｄ）。ＵＭ１０１がＣＡＤＤ標的ポケットに結合したことを確認するために、ＤＳＦを使用して、ＵＭ１０１およびＳＢ２０３５８０の、野生型ｐ３８αおよび変異体ｐ３８α（１０個の標的ポケットアミノ酸のうちの４つが置換されている、Ｒ４９Ｋ／ＨＬ１０７－８ＴＦ／Ｋ１６５Ｒ）に対する結合を比較した（図３Ｅ）。変異体は、ＳＢ２０３５８０との結合を示し、野生型ｐ３８αと同一であったが、ＵＭ１０１との結合は示さなかった。

【０２６２】

飽和移動差（ＳＴＤ）－ＮＭＲを使用して、ｐ３８αのＣＡＤＤ標的ポケットに対するＵＭ１０１の選択的結合を確認した。ｐ３８αの存在下でのＵＭ１０１の１Ｄスペクトルを、図３Ｆに示し、同じ試料のＳＴＤスペクトルを、図３Ｇに示す。１Ｄスペクトルのピークは、１ＤプロトンならびにC^{13}および２Ｄ－ＨＭＢＣ実験の使用から得られた２ｍＭのｄ６－ＤＭＳＯ中のＵＭ１０１の帰属に基づいて、水性形態でのＵＭ１０１の暫定的なピーク帰属に従って標識される。ＳＴＤスペクトルのピークのシフトは、１Ｄスペクトルのピークのシフトとよく対応しており、したがって、ＵＭ１０１の両方の芳香環のプロトンがｐ３８αと相互作用することを示す。対照的に、ＵＭ１０１のｐ３８βおよび変異ｐ３８αとの１Ｄスペクトルは、ＵＭ１０１／ｐ３８αの１Ｄスペクトルと同様であったが（図３Ｈおよび図３Ｊ）、ｐ３８β（図３Ｉ）および変異ｐ３８α（図３Ｋ）とのＵＭ１０１のＳＴＤスペクトルにおいて芳香族プロトンのピークがほとんど識別できないことから示されるように、ＵＭ１０１のｐ３８βおよび変異ｐ３８αとの相互作用は、はるかに弱い。

【０２６３】

実施例８：本発明の例示的な化合物を調製するための合成方法

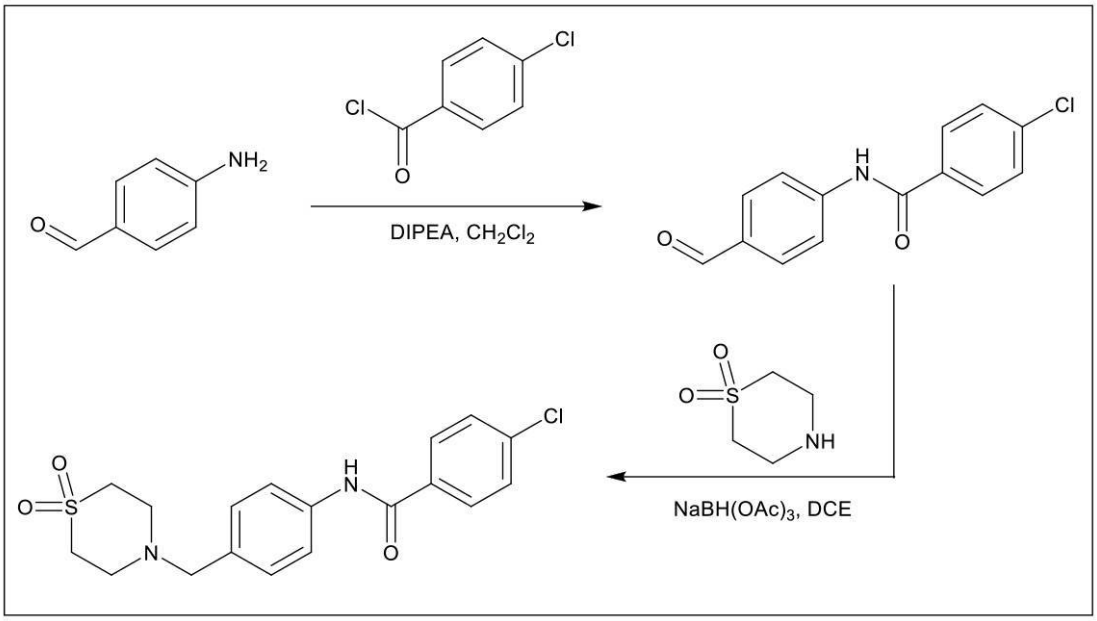
化学の一般的な方法：空気または水分に感受性の全ての反応は、オーブンで乾燥させたガラス器具を用いて、窒素の陽圧下で行った。化学試薬および無水溶媒は、商業的供給源から入手し、そのまま使用する。

【０２６４】

本発明のｐ３８αＭＡＰＫ阻害剤は、当該技術分野で一般に既知の方法によって調製され得る。例えば、化合物ＵＭ１０１は、スキーム１に示されるように調製することができる。ＵＭ１０１は、その最適化を容易にする、３つの市販の断片（スキーム１）から２ステップで調製することができる。ジイソプロピルアミン（ＤＩＰＥＡ）の存在下で４－アミノベンズアルデヒドを４－クロロベンゾイルクロリドでアシル化すると、中間体アルデヒドが生成される。その後の、チオモルホリン１，１－ジオキシドおよびナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$）によるアルデヒドの還元的アミノ化により、ＵＭ１０１が得られる。

【化１７】

スキーム１

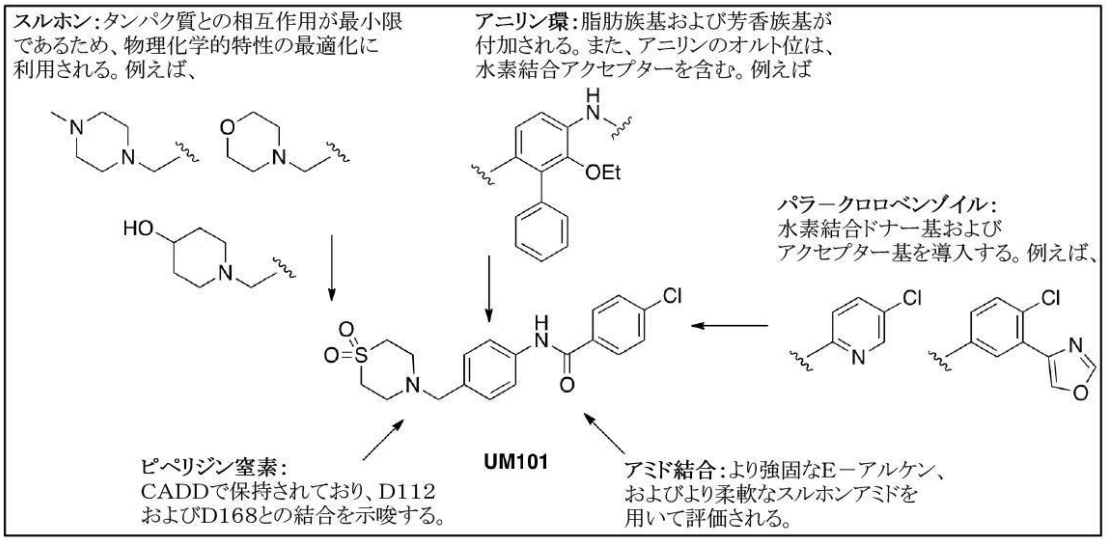


【０２６５】

ＵＭ１０１および追加のリード化合物に焦点を当てた構造活性相関（ＳＡＲ）を実行して、例えば、この情報をＣＡＤＤモデルにフィードバックして、その予測可能性を改善することで、その後の設計サイクルを容易にすることによって、そのファーマコフォアおよびその最適化を達成するために使用される情報を決定する。ＵＭ１０１に対して提案された修飾の概要を、スキーム２に示す。これは、ＳＩＬＣＳ分子モデリングによって駆動され、結合親和性および特異性の改善、ならびに物理化学的特性の向上に対処する。重要なことに、ＵＭ１０１のＳＴＤ－ＮＭＲ分析では、その両方の芳香環がタンパク質と相互作用することが確認され、したがって、これらの環の修飾は、結合親和性に影響を与えるであろう。まず、ＵＭ１０１の正に帯電した（生理学的な条件下で）ピペリジン型の窒素は、Ｄ１１２およびＤ１６８などの負に帯電した残基と相互作用することが予測されるため、一部の実施形態では保持される。ＦｒａｇＭａｐｓによれば、中央のフェニル環から離れた脂肪族（例えば、シクロヘキシル）または芳香族（例えば、フラン）置換基は、Ｖ３０、Ｖ３８、Ａ５１、Ｉ８４、Ｌ１０８、およびＬ１６７との相互作用を介して、タンパク質への結合を増強するに違いない。加えて、脂肪族マップと重複する水素結合アクセプターマップの存在は、一部の実施形態では、ＯＥｔなどの組み合わされた脂肪族／水素結合アクセプター基がアニリン窒素に対してオルト位に組み込まれることを示唆する。水素結合ドナー基（例えばNH_2、ＯＨ）および／またはアクセプター基（例えばＯＭｅ、イソオキサゾール）は、一部の実施形態では、周辺のクロロフェニル環のオルト位およびメタ位に組み込まれ、他の実施形態では、クロロピリジル環と置き換えられ得る。これらの変化は、化合物の溶解性をさらに増加させる。一部の実施形態では、クロロフェニル環の塩素は、ＳＩＬＣＳ　ＧＦＥ分析によって判断されるように、タンパク質と適度に相互作用するが、この部位は、他の実施形態では、代替的な疎水性の基およびより極性の基で変えられる。トランスアミド結合は、一部の実施形態では、強固なＥ－アルケンに修飾され、他の実施形態では、より柔軟なスルホンアミドに修飾される。ＳＩＬＣＳ　ＧＦＥ分析に基づくと、スルホンSO_2基は、－０．５ｋｃａｌ／ｍｏｌの結合に寄与し、一部の実施形態では、分子のこの領域を利用して、結合親和性を損なうことなく、分子の物理化学的特性が最適化され得ることを示す。例えば、SO_2基は、一部の実施形態では、極性の酸素原子で置き換えられ、また、他の実施形態では、ＮＭｅ基でも置き換えられる。

【化１８】

スキーム２



【０２６６】

実施例９：新規非ＡＴＰ／触媒部位ｐ３８マイトジェン活性化プロテインキナーゼ阻害剤

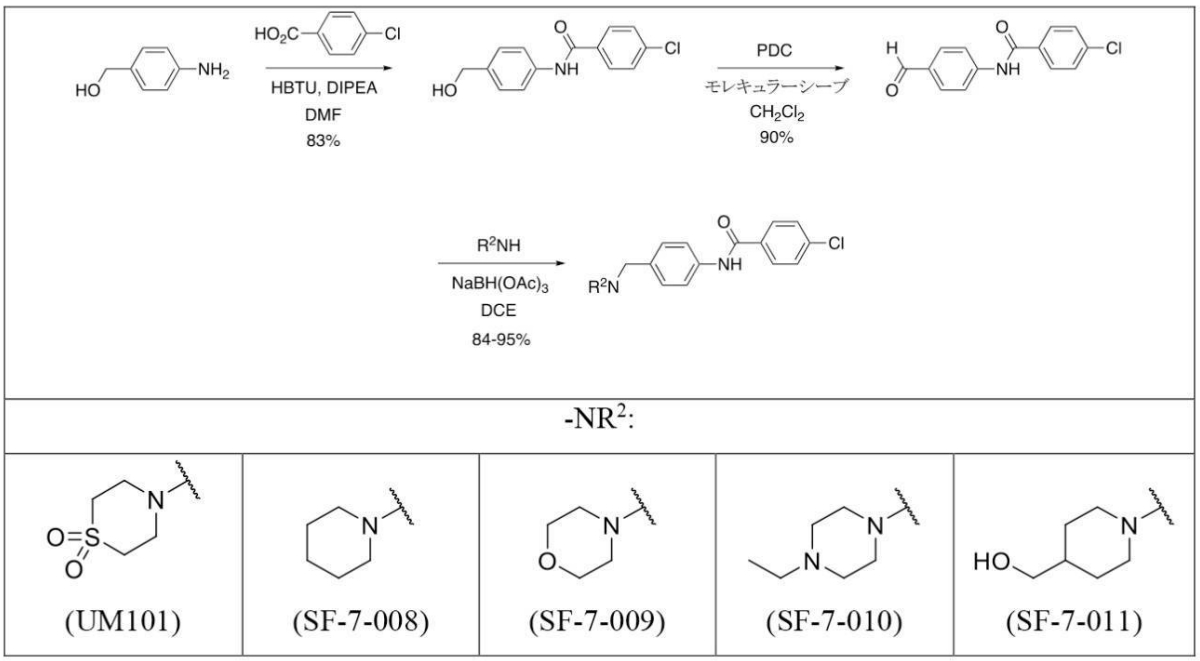
コンピュータ支援薬物設計（ＣＡＤＤ）を使用して、選択された基質結合部位を標的とし、急性肺損傷に寄与するｐ３８マイトジェン活性化タンパク質（ＭＡＰ）キナーゼ活性を阻害する新規小分子化合物を同定した。これらの化合物は、それらが非ＡＴＰ／触媒部位キナーゼ阻害剤であり、ＡＴＰ結合部位または触媒部位を標的とし、全ての酵素活性を遮断する現在のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤の代替物を提供するという点でユニークである。化合物ＵＭ１０１は、ｐ３８αＭＡＰキナーゼアイソフォームを標的とし、それは、慢性炎症および急性肺損傷に関連する組織損傷に関わる主要なｐ３８ＭＡＰキナーゼアイソフォームである。現在のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤は、ＡＴＰ結合部位または触媒部位を標的とし、全ての酵素活性を遮断し、アイソフォーム選択性を欠く。これとは対照的に、本明細書に開示される化合物は、標的部位がタンパク質基質相互作用に対してユニークであり、特異的にｐ３８αＭＡＰキナーゼ機能を遮断する。

【０２６７】

新規のＵＭ１０１類似体を合成し（スキーム３～５）、ｐ３８αＭＡＰキナーゼとの相互作用および生物活性について試験した。

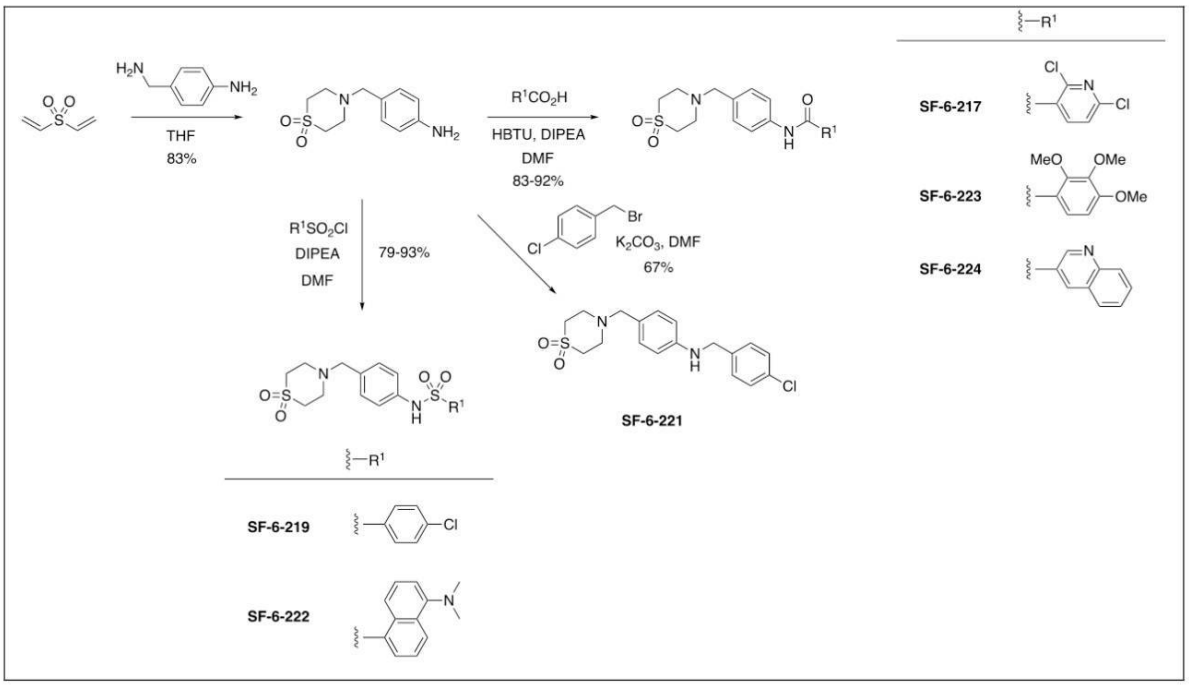
【化１９】

スキーム 3



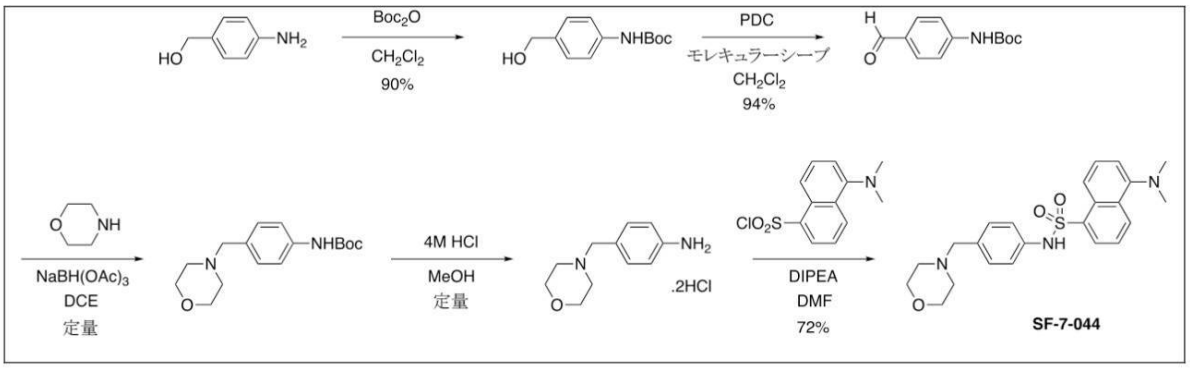
【化２０】

スキーム 4



【化２１】

スキーム５



【０２６８】

２つの証拠は、本リード化合物が、肺関門の機能を改善し、肺損傷を防止し得ることを示唆する。第１に、本化合物は、ヒト血管内皮細胞におけるトロンビン誘導細胞透過性を遮断することができる（図８）。第２に、肺炎症を誘発するためにＬＰＳで負荷されたマウスでは、親化合物のＵＭ１０１、ならびに類似体のＳＦ－６－２２２およびＳＦ－７－００９（図９）、または類似体のＳＦ－６－２２２、ＳＦ－７－００９、およびＳＦ－７－０４４（図１０）の存在下で、気管支肺胞洗浄液中へのタンパク質の漏出が低減した。図９に示すように、ＵＭ１０１および類似体は、マウスモデルにおいて急性肺損傷を阻害する。マウスを１ｍｇの試験化合物（ｉ．ｐ．）で前処理し、次いで３９℃で１００ｍｇのＬＰＳ（ｉ．ｔ．）で処理して炎症を誘発した。肺損傷は、肺洗浄液中の総タンパク質を測定することによって評価した。図１０に示すように、ＵＭ１０１および類似体は、マウスモデルにおいて急性肺損傷を阻害する。全てのマウスに５０μｇのＬＰＳ（ｉ．ｔ．）を投与し、３９℃で２４時間保持した。全ての処置は、０．５ｍｌのＤＭＳＯ中に１ｍｇであり、ＬＰＳの６時間後に投与された。平均値±ＳＭ、ｎ＝５。＊は、ｐ＝０．０３（対ＤＭＳＯ＃１）、†は、ｐ＝０．１６（対ＤＭＳＯ＃２）。肺損傷は、肺洗浄液中の総タンパク質を測定することによって評価した。

【０２６９】

本発明の有用な用途は、急性肺損傷、ならびに炎症および内皮透過性によって引き起こされる他の疾患のために新しい療法を提供することである。さらに、本発明は、炎症を治療するために診療所で使用されている現在のｐ３８ＭＡＰキナーゼ阻害剤による、毒性および不十分な有効性に関する問題を克服することを目的としている。

【０２７０】

本発明に関連する最新技術を記載するために、いくつかの特許文献および非特許文献を本明細書に引用する。これらの刊行物の各々の全ての開示は、参照により本明細書に援用される。

【０２７１】

本発明の特定の実施形態は、上に記載および／または例示されてきたが、前述の開示から、当業者には、様々な他の実施形態が明白であろう。したがって、本発明は、記載および／または例示される特定の実施形態に限定されないが、添付の特許請求の範囲および趣旨から逸脱することなく、かなりの変形および変更が可能である。

【０２７２】

さらに、本明細書で使用する場合、「約」という用語は、量、サイズ、配合、パラメータ、形状、ならびに他の量および特徴が正確である必要はなく、所望に応じて、許容誤差、変換係数、四捨五入、測定誤差など、ならびに当業者に既知の他の要因を反映して、およそであっても、および／またはより大きくても、もしくはより小さくてもよいことを意味する。一般に、量、サイズ、配合、パラメータ、形状、または他の量もしくは特徴は、そのようであると明示的に記載されているか否かにかかわらず、「約」または「およそ」

である。

【０２７３】

さらに、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「本質的にからなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ ｏｆ）」、および「からなる（ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ ｏｆ）」という移行用語は、元の形態および補正された形態における添付の特許請求の範囲で使用される場合、列挙されていない追加の特許請求の範囲の要素またはステップ（存在する場合）が、特許請求の範囲（複数可）から除外されるものに関して、特許請求の範囲を定義する。「含む」という用語は、包含的またはオープンエンドであるよう意図されており、任意の追加の、列挙されていない要素、方法、ステップまたは材料を除外しない。用語「からなる」は、特許請求の範囲において特定されたもの以外のいずれの要素、ステップ、または材料も除外し、後者の場合、特定された材料（複数可）に通常付随する不純物を除外する。用語「から本質的になる」は、請求項の範囲を、特許請求される発明の基本的および新規の特徴（複数可）に実質的に影響を与えない特定の要素、ステップまたは材料（複数可）に限定する。本発明を具体化する本明細書に記載の全ての化合物、組成物、製剤、および方法は、代替的な実施形態において、「を含む」、「から本質的になる」、および「からなる」という移行用語のうちのいずれかによって、より具体的に定義され得る。

参考文献

Wagner EF & Nebreda AR (2009) Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. Nat Rev Cancer 9(8):537-549.

Thalhamer T, McGrath MA, & Harnett MM (2008) MAPKs and their relevance to arthritis and inflammation. Rheumatology (Oxford) 47(4):409-414.

Fisk M, Gajendragadkar PR, Maki-Petaja KM, Wilkinson IB, & Cheriyan J (2014) Therapeutic potential of p38 MAP kinase inhibition in the management of cardiovascular disease. Am J Cardiovasc Drugs 14(3):155-165.

Krementsov DN, Thornton TM, Teuscher C, & Rincon M (2013) The emerging role of p38 mitogen-activated protein kinase in multiple sclerosis and its models. Mol Cell Biol 33(19):3728-3734.

Feng YJ & Li YY (2011) The role of p38 mitogen-activated protein kinase in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. J Dig Dis 12(5):327-332.

Chung KF (2011) p38 mitogen-activated protein kinase pathways in asthma and COPD. Chest 139(6):1470-1479.

Damarla M, et al. (2009) Mitogen activated protein kinase activated protein kinase 2 regulates actin polymerization and vascular leak in ventilator associated lung injury. PLoS One 4(2):e4600.

Shah NG, et al. (2012) Febrile-range hyperthermia augments reversible TNF-alpha-induced hyperpermeability in human microvascular lung endothelial cells. International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group 28(7):627-635.

Tulapurkar ME, et al. (2012) Febrile-range hyperthermia modifies endothelial and neutrophilic functions to promote extravasation. American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology 46(6):807-814.

Damjanov N, Kauffman RS, & Spencer-Green GT (2009) Efficacy, pharmacodynamics, and safety of VX-702, a novel p38 MAPK inhibitor, in rheumatoid arthritis: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled clinical studies. Arthritis Rheum 60(5):1232-1241.

Watz H, Barnacle H, Hartley BF, & Chan R (2014) Efficacy and safety of the p38 MAPK inhibitor losmapimod for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Respir Med 2(1):63-72.

MacNee W, Allan RJ, Jones I, De Salvo MC, & Tan LF (2013) Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. Thorax 68(8):738-745.

Schreiber S, et al. (2006) Oral p38 mitogen-activated protein kinase inhibition with BIRB 796 for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Clin Gastroenterol Hepatol 4(3):325-334.

Pargellis C, et al. (2002) Inhibition of p38 MAP kinase by utilizing a novel allosteric binding site. Nat Struct Biol 9(4):268-272.

Davidson W, et al. (2004) Discovery and characterization of a substrate selective p38alpha inhibitor. Biochemistry 43(37):11658-11671.

Hendriks BS, Seidl KM, & Chabot JR (2010) Two additive mechanisms impair the differentiation of 'substrate-selective' p38 inhibitors from classical p38 inhibitors in vitro. BMC Syst Biol 4:23.

Marber MS, Molkentin JD, & Force T (2010) Developing small molecules to inhibit kinases unkind to the heart: p38 MAPK as a case in point. Drug Discov Today Dis Mech 7(2):e123-e127.

Beardmore VA, et al. (2005) Generation and characterization of p38beta (MAPK11) gene-targeted mice. Mol Cell Biol 25(23):10454-10464.

O'Keefe SJ, et al. (2007) Chemical genetics define the roles of p38alpha and p38beta in acute and chronic inflammation. J Biol Chem 282(48):34663-34671.

Ferrari G, et al. (2012) TGF-beta1 induces endothelial cell apoptosis by shifting VEGF activation of p38(MAPK) from the prosurvival p38beta to proapoptotic p38alpha. Mol Cancer Res 10(5):605-614.

Liu H, Yanamandala M, Lee TC, & Kim JK (2014) Mitochondrial p38beta and manganese superoxide dismutase interaction mediated by estrogen in cardiomyocytes. PLoS One 9(1):e85272.

Ananieva O, et al. (2008) The kinases MSK1 and MSK2 act as negative regulators of Toll-like receptor signaling. Nat Immunol 9(9):1028-1036.

Kim C, et al. (2008) The kinase p38 alpha serves cell type-specific inflammatory functions in skin injury and coordinates pro- and anti-inflammatory gene expression. Nat Immunol 9(9):1019-1027.

Cheriyan J, et al. (2011) Inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase improves nitric oxide-mediated vasodilatation and reduces inflammation in hypercholesterolemia. Circulation 123(5):515-523.

Tanoue T, Adachi M, Moriguchi T, & Nishida E (2000) A conserved docking motif in MAP kinases common to substrates, activators and regulators. Nat Cell Biol 2(2):110-116.

Tanoue T, Maeda R, Adachi M, & Nishida E (2001) Identification of a docking groove on ERK and p38 MAP kinases that regulates the specificity of docking interactions. Embo J 20(3):466-479.

Tzarum N, Komornik N, Ben Chetrit D, Engelberg D, & Livnah O (2013) DEF pocket in p38alpha facilitates substrate selectivity and mediates autophosphorylation. The Journal of Biological Chemistry 288(27):19537-19547.

ter Haar E, Prabhakar P, Liu X, & Lepre C (2007) Crystal structure of the p38 alpha-MAPKAP kinase 2 heterodimer. J Biol Chem 282(13):9733-9739.

Pan Y, Huang N, Cho S, & MacKerell AD, Jr. (2003) Consideration of molecular weight during compound selection in virtual target-based database screening. J Chem Inf Comput Sci 43(1):267-272.

Butina D (1999) Unsupervised Data Base Clustering on Daylight's Fingerprint and Tanimoto Similarity: A Fast and Automated Way to Cluster Small and Large Data Sets. J. Chem. Inf. Comput. Sci. 39:747-750.

Godden JW, Stahura FL, & Bajorath J (2005) Anatomy of fingerprint search calculations on structurally diverse sets of active compounds. Journal of chemical information and modeling 45(6):1812-1819.

Oashi T, Ringer AL, Raman EP, & Mackerell AD (2011) Automated selection of compounds with physicochemical properties to maximize bioavailability and druglikeness. Journal of chemical information and modeling 51(1):148-158.

Niesen FH, Berglund H, & Vedadi M (2007) The use of differential scanning fluorimetry to detect ligand interactions that promote protein stability. Nat Protoc 2(9):2212-2221.

Rice P, et al. (2005) Febrile-range Hyperthermia Augments Neutrophil Accumulation and Enhances Lung Injury in Experimental Gram-negative Bacterial Pneumonia. J. Immunol. 174:3676-3685.

Jiang MZ, et al. (2005) Effects of antioxidants and NO on TNF-alpha-induced adhesion molecule expression in human pulmonary microvascular endothelial cells. Respir Med 99(5):580-591.

Viemann D, et al. (2006) TNF induces distinct gene expression programs in microvascular and macrovascular human endothelial cells. J Leukoc Biol 80(1):174-185.

Vivoli M, Novak HR, Littlechild JA, & Harmer NJ (2014) Determination of protein-ligand interactions using differential scanning fluorimetry. J Vis Exp (91):51809.

Hancock CN, et al. (2005) Identification of novel extracellular signal-regulated kinase docking domain inhibitors. J Med Chem 48(14):4586-4595.

Burkhard K, Smith S, Deshmukh R, MacKerell AD, Jr., & Shapiro P (2009) Development of extracellular signal-regulated kinase inhibitors. Curr Top Med Chem 9(8):678-689.

Godl K, et al. (2003) An efficient proteomics method to identify the cellular targets of protein kinase inhibitors. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 100(26):15434-15439.

Mayer M & Meyer B (2001) Group epitope mapping by saturation transfer difference NMR to identify segments of a ligand in direct contact with a protein receptor. J Am Chem Soc 123(25):6108-6117.

Zhong W, et al. (2014) Activation of the MAPK11/12/13/14 (p38 MAPK) pathway regulates the transcription of autophagy genes in response to oxidative stress induced by a novel copper complex in HeLa cells. Autophagy 10(7):1285-1300.

Hu J, et al. (2014) Global analysis of phosphorylation networks in humans. Biochim Biophys Acta 1844(1 Pt B):224-231.

Zhao J, et al. (2015) Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor attenuates endothelial hyperpermeability after thermal injury. Am J Transl Res 7(3):474-488.

Best RB, et al. (2012) Optimization of the additive CHARMM all-atom protein force field targeting improved sampling of the backbone phi, psi and side-chain chi(1) and chi(2) dihedral angles. J Chem Theory Comput 8(9):3257-3273.

Vanommeslaeghe K, et al. (2010) CHARMM general force field: A force field for drug-like molecules compatible with the CHARMM all-atom additive biological force fields. J Comput Chem 31(4):671-690.

Phillips JC, et al. (2005) Scalable molecular dynamics with NAMD. J. Comput. Chem. 26:1781-1802.

Foster TJ, MacKerell AD, Jr., & Guvench O (2012) Balancing target flexibility and target denaturation in computational fragment-based inhibitor discovery. J Comput Chem 33(23):1880-1891.

Karpen ME, Tobias DJ, & Brooks CL, 3rd (1993) Statistical clustering techniques for the analysis of long molecular dynamics trajectories: analysis of 2.2-ns trajectories of YPGDV. Biochemistry 32(2):412-420.

Zhong S & MacKerell AD, Jr. (2007) Binding response: a descriptor for selecting ligand binding site on protein surfaces. Journal of chemical information and modeling 47(6):2303-2315.

DesJarlais RL, Sheridan RP, Dixon JS, Kuntz ID, & Venkataraghavan R (1986) Docking flexible ligands to macromolecular receptors by molecular shape. Journal of Medicinal Chemistry 29(11):2149-2153.

Kuntz ID, Blaney JM, Oatley SJ, Langridge R, & Ferrin TE (1982) A geometric approach to macromolecule-ligand interactions. Journal of Molecular Biology 161(2):269-288.

Makino S & Kuntz ID (1997) Automated Flexible Ligand Docking Method and Its Application for Database Search. Journal of Computational Chemistry 18:1812-1825.

Pan Y, Huang N, Cho S, & MacKerell AD, Jr. (2003) Consideration of molecular weight during compound selection in virtual target-based database screening. J Chem Inf Comput Sci 43(1):267-272.

Lipinski CA (2000) Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. J Pharmacol Toxicol Methods 44(1):235-249.

Gong P, et al. (2008) TLR4 signaling is coupled to SRC family kinase activation, tyrosine phosphorylation of zonula adherens proteins, and opening of the paracellular pathway in human lung microvascular endothelia. The Journal of Biological Chemistry 283(19):13437-13449.

Liu A, et al. (2012) TRAF6 protein couples Toll-like receptor 4 signaling to Src family kinase activation and opening of paracellular pathway in human lung microvascular endothelia. The Journal of Biological Chemistry 287(20):16132-16145.

Hasday JD, et al. (2001) Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor-a. J. Appl. Physiol. 90:90-98.

Sakarya S, et al. (2004) Mobilization of neutrophil sialidase activity desialylates the pulmonary vascular endothelial surface and increases resting neutrophil adhesion to and migration across the endothelium. Glycobiology 14(6):481-494.

Livak KJ & Schmittgen TD (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. Methods 25(4):402-408.

Gupta A, et al. (2013) Toll-like receptor agonists and febrile range hyperthermia synergize to induce heat shock protein 70 expression and extracellular release. The Journal of Biological Chemistry 288(4):2756-2766.

Kotlyarov, A. et al. MAPKAP kinase 2 is essential for LPS-induced TNF-alpha biosynthesis. Nat Cell Biol 1, 94-97, (1999).

Neininger, A. *et al.* MK2 targets AU-rich elements and regulates biosynthesis of tumor necrosis factor and interleukin-6 independently at different post-transcriptional levels. *J Biol Chem* 277, 3065-3068, (2002).

Shi, J. X., Su, X., Xu, J., Zhang, W. Y. & Shi, Y. MK2 posttranscriptionally regulates TNF-alpha-induced expression of ICAM-1 and IL-8 via tristetraprolin in human pulmonary microvascular endothelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 302, L793-799, (2012).

Wolfson, R. K., Chiang, E. T. & Garcia, J. G. HMGB1 induces human lung endothelial cell cytoskeletal rearrangement and barrier disruption. *Microvasc Res* 81, 189-197, (2011).

Hannigan, M. O. *et al.* Abnormal migration phenotype of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinase 2-/- neutrophils in Zigmond chambers containing formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine gradients. *J Immunol* 167, 3953-3961, (2001).

Trempolec, N., Dave-Coll, N. & Nebreda, A. R. SnapShot: p38 MAPK substrates. *Cell* 152, 924-924 e921, (2013).

Cuadrado, A. & Nebreda, A. R. Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *The Biochemical journal* 429, 403-417, (2010).

Hayes, S. A., Huang, X., Kambhampati, S., Platanias, L. C. & Bergan, R. C. p38 MAP kinase modulates Smad-dependent changes in human prostate cell adhesion. *Oncogene* 22, 4841-4850, (2003).

Hammaker, D. & Firestein, G. S. "Go upstream, young man": lessons learned from the p38 saga. *Ann Rheum Dis* 69 Suppl 1, i77-82, (2010).

Zhang, J., Shen, B. & Lin, A. Novel strategies for inhibition of the p38 MAPK pathway. *Trends Pharmacol Sci* 28, 286-295, (2007).

Raman, E. P., Yu, W., Guvench, O. & Mackerell, A. D. Reproducing crystal binding modes of ligand functional groups using Site-Identification by Ligand Competitive Saturation (SILCS) simulations. *Journal of chemical information and modeling* 51, 877-896, (2011).

Boston, S. R. *et al.* Characterization of ERK docking domain inhibitors that induce apoptosis by targeting Rsk-1 and caspase-9. *BMC Cancer* 11, 7, (2011).

Irwin, J. J., Sterling, T., Mysinger, M. M., Bolstad, E. S. & Coleman, R. G. ZINC: a free tool to discover chemistry for biology. *J Chem Inf Model* 52, 1757-1768, (2012).

Guvench, O. & MacKerell, A. D., Jr. Computational fragment-based binding site identification by ligand competitive saturation. *PLoS computational biology* 5, e1000435, (2009).

Raman, E. P., Yu, W., Lakkaraju, S. K. & Mackerell, A. D., Jr. Inclusion of Multiple Fragment Types in the Site Identification by Ligand Competitive Saturation (SILCS) Approach. *Journal of chemical information and modeling* 53, 3384-3398, (2013).

Ekins, S., Boulanger, B., Swaan, P. W. & Hupcey, M. A. Towards a new age of virtual ADME/TOX and multidimensional drug discovery. *J Comput Aided Mol Des* 16, 381-401, (2002).

Ekins, S. *et al.* Progress in predicting human ADME parameters in silico. *J Pharmacol Toxicol Methods* 44, 251-272, (2000).

Oprea, T. I., Davis, A. M., Teague, S. J. & Leeson, P. D. Is there a difference between leads and drugs? A historical perspective. *J Chem Inf Comput Sci* 41, 1308-1315, (2001).

Cerchietti, L. C. *et al.* A small-molecule inhibitor of BCL6 kills DLBCL cells in vitro and in vivo. *Cancer Cell* 17, 400-411, (2010).

Chen, I. J. *et al.* Identification of HIV-1 integrase inhibitors via three-dimensional database searching using ASV and HIV-1 integrases as targets. *Bioorgan Med Chem* 8, 2385-2398, (2000).

Chen, X. *et al.* Rational design of human DNA ligase inhibitors that target cellular DNA replication and repair. *Cancer research* 68, 3169-3177, (2008).

Furci, L. M. *et al.* Inhibition of the bacterial heme oxygenases from Pseudomonas aeruginosa and Neisseria meningitidis: Novel antimicrobial targets. *Journal of Medicinal Chemistry* 50, 3804-3813, (2007).

Huang, N., Nagarsekar, A., Xia, G. J., Hayashi, J. & MacKerell, A. D. Identification of non-phosphate-containing small molecular weight inhibitors of the tyrosine kinase p56 Lck SH2 domain via in silico screening against the pY+3 binding site. *Journal of Medicinal Chemistry* 47, 3502-3511, (2004).

Markowitz, J. *et al.* Identification and characterization of small molecule inhibitors of the calcium-dependent S100B-p53 tumor suppressor interaction. *Journal of Medicinal Chemistry* 47, 5085-5093, (2004).

Yu, B. *et al.* Targeting Protein Tyrosine Phosphatase SHP2 for the Treatment of PTPN11-Associated Malignancies. *Mol Cancer Ther* 12, 1738-1748, (2013).

Hasday, J. *et al.* Febrile-Range Hyperthermia Augments Pulmonary Neutrophil Recruitment and Amplifies Pulmonary Oxygen Toxicity. *Am J. Pathol.* 162, 2005-2017, (2003).

Chen, W. H., Kang, T. J., Bhattacharjee, A. K. & Cross, A. S. Intranasal administration of a detoxified endotoxin vaccine protects mice against heterologous Gram-negative bacterial pneumonia. *Innate Immun* 14, 269-278, (2008).

Feng, C. *et al.* Neuraminidase reprograms lung tissue and potentiates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Journal of immunology* 191, 4828-4837, (2013).

Aqvist, J., Medina, C. & Samuelsson, J. E. A new method for predicting binding affinity in computer-aided drug design. *Protein Eng* 7, 385-391, (1994).

Chen, X., Rusinko, A., 3rd, Tropsha, A. & Young, S. S. Automated pharmacophore identification for large chemical data sets. *J Chem Inf Comput Sci* 39, 887-896, (1999).

Feig, M. & Brooks, C. L., 3rd. Recent advances in the development and application of implicit solvent models in biomolecule simulations. *Curr Opin Struct Biol* 14, 217-224, (2004).

Lee, M. S., Feig, M., Salsbury, F. R., Jr. & Brooks, C. L., 3rd. New analytic approximation to the standard molecular volume definition and its application to generalized Born calculations. *J Comput Chem* 24, 1348-1356, (2003).

Qui, D., Shenkin, P. S., Hollinger, F. P. & Still, W. C. The GB/SA Continuum Model for Solvation. A Fast Analytical Method for the Calculation of Approximate Born Radii. *J. Phys. Chem. A* 101, 3005-3014, (1997).

Frese, C. K. *et al.* Unambiguous phosphosite localization using electron-transfer/higher-energy collision dissociation (EThcD). *J Proteome Res* 12, 1520-1525, (2013).

Swaney, D. L., McAlister, G. C. & Coon, J. J. Decision tree-driven tandem mass spectrometry for shotgun proteomics. *Nat Methods* 5, 959-964, (2008).

Saba, J., Dutta, S., Hemenway, E. & Viner, R. Increasing the productivity of glycopeptides analysis by using higher-energy collision dissociation-accurate mass-product-dependent electron transfer dissociation. *Int J Proteomics* 2012, 560391, (2012).

Distler, U. *et al.* Drift time-specific collision energies enable deep-coverage data-independent acquisition proteomics. *Nat Methods* 11, 167-170, (2014).

Williamson, J. C. *et al.* High-performance hybrid Orbitrap mass spectrometers for quantitative proteome analysis: Observations and implications. *Proteomics* 16, 907-914, (2016).

Cox, J. *et al.* Accurate proteome-wide label-free quantification by delayed normalization and maximal peptide ratio extraction, termed MaxLFQ. *Mol Cell Proteomics* 13, 2513-2526, (2014).

Li, X. *et al.* Quantifying Kinase-specific Phosphorylation Stoichiometry Using Stable Isotope Labeling In a Reverse In-gel Kinase Assay. *Anal Chem*, (2016).

Wang, Z. *et al.* The structure of mitogen-activated protein kinase p38 at 2.1-A resolution. *Proc Natl Acad Sci U S A* 94, 2327-2332, (1997).

Barker, J. J. *et al.* Fragment-based identification of Hsp90 inhibitors. *ChemMedChem* 4, 963-966, (2009).

Chang, C. I., Xu, B. E., Akella, R., Cobb, M. H. & Goldsmith, E. J. Crystal structures of MAP kinase p38 complexed to the docking sites on its nuclear substrate MEF2A and activator MKK3b. *Mol Cell* 9, 1241-1249, (2002).

Wang, Z. *et al.* Structural basis of inhibitor selectivity in MAP kinases. *Structure* 6, 1117-1128, (1998).

Watterson, D. M. *et al.* Development of Novel Chemical Probes to Address CNS Protein Kinase Involvement in Synaptic Dysfunction. *PLoS One* 8, e66226, (2013).

White, A., Pargellis, C. A., Studts, J. M., Werneburg, B. G. & Farmer, B. T., 2nd. Molecular basis of MAPK-activated protein kinase 2:p38 assembly. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104, 6353-6358, (2007).

Zhang, Y. Y., Wu, J. W. & Wang, Z. X. A distinct interaction mode revealed by the crystal structure of the kinase p38alpha with the MAPK binding domain of the phosphatase MKP5. *Sci Signal* 4, ra88, (2011).

Leavitt, S. & Freire, E. Direct measurement of protein binding energetics by isothermal titration calorimetry. *Curr Opin Struct Biol* 11, 560-566, (2001).

DeNardo, B. D. *et al.* Quantitative phosphoproteomic analysis identifies activation of the RET and IGF-1R/IR signaling pathways in neuroblastoma. *PLoS One* 8, e82513, (2013).

Soderholm, S., Hintsanen, P., Ohman, T., Aittokallio, T. & Nyman, T. A. PhosFox: a bioinformatics tool for peptide-level processing of LC-MS/MS-based phosphoproteomic data. *Proteome Sci* 12, 36, (2014).

Adams, P. D. & Parker, P. J. Activation of mitogen-activated protein (MAP) kinase by a MAP kinase-kinase. *J Biol Chem* 267, 13135-13137, (1992).

Boersema, P. J., Raijmakers, R., Lemeer, S., Mohammed, S. & Heck, A. J. Multiplex peptide stable isotope dimethyl labeling for quantitative proteomics. *Nat Protoc* 4, 484-494, (2009).

Lanning, M. E. *et al.* Structure-based design of N-substituted 1-hydroxy-4-sulfamoyl-2-naphthoates as selective inhibitors of the Mcl-1 oncoprotein. *Eur J Med Chem* 113, 273-292, (2016).

Jung, K. Y. *et al.* Structural modifications of (Z)-3-(2-aminoethyl)-5-(4-ethoxybenzylidene)thiazolidine-2,4-dione that improve selectivity for inhibiting the proliferation of melanoma cells containing active ERK signaling. *Org Biomol Chem* 11, 3706-3732, (2013).

Jiang, Q. *et al.* Febrile Core Temperature is Essential for Optimal Host Defense in Bacterial Peritonitis. *Infect. Immun.* 68, 1265-1270, (2000).

Jiang, Q., DeTolla, L., Kalvakolanu, I., Fitzgerald, B. & Hasday, J. D. Fever upregulates expression of pyrogenic cytokines in endotoxin-challenged mice. *Am. J. Physiol.* 276, R1653-R1660, (1999).

Jiang, Q. *et al.* Febrile range temperature modifies early systemic TNFa expression in mice challenged with bacterial endotoxin. *Infect. Immun.* 67, 1539-1546, (1999).

Workman, P. *et al.* Guidelines for the welfare and use of animals in cancer research. *Br J Cancer* 102, 1555-1577, (2010).

Dai, B. *et al.* Extracellular Signal-Regulated Kinase Positively Regulates the Oncogenic Activity of MCT-1 in Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Cancer Research* 69, 7835-7843, (2009).

Fandy, T., Abdallah, I., Khayat, M., Colby, D. & Hassan, H. In Vitro Characterization of Transport and Metabolism of the Alkaloids: Vincamine, Vinpocetine and Eburnamonine. *Cancer Chemother Pharmacol* in press, (2015).

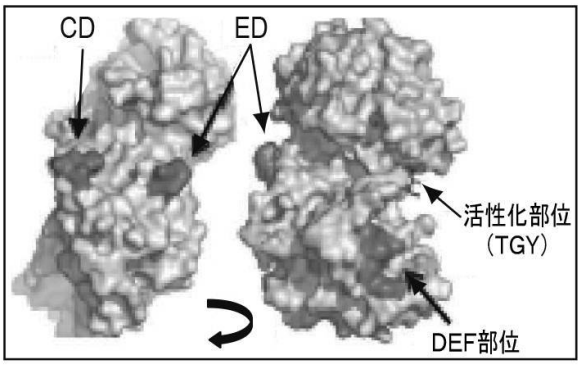
Yu, M. *et al.* Simultaneous determination of L-tetrahydropalmatine and cocaine in human plasma by simple UPLC-FLD method: application in clinical studies. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 965, 39-44, (2014).

Mason, C. W. *et al.* Characterization of the transport, metabolism, and pharmacokinetics of the dopamine D3 receptor-selective fluorenyl- and 2-pyridylphenyl amides developed for treatment of psychostimulant abuse. *J Pharmacol Exp Ther* 333, 854-864, (2010).

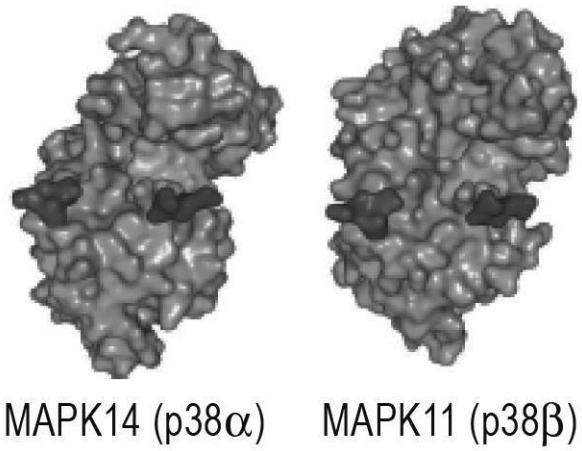
Shah, N. G., Tulapurkar, M. E., Ramarathnam, A., Brophy, A., Martinez, R., 3rd, Hom, K., Hodges, T., Samadani, R., Singh, I. S., MacKerell, A. D., Jr., Shapiro, P., and Hasday, J. D. (2017) Novel Noncatalytic Substrate-Selective p38alpha-Specific MAPK Inhibitors with Endothelial-Stabilizing and Anti-Inflammatory Activity, *J Immunol 198*, 3296-3306.

【図面】

【図１Ａ】



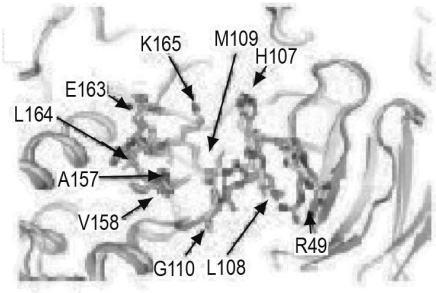
【図１Ｂ】



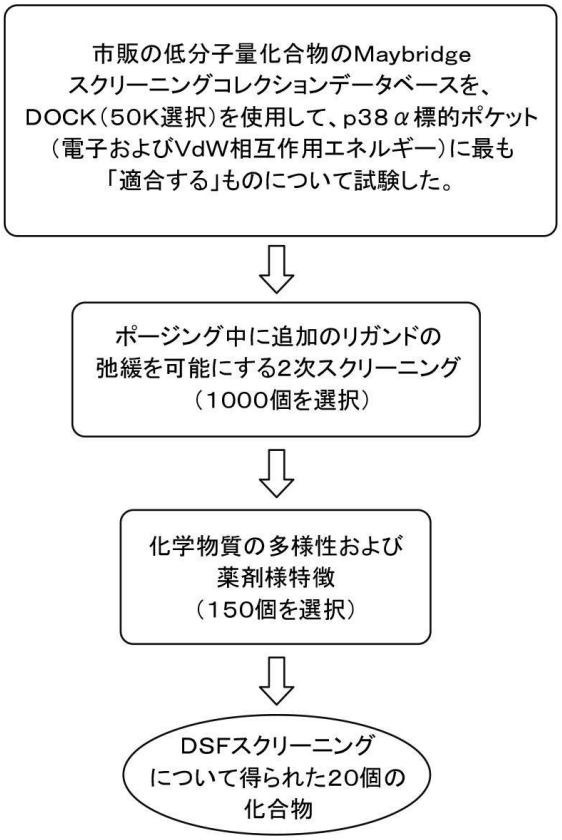
【図１Ｃ】

MAPK14およびMAPK11の標的ポケットの配列:

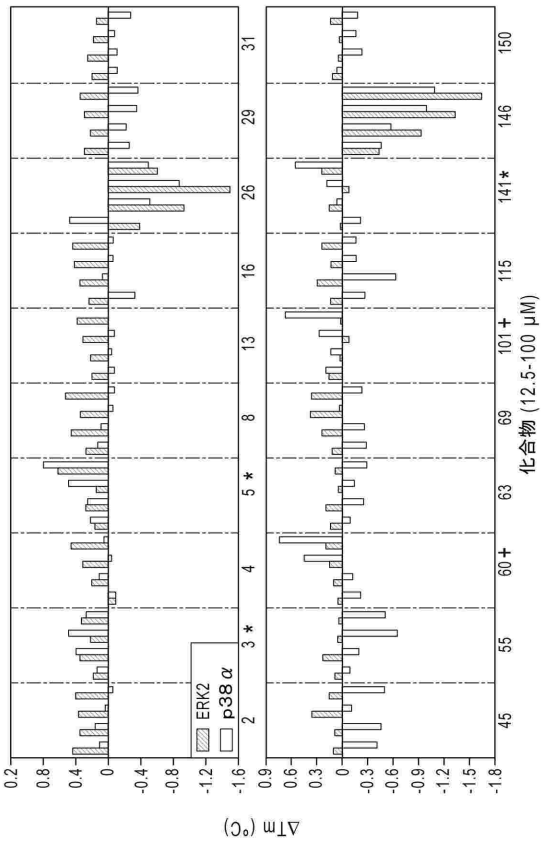
MAPK14: R49, H107, L108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, K165
MAPK11: K49, T107, L108, M109, G110, A157, V158, E163, L164, R165



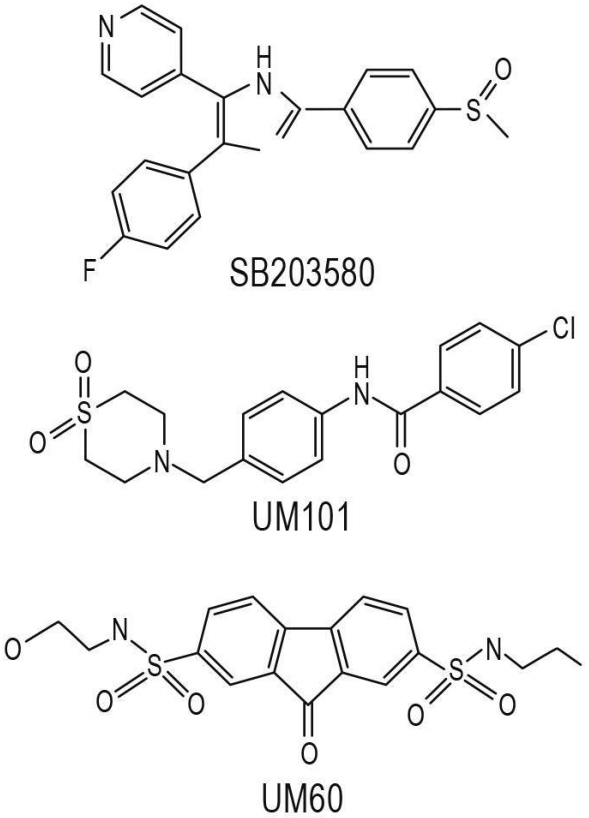
【図１Ｄ】



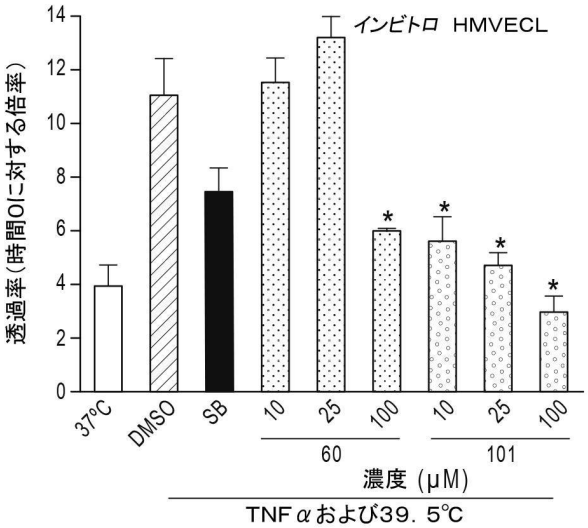
【図１Ｅ】



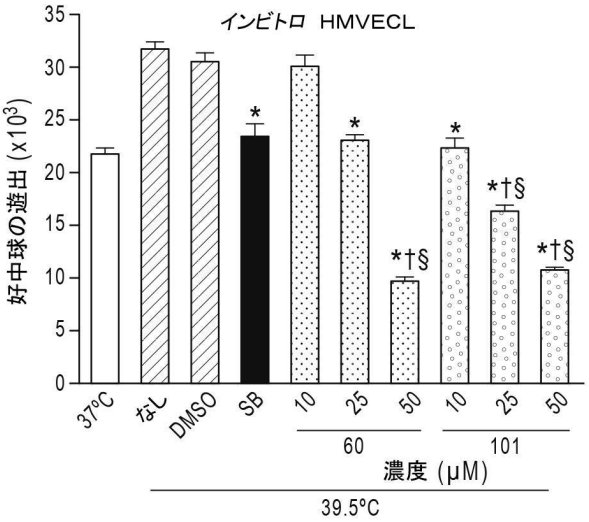
【図１Ｆ】



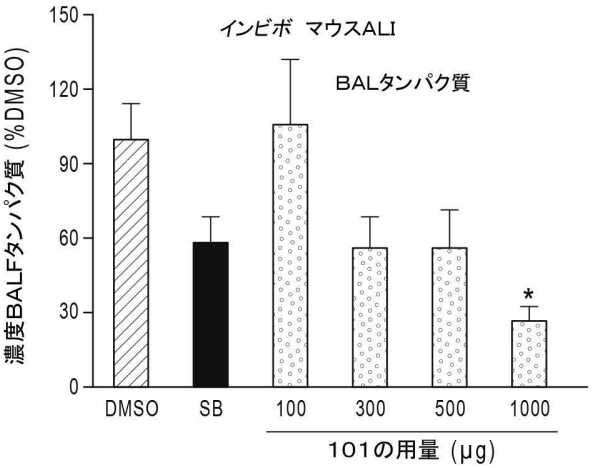
【図２Ａ】



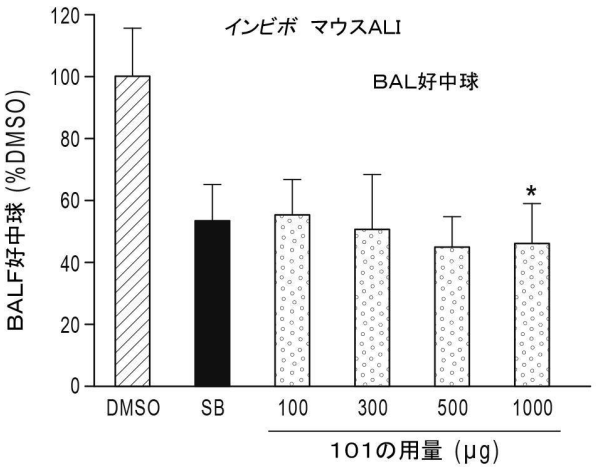
【図２Ｂ】



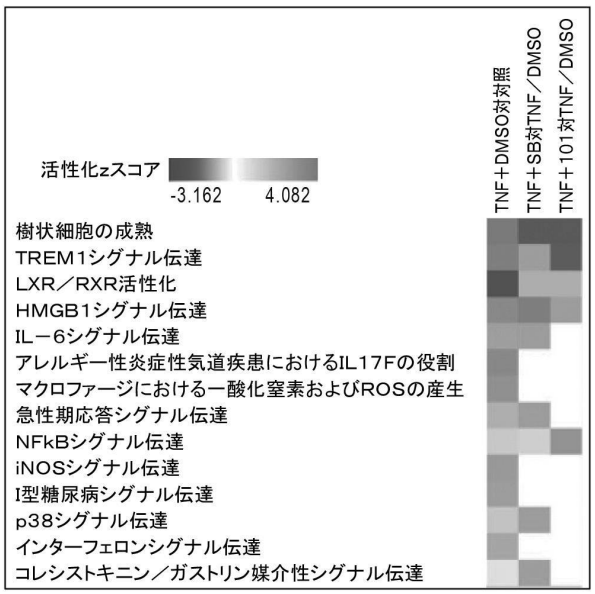
【図２Ｃ】



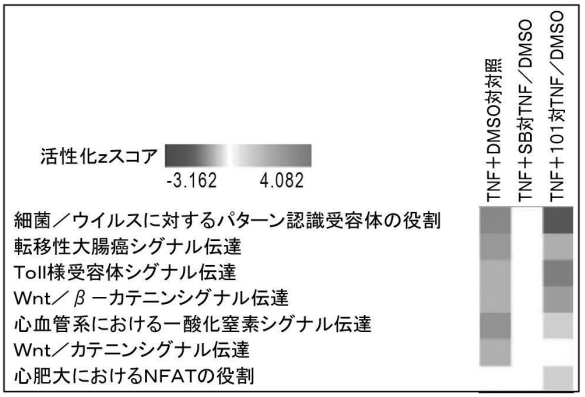
【図２Ｄ】



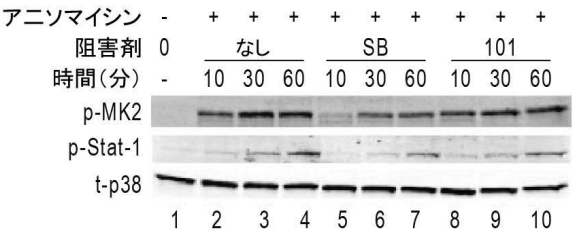
【図３Ａ】



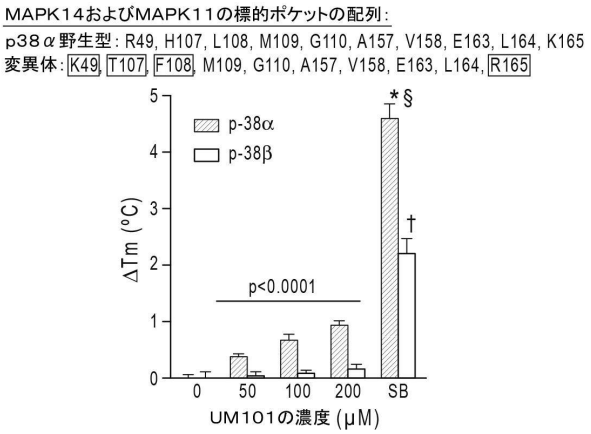
【図３Ｂ】



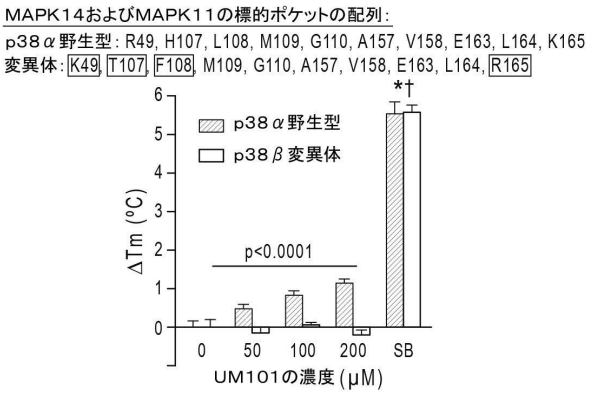
【図３Ｃ】



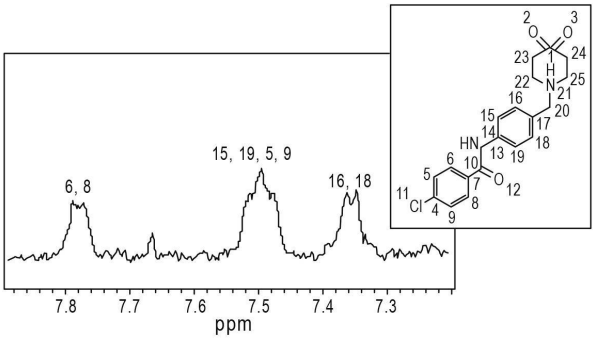
【図３Ｄ】



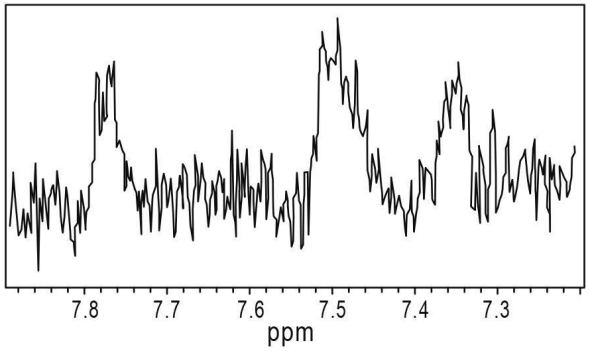
【図３Ｅ】



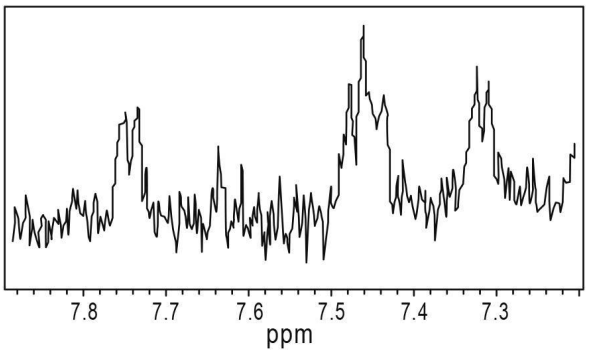
【図３Ｆ】



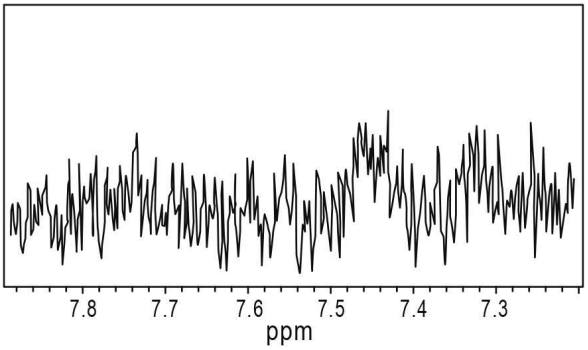
【図３Ｇ】



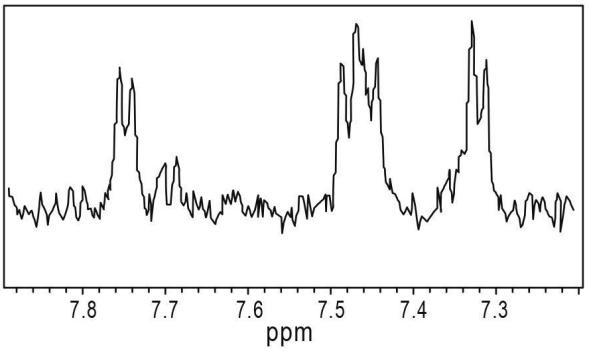
【図３Ｈ】



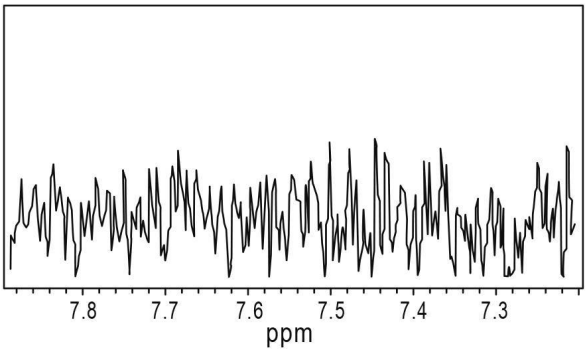
【図３Ｉ】



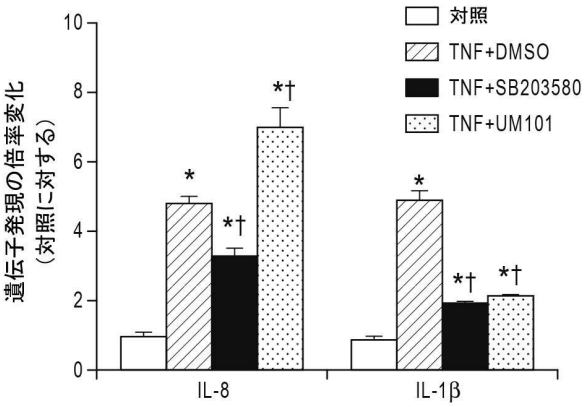
【図３Ｊ】



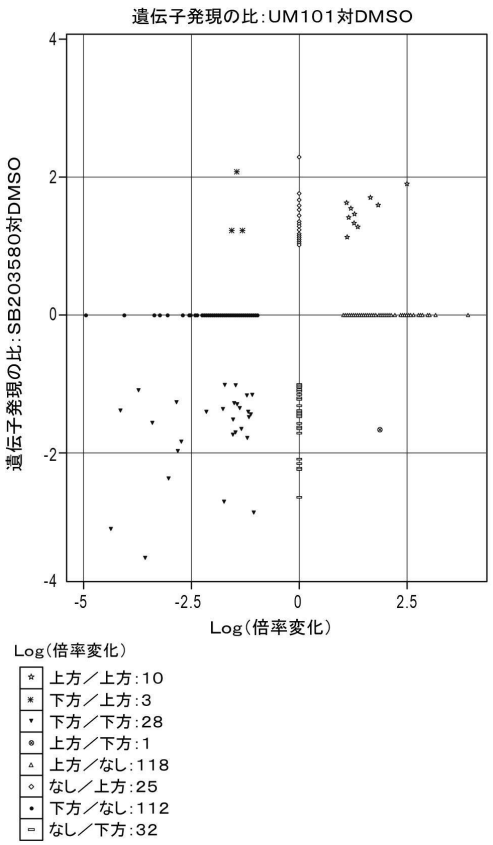
【図３Ｋ】



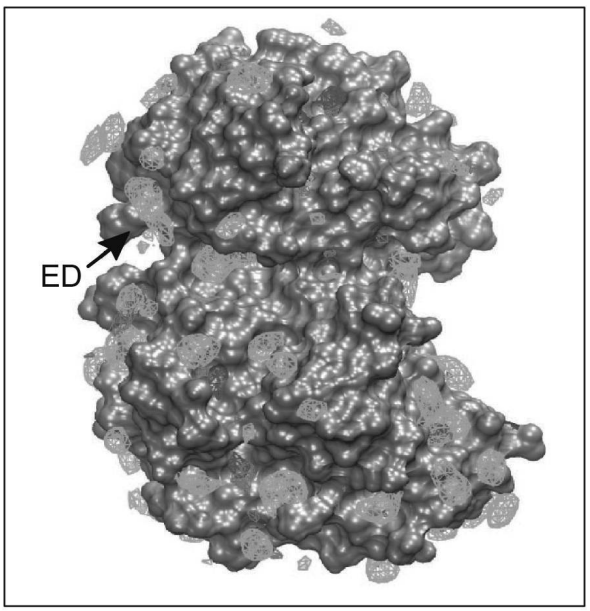
【図４】



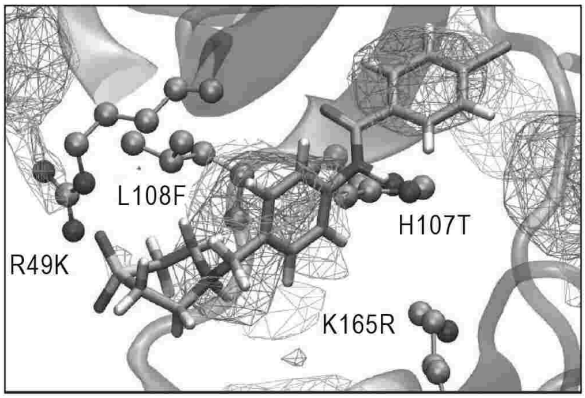
【図５】


遺伝子発現の比：UM101対DMSO
遺伝子発現の比：SB203580対DMSO
Log（倍率変化）
Log（倍率変化）
上方／上方：10
下方／上方：3
下方／下方：28
上方／下方：1
上方／なし：118
なし／上方：25
下方／なし：112
なし／下方：32

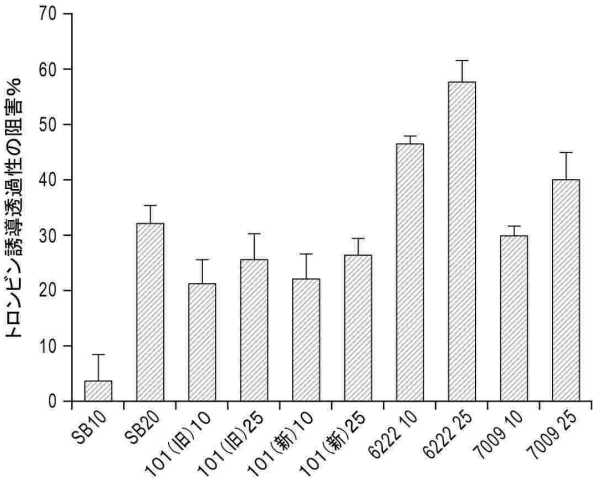
【図６】


ED

【図７】

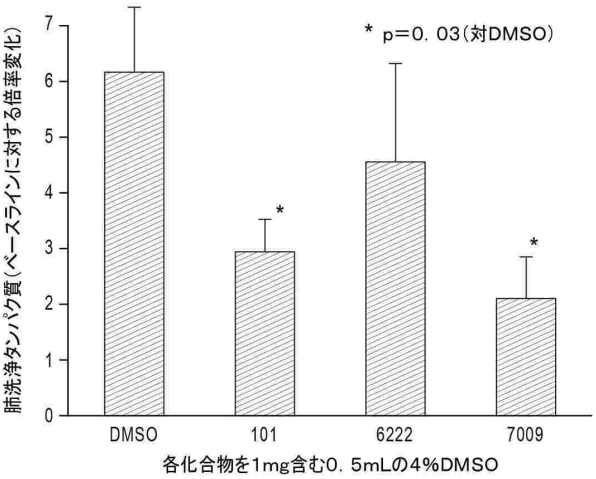

L108F
H107T
R49K
K165R

【図８】


トロンビン誘導透過性の阻害％
SB10
SB20
101(旧)10
101(旧)25
101(新)10
101(新)25
6222 10
6222 25
7009 10
7009 25

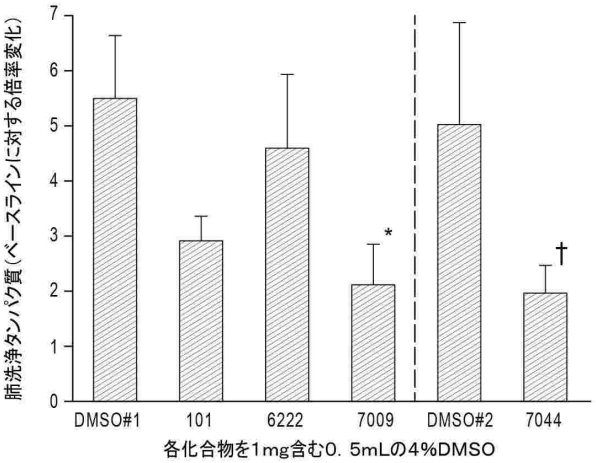
【図９】

全てのマウスは、39℃で24時間、100μgのLPS(i. t.)を受けた。
n=4
10／18および10／22に実施した実験



【図１０】

全てのマウスは、39℃で24時間、50μgのLPS(i. t.)を受けた。
全ての処置は、0. 5mLのDMSO中に1mgを含む(LPSの6時間後に投与)
平均値±SM、n=5
* p=0. 03(対DMSO#1); † p=0. 16(対DMSO#2)



フロントページの続き

(51)国際特許分類

			FI		
Ａ６１Ｋ	*31/541*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/541	
Ａ６１Ｐ	*1/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ	*9/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ	*11/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*11/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ	*19/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ	*25/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ	*29/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ｃ０７Ｄ	*213/82*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ｃ０７Ｄ	*215/54*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	213/82	
Ｃ０７Ｄ	*295/135*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	215/54	
Ｃ０７Ｄ	*307/66*	*(2006.01)*	Ｃ０７Ｄ	295/135	ＣＳＰ
			Ｃ０７Ｄ	307/66	

アメリカ合衆国、メリーランド、ボルティモア、マックヘンリー ストリート ７５０
(72)発明者 ハズデイ、ジェフリー、ディー．
アメリカ合衆国、メリーランド、ティモニウム、ダブリュー．ティモニウム ロード ７０７
(72)発明者 フレッチャー、スティーブン
アメリカ合衆国、メリーランド、ボルティモア、ベルト ストリート １５１６

合議体
審判長 井上 典之
審判官 野田 定文
審判官 関 美祝

(56)参考文献 国際公開第２０１７／２２３２８４（WO，Ａ１）

(58)調査した分野 (Int.Cl.，ＤＢ名)
C07D
A61K
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）