(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516566
(P2025-516566A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/437(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/437	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/403(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/403	
Ａ６１Ｋ	*31/4245(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4245	
Ａ６１Ｐ	*13/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全87頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566275(P2024-566275)
(86)(22)出願日　令和5年5月9日(2023.5.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年12月25日(2024.12.25)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/062242
(87)国際公開番号　WO2023/217764
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　2206759.9
(32)優先日　令和4年5月9日(2022.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
英国(GB)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　520152984
カリディタス・セラピューティクス・スイス・エスア
スイス・１２２８・プラン－レ－ウアット・シュマン・デ・オー・１６
(74)代理人　110001416
弁理士法人信栄事務所
(72)発明者　フィリップソン，リチャード
英国，ダブリュー１３　９エックスダブリュー，ロンドン，リドレー アベニュー，１８
(72)発明者　ヌーリ，エブティセム
フランス，０１６３０　サン ジュニ プイイ，レジデンス オ シャトー，アレーデ イリス，１８２
最終頁に続く

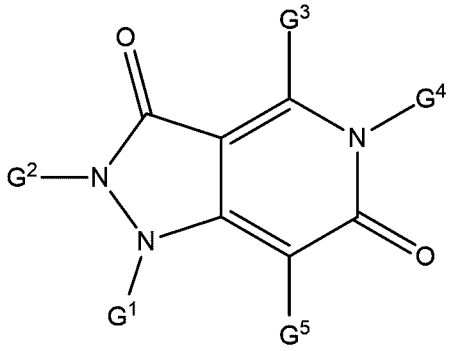
(54)【発明の名称】　アルポート症候群の治療における使用のためのＮＯＸ阻害剤

(57)【要約】
本発明は、ＮＯＸ阻害剤の新規な医療用途に関する。特に、本発明は、アルポート症候群の治療における、そのような阻害剤の使用に関する。更に、本発明は、新規な医薬併用に関する。特に、本発明はまた、ＮＯＸ阻害剤とＡＣＥ阻害剤を含む組み合せ製品に関する。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
アルポート症候群の治療に使用する、ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
前記ＮＯＸ阻害剤が、ＮＯＸ４阻害剤、ＮＯＸ４／１阻害剤、若しくはＮＯＸ１阻害剤、又はその薬学的に許容される塩である、請求項１に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤。
【請求項３】
前記ＮＯＸ阻害剤が、ピラゾロピリジンＮＯＸ４若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、ピラゾリンジオンＮＯＸ４若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、アミドチアゾールＮＯＸ１若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、若しくはインドールＮＯＸ４／１阻害剤、又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は請求項２に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤。
【請求項４】
前記ＮＯＸ阻害剤が、２，５－二置換ベンゾオキサゾール若しくはベンゾチアゾールＮＯＸ４阻害剤、又はその薬学的に許容される塩である、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤。
【請求項５】
請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤であって、前記ＮＯＸ阻害剤が、式（Ｉ）
【化１】



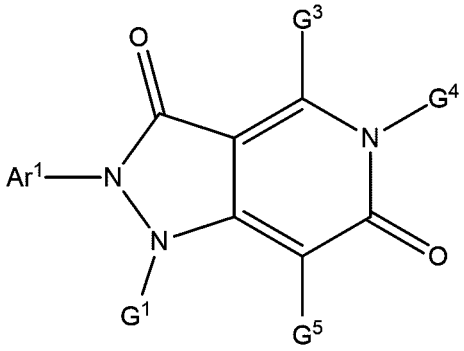
（Ｉ）

であって、
式中、
G^1が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、例えば、アミノカルボニルアルキル（例えば、フェニルアセトアミド）、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
アリールアルキル、例えば、フェニルアルキル、例えば、フェニルメチル、又は３－メチルフェニルメチル、
置換アリールアルキル、例えば、置換フェニルアルキル、例えば、置換フェニルメチル（例えば、４－フルオロベンジル、２－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－メチルベンジル、又は４－ブロモベンジル）、
ヘテロアリールアルキル、及び
置換ヘテロアリールアルキル、例えば、置換ピリジンアルキル、例えば、ピリジン－２－イルメチル、
G^2が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニル、

任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、例えば、フェニル（例えば、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－クロロフェニル、２－メチルフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２，５－ジフルオロフェニル、又は２－メトキシフェニル）、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
ヘテロアリール、例えば、ベンゾチアゾリル、又はピリジニル、
置換ヘテロアリール、例えば、置換ベンゾチアゾリル（例えば、１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）、又は置換ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル）、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
G^3が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換メチル、又は任意選択的に置換されたエチル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
G^4が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換されたペンチル（例えば、イソペンチル）、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、例えば、任意選択的に置換されたメトキシ（例え

ば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
アリールアルキル、例えば、ベンジル、又はフェニルエチル（例えば、２－フェニルエチル）、
置換アリールアルキル、例えば、置換ベンジル（例えば、安息香酸メチル）、又は置換フェニルエチル（例えば、４－メトキシフェニルエチル）、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、例えば、任意選択的に置換されたチオフェニルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたチオフェニルメチル、例えば、チオフェン－２－イルメチル）、任意選択的に置換されたイミダゾリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたイミダゾリルエチル、例えば、イミダゾール－４－イルエチル）、任意選択的に置換されたインドリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたインドリルエチル、例えば、インドール－３－イルエチル）、任意選択的に置換されたフラニルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたフラニルメチル、例えば、フラン－２－イルメチル）、任意選択的に置換されたベンゾジオキソリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたベンゾジオキソリルメチル、例えば、１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）、又は任意選択的に置換されたピリジニルメチル（例えば、ピリジン－３－イルメチル、又はピリジン－２－イルメチル）、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
ヘテロシクロアルキル、例えば、モルホリニル（例えば、５－モルホリン－４－イル）、ピペラジニル（例えば、４－メチルピペラジニル）、又はピペリジニル（例えば、４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）、
置換ヘテロシクロアルキル、例えば、置換モルホリニル（例えば、５－モルホリン－４－イル）、置換ピペラジニル（例えば、４－メチルピペラジニル）、又は置換ピペリジニル（例えば、４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、
ヘテロシクロアルキルアルキル、例えば、モルホリニルアルキル（例えば、モルホリニルエチル、又はモルホリニルプロピル、特に、２－モルホリニル－４－イル－エチル、又は３－（モルホリニル－４－イル）プロピル）、ピペラジニルアルキル（例えば、ピペラジニルエチル、例えば、２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）エチル、又は２－（４－ヘキサノイルピペラジン－１－イル）エチル）、又はピロリジニルアルキル（例えば、ピロリジニルプロピル、例えば、３－（２－オキソピロリジン－Ｌ－イル）プロピル）、又はテトラヒドロフラニルアルキル（例えば、テトラヒドロフラニルメチル、例えば、テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、及び
置換ヘテロシクロアルキルアルキル、例えば、置換モルホリニルアルキル（例えば、置換モルホリニルエチル、又は置換モルホリニルプロピル、特に、置換２－モルホリニル－４－イルエチル、又は置換３－（モルホリニル－４－イル）プロピル）、置換ピペラジニルアルキル（例えば、置換ピペラジニルエチル、例えば、置換２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）エチル、又は置換２－（４－ヘキサノイルピペラジン－１－イル）エチル）、又は置換ピロリジニルアルキル（例えば、置換ピロリジニルプロピル、例えば、置

換３－（２－オキソピロリジン－Ｌ－イル）プロピル）、又は置換テトラヒドロフラニルアルキル（例えば、置換テトラヒドロフラニルメチル、例えば、置換テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、
Ｇ^{5}が、以下からなる群から選択される：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
式（Ｉ）
並びにその薬学的に許容される塩
によるＮＯＸ阻害剤である、ＮＯＸ阻害剤。
【請求項６】
請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤であって、前記ＮＯＸ阻害剤が、式（ＩＩ）：
【化２】

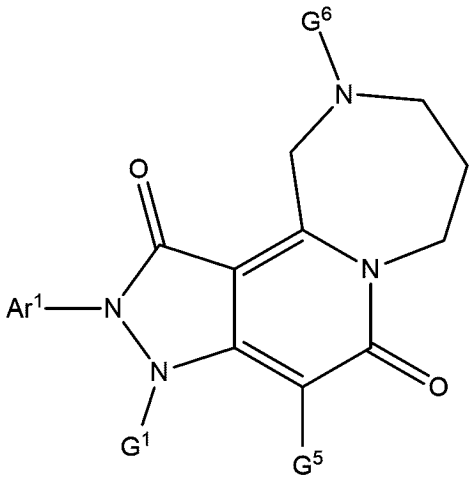


（ＩＩ）

であって、
式中、
Ａｒ^{1}が、以下からなるリストから選択され：
フェニル、
ハロゲン、例えば、クロロによって置換されたフェニル（例えば、Ａｒ^{1}が、２－クロロフェニルである）、及び
アルコキシ、例えば、メトキシによって置換されたフェニル、
Ｇ^{1}及びＧ^{5}が、Ｈであり、

G^3が、以下からなる群から選択され：
任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
フェニル、
ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、又はアルコキシによって置換されたフェニル、例えば、フェニルが、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、４－クロロ－２－フルオロフェニル、５－クロロ－２－フルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、２－トリメチルアミノフェニル、３－メチルアミノフェニル、３－アミノフェニル又は４－メトキシフェニルであり、
G^4が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
C_1～C_6アルキル、例えば、メチル、
置換C_1～C_6アルキル、例えば、置換メチル、任意選択的に、C_1～C_6アルキルが、アルコキシによって置換され、例えば、置換C_1～C_6アルキルが、メトキ、シエチル、例えば、２－メトキシエチルであり、
ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、例えば、ピリジニルC_1～C_6アルキル（例えば、ピリジニルメチル、特に、ピリジニル－２－イルメチル、ピリジニル－３－イルメチル、６－メトキシピリジン－３－イルメチル、２－メトキシピリジン－４－イルメチル）、又はピラジニルC_1～C_6アルキル、例えば、ピラジニル－２－イルメチル、
置換ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、例えば、置換ピリジニルC_1～C_6アルキル（例えば、置換ピリジニルメチル、特に、置換ピリジニル－２－イルメチル、置換ピリジニル－３－イルメチル、置換６－メトキシピリジン－３－イルメチル、置換２－メトキシピリジン－４－イルメチル）、又は置換ピラジニルC_1～C_6アルキル、例えば、置換ピラジニル－２－イルメチル、
アルコキシC_1～C_6アルキル、例えば、メトキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）、及び
置換C_1～C_6アルキル、例えば、置換メトキシエチル（例えば、置換２－メトキシエチル）、
又は、G^3、及びG^4が、一緒になって結合し、２個の窒素原子を含み、２個の窒素が、任意選択的に置換されたC_1～C_3アルキル部分を介して結合している、任意選択的に置換された７員ヘテロシクロアルキル環を形成する、
式（ＩＩ）
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩
によるＮＯＸ阻害剤である、ＮＯＸ阻害剤。
【請求項７】
請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤であって、前記ＮＯＸ阻害剤が、式（ＩＩＩ）

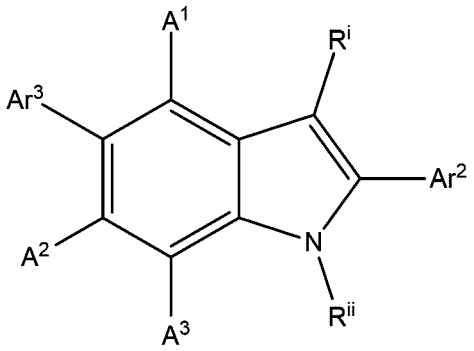
【化３】



（ＩＩＩ）

であって、
式中、
Ａｒ^{1}、Ｇ^{1}、及びＧ^{5}が、請求項５、又は請求項６に定義されるとおりであり、
Ｇ^{6}が、以下からなる群から選択される、
　Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
　置換Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
　アリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、ベンジル、
　置換アリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、置換フェニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、２－メトキシベンジル、３－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル）、
　ヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、ピリジニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、ピリジニルメチル（例えば、ピリジニル－２－イルメチル、又はピリジニル－３－イルメチル）、又はフラニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、フラニルメチル（例えば、フラン－３－イルメチル）、
　置換ヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、置換ピリジニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、置換ピリジニルメチル（例えば、置換ピリジニル－２－イルメチル、又は置換ピリジニル－３－イルメチル）、又は置換フラニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、置換フラニルメチル（例えば、置換フラン－３－イルメチル）、
式（ＩＩＩ）
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩
によるＮＯＸ阻害剤である、ＮＯＸ阻害剤。
【請求項８】
　請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤であって、前記ＮＯＸ阻害剤が、式（ＩＶ）

【化４】



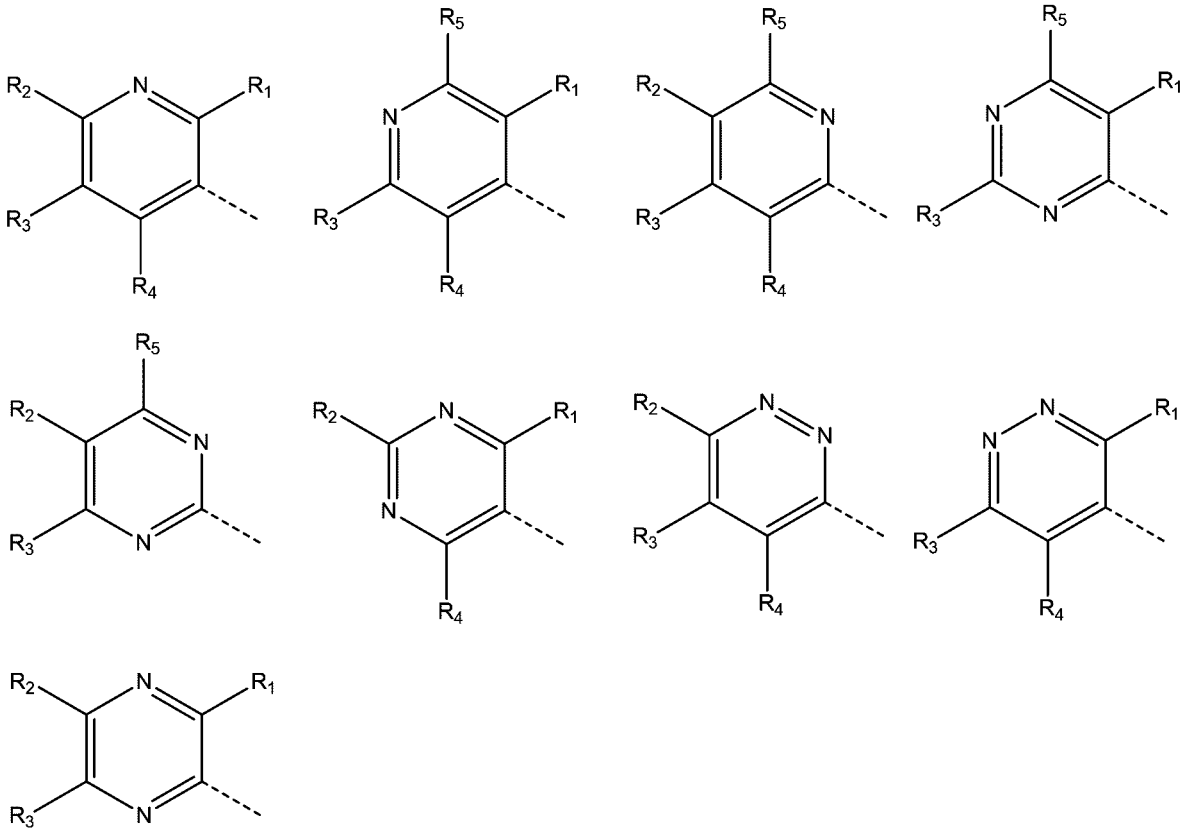
（ＩＶ）

であって、
式中、
Ａ１、Ａ２、及びＡ３が、以下からなるリストから独立して選択され：
　水素、
　ハロゲン、
　ＣＮ、
　ＣＦ３、
　ＣＨＦ２、
　任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
　任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
　任意選択的に置換されたアルコキシ、
　任意選択的に置換されたアミノ、
　任意選択的に置換されたカルボキシ、及び
　任意選択的に置換されたアルコキシカルボニル、及び
Ｒｉが、以下からなる群から選択され：
　水素、
　ハロゲン、
　ＣＮ、
　ＣＦ３、
　ＣＨＦ２、
　任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
　任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
　任意選択的に置換ヘテロシクロアルキル、及び
　任意選択的に置換されたカルボキシ、
Ｒｉｉが、以下からなるリストから選択され：
　水素、
　任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
　Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、
　任意選択的に置換されたハロＣ１～Ｃ６アルキル、
　任意選択的に置換されたハロＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
　任意選択的に置換されたアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
　任意選択的に置換ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
　任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
　置換ヘテロシクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたハロＣ３～Ｃ８シクロアルキル、

Ａｒ^{3}が、以下から選択され：

【化５】



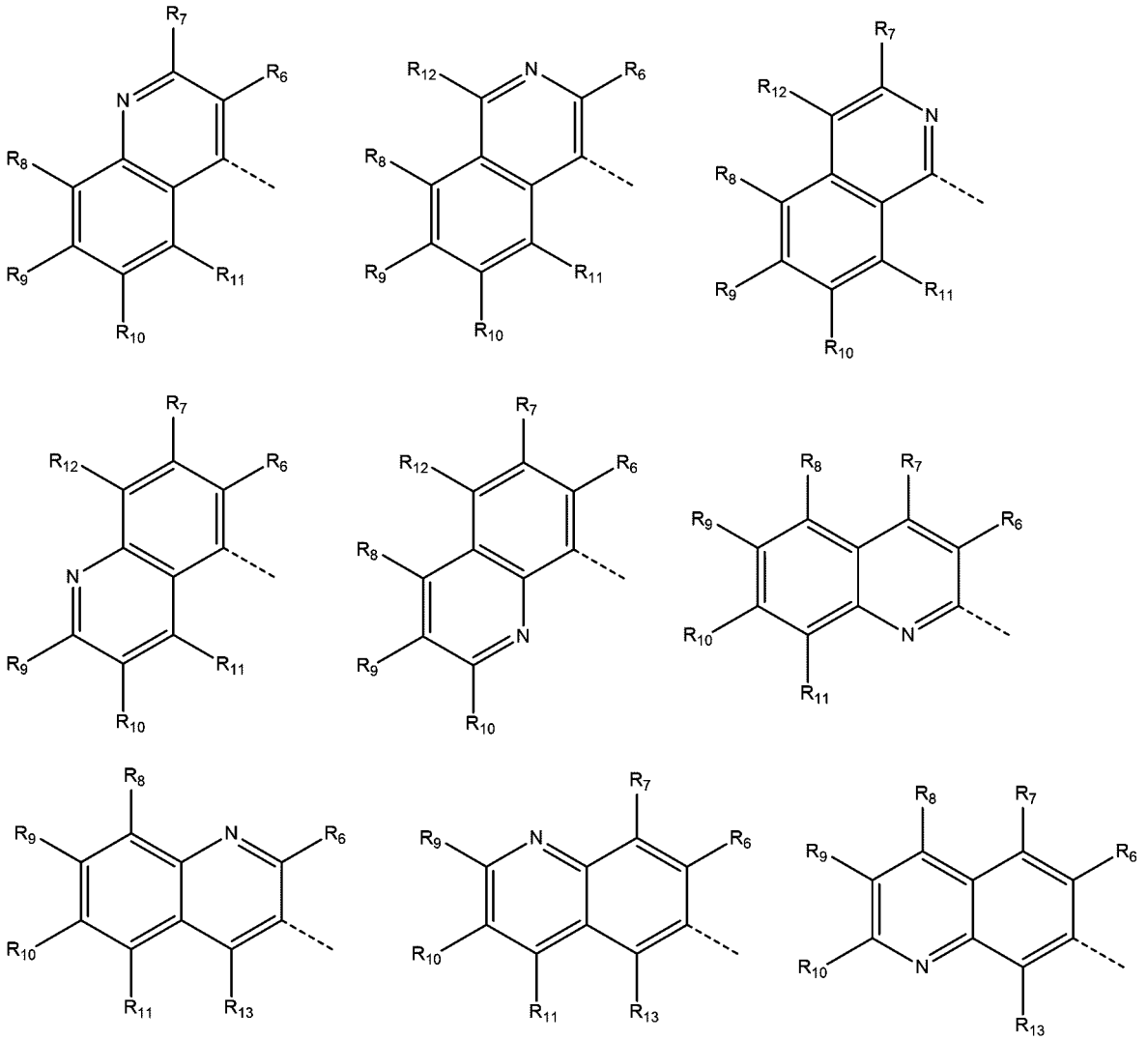
Ｒ^{1}、及びＲ^{4}が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
ＮＨ２、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
Ｒ^{2}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、
ＮＨ$_2$、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$カルボキシシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
Ｒ^{3}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、
ＮＨ$_2$、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$カルボキシシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
Ｒ^{5}が、以下からなる群から選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、
ＮＨ$_2$、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、

任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８カルボキシシクロアルキル、及び
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、

式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}から１つがＨでない場合、この基から他は、Ｈであるか、又はＲ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、及びＲ^{5}のいずれかが、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
Ａｒ^{3}がまた、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリール、特に、以下からなる群から選択され：

【化６】

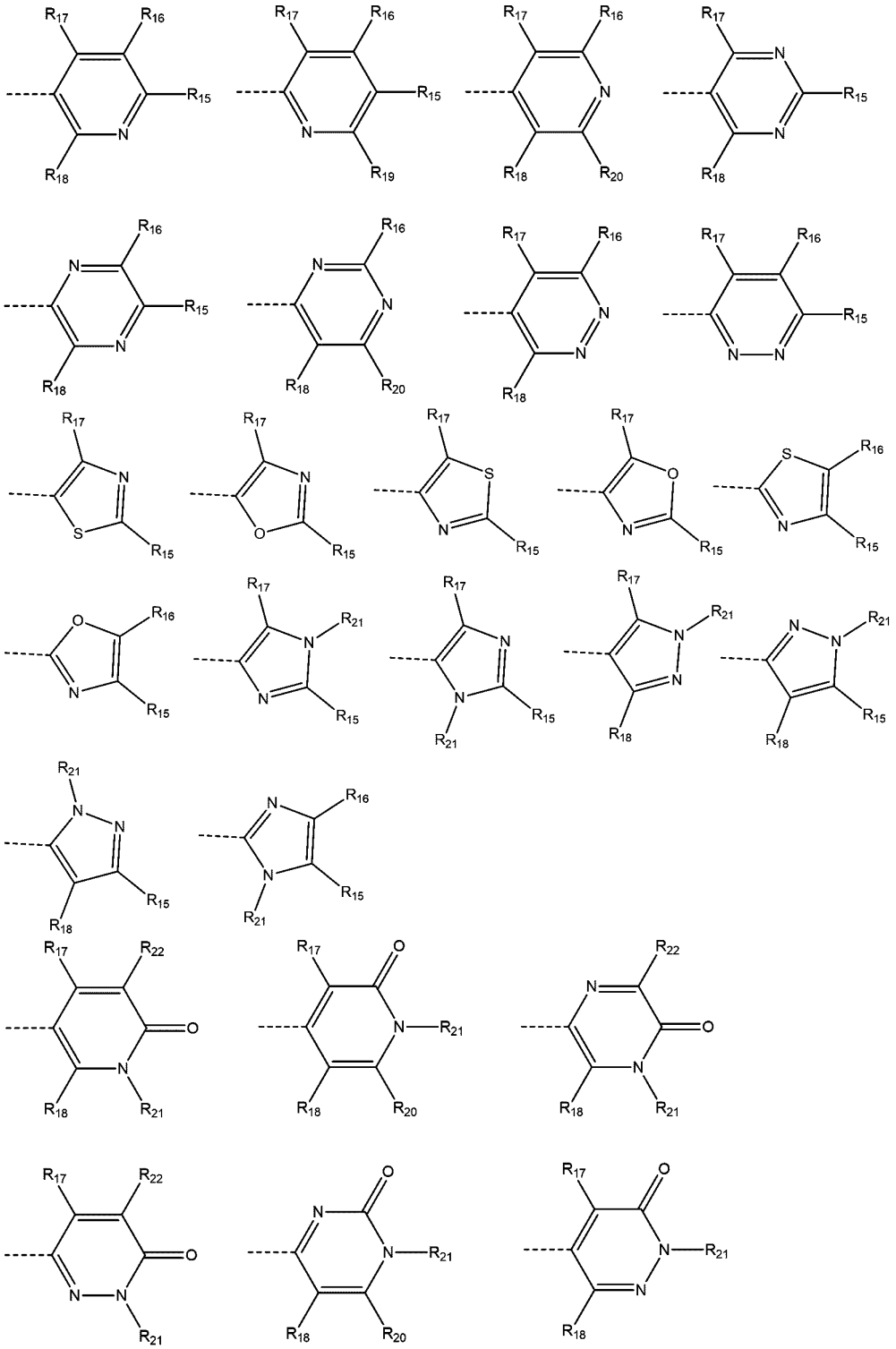


式中、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、及びＲ^{13}が、各々独立して、以下からなるリストから選択され：
水素、

ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、
ＮＨ$_2$、
アルコキシ、
アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
Ｒ^{14}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、

任意選択的に置換されたアリールC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_1～C_6アルキル、
カルボキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_3～C_8シクロアルキル、
アリールC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換カルボキシC_3～C_8シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_3～C_8シクロアルキル、
Ar^2が、以下の群から選択され：

【化７】

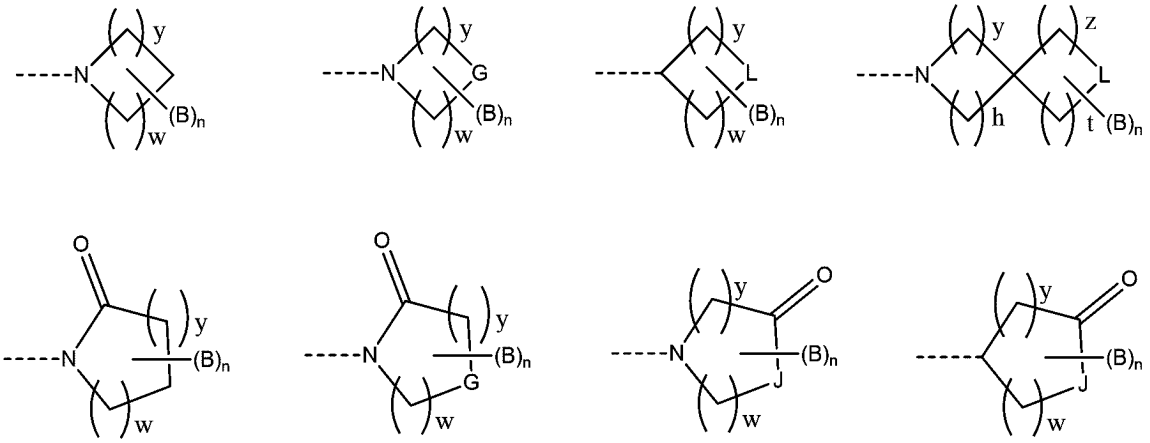


式中、Ｒ１５、Ｒ１６、及びＲ１９が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
ＮＨ２、
アルコキシ、

アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
アルキニル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、
アミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、及び
スルホニル、又は

式中、Ｒ１５、Ｒ１６、及びＲ１９が、更に、以下の基から選択され得：

【化８】



式中、ｙ、ｗ、ｚ、及びｔが、独立して、１～３の範囲の整数であり、
式中、ｈが、０～３の範囲の整数であり、
式中、ｎが、０～４の範囲の整数であり、
式中、Ｇが、以下からなるリストから選択され：

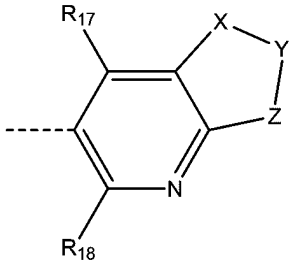
Ｎ－Ｒ２３、
Ｏ、
Ｓ、及び
ＳＯ２、
式中、Ｊが、からなるリストから選択され：
Ｃ（Ｂ）ｎ、及び
Ｎ－Ｒ２３、
式中、Ｌが、以下からなるリストから選択され：
Ｃ－（Ｂ）ｎ、
Ｎ－Ｒ２３、
Ｏ、
Ｓ、及び
ＳＯ２、
式中、Ｒ２３が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、及び
アミノスルホニル、
式中、Ｂが、以下からなる群から選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
ＮＨ２、
アルコキシ、
アミノ、

カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
アミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、Ｒ^{17}、及びＲ^{18}が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
ＣＦ$_{3}$、
ＣＨＦ$_{2}$、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
アシルアミノ、

ウレイド、
スルホニル、
アミノスルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、R^{20}、及びR^{22}が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
CF_3、
CHF_2、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_3～C_8シクロアルキル、
及び任意選択的に置換されたアミノC_3～C_8シクロアルキル、
式中、R^{21}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
ヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキルアリールC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシC_3～C_8シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_3～C_8シクロアルキル、

式中、R^{15}、及びR^{16}が、一緒になって結合し、以下の式を有する、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得：

【化９】



式中、X、Y、及びZが、各々独立して、以下からなるリストから選択され：

C（$R^{24}R^{25}$）、

CH_2C（$R^{24}R^{25}$）、

C（＝O）、

O、及び

N－R^{26}、

式中、R^{24}、及びR^{25}が、各々独立して、以下からなるリストから選択され：

水素、

ハロゲン、

ヒドロキシ、

CN、

CF_3、

CHF_2、

NH_2、

アルコキシ、

アミノ、

カルボキシ、

アミノカルボニル、

アルコキシカルボニル、

任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキル、

任意選択的に置換されたハロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、

任意選択的に置換されたアリール、

任意選択的に置換されたヘテロアリール、

任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキルC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたアリールC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたアルコキシC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたアミノC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたカルボキシC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_1～C_6アルキル、

任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルC_3～C_8シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアリールC_3～C_8シクロアルキル、

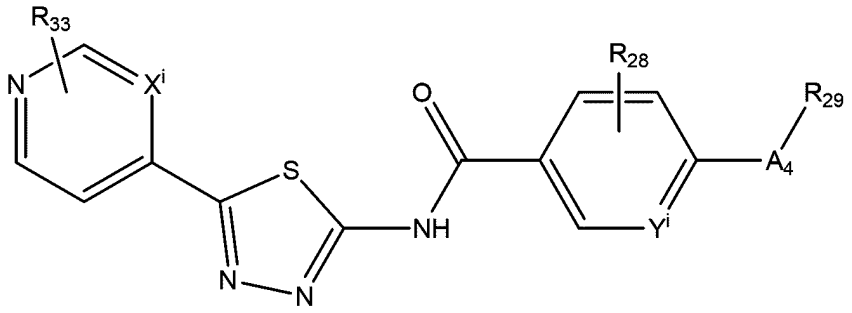
任意選択的に置換されたヘテロアリールC_3～C_8シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアルコキシC_3～C_8シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアミノC_3～C_8シクロアルキル、

任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、Ｒ^{24}、及びＲ^{25}が、一緒になって結合し、任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し得、
式中、Ｒ^{26}が、以下からなる群から選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
アミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、及び
アミノスルホニル、
式中、Ｒ^{15}、及びＲ^{19}が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ^{15}、及びＲ^{21}が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ^{17}、及びＲ^{21}が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ^{20}、及びＲ^{21}が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得る、
式（ＩＶ）
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩によるＮＯＸ阻害剤である、ＮＯＸ阻害剤。
【請求項９】
請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤であって、
前記ＮＯＸ阻害剤が、式（Ｖ）

【化１０】



（Ｖ）

であって、
式中、
Ｘ^{i}が、ＣＲ^{27}、及びＮからなるリストから選択され、
Ｙ^{i}が、ＣＨ、及びＮからなるリストから選択され、
Ａ$_{4}$が、以下からなるリストから選択され：
－ＯＣＨＲ^{31}－、
－ＮＲ^{30}－ＣＨＲ^{31}－、
－ＣＨ$_{2}$ＮＲ^{30}－、及び
－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、
式中、Ｒ^{27}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン、
及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
式中、Ｒ^{28}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）、
任意選択的に置換されたアルコキシ、例えば、任意選択的に置換されたメトキシ（例えば、メトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ、ピペリジン－４－イルメトキシ）、又は任意選択的に置換されたエトキシ（例えば、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、１－フェニルエトキシ、２－メトキシエトキシ）、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
任意選択的にされた置換アミノ、例えば、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）アミノ、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）アミノ、ジメチルアミノ、任意選択的に置換されたエチルアミノ、例えば、２－モルホリノエチルアミノ、又は２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ、又はメトキシエチルアミノ、任意選択的に置換されたメチルアミノ、例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチルアミノ、又は２－ヒドロキシエチル）アミノ、任意選択的に置換されたプロピルアミノ、例えば、ジメチルアミノプロピルアミノ）、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたピペラジン（例えば、メチルピペラジン－１－イル）、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルピペラジン（例えば、メチルピペラジン－１－イル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、

－Ｏ－Ｒ^{34}、及び
－ＮＲ^{35}Ｒ^{36}、
式中、Ｒ^{29}が、式－（ＣＨＲ^{32}）ｎ－Ａ$_5$の基であり、又は
Ｒ^{29}が、Ａ$_4$からの部分ＣＨＲ^{31}と一緒になって、任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル（例えば、フェニル、又はハロゲンで置換されたフェニル、例えば、アルコキシで置換されたフルオロフェニル、例えば、メトキシで置換されたもの）、及び任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば、１，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル（例えば、１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル－２－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル－２－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル－１－イル）、又は任意選択的に置換された６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジニル（例えば、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルピリジン－３－イル、５－メチルピリジン－２－イル）、又は任意選択的に置換された１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）、又は任意選択的に置換された２，３－ジヒドロベンゾフラニル（例えば、２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）、又は任意選択的に置換されたチアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、又は任意選択的に置換されたイソオキサゾリル（例えば、５－メチルイソオキサゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたピラゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたイミダゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）から選択される、任意選択的に置換された環を形成し、又は
Ｒ^{29}が、Ａ$_4$からの部分ＮＲ$_{30}$と一緒になって、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば任意選択的に置換されたイソインドリニル（例えば、イソインドリン－２－イル、１Ｈ－インドール－１－イル）から選択される、任意選択的に置換された環を形成し、
式中、ｎが、０～４の整数（例えば、０、１、２、３、又は４）であり、
式中、Ｒ^{30}が、Ｈ、及び任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチルから選択され、
式中、Ａ^{5}が、任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル（例えば、メトキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル）、任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換されたピリジン（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、２－メチルピリジン－３－イル、５－メチルピリジン－２－イル）、又は任意選択的に置換されたピラゾリル（例えば、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－ｙ）、又は任意選択的に置換されたチアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、又は任意選択的に置換されたイミダゾリル（例えば、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）、又は任意選択的に置換された１，２，４－トリアゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）、又は任意選択的に置換されたイソオキサゾリル（例えば、１－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたピリミジニル（例えばピリミジニル－２－イル）から選択される、任意選択的に置換された環であり、
式中、Ｒ$_{31}$が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル（例えば、メトキシメチル、３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルメチル、４－メチルピペラジン－１－イルメチル、ヒドロキシルメチル）、又は任意選択的に置換されたエチル、又は任意選択的に置換されたプロピル（例えば、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、２－プロパノリル、ヒドロキシルイソプロピル）、

任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノメチル（例えば、ジメチルアミノメチル、メチルアミノメチル）、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたピロリジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルメチル）、又は置換ピペラジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、４－メチルピペラジン－１－イルメチル）、又はヘテロシクロアルキルエチル、例えば、任意選択的に置換されたモルホリノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、モルホリノメチル、モルホリノエチル）、又は任意選択的に置換されたピロリジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、ピロリジンメチル、ピロリジンエチル）、
任意選択的に置換されたアミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル）、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたシクロプロピル、及び
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、ジメチルアミノエチル）、又は任意選択的に置換されたアミノメチル（例えば、ジメチルアミノメチル）、
式中、Ｒ^{32}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
任意選択的に置換されたアミノ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ）、及び
ヒドロキシ、及び
式中、Ｒ^{32}基が、各繰り返し単位（ＣＨＲ^{32}）について、独立して選択され、
式中、Ｒ^{33}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン（例えば、フルオロ）、及び
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、メチル、
式中、Ｒ^{34}が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、又は任意選択的に置換されたエチル（例えば、メトキシエチル、２－（ジメチルアミノ）エチル、ヒドロキシエチル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたテトラヒドロピランＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）、又は任意選択的に置換されたピペリジンアルキル（例えば、１－メチルピペリジン－４－イル）、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル）、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
式中、Ｒ^{35}、及びＲ^{36}が、以下からなるリストから独立して選択され：
Ｈ、

任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ６アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）、又は任意選択的に置換されたエチル（例えば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、ジメチルアミノエチル）、又は任意選択的に置換されたアミノプロピル（例えば、ジメチルアミノ）プロピル）、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたピペリジン（例えば、１－メチルピペリジン）、
任意選択的に置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルエチル、例えば、任意選択的に置換されたモルホリノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、２－モルホリノエチル）、又は任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたテトラヒドロフランＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）、又はピペリジンＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、又は任意選択的に置換されたイミダゾリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）、任意選択的に置換されたＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアルコキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、ヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたイミダゾリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル）、任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル、又は任意選択的に置換されたアミノプロピル（例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル、２－（ジメチルアミノ）プロピル）、
式（Ｖ）
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、その薬学的に許容される塩、及び薬学的に活性な誘導体
によるＮＯＸ阻害剤である、ＮＯＸ阻害剤。
【請求項１０】
前記ＮＯＸ阻害剤が、以下からなる群から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤：
２－（２－クロロフェニル）－４－メチル－５－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
２－（２－クロロフェニル）－４－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－２－（２－メトキシフェニル）－５－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
（Ｒ）－３－メトキシ－４－（２－モルホリノ－１－フェニルエトキシ）－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、
１０－ベンゾイル－２－（２～クロロフェニル）－２，３，８，９，１０，１１－－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４′，３′：３，４］ピリド［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン１，５（７Ｈ）－ジオン、
（Ｓ）－３－メトキシ－４－（１－フェニルエトキシ）－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、
（Ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエトキシ）－３－メトキシ－Ｎ－（５－

（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、及び
（Ｒ）－４－（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエトキシ）－３－メトキシ－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド。

【請求項１１】

前記ＮＯＸ阻害剤が、以下からなる群から選択される、請求項８に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤：

５－（２－メチルピリジン－４－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２，５－ビス（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
５－（５－フルオロピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－クロロピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－イソプロポキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－３－アミン、
５－（６－メチルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２－メチルピリジン－４－イル）－５－（ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール、
２－メチル－５－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、
２－（２－（アゼチジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－５－（５－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－２－メチルチアゾール、
２－（２－シクロプロピルピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－オール、
１－（４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
２－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（４－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、

５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（オキセタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（５－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（５－（キノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
１－（４－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
１－（４－（６－クロロ－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
６－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
２－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
６－クロロ－２－（６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボン酸、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド、
（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）メタノール、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ－（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）メタンスルホンアミド、
（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン－２－イル）メタノール、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）モルホリン、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（４－（オキセタ

ン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－２－（６－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）チオモルホリン１，１－ジオキシド、
６－クロロ－２－（６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
３′－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチル－５′Ｈ－スピロ［アゼチジンｅ－３，７′－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］、
７－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）（オキセタン－３－イル）メタノール、
６－クロロ－２－（６－（メトキシ（オキセタン－３－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）プロパン－１－オール、
５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン、
４－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－シクロプロピルメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン、
４－（５－（７－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（４，６－ジフルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（キノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－クロロピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－フルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－フルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－４－メチル－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－６－メチル－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドー

ル－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
５－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－エトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
７－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
３－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
Ｎ－メチル－４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
４－（４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
５－（６－クロロ－２－（６－モルホリノピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン－２－オール、
４－（５－（６－クロロ－５－（チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（６－フルオロキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（２－メトキシキノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－フルオロキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
４－（５－（イソキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（５－（キノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
３－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２－メチルピリジン－４－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、

４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
４－（２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（ピリジン－３－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２，５－ジ（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（３－フルオロピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－イソプロピル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
１－（２－メトキシエチル）－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（２－メトキシエチル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－メチル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－エチル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（シクロプロピルメチル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（ベンジル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
７－（４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－ｌ－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
７－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－ｌ－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
１－シクロプロピル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、及び
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。

【請求項１２】

前記ＮＯＸ阻害剤が、２－（２－クロロフェニル）－４－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオンである、請求項１～３のいずれか一項に記載の使用のためのＮＯＸ阻害剤。

【請求項１３】

以下：

（ａ）ＮＯＸ阻害剤であって、任意選択的に、前記ＮＯＸ阻害剤が、請求項２から１２のいずれか一項に定義される通りである、ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩

、及び
（ｂ）ＡＣＥ阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩、及び／又はＡＲＢ、若しくはその薬学的に許容される塩を含む組合せ製品であって、
アルポート症候群の治療の使用のための組み合わせ製品。
【請求項１４】
ＮＯＸ阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢ、並びに薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体を含む、医薬製剤を含む、請求項１３に記載の使用のための組み合わせ製品。
【請求項１５】
前記ＡＣＥ阻害剤が、ラミプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、及びトランドラプリルからなるリストから選択される、請求項１３又は請求項１４に定義される使用のための組み合わせ製品。
【請求項１６】
前記組み合わせ製品が以下：
（ａ）２－（２－クロロフェニル）－４－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、又はその薬学的に許容される塩、及び
（ｂ）ラミプリル、又はその薬学的に許容される塩
含む、請求項１３～１５のいずれか一項に定義される使用のための組み合わせ製品。
【請求項１７】
前記ＡＲＢが、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、スパルセンタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、及びバルサルタンからなるリストから選択される、請求項１３又は請求項１４に記載の使用のための組み合わせ製品。
【請求項１８】
以下の構成要素：
（Ａ）ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と混和して含む医薬製剤であって、任意選択的に、前記ＮＯＸ阻害剤が、請求項２～１２のいずれか一項に定義される通りである医薬製剤、並びに
（Ｂ）ＡＣＥ阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩、及び／又はＡＲＢ、若しくはその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体と混和した医薬製剤を含む、パーツキットを含み、
構成要素（Ａ）及び（Ｂ）が、各々、他方と併せて投与するのに好適である形態で提供される、請求項１３～１７のいずれか一項に定義される使用のための組み合わせ製品。
【請求項１９】
パーツキットであって、以下：
（Ｉ）請求項１８に記載の構成要素（Ａ）及び（Ｂ）のうちの一方を、
（ＩＩ）その構成要素を、２つの構成要素のうちの他方と併せて使用するための指示書とともに含む、パーツキット。
【請求項２０】
アルポート症候群の治療方法であって、請求項１～１２のいずれか一項に定義されるＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を、そのような治療を必要とする患者に投与することを含む、方法。
【請求項２１】
アルポート症候群の治療のための医薬の製造のための、請求項１～１２のいずれか一項に定義されるＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】

本発明は、ＮＯＸ阻害剤の新しい医療用途に関する。特に、本発明は、アルポート症候群の治療における、そのような阻害剤の使用に関する。更に、本発明は、新規な医薬併用に関する。

【背景技術】

【０００２】

アルポート症候群は、基底膜の遺伝性障害であり、腎不全を引き起こす糸球体腎症につながる。進行性の難聴や眼球異常も、生じることがある（Ｍｏｃｈｉｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔ．Ｇｅｎｅｔ．１９９４，８，ｐ．７７－８２、Ｃｏｌｖｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．Ｏｐｈｔｈａｌｍｉｃ Ｇｅｎｅｔ．１９９７，１８，ｐ．１１９－１２８）。

【０００３】

症状は、典型的には、小児期に始まり、この病態の最初の徴候は、通常、尿中の血液の存在（血尿）である。腎臓病の他の症状として、尿中にタンパクを有する（タンパク尿）ことがある。時間の経過とともに、罹患者は、腫れ（浮腫）、骨の弱化、関節痛（骨ジストロフィー）を経験することがある。治療を受けなければ、罹患者は、末期腎不全を経験することになる。

【０００４】

アルポート症候群の患者は、コラーゲンＩＶ遺伝子に変異を示すことが報告されている（Ｍｏｃｈｉｚｕｋｉ ｅｔ ａｌ．、前掲、Ｌｅｍｍｉｎｋ ｅｔ ａｌ．Ｈｕｍ．Ｍｏｌ．Ｇｅｎｅｔ．１９９４，３（８），ｐ．１２６９－１２７３、及びＬｅｍｍｉｎｋ ｅｔ ａｌ．Ｍｕｔａｔ．１９９７，９（６），ｐ．４７７－９９、Ｇｕｂｌｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．１９９５，４７，ｐ．１１４２－１１４７）。アルポート症候群の症例の約８５％は、Ｘ連鎖性であり、Ｃｏｌ４ａ５遺伝子の突然変異が関係している。治療を受けなければ、男性の９０％が、４０歳までに腎不全を発症する。女性は、腎不全を発症する頻度が低く、進行も遅い。約１４％は、常染色体劣性遺伝型であり、両親が異常遺伝子を有し、両親から異常遺伝子が子供に受け継がれる場合に生じる、Ｃｏｌ４ａ３及びＣｏｌ４ａ４遺伝子の突然変異によって引き起こされる。常染色体劣性遺伝型のアルポート症候群を引き起こすには、異常遺伝子の両方のコピーが必要である。常染色体優性遺伝型は稀であり（ｖａｎ ｄｅｒ Ｌｏｏｐ ｅｔ ａｌ．，Ｋｉｄｎｅｙ Ｉｎｔ．２０００，５８（５），ｐ．１８７０－１８７５）、これは、片方の親がこの疾患を有しており、その異常遺伝子が子供に受け継がれる場合に生じる。

【０００５】

アルポート症候群に対する特定の治療法はなく、現在の治療法の目的は、疾患の進行の監視と制御、そして症状の治療である。腎臓をできるだけ健康に保つためには、患者の血圧を制御することが、非常に重要である。研究によると、ＡＣＥ阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、及びスタチンが、タンパク尿と腎臓病の進行を低減するのに役立ち得ることが示唆されている。しかし、慢性腎不全の治療が必要になることも多く、それには、食事療法や、水分制限などが含まれることもある。

【０００６】

アルポート症候群では、処置によって腎臓疾患の進行を遅延させ得るが、疾患に対する治療法はなく、腎機能低下を完全に停止させる治療法は、現時点では、示されていない。アルポート症候群を有する個人の腎機能低下の進行速度は、非常に多様である。多くの罹患した個人では、最終的に、透析や腎移植が必要になるほど、腎機能が悪化する。

【０００７】

したがって、アルポート症候群のより効果的な治療法に対する真の臨床的ニーズがあり、本発明者らは、驚くべきことに、コラーゲンＩＶ型α３鎖（Ｃｏｌ４ａ３）ダブルノックアウトマウスの、アルポート症候群のモデルマウスへの、ＮＯＸ阻害剤の投与により、マウスの尿中のアルブミンのクレアチンに対する比が低下することを見出した。更なる研究によると、ダブルノックアウトマウスの血漿中の、血中尿素窒素（ＢＵＮ）とシスタチンＣレベルが、ＮＯＸ阻害剤投与後に低下することも示されている。これらの所見により、ＮＯＸ阻害剤が、アルポート症候群の治療に使用できる可能性が示唆され得る。

【０００８】
本明細書における、明らかに以前に公開された文献の、列挙、又は考察は、必ずしも、その文献が最先端技術の一部であるか、又は共通の一般知識であることを認めるものとして、解釈されるべきではない。
【発明を実施するための形態】
【０００９】
医療用途
本発明の第１の態様によると、アルポート症候群の治療に使用するための、ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩が提供され、この使用は、以下、「本発明による使用」と称される。
【００１０】
本明細書で使用される「ＮＯＸ阻害剤」という表現は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ（ＮＡＤＰＨ）、特に、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ４（ＮＯＸ４）及び／又はニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸オキシダーゼ１（ＮＯＸ１）を、全体的、又は部分的に、阻害、遮断、減衰、又は妨害することができる任意の物質を指す。この用語は、化合物が、酵素の酵素活性、細胞局在性、タンパク質の安定性、及び／又はメッセンジャーＲＮＡ若しくはタンパク質の発現に、影響を及ぼすことと定義することができる。好ましくは、ＮＯＸ４／ＮＯＸ１阻害剤は、組換えタンパク質ＮＯＸ４／１のような、ＮＯＸアイソフォームＮＯＸ４／１タンパク質のみを発現する膜を使用する、無細胞アッセイにおいて、酵素活性及び活性酸素種（ＲＯＳ）産生を軽減させることができるべきである。したがって、ＮＯＸ阻害剤について言及する場合、「阻害剤」という用語は、ＮＯＸ４及び／又はＮＯＸ１の活性を、完全、又は部分的に阻害する分子を含むことを意図しているが、これらに限定されるものではない。
【００１１】
本発明で使用するためのＮＯＸ阻害剤は、ＮＯＸ４阻害剤、ＮＯＸ４／１阻害剤、若しくはＮＯＸ１阻害剤、又はその薬学的に許容される塩であり得る。
【００１２】
例えば、ＮＯＸ阻害剤は、ピラゾロピリジンＮＯＸ４若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、ピラゾリンジオンＮＯＸ４若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、アミドチアゾールＮＯＸ１若しくはＮＯＸ４／１阻害剤、若しくはインドールＮＯＸ４／１阻害剤、又はその薬学的に許容される塩であり得る。あるいは、ＮＯＸ阻害剤は、２，５－二置換ベンゾオキサゾール、若しくはベンゾチアゾールＮＯＸ４阻害剤、又はその薬学的に許容される塩であり得る。
【００１３】
ＮＯＸ４／１阻害剤は、ＮＯＸ４及び／又はＮＯＸ１に対して選択的であり、それゆえに、他のＮＯＸタンパク質、例えばＮＯＸ２及び／又はＮＯＸ３／５と比較して、ＮＯＸ４及び／又はＮＯＸ１に対して大きなＮＯＸ阻害活性を有する。特定の実施形態によれば、ＮＯＸ４／１阻害剤は、他のＮＯＸタンパク質よりも高い、ＮＯＸ４／１に対して大きなＮＯＸ阻害活性を有する。例えば、ＮＯＸ４／１阻害剤としては、小分子、ペプチド、ペプチド模倣体、キメラタンパク質、天然若しくは非天然タンパク質、核酸由来のポリマー（例えば、ＤＮＡ及びＲＮＡアプタマー、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ＰＮＡ、若しくはＬＮＡなど）、ＮＯＸ４／１拮抗活性を有する融合タンパク質、中和抗ＮＯＸ４／１抗体などの抗体拮抗薬、又はそのようなＮＯＸ４／１拮抗薬の発現を駆動する遺伝子治療ベクターが含まれる。
【００１４】
特に、ＮＯＸ４／１阻害剤は、機能的ＲＯＳ産生アッセイにおいて、５ミリモル未満の阻害定数Ｋｉを示す薬剤であり、例えば、Ｇａｇｇｉｎｉ ｅｔ ａｌ．Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１１，１９（２３），ｐ．６９８９－６９９９に記載されているものなどである。例えば、ＮＯＸ４／１阻害剤は、ＮＯＸアイソフォームＮＯＸ４、又はＮＯＸ１タンパク質、例えば、組換えタンパク質ＮＯＸ４、又はＮＯＸ１をのみを発現す

る膜を使用した、無細胞アッセイにおいて、約３０ｎＭから３００ｎＭの間など、約１μＭ未満の範囲で、ＲＯＳ産生を阻害する薬剤である。「ｓｉＲＮＡ」という用語は、短鎖干渉ＲＮＡを指し、標的遺伝子からの標的ｍＲＮＡを、ノックダウン、又はサイレンシングさせることができる、二本鎖ＲＮＡ（約１９～２３ヌクレオチド）である。人工ｓｉＲＮＡは、オリゴヌクレオチドとして化学合成してもよく、ショートヘアピンＲＮＡとしてプラスミドやウイルスベクター（アデノウイルス、レトロウイルス、レンチウイルス）にクローニングして、任意の種類の細胞に、一過性、又は安定的なトランスフェクションを生成してもよい（Ｍａｒｔｉｎ ｅｔ ａｌ．Ａｎｎ．Ｒｅｖ．Ｇｅｎｏｍｉｃｓ Ｈｕｍ．Ｇｅｎｅｔ．２００７，８，ｐ．８１－１０８、Ｈｕａｎｇ ｅｔ ａｌ．Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ ２００８，１２（５），ｐ．６３７－６４５）。

【００１５】

特に断らない限り、関連するＮＯＸ阻害剤及びその薬学的に許容される塩は、本明細書において「本発明の化合物」と称することがあり、特定の化合物は、以下の同一の見出しのセクションに概説されている。

【００１６】

本発明の範囲内で言及される薬学的に許容される塩には、酸付加塩及び塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、慣用的手段により、例えば、本発明の化合物の遊離酸、又は遊離塩基形態と、１当量以上の適切な酸、又は塩基とを、任意選択的に溶媒中で、又は塩が不溶である媒体中で反応させ、次いで、標準的技法を使用して（例えば、減圧中で、凍結乾燥、又は濾過によって）、前記溶媒、又は前記媒体を除去することにより、形成されてもよい。塩はまた、例えば、好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の本発明の構成要素の対イオンを、別の対イオンと交換することによって、調製され得る。

【００１７】

言及され得る酸付加塩としては、カルボン酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、イソ酪酸塩、ヘプタン酸塩、デカン酸塩、カプリン酸塩、ステアリン酸塩、アクリル酸塩、カプロン酸塩、プロピオレート、アスコルビン酸塩、クエン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、α－ヒドロキシ酪酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ｏ－アセトキシ安息香酸塩、サリチル酸塩、ニコチン酸塩、イソニコチン酸塩、桂皮酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ヒドロキシマレイン酸塩、ヒプリン酸塩、フタル酸塩又はテレフタル酸塩）、ハロゲン化物塩（例えば、塩化物塩、臭化物塩、又はヨウ化物塩）、スルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチル－、ブロモ－、又はクロロ－ベンゼンスルホン酸塩、メチル－、ブロモ－、又はクロロ－ベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、１－若しくは２－ナフタレンスルホン酸塩、又は１，５－ナフタレンジスルホン酸塩）、又は硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、又は硝酸塩などが挙げられる。

【００１８】

言及され得る塩基付加塩としては、アルカリ金属（例えば、Ｎａ塩及びＫ塩）、アルカリ土類金属（例えば、Ｍｇ塩及びＣａ塩）、有機塩基（例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン）、又は無機塩基（アンモニア、水酸化アルミニウム）とともに形成される塩が挙げられる。より具体的には、言及され得る塩基付加塩としては、Ｍｇ塩、Ｃａ塩、最も具体的には、Ｋ塩及びＮａ塩が挙げられる。

【００１９】

言及され得る特定の薬学的に許容される塩としては、塩基付加塩、例えば、アルカリ金

属で形成される塩（例えば、Ｎａ、又はＫで形成される塩）、及び酸付加塩、例えば、ハロゲン化物塩（例えば、塩化物塩、臭化物塩、又はヨウ化物塩）、及びスルホン酸塩（例えば、ベンゼンスルホン酸塩、メチル－、ブロモ－、又はクロロ－ベンゼンスルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、１－若しくは２－ナフタレンスルホン酸塩、又は１，５－ナフタレンジスルホン酸塩）が挙げられる。

【００２０】

本発明の別の態様では、アルポート症候群の治療方法が提供され、この方法は、有効量のＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む。

【００２１】

本発明の更なる態様では、アルポート症候群の治療のための医薬の製造のための、ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の使用が提供される。

【００２２】

他に示されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるものと同一の意味を有する。

【００２３】

本発明の所与の態様に関連して記載された、特定の特徴及び実施形態は、文脈が別様に示さない限り、本発明のその態様の他のあらゆる特定の特徴及び実施形態と組み合わせて、開示されたとみなされるべきである。

【００２４】

本発明の化合物は、アルポート症候群の治療に適応されることが、本明細書に示される。当業者であれば、病態の「治療」（又は同様に、その病態を「治療する」）への言及は、医学分野における通常の意味を有することを理解するであろう。特に、この用語は、病態に伴う１つ以上の臨床症状の、重症度の軽減を達成することを指し得る。

【００２５】

治療という用語は、本明細書において、特定の病態の「予防」（及び同様に、その病態の「予防（ｐｒｅｖｅｎｔｉｎｇ）」、又は「予防（ｐｒｏｐｈｙｌａｘｉｓ）」）にも言及し得、これらは全て、当該技術分野における通常の意味（すなわち、関連する状態、又は関連する状態に関連する症状を発症する可能性の低減を達成すること）も有するが、本発明の化合物は、好ましくは、アルポート症候群の治療的処置に適応される。

【００２６】

本明細書で使用される場合、「有効量」という用語は、治療対象に所望の治療効果（すなわち、本明細書に記載されるような所望の治療）を与える化合物の量を指す。そのような効果は、客観的（すなわち、何らかの試験、若しくはマーカーによって測定可能）、又は主観的（すなわち、対象が効果の兆候を示す及び／若しくは効果を感じる）であり得る。

【００２７】

本明細書で使用される場合、「患者」への言及は、哺乳動物（特にヒト）の患者を含む、治療される、生きている対象を指し、そのような「患者」は、「対象」とも呼ばれ、その逆もまた同様である。「患者」への（したがって、「対象」への）言及はまた、関連する疾患の症状を示さない、個人も指すとみなすべきである。

【００２８】

本発明の好ましい態様では、ＮＯＸ阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）阻害剤、又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するためのものである。本発明者らは、驚くべきことに、コラーゲンＩＶ型α３鎖（Ｃｏｌ４ａ３）ダブルノックアウトマウスのアルポート症候群モデルマウスにおいて、ＮＯＸ阻害剤とＡＣＥ阻害剤の併用投与が、マウスの尿中のアルブミンのクレアチンに対する比を低下させる上でより強力であり、相乗効果を指摘する研究もあることを見出した。すなわち、ＮＯＸ阻害剤単独及びＡＣＥ阻害剤単独の投与は、マウスの尿中のアルブミンのクレアチンに対する比を低下させ

るが、これらを組み合わせて投与すると、アルブミンのクレアチンに対する比を低下させる効果が相加的以上に高くなる。更に、マウスの尿中アルブミンレベルを見ると、ＮＯＸ阻害剤とＡＣＥ阻害剤の併用は、阻害剤を別々に投与した場合に比べて、腎機能を正常に維持する効果が長く続ことを示す仮説が裏付けられた。

【００２９】

本明細書で使用される場合、「ＡＣＥ阻害剤」という表現は、アンジオテンシン変換酵素（ＡＣＥ）を、全体的、又は部分的に阻害、遮断、減衰、又は妨害することができる物質を指す。この用語はまた、この化合物が、その酵素の酵素活性、細胞局在性、タンパク質の安定性、メッセンジャーＲＮＡ又はタンパク質の発現に影響を及ぼすとも定義することもできる。

【００３０】

好ましくは、ＡＣＥ阻害剤は、酵素活性、特に、アンジオテンシンＩをアンジオテンシンＩＩに変換する能力を低下させることができるべきである。したがって、ＡＣＥ阻害剤について言及する場合、「阻害剤」という用語は、ＡＣＥの活性を完全に、又は部分的に阻害する分子を含むことを意図しているが、これらに限定されるものではない。

【００３１】

ＡＣＥ阻害剤は、他のＡＣＥタンパク質と比較して、ＡＣＥに対する大きなＡＣＥ阻害活性構成要素を有している。例えば、ＡＣＥ阻害剤としては、小分子、ペプチド、ペプチド模倣物、キメラタンパク質、天然又は非天然タンパク質、核酸由来のポリマー（ＤＮＡ及びＲＮＡアプタマー、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ＰＮＡ、又はＬＮＡなど）、ＡＣＥ拮抗活性を有する融合タンパク質、中和抗ＡＣＥ抗体などの抗体拮抗薬、又はそのようなＡＣＥ拮抗薬の発現を駆動する遺伝子治療ベクターが挙げられる。

【００３２】

ＮＯＸ阻害剤と併用するＡＣＥ阻害剤としては、ラミプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、エナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、トランドラプリルが挙げられる。好ましくは、ＮＯＸ阻害剤と併用するＡＣＥ阻害剤は、ラミプリルである。

【００３３】

本発明の別の態様では、ＮＯＸ阻害剤は、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ＡＲＢ）、又はその薬学的に許容される塩と、組み合わせて使用するためのものである。

【００３４】

本発明の更なる態様では、ＮＯＸ阻害剤は、ＡＲＢ又はその薬学的に許容される塩及びＡＣＥ阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、組み合わせて使用するためのものである。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「アンジオテンシン受容体拮抗薬（ＡＲＢ）」という表現は、アンジオテンシンＩＩ受容体１型（AT_1）を、全体的又は部分的に阻害、遮断、減弱又は妨害することができる物質を指す。この用語は、化合物が、ホルモンの活性、細胞局在性、タンパク質の安定性、及び／又はメッセンジャーＲＮＡ若しくはタンパク質の発現に影響を及ぼすと定義することができる。

【００３６】

好ましくは、ＡＲＢは、アンジオテンシンＩＩ　AT_1の活性化を阻害して、患者の血管拡張、患者のバソプレシンの分泌の減少、並びに／又はアルドステロンの産生及び分泌の減少をもたらすことができるべきである。したがって、「拮抗薬」という用語は、アンジオテンシンＩＩ受容体１型の活性を、完全、又は部分的に阻害する分子を含むことを意図しているが、これに限定されるものではない。

【００３７】

アンジオテンシン受容体拮抗薬は、他のアンジオテンシンＩＩ受容体１型タンパク質と比較して、アンジオテンシンＩＩ受容体１型に対して大きな阻害活性を有する。例えば、アンジオテンシン受容体拮抗薬としては、小分子、ペプチド、ペプチド模倣体、キメラタ

ンパク質、天然又は非天然タンパク質、核酸由来のポリマー（ＤＮＡ及びＲＮＡアプタマー、ｓｉＲＮＡ、ｓｈＲＮＡ、ＰＮＡ、又はＬＮＡなど）が含まれる、アンジオテンシンＩＩ受容体１型拮抗活性を有する融合タンパク質、中和抗アンジオテンシンＩＩ受容体１型抗体などの抗体拮抗薬、又はそのようなアンジオテンシンＩＩ受容体１型拮抗薬の発現を駆動する遺伝子治療ベクターが挙げられる。

【００３８】

ＮＯＸ阻害剤と併用するアンジオテンシン受容体拮抗薬としては、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタンが挙げられる。

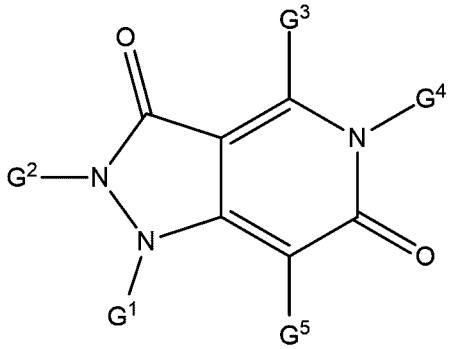
【００３９】

本発明の化合物

式（Ｉ）による化合物

本発明の使用に含まれ得る特定のＮＯＸ阻害剤としては、式（Ｉ）

【化１】



（Ｉ）

によるＮＯＸ阻害剤が挙げられ、

式中、

G^1が、以下からなる群から選択され：

Ｈ、

任意選択的に置換されたアルキル、例えば、アミノカルボニルアルキル（例えば、フェニルアセトアミド）、

任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、

アリールアルキル、例えば、フェニルアルキル、例えば、フェニルメチル、又は３－メチルフェニルメチル、

置換アリールアルキル、例えば、置換フェニルアルキル、例えば、置換フェニルメチル（例えば、４－フルオロベンジル、２－クロロベンジル、４－クロロベンジル、４－メチルベンジル、又は４－ブロモベンジル）、

ヘテロアリールアルキル、及び

置換ヘテロアリールアルキル、例えば、置換ピリジンアルキル、例えば、ピリジン－２－イルメチル、

G^2が、以下からなる群から選択され：

Ｈ、

任意選択的に置換されたアルキル、

任意選択的に置換されたアルケニル、

任意選択的に置換されたアルキニル、

任意選択的に置換されたアリール、例えば、フェニル（例えば、４－フルオロフェニル、４－メトキシフェニル、４－ニトロフェニル、２－クロロフェニル、２－メチルフェニル、４－（トリフルオロメチル）フェニル、４－（トリフルオロメトキシ）フェニル、２，５－ジフルオロフェニル、又は２－メトキシフェニル）、

任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
ヘテロアリール、例えば、ベンゾチアゾリル、又はピリジニル、
置換ヘテロアリール、例えば、置換ベンゾチアゾリル（例えば、１，３－ベンゾチアゾール－２－イル）、又は置換ピリジニル（例えば、ピリジン－２－イル）、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
G^3が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、又は任意選択的に置換されたエチル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
G^4が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換されたペンチル（例えば、イソペンチル）、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、例えば、任意選択的に置換されたメトキシ（例えば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、

アリールアルキル、例えば、ベンジル、又はフェニルエチル（例えば、２－フェニルエチル）、
置換アリールアルキル、例えば、置換ベンジル（例えば、安息香酸メチル）、又は置換フェニルエチル（例えば、４－メトキシフェニルエチル）、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、例えば、任意選択的に置換されたチオフェニルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたチオフェニルメチル、例えば、チオフェン－２－イルメチル）、任意選択的に置換されたイミダゾリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたイミダゾリルエチル、例えば、イミダゾール－４－イルエチル）、任意選択的に置換されたインドリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたインドリルエチル、例えば、インドール－３－イルエチル）、任意選択的に置換されたフラニルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたフラニルメチル、例えば、フラン－２－イルメチル）、任意選択的に置換されたベンゾジオキソリルアルキル（例えば、任意選択的に置換されたベンゾジオキソリルメチル、例えば、１，３－ベンゾジオキソール－５－イルメチル）、又は任意選択的に置換されたピリジニルメチル（例えば、ピリジン－３－イルメチル、又はピリジン－２－イルメチル）、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキル、
ヘテロシクロアルキル、例えば、モルホリニル（例えば、５－モルホリン－４－イル）、ピペラジニル（例えば、４－メチルピペラジニル）、又はピペリジニル（例えば、４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）、
置換ヘテロシクロアルキル、例えば、置換モルホリニル（例えば、５－モルホリン－４－イル）、置換ピペラジニル（例えば、４－メチルピペラジニル）、又は置換ピペリジニル（例えば、４－メチルベンジル）ピペリジン－４－イル）、
任意選択的に置換されたアルキルC_3～C_8－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、
ヘテロシクロアルキルアルキル、例えば、モルホリニルアルキル（例えば、モルホリニルエチル、又はモルホリニルプロピル、特に、２－モルホリニル－４－イル－エチル、又は３－（モルホリニル－４－イル）プロピル）、ピペラジニルアルキル（例えば、ピペラジニルエチル、例えば、２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）エチル、又は２－（４－ヘキサノイルピペラジン－１－イル）エチル）、又はピロリジニルアルキル（例えば、ピロリジニルプロピル、例えば、３－（２－オキソピロリジン－Ｌ－イル）プロピル）、又はテトラヒドロフラニルアルキル（例えば、テトラヒドロフラニルメチル、例えば、テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、及び
置換ヘテロシクロアルキルアルキル、例えば、置換モルホリニルアルキル（例えば、置換モルホリニルエチル、又は置換モルホリニルプロピル、特に、置換２－モルホリニル－４－イルエチル、又は置換３－（モルホリニル－４－イル）プロピル）、置換ピペラジニルアルキル（例えば、置換ピペラジニルエチル、例えば、置換２－（４－アセチルピペラジン－１－イル）エチル、又は置換２－（４－ヘキサノイルピペラジン－１－イル）エチル）、又は置換ピロリジニルアルキル（例えば、置換ピロリジニルプロピル、例えば、置換３－（２－オキソピロリジン－Ｌ－イル）プロピル）、又は置換テトラヒドロフラニルアルキル（例えば、置換テトラヒドロフラニルメチル、例えば、置換テトラヒドロフラン－２－イルメチル）、
G^5が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、

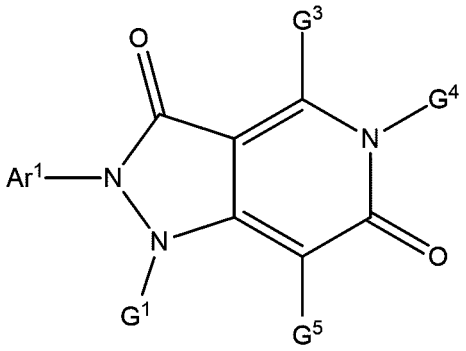
任意選択的に置換されたアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
任意選択的に置換されたアルキニル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたアルキルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニルアリール、
任意選択的に置換されたアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたアルケニルヘテロアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリールアルケニル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキルアルキル、
任意選択的に置換されたアルキルヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルアルキル、
並びにその薬学的に許容される塩を含む。

【００４０】

式（ＩＩ）による化合物

本発明の使用に含まれ得る更なるＮＯＸ阻害剤としては、式（ＩＩ）

【化２】

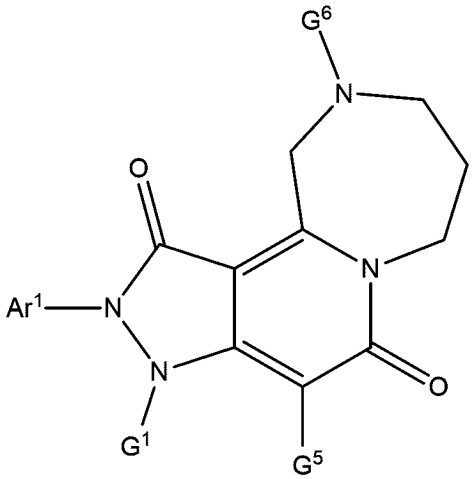


（ＩＩ）

によるＮＯＸ阻害剤が挙げられ、
式中、
Ａｒ^{1}が、以下からなるリストから選択され：
フェニル、
ハロゲン、例えば、クロロによって置換されたフェニル（例えば、Ａｒ^{1}が、２－クロロフェニルである）、及び
アルコキシ、例えば、メトキシによって置換されたフェニル、
Ｇ^{1}及びＧ^{5}が、Ｈであり、
Ｇ^{3}が、以下からなるリストから選択され：
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
フェニル、
ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、又はアルコキシによって置換されたフェニル、例えば、フェニルが、３－クロロフェニル、４－クロロフェニル、２－フルオロフェニル、３－フルオロフェニル、４－フルオロフェニル、４－クロロ－２－フルオロフェニル、５

－クロロ－２－フルオロフェニル、３－ジメチルアミノフェニル、２－トリメチルアミノフェニル、３－メチルアミノフェニル、３－アミノフェニル又は４－メトキシフェニルであり、
G^4が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
C_1～C_6アルキル、例えば、メチル、
置換C_1～C_6アルキル、例えば、置換メチル、任意選択的に、C_1～C_6アルキルが、アルコキシによって置換され、例えば、置換C_1～C_6アルキルが、メトキ、シエチル、例えば、２－メトキシエチルであり、
ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、例えば、ピリジニルC_1～C_6アルキル（例えば、ピリジニルメチル、特に、ピリジニル－２－イルメチル、ピリジニル－３－イルメチル、６－メトキシピリジン－３－イルメチル、２－メトキシピリジン－４－イルメチル）、又はピラジニルC_1～C_6アルキル、例えば、ピラジニル－２－イルメチル、
置換ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、例えば、置換ピリジニルC_1～C_6アルキル（例えば、置換ピリジニルメチル、特に、置換ピリジニル－２－イルメチル、置換ピリジニル－３－イルメチル、置換６－メトキシピリジン－３－イルメチル、置換２－メトキシピリジン－４－イルメチル）、又は置換ピラジニルC_1～C_6アルキル、例えば、置換ピラジニル－２－イルメチル、
アルコキシC_1～C_6アルキル、例えば、メトキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）、及び
置換C_1～C_6アルキル、例えば、置換メトキシエチル（例えば、置換２－メトキシエチル）、
又は、G^3及びG^4が、一緒になって結合し、２個の窒素原子を含み、２個の窒素が、任意選択的に置換されたC_1～C_3アルキル部分を介して結合している、任意選択的に置換された７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩を含む。

【００４１】
式（ＩＩＩ）による化合物
本発明の使用に含まれ得る更なるＮＯＸ阻害剤としては、式（ＩＩＩ）
【化３】



（ＩＩＩ）

によるＮＯＸ阻害剤が挙げられ、
式中、
Ar^1、G^1及びG^5が、化合物（Ｉ）、又は化合物（ＩＩ）について上記で定義した通りであり、
G^6が、以下からなる群から選択され、

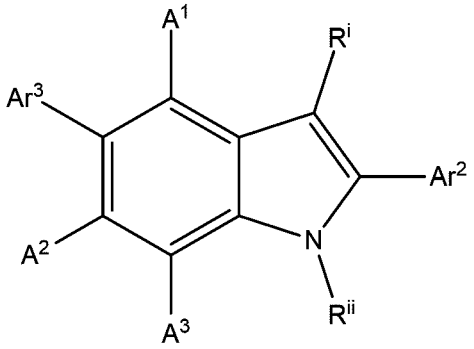
Ｃ１～Ｃ６アルキル、
置換Ｃ１～Ｃ６アルキル、
アリールＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、ベンジル、
置換アリールＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、置換フェニルＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、２－クロロベンジル、３－クロロベンジル、４－クロロベンジル、２－メトキシベンジル、３－メトキシベンジル、４－メトキシベンジル）、
ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、ピリジニルＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、ピリジニルメチル（例えば、ピリジニル－２－イルメチル、又はピリジニル－３－イルメチル）、又はフラニルＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、フラニルメチル（例えば、フラン－３－イルメチル）、
置換ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、置換ピリジニルＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、置換ピリジニルメチル（例えば、置換ピリジニル－２－イルメチル、又は置換ピリジニル－３－イルメチル）、又は置換フラニルＣ１～Ｃ６アルキル、例えば、置換フラニルメチル（例えば、置換フラン－３－イルメチル）、
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩、及び／又は誘導体を含む。

【００４２】

式（ＩＶ）による化合物

本発明の使用に含まれ得る代替的なＮＯＸ阻害剤としては、式（ＩＶ）

【化４】

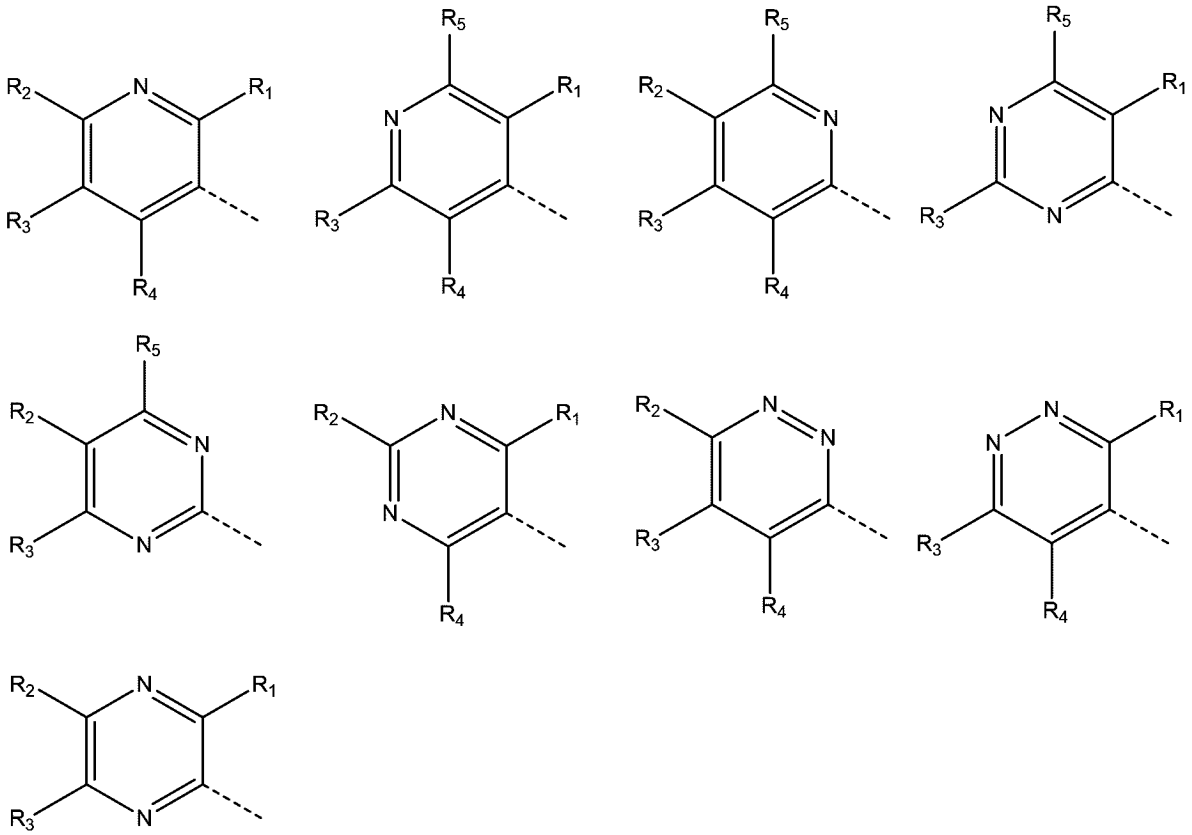


（ＩＶ）

によるＮＯＸ阻害剤が挙げられ、
式中、
Ａ１、Ａ２、及びＡ３が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
任意選択的に置換されたアミノ、
任意選択的に置換されたカルボキシ、及び
任意選択的に置換されたアルコキシカルボニル、及び
Ｒｉが、以下からなる群から選択され：
水素、
ハロゲン、

ＣＮ、
ＣＦ$_{3}$、
ＣＨＦ$_{2}$、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換ヘテロシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたカルボキシ、
Ｒ^{ii}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたハロＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換ヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
置換ヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたハロＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
Ａｒ^{3}が、以下から選択され：

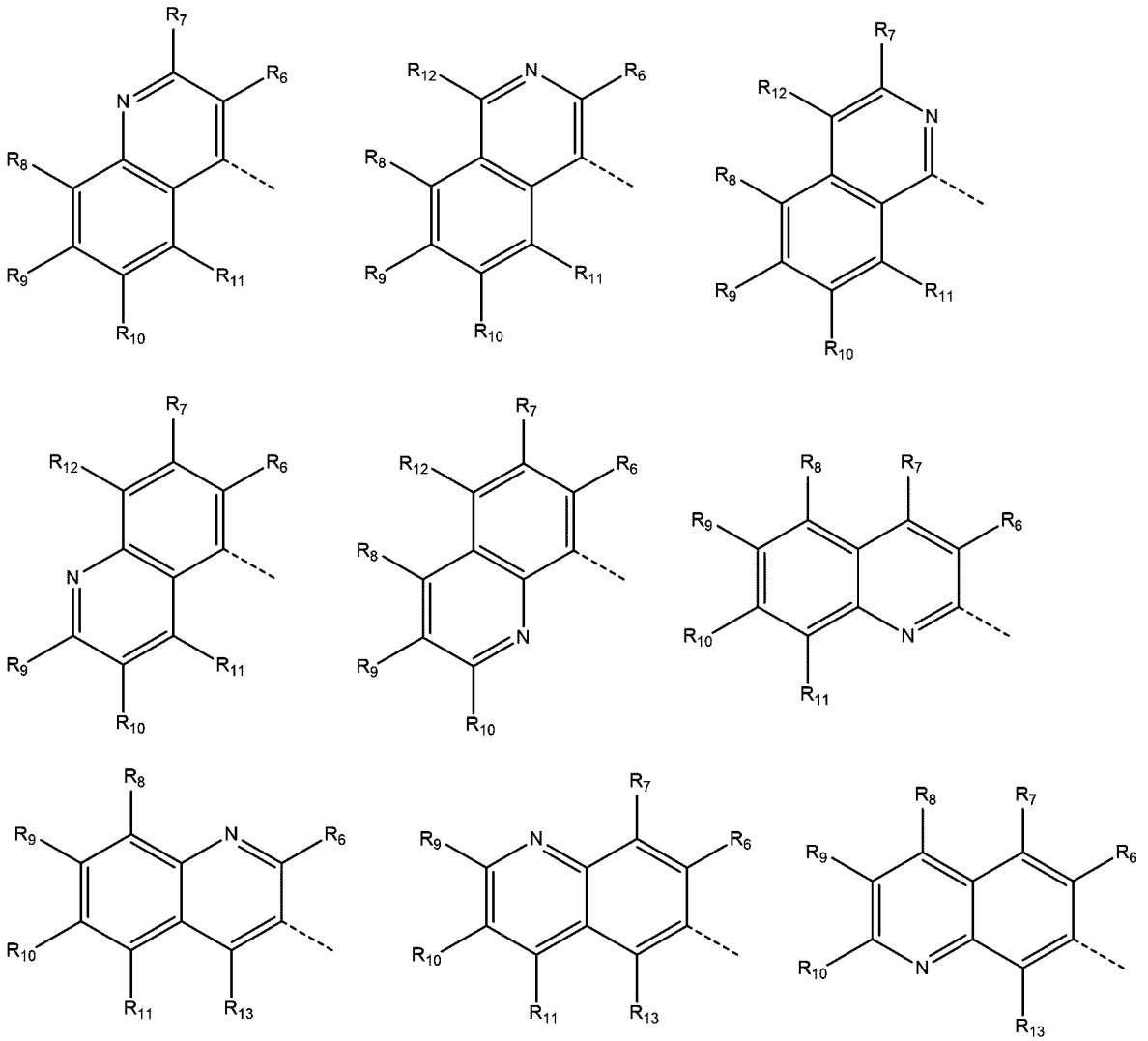
【化５】



R^1及びR^4が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
CF_3、
CHF_2、
NH_2、
任意選択的に置換されたC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたC_3～C_8シクロアルキル、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたアミノC_3～C_8シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシC_3～C_8シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルC_1～C_6アルキル、
R^2が、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
CF_3、
CHF_2、
NH_2、

任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$カルボキシシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
Ｒ^{3}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＦ$_{3}$、
ＣＨＦ$_{2}$、
ＮＨ$_{2}$、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$カルボキシシクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
Ｒ^{5}が、以下からなる群から選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＦ$_{3}$、
ＣＨＦ$_{2}$、
ＮＨ$_{2}$、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
カルボキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$カルボキシシクロアルキル、及び

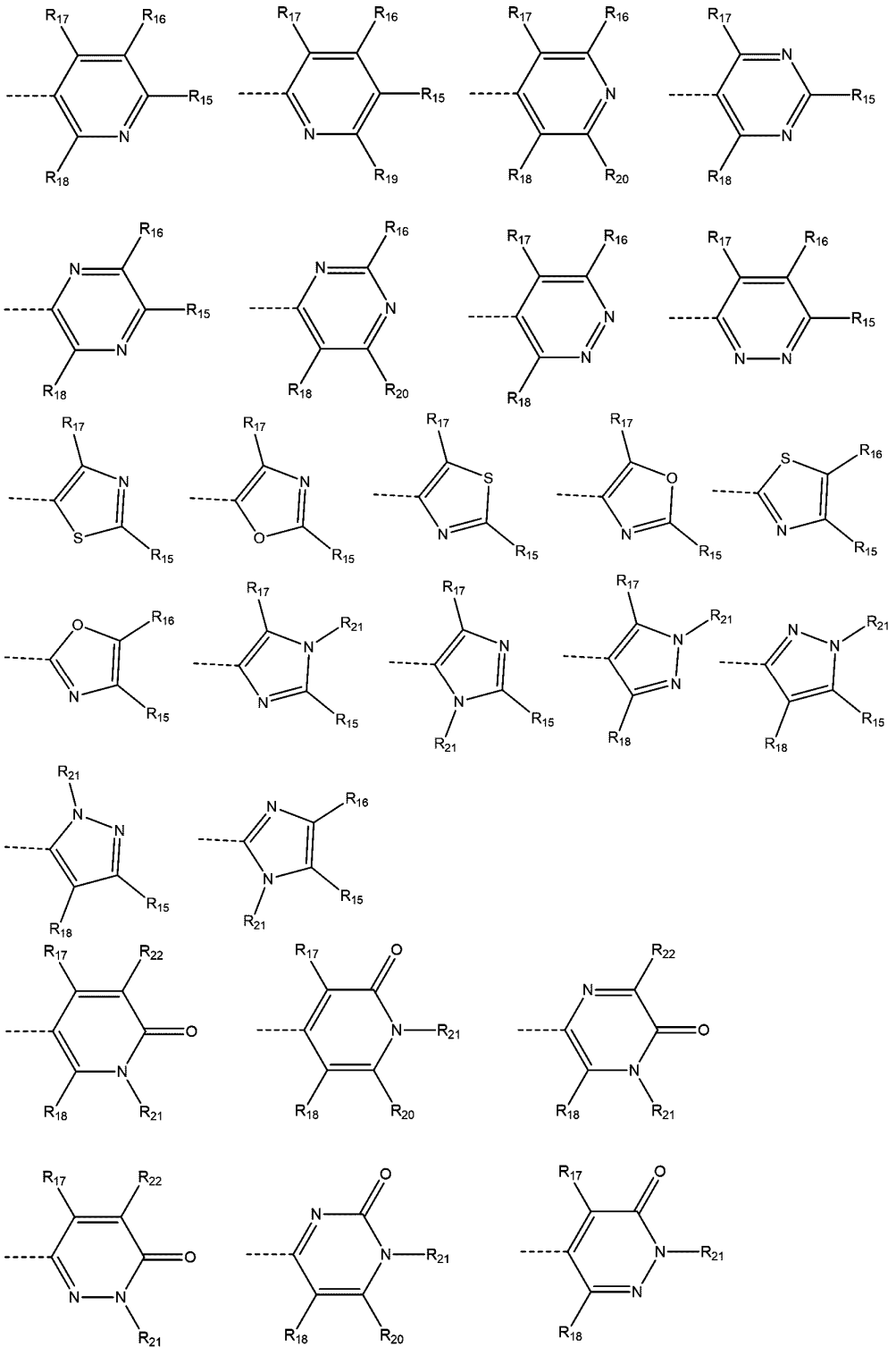
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、及びＲ４から１つがＨでない場合、この基から他は、Ｈであるか、又はＲ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、及びＲ５のいずれかが、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
Ａｒ３がまた、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリール、特に、以下からなる群から選択され：
【化６】



式中、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、及びＲ１３が、各々独立して、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
ＮＨ２、
アルコキシ、
アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、

任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
Ｒ^{14}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
カルボキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
アリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、

任意選択的に置換カルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
Ａｒ２が、以下の群から選択され：
【化７】

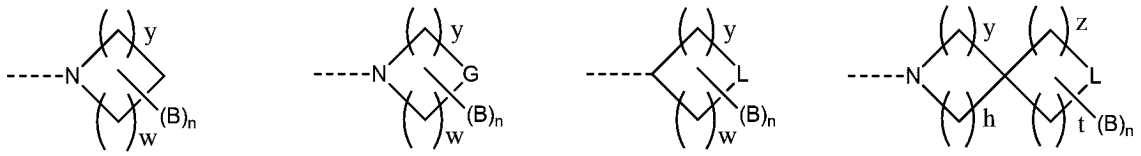


式中、Ｒ１５、Ｒ１６、及びＲ１９が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ３、

ＣＨＦ$_2$、
ＮＨ$_2$、
アルコキシ、
アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルケニル、
アルキニル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
アミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、及び
スルホニル、又は

式中、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、及びＲ^{19}がまた、以下の基から独立して選択され得：

【化８】



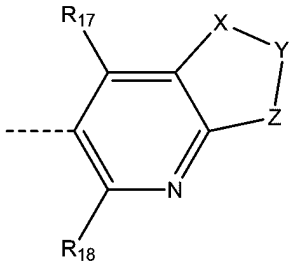
式中、ｙ、ｗ、ｚ、及びｔが、独立して、１～３の範囲の整数であり、

式中、ｈが、０～３の範囲の整数であり、
式中、ｎが、０～４の範囲の整数であり、
式中、Ｇが、以下からなるリストから選択され：
Ｎ－Ｒ^{23}、
Ｏ、
Ｓ、及び
ＳＯ$_2$、
式中、Ｊが、以下からなるリストから選択され：
Ｃ（Ｂ）ｎ、及び
Ｎ－Ｒ^{23}、
式中、Ｌが、以下からなるリストから選択され：
Ｃ－（Ｂ）ｎ、
Ｎ－Ｒ^{23}、
Ｏ、
Ｓ、及び
ＳＯ$_2$、
式中、Ｒ^{23}が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、及び
アミノスルホニル、
式中、Ｂが、以下からなる群から選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、

ＮＨ$_2$、
アルコキシ、
アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
アミノカルボニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、Ｒ^{17}、及びＲ^{18}が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
ＣＦ$_3$、
ＣＨＦ$_2$、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、
アミノスルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、Ｒ２０及びＲ２２が、以下からなるリストから独立して選択され：
水素、
ハロゲン、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
アルコキシ、
アミノ、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
及び任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
式中、Ｒ２１が、以下からなるリストから選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
ヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、

任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、及び
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
式中、Ｒ１５及びＲ１６が、一緒になって結合し、以下の式：
【化９】



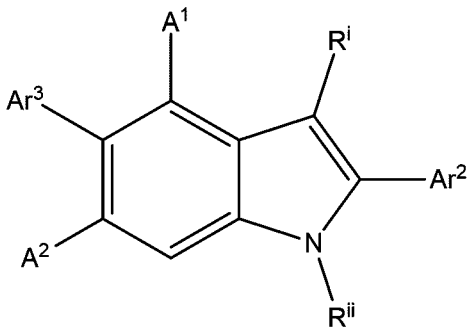
を有する、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｘ、Ｙ、及びＺが、各々独立して、以下からなるリストから選択され：
Ｃ（Ｒ２４Ｒ２５）、
ＣＨ２Ｃ（Ｒ２４Ｒ２５）、
Ｃ（＝Ｏ）、
Ｏ、及び
Ｎ－Ｒ２６、
式中、Ｒ２４及びＲ２５が、各々独立して、以下からなるリストから選択され：
水素、
ハロゲン、
ヒドロキシ、
ＣＮ、
ＣＦ３、
ＣＨＦ２、
ＮＨ２、
アルコキシ、
アミノ、
カルボキシ、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、

任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
アシルアミノ、
ウレイド、
スルホニル、及び
スルホニルアミノ、
式中、Ｒ２４及びＲ２５が、一緒になって結合し、任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、又は任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成し得、
式中、Ｒ２６が、以下からなる群から選択され：
水素、
アミノカルボニル、
アルコキシカルボニル、
任意選択的に置換されたＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたハロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリール、
任意選択的に置換されたヘテロアリール、
任意選択的に置換されたＣ３～Ｃ８シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、
アミノＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたアミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたアミノＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換されたカルボキシＣ３～Ｃ８シクロアルキル、
任意選択的に置換アミノカルボニルＣ３～Ｃ８シクロアルキル、及び
アミノスルホニル、
式中、Ｒ１５及びＲ１９が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ１５及びＲ２１が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ１７及びＲ２１が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
式中、Ｒ２０及びＲ２１が、一緒になって結合し、任意選択的に置換された二環式ヘテロアリールを形成し得、
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、及びその薬学的に許容される塩を含む。

【００４３】

特定の実施形態では、式（ＩＶ）による化合物は、式（ＩＶａ）

【化１０】



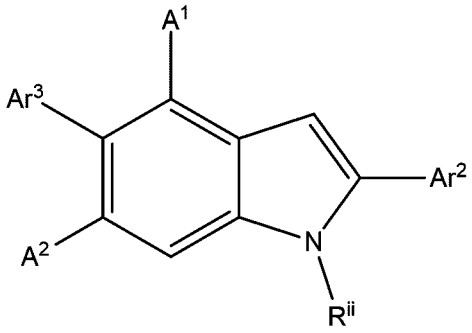
式（ＩＶａ）

式中、Ａｒ２、Ａｒ３、Ｒｉ、Ｒｉｉ、Ａ１、及びＡ２が、上記で定義した通りであり、
少なくとも１つのＡ１及びＡ２が、Ｈではない。

【００４４】

特定の実施形態では、式（ＩＶ）による化合物は、式（ＩＶｂ）

【化１１】



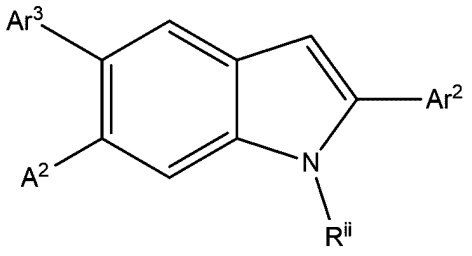
式（ＩＶｂ）

による化合物であり、
式中、Ａｒ２、Ａｒ３、Ｒｉｉ、Ａ１、及びＡ２が、上記で定義した通りである。

【００４５】

特定の実施形態では、式（ＩＶ）による化合物は、式（ＩＶｃ）

【化１２】



式（ＩＶｃ）

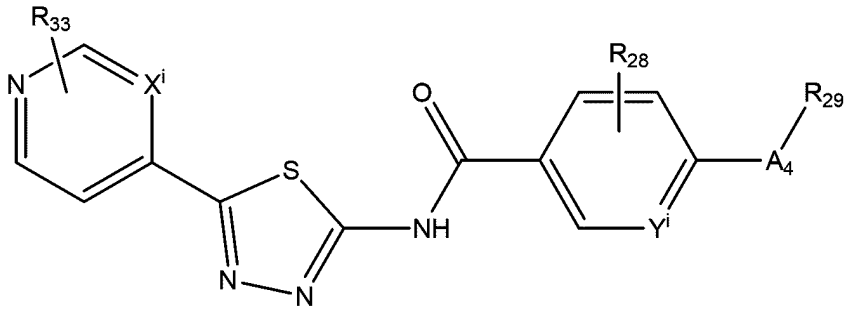
による化合物であり、
式中、Ａｒ２、Ａｒ３、Ｒｉｉ、及びＡ２が、上記で定義した通りである。

【００４６】

式（Ｖ）による化合物

本発明の使用に含まれ得る代替的なＮＯＸ阻害剤としては、式（Ｖ）

【化１３】



（Ｖ）

によるＮＯＸ阻害剤が挙げられ、
式中、
Ｘ^{i}が、ＣＲ^{27}及びＮからなるリストから選択され、
Ｙ^{i}が、ＣＨ及びＮからなるリストから選択され、
Ａ$_{4}$が、以下からなるリストから選択され：
－ＯＣＨＲ^{31}－、
－ＮＲ^{30}－ＣＨＲ^{31}－、
－Ｈ$_{2}$ＮＲ^{30}－、及び
－ＣＨ$_{2}$－Ｏ－、
式中、Ｒ^{27}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン、
及び任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
式中、Ｒ^{28}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン（例えば、クロロ、フルオロ）、
任意選択的に置換されたアルコキシ、例えば、任意選択的に置換されたメトキシ（例えば、メトキシ、（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ、ピペリジン－４－イルメトキシ）、又は任意選択的に置換されたエトキシ（例えば、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－ヒドロキシエトキシ、１－フェニルエトキシ、２－メトキシエトキシ）、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
任意選択的にされた置換アミノ、例えば、任意選択的に置換あれたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル）アミノ、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチル）アミノ、ジメチルアミノ、任意選択的に置換されたエチルアミノ、例えば、２－モルホリノエチルアミノ、又は２－（ジメチルアミノ）エチルアミノ、又はメトキシエチルアミノ、任意選択的に置換されたメチルアミノ、例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチルアミノ、又は２－ヒドロキシエチル）アミノ、任意選択的に置換されたプロピルアミノ、例えば、ジメチルアミノプロピルアミノ）、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたピペラジン（例えば、メチルピペラジン－１－イル）、
任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルピペラジン（例えば、メチルピペラジン－１－イル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、

－Ｏ－Ｒ^{34}、及び
－ＮＲ^{35}Ｒ^{36}、
式中、Ｒ^{29}が、式－（ＣＨＲ^{32}）ｎ－Ａ$_5$の基であり、又は
Ｒ^{29}が、Ａ$_4$からの部分ＣＨＲ^{31}と一緒になって、任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル（例えば、フェニル、又はメトキシなどのアルコキシで置換フルオロフェニルなどの、ハロゲンで置換されたフェニル）、及び任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換された１，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル（例えば、１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル－２－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）、又は任意選択的に置換された６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタピリジニル（例えば、６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－５－イル、２－メチルピリジン－３－イル、５－メチルピリジン－２－イル）、又は任意選択的に置換された１，２，３，４－テトラヒドロナフタレニル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）、又は任意選択的に置換された２，３－ジヒドロベンゾフラニル（例えば、２，３－ジヒドロベンゾフラン－３－イル、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）、又は任意選択的に置換されたチアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、又は任意選択的に置換されたイソオキサゾリル（例えば、５－メチルイソオキサゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたピラゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたイミダゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）から選択される、任意選択的に置換された環を形成し、又は
Ｒ^{29}が、Ａ$_4$からの部分ＮＲ^{30}と一緒になって、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば任意選択的に置換されたイソインドリニル（例えば、イソインドリン－２－イル、１Ｈ－インドール－１－イル）から選択される、任意選択的に置換された環を形成し、
式中、ｎが、０～４の整数（例えば、０、１、２、３、又は４）であり、
式中、Ｒ^{30}が、Ｈ、及び任意選択的に置換されたアルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチルから選択され、
式中、Ａ^{5}が、任意選択的に置換されたアリール、例えば、任意選択的に置換されたフェニル（例えば、メトキシフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル）、任意選択的に置換されたヘテロアリール、例えば、任意選択的に置換されたピリジン（例えば、ピリジン－２－イル、ピリジン－３－イル、ピリジン－４－イル、２－メチルピリジン－３－イル、５－メチルピリジン－２－イル）、又は任意選択的に置換されたピラゾリル（例えば、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－ｙ）、又は任意選択的に置換されたチアジアゾリル（例えば、１，３，４－チアジアゾール－２－イル）、又は任意選択的に置換されたイミダゾリル（例えば、１Ｈ－イミダゾール－４－イル、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）、又は任意選択的に置換された１，２，４－トリアゾリル（例えば、１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）、又は任意選択的に置換されたイソオキサゾリル（例えば、１－シクロプロピルイソオキサゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたオキサジアゾリル（例えば、５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－イル）、又は任意選択的に置換されたピリミジニル（例えばピリミジニル－２－イル）から選択される、任意選択的に置換された環であり、
式中、Ｒ^{31}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル（例えば、メトキシメチル、３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルメチル、４－メチルピペラジン－１－イルメチル、ヒドロキシルメチル）、又は任意選択的に置換されたエチル、又は任意選択的に置換されたプロピル（例えば、メチル、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、２－プロパノリル、ヒドロキシルイソプロピル）、

任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノメチル（例えば、ジメチルアミノメチル、メチルアミノメチル）、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたピロリジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、３，３－ジフルオロピロリジン－１－イルメチル）、又は置換ピペラジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、４－メチルピペラジン－１－イルメチル）、又はヘテロシクロアルキルエチル、例えば、任意選択的に置換されたモルホリノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、モルホリノメチル、モルホリノエチル）、又は任意選択的に置換されたピロリジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、ピロリジンメチル、ピロリジンエチル）、
任意選択的に置換されたアミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル）、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたシクロプロピル、及び
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、ジメチルアミノエチル）、又は任意選択的に置換されたアミノメチル（例えば、ジメチルアミノメチル）、
Ｒ^{32}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、
任意選択的に置換されたアミノ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノ（例えば、ジメチルアミノ）、及び
ヒドロキシ、及び
式中、Ｒ^{32}基が、各繰り返し単位（ＣＨＲ^{32}）について、独立して選択され、
式中、Ｒ^{33}が、以下からなるリストから選択され：
Ｈ、
ハロゲン（例えば、フルオロ）、及び
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、メチル、
式中、Ｒ^{34}が、以下からなる群から選択され：
Ｈ、
任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル、又は任意選択的に置換されたエチル（例えば、メトキシエチル、２－（ジメチルアミノ）エチル、ヒドロキシエチル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたテトラヒドロピランＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）、又は任意選択的に置換されたピペリジンアルキル（例えば、１－メチルピペリジン－４－イル）、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル）、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
Ｒ^{35}、及びＲ^{36}が、以下からなるリストから独立して選択され：
Ｈ、

任意選択的に置換されたＣ$_1$～Ｃ６アルキル、例えば、任意選択的に置換されたメチル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）、又は任意選択的に置換されたエチル（例えば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル（例えば、ジメチルアミノエチル）、又は任意選択的に置換されたアミノプロピル（例えば、ジメチルアミノ）プロピル）、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、例えば、任意選択的に置換されたピペリジン（例えば、１－メチルピペリジン）、
任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキル、
任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルエチル、例えば、任意選択的に置換されたモルホリノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、２－モルホリノエチル）、又は任意選択的に置換されたヘテロシクロアルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたテトラヒドロフランＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）、又はピペリジンＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、１－メチルピペリジン－４－イル）メチル、又は任意選択的に置換されたイミダゾリルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）メチル）、任意選択的に置換されたＣ$_2$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、
任意選択的に置換されたアルコキシ、
任意選択的に置換されたアルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアルコキシエチル（例えば、２－メトキシエチル）、
任意選択的に置換されたアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及び
任意選択的に置換されたヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルメチル、例えば、任意選択的に置換されたイミダゾリルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イルメチル）、任意選択的に置換されたアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、例えば、任意選択的に置換されたアミノエチル、又は任意選択的に置換されたアミノプロピル（例えば、２－（ジメチルアミノ）エチル、２－（ジメチルアミノ）プロピル）、
並びにその互変異性体、幾何異性体、光学活性体、その薬学的に許容される塩、及び薬学的に活性な誘導体を含む。

【００４７】
更なる化合物
本発明の１つの態様では、本発明の化合物は、例えば、ＷＯ２０１７／１９２３０４、ＷＯ２０１６／２０７７８５、ＷＯ２０１９／２１５２９１、又はＷＯ２０１８／２０３２９８に記載されるような化合物を形成し得、それらは、参照により本明細書に組み込まれる。

【００４８】
置換基の定義
疑義を回避するために、本発明の化合物は、固体として存在し得、したがって、本発明の範囲は、その全ての非晶質、結晶質、及び部分結晶質形態を含む。本発明の化合物が、結晶、及び部分結晶形態で存在する場合、そのような形態は、溶媒和物を含んでもよく、これも、本発明の範囲に含まれる。本発明の化合物はまた、溶液中に存在し得る。

【００４９】
本発明はまた、１つ以上の原子が、通常自然界で見出される（又は自然界で最も豊富に見出される）、原子質量、又は質量数とは異なる、原子質量、又は質量数を有する原子によって、実際には置き換えられてはいるが、本明細書に記載のものと同一である、同位体標識された本発明の化合物も包含する。本明細書で特定される、任意の特定の原子又は元素の全ての同位体は、本発明の化合物の範囲内であると企図される。したがって、本発明の化合物の参照はまた、重水素化化合物、すなわち、１つ以上の水素原子が水素同位体重水素によって置き換えられている、本発明の化合物も含む。

【００５０】
「アルキル」という用語は、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される場合、直鎖状又は分岐鎖状C_1～C_{20}アルキルを含み、１～２０個の炭素原子を有する一価のアルキル基を指す。この用語は、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｉ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、１－エチルプロピル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、２，２－ジメチルプロピル、ｎ－ヘキシル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、ｎ－ヘプチル、２－メチルヘキシル、３－メチルヘキシル、４－メチルヘキシル、５－メチルヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、テトラヒドロゲラニル、ｎ－ドデシル、ｎ－トリデシル、ｎ－テトラデシル、ｎ－ペンタデシル、ｎ－ヘキサデシル、ｎ－オクタデシル、ｎ－ノナデシル、ｎ－エイコサニル等の基によって、例示される。好ましくは、「アルキル」という用語は、C_1～C_9アルキル、より好ましくは、C_1～C_6アルキル、特に好ましくは、C_1～C_4アルキルを指し、これらは、類推により、各々、１～９個の炭素原子を有する一価のアルキル基、１～６個の炭素原子を有する一価のアルキル基、及び１～４個の炭素原子を有する一価のアルキル基を指す。

【００５１】
「アルケニル」という用語は、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される場合、直鎖状又は分枝鎖状C_2～C_{20}アルケニルを含む。アルケニルは、利用可能な位置に、利用可能な数の二重結合を有してもよく、二重結合の配置は、（Ｅ）配置でも、（Ｚ）配置でもよい。この用語は、ビニル、アリル、イソプロペニル、１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、２－エチル－１－ブテニル、３－メチル－２－ブテニル、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－ペンテニル、４－メチル－３－ペンテニル、１－ヘキセニル、２－ヘキセニル、３－ヘキセニル、４－ヘキセニル、５－ヘキセニル、１－ヘプテニル、１－オクテニル、ゲラニル、１－デセニル、１－テトラデセニル、１－オクタデセニル、９－オクタデセニル、１－エイコセニル、３，７，１１，ｌ５－テトラメチル－ｌ－ヘキサデセニルなどによって、例示される。好ましくは、「アルケニル」という用語は、C_2～C_8アルケニル、より好ましくは、C_2～C_6アルケニルを指す。特に好ましいのは、ビニル又はエテニル（－ＣＨ＝CH_2）、ｎ－２－プロペニル（アリル、－CH_2ＣＨ＝CH_2）、イソプロペニル、１－プロペニル、２－メチル－１－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、及び３－メチル－２－ブテニルである。

【００５２】
「アルキニル」という用語は、単独で又は他の用語と組み合わせて使用される場合、直鎖状又は分枝鎖状C_2～C_{20}アルキニルを含む。アルキニルは、利用可能な位置に、利用可能な数の三重結合を有してもよい。この用語は、エチニル（－Ｃ≡ＣＨ）、１－プロピニル、２－プロピニル（プロパルギル：－CH_2Ｃ≡ＣＨ）、２－ブチニル、２－ペンテン－４－イニルなど、炭素数２～２０で、任意で二重結合を有していてもよいアルキニル基などの基によって、例示される。特に、これらには、C_2～C_8アルキニル、より好ましくは、C_2～C_6アルキニルが含まれる。好ましくは、これらには、C_2～C_6アルキニルが含まれ、これは、２～６個の炭素原子を有し、少なくとも１、又は２個のアルキニル不飽和部位を有する基を指す。

【００５３】
「ヘテロアルキル」という用語は、少なくとも１つの炭素が、Ｏ、Ｎ、又はＳから選択されるヘテロ原子で置換される、C_1～C_{12}－アルキル、好ましくは、C_1～C_6－アルキルを指す。特に好ましいヘテロアルキルは、２－メトキシエチルである。

【００５４】
「アリール」という用語は、単環（例えば、フェニル）、又は複数の縮合環（例えば、インデニル、ナフチル）を有する、炭素原子数６～１４の、不飽和芳香族炭素環式基を指し、この用語には、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントレニルが含まれる。

【００５５】

「Ｃ１～Ｃ６アルキルアリール」という用語は、Ｃ１～Ｃ６アルキル置換基を有するアリール基を指し、メチルフェニル、エチルフェニルが含まれる。

【００５６】

「アリールＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、アリール置換基を有するＣ１～Ｃ６アルキル基を指し、３－フェニルプロパニル、ベンジルが含まれる。

【００５７】

「ヘテロアリール」という用語は、単環式複素芳香族、又は二環式若しくは三環式の縮合環式複素芳香族基を指す。ヘテロ芳香族基の特定の例としては、任意選択的に置換されたピリジル、ピロリル、ピリミジニル、フリル、チエニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル、１，３，４－トリアジニル、１，２，３－トリアジニル、ベンゾフリル、［２，３－ジヒドロ］ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イソベンゾチエニル、インドリル、イソインドリル、３Ｈ－インドリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリジニル、キナゾリニル、プタラジニル、キノキサリニル、シノリニル、ナフチリジニル、ピリド［３，４－ｂ］ピリジル、ピリド［３，２－ｂ］ピリジル、ピリド［４，３－ｂ］ピリジル、キノリル、イソキノリル、テトラゾリル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリル、５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、キサンテニル、及びベンゾキノリルが挙げられる。

【００５８】

「Ｃ１～Ｃ６アルキルヘテロアリール」という用語は、Ｃ１～Ｃ６アルキル置換基を有する、ヘテロアリール基を指し、メチルフリルが含まれる。

【００５９】

「ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、フリルメチルを含むヘテロアリール置換基を有する、Ｃ１～Ｃ６アルキル基を指す。

【００６０】

「Ｃ２～Ｃ６アルケニルアリール」という用語は、ビニルフェニルを含む、Ｃ２～Ｃ６アルケニル置換基を有するアリール基を指す。

【００６１】

「アリールＣ２～Ｃ６アルケニル」という用語は、フェニルビニルを含むアリール置換基を有するＣ２～Ｃ６アルケニル基を指す。

【００６２】

「Ｃ２～Ｃ６アルケニルヘテロアリール」という用語は、ビニルピリジニルを含む、Ｃ２～Ｃ６アルケニル置換基を有するヘテロアリール基を指す。

【００６３】

「ヘテロアリールＣ２～Ｃ６アルケニル」という用語は、ピリジニルビニルを含むヘテロアリール置換基を有するＣ２～Ｃ６アルケニル基を指す。

【００６４】

「Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル」という用語は、単環（例えば、シクロヘキシル）又は複数の縮合環（例えば、ノルボルニル）を有する３から８個の炭素原子の飽和炭素環式基を指す。Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルには、シクロペンチル、シクロヘキシル、ノルボルニルが含まれる。

【００６５】

「ヘテロシクロアルキル」という用語は、上記の定義によるＣ３～Ｃ８シクロアルキル基であって、最大３個の炭素原子がＯ、Ｓ、ＮＲからなる群から選択されるヘテロ原子で置換されており、Ｒは水素又はメチルとして定義される、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル基を指す。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニルが含まれる。

【００６６】
「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル」という用語は、メチルシクロペンチルを含む、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル置換基を有するＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル基を指す。
【００６７】
「Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、３－シクロペンチルプロピルを含む、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。
【００６８】
「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルヘテロシクロアルキル」という用語は、４－メチルピペリジニルを含む、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル置換基を有するヘテロシクロアルキル基を指す。
【００６９】
「ヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、（１－メチルピペリジン－４－イル）メチルを含む、ヘテロシクロアルキル置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。
【００７０】
「カルボキシ」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨの基を指す。
【００７１】
「カルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、２－カルボキシエチルを含む、カルボキシ置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。
【００７２】
「アシル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）Ｒの基であって、式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなるリストから選択される、－Ｃ（Ｏ）Ｒの基を指し、アセチルを含む。好ましくは、Ｒは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルである。
【００７３】
「アシルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、アシル置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指し、２－アセチルエチルを含む。
【００７４】
「アシルアリール」という用語は、アシル置換基を有するアリール基を指し、２－アセチルフェニルを含む。
【００７５】
「アシルオキシ」という用語は、－ＯＣ（Ｏ）Ｒの基であって、式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなるリストから選択される、－ＯＣ（Ｏ）Ｒの基を指し、アセチルオキシを含む。
【００７６】
「アシルオキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、アシルオキシ置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指し、２－（エチルカルボニルオキシ）エチルを含む。
【００７７】
「アルコキシ」という用語は、－Ｏ－Ｒの基であって、式中、Ｒは、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなるリストから選択される、－Ｏ－Ｒの基を指す。好ましいアルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、フェノキシが挙げられる。
【００７８】

「アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、メトキシエチルを含む、アルコキシ置換基を有するＣ１～Ｃ６アルキル基を指す。

【００７９】

「アルコキシカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＯＲの基を指し、式中、Ｒは、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、及びヘテロアルキルを含む。

【００８０】

「アルコキシカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、アルコキシカルボニル置換基を有するＣ１～Ｃ６アルキル基を指し、２－（ベンジルオキシカルボニル）エチルを含む。

【００８１】

「アミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ′の基を指し、式中、Ｒ、及びＲ′は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、及びヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキルからなるリストから独立して選択され、Ｎ－フェニルカルボニルを含む。

【００８２】

「アミノカルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）ＮＲＲ′の基を指し、式中、Ｒ、及びＲ′は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、及びヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキルからなるリストから独立して選択され、Ｎ－フェニルカルボニルを含む。

【００８３】

「アミノカルボニルＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチル、Ｎ－エチルアセトアミジル、Ｎ，Ｎ－ジエチルアセトアミジルなどの、アミノカルボニル置換基を有するアルキル基を指す。

【００８４】

「アシルアミノ」という用語は、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ′の基を指し、式中、Ｒ、及びＲ′は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ３～Ｃ８－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールヘテロアリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、アリールＣ２～Ｃ６アルケニル、ヘテロアリールＣ２～Ｃ６アルケニル、アリールＣ２～Ｃ６アルキニル、ヘテロアリールＣ２～Ｃ６アルキニル、シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルからなるリストから独立して選択され、アセチルアミノを含む。

【００８５】

「アシルアミノＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、アシルアミノ置換基を有するＣ１～Ｃ６アルキル基を指し、２－（プロピオニルアミノ）エチルを含む。

【００８６】

「ウレイド」という用語は、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＲ′Ｒ′′の基を指し、式中、Ｒ、Ｒ′、及びＲ′′は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、アルキニル、Ｃ３～Ｃ８－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、アリールＣ２～Ｃ６アルケニル、ヘテロアリールＣ２～Ｃ６アルケニル、アリールＣ２～Ｃ６アルキニル、ヘテロアリールＣ２～Ｃ６アルキニル、シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルからなるリストから独立して選択され、式中、Ｒ′、及びＲ′′は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択的に、３～８員ヘテロシクロアルキル環を形成し得る。

【００８７】

「ウレイドＣ１～Ｃ６アルキル」という用語は、ウレイド置換基を有するＣ１～Ｃ６アルキル基を指し、２－（Ｎ′－メチルウレイド）エチルを含む、

【００８８】

「カルバメート」という用語は、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ′の基を指し、式中、Ｒ及びＲ′

は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_8－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキルアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、アリールC_2～C_6アルケニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルケニル、アリールC_2～C_6アルキニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルキニル、シクロアルキルC_1～C_6アルキル、及びヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキルからなるリストから独立して選択され、式中、Ｒはまた、水素でもあり得る。

【００８９】

「アミノ」という用語は、－ＮＲＲ′の基を指し、式中、Ｒ及びＲ′は、Ｈ、C_1～C_6アルキル、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキルアリール、Ｃ１～C_6アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなるリストから独立して選択され、式中、Ｒ及びＲ′は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択的に、３～８員ヘテロシクロアルキル環を形成し得る。

【００９０】

「アミノアルキル」という用語は、アミノ置換基を有するアルキル基を指し、２－（１－ピロリジニル）エチルを含む。

【００９１】

「アンモニウム」という用語は、正に荷電した$-N^+RR'R''$の基を指し、式中、Ｒ、Ｒ′、及びＲ′′は、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキルアリール、C_1～C_6アルキルヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルからなるリストから独立して選択され、式中、Ｒ及びＲ′は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択的に、３～８員ヘテロシクロアルキル環を形成し得る。

【００９２】

「アンモニウムアルキル」という用語は、アンモニウム置換基を有するアルキル基を指し、１－エチルピロリジニウムを含む。

【００９３】

「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨード原子を指す。

【００９４】

「スルホニルオキシ」という用語は、$-OSO_2-R$の基を指し、式中、Ｒは、C_1～C_6アルキル、ハロゲンで置換されたC_1～C_6アルキル、例えば、$-OSO_2-CF_3$基、C_2～C_6アルケニル、アルキニル、C_3～C_8－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC_1～C_6アルキル、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、アリールC_2～C_6アルケニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルケニル、アリールC_2～C_6アルキニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルキニル、シクロアルキルC_1～C_6アルキル、及びヘテロシクロアルキルアルキルからなる群より選択される。

【００９５】

「スルホニルオキシC_1～C_6アルキル」という用語は、スルホニルオキシ置換基を有するアルキル基を指し、２－（メチルスルホニルオキシ）エチルを含む。

【００９６】

「スルホニル」という用語は、「$-SO_2-R$」の基を指し、式中、Ｒは、アリール、ヘテロアリール、C_1～C_6アルキル、ハロゲンで置換されたC_1～C_6アルキル（例えば、$-SO_2-CF_3$基）、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_8－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールC_1～C_6アルキル、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、アリールC_2～C_6アルケニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルケニル、アリールC_2～C_6アルキニル、ヘテロアリールC_2～C_6アルキニル、シクロアルキルC_1～C_6アルキル、及びヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキルからなる群より選択される。

【００９７】

「スルホニルC_1～C_6アルキル」という用語は、スルホニル置換基を有するアルキル基を指し、２－（メチルスルホニル）エチルを含む。

【００９８】
「スルフィニル」という用語は、「－Ｓ（Ｏ）－Ｒ」の基を指し、式中、Ｒは、アルキル、ハロゲンで置換されたアルキル（例えば、－ＳＯ－ＣＦ$_3$基）、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群より選択される。
【００９９】
「スルフィニルアルキル」という用語は、スルフィニル置換基を有するアルキル基を指し、２－（メチルスルフィニル）エチルを含む。
【０１００】
「スルファニル」という用語は、－Ｓ－Ｒの基を指し、式中、Ｒは、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ハロゲンで置換されたＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、－Ｓ－ＣＦ$_3$基）、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、アルキニルヘテロアリール、シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から選択される。好ましいスルファニル基としては、メチルスルファニル、エチルスルファニルが挙げられる。
【０１０１】
「スルファニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、スルファニル置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_5$－アルキル基を指し、２－（エチルスルファニル）エチルを含む。
【０１０２】
「スルホニルアミノ」という用語は、－ＮＲＳＯ$_2$－Ｒ′の基を指し、式中、Ｒ及びＲ′は、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択される。
【０１０３】
「スルホニルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、スルホニルアミノ置換基を有するアルキル基を指し、２－（エチルスルホニルアミノ）エチルを含む。
【０１０４】
「アミノスルホニル」という用語は、－ＳＯ$_2$－ＮＲＲ′の基を指し、式中、Ｒ及びＲ′は、Ｈ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヘテロアリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、アリールアルケニルヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、アリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、ヘテロアリールＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$－シクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びヘテロシクロアルキルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルからなる群から独立して選択され、式中、Ｒ及びＲ′は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、任意選択的に、３～８員ヘテロシクロアルキル環を形成し得る。アミノスルホニル基としては、シクロヘキシルアミノスルホニル、ピペリジニルスルホニルが挙げられる。
【０１０５】
「アミノスルホニルＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、アミノスルホニル置換基を有するＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指し、２－（シクロヘキシルアミノスルホニル）エチルを含

む。
【０１０６】
個々の置換基の定義に別段の制約がない限り、上記の置換基は全て任意選択的に置換されていると理解すべきである。
【０１０７】
個々の置換基の定義によって別段の制約がない限り、「置換」という用語は、C_1～C_6アルキル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、C_3～C_8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、C_1～C_6アルキルアリール、C_1～C_6アルキルヘテロアリール、C_1～C_6アルキルシクロアルキル、C_1～C_6アルキルヘテロシクロアルキル、シクロアルキルC_1～C_6アルキル、ヘテロシクロアルキルC_1～C_6アルキル、アミノ、アルキルアミノ、アミノスルホニル、アンモニウム、アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アミノカルボニル、アリール、アリールC_1～C_6アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、スルフィニル、スルホニル、スルホンアミド、アルコキシ、アルコキシカルボニル、カルバメート、スルファニル、ハロゲン、カルボキシ、トリハロメチル、シアノ、ヒドロキシ、メルカプト、ニトロからなる群から選択される１～５個の置換基で置換された基を指す。
【０１０８】
本発明の使用において使用され得る特定のＮＯＸ阻害剤には、以下からなる群から選択されるものが含まれる。
２－（２－クロロフェニル）－４－メチル－５－（ピリジン－２－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
２－（２－クロロフェニル）－４－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
４－（２－フルオロ－４－メトキシフェニル）－２－（２－メトキシフェニル）－５－（ピリジン－３－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオン、
（Ｒ）－３－メトキシ－４－（２－モルホリノ－１－フェニルエトキシ）－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、
１０－ベンゾイル－２－（２－クロロフェニル）－２，３，８，９，１０，１１－－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラゾロ［４′，３′：３，４］ピリド［１，２－ａ］［１，４］ジアゼピン１，５（７Ｈ）－ジオン、
（Ｓ）－３－メトキシ－４－（１－フェニルエトキシ）－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、
（Ｒ）－４－（２－ヒドロキシ－１－フェニルエトキシ）－３－メトキシ－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド、及び
（Ｒ）－４－（２－（ジメチルアミノ）－１－フェニルエトキシ）－３－メトキシ－Ｎ－（５－（ピリジン－４－イル）－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）ベンズアミド。
【０１０９】
本発明の特定の化合物
本発明の使用において使用され得る更なる特定のＮＯＸ阻害剤には、以下からなる群から選択されるものが含まれる。
５－（２－メチルピリジン－４－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２，５－ビス（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
５－（５－フルオロピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－クロロピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１

Ｈ－インドール、
５－（５－イソプロポキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－３－アミン、
５－（６－メチルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２－メチルピリジン－４－イル）－５－（ピリミジン－５－イル）－１Ｈ－インドール、
２－メチル－５－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、
２－（２－（アゼチジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－５－（５－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２，６－ジメチルピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－２－メチルチアゾール、
２－（２－シクロプロピルピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－オール、
１－（４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］　ヘプタン、
２－（２－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（４－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
２－（５－フルオロピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（オキセタン－３－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（５－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－５－（５－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
４－（５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（５－（キノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドー

ル－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
１－（４－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
１－（４－（６－クロロ－５－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－６－オキサ－１－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
６－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン、
２－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－７－オキサ－２－アザスピロ［３．５］ノナン、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
６－クロロ－２－（６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボン酸、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－カルボキサミド、
（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）アゼチジン－３－イル）メタノール、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（３－メトキシピロリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ－（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン－３－イル）メタンスルホンアミド、
（１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）ピロリジン－２－イル）メタノール、
１－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－２－オン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－３－フルオロピリジン－２－イル）モルホリン、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（６－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－２－（６－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）チオモルホリン１，１－ジオキシド、
６－クロロ－２－（６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
３′－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチル－５′Ｈ－スピロ［アゼチジンｅ－３，７′－フロ［３，４－ｂ］ピリジン］、
７－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキ

サジン、
（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）（オキセタン－３－イル）メタノール、
６－クロロ－２－（６－（メトキシ（オキセタン－３－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）プロパン－１－オール、
５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－メチルピリジン－２（１Ｈ）－オン、
４－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－１－シクロプロピルメチル）ピリジン－２（１Ｈ）－オン、
４－（５－（７－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（４，６－ジフルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（キノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－クロロピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－フルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－フルオロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－４－メチル－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－６－メチル－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
６－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
５－（６－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（６－（メトキシメチル）ピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－エトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－シクロプロポキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－

イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－（シクロプロピルメトキシ）ピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－シクロプロピルピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
７－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
３－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
Ｎ－メチル－４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－アミン、
４－（４－（２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
５－（６－クロロ－２－（６－モルホリノピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン－２－オール、
４－（５－（６－クロロ－５－（チエノ［２，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（６－フルオロキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
４－（５－（６－クロロ－５－（２－メトキシキノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、４－（５－（６－フルオロキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
４－（５－（イソキノリン－４－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピリジン－２－アミン、
Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（５－（キノリン－５－イル）－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－アミン、
３－クロロ－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（２－メチルピリジン－４－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
４－（２－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール－５－イル）キノリン、
２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（ピリジン－３－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２，５－ジ（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（２－（４－メチルピペリジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－２－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリジン－２－イル）－１Ｈ－インドール、
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
２－（３－フルオロピリジン－４－イル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－インドール、

１－イソプロピル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
４－（５－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）ピリジン－２－イル）モルホリン、
１－（２－メトキシエチル）－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（２－メトキシエチル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－メチル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－エチル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（シクロプロピルメチル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－（ベンジル）－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
７－（４－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－ｌ－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
７－（６－クロロ－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－ｌ－メチル－１Ｈ－インドール－２－イル）－４－メチル－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン、
１－シクロプロピル－５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、
１－メチル－２，５－ジ（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール、及び
５－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－インドール。

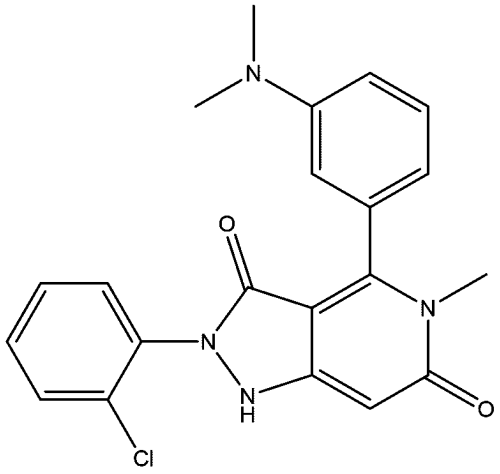
【０１１０】

アルポート症候群の治療に使用するための特に好ましいＮＯＸ阻害剤は、２－（２－クロロフェニル）－４－［３－（ジメチルアミノ）フェニル］－５－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－３，６（２Ｈ，５Ｈ）－ジオンであり、これは、一般にセタナキシブとしても知られており、本明細書ではセタナキシブと呼ぶ。

【０１１１】

セタナキシブの構造（非塩形態）を、以下に示す。

【化１４】



【０１１２】

医薬組成物及び剤形

当業者は、本明細書に記載される使用、及び方法において使用される場合、本発明の化合物は、単独で使用されるか、又はＡＣＥ阻害剤及び／若しくはＡＲＢと組み合わせて使用されるかのいずれかで、全身吸収を可能にする様式で投与され得、この吸収は、いくつかの可能な経路を介して生じ得、例えば、本発明の化合物は、経口投与、静脈内投与若しくは動脈内投与、筋肉内投与、皮内投与、皮下投与、経粘膜投与（例えば、舌下投与若しくは頬側投与）、直腸、経皮、鼻腔、肺（吸入、気管、若しくは気管支など）、又は他の任意の非経口経路で、薬学的に許容される剤形の化合物を含む医薬製剤の形態で、投与することができる。特に、本発明の化合物は、経口、直腸、又は静脈内（例えば、静脈内注入により）投与することができる。

【０１１３】

本発明の化合物は、一般に、薬学的に許容される賦形剤と混合した、１つ又は複数の医薬製剤の形態で投与されるが、この賦形剤は、意図される投与経路、及び標準的な薬学的慣行を考慮して選択され得る。そのような薬学的に許容される賦形剤は、活性化合物に対して化学的に不活性であり得、使用条件下で有害な副作用、又は毒性を有し得ない。このような薬学的に許容される賦形剤はまた、本発明の化合物の即時放出（例えば、迅速放出）、又は調整された放出（例えば、遅延放出）を付与することができる。

【０１１４】

適切な医薬製剤は市販されているか、さもなければ、文献に記載されている（例えば、Ｌａｃｈｍａｎ ｅｔ ａｌ，‘Ｔｈｅ Ｔｈｅｏｒｙ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｉｎｄｕｓｔｒｉａｌ Ｐｈａｒｍａｃｙ’，ＣＢＳ，４^{ｔｈ} ｅｄｉｔｉｏｎ（２０１５）、‘Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ’，Ｔｒｏｙ（ｅｄ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，２３^{ｒｄ} ｅｄｉｔｉｏｎ（２０２０）、及び／又は‘Ａｕｌｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃｓ：Ｔｈｅ Ｄｅｓｉｇｎ ａｎｄ Ｍａｎｕｆａｃｔｕｒｅ ｏｆ Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ’，Ｔａｙｌｏｒ ａｎｄ Ａｕｌｔｏｎ（ｅｄｓ．），Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，５^{ｔｈ} ｅｄｉｔｉｏｎ，２０１７）を参照のこと。これら全ての文書の関連開示は、参照により本明細書に組み込まれる。そうでなければ、好適な製剤の調製は、日常的な技術を使用して、当業者によって非進歩的に達成され得る。

【０１１５】

本明細書に記載されているように、医薬製剤は、当業者に公知の技術及び材料を使用して、所望の投与経路に適した様式で調製することができる。特に、医薬製剤は、経口製剤、又は静脈内製剤（又は静脈内製剤の調製に使用するのに適した製剤、例えば、濃縮製剤）の形態を取ることができる。

【０１１６】

例えば、経口投与を意図する場合、本発明の化合物を含む医薬製剤は、錠剤、又は経口粉末若しくは溶液の形態で提供され得、各々、任意選択的に、適切な賦形剤を含み、これらは、当業者に公知の技術を使用して調製され得る。同様に、静脈内（Ｉ．Ｖ．）投与を意図する場合、本発明の化合物を含む医薬製剤は、Ｉ．Ｖ．投与に適した溶液の形態で、又はＩ．Ｖ．投与に適した溶液の調製に適した溶液として提供され得、これらは、当業者に公知の技術を使用して調製され得る。同様に、直腸投与を意図する場合、本発明の化合物を含む医薬製剤は、錠剤（例えば坐剤）、又は粉末若しくは溶液の形態で提供され得、各々、任意選択的に、適切な賦形剤を含み、これらは、当業者に公知の技術を使用して調製され得る。

【０１１７】

治療される患者、投与経路、及び状態の重篤度（例えば、疼痛のレベル、及びその影響の重篤度）に依存して、本発明の化合物は、（それを必要とする関連する患者に）様々な治療有効量で投与され得る。適切な投薬量は、日常的な投薬量漸増試験など、日常的な技術を使用して、当業者が決定することができる。

【０１１８】

同様に、関連する医薬製剤に含まれる本発明の化合物の量は、本発明の化合物の所望の

投与量、製剤化の容易さ、及び投与経路（ひいては、全身吸収のための、本発明の化合物の利用可能性を決定し得る）に基づいて決定され得る。

【０１１９】

本発明の化合物の好適な投薬量としては、約０．０５～約３００ｍｇ／ｋｇ、例えば、約０．５～約２００ｍｇ／ｋｇ（例えば、約１～約１００ｍｇ／ｋｇ、例えば、約３０ｍｇ／ｋｇ又は約９０ｍｇ／ｋｇ）の範囲の投薬量（例えば、Ｉ．Ｖ．投与用）を挙げることができる。特に、このような投薬量は、約１時間のような、一定時間にわたるＩ．Ｖ．投与によって投与することができる。更に、このような投与は、定期的、逐次注入の形態など、必要に応じて繰り返すことができ、この注入は、投与量を減少させることができる。

【０１２０】

疑義を回避するために、本明細書において、例えば、量（例えば、有効成分の投与量）の文脈で、「約」という語が使用される場合、そのような変量は近似であり、そのため、本明細書で規定される数値について、±１０％、例えば、±５％、好ましくは、±２％（例えば、±１％）変動する可能性があることが、理解されよう。例えば、「１０±１０％」は、９～１１を意味する。

【０１２１】

疑義を回避するために、当業者は、（例えば、ヒトに）投与される本発明の化合物の投薬量が、妥当な時間枠内（及び、時間枠にわたって）で、所望の治療応答、又は効果をもたらすのに十分であるべきであることを、理解するであろう。例えば、本発明の化合物は、急速崩壊錠剤の形態など、有効成分（複数可）の急速（すなわち、迅速、又は即時）放出に適した形態で提供され得、この錠剤は、当業者に公知の技術、及び材料を使用して製剤化され得る。

【０１２２】

いずれにしても、当業者は、個々の患者に最も好適な実際の投与量を、日常的に決定することができるであろう。上記の投与量は、標準的な場合の例示であり、当然のことながら、より高いか、又はより低い投与範囲がふさわしい個々の事例が存在し得、そのようなものは、本発明の範囲内にある。

【０１２３】

本発明の化合物の投与は、連続的（例えば、連続的Ｉ．Ｖ．注入による）、又は断続的（例えば、ボーラス注射、又は錠剤若しくは溶液の定期的投与による）であってもよく、又は単回投与（例えば、注射、又は錠剤若しくは溶液の投与による）の形態で提供されてもよい。剤形は、投与のタイミングや頻度によっても決定され、その逆もまた然りである。

【０１２４】

組み合わせ製品及び関連するパーツキット

上記で概説したように、本明細書に記載の使用及び方法において、本発明の化合物は、アルポート症候群の治療に使用するために、ＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢと併用することもできる。

【０１２５】

したがって、本発明の更なる態様によれば、以下を含む組み合わせ製品が提供される。

（ａ）ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に受容可能な塩、及び

（ｂ）ＡＣＥ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩及び／又はＡＲＢ、又はその薬学的に許容される塩。

これらの組み合わせ製品を、以下、「本発明による組み合わせ製品」と呼ぶ。

【０１２６】

ＮＯＸ阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、及びＡＲＢは、本明細書に開示されているような、ＮＯＸ阻害剤、ＡＣＥ阻害剤、及びＡＲＢのいずれであってもよい。

【０１２７】

例えば、特定のＡＣＥ阻害剤としては、ラミプリル、ベナゼプリル、カプトプリル、エ

ナラプリル、ホシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペリンドプリル、キナプリル、トランドラプリル、及びそれらの組み合わせが挙げられる。好ましくは、ＮＯＸ阻害剤と併用するＡＣＥ阻害剤は、ラミプリルである。

【０１２８】

特定のＡＲＢとしては、アジルサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、スパルセンタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、及びそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１２９】

好ましくは、組み合わせ製品は、以下を含む。

（ａ）ＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に受容可能な塩、及び

（ｂ）ＡＣＥ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩。

【０１３０】

更に好ましくは、組み合わせ製品は、以下を含む。

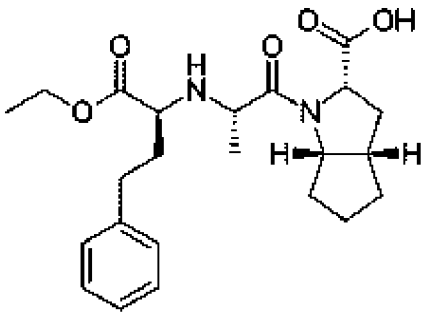
（ａ）セタナキシブ、又はその薬学的に許容される塩、及び

（ｂ）ラミプリル、又はその薬学的に許容される塩。

【０１３１】

疑義を回避するために、ＡＣＥ阻害剤ラミプリルは、そのＩＵＰＡＣ名（２Ｓ，３ａＳ，６ａＳ）－１－［（２Ｓ）－２－［［（２Ｓ）－１－エトキシ－１－オキソ－４－フェニルブタン－２－イル］アミノ］プロパノイル］－３，３ａ，４，５，６，６ａ－ヘキサヒドロ－２Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ピロール－２－カルボン酸とも呼ばれることがある。この化合物の構造（非塩の状態）を、以下に示す。

【化１５】



【０１３２】

本発明による組み合わせ製品は、本明細書で定義したＮＯＸ阻害剤を、本明細書で定義したＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢと組み合わせて投与するためのものであり、したがって、それらの製剤の少なくとも１つがＮＯＸ阻害剤を含み、少なくとも１つがＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢを含む、別々の製剤として提示されるか、又は組み合わせ調整物として提示（すなわち、製剤化）される（すなわち、ＮＯＸ阻害剤と、ＡＣＥ阻害剤又はＡＲＢとを含む単一の製剤として提示される）。

【０１３３】

実際、組み合わせ製品は、３つの別々の製剤として提示することができ、それらの製剤の少なくとも１つはＮＯＸ阻害剤、もう１つはＡＣＥ阻害剤、もう１つはＡＲＢを含む。

【０１３４】

したがって、以下の構成要素を含むパーツキットを含む、本発明による組み合わせ製品が更に提供され：

（Ａ）薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体との混和物中に、本明細書で定義されるＮＯＸ阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬製剤、及び

（Ｂ）薬学的に許容されるアジュバント、希釈剤、又は担体との混和物中に、本明細書で定義されるＡＣＥ阻害剤若しくはその薬学的に許容される塩、及び／又はＡＲＢ若しくはその薬学的に許容される塩を含む医薬製剤、

構成要素（Ａ）、及び（Ｂ）が、各々、他方と併せて投与するのに好適である形態で提供

される。
【０１３５】
本発明の更なる態様によれば、上記に定義されるパーツキットを作製する方法が提供され、この方法は、上記に定義されるような構成要素（Ａ）を、上記に定義されるような構成要素（Ｂ）と関連付けることを含み、したがって、２つの構成要素を、互いに併用して投与するのに好適なものにする。
【０１３６】
２つの構成要素を互いに「関連付ける」ことによって、パーツキットの構成要素（Ａ）及び（Ｂ）は、
（ｉ）別々の製剤として（すなわち、互いに独立して）提供され得、その後、併用療法において互いに併せて使用するために一緒にされ得るか、又は
（ｉｉ）併用療法において互いに併せて使用するための「併用パック」の別々の構成要素として一緒に包装、及び提示され得る。
【０１３７】
したがって、
（Ｉ）本明細書に定義される構成要素（Ａ）及び（Ｂ）のうちの一方を、
（ＩＩ）その構成要素を２つの構成要素のうちの他方と併せて使用するための指示書とともに含む、キットオブパーツが提供される。
【０１３８】
本明細書に記載のパーツキットは、適切な量／投薬量のＮＯＸ阻害剤／塩／溶媒和物を含む２つ以上の製剤、及び／又は反復投与を提供するために、適切な量／投薬量のＡＣＥ阻害剤／塩／溶媒和物、及び／又はＡＲＢ／塩／溶媒和物含む２つ以上の製剤を含み得る。２つ以上の製剤（いずれかの活性化合物を含む）が存在する場合、そのような製剤は、いずれかの化合物の投薬量、化学的組成（複数可）、及び／又は物理的形態（複数可）に関して、同一であっても、異なっていてもよい。
【０１３９】
本発明による組み合わせ製品は、アルポート症候群の治療に有用性を見出す。
【０１４０】
本発明の更なる態様によると、アルポート症候群の治療方法が提供され、この方法は、そのような治療を必要とする患者に、本発明による組み合わせ製品を投与することを含む。
【０１４１】
本明細書に記載のパーツキットに関して、「～と併せた投与」は、ＮＯＸ阻害剤（又はその塩／溶媒和物）、及びＡＣＥ阻害剤（又はその塩／溶媒和物）、及び／又はＡＲＢ（又はその塩／溶媒和物）を含む、各々の製剤が、関連する状態の治療の過程にわたって、連続的に、別々に、及び／又は同時に投与されることを含む。
【０１４２】
したがって、本発明による組み合せ製品に関して、「～と併せた投与」という用語は、組み合わせ製品の２つの構成要素（ＮＯＸ阻害剤、及びＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢ）を、一緒に、又は十分に時間的に近接して（任意選択的に、反復して）投与して、ＮＯＸ阻害剤を含む製剤、又はＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢを含む製剤のいずれかを、他の構成要素の非存在下で、同一の治療過程にわたって、単独で（任意選択的に、反復して）投与する場合よりも、関連する状態の治療過程にわたって、患者にとってより大きな有益な効果を可能にすることを含む。組み合せが、特定の状態の治療に関して、かつその治療過程にわたって、より大きな有益な効果を提供するかどうかの決定は、治療、又は予防される状態に依存するが、当業者によって慣習的に達成され得る。
【０１４３】
更に、本発明によるパーツキットの文脈において、「～と併せて」という用語は、２つの製剤の一方、又は他方が（任意選択的に、反復して）、他の構成要素の、投与前、投与後、及び／又は同時に投与され得ることを含む。この文脈で使用される場合、「同時投与

される」、及び「～と同時に投与される」という用語は、個々の投薬量のＮＯＸ阻害剤、及びＡＣＥ阻害剤、及び／又はＡＲＢが、互いの、４８時間（例えば、２４時間）以内に投与されることを含む。

【０１４４】

化合物及び製剤の調製

本発明の化合物は、商業的に入手することができるか、又は当業者に公知の技術、、本明細書で参照される開示に記載されているような技術を使用して調製することができる。例えば、セタナキシブは、ＷＯ２０１０／０３５２２１号の実施例６２（スキーム２）に記載された手順に従って調製することができ、その内容（特に、そこに提供された実施例に記載された手順）は、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１４５】

本明細書に記載されているように、医薬製剤（本発明の第３の態様に記載されているように、２つ以上の有効成分を含むものを含む）は、当業者に公知の技術を使用して調製することができる。同様に、（本明細書に記載されているような）パーツキットは、当業者に公知の技術を使用して調製することができる。

【０１４６】

本発明の更なる態様によれば、以下が提供される。

－　本発明の関連態様に関連して本明細書で前述した、構成要素（ａ）、及び（ｂ）を、任意選択的に、１つ以上の薬学的に受容可能な賦形剤とともに混合する（すなわち、同一の製剤にする）ことを含む、前述した医薬製剤を調製する方法、及び

－　本発明の関連態様に関連して本明細書に記載された、構成要素（Ａ）、及び（Ｂ）を関連させることを含む、本明細書に記載されたパーツキットを調製する方法。

【０１４７】

疑義を回避するため、構成要素を「互いに関連させる」ことによって、本明細書に記載されたパーツキットの構成要素（Ａ）及び（Ｂ）が、以下、

－ 別々の製剤として（すなわち、互いに独立して）提供され得、その後、併用療法において互いに併せて使用するために一緒にされ得るか、又は

－ 併用療法において互いに併せて使用するための「併用パック」の別々の構成要素として、一緒に包装、及び提示され得ることが含まれる。

【０１４８】

本明細書に記載の使用、及び方法に採用される場合、本発明の化合物は、アルポート症候群の治療において、先行技術において知られた類似の治療（又は保存的治療）よりも、医師、及び／又は患者にとって便利であり、より効果的であり、より毒性が低く、より広い範囲の活性を有し、より強力であり、より少ない副作用をもたらし、他の有用な薬理学的特性を有し得るという、利点を有し得る。

【実施例】

【０１４９】

本発明は、更に、以下の実施例、及び添付図によって説明されるが、これらに限定されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【０１５０】

【図１】図１は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のアルブミン含量を分析した、第１の実験の結果を示す。

【図２】図２は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のクレアチニン含量を分析した、第１の実験の結果を示す。

【図３】図３は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ

群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のアルブミン／クレアチニン比を分析した、第１の実験の結果を示す。

【図４】図４は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語表記）と比較した、血漿試料中の血中尿素窒素（ＢＵＮ）比を分析した、第１の実験の結果を示す。

【図５】図５は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、血漿試料中のシスタチンＣを分析した、結果を示す。

【図６】図６は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のアルブミン含量を分析した、第２の実験の結果を示す。

【図７】図７は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のクレアチニン含量を分析した、第２の実験の結果を示す。

【図８】図８は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で表記）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で表記）と比較した、尿中のアルブミン／クレアチニン比を分析した、第２の実験の結果を示す。

【図９】図９は、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、セタナキシブ単独（Ｂ群、図では「化合物」という用語で示す）、ラミプリル単独（Ｃ群）、及びセタナキシブとラミプリルの併用（Ｄ群）で処置し、対照（Ａ群、図では「ビヒクル」という用語で示す）と比較した、血漿試料中の血中尿素窒素（ＢＵＮ）比を分析した、第２の実験の結果を示す。

【０１５１】

実施例１

Ｃｏｌ４Ａ３アルポートマウスモデルを使用した試験

概要

この試験の目的は、Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスのアルポート症候群マウスモデルにおいて、ＮＯＸ（例えば、ＮＯＸ１／４）阻害剤である、セタナキシブの効果を調査することであった。

【０１５２】

この試験は、重複して行われ、各試験を、本明細書では、第１の実験、第２の実験と呼ぶ。

【０１５３】

Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏ標的変異をホモ接合体に持つマウスは、常染色体劣性アルポート症候群のモデルである（Ｃｏｓｇｒｏｖｅ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．２００７，７１（７），ｐ．６１５－６１８）。１２９／ＳｖＪバックグラウンドで繁殖させた動物は、糸球体腎炎を発症し、約８．５週齢で死亡する（Ｊａｃｋｓｏｎ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ株：　＃００２９０８）。Ｇｒｏｓｓ　ｅｔ　ａｌ．Ｋｉｄｎｅｙ　Ｉｎｔ．２００３，６３（２），ｐ．４３８－４４６）は、１０週間の平均生存期間を報告している。ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスは、アルポート症候群の主要な特徴を反映しているため、このマウスモデルは、薬剤候補を試験するのに有用である。

【０１５４】
４０匹のホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスを、４群（ビヒクル、セタナキシブ、ラミプリル、セタナキシブ＋ラミプリル併用）に割り当て、各群ｎ＝１０匹とし、本試験に使用した。動物は、４週齢から開始して、４週間、毎日経口経管投与によって、ビヒクル、及び／又は化合物で処置した。参照化合物であるラミプリルは、飲料水経由で投与され、週単位で調製されたが、遅くとも４日後には交換された。更に、いかなる処置もしない野生型対照群（Ｃｏｌ４Ａ３＋／＋）を、１群（ｎ＝６匹）、本試験に加えた。
【０１５５】
臨床徴候と終了基準は、８週齢になった時点から組織採取まで、必要に応じて毎日モニタリングされた。
【０１５６】
尿試料は、３時点（ベースライン（４週齢時）、各々、２週間、及び４週間の治療後の、６週齢時、及び８週齢時）で採取した。アルブミン、及びクレアチニンレベルは、各投与群につき８匹の尿試料で、ＥＬＩＳＡ法によって評価した。
【０１５７】
試験終了後、動物は、ペントバルビタールのｉ．ｐ．注射により安楽死させ、ＥＤＴＡコートチューブに心臓穿刺にすることによって、終末血を採取した。遠心分離（３０００×ｇ、室温で、１０分間）によって血漿を採取し、５０μＬの血漿アリコートを、１．５ｍＬチューブに移し、ドライアイスで凍結し、－８０℃で保存した。
【０１５８】
処置
４０匹のホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスを、４群に割り当て、各群ｎ＝１０匹とし、本試験に使用した。動物は、４週齢から開始して、４週間、毎日経口経管投与によって、ビヒクル、又は化合物で処置した。参照化合物であるラミプリルは、飲料水経由で投与され、週単位で調製されたが、遅くとも４日後には交換された。更に、いかなる処置もしない野生型対照群（Ｃｏｌ４Ａ３＋／＋）を、１群（ｎ＝６匹）、本試験に加えた。以下の表に、処置群を要約する。
【０１５９】
【表１】

群	N	遺伝子型	処理	投薬量	頻度	処置の持続期間	投与経路
A	10	ko/ko	ビヒクル	-	毎日	4週間	経管経口
B	10	ko/ko	化合物	60mg/kg体重	毎日	4週間	経管経口
C	10	ko/ko	ラミプリル	10mg/kg体重	自由	4週間	飲料水による経口
D	10	ko/ko	化合物+ラミプリル	60mg/kg体重 10mg/kg体重	毎日 自由	4週間	化合物:経管経口投与 ラミプリル:飲料水による経口投
E	6	野生型	未処置	N/A	N/A	N/A	N/A

【０１６０】
尿サンプリング
尿試料は、治療開始前のベースライン時、及び６週齢時、８週齢時に、各々、ピペットを使用して産生された尿を直接抜き取ることにより、Ａ～Ｄ群の全動物から採取した。固定処理中に尿が出なかった場合は、腹部のマッサージを許可した。尿をエッペンドルフチューブに採取し、室温で、８００×ｇで１０分間回転させ、上清を、新しいチューブに移し、使用するまで－２０℃で凍結保存した。
【０１６１】
化学物質
ベースライン時、６週齢時、８週齢時の３時点で、Ａ～Ｄ群各８匹から採取した尿上清中の、クレアチニン、及びアルブミン濃度を分析した（ｎ＝９６）。
【０１６２】
クレアチニンレベル測定
全動物（各群ｎ＝８、４群、３時点、合計ｎ＝９６）の尿試料の、クレアチニンレベルを分析した。そのために、Ｄｉａｚｙｍｅ（登録商標）の酵素アッセイ（ＤＺ０７２Ｂ）を使用した。分析は、９６ウェルプレートでの使用と、標準プレート光度計（Ｃｙｔａｔｉｏｎ　５，Ｂｉｏｔｅｋ）での読み出しのために、若干の修正を加え、製造元のプロトコルに従って実施した。
【０１６３】
アルブミンレベル測定
各群３時点で、各動物から採取された、尿上清中のアルブミンレベル（合計ｎ＝９６）を、アルブミン　マウスＥＬＩＳＡキット（ａｂ１０８７９２；Ａｂｃａｍ）を使用して、製造業者のプロトコルに従って分析した。
【０１６４】
簡単に説明すると、尿試料を、８００×ｇで、１０分間遠心分離し、希釈剤Ｎに希釈した。１ウェルあたり５０μＬのアルブミン標準、又は試料を添加し、２時間、インキュベートした。洗浄ステップの後、５０μＬのビオチン化アルブミン抗体を、各ウェルに添加し、１時間、インキュベートした。マイクロプレートを洗浄した後、１ウェル当たり５０μＬのストレプトアビジン－ペルオキシダーゼコンジュゲートを添加し、３０分間、インキュベートした。その後、マイクロプレートを再度洗浄し、１ウェルあたり５０μＬの発色基質で、１５分間、インキュベートした。反応は、１ウェルあたり５０μＬの停止液を添加することによって、停止させた。アルブミン濃度は、停止液を添加した直後に、４５０ｎｍの吸光度を読み取ることによって測定した。
【０１６５】
血漿試料
深麻酔を確認した後、開胸し、２３ゲージの針で、心臓を穿刺することによって、血液を採取した。針を抜き、血液を、試料チューブ（ミニコレクト（登録商標）Ｋ２ＥＤＴＡ（エチレンジアミン四酢酸カリウム））に移した。ＥＤＴＡの均一な分配を促進し、凝固を防止するために、チューブを、十分に反転させなければならなかった。血液試料を、室温（２２℃）で、３０００×ｇで、１０分間遠心分離した。血漿を、あらかじめ標識した１．５ｍｌ　ＬｏＢｉｎｄエッペンドルフチューブに移し（５０μＬアリコート＋残り）、ドライアイスで凍結し、－８０℃で保存した。
【０１６６】
血中尿素窒素（ＢＵＮ）比色検出
試験終了時の全動物のＢＵＮ血漿レベルを分析した。この目的のために、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（登録商標）のアッセイ（カタログ番号：ＥＩＡＢＵＮ）を使用した。分析は、メーカーのプロトコルに従って実施した。
【０１６７】
マウスシスタチンＣの定量的検出
試験終了時の全動物のシスタチンＣ血漿レベルを分析した。この目的のために、Ａｂｃ

ａｍ（登録商標）のＥＬＩＳＡキット（カタログ番号：ａｂ１１９５９０）を使用した。分析は、メーカーのプロトコルに従って実施した。

【０１６８】

結果

アルブミンレベル

ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスの尿中のアルブミンレベルを評価したところ、１回目、２回目の実験ともに、経時的な増加が示され、その結果は、図１及び図６に見られる。４週齢（ベースライン）では、全群で同様のアルブミンのレベルが観察された。セタナキシブ投与群（Ｂ群）では、６週齢で、ビヒクル投与群と比較して、アルブミンレベルが増加する傾向が見られたが、ラミプリル投与群（Ｃ群）では、１回目の実験では、尿中アルブミン量がわずかに減少し、２回目の実験では、尿中のアルブミンレベルがより大きく減少した。興味深いことに、いずれの実験でも、ラミプリルとセタナキシブの併用（Ｄ群）は、ビヒクル投与マウスに比べて、アルブミン濃度を減少させた。８週齢の時点で、ホモ接合体Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、ラミプリルとセタナキシブを投与した後（Ｄ群）、対照マウス（Ａ群）に比べて、アルブミン濃度が有意に減少し、セタナキシブ単独投与では、平均アルブミン濃度の減少が示された。

【０１６９】

クレアチニンレベル

尿中のクレアチニンレベルを分析したところ、１回目、２回目の実験ともに、全ての試験時点において、群間に有意差はなかった。その結果が、図２、及び図７に示され得る。

【０１７０】

アルブミン／クレアチニン比

アルブミン／クレアチニン比を計算すると、図３及び図８に詳しく示すように、６週齢のＣｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウス（Ｂ群）の尿中では、セタナキシブ投与後、ビヒクル投与動物（Ａ群）と比較して、増加する傾向が、１回目、２回目の実験の両方で示された。対照的に、ラミプリル投与（Ｃ群）はア、ルブミン／クレアチニン比を減少させたが、１回目の実験では、有意差に至らなかった（２回目の実験では、有意差に至った）。併用処置（ラミプリル＋セタナキシブ）は、更に、その比率を減少させ、最初の実験では、対応のないｔ検定による統計解析の結果、有意となった。８週齢では、Ｃｏｌ４ａ３　ｋｏ／ｋｏマウスに、ラミプリルを単独投与（Ｃ群）、又はセタナキシブを併用投与（Ｄ群）したところ、アルブミン／クレアチニン比は、ビヒクル投与群と比較して有意に減少し、セタナキシブ単独投与では平均的な減少を示した（Ｂ群）。

【０１７１】

血漿試料中のＢＵＮ、及びシスタチンＣレベル

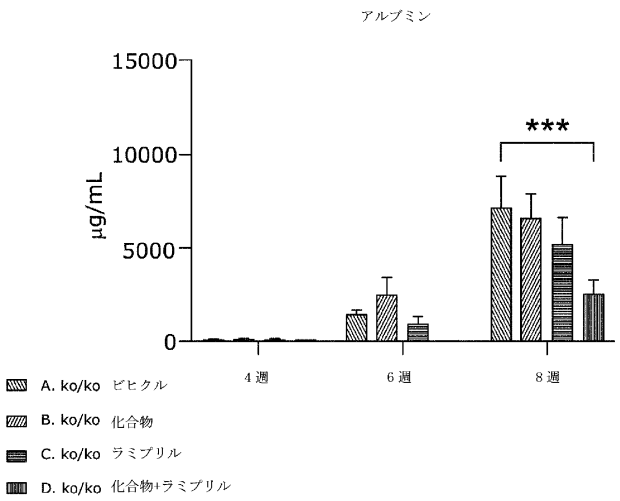
血漿試料中の血中尿素窒素（ＢＵＮ）、及びシスタチンＣの試験結果を、最初の実験について、各々、図４、及び図５に示す。２回目の実験の、血漿試料中の血中尿素窒素（ＢＵＮ）の試験結果を、図９に示す。

【０１７２】

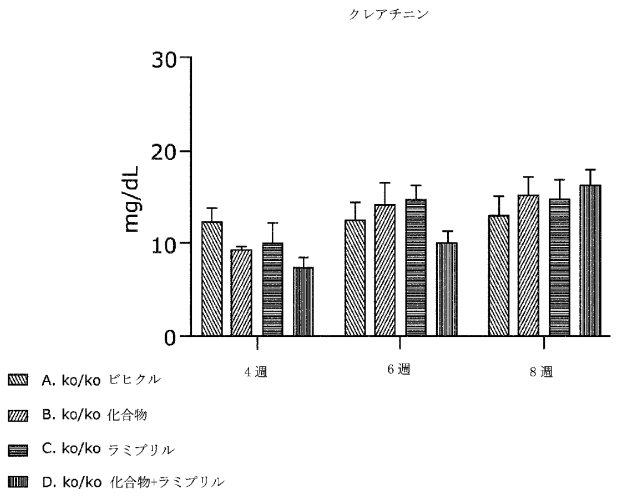
最初の実験では、セタナキシブ単独投与、ラミプリル単独投与、両者の併用投与は、ビヒクル単独投与と比較して、ＢＵＮ、及びシスタチンＣの血漿中濃度の有意な減少を示した。この減少は、全ての治療群で同様であった。２回目の実験では、ラミプリルとセタナキシブの併用は、ＢＵＮの有意な減少を示した。

【図面】

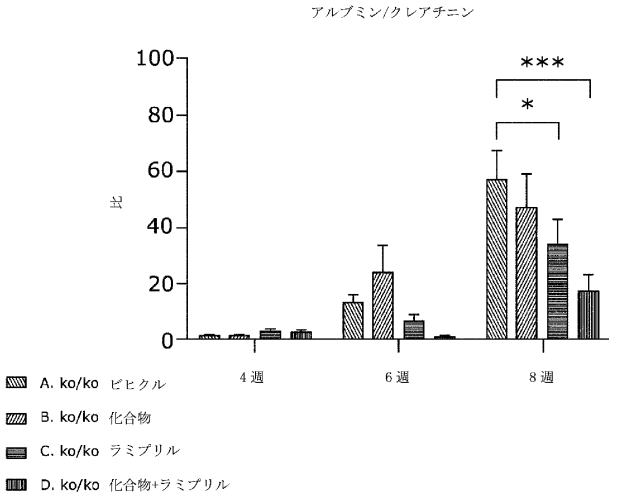
【図１】


アルブミン
15000
10000
5000
0
μg/mL
***
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

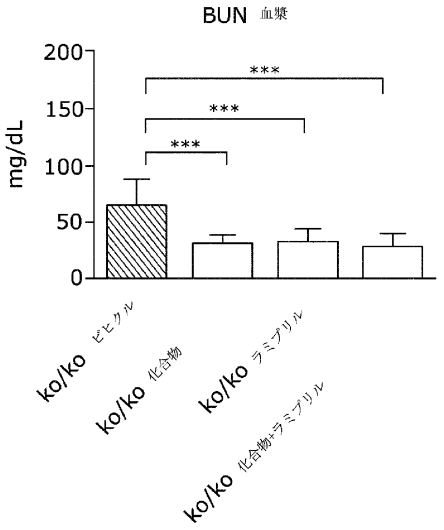
【図２】


クレアチニン
30
20
10
0
mg/dL
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

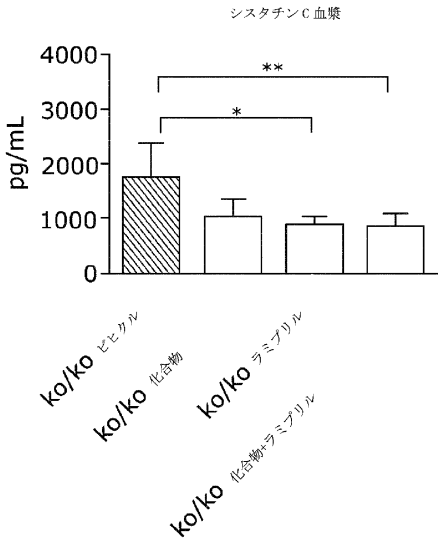
【図３】


アルブミン/クレアチニン
100
80
60
40
20
0
比
***
*
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

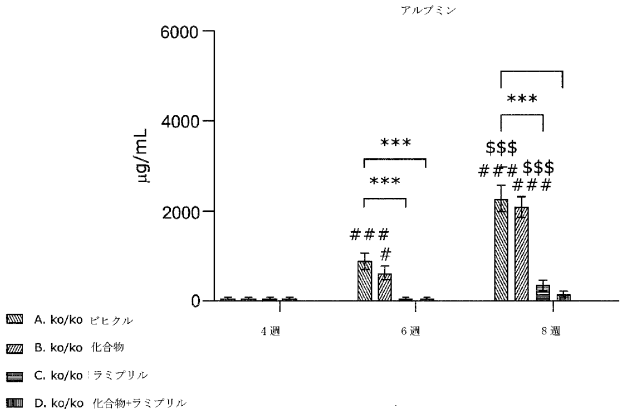
【図４】


BUN 血漿
200
150
100
50
0
mg/dL
***
***
***
ko/ko ビヒクル
ko/ko 化合物
ko/ko ラミプリル
ko/ko 化合物+ラミプリル

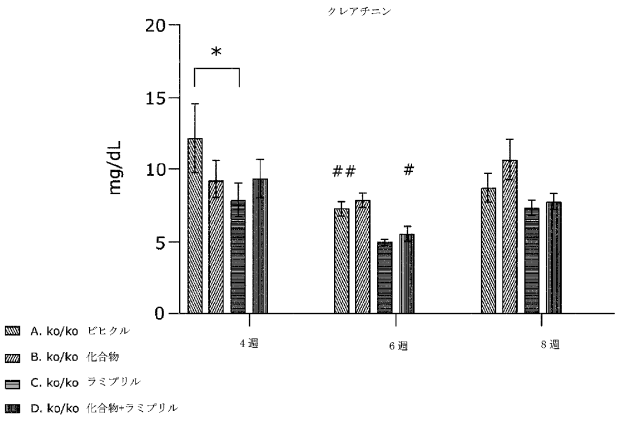
【図５】


シスタチンC血漿
pg/mL
4000
3000
2000
1000
0
**
*
ko/ko ビヒクル
ko/ko 化合物
ko/ko ラミプリル
ko/ko 化合物+ラミプリル

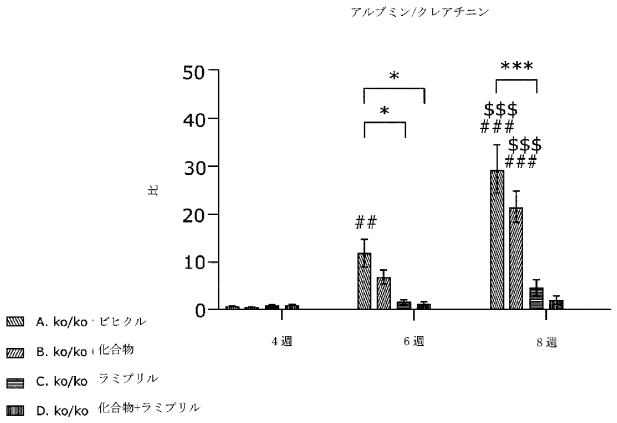
【図６】


アルブミン
μg/mL
6000
4000
2000
0
***
***
###
#
$$$
###
$$$
###
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

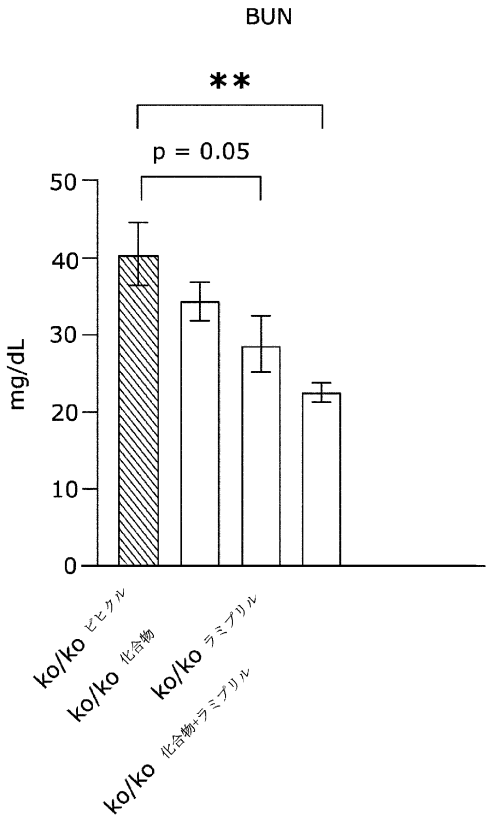
【図７】


クレアチニン
mg/dL
20
15
10
5
0
*
##
#
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

【図８】


アルブミン/クレアチニン
比
50
40
30
20
10
0
*
*
***
$$$
###
$$$
###
##
4週
6週
8週
A. ko/ko ビヒクル
B. ko/ko 化合物
C. ko/ko ラミプリル
D. ko/ko 化合物+ラミプリル

【図９】


BUN
**
p = 0.05
mg/dL
50
40
30
20
10
0
ko/ko ビヒクル
ko/ko 化合物
ko/ko ラミプリル
ko/ko 化合物+ラミプリル

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062242

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/404 A61K31/437 A61K31/551 A61K45/06 A61P43/00
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	THALLAS-BONKE VICKI ET AL: "Preservation of Kidney Function with Combined Inhibition of NADPH Oxidase and Angiotensin-Converting Enzyme in Diabetic Nephropathy", AMERICAN JOURNAL OF NEPHROLOGY, vol. 32, no. 1, 1 January 2010 (2010-01-01), pages 73-82, XP093051498, CH ISSN: 0250-8095, DOI: 10.1159/000314924 the whole document	1,2, 13-15, 18-21

X	WO 2021/097039 A1 (GILEAD SCIENCES INC [US]) 20 May 2021 (2021-05-20)	1-12,20, 21
Y	claims 94, 128	13-15, 17,18

	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2023	26/07/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Collins, Sally

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062242

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG YANQIN ET AL: "Long-term treatment by ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in children with Alport syndrome", PEDIATRIC NEPHROLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 31, no. 1, 7 August 2015 (2015-08-07) , pages 67-72, XP035883599, ISSN: 0931-041X, DOI: 10.1007/S00467-015-3184-5 [retrieved on 2015-08-07] abstract	13-15, 17-19
X	US 2014/100263 A1 (DUFFIELD JEREMY [US] ET AL) 10 April 2014 (2014-04-10)	19
Y	claims 1, 18, 19	13-15, 17,18

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021097039 A1	20-05-2021	AU 2020384883 A1	12-05-2022
		CA 3158743 A1	20-05-2021
		CN 114728168 A	08-07-2022
		EP 4058144 A1	21-09-2022
		JP 2023501599 A	18-01-2023
		KR 20220101137 A	19-07-2022
		TW 202128644 A	01-08-2021
		US 2021171500 A1	10-06-2021
		US 2023212149 A1	06-07-2023
		WO 2021097039 A1	20-05-2021
US 2014100263 A1	10-04-2014	AR 092940 A1	06-05-2015
		AU 2013329427 A1	02-04-2015
		AU 2019210494 A1	15-08-2019
		AU 2021269404 A1	16-12-2021
		BR 112015007709 A2	08-08-2017
		CA 2885605 A1	17-04-2014
		CL 2015000873 A1	14-08-2015
		CN 104718295 A	17-06-2015
		CR 20150236 A	30-06-2015
		CY 1122479 T1	27-01-2021
		DK 2906698 T3	04-11-2019
		EA 201590711 A1	30-07-2015
		EP 2906698 A1	19-08-2015
		EP 3620522 A1	11-03-2020
		ES 2753174 T3	07-04-2020
		HK 1212378 A1	10-06-2016
		HR P20191948 T1	03-04-2020
		HU E045858 T2	28-01-2020
		IL 262200 A	29-11-2018
		JP 6272880 B2	31-01-2018
		JP 2015536301 A	21-12-2015
		JP 2018080190 A	24-05-2018
		JP 2020073479 A	14-05-2020
		JP 2022110140 A	28-07-2022
		KR 20150064072 A	10-06-2015
		KR 20200118245 A	14-10-2020
		KR 20220005634 A	13-01-2022
		LT 2906698 T	11-11-2019
		MX 356340 B	23-05-2018
		MY 183921 A	17-03-2021
		NZ 630596 A	26-05-2017
		PH 12015500781 A1	15-06-2015
		PL 2906698 T3	18-05-2020
		PT 2906698 T	05-11-2019
		SG 11201502748R A	28-05-2015
		SI 2906698 T1	29-11-2019
		TN 2015000099 A1	29-06-2016
		TW 201420120 A	01-06-2014
		UA 116639 C2	25-04-2018
		US 2014100263 A1	10-04-2014
		US 2015299704 A1	22-10-2015
		US 2016319283 A1	03-11-2016
		US 2017369879 A1	28-12-2017
		US 2018298385 A1	18-10-2018
		US 2020283765 A1	10-09-2020
		US 2022098582 A1	31-03-2022
		UY 35069 A	30-04-2014

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062242

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 2014058881 A1	17-04-2014
		ZA 201502087 B	29-06-2016

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI			テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)	A61P	43/00	111	
	A61P	43/00	121	

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

(72)発明者 バラット，ジョナサン
英国，エルイー１６ ７ダブリュービー，マーケット ハーバラ，エアフィールド ビジネス パーク，ハーバラ イノベーション センター，６，メイフィールド アンド カンパニー
(72)発明者 シンドラレヴィエズ，セドリック
フランス，７４３５０ アンディリー，シャマン デ ボワ シャルドン，５５

Ｆターム（参考） 4C084 AA17 MA02 MA35 MA52 NA05 NA14 ZA811 ZA812 ZC411 ZC412 ZC541 ZC542 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC10 BC67 CB05 MA03 MA04 MA35 MA52 NA05 NA14 ZA81 ZC41 ZC54 ZC75