

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0011910

(43) 공개일자 2023년01월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/4365 (2006.01) *A61K 31/4355*
(2006.01)*A61K 31/437* (2006.01) *A61K 31/444* (2006.01)*A61K 31/496* (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)*A61K 31/506* (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)*A61K 31/5377* (2006.01) *A61P 13/12* (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/4365 (2013.01)*A61K 31/4355* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-7032520

(22) 출원일자(국제) 2021년02월22일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2022년09월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2021/019084

(87) 국제공개번호 WO 2021/168430

국제공개일자 2021년08월26일

(30) 우선권주장

62/979813 2020년02월21일 미국(US)

(71) 출원인

케이스 웨스턴 리저브 유니버시티

미국 44106 오하이오주 클리블랜드 유클리드 애비뉴 10900

인제대학교 산학협력단

경남 김해시 인제로 197, 내 (어방동, 인제대학교)

(72) 발명자

마코위츠, 샌포드

미국 44106 오하이오 클리블랜드 유클리드 애비뉴 10900

배기범

경상남도 김해대로 인제로 어방동 197

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

위병갑

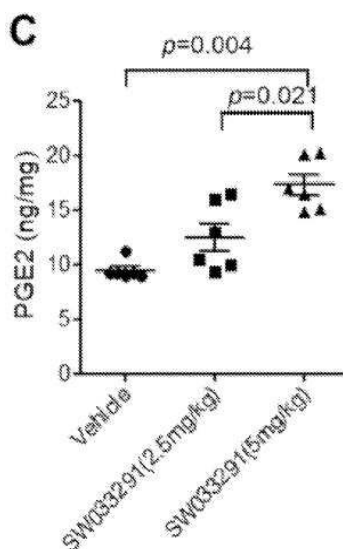
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 신장 손상을 치료하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

신장 장애, 질환 및/또는 손상을 예방하거나 치료하는 방법은 치료적 유효량의 15-PGDH 억제제를 대상체 및/또는 신장에 투여하는 단계를 포함한다.

대표도 - 도1c



(52) CPC특허분류

A61K 31/437 (2013.01)

A61K 31/444 (2013.01)

A61K 31/496 (2013.01)

A61K 31/497 (2013.01)

A61K 31/506 (2013.01)

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/5377 (2013.01)

A61P 13/12 (2018.01)

(72) 발명자

김혜정

경상남도 김해대로 인제로 어방동 197

김선희

경상남도 김해대로 인제로 어방동 197

명세서

청구범위

청구항 1

신장 장애, 질환 및/또는 손상을 예방하거나 치료하는 방법으로서:

치료적 유효량의 15-PGDH 억제제를 신장 장애, 질환 및/또는 손상을 갖거나 가질 위험이 있는 대상체 및/또는 대상체의 신장에 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 방법은 급성 신장 손상; 신장에 대한 저혈압 손상; 고혈압 신장 질환; 당뇨병성 신장 질환; 당뇨병성 신병증; 혈관염 및 자가면역 질환으로 인한 신장 질환; 허혈성 신장 손상; 급성 신부전; 만성 신부전; 사구체신염; 신증후군; 급성 세뇨관 괴사; 신경화증; 고메룰로스 경화증; 최소 변화 질환; 특발성 막성 신병증; 막증식성 사구체신염; 버거병; 간질 증식성 사구체신염; 만성 사구체신염; 국소 사구체경화증; 쇼그렌 증후군의 신장 효과; 경피증의 신장 효과; 간질성 신염; 및 신장 공여자, 이식 수혜자, 및/또는 신장 이식 후 이식된 신장에 대한 신장 손상 중 적어도 하나를 예방하거나 치료하는, 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 대상체의 내인성 신장 PGE2 수준을 유도하는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 4

제1항에 있어서,

대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 신장 혈관확장을 유도하고, 저산소증에 대한 내성을 향상시키고, 신장 혈액학을 개선하고, 신장 산화 스트레스를 감소시키고, 신장 염증을 감소시키고/거나, 신장 기능을 보존하는데 효과적인 양인, 방법.

청구항 5

제1항에 있어서,

대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 말론디알데히드(MDA) 및 NGAL 수준을 감소시키고, 수질 세뇨관 손상을 악화시키고, 수질 급성 세뇨관 괴사(ATN) 및 아포토시스를 감소시키고, 고-이동성 그룹 박스 1(HMGB1) 및 전염증성 사이토카인의 유도를 감소시키고, 신장 세동맥을 조절하는 혈관 평활근 세포에서 신장 EP4 PGE2 수용체 및 A2A 아데노신 수용체를 유도하고, 신장 cAMP, AMP, 및 아데노신 수준을 증가시키고/시키거나, 크레아티닌 및 KIM-1의 유도를 억제하는 데 효과적인 양인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전에 투여되는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전 약 1분 내지 약 72시간의 범위에 투여되는, 방법.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전 약 10분 내지 약 48시간의 범위에 투여되는, 방법.

청구항 9

제6항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전 약 30분 내지 약 36시간의 범위에 투여되는, 방법.

청구항 10

제6항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전 2시간, 8시간, 24시간, 또는 26시간 미만의 시간에 투여되는, 방법.

청구항 11

제1항에 있어서,

상기 신장 손상은 상기 대상체에서 이식과 관련된, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 이식은 신장 이식인, 방법.

청구항 13

제1항에 있어서,

상기 신장 손상은 심혈관 수술 또는 패혈증과 관련된, 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

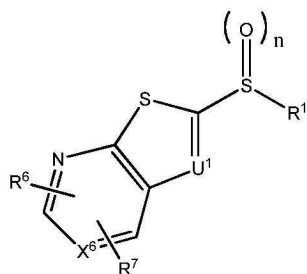
상기 신장 손상은 조영제 유도 급성 신장 손상인, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 V:

[화학식 V]



또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖고:

식 중, n은 0~2이고,

X⁶은 독립적으로 N 또는 CR^c이고,

R^1 , R^6 , R^7 , 및 R^c 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소, 또는 C_1 - C_{24} 알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, C_3 - C_{20} 아릴, 헤테로아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 할로, $-Si(C_1-C_3 \text{ 알킬})_3$, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1 - C_{24} 알콕시, C_2 - C_{24} 알케닐옥시, C_2 - C_{24} 알키닐옥시, C_5 - C_{20} 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C_2 - C_{24} 알콕시카르보닐, C_6 - C_{20} 아릴옥시카르보닐, C_2 - C_{24} 알킬카르보네이트, C_6 - C_{20} 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C_1 - C_{24} 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C_1 - C_{24} 알킬 아미노, C_5 - C_{20} 아릴 아미노, C_2 - C_{24} 알킬아미노, 하이드록실로 치환된 C_2 - C_{24} 알킬아미노, C_6 - C_{20} 아릴아미노, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설풀, 설풀네이트, C_1 - C_{24} 알킬설풀닐, 아릴설풀닐, C_1 - C_{24} 알킬설풀피닐, C_5 - C_{20} 아릴설풀피닐, C_1 - C_{24} 알킬설풀포닐, C_5 - C_{20} 아릴설풀포닐, 설풀아미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포, 포스포노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르, 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치환된 또는 치환되지 않은 기이고, 여기서 R^6 및 R^7 은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고; 그리고

U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이며, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_nOR'$ (여기서 $n=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각은 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_nOR'$ (여기서 $n=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 또는 R^4 는 존재하지 않을 수 있는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 2020년 2월 21일에 출원된 미국 임시 출원 제62/979,813호로부터 우선권을 주장하며, 그 주제는 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

배경 기술

[0003] 급성 신장 손상(AKI)은 높은 이환율 및 사망률(연간 170만 명 사망)과 관련된 중요한 임상 문제이다. 다양한 작용제와 동물 모델을 사용하여 AKI에 대한 예방 전략을 개발하는 데 상당한 노력이 기울여졌다. 예방 전략의 발전에도 불구하고 AKI에 대한 특정 치료법은 아직 개발되지 않았다.

[0004] AKI의 주요 원인은 신장 허혈성 재관류 손상(IRI)으로 인한 저산소증 및 산화 스트레스이다. 신혈류(RBF)가 일시적으로 감소하는 기간 동안, 불충분한 산소 공급은 신외수질에서 에너지 손상(ATP 고갈)을 일으켜 급성 세뇨관 괴사(ATN) 및 아포토시스로 인한 세뇨관 상피 세포의 손상 및 사망을 초래할 수 있다. 재관류 후 무산소 라디칼로 인한 염증은 허혈성 AKI의 확장 단계로 이어진다. 저산소증에 대한 내성과 산화 스트레스의 감소는 허혈성 AKI의 치료 목표이다.

[0005] 발명의 내용

[0006] 본원에 기재된 구현에는 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 중증도를 예방, 치료 또는 감소시키는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 신장 손상 전 및/또는 후에 대상체에게 15-PGDH 억제제를 투여하면, 신장 혈관확장을 유도할 수 있고, 저산소증에 대한 내성을 향상시켜 신장 손상에 대한 예방 및 보호 효과가 초래될 수 있음이 밝혀졌다.

이러한 이점은 15-PGDH 억제제의 1회 용량만큼의 예방적 사용과 관련될 수 있다. 신장 손상이 있거나 위험이 있는 대상체에 15-PGDH 억제제를 투여하면, 신장 혈액학이 개선되고, 산화 스트레스 유도가 감소하고, 염증 유도가 감소하고, 신장 손상의 다중 마커가 약화되고, 신장 기능이 보존된다. 더욱이, 조영제 투여 전 및/또는 후에 15-PGDH 억제제의 투여는 조영제-유도 급성 신장 손상(CIAKI)을 예방하고/하거나 치료하는 것으로 밝혀졌다.

[0007] 따라서, 일부 구현예에서, 15-PGDH 활성을 억제하는 조성물 및 방법은 대상체 및/또는 치료를 필요로 하는 대상체의 신장에서 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 중증도를 예방, 치료 또는 감소시키는데 사용될 수 있다.

[0008] 치료될 수 있는 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 예는 신장에 대한 저혈압 손상; 고혈압 신장 질환; 당뇨병성 신장 질환 및 당뇨병성 신병증; 홍반성 루푸스, 다발동맥염, 베게너 육아종증, 및 혼합 결합 조직 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 혈관염 및 자가면역 질환으로 인한 신장 질환; 허혈성 신장 손상; 급성 신부전; 만성 신부전; 사구체신염; 신증후군; 급성 세뇨관 괴사; 신경화증; 고메룰로스 경화증; 최소 변화 질환; 특발성 막성 신병증; 막증식성 사구체신염; 버거병; 간질 증식성 사구체신염; 만성 사구체신염; 국소 사구체경화증; 쇼그렌 증후군의 신장 효과; 경피증의 신장 효과; 간질성 신염; 및 신장 공여자, 이식 수혜자, 및/또는 신장 이식 후 이식된 신장에 대한 신장 손상을 포함한다.

[0009] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 신장 허혈 재관류 손상(IRI)과 관련된 급성 신장 손상(AKI)을 예방하거나 치료할 수 있다.

[0010] 일부 구현예에서, 대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 대상체의 내인성 신장 PGE2 수준을 유도하는데 효과적인 양일 수 있다.

[0011] 다른 구현예에서, 대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 신장 혈관확장을 유도하고, 저산소증에 대한 내성을 향상시키고, 신장 혈액학을 개선하고, 신장 산화 스트레스를 감소시키고, 신장 염증을 감소시키고, 신장 기능을 보존하는데 효과적인 양일 수 있다.

[0012] 다른 구현예에서, 대상체에 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 말론디알데히드(MDA) 및 NGAL 수준을 감소시키고, 수질 세뇨관 손상을 약화시키고, 수질 급성 세뇨관 괴사(ATN) 및 아포토시스를 감소시키고, 고-이동성 그룹 박스 1(HMGB1) 및 전염증성 사이토카인의 유도를 감소시키고, 신장 세동맥을 조절하는 혈관 평활근 세포에서 신장 EP4 PGE2 수용체 및 A2A 아데노신 수용체를 유도하고, 신장 cAMP, AMP, 및 아데노신 수준을 증가시키고/시키거나, 크레아티닌 및 KIM-1의 유도를 억제하는 데 효과적인 양이다.

[0013] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 신장 손상 전에 대상체에게 투여될 수 있다. 예를 들어, 15-PGDH 억제제는 신장 장애, 질환 및/또는 손상 전 약 1분 내지 약 72시간, 약 10분 내지 약 48시간, 또는 약 30분 내지 약 36시간의 범위에 투여될 수 있다.

[0014] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 신장 장애, 질환 및/또는 손상 전 약 2시간 미만, 약 8시간 미만, 약 24시간 미만, 및 약 26시간 미만으로부터 선택된 시간에 투여될 수 있다.

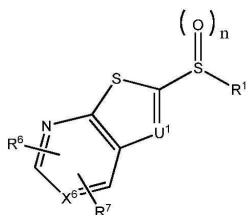
[0015] 일부 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 대상체에서 신장 이식과 같은 장기 이식과 관련되어 있다.

[0016] 다른 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 심혈관 수술 또는 폐혈증과 관련되어 있다.

[0017] 일부 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 조영제-유도 급성 신장 손상(CIAKI)이다.

[0018] 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 V:

[0019] [화학식 V]



[0020] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물

[0021] 을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며,

- [0023] 식 중, n 은 0~2이고,
- [0024] X^6 은 독립적으로 N 또는 CR^c 이고,
- [0025] R^1 , R^6 , R^7 , 및 R^c 는 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 수소이거나, C_1-C_{24} 알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알킬, C_3-C_{20} 아릴, 헤테로아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 할로, $-Si(C_1-C_3 \text{ 알킬})_3$, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1-C_{24} 알콕시, C_2-C_{24} 알케닐옥시, C_2-C_{24} 알킬닐옥시, C_5-C_{20} 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C_2-C_{24} 알콕시카르보닐, C_6-C_{20} 아릴옥시카르보닐, C_2-C_{24} 알킬카르보네이트, C_6-C_{20} 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C_1-C_{24} 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C_1-C_{24} 알킬 아미노, C_5-C_{20} 아릴 아미노, C_2-C_{24} 알킬아미노, 하이드록실로 치환된 C_2-C_{24} 알킬아미노, C_6-C_{20} 아릴아미노, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설펜, 설펜네이트, C_1-C_{24} 알킬설펜, 아릴설펜, C_1-C_{24} 알킬설펜, C_5-C_{20} 아릴설펜, C_1-C_{24} 알킬설펜, C_5-C_{20} 아릴설펜, 설펜아미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포, 포스포노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르로부터 선택된 치환된 또는 치환되지 않은 기, 생리학 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이더티를 포함하는 기, 및 이들의 조합이며, 여기서 R^6 및 R^7 은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고; U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이고, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_nOR'$ (여기서 $n=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_nOR'$ (여기서 $n=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 또는 R^4 는 존재하지 않을 수 있다.
- [0026] 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 약 5 nM 내지 약 10 nM의 제조합 15-PGDH 농도에서 1 μ M 미만의 IC_{50} , 또는 바람직하게는 250 nM 미만의 IC_{50} , 또는 더욱 바람직하게는 50 nM 미만의 IC_{50} , 또는 더욱 바람직하게는 10 nM 미만의 IC_{50} , 또는 더욱 바람직하게는 5 nM 미만의 IC_{50} 에서 제조합 15-PGDH의 효소 활성을 억제할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0027] 도 1(a-i)는 신장 허혈-재관류(I/R) 손상(IRI)과 함께 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소(15-PGDH) 억제제가 신장 손상 바이오마커의 수준을 감소시키는 것을 보여주는 개략도 및 플롯을 도시한다. a: 아라키돈산 프로스타글란딘(PG) 생합성 경로 및 15-PGDH 억제제의 생물학적 활성. Cox, 사이클로옥시게나제; NS AID, 비스테로이드성 항염증제. b: SW033291의 화학 구조. c: SW033291에 의한 15-PGDH의 약리학적 억제는 2.5 또는 5 mg/kg SW033291 또는 비히클의 복강내 주사 후 3시간에 신장 조직에서의 내인성 PGE_2 수준에 의해 확인되었다. d: 5 mg/kg SW033291 또는 비히클의 복강내 주사 후 1 및 3시간에 신장 조직에서의 PGE_2 수준. e: 실험 설정. 마우스에 30분 동안 양측 신장 IRI를 수행하고, 신장 IRI 1시간 전, 직후 및 12시간 후 비히클, SW033291, 또는 인도메타신을 주사하였다. f i: 혈액 요소 질소(BUN; f)의 혈청 수준, 크레아티닌(g), 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL; h), 및 신장 손상 분자 1(KIM-1; i). 신장 기능은 신장 IRI 후 24시간에 평가되었다. $n=8\sim 15$ 마리 동물/그룹. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.
- 도 2(a-e)는 허혈성 급성 신장 손상을 갖는 마우스에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 신장 세뇨관 세포 사멸을 개선함을 보여주는 이미지 및 플롯을 도시한다. 신장 허혈-재관류 손상(IRI) 전후에, 마우스에 비히클, SW033291(5 mg/kg), 또는 인도메타신(5 mg/kg)을 복강 내 3회 주사했다. 신장 IRI 후 24시간에 평가가 수행되었다. a: 신장 IRI 전후에 비히클(IRI- 비히클), 인도메타신(IRI-인도메타신), 또는

SW033291(ARI-SW033291)을 주사받은 마우스의 오른쪽(Rt) 및 왼쪽(Lt) 신장의 대표적인 육안적 외관. 신장 수질의 혈관 혼잡은 흰색 화살표로 표시된다. b: 신장 수질(해마톡실린 및 에오신 염색)의 외부 영역의 세뇨관 손상의 대표적인 이미지. 확대된 이미지의 스케일 바=50 μ m; 인세트의 스케일 바=500 μ m. c: 세뇨관 손상 점수의 통계적 분석(n=그룹 당 20). d: 신장 수질 외부 영역의 아포토시스의 대표적인 이미지(TUNEL 염색). 확대된 이미지의 스케일 바=25 μ m; 인세트의 스케일 바=500 μ m; e: 아포토시스의 통계적 분석(n=그룹 당 20). 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 3(a-h)은 허혈성 급성 신장 손상을 갖는 마우스에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제 전처리가 염증 반응을 개선함을 보여주는 플롯 및 웨스턴 블롯을 예시한다. 신장 허혈-재관류 손상(ARI) 전후에, 마우스에 비히클, SW033291(5 mg/kg), 또는 인도메타신(5 mg/kg)을 복강내로 3회 주사하였다. 신장 ARI 후 24시간에 평가가 수행되었다. a f: 실시간 PCR에 의한 전염증성 사이토카인 mRNA(a-c) 및 ELISA에 의한 단백질 수준(d-f). a 및 d: IL-17; b 및 e: TNF- α ; c 및 f: IL-1 β . g: 신장 조직에서 고-이동성 그룹 박스 1(HMGB1; 29 kDa)의 웨스턴 블롯(3개의 실험 대표). h: 신장 조직에서 HMGB1 수준의 통계적 분석(n=그룹 당 9), n=9마리 동물/그룹. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 4(a-d)는 허혈성 급성 신장 손상을 갖는 마우스의 외부 수질에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 신장 혈관확장을 유도함을 보여주는 플롯 및 이미지를 도시한다. 혈관확장을 정량화하기 위해, 외부 수질의 내부 세동맥 영역을 α -평활근 액틴 염색으로 확인했다. 평가는 수술 후 1일(POD1), 신장 허혈-재관류 손상(ARI) 후 24시간에 수행되었다. a: 비히클, 인도메타신, 및 SW033291 투여에 의한, 신장 도플러 플럭스(Doppler flux)에 의해 평가된 바와 같은, 신장 혈류 변화의 대표적인 이미지. b: 시간 0의 모조 동물, 약물 투여 후 1시간에 SW033291(sham-SW033291)이 투여된 모조 동물, 및 ARI되고 비히클, 인도메타신, 및 SW033291이 투여된 다음, ARI 후 24시간에 분석된, 코호트의 신장 혈류의 통계적 분석. c: 신장 수질의 외부 영역 내 세동맥의 대표적인 이미지. 확대된 이미지는 윤곽선 영역을 확대한 것이다. 확대된 이미지의 스케일 바=50 μ m; 인세트의 스케일 바=500 μ m. d: 외부 수질의 내부 세동맥 영역의 통계적 분석. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 5(a-g)는 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 cAMP/AMP 신호전달 경로를 통해 외부 수질의 신장 세동맥에서 아데노신 생성을 촉진하고, 아데노신 A_{2A} 수용체의 발현을 상향조절하였음을 보여주는 플롯, 웨스턴 블롯, 및 이미지를 도시한다. 평가는 신장 허혈-재관류 손상(ARI) 후 24시간에 수행되었다. a 및 b: 신장 조직에서 cAMP(a) 및 AMP 수준(b)의 통계적 분석, n=12~18마리 동물/그룹. c 및 d: 신장(c) 및 혈청(d) 아데노신 수준의 통계적 분석, n=6~10마리 동물/그룹. e: 신장 조직에서 A_{2A} 수용체 단백질(45 kDa)에 대한 웨스턴 블롯(3개의 실험 대표). f: 신장 조직에서 A_{2A} 수용체 단백질 수준의 통계적 분석(n=그룹 당 9). g: A_{2A} 수용체 및 α -평활근 액틴(α -SMA)에 대해 면역염색된 신장의 대표적인 공초점 현미경 이미지. A_{2A} 수용체-양성 세포는 신장 세동맥 외부 수질의 α -SMA-양성 세포에서 관찰되었다(황색). *외부 수질에서의 α -SMA-양성 신장 세동맥. 스케일 바=25 μ m. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 6(a-l)은 신장 세동맥 외부 수질에서 EP4 수용체의 발현을 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제 처리가 촉진하였음을 보여주는 플롯, 웨스턴 블롯, 및 이미지를 도시한다. 평가는 신장 허혈-재관류 손상(ARI) 후 24시간에 수행되었다. a d: 실시간 PCR로 신장 조직에서 EP₁(a), EP₂(b), EP₃(c), 및 EP₄(d) 수용체 mRNA 수준의 통계적 분석. n=6~10마리 동물/그룹. e: 신장 조직에서 EP₄ 수용체 단백질(73 kDa)에 대한 웨스턴 블롯(3개의 실험 대표). f: 신장 조직에서 EP₄ 수용체 단백질 수준의 통계적 분석(n=6인 경우, 모조를 제외한 그룹당 n=8). g: EP₄ 수용체(녹색), α -평활근 액틴(α -SMA; 적색), 및 DAPI(청색)-염색된 신장 색선에 대한 대표적인 공초점 현미경 이미지. EP₄ 수용체-양성 세포는 신장 세동맥 외부 수질의 α -SMA-양성 세포에서 관찰되었다(화살표). * 외부 수질의 α -SMA-양성 신장 세동맥. 스케일 바=25 μ m. h-l: ARI-유도된 신장 손상의 SW033291 개선에 미치는 EP₄ 억제제 ONO-AE3-208의 효과. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 7(a-f)는 신장 허혈-재관류 손상(ARI) 후 신장 기능장애를 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제 전처리가 완화시키는 것을 보여주는 플롯을 도시한다. a: 3개의 상이한 주사 프로토콜에 대한 실험 설정. 세 가지 다른 주사 프로토콜에 따라 마우스에 비히클 또는 SW033291(5 mg/kg)을 주사하였다. 신장 ARI 후 24시간에 신장 기능을 평가하였다. b d: 혈액 요소 질소(BUN; b), 크레아티닌(c), 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린

(NGAL; d), 및 신장 손상 분자-1(KIM-1; e)의 혈청 수준. n=911마리 동물/그룹. f: 신장 혈류. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 8(a-h)은 신장 허혈-재관류 손상(IRI) 후 PGE₂ 수준 증가 및 신장 손상을 1회 용량의 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제로의 전처리가 약화시키는 플롯을 도시한다. 허혈성 급성 신장 손상 후 신장 조직 또는 혈청에서 관련 인자의 발현 변화가 도시된다. a: 신장 조직내 말론디알데히드(MDA) 수준. b-d: 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL; b), 신장 손상 분자-1(KIM-1; c), 및 혈청내 크레아티닌(d) 수준. e 및 f: 신장 PGE₂ 수준(e) 및 혈청 PGE₂ 수준(f). g 및 h: 신장 조직의 EP₄ 수용체(g) 및 A_{2A} 수용체(h) mRNA 수준, n=48마리 동물/그룹. 데이터는 평균 $\pm$ SE로 표시된다. 스튜던트의 t 테스트를 사용하여 분석이 수행되었다.

도 9는 허혈성 급성 신장 손상에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소(15-PGDH) 억제제(PGDH-i)에 의한 신장내 혈관확장의 개략적인 기전을 도시한다. 15-PGDH 억제제 전처리는 신장의 허혈성 이벤트 전에 PGE₂의 분해를 억제함으로써 내인성 PGE₂를 증가시킨다. 내인성 PGE₂는 활성화된 EP₄ 수용체를 통해 혈관확장을 유도한다. EP₄ 수용체의 활성화는 혈관 평활근 세포의 세포내 cAMP 수준 및 혈관확장에 대한 효과를 증가시킨다. 증가된 cAMP는 아데노신(ADO) 기질인 AMP로 전환되고, 이는 차례로, 혈관내 아데노신 수준을 증가시킨다. ADO는 A_{2A} 수용체를 활성화하여 혈관확장을 유도한다. 반면에, 비스테로이드성 항염증제(NSAID)인, 사이클로옥시게나제(cox) 억제제는 15-PGDH 억제제의 혈역학적 효과와 대조적으로, 혈관수축을 유발한다. AA, 아라키돈산; ePDE, 세포외 포스포디에스테라제; RBC, 적혈구.

도 10(a-e)는 조영제 유발 급성 신장 손상(CIAKI)의 확립을 보여주는 표, 개략도 및 그래프를 도시한다.

도 11(a-e)는 조영제-유발 급성 신장 손상의 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소(15-PGDH) 억제제가 신장 손상 바이오마커의 수준을 감소시키는 것을 보여주는 플롯 및 개략도를 도시한다. (a) 5 mg/kg SW033291 또는 비히클의 복강내 주사 후 1시간 후 신장 조직의 프로스타글란딘 E₂(PGE₂) 수준. (b) 실험 설정: 마우스는 10 gI/kg 요오딕사놀 투여하기 1시간 전, 직후, 8, 16, 및 24시간 후 SW033291, PGE₁, PGE₂, 또는 비히클을 받았다. (ce) 각각 크레아티닌, 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL), 및 신장 손상 분자-1(KIM-1)의 혈청 수준. 신장 기능은 조영제(CM) 주사 후 48시간에 평가하였다. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001.

도 12(a-e)는 조영제-유발 급성 신장 손상 마우스에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 신장 세뇨관 세포 사멸을 개선함을 보여주는 이미지 및 플롯을 도시한다. 조영제(CM) 투여 전후에, 마우스에 비히클, SW033291(15-PGDH 억제제; 5 mg/kg), 프로스타글란딘 E₁(PGE₁; 20 mg/kg), 또는 PGE₂(5 mg/kg)를 복강내 주사하였다. 정맥내 CM 주사 후 48시간에 분석을 평가하였다. (a) 정상 마우스의 왼쪽 및 오른쪽 신장의 대표적인 육안적 외관, 및 CM 비히클, CM SW033291, CM PGE₁, 또는 CM PGE₂ 주사 후의 것들. 외부 수질 영역의 신장 혼잡은 흑색 화살표로 표시된다. (b) 신장 수질의 외부 영역에서 관 손상의 대표적인 이미지(헤마톡실린 및 에오신 염색). 작은 패널의 스케일 바, 500 μ m 및 확대된 이미지의 스케일 바, 50 μ m. (c) 세뇨관 손상 점수의 통계적 분석(n=그룹 당 20). (d) 신장 수질의 외부 영역에서 아포토시스의 대표적인 이미지(말단 테옥시뉴클레오티드 트랜스퍼라제 dUTP Nick End Labeling 염색). 작은 패널의 스케일 바, 500 μ m, 확대된 이미지의 스케일 바, 25 μ m. (e) 아포토시스의 통계적 분석(n=그룹 당 20). *p < 0.05; **p < 0.001.

도 13(a-c)는 인간 신장 근위 세뇨관 상피 세포(hRPTEC)에서 요오딕사놀-유도된 아포토시스에 대한 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제 효과를 보여주는 이미지 및 그래프를 도시한다. hRPTEC는 Visipaque(요오딕사놀 50 mgI/mL)와 동시에 SW033291(15-PGDH 억제제), 프로스타글란딘 E₁(PGE₁), 또는 PGE₂로 처리되었다. (a) Visipaque(요오딕사놀 50 mgI/mL) 처리 후 24시간에 hRPTEC 생존율의 대표적인 사진. (b) MTT 분석에 의한 hRPTEC 생존율의 정량화. (c) 유세포 분석에 의한 hRPTEC 아포토시스의 정량화; *p < 0.05; **p < 0.001. CM: 조영제.

도 14(a-f)는 아데노신 모노포스페이트(AMP)아데노신 신호전달 경로를 통해 외부 수질에서 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 신장 혈관확장을 유도함을 보여주는 이미지 및 플롯을 도시한다. (a) 신장 수질의 외부 영역내 세동맥의 대표적인 이미지. 확대 이미지는 윤곽선 영역을 확대한 것이다. (b) 외부 수질의 내부 세동맥 영역의 통계적 분석. (c) 조영제-유도 급성 신장 손상 마우스에서 비히클, SW033291(억제제), 프로스타글란딘 E₁(PGE₁), 또는 PGE₂의 투여 후 신장 혈류의 통계적 분석. (d) 연구 그룹의 신장 혈류 측정의 대표적인 이미지. (e, f) 신장 조직에서 AMP 및 아데노신 수준의 통계적 분석. *p < 0.05; **p < 0.01; ***p < 0.001. 스

케일 바, 500 μm ; 확대된 이미지의 스케일 바, 50 μm CM: 조영제.

도 15(a-h)는 15-하이드록시프로스타글란딘 탈수소효소 억제제가 신장 조직에서의 프로스타글란딘 E_2 (PGE₂) 수용체(EP) 발현 수준을 변화시킴을 보여주는 플롯을 도시한다. 15-PGDH 억제제, SW033291의 보호 효과는 EP4 길항제인, ONO-AE3-208에 의해 차단될 수 있다. (a-d) EP 발현 수준의 통계적 분석. (e-g) 조영제-유도 급성 신장 손상 모델에서 ONO-AE3-208의 부재 또는 존재로 인한, 크레아티닌, 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL), 및 신장 손상 분자-1(KIM-1)의 혈청 수준. (h) 신장 혈류의 통계적 분석, $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$; CM: 조영제.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0028] 하기 용어가 당업자에 의해 잘 이해되는 것으로 믿어지지만, 하기 정의는 현재 개시된 주제의 설명을 용이하게 하기 위해 제시된다.
- [0029] 본원에 사용된 바와 같이, 본 명세서 및 청구범위 및 그의 활용에 사용된 동사 "포함하다"는 단어 다음의 항목이 포함되지만 구체적으로 언급되지 않은 항목은 배제되지 않음을 의미하는 비제한적인 의미로 사용된다. 본 발명은 청구범위에 기재된 단계, 요소 및/또는 시약을 적합하게 "포함하거나", "이들로 이루어지거나", 또는 "이들로 필수적으로 이루어질" 수 있다.
- [0030] 청구범위는 임의의 선택적 요소를 제외하도록 작성될 수 있음을 추가로 유의한다. 이와 같이, 이 진술은 청구요소의 인용 또는 "부정적" 제한의 사용과 관련하여 "단독", "오직" 등과 같은 배타적 용어의 사용에 대한 선행 근거로 사용하기 위한 것이다.
- [0031] 용어 "약제학적으로 허용가능한"은 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하며, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 의도된 용도에 효과적인 것을 의미한다.
- [0032] 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 염기로서 작용하는 활성 화합물을 무기 또는 유기 산과 반응시켜, 염, 예를 들어, 염산, 황산, 인산, 메탄설폰산, 캄포르설폰산, 옥살산, 말레산, 숙신산, 시트르산, 포름산, 브롬화수소산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 살리실산, 만델산, 탄산 등의 염을 형성함으로써 수득되는 것을 포함한다. 당업자는 산 부가 염이 다수의 공지된 방법을 통해 적절한 무기 또는 유기산과 화합물의 반응에 의해 제조될 수 있음을 추가로 인식할 것이다. 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 또한, 산으로서 작용하는 활성 화합물을 무기 또는 유기 염기와 반응시켜 염, 예를 들어 에틸렌디아민, N-메틸-글루카민, 라이신, 아르기닌, 오르니틴, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 디에탄올아민, 프로카인, N-벤질페네틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 트리스-(하이드록시메틸)-아미노메탄, 테트라메틸암모늄하이드록사이드, 트리에틸아민, 디벤질아민, 에페나민, 디하이드로아비에틸아민, N-에틸피페리딘, 벤질아민, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민, 에틸아민, 염기성 아미노산 등의 염을 형성함으로써 수득되는 것을 포함한다. 무기 또는 금속 염의 비제한적인 예는 리튬, 나트륨, 칼슘, 칼륨, 마그네슘 염 등을 포함한다.
- [0033] 추가로, 본원에 기재된 화합물의 염은 수화된 또는 수화되지 않은(무수) 형태로 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적 예는 일수화물, 이수화물 등을 포함한다. 용매화물의 비제한적 예는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 포함한다.
- [0034] 용어 "용매화물"은 화학량론적 또는 비-화학량론적 양의 용매를 함유하는 용매 첨가 형태를 의미한다. 일부 화합물은 결정질 고체 상태에서 고정된 물비의 용매 분자를 포획하여 용매화물을 형성하는 경향이 있다. 용매가 물이면 형성된 용매화물은 수화물이고, 용매가 알코올이면 형성된 용매화물은 알코올산염이다. 하나 이상의 물 분자와 물이 그의 분자 상태를 H_2O 로 유지하는 물질 중 하나와의 조합에 의해 수화물이 형성되며, 이러한 조합은 하나 이상의 수화물을 형성할 수 있다.
- [0035] 본원에 기재된 화합물 및 염은 에놀 및 이민 형태, 및 케토 및 엔아민 형태 및 기타 이성질체 및 이들의 혼합물을 포함하는 여러 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 호변이성질체는 용액 중 호변이성질체 세트의 혼합물로 존재한다. 고체 형태에서, 일반적으로 하나의 호변이성질체가 우세하다. 하나의 호변이성질체가 기재될 수 있지만, 본 출원은 본 화합물의 모든 호변이성질체를 포함한다. 호변이성질체는 평형 상태로 존재하고 한 이성질체 형태에서 다른 이성질체 형태로 쉽게 전환되는 둘 이상의 구조 이성질체 중 하나이다. 이 반응은 인접한 공액 이중 결합의 전환과 함께 수소 원자의 형식적인 이동을 초래한다. 호변이성질체화가 가능한 용액에서, 호변이성질체의 화학적 평형에 도달할 것이다. 호변이성질체의 정확한 비율은 온도, 용매 및 pH를 포함한 여러 요인에

따라 다르다. 호변이성질체화에 의해 상호전환 가능한 호변이성체의 개념을 호변이성(tautomerism)이라고 한다.

- [0036] 가능한 다양한 유형의 호변이성 중에서, 두 가지가 일반적으로 관찰된다. 케토-에놀 호변이성에서, 전자와 수소 원자의 동시 이동이 발생한다.
- [0037] 호변이성질체화는: 염기: 1. 탈양성자화; 2. 비편재화된 음이온(예를 들어, 에놀레이트)의 형성; 3. 음이온의 다른 위치에서의 양성자화; 산: 1. 양성자화; 2. 비편재화된 양이온의 형성; 3. 양이온에 인접한 다른 위치에서의 탈양성자화에 의해 촉매될 수 있다.
- [0038] 하기 용어들은, 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한 다음과 같은 의미를 갖는다:
- [0039] "아미노"는 $-NH_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0040] "시아노"는 $-CN$ 라디칼을 지칭한다.
- [0041] "할로" 또는 "할로젠"은 브로모, 클로로, 플루오로 또는 요오도 라디칼을 지칭한다.
- [0042] "하이드록시" 또는 "하이드록실"은 $-OH$ 라디칼을 지칭한다.
- [0043] "이미노"는 $=NH$ 치환기를 지칭한다.
- [0044] "니트로"는 $-NO_2$ 라디칼을 지칭한다.
- [0045] "옥소"는 $=O$ 치환기를 지칭한다.
- [0046] "티옥소"는 $=S$ 치환기를 지칭한다.
- [0047] "알킬" 또는 "알킬 기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된 완전히 포화된, 직쇄 또는 분지형 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 1 내지 12개의 임의의 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬이 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_{12} 알킬이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_{10} 알킬이고, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_6 알킬이고, 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬은 C_1-C_5 알킬이다. C_1-C_5 알킬은 C_5 알킬, C_4 알킬, C_3 알킬, C_2 알킬 및 C_1 알킬(즉, 메틸)을 포함한다. C_1-C_6 알킬은 C_1-C_5 알킬에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만 C_6 알킬도 포함한다. C_1-C_{10} 알킬은 C_1-C_5 알킬 및 C_1-C_6 알킬에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만 C_7 , C_8 , C_9 및 C_{10} 알킬도 포함한다. 유사하게, C_1-C_{12} 알킬은 상기 모든 모이어티를 포함하지만 C_{11} 및 C_{12} 알킬도 포함한다. C_1-C_{12} 알킬의 비제한적인 예는 메틸, 에틸, *n*-프로필, *i*-프로필, *sec*-프로필, *n*-부틸, *i*-부틸, *sec*-부틸, *t*-부틸, *n*-펜틸, *t*-아밀, *n*-헥실, *n*-헵틸, *n*-옥틸, *n*-노닐, *n*-데실, *n*-운데실, 및 *n*-도데실을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0048] "알킬렌" 또는 "알킬렌 사슬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖는, 완전히 포화된, 직쇄 또는 분지형 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. C_1-C_{12} 알킬렌의 비제한적인 예는 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, *n*-부틸렌, 에테닐렌, 프로페닐렌, *n*-부테닐렌, 프로피닐렌, *n*-부티닐렌 등을 포함한다. 알킬렌 사슬은 단일 결합을 통해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분과 라디칼 기에 대한 알킬렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내의 하나의 탄소 또는 두 개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0049] "알케닐" 또는 "알케닐 기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 각 알케닐 기는 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 2 내지 12개의 임의의 수의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 기가 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 기는 C_2-C_{12} 알케닐이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C_2-C_{10} 알케닐이고, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐 기는 C_2-C_6 알케닐이고, 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알케닐은 C_2-C_5 알케닐이다. C_2-C_5 알케닐은 C_5 알케닐, C_4 알케닐, C_3 알케닐, 및 C_2 알케닐을 포함한다. C_2-C_6 알케닐은 C_2-C_5 알케닐에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만 C_6 알케닐도 포함한다. C_2-C_{10} 알케닐은 C_2-C_5 알케닐 및 C_2-C_6 알케닐에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만, C_7 , C_8 , C_9 및 C_{10} 알케닐도 포함한다. 유사하게, C_2-C_{12} 알케닐은 상기 모든 모이어티를 포함하지만, C_{11} 및 C_{12} 알케닐도 포함한다. C_2-C_{12} 알케닐의 비제한적인 예는

에테닐(비닐), 1-프로페닐, 2-프로페닐(알릴), 이소-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 1-헵테닐, 2-헵테닐, 3-헵테닐, 4-헵테닐, 5-헵테닐, 6-헵테닐, 1-옥테닐, 2-옥테닐, 3-옥테닐, 4-옥테닐, 5-옥테닐, 6-옥테닐, 7-옥테닐, 1-노네닐, 2-노네닐, 3-노네닐, 4-노네닐, 5-노네닐, 6-노네닐, 7-노네닐, 8-노네닐, 1-데세닐, 2-데세닐, 3-데세닐, 4-데세닐, 5-데세닐, 6-데세닐, 7-데세닐, 8-데세닐, 9-데세닐, 1-운데세닐, 2-운데세닐, 3-운데세닐, 4-운데세닐, 5-운데세닐, 6-운데세닐, 7-운데세닐, 8-운데세닐, 9-운데세닐, 10-운데세닐, 1-도데세닐, 2-도데세닐, 3-도데세닐, 4-도데세닐, 5-도데세닐, 6-도데세닐, 7-도데세닐, 8-도데세닐, 9-도데세닐, 10-도데세닐, 및 11-도데세닐을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0050] "알케닐렌" 또는 "알케닐렌 사슬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는, 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. C_2-C_{12} 알케닐렌의 비제한적인 예는 에텐, 프로펜, 부텐 등을 포함한다. 알케닐렌 사슬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분과 라디칼 기에 대한 알케닐렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내의 하나의 탄소 또는 임의의 두 개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알케닐렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0051] "알킬닐" 또는 "알킬닐 기"는 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. 각 알킬닐 기는 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 2 내지 12개의 임의의 수의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐 기가 포함된다. 12개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐 기는 C_2-C_{12} 알킬닐이고, 10개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐은 C_2-C_{10} 알킬닐이고, 6개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐 기는 C_2-C_6 알킬닐이고, 5개 이하의 탄소 원자를 포함하는 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐이다. C_2-C_5 알킬닐은 C_5 알킬닐, C_4 알킬닐, C_3 알킬닐, 및 C_2 알킬닐을 포함한다. C_2-C_6 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만 C_6 알킬닐도 포함한다. C_2-C_{10} 알킬닐은 C_2-C_5 알킬닐 및 C_2-C_6 알킬닐에 대해 위에서 설명한 모든 모이어티를 포함하지만, C_7 , C_8 , C_9 및 C_{10} 알킬닐도 포함한다. 유사하게, C_2-C_{12} 알킬닐은 상기 모든 모이어티를 포함하지만, C_{11} 및 C_{12} 알킬닐도 포함한다. C_2-C_{12} 알케닐의 비제한적인 예는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0052] "알킬닐렌" 또는 "알킬닐렌 사슬"은 1 내지 12개의 탄소 원자를 갖고, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는, 직쇄 또는 분지쇄 2가 탄화수소 사슬 라디칼을 지칭한다. C_2-C_{12} 알킬닐렌의 비제한적인 예는 에티닐렌, 프로파길렌 등을 포함한다. 알킬닐렌 사슬은 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착되고, 단일 결합을 통해 라디칼 기에 부착된다. 분자의 나머지 부분과 라디칼 기에 대한 알킬닐렌 사슬의 부착 지점은 사슬 내의 하나의 탄소 또는 임의의 두 개의 탄소를 통해 이루어질 수 있다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬닐렌 사슬은 선택적으로 치환될 수 있다.

[0053] "알콕시"는 화학식 $-OR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알콕시 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0054] "알킬아미노"는 화학식 $-NHR_a$ 또는 $-NR_aR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 각 R_a 는, 독립적으로, 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬아미노 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0055] "알킬카르보닐"은 $-C(=O)R_a$ 모이어티를 지칭하며, 여기서 R_a 는 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐 또는 알킬닐 라디칼이다. 알킬 카르보닐의 비제한적인 예는 메틸 카르보닐("아세트알") 모이어티이다. 알킬카르보닐 기는 또한 " C_w-C_z 아실"로 지칭될 수 있으며, 여기서 w 및 z 는 상기 정의된 바와 같은 R_a 의 탄소 수 범위를 나타낸다. 예를 들어, " C_1-C_{10} 아실"은 상기 정의된 바와 같은 알킬카르보닐 기를 지칭하며, 여기서 R_a 는 상기 정의된 바와 같은 C_1-C_{10} 알킬, C_2-C_{10} 알케닐, 또는 C_2-C_{10} 알킬닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 알킬 카르보닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

- [0056] "아릴"은 수소, 6 내지 18개의 탄소 원자 및 적어도 하나의 방향족 고리를 포함하는 탄화수소 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 아릴 라디칼은 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 융합 또는 브릿지 고리 시스템을 포함할 수 있다. 아릴 라디칼은 페닐(벤젠), 아세안트릴렌, 아세나프틸렌, 아세페난트릴렌, 안트라센, 아줄렌, 크라이센, 플루오란텐, 플루오렌, *as*-인다센, *s*-인다센, 인단, 인텐, 나프탈렌, 페날렌, 페난트렌, 플레이아텐, 피렌 및 트리페닐렌으로부터 유래된 아릴 라디칼을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 용어 "아릴"은 선택적으로 치환된 아릴 라디칼을 포함하는 것을 의미한다.
- [0057] "아랄킬" 또는 "아릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다. 아랄킬 라디칼은 벤질, 디페닐메틸 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아랄킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0058] "아랄케닐" 또는 "아릴알케닐"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아랄케닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0059] "아랄키닐" 또는 "아릴알키닐"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 아랄키닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0060] "카르보사이클릴," "카르보사이클릭 고리" 또는 "카르보사이클"은 고리를 형성하는 원자가 각각 탄소인 고리 구조를 지칭한다. 카르보사이클릭 고리는 고리에 3 내지 20개의 탄소 원자를 포함할 수 있다. 카르보사이클릭 고리는 아릴 및 사이클로알킬을 포함한다. 상기 정의된 바와 같은 사이클로알케닐 및 사이클로알키닐. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 카르보사이클릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0061] "사이클로알킬"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 비방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 완전 포화 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 이는 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 융합, 브릿지 또는 나선형 고리 시스템을 포함할 수 있고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 모노사이클릭 사이클로알킬 라디칼은 예를 들어, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 및 사이클로옥틸을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알킬 라디칼은 예를 들어, 아다만틸, 노르보르닐, 데칼리닐, 7,7-디메틸-비사이클로[2.2.1]헵타닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0062] "사이클로알케닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 하나 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 가지며, 이는 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는, 융합, 브릿지 또는 나선형 고리 시스템을 포함할 수 있고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 모노사이클릭 사이클로알케닐 라디칼은 예를 들어, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐, 사이클로옥테닐 등을 포함한다. 폴리사이클릭 사이클로알케닐 라디칼은 예를 들어, 비사이클로[2.2.1]헵트-2-에닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알케닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0063] "사이클로알키닐"은 탄소 및 수소 원자만으로 이루어진 안정한 비-방향족 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 탄화수소 라디칼을 지칭하며, 하나 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 가지며, 이는 3 내지 20개의 탄소 원자, 바람직하게는 3 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 융합, 브릿지 또는 나선형 고리 시스템을 포함할 수 있고, 단일 결합에 의해 분자의 나머지 부분에 부착된다. 모노사이클릭 사이클로알키닐 라디칼은 예를 들어, 사이클로헵티닐, 사이클로옥티닐 등을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알키닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0064] "사이클로알킬알킬"은 화학식 $-R_b-R_d$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌, 알케닐렌, 또는 알키닐렌 기이고, R_d 는 상기 정의된 바와 같은 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 사이클로알킬알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0065] "할로알킬"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알킬 라디칼,

예를 들어, 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 1,2-디플루오로에틸, 3-브로모-2-플루오로프로필, 1,2-디브로모에틸 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0066] "할로알케닐"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알케닐 라디칼, 예를 들어, 1-플루오로프로페닐, 1,1-디플루오로부테닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알케닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0067] "할로알키닐"은 상기 정의된 바와 같은 하나 이상의 할로 라디칼로 치환된, 상기 정의된 바와 같은 알키닐 라디칼, 예를 들어, 1-플루오로프로피닐, 1-플루오로부티닐 등을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 할로알키닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0068] "헤테로사이클릴," "헤테로사이클릭 고리" 또는 "헤테로사이클"은 2 내지 12개의 탄소 원자, 및 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는 1 내지 6개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 3원 내지 20원 비-방향족, 부분 방향족, 또는 방향족 고리 라디칼을 지칭한다. 헤테로사이클릴(Heterocyclyl) 또는 헤테로사이클릭 고리는 하기에 정의된 바와 같은 헤테로아릴을 포함한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 라디칼은 융합, 브릿지 및 나선형 고리 시스템을 포함할 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고; 질소 원자는 선택적으로 사차화될 수 있고; 헤테로사이클릴 라디칼은 부분적으로 또는 완전히 포화될 수 있다. 이러한 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 아지리디닐, 옥스타닐, 디옥솔라닐, 티에닐[1,3]디티아닐, 데카하이드로이소퀴놀릴, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 모르폴리닐, 옥타하이드로인돌릴, 옥타하이드로이소인돌릴, 2-옥소피페라지닐, 2-옥소피페리디닐, 2-옥소피롤리디닐, 옥사졸리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 4-피페리도닐, 피롤리디닐, 피라졸리디닐, 퀴누클리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로푸릴, 트리티아닐, 테트라하이드로피라닐, 티오모르폴리닐, 티아모르폴리닐, 1-옥소-티오모르폴리닐, 1,1-디옥소-티오모르폴리닐, 피리딘-온 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 단일 결합에 의한 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로사이클릴, 헤테로사이클릭 고리, 또는 헤테로사이클의 부착 지점은 탄소 또는 질소일 수 있는 고리 부재 원자를 통해 이루어진다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0069] "헤테로사이클릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0070] "헤테로사이클릴알케닐"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴알케닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0071] "헤테로사이클릴알키닐"은 화학식 $-R_b-R_c$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 기이고, R_c 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로사이클릴알키닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0072] "*N*-헤테로사이클릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하고 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로사이클릴 라디칼의 부착 지점이 헤테로사이클릴 라디칼 내의 질소 원자를 통하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로사이클릴 라디칼을 지칭한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, *N*-헤테로사이클릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0073] "헤테로아릴"은 1 내지 13개의 탄소 원자 및, 고리 부재로서, 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 1 내지 6개의 헤테로원자를 갖는 5- 내지 20-원 고리 시스템 라디칼을 지칭한다. 본 발명의 목적을 위해, 헤테로아릴 라디칼은 융합 또는 브릿지 고리 시스템을 포함할 수 있는, 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 테트라사이클릭 고리 시스템일 수 있고, 여기서 헤테로원자 고리 부재를 함유하는 적어도 하나의 고리는 방향족이다. 헤테로아릴 라디칼의 질소, 탄소 또는 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고 질소 원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 예로는 아제피닐, 아크리디닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤진돌릴, 벤조디옥솔릴, 벤조푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조[*b*][1,4]디옥세피닐, 1,4-벤조디옥사닐, 벤조나프토푸라닐, 벤조옥사졸릴, 벤조디옥솔릴, 벤조디옥시닐, 벤조피라닐, 벤조피라노닐, 벤조푸라닐, 벤조푸라노닐, 벤조티에닐(벤조티오페닐), 벤조트리아졸릴, 벤조[4,6]이미다조[1,2-*a*]피리디닐, 카

르바졸릴, 신놀리닐, 디벤조푸라닐, 디벤조티오페닐, 푸라닐, 푸라노닐, 이소티아졸릴, 이미다졸릴, 인다졸릴, 인돌릴, 인다졸릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 이소퀴놀릴, 인돌리지닐, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 2-옥소아제피닐, 옥사졸릴, 옥시라닐, 1-옥시도피리디닐, 1-옥시도피리미디닐, 1-옥시도피라지닐, 1-옥시도피리다지닐, 1-페닐-1H-피롤릴, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피리디닐, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라졸로피리딘, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 이소퀴놀리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐, 및 티오페닐(즉, 티에닐)이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0074] "N-헤테로아릴"은 적어도 하나의 질소를 함유하는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼을 지칭하며, 분자의 나머지 부분에 대한 헤테로아릴 라디칼의 부착 지점이 헤테로아릴 라디칼 내의 질소 원자를 통한다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, N-헤테로아릴 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0075] "헤테로아릴알킬"은 화학식 $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알킬렌 사슬이고, R_f 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0076] "헤테로아릴알케닐"은 화학식 $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알케닐렌 사슬이고, R_f 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴알케닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0077] "헤테로아릴알키닐"은 화학식 $-R_b-R_f$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_b 는 상기 정의된 바와 같은 알키닐렌 사슬이고, R_f 는 상기 정의된 바와 같은 헤테로아릴 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 헤테로아릴알키닐 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

[0078] "티오알킬"은 화학식 $-SR_a$ 의 라디칼을 지칭하며, 여기서 R_a 는 1 내지 12개의 탄소 원자를 함유하는, 상기 정의된 바와 같은 알킬, 알케닐, 또는 알키닐 라디칼이다. 명세서에서 달리 구체적으로 언급되지 않는 한, 티오알킬 기는 선택적으로 치환될 수 있다.

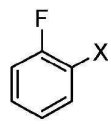
[0079] 본원에 사용된 용어 "치환된"은 임의의 상기 기들(예를 들어, 알킬, 알킬렌, 알케닐, 알케닐렌, 알키닐, 알키닐렌, 알콕시, 알킬아미노, 알킬카르보닐, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 카르보사이클릴, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 등)을 의미하며, 여기서 적어도 하나의 수소 원자는 비-수소 원자에 대한 결합, 예컨대: F, Cl, Br, 및 I와 같은 할로젠 원자; 하이드록실기, 알콕시 기, 및 에스테르 기와 같은 기 중의 산소 원자; 티올 기, 티오알킬 기, 설폰 기, 설폰닐 기, 및 설폭사이드 기와 같은 기 중의 황 원자; 아민, 아마이드, 알킬아민, 디알킬아민, 아릴아민, 알킬아릴아민, 디아릴아민, N-옥사이드, 이미드, 및 엔아민과 같은 기 중의 질소 원자; 트리아킬실릴 기, 디알킬아릴실릴 기, 알킬디아릴실릴 기, 및 트리아릴실릴 기와 같은 기 중의 규소 원자; 및 다양한 기타 기 중의 기타 헤테로원자들로 대체되지만, 이에 제한되지는 않는다. "치환된"은 또한, 하나 이상의 수소 원자가 옥소, 카르보닐, 카르복실, 및 에스테르 기 중의 산소; 및 이민, 옥심, 하이드라존, 및 니트릴과 같은 기 중의 질소와 같은 이종원자에 대한 고차 결합(예를 들어, 이중- 또는 삼중-결합)으로 대체되는 상기 임의의 기들을 의미한다. 예를 들어, "치환된"은 하나 이상의 수소 원자가 $-NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)R_h$, $-NR_gC(=O)NR_gR_h$, $-NR_gC(=O)OR_h$, $-NR_gSO_2R_h$, $-OC(=O)NR_gR_h$, $-OR_g$, $-SR_g$, $-SOR_g$, $-SO_2R_g$, $-OSO_2R_g$, $-SO_2OR_g$, $=NSO_2R_g$, 및 $-SO_2NR_gR_h$ 로 대체되는 상기 임의의 기들을 포함한다. "치환된"은 또한 하나 이상의 수소 원자가 $-C(=O)R_g$, $-C(=O)OR_g$, $-C(=O)NR_gR_h$, $-CH_2SO_2R_g$, $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 로 대체되는 상기 임의의 기들을 의미한다. 상기에서, R_g 및 R_h 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아릴알킬이다. "치환된"은 추가로, 하나 이상의 수소 원자가 아미노, 시아노, 하이드록실, 이미노, 니트로, 옥소, 티옥소, 할로, 알킬, 알케닐, 알키닐, 알콕시, 알킬아미노, 티오알킬, 아릴, 아랄킬, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알키닐, 사이클로알킬알킬, 할로알킬, 할로알케닐, 할로알키닐, 헤테로사이클릴, N-헤테로사이클릴, 헤테로사이클릴알킬, 헤테로아릴, N-헤테로아릴 및/또는 헤테로아

릴알킬 기에 대한 결합으로 대체되는 상기 임의의 기들을 의미한다. 또한, 상기 치환기 각각은 상기 치환기 중 하나 이상으로 선택적으로 치환될 수 있다.

[0080]

본원에 사용된 바와 같이, 기호 ""(이하, "부착 결합 지점"이라고도 할 수 있음)은 2개의 화학 엔티티 사이의 부착 지점인 결합을 나타내며, 그 중 하나는 부착 결합 지점에 부착된 것으로 표시되고, 다른 하나는 부착

결합 지점에 부착된 것으로 표시되지 않는다. 예를 들어, ""는 화학 엔티티 "A"가 부착 결합 지점을 통해 또 다른 화학 엔티티에 결합되어 있음을 나타낸다. 또한, 표시되지 않은 화학 물질에 대한 특정 부착 지점은

추론에 의해 지정될 수 있다. 예를 들어, 화합물  (여기서 X는 임)은 부착 결합 지점이 결합임을 추론하며, X는 불소에 대한 오르토 위치에서 페닐 고리에 부착된 것으로 표시된다.

[0081]

어구들 "비경구 투여" 및 "비경구로 투여되는"은 당업계에서 인식하는 용어이며, 주사와 같은 장관 및 국소 투여 이외의 투여 방식을 포함하고, 비제한적으로 정맥내, 근육내, 흉막내, 혈관내, 심낭내, 동맥내, 척수강내, 피막내, 안와내, 심장내, 피내, 복강내, 기관내, 피하, 표피하, 관절내, 피막하, 지주막, 척수내 및 줄기내 주사 및 주입을 포함한다.

[0082]

용어 "치료하는"은 당업계에 인식되어 있고 대상체의 질환, 장애 또는 병태를 억제하는 것, 예를 들어, 그의 진행을 방해하는 것; 및 질환, 장애 또는 병태를 완화하는 것, 예를 들어, 질환, 장애 및/또는 병태의 퇴행을 유발하는 것을 포함한다. 질환 또는 병태를 치료하는 것은 근본적인 병태생리가 영향을 받지 않더라도 특정 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상을 개선하는 것을 포함한다.

[0083]

용어 "예방하는"은 당업계에 인식되어 있고 질환, 장애 및/또는 병태에 걸리기 쉬우나 아직 이를 갖는 것으로 진단되지 않은 대상체에서 질환, 장애 또는 병태가 발병하는 것을 중단시키는 것을 포함한다. 질환과 관련된 병태를 예방하는 것은 질환이 진단된 후 병태가 진단되기 전에 병태가 발생하지 않도록 중단시키는 것을 포함한다.

[0084]

본 방법에 의해 치료되는 "환자", "대상체" 또는 "숙주"는 인간 또는 비-인간 동물, 예컨대 포유동물, 어류, 조류, 파충류 또는 양서류를 의미할 수 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법의 대상체는 인간, 비-인간 영장류, 말, 돼지, 토끼, 개, 양, 염소, 소, 고양이, 기니피그 또는 설치류일 수 있다. 이 용어는 특정 연령이나 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 성인 및 신생아뿐만 아니라 남성이든 여성이든 태아를 대상으로 한다. 한 양태에서, 대상체는 포유동물이다. 환자는 질환 또는 장애로 고통받는 대상체를 지칭한다.

[0085]

용어들 "예방적" 또는 "치료적" 치료는 당업계에 인식되어 있고, 하나 이상의 대상 조성물을 숙주에 투여하는 것을 포함한다. 원치 않는 상태(예를 들어, 숙주 동물의 질환 또는 기타 원치 않는 상태)의 임상적 징후 이전에 투여되는 경우 치료는 예방적이며, 즉, 원치 않는 상태가 발생하지 않도록 숙주를 보호하는 반면, 원치 않는 상태의 징후가 나타난 후에 투여되는 경우 치료는 치료적이다(즉, 기존의 원치 않는 상태 또는 이의 부작용을 감소, 개선 또는 안정화하기 위한 것임).

[0086]

용어들 "치료제", "약물", "의약" 및 "생체활성 물질"은 당업계에 인식되며, 환자 또는 대상체에서 질환 또는 병태를 치료하도록 국소 또는 전신적으로 작용하는 생물학적, 생리학적 또는 약리학적 활성 물질인 분자 및 기타 제제를 포함한다. 용어들은 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 제한없이 포함한다. 이러한 작용제들은 산성, 염기성 또는 염일 수 있으며; 이들은 중성 분자, 극성 분자, 또는 수소 결합이 가능한 분자 복합일 수 있으며; 이들은 환자 또는 대상체에 투여될 때 생물학적으로 활성화되는 에테르, 에스테르, 아마이드 등의 형태의 전구약물일 수 있다.

[0087]

어구 "치료적 유효량" 또는 "약제학적으로 유효한 양"은 당업계에서 인식하는 용어이다. 특정 구현예에서, 이 용어는 임의의 의학적 치료에 적용할 수 있는 합리적인 이익/위험 비율로 일부 원하는 효과를 생성하는 치료제의 양을 지칭한다. 특정 구현예에서, 용어는 특정 치료 요법의 표적을 제거, 감소 또는 유지하는데 필요하거나 충분한 양을 지칭한다. 유효량은 치료되는 질환 또는 병태, 투여되는 특정 표적 작제물, 대상체의 크기 또는 질환 또는 병태의 중증도와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 당업자는 과도한 실험을 필요로 하지 않고 특정 화

합물의 유효량을 경험적으로 결정할 수 있다. 특정 구현예에서, 생체 내 사용을 위한 치료제의 치료적 유효량은 중합체의 화학적 및 물리적 특성들에 부분적으로 의존할, 중합체 매트릭스로부터의 작용제의 방출 속도; 작용제의 아이덴티티; 투여 방식 및 방법; 및 작용제 이외에 중합체 매트릭스에 혼입된 임의의 다른 재료를 포함하는 여러 인자들에 의존할 것이다.

[0088] 용어 "ED50"은 당업계에 인식되어 있다. 특정 구현예에서, ED50은 최대 반응 또는 효과의 50%를 생성하는 약물의 용량, 또는 대안적으로, 시험 대상체 또는 제제의 50%에서 미리-결정된 반응을 생성하는 용량을 의미한다. 용어 "LD50"은 당업계에 인식되어 있다. 특정 구현예에서, LD50은 시험 대상체의 50%에서 치명적인, 약물의 용량을 의미한다. 용어 "치료 지수"는 LD50/ED50으로 정의되는 약물의 치료 지수를 지칭하는, 당업계에서-인식되는 용어이다.

[0089] 용어들 "IC₅₀," 또는 "절반 최대 억제 농도"는 생물학적 과정의 50% 억제에 필요한 물질(예를 들어, 화합물 또는 약물), 또는 단백질, 소단위체, 소기관, 리보핵단백질 등을 포함하는 과정의 성분의 농도를 지칭하는 것으로 의도된다.

[0090] "선택적인" 또는 "선택적으로"는 이후에 설명되는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있음을 의미하므로, 설명에는 상황이 발생하는 경우와 발생하지 않는 경우가 포함된다. 예를 들어, 어구 "선택적으로 치환된"은 비-수소 치환기가 주어진 원자에 존재하거나 존재하지 않을 수 있음을 의미하며, 따라서 설명은 비-수소 치환기가 존재하는 구조 및 비-수소 치환기가 존재하지 않는 구조를 포함한다.

[0091] 상세한 설명 전체에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖는, 포함하는(including), 포함하는(comprising) 것으로 기술되는 경우, 조성물은 또한 인용된 성분으로 본질적으로 이루어지거나 이로 이루어지는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 포함하거나, 포함하는 것으로 기술되는 경우, 공정은 또한 인용된 공정 단계로 본질적으로 이루어지거나 이들로 이루어진다. 또한, 본원에 설명된 조성물 및 방법이 작동 가능한 상태로 유지되는 한, 특정 작업을 수행하기 위한 단계의 순서 또는 순서는 중요하지 않음을 이해해야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계들 또는 작업은 동시에 수행될 수 있다.

[0092] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은 달리 표시되지 않는 한, 중량 기준이다.

[0093] 용어들 "유전자 발현" 또는 "단백질 발현"은 샘플에 존재하는 유전자 전사체 또는 단백질의 양과 관련된 정보뿐만 아니라 유전자 또는 단백질이 생성되거나 축적되거나 분해되는 속도에 대한 정보(예를 들어, 리porter 유전자 데이터, 핵 유출 실험의 데이터, 펄스 체이스 데이터 등)를 포함한다. 특정 종류의 데이터는 유전자 및 단백질 발현 모두와 관련된 것으로 간주될 수 있다. 예를 들어, 세포의 단백질 수준은 전사 수준뿐만 아니라 단백질 수준을 반영하며, 이러한 데이터는 "유전자 또는 단백질 발현 정보"라는 문구에 포함되도록 의도된다. 이러한 정보는 세포당 양, 대조군 유전자 또는 단백질에 상대적인 양, 단위 없는 측정 등의 형태로 제공될 수 있으며; 용어 "정보"는 특정 표현 수단으로 제한되지 않으며 관련 정보를 제공하는 모든 표현을 의미한다. 용어 "발현 수준"은 데이터가 유전자 전사체 측정 또는 단백질 측정 또는 단백질 합성 속도 등에 관한 것인지 여부에 관계없이 유전자 또는 단백질 발현 데이터에 반영되거나 이로부터 유도될 수 있는 양을 의미한다.

[0094] 용어들 "건강한" 및 "정상적인"은 질환 상태가 결여된(적어도 검출 한계까지) 대상체 또는 특정 세포 또는 조직을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환가능하게 사용된다.

[0095] 용어 "핵산"은 데옥시리보핵산(DNA), 및 적절한 경우, 리보핵산(RNA)과 같은 폴리뉴클레오타이드를 지칭한다. 이 용어는 또한 뉴클레오타이드 유사체로부터 제조된 RNA 또는 DNA의 유사체, 및, 설명되는 구현예에 적용 가능한, 단일-가닥(예컨대 센스 또는 안티센스) 및 이중-가닥 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 일부 구현예에서, "핵산"은 억제 핵산을 지칭한다. 억제 핵산 화합물의 일부 카테고리에는 안티센스 핵산, RNAi 작제물, 및 촉매적 핵산 작제물이 포함된다. 이러한 범주의 핵산은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0096] 본원에 기재된 구현예는 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 중증도를 예방, 치료 또는 감소시키는 조성물 및 방법에 관한 것이다. 신장 손상 전 및/또는 후에 대상체에게 15-PGDH 억제제를 투여하면 신장 혈관확장을 유도할 수 있고, 저산소증에 대한 내성을 향상시켜 신장 손상에 대한 예방 및 보호 효과를 가져올 수 있음이 밝혀졌다. 이러한 이점은 15-PGDH 억제제의 1회 용량만큼의 예방적 사용과 관련될 수 있다. 15-PGDH 억제제를 신장 손상이 있거나 위험이 있는 대상체에 투여하면, 신장 혈액학이 개선되고, 산화 스트레스 유도가 감소하고, 염증 유도가 감소하고, 신장 손상의 다중 마커가 약화되고, 신장 기능이 보존된다. 더욱이, 조영제 투여 전 및/또는 후에 15-PGDH 억제제의 투여는 조영제-유도 급성 신장 손상(CIAKI)을 예방하고/하거나 치료하는 것으로 밝혀졌다. 유리하게는, 신장 손상이 있는 대상체에서 내인성 신장 PGE2를 생성하기 위해 전신적으로 15-PGDH 억제제를 투여

하는 것은 PGE1 또는 PGE2의 전신 투여보다 신장 손상을 치료하는 데 더 큰 효과를 나타냈다.

- [0097] 따라서, 일부 구현예에서, 15-PDGH 활성을 억제하는 조성물 및 방법은 대상체 또는 치료를 필요로 하는 대상체의 신장에서 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 중증도를 예방, 치료 또는 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 예는 신장에 대한 저혈압 손상; 고혈압 신장 질환; 당뇨병성 신장 질환 및 당뇨병성 신병증; 홍반성 루푸스, 다발동맥염, 베게너 육아종증, 및 혼합 결합 조직 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 혈관염 및 자가면역 질환으로 인한 신장 질환; 허혈성 신장 손상; 급성 신부전; 만성 신부전; 사구체신염; 신증후군; 급성 세뇨관 괴사; 신경화증; 고메룰로스 경화증; 최소 변화 질환; 특발성 막성 신병증; 막증식성 사구체신염; 버거병; 간질 증식성 사구체신염; 만성 사구체신염; 국소 사구체경화증; 쇼그렌 증후군의 신장 효과; 경피증의 신장 효과; 간질성 신염; 및 신장 이식 후 신장 공여자, 이식 수혜자, 및/또는 이식된 신장에 대한 신장 손상을 포함한다.
- [0098] 특정 구현예에서, 대상체는 급성 신장 손상 네트워크(AKIN) 기준 또는 위험/손상/부전/소실(ESRD)(RIFLE) 기준에 따라 급성 신장 손상(AKI)이 있는 것으로 확인되었다.
- [0099] 또 다른 구현예에서, 대상체는 건강한 대조군 대상체와 비교하여 혈청 크레아티닌, 혈장 크레아티닌, 소변 크레아티닌 또는 혈액 요소 질소(BUN)의 상승된 수준을 갖는 것으로 확인되었다.
- [0100] 또 다른 구현예에서, 대상체는 건강한 대조군 대상체와 비교하여 혈청 또는 소변 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린, 혈청 또는 소변 인터루킨-18, 혈청 또는 소변 시스템인 C, 또는 소변 KIM-1의 상승된 수준을 갖는 것으로 확인되었다.
- [0101] 일부 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 급성 신장 손상이다. 다른 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 허혈성 급성 신장 손상이다. 한 구현예에서, 대상체는 감소된 유효 동맥 부피를 갖는 것으로 확인된 인간이다. 한 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 출혈, 위장관 손실, 신부전, 피부 및 점막 손실, 신증후군, 간경변 또는 모세혈관 누출로 인한) 혈관내 용적 고갈을 갖는 것으로 확인되었다. 한 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 심인성 쇼크, 심낭 질환, 울혈성 심부전, 판막 심장 질환, 폐 질환, 또는 폐혈증으로 인한) 감소된 심박출량을 갖는 것으로 확인되었다. 한 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 간경변, 아나필락시스, 또는 폐혈증으로 인한) 전신 혈관확장을 갖는 것으로 확인되었다. 한 구현예에서, 대상체는 (예를 들어, 조기 폐혈증, 간신증후군, 급성 고갈성혈증, 약물, 또는 방사선 조영제로 인한) 신장 혈관수축을 갖는 것으로 확인되었다.
- [0102] 일부 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상은 신독성 신장 손상이다. 한 구현예에서, 인간 대상체는 신독소에 노출되었다. 예를 들어, 신독소는 항생제(예를 들어, 아미노글리코사이드), 화학요법제(예를 들어, 시스-백금), 칼시뉴린 억제제, 암포테리신 B, 및 방사선 조영제, 예컨대 요오드화된 조영제(예를 들어, 요오딕사놀 또는 이오비트리돌)로 이루어진 군으로부터 선택된 신독성 약물일 수 있다. 또 다른 예에서, 신독소는 불법 약물 또는 중금속일 수 있다.
- [0103] 특정 구현예에서, 대상체는 외상 손상 또는 압력 손상을 겪었다.
- [0104] 특정 구현예에서, 대상체는 장기 이식 수술(예를 들어, 신장 이식 수술 또는 심장 이식 수술)을 받을 예정이나 받은 적이 있다.
- [0105] 특정 구현예에서, 대상체는 관류저하로 복잡한 수술을 받을 예정이나 받은 적이 있다.
- [0106] 특정 구현예에서, 대상체는 흉부 수술 또는 혈관 수술을 받을 예정이나 받은 적이 있다.
- [0107] 특정 구현예에서, 대상체는 방광의 정상적인 배출을 방해하는 의약(예를 들어, 항콜린제)을 복용 중이거나 복용한 적이 있다.
- [0108] 특정 구현예에서, 대상체는 양성 전립선 비대 또는 암(예를 들어, 전립선 암, 난소 암, 또는 결장직장 암)을 갖는다.
- [0109] 특정 구현예에서, 대상체는 신장 결석을 갖는다.
- [0110] 특정 구현예에서, 대상체는 폐쇄된 요도 카테터를 갖는다.
- [0111] 특정 구현예에서, 대상체는 결정뇨를 유발하거나 유도하는 약물, 미오글로빈뇨를 유발하거나 유도하는 약물, 또는 방광염을 유발하거나 유도하는 약물을 복용했다.
- [0112] 본원에 기재된 다른 구현예는 대상체의 손상으로부터 신장을 보호하는 방법에 관한 것이다. 이 방법은 대상체의

신장을 손상으로부터 보호하기 위해 대상체에게 유효량의 15-PGDH 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 허혈성 또는 신독성 손상에 노출되었거나 노출될 것이다. 일부 구현예에서, 인간 대상체는 (예를 들어, 활성 산소 또는 질소 종과 같은 자유 라디칼에 의해) 산화적 손상에 노출되었다.

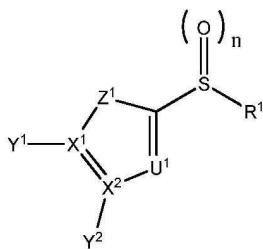
[0113] 또 다른 구현예는 신장 이식과 같은 장기 이식 동안 신장 손상으로부터 인간 대상체의 신장을 보호하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 신장 이식 공여자, 신장 이식 수혜자, 및/또는 이식된 신장에 유효량의 15-PGDH 억제제를 투여하여 이식 공여자, 이식 수혜자, 및/또는 이식된 신장을 손상으로부터 보호하는 단계를 포함한다. 특정 구현예에서, 방법은 1회 이상의 용량의 15-PGDH 억제제를 신장 이식 전 및/또는 후(예를 들어, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 24, 48, 72, 96, 168시간, 또는 1주, 2주, 3주 또는 1개월)에 인간 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 15-PGDH 억제제의 투여는 다른 비-신장 장기 이식 동안 신장 손상으로부터 인간 대상체의 신장을 보호할 수 있음이 이해될 것이다.

[0114] 일부 구현예에서, 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 중증도를 예방, 치료 또는 감소시키는 데 잠재적으로 사용되는 15-PGDH 억제제 화합물이 15-PGDH를 발현하는 세포에 적용되는 분석법을 사용하여 확인될 수 있으며, 그런 다음 15-PGDH 활성에 대한 기능적 효과가 결정된다. 잠재적인 억제제로 처리된 15-PGDH를 포함하는 샘플 또는 분석은 효과의 정도를 조사하기 위해 억제제가 없는 대조군 샘플과 비교된다. 대조군 샘플(조절제로 처리되지 않음)에는 100%의 상대적인 15-PGDH 활성 값이 할당된다. 15-PGDH의 억제는 대조군에 대한 15-PGDH 활성 값이 약 80%, 선택적으로 50% 또는 25%, 10%, 5% 또는 1%일 때 달성된다.

[0115] 15-PGDH 억제제로서 시험된 작용제는 임의의 작은 화학 분자 또는 화합물일 수 있다. 전형적으로, 시험 화합물은 작은 화학 분자, 천연 생성물, 또는 펩타이드일 것이다. 분석은 분석 단계를 자동화하고 임의의 편리한 공급원으로부터의 화합물을 분석에 제공함으로써 대규모 화학 라이브러리를 스크리닝하도록 설계되며, 이는 전형적으로 병행하여 실시된다(예를 들어, 로봇 분석에서 미세역가 플레이트의 미세역가 형식으로).

[0116] 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 I:

[0117] [화학식 I]



[0118]

[0119] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며,

[0120] 식 중, n은 0~2이고;

[0121] Y^1 , Y^2 , 및 R^1 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 또는 C_1 - C_{24} 알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, C_3 - C_{20} 아릴, 헤테로아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 할로, -Si(C_1 - C_3 알킬)₃, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1 - C_{24} 알콕시, C_2 - C_{24} 알케닐옥시, C_2 - C_{24} 알키닐옥시, C_5 - C_{20} 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C_2 - C_{24} 알콕시카르보닐, C_6 - C_{20} 아릴옥시카르보닐, C_2 - C_{24} 알킬카르보네이트, C_6 - C_{20} 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C_1 - C_{24} 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C_1 - C_{24} 알킬 아미노, C_5 - C_{20} 아릴 아미노, C_2 - C_{24} 알킬아미도, C_6 - C_{20} 아릴아미도, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설포, 설포네이트, C_1 - C_{24} 알킬설파닐, 아릴설파닐, C_1 - C_{24} 알킬설피닐, C_5 - C_{20} 아릴설피닐, C_1 - C_{24} 알킬설포닐, C_5 - C_{20} 아릴설포닐, 설포나미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포, 포스포노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르, 생리학 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치환된 또는 치환되지 않은 기이고, 여기서 Y^1 및 Y^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지

않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고;

[0122] U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이고, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, 각각은 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^3 또는 R^4 는 존재하지 않을 수 있고;

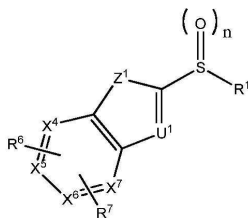
[0123] X^1 및 X^2 는 독립적으로 N 또는 C이고, 여기서 X^1 및/또는 X^2 가 N인 경우,

[0124] Y^1 및/또는 Y^2 는 각각, 존재하지 않으며; 그리고

[0125] Z^1 은 O, S, CR^aR^b 또는 NR^a 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는, 선형, 분지형 또는 환형이고 치환되지 않거나 치환된 C_{1-8} 알킬이다.

[0126] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 II:

[0127] [화학식 II]



[0128] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며;

[0130] 식 중, n은 0~2이고,

[0131] X^4 , X^5 , X^6 , 및 X^7 은 독립적으로 N 또는 CR^c 이고;

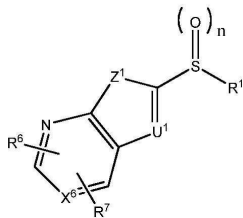
[0132] R^1 , R^6 , R^7 , 및 R^c 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_{24} 알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, C_3-C_{20} 아릴, 헤테로아릴, 5-6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 할로, $-Si(C_1-C_3 \text{ 알킬})_3$, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1-C_{24} 알콕시, C_2-C_{24} 알케닐옥시, C_2-C_{24} 알키닐옥시, C_5-C_{20} 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C_2-C_{24} 알콕시카르보닐, C_6-C_{20} 아릴옥시카르보닐, C_2-C_{24} 알킬카르보네이트, C_6-C_{20} 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C_1-C_{24} 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C_1-C_{24} 알킬 아미노, C_5-C_{20} 아릴 아미노, C_2-C_{24} 알킬아미도, 하이드록실로 치환된 C_2-C_{24} 알킬아미도, C_6-C_{20} 아릴아미도, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설포, 설포네이트, C_1-C_{24} 알킬설파닐, 아릴설파닐, C_1-C_{24} 알킬설피닐, C_5-C_{20} 아릴설피닐, C_1-C_{24} 알킬설포닐, C_5-C_{20} 아릴설포닐, 설포아미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포, 포스피노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르, 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치환된 또는 치환되지 않은 기이고, 여기서 R^6 및 R^7 은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고;

[0133] U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이고, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 각각 선택되고, R^3 또는 R^4 이 존재하지 않을 수 있고; 그리고

[0134] Z^1 은 O, S, CR^aR^b 또는 NR^a 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는, 선형, 분지형 또는 환형이고, 치환되지 않거나 치환된 C_{1-8} 알킬이다.

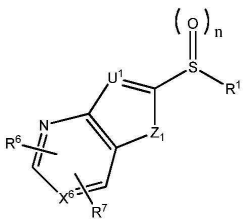
[0135] 또 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 III 또는 IV:

[0136] [화학식 III]



[0137]

[0138] [화학식 IV]



[0139]

[0140] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며;

[0141] 식 중, n은 0~2이고;

[0142] X^6 은 독립적으로 N 또는 CR^c 이고;

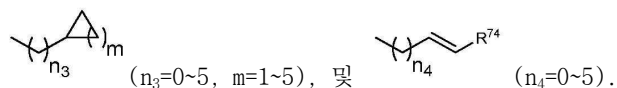
[0143] R^1 , R^6 , R^7 , 및 R^c 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 또는 C_1-C_{24} 알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알킬닐, C_3-C_{20} 아릴, 헤테로아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 할로, $-Si(C_1-C_3 \text{ 알킬})_3$, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1-C_{24} 알콕시, C_2-C_{24} 알케닐옥시, C_2-C_{24} 알킬닐옥시, C_5-C_{20} 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C_2-C_{24} 알콕시카르보닐, C_6-C_{20} 아릴옥시카르보닐, C_2-C_{24} 알킬카르보네이트, C_6-C_{20} 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C_1-C_{24} 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C_1-C_{24} 알킬 아미노, 하이드록실로 치환된 C_2-C_{24} 알킬아미노, C_5-C_{20} 아릴 아미노, C_2-C_{24} 알킬아미도, C_6-C_{20} 아릴아미도, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설포, 설포네이트, C_1-C_{24} 알킬설펜, 아릴설펜, C_1-C_{24} 알킬설펜, C_5-C_{20} 아릴설펜, C_1-C_{24} 알킬설펜, C_5-C_{20} 아릴설펜, 설펜아미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스포네이트, 포스포, 포스포노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르, 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치환된 또는 치환되지 않은 기이고, 여기서 R^6 및 R^7 은 연결되어 고리

형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴 이고;

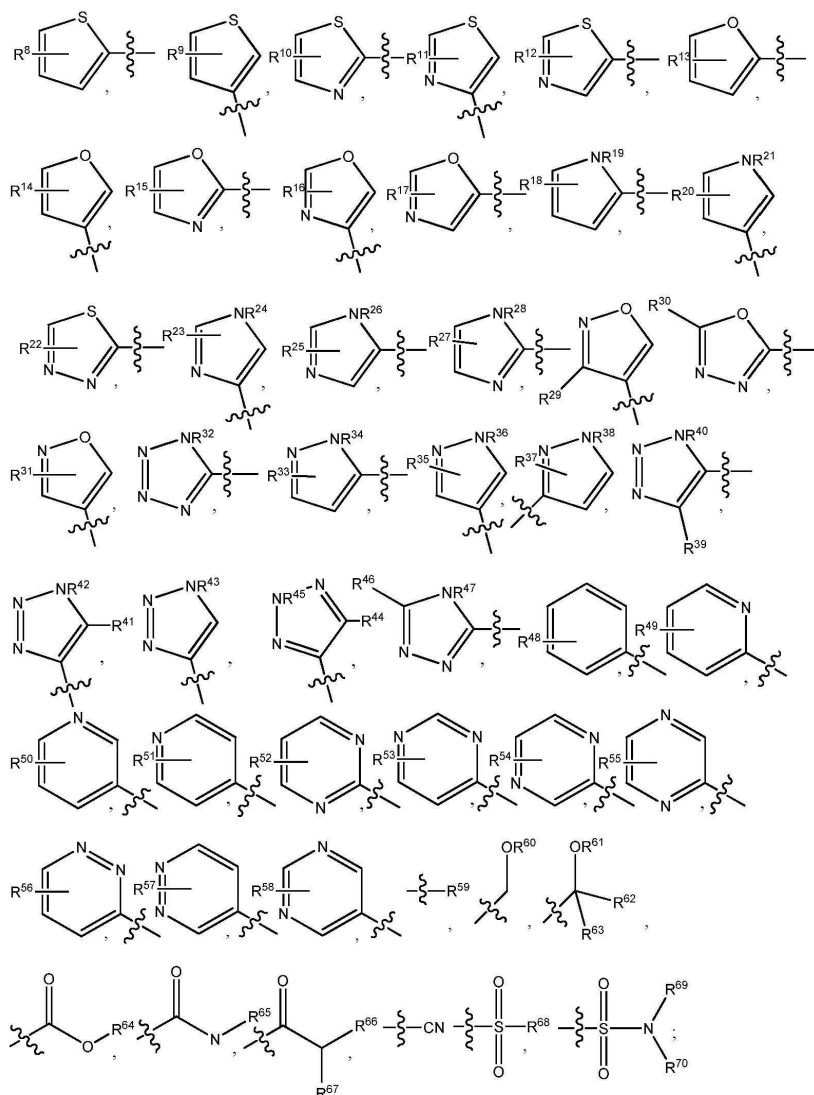
[0144] U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이고, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 는 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기임)로 이루어진 군으로부터 각각 선택되고, 그리고 R^3 또는 R^4 는 존재하지 않을 수 있고;

[0145] Z^1 은 O, S, CR^aR^b 또는 NR^a 이고, 여기서 R^a 및 R^b 는 독립적으로 H 또는, 선형, 분지형 또는 환형이고, 치환되지 않거나 치환된 C_{1-8} 알킬이다.

[0146] 일부 구현예에서, R^1 은 분지형, 선형 또는 환형 알킬  로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 $n_2=0\sim6$ 이고, X는 하기 중 어느 하나이다: CF_yH_z ($y+z=3$), CCl_yH_z ($y+z=3$), OH, OAc, OMe, R^{71} , OR^{72} , CN, $N(R^{73})_2$.



[0147] 다른 구현예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 하기 중 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성 질체, 또는 용매화물일 수 있다:



[0148]

[0149]

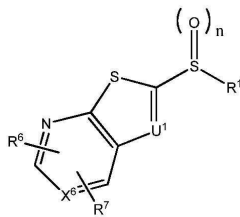
각 $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}$, 및 R^{74} 는 동일하거나 상이하고, 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{24} 알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, C_3-C_{20} 아릴, 5-6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, (여기서 1-3개의 고리 원자는 N, NH, $N(C_1-C_6)$ 알킬), $NC(O)(C_1-C_6)$ 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 5-14개의 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, (여기서 1-6개의 고리 원자는 N, NH, $N(C_1-C_3)$ 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 할로, 실릴, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1-C_{24} 알콕시, C_2-C_{24} 알케닐옥시, C_2-C_{24} 알키닐옥시, C_5-C_{20} 아릴옥시, 아실 (C_2-C_{24} 알킬카르보닐($--CO-$ 알킬) 및 C_6-C_{20} 아릴카르보닐($-CO-$ 아릴) 포함), 아실옥시($-O-$ 아실), C_2-C_{24} 알콕시카르보닐($-(CO)-O-$ 알킬), C_6-C_{20} 아릴옥시카르보닐($-(CO)-O-$ 아릴), C_2-C_{24} 알킬카르보네이트($-O-(CO)-O-$ 알킬), C_6-C_{20} 아릴카르보네이트($-O-(CO)-O-$ 아릴), 카르복시($-COOH$), 카르복실라토($-COO$), 카르바모일($-(CO)--NH_2$), C_1-C_{24} 알킬-카르바모일($-(CO)-NH(C_1-C_{24})$ 알킬), 아릴카르바모일($-(CO)-NH-$ 아릴), 티오카르바모일($-(CS)-NH_2$), 카르바미도($-NH-(CO)-NH_2$), 시아노($-CN$), 이소시아노($-N^+C^-$), 시아네이트($-O-CN$), 이소시아네이트($-O-N^+=C-$), 이소티오시아네이트($-S-CN$), 아지도($-N=N^+=N$), 포르밀($-(CO)--H$), 티오포르밀($-(CS)--H$), 아미노($--NH_2$), C_1-C_{24} 알킬 아미노, 하이드록실로 치환된 C_1-C_{24} 알킬 아미노, C_5-C_{20} 아릴 아미노, C_2-C_{24} 알킬아미도($-NH-(CO)-$ 알킬), C_6-C_{20}

아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 설펜아미도(-SO₂N(R)₂) 여기서, R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임), 이미노(-CR=NH 여기서, R은 수소, C₁-C₂₄ 알킬, C₅-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₄ 알카릴, C₆-C₂₄ 아랄킬, 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 등임), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 등임), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설펜(-SO₂-OH), 설펜네이트(-SO₂-O⁻), C₁-C₂₄ 알킬설펜닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설펜닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C₁-C₂₄ 알킬설펜닐(-SO-알킬), C₅-C₂₀ 아릴설펜닐(-SO-아릴), C₁-C₂₄ 알킬설펜닐(-SO₂-알킬), C₅-C₂₀ 아릴설펜닐(-SO₂-아릴), 설펜아미드(-SO₂-NH₂, -SO₂NY₂ (여기서 Y는 독립적으로 H, 아릴릴 또는 알킬임), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)₂), 포스피네이트(-P(O)(O⁻)), 포스포(-PO₂), 포스피노(-PH₂), 폴리알킬 에테르(-[(CH₂)_nO]_m), 포스페이트, 포스페이트 에스테르[-OP(O)(OR)₂ 여기서 R=H, 메틸 또는 기타 알킬], 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0150] 또 다른 구현예에서, R⁶ 및 R⁷은 독립적으로 수 용해도를 개선하는 기, 예를 들어, 포스페이트 에스테르(-OPO₃H₂), 포스페이트 에스테르(-OPO₃H₂)에 연결된 페닐 고리, 하나 이상의 메톡시에톡시 기, 또는 모르폴린으로 치환된 페닐 고리, 또는 이러한 기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리일 수 있다.

[0151] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 V:

[0152] [화학식 V]



[0153]

[0154] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며;

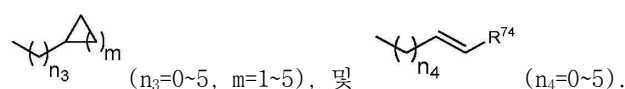
[0155] 식 중, n은 0~2이고,

[0156] X⁶은 독립적으로 N 또는 CR^c이고,

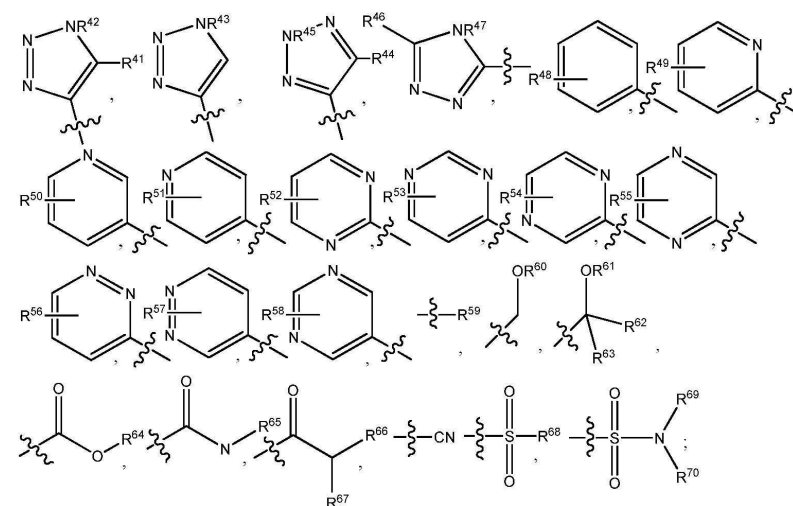
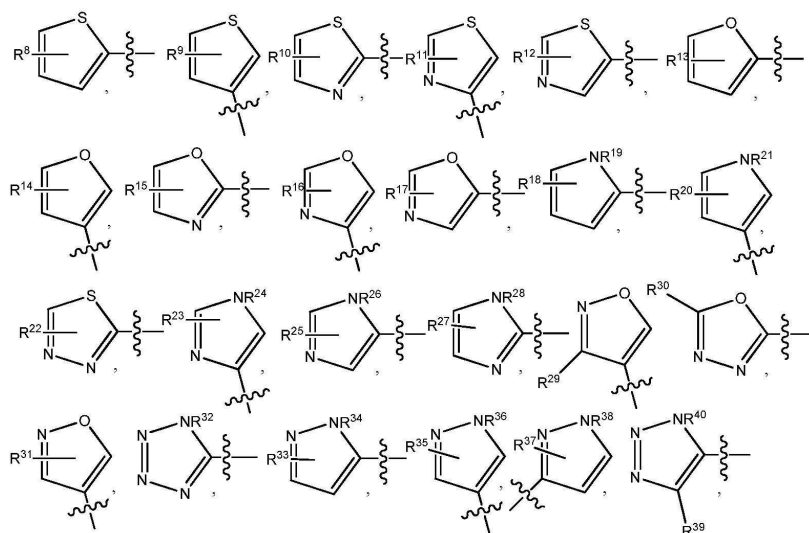
[0157] R¹, R⁶, R⁷, 및 R^c는 동일하거나 상이하고 각각은 독립적으로 수소, 또는 C₁-C₂₄ 알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알킬닐, C₃-C₂₀ 아릴, 헤테로아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, C₆-C₂₄ 알카릴, C₆-C₂₄ 아랄킬, 할로, -Si(C₁-C₃ 알킬)₃, 하이드록실, 설펜하이드릴, C₁-C₂₄ 알콕시, C₂-C₂₄ 알케닐옥시, C₂-C₂₄ 알킬닐옥시, C₅-C₂₀ 아릴옥시, 아실, 아실옥시, C₂-C₂₄ 알콕시카르보닐, C₆-C₂₀ 아릴옥시카르보닐, C₂-C₂₄ 알킬카르보네이트, C₆-C₂₀ 아릴카르보네이트, 카르복시, 카르복실라토, 카르바모일, C₁-C₂₄ 알킬-카르바모일, 아릴카르바모일, 티오카르바모일, 카르바미도, 시아노, 이소시아노, 시아네이트, 이소시아네이트, 이소티오시아네이트, 아지도, 포르밀, 티오포르밀, 아미노, C₁-C₂₄ 알킬 아미노, C₅-C₂₀ 아릴 아미노, C₂-C₂₄ 알킬아미도, 하이드록실로 치환된 C₂-C₂₄ 알킬아미도, C₆-C₂₀ 아릴아미도, 이미노, 알킬이미노, 아릴이미노, 니트로, 니트로소, 설펜, 설펜네이트, C₁-C₂₄ 알킬설펜닐, 아릴설펜닐, C₁-C₂₄ 알킬설펜닐, C₅-C₂₀ 아릴설펜닐, C₁-C₂₄ 알킬설펜닐, C₅-C₂₀ 아릴설펜닐, 설펜아미드, 포스포노, 포스포네이트, 포스피네이트, 포스포, 포스피노, 폴리알킬에테르, 포스페이트, 및 포스페이트 에스테르, 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 치환된 또는 치환되지 않은 기이고, 여기서 R⁶ 및 R⁷은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고; 그리고

[0158] U^1 은 N, $C-R^2$, 또는 $C-NR^3R^4$ 이고, 여기서 R^2 는 H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $O-CH_2-CH_2X$, $CH_2-CH_2-CH_2X$, $O-CH_2-CH_2X$, X, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $O(CO)R'$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기)로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R^1 및 R^2 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이하고, H, 저급 알킬 기, O, $(CH_2)_{n1}OR'$ (여기서 $n1=1, 2$, 또는 3), CF_3 , CH_2-CH_2X , $CH_2-CH_2-CH_2X$, (여기서 $X=H, F, Cl, Br$, 또는 I), CN, $(C=O)-R'$, $(C=O)N(R')_2$, $COOR'$ (여기서 R' 는 H 또는 저급 알킬 기)로 이루어진 군으로부터 각각 선택되고, 그리고 R^3 또는 R^4 는 존재하지 않을 수 있다.

[0159] 일부 구현예에서, R¹은 분지형, 선형, 또는 환형 알킬, C_{n_2} 로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 n₂=0~6 이고, X는 하기 중 어느 하나이다: CF₃H_z (y+z=3), CCl₃H_z (y+z=3), OH, OAc, OMe, R⁷¹, OR⁷², CN, N(R⁷³)₂,



[0160] 다른 구현예에서, R^6 및 R^7 은 각각 독립적으로 하기 중 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성 질체, 또는 용매화물일 수 있다:

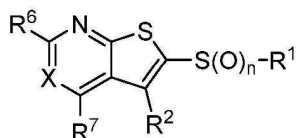


[0163] 각 $R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^{25}, R^{26}, R^{27}, R^{28}, R^{30}, R^{31}, R^{32}, R^{33}, R^{34}, R^{35}, R^{36}, R^{37}, R^{38}, R^{39}, R^{40}, R^{41}, R^{42}, R^{43}, R^{44}, R^{45}, R^{46}, R^{47}, R^{48}, R^{49}, R^{50}, R^{51}, R^{52}, R^{53}, R^{54}, R^{55}, R^{56}, R^{57}, R^{58}, R^{59}, R^{60}, R^{61}, R^{62}, R^{63}, R^{64}, R^{65}, R^{66}, R^{67}, R^{68}, R^{69}, R^{70}, R^{71}, R^{72}, R^{73}$, 및 R^{74} 는 동일하거나 상이하고, 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 C_1-C_{24} 알킬, C_2-C_{24} 알케닐, C_2-C_{24} 알키닐, C_3-C_{20} 아릴, 5~6개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, (여기서 1~3개의 고리 원자는 N, NH, $N(C_1-C_6)$ 알킬), $NC(O)(C_1-C_6)$ 알킬, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 5~14개의 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, (여기서 1~6개의 고리 원자는 N, NH, $N(C_1-C_3)$ 알킬, O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 할로, 실릴, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1-C_{24} 알콕시, C_2-C_{24} 알케닐옥시, C_2-C_{24} 알키닐옥시, C_5-C_{20} 아릴옥시, 아실 (C_2-C_{24} 알킬카르보닐(CO-알킬) 및 C_6-C_{20} 아릴카르보닐(-CO-아릴) 포함), 아실옥시(-O-아실), C_2-C_{24} 알콕시카르보닐(-(CO)-O-알킬), C_6-C_{20} 아릴옥시카르보닐(-(CO)-O-아릴), C_2-C_{24} 알킬카르보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C_6-C_{20} 아릴카르보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카르복시(-COOH), 카르복실라토(-COO), 카르바모일(-(CO)NH₂), C_1-C_{24} 알킬-카르바모일(-(CO)-NH(C_1-C_{24} 알킬)), 아릴카르바모일(-(CO)-NH-아릴), 티오카르바모일(-(CS)-NH₂), 카르바미도(-NH-(CO)-NH₂), 시아노(-CN), 이소시아노(-N⁺C), 시아네이트(-O-CN), 이소시아네이트(-O-N⁺=C-), 이소티오시아네이트(-S-CN), 아지도(-N=N⁺=N), 포르밀(-(CO)H), 티오포르밀(-(CS)H), 아미노(-NH₂), C_1-C_{24} 알킬 아미노, 하이드록실로 치환된 C_1-C_{24} 알킬 아미노, C_5-C_{20} 아릴 아미노, C_2-C_{24} 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C_6-C_{20} 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 설프아미도(-SO₂N(R)₂ 여기서 R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임), 이미노(-CR=NH 여기서 R은 수소, C_1-C_{24} 알킬, C_5-C_{20} 아릴, C_6-C_{24} 알카릴, C_6-C_{24} 아랄킬, 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 등임), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 등임), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설프(-SO₂-OH), 설프네이트(-SO₂-O), C_1-C_{24} 알킬설프닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설프닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C_1-C_{24} 알킬설프닐(-(SO)-알킬), C_5-C_{20} 아릴설프닐(-(SO)-아릴), C_1-C_{24} 알킬설프닐(-SO₂-알킬), C_5-C_{20} 아릴설프닐(-SO₂-아릴), 설프아미드(-SO₂-NH₂, -SO₂NY₂ (여기서 Y는 독립적으로 H, 아릴릴 또는 알킬임), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O-)₂), 포스피네이트(-P(O)(O-)), 포스포(-PO₂), 포스포노(-PH₂), 폴리알킬 에테르(-[(CH₂)_nO]_m), 포스페이트, 포스페이트 에스테르 [-OP(O)(OR)₂ 여기서 R=H, 메틸 또는 기타 알킬], 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다.

[0164] 또 다른 구현예에서, R^6 및 R^7 은 독립적으로 수 용해도를 개선하는 기, 예를 들어, 포스페이트 에스테르(-OPO₃H₂), 포스페이트 에스테르(-OPO₃H₂)에 연결된 페닐 고리, 하나 이상의 메톡시에톡시 기, 또는 모르폴린으로 치환된 페닐 고리, 또는 이러한 기로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴 고리일 수 있다.

[0165] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 IA:

[0166] [화학식 IA]



[0167]

[0168] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며;

[0169] 식 중, R^1 은 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 알킬렌-헤테로사이클릴이고;

- [0170] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;
- [0171] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0172] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-C(O)NR^5$ -알킬이고;
- [0173] R^3 은 옥소, $-OH$, $-O$ -알킬렌- OH , $-O$ -알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)($ 알킬렌- $OH)$, $-N(R^5)($ 알킬렌- O -알킬), 알킬, $-$ 알킬렌- OH , 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)($ 알킬렌- $OH)$, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 각각 R^{10} 으로 선택적으로 치환되고;
- [0174] R^4 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -알킬렌- OH , $-S(O)_m$ -알킬, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -사이클로알킬, 알킬, $-$ 알킬렌- O -알킬, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 R^8 로 선택적으로 치환된 $-$ 알킬렌-아릴이고;
- [0175] 각각의 R^5 는 독립적으로, H, 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 $-$ 알킬렌- OH , $-$ 알킬렌- NH_2 , $-$ 알킬렌- $N(R^9)_2$, $-$ 알킬렌- O -알킬렌- OH , $-$ 알킬렌- O -알킬렌- NH_2 , $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, $-$ 알킬렌- $COOH$, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0176] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S 또는 N으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0177] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0178] R^9 는 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R^9 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, $S(O)_t$, 또는 N으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0179] R^{10} 은 $-OH$, 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0180] X는 N 또는 CH이고;
- [0181] m은 0, 1, 또는 2이고;
- [0182] n은 0, 1, 또는 2이고; 그리고
- [0183] t는 0, 1, 또는 2이다.
- [0184] 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 화학식 IIA의 구조:
- [0185] [화학식 IIA]
-
- [0186]
- [0187] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며, 여기서:
- [0188] R^1 은 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 알킬렌-헤테로사이클릴이고;
- [0189] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;

- [0190] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고; R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-C(O)NR^5$ -알킬이고;
- [0191] R^3 은 옥소, $-OH$, $-O$ -알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (알킬렌- OH), 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (알킬렌- OH), $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0192] R^4 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -알킬렌- OH , $-S(O)_m$ -알킬, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -사이클로알킬, 알킬, 알콕시, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 R^8 로 선택적으로 치환된 -알킬렌-아릴이고;
- [0193] 각각의 R^5 는 독립적으로, H , 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 -알킬렌- OH , -알킬렌- NH_2 , -알킬렌- $N(R^9)_2$, -알킬렌- O -알킬렌- OH , -알킬렌- O -알킬렌- NH_2 , $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, -알킬렌- $COOH$, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0194] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O , S 또는 N 으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0195] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0196] R^9 는 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R^9 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O , $S(O)_t$, 또는 N 으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0197] X 는 N 또는 CH 이고;
- [0198] m 은 0, 1, 또는 2이고;
- [0199] n 은 0, 1, 또는 2이고; 그리고
- [0200] t 는 0, 1, 또는 2이다.
- [0201] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(3-$ 내지 6-원 사이클로알킬), $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(C_1-C_6$ 알콕시), 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(3-$ 내지 6-원 헤테로사이클릴)이다.
- [0202] 다른 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, $-(CH_2)_p$ -사이클로프로필, $-(CH_2)_p$ -사이클로부틸, $-(CH_2)_p$ -사이클로펜틸, 또는 $-(CH_2)_p$ -사이클로헥실이고; 여기서 p 는 1, 2, 또는 3이다.
- [0203] 또 다른 구현예에서, R^2 는 $-NH_2$ 이다.
- [0204] 일부 구현예에서, R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.
- [0205] 다른 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.
- [0206] 또 다른 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 8- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0207] 일부 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 6- 내지 10-원 아릴, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $-C(O)NR^5(C_1-C_6$ 알킬)이다.

[0208] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0209] 또 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.

[0210] 일부 구현예에서, R^3 은 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

[0211] 다른 구현예에서, R^3 은 $-(C_1-C_3 \text{ 알킬})OH$, $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, 또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0212] 다른 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, 또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 이다.

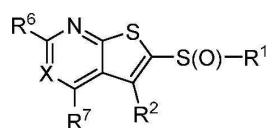
[0213] 또 다른 구현예에서, R^3 은 $-NHCH_2CH_2OH$ 또는 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 이다.

[0214] 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-OH$, $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)-(3- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 사이클로알킬})$, $C_1-C_6 \text{ 알킬}$, $C_1-C_6 \text{ 할로알킬}$, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이다.

[0215] 일부 구현예에서, n 은 1이다.

[0216] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 IIIA의 구조:

[0217] [화학식 IIIA]



[0218]

[0219] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 가지며,

[0220] 여기서: R^1 은 3- 내지 6-원 사이클로알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(3- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 사이클로알킬})$, 3-내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(3- \text{ 내지 } 6-원 \text{ 헤테로사이클릴})$ 이고;

[0221] R^2 는 $-NH_2$, CN , 또는 $-NHC(O)알킬$ 이고;

[0222] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;

[0223] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-C(O)-알킬$, $-C(O)O-알킬$, 또는 $-C(O)NR^5-알킬$ 이고,

- [0224] R^3 은 옥소, -OH, -O-알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (알킬렌-OH), 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (알킬렌-OH), $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고,
- [0225] R^4 는 옥소, 할로젠, -CN, $-N(R^5)_2$, -OH, -O-알킬렌-OH, $-S(O)_m$ -알킬, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -사이클로알킬, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 R^8 로 선택적으로 치환된 -알킬렌-아틸이고;
- [0226] 각각의 R^5 는 독립적으로, H, 알킬, -OH로 선택적으로 치환된 -알킬렌-OH, -알킬렌-NH₂, -알킬렌- $N(R^9)_2$, -알킬렌-O-알킬렌-OH, -알킬렌-O-알킬렌-NH₂, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, -알킬렌-COOH, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0227] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고,
- [0228] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0229] R^9 는 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R^9 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S(O)t, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0230] X는 N 또는 CH이고;
- [0231] m은 0, 1, 또는 2이고; 그리고
- [0232] t는 0, 1, 또는 2이다.
- [0233] 일부 구현예에서, R^1 은 3- 내지 5-원 사이클로알킬 또는 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-(3- \text{ 내지 } 5- \text{원 사이클로알킬})$ 이다.
- [0234] 다른 구현예에서, R^1 은 사이클로부틸이다.
- [0235] 또 다른 구현예에서, R^1 은 바이사이클릭 4- 내지 6-원 사이클로알킬이다.
- [0236] 일부 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_6 , 알킬, C_1-C_6 , 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 6- 내지 10-원 아틸, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아틸, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-C(O)NR^5(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.
- [0237] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_4 알킬, C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아틸이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아틸이다.
- [0238] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 알킬, C_1-C_3 할로알킬, 3-원 사이클로알킬, 페닐, 4-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아틸이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 할로알킬, 3-원 사이클로알킬, 페닐, 4-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아틸이다.
- [0239] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, -CF₃, 이소프로필, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 피라졸, 또는 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, -CF₃, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 피라졸, 또는 트리아졸이다.

[0240] 일부 구현예에서, R^3 은 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이다.

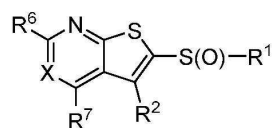
[0241] 다른 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, 또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0242] 또 다른 구현예에서, R^3 은 $-NHCH_2CH_2OH$ 또는 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 이다.

[0243] 일부 구현예에서, 이론에 의해 제한되지 않으면서, 출원인은 놀랍게도 그리고 예기치 않게 R^7 위치의 치환기가 hERG 억제(IC_{50}), 차단, 및 유출 비를 포함하여 hERG 활성을 개선하도록 변형될 수 있음을 발견하였다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 특정 6- 내지 10-원 아릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 페닐) 및 5- 내지 10-원 헤테로아릴(예를 들어, 선택적으로 치환된 피리딜, 피라졸, 및 트리아졸)이 유익한 hERG 특성을 갖는 것으로 관찰되었다. 일부 구현예에서, 특정 C_1-C_6 할로알킬(예를 들어, $-CF_3$)은 개선된 hERG 억제(IC_{50})를 나타내는 동시에 반감기 및 용해도를 개선하였다.

[0244] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 IVA의 구조:

[0245] [화학식 IVA]



[0246]

[0247] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 가지며, 여기서:

[0248] R^1 은 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 알킬렌-헤테로사이클릴이고;

[0249] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;

[0250] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고,

[0251] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 C_1-C_6 할로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0252] R^3 은 옥소, $-OH$, $-O$ -알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(\text{알킬렌-OH})$, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(\text{알킬렌-OH})$, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;

[0253] 각 R^5 는 독립적으로, H, 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 $-알킬렌-OH$, $-알킬렌-NH_2$, $-알킬렌-N(R^9)_2$, $-알킬렌-O$ -알킬렌-OH, $-알킬렌-O$ -알킬렌- NH_2 , $-C(O)$ -알킬, $-알킬렌-COOH$, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;

[0254] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

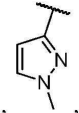
[0255] R^4 는 할로겐, 알킬, 또는 알콕시이고;

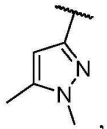
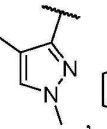
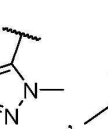
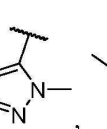
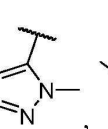
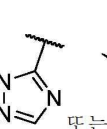
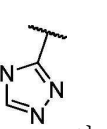
[0256] X는 N 또는 CH이고; 그리고

[0257] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0258] 일부 구현예에서, R⁷은 각각이 R⁴로 선택적으로 치환된 -CF₃, 피리딜, 피라졸, 페닐, 또는 트리아졸이다.

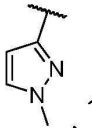
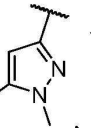
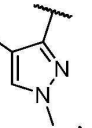
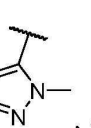
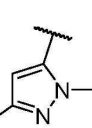
[0259] 다른 구현예에서, R⁷은 -CF₃, 피리딜, 플루오로페닐, 또는 할로겐 또는 메틸로 선택적으로 치환된 트리아졸이다.

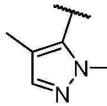
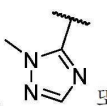
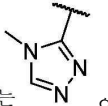
[0260] 다른 구현예에서, R⁷은 -CF₃, , , , ,

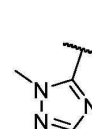
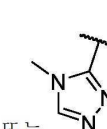
[0261] , , , , , , 또는 이다.

[0262] 또 다른 구현예에서, R⁷은 -CF₃이다.

[0263] 또 다른 구현예에서, R⁷은 이다.

[0264] 일부 구현예에서, R⁷은 , , , , ,

[0265] ,  또는 이다.

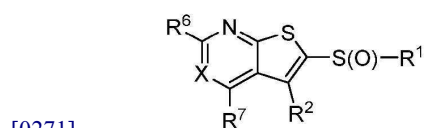
[0266] 일부 구현예에서, R⁷은 , ,  또는 이다.

[0267] 다른 구현예에서, R⁶은 하나 이상의 R³으로 선택적으로 치환된 8- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로아릴이다.

[0268] 일부 구현예에서, 이론에 의해 제한되지 않으면서, 출원인은 놀랍게도 그리고 예기치 않게 R⁷ 위치의 3- 내지 6-원 사이클로알킬이 PDGH 활성을 유지하면서 용해도를 개선할 수 있음을 발견하였다.

[0269] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 VA의 구조:

[0270] [화학식 VA]

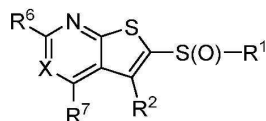


[0272] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖고, 여기서:

[0273] R¹은 사이클로알킬, -알킬렌-사이클로알킬, -알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 -알킬렌-헤테로사이클릴이고;

- [0274] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;
- [0275] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0276] R^7 은 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 3- 내지 6-원 사이클로알킬이고;
- [0277] R^3 은 옥소, $-OH$, $-O$ -알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (알킬렌- $-OH$), 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (알킬렌- $-OH$), $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0278] R^4 는 할로젠, $-CN$, $-NH_2$, $-OH$, 또는 C_1 - C_3 알킬이고;
- [0279] 각 R^5 는 독립적으로, H, 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 $-$ 알킬렌- $-OH$, $-$ 알킬렌- $-NH_2$, $-$ 알킬렌- $-N(R^9)_2$, $-$ 알킬렌- $-O$ -알킬렌- $-OH$, $-$ 알킬렌- $-O$ -알킬렌- $-NH_2$, $-C(O)$ -알킬, $-$ 알킬렌- $-COOH$, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0280] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0281] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0282] X는 N 또는 CH이고;
- [0283] m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0284] 일부 구현예에서, R^7 은 사이클로프로필이다.
- [0285] 다른 구현예에서, R^1 은 3- 내지 6-원 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(3$ -내지 6-원 사이클로알킬), $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(C_1-C_6$ 알콕시), 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $(3$ - 내지 6-원 헤테로사이클릴)이다.
- [0286] 일부 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, $-(CH_2)_p$ -사이클로프로필, $-(CH_2)_p$ -사이클로부틸, $-(CH_2)_p$ -사이클로펜틸, 또는 $-(CH_2)_p$ -사이클로헥실이고; 여기서, p는 1, 2, 또는 3이다.
- [0287] 일부 구현예에서, R^3 은 $-O$ -(C_1-C_6 알킬렌)- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)$ (C_1-C_6 알킬렌- $-OH$), $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)$ (C_1-C_6 알킬렌- $-OH$), $-C(O)$ (C_1-C_6 알킬), $-C(O)O$ (C_1-C_6 알킬), 또는 $-S(O)_m$ (C_1-C_6 알킬)이다.
- [0288] 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) CH_2CH_2OH , $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬), $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬), $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) SO_2CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬), 또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3$ 알킬) $_2$ 이다.
- [0289] 다른 구현예에서, R^3 은 $-NHCH_2CH_2OH$ 또는 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 이다.
- [0290] 일부 구현예에서, 이론에 의해 제한되지 않으면서, 출원인은 놀랍게도 그리고 예기치 않게 R^6 위치가 특정 R^3 기로 치환되어 용해도 및 활성을 개선할 수 있음을 발견하였다.
- [0291] 다른 구현예에서, 화합물은 화학식 VIA의 구조:

[0292] [화학식 VIA]



[0293]

[0294] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 가지고, 여기서:

[0295] R^1 은 사이클로알킬, -알킬렌-사이클로알킬, -알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 -알킬렌-헤테로사이클릴이고;

[0296] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;

[0297] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 치환된 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고,

[0298] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-C(O)NR^5$ -알킬이고,

[0299] R^3 은 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 또는 $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;

[0300] R^4 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -알킬렌-OH, $-S(O)_m$ -알킬, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -사이클로알킬, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 R^8 로 선택적으로 치환된 -알킬렌-아릴이고;

[0301] 각 R^5 는 독립적으로 H, C_1-C_6 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-OH$, $-알킬렌-NH_2$, $-알킬렌-N(R^9)_2$, $-알킬렌-O-알킬렌-OH$, $-알킬렌-O-알킬렌-NH_2$, $-C(O)(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, $-C(O)O(C_1-C_6 \text{ 알킬})$, 알킬렌-COOH, 또는 $-S(O)_m(C_1-C_6 \text{ 알킬})$ 이고;

[0302] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 선택적으로 O, S 또는 N으로부터 선택된 추가 헤테로원자를 함유하는, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고, 여기서 헤테로사이클은 R^8 로 선택적으로 치환되고;

[0303] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0304] X는 N 또는 CH이고;

[0305] m은 0, 1, 또는 2이다.

[0306] 일부 구현예에서, R^3 은 $-O-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$ 또는 $-N(R^5)(C_1-C_6 \text{ 알킬렌-OH})$ 이다.

[0307] 다른 구현예에서, R^5 는 H, C_1-C_6 알킬, $-(C_1-C_6 \text{ 알킬렌})-OH$, 또는 $-S(O)_2(C_1-C_3 \text{ 알킬})$ 이다.

[0308] 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2OH$, $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})CH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3 \text{ 알킬})SO_2CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, 또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0309] 다른 구현예에서, R^3 은 $-NHCH_2CH_2OH$ 또는 $-N(CH_3)CH_2CH_2OH$ 이다.

- [0310] 또 다른 구현예에서, R^3 은 $-NHCH_2CH_2OH$ 이다.
- [0311] 일부 구현예에서, R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.
- [0312] 다른 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.
- [0313] 일부 구현예에서, R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 푸란, 티오펜, 피롤, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피라졸, 이미다졸, 트리아졸, 피리딘, 피리미딘, 피리다진, 또는 피라진이다.
- [0314] 다른 구현예에서, R^6 은 티아졸, 이미다졸, 옥사졸, 피리딘, 또는 피리미딘이다.
- [0315] 일부 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 8- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0316] 다른 구현예에서, R^6 은 모르폴린, 피리딘-온, 또는 피페리딘으로부터 선택된, 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴이다.
- [0317] 일부 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1-C_3 할로알킬, 3-원 사이클로알킬, 페닐, 4-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.
- [0318] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, $-CF_3$, 사이클로프로필, 페닐, 피라졸, 피리딜, 또는 트리아졸이다.
- [0319] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 VIIA의 구조:
- [0320] [화학식 VIIA]
-
- [0321]
- [0322] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖고, 여기서:
- [0323] R^1 은 사이클로알킬, 알킬렌-사이클로알킬, 알킬렌-알콕시, 헤테로사이클릴, 또는 알킬렌-헤테로사이클릴이고;
- [0324] R^2 는 $-NH_2$, CN, 또는 $-NHC(O)$ 알킬이고;
- [0325] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 융합된 바이사이클릭 헤테로사이클릴 또는 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이고;
- [0326] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-C(O)NR^5$ -알킬이고;
- [0327] R^3 은 옥소, $-OH$, $-O$ -알킬렌- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)($ 알킬렌- $OH)$, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;
- [0328] R^4 는 옥소, 할로젠, $-CN$, $-N(R^5)_2$, $-OH$, $-O$ -알킬렌- OH , $-S(O)_m$ -알킬, $-C(O)$ -알킬, $-C(O)$ -사이클로알킬, 알킬, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 또는 R^8 로 선택적으로 치환된 -알킬렌-아릴이고;
- [0329] 각 R^5 는 독립적으로, H, 알킬, $-OH$ 로 선택적으로 치환된 -알킬렌- OH , -알킬렌- O -알킬렌- OH , -알킬렌- O -알킬렌- NH_2 , $-C(O)$ -알킬, $-C(O)O$ -알킬, 또는 $-S(O)_m$ -알킬이고;

- [0330] 또는 대안적으로, 2개의 R^5 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R^8 로 선택적으로 치환된, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;
- [0331] R^8 은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0332] X는 N 또는 CH이고; 그리고
- [0333] m은 0, 1, 또는 2이다.
- [0334] 일부 구현예에서, R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 8- 내지 10-원 융합된 바이사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0335] 일부 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 6- 내지 10-원 아릴, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 5- 내지 10-원 헤테로아릴, $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $-C(O)NR^5(C_1-C_6$ 알킬)이다.
- [0336] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_4 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.
- [0337] 또 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.
- [0338] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_3 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 피라졸, 피리딜, 또는 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 페닐, 피라졸, 피리딜, 또는 트리아졸이다.
- [0339] 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, $-CF_3$, 이소프로필, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 또는 트리아졸이다. 다른 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된, $-CF_3$, 사이클로프로필, 페닐, 피리딜, 또는 트리아졸이다.
- [0340] 일부 구현예에서, R^1 은 C_1 - C_6 알킬, C_1 - C_6 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, $-(C_1-C_6$ 알킬렌)-(3- 내지 6-원 사이클로알킬), $-(C_1-C_6$ 알킬렌)-(C₁-C₆ 알콕시), 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴, 또는 $-(C_1-C_6$ 알킬렌)-(3- 내지 6-원 헤테로사이클릴)이다.
- [0341] 다른 구현예에서, R^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, $-(CH_2)_p$ -사이클로프로필, $-(CH_2)_p$ -사이클로부틸, $-(CH_2)_p$ -사이클로펜틸, 또는 $-(CH_2)_p$ -사이클로헥실이고; 여기서, p는 1, 2, 또는 3이다.
- [0342] 일부 구현예에서, R^3 은 $-O-(C_1-C_6$ 알킬렌)- $N(R^5)_2$, $-N(R^5)_2$, $-N(R^5)(C_1-C_6$ 알킬렌-OH), $-C(O)N(R^5)_2$, $-C(O)N(R^5)(C_1-C_6$ 알킬렌-OH), $-C(O)(C_1-C_6$ 알킬), $-C(O)O(C_1-C_6$ 알킬), 또는 $-S(O)_m(C_1-C_6$ 알킬)이다.
- [0343] 다른 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬)₂, $-NHCH_2CH_2OH$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) CH_2CH_2OH , $N(CH_2CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH(CH_2OH)_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH(CH_2OH)_2$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$, $-NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH_2$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2NH_2$, $-NHCH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬), $-NHCH_2CH_2N(C_1-C_3$ 알킬)₂, $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬), $-N(C_1-C_3$ 알킬) $CH_2CH_2N(C_1-C_3$ 알킬)₂, $-NHSO_2CH_3$, $-N(C_1-C_3$ 알킬) SO_2CH_3 , $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, $-OCH_2CH_2NH(C_1-C_3$ 알킬),

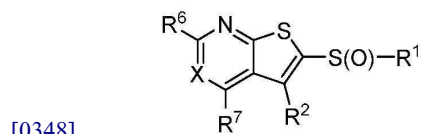
또는 $-OCH_2CH_2N(C_1-C_3 \text{ 알킬})_2$ 이다.

[0344] 일부 구현예에서, R³은 -NHCH₂CH₂OH 또는 -N(CH₃)CH₂CH₂OH이다.

[0345] 다른 구현예에서, R⁴는 할로젠, -CN, -N(R⁵)₂, -OH, -O-(C₁-C₆ 알킬렌)-OH, -S(O)_m(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)-(3- 내지 6-원 사이클로알킬), C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이다.

[0346] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 VIIIA의 구조:

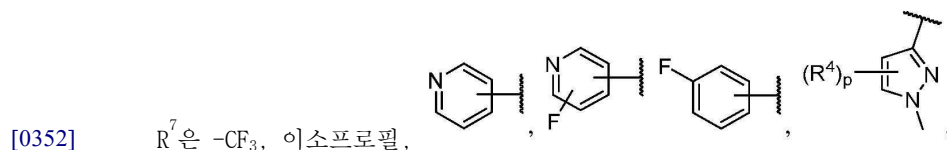
[0347] [화학식 VIIIA]



[0349] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖고, 여기서: R¹은 사이클로부틸 또는 -(C₁-C₄ 알킬렌)-(C₁-C₃ 알콕시)이고;

[0350] R²는 -NH₂, CN, 또는 -NHC(O)알킬이고;

[0351] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴이고,



[0353] $\text{N}^{\ominus}$, $\text{N} \equiv \text{N}$ 또는 $\text{N}^{\ominus}$ 이고,

[0354] R³은 옥소, -OH, -O-알킬렌-OH, -O-알킬렌-N(R⁵)₂, -N(R⁵)₂, -N(R⁵)(알킬렌-OH), -N(R⁵)(알킬렌-O-알킬), 알킬, -알킬렌-OH, 할로알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, -C(O)N(R⁵)₂, -C(O)N(R⁵)(알킬렌-OH), -C(O)-알킬, -C(O)O-알킬, 또는 -S(O)_m-알킬이고, 여기서 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴은 각각 R¹⁰으로 선택적으로 치환되고;

[0355] R⁴는 C₁-C₃ 알킬이고;

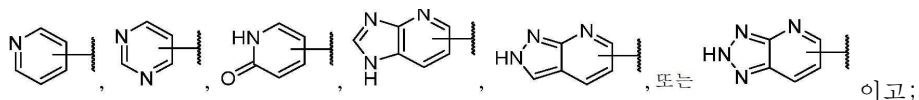
[0356] 각 R⁵는 독립적으로, H, 알킬, -OH로 선택적으로 치환된 -알킬렌-OH, -알킬렌-NH₂, -알킬렌-N(R⁹)₂, -알킬렌-O-알킬렌-OH, -알킬렌-O-알킬렌-NH₂, -C(O)-알킬, -C(O)O-알킬, -알킬렌-COOH, 또는 -S(O)_m-알킬이고;

[0357] 또는 대안적으로, 2개의 R⁵는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로원자를 선택적으로 함유하는, R⁸ 선택적으로 치환된, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

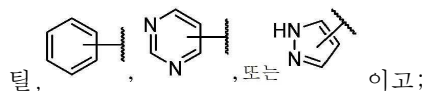
[0358] R⁸은 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;

[0359] R^9 는 H 또는 알킬이거나, 또는 2개의 R^9 는 이들이 부착된 N 원자와 함께 O, S(O)t, 또는 N으로부터 선택된 추가의 헤테로워자를 선택적으로 함유하는, 4- 내지 7-원 헤테로사이클을 형성할 수 있고;

- [0360] R^{10} 은 -OH, 할로젠, 알킬, 또는 알콕시이고;
- [0361] X는 N 또는 CH이고;
- [0362] m은 0, 1, 또는 2이고;
- [0363] p는 0 또는 1이고; 그리고
- [0364] t는 0, 1, 또는 2이다.
- [0365] 또 다른 구현예에서, R^2 는 -NH₂이다.
- [0366] 일부 구현예에서, R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로사이클릴 또는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이다.
- [0367] 다른 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 5- 내지 6-원 헤테로아릴이다.
- [0368] 또 다른 구현예에서, R^6 은 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된 8- 내지 10-원 바이사이클릭 헤테로아릴이다.
- [0369] 일부 구현예에서, R^3 은 -O-(C₁-C₆ 알킬렌)-N(R^5)₂, -N(R^5)₂, -N(R^5)(C₁-C₆ 알킬렌-OH), -C(O)N(R^5)₂, -C(O)N(R^5)(C₁-C₆ 알킬렌-OH), -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)O(C₁-C₆ 알킬), 또는 -S(O)_m(C₁-C₆ 알킬)이다.
- [0370] 다른 구현예에서, R^3 은 -(C₁-C₃ 알킬)OH, -NH₂, -N(C₁-C₃ 알킬)₂, -NHCH₂CH₂OH, -N(C₁-C₃ 알킬)CH₂CH₂OH, N(CH₂CH₂OH)₂, -NHCH₂CH(CH₂OH)₂, -N(C₁-C₃ 알킬)CH₂CH(CH₂OH)₂, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, -NHCH₂CH₂OCH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH₂, -N(C₁-C₃ 알킬)CH₂CH₂NH₂, -NHCH₂CH₂NH(C₁-C₃ 알킬), -NHCH₂CH₂N(C₁-C₃ 알킬)₂, -N(C₁-C₃ 알킬)CH₂CH₂NH(C₁-C₃ 알킬), -N(C₁-C₃ 알킬)CH₂CH₂N(C₁-C₃ 알킬)₂, -NHSO₂CH₃, -N(C₁-C₃ 알킬)SO₂CH₃, -OCH₂CH₂OH, -OCH₂CH₂NH₂, -OCH₂CH₂NH(C₁-C₃ 알킬), 또는 -OCH₂CH₂N(C₁-C₃ 알킬)₂이다.
- [0371] 또 다른 구현예에서, R^3 은 -NHCH₂CH₂OH 또는 -N(CH₃)CH₂CH₂OH이다.
- [0372] 일부 구현예에서, R^4 는 할로젠, -CN, -N(R^5)₂, -OH, -O-(C₁-C₆ 알킬렌)-OH, -S(O)_m(C₁-C₆ 알킬), -C(O)(C₁-C₆ 알킬), -C(O)-(3- 내지 6-원 사이클로알킬), C₁-C₆ 알킬, C₁-C₆ 할로알킬, 3- 내지 6-원 사이클로알킬, 또는 3- 내지 6-원 헤테로사이클릴이다.
- [0373] 일부 구현예에서, n은 1이다.
- [0374] 일부 구현예에서, 화합물은 화학식 IXA의 구조:
- [0375] [화학식 IXA]
-
- [0376]
- [0377] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖고, 여기서:
- [0378] R^1 은 사이클로부틸 또는 -(C₁-C₄ 알킬렌)-(C₁-C₃ 알콕시)이고;
- [0379] R^2 는 -NH₂, CN, 또는 -NHC(O)알킬이고;
- [0380] R^6 은 각각이 하나 이상의 R^3 으로 선택적으로 치환된



[0381] R^7 은 각각이 하나 이상의 R^4 로 선택적으로 치환된 $-CF_3$, 이소프로필, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 또는 이고;



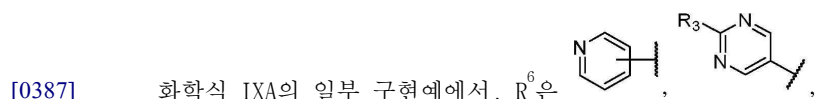
[0382] R^3 은 $-NH_2$, $-NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$, $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-OH$, 또는 C_1-C_3 알킬이고;

[0383] R^4 는 C_1-C_3 알킬이고; 그리고

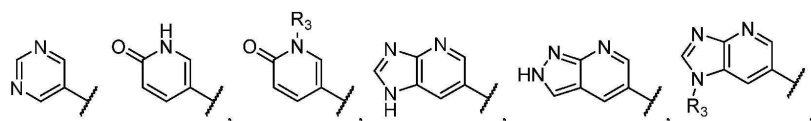
[0384] X는 N 또는 CH이다.

[0385] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^1 은 사이클로부틸이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^1 은 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_1-C_3 \text{ 알콕시})$ 이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^1 $-(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-(C_1-C_3 \text{ 알콕시})$ 는 $-(C_2-C_3 \text{ 알킬렌})-(C_1 \text{ 알콕시})$ 이다.

[0386] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^2 는 $-NH_2$ 이다.



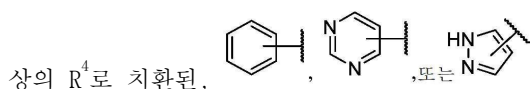
[0387] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^6 은



[0388] R^3 은 $-NH_2$ 이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$ 이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-OH$ (예를 들어, $-NH(C_2-C_4 \text{ 알킬렌})-OH$)이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.

[0389] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH_2$ 이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH(C_1-C_3 \text{ 알킬})$ 이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 $-NH(C_1-C_4 \text{ 알킬렌})-OH$ (예를 들어, $-NH(C_2-C_4 \text{ 알킬렌})-OH$)이다. 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^3 은 C_1-C_3 알킬(예를 들어, 메틸 또는 에틸)이다.

[0390] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^7 은 $-CF_3$, 이소프로필, 사이클로프로필, 또는 사이클로부틸이다. 일부 구현예에서, 화학식 IXA의 일부 구현예에서, R^7 은 이소프로필이다. 화학식 VII의 일부 구현예에서, R^7 은 각각이 하나 이

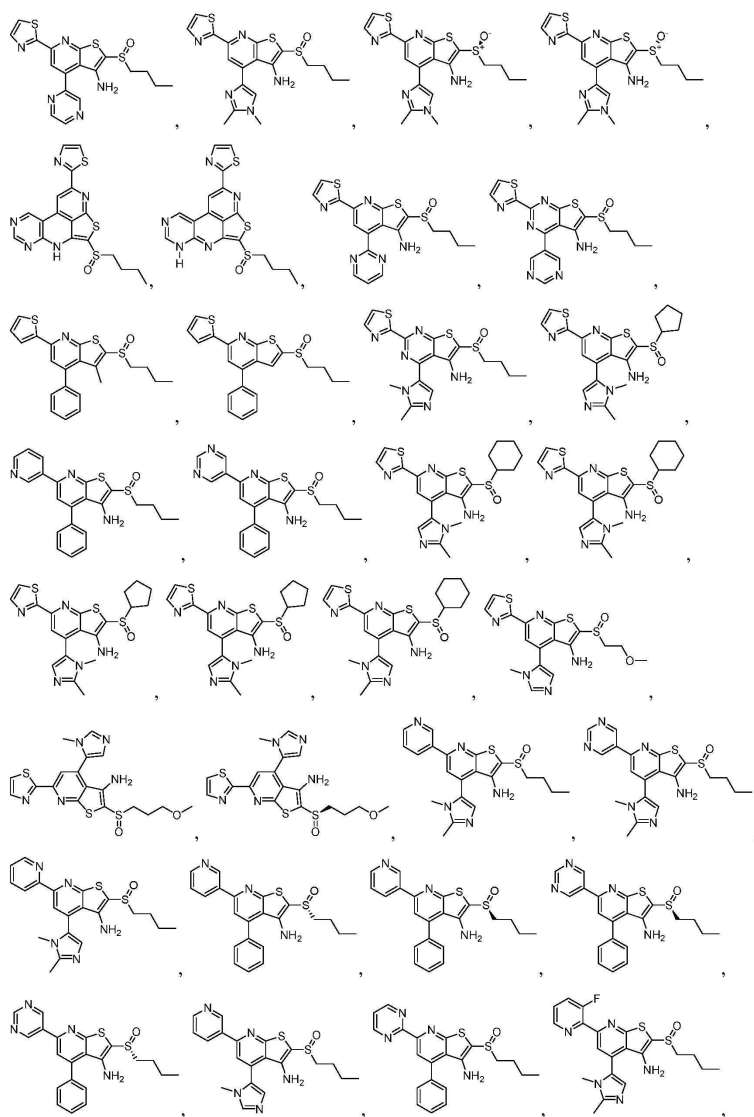


상의 R^4 로 치환된, 이다. 일부 구현예에서, 각 R^4 는 독립적으로 메틸 또는 에틸로부터 선택된다.

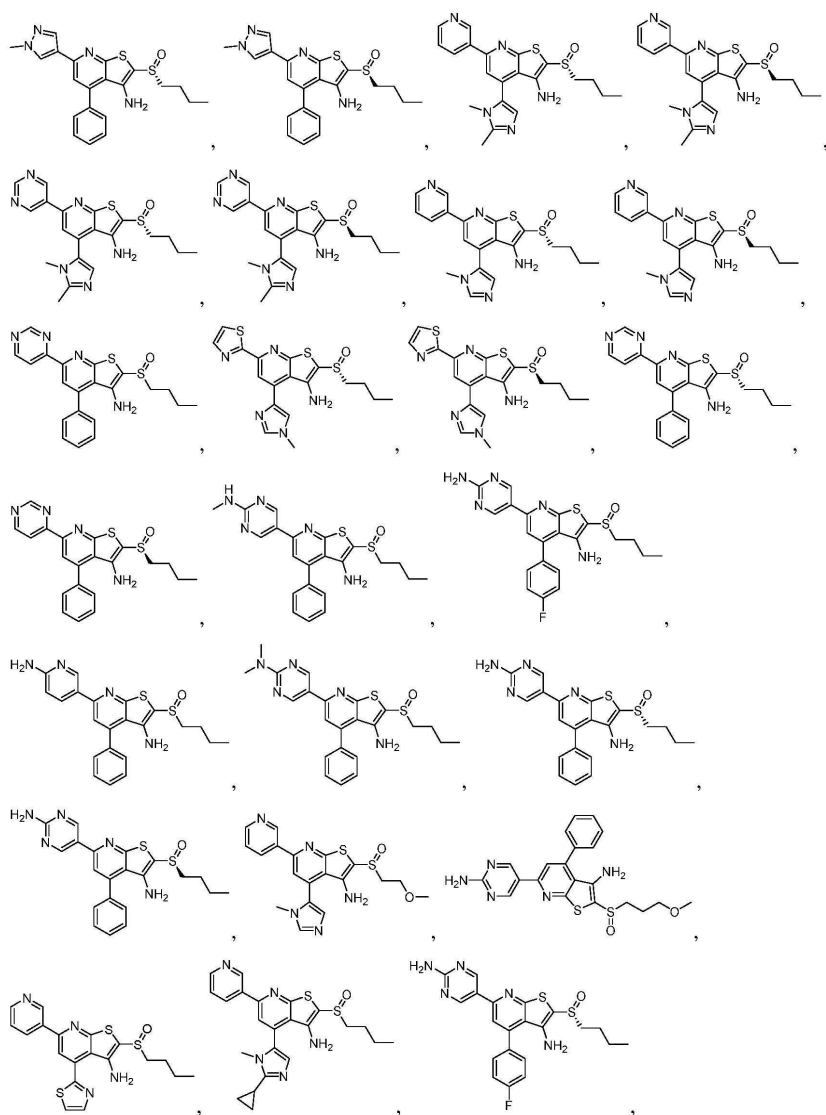
[0391] 화학식 IXA의 일부 구현예에서, X는 $-CH$ 이다.

[0392] 화학식 I, II, III, IV, V, IA, IIA, IIIA, IVA, VA, VIA, VIIA, VIIIA, 및 IXA를 갖는 화합물의 예는 미국 특허 출원 공개 번호 제2015/0072998호, 제2017/0165241호, 제2017/0173028호, 제2018/0118756호, 국제 공개 WO2018/218251호, 및 WO2020/106998호에 기재되어 있으며, 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

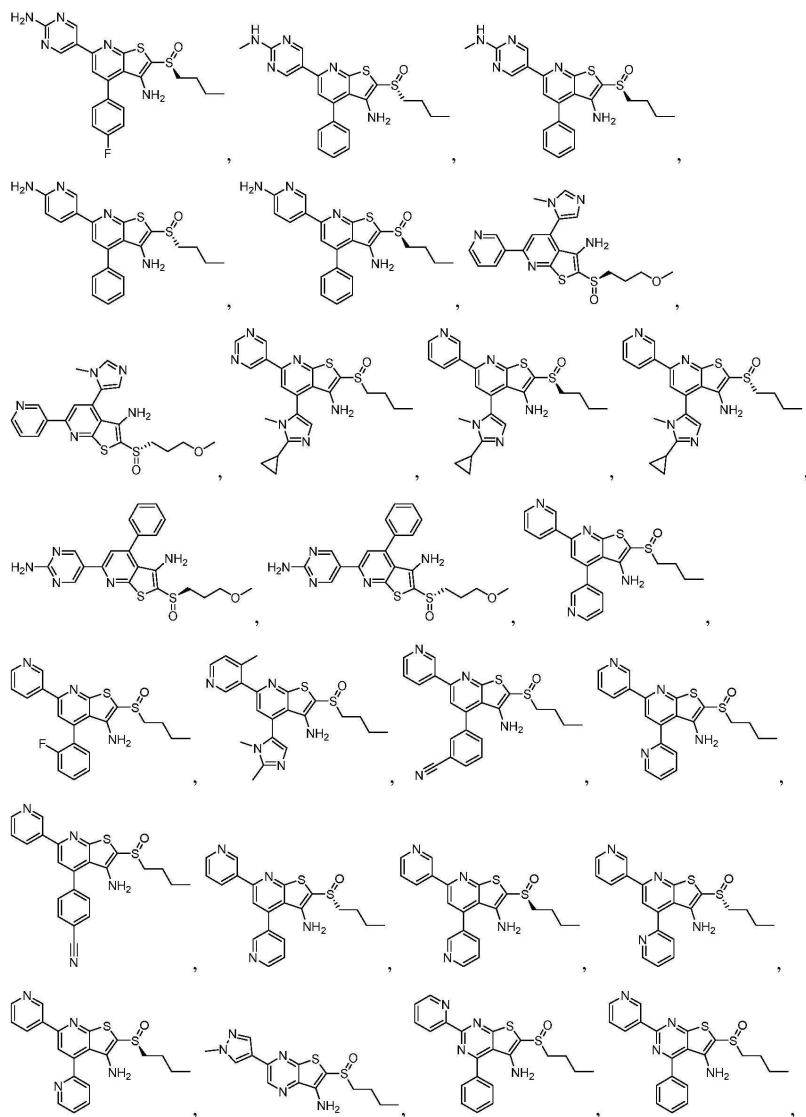
[0393] 예를 들어, 15-PGDH 억제제는 하기 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물로부터 선택된 화합물을 포함할 수 있다:



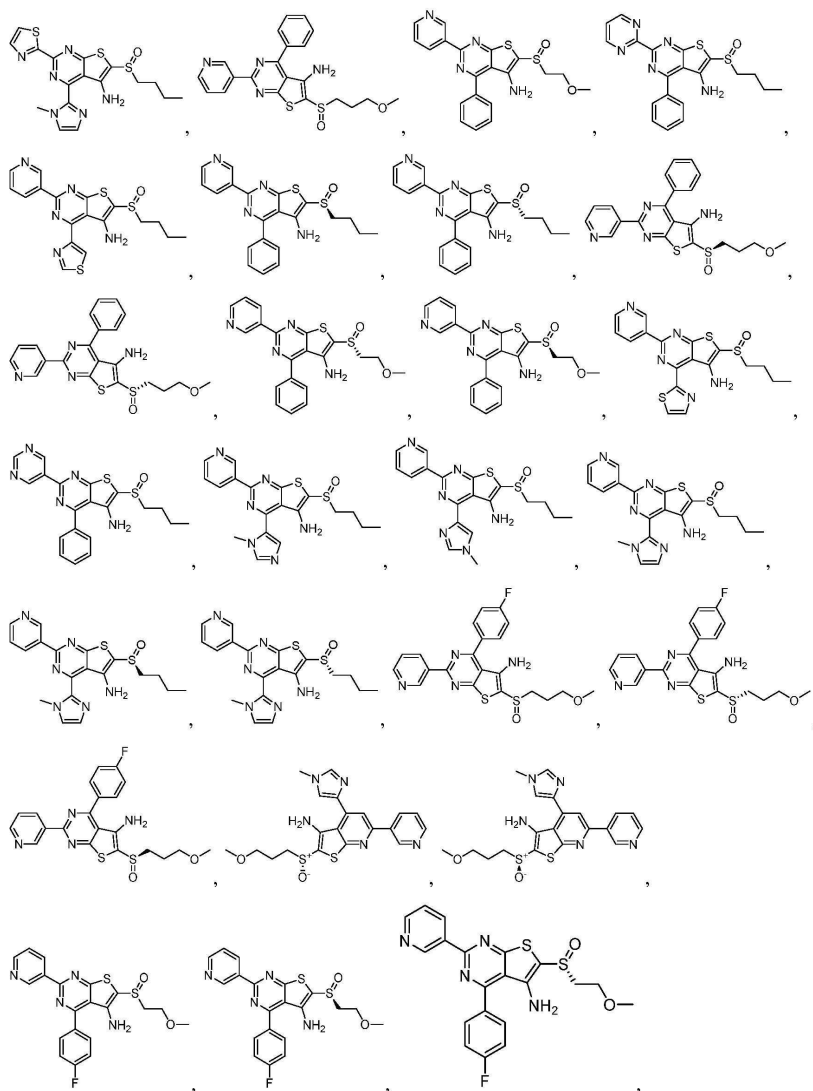
[0394]



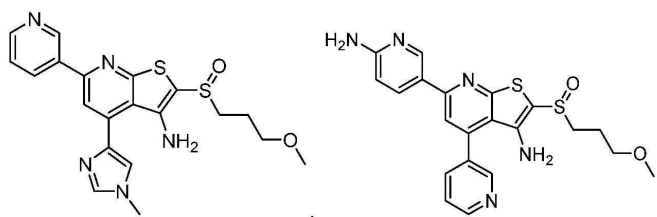
[0395]



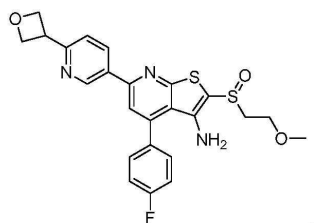
[0396]

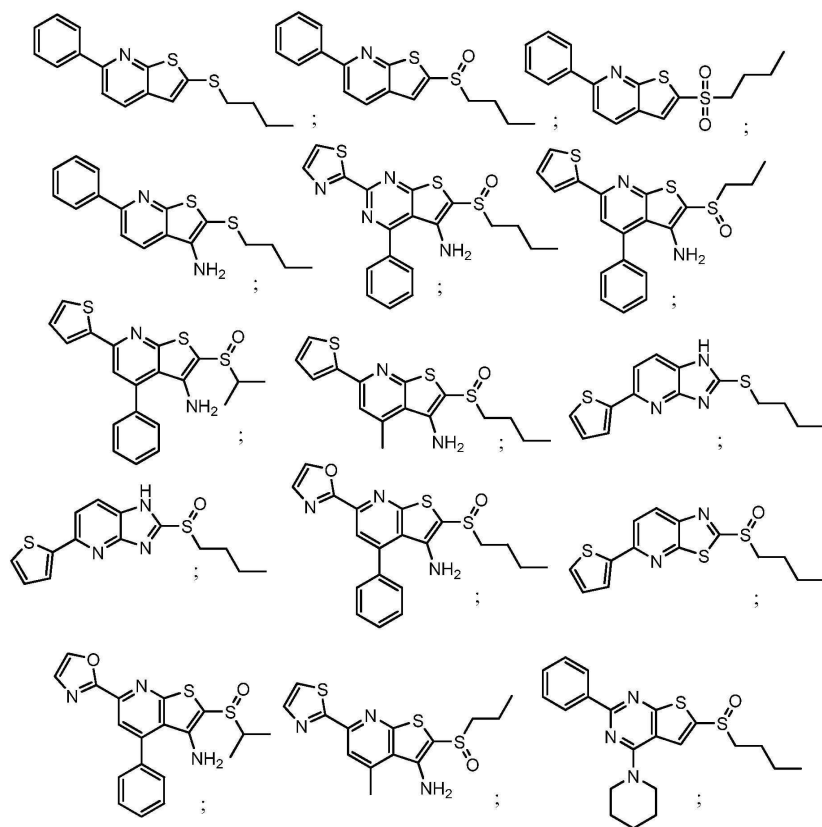


[0397]

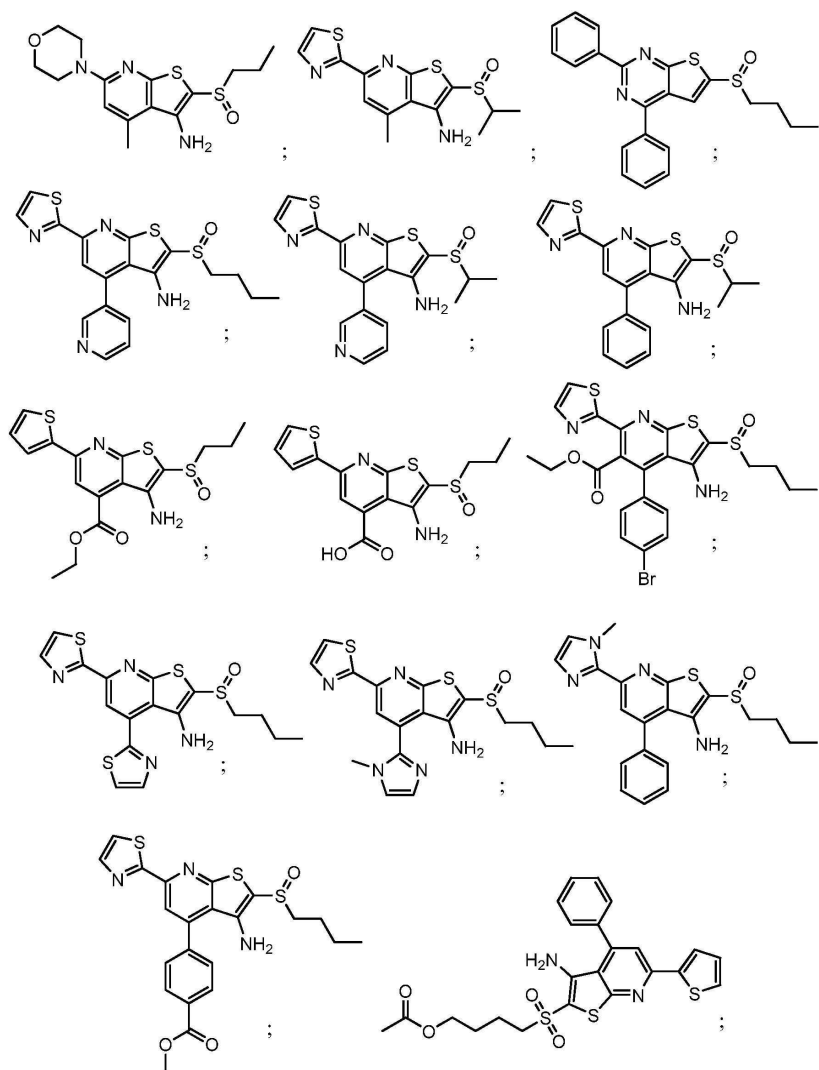


[0398]

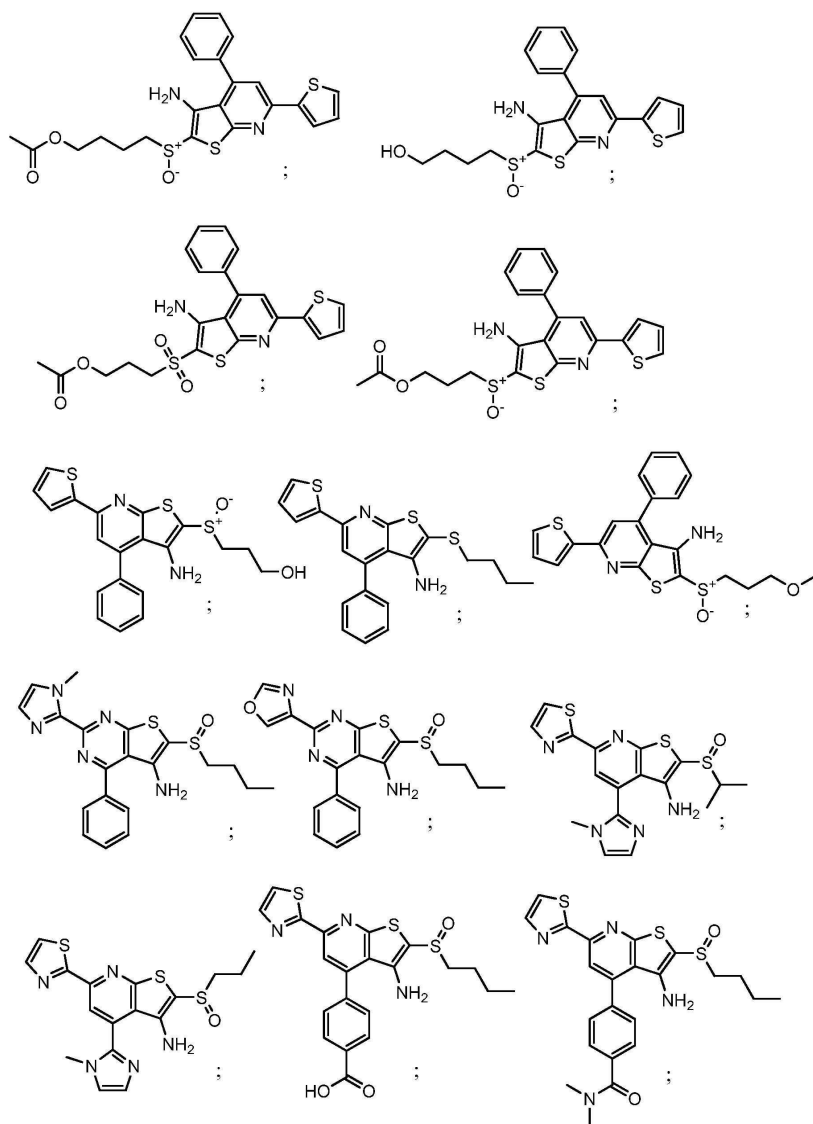




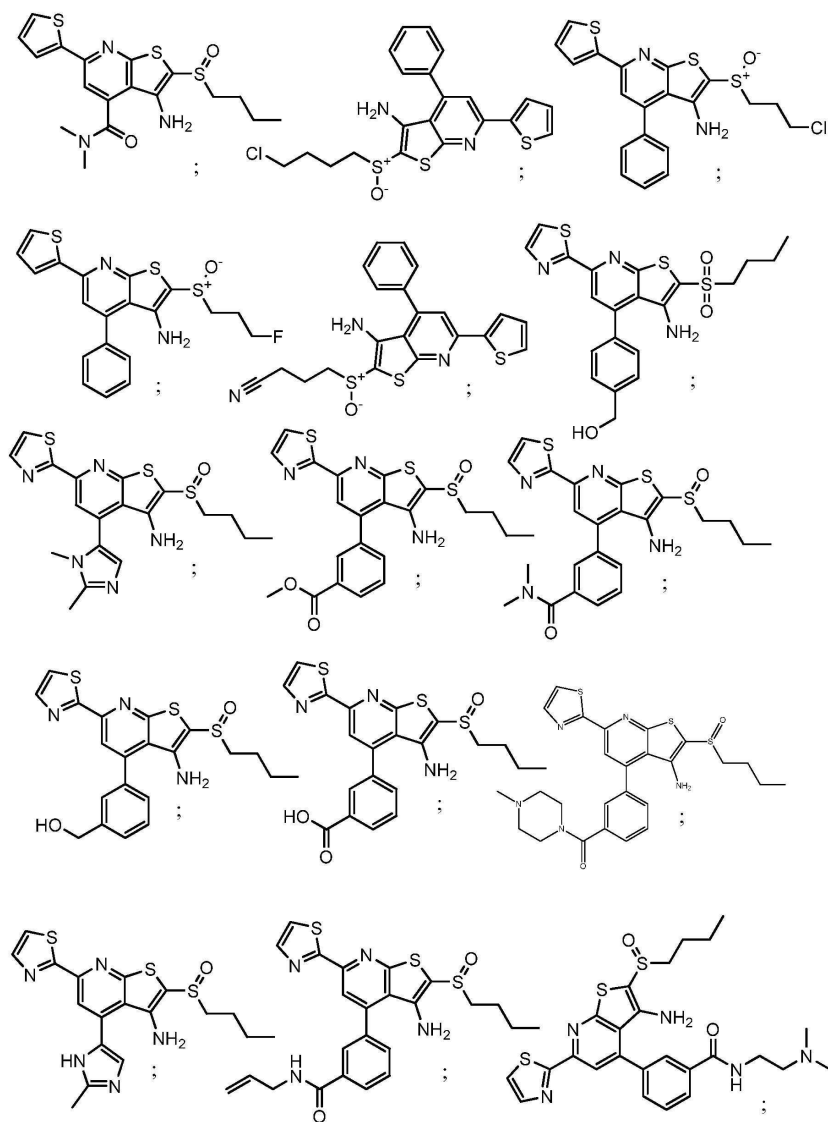
[0399]



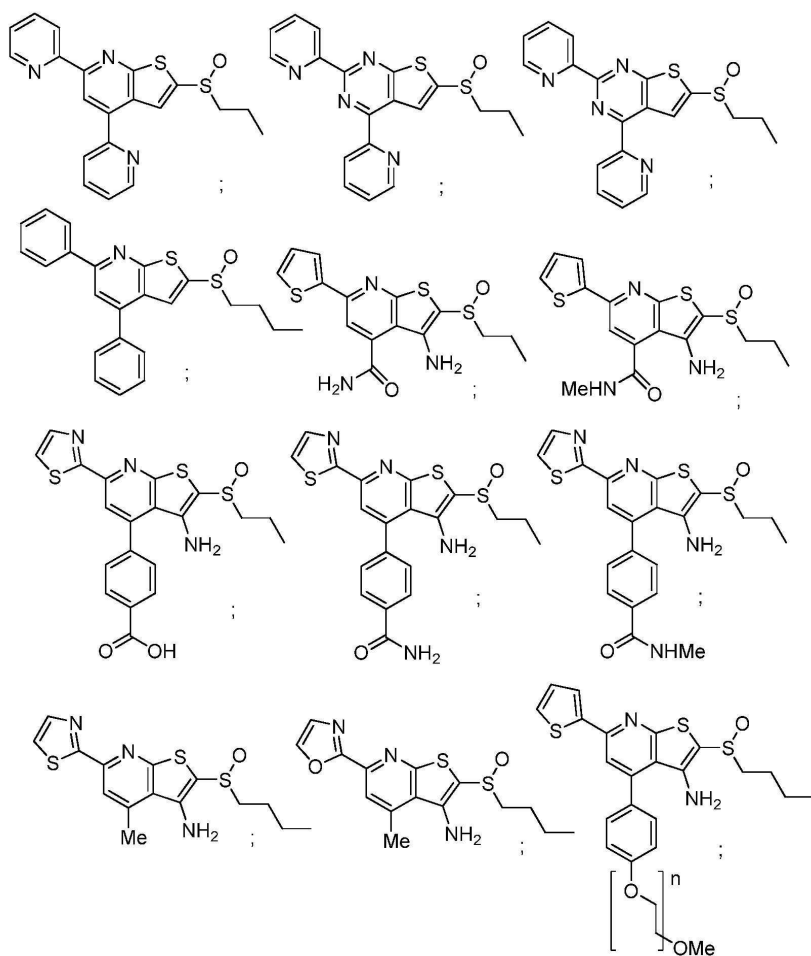
[0400]



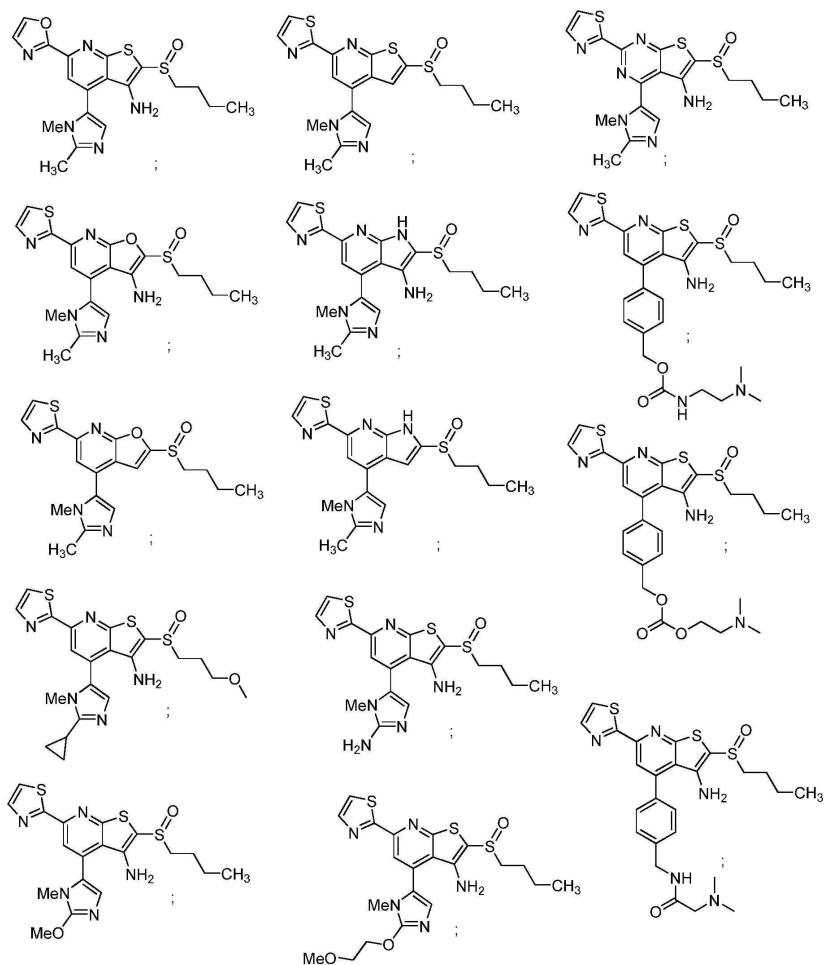
[0401]



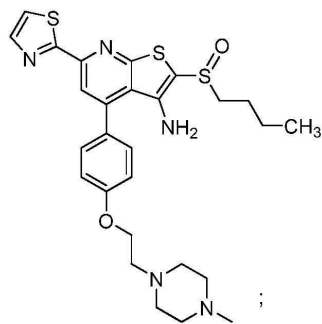
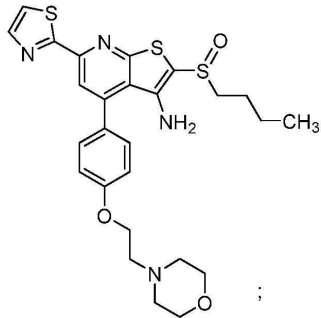
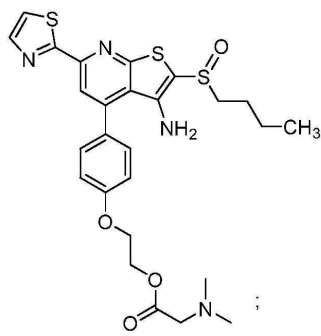
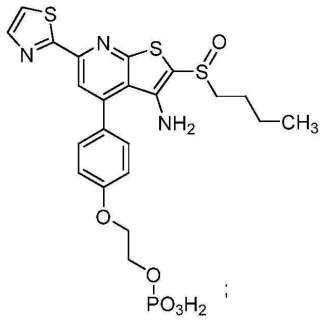
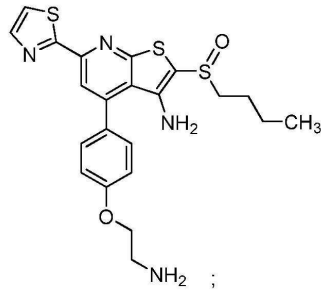
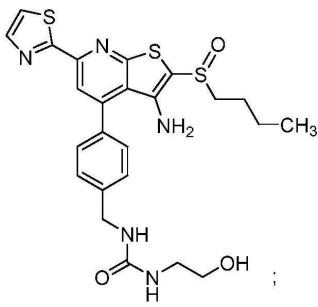
[0402]



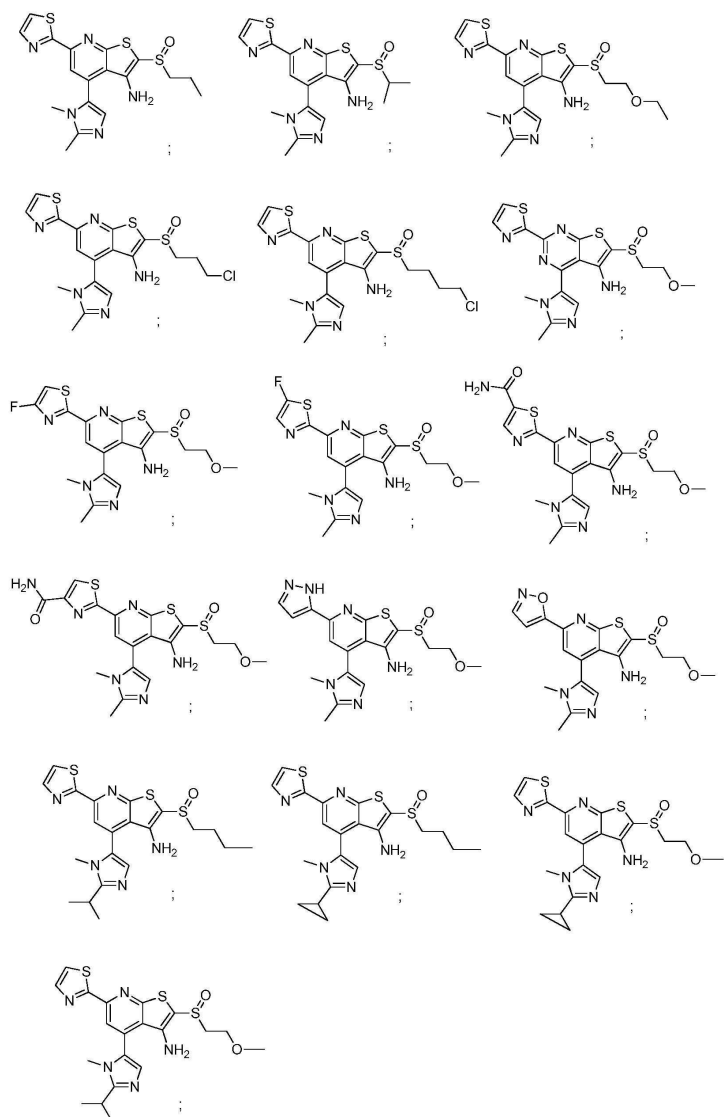
[0403]



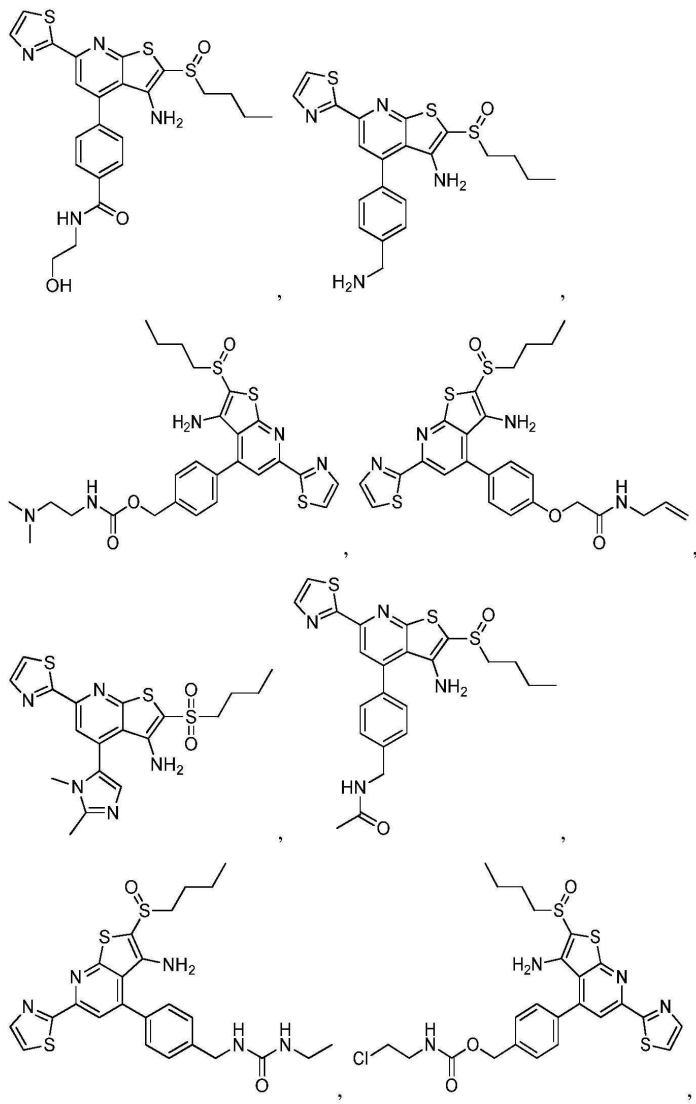
[0404]



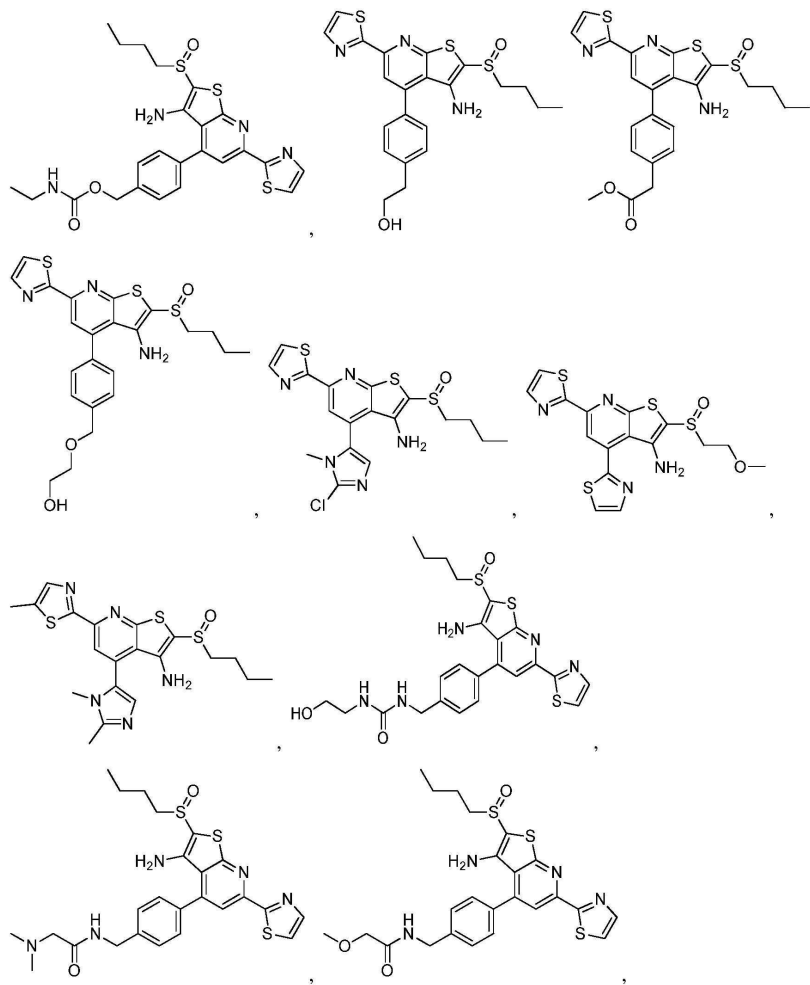
[0405]



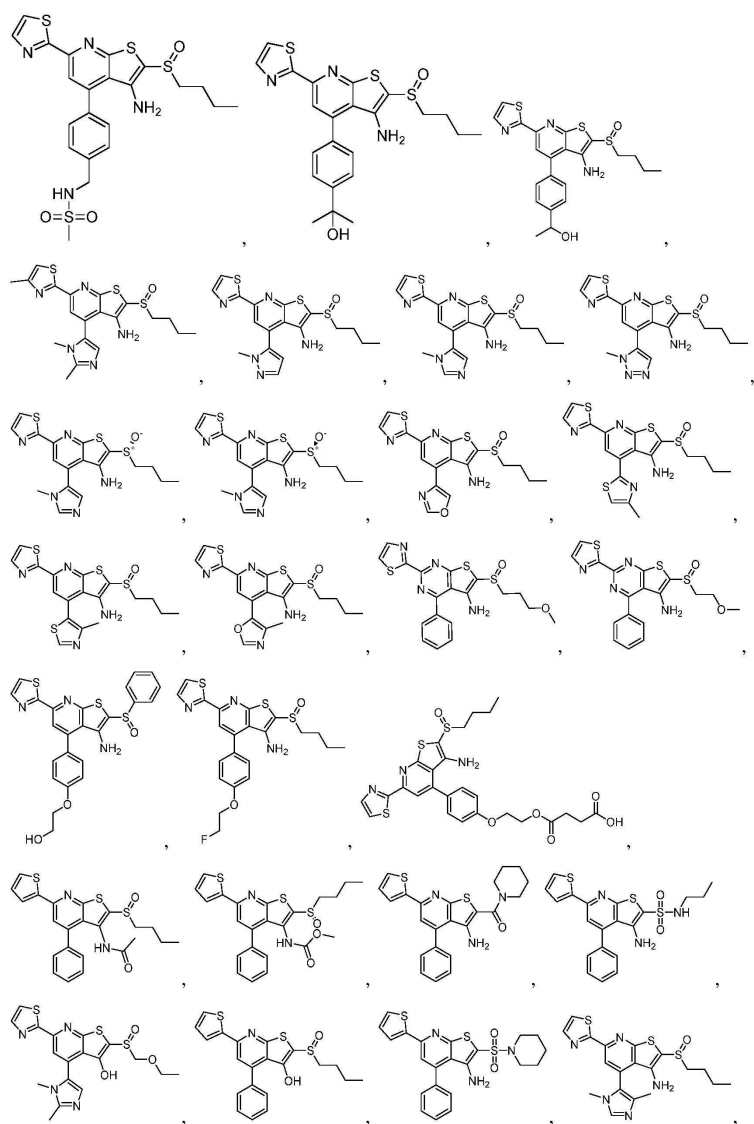
[0406]



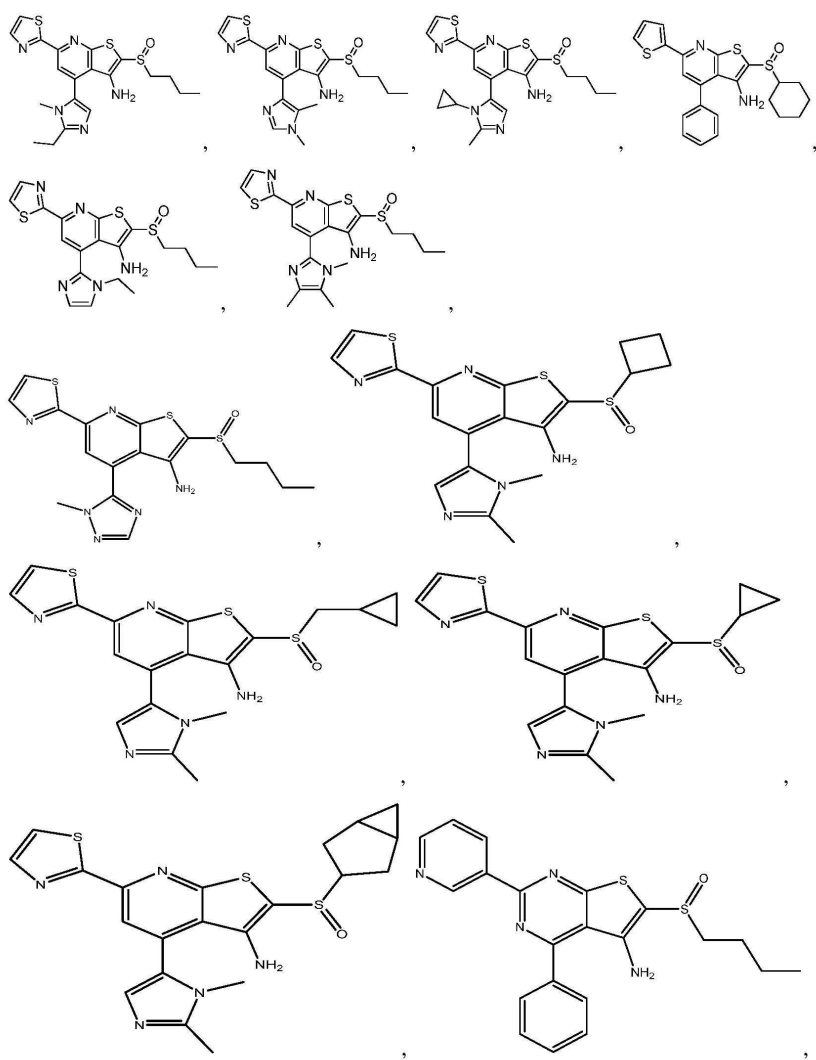
[0407]



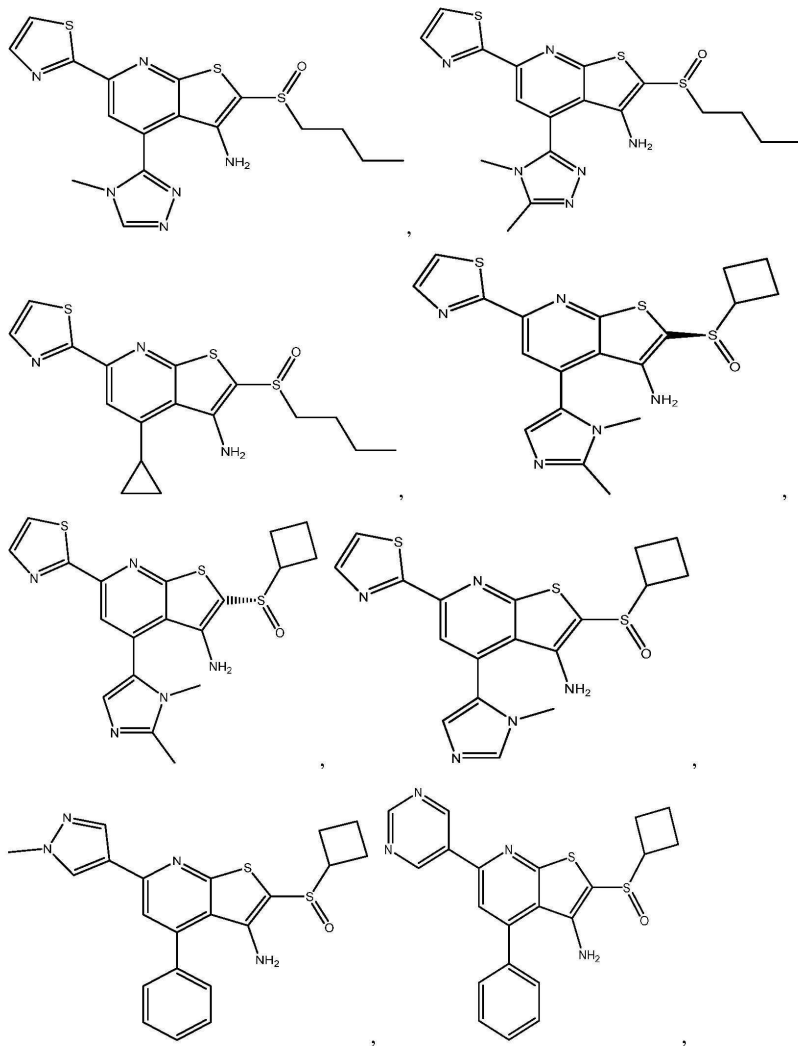
[0408]



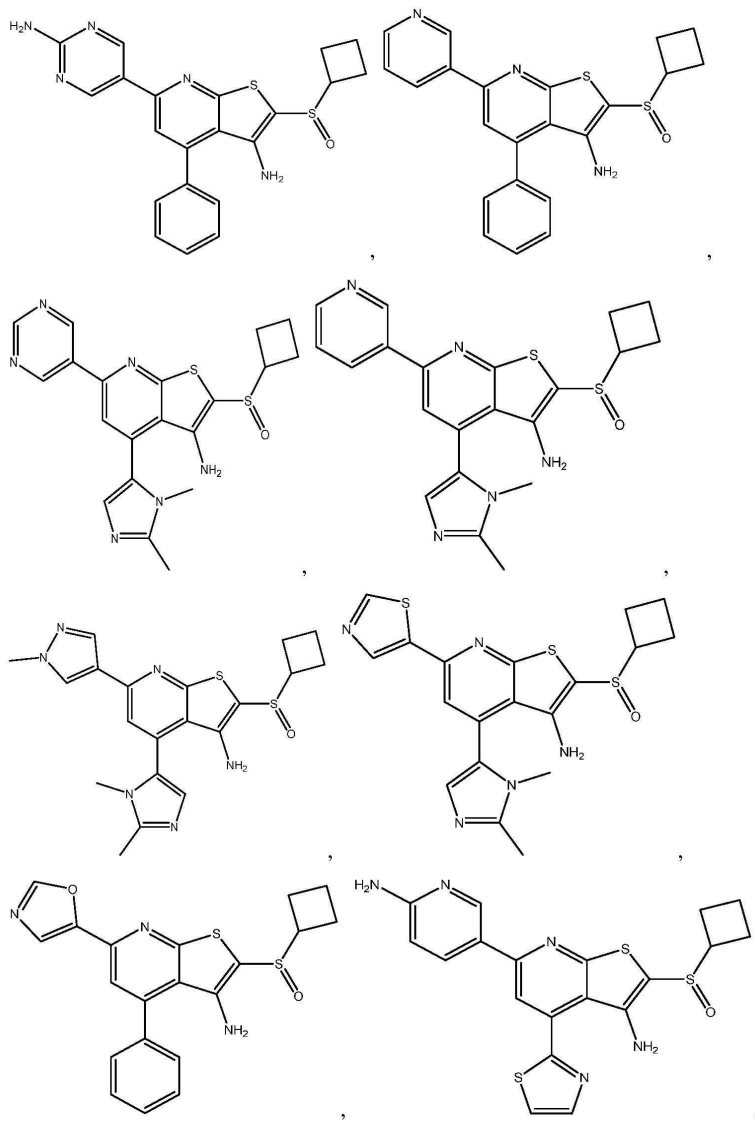
[0409]



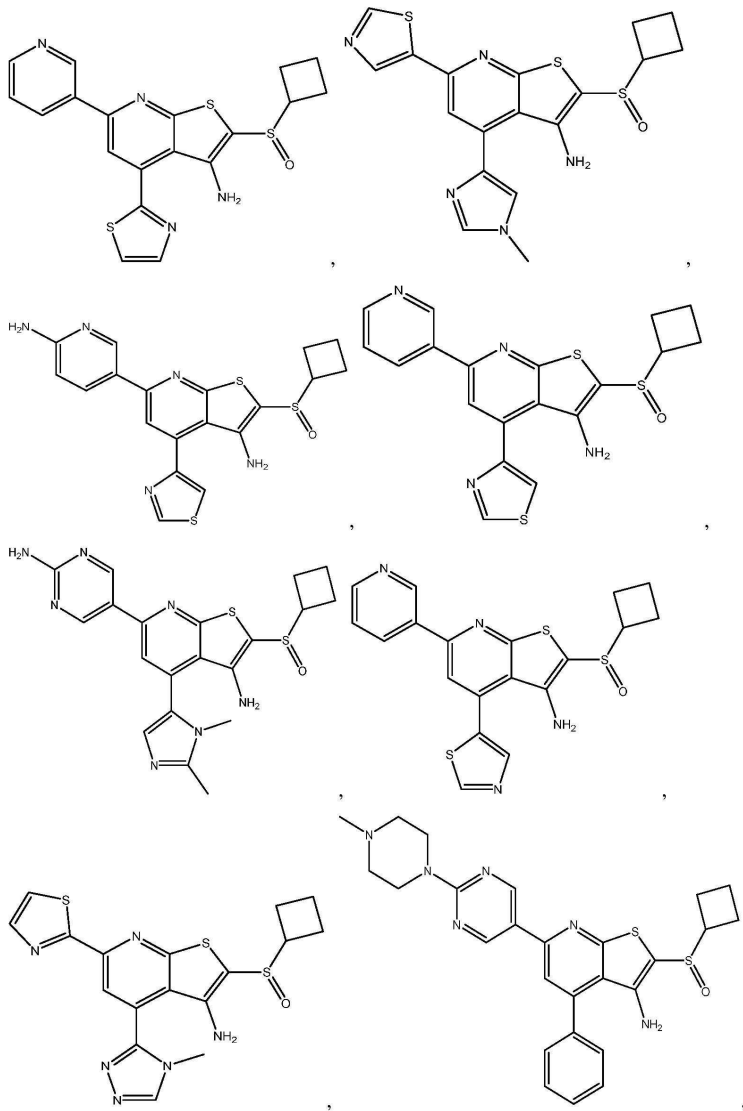
[0410]



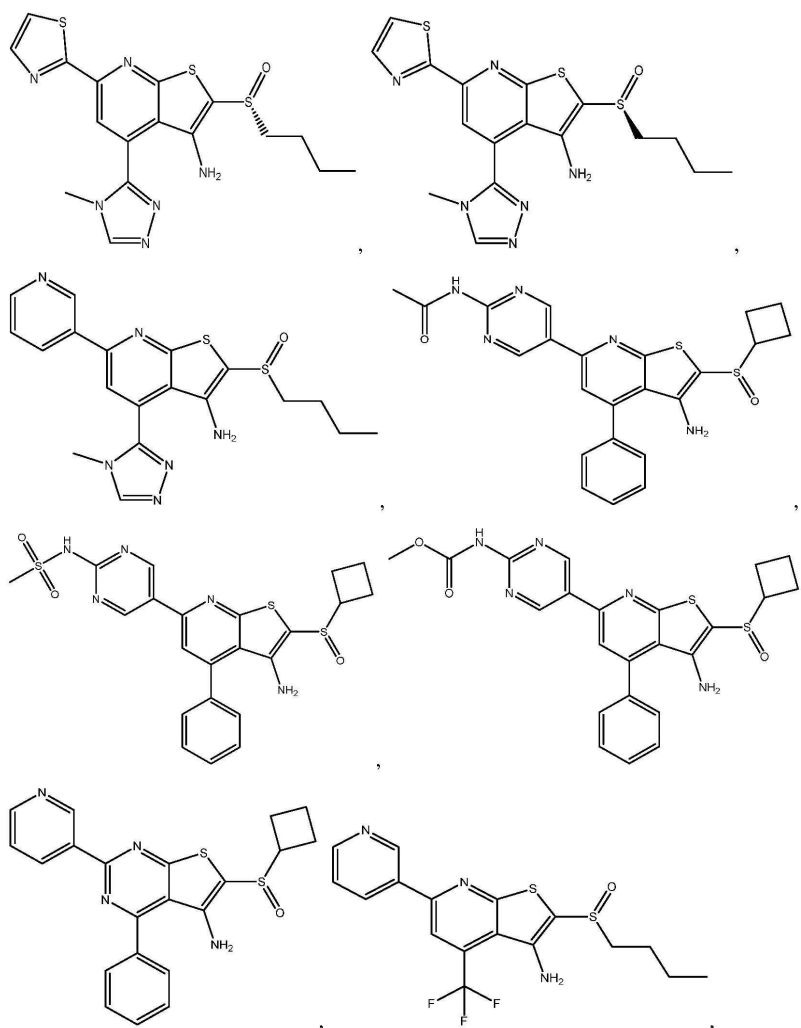
[0411]



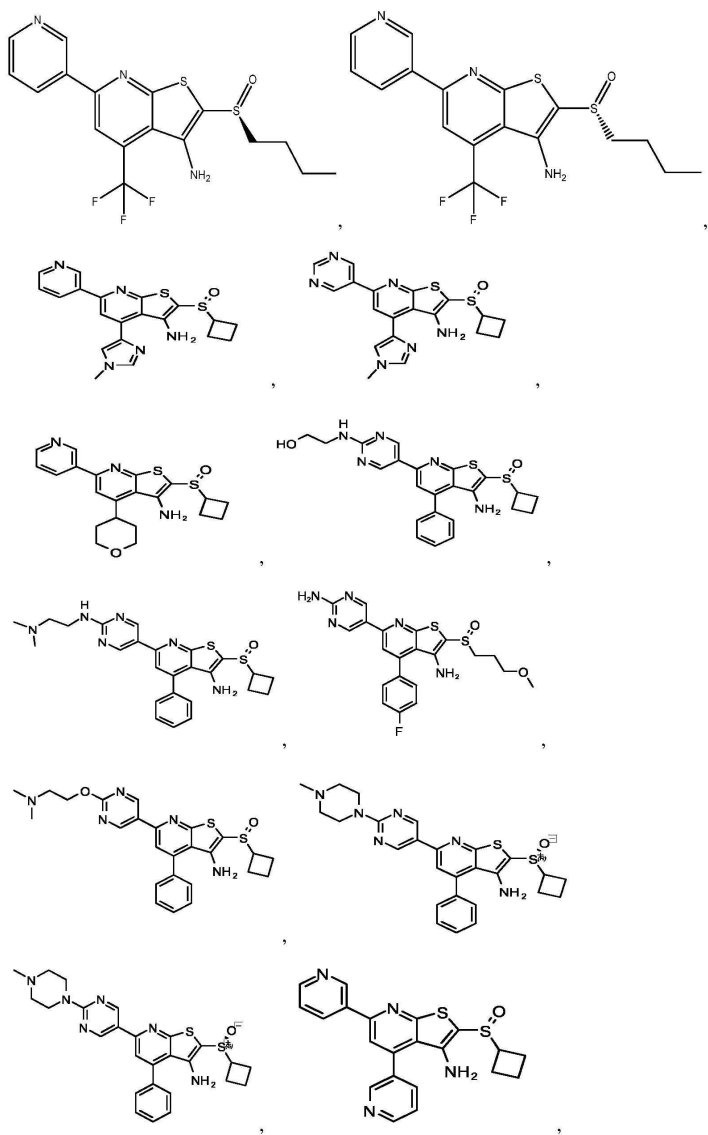
[0412]



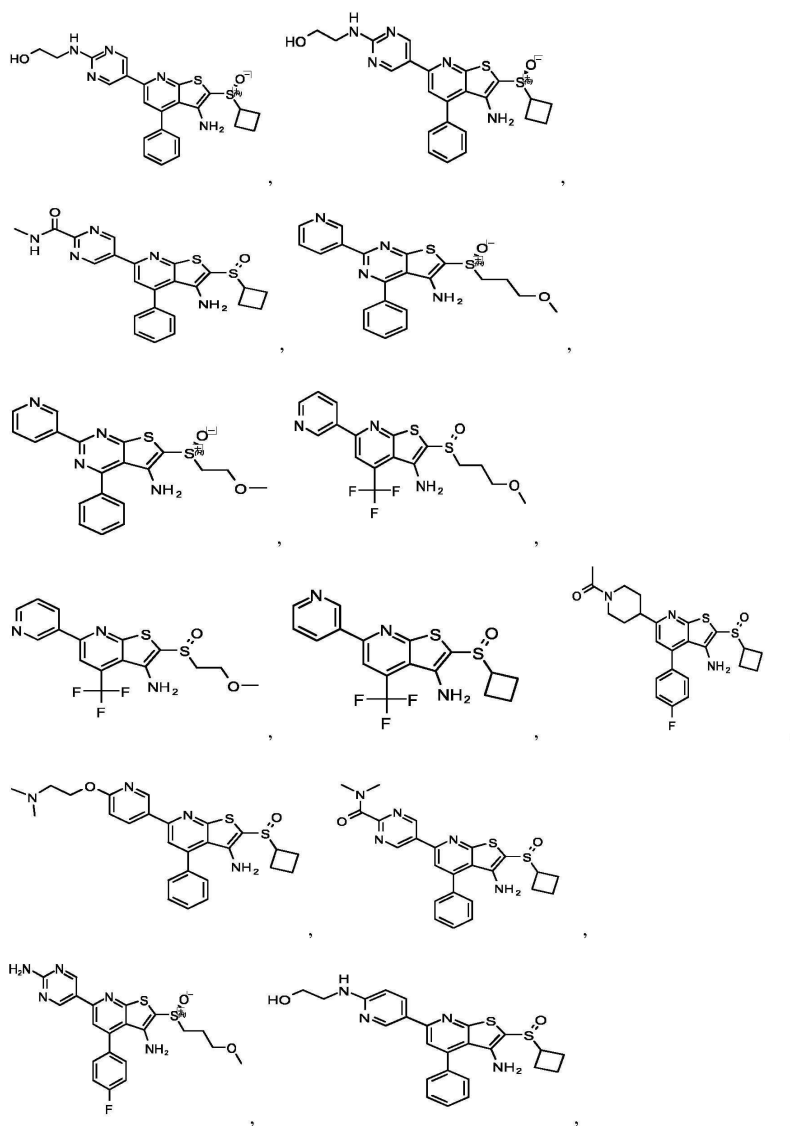
[0413]



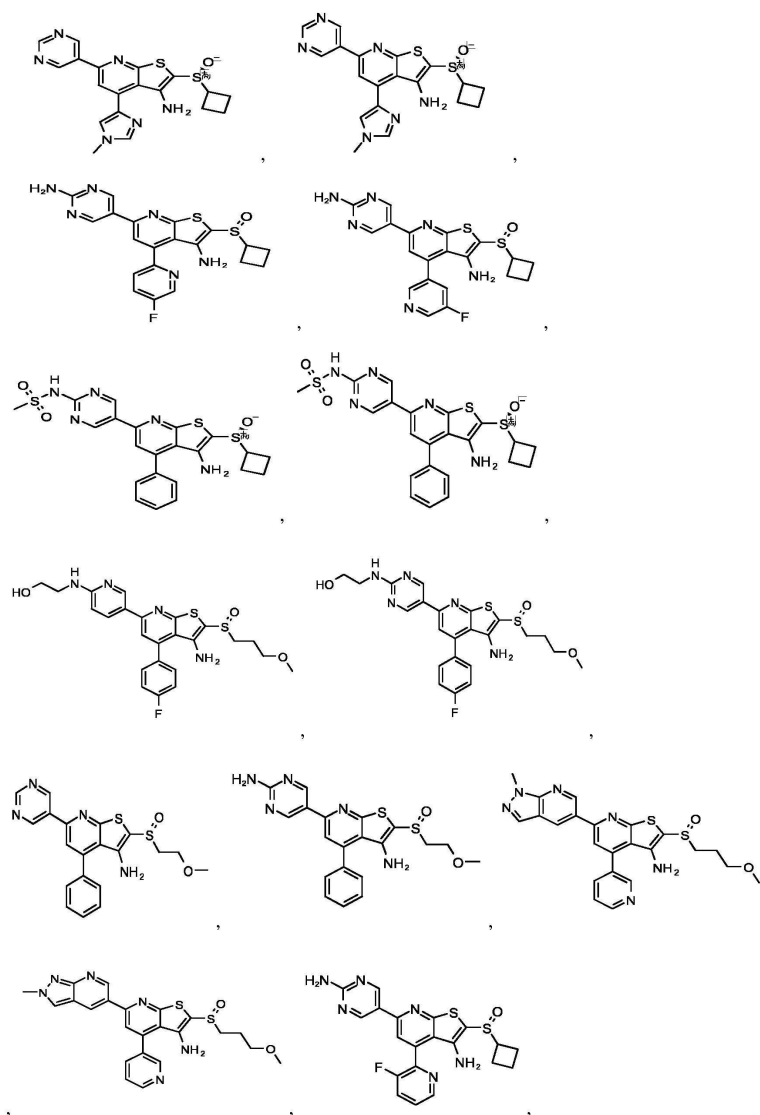
[0414]



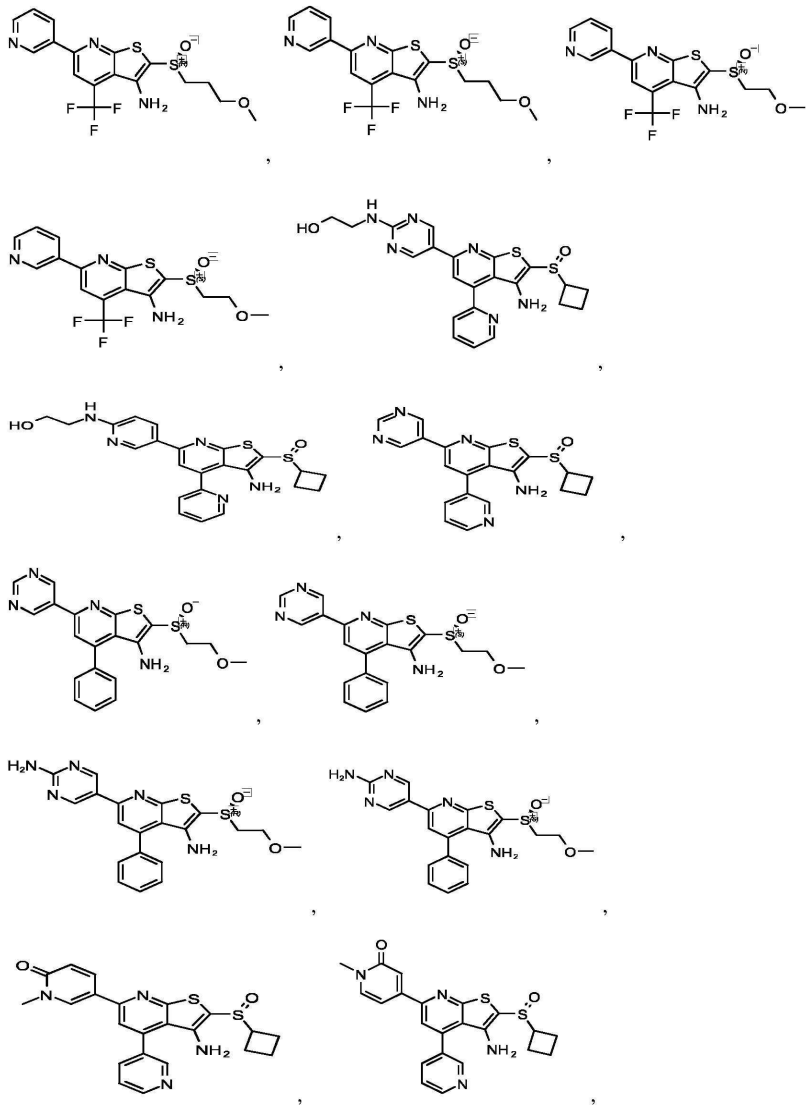
[0415]



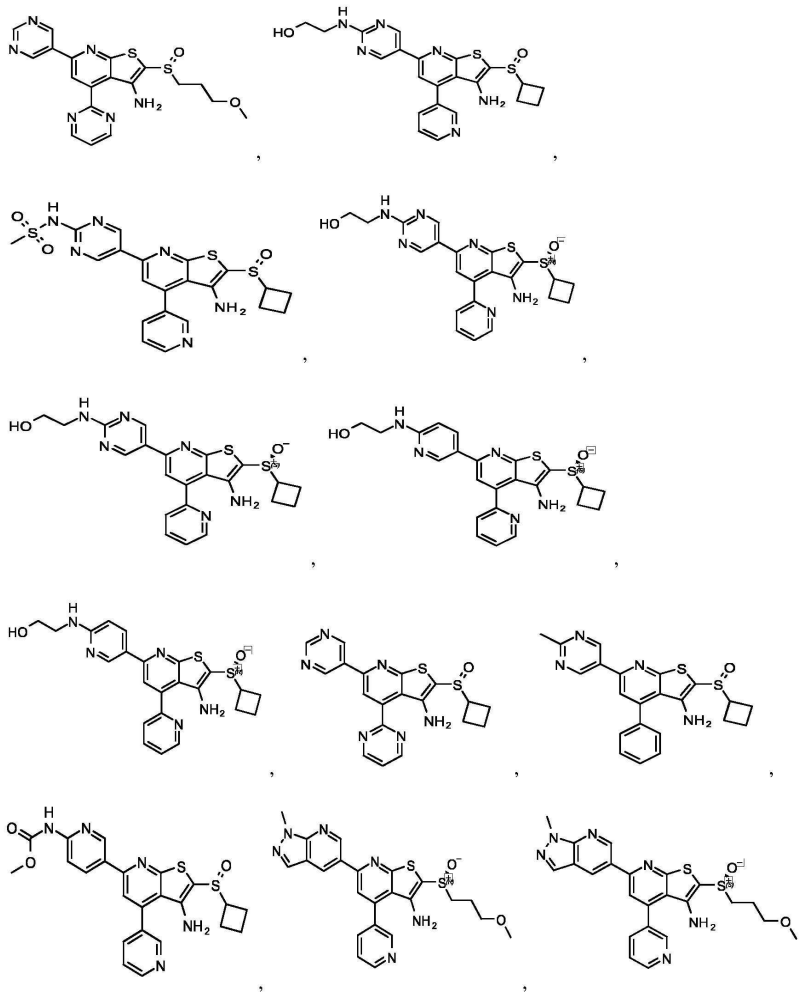
[0416]



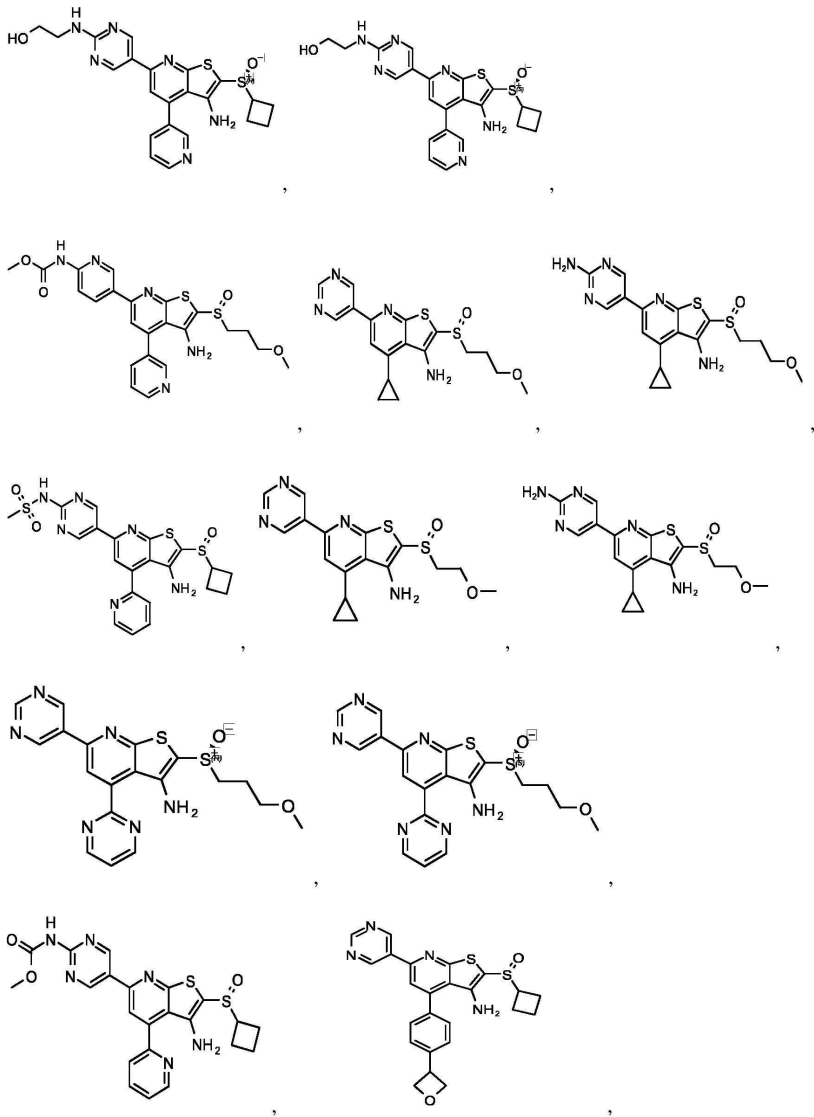
[0417]



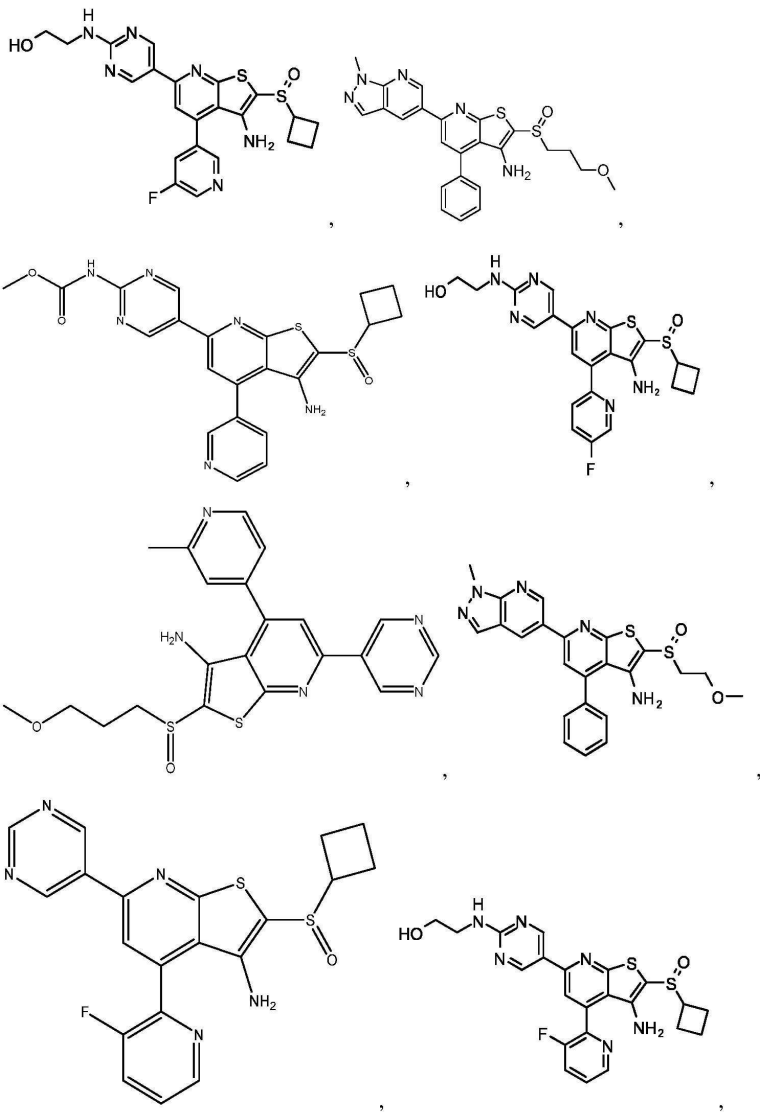
[0418]



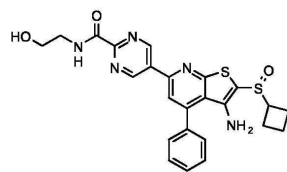
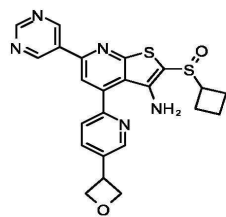
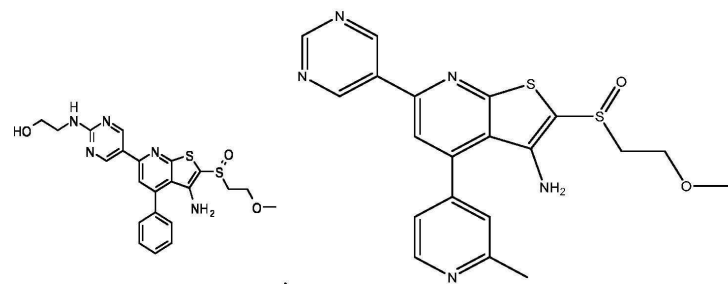
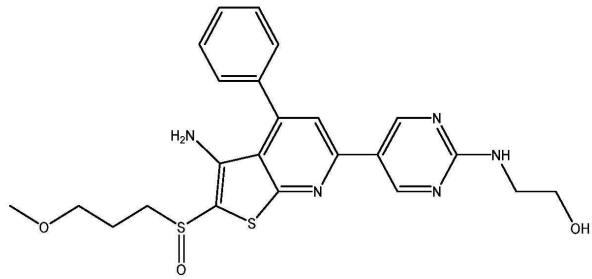
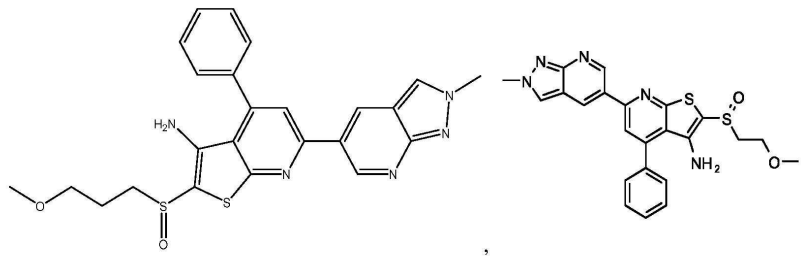
[0419]



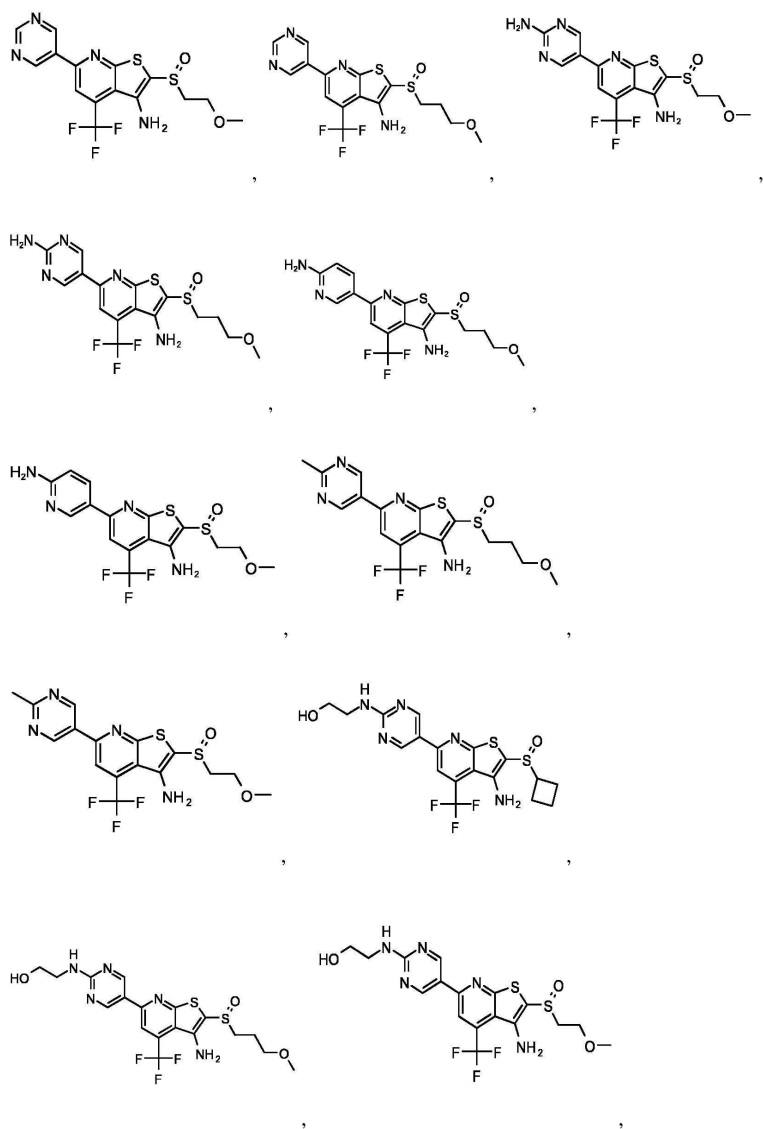
[0420]



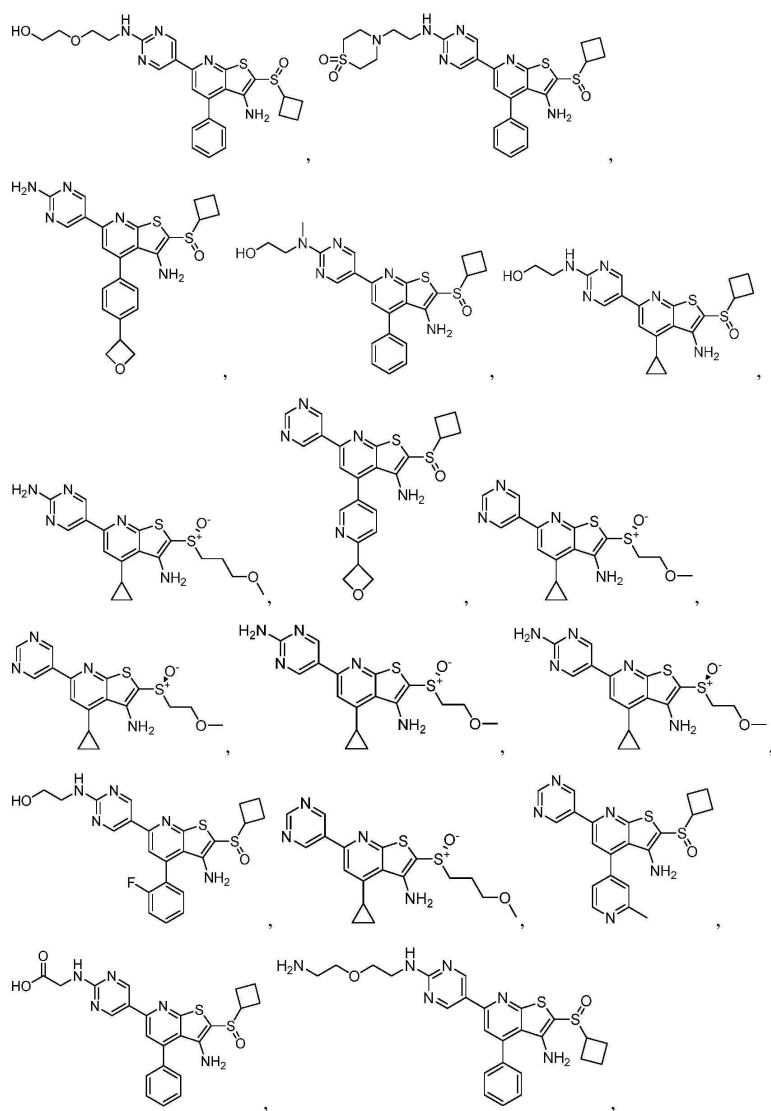
[0421]



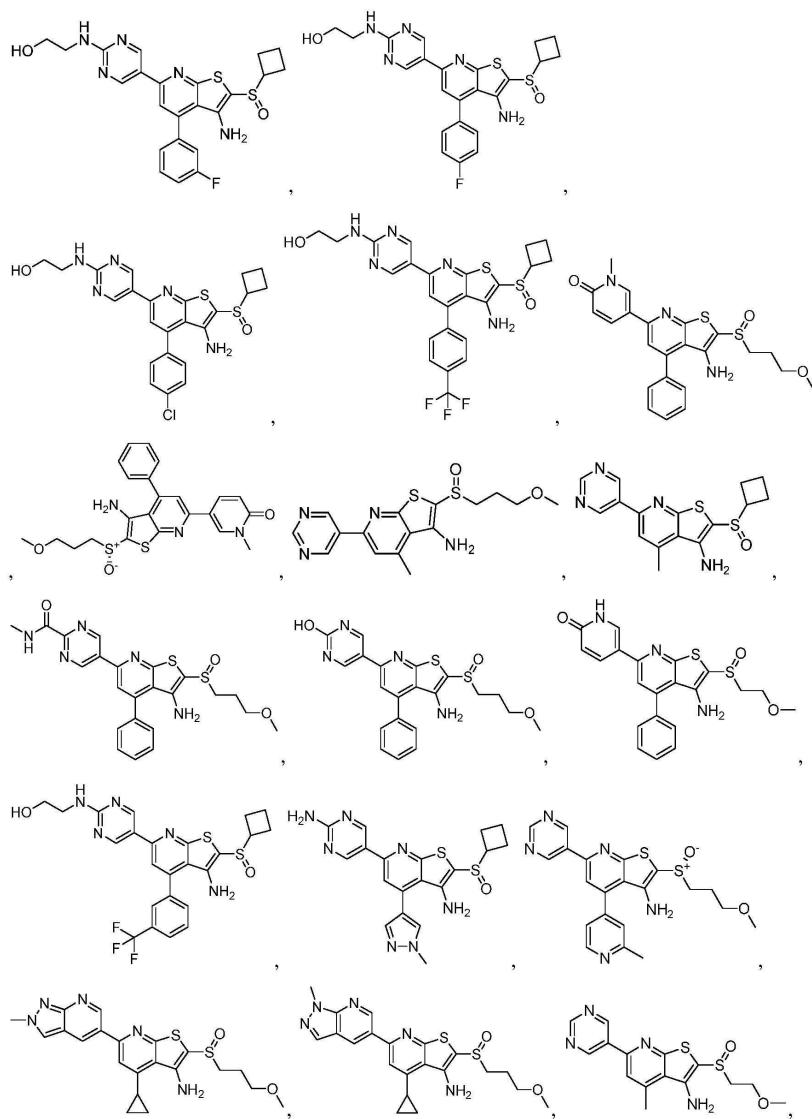
[0422]



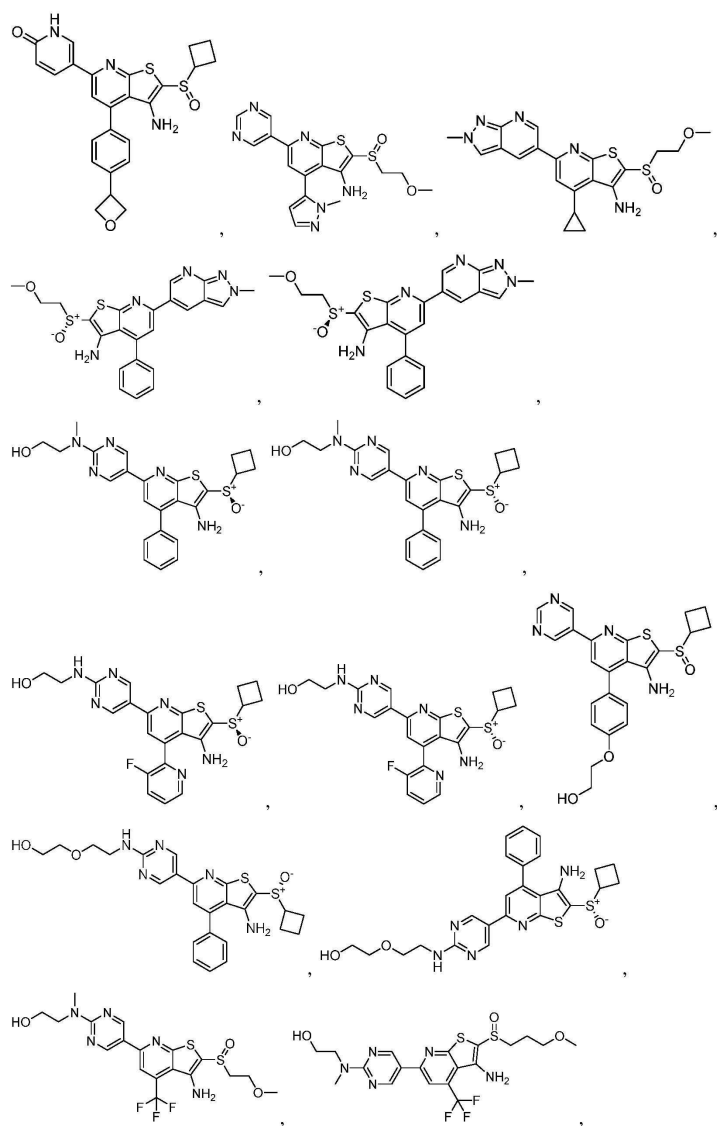
[0423]



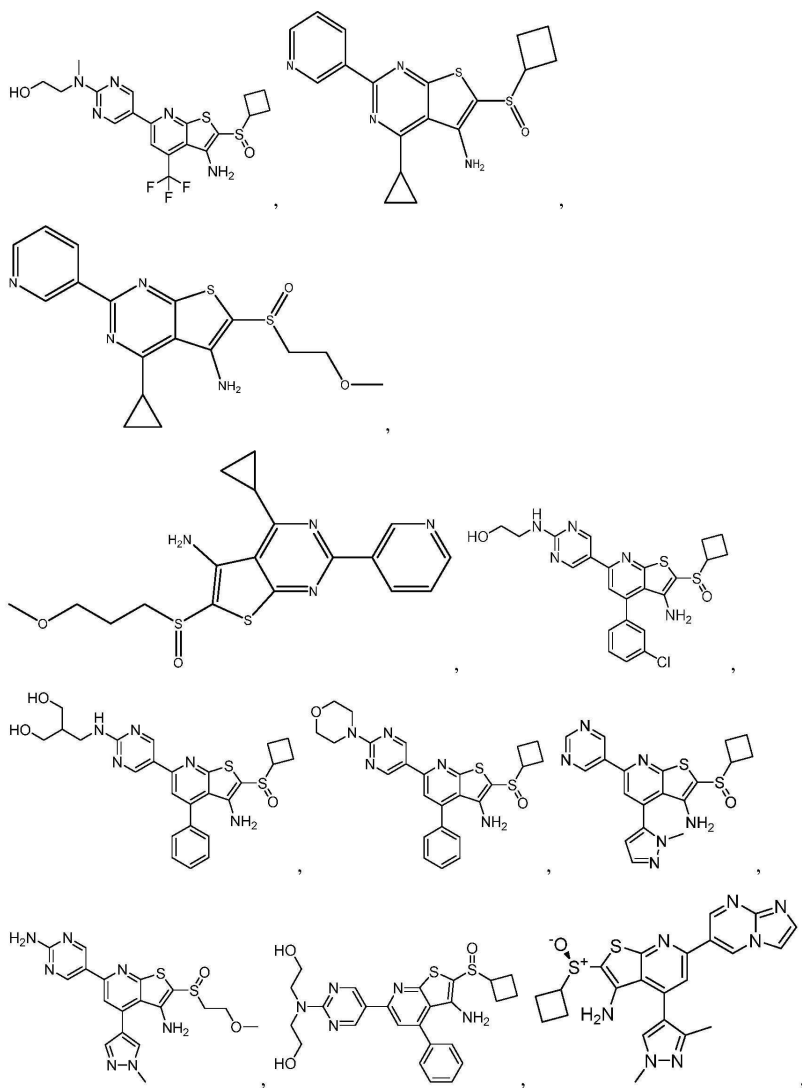
[0424]



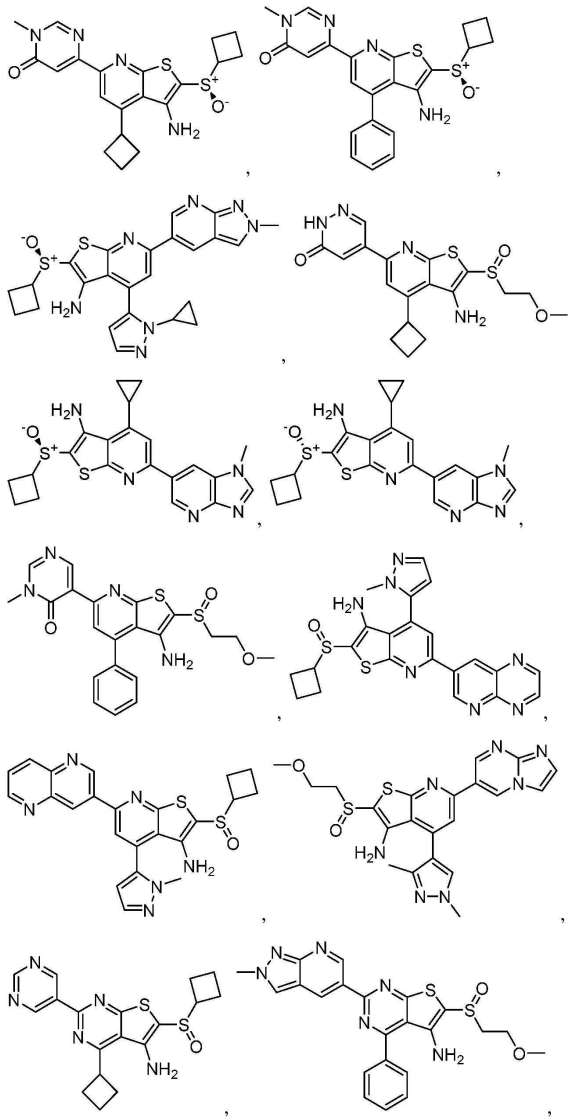
[0425]



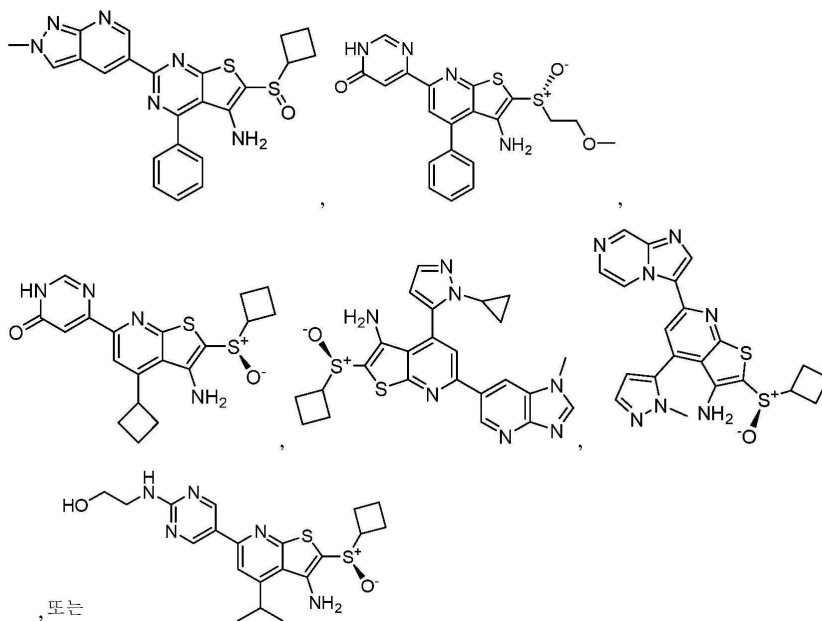
[0426]



[0427]



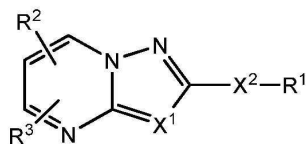
[0428]



[0429]

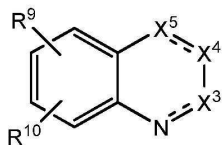
[0430] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 화학식 IB 또는 IIB 중 적어도 하나, 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있으며:

[0431] [화학식 IB]



[0432] ; 또는

[0433] [화학식 IIB]



[0434]

[0435] 여기서, X^1 은 N 또는 CR^4 이고;

[0436] X^2 는 S, S=O, S(=O)₂, 또는 C=O이고;

[0437] X^3 은 CR^8 , 10개의 고리 원자를 갖는 폴리사이클릭 헤테로아릴을 형성하는 화합물, 또는 부재하거나, 9개의 고리 원자를 갖는 폴리사이클릭 헤테로아릴을 형성하는 화합물이고;

[0438] X^4 는 N, NH, 또는 CR^7 이고;

[0439] X^5 는 N, C=O, 또는 CR^{16} 이고, X^4 가 CR^7 이거나 X^3 이 부재한 경우 X^5 는 N이고, X^5 가 C=O인 경우 X^4 는 NH이고, X^4 가 N이고 X^3 이 CR^8 인 경우 X^5 는 CR^{16} 이고;

[0440] R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , R^{10} , 및 R^{16} 은 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 C_1 - C_{24} 알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, C_3 - C_{20} 아릴, 5~7개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, (여기서 고리 원자 중 1~3개는 N, NH, N(C_1 - C_6 알킬), NC(O)(C_1 - C_6 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 5~14개의 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, (여기서 고리 원자 중 1~6개는 N, NH, N(C_1 - C_3 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 할로, 실릴, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1 - C_{24} 알콕시, C_2 - C_{24} 알케닐옥시, C_2 - C_{24} 알키닐옥시, C_5 - C_{20} 아릴옥시, 아실(C_2 - C_{24} 알킬카르보닐(--CO-알킬) 및 C_6 - C_{20} 아릴카르보닐(-CO-아릴) 포함), 아실옥시(-O-아실), C_2 - C_{24} 알콕시카르보닐(-(CO)-O-알킬), C_6 - C_{20} 아릴옥시 카르보닐(-(CO)-O-아릴), C_2 - C_{24} 알킬카르보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C_6 - C_{20} 아릴카르보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카르복시(-COOH), 카르복실라토(-COO⁻), 카르바모일(-(CO)--NH₂), C_1 - C_{24} 알킬-카르바모일(-(CO)-NH(C_1 - C_{24} 알킬)), 아릴카르바모일(-(CO)-NH-아릴), 티오카르바모일(-(CS)-NH₂), 카르바미도(-NH-(CO)-NH₂), 시아노(-CN), 이소시아노(-N⁺C⁻), 시아네이트(-O-CN), 이소시아네이트(-O-N⁺=C⁻), 이소티오시아네이트(-S-CN), 아지도(-N=N⁺=N⁻), 포르밀(--(CO)--H), 티오포르밀(--(CS)--H), 아미노(--NH₂), C_1 - C_{24} 알킬 아미노, C_5 - C_{20} 아릴 아미노, C_2 - C_{24} 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C_6 - C_{20} 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 설펜아미도(-SO₂N(R)₂) 여기서 R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임), 이미노(-CR=NH 여기서 R은 수소, C_1 - C_{24} 알킬, C_5 - C_{20} 아릴, C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 등), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 등), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설펜(-SO₂-OH), 설펜에이트(-SO₂-O⁻), C_1 - C_{24} 알킬설펜닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설펜닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C_1 - C_{24} 알킬설펜닐(-(SO)-알킬), C_5 - C_{20} 아릴설펜닐(-(SO)-아릴), C_1 - C_{24} 알킬설펜닐(-SO₂-알킬), C_5 - C_{20} 아릴설펜닐(-SO₂-아릴), 설펜아미드(-SO₂-NH₂, -SO₂NY₂(여기서 Y는 독립적으로 H, 아릴 또는 알킬임), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)), 포스포(-PO₂), 포스포노(-PH₂), 폴리알킬 에

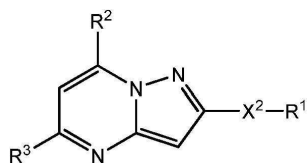
테르(-[(CH₂)_nO]_m), 포스페이트, 포스페이트 에스테르[-OP(O)(OR)₂ 여기서 R=H, 메틸 또는 기타 알킬], 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0441] R⁷ 및 R⁸은 동일하거나 상이하고, 각각은 H, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되고, R⁷ 또는 R⁸ 중 적어도 하나는 H가 아니다.

[0442] 일부 구현예에서, R² 또는 R³ 중 적어도 하나는 H가 아니고, R⁹ 또는 R¹⁰ 중 적어도 하나는 H가 아니다.

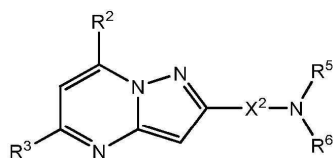
[0443] 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물 중 적어도 하나를 갖는 화합물을 포함할 수 있으며:

[0444] [화학식 IBa]



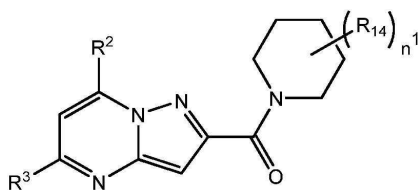
[0445]

[0446] [화학식 IBb]



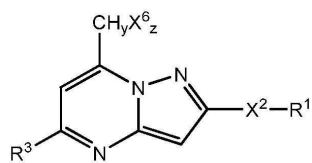
[0447]

[0448] [화학식 IBc]



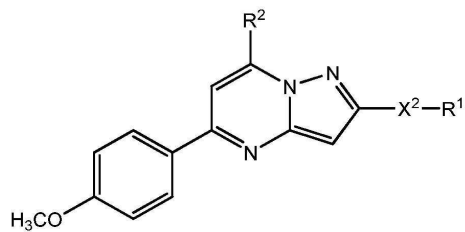
[0449]

[0450] [화학식 IBd]



[0451] ; 또는

[0452] [화학식 IBe]



[0453] ;

[0454] 여기서, X²는 S, S=O, S(=O)₂, 또는 C=O이고;

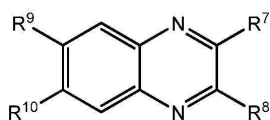
[0455] X⁶은 Cl, Br, 또는 F, 및 y+z=3이고;

[0456] R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 , 및 R^{14} 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 C_1 - C_{24} 알킬, C_2 - C_{24} 알케닐, C_2 - C_{24} 알키닐, C_3 - C_{20} 아릴, 5~7개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, (여기서 고리 원자 중 1~3개는 N, NH, N(C_1 - C_6 알킬), NC(O)(C_1 - C_6 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 5~14개의 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, (여기서 고리 원자 중 1~6개는 N, NH, N(C_1 - C_3 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 할로, 실릴, 하이드록실, 설프하이드릴, C_1 - C_{24} 알콕시, C_2 - C_{24} 알케닐옥시, C_2 - C_{24} 알키닐옥시, C_5 - C_{20} 아릴옥시, 아실(C_2 - C_{24} 알킬카르보닐(--CO-알킬) 및 C_6 - C_{20} 아릴 카르보닐(-CO-아릴) 포함), 아실옥시(-O-아실), C_2 - C_{24} 알콕시카르보닐(-(CO)-O-알킬), C_6 - C_{20} 아릴옥시카르보닐(-(CO)-O-아릴), C_2 - C_{24} 알킬카르보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C_6 - C_{20} 아릴카르보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카르복시 (-COOH), 카르복실라토(-COO⁻), 카르바모일(-(CO)--NH₂), C_1 - C_{24} 알킬-카르바모일(-(CO)-NH(C_1 - C_{24} 알킬)), 아릴 카르바모일(-(CO)-NH-아릴), 티오카르바모일(-(CS)-NH₂), 카르바미도(-NH-(CO)-NH₂), 시아노(-CN), 이소시아노 (-N⁺C⁻), 시아네이트(-O-CN), 이소시아네이트(-O-N⁺C⁻), 이소티오시아네이트(-S-CN), 아지도(-N=N⁺N⁻), 포르밀 (--CO--H), 티오포르밀(--CS--H), 아미노(--NH₂), C_1 - C_{24} 알킬 아미노, C_5 - C_{20} 아릴 아미노, C_2 - C_{24} 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C_6 - C_{20} 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 설팜아미도(-SO₂N(R)₂ 여기서 R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임), 이미노(-CR=NH 여기서 R은 수소, C_1 - C_{24} 알킬, C_5 - C_{20} 아릴, C_6 - C_{24} 알카릴, C_6 - C_{24} 아랄킬, 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 등), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 등), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설프(-SO₂-OH), 설프네이트(-SO₂-O⁻), C_1 - C_{24} 알킬설팜닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설팜닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C_1 - C_{24} 알킬설팜닐(-(SO)-알킬), C_5 - C_{20} 아릴설팜닐(-(SO)-아릴), C_1 - C_{24} 알킬설프닐(-SO₂-알킬), C_5 - C_{20} 아릴설프닐(-SO₂-아릴), 설프아미드(-SO₂-NH₂, -SO₂NY₂ (여기서 Y는 독립적으로 H, 아릴 또는 알킬임), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)₂), 포스피네이트(-P(O)(O⁻)), 포스포(-PO₂), 포스피노(--PH₂), 폴리알킬 에테르(-[(CH₂)_nO]_m), 포스페이트, 포스페이트 에스테르[-OP(O)(OR)₂ 여기서 R=H, 메틸 또는 기타 알킬], 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R^5 및 R^6 은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고, n^1 은 0~4이고, 각 R^{14} 는 동일하거나 상이하다.

[0457] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 하기 화학식들 중 적어도 하나:

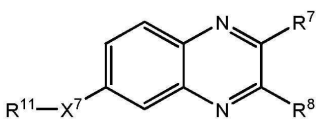
[0458] [화학식 IIBa]

[0459]

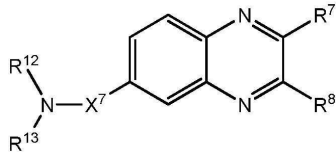


[0460] [화학식 IIBb]

[0461]

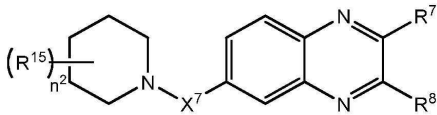


[0462] [화학식 IIBc]



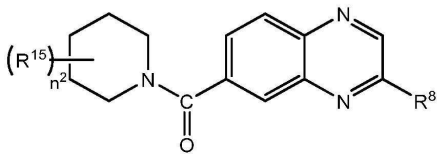
[0463]

[0464] [화학식 IIBd]



[0465]

[0466] [화학식 IIBf]



[0467]

[0468] 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 갖는 화합물을 포함할 수 있고;

[0469] 여기서 X^7 은 S, S=O, S(=O)₂, 또는 C=O이고;

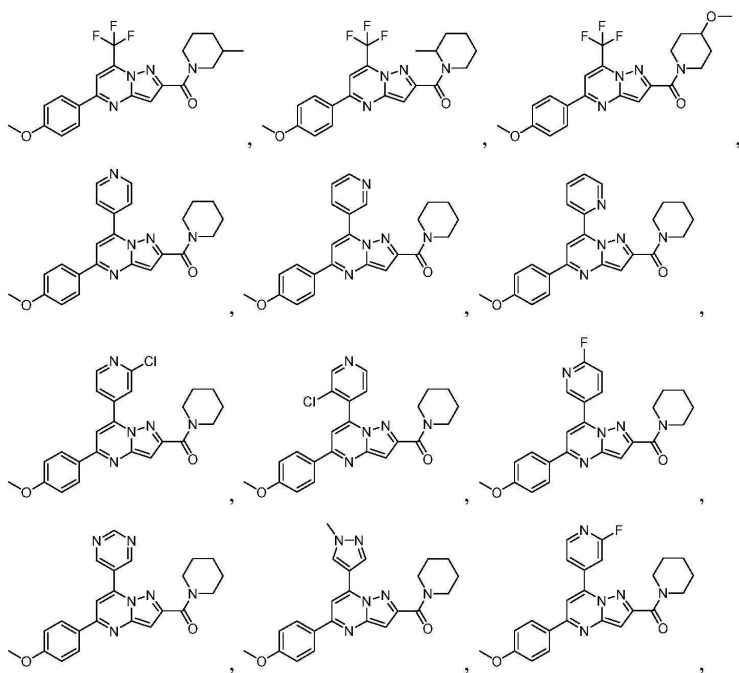
[0470] R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하고, 각각 독립적으로 H, 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, R^7 또는 R^8 중 적어도 하나는 H가 아니고;

[0471] R^9 , R^{10} , R^{11} , R^{12} , R^{13} , 및 R^{15} 는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소, 치환된 또는 치환되지 않은 C₁-C₂₄ 알킬, C₂-C₂₄ 알케닐, C₂-C₂₄ 알키닐, C₃-C₂₀ 아릴, 5~7개의 고리 원자를 함유하는 헤테로사이클로알케닐, (여기서 고리 원자 중 1~3개는 N, NH, N(C₁-C₆ 알킬), NC(O)(C₁-C₆ 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), 5~14개의 고리 원자를 함유하는 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릴, (여기서 고리 원자 중 1~6개는 N, NH, N(C₁-C₃ 알킬), O, 및 S로부터 독립적으로 선택됨), C₆-C₂₄ 알카릴, C₆-C₂₄ 아랄킬, 할로, 실릴, 하이드록실, 설프하이드릴, C₁-C₂₄ 알콕시, C₂-C₂₄ 알케닐옥시, C₂-C₂₄ 알키닐옥시, C₅-C₂₀ 아릴옥시, 아실(C₂-C₂₄ 알킬카르보닐(--CO-알킬) 및 C₆-C₂₀ 아릴카르보닐(-CO-아릴) 포함), 아실옥시(-O-아실), C₂-C₂₄ 알콕시카르보닐(-(CO)-O-알킬), C₆-C₂₀ 아릴옥시카르보닐(-(CO)-O-아릴), C₂-C₂₄ 알킬카르보네이트(-O-(CO)-O-알킬), C₆-C₂₀ 아릴카르보네이트(-O-(CO)-O-아릴), 카르복시(-COOH), 카르복실라토(-COO⁻), 카르바모일(-(CO)--NH₂), C₁-C₂₄ 알킬-카르바모일(-(CO)-NH(C₁-C₂₄ 알킬)), 아릴카르바모일(-(CO)-NH-아릴), 티오카르바모일(-(CS)-NH₂), 카르바미도(-NH-(CO)-NH₂), 시아노(-CN), 이소시아노(-N⁺C⁻), 시아네이트(-O-CN), 이소시아네이트(-O-N⁺=C⁻), 이소티오시아네이트(-S-CN), 아지도(-N=N⁺=N⁻), 포르밀(-(CO)--H), 티오포르밀(-(CS)--H), 아미노(--NH₂), C₁-C₂₄ 알킬 아미노, C₅-C₂₀ 아릴 아미노, C₂-C₂₄ 알킬아미도(-NH-(CO)-알킬), C₆-C₂₀ 아릴아미도(-NH-(CO)-아릴), 설프아미도(-SO₂N(R)₂ 여기서 R은 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴임), 이미노(-CR=NH 여기서 R은 수소, C₁-C₂₄ 알킬, C₅-C₂₀ 아릴, C₆-C₂₄ 알카릴, C₆-C₂₄ 아랄킬, 등임), 알킬이미노(-CR=N(알킬), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 아랄킬, 등), 아릴이미노(-CR=N(아릴), 여기서 R=수소, 알킬, 아릴, 알카릴, 등), 니트로(-NO₂), 니트로소(-NO), 설프(-SO₂-OH), 설프네이트(-SO₂-O⁻), C₁-C₂₄ 알킬설프닐(-S-알킬; "알킬티오"라고도 함), 아릴설프닐(-S-아릴; "아릴티오"라고도 함), C₁-C₂₄ 알킬설프닐(-(SO)-알킬), C₅-C₂₀ 아릴설프닐(-(SO)-아릴), C₁-C₂₄ 알킬설프닐(-SO₂-알킬),

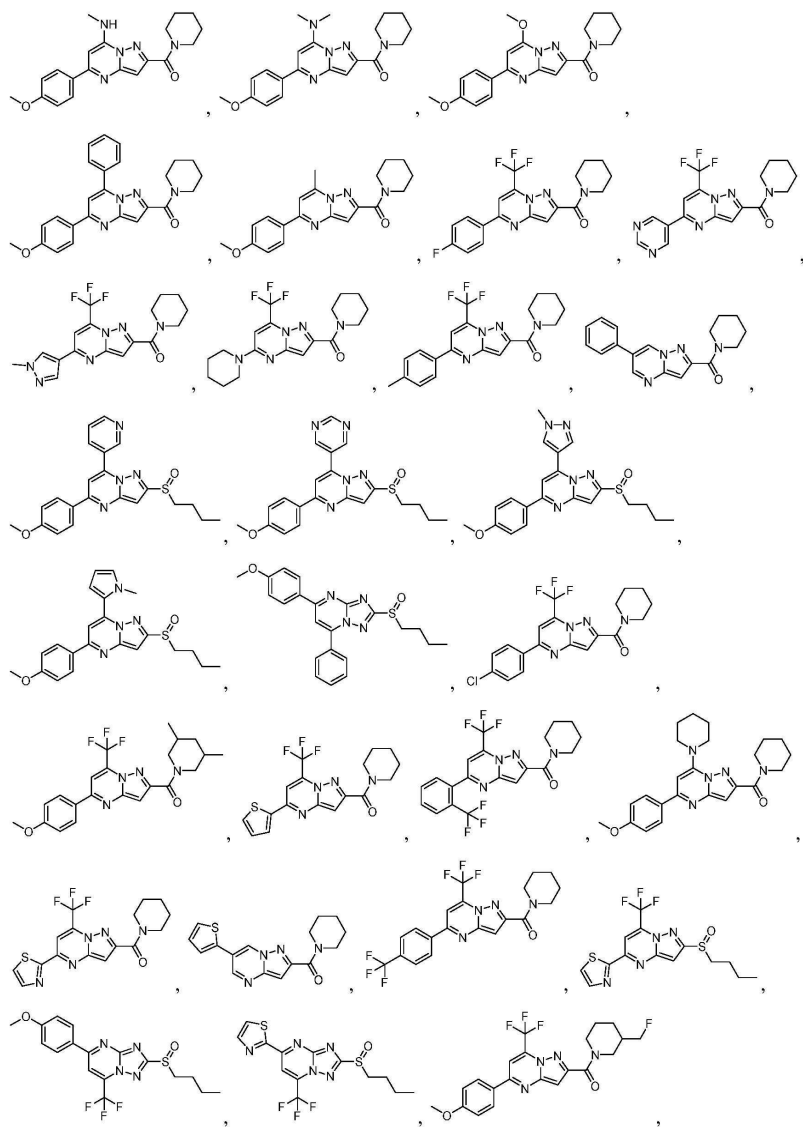
C₅-C₂₀ 아릴설포닐(-SO₂-아릴), 설포나미드(-SO₂-NH₂, -SO₂NY₂(여기서 Y는 독립적으로 H, 아릴 또는 알킬임), 포스포노(-P(O)(OH)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)₂), 포스포네이트(-P(O)(O⁻)), 포스포(-PO₂), 포스포노(-PH₂), 폴리알킬 에테르(-[(CH₂)_nO]_m), 포스페이트, 포스페이트 에스테르 [-OP(O)(OR)₂ 여기서 R=H, 메틸 또는 기타 알킬], 생리학적 pH에서 양전하 또는 음전하를 가질 것으로 예상되는 아미노산 또는 기타 모이어티를 포함하는 기, 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 여기서 R¹² 및 R¹³은 연결되어 고리형 또는 다고리형 고리를 형성할 수 있고, 여기서 고리는 치환된 또는 치환되지 않은 아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환된 또는 치환되지 않은 사이클로알킬, 및 치환된 또는 치환되지 않은 헤테로사이클릴이고, n²는 0~4이고, 각 R¹⁵는 동일하거나 상이하다.

[0472]

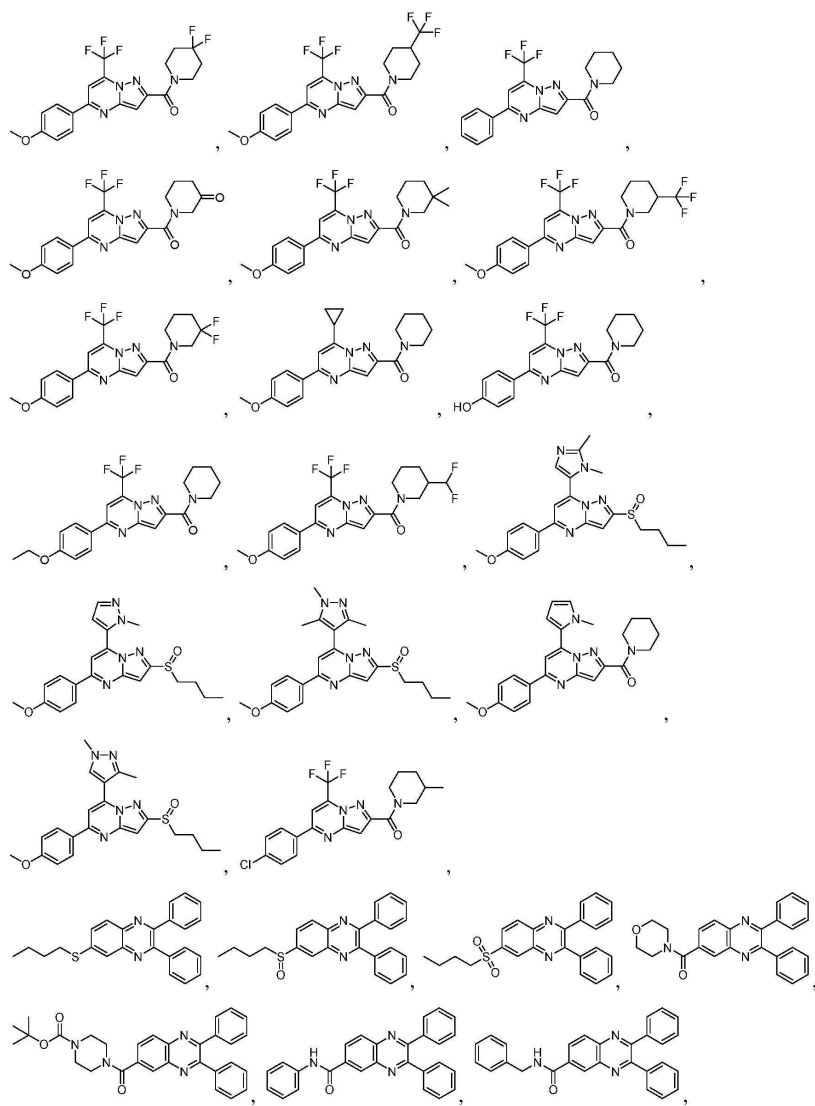
화학식 IB, IBa, IBb, IBc, IBd, IBe, IIB, IIBa, IIBb, IIBc, IIBd, IBe, 또는 IIBf를 갖는 15-PGDH 억제제의 예는 하기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 호변이성질체, 또는 용매화물을 포함할 수 있다:



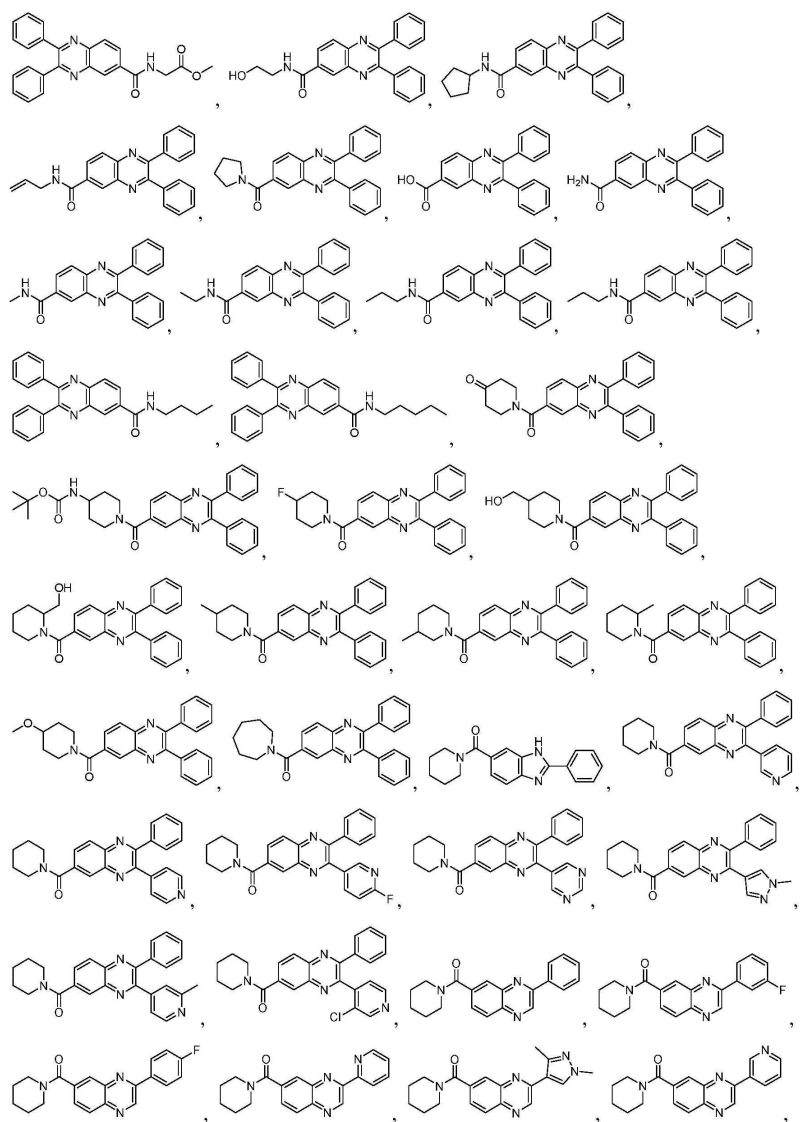
[0473]



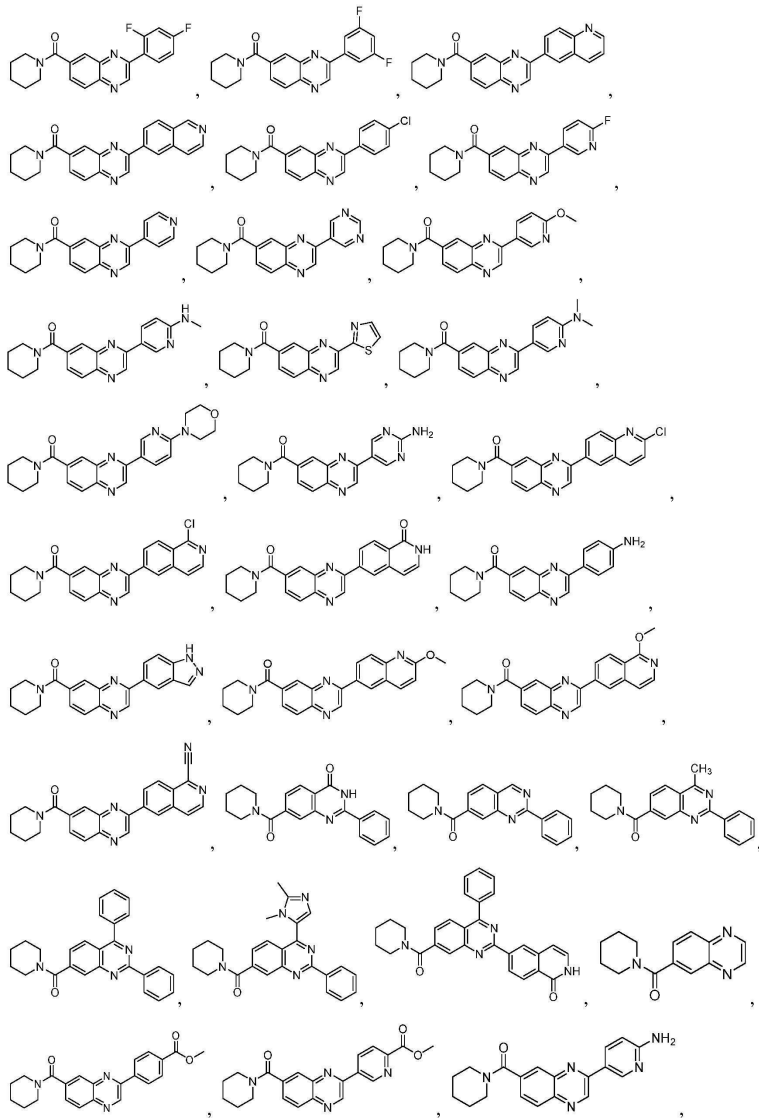
[0474]



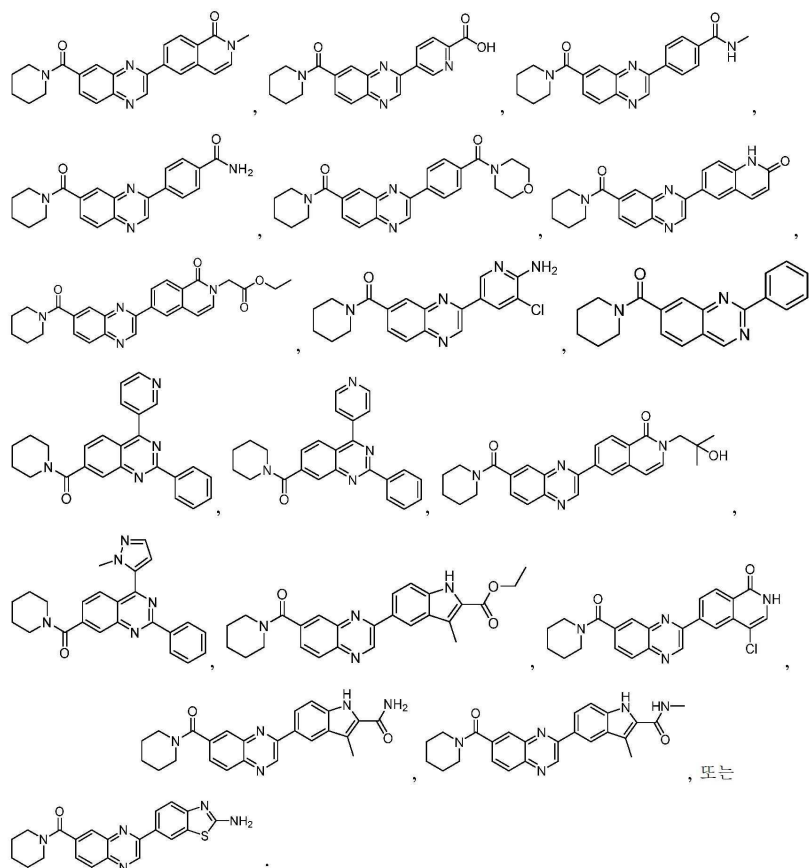
[0475]



[0476]



[0477]



[0478]

[0479]

15-PGDH 억제제의 또 다른 예는 그 전체가 인용되어 포함되는 국제 공개 WO2018/145080호에 기재된 화합물을 포함한다.

[0480]

특정 구현예에서, ia) 2.5 uM 농도에서, (100의 값이 기준선에 비해 리포터 출력의 2배를 나타내는 척도를 사용하여) 70 초과의 루시퍼라제 출력 수준으로 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 Vaco503 리포터 세포주를 자극하고; iia) 2.5 uM 농도에서, 75 초과의 루시퍼라제 출력 수준으로 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 V9m 리포터 세포주를 자극하고; iiiia) 7.5 uM 농도에서, 70 초과의 루시퍼라제 출력 수준으로 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 LS174T 리포터 세포주를 자극하고; 그리고 iva) 7.5 uM 농도에서, 20 초과의 수준으로 TK-레닐라 루시퍼라제 리포터를 발현하는 음성 대조군 V9m 세포주를 활성화시키지 않고; 그리고 va) 1 uM 미만의 IC₅₀에서 재조합 15-PGDH 단백질의 효소 활성을 억제할 수 있는 15-PGDH 억제체가 선택될 수 있다.

[0481]

다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 ib) 2.5 μ M 농도에서, 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 Vaco503 리포터 세포주를 자극하여, 루시퍼라제 출력을 증가시키고; iib) 2.5 μ M 농도에서 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 V9m 리포터 세포주를 자극하여, 루시퍼라제 출력을 증가시키고; iiib) 7.5 μ M 농도에서 15-PGDH 루시퍼라제 융합 작제물을 발현하는 LS174T 리포터 세포주를 자극하여, 루시퍼라제 출력을 증가시키고; ivb) 7.5 μ M 농도에서, TK-레닐라 루시퍼라제 리포터를 배경보다 20% 초과와 루시퍼라제 수준으로 발현하는 음성 대조군 V9m 세포주를 활성화시키지 않고; 그리고 vb) 1 μ M 미만의 IC₅₀에서 재조합 15-PGDH 단백질의 효소 활성을 억제할 수 있다.

[0482]

다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 약 5 nM 내지 약 10 nM의 재조합 15-PGDH 농도에서 1 μ M 미만의 IC₅₀, 또는 바람직하게는 250 nM 미만의 IC₅₀, 또는 더욱 바람직하게는 50 nM 미만의 IC₅₀, 또는 더욱 바람직하게는 10 nM 미만의 IC₅₀, 또는 더욱 바람직하게는 5 nM 미만의 IC₅₀에서 재조합 15-PGDH의 효소 활성을 억제할 수 있다.

[0483]

다른 15-PGDH 억제제가 본원에 기재된 방법에서 사용될 수 있음이 이해될 것이다. 이러한 다른 15-PGDH 억제제는 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 번호 제2006/0034786호 및 미국 특허 제7,705,041호에 기재된 화학식 I 및 II의 테트라졸 화합물, 화학식 I의 2-알킬리덴아미노옥시아세트아미드 화합물, 화학식 VI 및 VII의 헥테로사이

클릭 화합물, 및 화학식 III의 피라졸 화합물; 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0071699호에 기재된 화학식 I의 벤질리덴-1,3-티아졸리딘 화합물; 미국 특허 출원 공개 번호 제2007/0078175호에 기재된 페닐푸틸메틸티아졸리딘-2,4-디온 및 페닐티에닐메틸티아졸리딘-2,4-디온 화합물; 미국 특허 출원 공개 번호 제2011/0269954호에 기재된 티아졸리덴디온 유도체; 미국 특허 제7,294,641호에 기재된 페닐푸란, 페닐티오펜, 또는 페닐피라졸 화합물, 미국 특허 제4,725,676호에 기재된 5-(3,5-이치환된 페닐아조)-2-하이드록시벤젠-아세트산 및 염 및 락톤, 및 미국 특허 제4,889,846호에 기재된 아조 화합물을 포함하는, 공지된 15-PGDH 억제제를 포함할 수 있다.

[0484] 15-PGDH 억제제의 또 다른 예는 하기 공보에 기재되어 있다: Seo SY et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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; Duveau DY et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. 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 et al. Potent and selective inhibitors of NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD)2010; Niesen FH et al. 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; Michelet, J. et al. Composition comprising At least one 15-PGDH inhibitor. US20080206320 A1, 2008; and Rozot, R et al. Care/makeup compositions comprising a 2-alkylideneaminooxyacetamide compound for stimulating the growth of the hair or eyelashes and/or slowing loss thereof. US7396525 B2, 2008.

[0485] 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 치료를 필요로 하는 대상체(예를 들어, 인간 대상체)에서 신장 장애, 질환 및/또는 손상의 증상 또는 중증도를 치료, 예방 또는 감소시키는 데 사용될 수 있다. 15-PGDH 억제제는 또한 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 신장 질환의 발병을 예방하는데 유용하다. 특정 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 급성 신장 손상을 야기하거나 야기할 수 있는 손상 후 치료를 필요로 하는 대상체에서 만성 신장 질환의 발병을 예방하는 데 유용하다. 또한, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 치료를 필요로 하는 대상체에서 급성 또는 만성 신장 손상으로부터 신장을 보호하는 방법에 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 적어도 부분적으로 약물 또는 화학물질의 사용에 기인하는 신장 기능부전 또는 신부전을 가진 환자를 치료하는 방법에 사용될 수 있다.

[0486] 급성 신장 손상은 일반적으로 손상 유형에 따라 두 가지 주요 범주로 나뉜다. 첫 번째 범주는 허혈성 급성 신장 손상(대안적으로 신장 관류저하라고도 함)이고, 두 번째 범주는 신독성 급성 신장 손상이다. 전자는 혈류 장애(신장 관류저하) 및 신장으로의 산소 전달로 인한 결과인 반면; 후자는 신장에 대한 독성 손상으로 인해 발생한다. 이러한 두 손상 범주는 급성 세뇨관 괴사(ATN: acute tubular necrosis)라고 하는 2차 병태로 이어질 수 있다.

[0487] 허혈성 급성 신장 손상의 가장 흔한 원인은 혈관 내 용적 고갈, 감소된 심박출량, 전신 혈관확장, 및 신장 혈관 수축이다. 혈관 내 용적 고갈은 출혈(예를 들어, 수술 후, 산후 또는 외상 후); 위장 손실(예를 들어, 설사, 구

토, 비위 손실); 신부전(예를 들어, 이뇨제, 삼투성 이뇨제, 요붕증으로 인한); 피부 및 점막 손실(예를 들어, 화상, 고열); 신증후군; 간경변; 또는 모세관 누출로 인해 발생할 수 있다. 감소된 심박출량은 심인성 쇼크, 심낭 질환(예를 들어, 제한성, 수축성, 압통), 울혈성 심부전, 관막 심장 질환, 폐 질환(예를 들어, 폐고혈압, 폐색전증), 또는 폐혈증으로 인한 것일 수 있다. 전신 혈관확장은 간경변, 아나필락시스, 또는 폐혈증의 결과일 수 있다. 마지막으로, 신장 혈관수축은 조기 폐혈증, 간신증후군, 급성 고칼슘혈증, 약물-관련(예를 들어, 노르에피네프린, 바소프레신, 비스테로이드성 항염증제, 안지오텐신-전환 효소 억제제, 칼시뉴린 억제제), 또는 방사선 조영제 사용으로 인해 발생할 수 있다. 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 급성 신장 손상의 증상 또는 중증도 또는 허혈성 급성 신장 손상의 상기 언급된 임의의 원인에 의해 야기된 임의의 다른 신장 손상을 치료하거나 감소시키는 데 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 그의 15-PGDH 억제제는 허혈성 급성 신장 손상의 상기 언급된 원인에 노출된 후 급성 신장 손상 또는 임의의 다른 신장 손상의 발병을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0488] 신독성 급성 신장 손상은 종종 신독성 약물과 같은 신독소에 대한 노출과 관련이 있다. 신독성 약물의 예로는 항생제(예를 들어, 아미노글리코사이드, 에컨대 겐타마이신), 화학요법제(예를 들어, 시스-백금), 칼시뉴린 억제제(예를 들어, 타크롤리무스, 사이클로스포린), 세팔로스포린, 에컨대 세팔로리딘, 사이클로스포린, 살충제(예를 들어, 파라콰트), 환경 오염물질(예를 들어, 트리클로로에틸렌, 디클로로아세틸렌), 암포테리신 B, 퓨로마이신, 아미노뉴클레오사이드(PAN), 방사선 조영제(예를 들어, 아세트리조에이트, 디아트리지오에이트, 요오다미드, 이오글리케이트, 이오타라메이트, 이옥시탈라메이트, 메트리조에이트, 메트리아미드, 이오헥솔, 이오파미돌, 이오펜톨, 이오프로마이드, 요오딕사놀, 이오비트리돌, 및 이오버솔), 비스테로이드성 항염증제, 항레트로바이러스제, 면역억제제, 종양 약물, 또는 ACE 억제제가 포함된다. 신독소는, 예를 들어, 외상 손상, 압력 손상, 불법 약물, 진통제 남용, 총상, 또는 중금속일 수 있다. 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 급성 신장 손상의 증상 또는 중증도 또는 신독성 급성 신장 손상의 상기 언급된 임의의 원인에 의해 야기된 임의의 다른 신장 손상을 치료하거나 감소시키는 데 사용될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 신독성 급성 신장 손상의 상기 언급된 원인에 노출된 후 급성 신장 손상 또는 임의의 다른 신장 손상의 발병을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0489] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 허혈 또는 신독소/신독성 약물과 같은 손상에 노출된 후 ATN의 발병을 예방하기 위해 사용될 수 있다. 이 특정 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 허혈 또는 신독소/신독성 약물에 대한 노출 후 ATN의 증상 또는 중증도를 치료하거나 감소시키는 데 사용될 수 있다.

[0490] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 허혈 또는 신독소/신독성 약물에 대한 노출 후 사구체 여과의 저하를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 허혈 또는 신독소/신독성 약물에 대한 노출 후 세뇨관 상피 손상 및/또는 괴사를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 미세혈관 투과성을 감소시키고, 혈관 긴장도를 개선하고/하거나 내피 세포의 염증을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 허혈 또는 신독소/신독성 약물에 대한 노출 후 신장의 혈류를 회복시키는 데 사용될 수 있다. 추가 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 만성 신부전을 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0491] 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 또한 관류저하에 의한 복잡한 수술로 인한 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 특정 구체적 구현예에서, 수술은 심장 수술, 주요 혈관 수술, 주요 외상, 또는 총상 치료와 관련된 수술 중 하나이다. 한 구현예에서, 심장 수술은 관상동맥 우회술(CABG: coronary artery bypass grafting)이다. 또 다른 구현예에서, 심장 수술은 판막 수술이다.

[0492] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 신장 이식 또는 심장 이식과 같은 장기 이식 후 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0493] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 감소된 유효 동맥 부피 및 신장 관류저하 후 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다.

[0494] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 방광의 정상적인 배출을 방해하는 약물(예를 들어, 항콜린제)을 복용하는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 요도 카테터가 막힌 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하기 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 결정뇨증을 유발하는 약물을 복용하는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 미오글로빈뇨증을 유발하거나 유도하는 약물을 복용하는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 방광염을 유발하거나 유도하는 약물을 복용하는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.

- [0495] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 양성 전립선 비대 또는 전립선 암이 있는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0496] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 신장 결석이 있는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0497] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 복부 악성 종양(예를 들어, 난소 암, 결장직장 암)이 있는 대상체에서 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있다.
- [0498] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 급성 신장 손상을 치료하거나 예방하는 데 사용될 수 있으며, 여기서 급성 신장 손상에서 패혈증이 야기되지 않거나 일어나지 않는다.
- [0499] 급성 신장 손상은 전형적으로 최초 손상(예를 들어, 허혈 또는 신독소 손상) 후 수 시간 내지 수일 이내에 발생한다. 따라서, 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 손상 전, 또는 손상(예를 들어, 본원에 기재된 수술 또는 신독소 손상) 후 1시간 내지 30일 이내에(예를 들어, 0.5시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 11시간, 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간, 18시간, 19시간, 20시간, 21시간, 22시간, 23시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 7일, 8일, 9일, 10일, 11일, 12일, 13일, 15일, 20일, 25일, 28일, 또는 30일) 투여될 수 있다.
- [0500] 대상체는 예를 들어, 위험 손상 부전 소실 ESRD(RIFLE: Risk Injury Failure Loss ESRD) 기준 또는 급성 신장 손상 네트워크 기준(Bagshaw et al., *Nephrol. Dial. Transplant.*, 23(5):1569-1574(2008); Lopes et al., *Clin. Kidney L*, 6(1):8-14(2013))에 기반하여 급성 신장 손상이 있거나, 발병 위험이 있는 것으로 판단될 수 있다.
- [0501] 특정 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 혈청, 혈장 또는 소변 크레아티닌 또는 혈액 요소 질소(BUN: blood urea nitrogen) 중 하나 이상의 수준을 측정하는 것; 혈청 또는 소변 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin), 혈청 또는 소변 인터루킨-18(IL-18), 혈청 또는 소변 시스타틴 C, 또는 소변 KIM-1의 수준을 측정하는 것을 결정하여, 건강한 대조군 대상체와 비교하여, 대상체가 급성 신장 손상이 있거나, 발병 위험이 있는 지 평가하는 것을 포함한다.
- [0502] 15-PGDH 억제제의 효능은 다양한 동물 모델에서 평가될 수 있다. 급성 신장 손상에 대한 동물 모델은 예를 들어, 문헌[Heyman et al., *Contrin. Nephrol.*, 169:286-296(2011)]; 문헌[Heyman et al., *Exp. Opin. Drug Disc.*, 4(6): 629-641(2009)]; 문헌[Morishita et al., *Ren. Fail.*, 33(10): 1013-1018(2011)]; 문헌[Wei Q et al., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 303(11):F1487-94(2012)]에 개시된 것들을 포함한다.
- [0503] 치료의 효능은 신체 검사, 혈액 검사, 혈액 전신 및 모세혈관 압력 측정, 단백뇨(예를 들어, 알부민뇨), 현미경으로 보이는 혈뇨 및 육안으로 보이는 혈뇨, 혈청 크레아티닌 수준 평가, 사구체 여과율 평가, 신장 생검의 조직학적 평가, 요 알부민 크레아티닌 비율, 알부민 배설율, 크레아티닌 제거율, 24시간 요단백 분비 및 신장 영상화(예를 들어, MRI, 초음파)를 포함한 여러 이용가능한 진단 도구들로 측정될 수 있다.
- [0504] 일부 구현예에서, 대상체에게 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 대상체의 내인성 신장 PGE2 수준을 유도하는데 효과적인 양일 수 있다.
- [0505] 다른 구현예에서, 대상체에게 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 신장 혈관확장을 유도하고, 저산소증에 대한 내성을 향상시키고, 신장 혈액학을 개선하고, 신장 산화 스트레스를 감소시키고, 신장 염증을 감소시키고, 그리고 신장 기능을 보존하는데 효과적인 양일 수 있다.
- [0506] 다른 구현예에서, 대상체에게 투여되는 15-PGDH 억제제의 양은 말론디알데히드(MDA) 및 NGAL 수준을 감소시키고, 수질 세뇨관 손상을 약화시키고, 수질 급성 세뇨관 괴사(ATN) 및 아픍토시스를 감소시키고, 고-이동성 그룹 박스 1(HMGB1) 및 전염증성 사이토카인의 유도를 감소시키고, 신장 세동맥을 조절하는 혈관 평활근 세포내 신장 EP4 PGE2 수용체 및 A2A 아데노신 수용체를 유도하고, 신장 cAMP, AMP, 및 아데노신 수준을 증가시키고/시키거나, 크레아티닌 및 KIM-1의 유도를 억제하는데 효과적인 양일 수 있다.
- [0507] 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 비경구 또는 경구 투여 형태로 제형화될 수 있다. 경구 투여용 고체 투여 형태는 15-PGDH 억제제에 필요에 따라 결합제, 붕해제, 운환제, 착색제 및/또는 향미제와 함께 부형제를 첨가하고, 생성된 혼합물을 정제, 당-코팅된 알약, 과립, 분말 또는 캡슐의 형태로 성형함으로써 제조될 수 있다. 조성물에 첨가될 수 있는 첨가제는 당업계에서 통상적인 것일 수 있다. 예를 들어, 부형제의 예는 락토오스, 수크로오스, 염화나트륨, 글루코오스, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 미세결정질 셀룰로오스, 실리케이이트 등을 포함한다.

예시적인 결합제는 물, 에탄올, 프로판올, 달콤한 시럽, 수크로오스 용액, 전분 용액, 젤라틴 용액, 카르복시메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 전분, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 셀락, 인산칼슘 및 폴리피롤리돈을 포함한다. 봉해제의 예는 건조 전분, 알긴산 나트륨, 한천 분말, 중탄산나트륨, 탄산칼슘, 나트륨 라우릴 설페이트, 스테아르산 모노글리세리드 및 락토오스를 포함한다. 또한, 정제된 탈크, 스테아레이트, 붕산나트륨 및 폴리에틸렌 글리콜이 윤활제로 사용될 수 있고; 그리고 수크로오스, 비터 오렌지 껍질, 시트르산, 타르타르산이 향미제로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 약제학적 조성물은 흡입을 통해 투여되는 에어로졸 제형으로 제조될 수 있다(예를 들어, 분무될 수 있다).

[0508] 본원에 기재된 15-PGDH 억제제는 향미제, 완충제, 안정화제 등과 조합될 수 있고, 통상적인 방법에 따라 용액, 시럽 또는 엘릭시르와 같은 경구 액체 투여 형태로 혼입될 수 있다. 완충제의 한 예는 시트르산나트륨일 수 있다. 안정화제의 예는 트라가칸트, 아카시아 및 젤라틴을 포함한다.

[0509] 일부 구현예에서, pH 조절제, 완충제, 안정화제, 이완제, 국소 마취제를 첨가함으로써 예를 들어 피하, 근육내 또는 정맥내 경로를 위한 주사 투여 형태에 15-PGDH 억제제가 혼입될 수 있다. pH 조절제 및 완충제의 예는 시트르산나트륨, 아세트산나트륨 및 인산나트륨을 포함한다. 안정화제의 예는 피로아황산나트륨, EDTA, 티오글리콜산 및 티오락트산을 포함한다. 국소 마취제는 프로카인 HCl, 리도카인 HCl 등일 수 있다. 이완제는 염화나트륨, 글루코오스 등일 수 있다.

[0510] 다른 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 필요한 경우 Tween과 같은 계면 활성제와 함께, 당업계에 공지된 약제학적으로 허용가능한 담체, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 라놀린, 카카오 버터 또는 지방산 트리글리세리드를 첨가함으로써 통상적인 방법에 따라 좌약에 혼입될 수 있다.

[0511] 약제학적 조성물은 상기 논의된 바와 같이 다양한 투여 형태로 제형화될 수 있고, 이어서 경구, 흡입, 경피, 피하, 정맥내 또는 근육내 경로를 포함한 다양한 경로를 통해 투여될 수 있다. 투여량은 약제학적으로 또는 치료적으로 유효량일 수 있다.

[0512] 15-PGDH 억제제의 치료적으로 유효한 투여량은 다양한 구현예에서 다양한 양으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제의 치료적 유효량은 약 10-1000 mg(예를 들어, 약 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, 약 10-900 mg, 10-800 mg, 10-700 mg, 10-600 mg, 10-500 mg, 100-1000 mg, 100-900 mg, 100-800 mg, 100-700 mg, 100-600 mg, 100-500 mg, 100-400 mg, 100-300 mg, 200-1000 mg, 200-900 mg, 200-800 mg, 200-700 mg, 200-600 mg, 200-500 mg, 200-400 mg, 300-1000 mg, 300-900 mg, 300-800 mg, 300-700 mg, 300-600 mg, 300-500 mg, 400 mg-1,000 mg, 500 mg-1,000 mg, 100 mg-900 mg, 200 mg-800 mg, 300 mg-700 mg, 400 mg-700 mg, 및 500 mg-600 mg) 범위의 양일 수 있다. 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 약 10 mg, 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg, 300 mg, 350 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg 이상의 양으로 존재한다. 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 약 1000 mg, 950 mg, 900 mg, 850 mg, 800 mg, 750 mg, 700 mg, 650 mg, 600 mg, 550 mg, 500 mg, 450 mg, 400 mg, 350 mg, 300 mg, 250 mg, 200 mg, 150 mg, 또는 100 mg 이하의 양으로 존재한다.

[0513] 다른 구현예에서, 치료적으로 유효한 투여량은 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 500 mg/kg 중량, 예를 들어, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 400 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 300 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 200 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 100 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 90 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 80 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 70 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 60 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 50 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 40 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 30 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 25 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 20 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 15 mg/kg 중량, 약 0.001 mg/kg 중량 내지 10 mg/kg 중량일 수 있다.

[0514] 또 다른 구현예에서, 치료적으로 유효한 투여량은 예를 들어, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.1 mg/kg 중량, 예를 들어 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.09 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.08 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.07 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.06 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.05 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 약 0.04 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.03 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.02 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.019 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.018 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.017 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.016 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.015 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.014 mg/kg 중량

량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.013 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.012 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.011 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.01 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.009 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.008 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.007 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.006 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.005 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.004 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.003 mg/kg 중량, 약 0.0001 mg/kg 중량 내지 0.002 mg/kg 중량일 수 있다. 일부 구현예에서, 치료적 유효량은 0.0001 mg/kg 중량, 0.0002 mg/kg 중량, 0.0003 mg/kg 중량, 0.0004 mg/kg 중량, 0.0005 mg/kg 중량, 0.0006 mg/kg 중량, 0.0007 mg/kg 중량, 0.0008 mg/kg 중량, 0.0009 mg/kg 중량, 0.001 mg/kg 중량, 0.002 mg/kg 중량, 0.003 mg/kg 중량, 0.004 mg/kg 중량, 0.005 mg/kg 중량, 0.006 mg/kg 중량, 0.007 mg/kg 중량, 0.008 mg/kg 중량, 0.009 mg/kg 중량, 0.01 mg/kg 중량, 0.02 mg/kg 중량, 0.03 mg/kg 중량, 0.04 mg/kg 중량, 0.05 mg/kg 중량, 0.06 mg/kg 중량, 0.07 mg/kg 중량, 0.08 mg/kg 중량, 0.09 mg/kg 중량, 또는 0.1 mg/kg 중량일 수 있다. 특정 개체에 대한 유효 용량은 개체의 필요에 따라, 시간이 지남에 따라 변화(예를 들어, 증가 또는 감소)될 수 있다.

[0515] 일부 구현예에서, 치료적으로 유효한 투여량은 10 μ g/kg/일, 50 μ g/kg/일, 100 μ g/kg/일, 250 μ g/kg/일, 500 μ g/kg/일, 1000 μ g/kg/일 또는 그 이상의 투여량일 수 있다. 다양한 구현예에서, 15-PGDH 억제제 또는 이의 약제학적 염의 양은 0.01 μ g/kg 내지 10 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 5 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 1000 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 900 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 900 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 800 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 700 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 600 μ g/kg; 0.1 μ g/kg 내지 500 μ g/kg; 또는 0.1 μ g/kg 내지 400 μ g/kg의 투여량을 환자에게 제공하는데 충분하다.

[0516] 다양한 구현예는 상이한 투여 요법을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 15-PGDH 억제제는 연속 주입을 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 연속 주입은 정맥내 주입이다. 다른 구현예에서, 연속 주입은 피하 주입이다. 단일 대상체에 대한 투여 요법은 고정된 간격일 필요는 없지만, 대상체의 필요에 따라 시간이 지남에 따라 변화될 수 있다.

[0517] 한 양태에서, 유효량의 15-PGDH 억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 적어도 2회 투여된다. 또 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 적어도 5회 투여된다. 또 다른 양태에서, 약제학적 조성물은 적어도 10회 투여된다. 당업자는 치료되는 특정 질환 또는 장애, 또는 대상체가 이전 치료에 어떻게 반응했는지에 기초하여 조성물을 투여하는 빈도를 결정할 수 있다. 당업자는 또한 전, 후 또는 둘 다를 포함하여 신장 손상이 발생한 시간과 관련하여 치료제를 투여할 시기를 결정할 수 있다.

[0518] 한 구현예에서, 대상체는 신장 손상 전에 15-PGDH 억제제로 치료된다. 한 양태에서, 대상체는 손상 전 적어도 수일 전부터 시작하여 또는 신장 손상 전 수 분에 가깝게 치료될 수 있다. 예를 들어, 15-PGDH 억제제 요법은 허혈성 재관류 손상 전 약 2시간, 8시간, 24시간, 또는 26시간에 시작할 수 있다. 당업자는 15-PGDH 억제제가 신장 손상 전 약 2, 8, 24, 또는 26시간뿐만 아니라 다양한 시간에 투여될 수 있음을 이해할 것이다. 한 양태에서, 신장 손상 전 치료를 위한 시간 범위는 약 1.0분 내지 약 72시간일 수 있다. 또 다른 양태에서, 신장 손상 전 치료를 위한 시간 범위는 약 10분 내지 약 48시간일 수 있다. 또 다른 양태에서, 신장 손상 이벤트 전 치료를 위한 시간 범위는 약 30분 내지 약 24시간일 수 있다.

[0519] 한 구현예에서, 대상체는 신장 손상 이벤트 후 또는 상기 기재된 바와 같이 전 및 후에 15-PGDH 억제제로 치료된다. 한 양태에서, 대상체는 신장 손상 후 몇 분 후 즉시 시작하여 치료될 수 있다. 예를 들어, 15-PGDH 억제제 요법은 허혈성 재관류 손상 후 약 30분, 2시간, 8시간, 24시간, 또는 48시간에 시작할 수 있다. 당업자는 15-PGDH 억제제가 또한 다양한 시간에 투여될 수 있음을 이해할 것이다.

[0520] 실시예 1

[0521] 본 실시예에서, 본 발명자들은 신장에서의 효과에 대해 15-PGDH의 강력한 소-분자 억제제인 SW033291을 조사하여, SW033291이 내인성 신장 PGE₂를 증가시키고, 신장 혈관확장을 매개하고, 허혈성 급성 신장 손상(AKI: acute kidney injury)에 대한 신장 보호를 부여하는데 강력한 생체 내 활성을 나타냄을 입증하였다.

[0522] 재료 및 방법

[0523] 동물

[0524] 수컷 C57/BL6 마우스(10주)는 Orient Bio에서 구입했다. 동물과 연관된 관리 및 실험 과정들은 인제대학교 동물 관리 및 이용위원회(프로토콜 번호 2016-010)의 승인을 받았다.

[0525] 신장 IRI 유도

[0526] 간략하게, 마우스를 기화기를 사용하여 이소플루란으로 마취시키고, 양측 신장 동맥을 30분 동안 클램핑하였다 (2, 49). 허혈 시간 후, 클램프를 풀어 혈액 재관류를 유도했다. SW033291(5 mg/kg, Cayman, 미국 미시간주 앤 아버 소재), 인도메타신(5 mg/kg, Sigma-Aldrich), 또는 비히클[10% 에탄올, 5% 크레모포어 EL, 및 85% D5W(물 중 5% 텍스트로오스)]을 AKI 1시간 전, 직후, 및 12시간 후 3회 복강내로 투여하였다. 혈청 및 신장 조직을 신장 IRI 후 24시간에 수집하였다. SW033291 및 인도메타신의 이러한 용량 수준은 이전에 발표된 연구에서 C57/BL6 마우스에서 생물학적으로 효과적인 것으로 입증되었다. 추가 대조약으로, 선택적 COX-2 억제제인, 셀레 콕시브(100 mg/kg, Pfizer)도 신장 IRI 2시간 전 및 12시간 후에 2회 경구로 투여하였다. 또한, EP4 수용체 길 항제인, ONO-AE3-208(10 mg/kg, Cayman)을 SW033291과 동시에 또는 동일한 일정에 따라 개별적으로 3회 투여하였다.

[0527] PGE₂ 수준 및 신장 기능 측정

[0528] 24시간 동안 재관류한 후, 신장 조직(~20 mg)을 인도메타신(10 µg/mL)을 함유하는 냉 PBS에서 균질화한 다음, 12,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 상청액의 단백질 농도는 BCA 분석법(ThermoFisher Scientific, 미국 일리노이주 록퍼드 소재)에 의해 결정하였다. PGE₂ 수준은 PGE₂ ELISA 키트(R&D Systems, 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재)를 사용하여 3회 측정하였다. PGE₂ 수준은 단백질 밀리그램당 PGE₂ 나노그램으로 표현하였다. 신장 기능은 24시간 동안 재관류한 후, 혈액 요소 질소(BUN; Abcam), 혈청 크레아티닌(Agilent 6410 LC-MS/MS, Agilent, 미국 캘리포니아주 산타클라라 소재), 리포칼린-2(R&D Systems), 및 신장 손상 분자-1(KIM-1; R&D Systems)의 혈청 수준을 결정하여 평가하였다. 혈청 크레아티닌의 측정은 HPLC에 의해 수행하였다. 혈청 크레아티닌은 Agilent 1200 시리즈 HPLC 시스템(Agilent)과 결합된 Agilent 6410 LC-MS/MS 시스템을 사용하여 평가하였다. 혈청 크레아티닌에 대한 샘플 준비는 50 µL의 혈청 샘플을 내부 표준(5 µg/mL)으로 크레아티닌-d3을 함유하는 100 µL의 아세토니트릴과 혼합하는 것이었다. 혼합물을 격렬한 보르텍싱후 10분 동안 13,000 rpm에서 원심분리한 다음, 1 µL의 상청액을 LC-MS/MS 시스템에 주입하였다. 0.1% 포름산 용액 및 아세토니트릴 [70:30(vol/vol)]의 이동상을 사용하여 Hypersil GOLD C18 컬럼(150 X 2.1 mm, 3 µm, Thermo Scientific) 상에서 크로마토그래피 분리를 수행하였다. 유속은 0.2 mL/분이었다. 전자분무 이온화는 양이온 모드에서 수행하였다. 모세관 전압은 4,000 V로 설정되었다. 분무 가스로서의 질소는 15 psi로 설정되었고, 건조 가스 온도는 6 L/분의 유속으로 300°C로 설정하였다. 특정 전구체/생산 전환을 사용하는 다중 반응 모니터링 모드를 정량화에 사용했다. 이온 검출은 크레아티닌에 대해 m/z 114.1 → 44.1 및 크레아티닌-d3에 대해 117.1 → 77.1을 모니터링하여 수행하였다. 충돌 에너지는 크레아티닌 및 크레아티닌-d3에 대해 각각 10 및 15 eV였다. 모든 분석물의 피크 면적은 Agilent Mass Hunter 소프트웨어(버전 B.01.04)를 사용하여 자동으로 통합되었다.

[0529] 피사 및 아포토시스 세포 사멸 분석

[0530] 피사를 평가하기 위해, 5-µm-두께의 파라핀 절편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 개별 슬라이드의 세뇨관 손상은 맹검 방식으로 병리학자의 채점 시스템에 따라 반정량적으로 채점되었다. 채점 시스템은 다음과 같았다: 0, 손상 없음; 1, 패치 분리 단세포 피사; 2, 세뇨관 피사 < 25%; 3, 세뇨관 피사 25-50%; 및 4, 세뇨관 피사 > 50%. 아포토시스의 빈도를 분석하기 위해, 5-µm-두께의 파라핀 절편을 제조사의 프로토콜에 따라 TUNEL 분석(Millipore, 미국 캘리포니아주 테메칼라 소재)에 적용했다. TUNEL-양성 세포는 외부 수질에서 적어도 5개의 개별 필드(64배율)에서 계수하였고, 아포토시스 지수(% 아포토시스 세포 수/총 세포 수)는 GENASIS 소프트웨어를 사용하여 계산하였다.

[0531] 전염증성 사이토카인 수준 측정

[0532] 염증성 사이토카인 mRNA 및 단백질 수준을 실시간 PCR 및 ELISA에 의해 측정하였다. 24시간 동안 재관류한 후 신장 조직과 혈청을 수확하였다. 총 RNA는 제조사의 프로토콜에 따라 TRIzol 시약(ThermoFisher Scientific)을 사용하여 동결된 신장 조직에서 추출하였다. RNA는 올리고-dT 프라이머를 사용하여 cDNA로 전환되었다. IL-17, TNF-α, 및 IL-1β mRNA 수준은 실시간 PCR로 결정하였다. 혈청 IL-17(R&D Systems), TNF-α(R&D Systems), 및 IL-1β(R&D Systems)는 제조사의 지침에 따라 상업용 ELISA 키트를 사용하여 측정하였다.

[0533] 신장 혈관확장 평가

[0534] 외부 수질의 내부 세동맥 영역을 α-평활근 액틴(α-SMA)-염색 섹션을 사용하여 결정하였다. 흡입 이소플루란 마취 하에 관류 없이 신장을 적출하고, 수평으로 3등분하여 즉시 10% 포르말린에 고정된 후 파라핀에 포매하였다.

ImageJ를 사용하여 외부 수질에서 α -SMA-양성 혈관의 내부 면적을 측정했다. 결과는 외부 수질에서 신장 동맥의 평균 면적으로 표시된다. RBF의 대리물로서, 본 발명자들은 비침습적 레이저 도플러 유량계(periflux 시스템 5000, Perimed)를 사용하여 플럭스를 측정하고, 레이저-도플러 프로브를 신장 표면의 고정 위치에 배치하고 신장 피질 측정을 기록했다. 신장-도플러 플럭스(RDF: Renal-Doppler flux)는 신장 IRI 전(비히클, 인도메타신, 및 SW033291 투여 후 1시간), 동안, 및 후 24시간에 측정하였다. 상대적 증가는 각 테스트에 대한 기준선에서 피크까지 RDF의 퍼센트 증가를 나타낸다.

[0535] dcAMP, AMP, 및 아데노신 수준 측정

[0536] 24시간 동안 재관류한 후, 신장 조직을 수확하고, 10부피의 0.1 M HCl에서 균질화하고, 12,000 rpm에서 10분 동안 원심분리하였다. 신장 조직 및 혈청의 cAMP 수준은 cAMP Complete ELISA 키트(Enzo Life Science, 미국 뉴욕주 파밍데일 소재)를 사용하여 측정하였다. 신장 조직의 AMP와 아데노신은 Agilent 6410 LC-MS/MS로 평가하였다. 혈청 아데노신은 분석 키트(Abnova, 미국 캘리포니아주 월넷 소재)를 사용하여 측정하였다.

[0537] PGE₂ 및 아데노신 수용체 평가

[0538] PGE₂ 수용체(EP₁, EP₂, EP₃, 및 EP₄) 및 아데노신A_{2A} 수용체 mRNA 수준은 실시간 PCR로 결정하였다. 이들의 단백질 수준은 웨스턴 블롯 분석 및 면역형광 분석에 의해 결정하였다.

[0539] 활성 산소 종 수준 측정

[0540] 활성 산소 종(ROS) 수준은 신장 용해물에서 지질 과산화의 최종 생성물인, 말론디알데히드(MDA)의 측정에 의해 결정하였다. 유리 MDA는 95°C에서 티오바르비투르산(TBA)과 반응하여 MDA-TBA 부가물을 생성하며, 이는 532 nm의 파장에서 비색으로 정량화될 수 있다. MDA 수준은 지질 과산화(MDA) 분석 키트(Abeam, 영국 케임브리지 소재)를 사용하여 신장 용해물에서 측정하였다. 결과는 총 단백질 수준에 대해 수정되었으며, mM MDA/g 단백질로 표시된다.

[0541] 통계적 분석

[0542] 통계적 분석은 3개 이상의 실험 그룹이 비교될 때 일원 분산 분석(one-way ANOVA)에 이어 Bonferroni 사후 테스트로 수행하였다. 데이터는 2군 분석을 위한 스튜던트 t-검정을 사용하여 평균±SE로 표시된다. P < 0.05의 값은 통계적 유의성을 나타내는 것으로 간주되었다.

[0543] 결과

[0544] 15-PGDH 억제제는 허혈성 AKI를 갖는 마우스에서 신장 기능장애를 개선한다

[0545] 내인성 PGE₂ 수준은 COX-1 및/또는 COX-2를 억제하지만 15-PGDH를 억제함으로써 PGE₂ 분해를 차단하여 증가되는 NSAID로 PGE₂ 합성을 차단함으로써 감소된다(도 1a). SW033291은 나노몰 이하의 IC₅₀ 값을 갖는 15-PGDH의 강력하고 특정한 화학적 억제제이다(도 1b). SW033291로 마우스를 처리하면, 2.5 또는 5 mg/kg SW033291(도 1c)의 복강 내 주사 후 3시간에 신장 PGE₂의 용량-의존적 증가가 유도되었고, 5 mg/kg SW033291 3배 내인성 신장 PGE₂로 1시간에 피크를 나타냈다(도 1d). IRI로부터의 보호에 대한 15-PGDH의 억제 효과를 조사하기 위해, 마우스에 30분의 IRI를 적용하고 3회 용량의 SW033291(IRI-SW033291) 대 비히클(IRI-비히클), 대 인도메타신(IRI-인도메타신), 또는 대 셀레콕시브(IRI-셀레콕시브)를 투여하였다. 치료제는 신장 IRI 1시간 전, 직후 및 12시간 후에 시작하여 투여되었다(도 1e)(셀레콕시브 용량이 신장 IRI 2시간 전과 12시간 후에 투여된 것을 제외하고). IRI-비히클 마우스는 BUN, 크레아티닌, 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL), 및 KIM-1의 증가로 표시된 바와 같이 유의한 허혈성 AKI를 나타냈다(도 1f 내지 1i). 그러나, IRI-SW033291은 IRI-비히클 마우스와 비교하여 BUN, 크레아티닌, NGAL, 및 KIM-1을 유의하게 감소시켜 IRI로부터 신장을 현저하게 보호했다(도 1f 내지 1i). 대조적으로, 인도메타신 또는 셀레콕시브 투여에 의한 내인성 PGE₂ 생성 억제는 인도메타신-처리군의 BUN 증가(도 1f) 및 셀레콕시브-처리군의 BUN 및 크레아티닌 증가에 의해 반영되는 바와 같이 IRI를 상당히 악화시켰다. 요약하면, 15-PGDH의 억제는 인도메타신으로 COX-1 및 COX-2를 억제하거나 셀레콕시브로 COX-2를 단독으로 억제함으로써 악화되는 신장 기능장애와 비교하여 내인성 신장 PGE₂ 수준을 증가시키고, 허혈성 AKI로 인한 신장 기능장애를 개선하였다.

[0546] 15-PGDH 억제제는 허혈성 AKI를 갖는 마우스에서 신장 괴사 및 아폴토시스를 약화시킨다

- [0547] 신장 IRI 동안, 세뇨관 상피 세포는 손상, 아포토시스, 및 급성 세뇨관 괴사를 겪는다. 외부 수질에 지속되는 허혈후 울혈은 저산소증을 악화시켜 신장 손상을 더욱 악화시킨다. 총(gross) 병리학에 의해, IRI-비히클 마우스는 모조 마우스에 비해 외부 수질에서 증가된 조직 울혈을 보였다. 이 울혈은 SW033291 처리로 개선되었지만, 인도메타신 처리로 악화되었다(도 2a). IRI-비히클의 조직병리학적 평가는 세뇨관 확장, 광범위한 세뇨관 괴사, 및 아포토시스를 동반한 급성 세뇨관 손상의 특징을 나타냈다(도 2b 내지 2e). 대조적으로, SW033291 처리는 조직학적 신장 손상 점수 및 TUNEL-양성 아포토시스 세포의 수를 감소시켜, 신장 손상을 현저하게 완화시켰다(도 2c 내지 2e). 추가로, 고-이동성 그룹 박스 1(HMGB1: high-mobility group box 1)은 IRI 후 신장 손상을 촉진하고 전염증성 사이토카인을 유도한다. 유사하게, IRI-비히클 마우스와 비교하여, SW033291 처리는 HMGB1 수준을 감소시켰고(도 3g 내지 3h), IL-17, TNF- α , 및 IL-1 β (단백질 단독)의 유도를 차단했다(도 3a 내지 3f). SW033291의 효과와 대조적으로, 인도메타신으로 IRI 마우스를 처리하면 HMGB1이 증가되었다(도 3g 내지 3h). 요약하자면, 예방적 SW033291은 AKI로부터 보호하여, IRI 후 신장 손상을 촉진하는, 외부 수질에서의 세뇨관 손상, ATN, 아포토시스, HMGB1, 및 다운스트림 염증성 사이토카인을 감소시킨다.
- [0548] 15-PGDH 억제제는 PGE₂/EP4 수용체 및 아데노신/A_{2A} 수용체 신호전달 경로의 유도와 함께 외부 수질에서 신장 혈관 확장을 유도한다
- [0549] 도 1 내지 도 3에 도시된 15-PGDH 억제제의 신장 보호 효과의 기전을 조사하기 위해, 본 발명자들은 RBF를 추론하기 위한 대리물로 신장 피질 도플러 플럭스의 측정을 사용하여 신장 혈역학에 대한 15-PGDH 억제 효과를 조사했다. SW033291은 AKI가 시작되기 직전에 상승된 RBF를 반영하여 첫 번째 주사 후 1시간 이내에 기준선 이상으로 추론된 RBF를 증가시켰다(도 4a 및 4b). 이러한 이점은 24시간 연구 과정 내내 지속되었다. 따라서, IRI 후 24시간에, 비히클-처리된 마우스는 RDF-추론된 RBF(대 모조 마우스)에서 거의 40% 감소를 입증한 반면(도 4a 및 4b), 매우 대조적으로, SW033291로 마우스를 처리하면 이 시점에서 RDF-추론된 RBF가 완전히 보존되었다(도 4a 및 4b). SW033291은 24시간에 피질 RDF-추론된 RBF를 증가시켰으며, IRI 후 24시간에 SW033291-처리된 마우스의 외부 수질에서의 신장 세동맥 면적을 유의하게 증가시킨 발견과 병행되었다(IRI-후 비히클-처리된 마우스 및 모조 마우스와 비교; 도 4c 및 4d). 다시, 대조적으로, 인도메타신 또는 셀레콕시브 투여는 모두 RDF를 감소시켰다(도 4a 및 4b). 요약하면, 이러한 발견은 SW033291이 PGE₂-매개 혈관확장 기전을 통해 RBF를 증가시켰음을 시사한다.
- [0550] PGE₂는 EP₂ 및 EP₄ 수용체를 통해 신호전달에 의해 cAMP 수준을 유도하며, 신장 구심성 세동맥에서 혈관확장을 유도하는 것으로 잘 특징지어지는 경로이다. 따라서, 본 발명자들은 SW033291 후 1시간에 PGE₂ 및 증가된 RDF의 동시 유도를 이 확립된 생물학을 반영하는 것으로 해석했다(도 1d 및 4b). 이 생물학은 본 발명자들이 IRI 후 24시간에 RDF-추론된 RBF의 지속적인 SW033291-유도 증가에 대한 잠재적인 다운스트림 기전으로서 cAMP를 조사하도록 더욱 동기를 부여하였다. IRI 후 24시간에, 비히클- 및 인도메타신-처리된 마우스 모두 모조 마우스에 비해 감소된 신장 cAMP를 나타냈다(도 5a). 그러나, RDF-추론된 증가된 RBF와 병행하여, 24시간에서의 cAMP 수준은 또한 IRI-SW033291-처리된 마우스에서 모조 마우스보다 증가하였다(도 5a). 더욱이, IRI 후 24시간에, SW033291-처리된 마우스는 또한 cAMP 분해 생성물 AMP의 증가된 수준을 나타내었다(도 5b). 또한, 추가 혈관확장 분자인, 아데노신도 IRI 후 24시간에 신장에서 감소했으며, cAMP와 마찬가지로 이 감소는 SW033291로 처리된 마우스에서도 역전되었다(도 5c). 또한, 증가된 아데노신은 혈청 SW033291-처리된 마우스에서 IRI 후 24시간에 검출 가능했다(도 5d). 더욱이, 24시간에, SW033291은 또한 상향조절된 아데노신 A_{2A} 수용체를 신장 세동맥의 수축 또는 확장을 직접 조절하는 α -SMA-양성 혈관 평활근 세포의 막에 국소화하는 면역조직화학으로(도 5g) 아데노신 A_{2A} 수용체(모조 및 IRI 마우스 둘다와 비교하여)를 유도하였다(도 5e 및 5f)
- [0551] IRI 후 24시간 시점에서 SW033291-유도된 신호전달 이벤트와 상관관계가 있을 수 있는 PGE₂ 신호전달 경로의 업스트림 요소를 검사하기 위해, 본 발명자들은 PGE₂ 수용체의 발현에 대한 SW033291의 동시 효과를 조사하였다. 흥미롭게도, 본 발명자들은 IRI 후 24시간에 SW033291로 처리된 마우스가 mRNA와 단백질 수준 모두에서 EP4 수용체 발현을 유의하게 증가시켰고, SW033291에서 비히클 처리된 마우스에 비해 EP4 수용체 단백질이 2배 이상 높다는 것을 발견했다(도 6d 내지 6f)(모조 및 비히클-처리된 IRI 마우스 둘다와 비교). 인도메타신은, 대조적으로, EP4 수용체 mRNA 수준을 감소시켰고(도 6d 내지 6f), 더욱이 혈관수축에 관여하는 것으로 알려진 수용체인 EP₁ 수용체 mRNA 수준을 증가시켰다(도 6a). SW033291 및 인도메타신은 EP₂ 및 EP₃ 수용체의 수준에 영향을 미치지 않았다(도 6b 및 6c). SW033291에 의해 유도된 EP4 수용체는 신장 세동맥의 수축 또는 확장을 직접 조절

하는 α -SMA-양성 혈관 평활근 세포의 막에 국소화되었다(도 6g).

- [0552] SW033291 효과를 매개하는 EP4 수용체의 기능적 역할을 조사하기 위해, 본 발명자들은 EP4 수용체 길항제인, ONO-AE3-208과 함께 SW033291의 3회 용량 일정을 공동투여한 IRI 마우스 실험을 수행하였다. ONO-AE3-208의 동시 투여는 IRI-유도된 BUN, 혈청 크레아티닌, 및 혈청 Kim-1 증가를 역전시키고 RDF-추론된 RBF에서 IRI-유도된 감소를 역전시키는데 있어서의 SW033291의 유익한 효과를 실질적으로 차단했다(도 6h 내지 6l).
- [0553] 개요에서, 15-PGDH 억제에 의한 신장 혈관확장의 유도는 약물 투여 후 1시간에 증가된 PGE₂ 수준과 잘 상관되었고, 24시간에, 혈관 평활근 세포를 표적으로 하는 EP₄ 및 A_{2A} 수용체 둘다의 유도와 함께, 그리고 약물 활성화에 필요한 EP₄ 기능과 함께, cAMP, AMP, 아데노신, 및 아데노신 A_{2A} 및 EP₄ 수용체를 포함한 다운스트림 매개체 유도와 매우 잘 상관되었다.
- [0554] 15-PGDH 억제제 1회 용량으로 전처리하면 신장 기능장애가 완화된다
- [0555] AKI 직전과 직후에 투여된 SW033291의 기여도를 조사하기 위해, 본 발명자들은 IRI 1시간 전(사전)에 제공된 SW033291의 1회 용량 대 IRI 직후(사후) 제공된 2회 용량 대 IRI 1시간 전, 직후, 및 12시간 후(사전+사후) 제공된 본 발명의 표준 3회-용량 요법의 투여 효과를 비교하였다(도 7a). 놀랍게도, IRI-SW033291(사전)은 BUN, 크레아티닌, NGAL, 및 KIM-1에 의해 평가된 바와 같이 IRI-SW033291(사전+사후)만큼 AKI 개선에 효과적인 반면(도 7b 내지 7e), IRI-SW033291(사전)은 IRI-SW033291(사전+사후)에 비해 RDF-추론된 RBF의 감소로부터 다소 적은 보호를 제공하였다(도 7f). IRI-SW033291(사후)은 약물을 사용한 전처리가 없는 경우 AKI를 개선하기에 충분하지 않았다. 이러한 발견은 IRI 전에 투여된 SW033291의 1회 용량이 AKI 유도로부터의 예방을 제공할 수 있음을 시사한다.
- [0556] 15-PGDH 억제제 1회 용량을 사용한 전처리는 AKI-유도된 산화 스트레스를 약화시키고, 신장 PGE₂에서의 손상-유도된 증가를 차단한다
- [0557] 산화 스트레스의 마커인, MDA는 비히클-처리된 마우스의 신장 IRI 직후에 증가하기 시작했고 기준선 위 48%에서 2시간에 최고조에 달했다. SW033291의 1회 사전-IRI 용량은 이 증가를 둔화시키고, 오로지 14% 증가로 감소시켰다(도 8a). IRI-SW033291(사전) 마우스는 또한 NGAL, KIM-1, 및 크레아티닌의 유도로부터 주목할만한 보호를 나타냈다(도 8b 내지 8d). 비히클-처리된 마우스에서, IRI는 신장 PGE₂의 두 피크, 즉 IRI 직후 피크 플러스 IRI 후 14시간 후 피크를 유도했다(도 8e). 흥미롭게도, SW033291의 IRI-전 1회 용량은 IRI 직전에 초기 PGE₂ 피크를 유도했으며, PGE₂의 이후의 IRI-후 피크 모두를 실질적으로 차단하기에 충분했다(도 8e). 더욱이, SW033291의 1회 전처리 용량은 또한, 24시간에 신장 및 혈청 PGE₂ 수준을 유의하게 감소시켰다(도 8e 내지 8f). 또한, SW033291로 전처리하면 EP₄ 및 A_{2A} 수용체 모두의 IRI 전 수준이 증가했다(도 8g 내지 8h). 요약하면, IRI 전에 예방적 15-PGDH 억제제를 투여하여 내인성 PGE₂를 유도하면 EP₄ 및 A_{2A} 수용체가 증가하고, 혈관확장이 유도되고, IRI 후 산화 스트레스가 약화되고, 이에 따라 신장 손상의 다중 마커가 감소한다.
- [0558] 이 실시예에서, 본 발명자들은 15-PGDH 억제제(SW033291)를 사용한 전처리가 허혈성 AKI의 전형적인 손상 특징의 유도로부터 신장을 현저하게 보호한다는 것을 보여주었다. 특히, 본 발명자들은 SW033291의 투여가 신장 혈역학을 개선하고(도 4), 산화 스트레스 유도를 감소시키고(도 8a), 염증 유도를 감소시키고(도 3), 신장 손상의 다중 마커를 약화시키고, 그리고 신장 기능을 보존함(도 1 및 2)을 입증했다. 이러한 이점은 또한 NGAL, KIM-1 및 크레아티닌의 유도로부터 현저한 보호를 나타내는 SW033291의 IRI-전 1회 용량의 예방적 사용과 관련이 있었다(도 7c 내지 7e). 신장 손상을 예방하는 SW033291의 활성화는 ONO-AE3-208로 EP4 신호전달을 억제하고, COX 길항제인, 인도메타신으로 치료함으로써 SW033291의 효능이 차단되었기 때문에 PGE₂의 조절로 인한 표적 효과일 가능성이 높으며, COX-2 길항제인, 셀레콕시브는 SW033291과 반대 작용을 하여 신장 손상을 더욱 악화시켰다(도 1, 2, 및 6h 내지 6L).
- [0559] PGE₂는 신장 혈역학 및 염증을 조절하는 것으로 알려져 있지만, *생체 내에서의* 이의 급속한 분해는 치료 적용에 장애가 되었다. 본 발명의 데이터는 SW033291 1회 용량으로 전처리하면 PGE₂를 유도하고, 허혈성 AKI로 인한 신장 손상을 감소시킬 수 있음을 입증하였다(도 7). 특히, 허혈성 IRI 전에 15-PGDH의 억제 및 내인성 PGE₂ 증가는 신장 혈관확장 및 RBF 증가를 통해 신장에서 보호 효과를 제공하여 산소 전달 능력을 향상시키고 저산소증에

대한 내성을 증가시킬 것으로 예상된다. 이러한 결과는 PGE_2 의 신장 보호 효과가 부분적으로 증가 시기와 관련이 있음을 시사한다. RBF는 혈관확장제-혈관수축 균형에 의해 결정되며, PGE_2 및 아데노신은 모두 중요한 내인성 혈관활성 매개체로 작용한다. PGE_2 는 신장에서 혈관확장 효과를 발휘하며, 수술 후 초기에 NSAID를 사용하는 것은 내인성 신장 PGE_2 의 합성 억제에 따른 RBF 감소로 인한 신장 기능장애와 관련이 있다.

[0560] 본 발명의 발견은 대부분의 혈관에서, PGE_2 의 혈관확장 효과가 EP_4 수용체에 의해 매개되며, 이는 G_{as} 와의 결합을 통해 아데닐산 사이클라제 및 cAMP 생산을 직접 활성화할 수 있다는 관측과 일치한다. 본 발명의 결과는 또한 신장 혈관확장의 중요한 조절자 및 허혈성 AKI로부터의 보호 매개체로서의 아데노신 및 그의 A_{2A} 수용체의 역할과 일치한다. 따라서, SW033291에 의한 cAMP의 유도는 신장 PGE_2 의 유도 및 EP_4 수용체 활성화의 직접적인 결과일 가능성이 높다.

[0561] 본 발명의 결과는 PGE_2/EP_4 및 아데노신/ A_{2A} 수용체의 PGE_2 -의존적 증가와 cAMP/AMP의 유도로 인한 신장 혈관확장에서 15-PGDH 억제의 역할을 뒷받침한다(도 9). 가장 중요하게는, 본 발명의 결과는 IRI 전에 15-PGDH 억제에 의한 신장 PGE_2 의 향상이 신장 혈관확장을 유도한다는 것을 입증하였으며, 본 발명자들은 저산소증에 대한 내성을 향상시키고 허혈성 AKI에 대한 예방을 가져온다고 제안한다. 15-PGDH의 억제는 신장 이식, 쇼크 및 심혈관 수술을 포함한 다양한 임상 환경에서 허혈성 AKI에 대한 예방을 위한 새로운 약리학적 접근을 제공할 수 있다.

[0562] 실시예 2

[0563] 본 실시예에서, 본 발명자들은 조영제-유도 급성 신장 손상(CIAKI) 마우스 모델에서 15-PGDH 억제제가 조영제(CM)에 의한 신장 악화 및 조직학적 손상에 대한, 그리고 시험관 내에서 신장 세뇨관 세포를 배양하여 직접 세뇨관 세포 독성에 대한 보호 효과가 있는지를 분석하였다. 또한, 본 발명자들은 기전으로서 신내 혈액학적 및 신장 혈류(RBF)의 변화와 PGE_2 와 관련된 수용체의 역할을 조사하였다.

[0564] 재료 및 방법

[0565] 마우스 및 시약

[0566] 암컷 C57/BL6 마우스(나이, 10주; 체중, 20 내지 25 g)는 Orient Bio Inc.(대한민국 대전 소재)에서 구입했다. 실험 전에 모든 마우스를 표준 케이지에 개별적으로 수용하고, 대한민국 인제대학교 의과대학 동물보호시설에서 특정 병원체가 없는 조건에서 순응하도록 하였다. 동물과 연관된 관리 및 실험 과정들은 인제대학교 동물관리 및 이용위원회(프로토콜 번호 2018-019)의 승인을 받았다.

[0567] CIAKI 유도

[0568] 점도 및 삼투압 농도 측면에서 2개의 상이한 방사성 요오드를 각 그룹에 마다 5마리의 마우스에 정맥내 투여하였다. 각 CM의 체중(gI/kg)당 10g의 요오드를 꼬리 정맥을 통해 26-게이지 주사기로 주입했다. Cr, NGAL, 및 KIM-1과 같은 신장 손상의 기능 평가 분석을 위한 혈액 샘플은 투여 후 48시간에 채취되었다(도 10a, 10b).

[0569] 약물 투여와 함께 각 그룹의 연구 설계

[0570] 암컷 마우스에 꼬리 정맥을 통해 10 gI/kg의 Visipaque(요오딕사놀)를 주사했다. SW033291(5 mg/kg; Cayman, 미국 미시간주 앤아버 소재), PGE_1 (20 mg/kg; Cayman), 또는 PGE_2 (5 mg/kg; Sigma-Aldrich, 미국 미주리주 세인트루이스 소재) 또는 비히클(10%, 에탄올; 5%, 크레모포어 EL; 및 85%, 수 중 텍스트로오스 5%)을 요오딕사놀 주사 1시간 전, 직후, 및 8, 16, 및 24시간 후에 복강내 투여하였다(도 11c). EP_4 의 억제를 위해, 마우스를 14일 동안 피하 주사에 의해 0.2 mg/kg/일의 ONO-AE3-208로 처리하였다. 요오딕사놀 주사 48시간 후 혈청과 신장 조직을 수집하였다.

[0571] PGE_2 수준 측정

[0572] CIAKI 실험 설계와는 별도로, 본 발명자들은 SW033291 투여가 정상 마우스의 신장 조직에서 PGE_2 수준을 실제로 증가시키는지 여부를 먼저 확인했다. SW033291 주사 후 1시간 후에 신장 조직을 수확하고, 인도메타신(10 μ g/mL)을 함유하는 빙냉 인산완충식염수(PBS)로 세정하고, 액체 질소에서 급속 냉동했다. 다음으로, 조직 균질화기를 사용하여 20 mg 신장 조직을 인도메타신(10 μ g/mL)을 함유하는 500 mL 냉 PBS에서 균질화하였다. 현탁액을 10초의 냉각과 10초의 초음파 처리 주기를 사용하여 1분 동안 빙수욕에서 초음파 처리한 다음, 12,000 rpm에서 10분 동안 원심분리했다. PGE_2 분석을 위해 상청액을 수집했다. 단백질 농도는 비신코닌산 분석(Cat.

#23225, Thermo Scientific)으로 결정하였다. 상청액의 PGE2 수준은 PGE2 효소-결합 면역흡착 분석 키트(R&D Systems, 미국 미네소타주 미니애폴리스 소재)를 사용하여 3회 측정하였다. PGE-2 수준은 PGE2/mg 단백질의 ng로 표현되었다.

[0573] 신장 기능 평가

[0574] 요오딕사놀 주사 후 48시간에 크레아티닌(Arbor Assays, 미국 미시간주 앤아버 소재), NGAL(R&D Systems), 및 KIM-1(R&D Systems)의 수준을 결정함으로써 신장 기능을 평가하였다.

[0575] 피사 및 아포토시스 세포 사멸 분석

[0576] CM 주사 후 48시간에 신장을 수확하고, 4% 인산-완충 포르말린에 고정하고, 파라핀에 포매하였다. 피사를 평가하기 위해, 5 mm 두께의 파라핀 절편을 헤마톡실린 및 에오신으로 염색하였다. 세뇨관 손상은 허혈성 손상에 가장 민감한 영역인 외부 수질에서 적어도 20개의 개별 필드(400x 배율)를 검사한 병리학자의 시스템에 따라 반정량적으로 점수를 매겼다. 채점 시스템은 다음과 같았다: 0, 손상 없음; 1, 패치 분리 단세포 피사; 2, 세뇨관 피사 < 25%; 3, 세뇨관 피사 25~50%; 및 4, 세뇨관 피사 > 50%. 섹션당 적어도 20개의 연속적인 고전력 필드는 실험의 세부 사항에 대해 무지한 두 명의 작업자가 채점했다. 아포토시스의 빈도를 분석하기 위해, 5 mm 두께의 파라핀 절편을 제조사의 프로토콜에 따라 말단 테옥시뉴클레오티딜 트랜스퍼라제-매개 dUTP Nick-엔드 라벨링(TUNEL) 분석(Millipore, 미국 캘리포니아주 테메큘라 소재)을 수행하였다. 4개의 5 mm 두께의 파라핀 절편을 TUNEL 반응 혼합물과 함께 37°C에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 홀스래디쉬 퍼옥시다제-접합 검출 항체와 함께 인큐베이션하였다. 신호는 디아미노벤지딘(Sigma-Aldrich)을 사용하여 시각화하였다. Mayer의 헤마톡실린으로 대조염색한 후, TUNEL-양성 세포를 외부 수질의 적어도 5개 개별 필드(640x 배율)에서 계수하고, GENASIS 소프트웨어를 사용하여 아포토시스 지수(% 아포토시스 세포 수/총 세포 수)를 계산하였다.

[0577] 인간 신장 근위 세뇨관 상피 세포 배양

[0578] 인간 신장 근위 세뇨관 상피 세포(hRPTEC: human renal proximal tubular epithelial cel)는 American Type Culture Collection(#PCS-400-010TM, 미국 버지니아주 머내서스 소재)에서 구입했다. 이들 세포를 신장 상피 세포 성장 키트(PCS-400-040TM, ATCCVR)가 보충된 신장 상피 세포 기저 배지(PCS-400-030TM, ATCCVR)에서 75 cm² 플라스크에서 성장시켰다.

[0579] 세포 생존율 분석

[0580] 3-(4,5-디메틸 티아졸-2-일)-2,5-디페닐 테트라졸륨 브로마이드(MTT) 분석을 사용하여 세포 생존율을 평가하였다. hRPTEC를 96-웰 플레이트에서 10⁵ 세포/mL의 밀도로 배양한 다음 24시간 동안 인큐베이션하였다. 이들을 SW033291(1 uM), PGE1(100 ng/mL), 또는 PGE2(100 nM)로 Visipaque(요오딕사놀, 50 mgI/mL)와 동시에 24시간 동안 처리하였다. 그런 다음, 101M MTT(Sigma-Aldrich)를 추가 4시간 동안 각 웰에 첨가하였다. 청색 MTT 포르마잔 침전물을 100 mL 디메틸 설피록사이드에 용해시켰다. 540 nm에서의 흡광도는 다중-웰 플레이트 판독기로 측정하였다. 세포 생존율은 6개의 독립적인 실험의 평균값 ± 표준편차로서 무처리 세포의 백분율로 표현하였다.

[0581] 유세포분석에 의한 아포토시스 분석

[0582] 상기 섹션에 기재된 바와 같이 처리 후, hRPTEC를 10분 동안 1800 rpm에서 원심분리에 의해 펠렛화하고, 제조업체의 지침에 따라 아포토시스 검출 키트 I(#556547, BD Biosciences, 미국 캘리포니아주 산호세 소재)를 사용하여 아넥신 V 플루오레세인 이소티오시아네이트 및 프로피듐 요오다이드와 함께 인큐베이션하였다. 그런 다음 Cell Quest 소프트웨어(BD Biosciences)를 탑재한 FACSC 유세포 분석기를 사용하여 정량화를 수행했다.

[0583] 외부 수질의 신장 혈관확장 평가

[0584] CM 주사 48시간 후, 신장 조직을 수확하고, 4% 인산-완충 포르말린에 고정하고, 파라핀에 포매하였다. 혈관확장을 정량화하기 위해, α-SMA-염색 섹션을 사용하여 외부 수질의 내부 세동맥 면적을 결정했다. 이들을 α-SMA 항체와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 3,3'-디아미노-벤지딘(0.7 g/정제; Sigma-Aldrich)을 첨가한 다음, PBS로 각 1분씩 3회 세척하였다. Mayer의 헤마톡실린으로 대조염색한 후, 외부 수질(25x 배율)에서 α-SMA-양성 혈관의 내부 면적을 ImageJ 소프트웨어를 사용하여 측정하였다. 결과를 각 외부 수질 섹션의 모든 신장 동맥의 평균 면적으로 표시하였다.

[0585] 신장 혈류(RBF) 평가

- [0586] 총 RBF는 비침습적 레이저 도플러 유량계(PeriFlux 시스템 5000, Perimed AB, 스웨덴 소재)를 사용하여 신장 도플러 플럭스를 측정함으로써 평가하였다. 신장 플럭스를 측정하기 위해 레이저 도플러 프로브를 신장 표면에 배치했다. 플럭스는 CM 투여 후 48시간에 측정하였다. 상대적인 증가는 각 테스트에 대해 기준선에서 피크까지 신장 혈류의 증가율을 나타낸다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 로 설정되었다.
- [0587] 아데노신 모노포스페이트(AMP) 및 아데노신 수준 측정
- [0588] CM 투여 48시간 후, 혈청 및 신장 조직을 수확하였다. 혈청 및 신장 조직의 아데노신 수준은 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다.
- [0589] 통계적 분석
- [0590] 결과는 평균±평균의 표준 오차로 표시된다. 3개 이상의 실험군을 비교할 때 Bonferroni 사후 검정에 이어 일원 분산 분석으로 통계적 분석을 수행하였다. $p < 0.05$ 의 값은 통계적 유의성을 나타내는 것으로 간주되었다.
- [0591] 결과
- [0592] CIAKI는 visipaqueVR(요오딕사놀)을 정맥내 주사한 마우스에서 발생한다
- [0593] Xenetix 및 Visipaque가 동일한 요오드 농도를 갖지만, Visipaque는 Xenetix보다 상대적으로 더 낮은 삼투압 농도 및 더 높은 점도를 갖는다(도 10a). 정상 대조군과 비교했을 때, Xenetix는 Cr만 유의하게 증가했으며; NGAL 및 KIM-1은 유의한 차이를 보이지 않았다. 한편, Visipaque는 정상 대조군과 비교하여 세 가지 신장 손상 마커인, Cr, NGAL 및 KIM-1 모두에서 상승을 나타냈다(도 10c 내지 10e). 또한, Visipaque는 정상 대조군보다 신장 손상 점수 및 TUNEL 분석에서 나타난 유의하게 높은 괴사 및 아포토시스를 나타냈다(도 12). 따라서, 등몰 및 고점도 체제인, Visipaque가 마우스에서 CIAKI를 성공적으로 유도했다고 할 수 있으며, 따라서 본 발명자들은 CIAKI 마우스 모델의 조영제로 Visipaque를 선택하였다.
- [0594] 15-PGDH 억제제는 CIAKI 마우스 모델에서 신장 기능장애를 악화시킨다
- [0595] 15-PGDH 억제제(SW033291) 투여 후 1시간 후에 측정된 신장 PGE2 수준은 비히클-투여된, 정상, 대조군 마우스와 비교하여 평균 3배 증가하였다(정상에서의 9.29 ± 0.67 ng/mg 대 SW033291에서의 29.71 ± 2.79 ng/mg, $p < 0.01$; 도 11a). 대조군에 비해, 크레아티닌, 호중구 젤라티나제-관련 리포칼린(NGAL), 및 신장 손상 분자-1(KIM-1) 수준은 CM-처리된 마우스에서 유의하게 증가했다(CM b 비히클; 크레아티닌, 62 ± 0.02 mg/dL [정상] 대 1.94 ± 0.24 mg/dL [요오딕사놀(10 gI/kg)], $p < 0.001$; NGAL, 63.55 ± 8.88 ng/mL [정상] 대 299.71 ± 38.64 ng/mL [요오딕사놀(10 gI/kg)], $p < 0.001$; KIM-1, 0.03 ± 0.001 ng/mL [정상] 대 1.41 ± 0.41 ng/mL [요오딕사놀(10 gI/kg)], $p < 0.001$; 도 11c 내지 11e).
- [0596] CIAKI 마우스에서 SW033291 처리는 크레아티닌, NGAL, 및 KIM-1의 현저한 수준 감소를 초래하였다(크레아티닌, 1.94 ± 0.24 mg/dL [CM b 비히클] 대 1.10 ± 0.11 mg/dL [CM b SW033291], $p < 0.05$; NGAL, 299.71 ± 38.64 ng/mL [CM b 비히클] 대 140.41 ± 25.52 ng/mL [CM b SW033291], $p < 0.001$; KIM-1, 1.41 ± 0.41 ng/mL [CM p 비히클] 대 0.43 ± 0.30 ng/mL [CM b SW033291], $p < 0.05$; 도 11c 내지 11e). 또한, PGE2 처리 군에서, 신장 손상 바이오마커의 감소는 SW033291 투여군과 유사하였다. 그러나, PGE1은 CIAKI 마우스에서 혈청 크레아티닌 수준을 감소시켰지만, NGAL 및 KIM-1은 감소시키지 않았다.
- [0597] 15-PGDH 억제제는 CIAKI에서 신장 괴사 및 아포토시스를 개선한다
- [0598] 마우스 신장의 총체적 소견에서, CM b 비히클 및 CM b PGE1로 처리된 2개의 그룹은 정상 그룹과 비교하여 외부 수질 영역에서 우세한 혈관 울혈(적혈구 침전 및 수질 충혈)을 나타낸 반면, CM b SW033291 및 CM b PGE2로 처리된 2개의 다른 그룹은 적은 울혈 외부 수질 영역을 나타내었다(도 12a). 마우스 신장의 현미경 소견에서, CM b 비히클 마우스는 정상 신장 조직과 비교하여 뚜렷한 세뇨관 확장, 괴사 세포 및 브러시 경계의 손실을 보여주었다(도 3b). SW033291 투여군의 현미경적 신장 손상 점수는 CM b 비히클 마우스보다 유의하게 낮았다($1.90 + 0.10$ (CM b 비히클) 대 $0.53 + 0.16$ (CM b SW033291), $p < 0.001$; 도 12b, 12c).
- [0599] CM b PGE2 군은 또한 CM b 비히클 군보다 유의하게 낮은 신장 손상 점수를 나타냈지만, SW033291 투여군보다는 유의하게 높았다($0.53 + 0.16$ [CM b SW033291] 대 $1.55 + 0.14$ [CM b PGE2], $p < 0.001$). PGE1 군에서는 신장 손상 점수의 감소가 관찰되지 않았다(도 12b, 12c). 말단 데옥시-뉴클레오티딜 트랜스퍼라제 dUTP Nick End Labeling(TUNEL) 염색에 의해 검출된 아포토시스 빈도는 정상 마우스보다 CIAKI 마우스에서 더 높았고, SW033291 투여는 CM으로 인한 TUNEL-양성 세포의 비율을 감소시켰다($46.77 + 4.77\%$ [CM b 비히클] 대 $24.01 + 2.90\%$

[CM p SW033291], $p < 0.001$). PGE1 및 PGE2로 처리된 마우스는 또한 CIAKI 마우스와 비교하여 유의하게 낮은 TUNEL-양성 세포 비율을 나타내었다(도 12d, 12e).

[0600] 15-PGDH 억제제는 요오딕사놀-유도된 아포토시스로부터 인간 신장 근위 세뇨관 상피 세포를 보호한다

[0601] 본 발명자들은 MTT 분석을 사용하여 hRPTEC의 생존율을 평가했다. 이것은 정상 대조군보다 CM 그룹에서 유의하게 낮았다. 그러나, SW033291 처리는 CM p 비히클 군과 비교하여 세포 생존율을 유의하게 증가시켰지만(44.77 ± 3.01 [CM p 비히클] 대 70.87 ± 1 [CM p SW033291], $p < 0.05$), PGE1 및 PGE2 처리군은 CM p 비히클 군으로부터의 세포 생존율에 아무런 차이를 보이지 않았다(도 13a, 13b). hRPTEC의 아포토시스 비율은 또한 정상 군에 비해 CM군에서 2.5배 이상 증가하였지만, SW033291을 첨가했을 때는, CM에 의한 아포토시스 비율은 유의하게 감소하였다($25.78 \pm 2.17\%$ [CM p 비히클] 대 $10.06 \pm 0.85\%$ [CM p SW033291], $p < 0.001$). PGE2 군은 CM p 비히클 군보다 낮은 아포토시스 비율을 갖는 경향이 있지만($25.78 \pm 2.17\%$ [CM p 비히클] 대 $19.43 \pm 1.38\%$ [CM p PGE2], $p = 0.069$), 이것은 통계적으로 유의하지 않았다. 그러나, SW033291 및 PGE2 처리군을 비교하면, SW033291이 유의하게 더 높은 항-아포토시스 효과를 가졌다($10.06 \pm 0.85\%$ [CM p SW033291] 대 19.43 ± 1.38 [CM p PGE2], $p < 0.05$; 도 13c). PGE1 처리와 CM p 비히클 군 사이의 아포토시스 비율에는 차이가 없었다.

[0602] 15-PGDH 억제제는 외부 수질에서 PGE2 수용체 4 아데노신 모노포스페이트 아데노신 경로를 통해 신장 혈관확장을 유도한다

[0603] CIAKI 마우스에서의 SW033291 처리는 처리되지 않은 CIAKI 마우스와 비교하여 외부 수질에서 평균 신장 세동맥 면적을 유의하게 증가시켰다($683.63 \pm 111.11 \mu\text{m}^2$ [CM p 비히클] 대 $1132.97 \pm 159.86 \mu\text{m}^2$ [CM p SW033291], $p < 0.05$; 도 14a, 14b). CIAKI 마우스는 RBF 감소를 나타냈지만, SW033291 처리는 CM 주사에 의한 RBF 감소를 유의하게 예방하였다(360.0 ± 24.86 [CM p 비히클] 대 635.2 ± 11.10 [CM p SW033291], $p < 0.001$; 도 14c, 14d). PGE2 처리는 또한 RBF의 CM-유도된 감소로부터 RBF를 유의하게 보존했지만(360.0 ± 24.86 [CM p 비히클] 대 541.4 ± 22.65 [CM p PGE2], $p = 0.001$), PGE1은 그렇지 않았다. 신장 조직의 AMP 및 아데노신의 수준은 모두 모조와 비교하여 CIAKI 마우스에서 유의하게 감소했지만, 이러한 변화는 SW033291-처리된 마우스에 의해 실질적으로 역전되었다(AMP, $10.64 \pm 1.27 \text{ ng/mF}$ [CM p 비히클] 대 $15.60 \pm 1.26 \text{ ng/mF}$ [CM p SW033291], $p < 0.05$; 아데노신, $1.65 \pm 0.14 \text{ ng/mL}$ [CM p 비히클] 대 $2.65 \pm 0.15 \text{ ng/mL}$ [CM p SW033291], $p < 0.01$; 도 14e, 14f). 또한 PGE2를 투여하면 CIAKI 마우스에 비해 AMP 및 아데노신 수준이 증가했다(도 14e, 14f).

[0604] 다음으로, 본 발명자들은 PGE2 수용체(EP) 발현을 분석하였다. EP1은 CM p 비히클 군에서 증가했지만, SW033291, PGE1, 또는 PGE2 군에서는 증가하지 않았다(도 15a). EP2의 발현 수준은 군들 사이에 차이가 없었다(도 15b). 그러나, SW033291 군은 CM 군보다 유의하게 낮은 EP3 발현을 보였다(1.10 ± 0.03 -배 [CM p 비히클] 대 1.00 ± 0.02 -배 [CM p SW033291], $p < 0.05$; 도 15c). EP4 발현 수준은 SW033291 군에서만 유의하게 증가하였다(1.09 ± 0.02 -배 [CM p 비히클] 대 1.25 ± 0.02 -배 [CM p SW033291], $p < 0.01$; 도 15d). EP4 길항제인, ONO-AE3-208은 크레아티닌, NGAL, 및 KIM-1의 증가에 의해 나타난 바와 같이, SW033291의 신장 보호 효과를 약화시켰다(크레아티닌, $0.50 \pm 0.10 \text{ mg/dL}$ [CM p SW033291] 대 $1.51 \pm 0.31 \text{ mg/dL}$ [CM p ONO-AE3-208 p SW033291], $p < 0.05$; NGAL, $140.41 \pm 25.52 \text{ ng/mL}$ [CM p SW033291] 대 $229.85 \pm 27.12 \text{ ng/mL}$ [CM p ONO-AE3-208 p SW033291], $p < 0.05$; KIM-1, $0.09 \pm 0.05 \text{ ng/mL}$ [CM p SW033291] 대 $0.85 \pm 0.26 \text{ ng/mL}$ [CM p ONO-AE3-208 p SW033291], $p < 0.05$; 도 15e 내지 15g). 더욱이, 본 발명자들은 RBF를 평가한 결과, ONO-AE3-208이 CIAKI 마우스에서 SW033291 처리에 의해 RBF의 증가를 차단했다(도 15h).

[0605] CIAKI 동물 모델을 확립하기 위해, 본 발명자들은 물 고갈과 푸로세미드를 사용하여 심각한 탈수를 유도한 다음 CIAKI를 달성하기 위해 CM을 투여하는 기존의 래트 모델을 고려했지만; 이 방법은 다소 복잡하고 시간이 많이 걸리며 가장 중요한 것은 임상 환경과 거리가 멀다는 것이다. 본 발명자들은 특히 CIAKI 동물 모델을 구축하기 위해 래트보다 마우스를 선택했고, 삼투압 농도와 점도가 다양한 상이한 CM을 다수 사용하여, 본 발명자들은 CIAKI를 유도하는 적당한 CM을 찾는 것을 목표로 하였다. 점도가 높고 등삼투압 농도가 높은 CM인, Visipaque (요오딕사놀)는 상당한 기능적 및 조직병리학적 신장 손상을 보였다. 본 실시예는 고점도의 CM이 탈수나 다른 약물을 사용하지 않고 자체적으로 마우스에서 CIAKI를 유도할 수 있음을 보여준다. CM 점도는 CIAKI의 병태생리학의 핵심 요소이며, CM을 탈수된 상태에서 투여하면, 체액 점도가 기하급수적으로 증가하고 수질세뇨관 및 혈관을 통한 흐름이 감소하여 CM이 세뇨관 세포에 접촉하는 시간이 증가하여, 신장 세뇨관 독성이 증가한다.

[0606] 본 발명자들은 15-PGDH 억제제, PGE1, 또는 PGE2를 투여함으로써 CIAKI에 대한 기능적 및 조직학적 보호가 가능

한지 여부를 분석하였다. 바이오마커 분석은 신장의 기능적 변화를 감지하는 데 사용되었으며; 15-PGDH 억제제, PGE1, 및 PGE2는 모두 CIAKI 모델에서 혈청 크레아티닌 수준을 감소시켜 유사한 효과를 나타냈다(도 11c). 반면, NGAL 및 KIM-1은 다양한 결과를 보였는데; 15-PGDH 억제제 및 PGE2의 경우, 두 마커의 농도가 감소한 반면, PGE1은 감소시키지 않았다(도 11d, 11e). 크레아티닌은 노폐물을 배설하는 신장의 능력을 반영하는 바이오마커인 반면, NGAL 및 KIM-1은 신장이 세뇨관 손상을 입었음을 시사한다. 따라서, 본 발명자들은 PGE1, PGE2, 및 15-PGDH 억제제가 모두 CM에 대한 배설 기능에 보호 효과가 있지만 PGE2 및 15-PGDH 억제제만이 세뇨관 독성에 대한 보호 효과가 있다고 가정할 수 있다.

[0607] 조직학적 신장 손상의 정도를 평가하기 위해, 본 발명자들은 신장 손상 점수를 사용하여 괴사를 평가하고, TUNEL 염색을 사용하여 아포토시스를 평가하였다. 15-PGDH 억제제는 CM에 의한 신장 조직의 괴사 및 아포토시스를 효과적으로 억제한 반면, PGE2는 아포토시스를 억제했지만 괴사를 성공적으로 감소시키지 못했다. PGE1은 아포토시스를 감소시켰지만 괴사는 증가시켰다(도 12). 흥미롭게도, 15-PGDH 억제제는 PGE2보다 신장 괴사 감소에 더 큰 효과를 보였다. PGE2는 15-PGDH에 의해 빠르게 분해되기 때문에 PGE2의 예상 반감기는 15초 미만이다. 따라서, 반감기가 짧은 PGE2를 직접 투여하는 것보다 15-PGDH를 차단하여 유도되는 내인성 PGE2의 수준을 높이고 반감기를 연장하는 것이(도 11a, 11b) 신장 손상 점수를 감소시키는 데 더 효과적일 것이다.

[0608] 본 발명자들은 CM이 신장 세뇨관 세포에 직접적인 세포 독성을 갖는지 여부와 15-PGDH 억제제, PGE1, 및 PGE2가 보호 효과를 갖는지를 결정하기 위해 hRPTEC를 사용하여 세포 배양 실험을 수행했다. CM은 다른 이전 연구에서 보고된 바와 같이, hRPTEC에서 세포 생존율의 감소와 아포토시스 증가를 보여주었다. 그러나, CM의 이러한 유해한 효과는 15-PGDH 억제제의 투여에 의해 유의하게 역전되었고(도 13); PGE1은 세포 독성에 대한 보호 효과가 없었고, PGE2는 15-PGDH 억제제보다 훨씬 적은 최소한의 효과만 보였다. 따라서, 외인성 PGE2를 투여하는 것보다 15-PGDH를 억제하여 내인성 PGE2의 이화작용을 차단함으로써 CM에 대한 신장 세뇨관 세포에 대한 보호 효과가 더 잘 달성될 수 있다.

[0609] CM은 또한 많은 연구에서 신장 혈류를 감소시키고 혈관수축을 증가시키는 독성 물질로 알려져 있다. 본 발명의 신장 혈액학적 연구는 또한 CM이 분명히 신장 혈류를 감소시켰음을 보여주었다(도 14). 그러나, 신장 혈액학에 대한 CM의 이러한 악화 효과는 PGE2 또는 15-PGDH 억제제의 투여에 의해 확실히 역전되었지만, PGE1에 의해 역전되지는 않았다. 더욱이, 15-PGDH 억제제는 세동맥의 크기를 측정하여 확인된 CM 군보다 신장 혈관확장을 더 증가시켰다. 또한, 신장 혈관확장을 증가시키는 혈관활성 물질을 분석한 결과, 신장 혈관확장에 관여하는 아데노신과 그 전구체인 AMP 모두 15-PGDH 억제제 또는 PGE2 투여군에서 CM군보다 증가하였다. 따라서, 본 발명자들은 PGE2 및 15-PGDH 억제제의 CM의 신장 혈관수축에 대한 보호 효과가 신장 혈관확장을 유발하는 아데노신 및 AMP의 증가에 의해 유도됨을 시사할 수 있다.

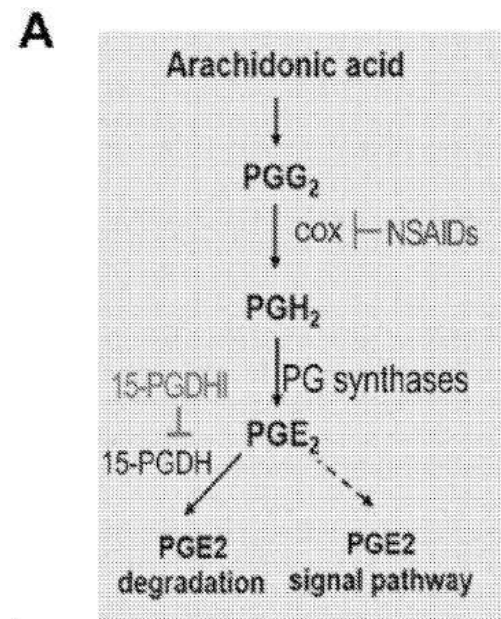
[0610] 15-PGDH 억제제의 신장 보호 효과 배후의 기전을 조사하기 위해, 본 발명자들은 PGE2 수용체의 발현 변화를 조사하였다. 신장 미세혈관 반응성에 대한 프로스타글란딘 EP 수용체의 기여에 관한 많은 연구에 따르면, EP1 및 EP3은 신장 혈관수축 반응을 매개하는 반면, EP2 및 EP4는 혈관확장을 매개한다. 본 발명의 결과들은 15-PGDH 억제제의 혈관확장 효과가 EP 3 발현 감소 및 EP4 발현 증가에 의해 매개된다는 이러한 관측과 일치한다. 더욱이, EP4 길항제인, ONO-AE3-208은 15-PGDH 억제제의 신장 보호 효과를 분명히 상쇄한다. 본 발명자들은 15-PGDH 억제제가 EP4를 통해 CM에 의한 신장 손상에 대한 보호 작용을 극대화한다고 가정할 수 있다.

[0611] 요약하면, CIAKI 마우스 모델에서 CM 전후에 15-PGDH 억제제 SW033291을 투여하면 CIAKI에 대한 기능적 및 조직학적 보호가 있었다. 이것은 CIAKI의 두 가지 주요 메커니즘인 혈액학적 및 세뇨관 독성 효과에 대한 보호를 제공함으로써 달성되었다. SW033291에 의해 유도된 신장 내 혈관확장 및 신장 혈류 증가는 AMP 및 아데노신 수준의 증가와 강하게 연관된 EP4를 통해 이루어졌다. CM의 세뇨관 세포 독성에 대한 SW033291의 보호 효과는 세뇨관 세포 아포토시스를 억제함으로써 달성되었다. 따라서, 본 발명자들은 15-PGDH 억제제가 CIAKI에 대한 새로운 예방제일 수 있고, 임상적 의미에 대한 추가 연구가 필요하다고 제안한다.

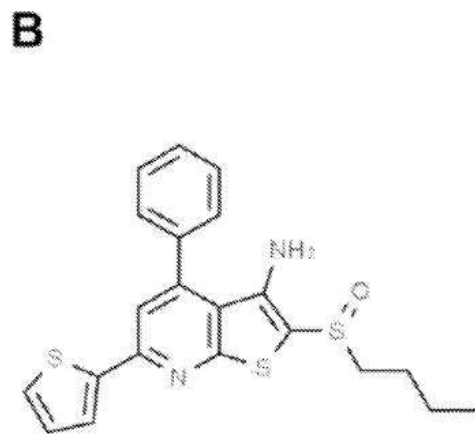
[0612] 본 발명의 상기 설명으로부터, 당업자는 개선, 변경 및 수정을 인지할 것이다. 당해 기술 분야의 이러한 개선, 변경 및 수정은 첨부된 청구범위에 포함되도록 의도된다. 본 출원에 인용된 모든 참고문헌, 공보 및 특허는 그 전체 내용이 인용되어 본원에 포함된다.

도면

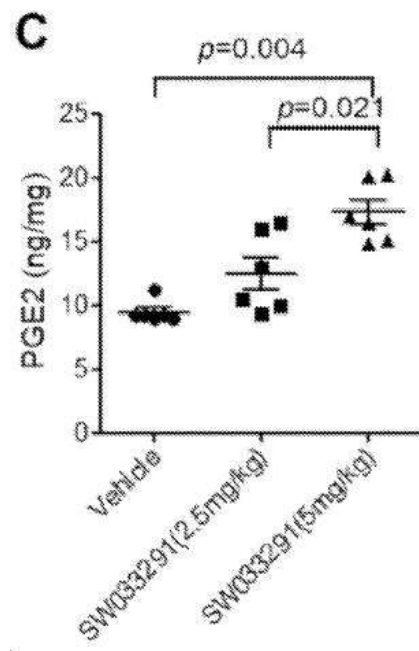
도면1a



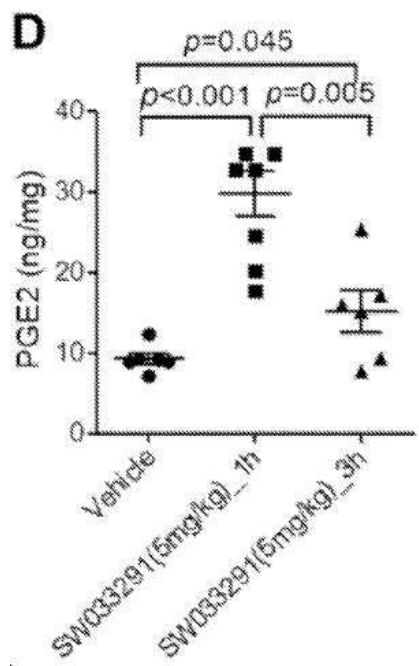
도면1b



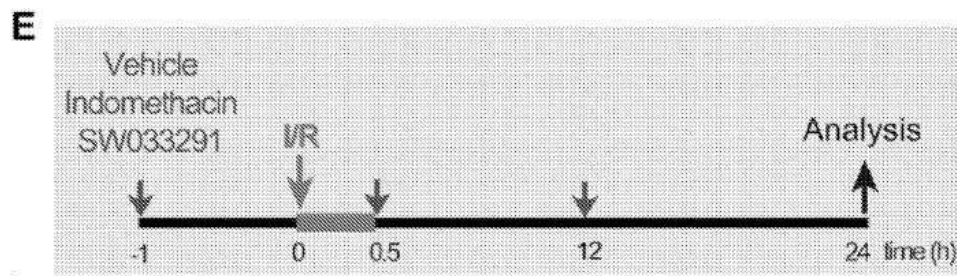
도면1c



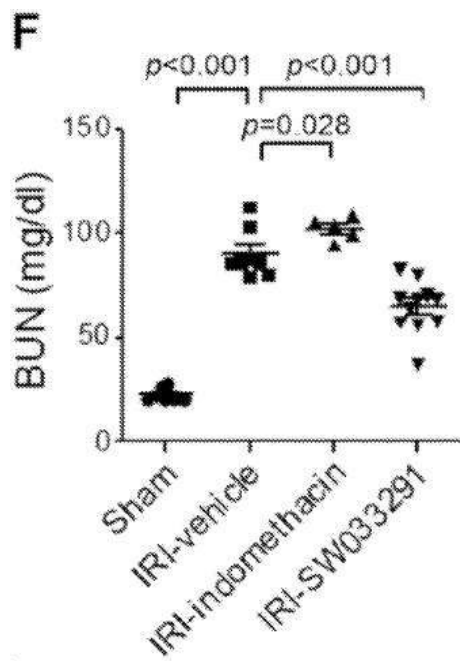
도면1d



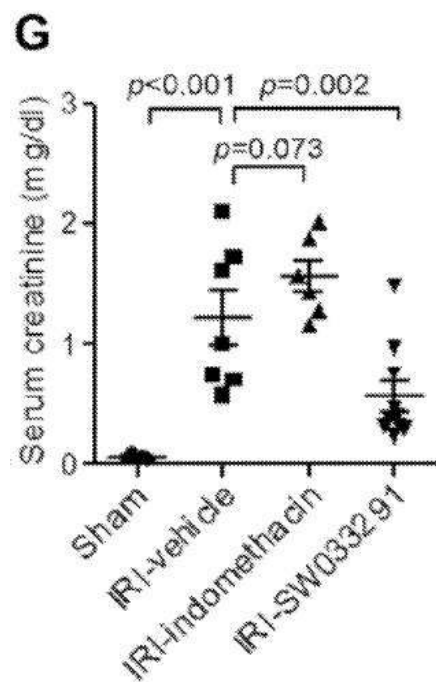
도면1e



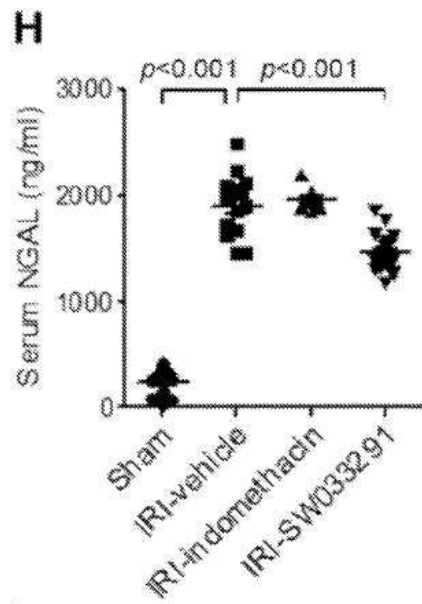
도면1f



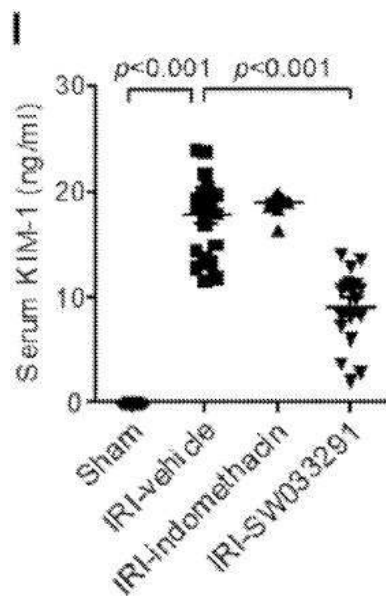
도면1g



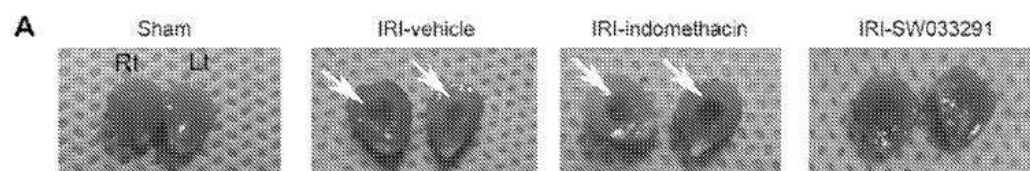
도면1h



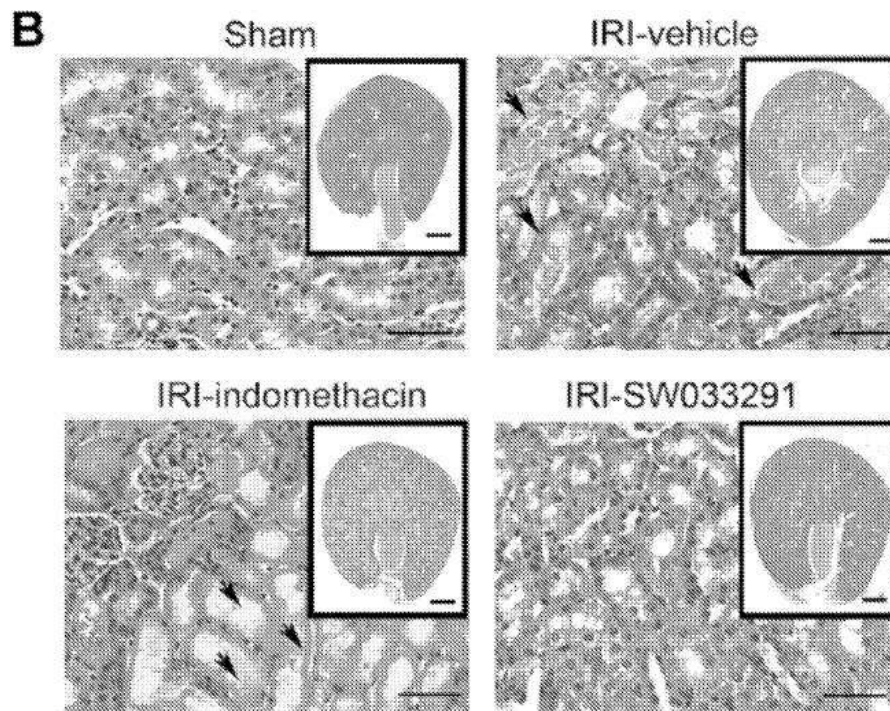
도면1i



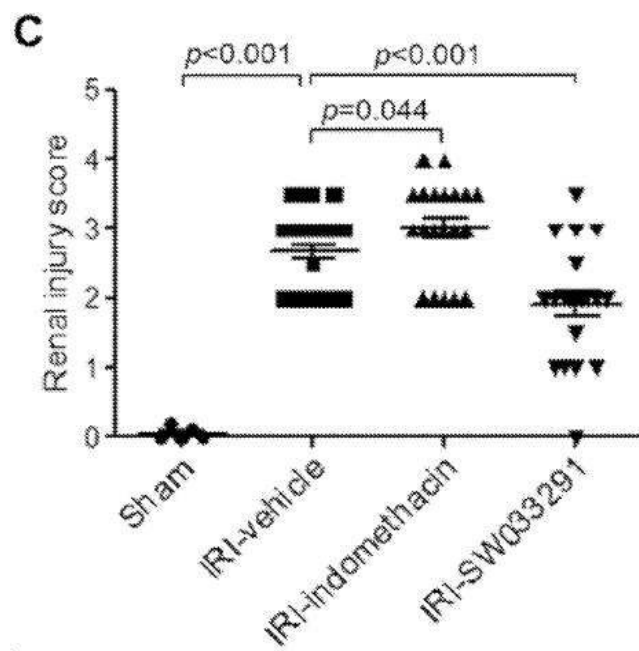
도면2a



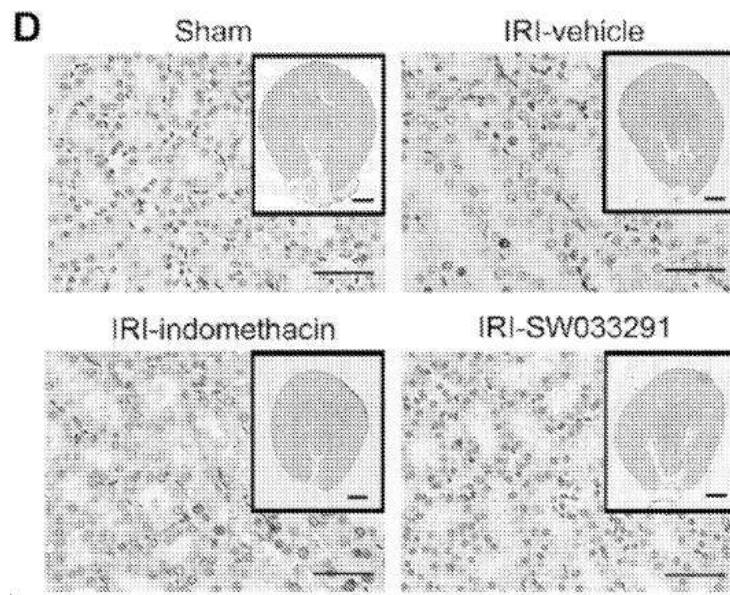
도면2b



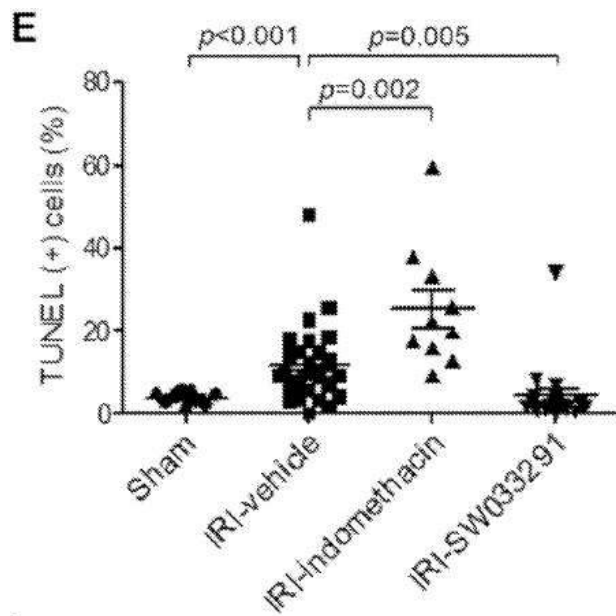
도면2c



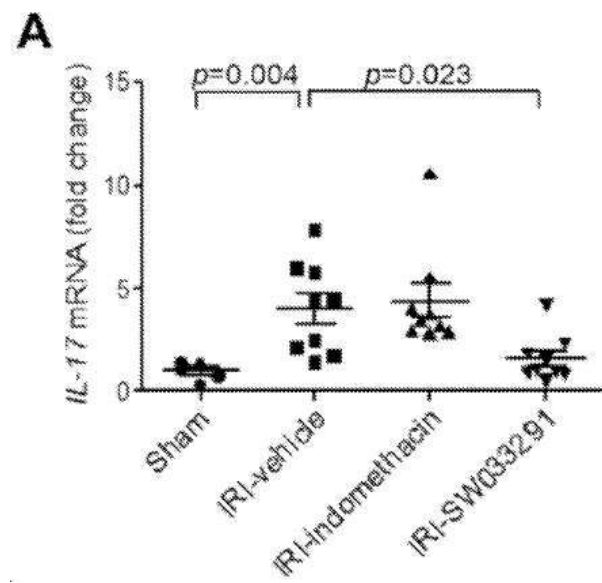
도면2d



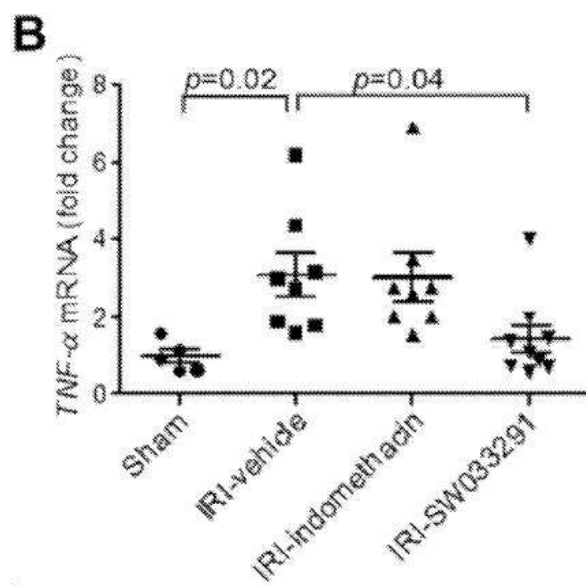
도면2e



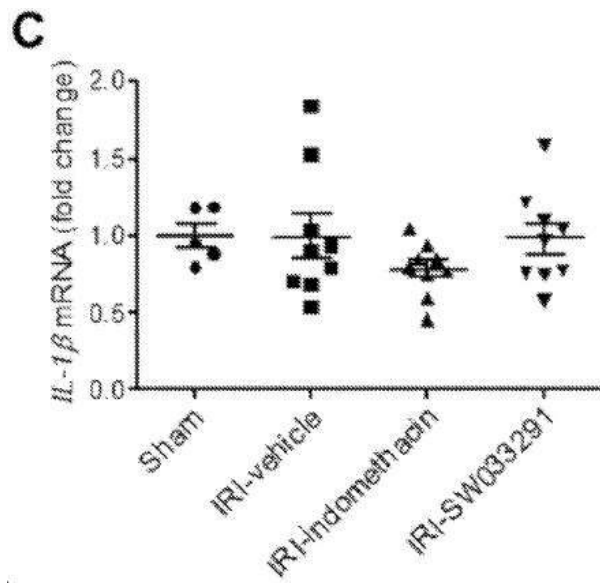
도면3a



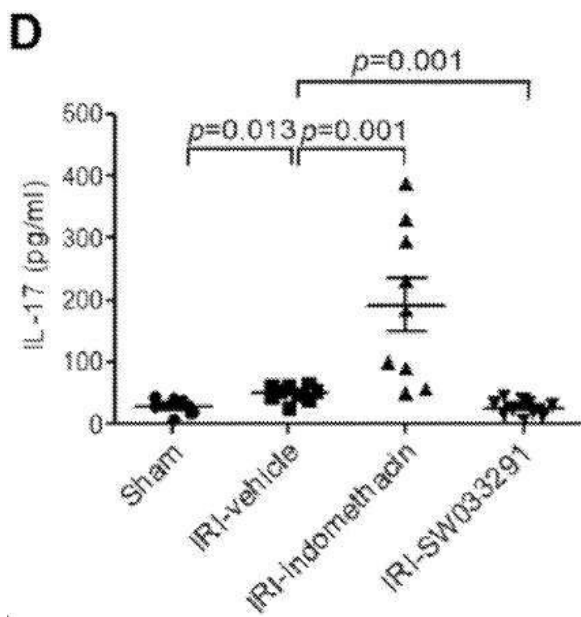
도면3b



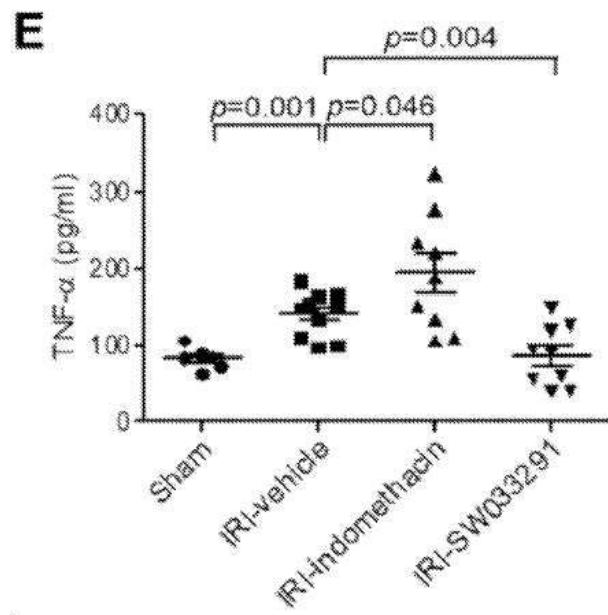
도면3c



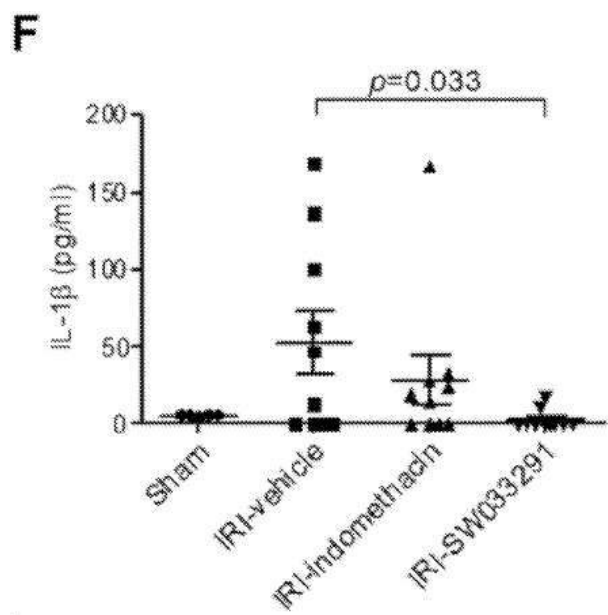
도면3d



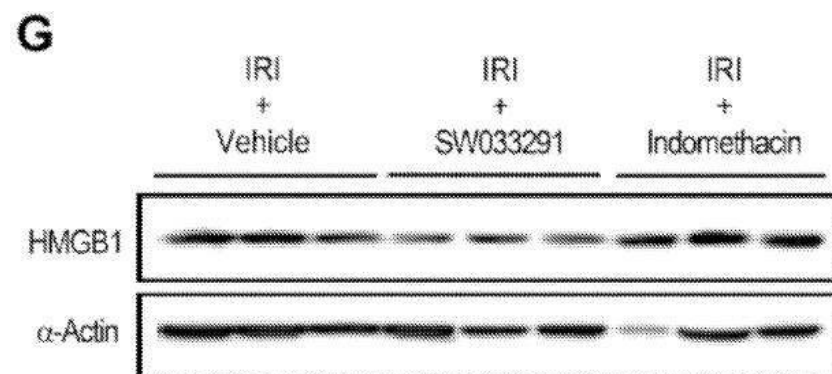
도면3e



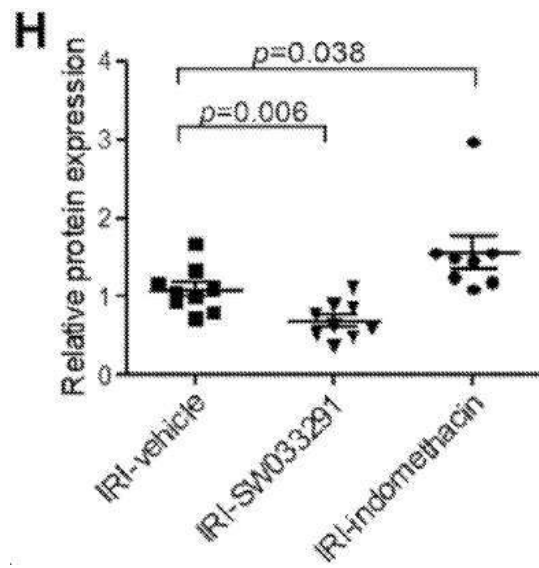
도면3f



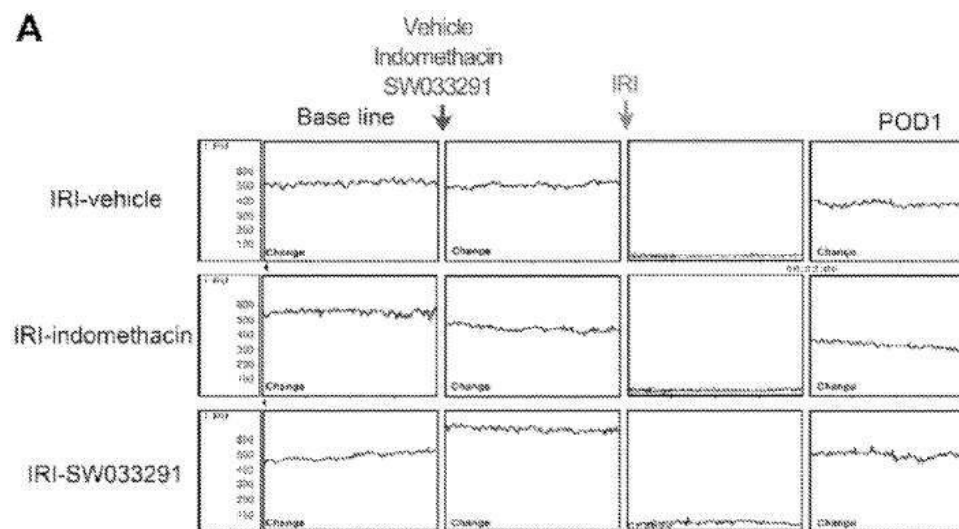
도면3g



도면3h

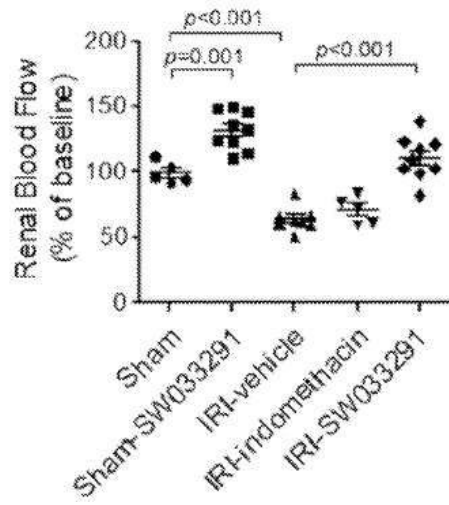


도면4a



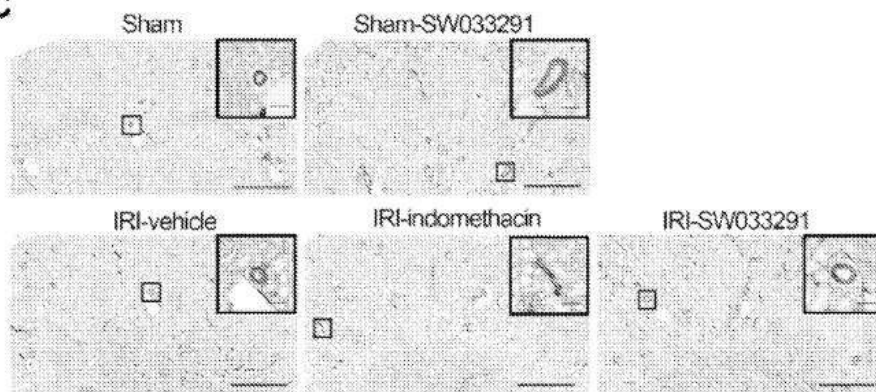
도면4b

B



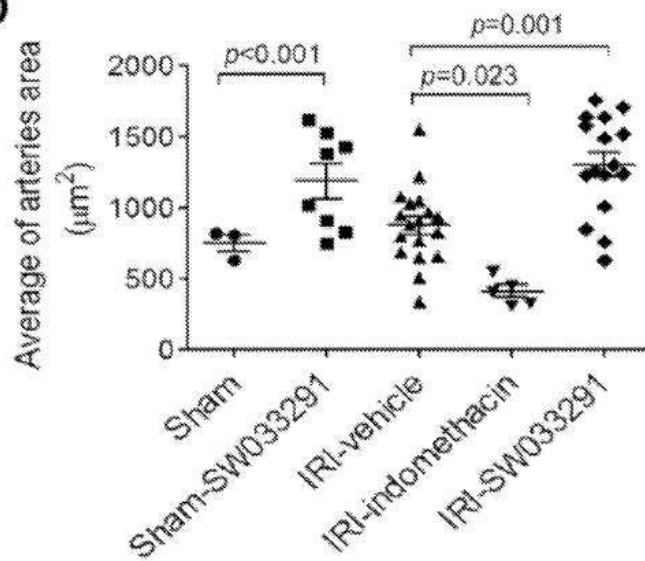
도면4c

C

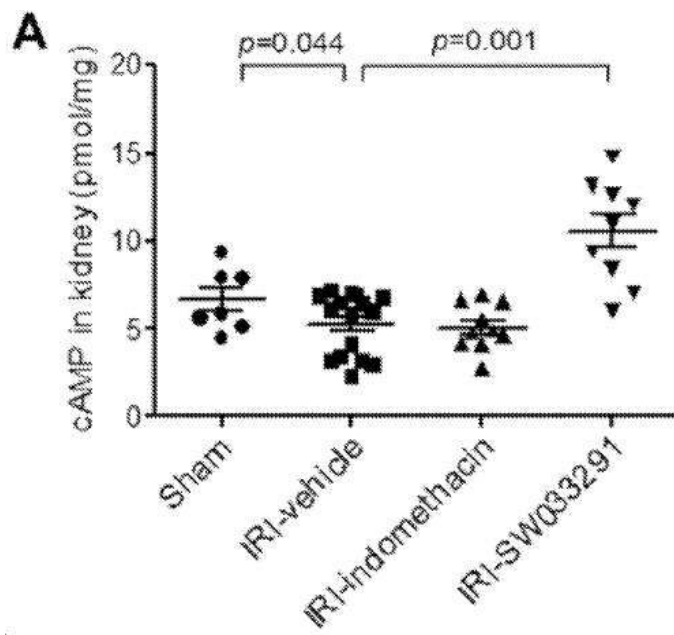


도면4d

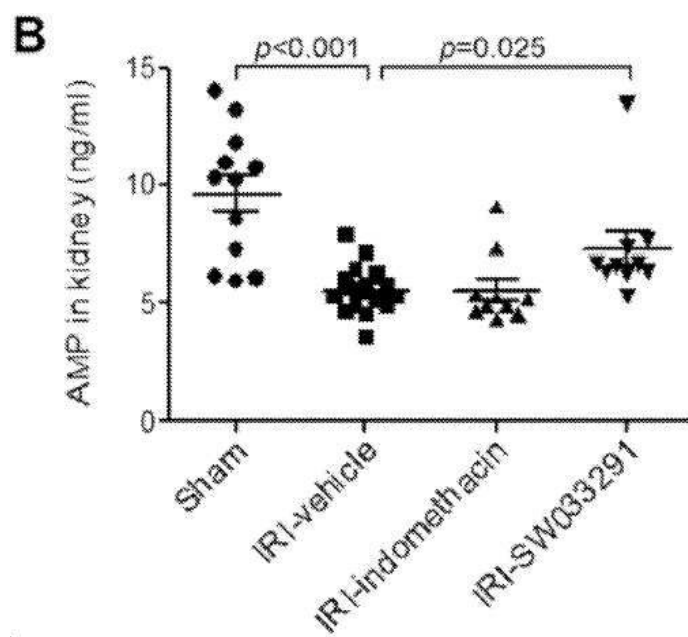
D



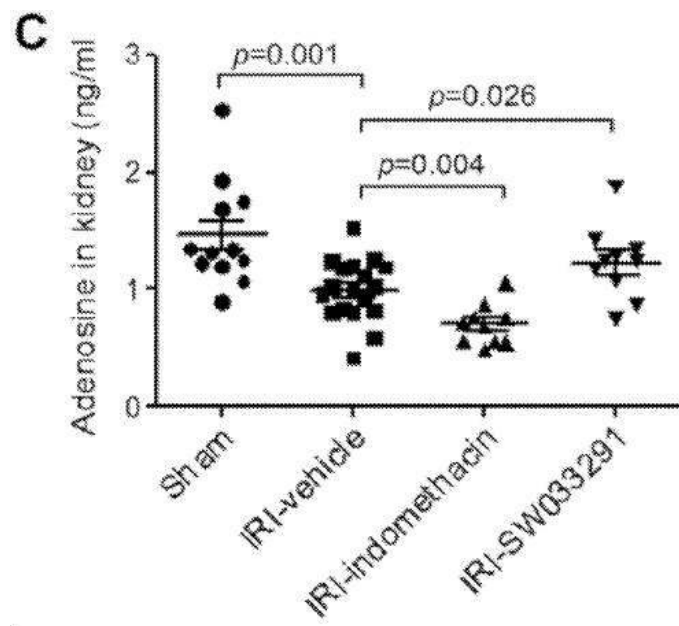
도면5a



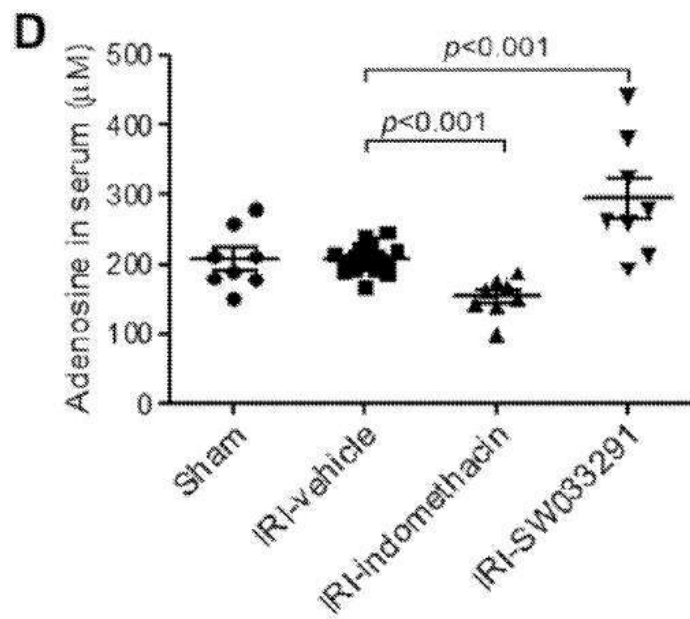
도면5b



도면5c



도면5d



도면5e

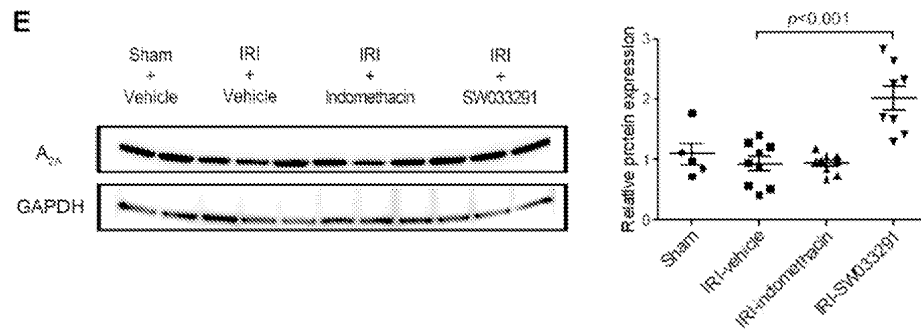
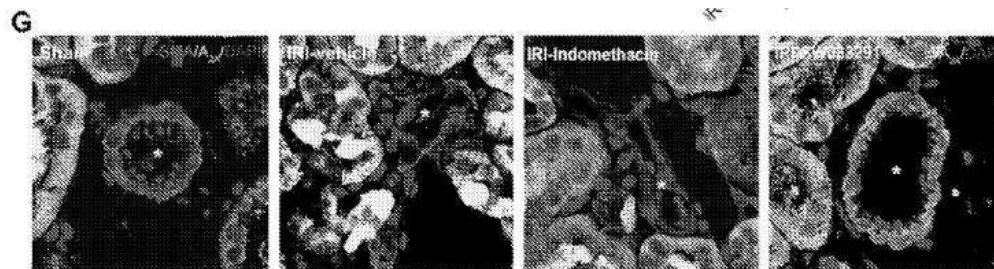
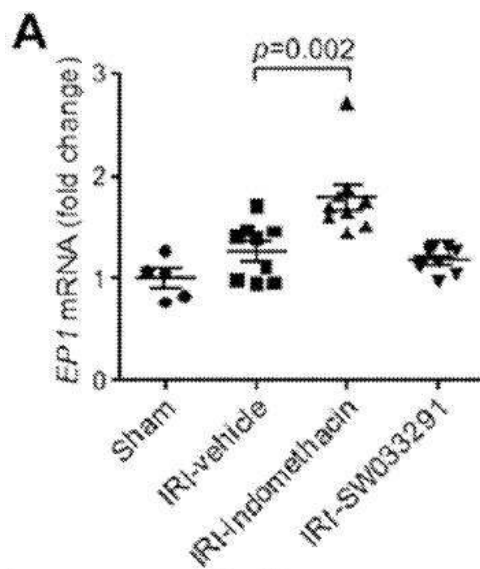


Fig. 5E

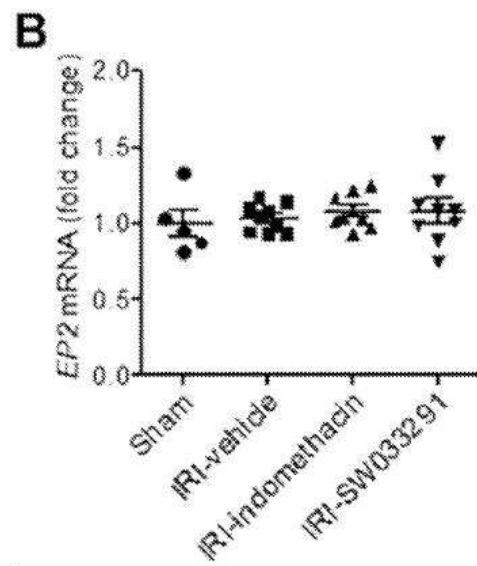
도면5g



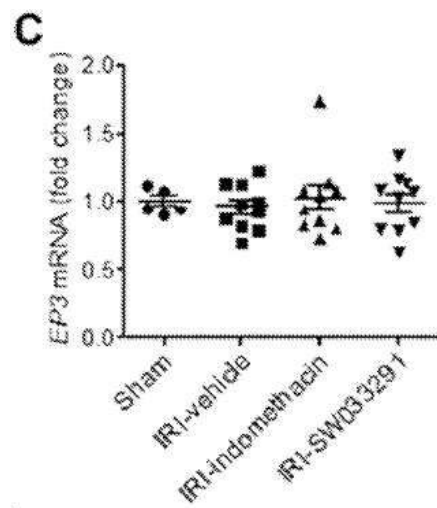
도면6a



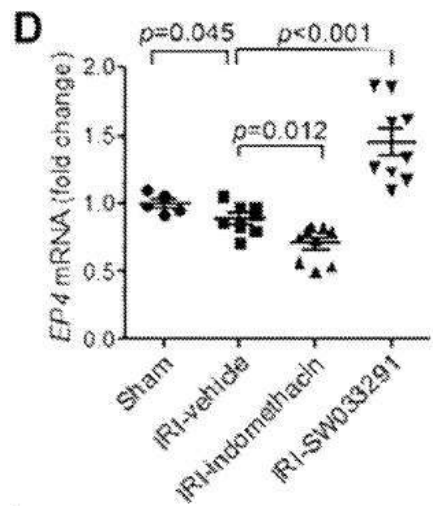
도면6b



도면6c

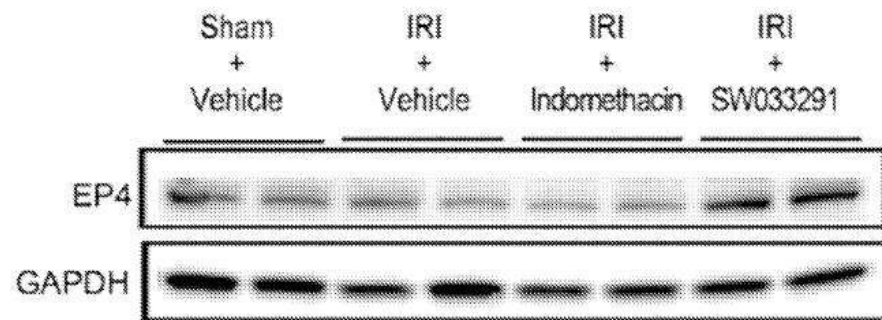


도면6d



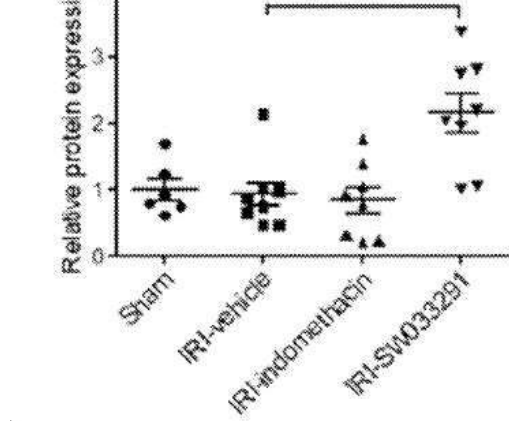
도면6e

E



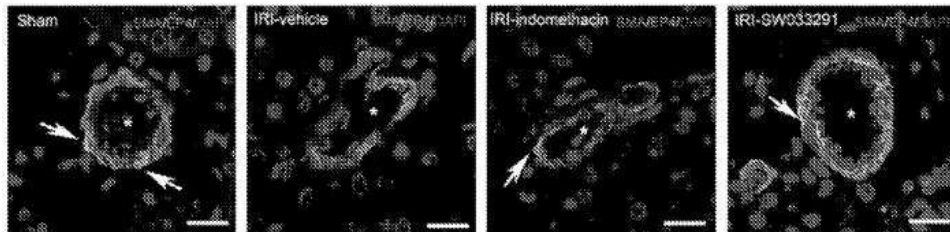
도면6f

F



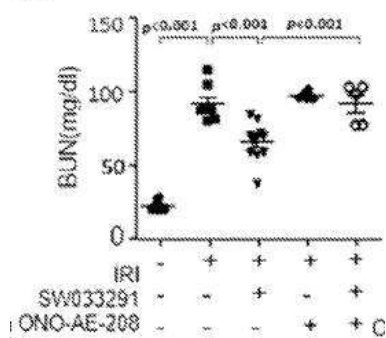
도면6g

G

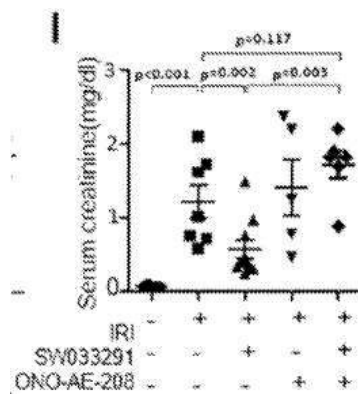


도면6h

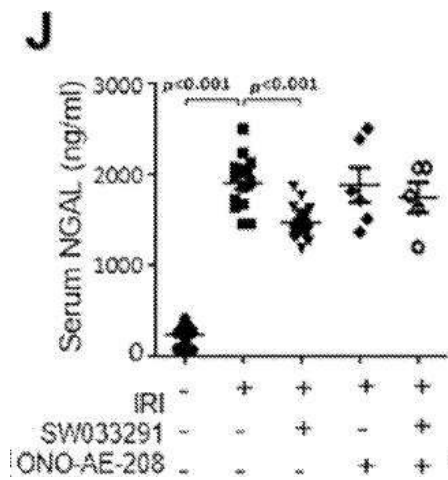
H



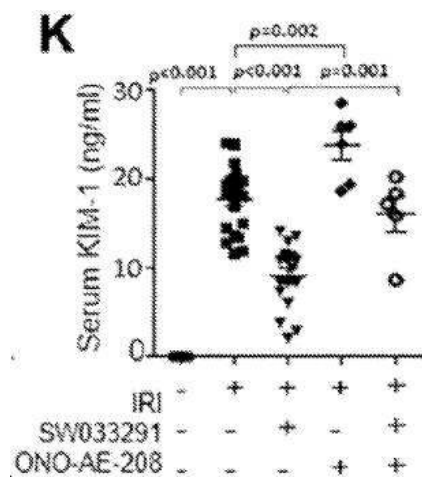
도면6i



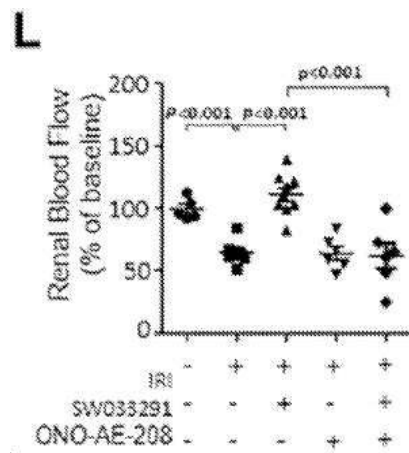
도면6j



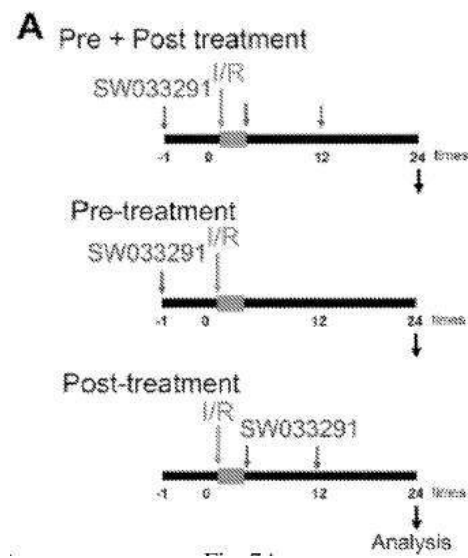
도면6k



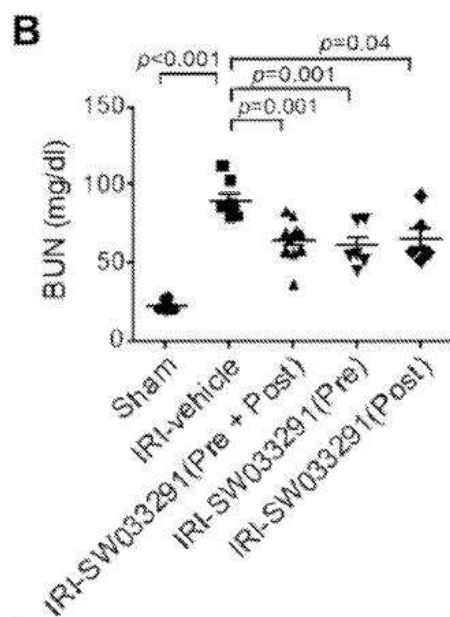
도면6f



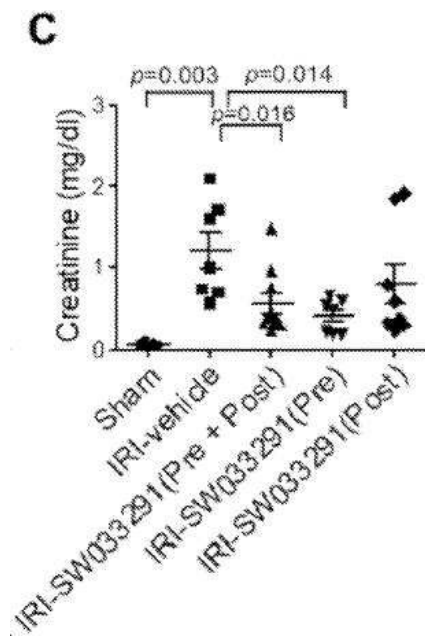
도면7a



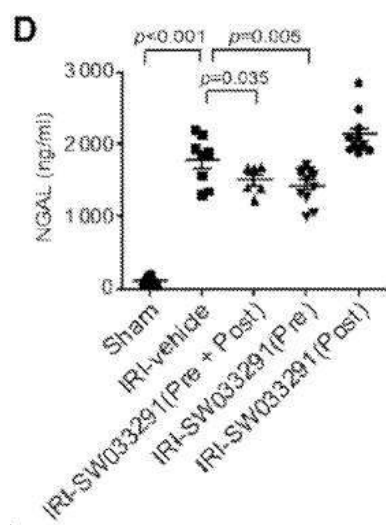
도면7b



도면7c



도면7d



도면7e

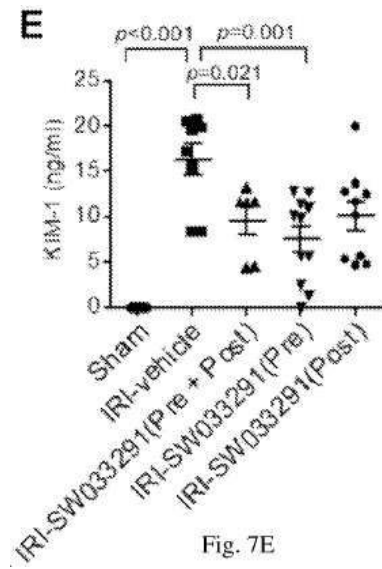


Fig. 7E

도면7f

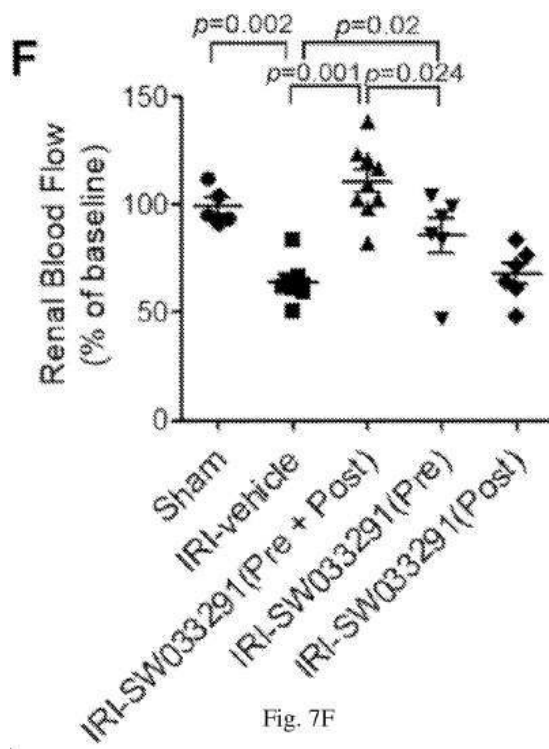
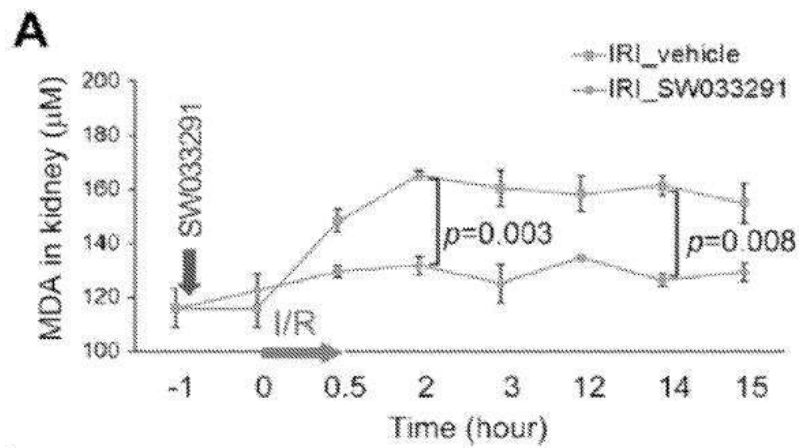
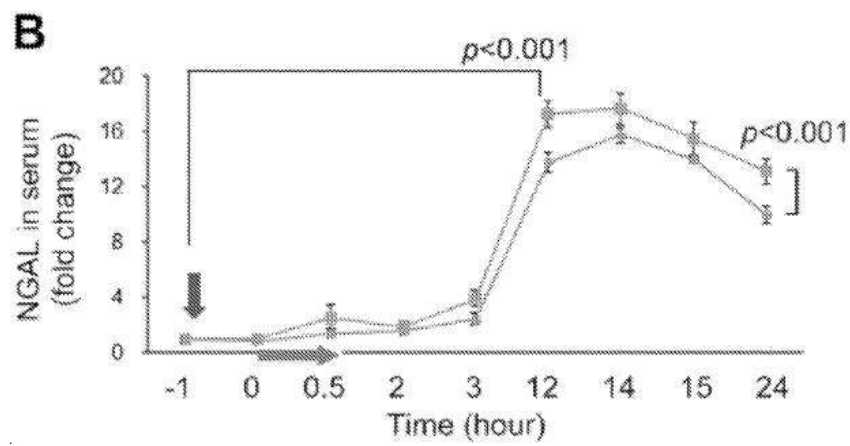


Fig. 7F

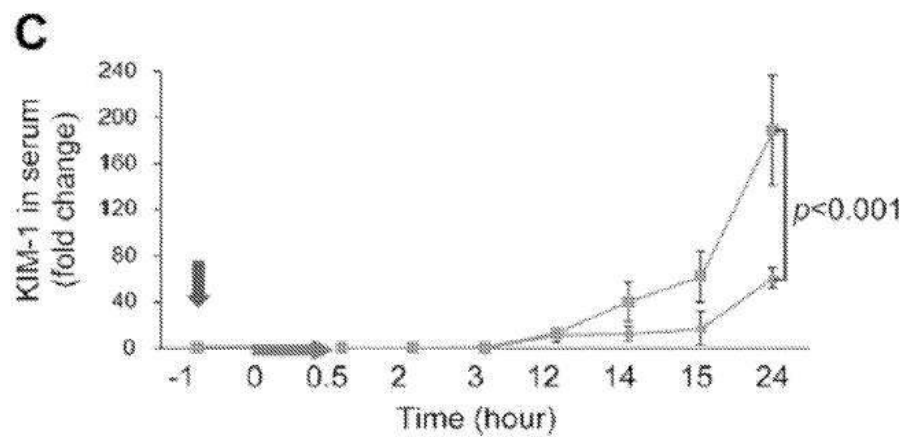
도면8a



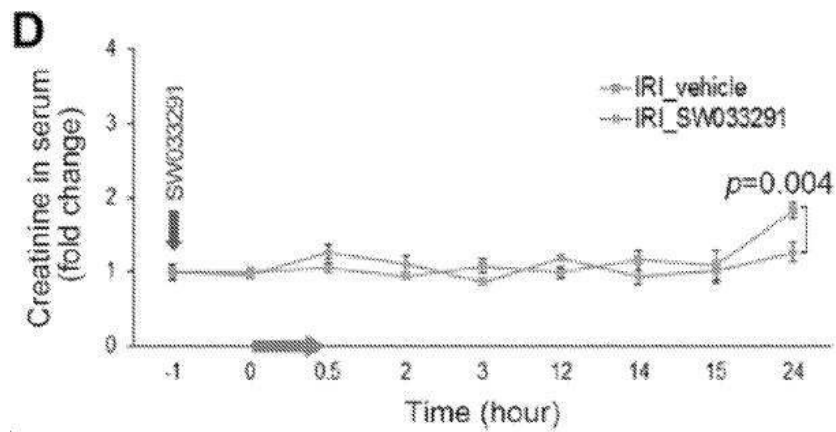
도면8b



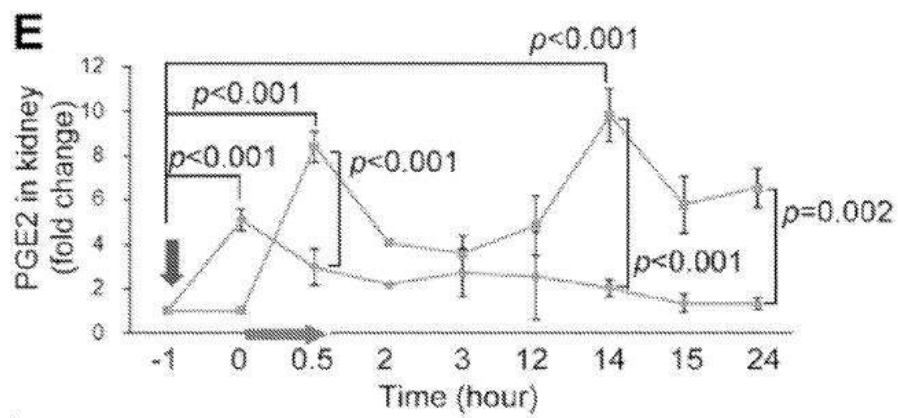
도면8c



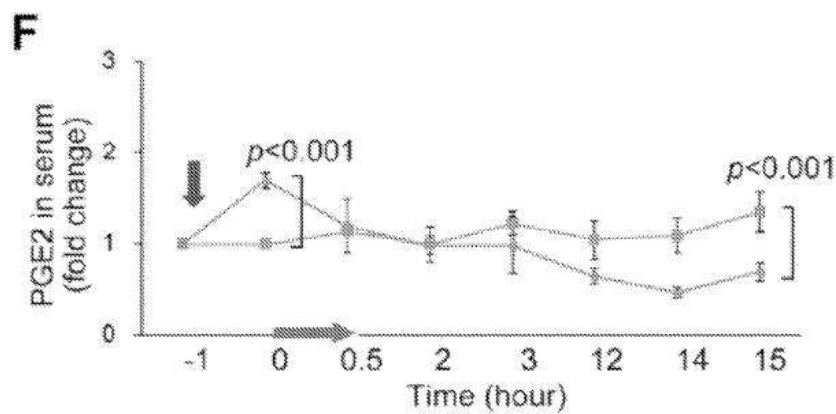
도면8d



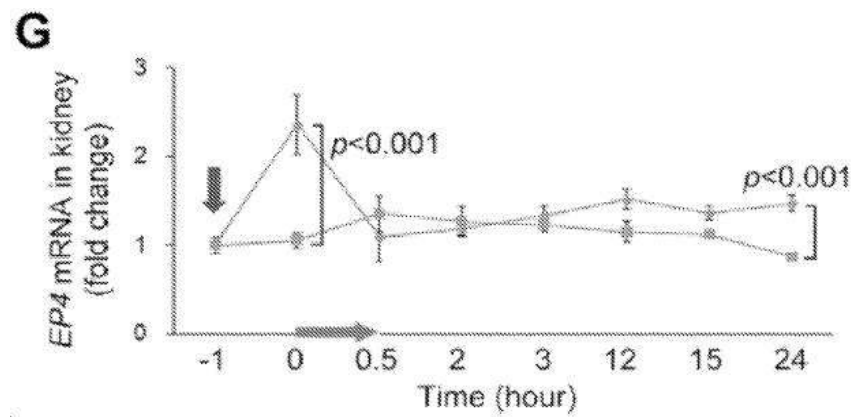
도면8e



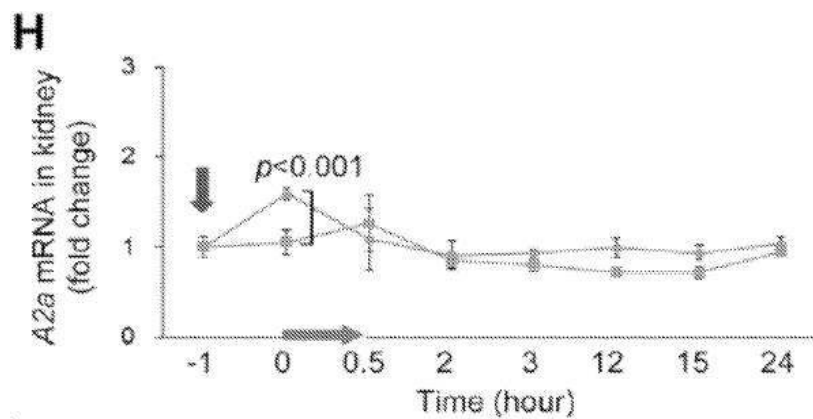
도면8f



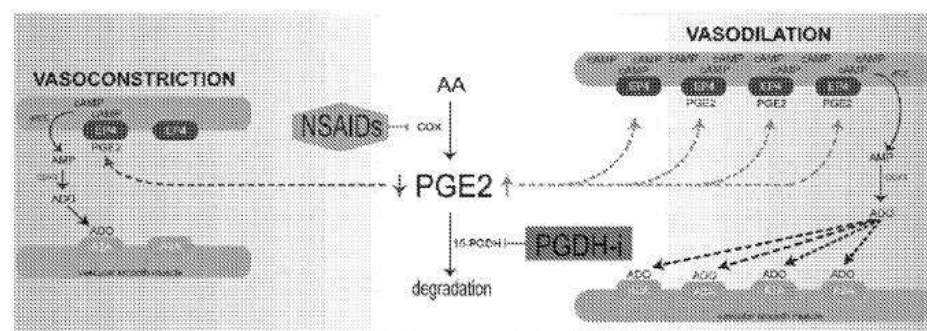
도면8g



도면8h



도면9

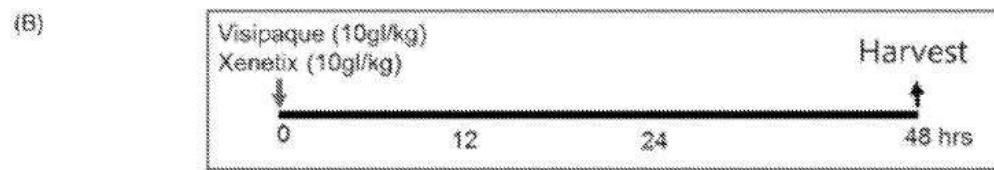


도면10a

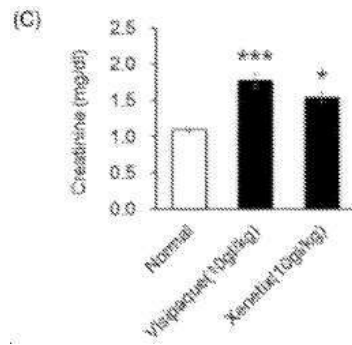
(A)

CM	Iodine Con.	Viscosity (mPa.s, 37°C)	Osmolality (mOsm/kg H ₂ O)	Hydrophilicity (OH-number)
Iodixanol (Visipaque)	320	11.8	290	9
Iobitridol (Xenetix)	300	6.0	695	6

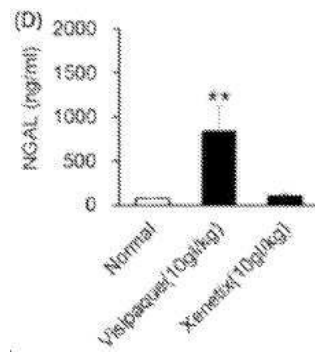
도면10b



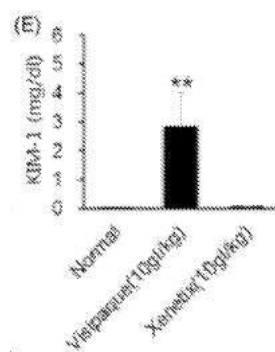
도면10c



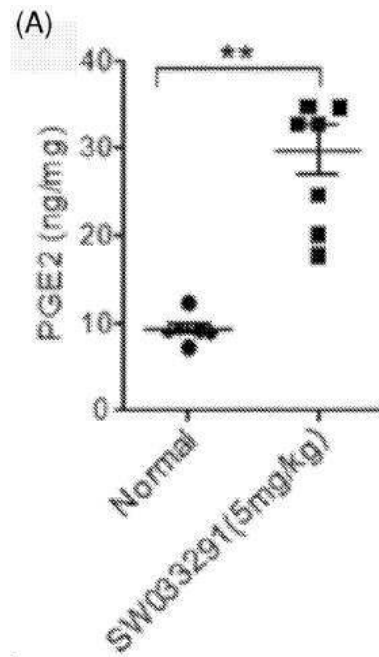
도면10d



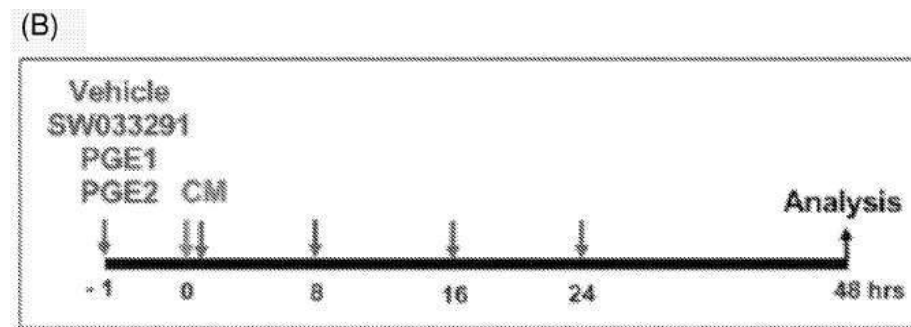
도면10e



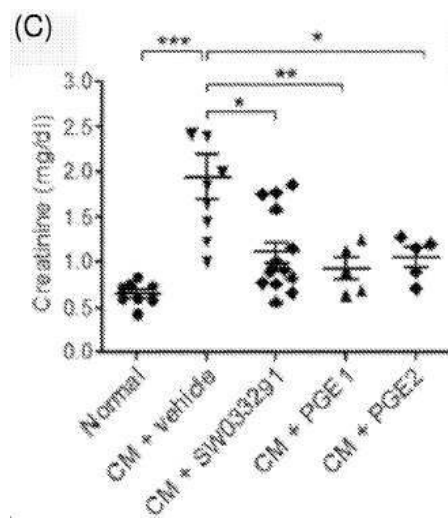
도면11a



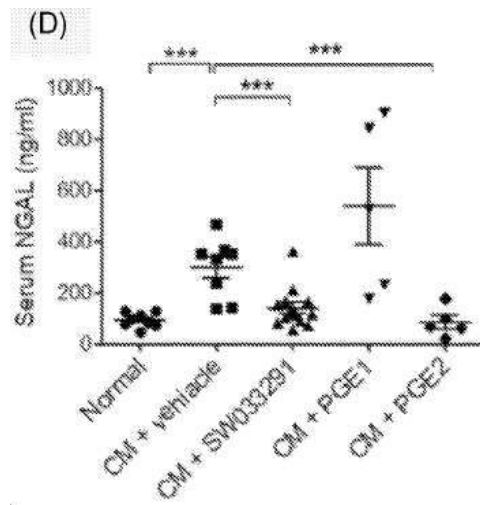
도면11b



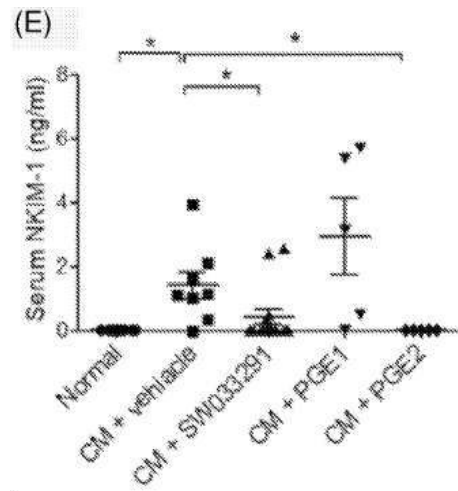
도면11c



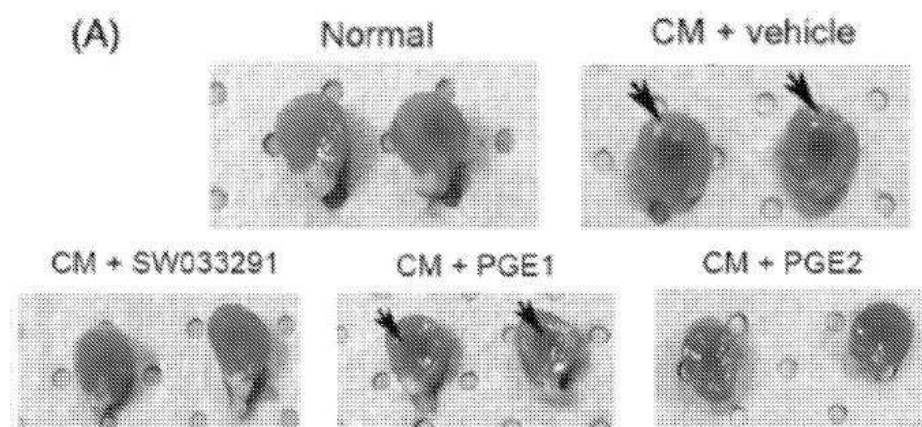
도면11d



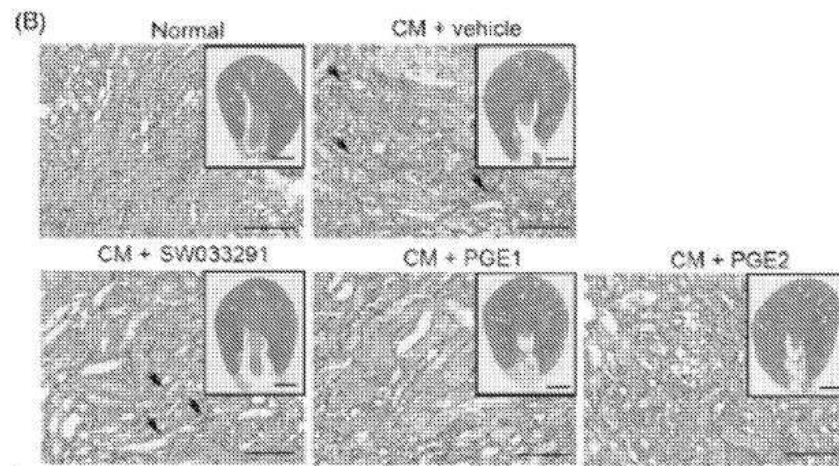
도면11e



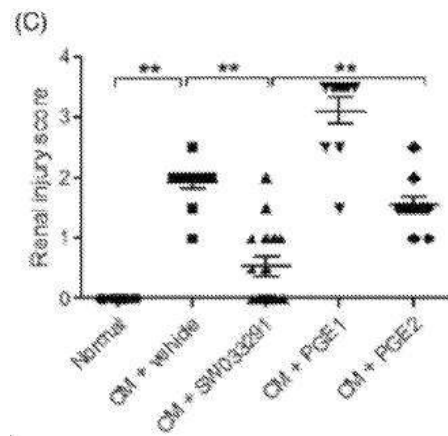
도면12a



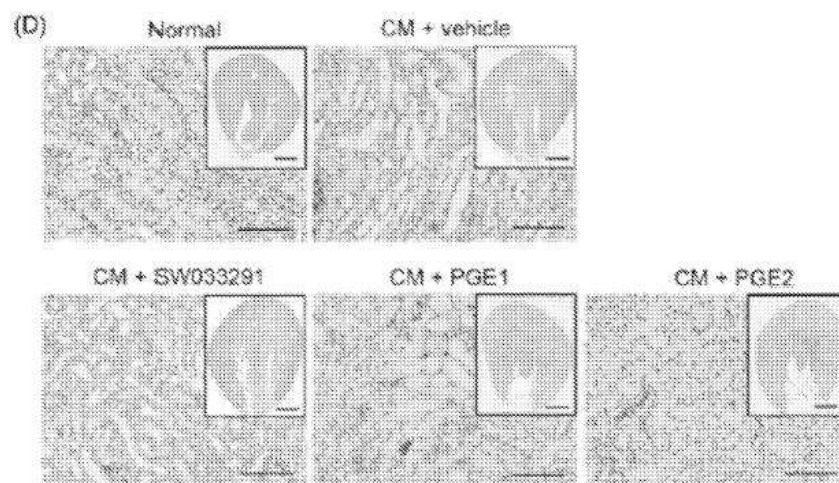
도면12b



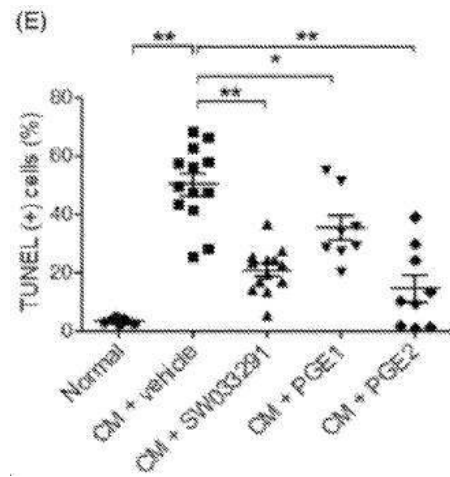
도면12c



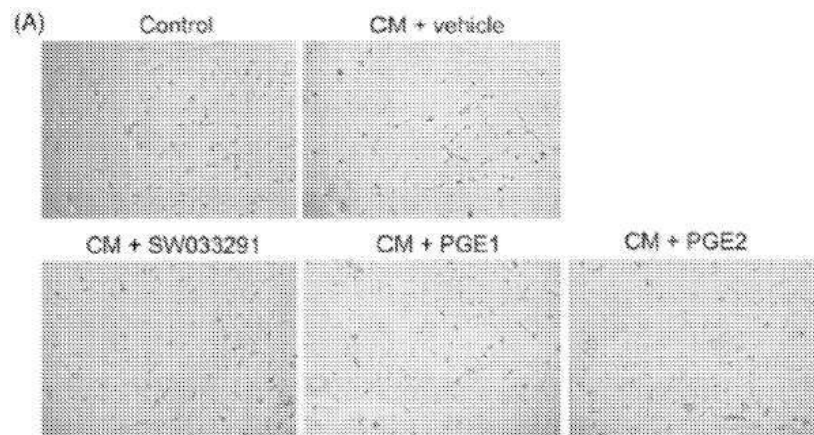
도면12d



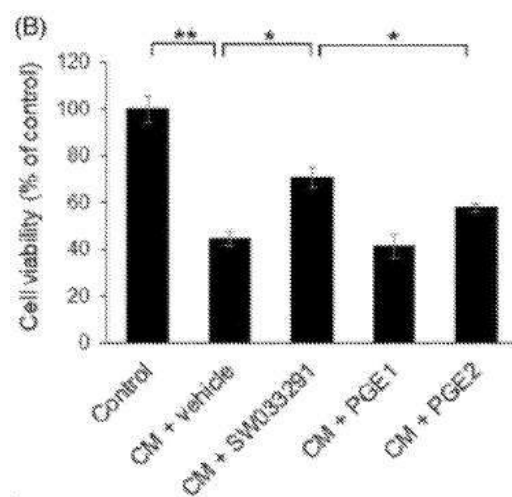
도면12e



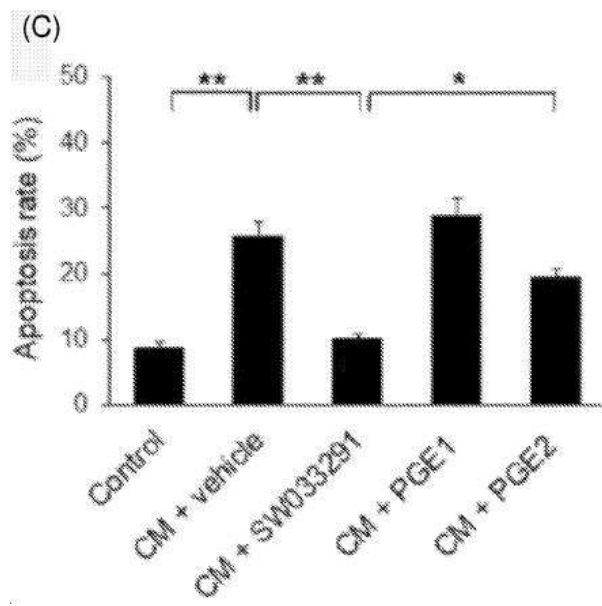
도면13a



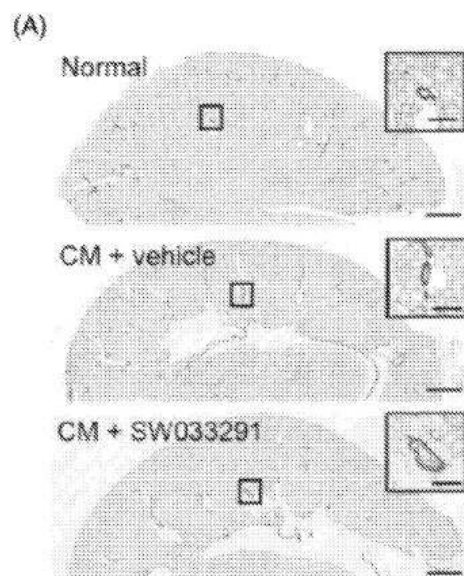
도면13b



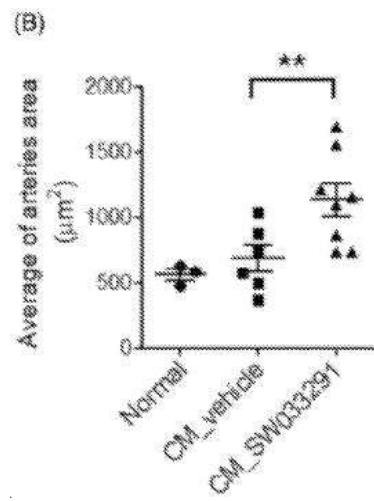
도면13c



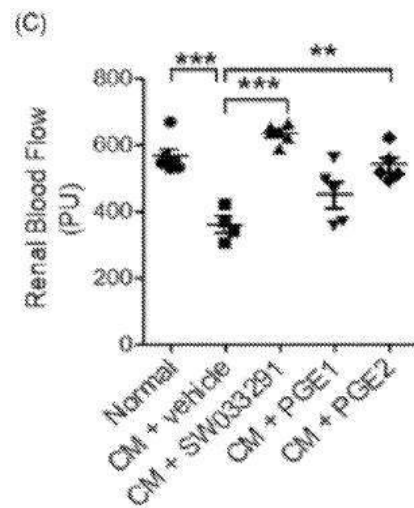
도면14a



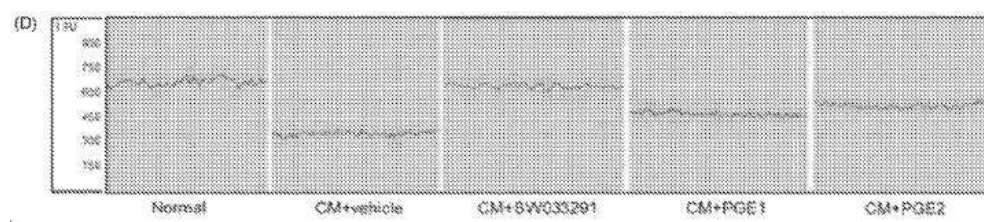
도면14b



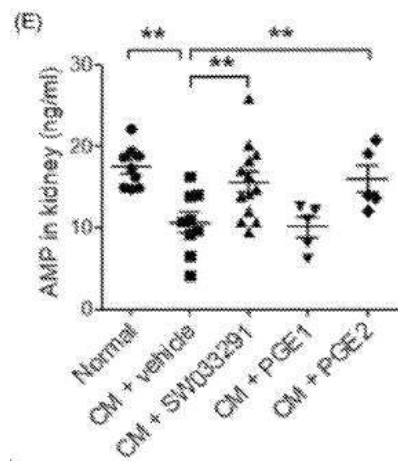
도면14c



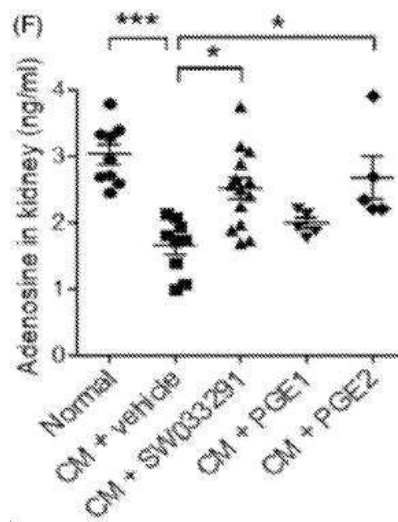
도면14d



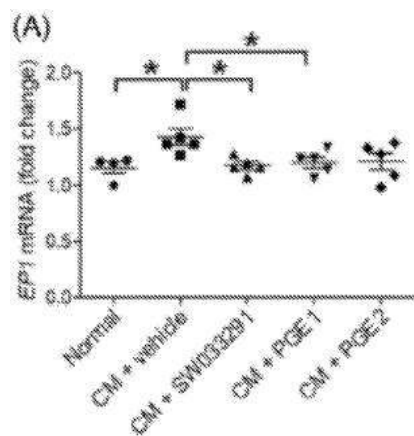
도면14e



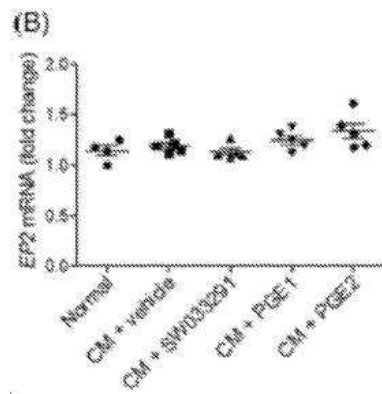
도면14f



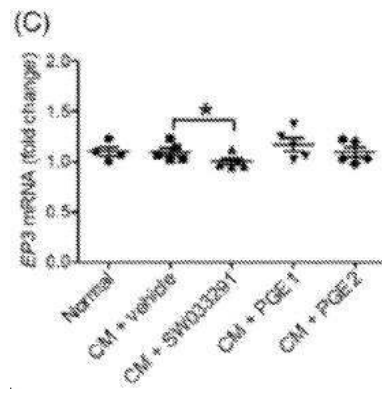
도면15a



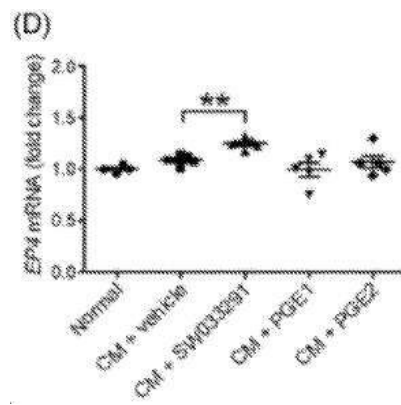
도면15b



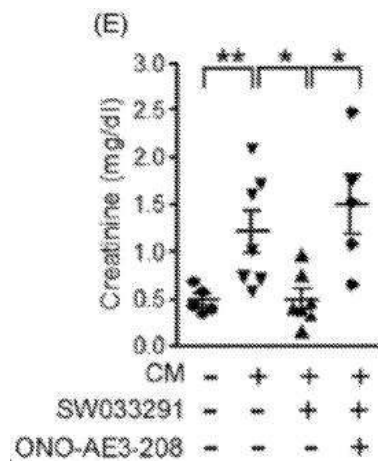
도면15c



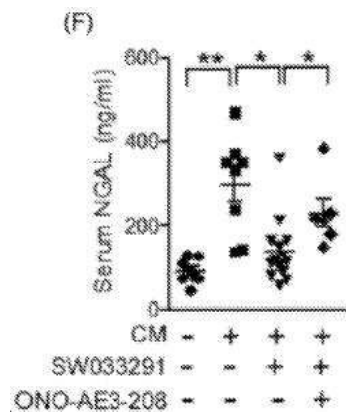
도면15d



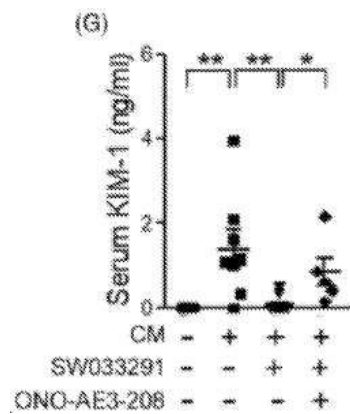
도면15e



도면15f



도면15g



도면15h

