

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7178360号
(P7178360)

(45)発行日 令和4年11月25日(2022.11.25)

(24)登録日 令和4年11月16日(2022.11.16)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/4365(2006.01)

A 6 1 K 31/4365

A 6 1 K 31/704(2006.01)

A 6 1 K 31/704

A 6 1 P 9/04 (2006.01)

A 6 1 P 9/04

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 4 (全75頁)

(21)出願番号 特願2019-554986(P2019-554986)

(86)(22)出願日 平成30年4月9日(2018.4.9)

(65)公表番号 特表2020-516617(P2020-516617
A)

(43)公表日 令和2年6月11日(2020.6.11)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/026739

(87)国際公開番号 WO2018/187810

(87)国際公開日 平成30年10月11日(2018.10.11)

審査請求日 令和2年6月16日(2020.6.16)

(31)優先権主張番号 62/483,177

(32)優先日 平成29年4月7日(2017.4.7)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(73)特許権者 597138069

ケース ウェスタン リザーブ ユニバー
シティアメリカ合衆国, オハイオ 44106
, クリーブランド, ユークリッド アベ
ニュー 10900

(73)特許権者 509037259

ボード オブ リージェンツ オブ ザ ユ
ニバーシティ オブ テキサス
アメリカ合衆国 テキサス州 78701
, オースティン, ウェスト セブンス ス
トリート 201

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 冠動脈障害を治療するための短鎖型デヒドロゲナーゼ活性の阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

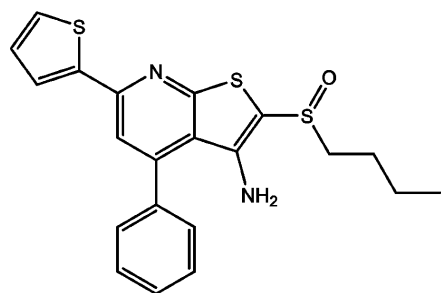
【請求項1】

必要とする被験体において、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下を
処置、防止、最小化、および/または逆転させることにおいて使用するための医薬組成物
であって、前記医薬組成物は15-PGDH阻害剤を含み、

前記鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下が、前記被験体のドキシソル
ピシンでの処置によって誘導され、

前記15-PGDH阻害剤が、以下の式(IX)：

【化1】



(IX)

またはその薬学的に許容され得る塩を有する、医薬組成物。

【請求項2】

前記被験体は、急性または遅延型の心毒性事象のリスクにあり、かつ前記 15 - PGDH 阻害剤は、前記急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減する、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記被験体は、癌を有し、かつ前記 15 - PGDH 阻害剤は、投与した前記 ドキソルビン の心毒性を軽減するのに有効である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記 15 - PGDH 阻害剤は、必要とする被験体において、心筋細胞の生存、生存能、および/または再生を促進する、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2017年4月7日出願の米国特許仮出願第 62 / 483 , 177 号（その主題全体が、本明細書中で参考として援用される）の優先権を主張する。

【0002】

政府による資金提供

本発明は、米国国立衛生研究所から授与された助成金番号 P50CA150964 および 5F32DK107156 の政府支援を用いて実施した。合衆国政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

背景

先進国の主要死因の 1 つである鬱血性心不全は、心臓にかかる仕事量の増加およびそのポンプ機能の段階的減少に起因する。病初では、高血圧または組織の収縮性喪失に起因する仕事量の増加から心筋細胞の代償性肥大および左室壁の肥厚が誘導され、それにより収縮性が増強され、心機能が維持される。しかし、経時的に、左室腔が拡張し、収縮期のポンプ機能が悪化し、心筋細胞がアポトーシス細胞死を起こし、心筋機能が次第に悪化していく。

【0004】

鬱血性心不全の根底にある要因には、高血圧、虚血性心疾患、心毒性化合物（アントラサイクリンなど）への曝露、および心不全リスクを増大させることが公知の遺伝子欠損が含まれる。

【0005】

短鎖型デヒドロゲナーゼ（SCD）は、主に補酵素結合ドメインおよび基質結合ドメインに類似性を有し、15% ~ 30% のみの配列同一性を共有するデヒドロゲナーゼのファミリーである。エタノール解毒におけるその役割に加えて、SCD は、脂肪酸、ステロイド、およびいくつかのプロスタグランジンの合成および分解に関与し、したがって、種々の障害（脂質蓄積症、筋障害、SCD 欠損症、および一定の遺伝的障害など）に関与する。

【0006】

SCD、15 - ヒドロキシ - プロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（15 - PGDH）、（ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ 15 - （ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド）；15 - PGDH；酵素番号 1 . 1 . 1 . 141；HPGD 遺伝子によってコードされる）は、いくつかの活性型のプロスタグランジン、ロイコトリエン、およびヒドロキシエイコサテトラエン酸（HETE）の不活化（例えば、PGE2 の 15 - ケト - プロスタグランジン E2（15k - PGE）への酸化の触媒による）における重要な酵素である。ヒト酵素は、HPGD 遺伝子によってコードされ、サブユニットサイズが 29 kDa であるホモ二量体からなる。この酵素は、短鎖型デヒドロゲナーゼ / レダクターゼ酵素（SDR）の進化的に保存されたスーパーファミリーに属し、最近承認されたヒト酵素についての命名法によれば、SDR36C1 と呼ばれる。これまで、2 つの形態の 15

10

20

30

40

50

- P G D H 酵素活性が同定されている (H P G D 遺伝子によってコードされる N A D + 依存性 I 型 1 5 - P G D H、およびカルボニルレダクターゼ 1 (C B R 1、S D R 2 1 C 1)) としても公知の I I 型 N A D P 依存性 1 5 - P G D H)。しかし、C B R 1 が N A D P を優先すること、およびほとんどのプロスタグランジンに対する C B R 1 の K m 値が高いことにより、i n v i v o 活性のほとんどが H P G D 遺伝子によってコードされる I 型 1 5 - P G D H に起因し得ることが示唆され、以後および以下のテキスト全体において、I 型 1 5 - P G D H を単純に 1 5 - P G D H と表示する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

10

概要

本明細書中に記載の実施形態は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下を処置、防止、最小化、および/または逆転させるための組成物および方法に関する。この方法は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下を有するかそのリスクのある被験体に、治療有効量または予防量の 1 5 - P G D H 活性の阻害剤を投与する工程を含み得る。治療有効量または予防量の 1 5 - P G D H 阻害剤は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下の防止、最小化、および/または逆転、ならびに心筋細胞の生存、生存能、および/または再生の促進に有効な量であり得る。

【0008】

20

いくつかの実施形態では、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下は、基礎的要因 (高血圧症、虚血性心疾患、心毒性 (例えば、コカイン、アルコール、抗 E r b B 2 抗体または抗 H E R 2 抗体 (トラスツズマブ、ペルツズマブ、またはラパチニブなど)、またはアントラサイクリン系抗生物質 (ドキシソルピシンまたはダウノマイシンなど))、心筋炎、甲状腺疾患、ウイルス感染、歯肉炎、薬物乱用 ; アルコール乱用、心膜炎 (p e r i o c a r d i t i s)、アテローム性動脈硬化症、血管疾患、肥大型心筋症、急性心筋梗塞または心筋梗塞の既往歴、左心室収縮機能障害、冠動脈バイパス形成手術、飢餓、摂食障害、または遺伝的欠損など) に起因し得る。

【0009】

30

本明細書中に記載の他の実施形態は、化学療法剤で処置された被験体または患者に共通する任意のタイプの急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減する方法に関する。この方法は、化学療法剤で処置された被験体に治療有効量の 1 5 - P G D H 阻害剤を投与する工程を含み得る。防止または軽減される心毒性事象には、例えば、心筋炎、および心筋症 (左心室駆出率 (L V E F) の低下によって示される)、ならびに鬱血性心不全の徴候および症状 (例えば、頻拍、呼吸困難、肺水腫、就下性浮腫、心臓肥大、肝腫大、尿量減少、腹水、胸水、および不整脈) が含まれ得る。

【0010】

40

心毒性事象を引き起こし得る化学療法剤には、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質 (例えば、アントラサイクリン)、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、ホルモン療法薬、標的療法薬、および免疫療法薬が含まれ得るが、これらに限定されない。一定の実施形態では、アントラサイクリンは、癌治療として投与したときに心筋症および他の心毒性事象を引き起こし得るが、単独で、または本明細書中に記載の実施形態の 1 つまたは複数のさらなる化学療法剤と組み合わせて最適に投与することができる。

【0011】

アントラサイクリンと心筋症との間で用量依存性の関連が強いので、この有効な治療剤クラスの治療可能性が制限される。アントラサイクリンと組み合わせた 1 5 - P G D H 阻害剤の投与により、これらの薬物の有効性が最大になるように処置を調整してアントラサイクリン曝露に関連する任意のタイプの急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減することができる。

【0012】

50

本明細書中に記載の実施形態にしたがって投与することができるアントラサイクリンの

例には、単一の薬剤、または他の薬剤と組み合わせて投与されるドキソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、バルルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクリルピシン、ゾルピシンが含まれるが、これらに限定されない。アントラサイクリン投与前、投与中、または投与後に被験体に投与することができるさらなる化学療法剤の例には、抗 E r B 2 抗体または抗 H E R 2 抗体（トラスツズマブ、ペルツズマブ、またはラパチニブなど）が含まれる。

【 0 0 1 3 】

本明細書中に記載の方法を使用して、任意のタイプの癌（骨の癌、膀胱癌、脳癌、神経芽細胞腫、乳癌、尿路癌、癌腫、子宮頸癌、小児癌（例えば、星状細胞腫、脳幹部神経膠腫、N C S 非定型奇形腫 / ラブドイド腫瘍、C N S 胎児性腫瘍、C N S 胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、腎臓腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄球性白血病、他のタイプの白血病；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ユーイング肉腫、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、軟部組織肉腫、およびウィルムス腫瘍）、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫および白血病、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、下垂体癌、前立腺癌、直腸癌、腎癌、肉腫、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、ならびに子宮癌が含まれるが、これらに限定されない）の処置中の心毒性を防止することができる。

10

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、必要とする被験体に投与される 1 5 - P G D H 阻害剤の治療有効量は、左室駆出率、左心室収縮末期容量、壁運動スコア指数、および / または少なくとも約 3 0 メートルの 6 分間歩行距離を、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、または少なくとも約 5 0 % 増加または改善するのに有効な量であり得る。

20

【 0 0 1 5 】

他の実施形態では、必要とする被験体に投与される 1 5 - P G D H 阻害剤の治療有効量は、心毒性化合物に原因する左室駆出率、左心室収縮末期容量、壁運動スコア指数、および / または少なくとも約 3 0 メートルの 6 分間歩行距離の減少を、少なくとも約 2 %、少なくとも約 3 %、少なくとも約 4 %、少なくとも約 5 %、少なくとも約 6 %、少なくとも約 7 %、少なくとも約 8 %、少なくとも約 9 %、少なくとも約 1 0 %、少なくとも約 1 5 %、少なくとも約 2 0 %、少なくとも約 2 5 %、少なくとも約 3 0 %、少なくとも約 3 5 %、少なくとも約 4 0 %、または少なくとも約 5 0 % 緩和するのに有効な量であり得る。

30

【 0 0 1 6 】

他の実施形態では、1 5 - P G D H 阻害剤を、心毒性化合物への曝露前、曝露中、または曝露後に投与することができる。さらに他の実施形態では、1 5 - P G D H 阻害剤を、これらの期間うちの 2 つまたは 3 つ全てにおいて投与することができる。

【 0 0 1 7 】

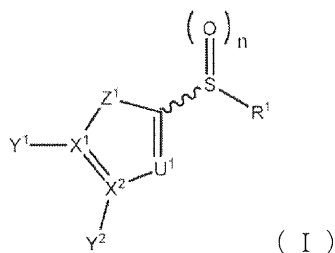
さらなる他の実施形態では、1 5 - P G D H 阻害剤を、哺乳動物における鬱血性心不全の診断前または診断後のいずれかに投与することができる。

40

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、1 5 - P G D H 阻害剤を、被験体におけるプロスタグランジンレベルを増加させるのに有効な量で被験体に投与することができる。1 5 - P G D H 阻害剤は、式 (I) :

【化 1】



(式中、

n は 0 ~ 2 であり；

Y¹、Y²、および R¹ は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの 1 ~ 3 個は、N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル)、NC(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、O、および S から独立して選択される）、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキル、ハロ、-Si(C₁ ~ C₃ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₂₄ アルコキシ、C₂ ~ C₂₄ アルケニルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルキニルオキシ、C₅ ~ C₂₀ アリールオキシ、アシル(C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および C₆ ~ C₂₀ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、C₂ ~ C₂₄ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、C₁ ~ C₂₄ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C₁ ~ C₂₄ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-C(O)-H)、チオホルミル(-CS-H)、アミノ(-NH₂)、C₁ ~ C₂₄ アルキルアミノ、C₅ ~ C₂₀ アリールアミノ、C₂ ~ C₂₄ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、イミノ(-CR=NH、R は、水素、C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₅ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる)、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、C₅ ~ C₂₀ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、C₅ ~ C₂₀ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、それらの組み合わせからなる群から各々選択され、Y¹ および Y² が連結して環または多環を形成していてよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルであり；

U¹ は、N、C-R²、または C-NR³R⁴ であり、R² は、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1}OR' (式中、n₁ = 1、2、または 3)、CF₃、CH₂-CH₂X、O

10

20

30

40

50

-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X（式中、X = H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R'2)、O(CO)R'、COOR'（式中、R'は、Hまたは低級アルキル基である）からなる群から選択され、R¹およびR²が連結して環または多環を形成していてもよく、R³およびR⁴は、同一であるか異なり、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1}OR'（式中、n1 = 1、2、または3）、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X（式中、X = H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R'2)、COOR'（式中、R'は、Hまたは低級アルキル基である）からなる群から各々選択され、³RまたはR⁴は存在しなくてもよく；

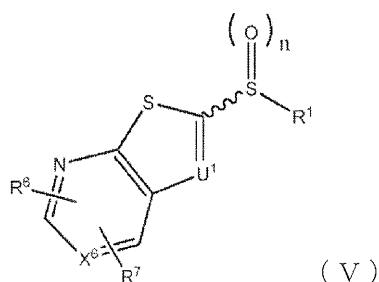
X¹およびX²は、独立して、NまたはCであり、X¹および/またはX²がNである場合、Y¹および/またはY²は、それぞれ、存在せず；

Z¹は、O、S、CR^aR^b、またはNR^aであり、R^aおよびR^bは、独立して、Hまたは、直鎖、分枝鎖、もしくは環状であり、かつ非置換もしくは置換のC₁~8アルキルである）を有する化合物、およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0019】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(V)：

【化2】



(式中、

nは0~2であり、

X⁶は、独立して、NまたはCR^cであり、

R¹、R⁶、R⁷、およびR^cは、水素、置換または非置換のC₁~C₂₄アルキル、C₂~C₂₄アルケニル、C₂~C₂₄アルキニル、C₃~C₂₀アリール、ヘテロアリール、5~6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの1~3個は、N、NH、N(C₁~C₆アルキル)、NC(O)(C₁~C₆アルキル)、O、およびSから独立して選択される）、C₆~C₂₄アルカリル、C₆~C₂₄アラルキル、ハロ、-Si(C₁~C₃アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁~C₂₄アルコキシ、C₂~C₂₄アルケニルオキシ、C₂~C₂₄アルキニルオキシ、C₅~C₂₀アリールオキシ、アシル(C₂~C₂₄アルキルカルボニル(-CO-アルキル)およびC₆~C₂₀アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、C₂~C₂₄アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C₆~C₂₀アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C₂~C₂₄アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C₆~C₂₀アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、C₁~C₂₄アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C₁~C₂₄アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-CHO)、チオホルミル(-CSH)、アミノ(-NH₂)、C₁~C₂₄アルキルアミノ、C₅~C₂₀アリールアミノ、C₂~C₂₄アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、C₆~C₂₀アリールアミド(-NH-(CO)-アリ

10

20

30

40

50

ール)、イミノ($-CR=NH$ 、 R は、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリー
 ル、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ($-$
 $CR=N$ (アルキル)、 R =水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)
 、アリールイミノ($-CR=N$ (アリール)、 R =水素、アルキル、アリール、アルカリ
 ルなど)、ニトロ($-NO_2$)、ニトロソ($-NO$)、スルホ($-SO_2-OH$)、スル
 ホナト($-SO_2-O^-$)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル($-S$ -アルキル;「アル
 キルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル($-S$ -アリール;「アリールチオ」
 とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル($-(SO)$ -アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$
 C_{20} アリールスルフィニル($-(SO)$ -アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(
 $-SO_2$ -アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル($-SO_2$ -アリール)、スルホ
 ンアミド($-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2NY_2$ (Y は、独立して、 H 、アリール、またはア
 ルキルである)、ホスホノ($-P(O)(OH)_2$)、ホスホナト($-P(O)(O^-)_2$)
)、ホスフィナト($-P(O)(O^-)$)、ホスホ($-PO_2$)、ホスフィノ($-PH_2$)
)、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的 pH で正電荷また
 は負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、それ
 らの組み合わせからなる群から各々独立して選択され、 R^6 および R^7 が連結して環また
 は多環を形成してよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘ
 テロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシ
 クリルであり;

10

U^1 は、 N 、 $C-R^2$ 、または $C-NR^3R^4$ であり、 R^2 は、 H 、低級アルキル基、 O
 、 $(CH_2)_{n1}OR'$ (式中、 $n1=1, 2$ 、または 3)、 CF_3 、 CH_2-CH_2X 、 $O-CH_2-CH_2X$ 、 X (式中、 $X=$
 H 、 F 、 Cl 、 Br 、または I)、 CN 、 $(C=O)-R'$ 、 $(C=O)N(R'_2)$ 、 $O(CO)R'$ 、 $COOR'$
 (式中、 R' は、 H または低級アルキル基である)からなる群から選
 択され、 R^1 および R^2 が連結して環または多環を形成してよく、 R^3 および R^4 は、
 同一であるか異なり、 H 、低級アルキル基、 O 、 $(CH_2)_{n1}OR'$ (式中、 $n1=1$ 、
 2 、または 3)、 CF_3 、 CH_2-CH_2X 、 $CH_2-CH_2-CH_2X$ (式中、 $X=H$ 、
 F 、 Cl 、 Br 、または I)、 CN 、 $(C=O)-R'$ 、 $(C=O)N(R'_2)$ 、 $COOR'$
 (式中、 R' は、 H または低級アルキル基である)からなる群から各々選択され、 R^3 また
 は R^4 は存在しなくてもよい)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み
 得る。

20

30

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_{n1}CH_3$ ($n1=0 \sim 7$)、

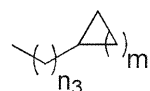
【化3】



(式中、 $n_2=0 \sim 6$ であり、 X は、以下： CF_yH_z ($y+z=3$)、 CCl_yH_z ($y+z=3$)、 OH 、 OAc 、 OMe 、 R^{71} 、 OR^{72} 、 CN 、 $N(R^{73})_2$ のうちのい
 ずれかである)、

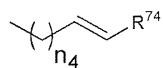
40

【化4】



($n_3=0 \sim 5$ 、 $m=1 \sim 5$)、
 および

【化 5】

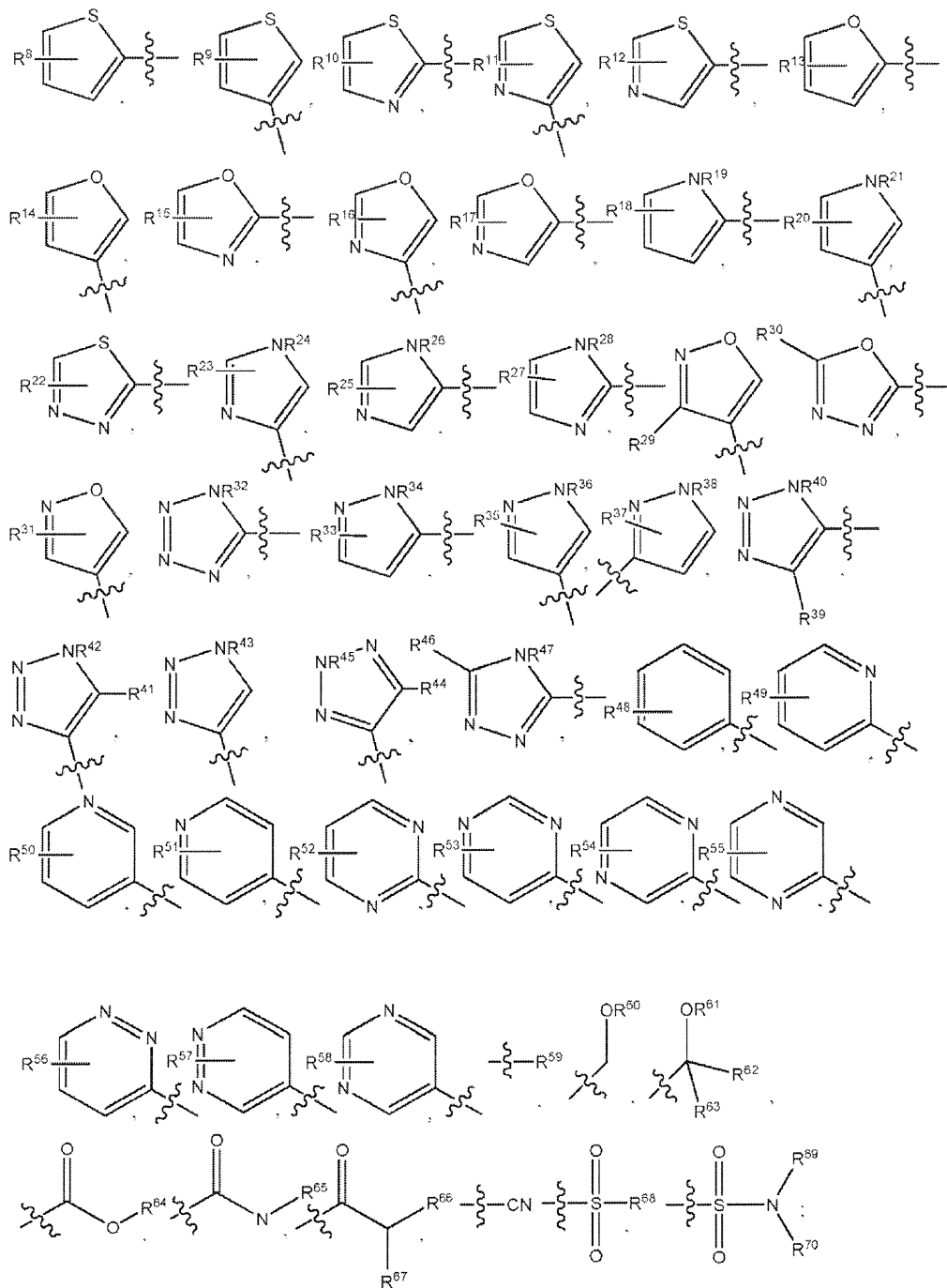


($n_4 = 0 \sim 5$) が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択される。

【0021】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、各々独立して、以下のうちの1つであることができる：

【化 6】



各々の R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39}

、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、および R^{74} は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、5～6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの1～3個は、N、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、およびSから独立して選択される)、5～14個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（環原子のうちの1～6個は、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、およびSから独立して選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-CHO)、チオホルミル(-CSH)、アミノ(-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO₂N(R)₂)、Rは、独立して、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂)、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル(-[(CH₂)_nO]_m)、ホスファート、リン酸エステル(-OP(O)(OR)₂)、R=H、メチル、または他のアルキル)、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせ、ならびにその薬学的に許容され得る塩からなる群から独立して選択される。

【0022】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、組換え15-PGDHの酵素活性を、約5 nM～約10 nMの組換え15-PGDH濃度にて、1 μM未満のIC₅₀で、または好ましくは250 nM未満のIC₅₀で、またはより好ましくは50 nM未満のIC₅₀で、またはより好ましくは10 nM未満のIC₅₀で、またはより好ましくは5 nM未

10

20

30

40

50

満の IC_{50} で阻害することができる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】雄 C57b16J マウスに累積用量で 15 mpk のドキソルビシンを 2 . 15 mpk ずつ研究 1 ~ 7 日目にわたって 7 回毎日投与した研究計画を模式的に示す。心駆出率を、研究 14 日目および 28 日目に心臓エコー検査法によって測定した。

【図2】経口生理食塩水または経口ビヒクルのいずれかを投与したコントロールマウス、経口ビヒクルを投与したドキソルビシン処置マウス、(+) SW033291 も投与したドキソルビシン処置マウスの、研究 1 日目 (実験開始時)、研究 14 日目、および研究 28 日目の心駆出率を示すグラフを示す。

【図3】経口ビヒクル (上のパネル) または経口 (+) SW033291 (下のパネル) のいずれかを投与したドキソルビシン処置マウスの研究 14 日目の代表的な心エコー図を示す。

【図4】 - H2AX の免疫染色によって可視化したドキソルビシン処置マウスの心筋細胞の DNA 損傷の誘導を示す。

【図5】 - H2AX 免疫染色によってアッセイした場合の、ドキソルビシンが、経口 (+) SW033291 を投与したマウスにおいて経口ビヒクルを投与したマウスと等レベルの DNA 損傷を誘導することを示す画像およびグラフを示す。

【図6】マウスを連続する 2 サイクルのドキソルビシンで処置した第 2 の後続研究 (集合 B) に関する計画を模式的に示す。

【図7】図 2 でグラフにしたマウスの第 1 のコホート (集合 A) であるが、ここでは 56 日目まで延長して追跡した駆出率 (EF %) の結果を示すグラフである。

【図8】2 サイクルのドキソルビシンおよび (+) - SW033291 またはコントロールビヒクルで処置した集合 B のマウスの心室重量および肺重量を示すプロットおよびグラフを示す。

【図9】2 サイクルのドキソルビシンおよび (+) - SW033291 またはコントロールビヒクルで処置した集合 B のマウスの心房性ナトリウム利尿因子 (心臓組織においてリアルタイム PCR によって測定した場合) を示すグラフを示す。

【図10】2 サイクルのドキソルビシンおよび (+) - SW033291 またはコントロールビヒクルで処置した集合 B のマウスの結合組織増殖因子の発現レベル (心臓組織においてリアルタイム PCR によって測定した場合) を示すグラフを示す。

【図11】 (+) - SW033291 と共に心臓 PGE2 で処置したマウスの心臓 15 - PGDH および心臓 PGE2 の活性を示すグラフを示す。

【発明を実施するための形態】

【0024】

詳細な説明

便宜上、明細書、実施例、および添付の特許請求の範囲で使用した一定の用語をここにまとめている。別段の定義がない限り、本明細書中で使用した全ての技術用語および科学用語は、本出願に属する当業者が一般に理解している意味を有する。

【0025】

本明細書中で使用される冠詞「a」および「an」は、冠詞の文法上の目的語が 1 つまたは 1 つを超える (すなわち、少なくとも 1 つである) ことを指す。例として、「an element」は、1 つの要素または 1 つを超える要素を意味する。

【0026】

用語「含む (comprise)」、「含むこと (comprising)」、「含む (include)」、「含むこと (including)」、「有する (have)」、「および「有すること (having)」は、包括的な非制限な状況で使用され、さらなる要素を含むことができることを意味する。本明細書中で使用される用語「など」、「例えば」は、非限定であり、例示のみを目的としている。「~が含まれる (including)」および「~が含まれるが、これらに限定されない」を互換的に使用する。

10

20

30

40

50

【 0 0 2 7 】

本明細書中で使用される用語「または」は、文脈上他の意味を明確に示さない限り、「および/または」を意味すると理解すべきである。

【 0 0 2 8 】

本明細書中で使用される場合、用語「約」または「およそ」は、基準となる数量、レベル、値、数、頻度、百分率、寸法、サイズ、量、重量、または長さに対して 15 %、10 %、9 %、8 %、7 %、6 %、5 %、4 %、3 %、2 %、または 1 % 程度変動する数量、レベル、値、数、頻度、百分率、寸法、サイズ、量、重量、または長さを指す。1つの実施形態では、用語「約」または「およそ」は、基準となる数量、レベル、値、数、頻度、百分率、寸法、サイズ、量、重量、または長さについて $\pm 15\%$ 、 $\pm 10\%$ 、 $\pm 9\%$ 、 $\pm 8\%$ 、 $\pm 7\%$ 、 $\pm 6\%$ 、 $\pm 5\%$ 、 $\pm 4\%$ 、 $\pm 3\%$ 、 $\pm 2\%$ 、または $\pm 1\%$ の範囲の数量、レベル、値、数、頻度、百分率、寸法、サイズ、量、重量、または長さを指す。

10

【 0 0 2 9 】

いくつかの本出願の化合物の構造が不斉の（キラルな）炭素原子または硫黄原子を含むことに留意されたい。したがって、他の意味を示さない限り、かかる不斉から生じた異性体は本明細書に含まれると理解すべきである。かかる異性体を、伝統的な分離技術および立体化学的に制御された合成によって実質的に純粋な形態で得ることができる。本出願の化合物は、立体異性体の形態で存在してよく、したがって、個別の立体異性体または混合物として生成することができる。

【 0 0 3 0 】

20

用語「異性」は、同一の分子式を有するが、その原子の結合の性質もしくは順序またはその原子の空間的配置が異なる化合物を意味する。その原子の空間的配置が異なる異性体は、「立体異性体」と呼ばれる。相互に鏡像でない立体異性体は、「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、重ね合わせることができない鏡像である立体異性体を、「鏡像異性体」または、時折、光学異性体と呼ばれる。4つの同一でない置換基に結合した炭素原子は、「キラル中心」と呼ばれるのに対して、3つまたは4つの異なる置換基に結合した硫黄（例えば、スルホキシドまたはスルホニミド（*sulfinimide*））も同様に「キラル中心」と呼ばれる。

【 0 0 3 1 】

用語「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。この異性体は、キラリティーが反対の2つの鏡像異性体形態を有し、個別の鏡像異性体または鏡像異性体の混合物のいずれかとして存在し得る。キラリティーが反対の等量の個別の鏡像異性体形態を含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。1つを超えるキラル中心を有する化合物は、 $2^n - 1$ 個の鏡像異性体対を有し、 n は、キラル中心数である。1つを超えるキラル中心を有する化合物は、個別のジアステレオマーまたは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物のいずれかとして存在し得る。1つのキラル中心が存在するとき、立体異性体を、そのキラル中心の絶対配置（*R*または*S*）によって特徴づけることができる。あるいは、1つまたは複数のキラル中心が存在するとき、立体異性体を、（+）または（-）として特徴づけることができる。絶対配置は、キラル中心に付着した置換基の空間的配置を指す。考慮したキラル中心に付着した置換基は、カーン・インゴルド・プレローグ順位則にしたがって順位付けされる（*Cahnら, Angew. Chem. Intern. Edit.* 1966, 5, 385; *errata* 511; *Cahnら, Angew. Chem.* 1966, 78, 413; *Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. (London)*, 612; *Cahnら, Experientia* 1956, 12, 81; *Cahn, J., Chem. Educ.* 1964, 41, 116）。

30

40

【 0 0 3 2 】

用語「幾何異性体」は、その存在が二重結合についての回転障害に依存するジアステレオマーを意味する。これらの立体配置は、カーン・インゴルド・プレローグ順位則にしたがって分子内の同一または反対側の二重結合上に基が存在することを示す接頭辞*シス*および

50

びトランス、またはZおよびEという名称によって識別される。さらに、本出願で考察される構造および他の化合物には、その全てのアトロプ異性体が含まれる。

【0033】

用語「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間的に異なって配置されるタイプの立体異性体である。アトロプ異性体は、その存在が中心結合についての巨大な基の回転障害に原因する回転の制限に依存する。かかるアトロプ異性体は、典型的には、混合物として存在するが、最近のクロマトグラフィ技術の進歩の結果として、特定の状況で2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能となっている。

【0034】

用語「結晶多形」または「多形」または「結晶形」は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が異なる結晶充填配列で結晶化することができる、その全てが同一の元素組成を有する結晶構造を意味する。結晶形が異なれば、通常、X線回折パターン、赤外スペクトル、融点、密度、硬度、結晶の形状、光学的性質および電氣的性質、安定性、および溶解性が異なる。再結晶溶媒、結晶速度、保存温度、および他の要因により1つの結晶形に支配され得る。化合物の結晶多形を、異なる条件下での結晶化によって調製することができる。

【0035】

用語「誘導体」は、共通のコア構造を有し、本明細書中に記載の種々の基と置換された化合物を指す。

【0036】

用語「バイオアイソスター」は、原子または原子団の、概して類似する別の原子または原子団との交換から生じる化合物を指す。生物学的等価性の置換の目的は、親化合物に類似する性質を有する新規の化合物を作製することにある。生物学的等価性の置換は、物理化学またはトポロジーに基づき得る。カルボン酸バイオアイソスターの例には、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホナート、およびホスホナートが含まれる。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176 (1996)を参照のこと。

【0037】

句「非経口投与」および「非経口で投与」は、当該分野で認識されている用語であり、注射などの腸内投与および局所投与以外の投与様式が含まれ、制限されないが、静脈内、筋肉内、胸膜内、血管内、心膜内、動脈内、髄腔内、包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、クモ膜下、脊髄内、および胸骨内 (intrasternal) への注射および注入が含まれる。

【0038】

用語「処置」は、当該分野で認識されており、被験体における疾患、障害、または容態の抑制（例えば、その進行の妨害）；および疾患、障害、または容態の軽減（例えば、疾患、障害、および/または容態を後退させること）が含まれる。疾患または容態の処置には、根底にある病態生理への影響の有無と無関係の特定の疾患または容態の少なくとも1つの症状の回復が含まれる。例えば、用語「処置」は、処置中の鬱血性心不全の進行が、処置されない場合の疾患の進行と比較して、統計的に有意な様式で遅延または抑制するための短鎖デヒドロゲナーゼ阻害剤（例えば、15-PGDH阻害剤）の投与を指し得る。左心室駆出率、運動能力などの周知の徴候、および以下に列举した他の臨床試験、ならびに生存率および入院率を使用して、疾患の進行を査定することができる。処置によって統計的に有意な様式で疾患の進行が遅延または抑制されたかどうかを、当該分野で周知の方法によって判定することができる。

【0039】

用語「防止」は、当該分野で認識されており、疾患、障害、および/または容態を罹患しやすい可能性があるが、依然として罹患と診断されていない被験体の疾患、障害、または容態が生じるのを停止させることが含まれる。疾患に関連する容態の防止には、疾患が診断されたのちであるが、容態が診断される前に容態が生じるのを停止させることが含ま

10

20

30

40

50

れる。例えば、用語「防止」は、(“Consensus recommendations for the management of chronic heart failure.” Am. J. Cardiol., 83(2A):1A-38-A, 1999で定義されるように)鬱血性心不全の発症リスクのある哺乳動物において鬱血性心不全の発症を最小にするか、部分的または完全に抑制することを指し得る。

【0040】

用語「医薬組成物」は、開示の化合物を被験体への投与に適切な形態で含む製剤を指す。好ましい実施形態では、医薬組成物は、原体または単位投薬形態であり得る。単位剤形は、任意の種々の形態(例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、単一のポンプを備えたエアロゾル吸入器、またはバイアルが含まれる)である。組成物の単位用量中の有効成分(例えば、開示の化合物またはその塩の製剤)の量は、有効量であり、関連する特定の処置に応じて変動する。当業者は、患者の年齢および容態に応じて投薬量を日常的に変動させることが時折必要であることを認識するであろう。投薬量はまた、投与経路に依存するであろう。種々の経路が意図され、経路には、経口、肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、および吸入などが含まれる。本明細書中に記載の化合物の局所投与または経皮投与のための投薬形態には、散剤、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、液剤、パッチ、霧状化合物、および吸入剤が含まれる。好ましい実施形態では、活性化合物を、無菌条件下で必要とされる薬学的に許容され得る担体および任意の防腐剤、緩衝液、または噴射剤と混合する。

【0041】

用語「フラッシュドーズ」は、迅速に分散する投薬形態である化合物製剤を指す。

【0042】

用語「即放」は、比較的短時間、一般に約60分間までの剤形からの化合物の放出と定義される。用語「調整放出」には、遅延放出、長期放出、およびパルス放出が含まれると定義される。用語「パルス放出」は、剤形からの薬物の一連の放出として定義される。用語「徐放」または「長期放出」は、長時間にわたる剤形からの化合物の連続放出として定義される。

【0043】

句「薬学的に許容され得る」は、当該分野で認識されている。一定の実施形態では、この用語には、合理的なリスクベネフィット比と釣り合った、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症がない、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに適切な、健全な医学的判断の範囲内にある、組成物、ポリマー、ならびに他の材料および/または剤形が含まれる。

【0044】

句「薬学的に許容され得る担体」は、当該分野で認識されており、一方の臓器または身体の一部から他方の臓器または身体の一部への任意の対象組成物の運搬または輸送に関与する、例えば、液体または個体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容され得る材料、組成物、またはビヒクルが含まれる。各担体は、対象組成物の他の成分と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容され得」なければならない。一定の実施形態では、薬学的に許容され得る担体は、非発熱性である。薬学的に許容され得る担体として役立つ材料のいくつかの例には、以下が含まれる：(1)糖(ラクトース、グルコース、およびスクロースなど)；(2)デンプン(トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンなど)；(3)セルロースおよびその誘導体(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など)；(4)トラガカント末；(5)モルト；(6)ゼラチン；(7)タルク；(8)賦形剤(カカオバターおよび坐剤ワックスなど)；(9)油(ピーナッツ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、およびダイズ油など)；(10)グリコール(プロピレングリコールなど)；(11)ポリオール(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など)；(12)エステル(オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなど)；(13)寒天；(14)緩衝剤(水酸化マグネシウムおよ

10

20

30

40

50

び水酸化アルミニウムなど)；(15)アルギン酸；(16)無発熱物質水；(17)等張生理食塩水；(18)リンゲル液；(19)エチルアルコール；(20)リン酸緩衝液；および(21)薬学的処方物で使用する他の非毒性適合物質。

【0045】

本出願の化合物は、さらに塩を形成することができる。これらの形態の全ても本明細書中で意図される。

【0046】

化合物の「薬学的に許容され得る塩」は、薬学的に許容され得、かつ親化合物の望ましい薬理学的活性を保持する塩を意味する。例えば、塩は、酸付加塩であり得る。酸付加塩の1つの実施形態は、塩酸塩である。薬学的に許容され得る塩を、従来の化学的方法によって塩基性部分または酸性部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、かかる塩を、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基の形態を化学量論量の適切な塩基または酸と水中または有機溶媒中またはこれら2つの混合物中で反応させることによって調製することができる；一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水性媒体が好ましい。塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990)に記載されている。

【0047】

本明細書中に記載の化合物を、エステル(例えば、薬学的に許容され得るエステル)として調製することもできる。例えば、化合物内のカルボン酸官能基を、その対応するエステル(例えば、メチルエステル、エチルエステル、または他のエステル)に変換することができる。また、化合物内のアルコール基を、その対応するエステル(例えば、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、または他のエステル)に変換することができる。

【0048】

本明細書中に記載の化合物を、プロドラッグ(例えば、薬学的に許容され得るプロドラッグ)として調製することもできる。用語「プロ-ドラッグ」および「プロドラッグ」は、本明細書中で互換的に使用され、*in vivo*で活性親薬物を放出する任意の化合物を指す。プロドラッグは医薬の多数の望ましい性質(例えば、溶解性、生物学的利用能、製造など)を増強することが知られているので、化合物をプロドラッグ形態で送達させることができる。したがって、本明細書中に記載の化合物は、特許請求の範囲に記載の化合物のプロドラッグ、その送達方法、およびプロドラッグを含む組成物を対象とすることが意図される。「プロドラッグ」は、かかるプロドラッグを被験体に投与したときに*in vivo*で活性親化合物を放出する任意の共有結合した担体を含むことが意図される。プロドラッグを、日常的な操作または*in vivo*で修飾物が親化合物に切断されるような方法で化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製する。プロドラッグには、ヒドロキシ基、アミノ基、スルフヒドリル基、カルボキシ基、またはカルボニル基が、それぞれ遊離ヒドロキシル基、遊離アミノ基、遊離スルフヒドリル基、遊離カルボキシ基、または遊離カルボニル基を形成するように*in vivo*で切断することができる任意の基に結合した化合物が含まれる。プロドラッグには、代謝プロセスによる化学変換を受けた後に本明細書中に記載の活性なまたはより活性な薬理学的薬剤または活性化合物になる本明細書中に記載の化合物の前駆体(前駆物質)も含まれ得る。

【0049】

プロドラッグの例には、化合物内のヒドロキシ官能基のエステル(例えば、アセタート、ジアルキルアミノアセタート、ホルマート、ホスファート、スルファート、およびベンゾアートの誘導体)およびカルバマート(例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル)、カルボキシル官能基のエステル基(例えば、エチルエステル、モルホリノエタノールエステル)、N-アシル誘導体(例えば、N-アセチル)N-マンニヒ塩基、シッフ塩基、およびアミノ官能基のエナミノン、ケトン官能基およびアルデヒド官能基のオキシム、アセタール、ケタール、およびエノールのエステルなど、ならびに酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成するスルフィドが含まれるが、これらに限定されない。

【0050】

用語「保護基」は、分子マスク内の反応基に付着したときに反応性を低下させるか妨げる原子団を指す。保護基の例を、Green and Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, (Wiley, 2nd ed. 1991); Harrison and Harrison, *Compendium of Synthetic Organic Methods*, Vols. 1-8 (John Wiley and Sons, 1971-1996); および Kocienski, *Protecting Groups*, (Verlag, 3rd ed. 2003)に見出すことができる。

【0051】

用語「アミン保護基」は、アミン、アミド、または他の窒素含有部分を、特定の化学反応条件に対して実質的に不活性である異なる化学基に変換する官能基を意味することが意図される。アミン保護基は、分子の他の官能基に影響を及ぼさない条件下にて良好な収量で容易かつ選択的に除去されることが好ましい。アミン保護基の例には、ホルミル、アセチル、ベンジル、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリル、*t*-ブチルオキシカルボニル (Boc)、*p*-メトキシベンジル、メトキシメチル、トシル、トリフルオロアセチル、トリメチルシリル (TMS)、フルオレニル-メチルオキシカルボニル、2-トリメチルシリル-エトキシカルボニル (ethoxycarbonyl)、1-メチル-1-(4-ピフェニル)エトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル (CBZ)、2-トリメチルシリル-エタンスルホニル (SESS)、トリチル基および置換トリチル基、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル (FMOC)、およびニトロ-ベラトリルオキシカルボニル (NVOC) などが含まれるが、これらに限定されない。当業者は、他の適切なアミン保護基を同定することができる。

【0052】

代表的なヒドロキシ保護基には、ヒドロキシ基がアシル化またはアルキル化されたもの (ベンジルなど) およびトリチルエーテルならびにアルキルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、トリアルキルシリルエーテル、およびアリルエーテルが含まれる。

【0053】

さらに、本明細書中に記載の化合物の塩は、水和または非水和 (無水) 形態または他の溶媒分子との溶媒和物のいずれかで存在し得る。水和物の非限定的な例には、一水和物、二水和物などが含まれる。溶媒和物の非限定的な例には、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが含まれる。

【0054】

用語「溶媒和物」は、化学量論量または非化学量論量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、結晶固体の状態の固定したモル比の溶媒分子を取り込む傾向があり、それにより、溶媒和物を形成する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコールである。1つまたは複数の水分子の基質のうちの1つとの組み合わせによって、水が H₂O としての分子状態を保持する水和物が形成され、かかる組み合わせにより1つまたは複数の水和物を形成することができる。

【0055】

本明細書中に記載の化合物、塩、およびプロドラッグは、いくつかの互変異性型 (エノールおよびイミン形態ならびにケトおよびエナミン形態が含まれる) および幾何異性体ならびにその混合物の形態で存在し得る。互変異性体は、溶液中に互変異性体組の混合物として存在する。固体の形態では、通常、1つの互変異性体が優位である。1つの互変異性体を記載することができるが、本出願には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。互変異性体は、平衡状態で存在し、一方の異性体から他方の異性体に容易に変換される2つまたはそれを超える構造異性体のうちの1つである。この反応により、隣接する共役二重結合の切り替えに伴って水素原子が形態的に移動する。互変異性体化が可能な溶液中では、互変異性体は化学平衡に到達するであろう。互変異性体の正確な比は、いくつか

10

20

30

40

50

の要因（温度、溶媒、および pH が含まれる）に依存する。互変異性体化によって相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

【 0 0 5 6 】

可能な種々のタイプの互変異性のうちで、2 つがよく見られる。ケト - エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移行が起こる。

【 0 0 5 7 】

互変異性体化を、以下によって触媒することができる：塩基：1．脱プロトン化；2．非局在化アニオンの形成（例えば、エノラート）；3．アニオンの異なる位置でのプロトン化；酸：1．プロトン化；2．非局在化カチオンの形成；3．カチオンに隣接する異なる位置での脱プロトン化。

【 0 0 5 8 】

用語「類似体」は、他の化合物と構造が類似しているが、組成がわずかに異なる化学物質を指す（ある原子の異なる元素の原子との置換、特定の官能基の存在、または一方の官能基の他方の官能基との置換などの場合）。したがって、類似体は、基準化合物と比較して、構造または起源ではなく機能および外観が類似しているか同等である化合物である。

【 0 0 5 9 】

本発明の方法によって治療すべき「患者」、「被験体」、または「宿主」は、ヒトまたは非ヒト動物のいずれか（哺乳動物、魚類、鳥類、爬虫類、または両生類など）を意味し得る。したがって、本明細書中に開示の方法の被験体は、ヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ネコ、モルモット、またはげっ歯類であり得る。この用語は、特定の年齢または性別を示さない。したがって、成体および新生仔の被験体、ならびに胎児、雄または雌を対象とすることを意図する。1 つの態様では、被験体は哺乳動物である。患者は、疾患または障害に侵された被験体を指す。

【 0 0 6 0 】

用語「予防的」および「治療的」治療は、当該分野で認識されており、1 つまたは複数の対象組成物の宿主への投与が含まれる。望ましくない容態（例えば、宿主動物の疾患または他の望ましくない状態）の臨床症状の前に対象組成物を投与する場合、治療は予防的であり（すなわち、対象組成物は、望ましくない容態の発症から宿主を防御する）、それに対して、望ましくない容態の顕在化後に対象組成物を投与する場合、治療は治療的である（すなわち、既存の望ましくない容態またはその副作用の減少、回復、または安定化を意図する）。

【 0 0 6 1 】

用語「治療剤」、「薬物」、「医薬品」、および「生物活性物質」は、当該分野で認識されており、疾患または容態を治療するために患者または被験体に局所的にまたは全身に作用する、生物学的に、生理学的に、または薬理的に活性な物質である分子および他の薬剤が含まれる。この用語には、制限されないが、その薬学的に許容され得る塩およびプロドラッグが含まれる。かかる薬剤は、酸性、塩基性、または塩であり得る；これらは、中性分子、極性分子、または水素結合が可能な分子錯体であり得る；これらは、患者または被験体に投与されたときに生物学的に活性化される、エーテル、エステル、およびアミドなどの形態のプロドラッグであり得る。

【 0 0 6 2 】

用語「治療有効量」および「薬学的有効量」は、当該分野で認識されている用語である。一定の実施形態では、この用語は、任意の医学的治療に適用可能な妥当な便益 / リスク比でいくつかの望ましい効果が得られる治療剤の量を指す。一定の実施形態では、この用語は、特定の治療レジメンの標的を消失、低下、または維持するのに必要であるか十分な量を指す。有効量は、治療される疾患もしくは容態、投与される特定の標的構築物、被験体のサイズ、または疾患もしくは容態の重症度などの要因に応じて変動し得る。当業者は、過度の実験を必要とせず特定の化合物の有効量を経験的に決定することができる。一定の実施形態では、*in vivo* で使用するための治療剤の治療有効量は、以下が含まれるいくつかの要因に依存する可能性が高いであろう：ポリマーマトリックスからの薬剤

10

20

30

40

50

の放出速度（その一部がポリマーの化学的特徴および物理的特徴に依存するであろう）；薬剤の同一性；投与の様式および方法；ならびに薬剤に加えてポリマーマトリックス中に組み込まれる任意の他の材料。

【 0 0 6 3 】

用語「E D 5 0」は、当該分野で認識されている。一定の実施形態では、E D 5 0 は、その最大の応答または効果の 5 0 % が得られる薬物の用量、あるいは、試験される被験体または調製物の 5 0 % で予め決定した応答を生じる用量を意味する。用語「L D 5 0」は、当該分野で認識されている。一定の実施形態では、L D 5 0 は、試験される被験体の 5 0 % が死亡する薬物の用量を意味する。用語「治療指数」は、当該分野で認識された用語であり、L D 5 0 / E D 5 0 として定義される薬物の治療指数を指す。

10

【 0 0 6 4 】

用語「I C₅₀」、すなわち、「半数阻害濃度」は、生物学的過程または過程の成分（タンパク質、サブユニット、オルガネラ、リボ核タンパク質などが含まれる）の 5 0 % 阻害に必要な物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を指すことが意図される。

【 0 0 6 5 】

任意の化学物質に関して、本出願は、本発明の化合物で生じる原子の全ての同位体が含まれることが意図される。同位体には、原子番号が同じであるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例であり、制限されないが、水素同位体にはトリチウムおよび重水素が含まれ、炭素同位体には C - 1 3 および C - 1 4 が含まれる。

【 0 0 6 6 】

20

置換基への結合が環内の 2 つの原子を接続する結合と交差するように示されるとき、かかる置換基は環内の任意の原子に結合され得る。置換基が所与の式の化合物の残部に結合する原子を示さずにかかる置換基を列挙するとき、かかる置換基は、かかる置換基内の任意の原子を介して結合され得る。置換基および / または変数の組み合わせが容認できるが、かかる組み合わせにより安定な化合物が得られる場合に限る。

【 0 0 6 7 】

原子または化学的部分の後に数値範囲の添字が続くとき（例えば、C₁₋₆）、範囲内の各数字および中間の全ての範囲を含むことを意味する。例えば、「C₁₋₆アルキル」は、1、2、3、4、5、6、1 ~ 6、1 ~ 5、1 ~ 4、1 ~ 3、1 ~ 2、2 ~ 6、2 ~ 5、2 ~ 4、2 ~ 3、3 ~ 6、3 ~ 5、3 ~ 4、4 ~ 6、4 ~ 5、および 5 ~ 6 個の炭素有するアルキル基が含まれることを意味する。

30

【 0 0 6 8 】

用語「アルキル」は、分枝鎖基（例えば、イソプロピル、tert-ブチル、イソブチル）、直鎖基（例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル）、およびシクロアルキル基（例えば、脂環式）（例えば、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル）、アルキル置換シクロアルキル基、ならびにシクロアルキル置換アルキル基が含まれることが意図される。かかる脂肪族炭化水素基は、指定数の炭素原子を有する。例えば、C₁₋₆アルキルは、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅、および C₆アルキル基が含まれることが意図される。本明細書中で使用する場合、「低級アルキル」は、炭素鎖のバックボーン内に 1 ~ 6 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。「アルキル」には、1 つまたは複数の炭化水素バックボーン炭素原子が酸素原子、窒素原子、硫黄原子、またはリン原子と置換されたアルキル基がさらに含まれる。一定の実施形態では、直鎖または分枝鎖のアルキルは、そのバックボーン内に 6 個以下の炭素原子（例えば、直鎖については C₁ ~ C₆、分枝鎖については C₃ ~ C₆）（例えば、4 個以下）を有する。同様に、一定のシクロアルキルは、その環構造内に 3 ~ 8 個の炭素原子（環構造内に 5 個または 6 個の炭素など）を有する。

40

【 0 0 6 9 】

用語「置換アルキル」は、炭化水素バックボーンの 1 つまたは複数の炭素上の水素が置換される置換基を有するアルキル部分をいう。かかる置換基には、例えば、アルキル、ア

50

ルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスファート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノが含まれる）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドが含まれる）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分が含まれ得る。シクロアルキルは、例えば、上記の置換基とさらに置換され得る。「アルキルアリール」または「アラルキル」部分は、アリールと置換されたアルキルである（例えば、フェニルメチル（ベンジル））。別段の指示がない限り、用語「アルキル」および「低級アルキル」には、それぞれ、直鎖、分枝鎖、環状、非置換、置換、および/またはヘテロ原子を含有するアルキルまたは低級アルキルが含まれる。

【0070】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの二重結合を含む2～約24個の炭素原子の直鎖、分枝鎖、または環状の炭化水素基（エテニル、n-プロペニル、イソプロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、オクテニル、デセニル、テトラデセニル、ヘキサデセニル、イコセニル、テトラコセニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、およびシクロオクテニルなど）を指す。一般に、必ずしもそうではないが、アルケニル基は、2～約18個の炭素原子、より具体的には2～12個の炭素原子を含み得る。用語「低級アルケニル」は、2～6個の炭素原子のアルケニル基を指し、特定の用語「シクロアルケニル」は、好ましくは5～8個の炭素原子を有する環状アルケニル基を意図する。用語「置換アルケニル」は、1つまたは複数の置換基と置換されたアルケニルを指し、用語「ヘテロ原子を含有するアルケニル」および「ヘテロアルケニル」は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子と置換されたアルケニルまたはヘテロシクロアルケニル（例えば、ヘテロシクロヘキセニル（heterocyclohexenyl））を指す。別段の指示がない限り、用語「アルケニル」および「低級アルケニル」には、それぞれ、直鎖、分枝鎖、環状、非置換、置換、および/またはヘテロ原子を含有するアルケニルおよび低級アルケニルが含まれる。

【0071】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの三重結合を含む2～24個の炭素原子の直鎖または分枝鎖の炭化水素基（エチニルおよびn-プロピニルなど）を指す。一般に、必ずしもそうではないが、アルキニル基は、2～約18個の炭素原子を含むことができ、より具体的には、2～12個の炭素原子を含み得る。用語「低級アルキニル」は、2～6個の炭素原子のアルキニル基を意図する。用語「置換アルキニル」は、1つまたは複数の置換基と置換されたアルキニルを指し、用語「ヘテロ原子を含有するアルキニル」および「ヘテロアルキニル」は、少なくとも1つの炭素原子がヘテロ原子と置換されたアルキニルを指す。別段の指示がない限り、用語「アルキニル」および「低級アルキニル」には、それぞれ、直鎖、分枝鎖、非置換、置換、および/またはヘテロ原子を含有するアルキニルおよび低級アルキニルが含まれる。

【0072】

用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は、ジラジカルである（すなわち、2つの付着点を有する）部分を含むことが意図される。ジラジカルであるかかるアルキル部分の非限定的な例は、 $-CH_2CH_2-$ （すなわち、各末端炭素原子を介して分子の残部に共有結合した C_2 アルキル基）である。

【0073】

用語「アルコキシ」は、単一の末端エーテル結合を介して結合したアルキル基を指す；

すなわち、「アルコキシ」基を、 $-O-$ アルキル（式中、アルキルは上記定義の通りである）と示すことができる。「低級アルコキシ」基は、1～6個の炭素原子を含むアルコキシ基を意図し、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、 t -ブチルオキシなどが含まれる。本明細書中で「 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ」または「低級アルコキシ」と同定された好ましい置換基は、1～3個の炭素原子を含み、特に好ましいかかる置換基は、1または2個の炭素原子を含む（すなわち、メトキシおよびエトキシ）。

【0074】

用語「アリアル」は、単一の芳香環または（異なる芳香環がメチレン部分またはエチレン部分などの共通の基に結合されるように）縮合したか、直接連結したか、間接的に連結した複数の芳香環を含む芳香族置換基を指す。アリアル基は5～20個の炭素原子を含むことができ、特に好ましいアリアル基は、5～14個の炭素原子を含むことができる。アリアル基の例には、ベンゼン、フェニル、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、およびピリミジンなどが含まれる。さらに、用語「アリアル」には、多環アリアル基（例えば、三環系、二環系、例えば、ナフタレン、ベンズオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、メチレンジオキシフェニル、キノリン、イソキノリン、ナフチリジン（*naphthridine*）、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、またはインドリジン）が含まれる。環構造内にヘテロ原子を有するアリアル基を、「アリアルヘテロ環」、「ヘテロ環」、「ヘテロアリアル」、または「複素環式芳香族化合物」とも呼ぶことができる。芳香環を、1つまたは複数の環の位置で、上記のように、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスファート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノ、およびアルキルアリアルアミノが含まれる）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドが含まれる）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシラート、スルファート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの置換基と置換することができる。アリアル基を、芳香族でない脂環式環または複素環と縮合または架橋して多環系を形成することもできる（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル）。別段の指示がない限り、用語「アリアル」には、非置換の、置換の、および/またはヘテロ原子を含有する芳香族置換基が含まれる。

【0075】

用語「アルカリル」は、アルキル置換基を有するアリアル基を指し、用語「アラルキル」は、アリアル置換基を有するアルキル基を指し、「アリアル」および「アルキル」は、上記で定義の通りである。例示的なアラルキル基は、6～24個の炭素原子を含み、特に好ましいアラルキル基は、6～16個の炭素原子を含む。アラルキル基の例には、ベンジル、2-フェニル-エチル、3-フェニル-プロピル、4-フェニル-ブチル、5-フェニル-ペンチル、4-フェニルシクロヘキシル、4-ベンジルシクロヘキシル、4-フェニルシクロヘキシルメチル、および4-ベンジルシクロヘキシルメチルなどが含まれるが、これらに限定されない。アルカリル基には、例えば、 p -メチルフェニル、2,4-ジメチルフェニル、 p -シクロヘキシルフェニル、2,7-ジメチルナフチル、7-シクロオクチルナフチル、および3-エチル-シクロペンタ-1,4-ジエンなどが含まれる。

【0076】

用語「ヘテロシクリル」および「複素環基」には、1つまたは複数のヘテロ原子を含む閉環構造（例えば、3～10または4～7員環）が含まれる。「ヘテロ原子」には、炭素または水素以外の任意の元素の原子が含まれる。ヘテロ原子の例には、窒素、酸素、硫黄、およびリンが含まれる。

【0077】

ヘテロシクリル基は、飽和または不飽和であり得、ピロリジン、オキサラン、チオラン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、ラクトン、ラクタム（アゼチジノンおよびピロリジノンなど）、スルタム、およびスルトンが含まれる。ピロールおよびフランなどの複素環基は、芳香族性を有し得る。これらの複素環基には、キノリンおよびイソキノリンなどの融合環構造が含まれる。複素環基の他の例には、ピリジンおよびプリンが含まれる。複素環を、1つまたは複数の位置で、上記のように、例えば、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシラート、アルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシ、ホスファート、ホスホナト、ホスフィナト、シアノ、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、およびアルキルアリールアミノが含まれる）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイル、およびウレイドが含まれる）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシラート、スルファート、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの置換基と置換することができる。複素環基を、1つまたは複数の置換原子で、例えば、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルコキシ、低級アルキルチオ、低級アルキルアミノ、低級アルキルカルボキシ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-CF_3$ 、または $-CN$ などと置換することもできる。

【0078】

用語「ハロ」および「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。「対イオン」を、小さな負電荷の種（フルオリド、クロリド、ブロミド、ヨージド、ヒドロキシド、アセタート、およびスルファートなど）を示すために使用する。スルホキシドという用語は、2個の異なる炭素原子および1個の酸素に付着した硫黄を指し、 $S-O$ 結合を、二重結合（ $S=O$ ）、電荷なしの単結合（ $S-O$ ）、または電荷ありの単結合 [$S(+)-O(-)$] を用いて図形的に示すことができる。

【0079】

「置換アルキル」および「置換アリール」などのような用語「置換」は、いくつかの上記の定義に示すように、アルキル、アリール、または他の部分において、炭素（または他の）原子に結合した少なくとも1つの水素原子が1つまたは複数の非水素置換基に置換されていることを意味する。かかる置換基の例には、以下などの官能基が含まれるが、これらに限定されない：ハロ、ヒドロキシル、シリル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル（ $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル（ $-CO-$ アルキル）および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル（ $-CO-$ アリール）が含まれる）、アシルオキシ（ $-O-$ アシル）、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル（ $-(CO)-O-$ アリール）、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アルキル）、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト（ $-O-(CO)-O-$ アリール）、カルボキシ（ $-COOH$ ）、カルボキシラート（ $-COO-$ ）、カルバモイル（ $-(CO)-NH_2$ ）、 $-(C_1 \sim C_{24}$ アルキル) 置換カルバモイル（ $-(CO)-NH(C_1 \sim C_{24}$ アルキル)）、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) 置換カルバモイル（ $-(CO)-N(C_1 \sim C_{24}$ アルキル) $_2$ ）、 $-(C_1 \sim C_4$ アルキル) 置換カルバモイル（ $-(CO)-NH-$ アリール）、チオカルバモイル（ $-(CS)-NH_2$ ）、カルバミド（ $-NH-(CO)-NH_2$ ）、シアノ（ $-CN$ ）、イソシアノ（ $-N^+C^-$ ）、シアナト（ $-O-CN$ ）、イソシアナト（ $-ON^+C^-$ ）、イソチオシアナト（ $-S-CN$ ）、アジド（ $-N=N$ ）

$^+ = N^-$)、ホルミル (- (C O) - - H)、チオホルミル (- (C S) - H)、アミノ (- N H ₂)、一および二 (C ₁ ~ C ₂₄ アルキル) - 置換アミノ、一および二 (C ₅ ~ C ₂₀ アリール) - 置換アミノ、C ₂ ~ C ₂₄ アルキルアミド (- N H - (C O) - アルキル)、C ₆ ~ C ₂₀ アリールアミド (- N H - (C O) - アリール)、イミノ (- C R = N H)、R = 水素、C ₁ ~ C ₂₄ アルキル、C ₅ ~ C ₂₀ アリール、C ₆ ~ C ₂₄ アルカリル、C ₆ ~ C ₂₄ アラルキルなど)、アルキルイミノ (- - C R = N (アルキル)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、アリールイミノ (- C R = N (アリール)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ (- N O ₂)、ニトロソ (- N O)、スルホ (- S O ₂ - O H)、スルホナト (- S O ₂ - O ⁻)、C ₁ ~ C ₂₄ アルキルスルファニル (- S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル (- S - アリール ; 「アリールチオ」とも呼ばれる)、C ₁ ~ C ₂₄ アルキルスルフィニル (- - (S O) - アルキル)、C ₅ ~ C ₂₀ アリールスルフィニル (- (S O) - アリール)、C ₁ ~ C ₂₄ アルキルスルホニル (- S O ₂ - アルキル)、C ₅ ~ C ₂₀ アリールスルホニル (- S O ₂ - アリール)、ホスホノ (- P (O) (O H) ₂)、ホスホナト (- P (O) (O ⁻) ₂)、ホスフィナト (- P (O) (O ⁻))、ホスホ (- P O ₂)、およびホスフィノ (- P H ₂) ; ならびにヒドロカルビル部分 C ₁ ~ C ₂₄ アルキル、C ₂ ~ C ₂₄ アルケニル、C ₂ ~ C ₂₄ アルキニル、C ₅ ~ C ₂₀ アリール、C ₆ ~ C ₂₄ アルカリル、および C ₆ ~ C ₂₄ アラルキル。

【 0 0 8 0 】

さらに、上記官能基は、特定の基が容認される場合、1つまたは複数のさらなる官能基または1つまたは複数のヒドロカルビル部分 (上記で具体的に列挙したものなど) とさらに置換することができる。同様に、上記ヒドロカルビル部分を、1つまたは複数の官能基またはさらなるヒドロカルビル部分 (上記で具体的に列挙したものなど) とさらに置換することができる。

【 0 0 8 1 】

用語「置換」が可能な置換基リストの前に表示されるとき、この用語をその基のメンバー毎に適用することが意図される。例えば、句「置換されたアルキル、アルケニル、およびアリール」は、「置換アルキル、置換アルケニル、および置換アリール」と解釈すべきである。同様に、用語「ヘテロ原子含有」が可能なヘテロ原子含有基リストの前に表示されるとき、この用語をその基のメンバー毎に適用することが意図される。例えば、句「ヘテロ原子を含有するアルキル、アルケニル、およびアリール」は、「ヘテロ原子を含有するアルキル、置換アルケニル、および置換アリール」と解釈すべきである。

【 0 0 8 2 】

「任意選択的な」または「任意選択的に」は、その後に記載する状況が起こっても起こらなくてもよいことを意味し、したがって、記載には、状況が起こる例および起こらない例が含まれる。例えば、句「任意選択的に置換された」は、非水素置換基が所与の原子上に存在してもしなくてもよいことを意味し、したがって、前述の記載には、非水素置換基が存在する構造および非水素置換基が存在しない構造が含まれる。

【 0 0 8 3 】

用語「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物からの単離およびそれに応じた精製、ならびに有効な治療剤への製剤化に耐えるのに十分に頑強な化合物を示すことを意味する。

【 0 0 8 4 】

用語「遊離化合物」を、本明細書中で、非結合状態の化合物を説明するために使用する。

【 0 0 8 5 】

組成物が特定の成分を有する、含む (i n c l u d i n g)、または含む (c o m p r i s i n g) と記載されている説明全体を通して、組成物はまた列挙された成分から本質的になる、またはからなると企図される。同様に、方法またはプロセスが特定のプロセスの工程を有する、含む (i n c l u d i n g)、または含む (c o m p r i s i n g) と記載されている場合、プロセスはまた列挙された処理工程から本質的になる、またはから

なる。さらに、本明細書中に記載の組成物および方法が依然として操作可能である限り、工程の順序または一定の行為の実施順序は重要でないと理解すべきである。さらに、2つまたはそれを超える工程または行為を、同時に行うことができる。

【0086】

用語「小分子」は、当該分野で認識されている用語である。一定の実施形態では、この用語は、分子量が約2000amu未満、または約1000amu未満、およびさらには約500amu未満である分子を指す。

【0087】

本明細書中で使用される全ての百分率および比は、別段の指示がない限り、重量基準である。

【0088】

用語「遺伝子発現」および「タンパク質発現」には、試料中に存在する遺伝子転写物またはタンパク質の量に関する任意の情報、ならびに遺伝子またはタンパク質が産生されるか、蓄積されるか、分解される速度についての情報（例えば、レポーター遺伝子データ、核ランオフ実験由来のデータ、パルスチェイスデータなど）が含まれる。ある一定の種類のデータは、遺伝子およびタンパク質発現の両方に関連すると考えられ得る。例えば、細胞中のタンパク質レベルは、タンパク質レベルならびに転写レベルを反映し、かかるデータは、句「遺伝子またはタンパク質発現情報」に含まれることが意図される。かかる情報は、単位のない測定値で表された、量/細胞、対照遺伝子またはタンパク質に対する量などの形態で与えることができ；用語「情報」は、表現の任意の特定の意味に限定されず、関連情報を提供する任意の表現を意味することが意図される。用語「発現レベル」は、データが遺伝子転写物蓄積またはタンパク質蓄積またはタンパク質合成速度などに関するものであるかどうかに関係なく、遺伝子またはタンパク質の発現データで反映される、またはこれから誘導することができる量を示す。

【0089】

用語「健康な」および「正常な」は、（少なくとも検出限界まで）病状を示さない被験体または特定の細胞もしくは組織を指すために、本明細書中で互換的に使用される。

【0090】

用語「核酸」は、ポリヌクレオチド（デオキシリボ核酸（DNA）、適切な場合には、リボ核酸（RNA）など）を示す。この用語はまた、ヌクレオチド類似体から作製されたRNAまたはDNAのいずれかの類似体、および、記載される実施形態に適用可能な場合、一本鎖（例えばセンスまたはアンチセンス）および二本鎖のポリヌクレオチドが含まれると理解されるべきである。いくつかの実施形態では、「核酸」は、阻害核酸を指す。阻害核酸化合物のいくつかのカテゴリーには、アンチセンス核酸、RNAi構築物、および触媒核酸構築物が含まれる。かかる核酸のカテゴリーは当該分野で周知である。

【0091】

用語「鬱血性心不全」は、心臓が安静時または運動時に正常な血液拍出量を維持できないようになるか、心充満圧が正常な状況で正常な心拍出量を維持できないようになる心機能障害を指す。約40%以下の左心室駆出率は鬱血性心不全を示す（比較として、駆出率約60%が正常である）。鬱血性心不全患者は、周知の臨床症状および臨床徴候（頻呼吸、胸水、安静時または運動時の疲労、収縮不全、および浮腫など）を示す。鬱血性心不全は、周知の方法によって容易に診断される（例えば、"Consensus recommendations for the management of chronic heart failure." Am. J. Cardiol., 83(2A):1A-38-A, 1999を参照のこと）。

【0092】

相対的な重症度および疾患の進行を、周知の方法（身体検査、心臓エコー検査法、放射性核種イメージング、侵襲的血行動態モニタリング、磁気共鳴血管造影、および酸素取り込み研究と組み合わせたトレッドミル運動試験など）を使用して査定する。

【0093】

用語「虚血性心疾患」は、心筋の酸素要求と酸素供給の妥当性との間の不均衡に起因する任意の障害を指す。虚血性心疾患のほとんどの症例は、アテローム性動脈硬化症または他の血管障害で生じる冠状動脈の狭窄に起因する。

【0094】

用語「心筋梗塞」は、虚血性疾患により心筋の領域が瘢痕組織に置き換わるプロセスを指す。

【0095】

用語「心毒性化合物」は、心筋細胞の障害または死滅に向かわせるか、間接的に損なわせるか死滅させることによって心機能を低下させる化合物を指す。

【0096】

用語「高血圧症」は、医療専門家（例えば、医師や看護師）によって、正常よりも高く、鬱血性心不全を発症するリスクの増加を伴うと見なされる血圧を指す。

【0097】

用語「鬱血性心不全のリスクがある」は、喫煙しており、肥満であり（すなわち、その理想体重より20%以上重い）、心毒性化合物（アントラサイクリン系抗生物質など）に現在暴露されているか、将来的に曝露されるか、高血圧、虚血性心疾患、心筋梗塞、心不全のリスクが増加することが公知の遺伝的欠損、心不全の家族歴、心筋肥大、肥大型心筋症、左心室収縮機能障害、冠動脈バイパス形成手術、血管疾患、アテローム性動脈硬化症、アルコール依存症、心膜炎（*pericarditis*）、ウイルス感染、歯肉炎、または摂食障害（例えば、拒食症または過食症）を有する（有していた）か、アルコールまたはコカイン嗜癖を有する個体を指す。

【0098】

用語「心筋アポトーシスを阻害する」は、処置が心筋細胞の死滅を、無処置心筋細胞と比較して、少なくとも10%、少なくとも15%、少なくとも25%、少なくとも50%、少なくとも75%、または少なくとも90%阻害することを意味する。

【0099】

本明細書中に記載の実施形態は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下を処置、防止、最小化、および/または逆転するための組成物および方法に関する。この方法は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下を有するかそのリスクのある被験体に、治療有効量または予防量の15 - PGDH活性の阻害剤を投与する工程を含み得る。治療有効量または予防量の15 - PGDH阻害剤は、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下の防止、最小化、および/または逆転、ならびに心筋アポトーシスの阻害に有効な量であり得る。

【0100】

いくつかの実施形態では、鬱血性心不全、心筋症、および/または心駆出率の低下は、基礎的要因（高血圧症、虚血性心疾患、心毒性（例えば、コカイン、アルコール、抗*Erbb2*抗体または抗*HER2*抗体（トラスツズマブ、ペルツズマブ、またはラパチニブなど）、またはアントラサイクリン系抗生物質（ドキソルピシンまたはダウノマイシンなど））、心筋炎、甲状腺疾患、ウイルス感染、歯肉炎、薬物乱用；アルコール乱用、心膜炎（*pericarditis*）、アテローム性動脈硬化症、血管疾患、肥大型心筋症、急性心筋梗塞または心筋梗塞の既往歴、左心室収縮機能障害、冠動脈バイパス形成手術、飢餓、摂食障害、または遺伝的欠損など）に起因し得る。

【0101】

本明細書中に記載の他の実施形態は、化学療法剤で処置された被験体または患者に共通する任意のタイプの急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減する方法に関する。この方法は、化学療法剤で処置された被験体に治療有効量の15 - PGDH阻害剤を投与する工程を含み得る。防止または軽減される心毒性事象には、例えば、心筋炎、および心筋症（左心室駆出率（*LVEF*）の低下によって示される）、ならびに鬱血性心不全の徴候および症状（例えば、頻拍、呼吸困難、肺水腫、就下性浮腫、心臓肥大、肝腫大、尿量減少、腹水、胸水、および不整脈）が含まれ得る。

10

20

30

40

50

【 0 1 0 2 】

心毒性事象を引き起こし得る化学療法剤には、アルキル化剤、代謝拮抗物質、抗腫瘍抗生物質（例えば、アントラサイクリン）、トポイソメラーゼ阻害剤、有糸分裂阻害剤、ホルモン療法薬、標的療法薬、および免疫療法薬が含まれ得るが、これらに限定されない。一定の実施形態では、アントラサイクリンは、癌治療として投与したときに心筋症および他の心毒性事象を引き起こし得るが、単独で、または本明細書中に記載の実施形態の1つまたは複数のさらなる化学療法剤と組み合わせて最適に投与することができる。

【 0 1 0 3 】

アントラサイクリンと心筋症との間で用量依存性の関連が強いので、この有効な治療剤クラスの治療可能範囲が制限される。アントラサイクリンと組み合わせた15 - PGDH阻害剤の投与により、これらの薬物の有効性が最大になるように処置を調整してアントラサイクリン曝露に関連する任意のタイプの急性または遅延型の心毒性事象のリスクを防止または軽減することができる。

10

【 0 1 0 4 】

本明細書中に記載の実施形態にしたがって投与することができるアントラサイクリンの例には、単一の薬剤としてか、他の薬剤と組み合わせて投与されるドキソルピシン、エピルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、バルルピシン、ピラルピシン、アムルピシン、アクラルピシン、ゾルピシンが含まれるが、これらに限定されない。アントラサイクリン投与前、投与中、または投与後に被験体に投与することができるさらなる化学療法剤の例には、抗ErB2抗体または抗HER2抗体（トラスツズマブ、ペルツズマブ、またはラパチニブなど）が含まれる。

20

【 0 1 0 5 】

癌患者に、典型的には、特定の癌治療または併用治療（化学療法剤および標的癌治療が含まれる）の最大安全投薬量を投与する。「最大安全投薬量」、「最大許容投薬量」、または「最大推奨治療投薬量」は、治療の有効性を維持しながら患者に対する合併症または副作用を最小にすることができる治療剤の最大量である。かかる用量を、患者の全体的な健康状態および患者の回復を妨げ得る任意の酌量すべき要因を考慮して調整することができる。治療中の癌の重症度および潜在的な致命的アウトカムに起因して、癌の治療で忍容性が認められる最大安全投薬量は、心毒性作用を含むかなり深刻な副作用を引き起こす量であり得る。

30

【 0 1 0 6 】

いくつかの実施形態では、最大安全投薬量は治療剤の累積用量によって表され、累積用量とは、治療にわたって患者に投与された治療剤の総量である。例えば、ドキソルピシンなどのアントラサイクリンを、典型的には、単剤として投与するときは60 ~ 75 mg / m²の投薬量を3 ~ 4週間毎に投与し、1つまたは複数のさらなる化学療法剤と組み合わせて投与するときは25 ~ 60 mg / m²の投薬量を3 ~ 4週間毎に投与する。しかし、塩酸ドキソルピシン注射の添付文書（Teva Parenteral Medicines, Inc.）にしたがって、潜在的に致死性の鬱血性心不全（CHF）として現れる心毒性の発症リスクは、ドキソルピシンの総累積用量が400 mg / m²を超えて増加するにつれて急速に増加する。

40

【 0 1 0 7 】

本明細書中に記載の15 - PGDH阻害剤は、化学療法剤（chemotherapeutic agent）と組み合わせて被験体に投与したとき、最大安全投薬量または最大許容投薬量（maximum tolerable dosage）を投与された癌患者で生じる心筋症のリスクを防止または低下させることができ、患者に投与することができる最大安全投薬量または最大許容投薬量（maximum tolerable dosage）を増加させるか、拡大することもできる。これにより、有効な化学療法剤を、化学療法剤の総用量が現在の心毒性ベースの用量限度に到達するときまで、癌患者に投与し続けることが可能である。

【 0 1 0 8 】

50

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤を、心毒性化合物への曝露前、曝露中、または曝露後に投与することができる。さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤を、これらの期間うちの2つまたは3つ全てにおいて投与することができる。

【0109】

さらなる他の実施形態では、15-PGDH阻害剤を、哺乳動物における鬱血性心不全の診断前または診断後のいずれかに投与することができる。

【0110】

本明細書中に記載の方法を使用して、任意のタイプの癌（骨の癌、膀胱癌、脳癌、神経芽細胞腫、乳癌、尿路癌、癌腫、子宮頸癌、小児癌（例えば、星状細胞腫、脳幹部神経膠腫、NC S非定型奇形腫/ラブドイド腫瘍、CNS胎児性腫瘍、CNS胚細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、上衣腫、腎臓腫瘍、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄球性白血病、他のタイプの白血病；ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ユーイング肉腫、骨肉腫および骨の悪性線維性組織球腫、横紋筋肉腫、軟部組織肉腫、およびウィルムス腫瘍）、結腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、肝臓癌、肺癌、リンパ腫および白血病、黒色腫、卵巣癌、膵臓癌、下垂体癌、前立腺癌、直腸癌、腎癌、肉腫、胃癌、睾丸癌、甲状腺癌、ならびに子宮癌が含まれるが、これらに限定されない）の治療中の心毒性を防止することができる。

【0111】

いくつかの実施形態では、必要とする被験体に投与される15-PGDH阻害剤の治療有効量は、左室駆出率、左心室収縮末期容量、壁運動スコア指数、および/または少なくとも約30メートルの6分間歩行距離を、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%増加または改善するのに有効な量であり得る。

【0112】

他の実施形態では、必要とする被験体に投与される15-PGDH阻害剤の治療有効量は、心毒性化合物に原因する左室駆出率、左心室収縮末期容量、壁運動スコア指数、および/または少なくとも約30メートルの6分間歩行距離の減少を、少なくとも約2%、少なくとも約3%、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約7%、少なくとも約8%、少なくとも約9%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、または少なくとも約50%緩和するのに有効な量であり得る。

【0113】

15-PGDH阻害剤を、推定阻害剤化合物を15-PGDHを発現する細胞に適用し、次いで、15-PGDH活性に及ぼす機能的影響を判定するアッセイを使用して同定することができる。潜在的な阻害剤で処置される15-PGDHを含む試料またはアッセイを、影響の範囲を試験するために阻害剤を用いないコントロール試料と比較する。コントロール試料（モジュレーターで無処置）を、15-PGDHの100%相対活性値に割り当てる。コントロールと比較した15-PGDH活性値が約80%、任意選択的に50%または25%、10%、5%、または1%であるとき、15-PGDHが阻害されている。

【0114】

SCDの阻害剤として試験した薬剤（例えば、15-PGDH）は、任意の小型の化学分子または化合物であり得る。典型的には、試験化合物は、小型の化学分子、天然物、またはペプチドであろう。（例えば、ロボットアッセイにおけるマイクロタイタープレート上のマイクロタイター形式において）アッセイの工程を自動化し、典型的には並行して実行されるアッセイに任意の都合の良い供給源由来の化合物を提供することにより、巨大な化学ライブラリーがスクリーニングされるようにアッセイを設計する。

【0115】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式（I）：

10

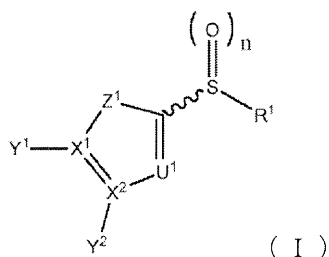
20

30

40

50

【化 7】



(式中、

n は 0 ~ 2 であり；

Y¹、Y²、および R¹ は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂
 4 アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、
 ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの 1 ~
 3 個は、N、NH、N（C₁ ~ C₆ アルキル）、NC（O）（C₁ ~ C₆ アルキル）、O、
 および S から独立して選択される）、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキル、
 ハロ、- Si（C₁ ~ C₃ アルキル）₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₂₄ ア
 ルコキシ、C₂ ~ C₂₄ アルケニルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルキニルオキシ、C₅ ~ C₂₀
 アリールオキシ、アシル（C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボニル（- CO - アルキル）および
 C₆ ~ C₂₀ アリールカルボニル（- CO - アリール）が含まれる）、アシルオキシ（- O
 - アシル）、C₂ ~ C₂₄ アルコキシカルボニル（-（CO）- O - アルキル）、C₆ ~ C
 20 アリールオキシカルボニル（-（CO）- O - アリール）、C₂ ~ C₂₄ アルキルカル
 ボナト（- O -（CO）- O - アルキル）、C₆ ~ C₂₀ アリールカルボナト（- O -（C
 O）- O - アリール）、カルボキシ（- COOH）、カルボキシラト（- COO⁻）、カル
 バモイル（-（CO）- NH₂）、C₁ ~ C₂₄ アルキル - カルバモイル（-（CO）-
 NH（C₁ ~ C₂₄ アルキル））、アリールカルバモイル（-（CO）- NH - アリール）
 、チオカルバモイル（-（CS）- NH₂）、カルバミド（- NH -（CO）- NH₂）
 、シアノ（- CN）、イソシアノ（- N⁺C⁻）、シアナト（- O - CN）、イソシアナ
 ト（- O - N⁺=C⁻）、イソチオシアナト（- S - CN）、アジド（- N=N⁺=N⁻）
 、ホルミル（-（CO）- H）、チオホルミル（-（CS）- H）、アミノ（-
 NH₂）、C₁ ~ C₂₄ アルキルアミノ、C₅ ~ C₂₀ アリールアミノ、C₂ ~ C₂₄ ア
 ルキルアミド（- NH -（CO）- アルキル）、C₆ ~ C₂₀ アリールアミド（- NH -（
 CO）- アリール）、イミノ（- CR = NH、R は、水素、C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₅ ~
 C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキルなどである）、アルキ
 ルイミノ（- CR = N（アルキル）、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラ
 ルキルなど）、アリールイミノ（- CR = N（アリール）、R = 水素、アルキル、アリー
 ル、アルカリルなど）、ニトロ（- NO₂）、ニトロソ（- NO）、スルホ（- SO₂ -
 OH）、スルホナト（- SO₂ - O⁻）、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルファニル（- S - アル
 キル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（- S - アリール；「ア
 リールチオ」とも呼ばれる）、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルフィニル（-（SO）- アルキル
 ）、C₅ ~ C₂₀ アリールスルフィニル（-（SO）- アリール）、C₁ ~ C₂₄ アルキル
 スルホニル（- SO₂ - アルキル）、C₅ ~ C₂₀ アリールスルホニル（- SO₂ - アリー
 ル）、スルホンアミド（- SO₂ - NH₂、- SO₂ NY₂（Y は、独立して、H、アリー
 ル（aryl）、またはアルキルである）、ホスホノ（- P（O）（OH）₂）、ホス
 ホナト（- P（O）（O⁻）₂）、ホスフィナト（- P（O）（O⁻））、ホスホ（- PO
 ）、ホスフィノ（- PH₂）、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステ
 ル、生理学的 pH で正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の
 部分を組み込んでいる基、それらの組み合わせからなる群から各々選択され、Y¹ および
 Y² が連結して環または多環を形成してよく、環が、置換または非置換のアリール、
 置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換ま

10

20

30

40

50

たは非置換のヘテロシクリルであり；

U^1 は、N、C - R^2 、またはC - NR^3R^4 であり、 R^2 は、H、低級アルキル基、O、 $(CH_2)_{n1}OR'$ (式中、 $n1 = 1, 2$ 、または3)、 CF_3 、 $CH_2 - CH_2X$ 、O - $CH_2 - CH_2X$ 、 $CH_2 - CH_2 - CH_2X$ 、X (式中、X = H、F、Cl、Br、またはI)、CN、 $(C=O) - R'$ 、 $(C=O)N(R'^2)$ 、 $O(CO)R'$ 、 $COOR'$ (式中、 R' は、Hまたは低級アルキル基である) からなる群から選択され、 R^1 および R^2 が連結して環または多環を形成していてもよく、 R^3 および R^4 は、同一であるか異なり、H、低級アルキル基、O、 $(CH_2)_{n1}OR'$ (式中、 $n1 = 1, 2$ 、または3)、 CF_3 、 $CH_2 - CH_2X$ 、 $CH_2 - CH_2 - CH_2X$ (式中、X = H、F、Cl、Br、またはI)、CN、 $(C=O) - R'$ 、 $(C=O)N(R'^2)$ 、 $COOR'$ (式中、 R' は、Hまたは低級アルキル基である) からなる群から各々選択され、 R^3 または R^4 は存在しなくてもよく；

10

X^1 および X^2 は、独立して、NまたはCであり、 X^1 および / または X^2 がNである場合、 Y^1 および / または Y^2 は、それぞれ、存在せず；

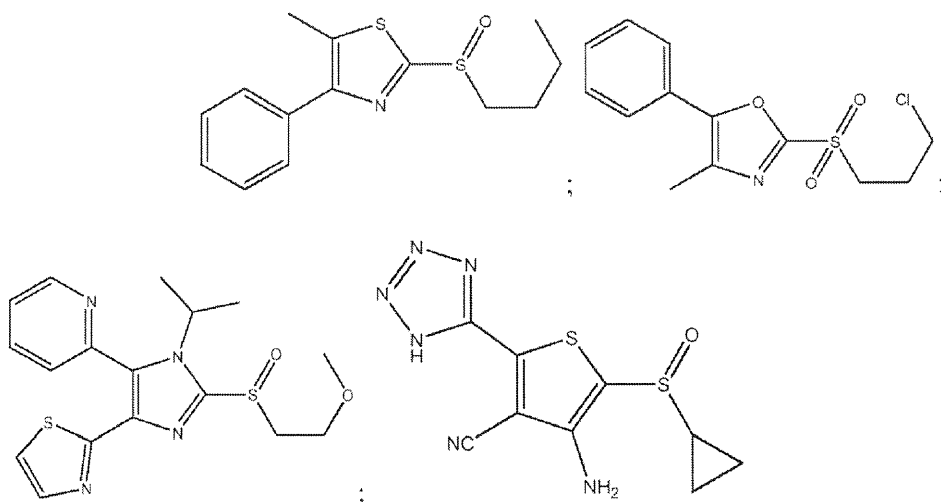
Z^1 は、O、S、 CR^aR^b 、または NR^a であり、 R^a および R^b は、独立して、Hまたは、直鎖、分枝鎖、もしくは環状であり、かつ非置換もしくは置換の C_{1-8} アルキルである) を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0116】

式(I)を有する15-PGDH阻害剤の例には、以下の化合物：

【化8】

20



30

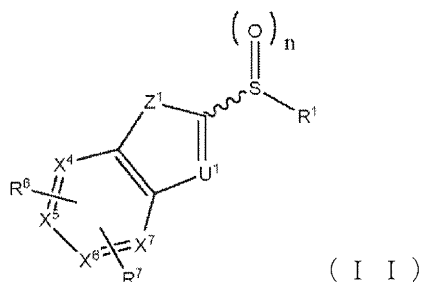
およびその薬学的に許容され得る塩が含まれる。

【0117】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(II)：

【化9】

40



X^4 、 X^5 、 X^6 、および X^7 は、独立して、Nまたは CR^c であり；

R^1 、 R^6 、 R^7 、および R^c は、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、ヘテロアリール、5～6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの1～3個は、N、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、およびSから独立して選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、-Si($C_1 \sim C_3$ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-CO-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、それらの組み合わせからなる群から独立して選択され、 R^6 および R^7 が連結して環または多環を形成してよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルであり；

U^1 は、N、 $C-R^2$ 、または $C-NR^3R^4$ であり、 R^2 は、H、低級アルキル基、O、(CH_2)_{n1}OR'（式中、n1=1、2、または3）、CF₃、CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X、O-CH₂-CH₂X、X（式中、X=H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R'₂)、O(CO)R'、COOR'（式中、R'は、Hまたは低級アルキル基である）からなる群から選択され、 R^1 および R^2 が連結して環または多環を形成してよく、 R^3 および R^4 は、同一であるか異なり、H、低級アルキル基、O、(CH_2)_{n1}OR'（式中、n1=1、2、または3）、CF₃、CH₂-CH₂X、CH₂-CH₂-CH₂X（式中、X=H、F、Cl、Br、またはI）、CN、(C=O)-R'、(C=O)N(R'₂)、COOR

10

20

30

40

50

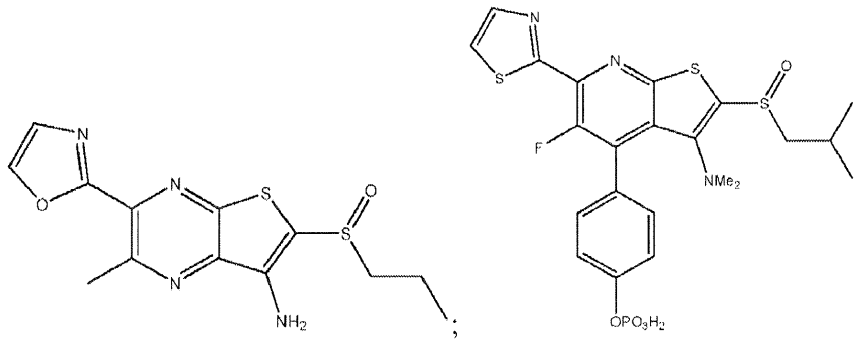
' (式中、R' は、Hまたは低級アルキル基である) からなる群から各々選択され、³RまたはR⁴は存在しなくてもよく；

Z¹は、O、S、C R^a R^b、またはN R^aであり、R^aおよびR^bは、独立して、Hまたは、直鎖、分枝鎖、もしくは環状であり、かつ非置換もしくは置換のC₁~8アルキルである)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

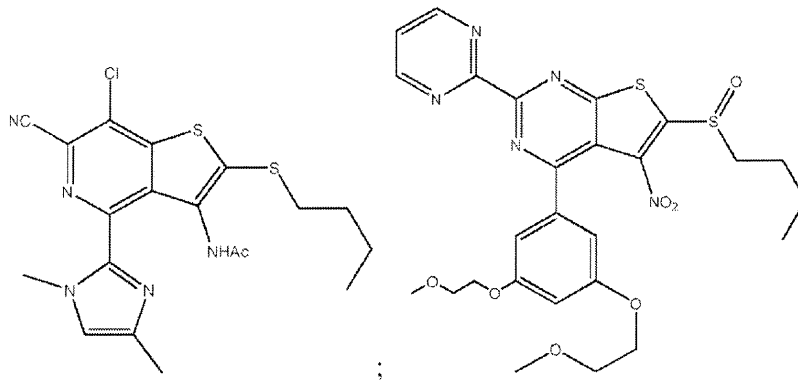
【0118】

式(II)を有する15-PGDH阻害剤の例には、以下の化合物：

【化10】



10



20

およびその薬学的に許容され得る塩が含まれる。

30

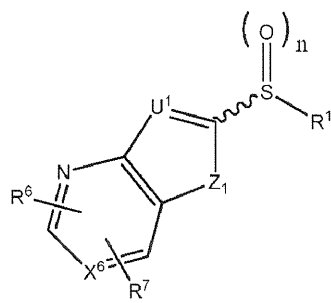
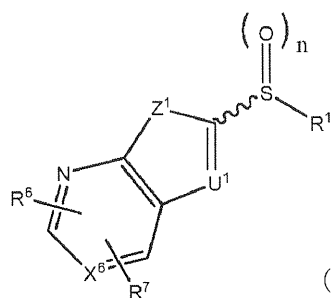
【0119】

さらに他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(III)または(IV)：

40

50

【化 1 1】



(式中、

n は 0 ~ 2 であり、

X⁶ は、独立して、N または C R^c であり、 ;

R¹、R⁶、R⁷、および R^c は、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (環原子のうちの 1 ~ 3 個は、N、N H、N (C₁ ~ C₆ アルキル)、N C (O) (C₁ ~ C₆ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキル、ハロ、- Si (C₁ ~ C₃ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁ ~ C₂₄ アルコキシ、C₂ ~ C₂₄ アルケニルオキシ、C₂ ~ C₂₄ アルキニルオキシ、C₅ ~ C₂₀ アリールオキシ、アシル (C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボニル (- CO - アルキル) および C₆ ~ C₂₀ アリールカルボニル (- CO - アリール) が含まれる)、アシルオキシ (- O - アシル)、C₂ ~ C₂₄ アルコキシカルボニル (- (CO) - O - アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールオキシカルボニル (- (CO) - O - アリール)、C₂ ~ C₂₄ アルキルカルボナト (- O - (CO) - O - アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールカルボナト (- O - (CO) - O - アリール)、カルボキシ (- COOH)、カルボキシラト (- COO⁻)、カルバモイル (- (CO) - NH₂)、C₁ ~ C₂₄ アルキル - カルバモイル (- (CO) - NH (C₁ ~ C₂₄ アルキル))、アリールカルバモイル (- (CO) - NH - アリール)、チオカルバモイル (- (CS) - NH₂)、カルバミド (- NH - (CO) - NH₂)、シアノ (- CN)、イソシアノ (- N⁺ C⁻)、シアナト (- O - CN)、イソシアナト (- O - N⁺ = C⁻)、イソチオシアナト (- S - CN)、アジド (- N = N⁺ = N⁻)、ホルミル (- (CO) - H)、チオホルミル (- (CS) - H)、アミノ (- NH₂)、C₁ ~ C₂₄ アルキルアミノ、C₅ ~ C₂₀ アリールアミノ、C₂ ~ C₂₄ アルキルアミド (- NH - (CO) - アルキル)、C₆ ~ C₂₀ アリールアミド (- NH - (CO) - アリール)、イミノ (- CR = NH、R は、水素、C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₅ ~ C₂₀ アリール、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキルなどである)、アルキルイミノ (- CR = N (アルキル)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ (- CR = N (アリール)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ (- NO₂)、ニトロソ (- NO)、スルホ (- SO₂ - OH)、スルホナト (- SO₂ - O⁻)、C₁ ~ C₂₄ アルキルスルファニル (- S - アルキル ; 「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル (- S - アリール ; 「アリールチオ」

とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(- (SO) - アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(- (SO) - アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(- SO₂ - アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(- SO₂ - アリール)、スルホンアミド(- SO₂ - NH₂、- SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(- P(O)(OH)₂)、ホスホナト(- P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(- P(O)(O⁻))、ホスホ(- PO₂)、ホスフィノ(- - PH₂)、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、それらの組み合わせからなる群から独立して選択され、R⁶およびR⁷が連結して環または多環を形成してよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルであり；

10

U¹は、N、C - R²、またはC - NR³R⁴であり、R²は、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1}OR' (式中、n1 = 1、2、または3)、CF₃、CH₂ - CH₂X、O - CH₂ - CH₂X、CH₂ - CH₂ - CH₂X、O - CH₂ - CH₂X、X (式中、X = H、F、Cl、Br、またはI)、CN、(C=O) - R'、(C=O)N(R'₂)、O(CO)R'、COOR' (式中、R'は、Hまたは低級アルキル基である) からなる群から選択され、R¹およびR²が連結して環または多環を形成してよく、R³およびR⁴は、同一であるか異なり、H、低級アルキル基、O、(CH₂)_{n1}OR' (式中、n1 = 1、2、または3)、CF₃、CH₂ - CH₂X、CH₂ - CH₂ - CH₂X (式中、X = H、F、Cl、Br、またはI)、CN、(C=O) - R'、(C=O)N(R'₂)、COOR' (式中、R'は、Hまたは低級アルキル基である) からなる群から各々選択され、³RまたはR⁴は存在しなくてもよく；

20

Z¹は、O、S、CR^aR^b、またはNR^aであり、R^aおよびR^bは、独立して、Hまたは、直鎖、分枝鎖、もしくは環状であり、かつ非置換もしくは置換のC₁ ~ 8アルキルである)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0120】

いくつかの実施形態では、R¹は、-(CH₂)_{n1}CH₃(n1 = 0 ~ 7)、

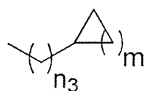
【化12】



30

(式中、n₂ = 0 ~ 6であり、Xは、以下：CF_yH_z(y + z = 3)、CCl_yH_z(y + z = 3)、OH、OAc、OMe、R⁷¹、OR⁷²、CN、N(R⁷³)₂のうちのいずれかである)、

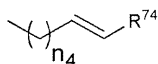
【化13】



40

(n₃ = 0 ~ 5、m = 1 ~ 5)、および

【化14】



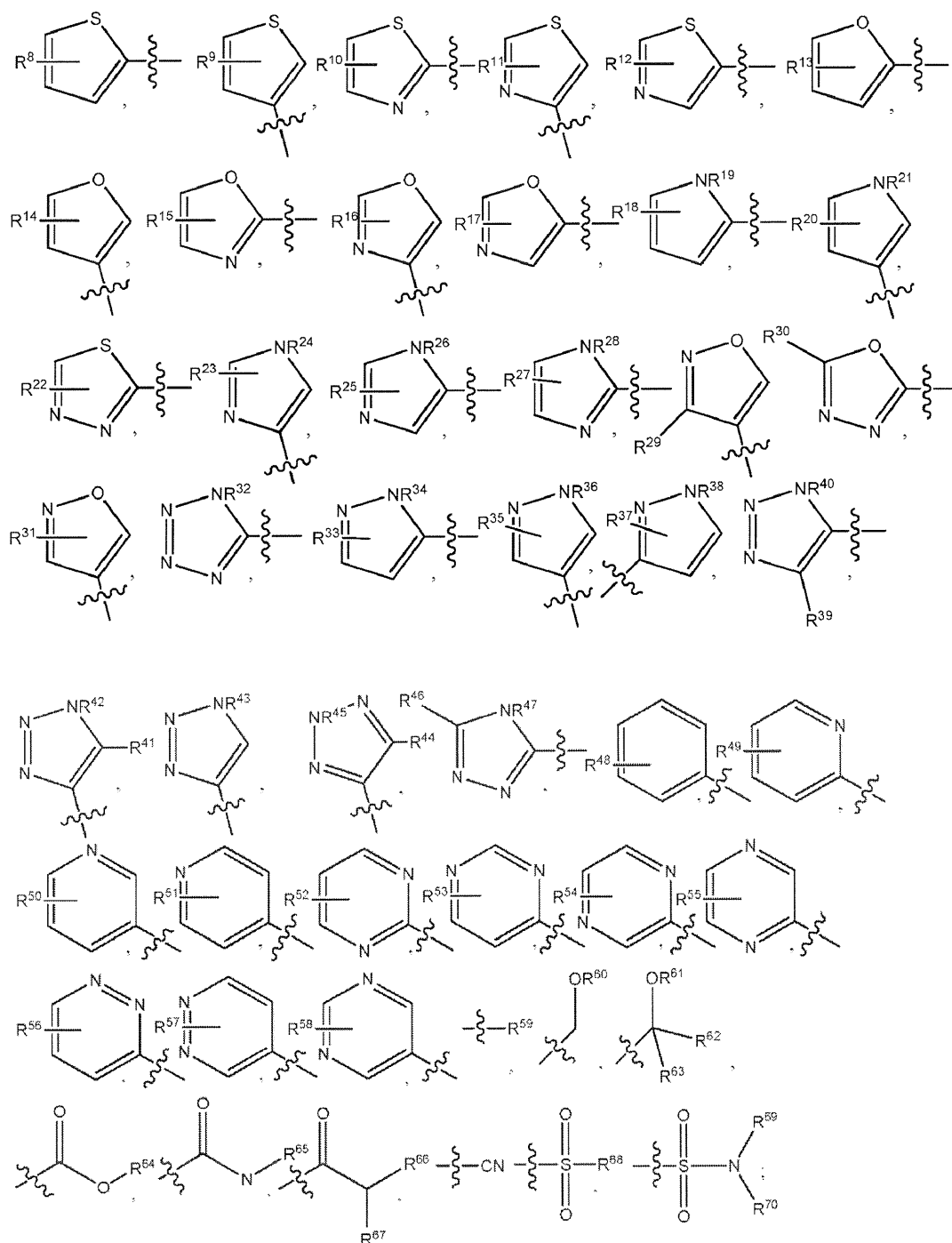
(n₄ = 0 ~ 5)が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択される。

【0121】

他の実施形態では、R⁶およびR⁷は、各々独立して、以下のうちの1つであることができる：

50

【化 1 5】



各々の R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、および R^{74} は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、5～6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの 1～3 個は、N、N H、N ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、N C (O) ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、および S から独

立して選択される)、5~14個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル(環原子のうちの1~6個は、N、NH、N(C₁~C₃アルキル)、O、およびSから独立して選択される)、C₆~C₂₄アルカリル、C₆~C₂₄アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁~C₂₄アルコキシ、C₂~C₂₄アルケニルオキシ、C₂~C₂₄アルキニルオキシ、C₅~C₂₀アリールオキシ、アシル(C₂~C₂₄アルキルカルボニル(-CO-アルキル)およびC₆~C₂₀アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、C₂~C₂₄アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C₆~C₂₀アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C₂~C₂₄アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C₆~C₂₀アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、C₁~C₂₄アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C₁~C₂₄アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、C₁~C₂₄アルキルアミノ、C₅~C₂₀アリールアミノ、C₂~C₂₄アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、C₆~C₂₀アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO₂N(R)₂、Rは、独立して、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、C₁~C₂₄アルキル、C₅~C₂₀アリール、C₆~C₂₄アルカリル、C₆~C₂₄アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、C₁~C₂₄アルキルスルファニル(-S-アルキル;「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール;「アリールチオ」とも呼ばれる)、C₁~C₂₄アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、C₅~C₂₀アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、C₁~C₂₄アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、C₅~C₂₀アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル(-[(CH₂)_nO]_m)、ホスファート、リン酸エステル(-OP(O)(OR)₂、R=H、メチル、または他のアルキル)、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせ、ならびにその薬学的に許容され得る塩からなる群から独立して選択される。

【0122】

さらなる他の実施形態では、R⁶およびR⁷は、独立して、水溶性を改善する基、例えば、リン酸エステル(-OPO₃H₂)、リン酸エステル(-OPO₃H₂)に連結したフェニル環、1つまたは複数のメトキシエトキシ基に置換されたフェニル環、またはかかる基に置換されたモルホリン環、もしくはアリール環、もしくはヘテロアリール環であり得る。

【0123】

式(III)または(IV)を有する15-PGDH阻害剤の例には、以下の化合物:

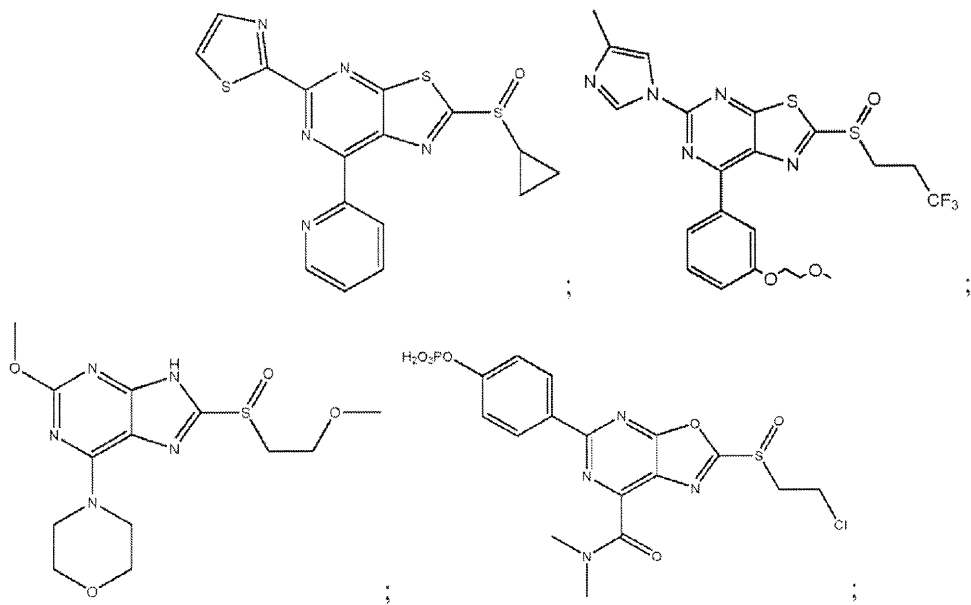
10

20

30

40

【化 1 6】



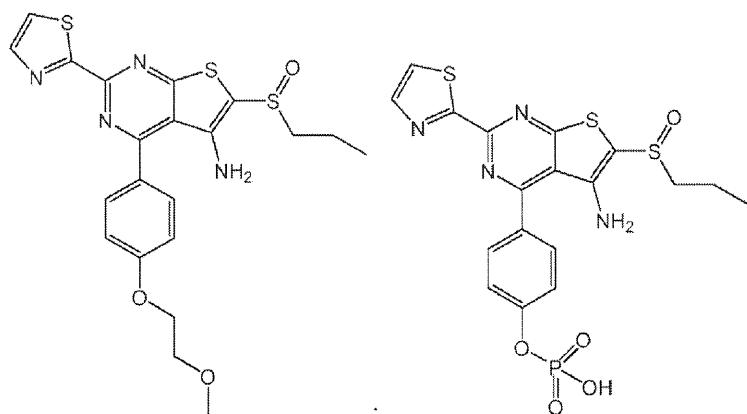
10

20

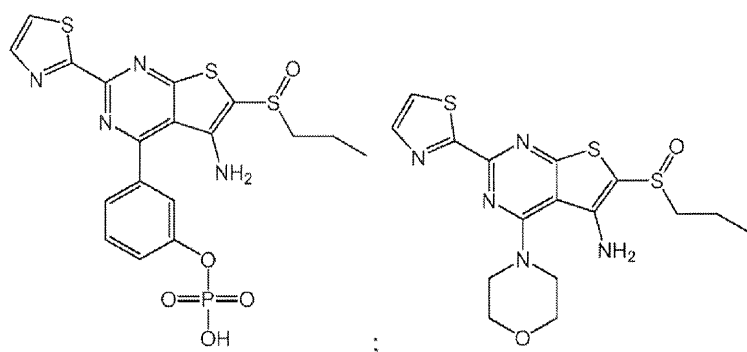
30

40

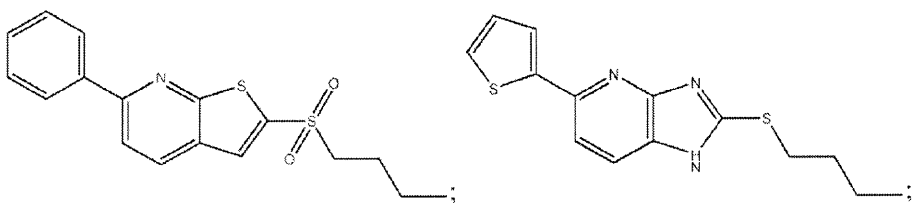
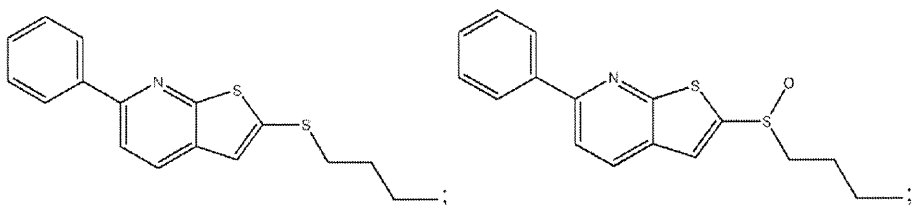
50



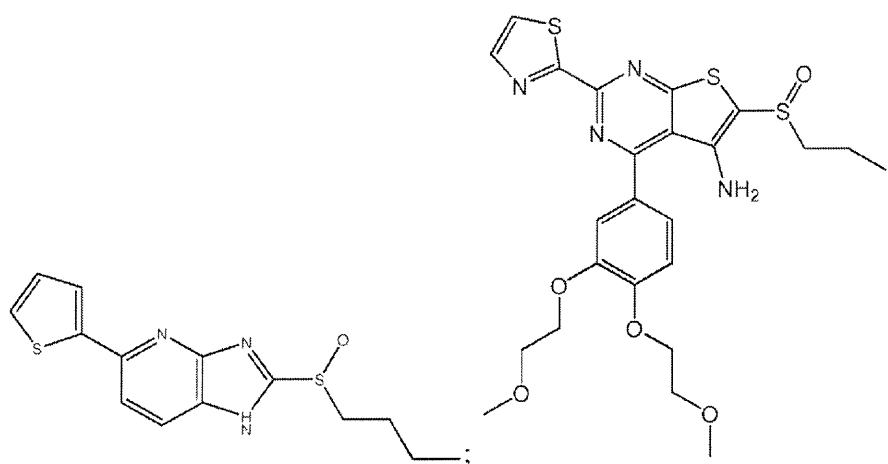
10



20



30



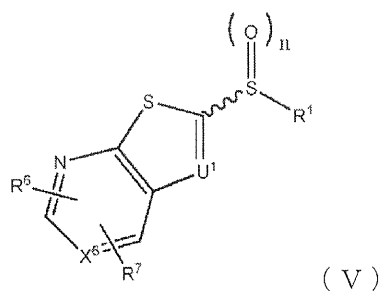
40

およびその薬学的に許容され得る塩が含まれる。

【 0 1 2 4 】

50

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(V)：
【化17】



10

(式中、

n は 0 ~ 2 であり、

X^6 は、独立して、N または CR^c であり、

R^1 、 R^6 、 R^7 、および R^c は、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、ヘテロアリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル (環原子のうちの 1 ~ 3 個は、N、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、-Si($C_1 \sim C_3$ アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、イミノ(-CR=NH、R は、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R = 水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂ (Y は、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的 pH で正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、それ

20

30

40

50

らの組み合わせからなる群から各々独立して選択され、 R^6 および R^7 が連結して環または多環を形成していてもよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルであり；

U^1 は、 N 、 $C - R^2$ 、または $C - NR^3R^4$ であり、 R^2 は、 H 、低級アルキル基、 O 、 $(CH_2)_{n1}OR'$ （式中、 $n1 = 1, 2$ 、または 3 ）、 CF_3 、 $CH_2 - CH_2X$ 、 $O - CH_2 - CH_2X$ 、 $CH_2 - CH_2 - CH_2X$ 、 $O - CH_2 - CH_2X$ 、 X （式中、 $X = H, F, Cl, Br$ 、または I ）、 CN 、 $(C=O) - R'$ 、 $(C=O)N(R'^2)$ 、 $O(CO)R'$ 、 $COOR'$ （式中、 R' は、 H または低級アルキル基である））からなる群から選択され、 R^1 および R^2 が連結して環または多環を形成していてもよく、 R^3 および R^4 は、同一であるか異なり、 H 、低級アルキル基、 O 、 $(CH_2)_{n1}OR'$ （式中、 $n1 = 1, 2$ 、または 3 ）、 CF_3 、 $CH_2 - CH_2X$ 、 $CH_2 - CH_2 - CH_2X$ （式中、 $X = H, F, Cl, Br$ 、または I ）、 CN 、 $(C=O) - R'$ 、 $(C=O)N(R'^2)$ 、 $COOR'$ （式中、 R' は、 H または低級アルキル基である））からなる群から各々選択され、 R^3 または R^4 は存在しなくてもよい）を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

10

【0125】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-(CH_2)_{n1}CH_3$ （ $n1 = 0 \sim 7$ ）、

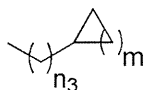
【化18】



20

（式中、 $n2 = 0 \sim 6$ であり、 X は、以下： CF_yH_z （ $y + z = 3$ ）、 CCl_yH_z （ $y + z = 3$ ）、 OH 、 OAc 、 OMe 、 R^{71} 、 OR^{72} 、 CN 、 $N(R^{73})_2$ のうちのいずれかである）、

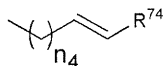
【化19】



30

（ $n3 = 0 \sim 5$ 、 $m = 1 \sim 5$ ）、および

【化20】



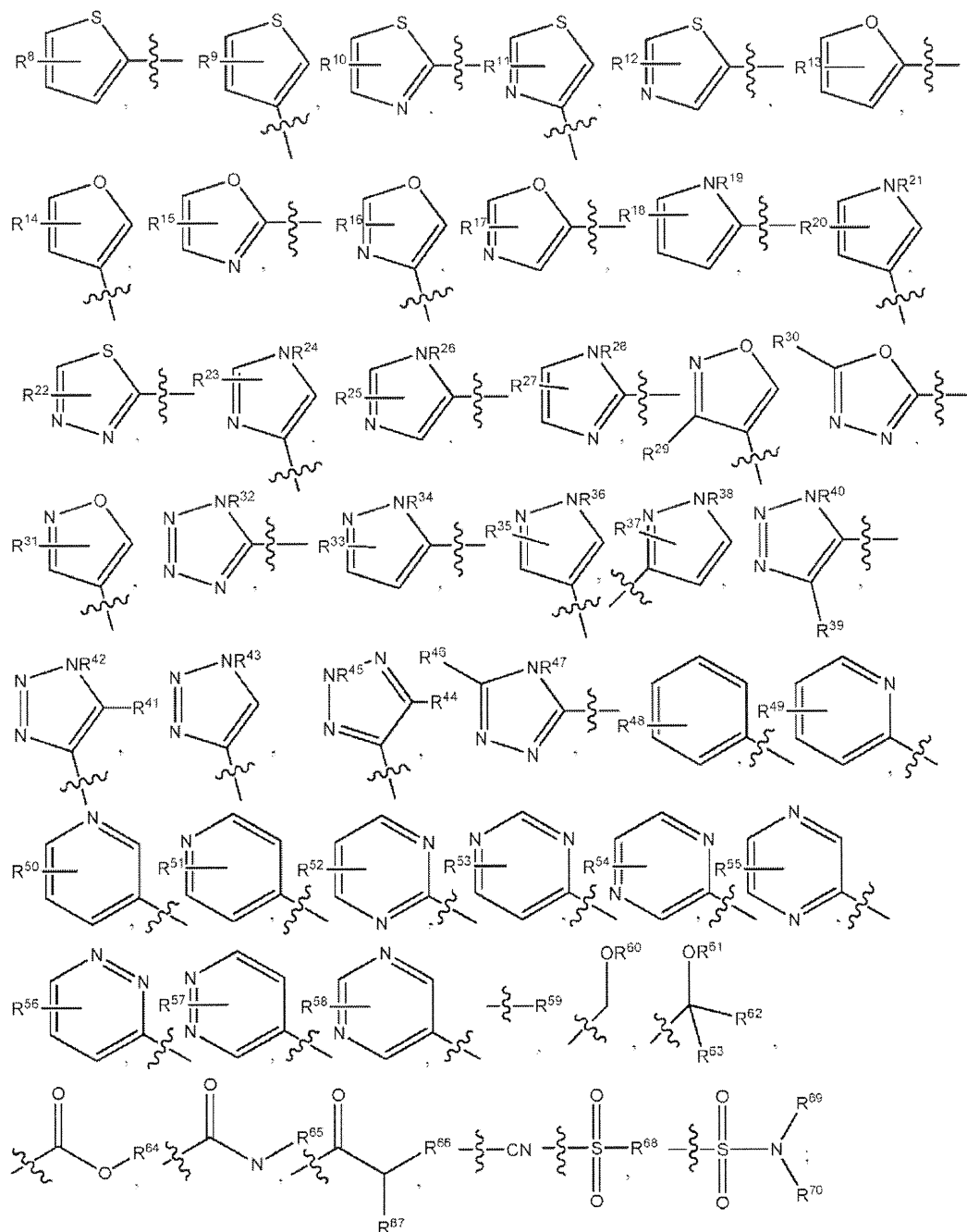
（ $n4 = 0 \sim 5$ ）が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択される。

【0126】

他の実施形態では、 R^6 および R^7 は、各々独立して、以下のうちの1つであることができる：

40

【化 2 1】



各々の R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、および R⁷⁴ は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの 1 ~ 3 個は、N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル)、NC(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、O、および S から独立して選択される）、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（環原子のうちの 1 ~ 6 個は、N、NH、N(C₁ ~ C₃ アルキル)、O、および S から独

立して選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-CO-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO₂N(R)₂、Rは、独立して、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル(-S-アルキル;「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール;「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル(-[(CH₂)_nO]_m)、ホスファート、リン酸エステル(-OP(O)(OR)₂、R=H、メチル、または他のアルキル)、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせ、ならびにその薬学的に許容され得る塩からなる群から独立して選択される。

【0127】

さらなる他の実施形態では、R⁶およびR⁷は、独立して、水溶性を改善する基、例えば、リン酸エステル(-OPO₃H₂)、リン酸エステル(-OPO₃H₂)に連結したフェニル環、1つまたは複数のメトキシエトキシ基に置換されたフェニル環、またはかかる基に置換されたモルホリン環、もしくはアリール環、もしくはヘテロアリール環であり得る。

【0128】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(VI)：

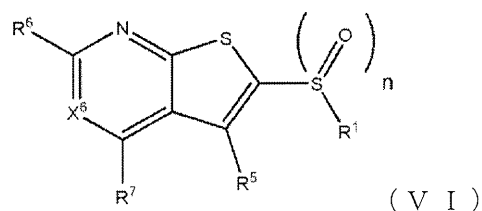
10

20

30

40

【化 2 2】



(式中、

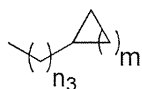
 $n = 0 \sim 2$; X^6 は、N または CR^c であり ; R^1 は、 $-(CH_2)_{n1}CH_3$ ($n1 = 0 \sim 7$)、

【化 2 3】



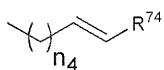
(式中、 $n_2 = 0 \sim 6$ であり、X は、以下 : CF_yH_z ($y + z = 3$)、 CCl_yH_z ($y + z = 3$)、OH、OAc、OMe、 R^{71} 、 OR^{72} 、CN、 $N(R^{73})_2$ のうちのいずれかである)、

【化 2 4】

($n_3 = 0 \sim 5$ 、 $m = 1 \sim 5$)、

および

【化 2 5】

($n_4 = 0 \sim 5$) が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択され、 R^5 は、H、Cl、F、 NH_2 、および $N(R^{76})_2$ からなる群から選択され ; R^6 および R^7 は、各々独立して、以下のうちの 1 つであることができる :

10

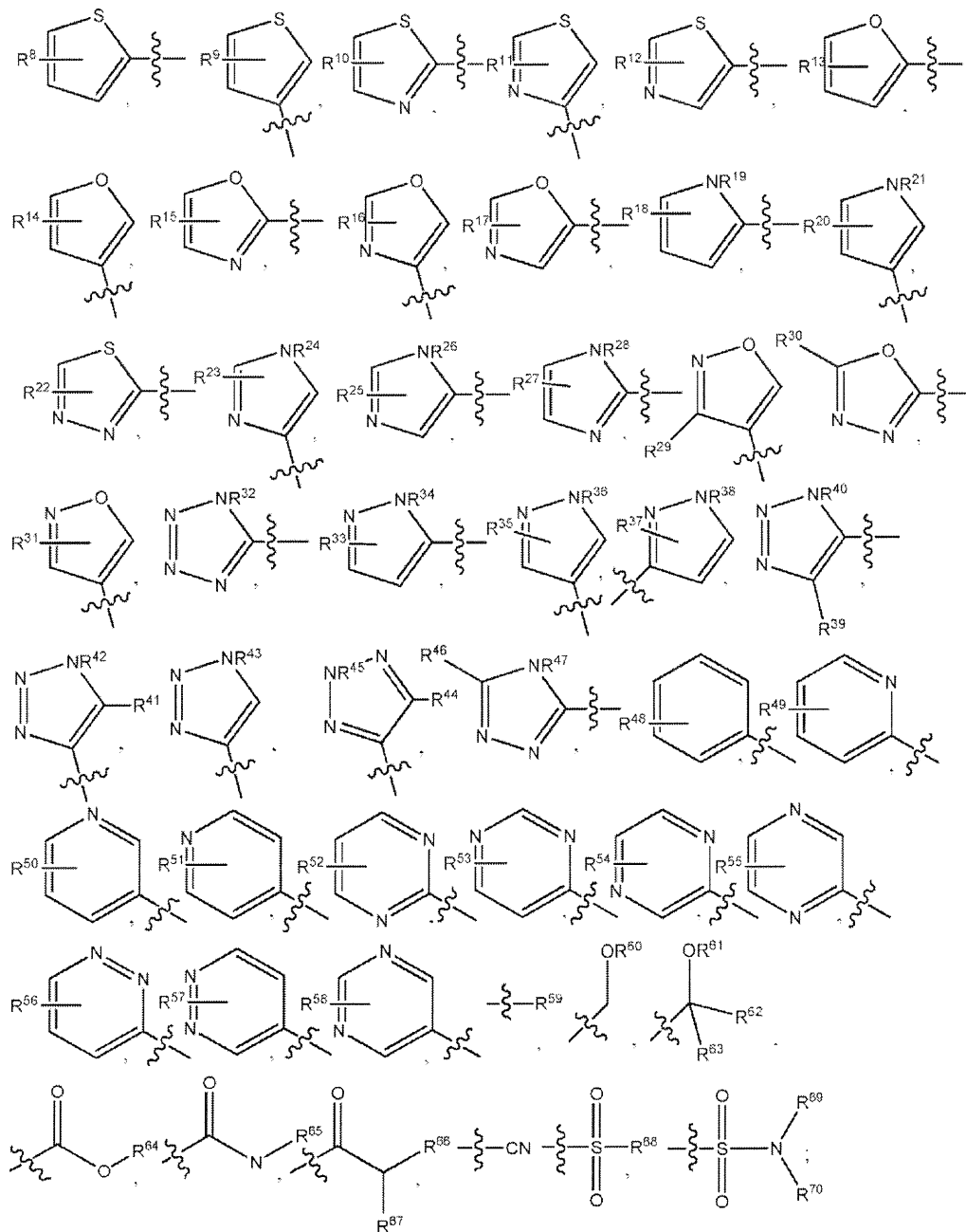
20

30

40

50

【化 2 6】



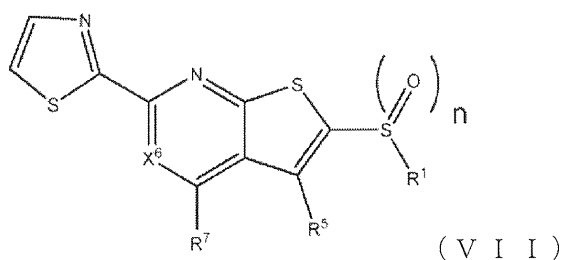
各々の R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁷、R³⁸、R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴²、R⁴³、R⁴⁴、R⁴⁵、R⁴⁶、R⁴⁷、R⁴⁸、R⁴⁹、R⁵⁰、R⁵¹、R⁵²、R⁵³、R⁵⁴、R⁵⁵、R⁵⁶、R⁵⁷、R⁵⁸、R⁵⁹、R⁶⁰、R⁶¹、R⁶²、R⁶³、R⁶⁴、R⁶⁵、R⁶⁶、R⁶⁷、R⁶⁸、R⁶⁹、R⁷⁰、R⁷¹、R⁷²、R⁷³、R⁷⁴、R⁷⁵、および R^c は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の C₁ ~ C₂₄ アルキル、C₂ ~ C₂₄ アルケニル、C₂ ~ C₂₄ アルキニル、C₃ ~ C₂₀ アリール、5 ~ 6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、(環原子のうちの 1 ~ 3 個は、N、NH、N(C₁ ~ C₆ アルキル)、NC(O)(C₁ ~ C₆ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、5 ~ 14 個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル(環原子のうちの 1 ~ 6 個は、N、NH、N(C₁ ~ C₃ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、C₆ ~ C₂₄ アルカリル、C₆ ~ C₂₄ アラルキ

ル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(-CO-アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、スルファンアミド(-SO₂N(R)₂、Rは、独立して、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル(-S-アルキル;「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール;「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル(-[(CH₂)_nO]_m)、ホスファート、リン酸エステル(-OP(O)(OR)₂、R=H、メチル、または他のアルキル)、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0129】

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(VII)：

【化27】



(式中、

$n = 0 \sim 2$;

X^6 は、NまたはCR^cであり ;

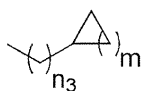
R^1 は、-(CH₂)_{n1}CH₃ ($n1 = 0 \sim 7$)、

【化 2 8】



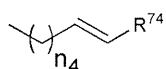
(式中、 $n_2 = 0 \sim 6$ であり、Xは、以下： CF_yH_z ($y + z = 3$)、 CCl_yH_z ($y + z = 3$)、OH、OAc、OMe、 R^{71} 、 OR^{72} 、CN、 $\text{N}(\text{R}^{73})_2$ のうちのいずれかである)、

【化 2 9】



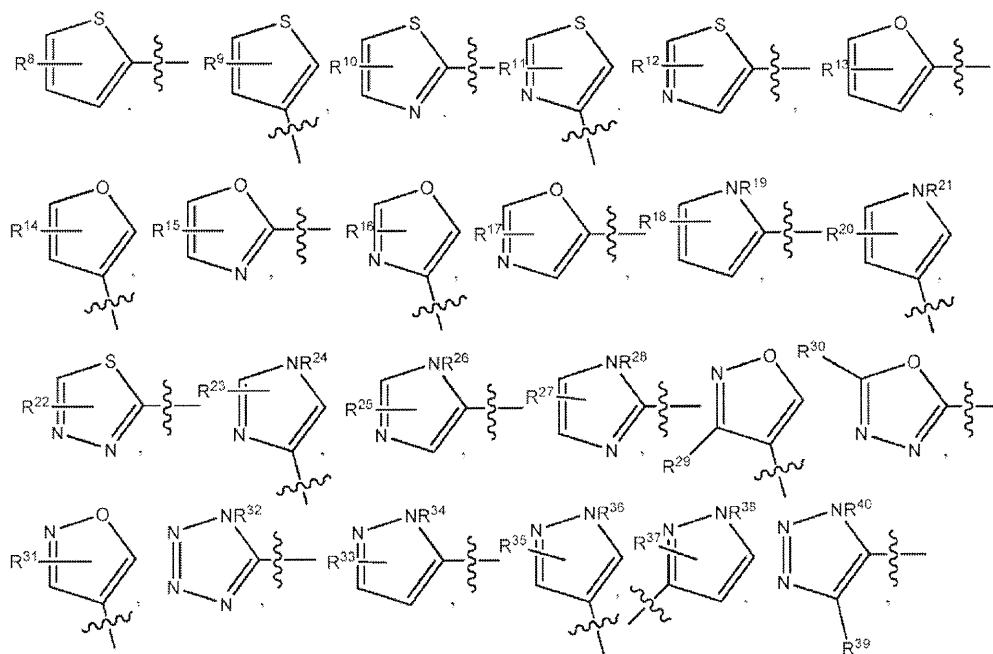
($n_3 = 0 \sim 5$ 、 $m = 1 \sim 5$)、
および

【化 3 0】



($n_4 = 0 \sim 5$)が含まれる分枝鎖または直鎖のアルキルからなる群から選択され、
 R^5 は、H、Cl、F、 NH_2 、および $\text{N}(\text{R}^{76})_2$ からなる群から選択され；
 R^7 は、各々独立して、以下のうちの1つであることができる：

【化 3 1】



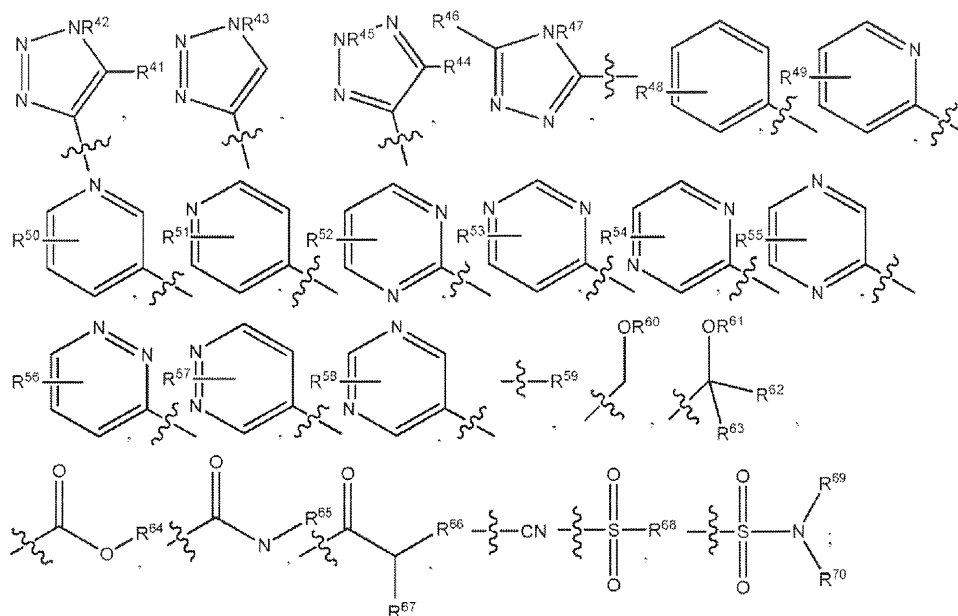
10

20

30

40

50



10

各々の R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} 、 R^{49} 、 R^{50} 、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、 R^{56} 、 R^{57} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、 R^{66} 、 R^{67} 、 R^{68} 、 R^{69} 、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{72} 、 R^{73} 、 R^{74} 、 R^{76} 、および R^c は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換の $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{20}$ アリール、5～6 個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル、(環原子のうちの 1～3 個は、N、NH、N($C_1 \sim C_6$ アルキル)、NC(O)($C_1 \sim C_6$ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、5～14 個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル(環原子のうちの 1～6 個は、N、NH、N($C_1 \sim C_3$ アルキル)、O、および S から独立して選択される)、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、 $C_1 \sim C_{24}$ アルコキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルケニルオキシ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキニルオキシ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールオキシ、アシル($C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボニル(- CO - アルキル)および $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボニル(- CO - アリール)が含まれる)、アシルオキシ(- O - アシル)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルコキシカルボニル(- (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールオキシカルボニル(- (CO) - O - アリール)、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルカルボナト(- O - (CO) - O - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールカルボナト(- O - (CO) - O - アリール)、カルボキシ(- COOH)、カルボキシラト(- COO⁻)、カルバモイル(- (CO) - NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル - カルバモイル(- (CO) - NH($C_1 \sim C_{24}$ アルキル))、アリールカルバモイル(- (CO) - NH - アリール)、チオカルバモイル(- (CS) - NH₂)、カルバミド(- NH - (CO) - NH₂)、シアノ(- CN)、イソシアノ(- N⁺C⁻)、シアナト(- O - CN)、イソシアナト(- O - N⁺ = C⁻)、イソチオシアナト(- S - CN)、アジド(- N = N⁺ = N⁻)、ホルミル(- (CO) - H)、チオホルミル(- (CS) - H)、アミノ(- NH₂)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルアミノ、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールアミノ、 $C_2 \sim C_{24}$ アルキルアミド(- NH - (CO) - アルキル)、 $C_6 \sim C_{20}$ アリールアミド(- NH - (CO) - アリール)、スルファンアミド(- SO₂N(R)₂、R は、独立して、H、アルキル、アリール、またはヘテロアリールである)、イミノ(- CR = NH、R は、水素、 $C_1 \sim C_{24}$ アル

20

30

40

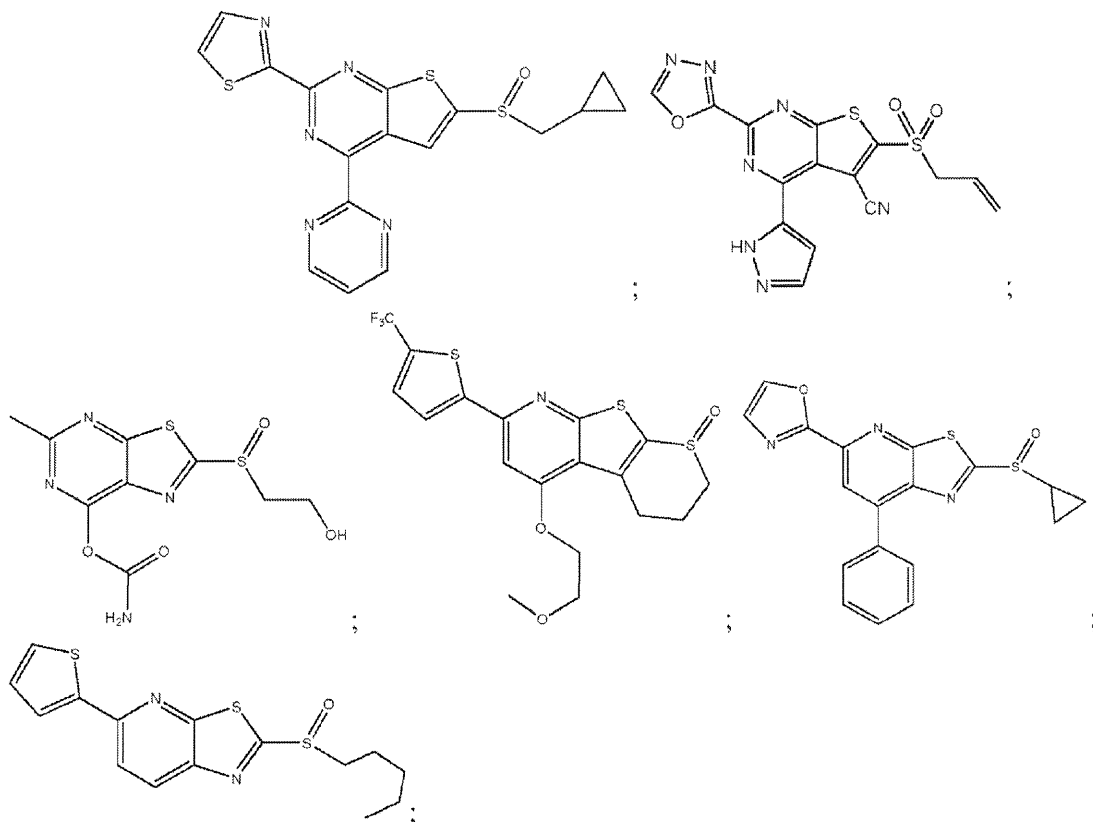
50

キル、 $C_5 \sim C_{20}$ アリール、 $C_6 \sim C_{24}$ アルカリル、 $C_6 \sim C_{24}$ アラルキルなどである)、アルキルイミノ($-CR=N$ (アルキル)、 R =水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ($-CR=N$ (アリール)、 R =水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ($-NO_2$)、ニトロソ($-NO$)、スルホ($-SO_2-OH$)、スルホナト($-SO_2-O^-$)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルファニル($-S$ -アルキル;「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル($-S$ -アリール;「アリールチオ」とも呼ばれる)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルフィニル($-(SO)$ -アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルフィニル($-(SO)$ -アリール)、 $C_1 \sim C_{24}$ アルキルスルホニル($-SO_2$ -アルキル)、 $C_5 \sim C_{20}$ アリールスルホニル($-SO_2$ -アリール)、スルホンアミド($-SO_2-NH_2$ 、 $-SO_2NY_2$ (Y は、独立して、 H 、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ($-P(O)(OH)_2$)、ホスホナト($-P(O)(O^-)_2$)、ホスフィナト($-P(O)(O^-)$)、ホスホ($-PO_2$)、ホスフィノ($-PH_2$)、ポリアルキルエーテル($-[(CH_2)_nO]_m$)、ホスファート、リン酸エステル($-OP(O)(OR)_2$ 、 $R=H$ 、メチル、または他のアルキル)、生理学的 pH で正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んでいる基、およびそれらの組み合わせからなる群から独立して選択される)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0130】

式(V)、(VI)、または(VII)を有する化合物の例は、

【化32】



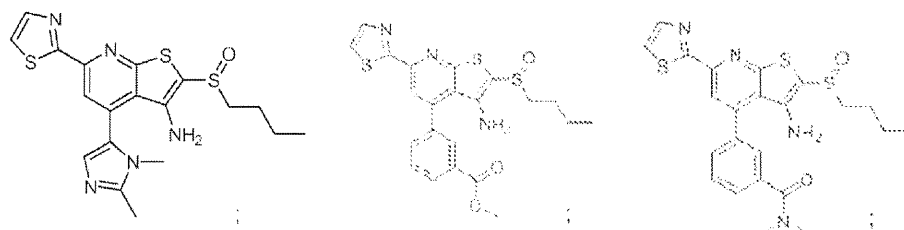
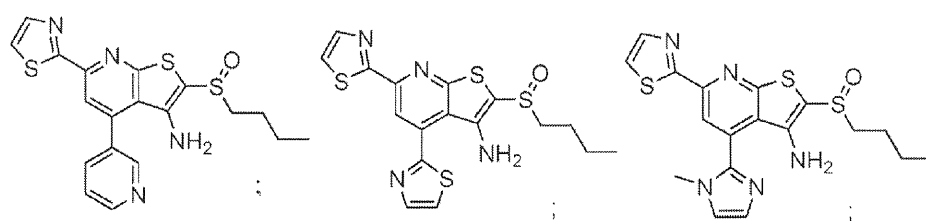
10

20

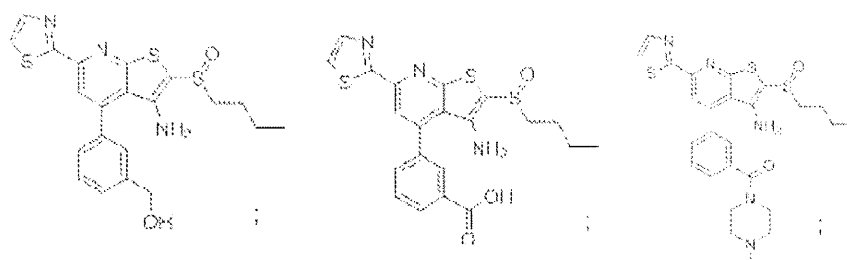
30

40

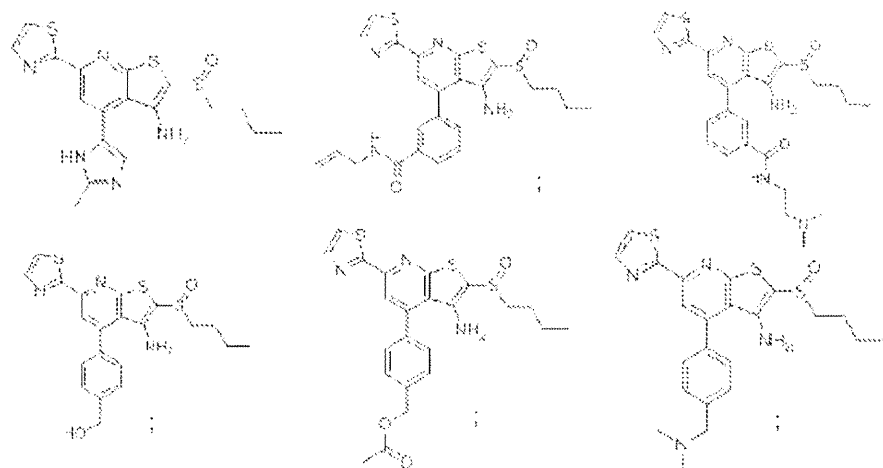
50



10



20



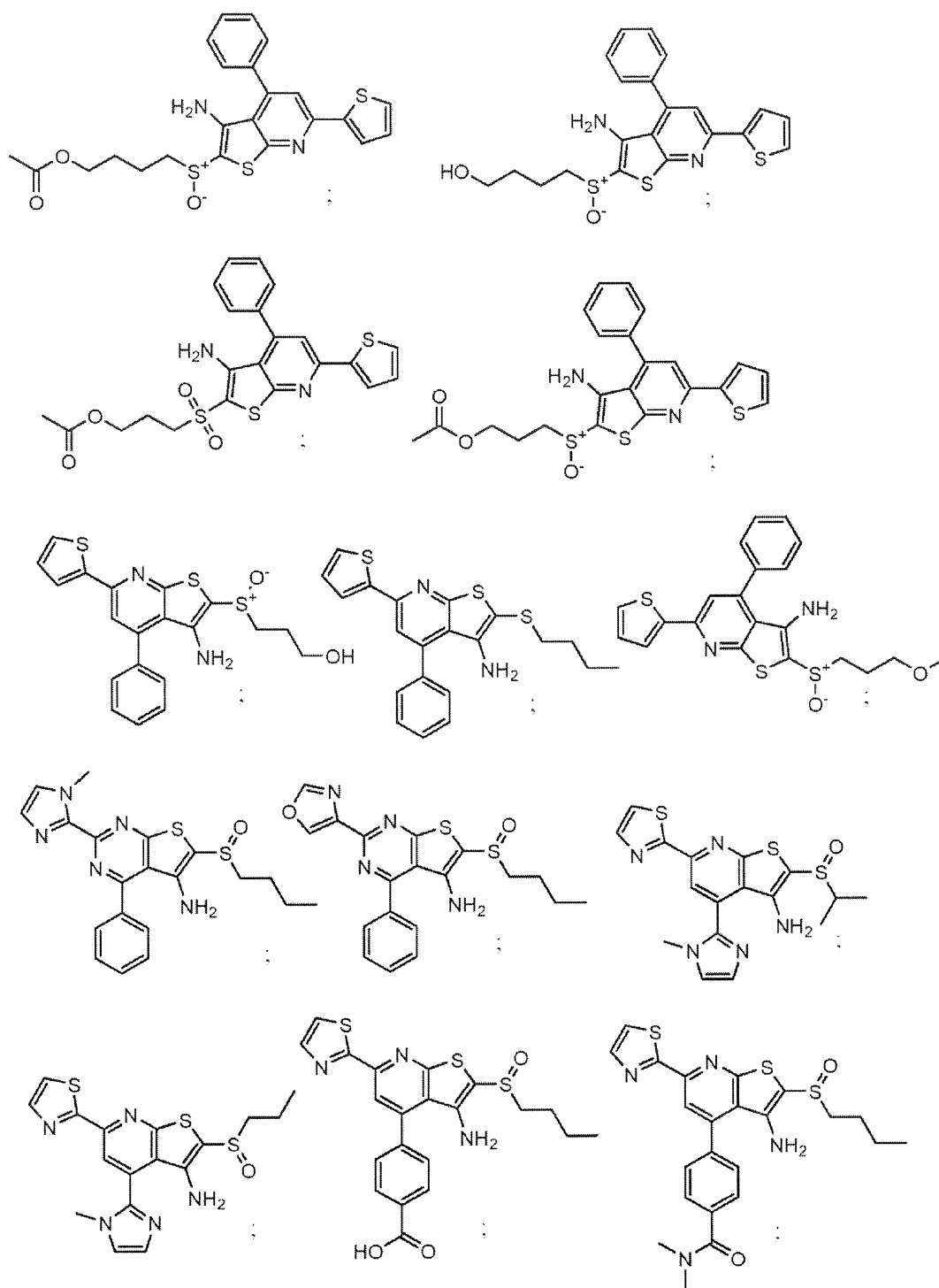
30

40

50







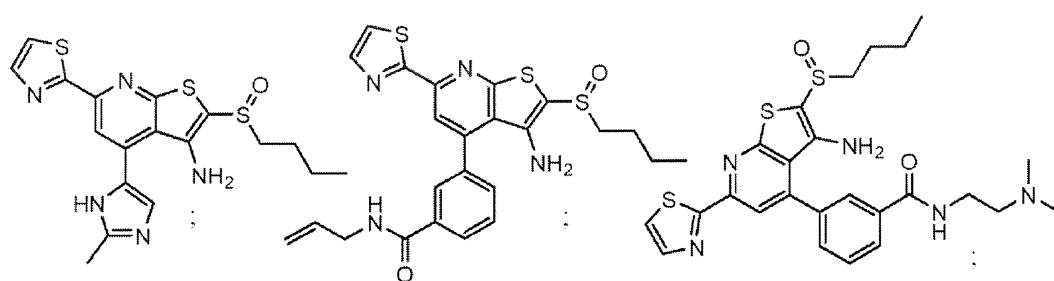
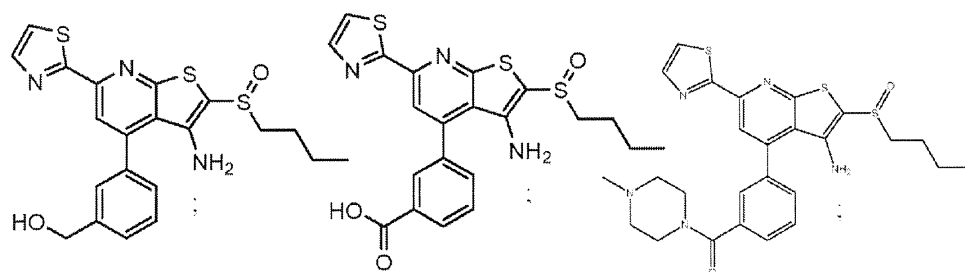
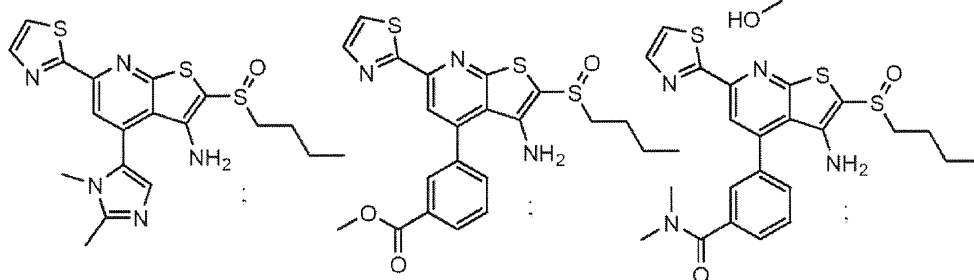
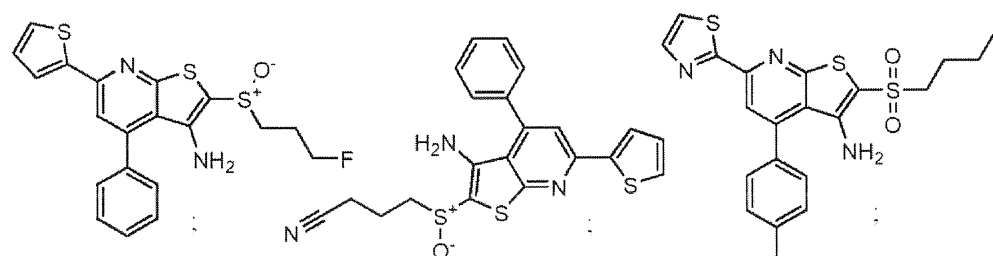
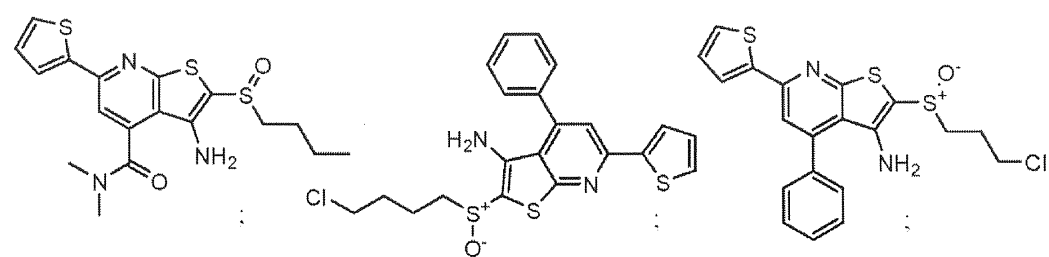
10

20

30

40

50



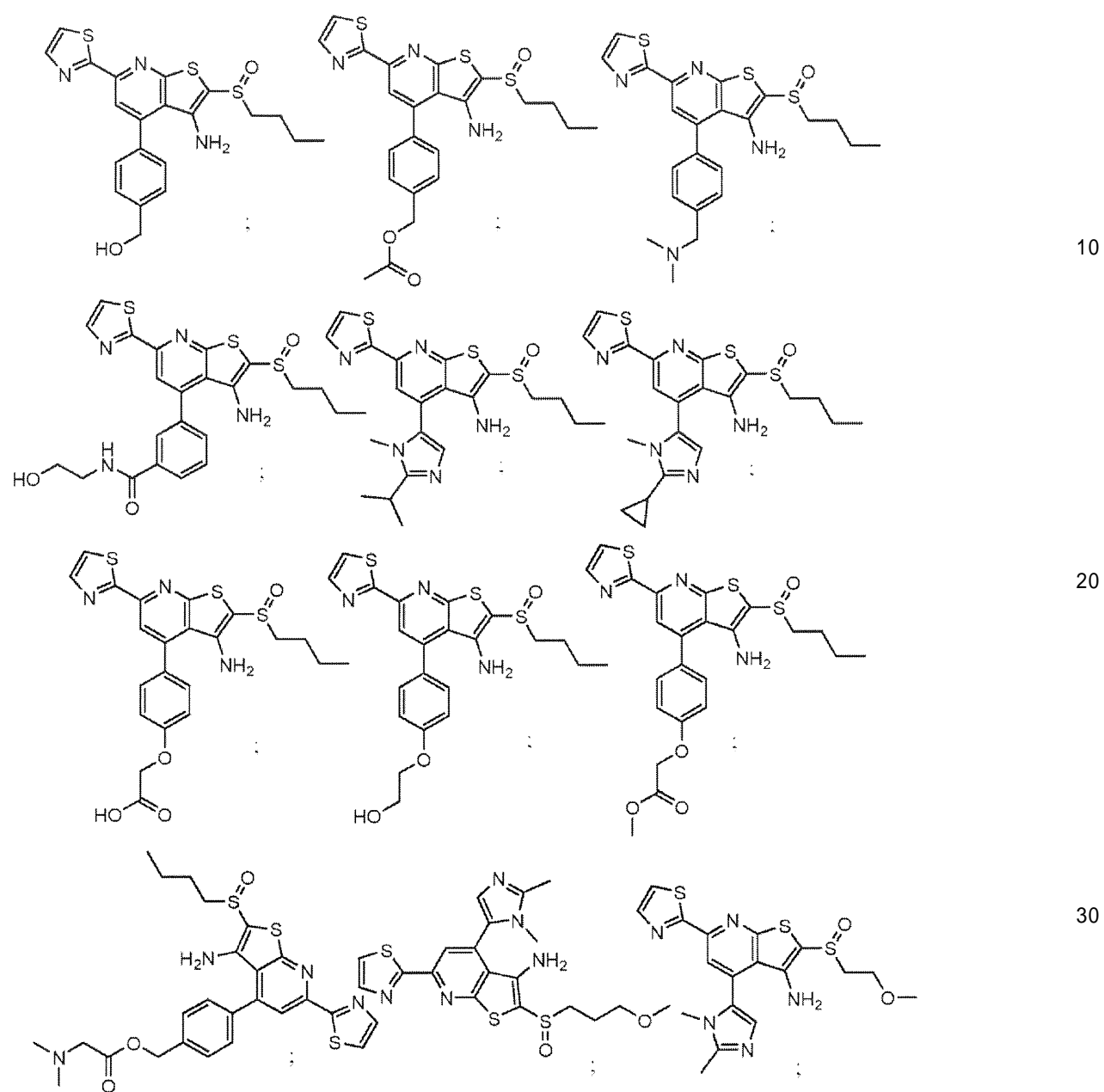
10

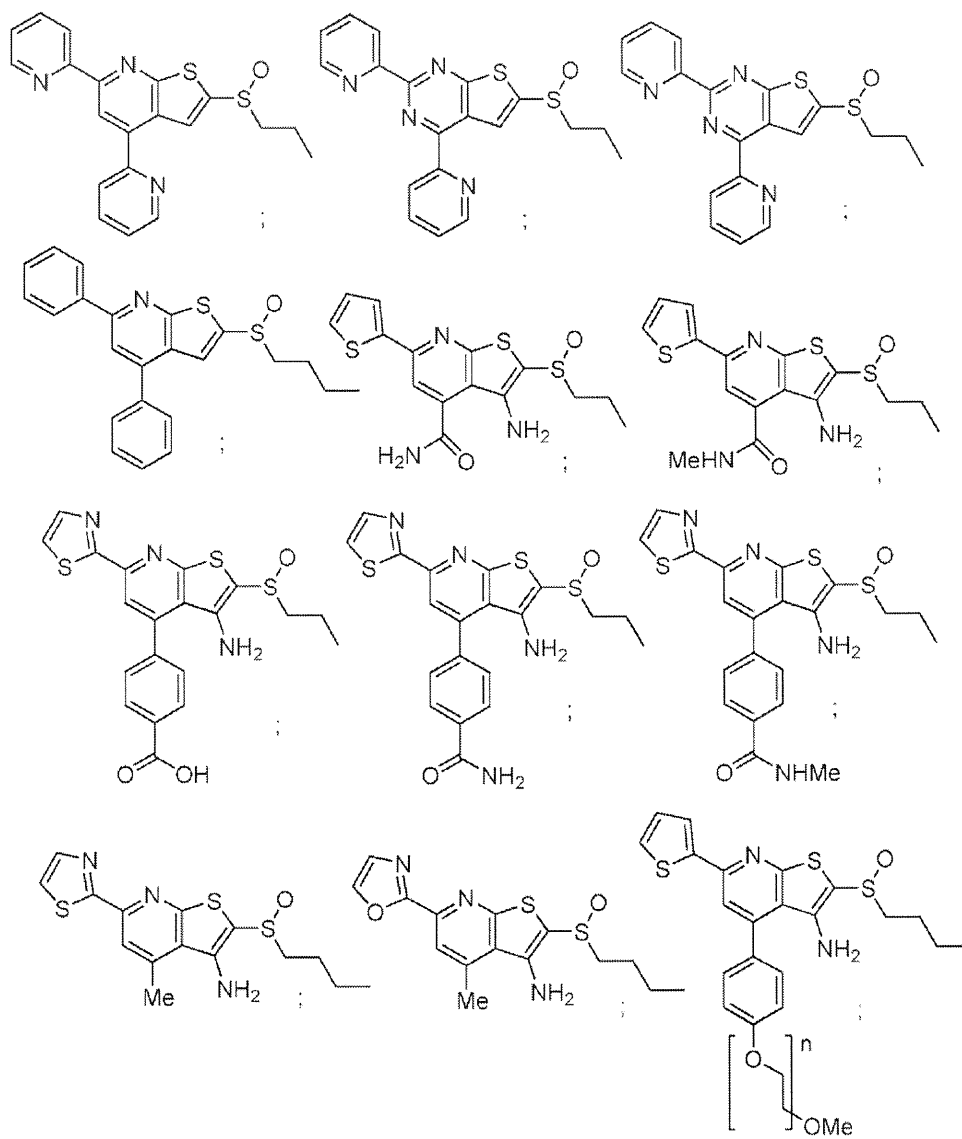
20

30

40

50





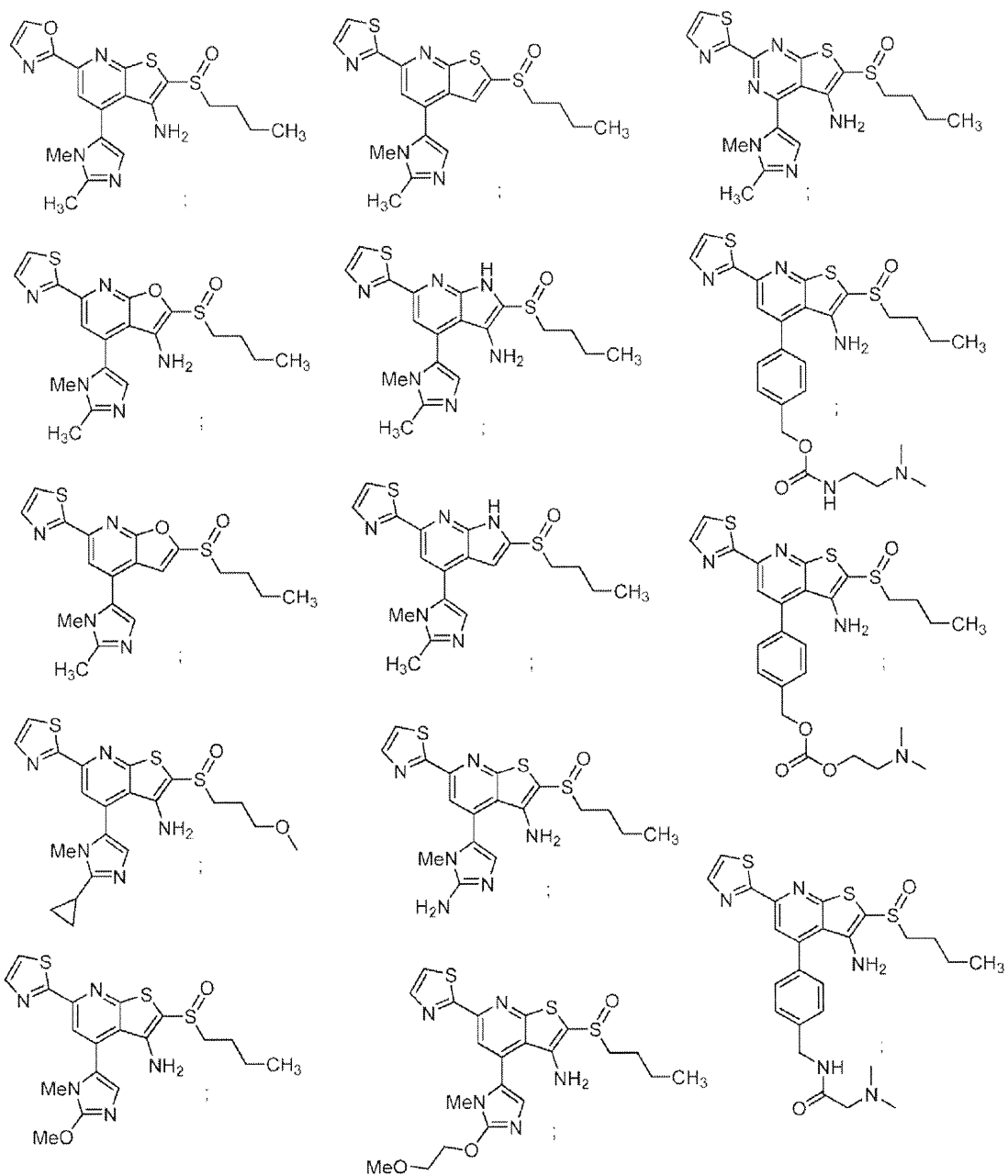
10

20

30

40

50



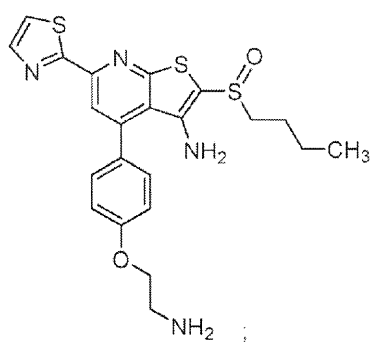
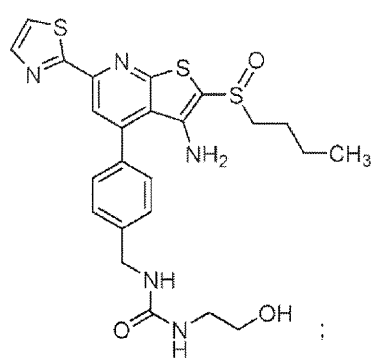
10

20

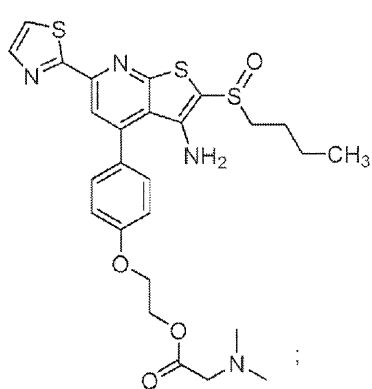
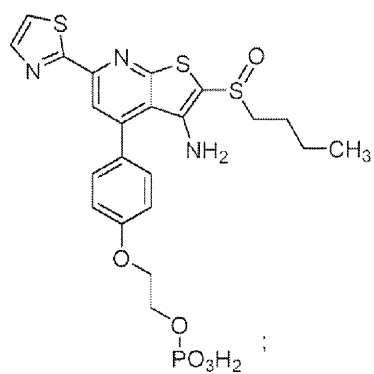
30

40

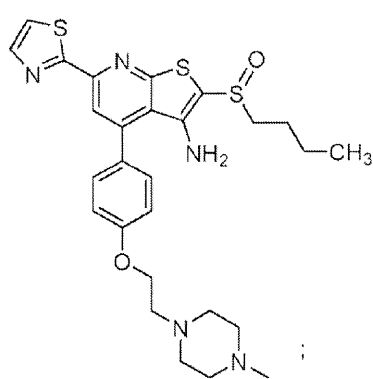
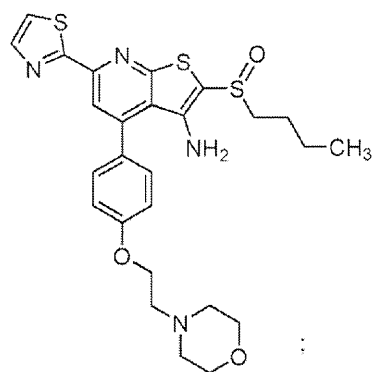
50



10



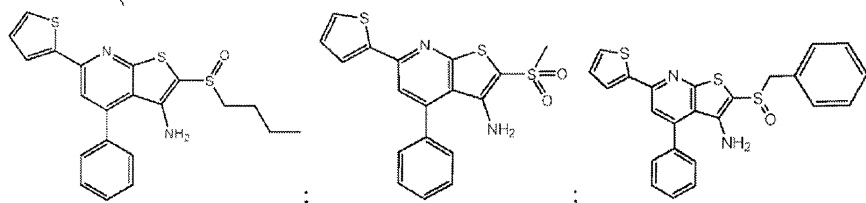
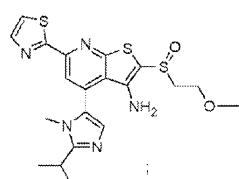
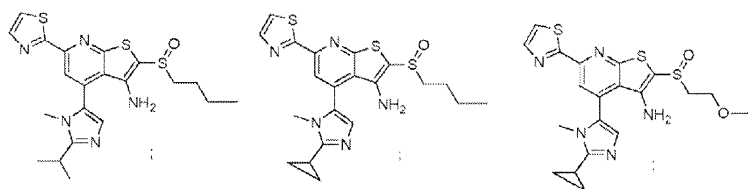
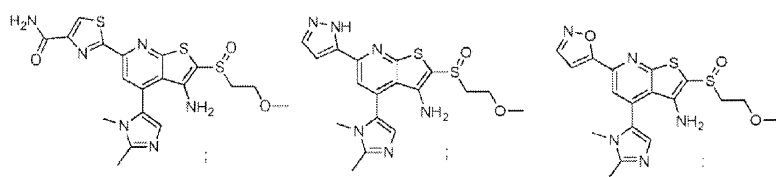
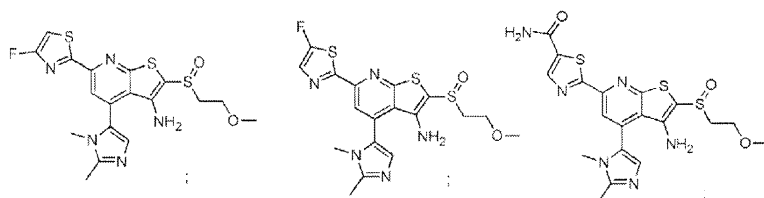
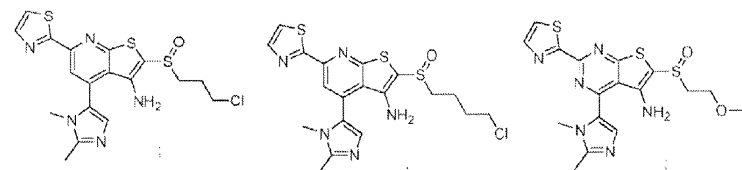
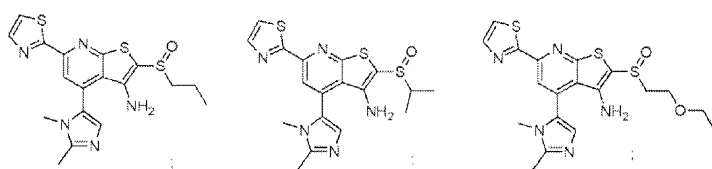
20



30

40

50



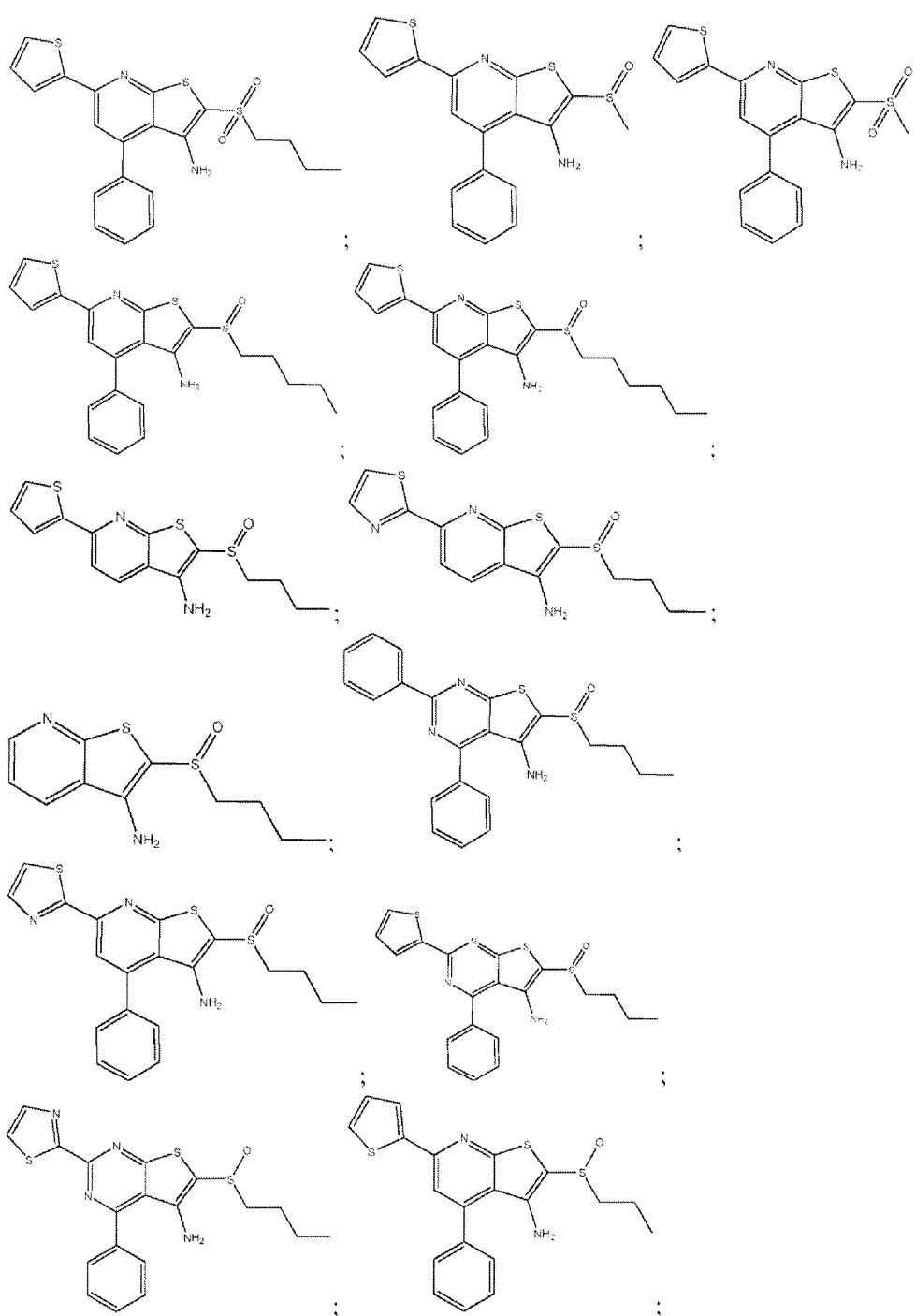
10

20

30

40

50



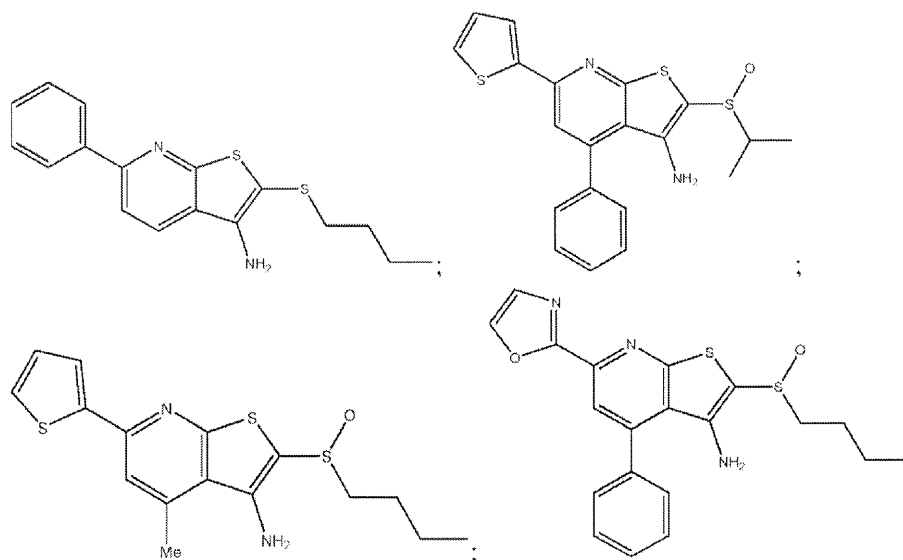
10

20

30

40

50



10

およびその薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される。

【0131】

一定の実施形態では、以下が可能な式 (I)、(II)、(III)、(IV)、(V)、(VI)、および (VII) を有する 15-PGDH 阻害剤を選択することができる：
 i a) 2.5 μ M の濃度で、70 超のルシフェラーゼ出力レベルまで (100 の値がベースラインに対するレポーター出力の倍加を示すスケールを用いる) 15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する Vaco503 レポーター細胞株を刺激すること；
 ii a) 2.5 μ M の濃度で 75 超のルシフェラーゼ出力レベルまで 15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する V9m レポーター細胞株を刺激すること；
 iii a) 7.5 μ M の濃度で 70 超のルシフェラーゼ出力レベルまで 15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する LS174T レポーター細胞株を刺激すること；
 および iv a) 7.5 μ M の濃度で、20 超のレベルまで TK-ウミイシイタケルシフェラーゼレポーターを発現するネガティブコントロール V9m 細胞株を活性化しないこと；
 および v a) 1 μ M 未満の IC₅₀ で組換え 15-PGDH タンパク質の酵素活性を阻害すること。

20

30

【0132】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、以下が可能である：
 i b) 2.5 μ M の濃度で、ルシフェラーゼ出力を増加させるように、15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する Vaco503 レポーター細胞株を刺激すること；
 ii b) 2.5 μ M の濃度で、ルシフェラーゼ出力を増加させるように、15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する V9m レポーター細胞株を刺激すること；
 iii b) 7.5 μ M の濃度で、ルシフェラーゼ出力を増加させるように、15-PGDH ルシフェラーゼ融合構築物を発現する LS174T レポーター細胞株を刺激すること；
 iv b) 7.5 μ M の濃度で、バックグラウンドを 20% 超えるルシフェラーゼレベルまで TK-ウミイシイタケルシフェラーゼレポーターを発現するネガティブコントロール V9m 細胞株を活性化しないこと；
 および v b) 1 μ M 未満の IC₅₀ で組換え 15-PGDH タンパク質の酵素活性を阻害すること。

40

【0133】

他の実施形態では、15-PGDH 阻害剤は、組換え 15-PGDH の酵素活性を、約 5 nM ~ 約 10 nM の組換え 15-PGDH 濃度にて、1 μ M 未満の IC₅₀ で、または好ましくは 250 nM 未満の IC₅₀ で、またはより好ましくは 50 nM 未満の IC₅₀ で、またはより好ましくは 10 nM 未満の IC₅₀ で、またはより好ましくは 5 nM 未満の IC₅₀ で阻害することができる。

【0134】

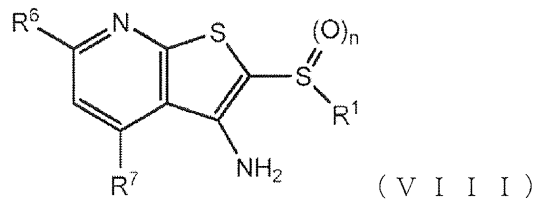
50

他の実施形態では、15-PGDH阻害剤は、適切な薬剤（例えば、IL1-）でのA459細胞の刺激後に、PGE-2の細胞レベルを増加させることができる。

【0135】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、以下の式(VIII)：

【化33】



(式中、

nは0～2であり、；

R¹、R⁶、およびR⁷は、同一であるか異なり、水素、置換または非置換のC₁～C₂₄アルキル、C₂～C₂₄アルケニル、C₂～C₂₄アルキニル、C₃～C₂₀アリール、ヘテロアリール、5～6個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（環原子のうちの1～3個は、N、NH、N(C₁～C₆アルキル)、NC(O)(C₁～C₆アルキル)、O、およびSから独立して選択される)、C₆～C₂₄アルカリル、C₆～C₂₄アラルキル、ハロ、-Si(C₁～C₃アルキル)₃、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C₁～C₂₄アルコキシ、C₂～C₂₄アルケニルオキシ、C₂～C₂₄アルキニルオキシ、C₅～C₂₀アリールオキシ、アシル(C₂～C₂₄アルキルカルボニル(-CO-アルキル)およびC₆～C₂₀アリールカルボニル(-CO-アリール)が含まれる)、アシルオキシ(-O-アシル)、C₂～C₂₄アルコキシカルボニル(-(CO)-O-アルキル)、C₆～C₂₀アリールオキシカルボニル(-(CO)-O-アリール)、C₂～C₂₄アルキルカルボナト(-O-(CO)-O-アルキル)、C₆～C₂₀アリールカルボナト(-O-(CO)-O-アリール)、カルボキシ(-COOH)、カルボキシラト(-COO⁻)、カルバモイル(-(CO)-NH₂)、C₁～C₂₄アルキル-カルバモイル(-(CO)-NH(C₁～C₂₄アルキル))、アリールカルバモイル(-(CO)-NH-アリール)、チオカルバモイル(-(CS)-NH₂)、カルバミド(-NH-(CO)-NH₂)、シアノ(-CN)、イソシアノ(-N⁺C⁻)、シアナト(-O-CN)、イソシアナト(-O-N⁺=C⁻)、イソチオシアナト(-S-CN)、アジド(-N=N⁺=N⁻)、ホルミル(-(CO)-H)、チオホルミル(-(CS)-H)、アミノ(-NH₂)、C₁～C₂₄アルキルアミノ、C₅～C₂₀アリールアミノ、C₂～C₂₄アルキルアミド(-NH-(CO)-アルキル)、C₆～C₂₀アリールアミド(-NH-(CO)-アリール)、イミノ(-CR=NH、Rは、水素、C₁～C₂₄アルキル、C₅～C₂₀アリール、C₆～C₂₄アルカリル、C₆～C₂₄アラルキルなどである)、アルキルイミノ(-CR=N(アルキル)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキルなど)、アリールイミノ(-CR=N(アリール)、R=水素、アルキル、アリール、アルカリルなど)、ニトロ(-NO₂)、ニトロソ(-NO)、スルホ(-SO₂-OH)、スルホナト(-SO₂-O⁻)、C₁～C₂₄アルキルスルファニル(-S-アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる)、アリールスルファニル(-S-アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる)、C₁～C₂₄アルキルスルフィニル(-(SO)-アルキル)、C₅～C₂₀アリールスルフィニル(-(SO)-アリール)、C₁～C₂₄アルキルスルホニル(-SO₂-アルキル)、C₅～C₂₀アリールスルホニル(-SO₂-アリール)、スルホンアミド(-SO₂-NH₂、-SO₂NY₂(Yは、独立して、H、アリール、またはアルキルである)、ホスホノ(-P(O)(OH)₂)、ホスホナト(-P(O)(O⁻)₂)、ホスフィナト(-P(O)(O⁻))、ホスホ(-PO₂)、ホスフィノ(-PH₂)、ポリアルキルエーテル、ホスファート、リン酸エステル、生理学的pHで正電荷または負電荷を保有することが予想されるアミノ酸または他の部分を組み込んだ

10

20

30

40

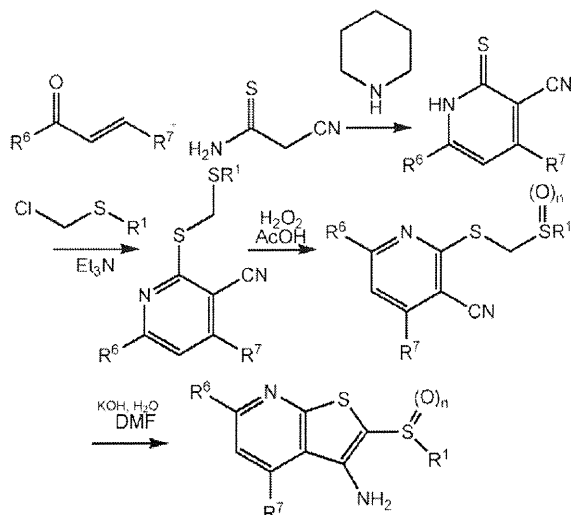
50

でいる基、それらの組み合わせからなる群から各々選択され、 R^6 および R^7 が連結して環または多環を形成してよく、環が、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換のシクロアルキル、および置換または非置換のヘテロシクリルである)を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0136】

式(VIII)を有する15-PGDH阻害剤を、以下に示すように合成することができる：

【化34】



【0137】

上記調製プロセスでは、反応に関与しない限り、任意の反応溶媒を使用することができる。例えば、反応溶媒には、エーテル（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、およびジオキサンなど）；ハロゲン化炭化水素（ジクロロメタンおよびクロロホルムなど）；アミン（ピリジン、ピペリジン、およびトリエチルアミンなど）；アルキルケトン（アセトン、メチルエチルケトン、およびメチルイソブチルなど）；アルコール（メタノール、エタノール、およびプロパノールなど）；非プロトン性極性溶媒（*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、およびヘキサメチルリン酸トリアミドなど）が含まれる。有機合成において通常使用される非反応性有機溶媒の中で、好ましい溶媒は反応中に生成された水をディーン・スターク・トラップにより除去できるものである。かかる溶媒の例には、ベンゼン、トルエン、キシレンなどが含まれるが、これらに限定されない。このように得られた反応生成物を、有機合成分野で通常、実施される凝縮および抽出などにより、必要に応じて、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより単離および精製することができる。式VIIIを有するPGDH阻害剤の個々の鏡像異性体を、キラル固定相を含むクロマトグラフィカラムを使用した分取HPLCによって分離することができる。

【0138】

さらに、本出願の実施形態は、上記の15-PGDH阻害剤の調製方法に対する任意の改変を含む。これに関連して、調製方法の任意の工程から得ることができる任意の中間生成物を、他の工程における出発物質として使用することができる。かかる出発物質を、一定の反応条件下にて*in situ*で形成させることができる。反応試薬を、それらの塩または光学異性体の形態で使用することもできる。

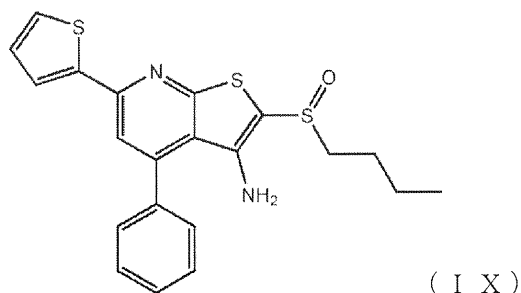
【0139】

15-PGDH阻害剤の調製において使用すべき置換基の種類、ならびに選択される中間生成物および調製方法に応じて、新規15-PGDH阻害剤は、任意の可能な異性体の形態（実質的に純粋な幾何（シスおよびトランス）異性体、光学異性体（鏡像異性体）、およびラセミ体など）で存在し得る。

【 0 1 4 0 】

いくつかの実施形態では、式 (V I I I) を有する 1 5 - P G D H 阻害剤は、以下の式 (I X) :

【 化 3 5 】



10

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

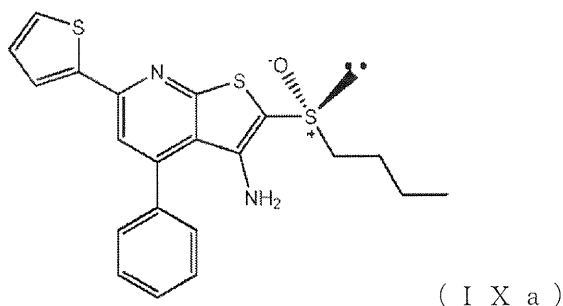
【 0 1 4 1 】

有利には、式 (I X) を有する 1 5 - P D G H 阻害剤は、以下であることが見出された：
 i) 1 n M の濃度で、組換え 1 5 - P G D H を阻害すること；
 i i) 1 0 0 n M 濃度で、細胞株において 1 5 - P G D H を阻害すること；
 i i i) 細胞株による P G E ₂ 産生を増加させること；
 i v) 水溶液中で広い p H 範囲にわたって化学的に安定であること；
 v) 肝細胞抽出物とインキュベートしたときに化学的に安定であること；
 v i) 肝細胞株とインキュベートしたときに化学的に安定であること；
 v i i) マウスに I P 注射したときに 2 5 3 分血漿半減期を示すこと；
 および v i i i) マウスに 0 . 6 μ m o l e / マウスおよび 1 . 2 μ m o l e / マウスで I P 注射したときに 2 4 時間にわたって即時毒性を示さず、マウスに 0 . 3 μ m o l e / マウスで 1 日 2 回 2 1 日間 I P 注射したときにも毒性を示さないこと。

20

【 0 1 4 2 】

他の実施形態では、式 (I X) を有する 1 5 - P G D H 阻害剤は、以下の式 (I X a) :
 【 化 3 6 】



30

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

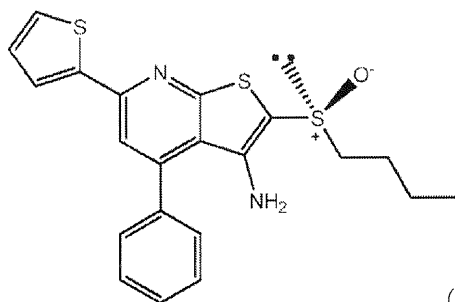
40

【 0 1 4 3 】

さらなる他の実施形態では、式 (I X) を有する 1 5 - P G D H 阻害剤は、以下の式 (I X b) :

50

【化 3 7】



(IXb)

10

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0144】

他の実施形態では、15-PDHG阻害剤は、式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)または(-)光学異性体を含み得る。さらなる他の実施形態では、15-PDHG阻害剤は、式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)または(-)光学異性体の少なくとも1つの混合物を含み得る。例えば、15-PGDH阻害剤は、以下の混合物：約50重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約50重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約25重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約75重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約10重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約90重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約1重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約99重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約50重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約50重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約75重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約25重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約90重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約10重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、または約99重量%超の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約1重量%未満の式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体を含み得る。

20

30

【0145】

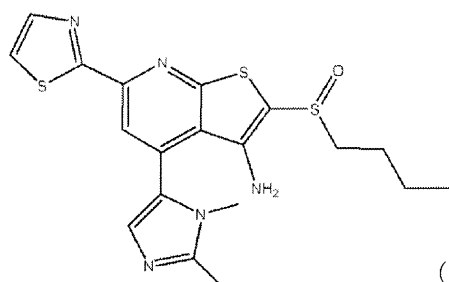
なおさらなる実施形態では、15-PDGH阻害剤は、式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体から本質的になり得るか、なり得る。さらに別の実施形態では、PDGH阻害剤は、式(IX)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体から本質的になり得るか、なり得る。

【0146】

他の実施形態では、式(VIII)を有する15-PGDH阻害剤は、以下の式(X)：

40

【化 3 8】



(X)

50

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0147】

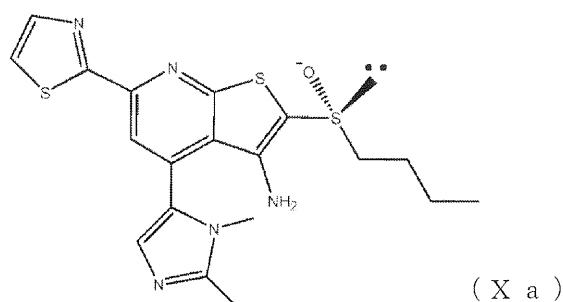
有利には、式(X)を有する15-PDGH阻害剤は、以下であることが見出された：
 i) 3 nMの濃度で、組換え15-PGDHを阻害すること；
 ii) 20 nMで細胞株によるPGE₂産生を増加させること；
 iii) 水溶液中で広いpH範囲にわたって化学的に安定であること；
 iv) マウス、ラット、およびヒトの肝臓抽出物とインキュベートしたときに化学的に安定であること、
 v) マウスにIP注射したときに33分血漿半減期を示すこと；
 vii) マウスに50 mg/kg体重でIP注射したときに24時間にわたって即時毒性を示さないこと、および
 ix) 1 mg/mLにて水中(pH = 3)に溶解すること。

10

【0148】

他の実施形態では、式(X)を有する15-PGDH阻害剤は、以下の式(Xa)：

【化39】



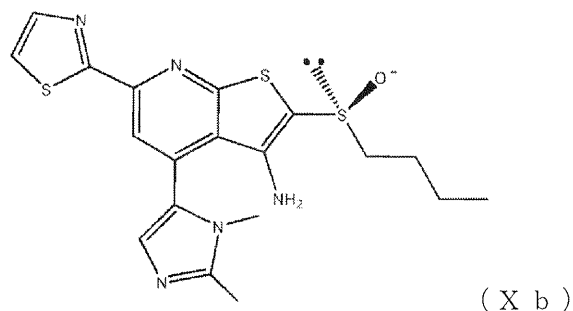
20

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0149】

さらなる他の実施形態では、式(X)を有する15-PGDH阻害剤は、以下の式(Xb)：

【化40】



30

を有する化合物およびその薬学的に許容され得る塩を含み得る。

【0150】

他の実施形態では、15-PDGH阻害剤は、式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(+)または(-)光学異性体を含み得る。さらなる他の実施形態では、15-PDGH阻害剤は、式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(+)または(-)光学異性体の少なくとも1つの混合物を含み得る。例えば、15-PGDH阻害剤は、以下の混合物：
 約50重量%未満の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約50重量%超の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約25重量%未満の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約75重量%超の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約10重量%未満の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(-)光学異性体および約90重量%超の式(X)を有する15-PGDH阻害剤の(+)光学異性体、約1重量%未満の式(X)を有す

40

50

る 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体および約 99 重量%超の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体、約 50 重量%超の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体および約 50 重量%未満の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体、約 75 重量%超の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体および約 25 重量%未満の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体、約 90 重量%超の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体および約 10 重量%未満の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体、または約 99 重量%超の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体および約 1 重量%未満の式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体を含み得る。

10

【 0151 】

なおさらなる実施形態では、15 - PGDH 阻害剤は、式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (+) 光学異性体から本質的になり得るか、なり得る。さらに別の実施形態では、PGDH 阻害剤は、式 (X) を有する 15 - PGDH 阻害剤の (-) 光学異性体から本質的になり得るか、なり得る。

【 0152 】

他の 15 - PGDH 阻害剤を本明細書中に記載の方法で使用できると認識されるであろう。これらの他の 15 - PGDH 阻害剤には、公知の 15 - PGDH 阻害剤が含まれ得る (例えば、米国特許出願公開第 2006/0034786 号および米国特許第 7,705,041 号に記載の式 (I) および (I I) のテトラゾール化合物、式 (I) の 2 - アルキリデンアミノオキシアセトアミド化合物、式 (V I) および (V I I) の複素環式化合物、ならびに式 (I I I) のピラゾール化合物；米国特許出願公開第 2007/0071699 号に記載の式 (I) のベンジリデン - 1,3 - チアゾリジン化合物；米国特許出願公開第 2007/0078175 号に記載のフェニルフリルメチルチアゾリジン - 2,4 - ジオンおよびフェニルチエニルメチルチアゾリジン - 2,4 - ジオン化合物；米国特許出願公開第 2011/0269954 号に記載のチアゾリジンジオン (thiazolidenedione) 誘導体；米国特許第 7,294,641 号に記載のフェニルフラン、フェニルチオフェン、またはフェニルピラゾール (phenylpyrazole) 化合物、米国特許第 4,725,676 号に記載の 5 - (3,5 - 二置換フェニルアゾ) - 2 - ヒドロキシベンゼン - 酢酸および塩ならびにラクトン、ならびに米国特許第 4,889,846 号に記載のアゾ化合物が含まれる)。

20

30

【 0153 】

さらに他の例は、以下の刊行物に記載されている。Seo SY *Effect of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitor on wound healing. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2015; 97:35-41. doi:10.1016/j.plefa.2015.03.005. PubMed PMID: 25899574; Piao YL *Wound healing effects of new 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 91(6):325-32. doi:10.1016/j.plefa.2014.09.011. PubMed PMID: 25458900; Choi D *Control of the intracellular levels of prostaglandin E(2) through inhibition of the 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase for wound healing. Bioorg Med Chem*. 2013; 21(15):4477-84. doi:10.1016/j.bmc.2013.05.049. PubMed PMID: 23791868; Wu Y *Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydr*

40

50

oxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. J Med Chem. 2011; 54(14): 5260-4. Epub 2011/06/10. doi: 10.1021/jm200390u. PubMed PMID: 21650226; Duveau DY 〓 Structure-activity relationship studies and biological characterization of human NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2014; 24(2): 630-5. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.11.081. PubMed PMID: 24360556; PMCID: PMC3970110; Duveau DY 〓 Discovery of two small molecule inhibitors, ML387 and ML388, of human NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD) 2010; Wu Y 〓 Synthesis and SAR of thiazolidinedione derivatives as 15-PGDH inhibitors. Bioorg Med Chem. 2010; 18(4): 1428-33. doi: 10.1016/j.bmc.2010.01.016. PubMed PMID: 20122835; Wu Y 〓 Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. J Med Chem. 2011; 54(14): 5260-4. Epub 2011/06/10. doi: 10.1021/jm200390u. PubMed PMID: 21650226; Jadhav A 〓 Potent and selective inhibitors of NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD) 2010; Niesen FH 〓 High-affinity inhibitors of human NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: mechanisms of inhibition and structure-activity relationships. PLoS One. 2010; 5(11): e13719. Epub 2010/11/13. doi: 10.1371/journal.pone.0013719. PubMed PMID: 21072165; PMCID: 2970562; Michelelet, J. 〓 Composition comprising at least one 15-PGDH inhibitor. US20080206320 A1, 2008; および Rozot, R 〓 Care/makeup compositions comprising a 2-alkylideneaminoxyacetamide compound for stimulating the growth of the hair or eyelashes and/or slowing loss thereof. US7396525 B2, 2008.

【0154】

本明細書中に記載の15-PGDH阻害剤を、医薬組成物で提供することができる。有効成分として本明細書中に記載の15-PGDH阻害剤を含む医薬組成物を、従来の方法にしたがって、誘導体を薬学的に許容される得る担体または賦形剤と混合すること、または15-PGDH阻害剤を希釈剤で希釈することにより製造することができる。医薬組成物は、充填剤、粘着防止剤、潤滑剤、湿潤剤、香味物質、乳化剤、および防腐剤などをさらに含み得る。医薬組成物を、当業者に公知の方法にしたがって適切な製剤に製剤化することができ、その結果、哺乳動物に投与した後に15-PGDH阻害剤の即放、制御放出

、または除法が可能である。

【 0 1 5 5 】

いくつかの実施形態では、医薬組成物を、非経口製剤または経口剤形に製剤化することができる。経口投与のための固体剤形を、賦形剤を、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、および/または香味物質と共に 15 - P G D H 阻害剤に添加し、得られた混合物を、錠剤、糖衣丸薬、顆粒剤、散剤、カプセルの形態に成形することによって製造することができる。組成物中に添加することができる添加物は、当技術分野において通常のものであってもよい。例えば、賦形剤の例には、ラクトース、スクロース、塩化ナトリウム、グルコース、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶性セルロース、およびケイ酸塩などが含まれる。例示的な結合剤には、水、エタノール、プロパノール、甘味シロップ、スクロース溶液、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、ホスホン酸カルシウム、およびポリピロリドンが含まれる。崩壊剤の例には、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム (sodium alginate)、寒天粉末、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、およびラクトースが含まれる。さらに、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸ナトリウム、およびポリエチレングリコールを潤滑剤として使用することができる；スクロース、橙皮、クエン酸、酒石酸を、香味物質として使用することができる。いくつかの実施形態では、医薬組成物を、吸入によって投与するためのエアロゾル製剤（例えば、医薬組成物を噴霧化することができる）にすることができる。

10

20

【 0 1 5 6 】

本明細書中に記載の 15 - P G D H 阻害剤を、従来の方しにたがって、香味物質、緩衝剤、および安定剤などと組み合わせ、経口液体投薬形態（液剤、シロップ、またはエリキシルなど）に組み込むことができる。緩衝剤の 1 つの例は、クエン酸ナトリウムであり得る。安定剤の例には、トラガカント、アカシア、およびゼラチンが含まれる。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、本明細書中に記載の 15 - P G D H 阻害剤は、15 - P G D H 阻害剤に pH 調整剤、緩衝剤、安定剤、弛緩薬、局所麻酔薬を添加することによって、例えば、皮下、筋肉内、または静脈内経路のための注射剤形に組み込むことができる。pH 調整剤および緩衝剤の例には、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、およびリン酸ナトリウムが含まれる。安定剤の例には、ピロ亜硫酸ナトリウム、E D T A、チオグリコール酸、およびチオ乳酸が含まれる。局所麻酔薬は、プロカイン H C l およびリドカイン H C l などであり得る。弛緩薬は、塩化ナトリウムおよびグルコースなどであり得る。

30

【 0 1 5 8 】

他の実施形態では、本明細書中に記載の 15 - P G D H 阻害剤を、従来の方しにたがって、15 - P G D H 阻害剤に、当該分野で公知の薬学的に許容され得る担体（例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオバター、または脂肪酸トリグリセリド）を、必要に応じて T w e e n などの界面活性剤と共に添加することによって坐剤に組み込むことができる。

【 0 1 5 9 】

医薬組成物を、上記の種々の剤形に製剤化し、次いで、種々の経路（経口、吸入、経皮、皮下、静脈内、または筋肉内経路が含まれる）を介して投与することができる。投薬量は、薬学的有効量または治療有効量であり得る。

40

【 0 1 6 0 】

治療有効投薬量の 15 - P G D H 阻害剤は、種々の実施形態において種々の量で存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、15 - P G D H 阻害剤の治療有効量は、約 10 ~ 1000 mg の範囲（例えば、約 20 mg ~ 1,000 mg、30 mg ~ 1,000 mg、40 mg ~ 1,000 mg、50 mg ~ 1,000 mg、60 mg ~ 1,000 mg、70 mg ~ 1,000 mg、80 mg ~ 1,000 mg、90 mg ~ 1,000 mg、約 10 ~ 900 mg、10 ~ 800 mg、10 ~ 700 mg、10 ~ 600 mg、10 ~

50

500mg、100～1000mg、100～900mg、100～800mg、100～700mg、100～600mg、100～500mg、100～400mg、100～300mg、200～1000mg、200～900mg、200～800mg、200～700mg、200～600mg、200～500mg、200～400mg、300～1000mg、300～900mg、300～800mg、300～700mg、300～600mg、300～500mg、400mg～1,000mg、500mg～1,000mg、100mg～900mg、200mg～800mg、300mg～700mg、400mg～700mg、および500mg～600mg)の量であり得る。いくつかの実施形態では、15～PGDH阻害剤は、約10mg、50mg、100mg、150mg、200mg、250mg、300mg、350mg、400mg、450mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg以上の量で存在する。いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤は、約100mg、950mg、900mg、850mg、800mg、750mg、700mg、650mg、600mg、550mg、500mg、450mg、400mg、350mg、300mg、250mg、200mg、150mg、または100mg以下の量で存在する。

【0161】

他の実施形態では、治療有効投薬量は、例えば、約0.001mg/kg重～500mg/kg重(例えば、約0.001mg/kg重～400mg/kg重、約0.001mg/kg重～300mg/kg重、約0.001mg/kg重～200mg/kg重、約0.001mg/kg重～100mg/kg重、約0.001mg/kg重～90mg/kg重、約0.001mg/kg重～80mg/kg重、約0.001mg/kg重～70mg/kg重、約0.001mg/kg重～60mg/kg重、約0.001mg/kg重～50mg/kg重、約0.001mg/kg重～40mg/kg重、約0.001mg/kg重～30mg/kg重、約0.001mg/kg重～25mg/kg重、約0.001mg/kg重～20mg/kg重、約0.001mg/kg重～15mg/kg重、約0.001mg/kg重～10mg/kg重)であり得る。

【0162】

さらなる他の実施形態では、治療有効投薬量は、例えば、約0.0001mg/kg重～0.1mg/kg重(例えば、約0.0001mg/kg重～0.09mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.08mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.07mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.06mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.05mg/kg重、約0.0001mg/kg重～約0.04mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.03mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.02mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.019mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.018mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.017mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.016mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.015mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.014mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.013mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.012mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.011mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.01mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.009mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.008mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.007mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.006mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.005mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.004mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.003mg/kg重、約0.0001mg/kg重～0.002mg/kg重)であり得る。いくつかの実施形態では、治療有効用量は、0.0001mg/kg重、0.0002mg/kg重、0.0003mg/kg重、0.0004mg/kg重、0.0005mg/kg重、0.0006mg/kg重、0.0007mg/kg重、0.0008mg/kg重、0.0009mg/kg重、0.001mg/kg重、0.

10

20

30

40

50

0.02 mg/kg重、0.03 mg/kg重、0.04 mg/kg重、0.05 mg/kg重、0.06 mg/kg重、0.07 mg/kg重、0.08 mg/kg重、0.09 mg/kg重、0.1 mg/kg重、0.2 mg/kg重、0.3 mg/kg重、0.4 mg/kg重、0.5 mg/kg重、0.6 mg/kg重、0.7 mg/kg重、0.8 mg/kg重、0.9 mg/kg重、または0.1 mg/kg重であり得る。特定の個体についての有効用量は、個体の要求に応じて、経時的に変動し得る（例えば、増加または減少する）。

【0163】

いくつかの実施形態では、治療有効投薬量は、10 µg/kg/日、50 µg/kg/日、100 µg/kg/日、250 µg/kg/日、500 µg/kg/日、1000 µg/kg/日、またはそれを超える投薬量であり得る。種々の実施形態では、15-PGDH阻害剤またはその薬学的塩の量は、0.01 µg/kgと10 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと5 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと1000 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと900 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと900 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと800 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと700 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと600 µg/kgとの間；0.1 µg/kgと500 µg/kgとの間；または0.1 µg/kgと400 µg/kgとの間の投薬量を患者に適用するのに十分である。

10

【0164】

本発明にしたがって投与すべき特定の用量または量は、例えば、所望の結果の性質および/もしくは範囲、投与の経路および/もしくはタイミングの特長、ならびに/または1つまたは複数の特徴（例えば、体重、年齢、個人歴、遺伝的特徴、生活様式パラメーター、心欠陥の重症度、および/もしくは心欠陥リスクのレベルなど、またはそれらの組み合わせ）に応じて変動し得る。当業者は、かかる用量または量を決定することができる。いくつかの実施形態では、適切な用量または量は、標準的な臨床技術にしたがって決定される。例えば、いくつかの実施形態では、適切な用量または量は、疾患重症度指標のスコアを1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100%、またはそれを超えて低下させるのに十分な用量または量である。例えば、いくつかの実施形態では、適切な用量または量は、疾患重症度指標のスコアを、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100%低下させるのに十分な用量または量である。あるいはまたはさらに、いくつかの実施形態では、適切な用量または量を、望ましいまたは最適な投薬量範囲または投与量を同定するのに役立てるための1つまたは複数の *in vitro* または *in vivo* アッセイを使用して決定する。

20

30

【0165】

種々の実施形態は、異なる服薬レジメンを含み得る。いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤を、連続注入を介して投与することができる。いくつかの実施形態では、静脈内に連続注入する。他の実施形態では、皮下に連続注入する。代替的または追加的に、いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤を、隔月、月1回、月2回、3週間毎、2週間毎、週1回、週2回、週3回、毎日、1日2回、または別の臨床的に望ましい投与計画で投与することができる。一人の被験体のための服薬レジメンは固定した間隔である必要はなく、被験体に必要性に応じて経時的に変動し得る。

40

【0166】

局所適用のために、組成物を、水性、アルコール性、水性-アルコール性、もしくは油性の溶液もしくは懸濁液の形態、ローションタイプもしくはセラムタイプの分散物の形態、脂肪質相の水相中での分散（O/W）もしくはその逆（W/O）により得られる液体もしくは半液体の粘稠度を有するかペースト状であるエマルジョンまたは多重エマルジョンの形態、そのまま使用するか生理的に許容される媒体に組み込むための遊離または圧縮粉

50

末の形態、あるいはマイクロカプセルもしくは微小粒子の形態、またはイオン性および／もしくは非イオン性型の小胞分散物の形態で投与することができる。したがって、組成物は、軟膏、チンキ、ミルク、クリーム、軟膏剤、散剤、パッチ、含浸パッド、液剤、エマルジョンまたは小胞分散物、ローション、水性もしくは無水ゲル、スプレー、懸濁液、シャンプー、エアロゾル、またはフォームの形態であってもよい。組成物は無水または水性であってもよい。組成物また、セッケンまたはクレンジングケーキを構成する固体調製物を含み得る。

【 0 1 6 7 】

本明細書中に記載の 1 5 - P G D H 阻害剤を含む医薬組成物は、例えば、プロスタグランジン、特に、プロスタグランジン P G E ₁、P G E ₂、その塩、そのエステル、その類似体、およびその誘導体、特に、W O 9 8 / 3 3 4 9 7 号、W O 9 5 / 1 1 0 0 3、号 J P 9 7 - 1 0 0 0 9 1 号、J P 9 6 - 1 3 4 2 4 2 号に記載のもの、特に、プロスタグランジン受容体のアゴニストから選択される少なくとも 1 つの化合物をさらに含むことができる。前述の医薬組成物は、特に、プロスタグランジン F ₂ 受容体のアゴニスト（酸の形態または前駆体の形態、特にエステルの形態）（例えば、ラタノプロスト、フルプロステノール、クロプロステノール、ピマトプロスト、ウノプロストンなど）、プロスタグランジン E ₂ 受容体のアゴニスト（およびその前駆体、特に、トラボプロストなどのエステル）（1 7 - フェニル P G E ₂、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、スルプロストン、1 6 , 1 6 - ジメチル P G E ₂、1 1 - デオキシ P G E ₁、1 - デオキシ P G E ₁ など）、プロスタサイクリン（I P）受容体のアゴニストおよびその前駆体、特にエステル（シカプロスト、イロプロスト、イソカルバサイクリン、ベラプロスト、エプロステノール、トレプロスチニルなど）、プロスタグランジン D ₂ 受容体のアゴニストおよびその前駆体、特にエステル（B W 2 4 5 C（（4 S）-（3 - [（3 R , S）- 3 - シクロヘキシル - 3 - イソプロピル] - 2 , 5 - ジオキソ）- 4 - イミダゾリジンヘプタン酸）、B W 2 4 6 C（（4 R）-（3 - [（3 R , S）- 3 - シクロヘキシル - 3 - イソプロピル] - 2 , 5 - ジオキソ）- 4 - イミダゾリジンヘプタン酸）など）、トロンボキサン A 2（T P）の受容体のアゴニストおよびその前駆体、特にエステル（I - B O P（[1 S - [1 a , 2 a（Z）, 3 b（1 E , 3 S）, 4 a]] - 7 - [3 - [3 - ヒドロキシ - 4 - [4 -（ヨードフェノキシ）- 1 - ブテニル] - 7 - オキサビシクロ - [2 , 2 , 1] ヘプト - 2 - イル] - 5 - ヘプテン酸）など）などの少なくとも 1 つの化合物を含み得る。

【 0 1 6 8 】

有利には、組成物は、少なくとも 1 つの上記定義の 1 5 - P G D H 阻害剤および少なくとも 1 つのプロスタグランジンまたは 1 つのプロスタグランジン誘導体（例えば、シリーズ 2 のプロスタグランジン（特に、生理食塩水の形態または前駆体の形態、特にエステルの形態（例えば、イソプロピルエステル）、その誘導体の形態（1 6 , 1 6 - ジメチル P G E ₂、1 7 - フェニル P G E ₂、および 1 6 , 1 6 - ジメチル P G F ₂、1 7 - フェニル P G F ₂ など）の P G F ₂ および P G E ₂ が含まれる）、シリーズ 1 のプロスタグランジン（生理食塩水の形態またはエステルの形態の 1 1 - デオキシプロスタグランジン E ₁、1 - デオキシプロスタグランジン E ₁、その類似体、特に、ラタノプロスト、トラボプロスト、フルプロステノール、ウノプロストン、ピマトプロスト、クロプロステノール、ビプロストール、ブタプロスト、ミソプロストール、その塩、またはエステルなど）など）を含み得る。

【 0 1 6 9 】

他の実施形態では、1 5 - P G D H 阻害剤を、1 つまたは複数のさらなる化学療法剤もしくは心保護剤もしくは処置と共に投与するか、1 つまたは複数の腫瘍学分野で公知の化学治療レジメンと組み合わせて投与することができる。本明細書中で使用される「組み合わせで」または「～と組み合わせて」は、2 つ以上の薬剤、薬物、処置レジメン、処置法、またはそれらの組み合わせを任意の順序で使用した、同一患者における同一疾患の一連の処置を意味する。これには、同時投与が含まれ、数日間までの間隔の時間的に間隔を開

10

20

30

40

50

けた順序での投与も含まれる。かかる併用処置には、薬剤、薬物、処置レジメン、または処置法のうちの任意の1つまたは複数の1回を超える実施も含まれ得る。さらに、2つ以上の薬剤、薬物、処置レジメン、処置法、またはそれらの組み合わせを、同一投与経路または異なる投与経路によって実施することができる。

【0170】

本明細書中に記載の方法にしたがって使用することができる心保護剤または処置の例には、心保護薬（例えば、デクスラゾキサソ、ACE-阻害剤、利尿薬、強心配糖体）、コレステロール低下薬、血管再生薬、抗炎症薬、心保護性の食事、心保護性の栄養素、心保護性のハーブ、心保護性のビタミン（例えば、葉酸、ビタミンBファミリー）、および心保護性のホルモン処置が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0171】

いくつかの実施形態では、15-PGDH阻害剤を、治療量のSDF-1と組み合わせて投与することができる。SDF-1を、処置を必要とする被験体の心臓内へのSDF-1発現プラスミドを含む溶液の注射によって投与することができる。SDF-1を、左室駆出率を改善するのに有効な量で心臓から発現させることができる。

【0172】

本出願の態様では、SDF-1プラスミドを、約0.33mg/ml～約5mg/mlのSDF-1プラスミド溶液を含む各々の注射を使用した溶液の複数回の注射で心臓に投与することができる。1つの例では、SDF-1プラスミドを、脆弱、虚血性、および/または梗塞周囲の心臓領域に少なくとも約10回の注射によって投与することができる。心臓に注射される各注射の体積は、少なくとも約0.2mlであり得る。SDF-1を、約3日間を超える期間心臓内に発現させることができる。

20

【0173】

本発明を、以下の実施例によってさらに例証し、実施例は、クレームの範囲を制限することを意図しない。

【0174】

実施例

本実施例は、(+)SW033291(15-PGDH阻害剤)がマウスにおいてドキソルビシン誘導性心筋症を防止した研究の結果を示す。ドキソルビシン誘導性心筋症は、癌患者に投与することができる総ドキソルビシン用量を制限する。この影響の防止は、ドキソルビシンを含むレジメン(regime)を受けている癌患者において生じる心筋症のリスクを直接低下させ、総ドキソルビシン用量が現在の心毒性ベースの用量限度に到達したときに癌患者が有効なドキソルビシンベースの治療を中断する必要がないことも意味するであろう。

30

【0175】

図1は、雄C57b16Jマウスに累積用量で15mpkのドキソルビシンを2.15mpkずつ研究1～7日目にわたって7回毎日投与した研究デザインを模式的に示す。15-PGDH阻害剤である(+)SW033291を、経口経管栄養によって、10%エタノールおよび90%ダイズ油をビヒクルとする溶液として、研究1日目～14日目にわたって25mpkの用量を1日2回投与した。心駆出率を、研究14日目および28日目の心臓エコー検査法によって測定した。

40

【0176】

図2は、研究1日目、実験開始時、研究14日目、および研究28日目の心駆出率を示すグラフを示す。黒色バーは、経口生理食塩水または経口ビヒクルのいずれかを投与したコントロールマウスにおける測定値を示す。青色バーは、経口ビヒクルを投与したドキソルビシン処置マウスの結果を示す。赤色バーは、(+)SW033291も投与したドキソルビシン処置マウスの結果を示す。経口ビヒクルを投与したドキソルビシン処置マウス(青色バー)は、14日間ビヒクルのみを投与されたドキソルビシン無処置コントロールマウスと比較して、14日目および28日目に駆出率が10%低下する。対照的に、ドキソルビシンおよび(+)SW033291の両方で処置したマウスは、駆出率の低下は2

50

%のみ(14日目)または1.5%(28日目)であった。(+)SW033291投与または無投与のドキソルビシン処置マウスにおける駆出率の差は、14日目および28日目の両方で統計的に有意($P < 0.05$)であった。

【0177】

図3は、経口ビヒクル(上のパネル)または経口(+)SW033291(下のパネル)のいずれかを投与したドキソルビシン処置マウスの研究14日目の代表的な心エコー図を示す。(+)SW033291処置マウスにおける心収縮性が顕著に大きくなっていることを示す。

【0178】

図4は、-H2AXの免疫染色によって可視化したドキソルビシン処置マウスの心筋細胞のDNA損傷の誘導を示す。

10

【0179】

図5は、-H2AX免疫染色によってアッセイした場合の、ドキソルビシンが、経口(+)SW033291を投与したマウスにおいて経口ビヒクルを投与したマウスと等レベルのDNA損傷を誘導することを示す画像およびグラフを示す。

【0180】

図6は、マウスを連続する2サイクルのドキソルビシンで処置した、第2の後続研究(集合B)に関する計画を示す。

【0181】

図7は、図2でグラフにしたマウスの第1のコホート(集合A)であるが、ここでは56日目まで延長して追跡した駆出率(EF%)の結果を示す。図中、(+)-SW033291での処置を受けたマウスにおける駆出率の改善が維持されていることを示す。図7は、集合Bの(+)-SW033291処置マウスにおける駆出率の改善が、ドキソルビシンでの第1のサイクルの処置後の14日目およびドキソルビシンでの第2のサイクルの処置後の42日目の両方で証明されたことも示す。

20

【0182】

図8は、42日目において、2サイクルのドキソルビシン後に、(+)-SW033291処置マウスの総体重がビヒクル処置マウスより重く、(+)-SW033291処置マウスの心室重量がビヒクルコントロール処置マウスより小さく、(+)-SW033291処置マウスの肺重量がビヒクルコントロール処置マウスより小さく、これは計量値の全てが(+)-SW033291処置マウスの心機能の改善と一致することを示す、集合Bのマウスのさらなる解析を示す。

30

【0183】

図9は、42日目において、2サイクルのドキソルビシン後に、(+)-SW033291処置マウスの心房性ナトリウム利尿因子レベル(心臓組織においてリアルタイムPCRによって測定した場合)がビヒクルコントロール処置マウスより低く、これはこれらのマウスの心機能の改善と一致することを示す、集合Bのマウスのさらなる解析を示す。

【0184】

図10は、42日目において、2サイクルのドキソルビシン後に、(+)-SW033291処置マウスの結合組織増殖因子の発現レベル(心臓組織においてリアルタイムPCRによって測定した場合)がビヒクルコントロール処置マウスより低く、これは(+)-SW033291処置マウスにおいて心線維症の発症がより低いことと一致することを示す、集合Bのマウスのさらなる解析を示す。

40

【0185】

図11は、25mpkの経口(+)-SW033291の投与が心臓15-PGDHの活性をおよそ80%阻害し、この阻害が薬物処置の30分後から開始され、薬物投与の3時間後まで持続したことを示す。(+)SW033291で処置したマウスはまた、薬物処置の6時間後に心臓PGE2が増加し、これはおそらく、15-PGDHの阻害後に組織内にPGE2が蓄積されるのに必要な時間を反映している。

【0186】

50

これらの結果は、１５ - P G D H 阻害剤（＋）S W 0 3 3 2 9 1 が心傷害効果を改変することによってドキソルビシン誘導性心筋症から防御することを証明している。さらに、データは、１５ - P G D H 阻害によってドキソルビシンの化学治療有効性が損なわれないことを示す。

【 0 1 8 7 】

本発明をその好ましい実施形態を参照して具体的に表示し、説明してきたが、形態および詳細の種々の変更が添付の特許請求の範囲に包含される発明の範囲から逸脱せずに可能であることが当業者には理解されるであろう。前述の明細書に引用された全ての特許、刊行物、および参考文献は、その全体が本明細書中で参照として援用される。

10

20

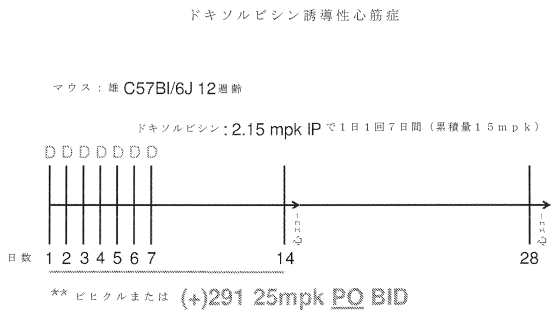
30

40

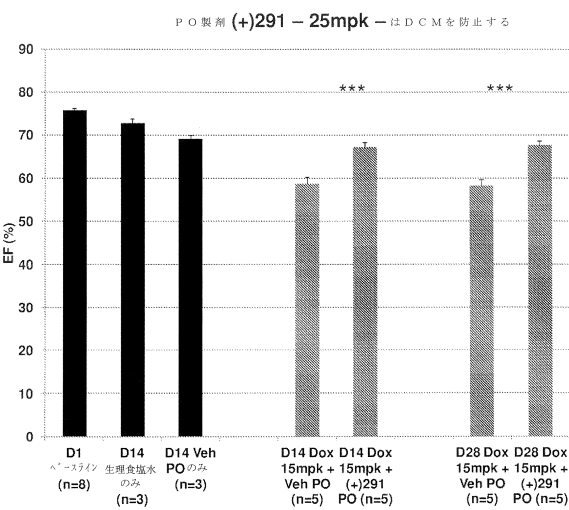
50

【図面】

【図 1】



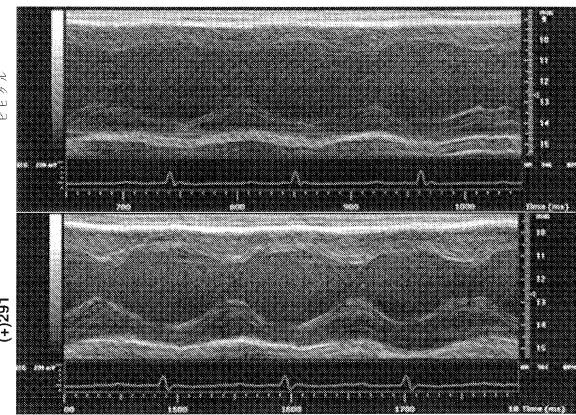
【図 2】



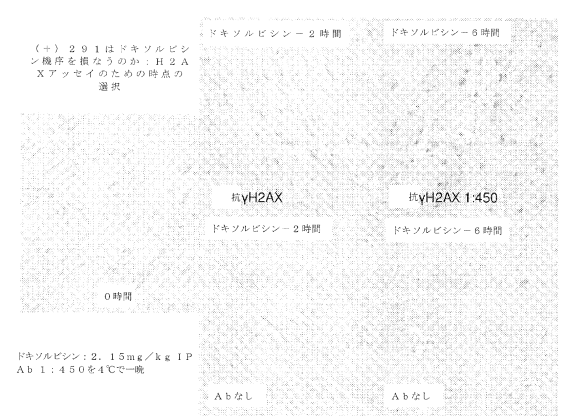
10

【図 3】

D14 心臓エコー検査法－肋骨傍線長軸 Mモード



【図 4】



20

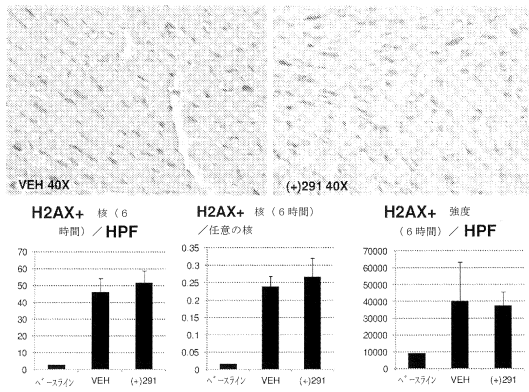
30

40

50

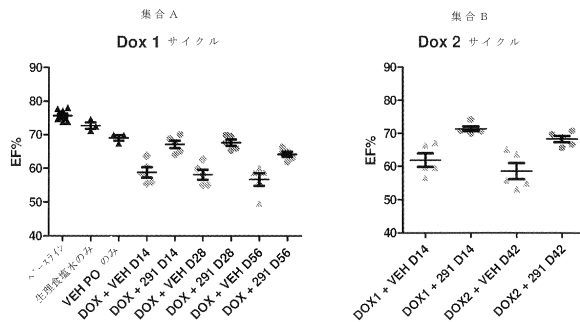
【図 5】

(+)291は、ドキソルビン誘導性 γ H2AXに有意な影響を及ぼさない(PO)



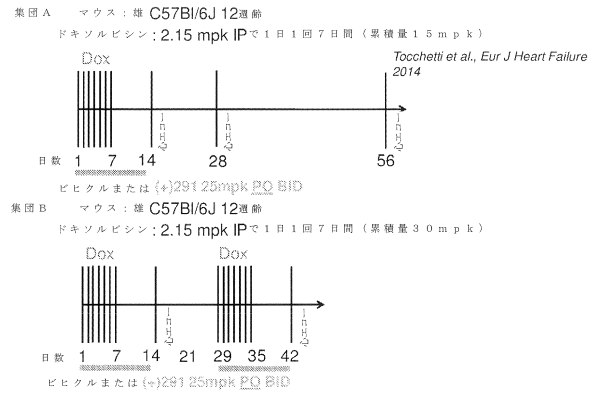
【図 7】

EFのまとめ
 (+)291は、ドキソルビン誘導性心筋症を防御する



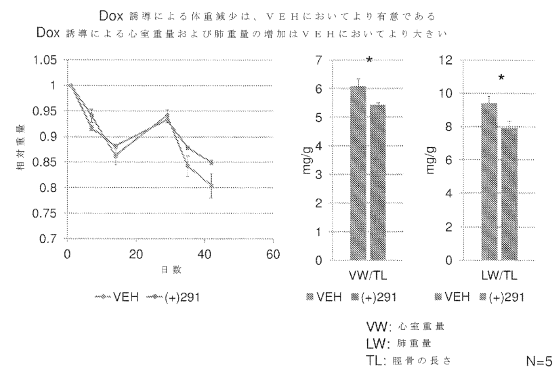
【図 6】

ドキソルビン誘導性心筋症



【図 8】

42日目の肉眼所見 (集合B)



10

20

30

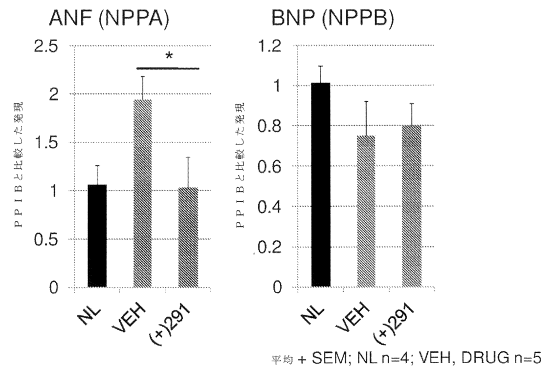
40

50

【 図 9 】

42日目の心臓負荷のバイオマーカー（集合B）

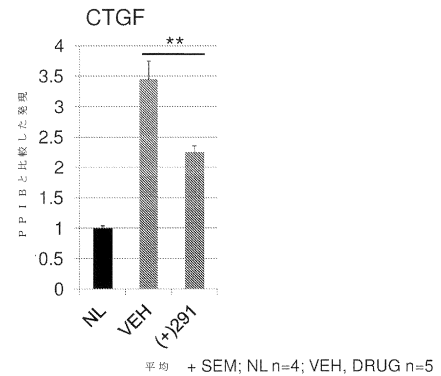
ANFによって示されるように、'291はドキソルビシン誘導性の心臓負担を有意に防御する



【 図 1 0 】

42日目のDox誘導性の心線維症（集合B）

'291は、ドキシソルピシン誘導性CTGFを防御する



10

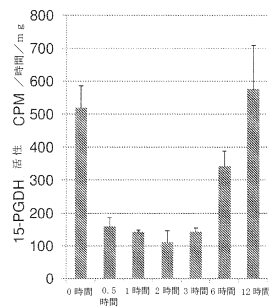
【 図 1 1 】

PGDHは心臓にとって有効な標的である

PGDH

P0 で '291 25mpk を投与

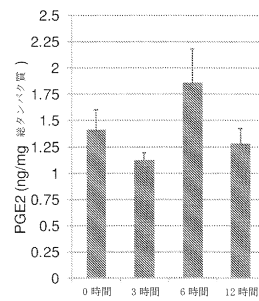
0 時間、0.5 時間、1 時間、2 時間、3 時間、6 時間、12 時間後に屠殺
(n=4)



PGE2

P0 で '291 25mpk を投与

0 時間、3 時間、6 時間、12 時間後に屠殺
(n=12)



20

30

40

50

フロントページの続き

- 弁理士 小田 直
(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72)発明者 マーコウィッツ, サンフォード
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 ホ, ウォン ジン
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 ユアン, イエン
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 ジェイン, ムケシュ
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 サーベ, モハメッド
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 レディー, ジョセフ
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
(72)発明者 ウィリアムズ, ノエル
アメリカ合衆国, オハイオ州 44106, クリーブランド, 10900 ユークリッド アベニュー
審査官 菊池 美香
(56)参考文献 国際公開第2016/168472(WO, A1)
米国特許出願公開第2011/0269954(US, A1)
特表2005-515182(JP, A)
LISA E. OLSON; ET AL, PROTECTION FROM DOXORUBICIN-INDUCED CARDIAC TOXICITY
IN MICE WITH A NULL ALLELE OF 以下備考, CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIAT
ION FOR CANCER, 2003年10月15日, VOL:63, PAGE(S):6602 - 6606, [https://cancerres.
aacrjournals.org/content/63/20/6602.short](https://cancerres.aacrjournals.org/content/63/20/6602.short), CARBONYL REDUCTASE 1
(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)
A 61 K 31 / 4365
A 61 K 31 / 704
A 61 P 9 / 04
A 61 P 35 / 00
C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)