

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7317039号
(P7317039)

(45)発行日 令和5年7月28日(2023.7.28)

(24)登録日 令和5年7月20日(2023.7.20)

(51)国際特許分類	F I
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/00

請求項の数 17 (全42頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2020-552690(P2020-552690)	(73)特許権者	503469393 イエール ユニバーシティ アメリカ合衆国 コネチカット州 ニュー ヘブン トゥ ホイットニー アベニュー
(86)(22)出願日	平成30年12月18日(2018.12.18)	(74)代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(65)公表番号	特表2021-506975(P2021-506975 A)	(74)代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(43)公表日	令和3年2月22日(2021.2.22)	(74)代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(86)国際出願番号	PCT/US2018/066191	(74)代理人	100119507 弁理士 刑部 俊
(87)国際公開番号	WO2019/126141	(74)代理人	100142929 弁理士 井上 隆一
(87)国際公開日	令和1年6月27日(2019.6.27)	(74)代理人	100148699
審査請求日	令和3年11月29日(2021.11.29)		
(31)優先権主張番号	62/607,110		
(32)優先日	平成29年12月18日(2017.12.18)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

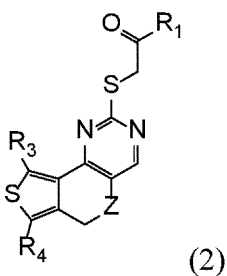
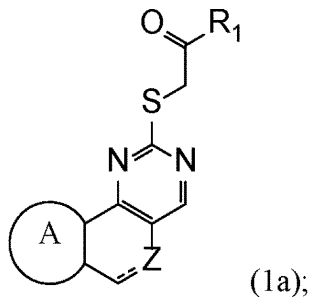
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 線維症を処置するための化合物および組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1a)または(2)の化合物:



10

20

(式(1a)または(2)中:

Zは、NR、NC(=O)R、CH₂、およびOからなる群より選択され、かつ

===== 結合

は一重であり;

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され;

Rの各出現は独立に、H、C₁-C₆アルキル、および置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され;

Aは、置換されていてもよいフェニルであり、

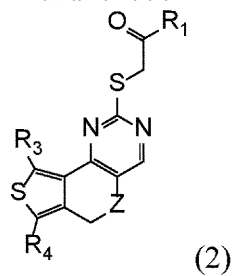
R₃は、H、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₃チオエーテルからなる群より選択され;かつ

R₄は、HおよびCOOR₅からなる群より選択され、ここで、R₅は、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される)

の治療的有効量を含む、それを必要としている哺乳動物におけるMKP-5調節疾患または障害を処置するまたは予防するための薬学的組成物。

【請求項2】

前記化合物が式(2)の化合物:



(2)

(式中:

Zは、CH₂およびOからなる群より選択される)

である、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記置換されていてもよいフェニルが、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆チオアルキル、C(=O)OH、C(=O)OC₁-C₆アルキル、シアノ、およびハロゲンからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されていてもよいフェニルである、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項4】

前記化合物がMKP-5に対して 100 μMのK_iを有する、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項5】

前記化合物がMKP-5のアロステリック部位に結合する、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項6】

前記化合物が、3,3-ジメチル-1-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン:

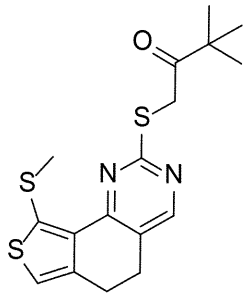
10

20

30

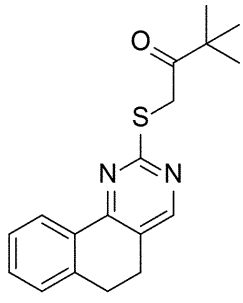
40

50



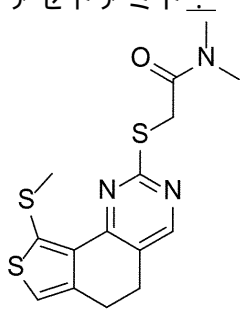
1-((5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン ;

10



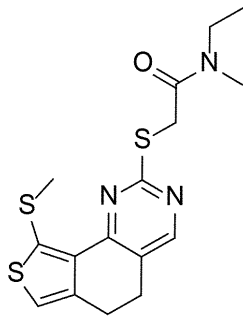
N,N-ジメチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド ;

20



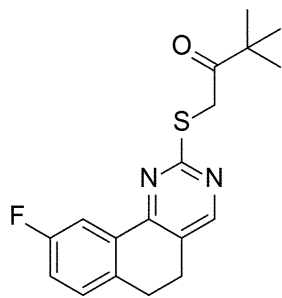
N-エチル-N-メチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド ;

30



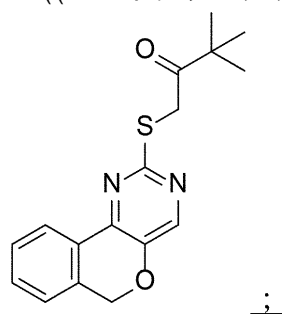
1-((9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン ;

40



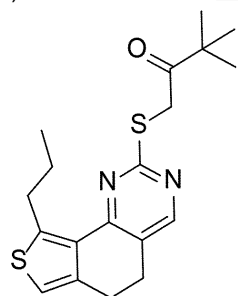
1-((6H-イソクロメノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン ;

10



および3,3-ジメチル-1-((9-プロピル-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン ;

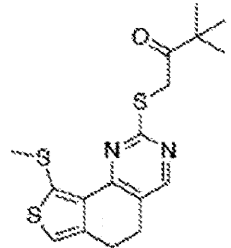
20



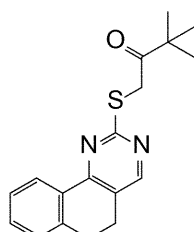
からなる群より選択される、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項7】

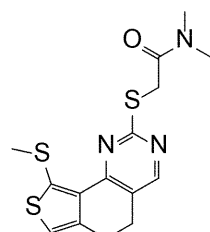
前記化合物が、



YU032149,

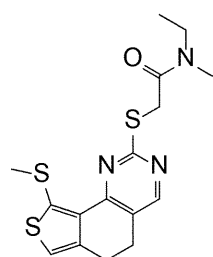


HJ830,

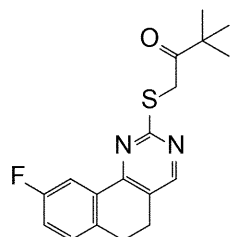


HJ845,

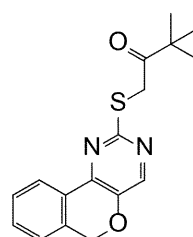
40



HJ846,



HJ858, および



HJ862

50

からなる群より選択される、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記薬学的組成物が、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む、請求項1または2記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

MKP-5調節疾患または障害が線維性疾患または障害である、請求項1～8のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

MKP-5調節疾患または障害が、ジストロフィー性筋疾患、心臓または血管疾患、特発性肺線維症、およびその任意の組み合わせからなる群より選択される、請求項9記載の薬学的組成物。

10

【請求項 11】

哺乳動物がヒトである、請求項1～10のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記薬学的組成物が、鼻、吸入、局所、経口、頬側、直腸、胸膜、腹腔、膈、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、くも膜下腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって哺乳動物に投与される、請求項1～11のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を処置または予防する少なくとも1つの追加の薬剤と組み合わせて用いられる、請求項1～12のいずれか一項記載の薬学的組成物。

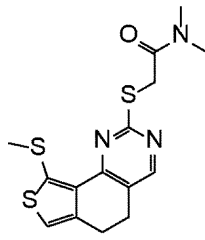
20

【請求項 14】

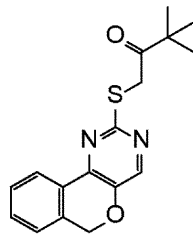
前記化合物および前記少なくとも1つの追加の薬剤が共製剤化されている、請求項13記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

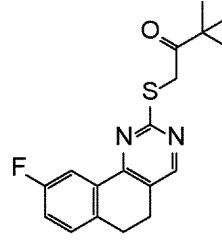
下記からなる群より選択される化合物：



HJ845 (4);

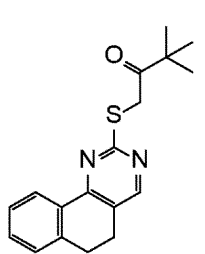


HJ862 (6);

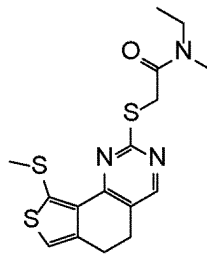


HJ858 (8);

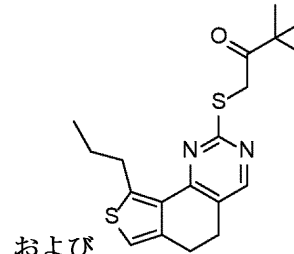
30



HJ830 (9);



HJ846 (10);



および

40

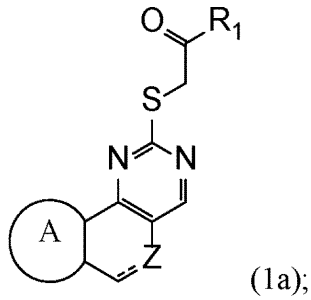
【請求項 16】

哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を予防または処置するためのキットであって、MKP-5阻害剤、任意でアプリケーション、およびその使用説明材料を含み、

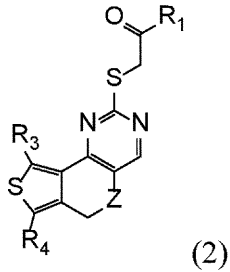
該説明材料が、MKP-5調節疾患または障害を処置または予防するために哺乳動物に投与すべきMKP-5阻害剤の量および投与頻度を記載しており、

該MKP-5阻害剤が、式(1a)または(2)の化合物：

50



10



(式(1a)または(2)中:

Zは、NR、NC(=O)R、CH₂、およびOからなる群より選択され、かつ

==== 結合

20

は一重であり;

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され;

Rの各出現は独立に、H、C₁-C₆アルキル、および置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され;

Aは、置換されていてもよいフェニルであり、

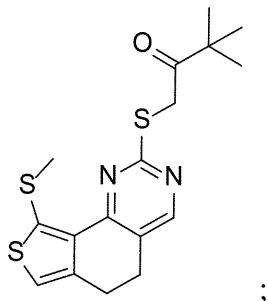
R₃は、H、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₃チオエーテルからなる群より選択され;かつ

R₄は、HおよびCOOR₅からなる群より選択され、ここで、R₅は、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される)である、キット。

30

【請求項17】

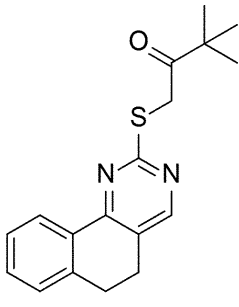
前記化合物が、3,3-ジメチル-1-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン:



40

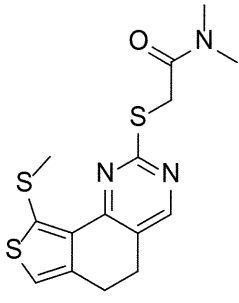
1-((5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン:

50



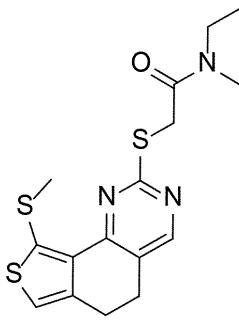
N,N-ジメチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド :

10



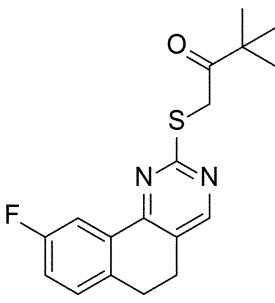
N-エチル-N-メチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド :

20



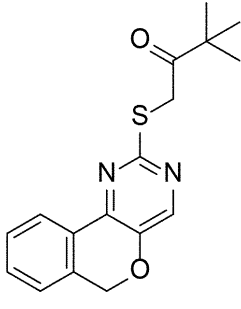
1-((9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン :

30



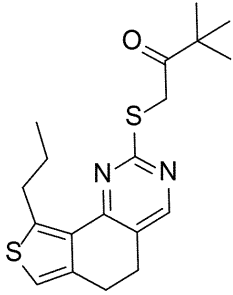
1-((6H-イソクロメノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン :

40



および3,3-ジメチル-1-((9-プロピル-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン:

10



20

からなる群より選択される、請求項16記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年12月18日提出の米国特許仮出願第62/607,110号に対する35 U.S.C. § 119(e)の下での優先権を主張し、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0002】

政府支援の研究または開発に関する言明

本発明は、米国立衛生研究所によって授与されたAR066003の下での政府支援により行なった。政府は本発明において一定の権利を有する。

30

【背景技術】

【0003】

発明の背景

組織損傷に反応しての細胞外マトリックス成分の蓄積は、組織修復に不可欠な生理的プロセスである。残念ながら、傷害を悪化させる慢性損傷は、線維芽細胞および筋線維芽細胞による細胞外マトリックス成分の過剰産生を促進し、したがって線維性結合組織の過剰な蓄積を引き起こし、これは線維症として公知の病的状態となる。多くの慢性疾患の病因および入り組んだ進行性の複雑さに関係なく、線維症は組織死の一般的な最終段階を表す。組織線維症の破壊的な後遺症は、臓器機能障害および最終的には機能不全をもたらす。したがって、線維症は、臓器移植の1つの最も一般的な理由である。

40

【0004】

線維症は、心臓、肝臓、肺、骨格筋、腎臓、血管系および心臓などの様々な器官に波及し得る。線維症は、世界中の死亡のほぼ50%を占める以下のいくつかの慢性組織疾患の最終段階である：骨格筋組織（ジストロフィー性筋疾患）、心臓および血管組織（心筋梗塞）、肝臓（非アルコール性脂肪性肝疾患/肝硬変）、肺組織（特発性肺線維症）および腎臓組織（慢性腎疾患/腎線維症）。

【0005】

例えば、ジストロフィー性筋疾患（例えば、デュシェンヌ型筋ジストロフィーなどの）

50

では、ジストロフィー性の筋肉が徐々に線維化し、患者の歩行能力を低下させ、患者の呼吸および心血管機能を危険にさらす。ジストロフィー性筋疾患の処置法または治療法はなく、実験的な遺伝子置換療法は不成功であった。

【0006】

もう1つの例において、特発性肺線維症（一般にIDFまたはIPFと呼ばれる）は、慢性肺損傷に反応して起こり、起源が不明の慢性線維性実質性肺疾患である。肺組織の肥厚および癒痕化は、患者の呼吸能力を低下させる。IDFは多くの癌よりも一般的に見られ致死率が高く、有病率は20～50例/100,000人である。この疾患は、一般には55歳以上の対象で診断され、生存期間中央値は3～4年である。米国には常に約20万人の患者がおり、そのうち3万人が毎年死亡する。

10

【0007】

組織線維症が多くの疾患の重大な罹患率および死亡率の原因であるとの認識が増えているにもかかわらず、線維症に対して利用可能なFDA承認済みの処置法はほとんどない。

【0008】

マイトジェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼ（MAPKとしても公知）は、アミノ酸のセリン、スレオニン、およびチロシンに特異的なタンパク質キナーゼである。MAPKは、マイトジェン、浸透圧ストレス、熱ショックおよび炎症誘発性サイトカインなどの、多様な刺激に対する細胞応答の誘導に関与している。MAPKは、増殖、遺伝子発現、分化、有糸分裂、細胞生存、およびアポトーシスを含む細胞機能を調節する。

【0009】

一方、MAPキナーゼホスファターゼ（MKP）はMAPキナーゼを脱リン酸化する。具体的には、MKP-5はp38 MAPKおよびJNKを脱リン酸化する。MAPキナーゼは、組織線維症の進行に関係があるとされている。傷害性組織修復が線維化最終段階へと進行する複数のマウスモデルに基づき、MKP-5は組織線維症の重要な正の調節因子であることが示されている。MKP-5の遺伝的阻害は、肺および骨格筋における線維症を改善し、血管線維症およびアテローム形成で起こる初期の事象を削減する。機構的レベルでは、MKP-5欠損細胞は、線維症を促進する上で確立された役割を果たすTGF- β シグナル伝達経路を活性化する能力が障害されている。これらの複合的観察は、組織線維症療法の標的としてMKP-5を示唆している。

20

【0010】

線維性疾患の処置および/または予防に使用し得る新規化合物および組成物が、当技術分野において必要とされている。本開示は、この必要性に取り組むものである。

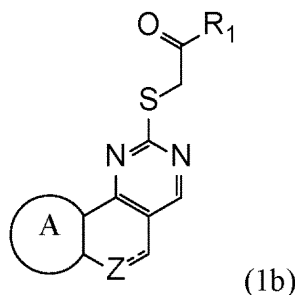
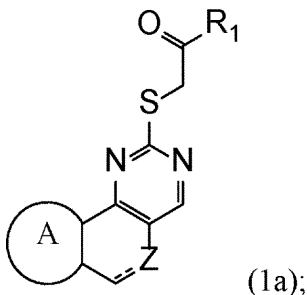
30

【発明の概要】

【0011】

発明の簡単な概要

1つの局面において、本発明は、それを必要としている哺乳動物におけるMKP-5調節疾患または障害を処置するまたは予防する方法を提供する。様々な態様において、方法は、式(1a)または(1b)の化合物の治療的有効量を哺乳動物に投与する段階を含み、



40

式中：Zは、NR、NC(=O)R、CH₂、およびOからなる群より選択され、かつ
 ===== 結合

50

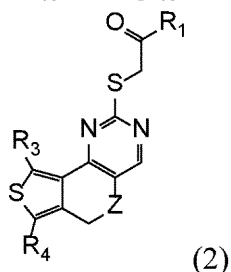
は一重であるか；またはZはNであり、かつ

----- 結合

は二重であり；R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され；Rの各出現は独立に、H、C₁-C₆アルキル、および置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され；Aは、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアールからなる群より選択される。

【0012】

様々な態様において、化合物は式(2)の化合物であり、



式中：Zは、CH₂、およびOからなる群より選択され；R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され、ここで、Rの各出現は独立に、H、C₁-C₃アルキル、および置換または無置換フェニルからなる群より選択され；R₃は、H、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₃チオエーテルからなる群より選択され；かつR₄は、HおよびCOOR₅からなる群より選択され、ここで、R₅は、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される。

【0013】

様々な態様において、アールまたはヘテロアールは、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆チオアルキル、C(=O)OH、C(=O)OC₁-C₆アルキル、シアノ、およびハロからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。

【0014】

様々な態様において、化合物はMKP-5に対して 100 μMのK_iを有する。

【0015】

様々な態様において、化合物はMKP-5のアロステリック部位に結合する。

【0016】

様々な態様において、化合物は、3,3-ジメチル-1-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン；1-((5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；N,N-ジメチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；N-エチル-N-メチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；1-((9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-((6H-イソクロメノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-((4-(3,4-ジメチルチエノ[2,3-b]チオフエン-2-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；1-((5,6-ジヒドロチエノ[2,3-h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；3,3-ジメチル-1-(ピリミド[5,4-c]キノリン-2-イルチオ)ブタン-2-オン；および1-((6-アセチル-5,6-ジヒドロピリミド[5,4-c]キノリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；および3,3-ジメチル-1-((9-プロピル-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オンからなる群より選択される。

【0017】

様々な態様において、化合物は、YU032149、HJ830、HJ845、HJ846、HJ858、およびHJ862からなる群より選択される。

【0018】

10

20

30

40

50

様々な態様において、化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の一部として投与する。

【0019】

様々な態様において、MKP-5調節疾患または障害は線維性疾患または障害である。

【0020】

様々な態様において、MKP-5調節疾患または障害は、ジストロフィー性筋疾患、心臓または血管疾患、特発性肺線維症、およびその任意の組み合わせからなる群より選択される。

【0021】

様々な態様において、哺乳動物はヒトである。

【0022】

様々な態様において、MKP-5阻害剤を、鼻、吸入、局所、経口、頬側、直腸、胸膜、腹腔、膈、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、くも膜下腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって哺乳動物に投与する。

【0023】

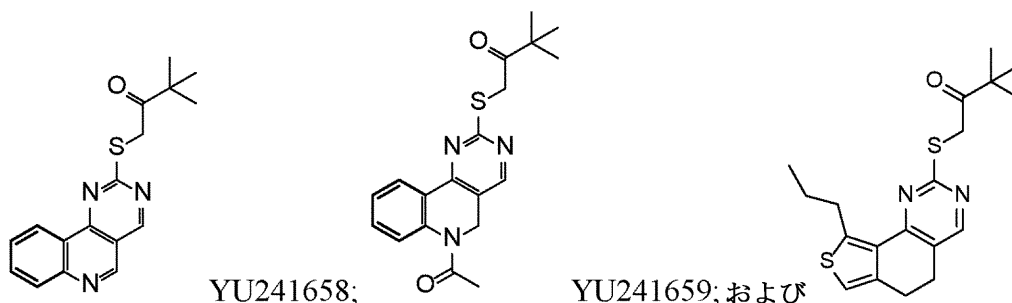
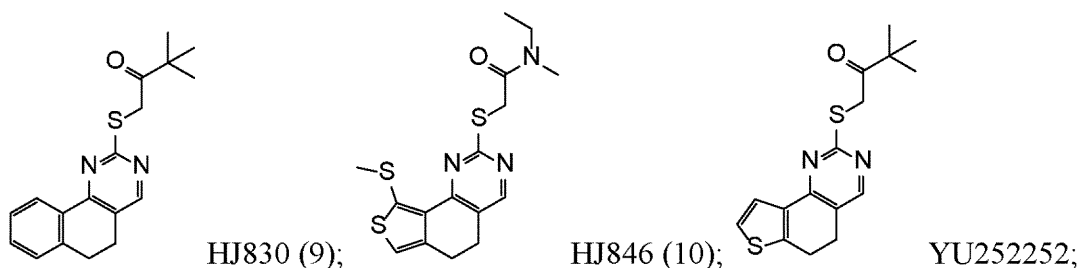
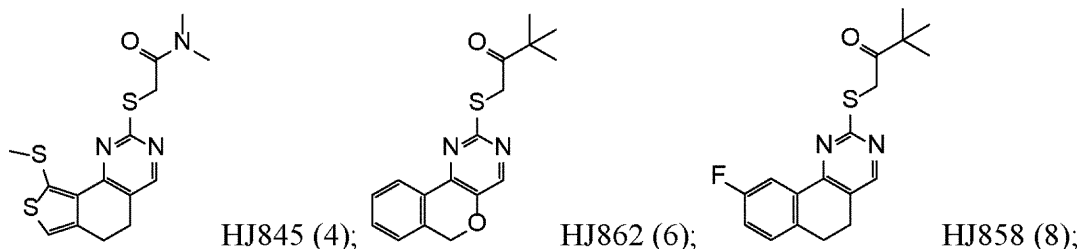
様々な態様において、方法は、哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を処置または予防する少なくとも1つの追加の薬剤を哺乳動物に投与する段階をさらに含む。

【0024】

様々な態様において、阻害剤および少なくとも1つの追加の薬剤を共製剤化する。

【0025】

もう1つの局面において、本発明は、下記からなる群より選択される化合物を提供する：



【0026】

もう1つの局面において、本発明は、哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を予防または処置するためのキットであって、MKP-5阻害剤、任意でアプリケーション、およびその使用説明材料を含み、説明材料は、MKP-5調節疾患または障害を処置または予防するために哺乳動物に投与すべきMKP-5阻害剤の量、および投与頻度を記載している、キットを提供

10

20

30

40

50

する。

【0027】

さらにもう1つの局面において、本発明は、試験化合物がMKP-5阻害剤であるかどうかを判定する方法を提供する。一定の態様において、方法は、試験化合物と、(i) アミノ酸配列pThr-Gly-pTyrを含む基質ペプチド、および(ii) MKP-5の触媒ドメインまたはその活性断片を含むかつ/またはそれからなる触媒ポリペプチドとを接触させ、したがって組成物を形成する段階を含む。他の態様において、方法は、組成物中のMKP-5活性を測定する段階を含む。さらに他の態様において、方法は、組成物中のMKP-5活性を対照と比較する段階を含む。さらに他の態様において、基質ペプチドは、アミノ酸配列 Asp-Asp-Glu-Nle-pThr-Gly-pTyr-Val-Ala-Thr-Arg (pTpY, SEQ ID NO:3)

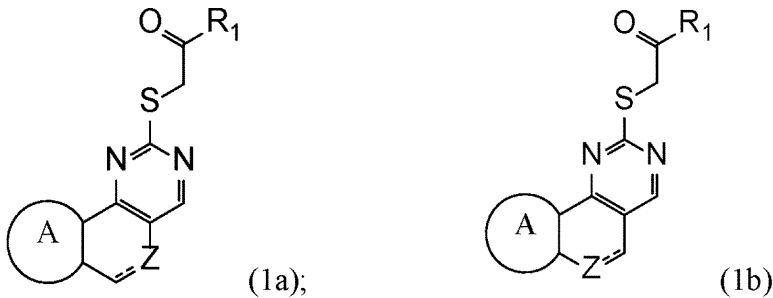
10

を含む。さらに他の態様において、MKP-5活性を測定する段階は、組成物中の無機遊離リン酸塩の任意の変化を測定することを含む。

[本発明1001]

それを必要としている哺乳動物におけるMKP-5調節疾患または障害を処置するまたは予防する方法であって、

式(1a)または(1b)の化合物：



20

(式中：

Zは、NR、NC(=O)R、CH₂、およびOからなる群より選択され、かつ

===== 結合

30

は一重であるか；または

ZはNであり、かつ

===== 結合

は二重であり；

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され；

Rの各出現は独立に、H、C₁-C₆アルキル、および置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され；

40

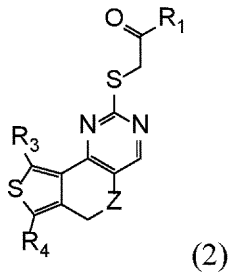
Aは、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される)

の治療的有効量を哺乳動物に投与する段階を含む、方法。

[本発明1002]

前記化合物が式(2)の化合物：

50



(式中：

Zは、CH₂およびOからなる群より選択され；

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され、ここで、Rの各出現は独立に、H、C₁-C₃アルキル、および置換または無置換フェニルからなる群より選択され；

R₃は、H、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₃チオエーテルからなる群より選択され；かつ

R₄は、HおよびCOOR₅からなる群より選択され、ここで、R₅は、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される)

である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

アリールまたはヘテロアリールが、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆チオアルキル、C(=O)OH、C(=O)OC₁-C₆アルキル、シアノ、およびハロからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている、本発明1001または1002の方法。

[本発明1004]

前記化合物がMKP-5に対して 100 μMのK_iを有する、本発明1001または1002の方法

[本発明1005]

前記化合物がMKP-5のアロステリック部位に結合する、本発明1001または1002の方法

[本発明1006]

前記化合物が、3,3-ジメチル-1-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン；1-((5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；N,N-ジメチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；N-エチル-N-メチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；1-((9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-((6H-イソクロメノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-(2,4-ジクロロフェニル)-2-((4-(3,4-ジメチルチエノ[2,3-b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)エタン-1-オン；1-((5,6-ジヒドロチエノ[2,3-h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；3,3-ジメチル-1-(ピリミド[5,4-c]キノリン-2-イルチオ)ブタン-2-オン；および1-((6-アセチル-5,6-ジヒドロピリミド[5,4-c]キノリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；および3,3-ジメチル-1-((9-プロピル-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オンからなる群より選択される、本発明1001または1002の方法。

[本発明1007]

前記化合物が、YU032149、HJ830、HJ845、HJ846、HJ858、およびHJ862からなる群より選択される、本発明1001または1002の方法。

[本発明1008]

前記化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される担体をさらに含む薬学的組成物の一部として投与する、本発明1001または1002の方法。

[本発明1009]

MKP-5調節疾患または障害が線維性疾患または障害である、本発明1001~1008のいず

10

20

30

40

50

れかの方法。

[本発明1010]

MKP-5調節疾患または障害が、ジストロフィー性筋疾患、心臓または血管疾患、特発性肺線維症、およびその任意の組み合わせからなる群より選択される、本発明1009の方法。

[本発明1011]

哺乳動物がヒトである、本発明1001～1010のいずれかの方法。

[本発明1012]

MKP-5阻害剤を、鼻、吸入、局所、経口、頬側、直腸、胸膜、腹腔、膈、筋肉内、皮下、経皮、硬膜外、気管内、耳、眼内、くも膜下腔内、および静脈内経路からなる群より選択される少なくとも1つの経路によって哺乳動物に投与する、本発明1001～1011のいずれかの方法。

10

[本発明1013]

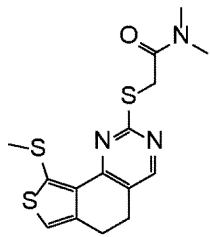
哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を処置または予防する少なくとも1つの追加の薬剤を哺乳動物に投与する段階をさらに含む、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

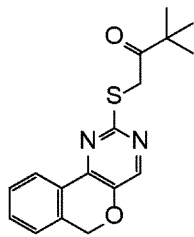
阻害剤および少なくとも1つの追加の薬剤を共製剤化する、本発明1013の方法。

[本発明1015]

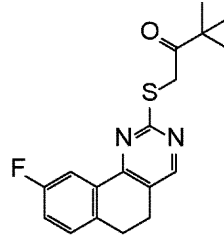
下記からなる群より選択される化合物：



HJ845 (4);

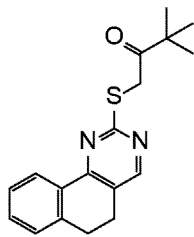


HJ862 (6);

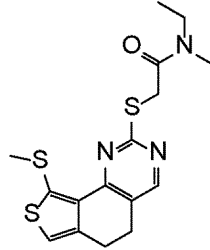


HJ858 (8);

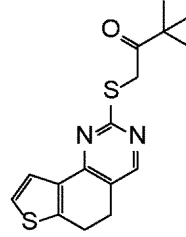
20



HJ830 (9);

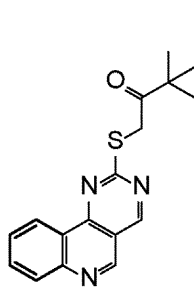


HJ846 (10);

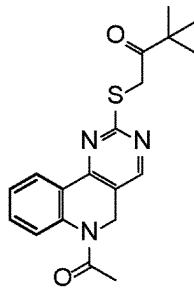


YU252252;

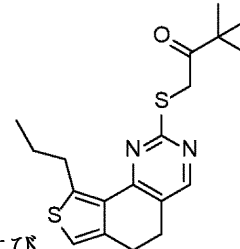
30



YU241658;



YU241659; および



40

[本発明1016]

哺乳動物のMKP-5調節疾患または障害を予防または処置するためのキットであって、MKP-5阻害剤、任意でアプリケーション、およびその使用説明材料を含み、該説明材料が、MKP-5調節疾患または障害を処置または予防するために哺乳動物に投与すべきMKP-5阻害剤の量および投与頻度を記載している、キット。

[本発明1017]

試験化合物がMKP-5阻害剤であるかどうかを判定する方法であって、

50

試験化合物と、

(i) アミノ酸配列pThr-Gly-pTyrを含む基質ペプチド、および

(ii) MKP-5の触媒ドメインまたはその活性断片を含む、かつ/またはそれからなる、触媒ポリペプチド

とを接触させ、したがって組成物を形成する段階；

該組成物中のMKP-5活性を測定する段階；ならびに

該組成物中のMKP-5活性を対照と比較する段階

を含み、

それにより、試験化合物がMKP-5阻害剤であるかどうかを判定する、方法。

[本発明1018]

基質ペプチドが、アミノ酸配列

Asp-Asp-Glu-Nle-pThr-Gly-pTyr-Val-Ala-Thr-Arg (pTpY, SEQ ID NO:3)

を含む、本発明1017の方法。

[本発明1019]

MKP-5活性を測定する段階が、組成物中の無機遊離リン酸塩の任意の変化を測定することを含む、本発明1017の方法。

【図面の簡単な説明】

【0028】

以下の本発明の例示的態様の詳細な説明は、添付の図面と併せて読めばより良く理解されるであろう。本発明を例示するために、一定の例示的態様を図面に示す。しかしながら、本発明は、図面に示す態様の厳密な配置および手段に限定されないことが理解されるべきである。

【0029】

【図1】組織線維症におけるMKP-5の例示的役割を示す図である。

【図2A】本発明の例示的化合物に対するMKP-5の用量反応を示すグラフである。

【図2B】本発明の例示的化合物(YU032149)に対するMKP-5の用量反応を示すグラフである。

【図2C】YU032149のMKP-5との K_d の判定を示すグラフである。

【図3】リガンドと阻害剤とが結合したMKP-5の結晶構造に基づくりボンダイアグラムである。

【図4A】YU032149のMKP-5への結合を、一定の残基と共に示す。

【図4B】アロステリック部位に対するYU032149を、阻害剤とタンパク質との間の一定の接触と共に示す。

【図5】MKP-5のアロステリック部位へのYU032149の結合を示す。結合に反応しての選択された活性部位残基の置換を示す。

【図6】YU032149の選択した類縁体についての正規化ターンオーバーを示す棒グラフである(各試験で50 μ M阻害剤)。

【図7A】選択した化合物のMAPK活性アッセイを示す一連の棒グラフである。

【図7B】選択した化合物のMAPK活性アッセイを示す一連の棒グラフである。

【図7C】選択した化合物のMAPK活性アッセイを示す一連の棒グラフである。

【発明を実施するための形態】

【0030】

発明の詳細な説明

本発明は部分的には、線維症の処置および/または予防において使用される、新規MKP-5阻害剤の同定に関する。本発明は、MKP-5の新規阻害剤、ならびにこれを含む組成物、および線維症の処置および/または予防におけるそれらの使用を提供する。例えば、化合物YU032149は、約12 μ Mの IC_{50} でMKP-5を阻害する。一定の態様において、本発明の化合物は、アロステリックモードの阻害を介してMKP-5を阻害する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 1 】

定義

特に定義されないかぎり、本明細書において用いられるすべての技術および科学用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されるのと同じ意味を有する。本発明の実施または試験において本明細書に記載のものと類似または等価の任意の方法および材料を使用し得るが、好ましい方法および材料を記載する。本明細書において用いられる以下の各用語は、本項においてそれに関連する意味を有する。

【 0 0 3 2 】

一般に、本明細書において用いられる学術用語、ならびに細胞培養、分子遺伝学、薬理学および有機化学における実験手順は、当技術分野において周知かつ一般に用いられるものである。

10

【 0 0 3 3 】

生化学および/または生物学的操作のために標準的な技術を用いる。技術および手順は一般に、本文書の全体を通して提供する、当技術分野および様々な一般的参照文献（例えば、Sambrook and Russell, 2012, Molecular Cloning, A Laboratory Approach, Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY、およびAusubel et al., 2002, Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley & Sons, NY）における通常の方法に従って実施する。

【 0 0 3 4 】

「1つの(a)」および「1つの(an)」なる冠詞は、1つまたは複数（すなわち、少なくとも1つ）の、当該冠詞の文法的目的語を指すために、本明細書において用いられる。例として、「要素(an element)」は、1つの要素または複数の要素を意味する。

20

【 0 0 3 5 】

本明細書において用いられる「約」なる用語は、量、持続時間などの測定可能な値を指す場合、開示する方法の実施においてそのような変動が適当であるような、指定の値からの $\pm 20\%$ または $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味する。

【 0 0 3 6 】

患者が経験する疾患または障害の少なくとも1つの徴候または症状の重症度または頻度が低減される場合、疾患または障害は「緩和」される。

30

【 0 0 3 7 】

本明細書において用いられる「類縁体(analog)」、「類縁体(analogue)」、または「誘導体」なる用語は、1つまたは複数の化学反応によって親化合物または分子から作られた化学化合物または分子を指す。したがって、類縁体は、本明細書に記載の低分子阻害剤と同様の構造を有する構造であり得、または本明細書に記載の低分子阻害剤の骨格に基づることができるが、一定の構成要素または構造組立に関してそれとは異なり、代謝的に類似または反対の作用を有し得る。

【 0 0 3 8 】

本明細書において用いられる「結合」なる用語は、酵素と基質、抗体と抗原、DNA鎖とそれらの相補鎖などであるが、それらに限定されない、分子同士の接着を指す。結合は分子表面の一部の形状および化学的性質が相補的であるために起こる。一般的な比喩は、酵素がそれらの基質の周りにどのように適合するかを記載するために使用される「鍵と鍵穴」である。

40

【 0 0 3 9 】

本明細書において用いられる「保存的変動」または「保存的置換」なる用語は、本明細書において用いられる場合、生物学的に類似した別の残基によるアミノ酸残基の置換を指す。保存的変動または置換は、ペプチド鎖の形状を変化させる可能性は低い。保存的変動、または置換の例には、イソロイシン、バリン、ロイシンまたはメチオニンなどの1つの疎水性残基の別の残基での置き換え、またはリジンのアルギニンへの置換、アスパラギン酸のグルタミン酸への置換、もしくはアスパラギンのグルタミンへの置換などの、1つの

50

極性残基の別の残基への置換が含まれる。さらなる例には、Gly/Ala ; Val/Ile/Leu ; Asp/Glu ; Asn/Gln ; Ser/Thr ; Lys/Arg ; およびPhe/Tyrなどの、グループ内の交換が含まれる。

【 0 0 4 0 】

「疾患」とは、動物が恒常性を維持することができない、そして疾患が改善されない場合に動物の健康が悪化し続ける、動物の健康状態である。

【 0 0 4 1 】

これに対して、動物の「障害」とは、動物が恒常性を維持することはできるが、動物の健康状態が障害がない場合よりも好ましくない、健康状態である。処置しないままにしても、障害は必ずしも動物の健康状態のさらなる低下を引き起こすとはかぎらない。

10

【 0 0 4 2 】

化合物の「有効量」または「治療的有效量」は、化合物が投与される対象に有益な効果を提供するのに十分な化合物の量である。送達媒体の「有効量」は、化合物を有効に結合するまたは送達するのに十分な量である。

【 0 0 4 3 】

本明細書において用いられる「阻害」なる語句は、分子、反応、相互作用、遺伝子、mRNA、および/またはタンパク質の発現、安定性、機能または活性を測定可能な量だけ低減するか、または完全に防止することを意味する。阻害剤は、例えば、タンパク質、遺伝子、ならびにmRNA安定性、発現、機能、および活性に、結合する、部分的にまたは完全に刺激を遮断、低減、防止、活性化の遅延、不活化、脱感作、またはダウンレギュレートする、化合物、例えばアンタゴニストである。

20

【 0 0 4 4 】

本明細書において用いられる「MKP-5」または「MKP5」または「DUSP10」なる用語は、二重特異性タンパク質ホスファターゼ10またはマイトジェン活性化タンパク質キナーゼホスファターゼ5として公知のタンパク質を指す（例えば、Tao & Tong, 2007, *Protein Sci.* 16(5):880-886を参照されたく、これはその全体が参照により本明細書に組み入れられる）。このタンパク質ホスファターゼはMAPキナーゼの不活化に関与しており、MAPK11-MAPK12-MAPK13-MAPK14サブファミリーに特異性を有する。一定の態様において、MKP-5はp38を脱リン酸化する。ヒトMKP-5は、SEQ ID NO:4のアミノ酸配列のポリペプチドに対応する。一定の態様において、ヒトMKP-5のMAPキナーゼ結合ドメインは、SEQ ID NO:4の残基139~287に対応し、ヒトMKP-5の触媒ドメインは、SEQ ID NO:4の残基305~482に対応する。

30

【 0 0 4 5 】

SEQ ID NO:4をここに提供する。

40

50

10 20 30 40 50
MPPSPLDDRV VVALSRPVRP QDLNLCCLDSS YLGSANPGSN SHPPVIATTV
60 70 80 90 100
VSLKAANLTY MPSSSGSARS LNCGCSSASC CTVATYDKDN QAQTQAI AAG
110 120 130 140 150
TTTTAIGTST TCPANQMVNN NENTGSLSPS SGVGSPVSGT PKQLASIKII
160 170 180 190 200
YPNDLAKKMT KCSKSHLPSQ GPVIIDCRPF MEYNKSHIQG AVHINCADKI
210 220 230 240 250
SRRRLQQGKI TVLDLISCRE GKDSFKRIFS KEIIVYDENT NEPSRVMP SQ
260 270 280 290 300
PLHIVLESLK REGKEPLVLK GGLSSFQNH ENLCDNSLQL QECREVG GGA
310 320 330 340 350
SAASSLLPQP IPTTPDIENA ELTPILPFLF LGNEQDAQDL DTMQRLNIGY
360 370 380 390 400
VINVTTHLPL YHYEKGLFNY KRLPATDSNK QNLRQYFEEA FEFIEEAHQ C
410 420 430 440 450
GKGLLIHCQA GVSRSATIVI AYLMKHTRMT MTDAYKFVKG KRPIISP NLN
460 470 480
FMGQLLEFEE DLNNGVTPRI LTPKLMGVET VV

10

20

【 0 0 4 6 】

本明細書において用いられる「MKP-5阻害剤」または「MKP-5の阻害剤」なる語句は、当業者には公知の任意の方法を用い、阻害剤、MKP-5活性、MKP-5発現および/または両方を欠く対照系と、直接または間接的のいずれかで比べて、少なくとも部分的に阻害する組成物または化合物を指す。MKP-5阻害剤は、核酸、ペプチド、抗体、小分子、アンタゴニスト、アプタマー、またはペプチド模倣体を含むが、それらに限定されない、任意のタイプの化合物であり得る。

【 0 0 4 7 】

本明細書において用いられる「MKP-5調節疾患」または「MKP-5調節障害」とは、臓器または組織における過剰な細胞外マトリックスタンパク質の病的蓄積に関連する疾患を指す。そのような疾患の非限定例には、嚢胞性線維症または特発性肺線維症が含まれるが、それらに限定されない。

30

【 0 0 4 8 】

物体に適用される「天然」とは、その物体が自然界で見いだされ得るという事実を指す。例えば、自然界の原料から単離することができ、人間によって意図的に改変されていない、生物（ウイルスを含む）中に存在するポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列は、天然配列である。

【 0 0 4 9 】

「患者」、「対象」、「個体」などの用語は、本明細書において交換可能に用いられ、インビトロまたはインサイチューのいずれであっても、本明細書に記載の方法に適している、任意の動物、またはその細胞を指す。一定の非限定的他の態様において、患者、対象または個体はヒトである。

40

【 0 0 5 0 】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」なる用語は、本発明の範囲内で有用な化合物を患者内または患者に、その所期の機能を実施し得るように運ぶ、または輸送することに関わる、液体または固体充填剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、希釈剤、賦形剤、増粘剤、溶媒またはカプセル化材料などの、薬学的に許容される材料、組成物または担体を意味する。典型的には、そのような構築物を1つの臓器、または体の一部から、別の臓器、または体の一部に運ぶ、または輸送する。各担体は、本発明の範囲内で有用であり、かつ患者に有害でない化合物を含み、製剤の他の成分と適合性であるという意味

50

で「許容」されなければならない。薬学的に許容される担体として役立つ材料のいくつかの例には：糖類、例えばラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えばコーンスターチおよびジャガイモデンプン；セルロース、およびその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオ脂および坐剤ワックス；油、例えばピーナツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール、例えばプロピレングリコール；ポリオール、例えばグリセリン、ソルビトール、マンニトールおよびポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝化剤、例えば水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；界面活性剤；アルギン酸；発熱物質を含まない水；等張食塩水；リンゲル液；エチルアルコール；リン酸緩衝溶液；ならびに薬学的製剤中で用いられる他の非毒性適合性物質が含まれる。本明細書において用いられる「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用な化合物の活性と適合性であり、かつ患者にとって生理的に許容される、ありとあらゆるコーティング、抗菌および抗真菌剤、ならびに吸収遅延剤なども含む。補助的活性化化合物も組成物中に組み込んでもよい。「薬学的に許容される担体」は、本発明の範囲内で有用な化合物の薬学的に許容される塩もさらに含んでもよい。本発明の実施において用いる薬学的組成物中に含み得る他の追加の成分は、当技術分野において公知で、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA)に記載されており、これは参照により本明細書に組み入れられる。

10

20

【0051】

本明細書において用いられる「薬学的に許容される塩」または「治療的に許与される塩」なる語句は、無機酸もしくは塩基、有機酸もしくは塩基、溶媒和物、水和物、またはその包接化合物を含む、薬学的に許容される非毒性の酸から調製される、投与する化合物の塩を指す。

【0052】

「薬学的有効量」および「有効量」なる用語は、所望の生物学的結果を提供するための作用物質の、非毒性であるが、十分な量を指す。その結果は、疾患もしくは障害の徴候、症状、もしくは原因の低減および/もしくは緩和、または生体系の任意の他の所望の変化であり得る。任意の個別の症例における適切な有効量は、当業者にとって通常の実験を用いて判定し得る。

30

【0053】

本明細書において用いられる「ポリペプチド」、「タンパク質」および「ペプチド」なる用語は、ペプチド結合を介して連結したアミノ酸残基、関連する天然の構造変異体、およびその合成非天然類縁体からなるポリマーを指す。合成ポリペプチドは、例えば、自動ポリペプチド合成機を用いて合成することができる。

【0054】

本明細書において用いられる「特異的結合」なる用語は、試料中の別の分子または特徴を認識して結合するが、他の分子または特徴を実質的に認識または結合しない、抗体などの分子を意味する。

40

【0055】

「治療的」処置は、病的徴候を低減または排除するために、それらの徴候を示す対象に施す処置である。

【0056】

本明細書において用いられる「治療有効量」なる用語は、患者に投与すると、疾患または障害の症状を改善する、本発明の化合物の量である。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、化合物、疾患状態およびその重症度、処置する患者の年齢などに応じて変動するであろう。治療的有効量は、自身の知識および本開示を顧慮する当業者であれば、日常的に決定することができる。

【0057】

50

本明細書において用いられる「疾患または障害を処置すること」とは、患者が疾患または障害の症状を経験する頻度を低減することを意味する。疾患および障害は、本明細書において交換可能に使用される。

【0058】

本明細書において用いられる「処置」または「処置すること」なる用語は、予防および/または治療を含む。したがって、本発明の組成物および方法は、治療的適用に限定されず、予防的なものでも用いることができる。したがって、状況、障害または状態を「処置すること」またはそれらの「処置」には以下が含まれる：(i) 状況、障害または状態に罹患しているかまたは罹患しやすい可能性があるが、状況、障害または状態の臨床症状または潜在的な症状をまだ経験または示していない対象において、発症する状況、障害または状態の臨床症状の出現を防止または遅延させること；(ii) 状況、障害または状態を阻害すること、すなわち、疾患またはその少なくとも1つの臨床もしくは潜在的な症状の発症を停止または低減すること；または(iii) 疾患を軽減すること、すなわち、状況、障害もしくは状態またはその臨床もしくは潜在的な症状少なくとも1つの退行を引き起こすこと。

10

【0059】

本明細書において用いられる「野生型」なる用語は、自然に生じ、かつ変異体の遺伝子型および表現型と対照的な、種のメンバーのほとんどに特徴的な遺伝子型および表現型を指す。

【0060】

本明細書において用いられる「アルキル」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の部分として、特に記載がないかぎり、示した数の炭素原子（すなわち、 C_1-C_{10} は1~10個の炭素原子を意味する）を有する、直鎖または分枝鎖炭化水素を意味し、直鎖、分枝鎖、または環式置換基を含む。例には、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、およびシクロプロピルメチルが含まれる。一定の具体例には、(C_1-C_6)アルキル、例えば、エチル、メチル、イソプロピル、イソブチル、n-ペンチル、n-ヘキシルおよびシクロプロピルメチルが含まれるが、それらに限定されない。

20

【0061】

本明細書において用いられる「シクロアルキル」なる用語は、それ自体で、または別の置換基の部分として、特に記載がないかぎり、示した数の炭素原子（すなわち、 C_3-C_6 は3~6個の炭素原子からなる環基を含む環式基を意味する）を有する、環式鎖炭化水素を意味し、直鎖、分枝鎖、または環式置換基を含む。例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが含まれる。一定の具体例には、(C_3-C_6)シクロアルキル、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが含まれるが、それらに限定されない。

30

【0062】

本明細書において用いられる「置換アルキル」または「置換シクロアルキル」なる用語は、ハロゲン、-OH、アルコキシ、テトラヒドロ-2-H-ピラニル、-NH₂、-N(CH₃)₂、(1-メチル-イミダゾル-2-イル)、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、-C(=O)OH、トリフルオロメチル、-C N、-C(=O)O(C_1-C_4)アルキル、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C_1-C_4)アルキル、-C(=O)N((C_1-C_4)アルキル)₂、-SO₂NH₂、-C(=NH)NH₂、および-NO₂からなる群より選択される1、2または3つの置換基で置換され、好都合にはハロゲン、-OH、アルコキシ、-NH₂、トリフルオロメチル、-N(CH₃)₂、および-C(=O)OHから選択され、より好都合にはハロゲン、アルコキシおよび-OHから選択される1または2つの置換基を含む、前述の定義のアルキルまたはシクロアルキルを意味する。置換アルキルの例には、2,2-ジフルオロプロピル、2-カルボキシシクロペンチルおよび3-クロロプロピルが含まれるが、それらに限定されない。

40

【0063】

本明細書において用いられるとおり、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アルコキシ」なる用語は、特に記載がないかぎり、例えば、メトキシ、エトキシ、1-ブ

50

ロポキシ、2-プロポキシ（イソプロポキシ）ならびにより高級の同族体および異性体などの、分子の残部に酸素原子を介して連結された、前述の定義の示された数の炭素原子を有するアルキル基を意味する。一定の態様において、アルコキシには、エトキシおよびメトキシなどであるが、それらに限定されない、(C₁-C₃)アルコキシが含まれる。

【0064】

本明細書において用いられる「ハロ」または「ハロゲン」なる用語は、単独または別の置換基の部分として、特に記載がないかぎり、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素原子、好都合にはフッ素、塩素、または臭素、より好都合にはフッ素または塩素を意味する。

【0065】

本明細書において用いられる「ヘテロアルキル」なる用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、示した数の炭素原子ならびにO、N、およびSからなる群より選択される1または2つのヘテロ原子からなる安定な直鎖または分枝鎖アルキル基を意味し、ここで窒素および硫黄原子は任意で酸化されていてもよく、かつ窒素ヘテロ原子は任意で四級化されていてもよい。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の残部とそれが連結されている断片との間を含む、ヘテロアルキル基の任意の位置に配置されてもよく、同様にヘテロアルキル基の最も遠位の炭素原子に連結されてもよい。例には： $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、および $-CH_2CH_2-S(=O)-CH_3$ が含まれる。例えば、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 、または $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ などの、最大2つまでのヘテロ原子が連続してもよい。

【0066】

本明細書において用いられる「芳香族」なる用語は、1つまたは複数の多価不飽和環を有し、芳香族特性を有する、すなわち、 n が整数である $(4n+2)$ 非局在化（パイ）電子を有する、炭素環または複素環を指す。

【0067】

本明細書において用いられるとおり、単独または他の用語との組み合わせで用いられる「アリール」なる用語は、特に記載がないかぎり、1つまたは複数の環（典型的には1、2または3つの環）を含む炭素環式芳香族系を意味し、ここでそのような環は、ビフェニルのようにペンダント様式で一緒に連結されていてもよく、またはナフタレンのように縮合されていてもよい。例には、フェニル、アントラシル（anthracyl）、およびナフチルが含まれる。一定の態様において、アリールにはフェニルおよびナフチル、特にフェニルが含まれる。

【0068】

本明細書において用いられる「複素環」または「ヘテロシクリル」または「複素環式」なる用語は、それ自体で、または別の用語との組み合わせで、特に記載がないかぎり、炭素原子ならびにN、O、およびSからなる群より選択される少なくとも1つのヘテロ原子からなる、無置換または置換された、安定な単環式または多環式複素環系を意味し、ここで窒素および硫黄ヘテロ原子は任意で酸化されていてもよく、かつ窒素原子は任意で四級化されていてもよい。複素環系は、特に記載がないかぎり、安定な構造を提供する任意のヘテロ原子または炭素原子で連結されていてもよい。複素環は本質的には芳香族または非芳香族であってもよい。一定の態様において、複素環はヘテロアリールである。

【0069】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」なる用語は、芳香族特性を有する複素環を指す。多環式ヘテロアリールは、部分飽和である1つまたは複数の環を含んでもよい。例にはテトラヒドロキノリンおよび2,3-ジヒドロベンゾフリルが含まれる。

【0070】

非芳香族複素環の例には、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ジオキサラン、スルホラン、2,3-ジヒドロフラン、2,5-ジヒドロフラン、テトラヒドロフラン、チオファン、ピペリジン、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン、1,4-ジヒドロピリジン、ピペラジン、モ

10

20

30

40

50

ルホリン、チオモルホリン、ピラン、2,3-ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、1,3-ジオキサン、ホモピペラジン、ホモピペリジン、1,3-ジオキセパン、4,7-ジヒドロ-1,3-ジオキセピン、およびヘキサメチレンオキシドなどの、単環式基が含まれる。

【0071】

ヘテロアリアル基の例には、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル（2-および4-ピリミジニルなどであるが、それらに限定されない）、ピリダジニル、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリル、テトラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよび1,3,4-オキサジアゾリル

10

【0072】

多環式複素環の例には、インドリル（3-、4-、5-、6-および7-インドリルなどであるが、それらに限定されない）、インドリニル、キノリル、テトラヒドロキノリル、イソキノリル（1-および5-イソキノリルなどであるが、それらに限定されない）、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリル、シンノリニル、キノキサリニル（2-および5-キノキサリニルなどであるが、それらに限定されない）、キナゾリニル、フタラジニル、1,8-ナフチリジニル、1,4-ベンゾジオキサニル、クマリン、ジヒドロクマリン、1,5-ナフチリジニル、ベンゾフリル（3-、4-、5-、6-および7-ベンゾフリルなどであるが、それらに限定されない）、2,3-ジヒドロベンゾフリル、1,2-ベンズイソキサゾリル、ベンゾチエニル（3-、4-、5-、6-、および7-ベンゾチエニルなどであるが、それらに限定されない）、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル（2-ベンゾチアゾリルおよび5-ベンゾチアゾリルなどであるが、それらに限定されない）、プリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、チオキサントニル、カルバゾリル、カルボリニル、アクリジニル、ピロリジジニル、およびキノリジジニルが含まれる。

20

【0073】

ヘテロシクリルおよびヘテロアリアル部分の前述のリストは、代表的であることが意図され、限定的ではない。

【0074】

本明細書において用いられる「置換（された）」なる用語は、原子または原子群が水素を別の基に連結された置換基として置き換えていることを意味する。

30

【0075】

アリアルおよびヘテロシクリル基について、これらの基の環に適用される「置換（された）」なる用語は、そのような置換が許容される任意のレベルの置換、すなわち一、二、三、四、または五置換を指す。置換基は独立に選択され、置換は任意の化学的に可能な位置にあってもよい。一定の態様において、置換基の数は1~4の間で変動する。他の態様において、置換基の数は1~3の間で変動する。さらにもう一つの態様において、置換基の数は1および2の間で変動する。さらにもう一つの態様において、置換基は独立にC₁₋₆アルキル、-OH、C₁₋₆アルコキシ、ハロ、アミノ、アセトアミドおよびニトロからなる群より選択される。本明細書において用いられるとおり、置換基がアルキルまたはアルコキシ基である場合、炭素鎖は分枝、直鎖または環式、特に直鎖であってもよい。

40

【0076】

範囲：本開示の全体を通じて、本発明の様々な局面を範囲様式で提示することがある。範囲様式での記載は単に便宜および簡潔のためであることが理解されるべきであり、本発明の範囲に対する不動の限定と解釈されるべきではない。したがって、範囲の記載は、すべての可能な部分範囲ならびにその範囲内の個々の数値を具体的に開示したと考えるべきである。例えば、1~6などの範囲の記載は、1~3、1~4、1~5、2~4、2~6、3~6などの部分範囲、ならびにその範囲内の個々の数、例えば、1、2、2.7、3、4、5、5.3、および6を具体的に開示したと考えるべきである。これは、範囲の広さに関係なく適用される。

50

【0077】

方法

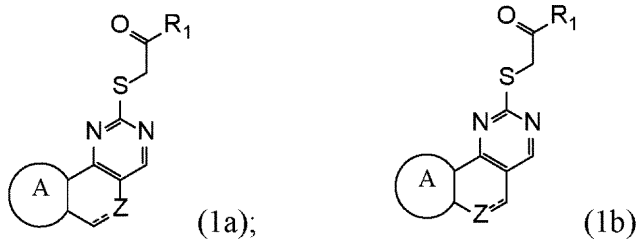
一定の態様において、本発明は、MKP-5阻害剤を投与することによりMKP-5調節疾患を処置することを含む。一定の態様において、MKP-5調節疾患は、MKP-5の阻害によって処置または予防することができる任意の疾患である。他の態様において、本発明は、MKP-5阻害剤を患者に投与することによる、線維性疾患を処置する方法を含む。さらに他の態様において、MKP-5調節疾患は、ジストロフィー性筋疾患、心臓または血管疾患、特発性肺線維症、およびその任意の組み合わせである。

【0078】

化合物および組成物

10

1つの局面において、本発明は、式(1a)または(1b)の化合物を提供し、



式中：

20

Zは、NR、NC(=O)R、CH₂、およびOからなる群より選択され、かつ

結合は一重であるか；または

Zは、Nであり、かつ

結合は二重であり；

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され；

30

Rの各出現は独立に、H、C₁-C₆アルキル、および置換されていてもよいフェニルからなる群より選択され；

Aは、置換されていてもよいフェニルおよび置換されていてもよいヘテロアリールからなる群より選択される。

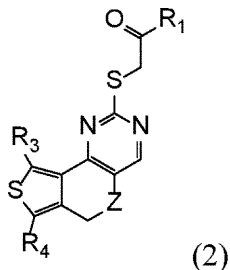
【0079】

一定の態様において、アリールまたはヘテロアリールは、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆チオアルキル、C(=O)OH、C(=O)OC₁-C₆アルキル、シアノ、およびハロからなる群より選択される少なくとも1つの置換基で置換されている。

【0080】

もう1つの局面において、本発明は、式(2)の化合物を提供し、

40



式中：

Zは、CH₂およびOからなる群より選択され；

50

R₁は、C₁-C₆アルキル、置換されていてもよいフェニル、およびNRRからなる群より選択され；

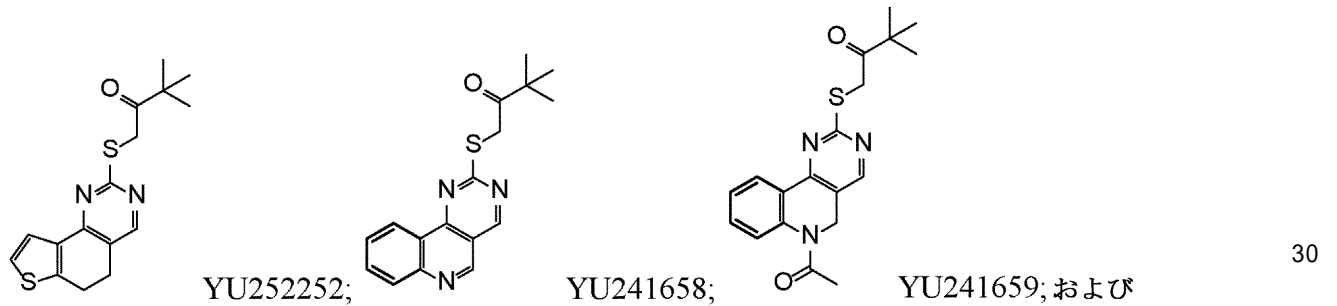
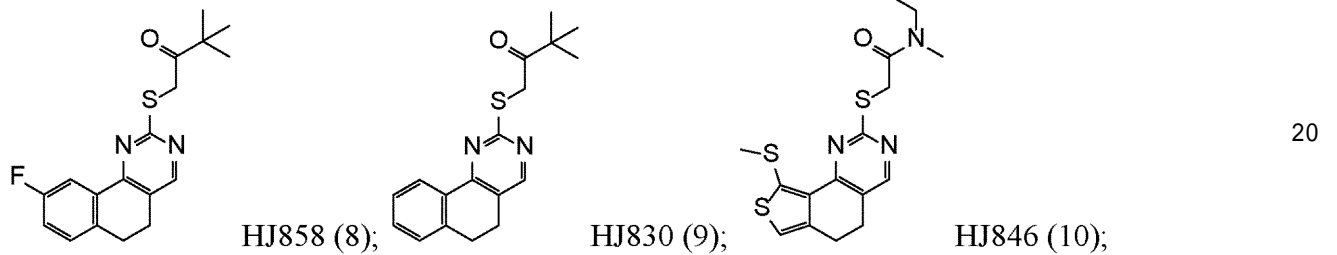
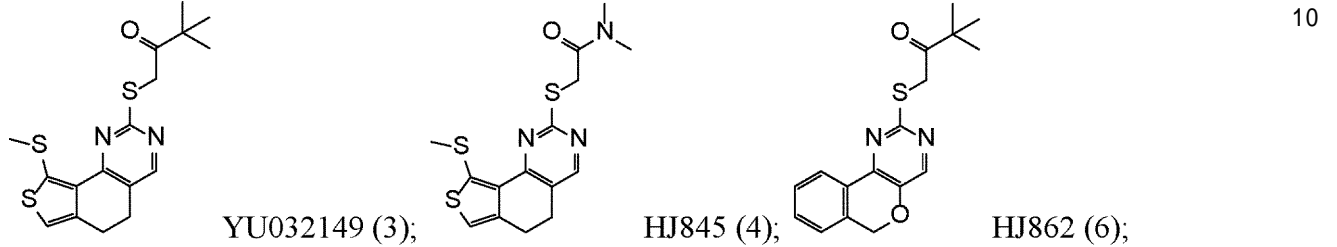
Rの各出現は独立に、H、C₁-C₃アルキル、および置換または無置換フェニルからなる群より選択され；

R₃は、H、C₁-C₆アルキル、およびC₁-C₃チオエーテルからなる群より選択され；かつ

R₄は、HおよびCOOR₅からなる群より選択され、ここでR₅は、HおよびC₁-C₆アルキルからなる群より選択される。

【0081】

一定の態様において、化合物は下記からなる群より選択される：



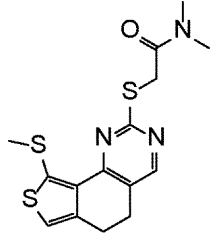
【0082】

一定の態様において、化合物は、3,3-ジメチル-1-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン；1-((5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；N,N-ジメチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；N-エチル-N-メチル-2-((9-(メチルチオ)-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)アセトアミド；1-((9-フルオロ-5,6-ジヒドロベンゾ[h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-((6H-イソクロメノ[4,3-d]ピリミジン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン；1-(

2,4-ジクロロフェニル)-2-((4-(3,4-ジメチルチエノ[2,3-b]チオフェン-2-イル)ピリミジン-2-イル)チオ)エタン-1-オン ; 1-((5,6-ジヒドロチエノ[2,3-h]キナゾリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン ; 3,3-ジメチル-1-(ピリミド[5,4-c]キノリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オン ; および1-((6-アセチル-5,6-ジヒドロピリミド[5,4-c]キノリン-2-イル)チオ)-3,3-ジメチルブタン-2-オン ; および3,3-ジメチル-1-((9-プロピル-5,6-ジヒドロチエノ[3,4-h]キナゾリン-2-イル)チオ)ブタン-2-オンからなる群より選択される。

【 0 0 8 3 】

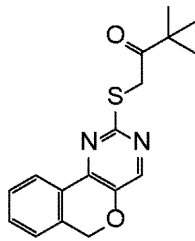
一定の態様において、化合物は



HJ845 (4)

10

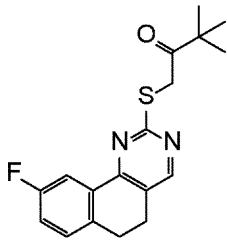
である。一定の態様において、化合物は



HJ862 (6)

20

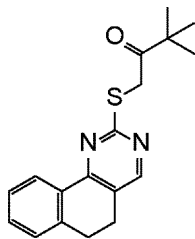
である。一定の態様において、化合物は



HJ858 (8)

30

である。一定の態様において、化合物は

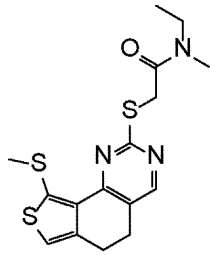


HJ830 (9)

40

である。一定の態様において、化合物は

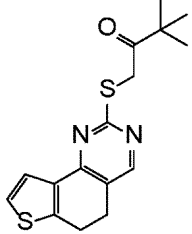
50



HJ846 (10)

である。一定の態様において、化合物は

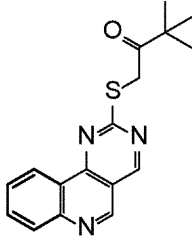
10



YU252252

である。一定の態様において、化合物は

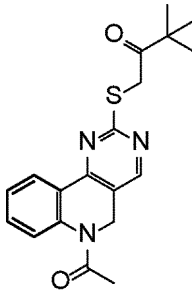
20



YU241658

である。
一定の態様において、化合物は

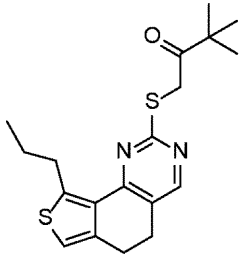
30



YU241659

である。一定の態様において、化合物は

40



である。

【 0 0 8 4 】

併用療法

一定の態様において、本発明の化合物は、それを必要としている哺乳動物においてMKP

50

-5調節疾患を処置または予防するのに有用な少なくとも1つの追加の薬剤との組み合わせで、本発明の方法において有用である。この追加の薬剤は、本明細書において同定した化合物、または対象のMKP-5調節疾患の症状を処置、予防もしくは低減することが公知の化合物、例えば、市販の化合物を含み得る。

【0085】

一定の態様において、MKP-5調節疾患を処置または予防するのに有用な少なくとも1つの追加の化合物には、ニンテダニブ (nintedanib) (メチル(3Z)-3-[(4-{メチル[(4-メチルピペラジン-1-イル)アセチル]アミノ}フェニル)アミノ](フェニル)メチリデン}-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-6-カルボキシレート) またはピルフェニドン (5-メチル-1-フェニルピリジン-2-オン) などであるが、それらに限定されない、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が含まれる。

10

【0086】

相乗効果は、例えば、シグモイド-E_{max}式 (Holford & Scheiner, 1981, Clin. Pharmacokinetics. 6: 429-453)、ロエベ相加性の式 (Loewe & Muischnek, 1926, Arch. Exp. Pathol Pharmacol. 114: 313-326) および半数影響式 (Chou & Talalay, 1984, Adv. Enzyme Regul. 22:27-55) などの、適切な方法を用いて計算してもよい。前述の各式を実験データに適用して、薬物併用の効果を評価する際に助けとなる対応するグラフを生成してもよい。前述の式に関連する対応するグラフは、それぞれ、濃度効果曲線、アイソボログラム曲線および併用係数曲線である。

【0087】

MKP-5阻害剤としての化合物のスクリーニング法

1つの局面において、本発明は、MKP-5を阻害する化合物の同定法を提供する。一定の態様において、方法は、推定阻害剤化合物と、(i) 配列pThr-Gly-pTyrを含む基質ペプチド、および(ii) MKP-5の触媒ドメイン (SEQ ID NO:4の残基305~482などであるが、それらに限定されない) またはその活性断片を含むかつ/またはそれからなる触媒ポリペプチドとを接触させ、したがって組成物を形成する段階を含む。他の態様において、方法は、組成物中のMKP-5活性を測定する段階を含む。さらに他の態様において、方法は、組成物中のMKP-5活性を対照と比較し; それにより、推定阻害剤化合物を、MKP-5を阻害する化合物として同定する段階を含む。

20

【0088】

一定の態様において、触媒ポリペプチドは、MKP-5の触媒ドメインに対応するアミノ酸配列において、ヒトMKP-5と少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、および/または100%の相同性を有する。保存的置換が、そのような相同性の範囲内で企図される。

30

【0089】

一定の態様において、触媒ポリペプチドは、MKP-5の触媒ドメインに対応するアミノ酸配列において、ヒトMKP-5と少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、86%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、および/または100%の配列同一性を有する。

40

【0090】

一定の態様において、複数の化合物 (推定阻害剤) と、pThr-Gly-pTyrを含むペプチド、およびMKP-5の触媒ドメインまたはその活性断片を含むかつ/またはそれからなるポリペプチドとを接触させるハイスループットスクリーンとして方法を実施し、それらの個々の活性を対照と比較することによって複数の化合物の中から阻害剤を同定する。

【0091】

理論に限定されたくないが、p38 MAPKのpThr180-Gly-pTyr182モチーフ (p38 MAPKの活性化ループ上に存在し、一次MKP-5基質である) を含むペプチドをアッセイ中に含めることにより、より選択的で、したがってより有用な阻害剤化合物が明らかになる。様々な態様において、ペプチドは

50

SEQ ID NO: 3 (Asp-Asp-Glu-Nle-pThr-Gly-pTyr-Val-Ala-Thr-Arg)

を含み、ここでNleはノルロイシンである。

【0092】

当業者であれば、基質と、MKP-5またはそれに対する任意の触媒的に活性な断片を含むかつ/またはそれからなるポリペプチド、すなわちMKP-5触媒ドメインまたはその活性断片を含むかつ/またはそれからなるポリペプチドとを組み合わせることによって、活性を測定し得ることを理解するであろう。当業者であれば、MKP-5活性および対照を測定する様々な方法が可能であることを理解し、活性アッセイとの類似性により、それに精通しているであろう。対照は、非限定例として、所定の基準であり得、またはMKP-5阻害剤なしおよび/またはpThr-Gly-pTyrを含むペプチドなしで行う反応であってもよい。

10

【0093】

非限定例において、アッセイは、配列pThr-Gly-pTyrを含むペプチド、MKP-5の触媒ドメイン（SEQ ID NO:4の残基305-482などであるが、それらに限定されない）またはその活性断片を含むかつ/またはそれからなるポリペプチドと、試験化合物とを接触させることを含む。試験化合物がMKP-5阻害剤であれば、化合物は配列pThr-Gly-pTyrを含むペプチドの脱リン酸化を阻害することになる。試験化合物がMKP-5阻害剤でなければ、化合物は配列pThr-Gly-pTyrを含むペプチドの脱リン酸化を阻害しないことになる。そのペプチドの脱リン酸化は、マラカイトグリーンリン酸塩アッセイなどであるが、それに限定されない、当技術分野において公知の任意の方法を用いて、定性的および/または定量的に評価することができる。このアッセイは、水溶液中の無機遊離リン酸を測定するための、迅速で、再現性のある比色分析法を提供する。アッセイ法は、620～640nmで吸収する、マラカイトグリーンモリブデン酸塩と遊離オルトリン酸との間の複合体の形成に基づいている。このアッセイは、最少量の無機遊離リン酸を検出および定量する、信頼性のある適切な手段であり、ハイスループットスクリーニング適用に適している。

20

【0094】

キット

本発明は、少なくとも1つのMKP-5阻害剤、任意でアプリケーター、およびその使用説明材料を含むキットを含む。

【0095】

キットに含まれる説明材料は、哺乳動物のMKP-5調節疾患を予防または処置するための説明を含む。説明材料は、哺乳動物に投与すべきMKP-5阻害剤の量、および投与頻度を記載する。一定の態様において、キットは、哺乳動物のMKP-5調節疾患を予防または処置する、少なくとも1つの追加の薬剤をさらに含む。他の態様において、キットは、哺乳動物のさらなる認知損失を改善および/または予防する、少なくとも1つの追加の薬剤をさらに含む。

30

【0096】

投与/用量/製剤

投与のレジメンは、有効量を構成するものに影響をおよぼし得る。治療製剤を対象に、本発明において企図される疾患または障害の発症前、または発症後のいずれで投与してもよい。さらに、いくつかの分割用量、ならびに互い違いの(staggered)用量を、毎日もしくはは逐次投与してもよく、または用量を持続的に注入してもよく、またはボラス注射であってもよい。さらに、治療製剤の用量を、治療または予防状況の緊急性によって示されるのと比例的に増量または減量してもよい。

40

【0097】

患者、好ましくは哺乳動物、より好ましくはヒトへの本発明の組成物の投与は、公知の手順を用い、本発明において企図される疾患または障害を処置するのに有効な用量および期間で実施してもよい。治療効果を達成するのに必要な治療化合物の有効量は、患者の疾患または障害の状態；患者の年齢、性別、および体重；ならびに本発明において企図される疾患または障害を処置する治療化合物の能力などの因子に応じて変動し得る。投与レジ

50

メンは、最適な治療反応を提供するように調節してもよい。例えば、いくつかの分割用量を毎日投与してもよく、または用量を治療状況の緊急性によって示されるのと比例的に減量してもよい。本発明の治療化合物の有効用量範囲の非限定例は、約1~5,000mg/kg体重/日である。本発明を実施するのに有用な薬学的組成物を、ng/kg/日~100mg/kg/日の用量を送達するために投与してもよい。一定の態様において、本発明は、哺乳動物において1 μ M~10 μ Mの本発明の化合物の濃度をもたらず用量の投与を想定している。当業者であれば、関連因子を研究し、過度の実験を行うことなく治療化合物の有効量に関する決定を行うことができるであろう。

【0098】

本発明の薬学的組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に有毒であることなく、特定の患者、組成物、および投与様式について所望の治療反応を達成するのに有効な活性成分の量を得るように変動させてもよい。

10

【0099】

特に、選択する用量レベルは、用いる特定の化合物の活性、投与時間、化合物の排泄速度、処置期間、化合物と組み合わせて用いる他の薬物、化合物または材料、処置中の患者の年齢、性別、体重、状態、全身の健康および以前の病歴、ならびに医学の分野において公知の同様の因子を含む、様々な要因に依存する。

【0100】

当技術分野において通常の技能を有する医師、例えば、内科医または獣医は、必要な薬学的組成物の有効量を容易に決定し、処方し得る。例えば、内科医または獣医は、薬学的組成物中で用いる本発明の化合物の用量を、所望の治療効果を達成するために必要なものよりも低いレベルで開始し、所望の効果が達成されるまで徐々に用量を増加させることができよう。

20

【0101】

特定の態様において、投与の容易さおよび用量の均一性のために、化合物を単位剤形で製剤化することが特に有利である。本明細書において用いられる単位剤形は、処置する患者の単位用量として適切な物理的に分離した単位を指し；各単位は、所望の治療効果を生じるように計算した所定量の治療化合物を、必要な薬学的媒体と共に含む。本発明の単位剤形は、(a)治療化合物の固有の特徴および達成されるべき特定の治療効果、ならびに(b)本発明において企図される疾患または障害の処置のために、そのような治療化合物を配合/製剤化する技術分野に固有の制限、によって規定され、それらに直接依存する。

30

【0102】

一定の態様において、本発明の組成物を、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤または担体を用いて製剤化する。他の態様において、本発明の薬学的組成物は、治療の有効量の本発明の化合物および薬学的に許容される担体を含む。

【0103】

担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール(例えば、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など)、その適切な混合物、および植物油を含む、溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散系の場合には必要な粒径の維持により、および界面活性剤の使用により維持し得る。微生物の作用の防止は、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、アスコルビン酸、チメロサルなどによって達成し得る。多くの場合、等張化剤、例えば、糖、塩化ナトリウム、またはマンニトールおよびソルビトールなどのポリアルコールを組成物中に含むことが好ましい。注射用組成物の長期吸収は、吸収を遅らせる作用物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムまたはゼラチンを組成物中に含むことによってもたらされ得る。

40

【0104】

一定の態様において、本発明の組成物を患者に、1日に1~5回以上の範囲の用量で投与する。他の態様において、本発明の組成物を患者に、1日に1回、2日に1回、3日に1回~週に1回、および2週間に1回を含むが、それらに限定されない、用量範囲で投与する。当

50

業者であれば、本発明の様々な組み合わせ組成物の投与頻度は、年齢、処置する疾患または障害、性別、全般的健康、および他の因子を含むが、それらに限定されない、多くの因子に応じて、個人ごとに変動することが容易に明らかであろう。したがって、本発明は、任意の特定の投与レジメンに限定されると解釈されるべきではなく、任意の患者に投与する厳密な用量および組成物は、患者に関する他のすべての因子を考慮に入れて主治医が決定する。

【0105】

投与のための本発明の化合物は、約1 μ g～約10,000mg、約20 μ g～約9,500mg、約40 μ g～約9,000mg、約75 μ g～約8,500mg、約150 μ g～約7,500mg、約200 μ g～約7,000mg、約3050 μ g～約6,000mg、約500 μ g～約5,000mg、約750 μ g～約4,000mg、約1mg～約3,000mg、約10mg～約2,500mg、約20mg～約2,000mg、約25mg～約1,500mg、約30mg～約1,000mg、約40mg～約900mg、約50mg～約800mg、約60mg～約750mg、約70mg～約600mg、約80mg～約500mg、ならびにその間のありとあらゆる全増分または部分増分の範囲であり得る。

10

【0106】

いくつかの態様において、本発明の化合物の用量は、約1mg～約2,500mgである。いくつかの態様において、本明細書に記載の組成物中で用いる本発明の化合物の用量は、約10,000mg未満、または約8,000mg未満、または約6,000mg未満、または約5,000mg未満、または約3,000mg未満、または約2,000mg未満、または約1,000mg未満、または約500mg未満、または約200mg未満、または約50mg未満である。同様に、いくつかの態様において、本明細書に記載の第二の化合物の用量は、約1,000mg未満、または約800mg未満、または約600mg未満、または約500mg未満、または約400mg未満、または約300mg未満、または約200mg未満、または約100mg未満、または約50mg未満、または約40mg未満、または約30mg未満、または約25mg未満、または約20mg未満、または約15mg未満、または約10mg未満、または約5mg未満、または約2mg未満、または約1mg未満、または約0.5mg未満、ならびにそのありとあらゆる全増分または部分増分である。

20

【0107】

一定の態様において、本発明は、本発明の化合物の治療的有効量を、単独でまたは第二の薬学的作用物質との組み合わせで保持する容器；および本発明において企図される疾患または障害の1つまたは複数の症状を処置、予防、または低減するための化合物の使用説明書を含む、包装された薬学的組成物を対象とする。

30

【0108】

製剤を、通常の賦形剤、すなわち、経口、非経口、鼻、静脈内、皮下、腸、または当技術分野において公知の任意の他の適切な投与様式に適した、薬学的に許容される有機または無機担体物質との混合物で用いてもよい。薬学的製剤を、滅菌し、望まれる場合は補助剤、例えば、滑沢剤、保存剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響をおよぼす塩、緩衝剤、着色、着香および/または芳香物質などと混合してもよい。それらを、望まれる場合、他の活性作用物質、例えば、抗線維化剤と組み合わせてもよい。

【0109】

本発明の任意の組成物の投与経路には、経口、鼻、直腸、腔内、非経口、頬側、舌下または局所が含まれる。本発明において用いる化合物は、経口または非経口、例えば、経皮、経粘膜（例えば、舌下、舌、（経）頬側、（経）尿道、腔（例えば、経腔および腔周囲）、（経）鼻および（経）直腸）、膀胱内、肺内、十二指腸内、胃内、くも膜下腔内、皮下、筋肉内、皮内、動脈内、静脈内、気管支内、吸入、および局所投与などの、任意の適切な経路による投与用に製剤化してもよい。

40

【0110】

適切な組成物および剤形には、例えば、錠剤、カプセル剤、カプレット、丸剤、ゲルキャップ、トローチ、分散剤、懸濁剤、液剤、シロップ、顆粒剤、ビーズ、経皮パッチ、ゲル、散剤、ペレット、マグマ剤、ロゼンジ、クリーム、ペースト、硬膏剤、ローション、ディスク、坐剤、鼻または経口投与用液体噴霧剤、吸入用の乾燥粉末またはエアロゾル化

50

製剤、膀胱内投与用の組成物および製剤などが含まれる。本発明において有用であろう製剤および組成物は、本明細書に記載の特定の製剤および組成物に限定されないことが理解されるべきである。

【0111】

経口投与

経口適用のために、特に適しているのは錠剤、糖衣錠、液剤、滴剤、坐剤、またはカプセル剤、カプレットおよびゲルキャップである。経口使用を意図した組成物を、当技術分野において公知の任意の方法に従って調製してもよく、そのような組成物は、錠剤の製造に適した不活性で非毒性の薬学的賦形剤からなる群より選択される1つまたは複数の作用物質を含んでもよい。そのような賦形剤には、例えば、ラクトースなどの不活性希釈剤；コーンスターチなどの造粒および崩壊剤；デンプンなどの結合剤；ならびにステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤が含まれる。錠剤はコーティングしていなくてもよく、または滑らかさのため、もしくは活性成分の放出を遅らせるために、公知の技術によってコーティングしてもよい。経口使用用の製剤は、活性成分が不活性希釈剤と混合されているゼラチン硬カプセル剤として提示してもよい。

10

【0112】

一定の態様において、本発明の錠剤は、サラカチニブニフマル酸塩、マンニトール、無水リン酸水素カルシウム、クロスボイドン、ヒプロメロースおよびステアリン酸マグネシウムを、ヒプロメロース、マクロゴール400、赤色酸化鉄、黒色酸化鉄および二酸化チタンを含むフィルムコートと共に含む。他の態様において、本発明の錠剤は、遊離塩基としてのサラカチニブ約50または125mgを含む。さらに他の態様において、本発明の錠剤は、ニフマル酸塩としてのサラカチニブ約71.4または178.6mgを含む。

20

【0113】

経口投与のために、本発明の化合物は、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース）；充填剤（例えば、コーンスターチ、ラクトース、微結晶セルロースまたはリン酸カルシウム）；滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、タルク、またはシリカ）；崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム）；または湿潤剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）などの薬学的に許容される賦形剤と共に、通常的手段によって調製される、錠剤またはカプセル剤の形態であってもよい。望まれる場合、錠剤を、適切な方法およびColorcon, West Point, Pa.から入手可能なOPADRY(商標)フィルムコーティングシステム（例えば、OPADRY(商標) OY Type、OYC Type、Organic Enteric OY-P Type、Aqueous Enteric OY-A Type、OY-PM TypeおよびOPADRY(商標) White、32K18400）などのコーティング材料を用いてコーティングしてもよい。経口投与のための液体製剤は、液剤、シロップまたは懸濁剤の形態であってもよい。液体製剤を、懸濁化剤（例えば、ソルビトールシロップ、メチルセルロースまたは硬化食用脂肪）；乳化剤（例えば、レシチンまたはアカシア）；非水性媒体（例えば、アーモンド油、油性エステルまたはエチルアルコール）；および保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチルもしくはプロピルまたはソルビン酸）などの薬学的に許容される添加剤と共に、通常的手段によって調製してもよい。

30

【0114】

造粒技術は、活性成分の出発粉末または他の粒状材料を改変するために、薬学技術分野において周知である。粉末を、典型的には、結合剤材料と混合して、より大きな永久流動性凝集体または顆粒とし、これを「造粒」と呼ぶ。例えば、溶媒を使用する「湿式」造粒プロセスは、一般に、粉末を結合剤材料と混合し、水または有機溶媒で、湿性粒状塊の形成をもたらす条件下で湿らせ、次いでこれから溶媒を蒸発させなければならないことで特徴づけられる。

40

【0115】

溶融造粒は、本質的に水または他の液体溶媒を添加することなく粉末または他の材料の造粒を促進するために、一般に、室温で固体または半固体である（すなわち、比較的低い軟化点または融点範囲を有する）材料を使用する。低融点固体は、融点範囲内の温度まで

50

加熱すると、液化して結合剤または造粒媒質として作用する。液化固体は、それが接触している粉末材料の表面に広がり、冷却後、初期材料が結合された固体粒状塊を形成する。得られた溶融顆粒を、次いで、経口剤形を調製するために錠剤プレスに提供するか、またはカプセル化してもよい。溶融造粒は、固体分散系または固溶体を形成することにより、活性物質（すなわち薬物）の溶解速度およびバイオアベイラビリティを改善する。

【0116】

米国特許第5,169,645号は、流動特性が改善された直接圧縮可能なワックス含有顆粒を開示している。顆粒は、ワックスを溶融物中で一定の流動改善添加剤と混合し、続いて混合物を冷却し、造粒すると得られる。一定の態様において、ワックスと添加剤との溶融組み合わせ中でワックス自体のみが融解し、他の場合には、ワックスと添加剤の両方が融解する。

10

【0117】

本発明はまた、本発明の1つまたは複数の化合物の遅延放出を提供する層、および本発明において企図される疾患または障害の処置のための薬剤の即時放出を提供するさらなる層を含む、多層錠剤も含む。ワックス/pH感受性ポリマー混合物を用いて、その中に活性成分が捕捉された胃不溶性組成物を得て、その遅延放出を確実にしてもよい。

【0118】

非経口投与

本明細書において用いられる、薬学的組成物の「非経口投与」は、対象の組織の物理的な突破によって特徴づけられる投与および組織における裂け目を通しての薬学的組成物の投与の任意の経路を含む。したがって、非経口投与には、組成物の注射による、外科的切開を通しての組成物の適用による、組織透過性非外科的創傷を通しての組成物の適用によるなどの、薬学的組成物の投与が含まれるが、それらに限定されない。特に、非経口投与には、皮下、静脈内、腹腔内、筋肉内、胸骨内注射、および腎臓透析注入技術が含まれることが企図されるが、それらに限定されない。

20

【0119】

非経口投与に適した薬学的組成物の製剤は、滅菌水または滅菌等張食塩水などの薬学的に許容される担体と組み合わせた活性成分を含む。そのような製剤は、ポラス投与または持続投与に適した形態で調製、包装、または販売してもよい。注射用製剤は、アンプル中または保存剤を含む多用量容器中などの単位剤形で調製、包装、または販売してもよい。非経口投与用の製剤には、懸濁剤、液剤、油性または水性媒体中の乳剤、ペースト、および埋め込み型持続放出または生分解性製剤が含まれるが、それらに限定されない。そのような製剤は、懸濁化剤、安定化剤、または分散剤を含むが、それらに限定されない、1つまたは複数の追加成分をさらに含んでもよい。非経口投与用の製剤の一定の態様において、活性成分を、再構成組成物の非経口投与の前に適切な媒体（例えば、滅菌発熱性物質除去水）で再構成するための乾燥（すなわち、粉末または顆粒）形態で提供する。

30

【0120】

薬学的組成物は、滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤または液剤の形態で調製、包装、または販売してもよい。この懸濁剤または液剤は、公知の技術に従って製剤化してもよく、かつ活性成分に加えて、本明細書に記載の分散剤、湿潤剤、または懸濁化剤などの追加成分を含んでもよい。そのような滅菌注射用製剤は、例えば、水または1,3-ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒を用いて調製してもよい。他の許容される希釈剤および溶媒には、リンゲル液、等張塩化ナトリウム溶液、および合成モノまたはジグリセリドなどの不揮発性油が含まれるが、それらに限定されない。有用な他の非経口投与可能な製剤には、微結晶形態で、リポソーム製剤中に、または生分解性ポリマー系の構成要素として活性成分を含むものが含まれる。徐放または埋め込みのための組成物は、エマルジョン、イオン交換樹脂、難溶性ポリマー、または難溶性塩などの、薬学的に許容されるポリマーまたは疎水性材料を含んでもよい。

40

【0121】

さらなる投与形態

50

本発明のさらなる剤形には、米国特許第6,340,475号；第6,488,962号；第6,451,808号；第5,972,389号；第5,582,837号；および第5,007,790号に記載の剤形が含まれる。本発明のさらなる剤形には、米国特許出願第20030147952号；第20030104062号；第20030104053号；第20030044466号；第20030039688号；および第20020051820号に記載の剤形も含まれる。本発明のさらなる剤形には、PCT出願国際公開公報第03/35041号；国際公開公報第03/35040号；国際公開公報第03/35029号；国際公開公報第03/35177号；国際公開公報第03/35039号；国際公開公報第02/96404号；国際公開公報第02/32416号；国際公開公報第01/97783号；国際公開公報第01/56544号；国際公開公報第01/32217号；国際公開公報第98/55107号；国際公開公報第98/11879号；国際公開公報第97/47285号；国際公開公報第93/18755号；および国際公開公報第90/11757号に記載の剤形も含まれる。

10

【0122】

制御放出製剤および薬物送達系

一定の態様において、本発明の製剤は、短期、急速消失 (rapid-offset)、ならびに制御、例えば、持続放出、遅延放出およびパルス放出製剤であってもよいが、それらに限定されない。

【0123】

持続放出なる用語は、その通常の意味で用いられて、長期間にわたって薬物を徐々に放出し、かつ必須ではないが、長期間にわたって薬物の実質的に一定の血中レベルをもたらす得る、薬物製剤を指す。期間は1ヶ月以上の長さであってもよく、ボラス形態で投与した同じ量の薬剤よりも長い放出であるべきである。

20

【0124】

持続放出のために、化合物に持続放出特性を提供するポリマーまたは疎水性材料を用いて、化合物を製剤化してもよい。したがって、本発明の方法を用いるための化合物を、微粒子の形態で、例えば注射により、またはウエハーもしくはディスクの形態で埋め込みにより投与してもよい。

【0125】

一定の態様において、本発明の化合物を、単独でまたは別の薬剤との組み合わせで、持続放出製剤を用いて患者に投与する。

【0126】

遅延放出なる用語は、本明細書においてその通常の意味で用いられて、薬物投与に続くいくらかの遅延後に薬物の初期放出を提供し、かつ必須ではないが、約10分から最大約12時間までの遅延を含み得る、薬物製剤を指す。

30

【0127】

パルス放出なる用語は、本明細書においてその通常の意味で用いられて、薬物投与後に薬物のパルス状の血漿プロファイルを生じるような様式で薬物の放出を提供する、薬物製剤を指す。

【0128】

即時放出なる用語は、その通常の意味で用いられて、薬物投与の直後に薬物の放出を提供する、薬物製剤を指す。

40

【0129】

本明細書において用いられる短期とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分とそれとあらゆる全増分または部分増分までの、ならびにそれらを含む、任意の期間を指す。

【0130】

本明細書において用いられる急速消失とは、薬物投与後約8時間、約7時間、約6時間、約5時間、約4時間、約3時間、約2時間、約1時間、約40分、約20分、または約10分とそれとあらゆる全増分または部分増分までの、ならびにそれらを含む、任意の期間を意味する。

【0131】

50

投薬

本発明の化合物の治療的有効量または用量は、患者の年齢、性別および体重、患者の現在の医学的状態、ならびに本発明において企図される疾患または障害の進行に依存する。当業者であれば、これらおよび他の因子に応じて適切な用量を決定することができる。

【0132】

本発明の化合物の適切な用量は、1日に約0.01mg～約5,000mg、例えば、1日に約0.1mg～約1,000mg、例えば、約1mg～約500mg、例えば、約5mg～約250mgの範囲であってもよい。用量は1日に1回の投薬または複数回の投薬、例えば、1～4回以上で投与してもよい。複数回の投薬を用いる場合、各投薬の量は同じでも異なってもよい。例えば、1日に1mgの用量を、約12時間の間隔で2回の0.5mg用量として投与してもよい。

10

【0133】

1日に投与する化合物の量を、非限定例において、毎日、隔日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、または5日ごとに投与し得ることが理解される。例えば、隔日の投与では、5mgの1日用量を月曜日に開始し、続く第1の5mgの1日用量を水曜日に投与し、続く第2の5mgの1日用量を金曜日に投与し、その後も同様であってもよい。

【0134】

患者の状態が改善する場合、医師の判断で、本発明の阻害剤の投与を任意で持続的に投与するか；または、投与中の薬物の用量を一定期間、一時的に減量もしくは一時的に停止する（すなわち、「休薬」）。休薬の長さは、例にすぎないが、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、または365日を含む、2日から1年の間で任意で変動する。休薬中の用量減少は、例にすぎないが、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、または100%を含めて、10%～100%を含む。

20

【0135】

患者の状態の改善が起これば、必要に応じて維持量を投与する。続いて、用量もしくは投与頻度、またはその両方を、疾患または障害の関数として、疾患の改善が保持されるレベルまで下げる。一定の態様において、患者は症状および/または感染の任意の再発があれば、長期の間欠的処置を必要とする。

【0136】

本発明の方法において用いるための化合物を、単位剤形で製剤化してもよい。「単位剤形」なる用語は、処置を受けている患者のための単位用量として適切な、物理的に分離した単位を意味し、各単位は、任意で適切な薬学的担体と共に、所望の治療効果を生じるように計算された活性材料の所定の量を含む。単位剤形は、1日1回用量のため、または1日複数回用量（例えば、1日に約1～4回以上）の1回のためであってもよい。1日複数回用量を用いる場合、単位剤形は各投与で同じであっても異なってもよい。

30

【0137】

そのような治療レジメンの毒性および治療的有効性は、LD50（集団の50%に対して致死性である用量）およびED50（集団の50%で治療的に有効な用量）の決定を含むがそれらに限定されない、細胞培養物または実験動物において任意で決定される。毒性と治療効果との間の用量比が治療指数であり、LD50とED50との比で表す。細胞培養アッセイおよび動物試験から得たデータを、ヒトにおいて用いるための用量の範囲を策定するために任意で用いる。そのような化合物の用量は、好ましくは、最小限の毒性を伴うED50を含む循環濃度の範囲内にある。用量は任意で、用いる剤形および用いる投与経路に応じて、この範囲内で変動する。

40

【0138】

当業者であれば、日常的な実験のみを用いて、本明細書に記載の特定の手順、態様、特許請求の範囲、および実施例に対する多くの等価物を理解する、または確認し得るであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内であり、添付の特許請求の範囲に含まれると考えられる。例えば、反応時間、反応サイズ/量、ならびに溶媒、触媒などの実験試薬、圧力

50

、雰囲気条件、および還元剤/酸化剤を含むがそれらに限定されない反応条件の、当技術分野において認められる代替物による、および日常の実験のみを用いた改変は、本出願の範囲内であることが理解されるべきである。

【0139】

本明細書において値および範囲が提供される場合は常に、これらの値および範囲に含まれるすべての値および範囲が本発明の範囲内に含まれることが理解されるべきである。さらに、これらの範囲内に入るすべての値、ならびに値の範囲の上限または下限も、本出願によって企図される。

【0140】

以下の実施例は、本発明の局面をさらに例示する。しかし、これらは決して本明細書において示す本発明の教示または開示を限定するものではない。

【実施例】

【0141】

実験的实施例

本発明を、以下の実施例に関連してさらに記載する。これらの実施例は例示のために提供するにすぎず、特に記載がないかぎり、限定を意図するものではない。したがって、本発明は決して以下の実施例に限定されると解釈されるべきではなく、むしろ本明細書において提供する教示の結果明らかになるありとあらゆる変形を含むと解釈されるべきである。

【0142】

実施例1：MKP-5阻害剤のアッセイ

Microsource GenPlus、Microsource Natural Product、NIH Clinical collections、ChemBridge DIVERSet、ChemBridge MicroFormats、Maybridge Diversity、およびChemBridge Amines and Alcoholsからなるパイロットコレクションからの化合物をスクリーニングした。アッセイ条件は、1.5 μ M MKP-5および25 μ M二重リン酸化ペプチドDDE(NIe)(pT)G(pY)VATR(総量10 μ L)で、37 °Cで30分間インキュベートし、続いて40 μ Lマラカイトグリーン試薬を加えた。Z'値は約0.7~0.8であった。マラカイトグリーン試薬は、30mLの0.045%マラカイトグリーン(Sigma #M-9636)を20mLの4.2%モリブデン酸アンモニウム/4M HClと混合し、少なくとも30分間攪拌し、0.01% Tween 20を加えて作製した。4つの最も強力な化合物(以下の構造)の用量反応を図2および表1に示す。

【0143】

以下のMKP-5阻害%データを、12.5 μ Mの化合物濃度で得た：YU252252、37%；YU241658、15%；YU241659、12%。

【0144】

10

20

30

40

50

【表 1】

Kd (M)	MKP5	MKP5	MKP5	STEP40	MKP5 pNPP	STEP40 pNPP
	EZReader fluor_TpY	EZReader fluor pT_Y	マラカイト pTpY	マラカイト pTpY	pTpY	pTpY
YU129641	1.04E-05	1.41E-05	>.0001	>.0001	>.0002	>.0002
YU119284	>.0002	>.0002	>.0001	>.0001	>.0002	>.0002
YU109017	1.03E-05	1.56E-05	>.0001	>.0001	>.0001	>.0002
YU032149	1.75E-05	1.13E-05	6.25E-06	>.0002	4.23E-06	>.0002

fluor_TpY FITC-Aha-Asp-Glu-Leu-Thr-Gly-pTyr-Val-Ala-Thr-Arg-(CONH2)

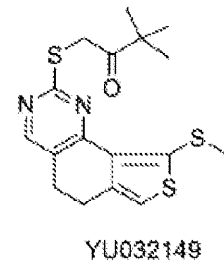
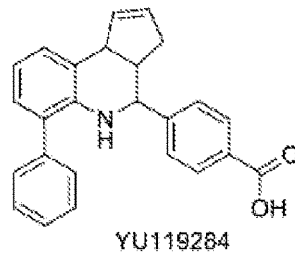
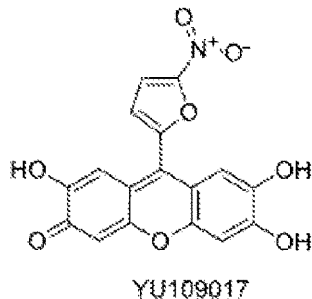
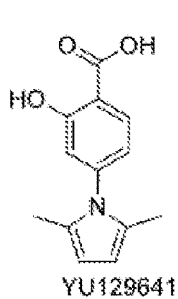
fluor pT_Y FITC-Aha-Asp-Glu-Leu-pThr-Gly-Tyr-Val-Ala-Thr-Arg-(CONH2)

pTpY Asp-Asp-Glu-Nle-pThr-Gly-pTyr-Val-Ala-Thr-Arg-(COOH)

fluor_TpY SEQ ID NO:1

fluor pT_Y SEQ ID NO:2

pTpY SEQ ID NO:3



【 0 1 4 5 】

実施例 2：ヒトMKP-5の結晶構造

12mg/mLのタンパク質濃度および5mMの阻害剤（YU032149、式3）を4 でインキュベートする、ハンギングドロップ蒸気拡散法を用いて、結晶化を達成した。ウェル溶液は200mM酢酸アンモニウム、100mM HEPES (pH7.5)、25% w/v PEG3350を含んだ。結晶は4~7日間で成長した。さらに3% w/v PEG3350を含む母液を凍結保護物質として用いた。構造のリボンダイヤグラムを図3に示す。データ統計を表2に示す。

【 0 1 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2】

データ収集

		MKP5CD:YU0 32149
空間群		P 1 21 1
格子定数		
<i>a, b, c</i> (Å)		66.5, 129.4,
α, β, γ (°)		83.5
		90, 91.7, 90
分解能 (Å)		40.89-3.09
R_{meas}		0.244 (0.961)
$I/\sigma I$		7.5 (1.8)
完全性 (%)		98.2 (100)
多重度		3.8 (4.2)
<hr/>		
精密化		
分解能 (Å)		41.73-3.20 (3.33-3.20)
反射数 (独立)		25,718 (2,503)
R/R_{free}		20.6/25.7 (25.4/27.8)
RMS ずれ 結合長 (Å)		.003 .517
結合角 (°)		
ラマチャンドラン 好ましい/許容/ 外れ値 (%)		94/5.7/0.2
クラッシュスコア		2.51
平均B-因子		34.00
タンパク質		33.99
リガンド		34.43

10

20

30

【0147】

理論に制限されたくはないが、YU032149は、結晶構造に基づき、アロステリック部位に結合することによりMKP-5を阻害すると思われ、これはタンパク質の立体構造の変化を引き起こし、最終的に触媒部位の量を約30%減少させる。アロステリック部位の残基とYU032149との間の接触を図4に示す。活性部位残基の置換を図5に示す。

40

【0148】

実施例3：MKP-5の他の阻害剤

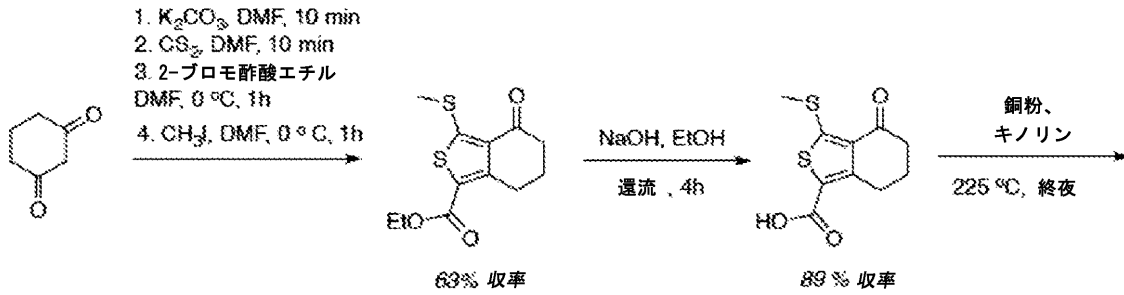
YU032149の市販の誘導体をMKP-5に対する活性について評価した。結果を図6に示す。本明細書においてHJシリーズと呼ぶ一連の化合物を、共結晶構造に基づき、YU032149から誘導した。構造を上を示す。HJシリーズの活性データを図7に示す。

【0149】

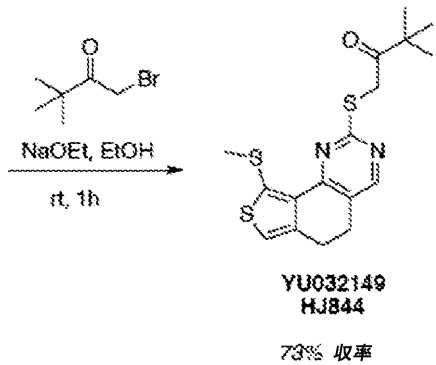
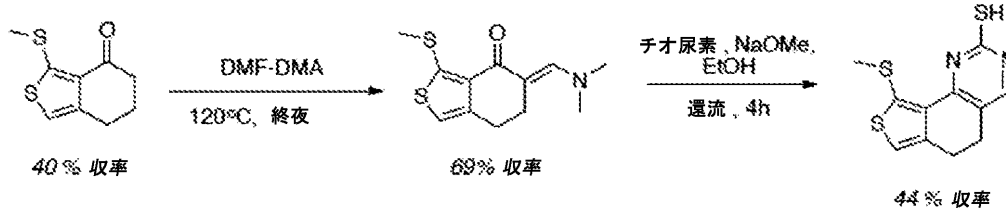
50

実施例4：HJシリーズの合成

本発明の範囲内で企図される一定の化合物に適用可能な例示的スキームを本明細書において提供する。



10



20

【 0 1 5 0 】

30

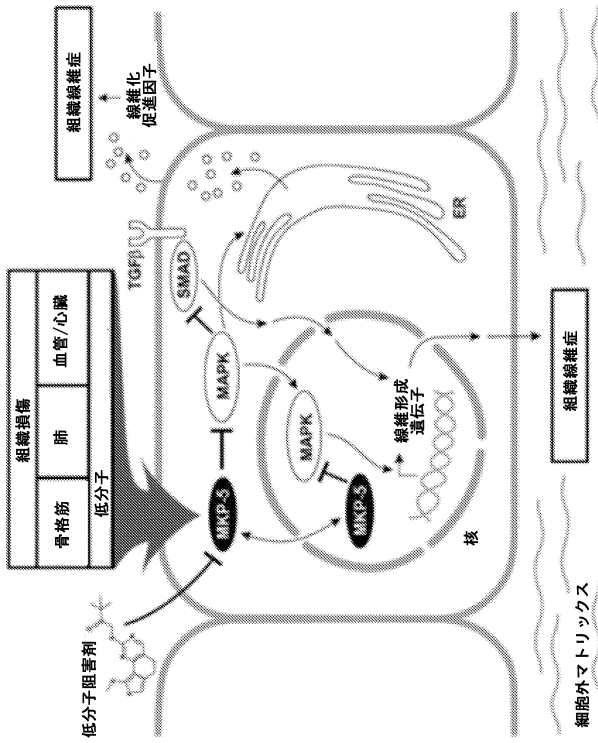
本明細書において引用するそれぞれおよびすべての特許、特許出願、および出版物の開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。本発明を特定の態様に関して開示してきたが、本発明の真の精神および範囲から逸脱することなく、本発明の他の態様および変形が当業者によって考案され得ることは明らかである。添付の特許請求の範囲はすべてのそのような態様および等価の変形を含むと解釈されることが意図される。

40

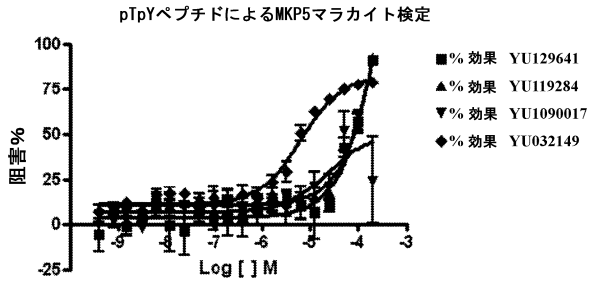
50

【 図 面 】

【 図 1 】



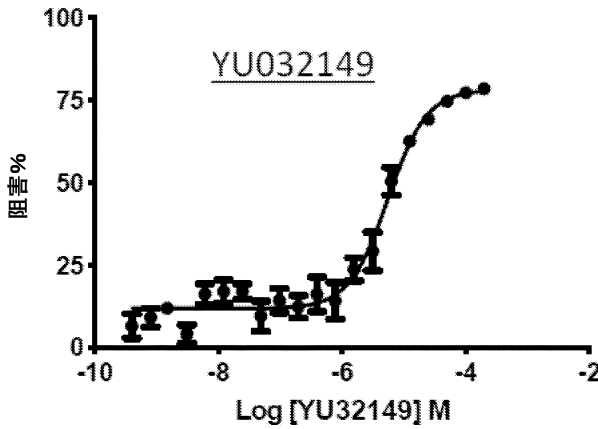
【 図 2 A 】



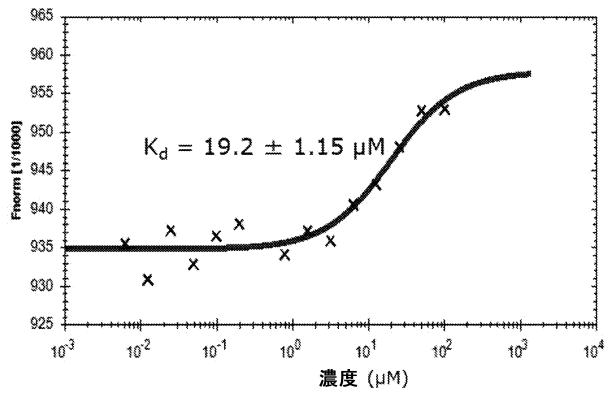
10

20

【 図 2 B 】



【 図 2 C 】

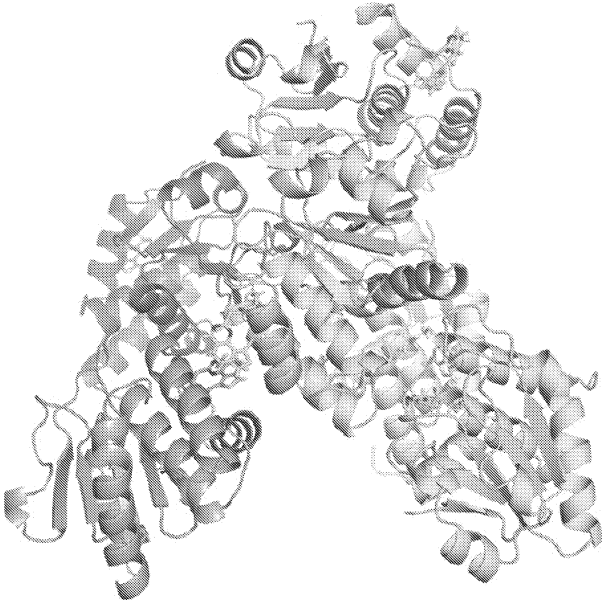


30

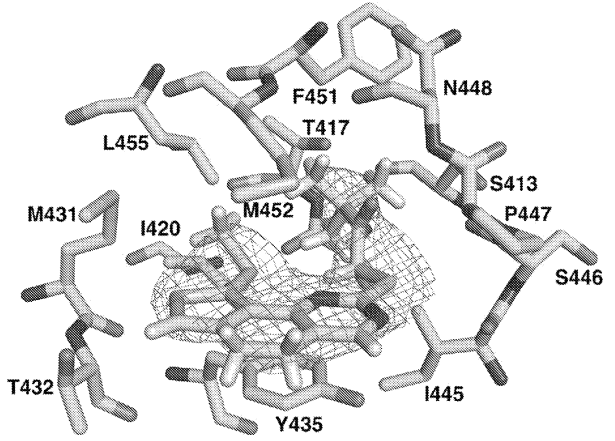
40

50

【 図 3 】

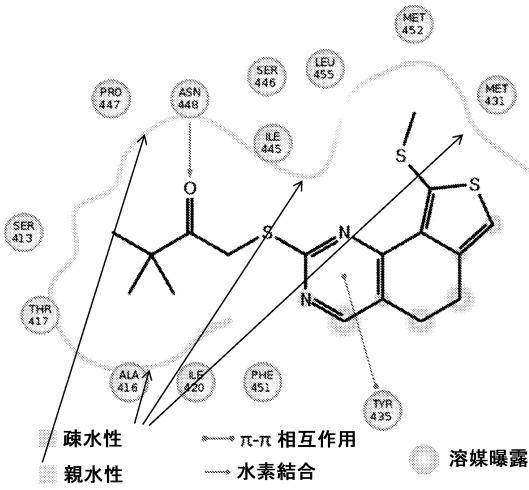


【 図 4 A 】

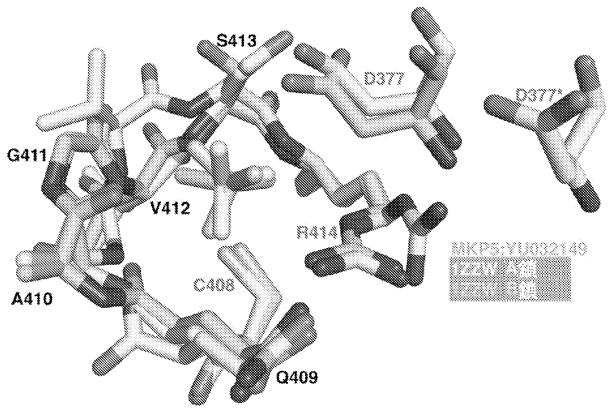


10

【 図 4 B 】



【 図 5 】



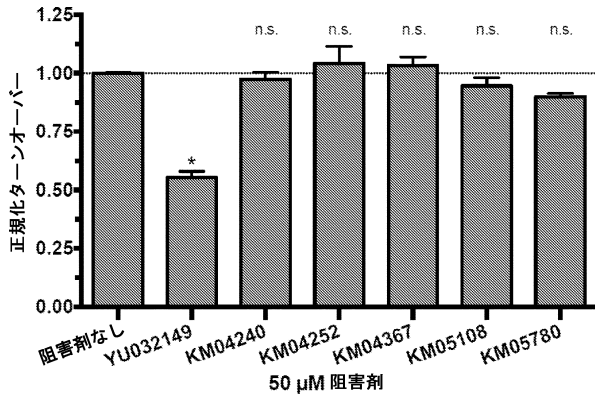
20

30

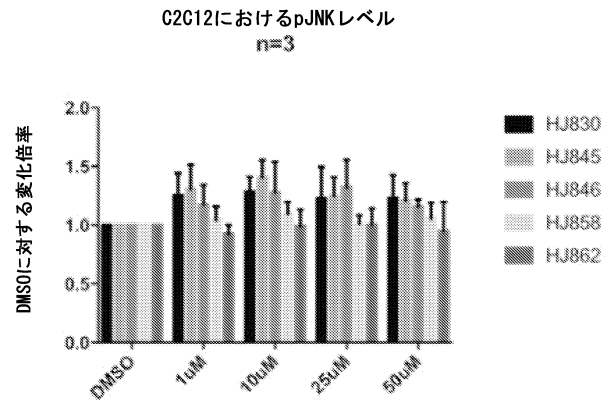
40

50

【図 6】

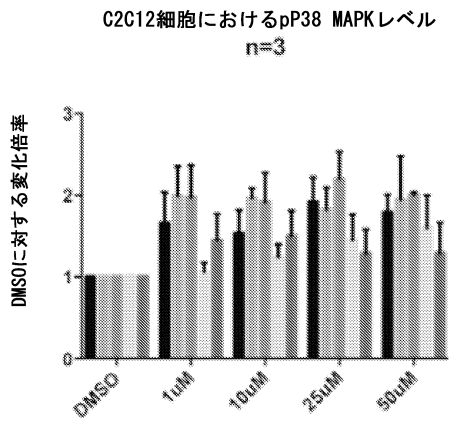


【図 7 A】

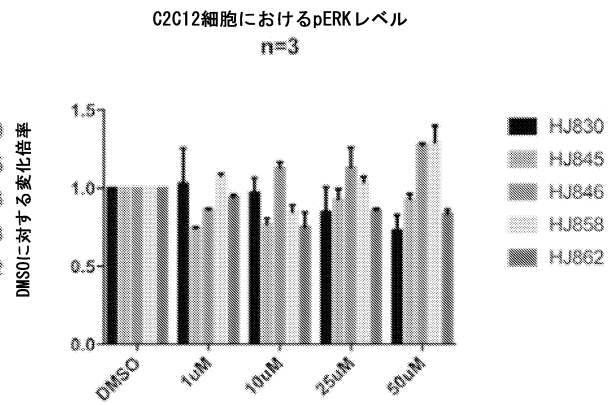


10

【図 7 B】



【図 7 C】



20

【配列表】

0007317039000001.app

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 C 0 7 D 239/70 (2006.01)
 C 0 7 D 495/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/052 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
 C 0 7 D 239/70 C S P
 C 0 7 D 495/04 1 0 5 Z
 C 0 7 D 491/052

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ベネット アンTON

アメリカ合衆国 0 6 8 9 7 コネチカット州 ウィルトン レンジ ロード 6 5

(72)発明者 エルマン ジョナサン

アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州 ギルフォード パイン グローブ ロード 1 2 0

(72)発明者 ジャマリ ハヤ

アメリカ合衆国 0 6 5 1 1 コネチカット州 ニュー ヘブン ビショップ ストリート 2 1 6 ア
 パートメント 2 0 6

(72)発明者 アンダーソン カレン エス.

アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州 ギルフォード ホワイト パーチ ドライブ 5 6 2

(72)発明者 ロリス エリアス

アメリカ合衆国 0 6 8 8 0 コネチカット州 フェアフィールド リバーフィールド ドライブ 2

(72)発明者 ホイヤー デントン

アメリカ合衆国 0 6 5 1 6 コネチカット州 ウェスト ヘブン チェイス レーン 4 5

審査官 春日 淳一

(56)参考文献 特表 2 0 0 3 - 5 3 0 1 1 2 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 7 6 4 8 8 (W O , A 1)

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology , 2015年 , Vol.117 , p.96-104

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K , A 6 1 P , C 0 7 D

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