

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-534302

(P2019-534302A)

(43) 公表日 令和1年11月28日 (2019.11.28)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 498/18 (2006.01)	C 0 7 D 498/18 C S P	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	4 C 0 8 4
A 6 1 P 7/04 (2006.01)	A 6 1 P 7/04	4 C 0 8 6
A 6 1 P 3/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 53 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2019-524240 (P2019-524240)
 (86) (22) 出願日 平成29年11月8日 (2017.11.8)
 (85) 翻訳文提出日 令和1年7月2日 (2019.7.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2017/056991
 (87) 国際公開番号 W02018/087677
 (87) 国際公開日 平成30年5月17日 (2018.5.17)
 (31) 優先権主張番号 62/420,535
 (32) 優先日 平成28年11月10日 (2016.11.10)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 504389991
 ノバルティス アーゲー
 スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
 35
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄
 (74) 代理人 100181168
 弁理士 丸山 智裕
 (74) 代理人 100104282
 弁理士 鈴木 康仁

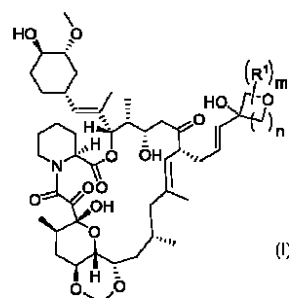
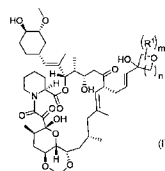
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 BMP 増強剤

(57) 【要約】

本開示は、式 (I)

【化 1】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する。

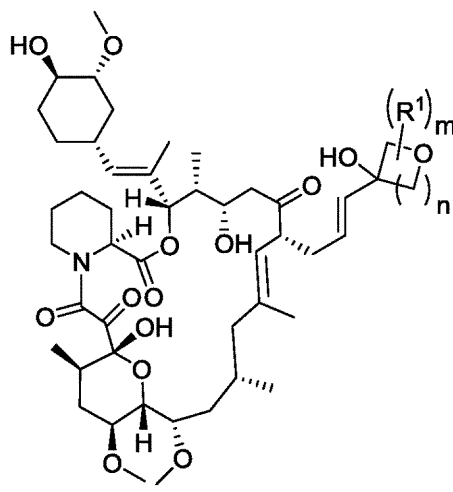
式 (I) の化合物を作製する方法およびそれらの使用方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

(式中、それぞれの R^1 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

20

n は、1、2、3、4、または5であり；および

m は、0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

n は、1、2、または3である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

n は、1 である、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

30

【請求項 4】

R^1 は、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 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可能な塩。

【請求項 5】

m は、0 または 1 である、請求項 1 ~ 4 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可能な塩。

【請求項 6】

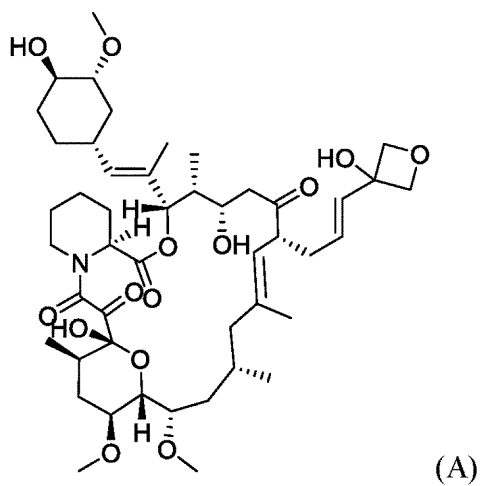
m は、0 である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 7】

40

化合物 (A) :

【化 2】



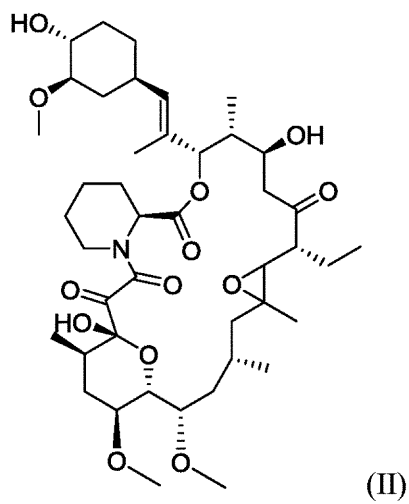
10

である、請求項 1 ～ 6 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可能な塩。

【請求項 8】

式 (I I)

【化 3】



20

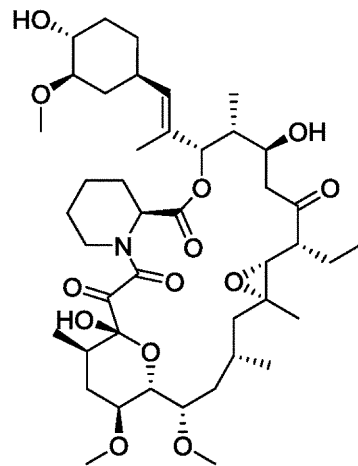
30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

化合物 (B) :

【化 4】



(B)

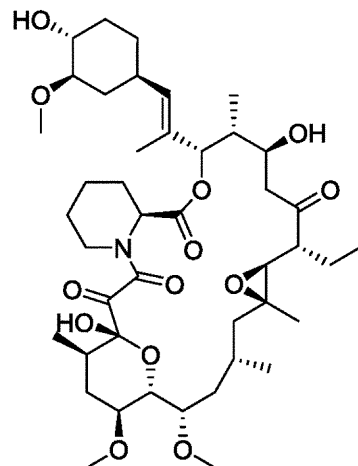
10

である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

化合物 (C) :

【化 5】



(C)

20

30

である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩と、1 つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬。

40

【請求項 13】

骨形態形成タンパク質 (BMP) シグナリングの増強を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 14】

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

50

【請求項 15】

腎疾患の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

【請求項 16】

前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

B M P シグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

10

【請求項 18】

前記疾患または障害は、P A H（肺動脈性高血圧症）；H H T（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症；緑内障；ドライアイ；大腸炎；I B D（炎症性腸疾患）；若年性ポリボース症候群；および線維症からなる群から選択される、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記黄斑変性症は、A M D（加齢黄斑変性症）である、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 20】

前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 21】

医薬品としての使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

【請求項 22】

遺伝性出血性末梢血管拡張症（H H T）の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

30

【請求項 23】

腎疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

【請求項 24】

前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、請求項 23 に記載の使用のための化合物。

【請求項 25】

B M P シグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象で行うことにおける使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

40

【請求項 26】

前記疾患または障害は、P A H（肺動脈性高血圧症）；H H T（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症；緑内障；ドライアイ；大腸炎；I B D（炎症性腸疾患）；若年性ポリボース症候群；および線維症からなる群から選択される、請求項 25 に記載の使用のための化合物。

【請求項 27】

前記黄斑変性症は、A M D（加齢黄斑変性症）である、請求項 26 に記載の使用のための化合物。

50

【請求項 28】

前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、請求項 26 に記載の使用のための化合物。

【請求項 29】

遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の治療のための医薬品の製造における、請求項 1～10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬の使用。

【請求項 30】

腎疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項 1～10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬の使用。

10

【請求項 31】

前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、請求項 30 に記載の使用。

【請求項 32】

BMPシグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象で行うための医薬品の製造における、請求項 1～10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬の使用。

【請求項 33】

前記疾患または障害は、PAH（肺動脈性高血圧症）；HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症；緑内障；ドライアイ；大腸炎；IBD（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症からなる群から選択される、請求項 32 に記載の使用。

20

【請求項 34】

前記黄斑変性症は、AMD（加齢黄斑変性症）である、請求項 33 に記載の使用のための化合物。

【請求項 35】

前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、請求項 33 に記載の使用のための化合物。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本出願は、参照により全体として本明細書に組み込まれる2016年11月10日に出願された米国特許出願第62/420,535号明細書からの優先権を主張する。

【背景技術】**【0002】**

骨形態形成タンパク質（BMP）シグナリングは、胚発生中のいくつかのプロセスおよび成体組織ホメオスタシスに関与している。BMPは、細胞運命、胚パターンニング、骨形成、軟骨形成、鉄ホメオスタシスを決定するための重要なシグナルを提供し、内皮細胞増殖、遊走および管形成の調節因子である。ヒトおよびマウスにおける遺伝子研究は、BMPシグナリングの摂動が種々の疾患をもたらすことを示している。BMP II型およびI型受容体の突然変異は、それぞれオスラー・ウェーバー・ランデュ病およびオスラー・ウェーバー・ランデュ症候群としても公知の肺動脈性高血圧症（PAH）（Long et al. Nature Medicine 21:777-784, 2015）、および遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）（Tillet et al. Front. Genetics 8(5):456, 2015; Wang et al. Genes & Diseases 1:87-105, 2014）に結び付いている。BMPシグナリングの欠損は、腎障害、タンパク尿疾患、および鉄過剰負荷貧血にも関与する（Sampath et al. (2017) Bone Morphogenetic Protein - 7 a

40

50

nd Its Role in Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Failure; Vukicevic S., Sampath K. (eds) Bone Morphogenetic Proteins: Systems Biology Regulators; Progress in Inflammation Research. Springer, Cham; Steinbicker et al. Blood 118(15):4224-4230)。

【0003】

さらに、HHTは、世界中で1:5000/8000の人々が罹患する遺伝性常染色体優性血管異形成である。特徴としては、粘膜表面の末梢血管拡張症（小血管拡張）および実質臓器の動静脈奇形（AVM）に起因する反復性鼻出血（鼻血）および/または慢性GI失血が挙げられる。大型のAVMは、肺（罹患個体の40～60%）、肝臓（40～70%）、脳（10%）および脊椎（1%）中で生じる。HHTの管理は、主として症状を抑える処置である。今日までHHT患者において同定された全ての突然変異は、BMP経路、例としてEndoglin(ENG)(HHT1、約45%)、Acvr11(ALK1)(HHT2、約42%)、およびSMAD4（若年性ポリポーシスおよびHHT、約1～2%）に影響を与える。これらの突然変異は、機能タンパク質のハプロ不全をもたらし、それは、脆弱な血管、毛細血管の過剰成長および膨大なAVMとして顕在化するHHTの病態生理を惹起する。BMPシグナリングの増強は、HHT患者の血管細胞中の経路シグナリングを正常化して新たな病変の形成を防止し、既存の末梢血管拡張症の退縮を支持する。

10

20

【0004】

BMP-7は、正常な腎実質の全ての部分において発現され、それは、近位細管の上皮中で最大である。これは、腎臓を急性および慢性障害、炎症および線維症から保護する。糖尿病性ネフロパシーは、慢性腎疾患の主原因である。糖尿病性ネフロパシーを有する30人の患者からの臨床データ（糖尿病性ネフロパシーの初期段階におけるBMP-7の発現増加およびその後の進行段階における減少を示す）は、腎構造および機能の保護におけるBMP-7の役割を強調する(Ivanac-Jankovic et al. Acta Clin Croat. 54(2):164-8, 2015)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

30

【0005】

FK506は、強力なBMP増強剤である。なぜなら、それは、BMP1型受容体からFKBP12を外し、したがってそれらのリン酸化部位を開放するためである(Spiekerkoetter et al. J. Clin. Invest. 123(8):3600-3613, 2013)。さらに、FK506は、免疫抑制性23員マクロライドラクトン天然生成物であり、実質臓器移植において臨床使用されている。FK506は、ユニークな小分子媒介タンパク質-タンパク質相互作用によりカルシニューリン活性を阻害する。FK506は、FKBP12に結合し、この二元複合体は、カルシニューリンに結合し、哺乳動物におけるpNFATの脱リン酸化を遮断し、免疫抑制をもたらす。(Nambu et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 27:2465-2471, 2017)。しかしながら、薬理的に、BMPシグナリングを増強するためにFK506によるカルシニューリン阻害は要求されない。(Dumont et al. J. Exp. Med. 176:751-760, 1992)。FK506およびFK506類似体の臨床毒性の大部分、例として腎毒性は、カルシニューリン阻害に伴う。したがって、カルシニューリン節約性FK506類似体は、改善した治療指数を有するべきである。したがって、BMPシグナリングを増強するが、カルシニューリン節約性である、腎疾患、HHTおよびBMPシグナリング欠損に関する他の障害のための新たな治療および治療法が依然として必要とされている。

40

【課題を解決するための手段】

【0006】

50

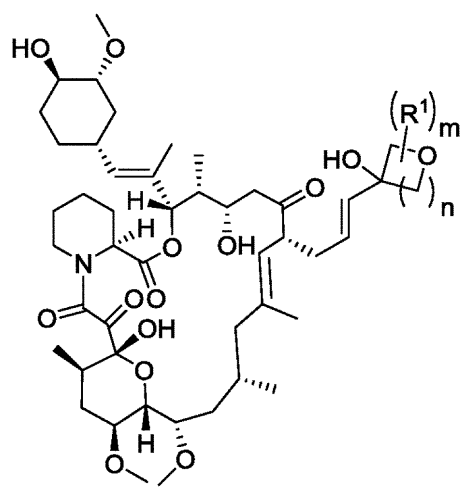
本開示は、とりわけ、カルシニューリン節約性BMP増強剤である化合物、その薬学的に許容可能な塩、その医薬組成物およびその組合せ医薬を提供する。本開示は、BMPシグナリング欠損に関する疾患または障害を治療、予防、または改善する方法であって、それを必要としている対象に治療有効量のカルシニューリン節約性BMP増強剤を投与することを含む方法をさらに提供する。一実施形態において、疾患または障害は、腎障害である。一実施形態において、腎障害は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。一実施形態において、疾患または障害は、PAH（肺動脈性高血圧症）；HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症（例えば、AMD（加齢黄斑変性症））；緑内障；大腸炎；IBD（炎症性腸疾患）；若年性ポリボース症候群；および線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）からなる群から選択される。

10

【0007】

一態様において、式(I)

【化1】



20

(式中、それぞれのR¹は、ハロ、シアノ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、ヘテロC₁~₁₀アルキル、およびC₁~₆ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

30

nは、1、2、3、4、または5であり；および

mは、0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書において提供される。

【0008】

一実施形態において、nは、1、2、または3である。一実施形態において、nは、1または2である。一実施形態において、nは、1である。

【0009】

一実施形態において、R¹は、ハロおよびC₁~₆アルキルからなる群から独立して選択される。一実施形態において、R¹は、独立して、C₁~₆アルキルである。一実施形態において、R¹は、独立して、ヘテロC₁~₁₀アルキルである、

40

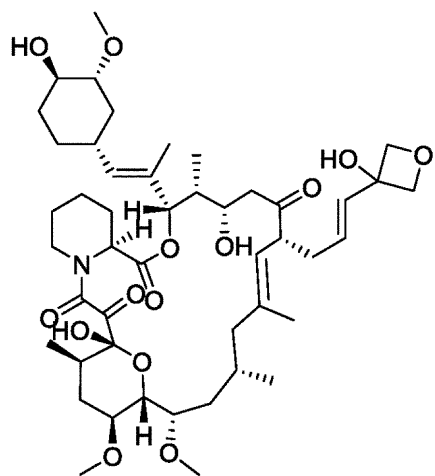
【0010】

一実施形態において、mは、0または1である。一実施形態において、mは、0である。一実施形態において、nは、1であり、およびmは、0である。

【0011】

一実施形態において、化合物は、化合物(A)：

【化 2】



(A)

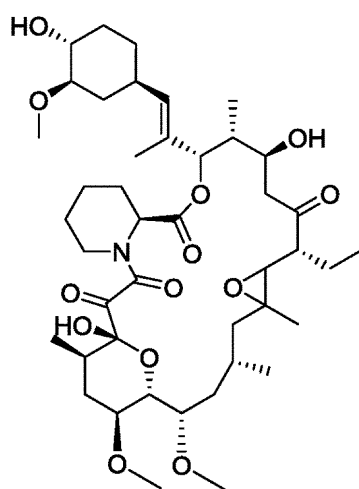
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 1 2】

別の態様において、式 (I I)

【化 3】



(II)

20

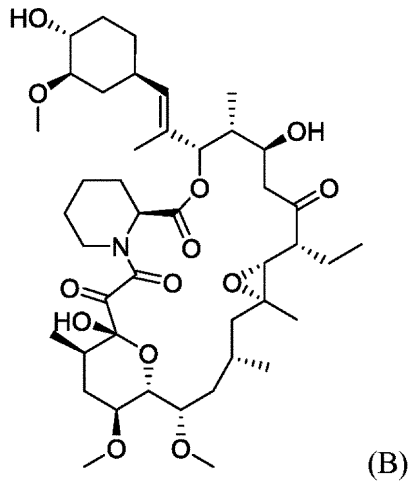
30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書において提供される。

【 0 0 1 3】

一実施形態において、化合物は、化合物 (B) :

【化 4】



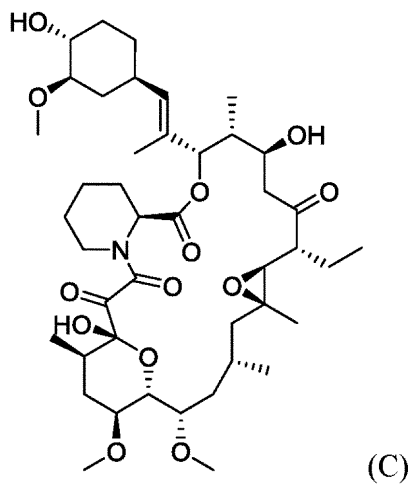
10

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0014】

一実施形態において、化合物は、化合物 (C) :

【化 5】



20

30

またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0015】

別の態様において、本開示は、治療有効量の式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

別の態様において、本開示は、治療有効量の式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を提供する。

40

【0017】

別の態様において、本開示は、骨形態形成タンパク質 (BMP) シグナリングの増強を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物；あるいは式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む

50

組合せ医薬を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0018】

別の態様において、本開示は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0019】

別の態様において、本開示は、腎疾患の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0020】

一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【0021】

別の態様において、本開示は、BMPシグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を対象に投与することを含む方法を提供する。

【0022】

一実施形態において、疾患または障害は、PAH（肺動脈性高血圧症）；HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治療；黄斑変性症（例えば、AMD（加齢黄斑変性症）；緑内障；ドライアイ；大腸炎；IBD（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）からなる群から選択される。

【0023】

別の態様において、本開示は、医薬品としての使用のための、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を提供する。

【0024】

別の態様において、本開示は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）の治療を、それを必要としている患者で行うことにおける使用のための、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を提供する。

【0025】

別の態様において、本開示は、腎疾患の治療を、それを必要としている対象で行うことにおける使用のための、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩および1つ以上の薬学的に許容可能

10

20

30

40

50

な担体；あるいは式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を提供する。

【００２６】

一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；ＡＫＩ（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【００２７】

別の態様において、本開示は、ＢＭＰシグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象で行うことにおける使用のための、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩および１つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬を提供する。

10

【００２８】

一実施形態において、疾患または障害は、ＰＡＨ（肺動脈性高血圧症）；ＨＨＴ（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症（例えば、ＡＭＤ（加齢黄斑変性症））；緑内障；ドライアイ；大腸炎；ＩＢＤ（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）からなる群から選択される。

20

【００２９】

別の態様において、本開示は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（ＨＨＴ）の治療を、それを必要としている対象において行うための医薬品の製造における、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩および１つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬の使用を提供する。

【００３０】

別の態様において、本開示は、腎疾患の治療を、それを必要としている対象において行うための医薬品の製造における、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩および１つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬の使用を提供する。

30

【００３１】

一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；ＡＫＩ（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【００３２】

別の態様において、本開示は、ＢＭＰシグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象において行うための医薬品の製造における、式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩および１つ以上の薬学的に許容可能な担体；あるいは式（Ⅰ）、（ⅠⅠ）の化合物、化合物（Ａ）、化合物（Ｂ）もしくは化合物（Ｃ）、またはその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬の使用を提供する。

40

【００３３】

一実施形態において、疾患または障害は、ＰＡＨ（肺動脈性高血圧症）；ＨＨＴ（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症（例えば、ＡＭＤ（加齢黄斑変性症））；緑内障；ドライアイ；大腸炎；ＩＢＤ（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）からなる群から選択される。

【００３４】

50

本発明の1つ以上の実施形態の詳細が本明細書に記載される。本開示の他の特徴、目的、および利点は、詳細な説明、実施例、および特許請求の範囲から明らかである。

【発明を実施するための形態】

【0035】

定義

具体的な官能基および化学用語の定義を以下により詳細に記載する。化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed. の内表紙に従って特定され、具体的な官能基は、一般に、それに記載のとおりに定義される。さらに、有機化学の一般原理ならびに具体的な官能部分および反応性は、Thomas Sorrell, Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March, March's Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., New York, 1989; および Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3rd Edition, Cambridge University Press, Cambridge, 1987に記載されている。

【0036】

特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、その構造の全ての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体）；例えば、それぞれの不斉中心についてのRおよびS立体配置、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体構造異性体も含むことを意味する。したがって、単一の立体化学異性体ならびに本化合物のエナンチオマー、ジアステレオマー異性体および幾何（または立体構造）異性体混合物は、本発明の範囲内である。特に記載のない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体は、本発明の範囲内である。さらに、特に記載のない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物も含むことを意味する。例えば、ジウテリウムもしくはトリチウムによる水素の置き換え、または¹³Cもしくは¹⁴C濃縮炭素による炭素の置き換えを含む本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明による治療剤として有用である。

【0037】

特定のエナンチオマーが好ましい場合、それは、一部の実施形態において、対応するエナンチオマーを実質的に有さずに提供することができ、「光学的に濃縮されている」と称することもできる。本明細書において使用される「光学的に濃縮されている」は、化合物が顕著に大きい比率の1つのエナンチオマーから構成されることを意味する。ある実施形態において、化合物は、少なくとも約90重量%の好ましいエナンチオマーから構成される。他の実施形態において、化合物は、少なくとも約95重量%、98重量%、または99重量%の好ましいエナンチオマーから構成される。好ましいエナンチオマーは、ラセミ混合物から当業者に公知の任意の方法、例としてキラル高速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により単離するか、または不斉合成により調製することができる。例えば、Jacques et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S. H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre

D a m e , I N 1 9 7 2) を参照されたい。

【 0 0 3 8 】

用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖飽和炭化水素基のラジカル（「 $C_1 \sim_{10}$ アルキル」）を指す。一部の実施形態において、アルキル基は、1～9つの炭素原子（「 $C_1 \sim_9$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～8つの炭素原子（「 $C_1 \sim_8$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～7つの炭素原子（「 $C_1 \sim_7$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～6つの炭素原子（「 $C_1 \sim_6$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～5つの炭素原子（「 $C_1 \sim_5$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～4つの炭素原子（「 $C_1 \sim_4$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～3つの炭素原子（「 $C_1 \sim_3$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1～2つの炭素原子（「 $C_1 \sim_2$ アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、1つの炭素原子（「 C_1 アルキル」）を有する。一部の実施形態において、アルキル基は、2～6つの炭素原子（「 $C_2 \sim_6$ アルキル」）を有する。 $C_1 \sim_6$ アルキル基の例としては、メチル（ C_1 ）、エチル（ C_2 ）、プロピル（ C_3 ）（例えば、*n*-プロピル、イソプロピル）、ブチル（ C_4 ）（例えば、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、*sec*-ブチル、イソ-ブチル）、ペンチル（ C_5 ）（例えば、*n*-ペンチル、3-ペンタニル、アミル、ネオペンチル、3-メチル-2-ブタニル、第3級アミル）、およびヘキシル（ C_6 ）（例えば、*n*-ヘキシル）が挙げられる。アルキル基の追加の例としては、*n*-ヘプチル（ C_7 ）、*n*-オクチル（ C_8 ）などが挙げられる。特に規定のない限り、アルキル基のそれぞれの例は、独立して、非置換（「非置換アルキル」）であるか、または1つ以上の置換基（例えば、ハロゲン、例えばF）により置換（「置換アルキル」）されている。ある実施形態において、アルキル基は、非置換 $C_1 \sim_{10}$ アルキル（例えば、非置換 $C_1 \sim_6$ アルキル、例えば- CH_3 （Me）、非置換エチル（Et）、非置換プロピル（Pr、例えば非置換*n*-プロピル（*n*-Pr）、非置換イソプロピル（*i*-Pr）、非置換ブチル（Bu、例えば非置換*n*-ブチル（*n*-Bu）、非置換*tert*-ブチル（*tert*-Buまたは*t*-Bu）、非置換*sec*-ブチル（*sec*-Bu）、非置換イソブチル（*i*-Bu））である。ある実施形態において、アルキル基は、置換 $C_1 \sim_{10}$ アルキル（例えば、置換 $C_1 \sim_6$ アルキル、例えば- CF_3 ）である。

10

20

30

【 0 0 3 9 】

用語「ハロアルキル」は、水素原子の1つ以上がハロゲン、例えばフルオロ、プロモ、クロロ、またはヨードにより独立して置き換えられている置換アルキル基を指し、それとしては、全ての水素がハロにより置き換えられたアルキル部分（例えば、ペルフルオロアルキル）が挙げられる。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～8つの炭素原子（「 $C_1 \sim_8$ ハロアルキル」）を有する。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～6つの炭素原子（「 $C_1 \sim_6$ ハロアルキル」）を有する。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～4つの炭素原子（「 $C_1 \sim_4$ ハロアルキル」）を有する。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～3つの炭素原子（「 $C_1 \sim_3$ ハロアルキル」）を有する。一部の実施形態において、ハロアルキル部分は、1～2つの炭素原子（「 $C_1 \sim_2$ ハロアルキル」）を有する。ハロアルキル基の例としては、- CF_3 、- CF_2CF_3 、- $CF_2CF_2CF_3$ 、- CCl_3 、- $CFCl_2$ 、- CF_2Cl などが挙げられる。

40

【 0 0 4 0 】

用語「アルキルアミノ」および「ジアルキルアミノ」は、それぞれ-NH（アルキル）および-NH（アルキル）₂ラジカルを指す。一部の実施形態において、アルキルアミノは、-NH（ C_1 - C_4 アルキル）である。一部の実施形態において、アルキルアミノは、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、イソ-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノまたは*tert*-ブチルアミノである。一部の実施形態において、ジアルキルアミノは、-NH（ C_1 - C_6 アルキル）₂である。一部の実施形態において、ジアルキルアミノは、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ

50

エチルアミノ、メチルプロピルアミノ、メチルイソプロピルアミノ、メチルブチルアミノ、メチルイソブチルアミノまたはメチルtertブチルアミノである。

【0041】

用語「アルコキシ」または「アルコキシル」は、-O-アルキルラジカルを指す。一部の実施形態において、アルコキシ基は、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、sec-ブトキシ、n-ペントキシ、n-ヘキソキシ、および1,2-ジメチルブトキシである。一部の実施形態において、アルコキシ基は、低級アルコキシ、すなわち1~6つの炭素原子を有するものである。一部の実施形態において、アルコキシ基は、1~4つの炭素原子を有する。

【0042】

「ヒドロキシルアルキル」または「ヒドロキシルアルキル」としては、1つ以上のヒドロキシル基により置換されているアルキル構造を挙げることができる。

【0043】

用語「ヘテロアルキル」は、親鎖内の（すなわちその隣接炭素原子間に挿入されている）、および/または親鎖の1つ以上の末端位置において配置されている酸素、窒素、または硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、1、2、3、または4つのヘテロ原子）をさらに含むアルキル基を指す。ある実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~10個の炭素原子および親鎖内の1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~10}アルキル」）を指す。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~9つの炭素原子および親鎖内の1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~9}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~8つの炭素原子および親鎖内の1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~8}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~7つの炭素原子および親鎖内の1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~7}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~6つの炭素原子および親鎖内の1つ以上のヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~6}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~5つの炭素原子および親鎖内の1または2つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~5}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~4つの炭素原子および親鎖内の1または2つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~4}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~3つの炭素原子および親鎖内の1つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~3}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1~2つの炭素原子および親鎖内の1つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{1~2}アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、1つの炭素原子および1つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC₁アルキル」）である。一部の実施形態において、ヘテロアルキル基は、2~6つの炭素原子および親鎖内の1または2つのヘテロ原子を有する飽和基（「ヘテロC_{2~6}アルキル」）である。特に規定のない限り、ヘテロアルキル基のそれぞれの例は、独立して、非置換（「非置換ヘテロアルキル」）であるか、または1つ以上の置換基により置換（「置換ヘテロアルキル」）されている。ある実施形態において、ヘテロアルキル基は、非置換ヘテロC_{1~10}アルキルである。ある実施形態において、ヘテロアルキル基は、置換ヘテロC_{1~10}アルキルである。

【0044】

用語「アルケニル」は、2~10個の炭素原子および1つ以上の炭素-炭素二重結合（例えば、1、2、3、または4つの二重結合）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカルを指す。一部の実施形態において、アルケニル基は、2~9つの炭素原子（「C_{2~9}アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2~8つの炭素原子（「C_{2~8}アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2~7つの炭素原子（「C_{2~7}アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2~6つの炭素原子（「C_{2~6}アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2~5つの炭素原子（「C_{2~5}アルケニル」）を有する。一部

10

20

30

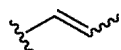
40

50

の実施形態において、アルケニル基は、2～4つの炭素原子（「 $C_2 \sim 4$ アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2～3つの炭素原子（「 $C_2 \sim 3$ アルケニル」）を有する。一部の実施形態において、アルケニル基は、2つの炭素原子（「 C_2 アルケニル」）を有する。1つ以上の炭素-炭素二重結合は、内部（例えば、2-ブテニル中）または末端（例えば、1-ブテニル中）であり得る。 $C_2 \sim 4$ アルケニル基の例としては、エテニル（ C_2 ）、1-プロペニル（ C_3 ）、2-プロペニル（ C_3 ）、1-ブテニル（ C_4 ）、2-ブテニル（ C_4 ）、ブタジエニル（ C_4 ）などが挙げられる。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては、上記の $C_2 \sim 4$ アルケニル基ならびにペンテニル（ C_5 ）、ペンタジエニル（ C_5 ）、ヘキセニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルケニルの追加の例としては、ヘプテニル（ C_7 ）、オクテニル（ C_8 ）、オクタトリエニル（ C_8 ）などが挙げられる。特に規定のない限り、アルケニル基のそれぞれの例は、独立して、非置換（「非置換アルケニル」）であるか、または1つ以上の置換基により置換（「置換アルケニル」）されている。ある実施形態において、アルケニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。ある実施形態において、アルケニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルケニルである。アルケニル基において、立体化学が規定されていない $C=C$ 二重結合（例えば、 $-CH=CHCH_3$ または

10

【化6】



20

）は、（E）または（Z）二重結合であり得る。

【0045】

用語「アルキニル」は、2～10個の炭素原子および1つ以上の炭素-炭素三重結合（例えば、1、2、3、または4つの三重結合）を有する直鎖または分枝鎖炭化水素基のラジカル（「 $C_2 \sim 10$ アルキニル」）を指す。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～9つの炭素原子（「 $C_2 \sim 9$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～8つの炭素原子（「 $C_2 \sim 8$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～7つの炭素原子（「 $C_2 \sim 7$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～6つの炭素原子（「 $C_2 \sim 6$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～5つの炭素原子（「 $C_2 \sim 5$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～4つの炭素原子（「 $C_2 \sim 4$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2～3つの炭素原子（「 $C_2 \sim 3$ アルキニル」）を有する。一部の実施形態において、アルキニル基は、2つの炭素原子（「 C_2 アルキニル」）を有する。1つ以上の炭素-炭素三重結合は、内部（例えば、2-ブチニル中）または末端（例えば、1-ブチニル中）であり得る。 $C_2 \sim 4$ アルキニル基の例としては、限定されるものではないが、エチニル（ C_2 ）、1-プロピニル（ C_3 ）、2-プロピニル（ C_3 ）、1-ブチニル（ C_4 ）、2-ブチニル（ C_4 ）などが挙げられる。 $C_2 \sim 6$ アルケニル基の例としては、上記の $C_2 \sim 4$ アルキニル基ならびにペンチニル（ C_5 ）、ヘキシニル（ C_6 ）などが挙げられる。アルキニルの追加の例としては、ヘプチニル（ C_7 ）、オクチニル（ C_8 ）などが挙げられる。特に規定のない限り、アルキニル基のそれぞれの例は、独立して、非置換（「非置換アルキニル」）であるか、または1つ以上の置換基により置換（「置換アルキニル」）されている。ある実施形態において、アルキニル基は、非置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。ある実施形態において、アルキニル基は、置換 $C_2 \sim 10$ アルキニルである。

30

40

【0046】

基は、特に明示的に提供されない限り、任意選択的に置換されている。用語「任意選択的に置換されている」は、置換または非置換であることを指す。ある実施形態において、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリール基は、任意選択的に置換されている。「任意選択的に置換されている」は、置換または非置換であり得

50

る基（例えば、「置換」もしくは「非置換」アルキル、「置換」もしくは「非置換」アルケニル、「置換」もしくは「非置換」アルキニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルケニル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロアルキニル、「置換」もしくは「非置換」カルボシクリル、「置換」もしくは「非置換」ヘテロシクリル、「置換」もしくは「非置換」アリールまたは「置換」もしくは「非置換」ヘテロアリール基）を指す。一般に、用語「置換」は、基上に存在する少なくとも1つの水素が許容可能な置換基、例えば置換時に安定化合物、例えば再配置、環化、排除、または他の反応により、例えば転換を自然に受けない化合物をもたらす置換基により置き換えられていることを意味する。特に示されない限り、「置換」基は、基の1つ以上の置換可能な位置における置換基を有し、任意の所与の構造中の2つ以上の位置が置換されている場合、置換基は、それぞれの位置において同一であるかまたは異なる。用語「置換」は、有機化合物の全ての許容可能な置換基による置換を含むことが企図され、安定化合物の形成をもたらす本明細書に記載の置換基のいずれかを含む。本開示は、安定化合物を得るための任意のおよび全てのそのような組合せを企図する。本開示の目的のため、ヘテロ原子、例えば窒素は、水素置換基および/またはヘテロ原子の価数を満たし、安定部分の形成をもたらす本明細書に記載の任意の好適な置換基を有し得る。本開示は、本明細書に記載の例示的な置換基により任意の様式に限定されるものではない。

【0047】

例示的な炭素原子置換基としては、限定されるものではないが、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-ON(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_2$ 、 $-N(R^{bb})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{cc})R^{bb}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{aa}$ 、 $-SSR^{cc}$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CHO$ 、 $-C(OR^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-OC(=O)R^{aa}$ 、 $-OCO_2R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$ 、 $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$ 、 $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2N(R^{bb})_2$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2OR^{aa}$ 、 $-OSO_2R^{aa}$ 、 $-S(=O)R^{aa}$ 、 $-OS(=O)R^{aa}$ 、 $-Si(R^{aa})_3$ 、 $-OSi(R^{aa})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{bb})_2$ 、 $-C(=O)SR^{aa}$ 、 $-C(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=S)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)SR^{aa}$ 、 $-OC(=O)SR^{aa}$ 、 $-SC(=O)OR^{aa}$ 、 $-SC(=O)R^{aa}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$ 、 $-P(R^{cc})_2$ 、 $-P(OR^{cc})_2$ 、 $-P(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(OR^{cc})_3^+X^-$ 、 $-P(R^{cc})_4$ 、 $-P(OR^{cc})_4$ 、 $-OP(R^{cc})_2$ 、 $-OP(R^{cc})_3^+X^-$ 、 $-OP(R^{cc})_4$ 、 $-OP(OR^{cc})_4$ 、 $-B(R^{aa})_2$ 、 $-B(OR^{cc})_2$ 、 $-BR^{aa}(OR^{cc})$ 、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール、および5～14員ヘテロアリールが挙げられ、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基により独立して置換されており； X^- は、対イオンであり；または炭素原子上の2つのジェミナルな水素は、基 $=O$ 、 $=S$ 、 $=NN(R^{bb})_2$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$ 、 $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$ 、 $=NR^{bb}$ 、または $=NOR^{cc}$ により置き換えられており；

R^{aa} のそれぞれの例は、 $C_1 \sim 10$ アルキル、 $C_1 \sim 10$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 10$ アルケニル、 $C_2 \sim 10$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 10$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 14$ アリール

10

20

30

40

50

、および5～14員ヘテロアリールから独立して選択され、または2つの R^{aa} 基は、結合して3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基により独立して置換されており；

R^{bb} のそれぞれの例は、水素、 $-OH$ 、 $-OR^{aa}$ 、 $-N(R^{cc})_2$ 、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{aa}$ 、 $-C(=O)N(R^{cc})_2$ 、 $-CO_2R^{aa}$ 、 $-SO_2R^{aa}$ 、 $-C(=NR^{cc})OR^a$ 、 $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2N(R^{cc})_2$ 、 $-SO_2R^{cc}$ 、 $-SO_2OR^{cc}$ 、 $-SOR^{aa}$ 、 $-C(=S)N(R^{cc})_2$ 、 $-C(=O)SR^{cc}$ 、 $-C(=S)SR^{cc}$ 、 $-P(=O)(R^{aa})_2$ 、 $-P(=O)(OR^{cc})_2$ 、 $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$ 、 $C_1 \sim_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim_{10}$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim_{10}$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim_{10}$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim_{10}$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim_{10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim_{14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから独立して選択され、または2つの R^{bb} 基は、結合して3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基により独立して置換されており； X^- は、対イオンであり；

R^{cc} のそれぞれの例は、水素、 $C_1 \sim_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim_{10}$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim_{10}$ アルケニル、 $C_2 \sim_{10}$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim_{10}$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim_{10}$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim_{10}$ アルキニル、 $C_3 \sim_{10}$ カルボシクリル、3～14員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim_{14}$ アリール、および5～14員ヘテロアリールから独立して選択され、または2つの R^{cc} 基は、結合して3～14員ヘテロシクリルもしくは5～14員ヘテロアリール環を形成し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{dd} 基により独立して置換されており；

R^{dd} のそれぞれの例は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OR^{ee}$ 、 $-ON(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_2$ 、 $-N(R^{ff})_3^+X^-$ 、 $-N(OR^{ee})R^{ff}$ 、 $-SH$ 、 $-SR^{ee}$ 、 $-SSR^{ee}$ 、 $-C(=O)R^{ee}$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2R^{ee}$ 、 $-OC(=O)R^{ee}$ 、 $-OCO_2R^{ee}$ 、 $-C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$ 、 $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$ 、 $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$ 、 $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$ 、 $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2N(R^{ff})_2$ 、 $-SO_2R^{ee}$ 、 $-SO_2OR^{ee}$ 、 $-OSO_2R^{ee}$ 、 $-S(=O)R^{ee}$ 、 $-Si(R^{ee})_3$ 、 $-OSi(R^{ee})_3$ 、 $-C(=S)N(R^{ff})_2$ 、 $-C(=O)SR^{ee}$ 、 $-C(=S)SR^{ee}$ 、 $-SC(=S)SR^{ee}$ 、 $-P(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $-P(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(R^{ee})_2$ 、 $-OP(=O)(OR^{ee})_2$ 、 $C_1 \sim_6$ アルキル、 $C_1 \sim_6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim_6$ アルケニル、 $C_2 \sim_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim_6$ アルキニル、 $C_3 \sim_{10}$ カルボシクリル、3～10員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim_{10}$ アリール、5～10員ヘテロアリールから独立して選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{gg} 基により独立して置換されているか、または2つのジェミナルな R^{dd} 置換基は、結合して $=O$ もしくは $=S$ を形成し得； X^- は、対イオンであり；

R^{ee} のそれぞれの例は、 $C_1 \sim_6$ アルキル、 $C_1 \sim_6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim_6$ アルケニル、 $C_2 \sim_6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim_6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim_6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim_6$ アルキニル、 $C_3 \sim_{10}$ カルボシクリル、 $C_6 \sim_{10}$ アリール、3～10員ヘテロシクリル、および3～10員ヘテロアリールから独立して選択され、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{gg} 基により独立して置換されており；

R^{ff} のそれぞれの例は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリールおよび5 ~ 10 員ヘテロアリールから独立して選択され、または2つの R^{ff} 基は、結合して3 ~ 10 員ヘテロシクリルもしくは5 ~ 10 員ヘテロアリール環を形成し、それぞれのアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、カルボシクリル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールは、0、1、2、3、4、または5つの R^{gg} 基により独立して置換されており；

R^{gg} のそれぞれの例は、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2H$ 、 $-SO_3H$ 、 $-OH$ 、 $-OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-ON(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3^+X^-$ 、 $-NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2^+X^-$ 、 $-NH_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})^+X^-$ 、 $-NH_3^+X^-$ 、 $-N(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(OH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NH(OH)$ 、 $-SH$ 、 $-SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SS(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-CO_2H$ 、 $-CO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OCO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})C(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC O_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=O)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-NHC(=O)NH_2$ 、 $-C(=NH)O(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(=NH)OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-OC(=NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OC(NH)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-OC(NH)NH_2$ 、 $-NHC(NH)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-NHC(=NH)NH_2$ 、 $-NH SO_2(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-SO_2NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SO_2OC_1 \sim 6$ アルキル、 $-OSO_2C_1 \sim 6$ アルキル、 $-SOC_1 \sim 6$ アルキル、 $-Si(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-OSi(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_3$ 、 $-C(=S)N(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-C(=S)NH(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)NH_2$ 、 $-C(=O)S(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})$ 、 $-C(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-SC(=S)SC_1 \sim 6$ アルキル、 $-P(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-P(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(C_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $-OP(=O)(OC_1 \sim 6 \text{ アルキル})_2$ 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ペルハロアルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 6$ アルキル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルケニル、ヘテロ $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ カルボシクリル、 $C_6 \sim 10$ アリール、3 ~ 10 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリールであり；または2つのジェミナルな R^{gg} 置換基は、結合して $=O$ もしくは $=S$ を形成し得； X^- は、対イオンである。

【0048】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フッ素（フルオロ、 $-F$ ）、塩素（クロロ、 $-Cl$ ）、臭素（ブロモ、 $-Br$ ）、またはヨウ素（ヨード、 $-I$ ）を指す。

【0049】

用語「ヒドロキシル」または「ヒドロキシ」は、基 $-OH$ を指す。

【0050】

用語「アミノ」は、基 $-NH_2$ を指す。用語「置換アミノ」は、広義には、一置換アミノ、二置換アミノ、または三置換アミノを指す。ある実施形態において、「置換アミノ」は、一置換アミノまたは二置換アミノ基である。

【0051】

用語「一置換アミノ」は、親分子に直接付着している窒素原子が1つの水素および水素以外の1つの基により置換されているアミノ基を指し、それとしては、 $-NH(R^{bb})$ 、 $-NHC(=O)R^{aa}$ 、 $-NHC O_2 R^{aa}$ 、 $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$ 、 $-NHC(=$

10

20

30

40

50

NR^{bb} 、 $\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、および $-\text{NHP}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ から選択される基が挙げられ、 R^{aa} 、 R^{bb} および R^{cc} は、本明細書に定義のとおりであり、基 $-\text{NH}(\text{R}^{\text{bb}})$ の R^{bb} は、水素でない。

【0052】

用語「二置換アミノ」は、親分子に直接付着している窒素原子が水素以外の2つの基により置換されているアミノ基を指し、それとしては、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{C}(=\text{NR}^{\text{bb}})\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{aa}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{\text{cc}})_2$ 、および $-\text{NR}^{\text{bb}}\text{P}(=\text{O})(\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_2)_2$ から選択される基が挙げられ、 R^{aa} 、 R^{bb} 、および R^{cc} は、本明細書に定義のとおりであり、但し、親分子に直接付着している窒素原子が水素により置換されていないことを条件とする。

10

【0053】

用語「三置換アミノ」は、親分子に直接付着している窒素原子が3つの基により置換されているアミノ基を指し、それとしては、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3$ および $-\text{N}(\text{R}^{\text{bb}})_3^+\text{X}^-$ から選択される基が挙げられ、 R^{bb} および X^- は、本明細書に定義のとおりである。

【0054】

化合物

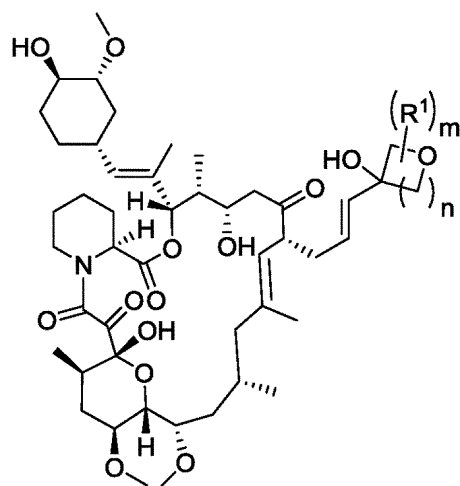
BMPシグナリングを増強する化合物、医薬組成物および組合せ医薬が本明細書に記載される。一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩が提供される。

20

【0055】

一態様において、式(I)

【化7】



30

(式中、それぞれの R^1 は、ハロ、シアノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、ヘテロ $\text{C}_1\sim 10$ アルキル、および $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

40

n は、1、2、3、4、または5であり；および

m は、0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書において提供される。

【0056】

一実施形態において、 n は、1、2、または3である。一実施形態において、 n は、1または2である。一実施形態において、 n は、1である。

【0057】

一実施形態において、 R^1 は、ハロおよび $\text{C}_1\sim 6$ アルキルからなる群から独立して選択される。一実施形態において、 R^1 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルである。一実施形態において、 R^1 は、独立して、ヘテロ $\text{C}_1\sim 10$ アルキルである。

50

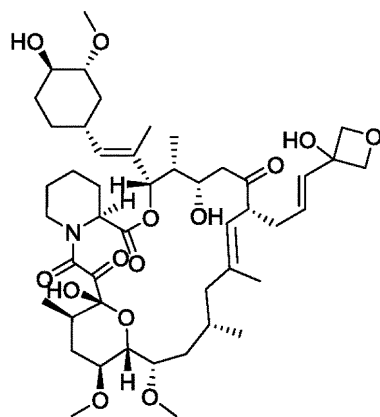
【 0 0 5 8 】

一実施形態において、mは、0または1である。一実施形態において、mは、0である。

【 0 0 5 9 】

第1の実施形態において、本発明は、

【 化 8 】



(A)

10

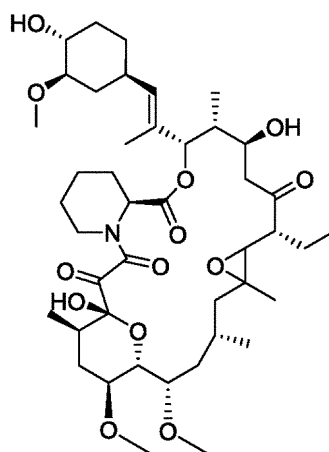
である化合物 (A) またはその薬学的に許容可能な塩である。

【 0 0 6 0 】

20

別の態様において、式 (I I)

【 化 9 】



(II)

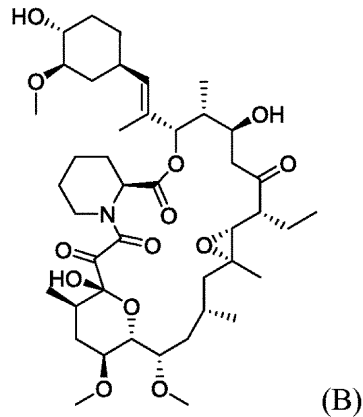
30

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩が本明細書において提供される。

【 0 0 6 1 】

第2の実施形態において、本発明は、

【化 1 0】



10

である化合物（B）またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0062】

第3の実施形態において、本発明は、治療有効量の第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物である。

【0063】

第4の実施形態において、本発明は、治療有効量の第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せである。あるこのような実施形態において、組合せは、組合せ医薬である。

20

【0064】

第5の実施形態において、本発明は、BMPシグナリングの増強を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法である。

【0065】

第6の実施形態において、本発明は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）および関連病態を治療する方法であって、第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる治療有効量の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法である。

30

【0066】

第7の実施形態において、本発明は、医薬品としての使用のための、第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0067】

第8の実施形態において、本発明は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（HHT）および関連病態の治療における使用のための、第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0068】

第9の実施形態において、本発明は、遺伝性出血性末梢血管拡張症および関連病態の治療のための医薬品の製造における、第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。

40

【0069】

第10の実施形態において、本発明は、腎疾患を治療する方法であって、治療有効量の第1もしくは第2の実施形態のいずれか1つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法である。一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【0070】

50

第 11 の実施形態において、本発明は、腎疾患の治療における使用のための、第 1 もしくは第 2 の実施形態のいずれか 1 つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【0071】

第 12 の実施形態において、本発明は、腎疾患の治療のための医薬品の製造における、第 1 もしくは第 2 の実施形態のいずれか 1 つによる化合物、またはその薬学的に許容可能な塩の使用である。一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。

【0072】

10

本明細書において使用される場合、用語 1 つまたは複数の「塩」は、本発明の化合物の酸付加塩または塩基付加塩を指す。「塩」は、特に「薬学的に許容可能な塩」を含む。用語「薬学的に許容可能な塩」は、本明細書に開示の化合物の生物学的有効性および特性を保持し、典型的には生物学的にも他の点でも不所望でない塩を指す。多くの場合、本明細書に開示の化合物は、アミノおよび/もしくはカルボキシル基またはそれらと類似する基の存在により酸の塩および/または塩基の塩を形成し得る。

【0073】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機および有機酸を用いて形成することができる。

【0074】

20

塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などが挙げられる。

【0075】

塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、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、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、およびスルホサリチル酸などが挙げられる。

【0076】

薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機および有機塩基を用いて形成することができる。

【0077】

30

塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩および周期表の第 I 族から第 X I I 族の金属が挙げられる。ある実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、および銅から誘導され；特に好適な塩としては、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウム塩が挙げられる。

【0078】

塩を誘導することができ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、置換アミン、例として天然に生じる置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。ある有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート (c h o l i n a t e)、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ペペラジンおよびトロメタミンが挙げられる。

40

【0079】

別の態様において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩/臭化水素酸塩、重炭酸塩/炭酸塩、重硫酸塩/硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カブリン酸塩、塩化物塩/塩酸塩、クロルテオフィロネート (c h l o r t h e o p h y l l o n a t e)、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩/ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクチオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシレ

50

ート (n a p s y l a t e)、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩形態の式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B)、または化合物 (C) を提供する。

【 0 0 8 0 】

一実施形態において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩 / 臭化水素酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩 / 塩酸塩、クロルテオ
10
フィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩形態の化合物 (A) を提供する。

【 0 0 8 1 】

一実施形態において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩 / 臭化水素酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩 / 硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩 / 塩酸塩、クロルテオ
20
フィロネート、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナブシレート、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩 / リン酸水素塩 / リン酸二水素塩、ポリガラクトロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン
30
酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、またはキシナホ酸塩形態の化合物 (B) を提供する。

【 0 0 8 2 】

別の態様において、本開示は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンまたはトロメタミン塩
形態の化合物 (A) および化合物 (B) を提供する。

【 0 0 8 3 】

一実施形態において、本開示は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエ
40
タノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンまたはトロメタミン塩形態の化合物 (A) を提供する。

【 0 0 8 4 】

一実施形態において、本開示は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、銅、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエ
タノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジンまたはトロメタミン
塩形態の化合物 (B) を提供する。

【 0 0 8 5 】

式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩は、化合物の非標識形態および同位体標識形態も表すもの
50

とする。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択される原子質量または質量数を有する原子により置き換えられていることを除き、本明細書に記される式により表される構造を有する。本開示の化合物に取り込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体、例えばそれぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I が挙げられる。本開示は、本明細書に定義の種々の同位体標識化合物、例えば放射性同位体、例えば ^3H および ^{14}C 、または非放射性同位体、例えば ^2H および ^{13}C が存在する化合物を含む。このような同位体標識化合物は、代謝研究（ ^{14}C を用いる）、反応速度論的研究（例えば、 ^2H または ^3H を用いる）、検出またはイメージング技術、例として陽電子放射断層撮影（PET）または単一光子放射コンピュータ断層撮影（SPECT）、例として薬物または基質組織分布アッセイにおいてまたは患者の放射線治療において有用である。特に、 ^{18}F または標識化合物は、PETまたはSPECT研究のために特に望ましいことがある。同位体標識の式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩は、一般に、当業者に公知の慣用の技術により、または従来用いられる非標識試薬に代えて適切な同位体標識試薬を使用して、添付の実施例および調製に記載のものと類似のプロセスにより調製することができる。

10

【0086】

さらに、より重い同位体、特に重水素（すなわち ^2H またはD）による置換は、より大きい代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加または投薬の必要性の低減または治療指標の改善から生じるある治療上の利点を提供し得る。これに関して、重水素は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の置換基とみなされることが理解される。このようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数により定義することができる。本明細書において使用される用語「同位体濃縮係数」は、規定の同位体における同位体存在度と天然存在度との比を意味する。本開示の化合物中の置換基が示される重水素である場合、そのような化合物は、それぞれ指定される重水素原子について少なくとも3500（それぞれ指定される重水素原子における52.5%の重水素の取り込み）、少なくとも4000（60%の重水素の取り込み）、少なくとも4500（67.5%の重水素の取り込み）、少なくとも5000（75%の重水素の取り込み）、少なくとも5500（82.5%の重水素の取り込み）、少なくとも6000（90%の重水素の取り込み）、少なくとも6333.3（95%の重水素の取り込み）、少なくとも6466.7（97%の重水素の取り込み）、少なくとも6600（99%の重水素の取り込み）、または少なくとも6633.3（99.5%の重水素の取り込み）の同位体濃縮係数を有する。

20

30

【0087】

本開示による薬学的に許容可能な溶媒和物としては、結晶化の溶媒が同位体により置換されている溶媒和物、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが挙げられる。

【0088】

水素結合のための供与体および/または受容体として作用し得る基を含有する式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩は、好適な共結晶子と共結晶を形成し得る。これらの共結晶は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩から、公知の共結晶形成手順により調製することができる。このような手順としては、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩と共結晶形成物との結晶化条件下における溶液中における破碎、加熱、共昇華、共融解、または接触およびそれにより形成された共結晶の単離が挙げられる。好適な共結晶子としては、参照により全体として本明細書に組み込まれる国際公開第2004/078163号パンフレットに記載のものが挙げられる。したがって、本開示は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩を含む共結晶をさらに提供する。

40

50

【0089】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に許容可能な担体」には、当業者に公知のとおり（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed. Mack Printing Company, 1990, pp. 1289 - 1329を参照されたい）、任意のおよび全ての溶媒、分散媒、コーティング剤、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、香味剤、色素などおよびそれらの組合せが含まれる。任意の慣用の担体が活性成分と不適合である場合を除き、治療または医薬組成物におけるその使用が企図される。

【0090】

式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的もしくは医学的応答、例えば酵素もしくはタンパク質活性の低減もしくは阻害を誘発するか、または症状を改善するか、病態を緩和するか、疾患進行を減速させるか、もしくは遅延させるか、または疾患を予防するなどの化合物の量を指す。非限定的な一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象に投与した場合、（1）（i）BMPにより媒介され、もしくは（ii）BMP活性に伴い、もしくは（iii）BMPの（正常または異常）活性を特徴とする病態または障害もしくは疾患を少なくとも部分的に緩和し、阻害し、予防し、および/もしくは改善し；または（2）BMPシグナリングを向上させ、もしくは増強するのに有効である式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の量を指す。別の非限定的な実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞、または組織、または非細胞性生体物質、または媒体に投与した場合、BMPシグナリングを少なくとも部分的に向上させるかまたは増強するのに有効である式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の量を指す。

【0091】

本明細書において使用される場合、用語「BMP増強剤」は、FKBP12を封鎖することにより、BMPシグナリングを、BMPシグナリング経路の突然変異、例えばENG、ALK1またはSmad4突然変異を保有する対象からの試料中のBMPシグナリングよりも少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約120%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%、または約500%高いレベルに（計測可能に）向上させる薬剤を意味する。一実施形態において、薬剤は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0092】

本明細書において使用される場合、語句「BMPシグナリングを向上させる」または「BMPシグナリングを増強する」は、FKBP12を封鎖し、増感または脱抑制を介してBMPシグナリングを増強する薬剤、例えば式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の能力を指す。一実施形態において、BMPシグナリングは、BMPシグナリング経路の突然変異、例えばENG、ALK1またはSmad4突然変異を保有する対象からの試料中のBMPシグナリングよりも少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、約95%、約100%、約120%、約150%、約200%、約250%、約300%、約350%、約400%、約450%、または約500%高いレベルに向上する。

【0093】

本明細書において使用される場合、用語「対象」は、動物を指す。典型的には、動物は

、哺乳動物である。対象は、例えば、霊長類（例えば、ヒト、男性または女性）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚、鳥類なども指す。ある実施形態において、対象は、霊長類である。さらなる他の実施形態において、対象は、ヒトである。

【0094】

本明細書において使用される場合、用語「阻害する」、「阻害」または「阻害すること」は、所与の病態、症状、もしくは障害、もしくは疾患の低減もしくは抑制、または生物学的な活性もしくはプロセスのベースライン活性の有意な減少を指す。

【0095】

本明細書において使用される場合、用語「治療する」、「治療すること」または任意の疾患もしくは障害の「治療」は、一実施形態において、疾患または障害を改善すること（すなわち疾患またはその臨床症状の少なくとも1つの発生を減速させるか、または停止させるか、または低減させること）を指す。別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、患者により識別可能でないことがあるものを含めた、少なくとも1つの身体的パラメータを緩和または改善することを指す。さらなる別の実施形態において、「治療する」、「治療すること」または「治療」は、疾患または障害の発生または発症または進行を予防するかまたは遅延させることを指す。

10

【0096】

本明細書において使用される場合、そのような対象が生物学的に、医学的にまたは生活の質においてそのような治療から利益を享受する場合、対象は、治療「を必要としている」。

20

【0097】

本明細書で使用される場合、用語「1つの(a)」、「1つの(an)」、「その(the)」および本発明に関連して（特に特許請求の範囲に関連して）使用される類似の用語は、本明細書に特に示されない限り、または文脈により明らかに矛盾しない限り、単数形および複数形の両方を網羅するものと解釈すべきである。

【0098】

本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に特に示されない限り、または特に文脈により明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書において提供される任意のおよび全ての例、または例示的な言語（例えば、「例えば」）の使用は、単に本発明をより良好に説明することを目的としており、他の点で特許請求される本発明の範囲を限定するものではない。

30

【0099】

式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩の任意の不斉原子（例えば、炭素など）は、ラセミまたはエナンチオマー的に濃縮されている、例えば(R)、(S)または(R,S)立体配置で存在し得る。ある実施形態において、それぞれの不斉原子は、(R)または(S)立体配置において少なくとも50%のエナンチオマー過剰率、少なくとも60%のエナンチオマー過剰率、少なくとも70%のエナンチオマー過剰率、少なくとも80%のエナンチオマー過剰率、少なくとも90%のエナンチオマー過剰率、少なくとも95%のエナンチオマー過剰率、または少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子における置換基は、可能な場合、シス-(Z)またはトランス-(E)形態で存在し得る。

40

【0100】

したがって、本明細書で使用される場合、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩は、考えられる異性体、回轉異性体、アトロプ異性体、互変異性体またはそれらの混合物、例えば実質的に純粋な幾何（シスまたはトランス）異性体、ジアステレオマー、光学異性体（対掌体）、ラセミ体またはそれらの混合物の1つの形態であり得る。

【0101】

50

異性体の任意の得られた混合物は、構成成分の物理化学的な差異に基づき、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別晶出により、純粋なまたは実質的に純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。

【0102】

最終生成物または中間体の任意の得られるラセミ体は、公知の方法により、例えば光学活性な酸または塩基を用いて得られるそれらのジアステレオマー塩の分離、および光学活性な酸性または塩基性化合物の遊離により、光学対掌体に分割することができる。したがって、特に、塩基性部分は、例えば、光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸またはカンファー-10-スルホン酸を用いて形成された塩の分別晶出により、本発明の化合物をそれらの光学対掌体に分割するために用いることができる。ラセミ生成物は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を使用する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)により分割することもできる。

10

【0103】

さらに、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)は、それらの塩を含め、それらの水和物の形態で得ることもでき、またはそれらの結晶化のために使用される他の溶媒を含み得る。式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩は、本質的にまたは設計により、薬学的に許容可能な溶媒(水を含む)との溶媒和物を形成し得る；したがって、本発明は、溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、1つ以上の溶媒分子との、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩(薬学的に許容可能なそれらの塩を含む)の分子錯体を指す。このような溶媒分子は、医薬分野において一般に使用され、レシピエントに無害であることが公知であるもの、例えば水、エタノールなどである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である錯体を指す。

20

【0104】

式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)、または化合物(C)は、それらの塩、水和物および溶媒和物を含め、本質的にまたは設計により、多形を形成し得る。

【0105】

別の態様において、本開示は、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。さらなる実施形態において、医薬組成物は、少なくとも2つの薬学的に許容可能な担体、例えば本明細書に記載のものを含む。本開示の目的のため、特に指定のない限り、溶媒和物および水和物は、一般に、組成物とみなされる。好ましくは、薬学的に許容可能な担体は、無菌である。医薬組成物は、特定の投与経路、例えば経口投与、非経口投与、および直腸投与などのために配合することができる。さらに、本開示の医薬組成物は、固体形態(例として、限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、丸剤、顆粒剤、散剤または坐剤)、または液体形態(例として、限定されるものではないが、懸濁液剤またはエマルション剤)で構成することができる。医薬組成物は、慣用の医薬操作、例えば滅菌に供することができ、および/または慣用の不活性希釈剤、滑沢剤、または緩衝剤、ならびに補助剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤および緩衝液を含有し得る。

30

40

【0106】

典型的には、医薬組成物は、活性成分を、

- a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロースおよび/またはグリシン；
- b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウムもしくはカルシウム塩および/またはポリエチレングリコール；錠剤について、さらに、
- c) 結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプンペースト、ゼラチン、ト

50

ラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび／またはポリビニルピロリドン；必要に応じて、

d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸もしくはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；ならびに

e) 吸収剤、着色料、香料および甘味料

の１つ以上と一緒に含む錠剤またはゼラチンカプセル剤である。

【 0 1 0 7 】

錠剤は、当技術分野において公知の方法によりフィルムコーティングまたは腸溶コーティングすることができる。

【 0 1 0 8 】

経口投与に好適な組成物としては、錠剤、トローチ剤、水性または油性懸濁液剤、分散性散剤または顆粒剤、エマルジョン剤、硬または軟カプセル剤、またはシロップもしくはエリキシル剤の形態の有効量の式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。経口使用が意図される組成物は、医薬組成物の製造分野において任意の公知の方法に従って調製され、そのような組成物は、薬学的に洗練された口当たりの良い製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される１つ以上の薬剤を含有し得る。錠剤は、活性成分を、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤との混合物で含有し得る。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒および崩壊剤、例えばコーンスターチまたはアルギン酸；結合剤、例えばデンプン、ゼラチンまたはアカシア；および滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクである。錠剤は、コーティングされていないか、または消化管における崩壊および吸収を遅延させるための公知の技術によりコーティングされており、それにより、より長期間にわたり持続作用を提供する。例えば、時間遅延材料、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を用いることができる。経口使用のための配合物は、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ゼラチンカプセル剤、または活性成分が水もしくは油性媒体、例えばピーナッツ油、流動パラフィンもしくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセル剤として提供することができる。

【 0 1 0 9 】

ある注射組成物は、水性等張液剤または懸濁液剤であり、坐剤は、有利には脂肪エマルジョン剤または懸濁液剤から調製される。前記組成物は滅菌することができ、ならびに／または補助剤、例えば保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節するための塩および／もしくは緩衝液を含有し得る。さらに、これらは、他の治療的に有益な物質も含有し得る。前記組成物は、慣用の混合、造粒またはコーティング方法に従ってそれぞれ調製され、約 0 . 1 ~ 7 5 % の活性成分を含有するかまたは約 1 ~ 5 0 % の活性成分を含有する。

【 0 1 1 0 】

経皮適用に好適な組成物は、有効量の本発明の化合物を好適な担体とともに含む。経皮送達に好適な担体としては、宿主の皮膚の通過を補助するための吸収性の薬理的に許容可能な溶媒が挙げられる。例えば、経皮デバイスは、支持部材と、化合物を任意選択的に担体とともに含有するリザーバーと、任意選択的に宿主を介して皮膚の化合物を制御された所定の速度において長時間にわたり送達するための速度制御障壁と、デバイスを皮膚に固定するための手段とを含むバンデージの形態である。

【 0 1 1 1 】

例えば、皮膚または眼球への局所適用に好適な組成物としては、水溶液剤、懸濁液剤、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、または例えば、エアゾール剤などによる送達のためのスプレー可能配合物を含む。このような局所送達系は、特に、例えば皮膚癌の治療のための、例えばサンクリーム剤、ローション剤、スプレー剤などにおける予防的使用のための経皮

10

20

30

40

50

適用に適切である。したがって、これらは、特に局所、例として化粧品、当技術分野において周知の配合物における使用に好適である。このようなものは、可溶化剤、安定剤、張性向上剤、緩衝液および保存剤を含有し得る。

【0112】

本明細書において使用される場合、局所適用は、吸入または鼻腔内適用にも関係し得る。これらは、好都合には、乾燥粉末吸入器からの乾燥粉末の形態（単独、混合物として、例えばラクトースとのドライブレンド、または例えば、リン脂質との混合構成成分粒子としてのいずれか）、または加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザーもしくはネブライザーからのエアゾールスプレー提供物の形態で好適な噴射剤を使用してもしくは使用せずに送達することができる。本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形としては、散剤、スプレー剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、貼付剤および吸入剤が挙げられる。活性化合物は、無菌条件下で薬学的に許容可能な担体、および望ましいことがある任意の保存剤、緩衝液、または噴射剤と混合することができる。

10

【0113】

軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤およびゲル剤は、本発明の活性化合物に加え、賦形剤、例えば動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルクおよび酸化亜鉛、またはそれらの混合物を含有し得る。

【0114】

散剤およびスプレー剤は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩に加え、賦形剤、例えばラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウムおよびポリアミド粉末、またはそれらの物質の混合物を含有し得る。スプレー剤は、慣例の噴射剤、例えばクロロフルオロ炭化水素および揮発性非置換炭化水素、例えばブタンおよびプロパンをさらに含有し得る。

20

【0115】

経皮貼付剤は、身体への式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の制御送達を提供する追加の利点を有する。このような剤形は、化合物を適切な媒体中で溶解または分散させることにより作製することができる。吸収向上剤を使用して皮膚を通る化合物のフラックスを増加させることもできる。このようなフラックスの速度は、速度制御膜を提供するか、または活性化合物をポリマーマトリックスもしくはゲル中で分散させることにより制御することができる。

30

【0116】

眼科配合物、眼軟膏剤、散剤、液剤なども本発明の範囲内であると企図される。

【0117】

遊離形態の式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩形態は、有益な薬理学的特性、例えばBMP増強特性、例えば次のセクションに提供されるインビトロおよびインビボ試験において示されるものを呈し、したがって、治療法に、または研究用化学物質として、例えばツール化合物としての使用に適用される。

40

【0118】

使用方法

式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載の疾患および障害の治療において有用であり得る。一実施形態において、疾患または障害は、BMPシグナリング欠損に関連し、BMPの増強により治療することができる。一実施形態において、障害は、腎疾患である。一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。一実施形態において、障害は、PAH（肺動脈性高血圧症）；HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治

50

癒；黄斑変性症（例えば、AMD（加齢黄斑変性症））；緑内障；ドライアイ；大腸炎；IBD（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；創傷治癒；線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）；骨格筋神経原性萎縮；アラジール症候群；および胆道閉鎖症からなる群から選択される。

【0119】

一実施形態において、本開示は、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩を含む治療方法を提供する。一実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。一実施形態において、障害は、腎疾患である。一実施形態において、腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；AKI（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される。一実施形態において、障害は、PAH（肺動脈性高血圧症）；HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症（例えば、AMD（加齢黄斑変性症））；緑内障；ドライアイ；大腸炎；IBD（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；創傷治癒；線維症（例えば、肺、肝臓、および腎臓）；骨格筋神経原性萎縮；アラジール症候群；および胆道閉鎖症からなる群から選択される。

10

【0120】

一実施形態において、疾患は、HHT（遺伝性出血性末梢血管拡張症）である。

【0121】

一実施形態において、疾患は、肺動脈性高血圧症（PAH）である。

20

【0122】

一実施形態において、疾患は、タンパク尿腎疾患または急性腎障害（AKI）である。

【0123】

一実施形態において、疾患は、鉄過剰負荷貧血である。

【0124】

一実施形態において、疾患は、骨折治癒である。

【0125】

一実施形態において、疾患は、緑内障である。

【0126】

一実施形態において、疾患は、ドライアイである。

30

【0127】

一実施形態において、疾患は、若年性ポリポーシス症候群である。

【0128】

一実施形態において、疾患は、骨格筋神経原性萎縮である。

【0129】

一実施形態において、疾患は、肺、肝臓または腎臓線維症である。

【0130】

一実施形態において、疾患は、アラジール症候群である。

【0131】

一実施形態において、疾患は、胆道閉鎖症である。

40

【0132】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には出血性末梢血管拡張症（HHT）である。

【0133】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することが

50

できる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には肺動脈性高血圧症（PAH）である。

【0134】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適にはタンパク尿腎疾患および急性腎障害である。

【0135】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には鉄過剰負荷貧血である。

10

【0136】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には骨折治癒である。

20

【0137】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には緑内障である。

【0138】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適にはドライアイである。

30

【0139】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には若年性ポリボース症候群である。

【0140】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には骨格筋神経原性萎縮である。

40

【0141】

さらに、本開示は、治療法における、式（I）、（II）の化合物、化合物（A）、化合物（B）もしくは化合物（C）、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、BMPシグナリングの増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には肺、肝臓、および腎臓線維症である。

50

【 0 1 4 2 】

さらに、本開示は、治療法における、式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、B M P の増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適にはアレルギー症候群である。

【 0 1 4 3 】

さらに、本開示は、治療法における、式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、治療法は、B M P の増強により治療することができる疾患から選択される。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には胆道閉鎖症である。

10

【 0 1 4 4 】

さらに、本開示は、医薬品の製造のための、式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩の使用を提供する。さらなる実施形態において、医薬品は、B M P シグナリングの増強により治療することができる疾患の治療のためのものである。別の実施形態において、疾患は、上記リストから選択され、好適には出血性末梢血管拡張症 (H H T) である。

【 0 1 4 5 】

本開示の医薬組成物または組合せは、約 5 0 ~ 7 0 k g の対象について約 1 ~ 1 0 0 0 m g の活性成分、または約 1 ~ 5 0 0 m g もしくは約 1 ~ 2 5 0 m g もしくは 1 ~ 1 5 0 m g もしくは約 0 . 5 ~ 1 0 0 m g、もしくは約 1 ~ 5 0 m g の活性成分の単位投薬量であり得る。化合物、医薬組成物、またはそれらの組合せの治療有効投薬量は、対象の種、体重、年齢および個々の状態、ならびに治療されている障害もしくは疾患またはそれらの重症度にも依存する。通常の技能の医師、臨床医または獣医師は、障害または疾患を予防するか、治療するか、またはその進行を阻害するために必要な活性成分のそれぞれの有効量を容易に決定することができる。

20

【 0 1 4 6 】

上記に挙げられる投薬特性は、有利には、哺乳動物、例えばマウス、ラット、イヌ、サル、またはそれらの単離された臓器、組織および標本を使用するインビトロおよびインビボ試験を介して実証可能である。本発明の化合物は、溶液、例えば水溶液の形態においてインビトロで、および腸内、非経口的、有利には静脈内のいずれかで、例えば懸濁液としてまたは水溶液中においてインビボで適用することができる。インビトロでの投薬量は、約 10^{-3} モル濃度 ~ 10^{-9} モル濃度の範囲であり得る。インビボの治療有効量は、投与経路に応じて約 0 . 1 ~ 5 0 0 m g / k g、または約 1 ~ 1 0 0 m g / k g の範囲であり得る。

30

【 0 1 4 7 】

本開示による化合物の活性は、以下の方法により評価することができる。

【 0 1 4 8 】

式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩は、1 つ以上の他の治療剤と同時、またはその前もしくは後のいずれでも投与することができる。式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩は、同一または異なる投与経路により別個に、または他の薬剤と同一の医薬組成物中で一緒に投与することができる。治療剤は、例えば、治療的に活性であるか、または本発明の化合物との組合せで患者に投与された場合に治療活性を向上させる化合物、ペプチド、抗体、抗体断片または核酸である。

40

【 0 1 4 9 】

一実施形態において、本開示は、式 (I)、(I I) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩および少なくとも 1 つの

50

他の治療剤を、治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品を提供する。一実施形態において、治療法は、BMPシグナリングにより媒介される疾患または病態の治療である。組合せ製剤として提供される製品としては、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および他の治療剤を同一の医薬組成物中で一緒に含む組成物、または別個の形態、例えばキットの形態の式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および他の治療剤が挙げられる。

【0150】

一実施形態において、本開示は、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択的に、医薬組成物は、上記の薬学的に許容可能な担体を含み得る。

10

【0151】

一実施形態において、本開示は、2つ以上の別個の医薬組成物を含み、それらの少なくとも1つは、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩を含有するキットを提供する。一実施形態において、キットは、前記組成物を別個に保持する手段、例えば容器、分割ボトル、または分割ホイルパッケージを含む。このようなキットの一例は、錠剤、カプセル剤などのパッケージングに典型的に使用されるブリストアックである。

20

【0152】

本開示のキットは、異なる剤形の投与、例えば経口および非経口投与に、異なる投薬間隔における別個の組成物の投与に、または別個の組成物の互いに対するタイトレーションに使用することができる。コンプライアンスを補助するため、本開示のキットは、典型的には投与指示書を含む。

【0153】

本開示の組合せ療法において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および他の治療剤は、同一または異なる製造業者により製造および/または配合され得る。さらに、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および他の治療剤は、(i)医師への組合せ製品の提供前(例えば、本発明の化合物および他の治療剤を含むキットの場合)；(ii)医師自身(または医師の指導下)により投与直前に；(iii)例えば、本発明の化合物および他の治療剤の連続投与中に患者自身で組合せ療法にまとめることができる。

30

【0154】

したがって、本発明は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療するための、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、医薬品は、別の治療剤との投与のために調製される、使用を提供する。本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療するための別の治療剤の使用であって、医薬品は、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩とともに投与される、使用も提供する。

40

【0155】

本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療する方法における使用のための、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩であって、別の治療剤との投与のために調製される式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩も提供する。本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療する方法における使用のための別の治療剤であって、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩

50

との投与のために調製される別の治療剤も提供する。本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療する方法における使用のための、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩であって、別の治療剤とともに投与される式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩も提供する。本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療する方法における使用のための別の治療剤であって、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩とともに投与される別の治療剤も提供する。

【0156】

本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療するための、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、患者は、別の治療剤により既に(例えば、24時間以内に)治療されている、使用も提供する。本開示は、BMPにより媒介される疾患または病態を治療するための別の治療剤の使用であって、患者は、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩により既に(例えば、24時間以内に)治療されている、使用も提供する。

10

【0157】

一実施形態において、他の治療剤は、抗VEGF抗体、例えばベバシズマブ、分離ダイズタンパク質、抗線維素薬(antifibrinolytic)、例えばトラネキサム酸、CRBNモジュレーター、例えばサリドマイド、bFGF誘導抗線維素薬、VEGF誘導抗血管新生薬、ソマスタチン模倣体、例えばオクレオチド、GHIH模倣体、エストロゲン受容体アンタゴニスト、例えばタモキシフェンおよびボマリドミドから選択される。

20

【0158】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および抗VEGF抗体を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【0159】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および分離ダイズタンパク質を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

30

【0160】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩および抗線維素薬を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【0161】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩およびCRBNモジュレーターを治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

。

【0162】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩およびbFGF誘導抗血管新生薬を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

40

【0163】

一実施形態において、式(I)、(II)の化合物、化合物(A)、化合物(B)もしくは化合物(C)、またはその薬学的に許容可能な塩およびVEGF誘導抗血管新生薬を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【0164】

50

一実施形態において、式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩およびソマスタチン模倣体を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【0165】

一実施形態において、式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩および GHIH 模倣体を治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【0166】

一実施形態において、式 (I)、(II) の化合物、化合物 (A)、化合物 (B) もしくは化合物 (C)、またはその薬学的に許容可能な塩およびエストロゲン受容体アンタゴニストを治療法における同時、別個または連続使用のための組合せ製剤として含む製品が提供される。

【実施例】

【0167】

以下の実施例は、本発明を説明するものであり、本発明を限定するものとして解釈すべきでない。温度は、摂氏度で記される。特に挙げられない限り、全ての蒸発は、減圧下において、典型的には約 15 mmHg ~ 100 mmHg (20 ~ 133 mbar) で実施される。最終生成物、中間体および出発材料の構造は、標準的な分析方法、例えば微量分析および分光学的特徴、例えば MS、IR、NMR により確認される。使用される略語は、当技術分野において慣用のものである。

【0168】

本発明の化合物を合成するために利用される全ての出発材料、ビルディングブロック、試薬、酸、塩基、脱水剤、溶媒および触媒は、市販されているか、または当業者に公知の有機合成方法により生成することができる。さらに、本発明の化合物は、以下の実施例に示される当業者に公知の有機合成方法により生成することができる。

【0169】

分析条件

HRMS カラム：実験：LC-UV/ESI-MS データを Acuity G2 Xevo QToF 上で記録した - Rs (FWHM) > 20000 溶出剤 A：水 + 0.1% のギ酸 溶出剤 B：アセトニトリル + 0.1% のギ酸。

大員環カラム：Waters BEH C18 2.1 x 50 mm 1.7 um 60 C : 条件：0.1% のギ酸を有する 10 mM のギ酸アンモニウム中 20 ~ 90% のアセトニトリル：メタノール：水 (80 : 15 : 5) 1 mL / 分。

【0170】

略語のリスト

HGII = Hoveyda Grubbs 第 2 世代触媒

DCE = 1, 2 - ジクロロエタン

MeOH = メタノール

r. t. = 室温

【0171】

FK-506 (タクロリムス)

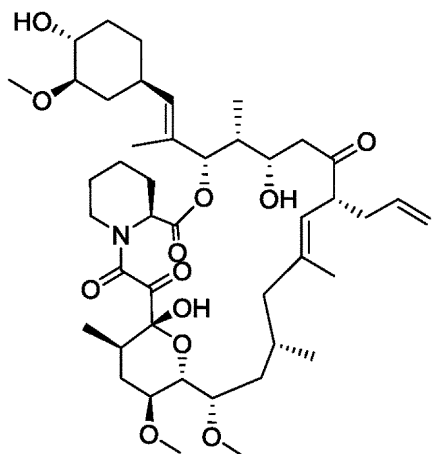
10

20

30

40

【化 1 1】



10

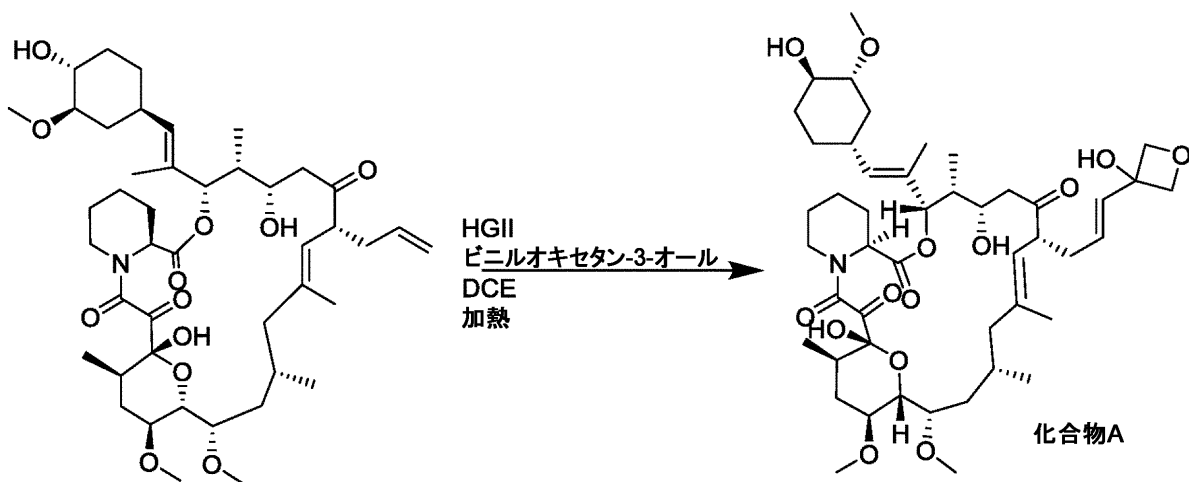
(FK-506またはフジマイシンとしても公知、商標名Prograf(登録商標)、Advagraf(登録商標)、Protopic(登録商標))は、臓器拒絶反応のリスクを低下させるために同種臓器移植後に主に使用される免疫抑制薬である。これは、身体の獲得(または適応)免疫応答に不可欠であるT細胞の発生および増殖を促進する分子インターロイキン-2の産生を阻害することによりそのリスク低下を達成する。化学的には、これは、細菌ストレプトマイセス・ツクバエンシス(*Streptomyces tsukubaensis*)を含有する日本の土壌試料の発酵プロスから1987年に最初に発見された23員マクロライドラクトンである。

20

【0172】

実施例1．化合物Aの合成

【化 1 2】



30

5 mLのマイクロ波バイアル中のFK506(50 mg、0.062 mmol)のDCE(容量: 622 μ l)中溶液にHGII(3.90 mg、6.22 μ mol)およびビニルオキセタン-3-オール(125 mg、1.244 mmol)を添加した。溶液を30秒間攪拌し、次いでマイクロ波中で150において5分間放射線照射し、その時間にわたり、反応物は、琥珀色に変色した。

40

【0173】

反応混合物を濾過し、MeOHによりリンスした。粗製反応物を減圧下で濃縮し、最小量のMeOH中で再懸濁させた。反応物をSFC(SFC機器: Thar 80、カラム: Princeton 2-EP 20 x 150 mm 5 μ m、流量: 80 g/分、共溶媒: 12%のメタノール、検出: 205 nm、BPR設定値: 125 bar(オープン40))により精製して標的化合物をクリーム色固体(21 mg、39%の収率)として得

50

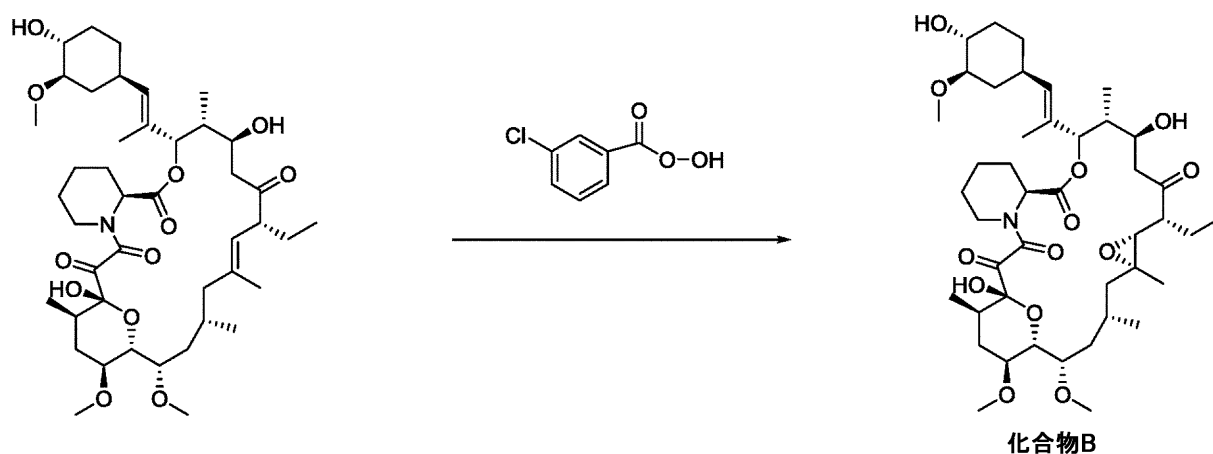
た。 ^1H NMR (400 MHz、 CDCl_3)、診断分析は、6 ~ 7 ppmの末端オレフィンピークの消失を示す。 ^{13}C NMRは、脂肪族炭素の追加に対応する40 ~ 80 ppmのピークの追加を示す。 ^{13}C NMR (MeOD中の主異性体) : 10.78, 13.36, 15.96, 16.52, 20.21, 22.14, 25.37, 27.25, 28.16, 28.91, 31.83, 33.55, 35.17, 35.90, 36.17, 36.79, 40.25, 41.67, 45.54, 46.50, 47.71, 53.79, 54.47, 56.18, 56.68, 57.39, 55.70, 57.90, 70.32, 73.86, 74.63, 75.12, 76.93, 81.38, 85.21, 85.25, 99.06, 124.20, 128.51, 133.05, 133.86, 134.32, 140.23, 167.51, 170.65, 198.47, 212.39. HRMS $\text{C}_{47}\text{H}_{74}\text{NO}_{14}$ (M + H) に対する計算値 876.5109, 実測値 876.5105.

10

【0174】

実施例2. 化合物Bの合成

【化13】



20

アスコマイシン (1当量) の無水DCM中0.03 M溶液に0 においてmCPBA (77%の湿潤粉末、1.2当量) を添加した。反応混合物を0 において1.5時間攪拌し、次いで室温において一晚攪拌した。反応混合物を飽和 Na_2SO_3 水溶液によりクエンチし、EtOAcにより希釈した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液およびブラインにより洗浄した。次いで、有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/EtOAc (40/60 ~ 20/80) により溶出させた。回収分画を2回目には逆相シリカゲルクロマトグラフィー (水/アセトニトリル中0.1%の NH_4OH 、アセトニトリルの30 ~ 80%の勾配) により精製した。

30

【0175】

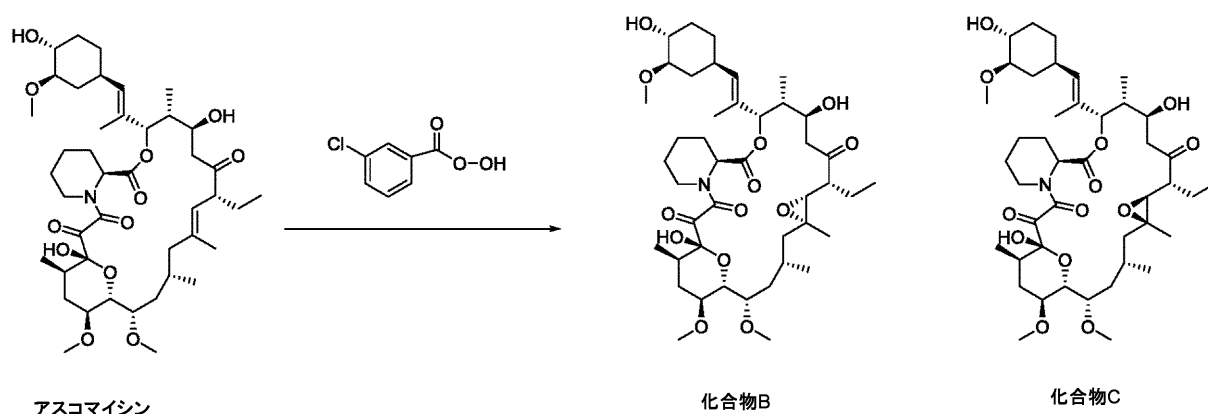
回収分画を凍結乾燥させた。乾燥固体をSFCにより精製して化合物Bを>98%の純度および7 ~ 8%の収率で提供した。(SFC機器: Thar 80、カラム: Kinetex ビフェニル30 x 150 mm 5 μm 、流量: 80 g/分、共溶媒: 12%のメタノール、検出: 205 nm、BPR設定値: 125 bar (オープン40))。 ^{13}C NMR (d_6 -DMSO中の主異性体) : 10.32, 11.29, 11.54, 15.60, 15.65, 18.31, 19.76, 23.57, 23.73, 24.76, 27.75, 30.31, 31.55, 32.37, 33.79, 34.73, 35.81, 35.97, 37.99, 39.69, 46.51, 50.54, 52.63, 54.87, 55.61, 56.46, 57.05, 60.02, 62.58, 66.58, 71.24, 72.32, 72.56, 74.37, 82.94, 83.07, 97.88, 129.88, 135.17, 165.64, 168.62, 197.48, 212.43. HRMS $\text{C}_{43}\text{H}_{69}\text{NO}_{13}$ に対する計算値 807.4769, 実測値 807.4769.

40

【0176】

50

【化 1 4】



アスコマイシン（１当量）の無水DCM中０．０３Ｍ溶液に０ においてmCPBA（７７％の湿潤粉末、１．２当量）を添加した。反応混合物を０ において１．５時間攪拌し、次いで室温において一晩攪拌した。反応混合物を飽和Na₂SO₃水溶液によりクエンチし、EtOAcにより希釈した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液およびブラインにより洗浄した。次いで、有機層を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、ヘプタン/EtOAc（４０／６０～２０／８０）により溶出させた。第１の回収分画をHPLC（０．０４％のギ酸を有する１０mMのギ酸アンモニウム中４０～７０％のACN：MeOH：水（８０：１５：５））により精製した。分画を凍結乾燥させて化合物Cを提供した。HRMS C₄₃H₆₉NO₁₃に対する計算値 ８０７．４８、実測値 ８０７．４８。HRMS 保持時間：２．９６分。化合物B HRMS 保持時間：２．７５分。

【 0 1 7 7 】

本発明による化合物の活性は、以下の方法により評価することができる。

【 0 1 7 8 】

实施例 4 . B M P 活性

レポーター細胞系

プラスチジン耐性を有するIDBREルシフェラーゼpLenti6プラスミドを有するレンチウイルスをC2C12細胞に感染させることにより、C2C12-IDBREルシフェラーゼレポーター系を樹立した。

【 0 1 7 9 】

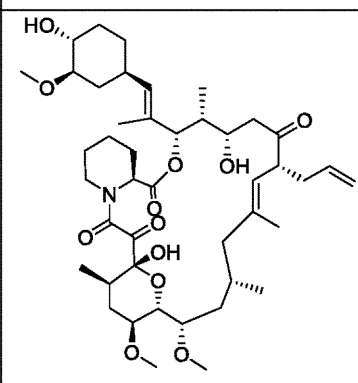
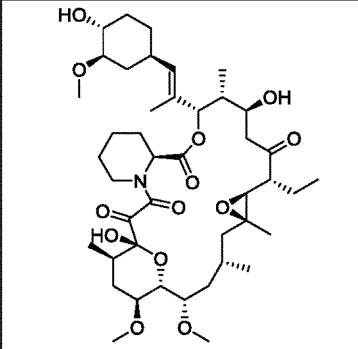
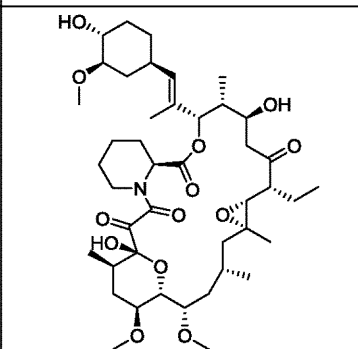
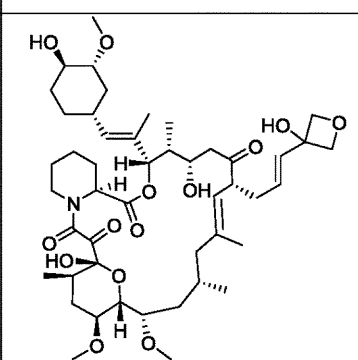
レポーターアッセイ

0日目、C2C12-IDBREルシフェラーゼ細胞を384ウェルプレートに36μlのDMEMおよび10%のFBS中で5000個の細胞においてプレATINGした。1日目、細胞を異なる用量の化合物により処理した。2日目、処理24時間後にBright-Glo(商標)ルシフェラーゼアッセイ(Promega、カタログ番号E2650)を、EnVisionプレートリーダー(PerkinElmer)を用いて実施した。0%の活性は、DMSO対照に等しい。100%の活性は、化合物についての発光読取値がDMSO対照の発光読取値の200%であることを意味する。活性を計算するための式は、

100* (発光__化合物 - 発光__DMSO) / 発光__DMSO
である。

【 0 1 8 0 】

【表 1】

構造名	化学構造	限定絶対 AC50 (μM)
FK-506		0.024
化合物C		0.201
化合物B		0.024
化合物A		0.091

10

20

30

40

【0181】

実施例 5 . カルシニューリン 阻害

レポーター細胞系

NFAT - ルシフェラーゼ / pTranslucent (Panomics 番号 LR 0050) およびピューロマイシン耐性プラスミドを 293T 細胞中に一緒に形質移入す

50

ることによりNFAT - ルシフェラーゼレポーター系を樹立した。

【0182】

レポーターアッセイ

0日目、293T - NFAT - ルシフェラーゼ細胞を32 μ lのDMEMおよび10%のFBS中で10000個の細胞において384ウェルプレートにプレATINGした。1日目、細胞を異なる用量の化合物により処理した。化合物処理の30分後、293T - NFAT - ルシフェラーゼ細胞を100 ng/mlのPMA（ホルボール12 - ミリステート13 - アセテート、Sigma、カタログ番号P8139 - 1MG）および1 μ Mのイオノマイシン（Sigma、カタログ番号10634 - 1MG）により同時処理した。2日目、処理24時間後にBright - Glo（商標）ルシフェラーゼアッセイ（Promega、カタログ番号E2650）を、EnVisionプレートリーダー（PerkinElmer）を用いて実施した。

10

【0183】

【表2】

構造名	NFAT-luc IC50 (nM)
FK-506	0.05
化合物C	33
化合物B	> 50,000
化合物A	> 50,000

20

【0184】

このようにいくつかの実施形態のいくつかの態様を記載してきたが、種々の変更形態、改変形態、および改善形態が当業者に容易に想起されることが認識されるべきである。このような変更形態、改変形態、および改善形態は、本開示の一部であるものとし、本発明の趣旨および範囲内であるものとする。したがって、上記の詳細な説明および図面は例にすぎない。

30

【手続補正書】

【提出日】令和1年7月10日(2019.7.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

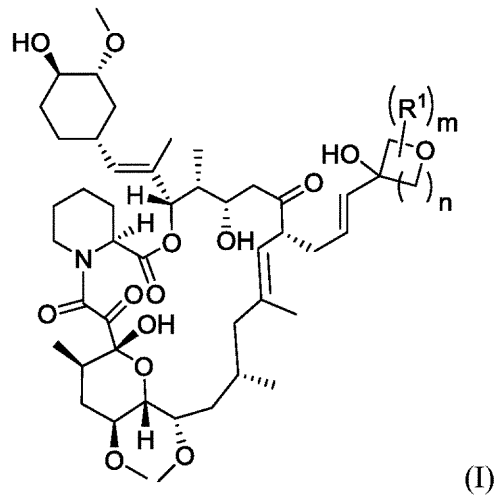
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)

【化 1】



(式中、それぞれの R^1 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、ヘテロ $C_1 \sim 10$ アルキル、および $C_1 \sim 6$ ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

n は、1、2、3、4、または5であり；および

m は、0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 2】

n は、1、2、または3である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 3】

n は、1 である、請求項 1 もしくは 2 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4】

R^1 は、ハロおよび $C_1 \sim 6$ アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 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可能な塩。

【請求項 5】

m は、0 または 1 である、請求項 1 ~ 4 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可能な塩。

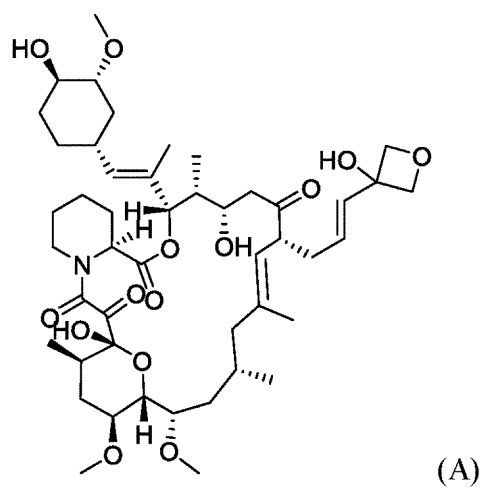
【請求項 6】

m は、0 である、請求項 1 ~ 5 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可能な塩。

【請求項 7】

化合物 (A)：

【化 2】

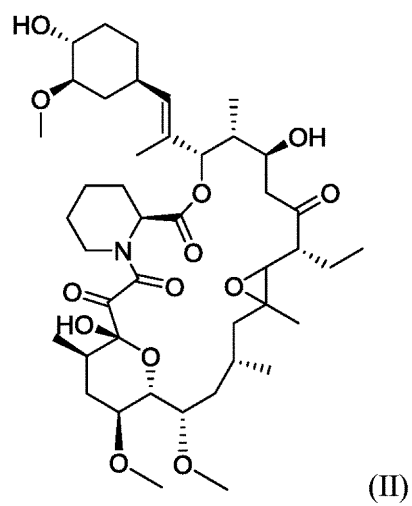


である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

式 (I I)

【化 3】

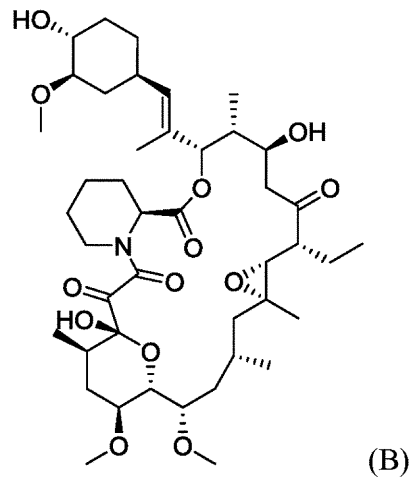


の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 9】

化合物 (B) :

【化 4】



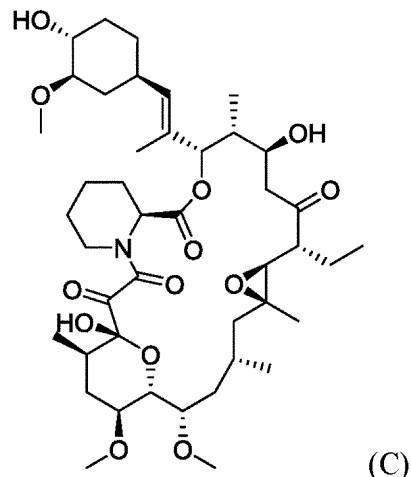
(B)

である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

化合物 (C) :

【化 5】



(C)

である、請求項 8 に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 11】

治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩と、1 つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

【請求項 12】

治療有効量の請求項 1 ~ 10 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可能な塩と、1 つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬。

【請求項 13】

医薬品としての使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

【請求項 14】

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (HHT) の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 11 に記載の医薬組成物、または請求項 12 に記載の組合せ医薬。

【請求項 15】

腎疾患の治療における使用のための、請求項 1 ~ 10 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可能な塩、請求項 1 1 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬。

【請求項 1 6】

前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 7】

P A H（肺動脈性高血圧症）；H H T（遺伝性出血性末梢血管拡張症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症；緑内障；ドライアイ；大腸炎；I B D（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症からなる群から選択される疾患または障害の治療における使用のための、請求項 1 ～ 1 0 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可能な塩、請求項 1 1 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬。

【請求項 1 8】

前記黄斑変性症は、A M D（加齢黄斑変性症）である、請求項 1 7 に記載の使用のための化合物。

【請求項 1 9】

前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、請求項 1 7 に記載の使用のための化合物。

【請求項 2 0】

遺伝性出血性末梢血管拡張症（H H T）の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 1 0 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可能な塩、請求項 1 1 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬の使用。

【請求項 2 1】

腎疾患の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 1 0 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可能な塩、請求項 1 1 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬の使用。

【請求項 2 2】

前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー；A K I（急性腎障害）；およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

P A H（肺動脈性高血圧症）；鉄過剰負荷貧血；骨折治癒；黄斑変性症；緑内障；ドライアイ；大腸炎；I B D（炎症性腸疾患）；若年性ポリポーシス症候群；および線維症からなる群から選択される疾患または障害の治療のための医薬品の製造における、請求項 1 ～ 1 0 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可能な塩、請求項 1 1 に記載の医薬組成物、または請求項 1 2 に記載の組合せ医薬の使用。

【請求項 2 4】

前記黄斑変性症は、A M D（加齢黄斑変性症）である、請求項 2 3 に記載の使用のための化合物。

【請求項 2 5】

前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、請求項 2 3 に記載の使用のための化合物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 8 4

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 8 4】

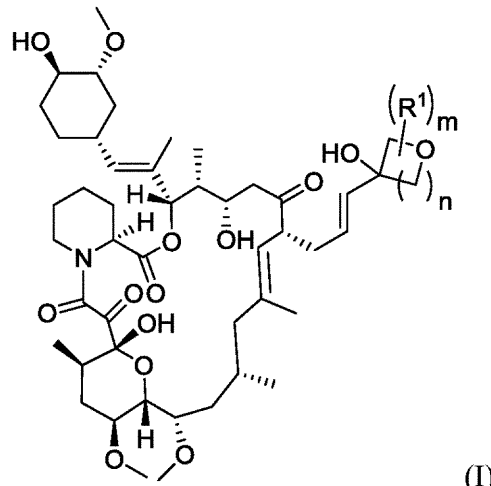
このようにいくつかの実施形態のいくつかの態様を記載してきたが、種々の変更形態、改変形態、および改善形態が当業者に容易に想起されることが認識されるべきである。このような変更形態、改変形態、および改善形態は、本開示の一部であるものとし、本発明

の趣旨および範囲内であるものとする。したがって、上記の詳細な説明および図面は例にすぎない。

本発明は次の実施態様を含む。

[1] 式 (I)

【化 1】



(式中、それぞれの R¹ は、ハロ、シアノ、C₁~₆アルキル、C₁~₆アルコキシル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、ヘテロ C₁~₁₀アルキル、および C₁~₆ハロアルキルからなる群から独立して選択され；

n は、1、2、3、4、または5であり；および

m は、0、1、2、3、または4である)

の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[2] n は、1、2、または3である、上記 [1] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[3] n は、1である、上記 [1] もしくは [2] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

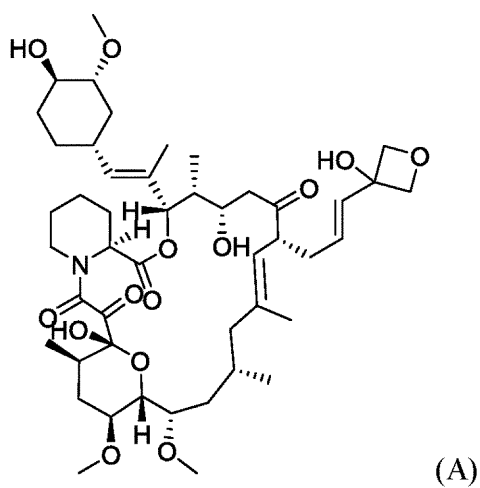
[4] R¹ は、ハロおよび C₁~₆アルキルからなる群から選択される、上記 [1] ~ [3] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[5] m は、0または1である、上記 [1] ~ [4] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[6] m は、0である、上記 [1] ~ [5] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

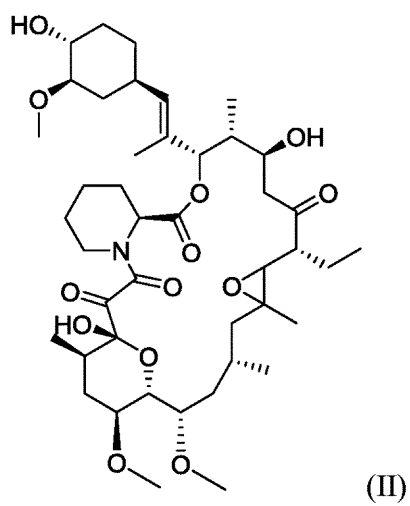
[7] 化合物 (A) :

【化 2】



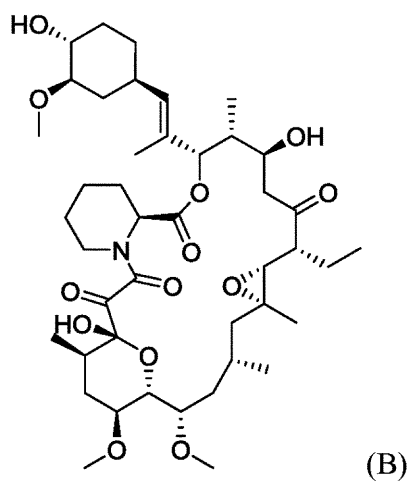
である、上記〔 1 〕～〔 6 〕のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩

°
〔 8 〕式 (I I)
【化 3】



の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

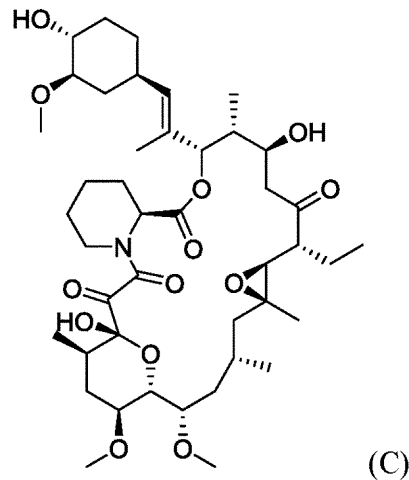
〔 9 〕化合物 (B) :
【化 4】



である、上記 [8] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 0] 化合物 (C) :

【化 5】



である、上記 [8] に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

[1 1] 治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物。

[1 2] 治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性剤とを含む組合せ医薬。

[1 3] 骨形態形成タンパク質 (B M P) シグナリングの増強を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

[1 4] 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (H H T) の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

[1 5] 腎疾患の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

[1 6] 前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー ; A K I (急性腎障害) ; およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、上記 [1 5] に記載の方法。

[1 7] B M P シグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、治療有効量の上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬を前記対象に投与することを含む方法。

[1 8] 前記疾患または障害は、P A H (肺動脈性高血圧症) ; H H T (遺伝性出血性末梢血管拡張症) ; 鉄過剰負荷貧血 ; 骨折治癒 ; 黄斑変性症 ; 緑内障 ; ドライアイ ; 大腸炎 ; I B D (炎症性腸疾患) ; 若年性ポリボース症候群 ; および線維症からなる群から選択される、上記 [1 7] に記載の方法。

[1 9] 前記黄斑変性症は、A M D (加齢黄斑変性症) である、上記 [1 8] に記載の方法。

[2 0] 前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、上記 [1 8] に記載の方法。

[2 1] 医薬品としての使用のための、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1

2 に記載の組合せ医薬。

[2 2] 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (H H T) の治療における使用のための、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬。

[2 3] 腎疾患の治療における使用のための、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬。

[2 4] 前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー ; A K I (急性腎障害) ; およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、上記 [2 3] に記載の使用のための化合物。

[2 5] B M P シグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象で行うことにおける使用のための、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬。

[2 6] 前記疾患または障害は、P A H (肺動脈性高血圧症) ; H H T (遺伝性出血性末梢血管拡張症) ; 鉄過剰負荷貧血 ; 骨折治癒 ; 黄斑変性症 ; 緑内障 ; ドライアイ ; 大腸炎 ; I B D (炎症性腸疾患) ; 若年性ポリポーシス症候群 ; および線維症からなる群から選択される、上記 [2 5] に記載の使用のための化合物。

[2 7] 前記黄斑変性症は、A M D (加齢黄斑変性症) である、上記 [2 6] に記載の使用のための化合物。

[2 8] 前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、上記 [2 6] に記載の使用のための化合物。

[2 9] 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (H H T) の治療のための医薬品の製造における、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬の使用。

[3 0] 腎疾患の治療のための医薬品の製造における、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬の使用。

[3 1] 前記腎疾患は、糖尿病性ネフロパシー ; A K I (急性腎障害) ; およびタンパク尿疾患からなる群から選択される、上記 [3 0] に記載の使用。

[3 2] B M P シグナリング欠損に伴う疾患または障害の治療を、それを必要としている対象で行うための医薬品の製造における、上記 [1] ~ [1 0] のいずれかに記載の化合物もしくはその薬学的に許容可能な塩、上記 [1 1] に記載の医薬組成物、または上記 [1 2] に記載の組合せ医薬の使用。

[3 3] 前記疾患または障害は、P A H (肺動脈性高血圧症) ; H H T (遺伝性出血性末梢血管拡張症) ; 鉄過剰負荷貧血 ; 骨折治癒 ; 黄斑変性症 ; 緑内障 ; ドライアイ ; 大腸炎 ; I B D (炎症性腸疾患) ; 若年性ポリポーシス症候群 ; および線維症からなる群から選択される、上記 [3 2] に記載の使用。

[3 4] 前記黄斑変性症は、A M D (加齢黄斑変性症) である、上記 [3 3] に記載の使用のための化合物。

[3 5] 前記線維症は、肺、肝臓、および腎臓から選択される、上記 [3 3] に記載の使用のための化合物。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2017/056991

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D498/18 A61K31/453
ADD. A61P37/00 A61P29/00 A61P27/00 A61P7/00

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EDDA SPIEKERKOEETTER ET AL: "FK506 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension", JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 123, no. 8, 15 July 2013 (2013-07-15), pages 3600-3613, XP55140950, ISSN: 0021-9738, DOI: 10.1172/JCI65592 cited in the application the whole document</p> <p>----- -/--</p>	1-35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 February 2018

Date of mailing of the international search report

13/02/2018

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Rufet, Jacques

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2017/056991

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MARINEC P S ET AL: "Synthesis of orthogonally reactive FK506 derivatives via olefin cross metathesis", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, PERGAMON, GB, vol. 17, no. 16, 15 August 2009 (2009-08-15), pages 5763-5768, XP026445790, ISSN: 0968-0896, DOI: 10.1016/J.BMC.2009.07.030 [retrieved on 2009-07-18] the whole document	1-35
A	EP 0 520 554 A2 (MERCK & CO INC [US]) 30 December 1992 (1992-12-30) the whole document	1-35
A	WO 00/58318 A1 (ABBOTT LAB [US]) 5 October 2000 (2000-10-05) page 20, line 7 - page 23, line 13; claims 1-20	1-35
A	DUMONT F J ET AL: "THE IMMUNOSUPPRESSIVE AND TOXIC EFFECTS OF FK-506 ARE MECHANISTICALLY RELATED: PHARMACOLOGY OF A NOVEL ANTAGONIST OF FK-506 AND RAPAMYCIN", THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL MEDICINE, ROCKEFELLER UNIVERSITY PRESS, US, vol. 176, no. 3, 1 September 1992 (1992-09-01), pages 751-760, XP000606993, ISSN: 0022-1007, DOI: 10.1084/JEM.176.3.751 cited in the application the whole document	1-35
L	NAMBU MITCHELL ET AL: "A calcineurin antifungal strategy with analogs of FK506", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, AMSTERDAM, NL, vol. 27, no. 11, 3 April 2017 (2017-04-03), pages 2465-2471, XP085002042, ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/J.BMCL.2017.04.004 the whole document	1-35

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2017/056991

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0520554	A2	30-12-1992	CA 2071332 A1 26-12-1992
		EP 0520554 A2 30-12-1992	
		JP H06153974 A 03-06-1994	

WO 0058318	A1	05-10-2000	CA 2368463 A1 05-10-2000
		EP 1165575 A1 02-01-2002	
		JP 2002540211 A 26-11-2002	
		MX PA01009935 A 06-05-2002	
		WO 0058318 A1 05-10-2000	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12		
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06		
A 6 1 P 19/08 (2006.01)	A 6 1 P	19/08		
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02		
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/06		
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04		
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00		
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		

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

- (72)発明者 ディン, ジェン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ラーラウフィー, マリー - ヘレーネ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ロスマン, デボラ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 7 0 9 0 , ウェストフィールド ブルヴァード 1 7 3 8
- (72)発明者 サヴィッジ, ニック
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ワン, シャオウエン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9 , ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0 ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド

F ターム (参考) 4C072 AA03 BB03 CC01 CC12 EE09 FF15 GG07 HH01 HH05 UU01
4C084 AA19 MA13 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA35 MA36 MA37
MA41 MA43 MA52 MA55 MA58 MA59 MA60 MA63 MA66 NA14
ZA33 ZA36 ZA42 ZA53 ZA55 ZA81 ZA96 ZC02 ZC52 ZC80
4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 NA14 ZA33 ZA36 ZA42 ZA53 ZA55
ZA81 ZA96 ZC02 ZC52 ZC80