(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-515081
(P2023-515081A)
(43)公表日　令和5年4月12日(2023.4.12)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		４Ｃ０７１
Ａ６１Ｐ　13/12　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	13/12		４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｄ　495/04　(2006.01)		Ｃ０７Ｄ	495/04	１０５Ａ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ　31/4365(2006.01)		Ａ６１Ｋ	31/4365		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全137頁）

(21)出願番号　特願2022-549924(P2022-549924)
(86)(22)出願日　令和3年2月22日(2021.2.22)
(85)翻訳文提出日　令和4年10月17日(2022.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/019084
(87)国際公開番号　WO2021/168430
(87)国際公開日　令和3年8月26日(2021.8.26)
(31)優先権主張番号　62/979,813
(32)優先日　令和2年2月21日(2020.2.21)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　597138069
ケース ウエスタン リザーブ ユニバーシティ
アメリカ合衆国，オハイオ ４４１０６，クリーブランド，ユークリッド アベニュ １０９００
(71)出願人　520374988
インジェ インダストリー アカデミック コーポレーション ファウンデーション
大韓民国，キョンサンナムード，キメーシ，イオバンードン，インジェロ １９７
(74)代理人　100114775
弁理士　高岡 亮一
(74)代理人　100121511
弁理士　小田 直
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腎損傷を治療するための組成物および方法

(57)【要約】
腎障害、疾患、および／または損傷を防止または治療するための方法は、被験体および／または腎臓に治療的有効量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を投与することを含む。
【選択図】図１Ｃ

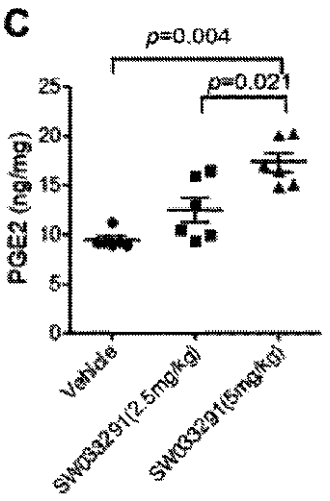
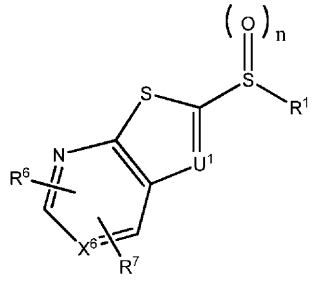


Fig. 1C

【特許請求の範囲】
【請求項１】
腎障害、疾患、および／または損傷を防止または治療するための方法であって、
前記腎障害、疾患、および／または損傷を有する、またはそのリスクがある被験体および／または前記被験体の腎臓に、治療的有効量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を投与すること
を含む、方法。
【請求項２】
前記方法は下記の少なくとも１つを防止または治療する、請求項１に記載の方法：急性腎障害；腎臓への降圧損傷；高血圧性腎疾患；糖尿病性腎疾患；糖尿病性腎症；血管炎および自己免疫疾患由来の腎疾患；虚血性腎損傷；急性腎不全；慢性腎不全；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；急性尿細管壊死；腎硬化症；糸球体硬化症（ｇｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）；微小変化群；特発性膜性腎症；膜性増殖性糸球体腎炎；ベルジェ病；メサンギウム増殖性糸球体腎炎；慢性糸球体腎炎；巣状糸球体硬化症；シェーグレン症候群の腎臓に対する作用；強皮症の腎臓に対する作用；間質性腎炎；ならびに腎提供者、移植レシピエント、および／または移植腎に対する腎移植後の腎損傷。
【請求項３】
前記被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、前記被験体の内在性腎臓ＰＧＥ２レベルを誘導するのに有効な量である、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、腎血管拡張を誘導する、低酸素に対する抵抗性を増強させる、腎血行動態を改善する、腎臓酸化ストレスを減少させる、腎臓炎症を低減させる、および／または腎機能を保存するのに有効な量である、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）およびＮＧＡＬレベルを低減させる、髄質尿細管傷害を減衰させる、髄質急性尿細管壊死（ＡＴＮ）およびアポトーシスを低減させる、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）および炎症性サイトカインの誘導を低減させる、腎細動脈を調節する血管平滑筋細胞における腎臓ＥＰ４　ＰＧＥ２受容体およびＡ２Ａアデノシン受容体を誘導する、腎臓ｃＡＭＰ、ＡＭＰ、およびアデノシンレベルを増加させる、および／またはクレアチニンおよびＫＩＭ－１の誘導を阻害するのに有効な量である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は前記腎損傷前に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項７】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は前記腎損傷前約１分～約７２時間の範囲で投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は前記腎損傷前約１０分～約４８時間の範囲で投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項９】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は前記腎損傷前約３０分～約３６時間の範囲で投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１０】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は前記腎損傷前２時間、８時間、２４時間、または２６時間未満の時に投与される、請求項６に記載の方法。
【請求項１１】
前記腎損傷は、前記被験体における移植と関連する、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記移植は腎移植である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】

腎損傷は、心臓血管手術または敗血症と関連する、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記腎損傷は造影剤誘発性急性腎障害である、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
前記１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式（Ｖ）：
【化１】



（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体（ｔａｔｏｍｅｒ）、もしくは溶媒和物を有し；
式中、
ｎは０－２であり
X^6は独立してＮまたはCR^cであり
R^1、R^6、R^7、およびR^cは同じか、または異なり、各々独立して、水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：C_1－C_{24}アルキル、C_2－C_{24}アルケニル、C_2－C_{24}アルキニル、C_3－C_{20}アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{24}アルカリル、C_6－C_{24}アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（C_1－C_3アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1－C_{24}アルコキシ、C_2－C_{24}アルケニルオキシ、C_2－C_{24}アルキニルオキシ、C_5－C_{20}アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C_2－C_{24}アルコキシカルボニル、C_6－C_{20}アリールオキシカルボニル、C_2－C_{24}アルキルカルボナト、C_6－C_{20}アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C_1－C_{24}アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C_1－C_{24}アルキルアミノ、C_5－C_{20}アリールアミノ、C_2－C_{24}アルキルアミド、ヒドロキシルで置換されたC_2－C_{24}アルキルアミド、C_6－C_{20}アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C_1－C_{24}アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C_1－C_{24}アルキルスルフィニル、C_5－C_{20}アリールスルフィニル、C_1－C_{24}アルキルスルホニル、C_5－C_{20}アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、R^6およびR^7は連結されて、環または多環を形成してもよく、前記環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；ならびに
U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮR^3 R^4であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2Ｘ、Ｏ－CH_2－CH_2Ｘ、CH_2－CH_2－CH_2Ｘ、Ｏ－CH_2－CH_2Ｘ、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’

（式中、ｎ１＝１、２、または３）、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、Ｒ^{3}またはＲ^{4}は存在しなくてもよい、

請求項１～１４のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願

本出願は、２０２０年２月２１日に出願された米国仮出願第６２／９７９，８１３号の優先権を主張し、その内容はその全体として参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【０００２】

急性腎障害（ＡＫＩ）は、高い罹患率および死亡率と関連する重要な臨床的問題である（毎年１７０万人の死亡）。相当な努力が、様々な作用物質および動物モデルを使用した、ＡＫＩについての予防戦略の開発に向けられてきた。予防戦略の進歩にもかかわらず、ＡＫＩに対する特定の治療は未だ開発されていない。

【０００３】

ＡＫＩの主原因は腎虚血再灌流障害（ＩＲＩ）による低酸素および酸化ストレスである。腎血流（ＲＢＦ）の一過性低減期間中、不十分な酸素供給は、腎髄質外層におけるエネルギー障害（ＡＴＰ枯渇）を引き起こす可能性があり、急性尿細管壊死（ＡＴＮ）およびアポトーシスによる尿細管上皮細胞の損傷および死という結果になる。再灌流後の酸素－フリーラジカルによる炎症は、虚血性ＡＫＩの拡張相につながる。低酸素に対する抵抗性および酸化ストレスの低減が虚血性ＡＫＩの治療標的となる。

【発明の概要】

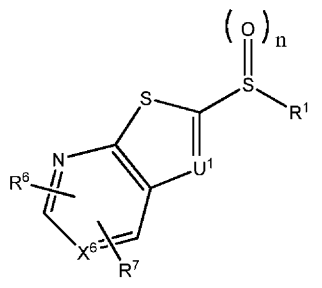
【０００４】

本明細書で記載される実施形態は腎障害、疾患、および／または損傷を防止する、治療する、または、その重症度を低減させる組成物および方法に関する。腎損傷前および／または後での１５－ＰＧＤＨ阻害剤の被験体への投与は腎血管拡張を誘導し、低酸素に対する抵抗性を増強させることができ、腎損傷に対する予防および防止効果が得られることが見出された。これらの利点は１５－ＰＧＤＨ阻害剤のたった１回の投与の予防的使用と関連する可能性がある。１５－ＰＧＤＨ阻害剤の腎損傷を有する、またはそのリスクがある被験体への投与により、腎血行動態が改善し、酸化ストレスの誘導が減少し、炎症の誘導が低減され、腎傷害の複数のマーカーが減衰され、腎機能が保存された。その上、造影剤の投与前および／または後での１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与は、造影剤誘発性急性腎障害（ＣＩＡＫＩ）を防止および／または治療することが見出された。したがって、いくつかの実施形態では、１５－ＰＤＧＨ活性を阻害する組成物および方法は、その必要のある被験体および／または被験体の腎臓において、腎障害、疾患、および／または損傷を防止、治療し、またはその重症度を低減させるために使用することができる。

【０００５】

治療することができる腎障害、疾患、および／または損傷の例としては、下記が挙げられる：腎臓への降圧損傷；高血圧性腎疾患；糖尿病性腎疾患および糖尿病性腎症；血管炎および自己免疫疾患由来の腎疾患、例えば、限定はされないが、エリテマトーデス、多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、および混合性結合組織病；虚血性腎損傷；急性腎不全；慢性腎不全；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；急性尿細管壊死；腎硬化症；糸球体硬化症（ｇｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）；微小変化群；特発性膜性腎症；膜性増殖性糸球体腎炎；ベルジェ病；メサンギウム増殖性糸球体腎炎；慢性糸球体腎炎；巣状糸球体硬化症；シェーグレン症候群の腎臓に対する作用；強皮症の腎臓に対する作用；間質性腎炎；ならびに腎移植後の、腎提供者、移植レシピエント、および／または移植腎に対する腎損傷。

【０００６】
他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は腎虚血再灌流障害（ＩＲＩ）と関連する急性腎障害（ＡＫＩ）を防止または治療することができる。
【０００７】
いくつかの実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、被験体の内在性腎臓ＰＧＥ２レベルを誘導するのに有効な量とすることができる。
【０００８】
他の実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、腎血管拡張を誘導する、低酸素に対する抵抗性を増強させる、腎血行動態を改善する、腎臓酸化ストレスを減少させる、腎臓炎症を低減させる、および、腎機能を保存するのに有効な量とすることができる。
【０００９】
他の実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）およびＮＧＡＬレベルを低減させる、髄質尿細管傷害を減衰させる、髄質急性尿細管壊死（ＡＴＮ）およびアポトーシスを低減させる、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）および炎症性サイトカインの誘導を低減させる、腎細動脈を調節する血管平滑筋細胞における腎臓ＥＰ４　ＰＧＥ２受容体およびＡ２Ａアデノシン受容体を誘導する、腎臓ｃＡＭＰ、ＡＭＰ、およびアデノシンレベルを増加させる、および／またはクレアチニンおよびＫＩＭ－１の誘導を阻害するのに有効な量である。
【００１０】
他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎損傷前に被験体に投与することができる。例えば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎障害、疾患、および／または損傷前、約１分～約７２時間、約１０分～約４８時間、または約３０分～約３６時間の範囲で投与することができる。
【００１１】
他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎障害、疾患、および／または損傷前、約２時間未満、約８時間未満、約２４時間未満、および約２６時間未満から選択される時間に投与することができる。
【００１２】
いくつかの実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は、被験体における臓器移植、例えば腎移植と関連する。
【００１３】
他の実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は、心臓血管手術または敗血症と関連する。
【００１４】
いくつかの実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は造影剤誘発性急性腎障害（ＣＩＡＫＩ）である。
【００１５】
いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式（Ｖ）を有する化合物：
【化１】



（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ、

式中、
ｎは０－２であり
X^6は独立して、ＮまたはＣＲ^{c}であり
R^1、R^6、R^7、およびR^cは同じか、または異なり、各々独立して水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：C_1－C_{24}アルキル、C_2－C_{24}アルケニル、C_2－C_{24}アルキニル、C_3－C_{20}アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{24}アルカリル、C_6－C_{24}アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（C_1－C_3アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1－C_{24}アルコキシ、C_2－C_{24}アルケニルオキシ、C_2－C_{24}アルキニルオキシ、C_5－C_{20}アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C_2－C_{24}アルコキシカルボニル、C_6－C_{20}アリールオキシカルボニル、C_2－C_{24}アルキルカルボナト、C_6－C_{20}アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C_1－C_{24}アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C_1－C_{24}アルキルアミノ、C_5－C_{20}アリールアミノ、C_2－C_{24}アルキルアミド、ヒドロキシルで置換されたC_2－C_{24}アルキルアミド、C_6－C_{20}アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C_1－C_{24}アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C_1－C_{24}アルキルスルフィニル、C_5－C_{20}アリールスルフィニル、C_1－C_{24}アルキルスルホニル、C_5－C_{20}アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、R^6およびR^7は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；ならびに
U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^3またはR^4は存在しなくてもよい。
【００１６】
いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は組換え１５－ＰＧＤＨの酵素活性を、約５ｎＭ～約１０ｎＭの組換え１５－ＰＧＤＨ濃度で、１μＭ未満のIC_{50}で、好ましくは２５０ｎＭ未満のIC_{50}で、より好ましくは５０ｎＭ未満のIC_{50}で、より好ましくは１０ｎＭ未満のIC_{50}で、より好ましくは５ｎＭ未満のIC_{50}で阻害することができる。
【図面の簡単な説明】
【００１７】
【図１】（Ａ－Ｉ）腎虚血－再灌流（Ｉ／Ｒ）障害（ＩＲＩ）を有する１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（１５－ＰＧＤＨ）阻害は、腎損傷バイオマーカーのレベルを減少させることを示す図およびプロットを示す。Ａ：アラキドン酸プロスタグランジン（ＰＧ）生合成経路および１５－ＰＧＤＨ阻害剤の生物活性。Ｃｏｘ、シクロオキシゲナーゼ；ＮＳＡＩＤ、非ステロイド性抗炎症薬。Ｂ：ＳＷ０３３２９１の化学構造

。Ｃ：ＳＷ０３３２９１を用いた１５－ＰＧＤＨの薬理学的阻害を２．５または５ｍｇ／ｋｇのＳＷ０３３２９１またはビヒクルの腹腔内注射後３時間に腎組織中の内在性ＰＧＥ$_2$レベルにより確認した。Ｄ：５ｍｇ／ｋｇのＳＷ０３３２９１またはビヒクルの腹腔内注射後１および３時間での腎組織内のＰＧＥ$_2$レベル。Ｅ：実験設定。マウスを両側性腎臓ＩＲＩに３０分間供し、腎臓ＩＲＩの１時間前、直後、および１２時間後にビヒクル、ＳＷ０３３２９１、またはインドメタシンを注射した。ＦＩ：血中尿素窒素の血清レベル（ＢＵＮ；Ｆ）、クレアチニン（Ｇ）、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ；Ｈ）、および腎損傷分子１（ＫＩＭ－１；Ｉ）。腎機能を腎臓ＩＲＩ後２４時間に評価した。ｎ＝８－１５動物／群。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図２】（Ａ－Ｅ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害により、虚血性急性腎障害を有するマウスにおける腎尿細管細胞死が寛解されることを示す画像およびプロットを示す。腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）前後で、マウスに３回ビヒクル、ＳＷ０３３２９１（５ｍｇ／ｋｇ）、またはインドメタシン（５ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射した。評価を腎臓ＩＲＩ後２４時間に実施した。Ａ：腎臓ＩＲＩ前後に、ビヒクル（ＩＲＩ－ビヒクル）、インドメタシン（ＩＲＩ－インドメタシン）、またはＳＷ０３３２９１（ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１）が注射されたマウスの右（Ｒｔ）および左（Ｌｔ）腎臓の代表的な肉眼所見。腎髄質における血管のうっ血が白色矢印により示される。Ｂ：腎髄質外帯における尿細管損傷の代表的な画像（ヘマトキシリンおよびエオシン染色）。拡大画像におけるスケールバー＝５０μｍ；挿入図におけるスケールバー＝５００μｍ。Ｃ：尿細管損傷スコアの統計解析（ｎ＝２０／群）。Ｄ：腎髄質外帯におけるアポトーシスの代表的な画像（ＴＵＮＥＬ染色）。拡大画像におけるスケールバー＝２５μｍ；挿入図におけるスケールバー＝５００μｍ；Ｅ：アポトーシスの統計解析（ｎ＝２０／群）。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図３】（Ａ－Ｈ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤前処置により、虚血性急性腎障害を有するマウスにおける炎症反応が寛解されることを示すプロットおよびウエスタンブロットを示す。腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）前後で、マウスに３回、ビヒクル、ＳＷ０３３２９１（５ｍｇ／ｋｇ）、またはインドメタシン（５ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射した。評価を腎臓ＩＲＩ後２４時間に実施した。ＡＦ：リアルタイムＰＣＲによる炎症性サイトカインｍＲＮＡ（Ａ－Ｃ）およびＥＬＩＳＡによるタンパク質レベル（Ｄ－Ｆ）。ＡおよびＤ：ＩＬ－１７；ＢおよびＥ：ＴＮＦ－α；ＣおよびＦ：ＩＬ－１β。Ｇ：腎組織における高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１；２９ｋＤａ）のウエスタンブロット（３つの実験の代表）。Ｈ：腎組織におけるＨＭＧＢ１レベルの統計解析（ｎ＝９／群）。ｎ＝９動物／群。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図４】（Ａ－Ｄ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害により、虚血性急性腎障害を有するマウスの髄質外層における腎血管拡張が誘導されることを示すプロットおよび画像を示す。血管拡張を定量するために、髄質外層内の細動脈内面積をα－平滑筋アクチン染色により同定した。評価を術後１日目（ＰＯＤ１）、腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）後２４時間に実施した。Ａ：ビヒクル、インドメタシン、およびＳＷ０３３２９１の投与を用いて、腎ドプラフラックスにより評価した、腎血流の変化の代表的な画像。Ｂ：０時でのシャム動物における、薬物の投与後１時間での、ＳＷ０３３２９１が投与されたシャム動物（シャム－ＳＷ０３３２９１）における、およびＩＲＩに供せられ、ビヒクル、インドメタシン、およびＳＷ０３３２９１が投与されたコホート（その後、ＩＲＩ後２４時間にアッセイされた）における腎血流の統計解析。Ｃ：腎髄質外帯における細動脈の代表的な画像。拡大画像は輪郭が描かれた領域の拡大である。拡大画像におけるスケールバー＝５０μｍ；挿入図におけるスケールバー＝５００μｍ。Ｄ：髄質外層の細動脈内面積の統計解析。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図５】（Ａ－Ｇ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤により

、アデノシン生成が促進され、ｃＡＭＰ／ＡＭＰシグナル経路を介する髄質外層における腎細動脈においてアデノシンＡ$_{2A}$受容体の発現が上方制御されたことを示すプロット、ウエスタンブロット、および画像を示す。評価を腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）後２４時間に実施した。ＡおよびＢ：腎組織におけるｃＡＭＰ（Ａ）およびＡＭＰレベル（Ｂ）の統計解析。ｎ＝１２－１８動物／群。ＣおよびＤ：腎臓（Ｃ）および血清（Ｄ）アデノシンレベルの統計解析。ｎ＝６－１０動物／群。Ｅ：腎組織におけるＡ$_{2A}$受容体タンパク質（４５ｋＤａ）についてのウエスタンブロット（３つの実験の代表）。Ｆ：腎組織におけるＡ$_{2A}$受容体タンパク質レベルの統計解析（ｎ＝９／群）。Ｇ：Ａ$_{2A}$受容体およびα－平滑筋アクチン（α－ＳＭＡ）についての免疫染色した腎臓の代表的な共焦点顕微鏡画像。Ａ$_{2A}$受容体－陽性細胞が腎細動脈髄質外層におけるα－ＳＭＡ－陽性細胞において観察された（黄色）。＊髄質外層におけるα－ＳＭＡ－陽性腎細動脈。スケールバー＝２５μｍ。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図６】（Ａ－Ｌ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤処置により、腎細動脈髄質外層においてＥＰ$_4$受容体の発現が促進されたことを示すプロット、ウエスタンブロット、および画像を示す。評価を腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）後２４時間に実施した。ＡＤ：リアルタイムＰＣＲによる、腎組織におけるＥＰ$_1$（Ａ）、ＥＰ$_2$（Ｂ）、ＥＰ$_3$（Ｃ）、およびＥＰ$_4$（Ｄ）受容体ｍＲＮＡレベルの統計解析。ｎ＝６－１０動物／群。Ｅ：腎組織におけるＥＰ$_4$受容体タンパク質（７３ｋＤａ）についてのウエスタンブロット（３つの実験の代表）。Ｆ：腎組織におけるＥＰ$_4$受容体タンパク質レベルの統計解析（ｎ＝８／群、シャムを除く、ｎ＝６）。Ｇ：ＥＰ$_4$受容体（緑）、α－平滑筋アクチン（α－ＳＭＡ；赤）、およびＤＡＰＩ（青）－染色腎臓切片についての代表的な共焦点顕微鏡画像。ＥＰ$_4$受容体－陽性細胞が腎細動脈髄質外層におけるα－ＳＭＡ－陽性細胞において観察された（矢印）。＊髄質外層におけるα－ＳＭＡ－陽性腎細動脈。スケールバー＝２５μｍ。Ｈ－Ｌ：ＩＲＩ－誘導腎損傷のＳＷ０３３２９１寛解に対するＥＰ$_4$阻害剤ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８の効果。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図７】（Ａ－Ｆ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤前処置により腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）後の腎機能障害が軽減されることを示すプロットを示す。Ａ：３つの異なる注射プロトコルについての実験設定。マウスに３つの異なる注射プロトコルに従い、ビヒクルまたはＳＷ０３３２９１（５ｍｇ／ｋｇ）を注射した。腎機能を腎臓ＩＲＩ後２４時間に評価した。ＢＤ：血中尿素窒素（ＢＵＮ；Ｂ）、クレアチニン（Ｃ）、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ；Ｄ）、および腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１；Ｅ）の血清レベル。ｎ＝９－１１動物／群。Ｆ：腎血流。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図８】（Ａ－Ｈ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤の単回投与による前処置により、腎虚血－再灌流障害（ＩＲＩ）後のＰＧＥ$_2$レベルの増加および腎傷害が減衰されることを示すプロットを示す。虚血性急性腎障害後の腎組織または血清における関連因子の発現変化が示される。Ａ：腎組織におけるマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）レベル。Ｂ－Ｄ：血清中の好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ；Ｂ）、腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１；Ｃ）、およびクレアチニン（Ｄ）レベル。ＥおよびＦ：腎臓ＰＧＥ$_2$レベル（Ｅ）および血清ＰＧＥ$_2$レベル（Ｆ）。ＧおよびＨ：腎組織におけるＥＰ$_4$受容体（Ｇ）およびＡ$_{2A}$受容体（Ｈ）ｍＲＮＡレベル。ｎ＝４－８動物／群。データは平均±ＳＥとして提示される。分析を、スチューデントｔ検定を用いて実施した。

【図９】虚血性急性腎障害における１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（１５－ＰＧＤＨ）阻害剤（ＰＧＤＨ－ｉ）による腎臓内血管拡張のメカニズム図を示す。１５－ＰＧＤＨ阻害剤前処置により、腎臓内での虚血性イベント前のＰＧＥ$_2$の分解を阻害することにより、内在性ＰＧＥ$_2$が増加する。内在性ＰＧＥ$_2$は活性化ＥＰ$_4$受容体により血管拡張を誘導する。ＥＰ$_4$受容体の活性化は、血管平滑筋細胞における細胞内ｃＡＭＰレベルおよび血管拡張に対する効果を増加させる。増加したｃＡＭＰは、アデノ

シン（ＡＤＯ）基質ＡＭＰに変換され、ひいては、血管内アデノシンレベルが増加する。ＡＤＯはA_{2A}受容体を活性化し、血管拡張を誘導する。他方、非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）、シクロオキシゲナーゼ（ｃｏｘ）阻害剤は、１５－ＰＧＤＨ阻害剤の血行動態効果と対照的に、血管収縮につながる。ＡＡ、アラキドン酸；ｅＰＤＥ、細胞外ホスホジエステラーゼ；ＲＢＣ、赤血球。

【図１０】（Ａ－Ｅ）造影剤誘発性急性腎障害（ＣＩＡＫＩ）の確立を示す表、図およびグラフを示す。

【図１１】（Ａ－Ｅ）造影剤誘発性急性腎障害の１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ（１５－ＰＧＤＨ）阻害により、腎損傷バイオマーカーのレベルが減少することを示すプロットおよび図を示す。（Ａ）５ｍｇ／ｋｇのＳＷ０３３２９１またはビヒクルの腹腔内注射１時間後の、腎組織におけるプロスタグランジンE_2（ＰＧＥ２）レベル。（Ｂ）実験設定：マウスは、ＳＷ０３３２９１、ＰＧＥ１、ＰＧＥ２、またはビヒクルを、１０ｇＩ／ｋｇのイオジキサノールの投与の１時間前、直後、ならびに８、１６、および２４時間後に受けた。（Ｃ－Ｅ）それぞれ、クレアチニン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、および腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１）の血清レベル。腎機能を造影剤（ＣＭ）注射後４８時間に評価した。＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１。

【図１２】（Ａ－Ｅ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害により、造影剤誘発性急性腎障害マウスにおいて腎尿細管細胞死が寛解されることを示す画像およびプロットを示す。造影剤（ＣＭ）投与前後に、マウスに、ビヒクル、ＳＷ０３３２９１（１５－ＰＧＤＨ阻害剤；５ｍｇ／ｋｇ）、プロスタグランジンE_1（ＰＧＥ１；２０ｍｇ／ｋｇ）、またはＰＧＥ２（５ｍｇ／ｋｇ）を腹腔内注射した。評価を静脈内ＣＭ注射後４８時間に実施した。（Ａ）正常マウスの、およびＣＭ　ビヒクル、ＣＭ　ＳＷ０３３２９１、ＣＭ　ＰＧＥ１、またはＣＭ　ＰＧＥ２の注射後の左および右腎臓の代表的な肉眼所見。髄質外層領域における腎臓のうっ血が黒色矢印により示される。（Ｂ）腎髄質外帯における尿細管損傷の代表的な画像（ヘマトキシリンおよびエオシン染色）。小パネルにおけるスケールバー、５００ｌｍおよび拡大画像におけるスケールバー、５０μｍ。（Ｃ）尿細管損傷スコアの統計解析（ｎ＝２０／群）。（Ｄ）腎髄質外帯におけるアポトーシスの代表的な画像（末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼｄＵＴＰニック末端標識染色）。小パネルにおけるスケールバー、５００μｍ、拡大画像におけるスケールバー、２５μｍ。（Ｅ）アポトーシスの統計解析（ｎ＝２０／群）。＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．００１。

【図１３】（Ａ－Ｃ）ヒト腎近位尿細管上皮細胞（ｈＲＰＴＥＣ）におけるイオジキサノール誘導アポトーシスへの１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害剤効果を示す、画像およびグラフを示す。ｈＲＰＴＥＣをＳＷ０３３２９１（１５－ＰＧＤＨ阻害剤）、プロスタグランジンE_1（ＰＧＥ１）、またはＰＧＥ２を用いて、ビジパーク（イオジキサノール５０ｍｇＩ／ｍＬ）と同時に処理した。（Ａ）ビジパーク（イオジキサノール５０ｍｇＩ／ｍＬ）処理後２４時間でのｈＲＰＴＥＣ生存率の代表的な写真。（Ｂ）ＭＴＴアッセイによるｈＲＰＴＥＣ生存率の定量化。（Ｃ）フローサイトメトリーによるｈＲＰＴＥＣアポトーシスの定量化；＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．００１。ＣＭ：造影剤。

【図１４】（Ａ－Ｆ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害により、アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）－アデノシンシグナル経路を介して、髄質外層において腎血管拡張が誘導されることを示す、画像およびプロットを示す。（Ａ）腎髄質外帯における細動脈の代表的な画像。拡大画像は輪郭が描かれた領域の拡大である。（Ｂ）髄質外層の細動脈内面積の統計解析。（Ｃ）造影剤誘発性急性腎障害マウスにおける、ビヒクル、ＳＷ０３３２９１（阻害剤）、プロスタグランジンE_1（ＰＧＥ１）、またはＰＧＥ２の投与後の腎血流の統計解析。（Ｄ）研究群の腎血液フラックス測定の代表的な画像。（Ｅ、Ｆ）腎組織におけるＡＭＰおよびアデノシンレベルの統計解析。＊ｐ＜０．０５；＊＊ｐ＜０．０１；＊＊＊ｐ＜０．００１。スケールバー、５００μｍ；拡大画像における

スケールバー、５０μｍ　ＣＭ：造影剤。
【図１５】（Ａ－Ｈ）１５－ヒドロキシプロスタグランジンデヒドロゲナーゼ阻害により、腎組織におけるプロスタグランジン$Ｅ_2$（ＰＧＥ２）受容体（ＥＰ）発現のレベルが変化することを示す、プロットを示す。１５－ＰＧＤＨ阻害剤、ＳＷ０３３２９１の保護効果は、ＥＰ４アンタゴニスト、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８によりブロックすることができる。（Ａ－Ｄ）ＥＰ発現レベルの統計解析。（Ｅ－Ｇ）造影剤誘発性急性腎障害モデルにおけるＯＮＯ－ＡＥ３－２０８の有無によるクレアチニン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、および腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１）の血清レベル。（Ｈ）腎血流の統計解析。ｐ＜０．０５；ｐ＜０．０１；ｐ＜０．００１；ＣＭ：造影剤。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
下記用語は当業者により、よく理解されると考えられるが、下記定義は現在開示されている対象物の説明を促進するために明記される。
【００１９】
本明細書では、この説明および特許請求の範囲において使用される動詞「を含む」およびその活用形はその非限定的意味で使用され、その単語に続くアイテムが含まれるが、具体的に言及されていないアイテムは排除されないことを意味する。本発明は適当に、特許請求の範囲で記載されるステップ、要素、および／または試薬「を含む」、「から構成される」、または「から本質的に構成される」ことができる。
【００２０】
特許請求の範囲は、いずれかの任意的な要素を排除するように作成することができることにさらに注意すべきである。そのようなものとして、この陳述は、請求要素の列挙に関連して「だけ」、「のみ」などの排他的用語の使用、または「否定的」限定の使用のための先行詞として機能することが意図される。
【００２１】
「薬学的に許容される」という用語は、ヒトおよび動物の組織と接触して使用するのに好適で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー応答、などがなく、合理的なリスク・ベネフィット比に見合っており、正当な医学的判断の範囲内のそれらの使用目的に有効であることを意味する。
【００２２】
「薬学的に許容される塩」という用語は、塩基として機能する活性化合物を、無機もしくは有機酸と反応させ、塩、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、カンファースルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、コハク酸、クエン酸、ギ酸、臭化水素酸、安息香酸、酒石酸、フマル酸、サリチル酸、マンデル酸、炭酸、などの塩を形成させることにより得られるものを含む。当業者であればさらに、酸付加塩が、化合物の適切な無機もしくは有機酸との、多くの公知の方法のいずれかを介した反応により調製され得ることを認識するであろう。「薬学的に許容される塩」という用語はまた、酸として機能する活性化合物を無機もしくは有機塩基と反応させ、塩、例えば、エチレンジアミン、Ｎ－メチル－グルカミン、リジン、アルギニン、オルニチン、コリン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、プロカイン、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン、ジエチルアミン、ピペラジン、トリス－（ヒドロキシメチル）－アミノメタン、水酸化テトラメチルアンモニウム、トリエチルアミン、ジベンジルアミン、エフェナミン、デヒドロアビエチルアミン、Ｎ－エチルピペリジン、ベンジルアミン、テトラメチルアンモニウム、テトラエチルアンモニウム、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、塩基性アミノ酸、などの塩を形成させることにより得られるものを含む。無機もしくは金属塩の非限定的な例としては、リチウム、ナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム塩などが挙げられる。
【００２３】
加えて、本明細書で記載される化合物の塩は、水和もしくは未水和（無水）形態で、または他の溶媒分子を有する溶媒和物として存在することができる。水和物の非限定的な例

としては一水和物、二水和物、などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としてはエタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物、などが挙げられる。

【００２４】

「溶媒和物」という用語は、化学量論もしくは非化学量論量のいずれかの溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。いくつかの化合物は、固定モル比の溶媒分子を結晶固体状態でトラップし、よって、溶媒和物を形成する傾向を有する。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールである場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は１つ以上の水の分子の物質の１つとの組み合わせにより形成され、その中で、水はその分子状態をH_2Oとして保持し、そのような組み合わせは１つ以上の水和物を形成することができる。

【００２５】

本明細書で記載される化合物および塩は、エノールおよびイミン型、ならびにケトおよびエナミン型を含むいくつかの互変異性型、ならびに、幾何異性体、およびそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は溶液中で設定される互変異性体の混合物として存在する。固体形態では、通常、１つの互変異性体が優位を占める。１つの互変異性体について記載され得たとしても、本出願は本化合物の全ての互変異性体を含む。互変異性体は平衡状態で存在し、１つの異性体型からもう一方の異性体型に容易に変換される２つ以上の構造異性体の１つである。この反応により、水素原子のホルマール移動が得られ、その後、隣接する共役二重結合の切換えが続く。互変異性が可能な溶液では、互変異性体の化学平衡が達成される。互変異性体の正確な比率はいくつかの因子、例えば温度、溶媒、およびｐＨに依存する。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は互変異性と呼ばれる。

【００２６】

可能な様々な型の互変異性のうち、２つが普通に観察される。ケト・エノール互変異性では、電子および水素原子の同時シフトが起こる。

【００２７】

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

【００２８】

下記用語は、本明細書では、別記されない限り、下記意味を有する：

「アミノ」は、$-NH_2$ラジカルを示す。

「シアノ」は、－ＣＮラジカルを示す。

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードラジカルを示す。

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、－ＯＨラジカルを示す。

「イミノ」は、＝ＮＨ置換基を示す。

「ニトロ」は、$-NO_2$ラジカルを示す。

「オキソ」は、＝Ｏ置換基を示す。

「チオキソ」は、＝Ｓ置換基を示す。

【００２９】

「アルキル」または「アルキル基」は、１～１２個の炭素原子を有し、分子の残りに単結合により結合される完全飽和、直鎖もしくは分枝炭化水素鎖ラジカルを示す。１～１２の任意の数の炭素原子を含むアルキルが含まれる。１２までの炭素原子を含むアルキルはC_1-C_{12}アルキルであり、１０までの炭素原子を含むアルキルはC_1-C_{10}アルキルであり、６までの炭素原子を含むアルキルはC_1-C_6アルキルであり、５までの炭素原子を含むアルキルはC_1-C_5アルキルである。C_1-C_5アルキルは、C_5アルキル、C_4アルキル、C_3アルキル、C_2アルキルおよびC_1アルキル（すなわち、メチル）を含む。C_1-C_6アルキルは、C_1-C_5アルキルについて以上で記載される全ての部

分を含むが、Ｃ６アルキルもまた含む。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{10}$アルキルは、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{5}$アルキルおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルについて以上で記載される全ての部分を含むが、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$およびＣ$_{10}$アルキルもまた含む。同様に、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルは、前記部分を全て含むが、Ｃ$_{11}$およびＣ$_{12}$アルキルもまた含む。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルの非限定的な例としては、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｓｅｃ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｔ－アミル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、ｎ－オクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル、ｎ－ウンデシル、およびｎ－ドデシルが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、アルキル基は任意で置換され得る。

【００３０】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」は、１～１２個の炭素原子を有する、完全飽和、直鎖もしくは分枝二価炭化水素鎖ラジカルを示す。Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキレンの非限定的な例としては、メチレン、エチレン、プロピレン、ｎ－ブチレン、エテニレン、プロペニレン、ｎ－ブテニレン、プロピニレン、ｎ－ブチニレン、などが挙げられる。アルキレン鎖は単結合を介して分子の残りに、および、単結合を介してラジカル基に結合される。アルキレン鎖の分子の残りおよびラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介することができる。明細書において特に別記されない限り、アルキレン鎖は任意で置換され得る。

【００３１】

「アルケニル」または「アルケニル基」は、２～１２個の炭素原子を有し、かつ、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖もしくは分枝炭化水素鎖ラジカルを示す。各アルケニル基は分子の残りに単結合により結合される。２～１２の任意の数の炭素原子を含むアルケニル基が含まれる。１２までの炭素原子を含むアルケニル基はＣ$_{2}$－Ｃ$_{12}$アルケニルであり、１０までの炭素原子を含むアルケニルはＣ$_{2}$－Ｃ$_{10}$アルケニルであり、６までの炭素原子を含むアルケニル基はＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルであり、５までの炭素原子を含むアルケニルはＣ$_{2}$－Ｃ$_{5}$アルケニルである。Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{5}$アルケニルはＣ$_{5}$アルケニル、Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{3}$アルケニル、およびＣ$_{2}$アルケニルを含む。Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルはＣ$_{2}$－Ｃ$_{5}$アルケニルについて以上で記載される全ての部分を含むが、Ｃ$_{6}$アルケニルもまた含む。Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$アルケニルはＣ$_{2}$－Ｃ$_{5}$アルケニルおよびＣ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニルについて以上で記載される全ての部分を含むが、Ｃ$_{7}$、Ｃ$_{8}$、Ｃ$_{9}$およびＣ$_{10}$アルケニルもまた含む。同様に、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$アルケニルは前記部分を全て含むが、Ｃ$_{11}$およびＣ$_{12}$アルケニルもまた含む。Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{12}$アルケニルの非限定的な例としては、エテニル（ビニル）、１－プロペニル、２－プロペニル（アリル）、イソ－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、１－ペンテニル、２－ペンテニル、３－ペンテニル、４－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、２－ヘプテニル、３－ヘプテニル、４－ヘプテニル、５－ヘプテニル、６－ヘプテニル、１－オクテニル、２－オクテニル、３－オクテニル、４－オクテニル、５－オクテニル、６－オクテニル、７－オクテニル、１－ノネニル、２－ノネニル、３－ノネニル、４－ノネニル、５－ノネニル、６－ノネニル、７－ノネニル、８－ノネニル、１－デセニル、２－デセニル、３－デセニル、４－デセニル、５－デセニル、６－デセニル、７－デセニル、８－デセニル、９－デセニル、１－ウンデセニル、２－ウンデセニル、３－ウンデセニル、４－ウンデセニル、５－ウンデセニル、６－ウンデセニル、７－ウンデセニル、８－ウンデセニル、９－ウンデセニル、１０－ウンデセニル、１－ドデセニル、２－ドデセニル、３－ドデセニル、４－ドデセニル、５－ドデセニル、６－ドデセニル、７－ドデセニル、８－ドデセニル、９－ドデセニル、１０－ドデセニル、および１１－ドデセニルが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、アルキル基は任意で置換され得る。

【００３２】

「アルケニレン」または「アルケニレン鎖」は、２～１２個の炭素原子を有し、かつ、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する直鎖もしくは分枝二価炭化水素鎖ラジカルを示す

。C_2－C_{12}アルケニレンの非限定的な例としては、エテン、プロペン、ブテン、などが挙げられる。アルケニレン鎖は単結合を介して分子の残りに、および、単結合を介してラジカル基に結合される。アルケニレン鎖の分子の残りおよびラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介することができる。明細書において特に別記されない限り、アルケニレン鎖は任意で置換され得る。

【００３３】

「アルキニル」または「アルキニル基」は、２～１２個の炭素原子を有し、かつ、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖もしくは分枝炭化水素鎖ラジカルを示す。各アルキニル基は分子の残りに単結合により結合される。２～１２の任意の数の炭素原子を含むアルキニル基が含まれる。１２までの炭素原子を含むアルキニル基はC_2－C_{12}アルキニルであり、１０までの炭素原子を含むアルキニルはC_2－C_{10}アルキニルであり、６までの炭素原子を含むアルキニル基はC_2－C_6アルキニルであり、５までの炭素原子を含むアルキニルはC_2－C_5アルキニルである。C_2－C_5アルキニルは、C_5アルキニル、C_4アルキニル、C_3アルキニル、およびC_2アルキニルを含む。C_2－C_6アルキニルは、C_2－C_5アルキニルについて以上で記載される全ての部分を含むが、C_6アルキニルもまた含む。C_2－C_{10}アルキニルは、C_2－C_5アルキニルおよびC_2－C_6アルキニルについて以上で記載される全ての部分を含むが、C_7、C_8、C_9およびC_{10}アルキニルもまた含む。同様に、C_2－C_{12}アルキニルは、前記部分を全て含むが、C_{11}およびC_{12}アルキニルもまた含む。C_2－C_{12}アルケニルの非限定的な例としては、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルなどが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、アルキル基は任意で置換され得る。

【００３４】

「アルキニレン」または「アルキニレン鎖」は、２～１２個の炭素原子を有し、かつ、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する直鎖もしくは分枝二価炭化水素鎖ラジカルを示す。C_2－C_{12}アルキニレンの非限定的な例としては、エチニレン、プロパルギレンなどが挙げられる。アルキニレン鎖は単結合を介して分子の残りに、および、単結合を介してラジカル基に結合される。アルキニレン鎖の分子の残りおよびラジカル基への結合点は、鎖内の１つの炭素または任意の２つの炭素を介することができる。明細書において特に別記されない限り、アルキニレン鎖は任意で置換され得る。

【００３５】

「アルコキシ」は、式－OR_aのラジカルを示し、R_aは１～１２個の炭素原子を含む、以上で規定されるアルキル、アルケニルまたはアルキニルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、アルコキシ基は任意で置換され得る。

【００３６】

「アルキルアミノ」は、式－NHR_aまたは－NR_aR_aのラジカルを示し、各R_aは、独立して、１～１２個の炭素原子を含む、以上で規定されるアルキル、アルケニルまたはアルキニルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、アルキルアミノ基は任意で置換され得る。

【００３７】

「アルキルカルボニル」は、－C（＝O）R_a部分を示し、R_aは以上で規定されるアルキル、アルケニルまたはアルキニルラジカルである。アルキルカルボニルの非限定的な例はメチルカルボニル（「アセタール」）部分である。アルキルカルボニル基はまた、「C_w－C_zアシル」と呼ぶことができ、wおよびzは、以上で規定されるR_aにおける炭素の数の範囲を示す。例えば、「C_1－C_{10}アシル」は、以上で規定されるアルキルカルボニル基を示し、R_aは以上で規定されるC_1－C_{10}アルキル、C_2－C_{10}アルケニル、またはC_2－C_{10}アルキニルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、アルキルカルボニル基は任意で置換され得る。

【００３８】

「アリール」は、水素、６～１８個の炭素原子および少なくとも１つの芳香環を含む炭化水素環系ラジカルを示す。この発明の目的のために、アリールラジカルは、単環、二環

、三環または四環系とすることができ、縮合または架橋環系を含むことができる。アリールラジカルとしては、フェニル（ベンゼン）、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレン、およびトリフェニレンから誘導されるアリールラジカルが挙げられるが、それらに限定されない。明細書において特に別記されない限り、「アリール」という用語は、任意で置換されたアリールラジカルを含むことが意味される。

【００３９】

「アラルキル」または「アリールアルキル」は、式－Ｒ$_b$－Ｒ$_c$のラジカルを示し、Ｒ$_b$は以上で規定されるアルキレン基であり、Ｒ$_c$は以上で規定される１つ以上のアリールラジカルである。アラルキルラジカルとしては、ベンジル、ジフェニルメチルなどが挙げられるが、それらに限定されない。明細書において特に別記されない限り、アラルキル基は任意で置換され得る。

【００４０】

「アラルケニル」または「アリールアルケニル」は、式－Ｒ$_b$－Ｒ$_c$のラジカルを示し、Ｒ$_b$は以上で規定されるアルケニレン基であり、Ｒ$_c$は以上で規定される１つ以上のアリールラジカルである。明細書において特に別記されない限り、アラルケニル基は任意で置換され得る。

【００４１】

「アラルキニル」または「アリールアルキニル」は、式－Ｒ$_b$－Ｒ$_c$のラジカルを示し、Ｒ$_b$は以上で規定されるアルキニレン基であり、Ｒ$_c$は以上で規定される１つ以上のアリールラジカルである。明細書において特に別記されない限り、アラルキニル基は任意で置換され得る。

【００４２】

「カルボシクリル」、「環状炭素」または「炭素環」は、環構造を示し、環を形成する原子は各々、炭素である。環状炭素は環内に３～２０個の炭素原子を含むことができる。環状炭素はアリールおよびシクロアルキルを含む。シクロアルケニルおよびシクロアルキニルは本明細書で規定される通りである。明細書において特に別記されない限り、カルボシクリル基は任意で置換され得る。

【００４３】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみから構成される、安定な非芳香族単環または多環完全飽和炭化水素ラジカルを示し、３～２０個の炭素原子、好ましくは３～１０個の炭素原子を有し、分子の残りに単結合により結合される縮合、架橋、またはスパイラル環系を含むことができる。単環シクロアルキルラジカルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環シクロアルキルラジカルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、などが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、シクロアルキル基は任意で置換され得る。

【００４４】

「シクロアルケニル」は、炭素および水素原子のみから構成され、１つ以上の炭素－炭素二重結合を有する安定な非芳香族単環または多環炭化水素ラジカルを示し、３～２０個の炭素原子、好ましくは３～１０個の炭素原子を有し、分子の残りに単結合により結合される縮合、架橋、またはスパイラル環系を含むことができる。単環シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル（ｃｙｃｌｏｃｔｅｎｙｌ）、などが挙げられる。多環シクロアルケニルラジカルとしては、例えば、ビシクロ［２．２．１］ヘプト－２－エニルなどが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、シクロアルケニル基は任意で置換され得る。

【００４５】

「シクロアルキニル」は、炭素および水素原子のみから構成され、１つ以上の炭素－炭素三重結合を有する安定な非芳香族単環または多環炭化水素ラジカルを示し、３～２０個の炭素原子、好ましくは３～１０個の炭素原子を有し、分子の残りに単結合により結合される縮合、架橋、またはスパイラル環系を含むことができる。単環シクロアルキニルラジカルとしては、例えば、シクロヘプチニル、シクロオクチニル、などが挙げられる。明細書において特に別記されない限り、シクロアルキニル基は任意で置換され得る。

【００４６】

「シクロアルキルアルキル」は、式－R_b－R_dのラジカルを示し、R_bは以上で規定されるアルキレン、アルケニレン、またはアルキニレン基であり、R_dは以上で規定されるシクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、シクロアルキルアルキル基は任意で置換され得る。

【００４７】

「ハロアルキル」は、以上で規定される１つ以上のハロラジカルにより置換された、以上で規定されるアルキルラジカルを示し、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチル、などである。明細書において特に別記されない限り、ハロアルキル基は任意で置換され得る。

【００４８】

「ハロアルケニル」は、以上で規定される１つ以上のハロラジカルにより置換された、以上で規定されるアルケニルラジカルを示し、例えば、１－フルオロプロペニル、１，１－ジフルオロブテニル、などである。明細書において特に別記されない限り、ハロアルケニル基は任意で置換され得る。

【００４９】

「ハロアルキニル」は、以上で規定される１つ以上のハロラジカルにより置換された、以上で規定されるアルキニルラジカルを示し、例えば、１－フルオロプロピニル、１－フルオロブチニル、などである。明細書において特に別記されない限り、ハロアルキニル基は任意で置換され得る。

【００５０】

「ヘテロシクリル」、「複素式環」または「複素環」は、２～１２個の炭素原子および１～６個の、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子から構成される、安定な３～２０員非芳香族、部分芳香族、または芳香環ラジカルを示す。ヘテロシクリルまたは複素環は以下で規定されるヘテロアリールを含む。明細書において特に別記されない限り、ヘテロシクリルラジカルは、単環、二環、三環または四環系とすることができ、縮合、架橋、およびスパイラル環系を含むことができ；ヘテロシクリルラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は任意で酸化させることができ；窒素原子は任意で四級化させることができ；ヘテロシクリルラジカルは部分または完全飽和させることができる。そのようなヘテロシクリルラジカルの例としては、アジリジニル、オキセタニル（ｏｅｘｔａｎｙｌ）、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、ピリジン－オン、などが挙げられるが、それらに限定されない。単結合によるヘテロシクリル、複素式環、または複素環の分子の残りへの結合点は環員原子を介し、これは炭素または窒素とすることができる。明細書において特に別記されない限り、ヘテロシクリル基は任意で置換され得る。

【００５１】

「ヘテロシクリルアルキル」は、式－R_b－R_eのラジカルを示し、R_bは以上で規定

されるアルキレン基であり、R_eは以上で規定されるヘテロシクリルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロシクリルアルキル基は任意で置換され得る。

【００５２】

「ヘテロシクリルアルケニル」は、式－R_b－R_eのラジカルを示し、R_bは以上で規定されるアルケニレン基であり、R_eは以上で規定されるヘテロシクリルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロシクリルアルケニル基は任意で置換され得る。

【００５３】

「ヘテロシクリルアルキニル」は、式－R_b－R_eのラジカルを示し、R_bは以上で規定されるアルキニレン基であり、R_eは以上で規定されるヘテロシクリルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロシクリルアルキニル基は任意で置換され得る。

【００５４】

「Ｎ－ヘテロシクリル」は、少なくとも１つの窒素を含む、以上で規定されるヘテロシクリルラジカルを示し、ヘテロシクリルラジカルの分子の残りへの結合点はヘテロシクリルラジカルにおける窒素原子を介する。明細書において特に別記されない限り、Ｎ－ヘテロシクリル基は任意で置換され得る。

【００５５】

「ヘテロアリール」は、環員として１～１３個の炭素原子および１～６個の、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択されるヘテロ原子を有する、５～２０員環系ラジカルを示す。この発明の目的のために、ヘテロアリールラジカルは、単環、二環、三環または四環系とすることができ、縮合または架橋環系を含むことができ、ヘテロ原子環員を含む少なくとも１つの環は芳香族である。ヘテロアリールラジカル中の窒素、炭素または硫黄原子は任意で酸化させることができ、窒素原子は任意で四級化させることができる。例としては、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾキサゾリル、ベンゾジオキサゾリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾロピリジン、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわち、チエニル）が挙げられるが、それらに限定されない。明細書において特に別記されない限り、ヘテロアリール基は任意で置換され得る。

【００５６】

「Ｎ－ヘテロアリール」は、少なくとも１つの窒素を含む以上で規定されるヘテロアリールラジカルを示し、ヘテロアリールラジカルの分子の残りへの結合点はヘテロアリールラジカルにおける窒素原子を介する。明細書において特に別記されない限り、Ｎ－ヘテロアリール基は任意で置換され得る。

【００５７】

「ヘテロアリールアルキル」は、式－R_b－R_fのラジカルを示し、R_bは以上で規定

されるアルキレン鎖であり、R_fは以上で規定されるヘテロアリールラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロアリールアルキル基は任意で置換され得る。

【００５８】

「ヘテロアリールアルケニル」は、式－R_b－R_fのラジカルを示し、R_bは以上で規定されるアルケニレン鎖であり、R_fは以上で規定されるヘテロアリールラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロアリールアルケニル基は任意で置換され得る。

【００５９】

「ヘテロアリールアルキニル」は、式－R_b－R_fのラジカルを示し、R_bは以上で規定されるアルキニレン鎖であり、R_fは以上で規定されるヘテロアリールラジカルである。明細書において特に別記されない限り、ヘテロアリールアルキニル基は任意で置換され得る。

【００６０】

「チオアルキル」は、式－SR_aのラジカルを示し、R_aは以上で規定され、１～１２個の炭素原子を含むアルキル、アルケニル、またはアルキニルラジカルである。明細書において特に別記されない限り、チオアルキル基は任意で置換され得る。

【００６１】

「置換された」という用語は、本明細書では、少なくとも１つの水素原子が、限定はされないが、下記などの非水素原子への結合に取って代われた、上記基（例えば、アルキル、アルキレン、アルケニル、アルケニレン、アルキニル、アルキニレン、アルコキシ、アルキルアミノ、アルキルカルボニル、チオアルキル、アリール、アラルキル、カルボシクリル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルケニル、ヘテロアリールアルキニル、など）のいずれかを意味する：Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、およびＩなどのハロゲン原子；ヒドロキシル基、アルコキシ基、およびエステル基などの基内の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、およびスルホキシド基などの基内の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、Ｎ－オキシド、イミド、およびエナミンなどの基内の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、およびトリアリールシリル基などの基内のケイ素原子；ならびに様々な他の基内の他のヘテロ原子。「置換された」はまた、１つ以上の水素原子が、下記などのヘテロ原子へのより高い次数の結合（例えば、二重または三重結合）に取って代られた上記基のいずれかを意味する：オキソ、カルボニル、カルボキシル、およびエステル基における酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、およびニトリルなどの基内の窒素。例えば、「置換された」は、１つ以上の水素原子が$-NR_gR_h$、$-NR_gC(=O)R_h$、$-NR_gC(=O)NR_gR_h$、$-NR_gC(=O)OR_h$、$-NR_gSO_2R_h$、$-OC(=O)NR_gR_h$、$-OR_g$、$-SR_g$、$-SOR_g$、$-SO_2R_g$、$-OSO_2R_g$、$-SO_2OR_g$、$=NSO_2R_g$、および$-SO_2NR_gR_h$と置き換えられた上記基のいずれかを含む。「置換された」はまた、１つ以上の水素原子が$-C(=O)R_g$、$-C(=O)OR_g$、$-C(=O)NR_gR_h$、$-CH_2SO_2R_g$、$-CH_2SO_2NR_gR_h$と置き換えられた上記基のいずれかを意味する。前記では、R_gおよびR_hは同じか、または異なり、独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキルである。「置換された」はさらに、１つ以上の水素原子がアミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアル

ケニル、シクロアルキニル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ハロアルケニル、ハロアルキニル、ヘテロシクリル、Ｎ－ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、Ｎ－ヘテロアリールおよび／またはヘテロアリールアルキル基への結合に取って代られた上記基のいずれかを意味する。加えて、前記置換基の各々はまた、任意で、上記置換基の１つ以上で置換させることができる。

【００６２】

本明細書では、記号

「

【化２】



」

（以後、「結合点結合」と呼ぶことができる）は、２つの化学実体間の結合点である結合を示し、その１つは結合点結合に結合されるものとして表され、他方は結合点結合に結合されるものとして表されない。例えば、

「

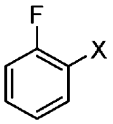
【化３】



」

は、化学実体「Ａ」は別の化学実体に結合点結合を介して結合されることを示す。さらに、表されていない化学実体への特定の結合点が推論により特定することができる。例えば、化合物

【化４】



（式中、Ｘは

「

【化５】



」

である）は、結合点結合は、Ｘがフッ素に対してオルト位でフェニル環に付着されているものとして表される結合であることを暗示する。

【００６３】

「非経口投与」および「非経口投与される」という句は当該技術分野において承認されている用語であり、腸内および局所投与以外の投与様式、例えば注射を含み、静脈内、筋肉内、胸膜内、血管内、心膜内、動脈内、くも膜下腔内、関節内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、嚢下、くも膜下、脊髄内ならびに胸骨内（ｉｎｔｒａｓｔｅｍａｌ）注射および注入が挙げられるが、それらに限定されない。

【００６４】

「治療する」という用語は当該技術分野において承認されており、被験体において疾患、障害または病状を阻害する、例えば、その進行を妨害すること；ならびに、疾患、障害または病状を軽減する、例えば、疾患、障害および／または病状の退縮を引き起こすことを含む。疾患または病状を治療することは、たとえ、根底にある病態生理が影響されないとしても、特定の疾患または病状の少なくとも１つの症状を寛解させることを含む。

【００６５】

「防止する」という用語は当該技術分野において承認されており、疾患、障害または病状が、疾患、障害および／または病状にかかりやすい可能性があるが、まだ、そうだと診断されていない被験体において起こらないように阻止することを含む。疾患に関連する病状を防止することは、疾患が診断された後であるが、その病状が診断される前に、その病状が起こらないように阻止することを含む。

【００６６】

対象方法により治療される「患者」、「被験体」、または「宿主」は、ヒトまたは非ヒト動物、例えば、哺乳類、魚、鳥、爬虫類、または両生類のいずれかを意味することができる。よって、本明細書で開示される方法の被験体はヒト、非ヒト霊長類、ウマ、ブタ、ウサギ、イヌ、ヒツジ、ヤギ、雌ウシ、ネコ、モルモットまたは齧歯類とすることができる。その用語は、特定の年齢または性別を示さない。よって、成体および新生仔被験体、ならびに胎仔が、雄か雌かに関係なく、包含されることが意図される。１つの態様では、被験体は哺乳類である。患者は、疾患または障害に苦しむ被験体を示す。

【００６７】

用語「予防的」または「治療的」処置は当該技術分野において承認されており、宿主への１つ以上の対象組成物の投与を含む。望まれない病状（例えば、宿主動物の疾患または他の望まれない状態）の臨床症状前に投与される場合、処置は予防的であり、すなわち、それは宿主を望まれない病状の発症に対して防護し、一方、望まれない病状の徴候後に投与される場合、処置は治療的である（すなわち、既存の望まれない病状またはその副作用を軽減、寛解、または安定化させることが意図される）。

【００６８】

用語「治療薬」、「薬物」、「薬剤」および「生理活性物質」は当該技術分野において承認されており、疾患または病状を治療するように患者または被験体において局所的に、または全身的に作用する生物学的に、生理的に、または薬理学的に活性な物質である分子および他の作用物質を含む。その用語は、限定はされないが、その薬学的に許容される塩およびプロドラッグを含む。そのような作用物質は酸性、塩基性、または塩であってもよく；それらは水素結合できる中性分子、極性分子、または分子複合体であってもよく；それらは患者または被験体に投与されると生物学的に活性化されるエーテル、エステル、アミドなどの形態のプロドラッグであってもよい。

【００６９】

「治療的有効量」または「薬学的有効量」という句は当該技術分野において承認されている用語である。ある一定の実施形態では、その用語は、いずれの医学的処置にも適用可能な合理的なリスク・ベネフィット比でいくらかの所望の効果を生成させる治療薬の量を示す。ある一定の実施形態では、その用語は、特定の治療レジメンの標的を排除、低減または維持するのに必要な、または十分な量を示す。有効量は治療される疾患または病状、投与される特定の標的コンストラクト、被験体のサイズまたは疾患または病状の重症度などの因子に依存して変動し得る。当業者は、過度の実験を必要とせずに特定の化合物の有効量を経験的に決定することができる。ある一定の実施形態では、インビボ使用のための治療薬の治療的有効量はおそらく、下記を含む多くの因子に依存するであろう：ポリマーマトリクスからの作用物質の放出速度（それは、一部、ポリマーの化学および物理的特性に依存する）；作用物質のアイデンティティ；投与様式および方法；および作用物質に加えてポリマーマトリクスに組み入れられる任意の他の材料。

【００７０】

「ＥＤ５０」という用語は当該技術分野において承認されている。ある一定の実施形態

では、ＥＤ５０は、その最大応答または効果の５０％を生成させる薬物の用量、あるいは、被験体または調製物の５０％において所定の応答を生成させる用量を意味する。「ＬＤ５０」という用語は当該技術分野において承認されている。ある一定の実施形態では、ＬＤ５０は、被験体の５０％において致死的となる薬物の用量を意味する。「治療指数」という用語は、当該技術分野において承認されている用語であり、ＬＤ５０／ＥＤ５０として規定される薬物の治療指数を示す。

【００７１】

用語「IC_{50}」、または「５０％阻害濃度」は、生物学的プロセス、またはプロセス成分、例えば、タンパク質、サブユニット、小器官、リボヌクレオタンパク質、などの５０％阻害に必要とされる物質（例えば、化合物または薬物）の濃度を示すことが意図される。

【００７２】

「任意的な」または「任意で」は、その後に記載される状況が起きても、起こらなくてもよいことを意味し、そのため、その記載は、状況が起きる場合、および起きない場合を含む。例えば、「任意で置換された」という句は、一定の原子上に非水素置換基が存在してもしなくてもよいことを意味し、よって、その記載は、非水素置換基が存在する構造および非水素置換基が存在しない構造を含む。

【００７３】

記載を通して、組成物が特定の成分を有する、含有する、または含むものとして記載される場合、組成物はまた、列挙された成分から本質的に構成される、またはこれから構成されることが企図される。同様に、方法またはプロセスが特定のプロセスステップを有する、含有する、または含むとして記載される場合、プロセスはまた、列挙されたプロセスステップから本質的に構成される、またはこれから構成される。さらに、本明細書で記載される組成物および方法が動作可能なままである限り、ステップの順序またはある一定の動作を実施するための順序は重要でないことが理解されるべきである。その上、２つ以上のステップまたは動作は同時に実施することができる。

【００７４】

本明細書で使用される全てのパーセンテージおよび比率は、別記されない限り、重量による。

【００７５】

「遺伝子発現」または「タンパク質発現」という用語は、試料中に存在する遺伝子転写物またはタンパク質の量に関する任意の情報、ならびに遺伝子またはタンパク質が生成される、または蓄積する、または分解される速度についての情報を含む（例えば、レポーター遺伝子データ、核流出実験からのデータ、パルスチェイスデータなど）。ある一定の種類のデータは遺伝子およびタンパク質発現の両方に関連すると考えられる。例えば、細胞内のタンパク質レベルは、タンパク質のレベル、ならびに転写のレベルを反映し、そのようなデータは「遺伝子またはタンパク質発現情報」という句に含まれることが意図される。そのような情報は、１細胞あたりの量、制御遺伝子またはタンパク質に対する量の形態で、無単位測定値、などで与えることができ；「情報」という用語は表現の任意の特定の意味に制限されず、相対的な情報を提供する任意の表現を意味することが意図される。「発現レベル」という用語は、データが遺伝子転写物蓄積またはタンパク質蓄積またはタンパク質合成速度、などに関連するかどうかに関係なく、遺伝子またはタンパク質発現データにおいて反映される、またはそこから誘導できる量を示す。

【００７６】

「健康な」および「正常な」という用語は本明細書で同じ意味で使用され、疾患病状のない（少なくとも検出限界まで）被験体または特定の細胞もしくは組織を示す。

【００７７】

「核酸」という用語は、デオキシリボ核酸（ＤＮＡ）、適切な場合には、リボ核酸（ＲＮＡ）などのポリヌクレオチドを示す。その用語はまた、ヌクレオチド類似体から作られたＲＮＡまたはＤＮＡのいずれかの類似体、ならびに、記載される実施形態に適用できる

場合、一本鎖（例えば、センスまたはアンチセンス）および二本鎖ポリヌクレオチドを含むと理解されるべきである。いくつかの実施形態では、「核酸」は、阻害核酸を示す。阻害核酸化合物のいくつかのカテゴリは、アンチセンス核酸、ＲＮＡｉコンストラクト、および触媒核酸コンストラクトを含む。核酸のそのようなカテゴリは当技術分野でよく知られている。

【００７８】

本明細書で記載される実施形態は腎障害、疾患、および／または損傷を防止する、治療する、または、その重症度を低減させる組成物および方法に関する。腎損傷前および／または後の１５－ＰＧＤＨ阻害剤の被験体への投与は腎血管拡張を誘導し、低酸素に対する抵抗性を増強させることができ、腎損傷に対する予防および防止効果が得られることが見出された。これらの利点は１５－ＰＧＤＨ阻害剤のたった１回の投与の予防的使用と関連する可能性がある。１５－ＰＧＤＨ阻害剤の腎損傷を有する、またはそのリスクがある被験体への投与により、腎血行動態が改善し、酸化ストレスの誘導が減少し、炎症の誘導が低減され、腎傷害の複数のマーカーが減衰され、腎機能が保存された。その上、造影剤の投与前および／または後での１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与は、造影剤誘発性急性腎障害（ＣＩＡＫＩ）を防止および／または治療することが見出された。便宜的に、腎損傷を有する被験体において内在性腎臓ＰＧＥ２を生成させるための全身的な１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与は、ＰＧＥ１またはＰＧＥ２の全身投与よりも、腎損傷の治療において大きな有効性を示した。

【００７９】

したがって、いくつかの実施形態では、１５－ＰＤＧＨ活性を阻害する組成物および方法は、その必要のある被験体または被験体の腎臓において、腎障害、疾患、および／または損傷を防止、治療し、またはその重症度を低減させるために使用することができる。治療することができる腎障害、疾患、および／または損傷の例としては、下記が挙げられる：腎臓への降圧損傷；高血圧性腎疾患；糖尿病性腎疾患および糖尿病性腎症；血管炎および自己免疫疾患由来の腎疾患、例えば、限定はされないが、エリテマトーデス、多発動脈炎、ウェゲナー肉芽腫症、および混合性結合組織病；虚血性腎損傷；急性腎不全；慢性腎不全；糸球体腎炎；ネフローゼ症候群；急性尿細管壊死；腎硬化症；糸球体硬化症（ｇｏｍｅｒｕｌｏｓｃｌｅｒｏｓｉｓ）；微小変化群；特発性膜性腎症；膜性増殖性糸球体腎炎；ベルジェ病；メサンギウム増殖性糸球体腎炎；慢性糸球体腎炎；巣状糸球体硬化症；シェーグレン症候群の腎臓に対する作用；強皮症の腎臓に対する作用；間質性腎炎；ならびに腎移植後の、腎提供者、移植レシピエント、および／または移植腎に対する腎損傷。

【００８０】

ある一定の実施形態では、被験体は急性腎障害ネットワーク（ＡＫＩＮ）判断基準またはＲｉｓｋ／Ｉｎｊｕｒｙ／Ｆａｉｌｕｒｅ／Ｌｏｓｓ／ＥＳＲＤ（ＲＩＦＬＥ）判断基準に基づき急性腎障害（ＡＫＩ）を有すると同定された。

【００８１】

別の実施形態では、被験体は、健康健常対照者と比べて、血清クレアチニン、血漿クレアチニン、尿クレアチニン、または血中尿素窒素（ＢＵＮ）の上昇したレベルを有すると同定された。

【００８２】

別の実施形態では、被験体は、健康健常対照者と比べて、血清もしくは尿好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン、血清もしくは尿インターロイキン－１８、血清もしくは尿シスタチンＣ、または尿ＫＩＭ－１の上昇したレベルを有すると同定された。

【００８３】

いくつかの実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は急性腎障害である。他の実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は虚血性急性腎障害である。１つの実施形態では、被験体は低減した有効動脈体積を有すると同定されたヒトである。１つの実施形態では、被験体は、血管内容積枯渇（例えば、出血、胃腸損失、腎損失、皮膚および粘膜損失、ネフローゼ症候群、硬変、または毛細管漏出による）を有すると同定された

。１つの実施形態では、被験体は、低減された心拍出量（例えば、心原性ショック、心膜疾患、うっ血性心不全、心臓弁膜症、肺疾患、または敗血症による）を有すると同定された。１つの実施形態では、被験体は、全身性血管拡張（例えば、硬変、アナフィラキシー、または敗血症により引き起こされる）を有すると同定された。１つの実施形態では、被験体は、腎血管収縮（例えば、早期敗血症、肝腎症候群、急性高カルシウム血症、薬物、または放射線造影剤により引き起こされる）を有すると同定された。

【００８４】

いくつかの実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷は腎毒性腎損傷である。１つの実施形態では、ヒト被験体はネフロトキシンに曝露された。例えば、ネフロトキシンは、抗生物質（例えば、アミノグリコシド）、化学療法薬（例えば、シスプラチン）、カルシニューリン阻害剤、アンホテリシンＢ、およびＸ線撮影造影剤、例えば、ヨウ素化造影剤（例えば、イオジキサノールまたはイオビトリドール）からなる群より選択される腎毒性薬物である可能性がある。別の例では、ネフロトキシンは違法薬物または重金属とすることができる。

【００８５】

ある一定の実施形態では、被験体は外傷性損傷または圧挫損傷を受けた。

【００８６】

ある一定の実施形態では、被験体は、臓器移植手術（例えば、腎移植手術または心臓移植手術）を受ける、または受けた。

【００８７】

ある一定の実施形態では、被験体は低灌流を伴う外科手術を受ける、または受けた。

【００８８】

ある一定の実施形態では、被験体は心胸郭手術または血管手術を受ける、または受けた。

【００８９】

ある一定の実施形態では、被験体は、膀胱の正常な排尿を妨害する薬物療法（例えば、抗コリン薬）を受ける、または受けた。

【００９０】

ある一定の実施形態では、被験体は、良性前立腺肥大または癌（例えば、前立腺癌、卵巣癌、または結腸直腸癌）を有する。

【００９１】

ある一定の実施形態では、被験体は腎結石を有する。

【００９２】

ある一定の実施形態では、被験体は閉塞尿路カテーテルを有する。

【００９３】

ある一定の実施形態では、被験体は結晶尿を引き起こす、またはこれにつながる薬物、ミオグロビン尿を引き起こす、またはこれにつながる薬物、または膀胱炎を引き起こす、またはこれにつながる薬物を服用した。

【００９４】

本明細書で記載される他の実施形態は、被験体において腎臓を損傷から保護する方法に関する。方法は、被験体に有効量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を投与し、被験体の腎臓を損傷から保護することを含む。いくつかの実施形態では、被験体は、虚血または腎毒性発作に曝露された、または曝露される。いくつかの実施形態では、ヒト被験体は酸化的傷害（例えば、フリーラジカル、例えば、反応性酸素または窒素種による）に曝露された。

【００９５】

一層さらなる実施形態は、臓器移植、例えば、腎移植中、ヒト被験体の腎臓を腎損傷から保護するための方法に関する。方法は、腎移植ドナー、腎移植レシピエント、および／または移植腎に、有効量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を投与し、移植ドナー、移植レシピエント、および／または移植腎を損傷から保護することを含む。ある一定の実施形態では、方法はさらに、腎移植前および／または後（例えば、０．１、０．２、０．３、０．４、０

．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、２４、４８、７２、９６、１６８時間、または１週、２週、３週もしくは１ヶ月）に、ヒト被験体に１つ以上の用量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を投与することを含む。１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与は他の非腎臓臓器移植中、ヒト被験体の腎臓を腎損傷から保護することができることが認識されるであろう。

【００９６】

いくつかの実施形態では、腎障害、疾患、および／または損傷を防止する、治療する、またはその重症度を低減させる際に使用される可能性のある１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、推定阻害剤化合物が１５－ＰＧＤＨを発現する細胞に適用され、次いで、１５－ＰＧＤＨ活性に対する機能的効果が決定されるアッセイを使用して同定することができる。可能性がある阻害剤を用いて処置される１５－ＰＧＤＨを含む試料またはアッセイが阻害剤なしの対照試料と比較され、効果の程度が調査される。対照試料（モジュレーターで処置されていない）には１００％の相対１５－ＰＧＤＨ活性値が割り当てられる。対照に対する１５－ＰＧＤＨ活性値が約８０％、任意で５０％または２５％、１０％、５％または１％となると、１５－ＰＧＤＨの阻害が達成される。

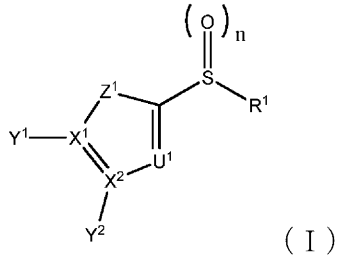
【００９７】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤として試験した作用物質は任意の化学小分子または化合物とすることができる。典型的には、試験化合物は化学小分子、天然産物、またはペプチドである。アッセイは、アッセイステップを自動化し、任意の好都合な起源由来の化合物をアッセイに提供することにより大きな化学ライブラリーをスクリーニングするように設計され、それらは典型的には、同時に（例えば、ロボットアッセイにおけるマイクロタイタープレート上でのマイクロタイターフォーマットで）実施される。

【００９８】

いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式（Ｉ）：

【化６】



（Ｉ）

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ；

式中、

ｎは０－２であり；

Y^1、Y^2、およびR^1は同じか、または異なり、独立して水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{20}$アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルケニルオキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキニルオキシ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルコキシカルボニル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールオキシカルボニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボナト、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールアミノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルアミド、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロ

ソ、スルホ、スルホナト、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルファニル、アリールスルファニル、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルフィニル、Ｃ５－Ｃ２０アリールスルフィニル、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルホニル、Ｃ５－Ｃ２０アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、Y^1およびY^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；

U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^3またはR^4は存在しなくてもよく；

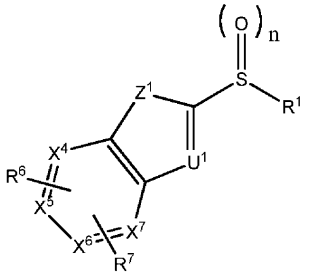
X^1およびX^2は独立してＮまたはＣであり、X^1および／またはX^2がＮである場合、Y^1および／またはY^2はそれぞれ、存在せず；ならびに

Z^1はＯ、Ｓ、ＣＲ^{a}Ｒ^{b}またはＮＲ^{a}であり、R^aおよびR^bは独立してＨまたはＣ$_{1-8}$アルキルであり、これは直鎖、分枝、または環状であり、非置換であり、または置換されている。

【００９９】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式（ＩＩ）：

【化７】



（ＩＩ）

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ；

式中、

ｎは０－２であり

X^4、X^5、X^6、およびX^7は独立してＮまたはＣＲ^{c}であり；

R^1、R^6、R^7、およびR^cは同じか、または異なり、独立して水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：Ｃ１－Ｃ２４アルキル、Ｃ２－Ｃ２４アルケニル、Ｃ２－Ｃ２４アルキニル、Ｃ３－Ｃ２０アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、Ｃ６－Ｃ２４アルカリル、Ｃ６－Ｃ２４アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（Ｃ１－Ｃ３アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、Ｃ１－Ｃ２４アルコキシ、Ｃ２－Ｃ２４アルケニルオキシ、Ｃ２－Ｃ２４アルキニルオキシ、Ｃ５－Ｃ２０アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、Ｃ２－Ｃ２４アルコキシカルボニル、Ｃ６－Ｃ２０アリールオキシカルボニル、Ｃ２－Ｃ２４アルキルカルボナト、Ｃ６－Ｃ２０アリール

カルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、Ｃ１－Ｃ２４アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、Ｃ１－Ｃ２４アルキルアミノ、Ｃ５－Ｃ２０アリールアミノ、Ｃ２－Ｃ２４アルキルアミド、ヒドロキシルで置換されたＣ２－Ｃ２４アルキルアミド、Ｃ６－Ｃ２０アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルファニル、アリールスルファニル、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルフィニル、Ｃ５－Ｃ２０アリールスルフィニル、Ｃ１－Ｃ２４アルキルスルホニル、Ｃ５－Ｃ２０アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、R^6およびR^7は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；

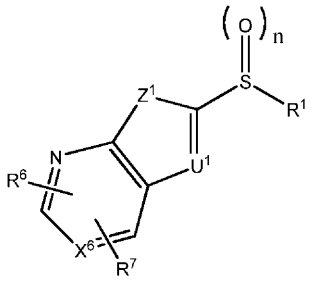
U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｏ－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（ＣＨ$_2$）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、ＣＦ$_3$、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$－ＣＨ$_2$Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^3またはR^4は存在しなくてもよく；ならびに

Z^1はＯ、Ｓ、ＣＲ^{a}Ｒ^{b}またはＮＲ^{a}であり、R^aおよびR^bは独立してＨまたはＣ$_{1-8}$アルキルであり、これは直鎖、分枝、または環状であり、非置換であり、または置換されている。

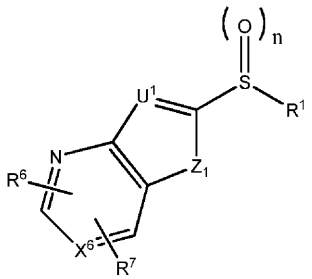
【０１００】

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

【化８】



（ＩＩＩ）、



（ＩＶ）

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ；

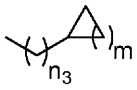
式中、
ｎは０－２であり
X^6は独立してＮまたはＣＲ^{c}であり；
R^1、R^6、R^7、およびR^cは同じか、または異なり、独立して水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：C_1－C_{24}アルキル、C_2－C_{24}アルケニル、C_2－C_{24}アルキニル、C_3－C_{20}アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{24}アルカリル、C_6－C_{24}アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（C_1－C_3アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1－C_{24}アルコキシ、C_2－C_{24}アルケニルオキシ、C_2－C_{24}アルキニルオキシ、C_5－C_{20}アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C_2－C_{24}アルコキシカルボニル、C_6－C_{20}アリールオキシカルボニル、C_2－C_{24}アルキルカルボナト、C_6－C_{20}アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C_1－C_{24}アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C_1－C_{24}アルキルアミノ、ヒドロキシルで置換されたC_2－C_{24}アルキルアミド、C_5－C_{20}アリールアミノ、C_2－C_{24}アルキルアミド、C_6－C_{20}アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C_1－C_{24}アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C_1－C_{24}アルキルスルフィニル、C_5－C_{20}アリールスルフィニル、C_1－C_{24}アルキルスルホニル、C_5－C_{20}アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、R^6およびR^7は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；
U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^3またはR^4は存在しなくてもよく；
Z^1はＯ、Ｓ、ＣＲ^{a}Ｒ^{b}またはＮＲ^{a}であり、R^aおよびR^bは独立してＨまたはC_{1-8}アルキルであり、これは直鎖、分枝、または環状であり、非置換であり、または置換されている。

【０１０１】
いくつかの実施形態では、R^1は、分枝、直鎖、または環状アルキル、
【化９】

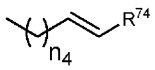


（式中、n_2＝０－６であり、Ｘは下記のいずれかである：CF_yH_z（ｙ＋ｚ＝３）、CCl_yH_z（ｙ＋ｚ＝３）、ＯＨ、ＯＡｃ、ＯＭｅ、R^{71}、OR^{72}、ＣＮ、Ｎ（R^{73}）$_2$、

【化１０】

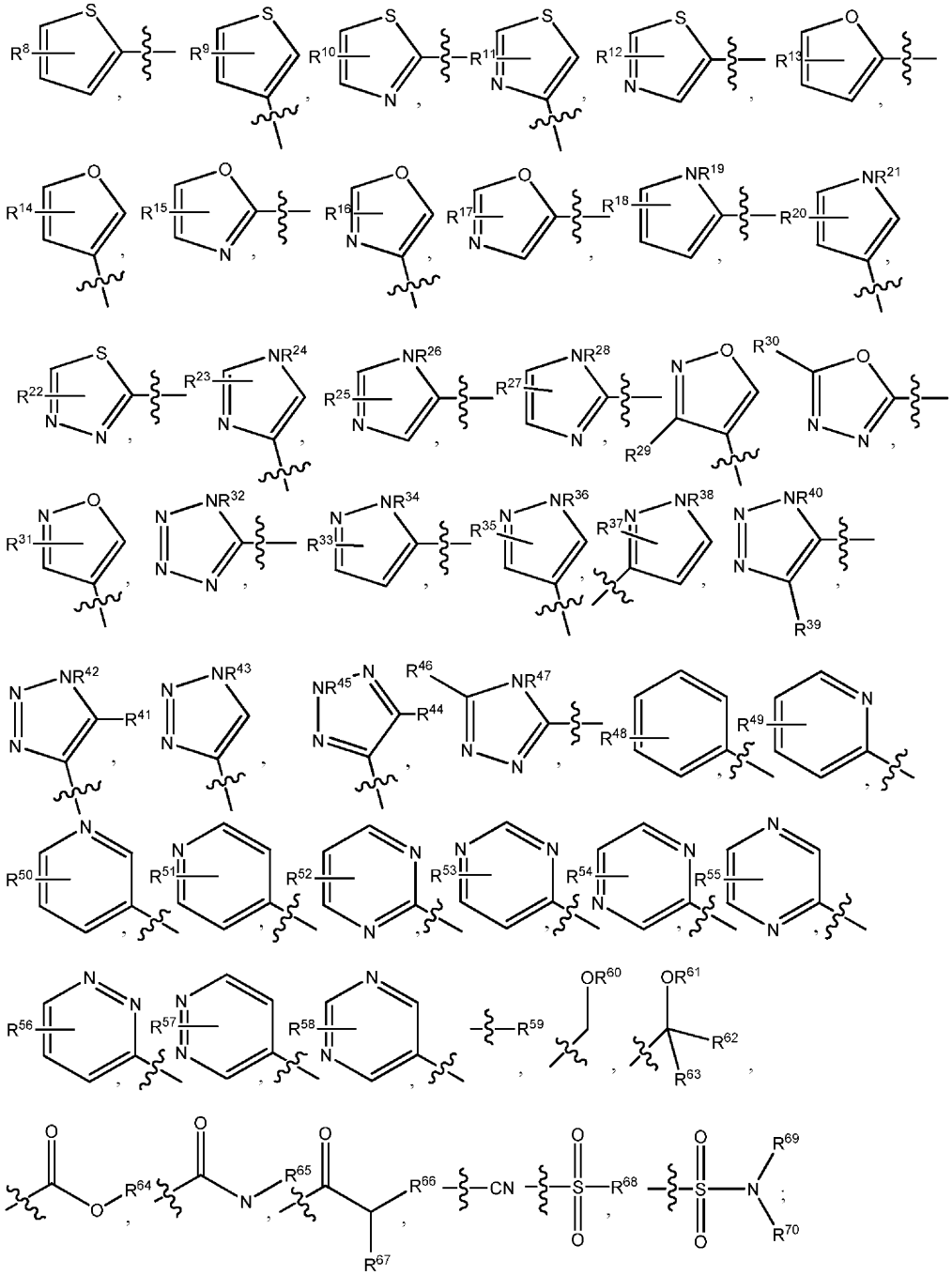


（ｎ３＝０－５、ｍ＝１－５）、および
【化１１】



（ｎ４＝０－５）
からなる群より選択される。
【０１０２】
他の実施形態では、Ｒ６およびＲ７は各々独立して、下記の１つとすることができ：

【化１２】



各Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、Ｒ^{36}、Ｒ^{37}、Ｒ^{38}、Ｒ^{39}、Ｒ^{40}、Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}、Ｒ^{44}、Ｒ^{45}、Ｒ^{46}、Ｒ^{47}、Ｒ^{48}、Ｒ^{49}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、Ｒ^{63}、Ｒ^{64}、Ｒ^{65}、Ｒ^{66}、Ｒ^{67}、Ｒ^{68}、Ｒ^{69}、Ｒ^{70}、Ｒ^{71}、Ｒ^{72}、Ｒ^{73}、およびＲ^{74}は同じか、または異なり、独立して下記からなる群より選択される：水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$アリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル（式中、環原子の１－３個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、ＮＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、５－１４個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（式中、環原子の１－６個は独立してＮ、

ＮＨ、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルケニルオキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキニルオキシ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールオキシ、アシル（Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボニル（－－ＣＯ－アルキル）およびＣ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボニル（－ＣＯ－アリール）を含む）、アシルオキシ（－Ｏ－アシル）、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルコキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールオキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）、カルボキシラト（－ＣＯＯ$^-$）、カルバモイル（－（ＣＯ）－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル－カルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル））、アリールカルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ－アリール）、チオカルバモイル（－（ＣＳ）－ＮＨ$_2$）、カルバミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－ＮＨ$_2$）、シアノ（－ＣＮ）、イソシアノ（－Ｎ$^+$Ｃ$^-$）、シアナト（－Ｏ－ＣＮ）、イソシアナト（－Ｏ－Ｎ$^+$＝Ｃ$^-$）、イソチオシアナト（－Ｓ－ＣＮ）、アジド（－Ｎ＝Ｎ$^+$＝Ｎ－）、ホルミル（－－（ＣＯ）－－Ｈ）、チオホルミル（－－（ＣＳ）－－Ｈ）、アミノ（－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、ヒドロキシルで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールアミノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アリール）、スルファンアミド（ｓｕｌｆａｎａｍｉｄｏ）（－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、式中、Ｒは独立してＨ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（－ＣＲ＝ＮＨ、式中、Ｒは水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、などである）、アルキルイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アルキル）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキル、など）、アリールイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アリール）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、など）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、ニトロソ（－ＮＯ）、スルホ（－ＳＯ$_2$－ＯＨ）、スルホナト（－ＳＯ$_2$－Ｏ$^-$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルファニル（－Ｓ－アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（－Ｓ－アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルフィニル（－（ＳＯ）－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルフィニル（－（ＳＯ）－アリール）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルホニル（－ＳＯ$_2$－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルホニル（－ＳＯ$_2$－アリール）、スルホンアミド（－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＹ$_2$（式中、Ｙは独立してＨ、アリール（ａｒｌｙｌ）またはアルキルである）、ホスホノ（－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$）、ホスホナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$）、ホスフィナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$））、ホスホ（－ＰＯ$_2$）、ホスフィノ（－－ＰＨ$_2$）、ポリアルキルエーテル（－［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$）、リン酸、リン酸エステル［－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、式中、Ｒ＝Ｈ、メチルまたは他のアルキル］、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物。

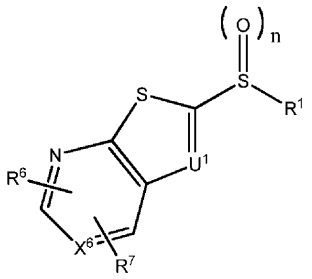
【０１０３】

さらに他の実施形態では、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は独立して、水溶解度を改善する基とすることができ、例えば、リン酸エステル（－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）、リン酸エステル（－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）に連結されたフェニル環、１つ以上のメトキシエトキシ基で置換されたフェニル環、またはモルホリン、またはそのような基で置換されたアリールもしくはヘテロアリール環である。

【０１０４】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式（Ｖ）：

【化１３】



（Ｖ）

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体（ｔａｔｏｍｅｒ）、もしくは溶媒和物を含むことができ；

式中、

ｎは０－２であり

X^6は独立してＮまたはＣＲ^{c}であり

R^1、R^6、R^7、およびR^cは同じか、または異なり、各々独立して水素または、下記から選択される置換もしくは非置換基であり：C_1－C_{24}アルキル、C_2－C_{24}アルケニル、C_2－C_{24}アルキニル、C_3－C_{20}アリール、ヘテロアリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル、C_6－C_{24}アルカリル、C_6－C_{24}アラルキル、ハロ、－Ｓｉ（C_1－C_3アルキル）$_3$、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1－C_{24}アルコキシ、C_2－C_{24}アルケニルオキシ、C_2－C_{24}アルキニルオキシ、C_5－C_{20}アリールオキシ、アシル、アシルオキシ、C_2－C_{24}アルコキシカルボニル、C_6－C_{20}アリールオキシカルボニル、C_2－C_{24}アルキルカルボナト、C_6－C_{20}アリールカルボナト、カルボキシ、カルボキシラト、カルバモイル、C_1－C_{24}アルキル－カルバモイル、アリールカルバモイル、チオカルバモイル、カルバミド、シアノ、イソシアノ、シアナト、イソシアナト、イソチオシアナト、アジド、ホルミル、チオホルミル、アミノ、C_1－C_{24}アルキルアミノ、C_5－C_{20}アリールアミノ、C_2－C_{24}アルキルアミド、ヒドロキシルで置換されたC_2－C_{24}アルキルアミド、C_6－C_{20}アリールアミド、イミノ、アルキルイミノ、アリールイミノ、ニトロ、ニトロソ、スルホ、スルホナト、C_1－C_{24}アルキルスルファニル、アリールスルファニル、C_1－C_{24}アルキルスルフィニル、C_5－C_{20}アリールスルフィニル、C_1－C_{24}アルキルスルホニル、C_5－C_{20}アリールスルホニル、スルホンアミド、ホスホノ、ホスホナト、ホスフィナト、ホスホ、ホスフィノ、ポリアルキルエーテル、リン酸、およびリン酸エステル、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、ここで、R^6およびR^7は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり；ならびに

U^1はＮ、Ｃ－R^2、またはＣ－ＮＲ^{3}Ｒ^{4}であり、R^2は、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、Ｏ－CH_2－CH_2X、Ｘ、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、Ｏ（ＣＯ）Ｒ’、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^1およびR^2は連結されて、環または多環を形成してもよく、R^3およびR^4は同じか、または異なり、各々、Ｈ、低級アルキル基、Ｏ、（CH_2）$_{n1}$ＯＲ’（式中、ｎ１＝１、２、または３）、CF_3、CH_2－CH_2X、CH_2－CH_2－CH_2X、（式中、Ｘ＝Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩ）、ＣＮ、（Ｃ＝Ｏ）－Ｒ’、（Ｃ＝Ｏ）Ｎ（Ｒ’）$_2$、ＣＯＯＲ’（式中、Ｒ’はＨまたは低級アルキル基である）からなる群より選択され、R^3またはR^4は存在しなくてもよい。

【０１０５】

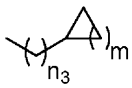
いくつかの実施形態では、R^1は、分枝、直鎖、または環状アルキル、

【化１４】



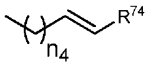
（式中、n_2＝０－６であり、Ｘは下記のいずれかである：CF_yH_z（ｙ＋ｚ＝３）、CCl_yH_z（ｙ＋ｚ＝３）、ＯＨ、ＯＡｃ、ＯＭｅ、R^{71}、OR^{72}、ＣＮ、$N(R^{73})_2$、

【化１５】



（n_3＝０－５、ｍ＝１－５）、および

【化１６】



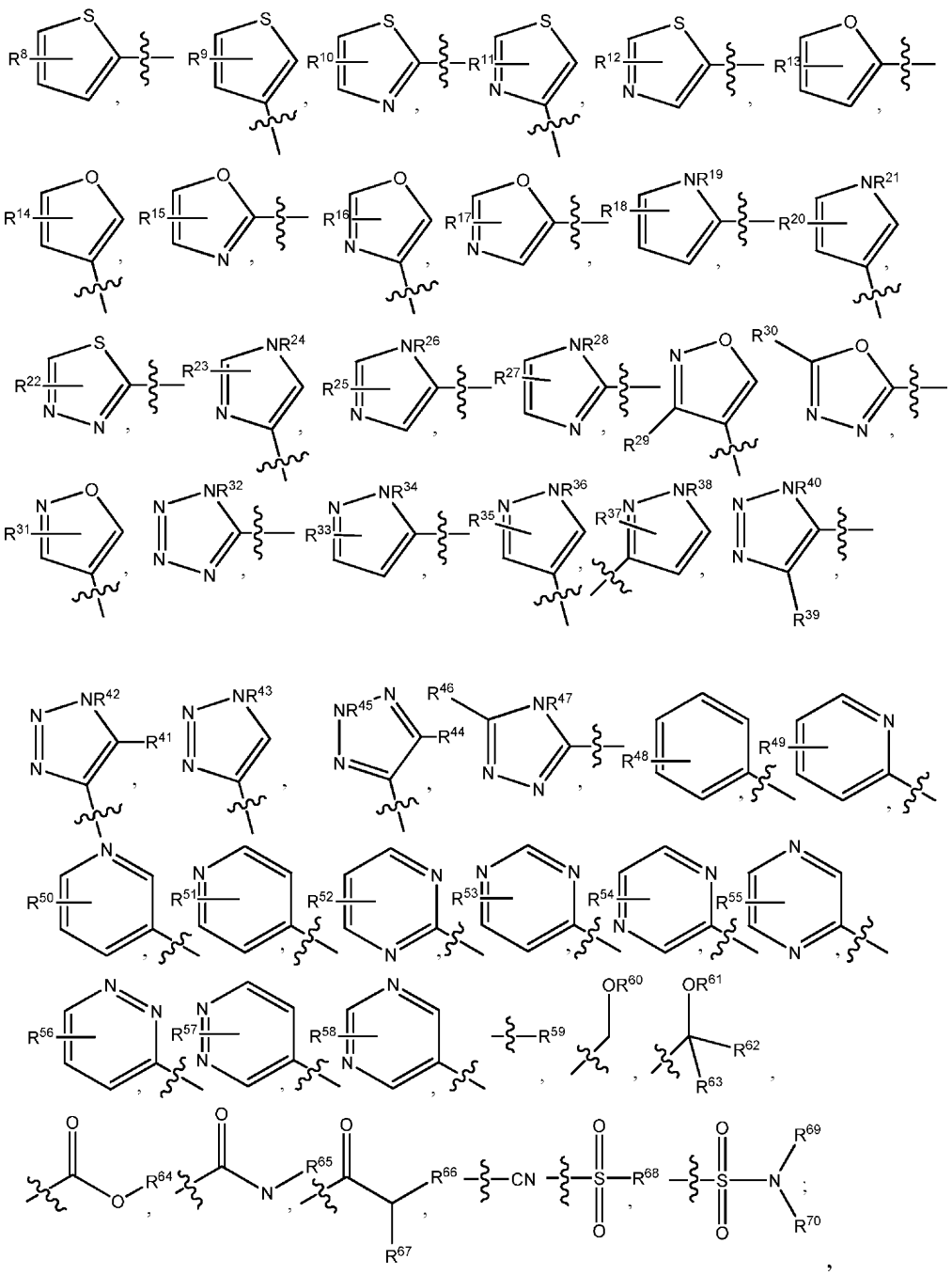
（n_4＝０－５）

からなる群より選択される。

【０１０６】

他の実施形態では、R^6およびR^7は各々独立して、下記の１つとすることができ：

【化１７】



各Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、Ｒ^{16}、Ｒ^{17}、Ｒ^{18}、Ｒ^{19}、Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、Ｒ^{23}、Ｒ^{24}、Ｒ^{25}、Ｒ^{26}、Ｒ^{27}、Ｒ^{28}、Ｒ^{29}、Ｒ^{30}、Ｒ^{31}、Ｒ^{32}、Ｒ^{33}、Ｒ^{34}、Ｒ^{35}、Ｒ^{36}、Ｒ^{37}、Ｒ^{38}、Ｒ^{39}、Ｒ^{40}、Ｒ^{41}、Ｒ^{42}、Ｒ^{43}、Ｒ^{44}、Ｒ^{45}、Ｒ^{46}、Ｒ^{47}、Ｒ^{48}、Ｒ^{49}、Ｒ^{50}、Ｒ^{51}、Ｒ^{52}、Ｒ^{53}、Ｒ^{54}、Ｒ^{55}、Ｒ^{56}、Ｒ^{57}、Ｒ^{58}、Ｒ^{59}、Ｒ^{60}、Ｒ^{61}、Ｒ^{62}、Ｒ^{63}、Ｒ^{64}、Ｒ^{65}、Ｒ^{66}、Ｒ^{67}、Ｒ^{68}、Ｒ^{69}、Ｒ^{70}、Ｒ^{71}、Ｒ^{72}、Ｒ^{73}、およびＲ^{74}は同じか、または異なり、独立して下記からなる群より選択される：水素、置換もしくは非置換Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$アリール、５－６環原子を含むヘテロシクロアルケニル（式中、環原子の１－３個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、ＮＣ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、５－１４個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（式中、環原子の１－６個は独立してＮ、

ＮＨ、Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルコキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルケニルオキシ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキニルオキシ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールオキシ、アシル（Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボニル（－－ＣＯ－アルキル）およびＣ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボニル（－ＣＯ－アリール）を含む）、アシルオキシ（－Ｏ－アシル）、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルコキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールオキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）、カルボキシラト（－ＣＯＯ$^-$）、カルバモイル（－（ＣＯ）－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル－カルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル））、アリールカルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ－アリール）、チオカルバモイル（－（ＣＳ）－ＮＨ$_2$）、カルバミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－ＮＨ$_2$）、シアノ（－ＣＮ）、イソシアノ（－Ｎ$^+$Ｃ$^-$）、シアナト（－Ｏ－ＣＮ）、イソシアナト（－Ｏ－Ｎ$^+$＝Ｃ$^-$）、イソチオシアナト（－Ｓ－ＣＮ）、アジド（－Ｎ＝Ｎ$^+$＝Ｎ－）、ホルミル（－－（ＣＯ）－－Ｈ）、チオホルミル（－－（ＣＳ）－－Ｈ）、アミノ（－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、ヒドロキシルで置換されたＣ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールアミノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アリール）、スルファンアミド（ｓｕｌｆａｎａｍｉｄｏ）（－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、式中、Ｒは独立してＨ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（－ＣＲ＝ＮＨ、式中、Ｒは水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、などである）、アルキルイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アルキル）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキル、など）、アリールイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アリール）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、など）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、ニトロソ（－ＮＯ）、スルホ（－ＳＯ$_2$－ＯＨ）、スルホナト（－ＳＯ$_2$－Ｏ$^-$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルファニル（－Ｓ－アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（－Ｓ－アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルフィニル（－（ＳＯ）－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルフィニル（－（ＳＯ）－アリール）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルホニル（－ＳＯ$_2$－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルホニル（－ＳＯ$_2$－アリール）、スルホンアミド（－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＹ$_2$（式中、Ｙは独立してＨ、アリール（ａｒｌｙｌ）またはアルキルである）、ホスホノ（－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$）、ホスホナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$）、ホスフィナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$））、ホスホ（－ＰＯ$_2$）、ホスフィノ（－－ＰＨ$_2$）、ポリアルキルエーテル（－［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$）、リン酸、リン酸エステル［－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、式中、Ｒ＝Ｈ、メチルまたは他のアルキル］、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物。

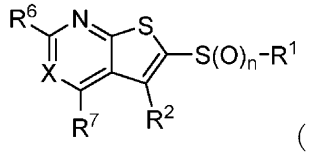
【０１０７】

さらに他の実施形態では、Ｒ^{6}およびＲ^{7}は独立して、水溶解度を改善する基とすることができ、例えば、リン酸エステル（－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）、リン酸エステル（－ＯＰＯ$_3$Ｈ$_2$）に連結されたフェニル環、１つ以上のメトキシエトキシ基で置換されたフェニル環、またはモルホリン、またはそのような基で置換されたアリールもしくはヘテロアリール環である。

【０１０８】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は式（ＩＡ）の構造：

【化１８】



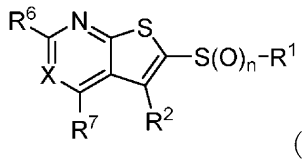
（ＩＡ）

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ、式中：
R^1はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレン－シクロアルキル、アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、またはアルキレン－ヘテロシクリルであり；
R^2は－ＮＨ$_2$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；
R^6はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換され；
R^7はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5－アルキルであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換され；
R^3はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｎ（R^5）（アルキレン－Ｏ－アルキル）、アルキル、－アルキレン－ＯＨ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは各々任意で、R^{10}で置換され；
R^4はオキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（R^5）$_2$、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－シクロアルキル、アルキル、－アルキレン－Ｏ－アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意で、R^8で置換された－アルキレン－アリールであり；
各R^5は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_2$、－アルキレン－Ｎ（R^9）$_2$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－アルキレン－ＣＯＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；
あるいは、２つのR^5は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、R^8で置換され；
R^8はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
R^9はＨもしくはアルキルであり、または２つのR^9は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_t$、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ；
R^{10}は－ＯＨ、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
ＸはＮまたはＣＨであり；
ｍは０、１、または２であり；
ｎは０、１、または２であり；ならびに
ｔは０、１、または２である。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は式（ＩＩＡ）の構造：

【化１９】



（ＩＩＡ）

を有する化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ、式中：
Ｒ^{1}はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アルキレン－シクロアルキル、アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、またはアルキレン－ヘテロシクリルであり；
Ｒ^{2}は－ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；
Ｒ^{6}はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換され；Ｒ^{7}はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{5}－アルキルであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換され；
Ｒ^{3}はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）（アルキレン－ＯＨ）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキルであり；
Ｒ^{4}はオキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－シクロアルキル、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意で、Ｒ^{8}で置換された－アルキレン－アリールであり；
各Ｒ^{5}は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－アルキレン－Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－アルキレン－ＣＯＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキルであり；
あるいは、２つのＲ^{5}は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、Ｒ^{8}で置換され；
Ｒ^{8}はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
Ｒ^{9}はＨもしくはアルキルであり、または２つのＲ^{9}は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{t}$、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ；
ＸはＮまたはＣＨであり；
ｍは０、１、または２であり；
ｎは０、１、または２であり；ならびに
ｔは０、１、または２である。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－（３～６員シクロアルキル）、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ）、３～６員ヘテロシクリル、または－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－（３～６員ヘテロシクリル）である。

【０１１１】

他の実施形態では、Ｒ^{1}はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－シクロブチル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－シクロペンチル、または－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$－シクロヘキシルであり；ｐは１、２、または３である。

【０１１２】

さらに他の実施形態では、R^2は－NH_2である。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、R^6は５～６員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換される。

【０１１４】

他の実施形態では、R^6は任意で、１つ以上のR^3で置換された５～６員ヘテロアリールである。

【０１１５】

さらに他の実施形態では、R^6は任意で、１つ以上のR^3で置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである。

【０１１６】

いくつかの実施形態では、R^7はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、６～１０員アリール、３～６員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5（C_1－C_6アルキル）であり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１１７】

他の実施形態では、R^7はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１１８】

さらに他の実施形態では、R^7はC_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１１９】

いくつかの実施形態では、R^3は－Ｏ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_m$（C_1－C_6アルキル）である。

【０１２０】

他の実施形態では、R^3は－（C_1－C_3アルキル）ＯＨ、－NH_2、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$である。

【０１２１】

他の実施形態では、R^3は－NH_2、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－Ｎ（C_1－C_3

アルキル）CH_2CH_2N（C_1－C_3アルキル）$_2$、－$NHSO_2CH_3$、－N（C_1－C_3アルキル）SO_2CH_3、－OCH_2CH_2OH、－$OCH_2CH_2NH_2$、－OCH_2CH_2NH（C_1－C_3アルキル）、または－OCH_2CH_2N（C_1－C_3アルキル）$_2$である。

【０１２２】

さらに他の実施形態では、R^3は－$NHCH_2CH_2OH$または－N（CH_3）CH_2CH_2OHである。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、R^4はハロゲン、－CN、－N（R^5）$_2$、－OH、－O－（C_1－C_6アルキレン）－OH、－S（O）$_m$（C_1－C_6アルキル）、－C（O）（C_1－C_6アルキル）、－C（O）－（３～６員シクロアルキル）、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、または３～６員ヘテロシクリルである。

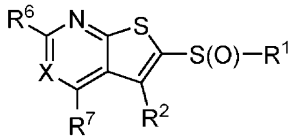
【０１２４】

いくつかの実施形態では、ｎは１である。

【０１２５】

他の実施形態では、化合物は式（ＩＩＩＡ）の構造：

【化２０】



（ＩＩＩＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

R^1は３～６員シクロアルキル、－（C_1－C_6アルキレン）－（３～６員シクロアルキル）、３～６員ヘテロシクリル、または－（C_1－C_6アルキレン）－（３～６員ヘテロシクリル）であり；

R^2は－NH_2、CN、または－NHC（O）アルキルであり；

R^6はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換され；

R^7はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－C（O）－アルキル、－C（O）O－アルキル、または－C（O）NR^5－アルキルであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換され；

R^3はオキソ、－OH、－O－アルキレン－N（R^5）$_2$、－N（R^5）$_2$、－N（R^5）（アルキレン－OH）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－C（O）N（R^5）$_2$、－C（O）N（R^5）（アルキレン－OH）、－C（O）－アルキル、－C（O）O－アルキル、または－S（O）$_m$－アルキルであり、

R^4はオキソ、ハロゲン、－CN、－N（R^5）$_2$、－OH、－O－アルキレン－OH、－S（O）$_m$－アルキル、－C（O）－アルキル、－C（O）－シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意で、R^8で置換された－アルキレン－アリールであり；

各R^5は独立して、H、アルキル、任意で、－OHで置換された－アルキレン－OH、－アルキレン－NH_2、－アルキレン－N（R^9）$_2$、－アルキレン－O－アルキレン－OH、－アルキレン－O－アルキレン－NH_2、－C（O）－アルキル、－C（O）O－アルキル、－アルキレン－COOH、または－S（O）$_m$－アルキルであり；

あるいは、２つのR^5は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、R^8で置換され；

R^8はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；

R^9はＨもしくはアルキルであり、または２つのR^9は、それらに結合されているＮ原子

と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_t$、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ；
ＸはＮまたはＣＨであり；
ｍは０、１、または２であり；ならびに
ｔは０、１、または２である。

【０１２６】

いくつかの実施形態では、R^1は３～５員シクロアルキルまたは－（C_1－C_6アルキレン）－（３～５員シクロアルキル）である。

【０１２７】

他の実施形態では、R^1はシクロブチルである。

【０１２８】

さらに他の実施形態では、R^1は二環式４～６員シクロアルキルである。

【０１２９】

いくつかの実施形態では、R^7はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、６～１０員アリール、３～６員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5（C_1－C_6アルキル）であり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１３０】

他の実施形態では、R^7はC_1－C_4アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7はC_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１３１】

他の実施形態では、R^7はC_1－C_3アルキル、C_1－C_3ハロアルキル、３員シクロアルキル、フェニル、４員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7はC_1－C_3ハロアルキル、３員シクロアルキル、フェニル、４員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１３２】

他の実施形態では、R^7は－CF_3、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、ピラゾール、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7は－CF_3、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、ピラゾール、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、R^3は－Ｏ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_m$（C_1－C_6アルキル）である。

【０１３４】

他の実施形態では、R^3は－NH_2、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－$NHCH_2CH_2OH$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）CH_2CH_2OH、Ｎ（CH_2CH_2OH）$_2$、－$NHCH_2CH(CH_2OH)_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$CH_2CH(CH_2OH)_2$、－$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2OH$、－$NHCH_2CH_2OCH_2CH_2NH_2$、－$NHCH_2CH_2NH_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$CH_2CH_2NH_2$、－$NHCH_2CH_2NH$（C_1－C_3アルキル）、－$NHCH_2CH_2N$（C_1－C_3アルキル）$_2$、

－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$である。

【０１３５】

さらに他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨまたは－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。

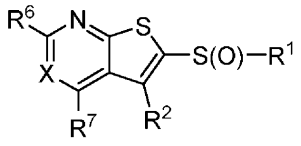
【０１３６】

いくつかの実施形態では、理論により制限されないが、出願人は驚いたことに、かつ、予想外に、Ｒ^{7}位の置換基は、ｈＥＲＧ活性、例えばｈＥＲＧ阻害（ＩＣ$_{50}$）、遮断、および排出比を改善するように改変させることができることを発見した。例えば、いくつかの実施形態では、ある一定の６～１０員アリール（例えば、任意で置換されたフェニル）および５～１０員ヘテロアリール（例えば、任意で置換されたピリジル、ピラゾール、およびトリアゾール）は有益なｈＥＲＧ特性を有することが観察された。いくつかの実施形態では、ある一定のＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル（例えば、－ＣＦ$_3$）は改善されたｈＥＲＧ阻害（ＩＣ５０）を示したが、半減期および溶解度も改善した。

【０１３７】

他の実施形態では、化合物は式（ＩＶＡ）の構造：

【化２１】



（ＩＶＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

Ｒ^{1}はシクロアルキル、アルキレン－シクロアルキル、アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、またはアルキレン－ヘテロシクリルであり；

Ｒ^{2}は－ＮＨ$_2$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

Ｒ^{6}はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換され；

Ｒ^{7}はＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換され；

Ｒ^{3}はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｎ（Ｒ^5）（アルキレン－ＯＨ）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；

各Ｒ^{5}は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_2$、－アルキレン－Ｎ（Ｒ^9）$_2$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－アルキレン－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；

あるいは、２つのＲ^{5}は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、Ｒ^{8}で置換され；

Ｒ^{4}はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；

ＸはＮまたはＣＨであり；ならびに

ｍは０、１、または２である。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は－ＣＦ$_3$、ピリジル、ピラゾール、フェニル、または

トリアゾールであり、その各々は任意で、R^4で置換される。

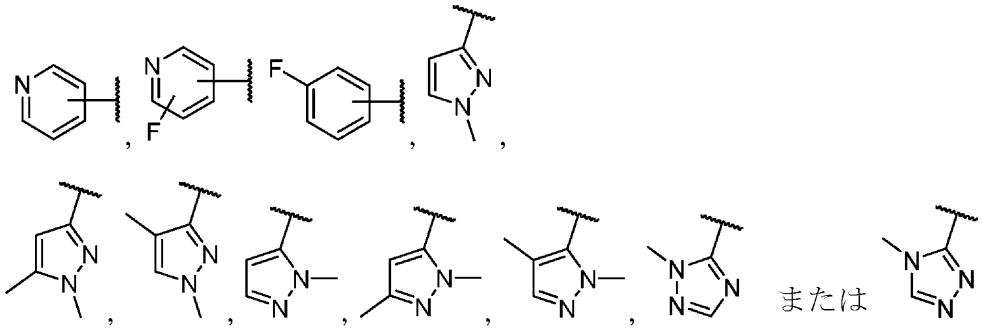
【０１３９】

他の実施形態では、R^7は－CF_3、ピリジル、フルオロフェニル、または任意で、ハロゲンまたはメチルで置換されたトリアゾールである。

【０１４０】

他の実施形態では、R^7は－CF_3、

【化２２】



である。

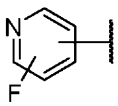
【０１４１】

さらに他の実施形態では、R^7は－CF_3である。

【０１４２】

さらに他の実施形態では、R^7は

【化２３】

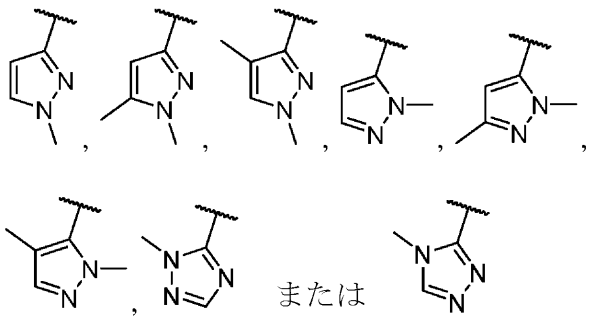


である。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、R^7は

【化２４】

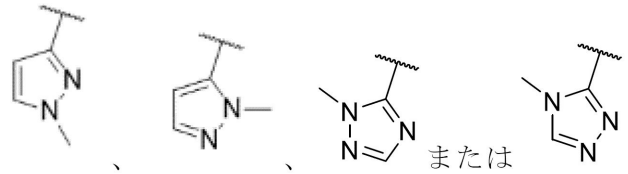


である。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、R^7は

【化２５】



である。

【０１４５】

他の実施形態では、Ｒ^{6}は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである。

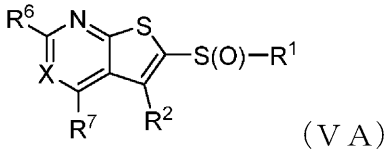
【０１４６】

いくつかの実施形態では、理論により制限されないが、出願人は驚いたことに、かつ、予想外に、Ｒ^{7}位の３～６員シクロアルキルはＰＤＧＨ活性を維持しながら溶解度を改善することができることを発見した。

【０１４７】

他の実施形態では、化合物は式（ＶＡ）の構造：

【化２６】



（ＶＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

Ｒ^{1}はシクロアルキル、－アルキレン－シクロアルキル、－アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、または－アルキレン－ヘテロシクリルであり；

Ｒ^{2}は－ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

Ｒ^{6}はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換され；

Ｒ^{7}は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換された３～６員シクロアルキルであり；

Ｒ^{3}はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）（アルキレン－ＯＨ）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキルであり；

Ｒ^{4}はハロゲン、－ＣＮ、－ＮＨ$_{2}$、－ＯＨ、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルであり；

各Ｒ^{5}は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－アルキレン－Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－アルキレン－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキルであり；

あるいは、２つのＲ^{5}は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、Ｒ^{8}で置換され；

Ｒ^{8}はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；

ＸはＮまたはＣＨであり；

ｍは０、１、または２である。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}はシクロプロピルである。

【０１４９】

他の実施形態では、Ｒ^{1}は３～６員シクロアルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－（

３～６員シクロアルキル）、－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ）、３～６員ヘテロシクリル、または－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－（３～６員ヘテロシクリル）である。

【０１５０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－（ＣＨ$_2$）$_p$－シクロプロピル、－（ＣＨ$_2$）$_p$－シクロブチル、－（ＣＨ$_2$）$_p$－シクロペンチル、または－（ＣＨ$_2$）$_p$－シクロヘキシルであり；ｐは１、２、または３である。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｎ（Ｒ^5）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^5）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_m$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）である。

【０１５２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$である。

【０１５３】

他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨまたは－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。

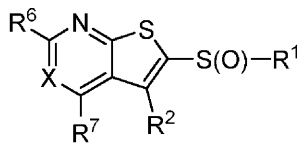
【０１５４】

いくつかの実施形態では、理論により制限されないが、出願人は驚いたことに、かつ、予想外に、Ｒ^{6}位はある一定のＲ^{3}基で置換することができ、溶解度および活性が改善されることを発見した。

【０１５５】

他の実施形態では、化合物は式（ＶＩＡ）の構造：

【化２７】



（ＶＩＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

Ｒ^{1}はシクロアルキル、－アルキレン－シクロアルキル、－アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、または－アルキレン－ヘテロシクリルであり；

Ｒ^{2}は－ＮＨ$_2$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

Ｒ^{6}はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は１つ以上のＲ^{3}で置換され；

Ｒ^{7}はハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5－アルキルであ

り、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換され；
Ｒ^{3}は－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり；
Ｒ^{4}はオキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{m}$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意で、Ｒ^{8}で置換された－アルキレン－アリールであり；
各Ｒ^{5}は独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－アルキレン－Ｎ（Ｒ^{9}）$_{2}$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、アルキレン－ＣＯＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）であり；
あるいは、２つのＲ^{5}は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、Ｒ^{8}で置換され；
Ｒ^{8}はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
ＸはＮまたはＣＨであり；
ｍは０、１、または２である。

【０１５６】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$または－Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ）である。

【０１５７】
他の実施形態では、Ｒ^{5}はＨ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）である。

【０１５８】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、または－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$である。

【０１５９】
他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨまたは－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。

【０１６０】
さらに他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。

【０１６１】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は５～６員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換される。

【０１６２】
他の実施形態では、Ｒ^{6}は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換された５～６員ヘテロアリールである。

【０１６３】

いくつかの実施形態では、R^6はフラン、チオフェン、ピロール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール（ｉｓｏｏｘａｚｏｌｅ）、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、またはピラジンであり、各々任意で、１つ以上のR^3で置換される。

【０１６４】

他の実施形態では、R^6はチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、ピリジン、またはピリミジンである。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、R^6は任意で、１つ以上のR^3で置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである。

【０１６６】

他の実施形態では、R^6はモルホリン、ピリジン－オン、またはピペリジンから選択される、任意で、１つ以上のR^3で置換された５～６員ヘテロシクリルである。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、R^7はC_1－C_3ハロアルキル、３員シクロアルキル、フェニル、４員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

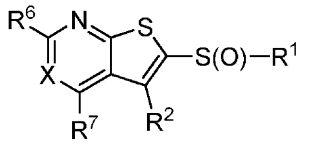
【０１６８】

他の実施形態では、R^7は－CF_3、シクロプロピル、フェニル、ピラゾール（ｐｙｒｚｏｌｅ）、ピリジル、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、化合物は式（ＶＩＩＡ）の構造：

【化２８】



（ＶＩＩＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

R^1はシクロアルキル、アルキレン－シクロアルキル、アルキレン－アルコキシ、ヘテロシクリル、またはアルキレン－ヘテロシクリルであり；

R^2は－NH_2、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

R^6は縮合二環式ヘテロシクリルまたは縮合二環式ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換され；

R^7はアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5－アルキルであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換され；

R^3はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（アルキレン－ＯＨ）、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；

R^4はオキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（R^5）$_2$、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）－シクロアルキル、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、または任意で、R^8で置換された－アルキレン－アリールであり；

各R^5は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－NH_2、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；

あるいは、２つのR^5は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、R^8で置換され；
R^8はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
ＸはＮまたはＣＨであり；ならびに
ｍは０、１、または２である。
【０１７０】
いくつかの実施形態では、R^6は８～１０員縮合二環式ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換される。
【０１７１】
いくつかの実施形態では、R^7はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、６～１０員アリール、３～６員ヘテロシクリル、５～１０員ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^5（C_1－C_6アルキル）であり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。
【０１７２】
他の実施形態では、R^7はC_1－C_4アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7はC_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。
【０１７３】
さらに他の実施形態では、R^7はC_1－C_3アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、３～６員ヘテロシクリル、または５～６員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。
【０１７４】
他の実施形態では、R^7はC_1－C_3アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、ピラゾール、ピリジル、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7はC_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、フェニル、ピラゾール、ピリジル、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。
【０１７５】
他の実施形態では、R^7は－CF_3、イソプロピル、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。他の実施形態では、R^7は－CF_3、シクロプロピル、フェニル、ピリジル、またはトリアゾールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^4で置換される。
【０１７６】
いくつかの実施形態では、R^1はC_1－C_6アルキル、C_1－C_6ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、－（C_1－C_6アルキレン）－（３～６員シクロアルキル）、－（C_1－C_6アルキレン）－（C_1－C_6アルコキシ）、３～６員ヘテロシクリル、または－（C_1－C_6アルキレン）－（３～６員ヘテロシクリル）である。
【０１７７】
他の実施形態では、R^1はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、－（CH_2）$_p$－シクロプロピル、－（CH_2）$_p$－シクロブチル、－（CH_2）$_p$－シクロペンチル、または－（CH_2）$_p$－シクロヘキシルであり；ｐは１、２、または３である。
【０１７８】
いくつかの実施形態では、R^3は－Ｏ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$

、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{5}）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_{m}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）である。

【０１７９】

他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ（ＣＨ$_{2}$ＯＨ）$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$、－ＮＨＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）ＳＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨ、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、または－ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$である。

【０１８０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨまたは－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＯＨである。

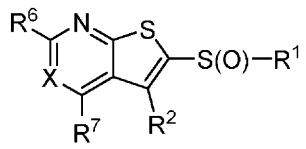
【０１８１】

他の実施形態では、Ｒ^{4}はハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{5}）$_{2}$、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン）－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_{m}$（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（３～６員シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、または３～６員ヘテロシクリルである。

【０１８２】

いくつかの実施形態では、化合物は式（ＶＩＩＩＡ）の構造：

【化２９】



（ＶＩＩＩＡ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

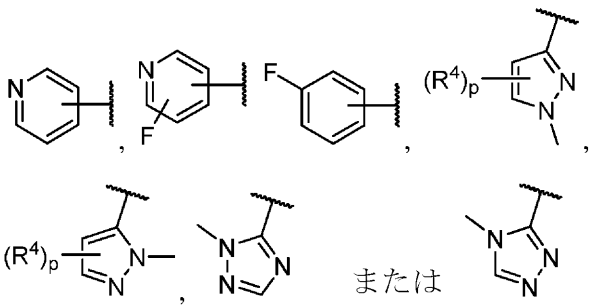
Ｒ^{1}はシクロブチルまたは－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキレン）－（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ）であり；

Ｒ^{2}は－ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

Ｒ^{6}はヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換され；

Ｒ^{7}は－ＣＦ$_{3}$、イソプロピル、

【化３０】



または

であり；

R^3はオキソ、－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－Ｏ－アルキレン－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｎ（R^5）（アルキレン－Ｏ－アルキル）、アルキル、－アルキレン－ＯＨ、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり、シクロアルキルおよびヘテロシクリルは各々任意で、R^{10}で置換され；
R^4はC_1－C_3アルキルであり；
各R^5は独立して、Ｈ、アルキル、任意で、－ＯＨで置換された－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－ＮＨ$_2$、－アルキレン－Ｎ（R^9）$_2$、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＯＨ、－アルキレン－Ｏ－アルキレン－ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－アルキレン－ＣＯＯＨ、または－Ｓ（Ｏ）$_m$－アルキルであり；
あるいは、２つのR^5は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ、複素環は任意で、R^8で置換され；
R^8はハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
R^9はＨもしくはアルキルであり、または２つのR^9は、それらに結合されているＮ原子と一緒に任意で、Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_t$、またはＮから選択される追加のヘテロ原子を含む４～７員複素環を形成することができ；
R^{10}は－ＯＨ、ハロゲン、アルキル、またはアルコキシであり；
ＸはＮまたはＣＨであり；
ｍは０、１、または２であり；
ｐは０または１であり；ならびに
ｔは０、１、または２である。

【０１８３】

さらに他の実施形態では、R^2は－ＮＨ$_2$である。

【０１８４】

いくつかの実施形態では、R^6は５～６員ヘテロシクリルまたは５～１０員ヘテロアリールであり、その各々は任意で、１つ以上のR^3で置換される。

【０１８５】

他の実施形態では、R^6は任意で、１つ以上のR^3で置換された５～６員ヘテロアリールである。

【０１８６】

さらに他の実施形態では、R^6は任意で、１つ以上のR^3で置換された８～１０員二環式ヘテロアリールである。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、R^3は－Ｏ－（C_1－C_6アルキレン）－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）$_2$、－Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^5）（C_1－C_6アルキレン－ＯＨ）、－Ｃ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｏ（C_1－C_6アルキル）、または－Ｓ（Ｏ）$_m$（C_1－C_6アルキル）である。

【０１８８】

他の実施形態では、R^3は－（C_1－C_3アルキル）ＯＨ、－ＮＨ$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_2$ＯＨ）$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（C_1－C_3アルキル）、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（C_1－C_3アルキル）$_2$、－ＮＨＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－Ｎ（C_1－C_3アルキル）ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨ、－

ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$、－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、または－ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）$_2$である。

【０１８９】

さらに他の実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨまたは－Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＨである。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{4}はハロゲン、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^5）$_2$、－ＯＨ、－Ｏ－（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキレン）－ＯＨ、－Ｓ（Ｏ）$_m$（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）（Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）－（３～６員シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、３～６員シクロアルキル、または３～６員ヘテロシクリルである。

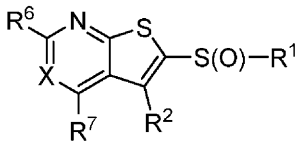
【０１９１】

いくつかの実施形態では、ｎは１である。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、化合物は式（ＩＸＡ）の構造：

【化３１】



（ＩＸＡ）

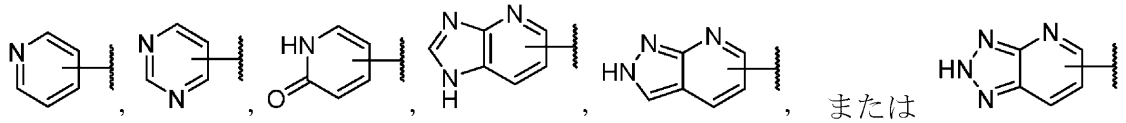
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を有し、式中：

Ｒ^{1}はシクロブチルまたは－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ）であり；

Ｒ^{2}は－ＮＨ$_2$、ＣＮ、または－ＮＨＣ（Ｏ）アルキルであり；

Ｒ^{6}は

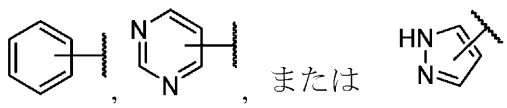
【化３２】



であり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{3}で置換され；

Ｒ^{7}は－ＣＦ$_3$、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、

【化３３】



であり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換され；

Ｒ^{3}は－ＮＨ$_2$、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル）、－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－ＯＨ、またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；

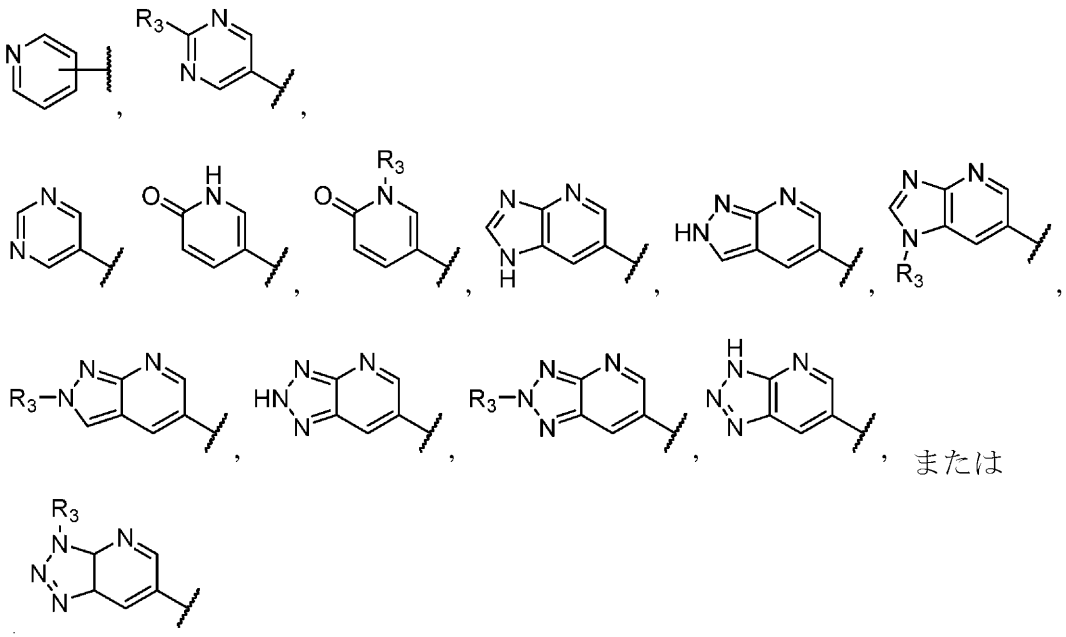
Ｒ^{4}はＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；ならびに

ＸはＮまたはＣＨである。

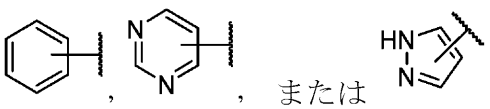
【０１９３】

式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}はシクロブチルである。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ）である。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^1－（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキレン）－（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ）は－（Ｃ$_2$－Ｃ$_3$アルキレン）－（Ｃ$_1$アルコキシ）である。

【０１９４】
式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{2}は－ＮＨ$_{2}$である。
【０１９５】
式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{6}は
【化３４】



である。
【０１９６】
式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ$_{2}$である。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）である。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキレン）－ＯＨ（例えば、－ＮＨ（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルキレン）－ＯＨ）である。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{3}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル（例えば、メチルまたはエチル）である。
【０１９７】
式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は－ＣＦ$_{3}$、イソプロピル、シクロプロピル、またはシクロブチルである。式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}はイソプロピルである。式（ＶＩＩ）のいくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は
【化３５】



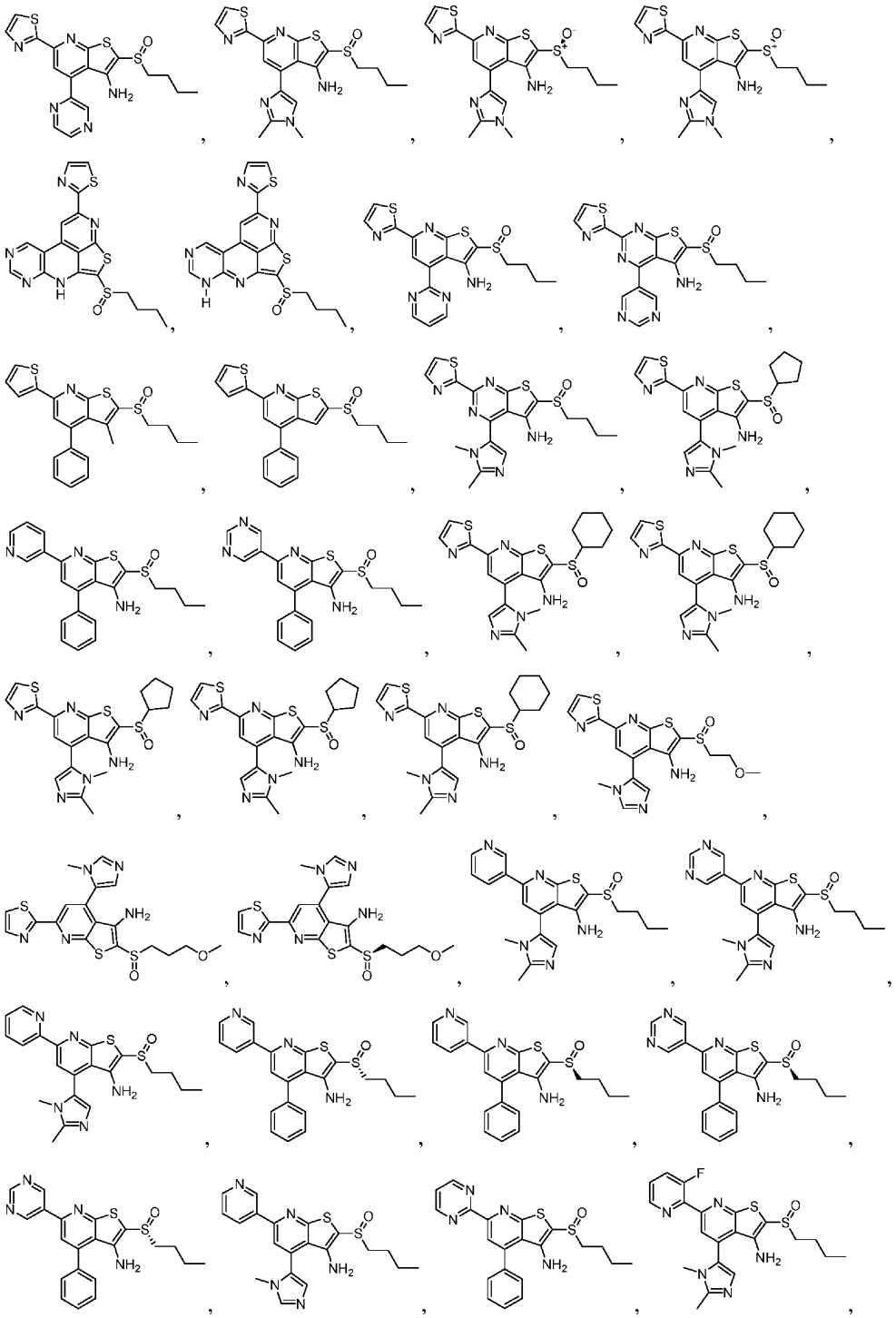
であり、その各々は任意で、１つ以上のＲ^{4}で置換される。いくつかの実施形態では、各Ｒ^{4}は独立して、メチルまたはエチルから選択される。
【０１９８】
式（ＩＸＡ）のいくつかの実施形態では、Ｘは－ＣＨである。
【０１９９】
式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）、（ＩＡ）、（ＩＩＡ）、（ＩＩＩＡ）、（ＩＶＡ）、（ＶＡ）、（ＶＩＡ）、（ＶＩＩＡ）、（ＶＩＩＩＡ）、および（ＩＸＡ）を有する化合物の例は米国特許出願公開第２０１５／００７２９９８号、２０１７／０１６５２４１号、２０１７／０１７３０２８号、２０１８／０１１８７５６号、Ｗ

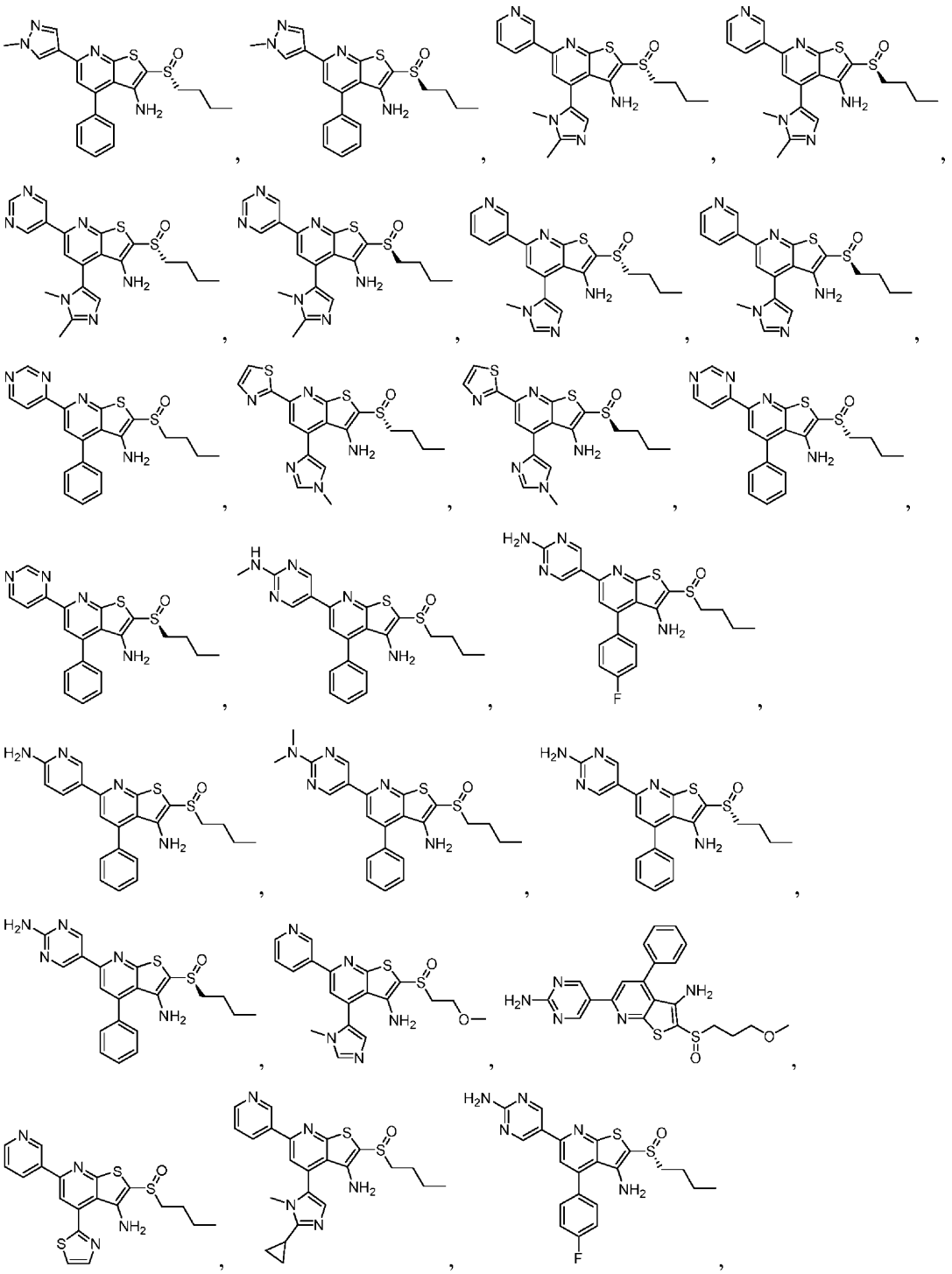
ＯＷＯ２０１８／２１８２５１号、およびＷＯ２０２０／１０６９９８号において記載され、それらは全て、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

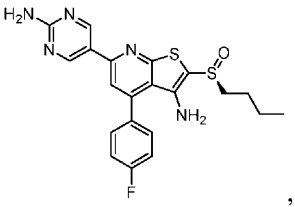
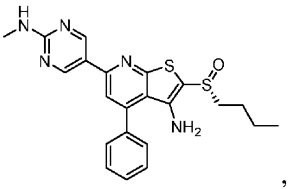
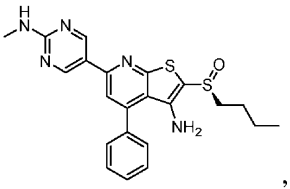
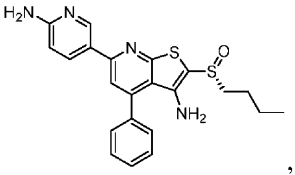
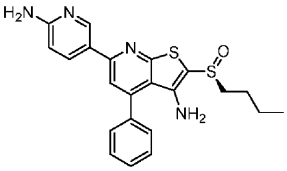
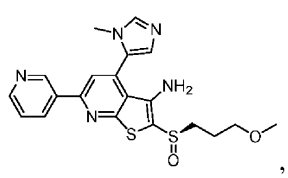
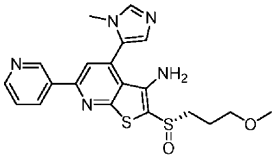
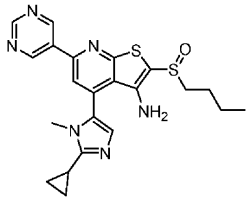
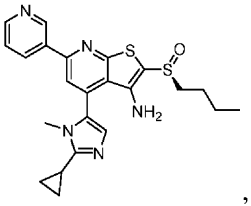
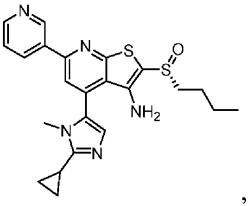
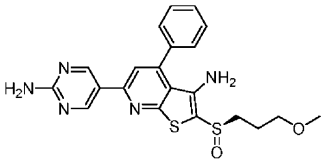
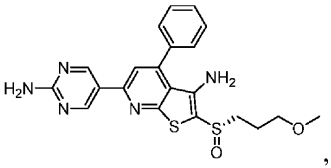
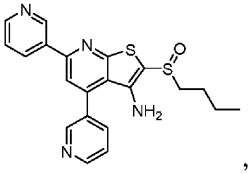
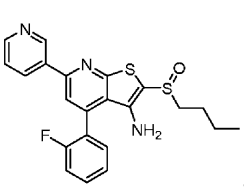
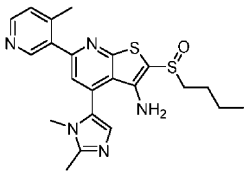
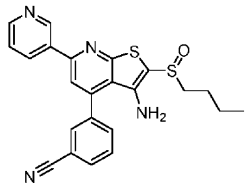
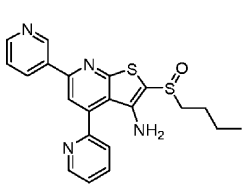
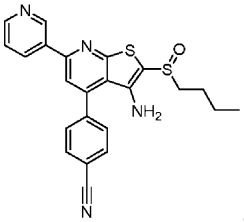
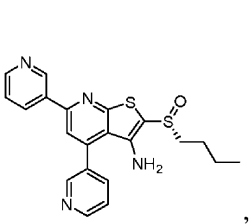
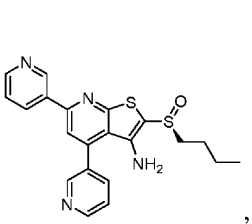
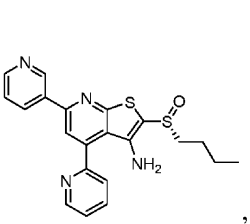
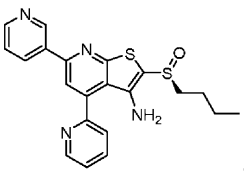
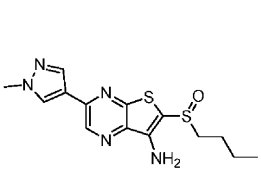
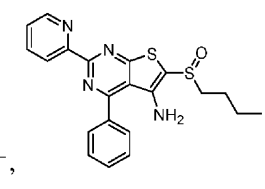
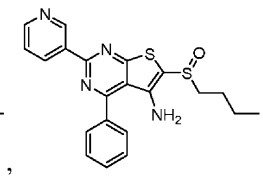
【０２００】

例えば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、下記から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができる：

【化３６】






,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

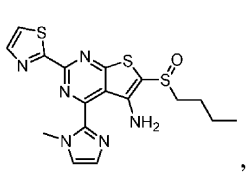
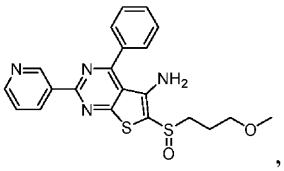
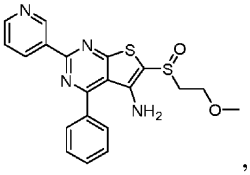
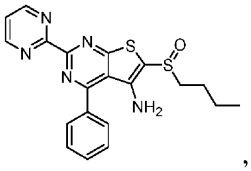
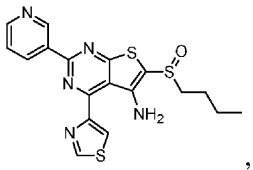
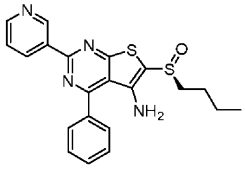
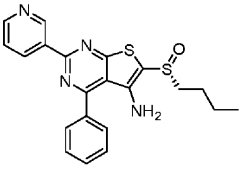
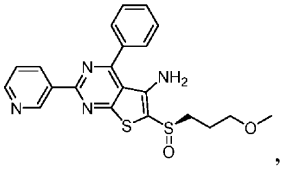
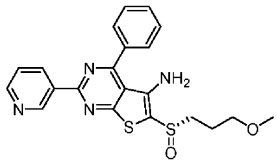
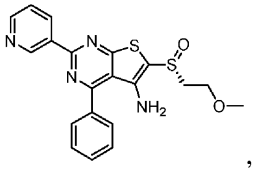
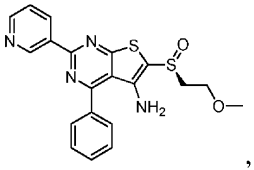
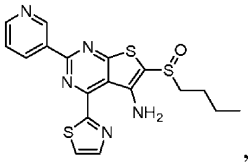
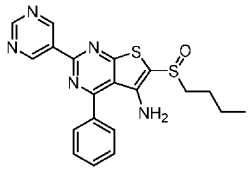
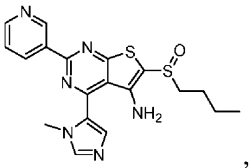
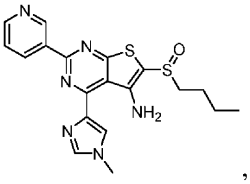
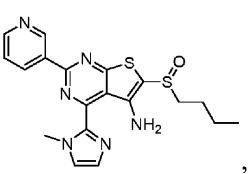
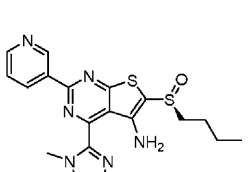
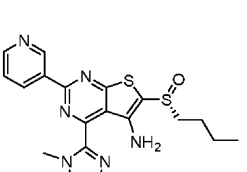
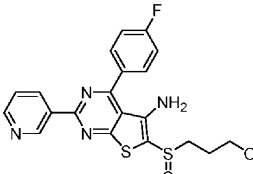
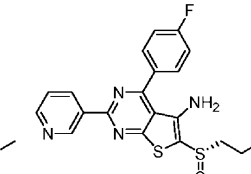
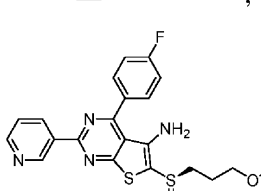
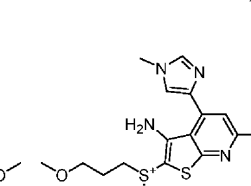
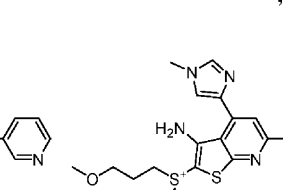
,

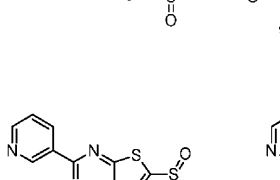
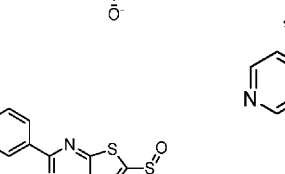
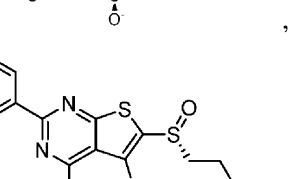
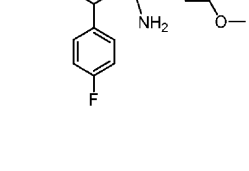
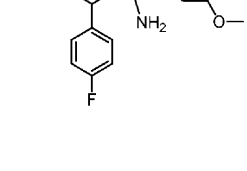
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

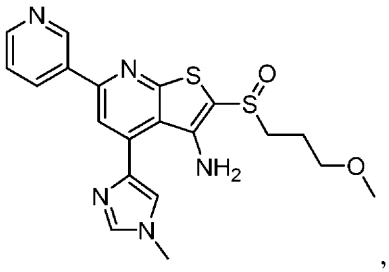
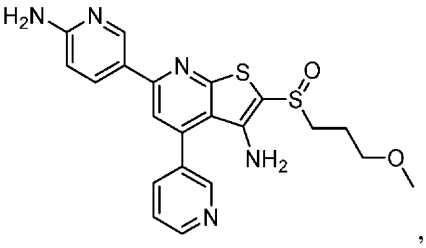
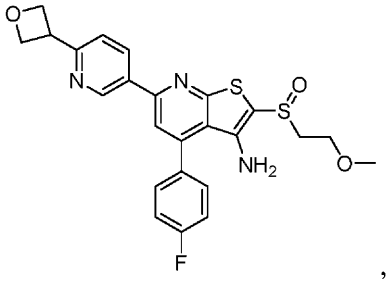
10

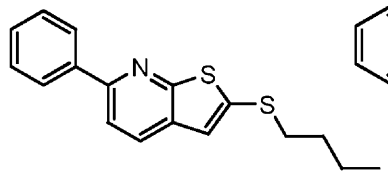
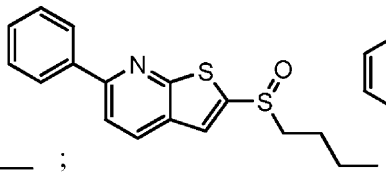
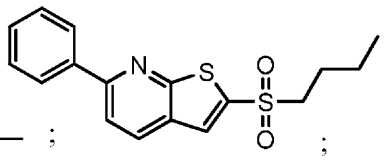
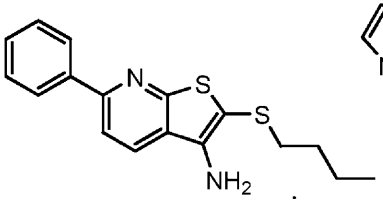
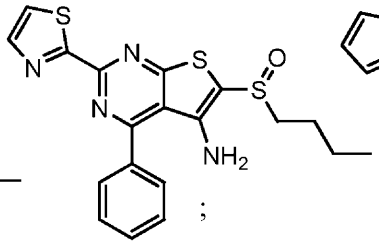
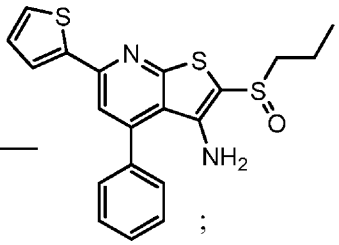
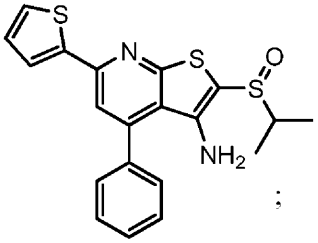
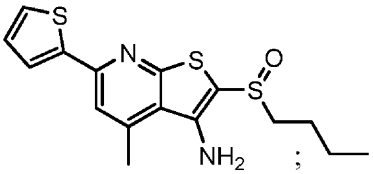
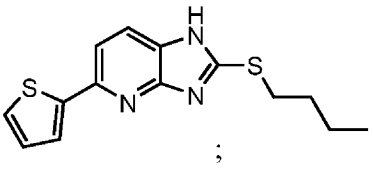
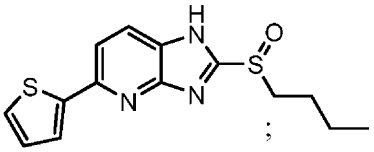
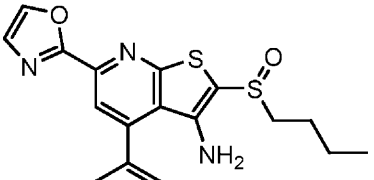
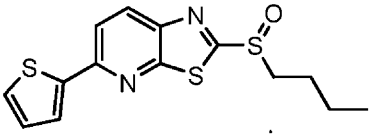
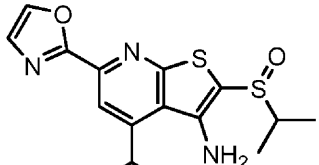
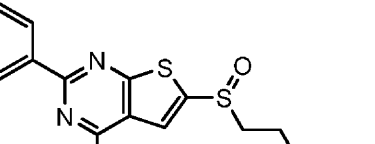
20

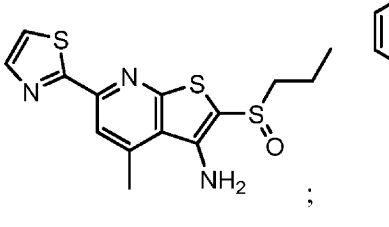
30

40

50


,

,

,

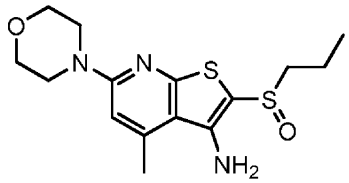
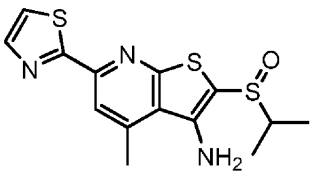
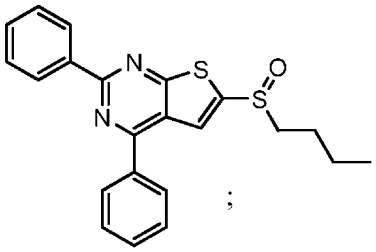
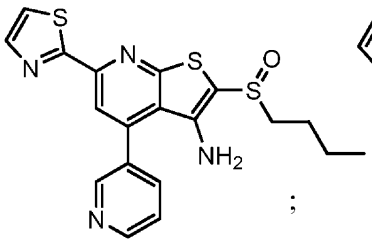
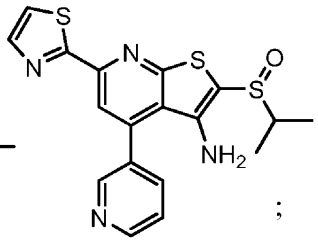
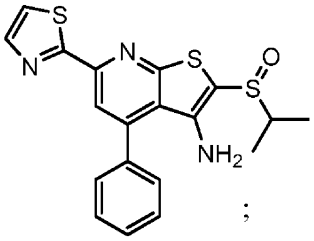
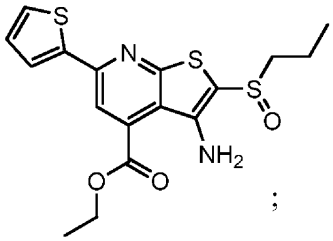
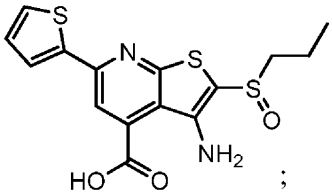
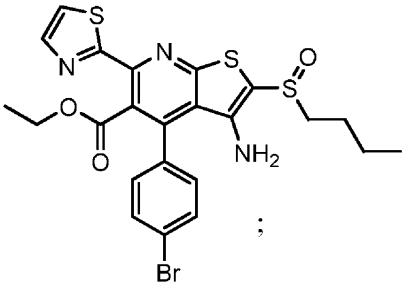
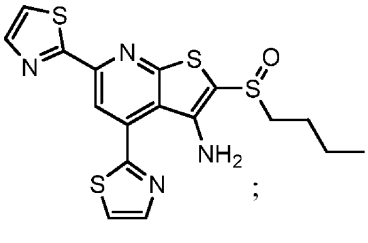
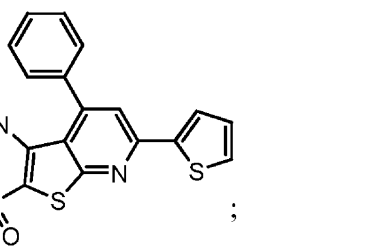
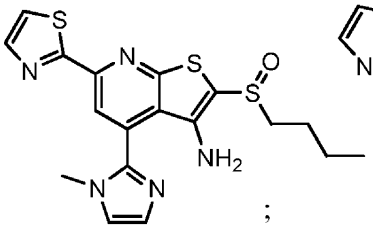
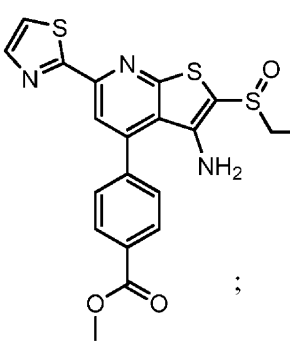
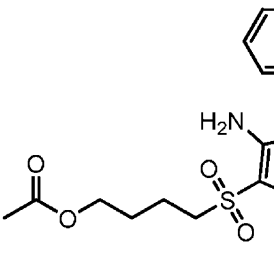

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

40

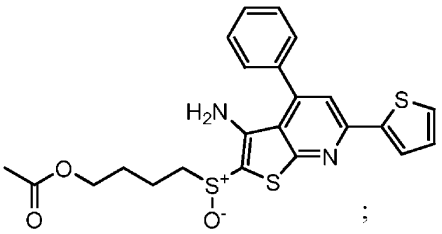
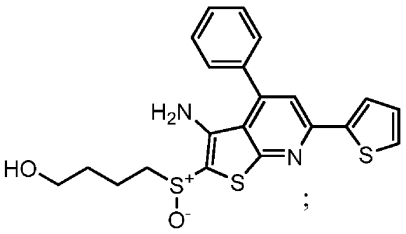
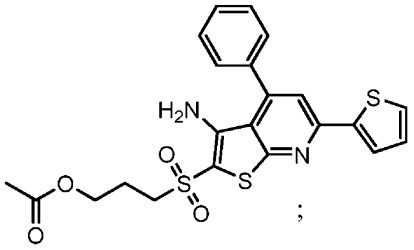
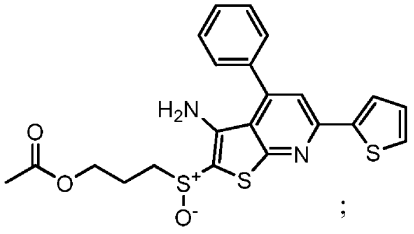
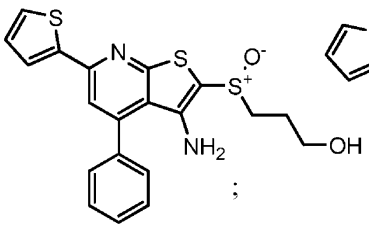
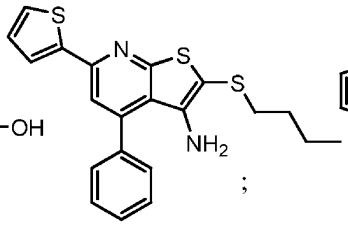
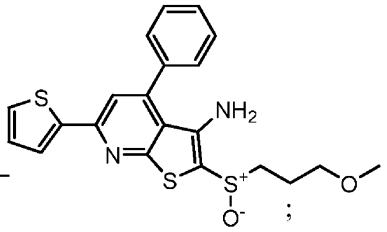
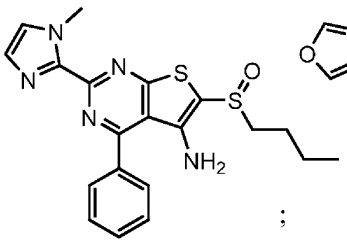
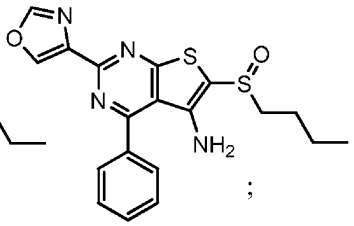
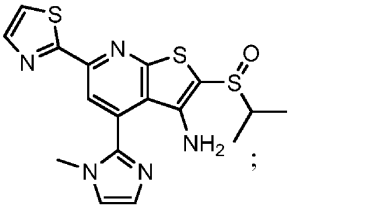
50


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

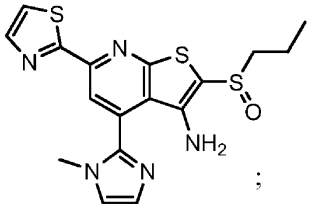
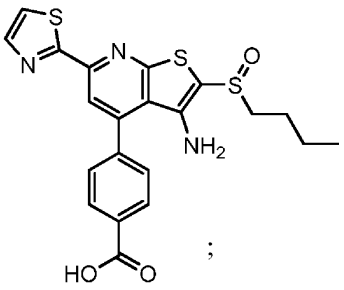
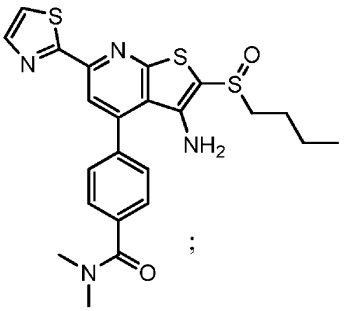
;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

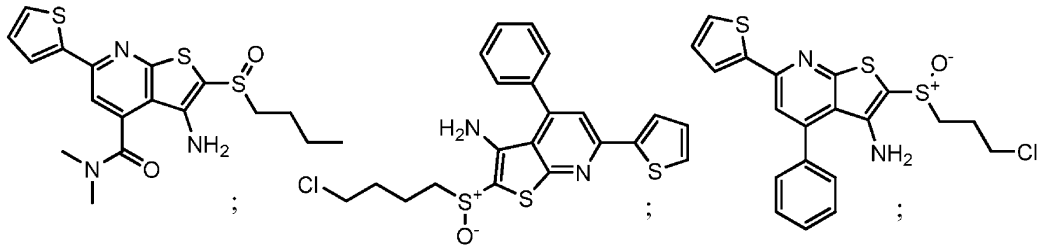
;

;

;

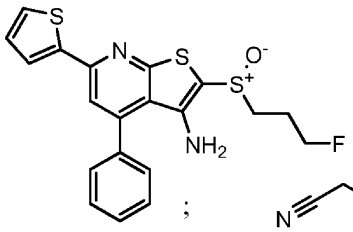
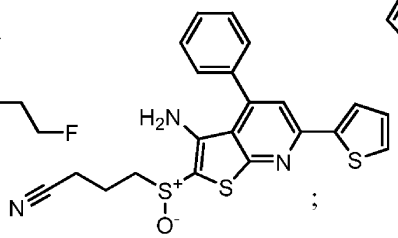
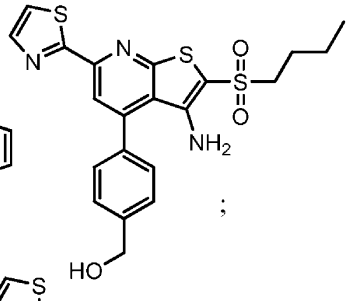
;

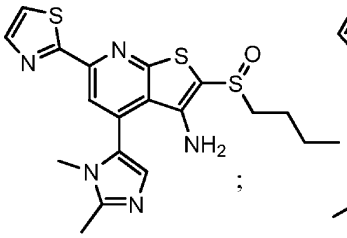
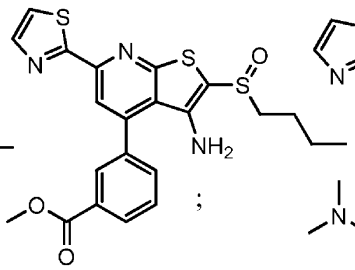
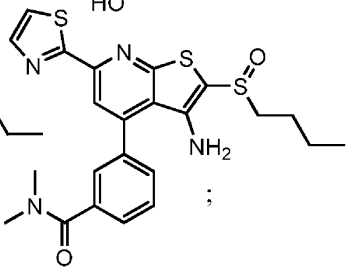
;

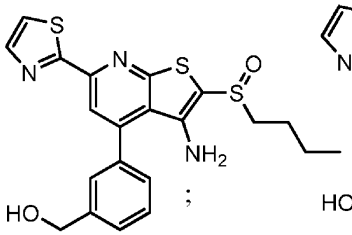
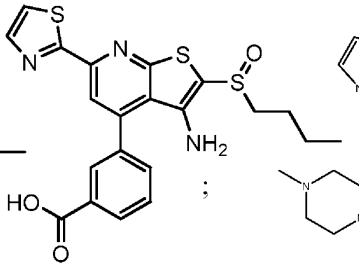
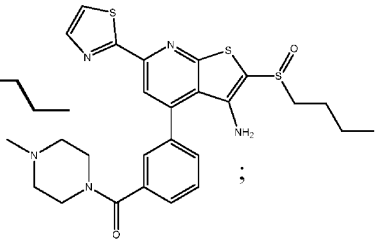

;

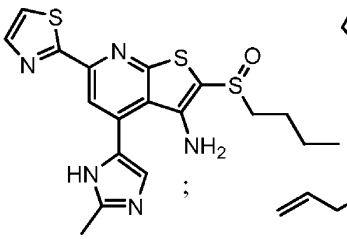
;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;


;

;

;

;

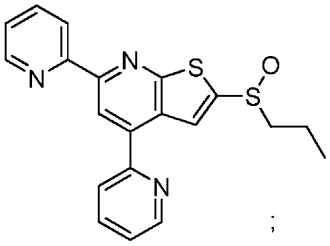
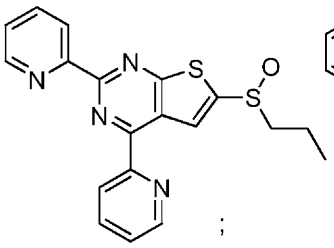
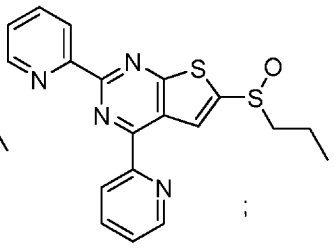
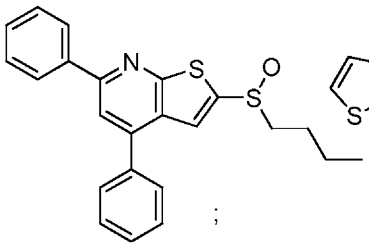
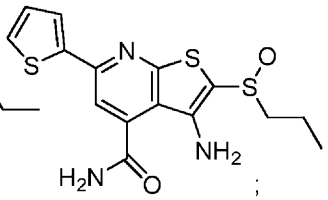
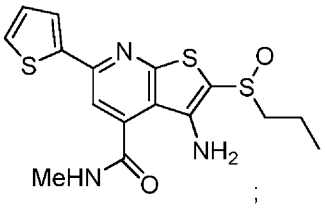
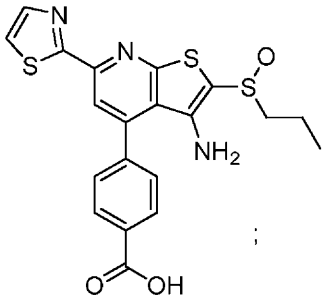
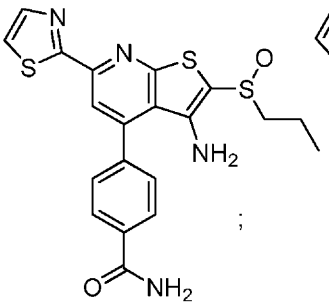
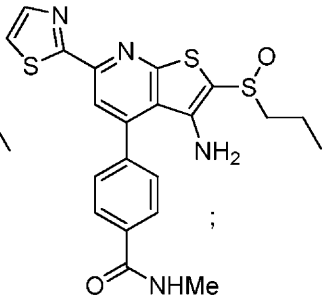
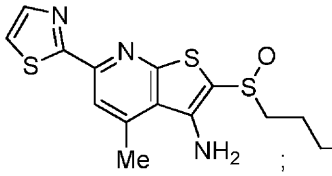
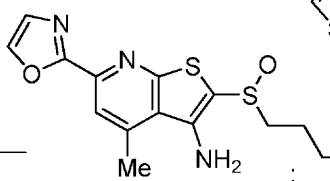
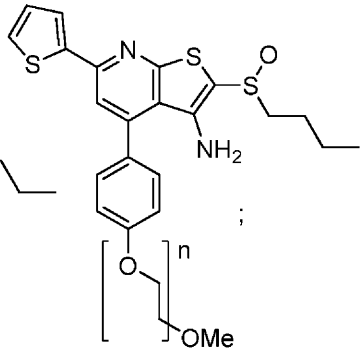
;

;

;

;

;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;


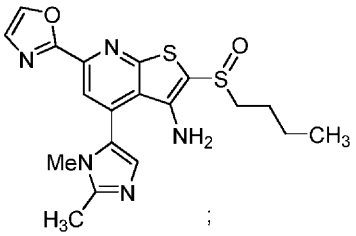
10

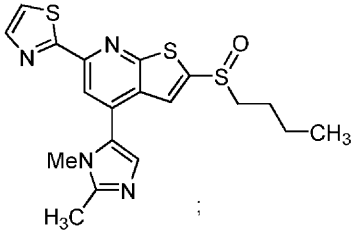
20

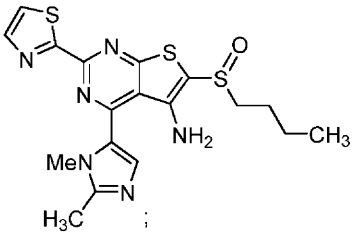
30

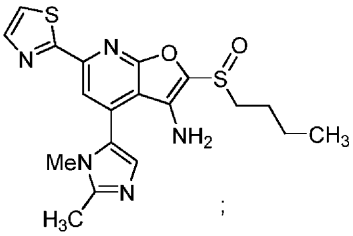
40

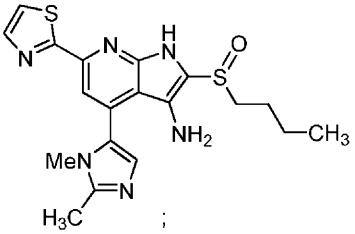
50

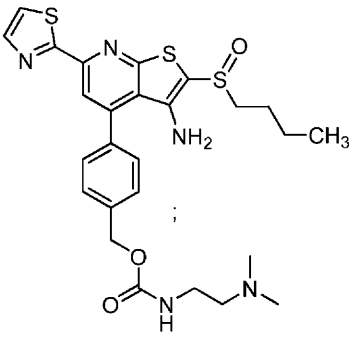

;

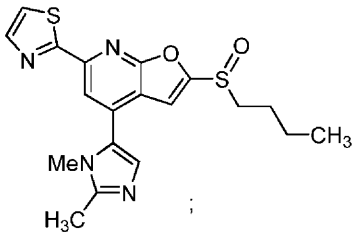

;

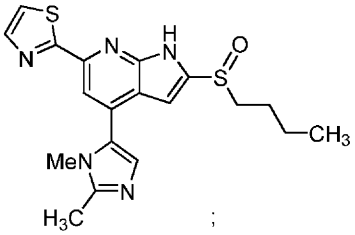

;

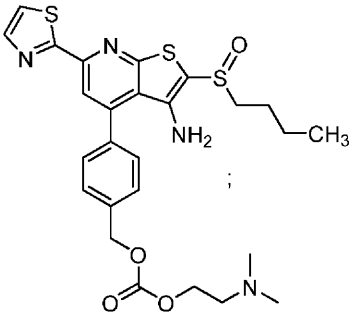

;

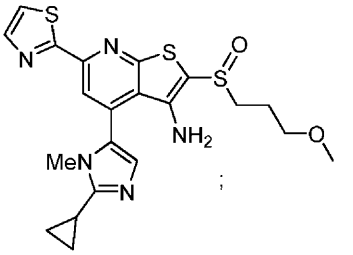

;

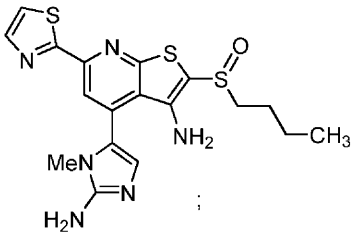

;

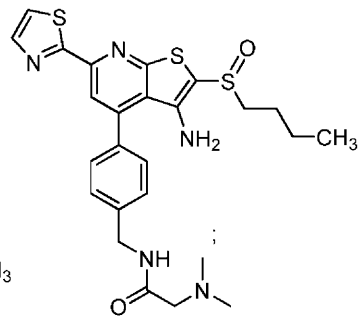

;

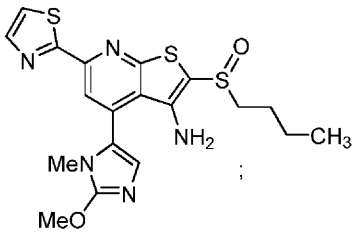

;


;


;

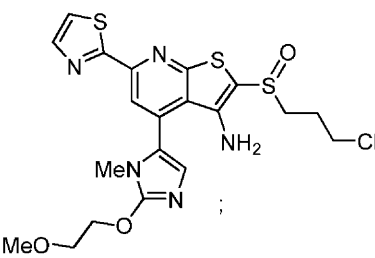

;


;


;

;

;


;

;

;

;

;

;

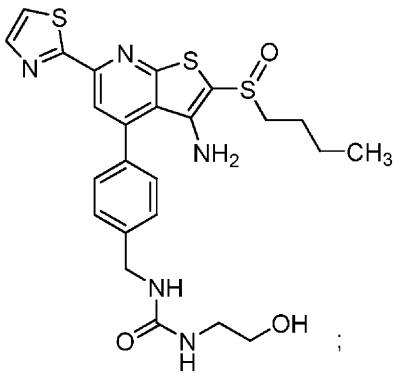
;

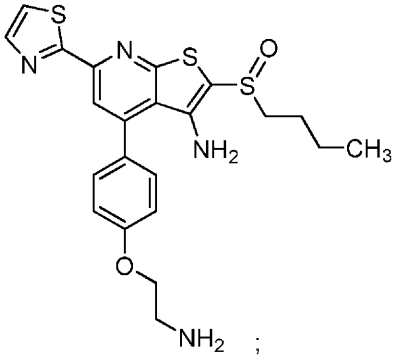
;

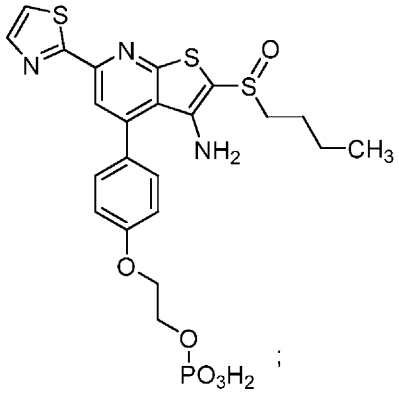
;

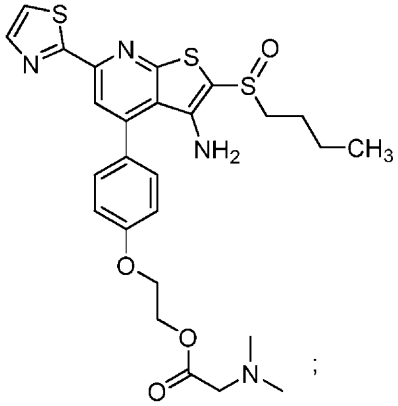
;

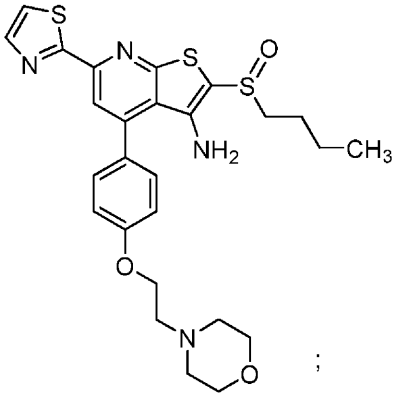
;

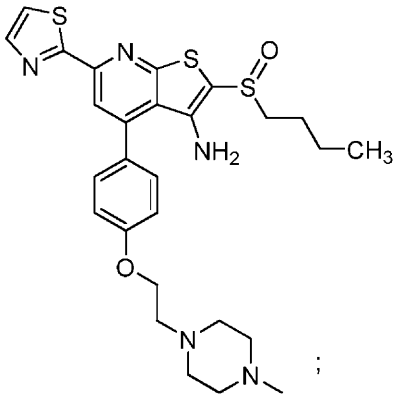

;

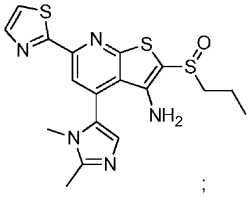
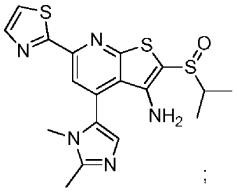
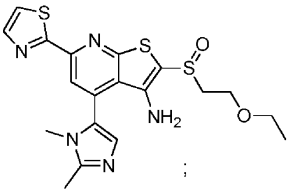
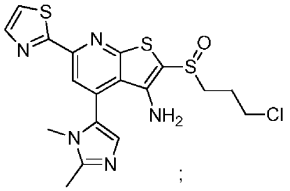
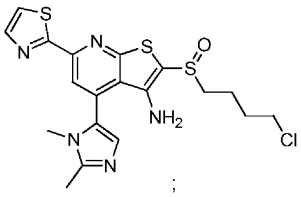
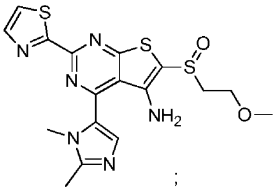
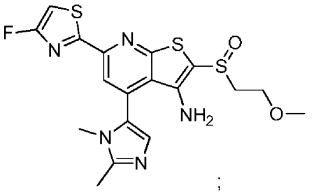
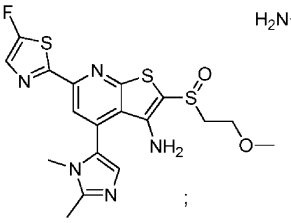
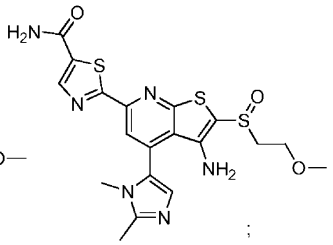
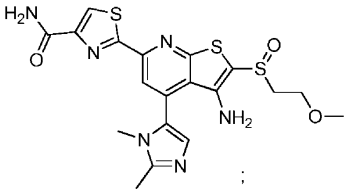
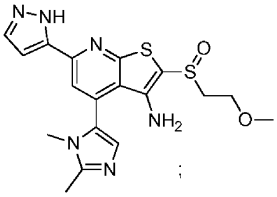
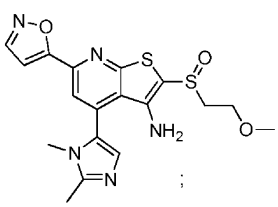
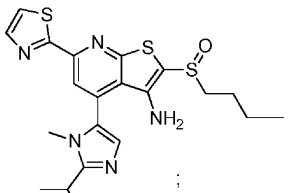
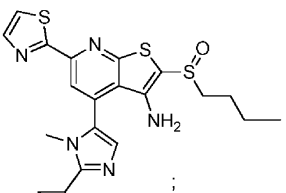
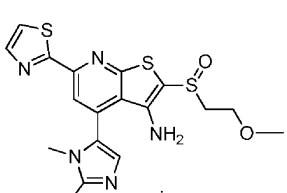
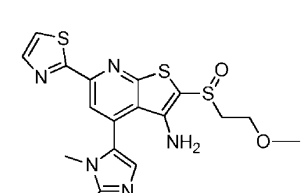

;


;


;


;


;


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

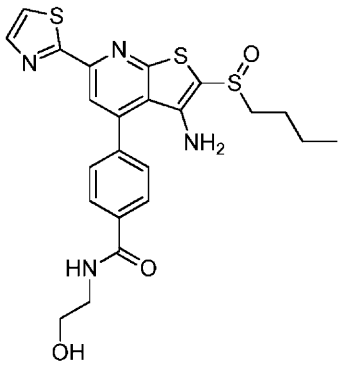
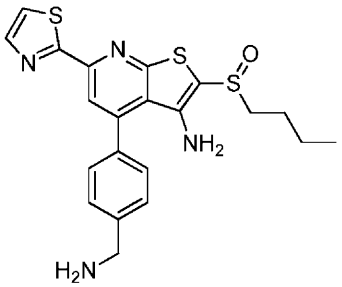
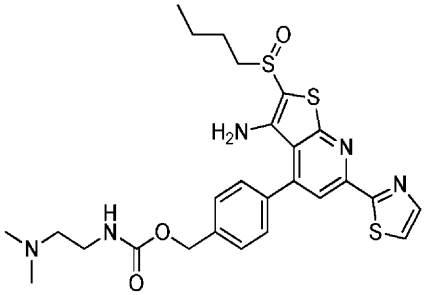
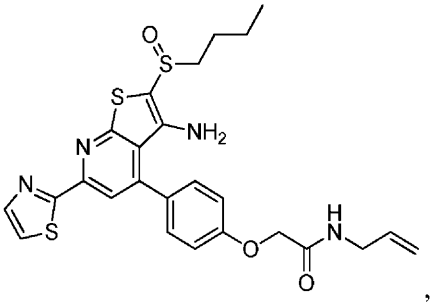
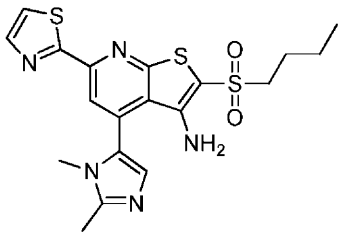
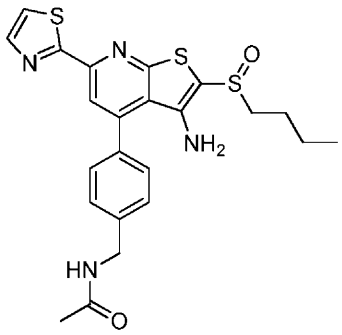
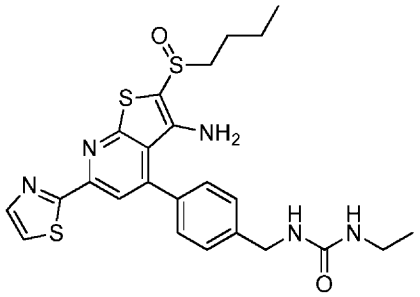
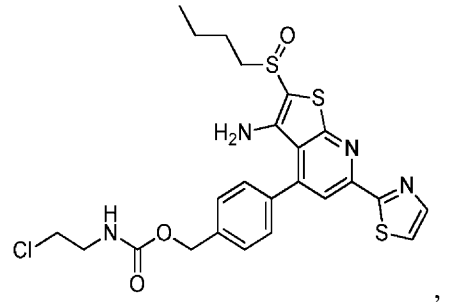
10

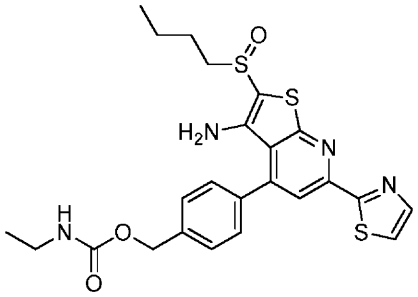
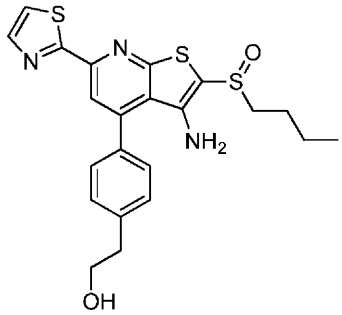
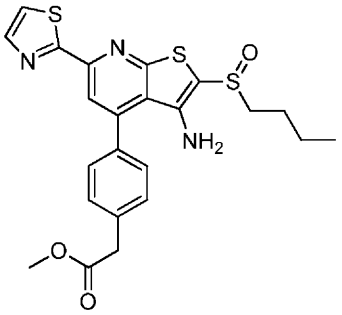
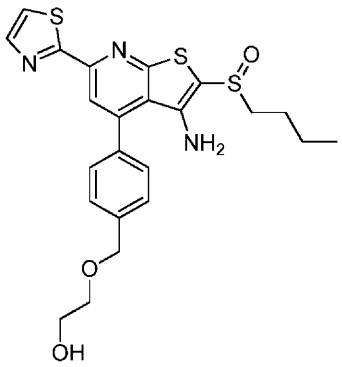
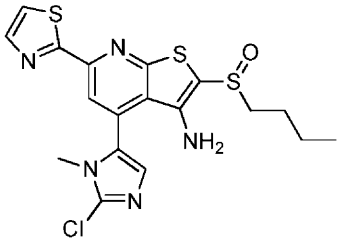
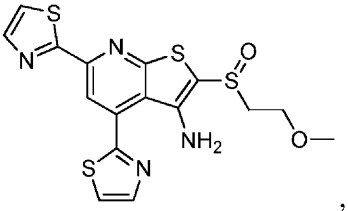
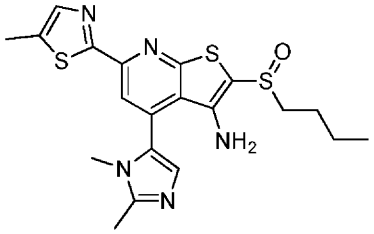
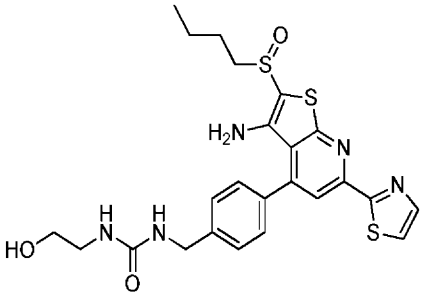
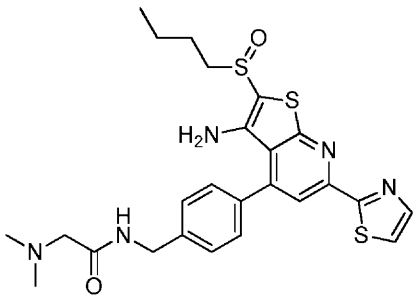
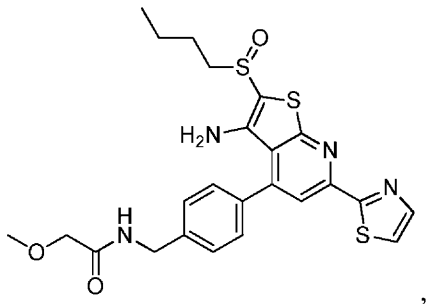
20

30

40

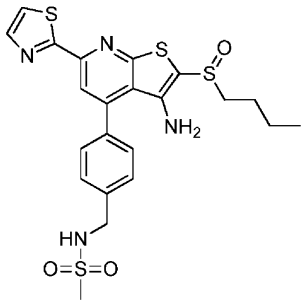
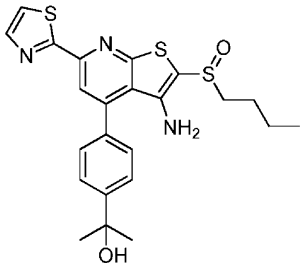
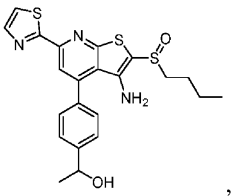
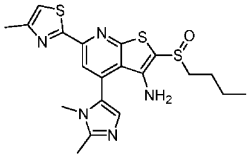
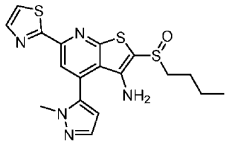
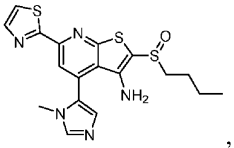
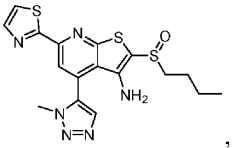
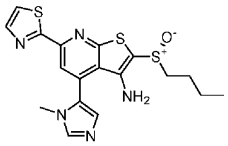
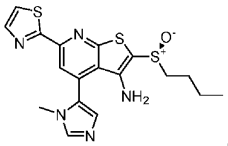
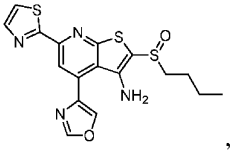
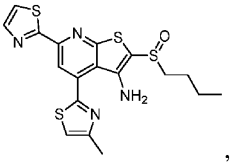
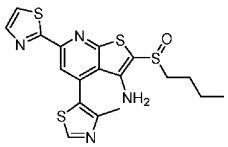
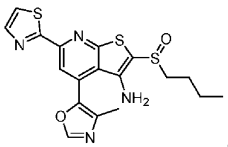
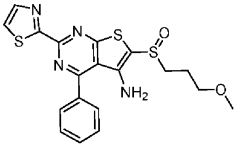
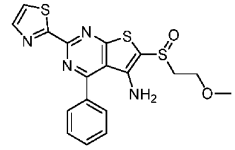
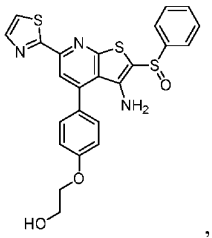
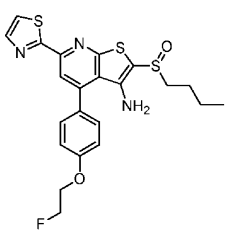
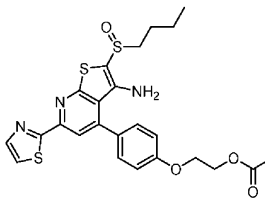
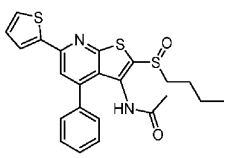
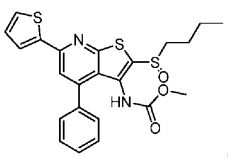
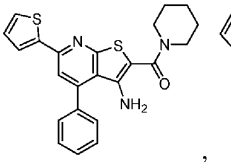
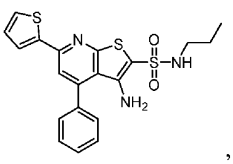
50


,

,

,

,

,

,

,

,

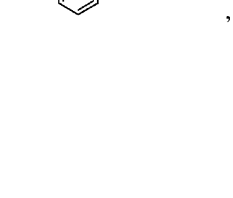
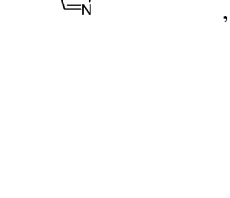

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

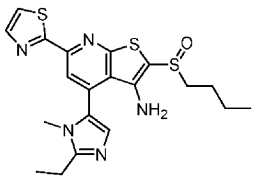
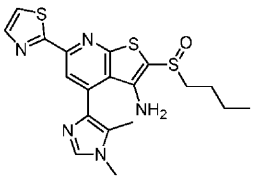
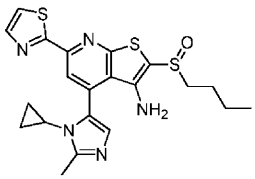
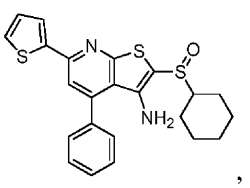
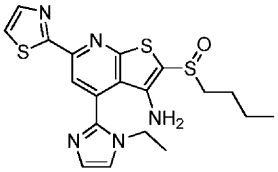
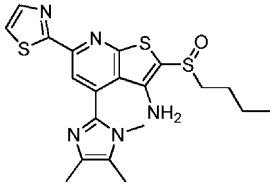
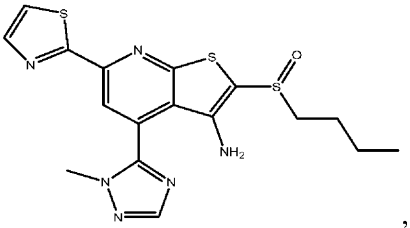
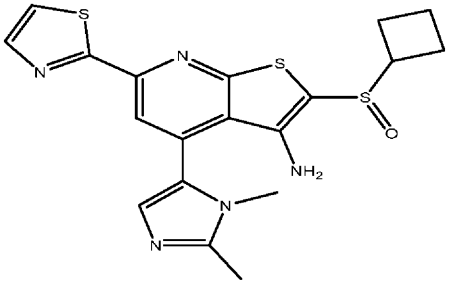
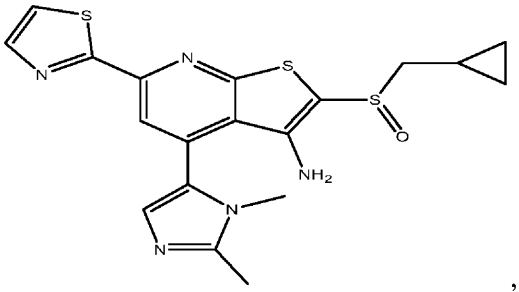
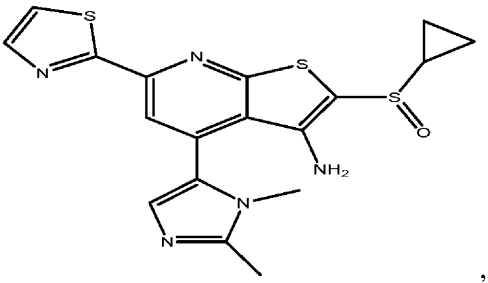
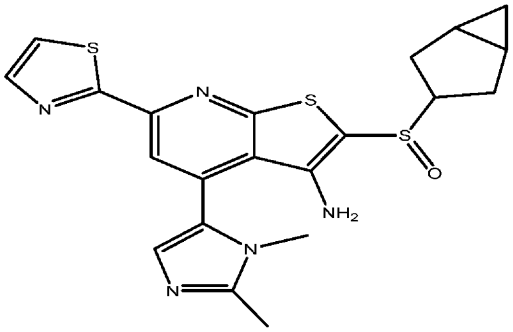
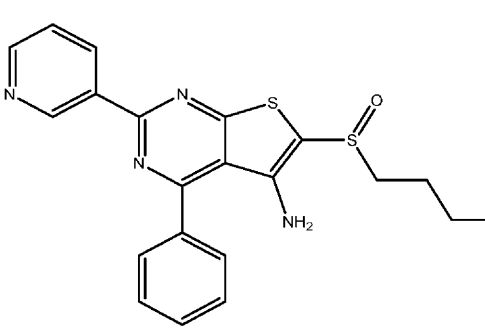
,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

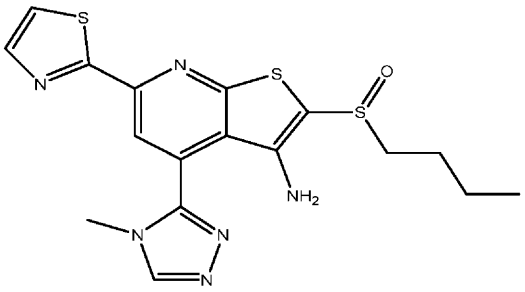
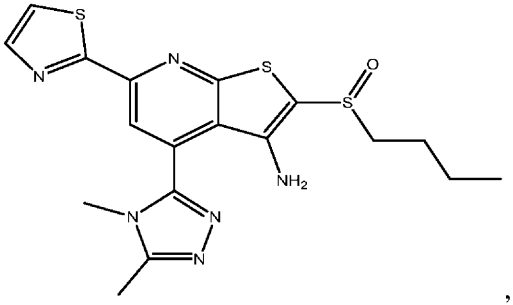
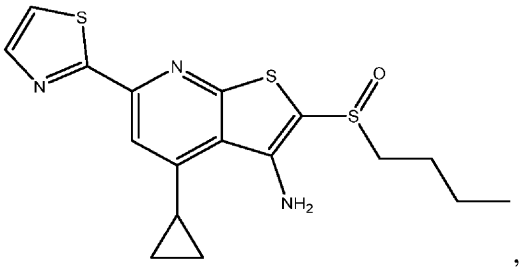
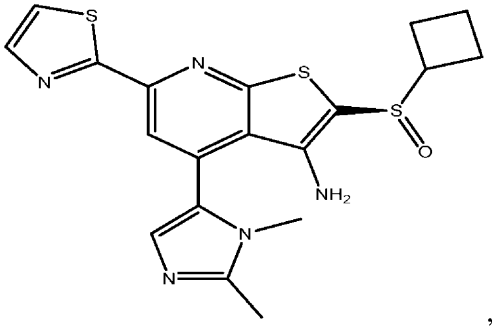
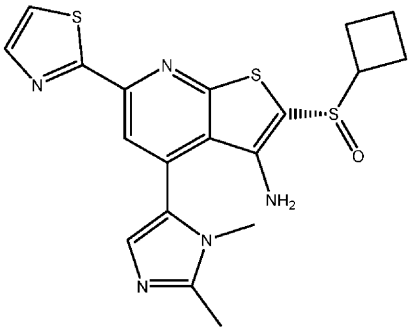
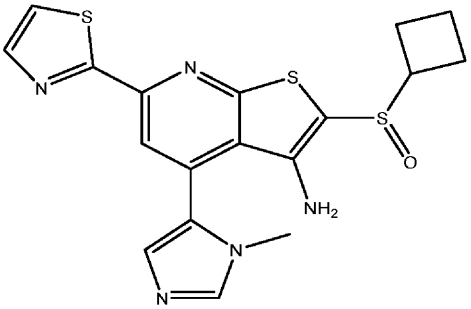
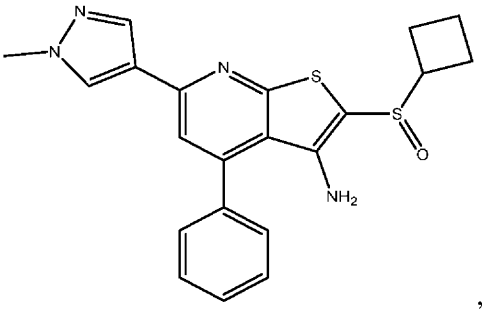
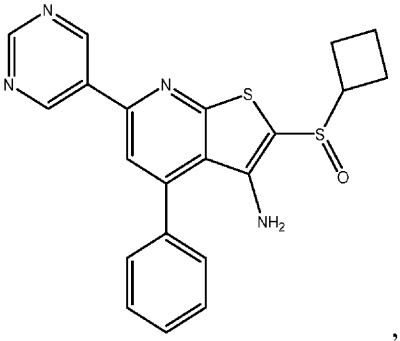
,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

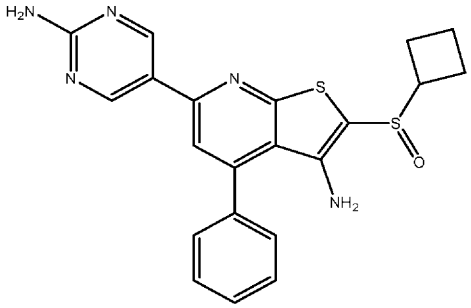
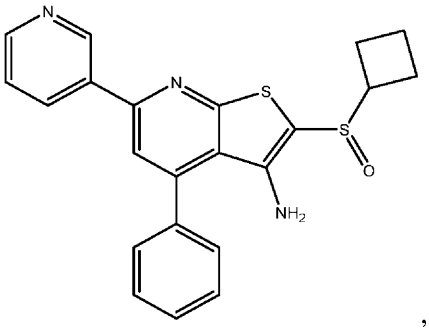
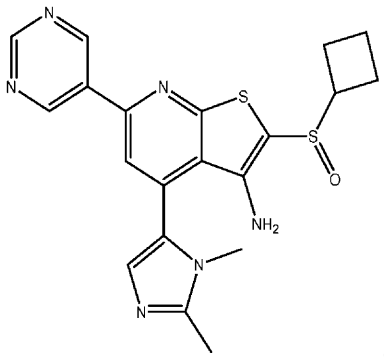
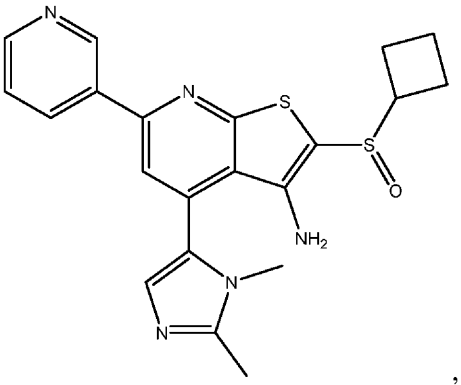
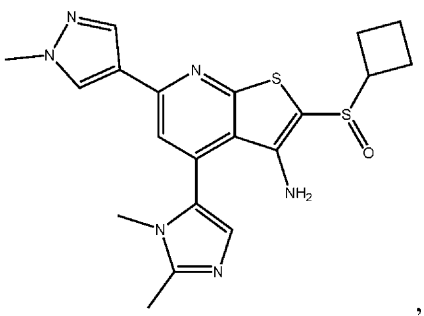
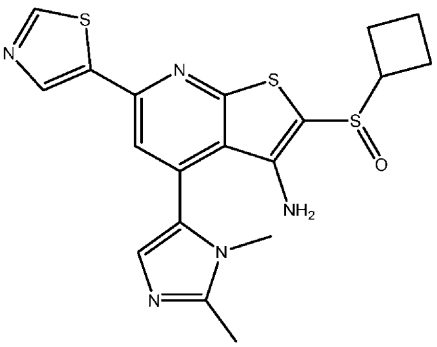
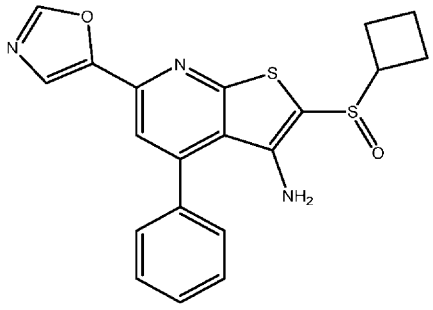
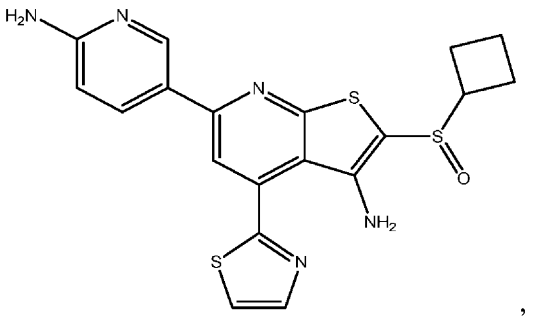
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

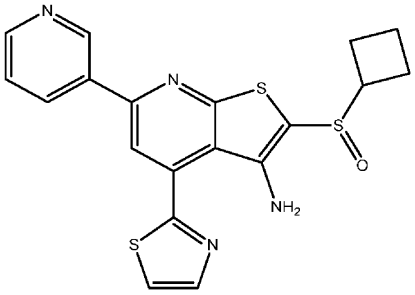
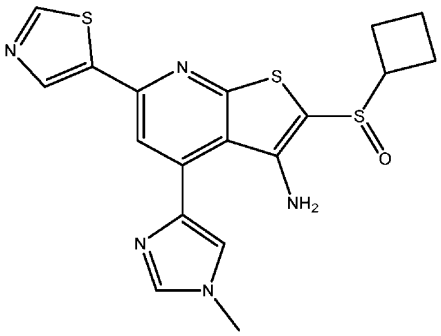
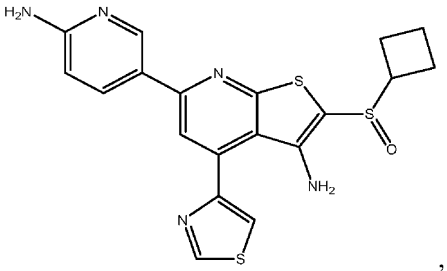
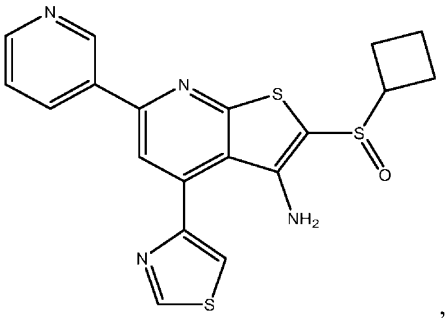
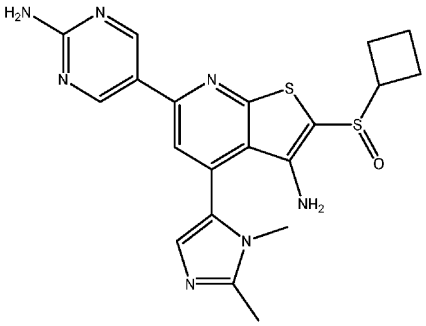
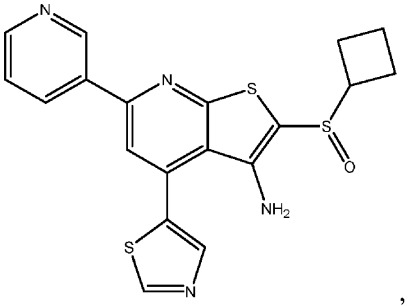
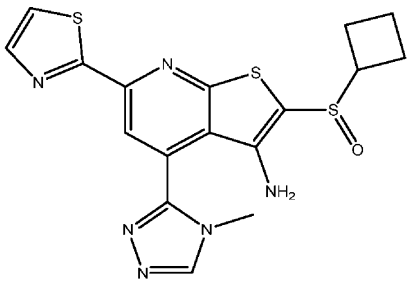
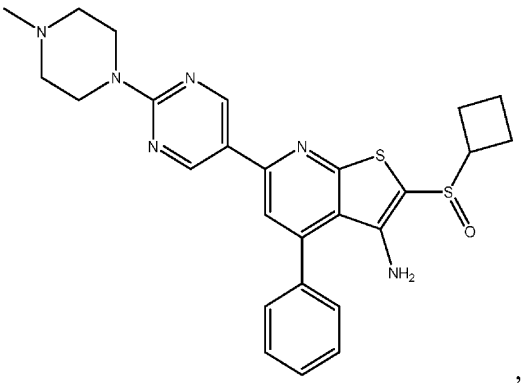
10

20

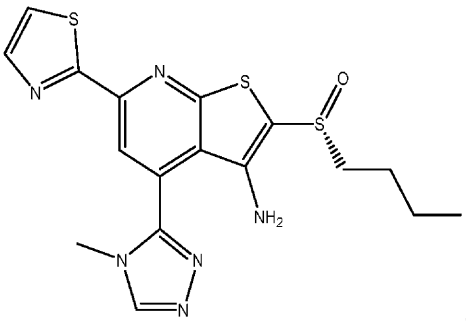
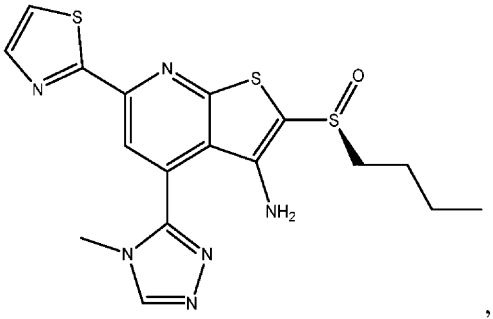
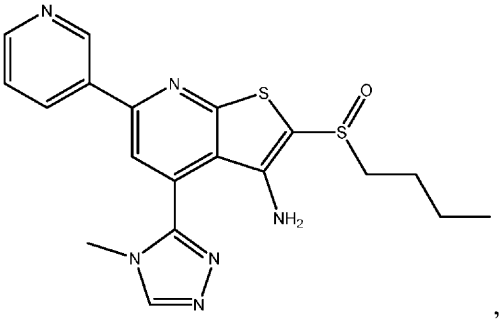
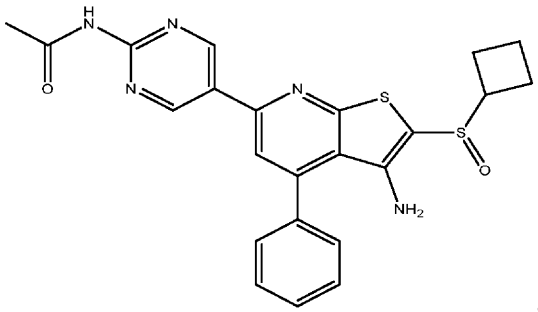
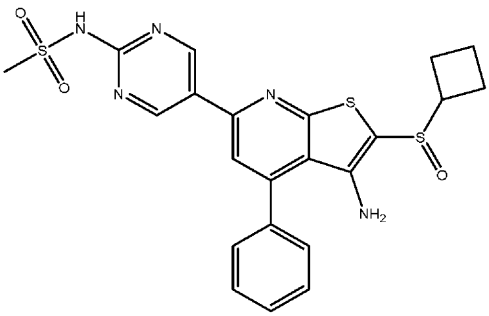
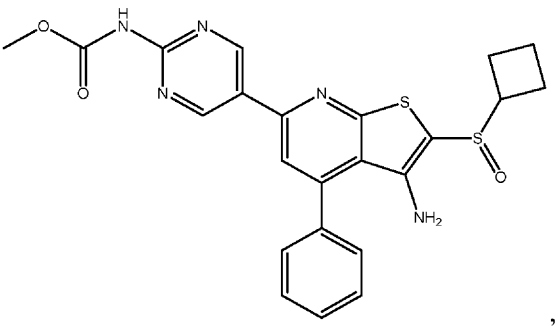
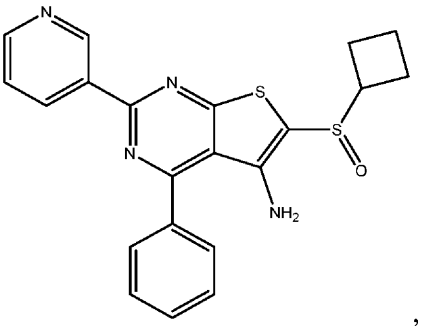
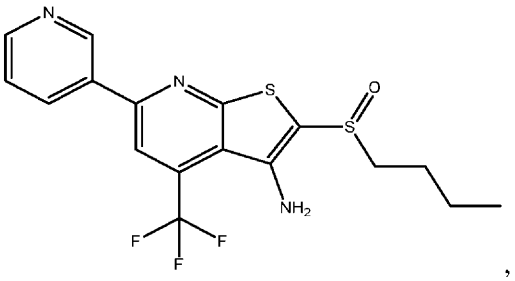
30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

.

10 20 30 40 50


,

,

,

,

,

,

,

,

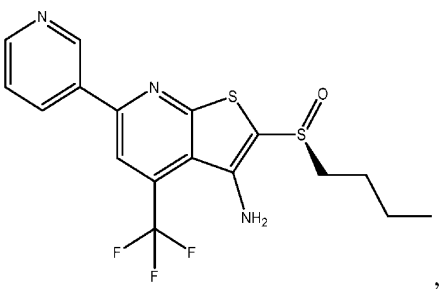
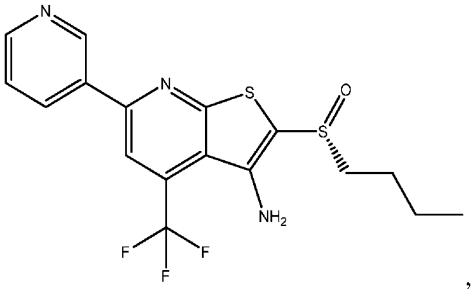
10

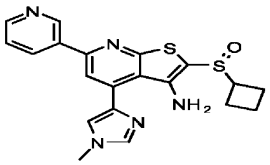
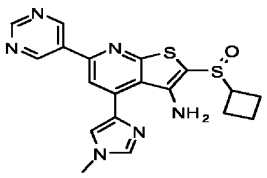
20

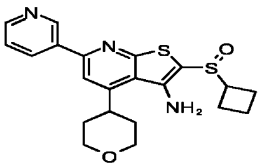
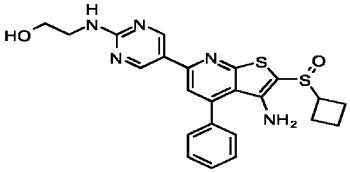
30

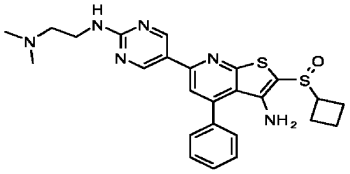
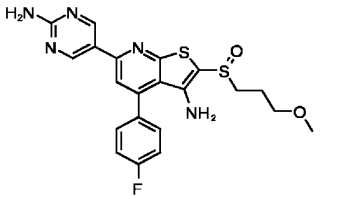
40

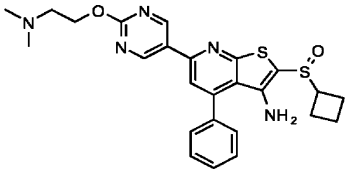
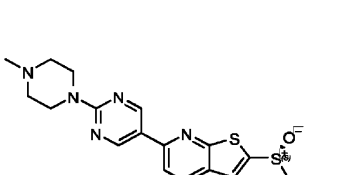
50

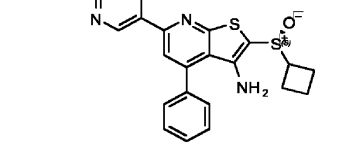

,

,


,

,

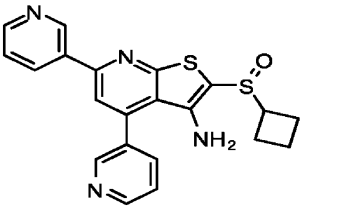

,

,


,

,

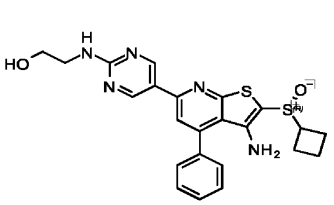
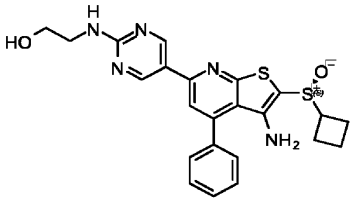
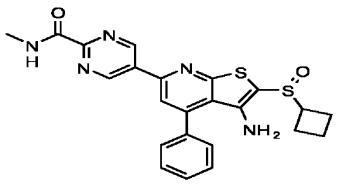
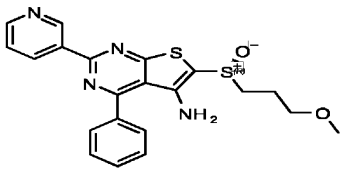
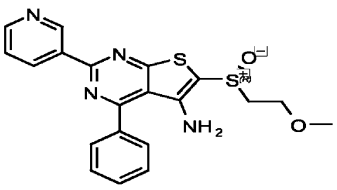
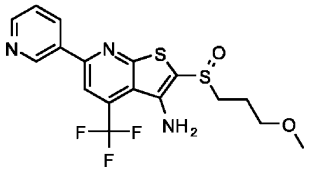
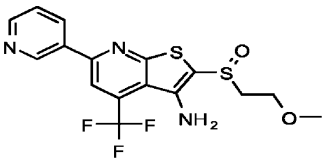
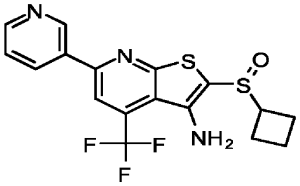
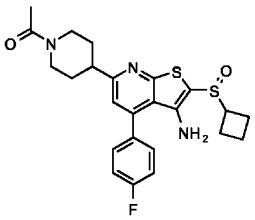
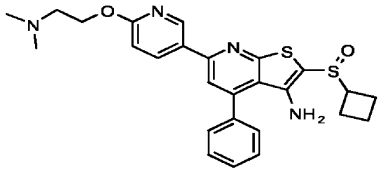
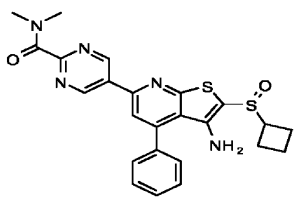
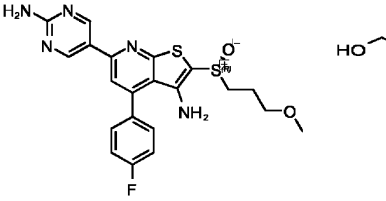
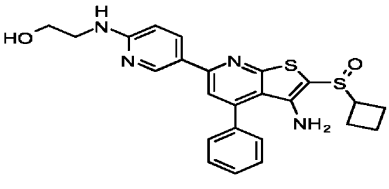

,

,


,

,


,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

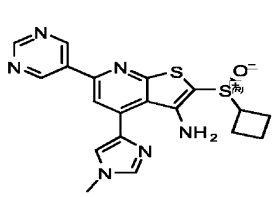
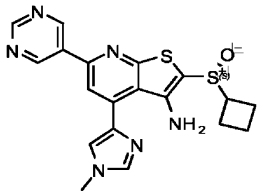
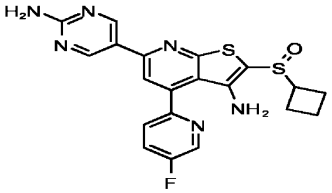
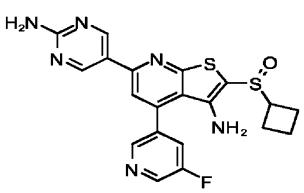
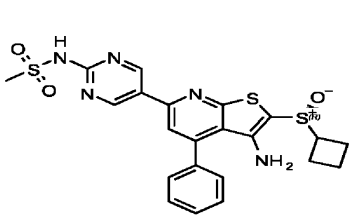
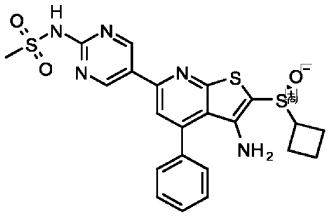
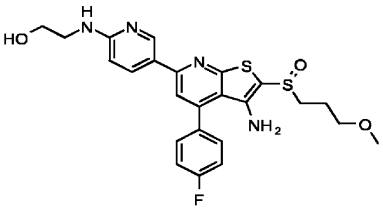
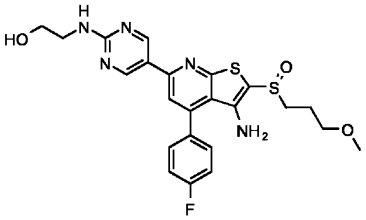
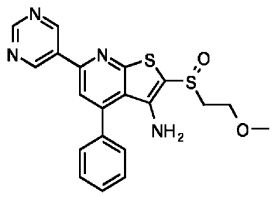
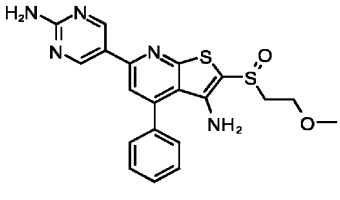
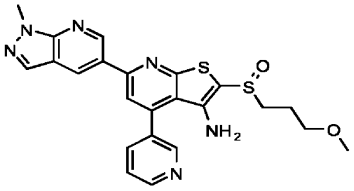
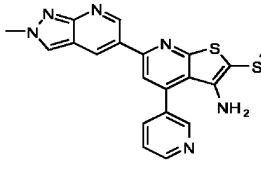
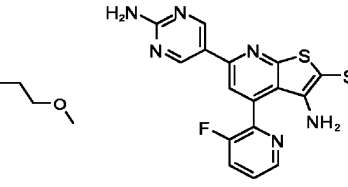
10

20

30

40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

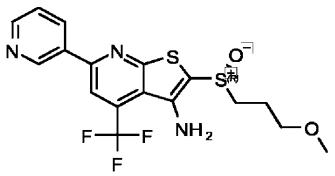
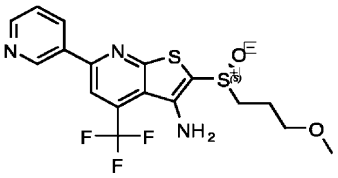
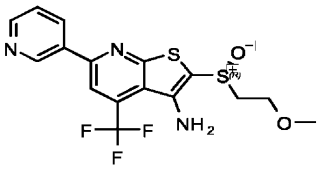
,

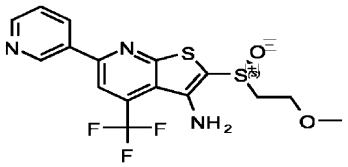
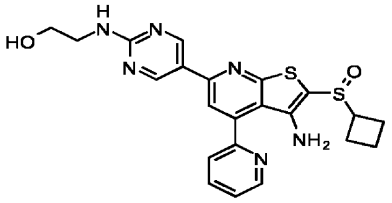
,

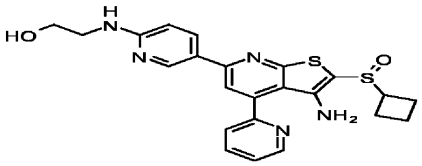
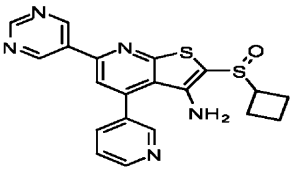
,

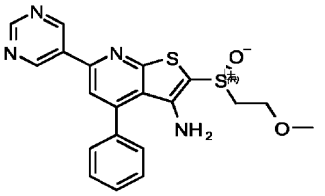
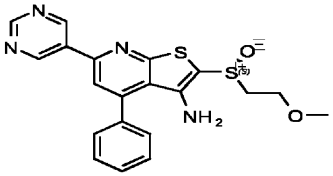
,

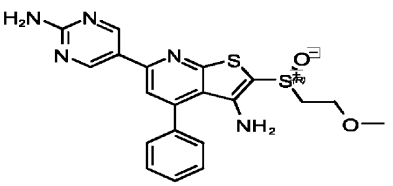
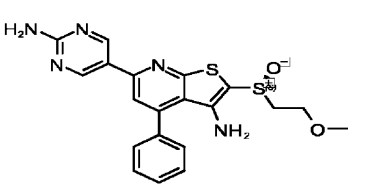
,

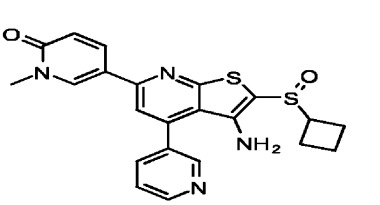
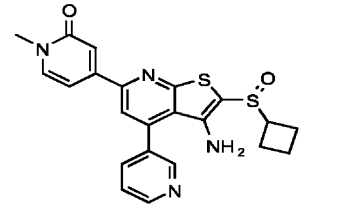

,

,

,


,

,


,

,

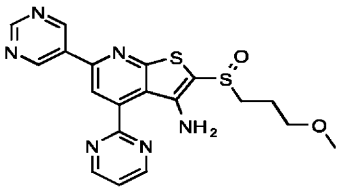
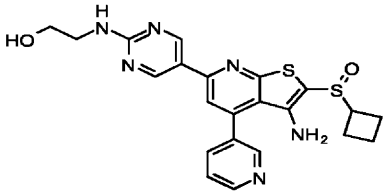
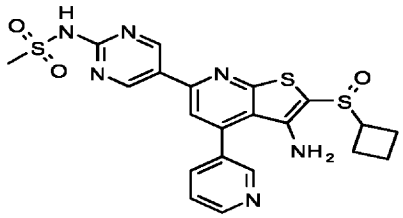
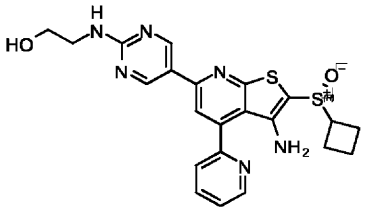
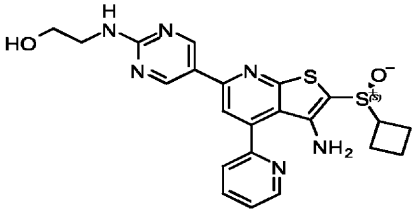
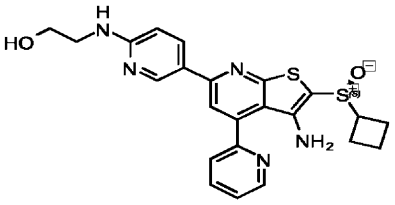
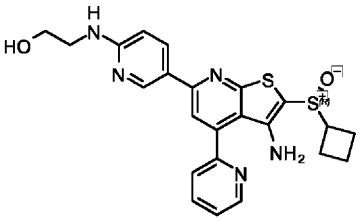
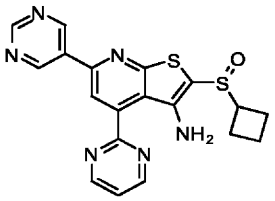
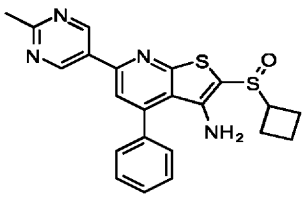
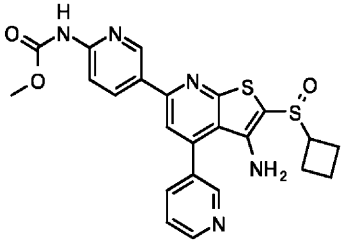
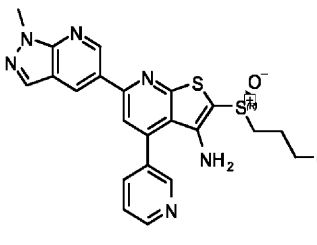
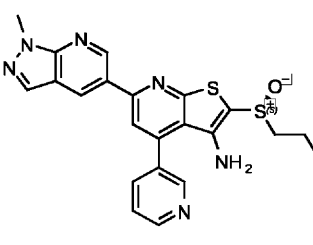

,

,


,

,


,

,

,

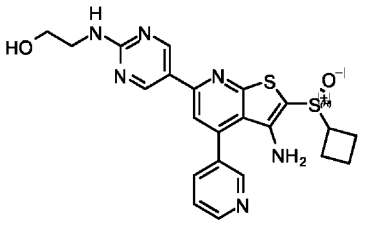
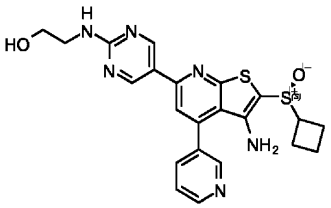
,

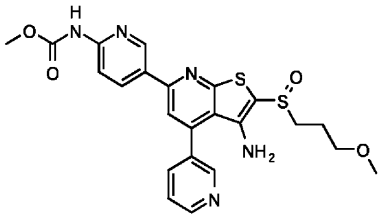
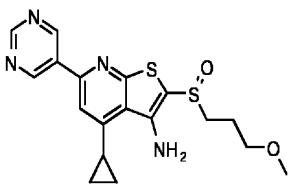
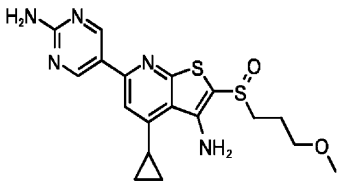

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

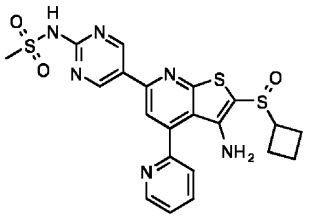
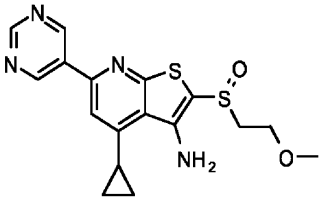
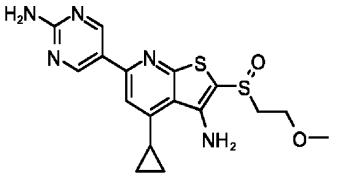
,

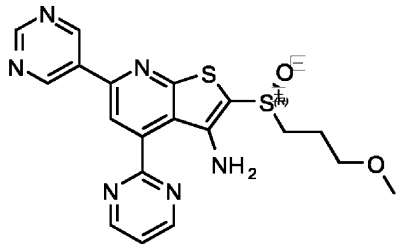
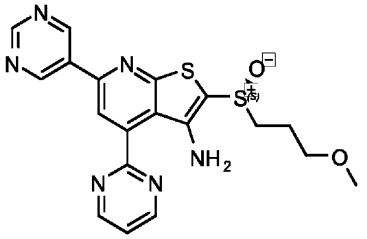
,

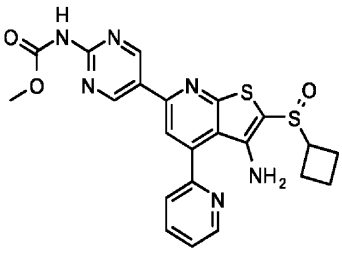
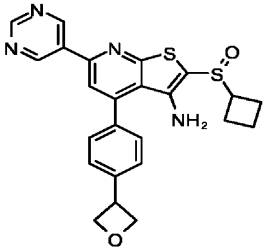
,


,

,


,

,

,

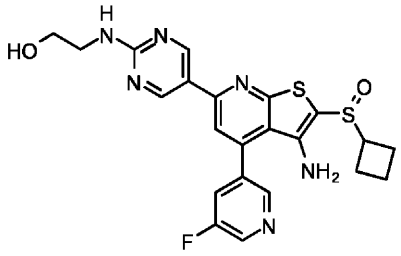
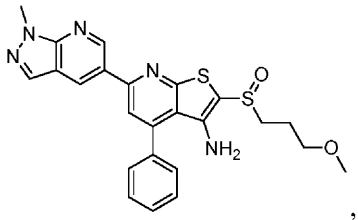

,

,

,

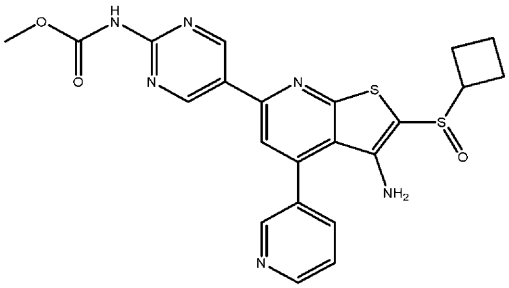
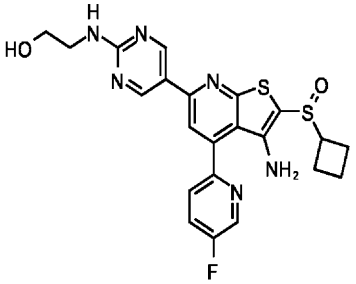

,

,

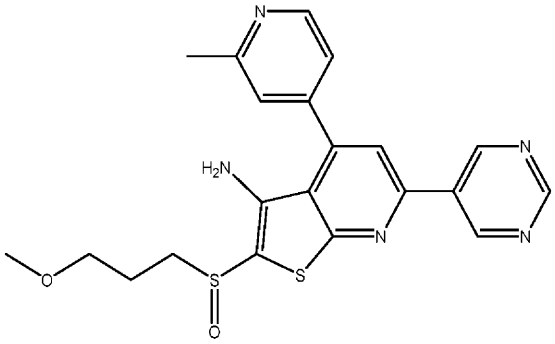
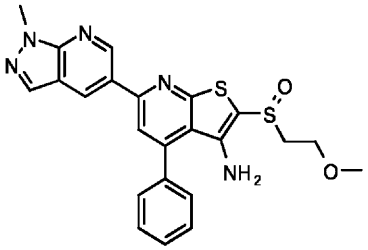

,

,

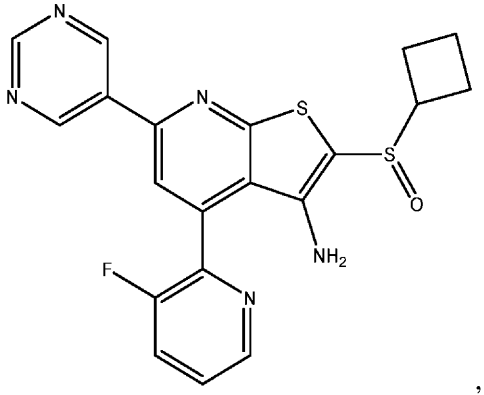
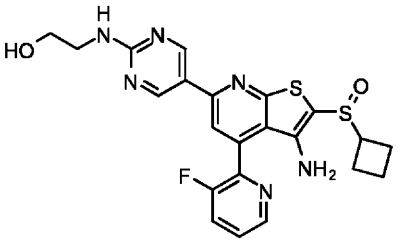
,

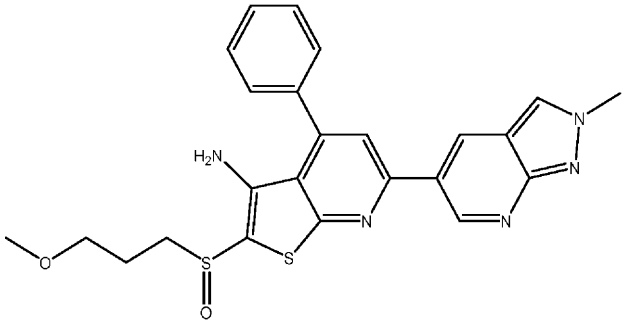
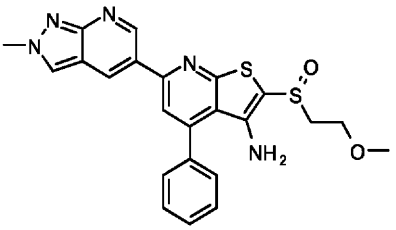
,

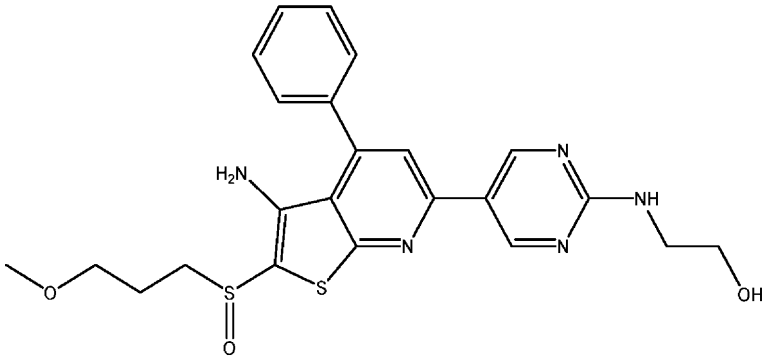

,

,

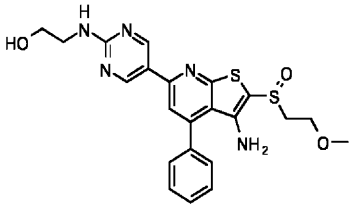
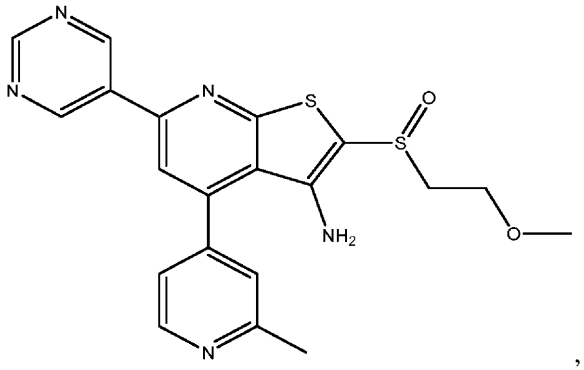

,

,

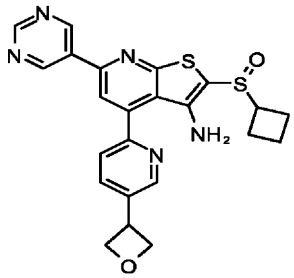
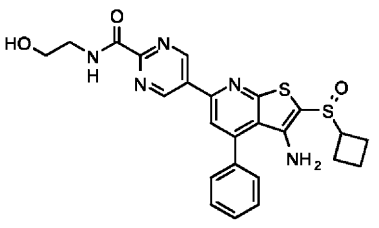

,

,


,

,


,

,

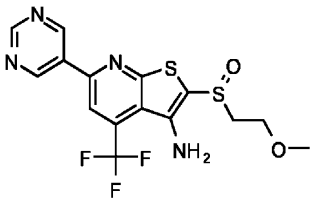
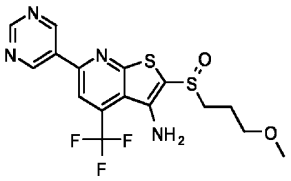
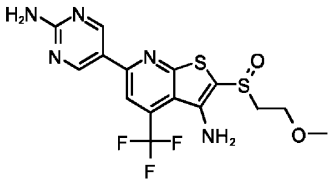
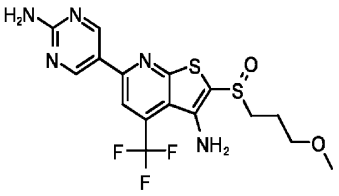
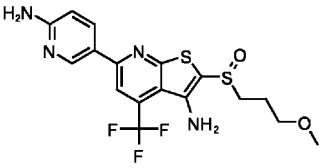
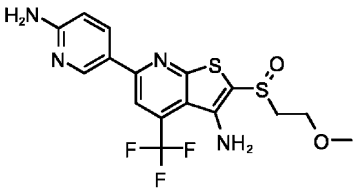
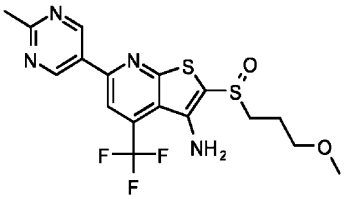
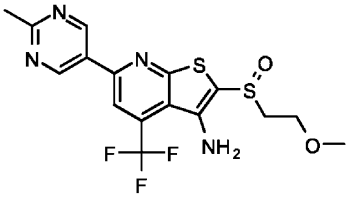
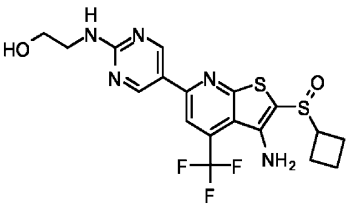
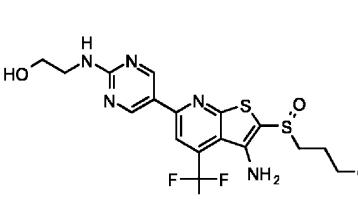

,


,

,


,

,

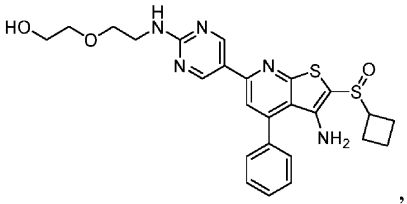
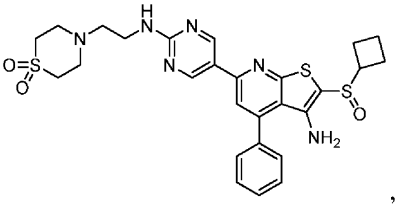
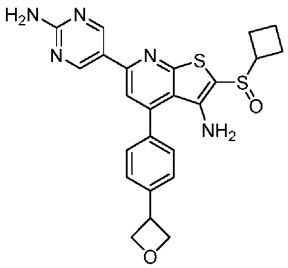
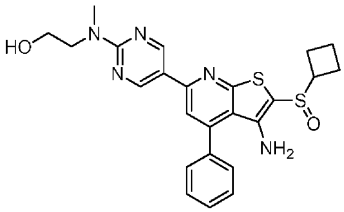
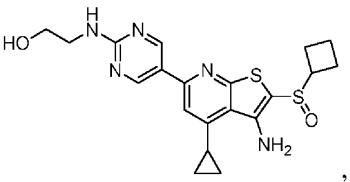
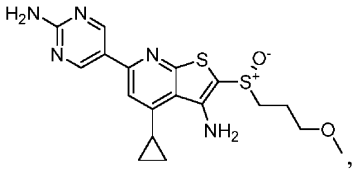
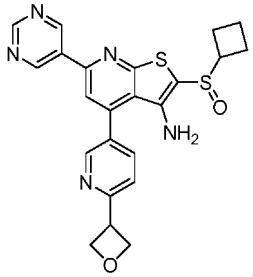
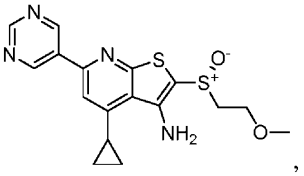
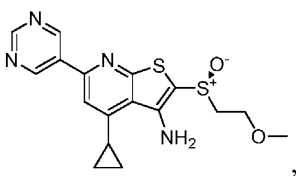
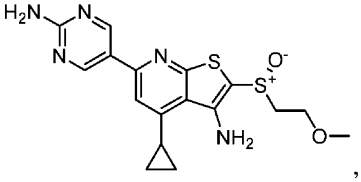
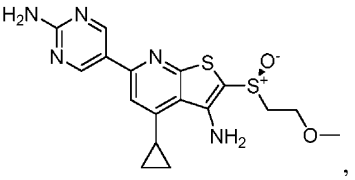
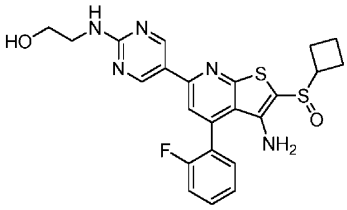
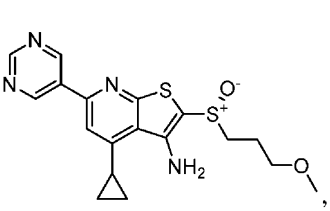
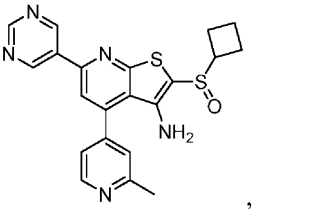
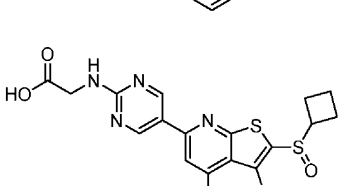
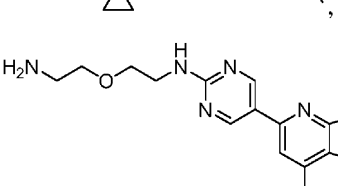
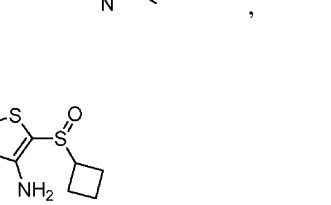
40

50


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

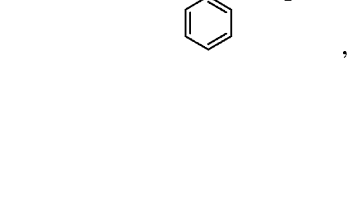
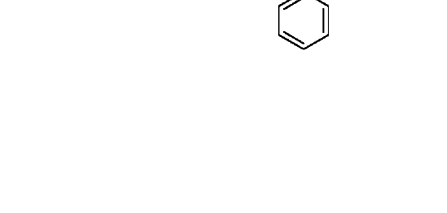
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

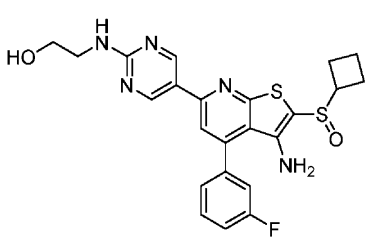
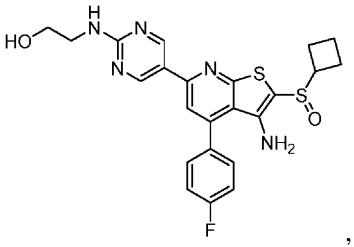
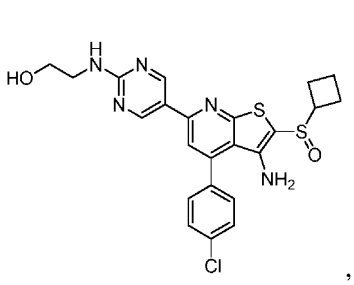
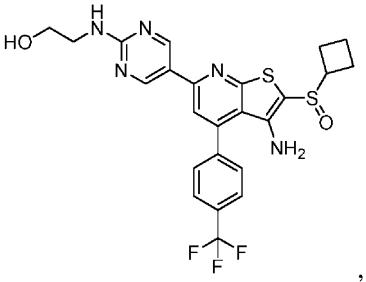
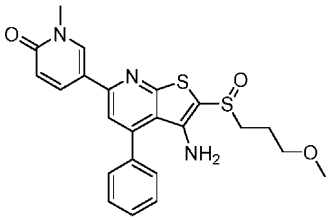
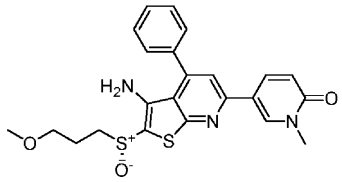
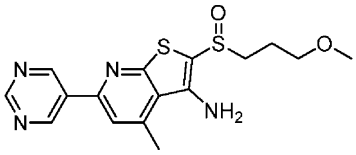
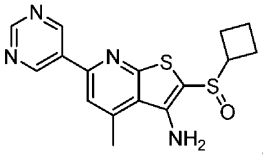
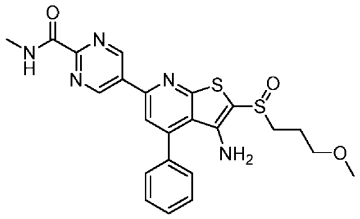
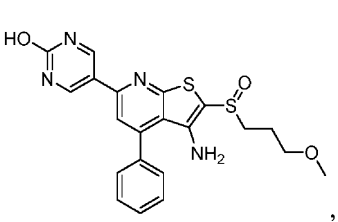
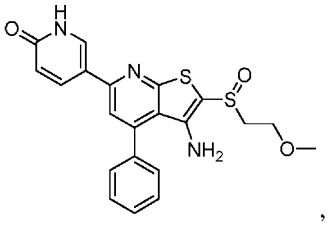
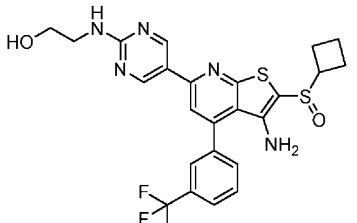
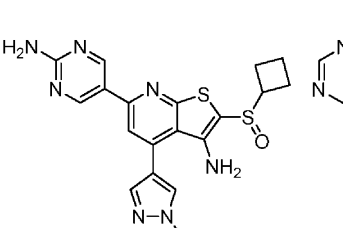
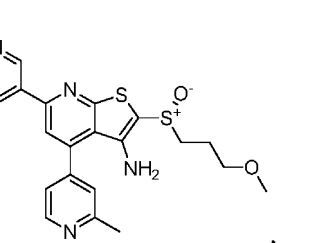
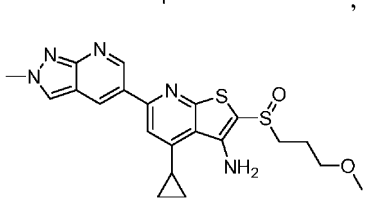
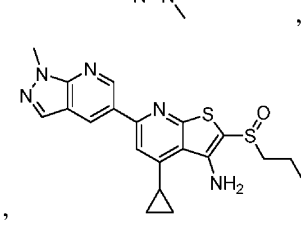
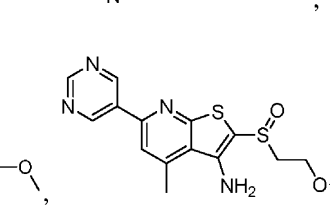
,

,

,

,

,

,

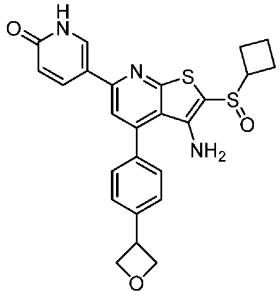
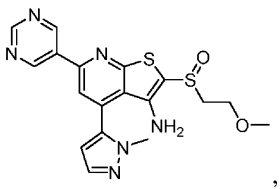
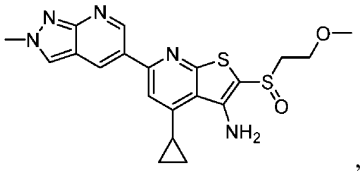
,

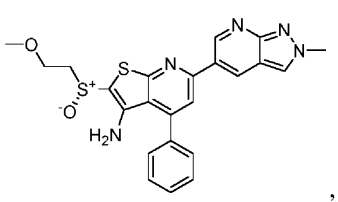
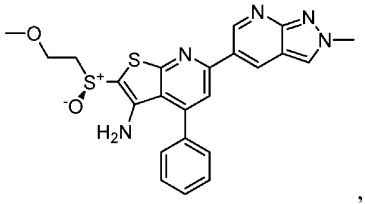

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

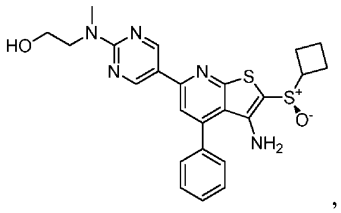
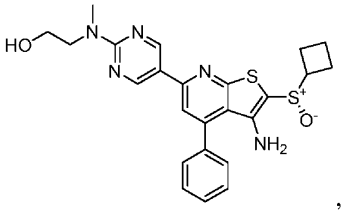
,

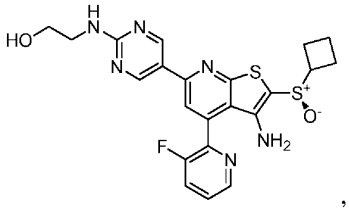
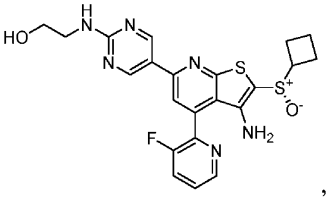
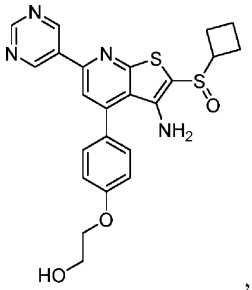
,

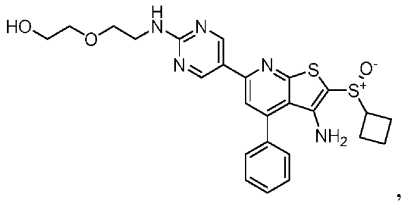
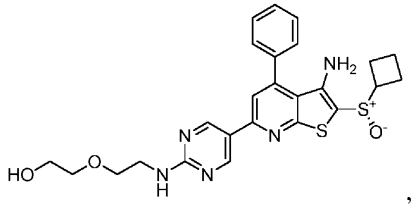
,

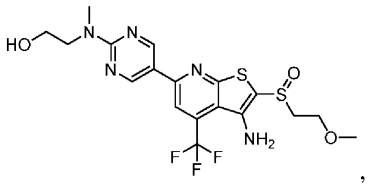
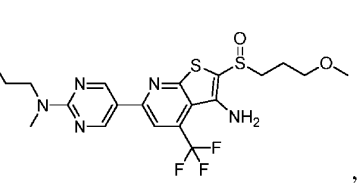

,

,

,

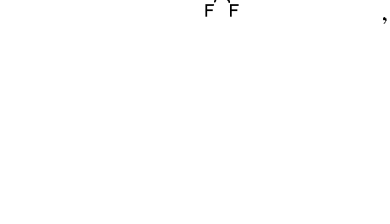

,

,

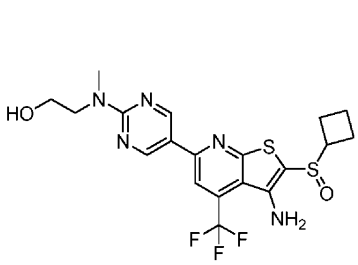
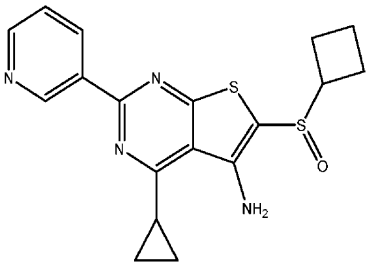
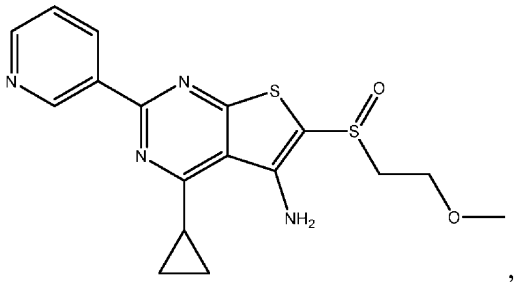
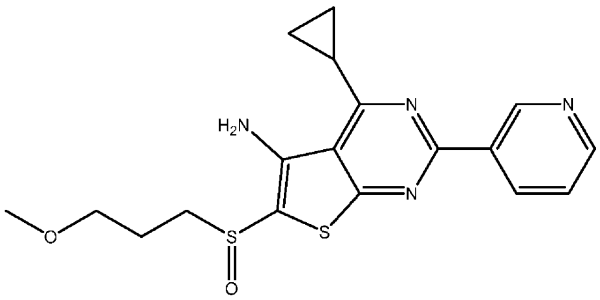
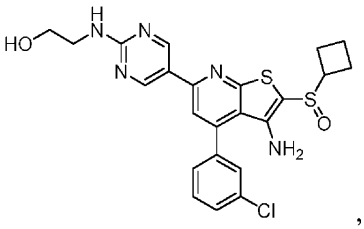
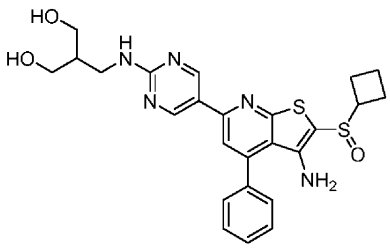
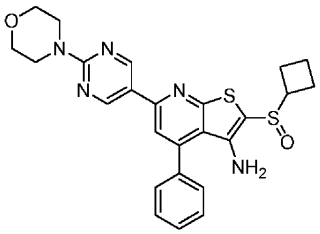
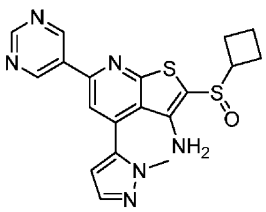
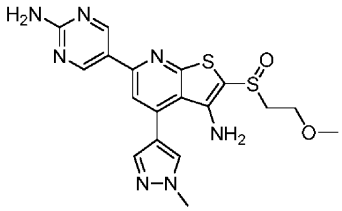
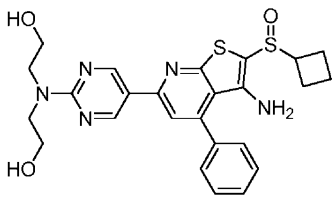
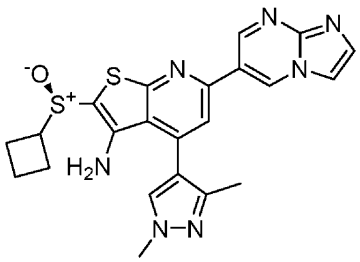

,

,


,

,

,


,

,


,

,

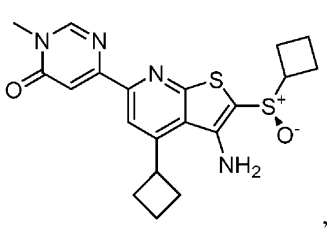
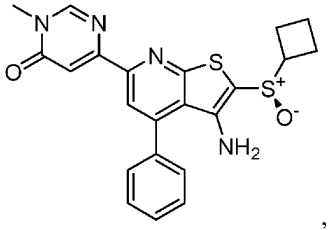
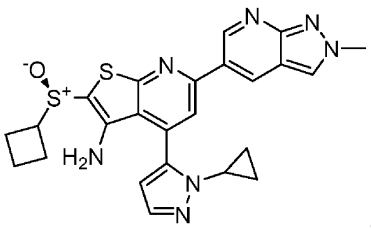
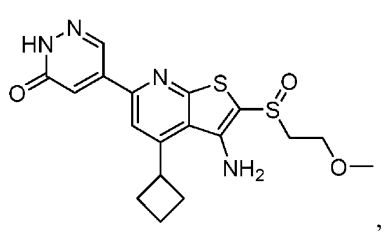
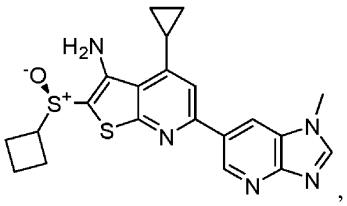
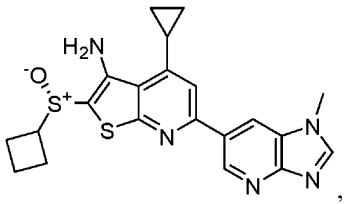
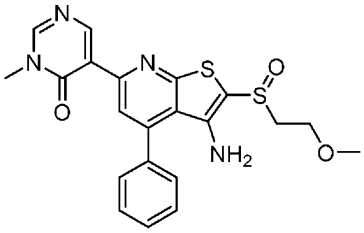
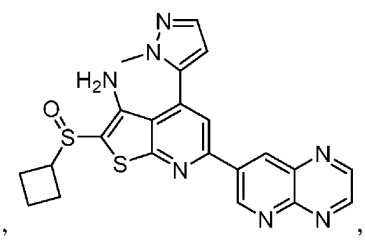
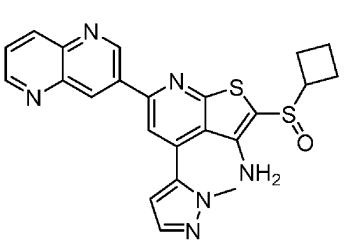
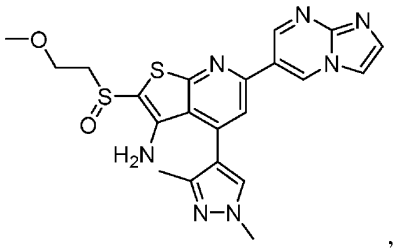
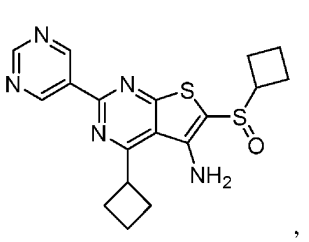
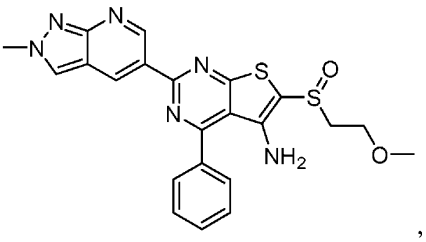
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

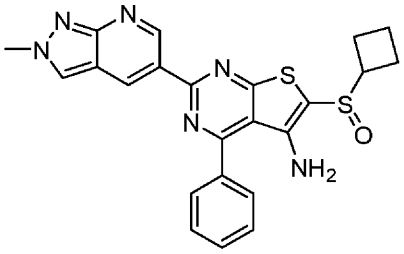
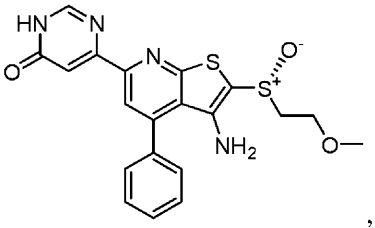
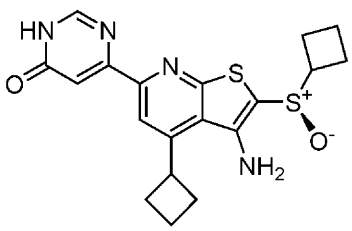
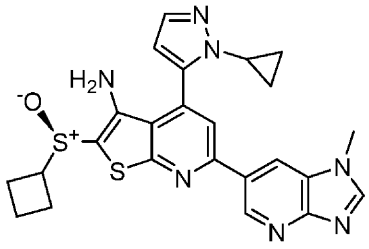
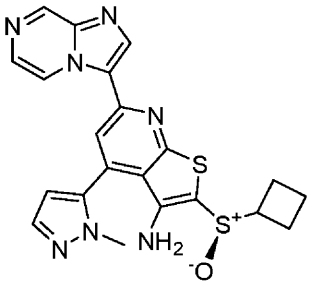
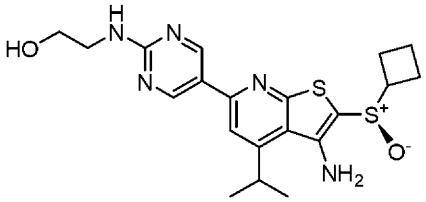
,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

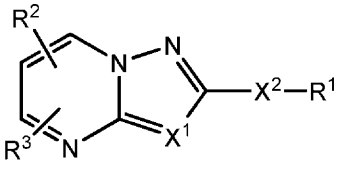

,

,

,

,

，または


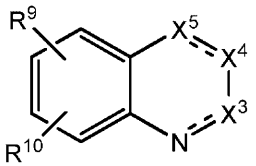
。

【０２０１】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、式（ＩＢ）または（ＩＩＢ）の少なくとも１つを有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ：

【化３７】


（ＩＢ）；または


（ＩＩＢ）

式中、X^1はＮまたはCR^4であり；
X^2はＳ、Ｓ＝Ｏ、$S(=O)_2$、またはＣ＝Ｏであり；
X^3はCR^8であり、化合物は１０個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成し、または存在せず、化合物は９個の環原子を有する多環式ヘテロアリールを形成し；
X^4はＮ、ＮＨ、またはCR^7であり；
X^5はＮ、Ｃ＝Ｏ、またはCR^{16}であり、X^4がCR^7であり、またはX^3が存在しない場合X^5はＮであり、X^5がＣ＝Ｏである場合X^4はＮＨであり、X^4がＮであり、か

つ、X^3がCR^8である場合X^5はCR^{16}であり；
R^1、R^2、R^3、R^4、R^9、R^{10}、およびR^{16}は同じか、または異なり、独立して下記からなる群より選択され：水素、置換もしくは非置換C_1-C_{24}アルキル、C_2-C_{24}アルケニル、C_2-C_{24}アルキニル、C_3-C_{20}アリール、５－７個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（式中、環原子の１－３個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（C_1-C_6アルキル）、ＮＣ（Ｏ）（C_1-C_6アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、５－１４個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（式中、環原子の１－６個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（C_1-C_3アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、C_6-C_{24}アルカリル、C_6-C_{24}アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1-C_{24}アルコキシ、C_2-C_{24}アルケニルオキシ、C_2-C_{24}アルキニルオキシ、C_5-C_{20}アリールオキシ、アシル（C_2-C_{24}アルキルカルボニル（－－ＣＯ－アルキル）およびC_6-C_{20}アリールカルボニル（－ＣＯ－アリール）を含む）、アシルオキシ（－Ｏ－アシル）、C_2-C_{24}アルコキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、C_6-C_{20}アリールオキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、C_2-C_{24}アルキルカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、C_6-C_{20}アリールカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）、カルボキシラト（－ＣＯＯ$^-$）、カルバモイル（－（ＣＯ）－－NH_2）、C_1-C_{24}アルキル－カルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ（C_1-C_{24}アルキル））、アリールカルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ－アリール）、チオカルバモイル（－（ＣＳ）－NH_2）、カルバミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－NH_2）、シアノ（－ＣＮ）、イソシアノ（－N^+C^-）、シアナト（－Ｏ－ＣＮ）、イソシアナト（－Ｏ－$N^+=C^-$）、イソチオシアナト（－Ｓ－ＣＮ）、アジド（－Ｎ＝N^+＝Ｎ－）、ホルミル（－－（ＣＯ）－－Ｈ）、チオホルミル（－－（ＣＳ）－－Ｈ）、アミノ（－－NH_2）、C_1-C_{24}アルキルアミノ、C_5-C_{20}アリールアミノ、C_2-C_{24}アルキルアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アルキル）、C_6-C_{20}アリールアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アリール）、スルファンアミド（ｓｕｌｆａｎａｍｉｄｏ）（－$SO_2N(R)_2$、式中、Ｒは独立してＨ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（－ＣＲ＝ＮＨ、式中、Ｒは水素、C_1-C_{24}アルキル、C_5-C_{20}アリール、C_6-C_{24}アルカリル、C_6-C_{24}アラルキル、などである）、アルキルイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アルキル）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキル、など）、アリールイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アリール）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、など）、ニトロ（－NO_2）、ニトロソ（－ＮＯ）、スルホ（－SO_2－ＯＨ）、スルホナト（－SO_2－Ｏ$^-$）、C_1-C_{24}アルキルスルファニル（－Ｓ－アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（－Ｓ－アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、C_1-C_{24}アルキルスルフィニル（－（ＳＯ）－アルキル）、C_5-C_{20}アリールスルフィニル（－（ＳＯ）－アリール）、C_1-C_{24}アルキルスルホニル（－SO_2－アルキル）、C_5-C_{20}アリールスルホニル（－SO_2－アリール）、スルホンアミド（－SO_2－NH_2、－SO_2NY_2（式中、Ｙは独立してＨ、アリールまたはアルキルである）、ホスホノ（－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$）、ホスホナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$）、ホスフィナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$））、ホスホ（－PO_2）、ホスフィノ（－－PH_2）、ポリアルキルエーテル（－［（CH_2）$_n$Ｏ］$_m$）、リン酸、リン酸エステル［－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、式中、Ｒ＝Ｈ、メチルまたは他のアルキル］、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ；
R^7およびR^8は同じか、または異なり、各々独立して、Ｈ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群より選択され、R^7またはR^8の少なくとも１つはＨではない。

【０２０２】

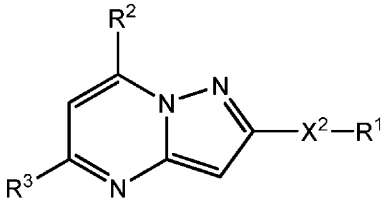
いくつかの実施形態では、R^2またはR^3の少なくとも１つはＨではなく、R^9または

Ｒ１０の少なくとも１つはＨではない。

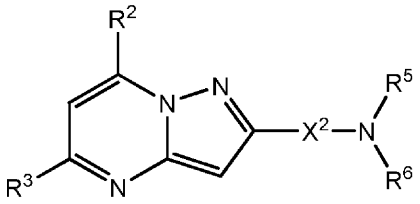
【０２０３】

いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式の少なくとも１つ：

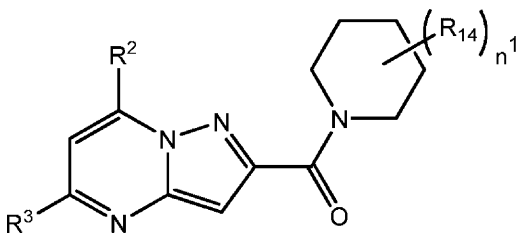
【化３８】



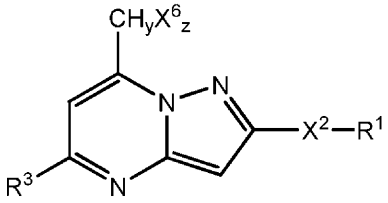
（ＩＢａ）；



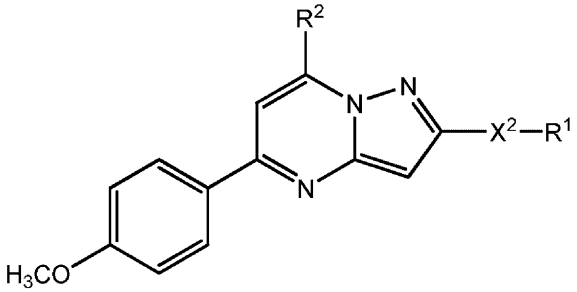
（ＩＢｂ）；



（ＩＢｃ）；



（ＩＢｄ）；または



（ＩＢｅ）；

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ；

式中、Ｘ２はＳ、Ｓ＝Ｏ、Ｓ（＝Ｏ）２、またはＣ＝Ｏであり；

Ｘ６はＣｌ、Ｂｒ、またはＦであり、かつｙ＋ｚ＝３であり；

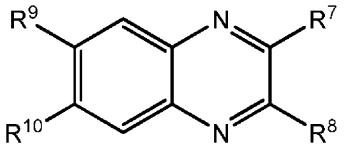
Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ５、Ｒ６、およびＲ１４は同じか、または異なり、独立して下記からなる群より選択され：水素、置換もしくは非置換Ｃ１－Ｃ２４アルキル、Ｃ２－Ｃ２４アルケニル、Ｃ２－Ｃ２４アルキニル、Ｃ３－Ｃ２０アリール、５－７個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（式中、環原子の１－３個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、ＮＣ（Ｏ）（Ｃ１－Ｃ６アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、５－１４個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（式中、環原子の１－６個は

独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{24}$アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルコキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルケニルオキシ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキニルオキシ、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{20}$アリールオキシ、アシル（Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボニル（－－ＣＯ－アルキル）およびＣ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールカルボニル（－ＣＯ－アリール）を含む）、アシルオキシ（－Ｏ－アシル）、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルコキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールオキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）、カルボキシラト（－ＣＯＯ$^{-}$）、カルバモイル（－（ＣＯ）－－ＮＨ$_{2}$）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキル－カルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ（Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキル））、アリールカルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ－アリール）、チオカルバモイル（－（ＣＳ）－ＮＨ$_{2}$）、カルバミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－ＮＨ$_{2}$）、シアノ（－ＣＮ）、イソシアノ（－Ｎ$^{+}$Ｃ$^{-}$）、シアナト（－Ｏ－ＣＮ）、イソシアナト（－Ｏ－Ｎ$^{+}$＝Ｃ$^{-}$）、イソチオシアナト（－Ｓ－ＣＮ）、アジド（－Ｎ＝Ｎ$^{+}$＝Ｎ－）、ホルミル（－－（ＣＯ）－－Ｈ）、チオホルミル（－－（ＣＳ）－－Ｈ）、アミノ（－－ＮＨ$_{2}$）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{20}$アリールアミノ、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{24}$アルキルアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アルキル）、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アリール）、スルファンアミド（ｓｕｌｆａｎａｍｉｄｏ）（－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$、式中、Ｒは独立してＨ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（－ＣＲ＝ＮＨ、式中、Ｒは水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{24}$アラルキル、などである）、アルキルイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アルキル）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキル、など）、アリールイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アリール）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、など）、ニトロ（－ＮＯ$_{2}$）、ニトロソ（－ＮＯ）、スルホ（－ＳＯ$_{2}$－ＯＨ）、スルホナト（－ＳＯ$_{2}$－Ｏ$^{-}$）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキルスルファニル（－Ｓ－アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（－Ｓ－アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキルスルフィニル（－（ＳＯ）－アルキル）、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{20}$アリールスルフィニル（－（ＳＯ）－アリール）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{24}$アルキルスルホニル（－ＳＯ$_{2}$－アルキル）、Ｃ$_{5}$－Ｃ$_{20}$アリールスルホニル（－ＳＯ$_{2}$－アリール）、スルホンアミド（－ＳＯ$_{2}$－ＮＨ$_{2}$、－ＳＯ$_{2}$ＮＹ$_{2}$（式中、Ｙは独立してＨ、アリールまたはアルキルである）、ホスホノ（－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_{2}$）、ホスホナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）$_{2}$）、ホスフィナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$））、ホスホ（－ＰＯ$_{2}$）、ホスフィノ（－－ＰＨ$_{2}$）、ポリアルキルエーテル（－［（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｏ］$_{m}$）、リン酸、リン酸エステル［－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_{2}$、式中、Ｒ＝Ｈ、メチルまたは他のアルキル］、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ；Ｒ^{5}およびＲ^{6}は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり、ｎ^{1}は０－４であり、各Ｒ^{14}は同じか、または、異なる。

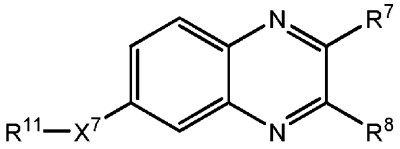
【０２０４】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は下記式の少なくとも１つ：

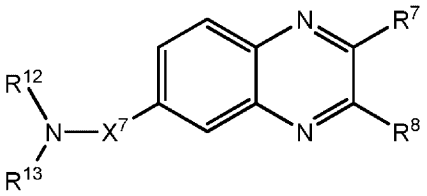
【化３９】



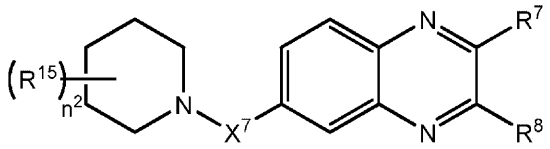
（ＩＩＢａ）；



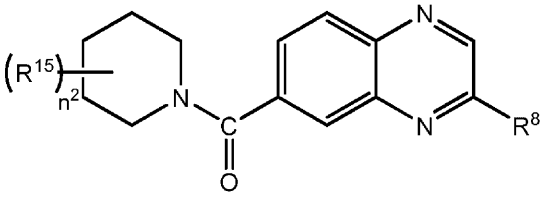
（ＩＩＢｂ）；



（ＩＩＢｃ）；



（ＩＩＢｄ）；



（ＩＩＢｆ）；

を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができ；

式中、X^7はＳ、Ｓ＝Ｏ、Ｓ（＝Ｏ）$_2$、またはＣ＝Ｏであり；

R^7およびR^8は同じか、または異なり、各々独立してＨ、置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルからなる群より選択され、R^7またはR^8の少なくとも１つはＨではなく；

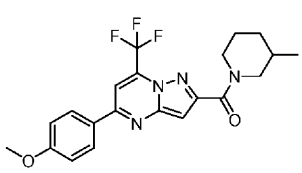
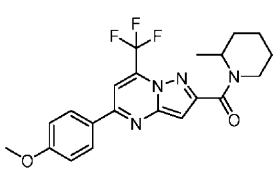
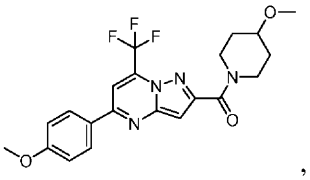
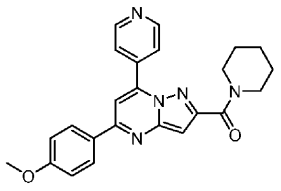
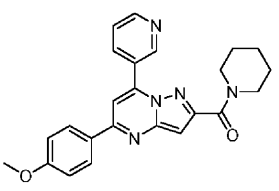
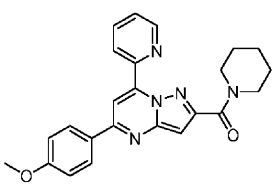
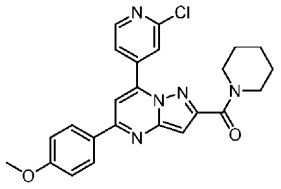
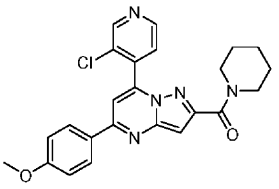
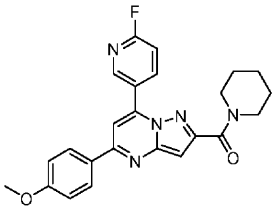
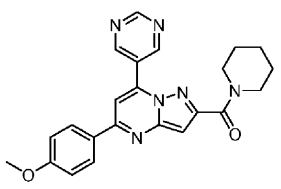
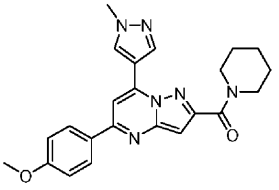
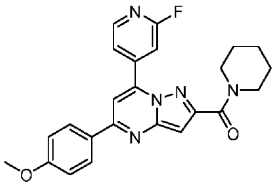
R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、およびR^{15}は同じか、または異なり、独立して下記からなる群より選択され：水素、置換もしくは非置換C_1－C_{24}アルキル、C_2－C_{24}アルケニル、C_2－C_{24}アルキニル、C_3－C_{20}アリール、５－７個の環原子を含むヘテロシクロアルケニル（式中、環原子の１－３個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（C_1－C_6アルキル）、ＮＣ（Ｏ）（C_1－C_6アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、５－１４個の環原子を含むヘテロアリールまたはヘテロシクリル（式中、環原子の１－６個は独立してＮ、ＮＨ、Ｎ（C_1－C_3アルキル）、Ｏ、およびＳから選択される）、C_6－C_{24}アルカリル、C_6－C_{24}アラルキル、ハロ、シリル、ヒドロキシル、スルフヒドリル、C_1－C_{24}アルコキシ、C_2－C_{24}アルケニルオキシ、C_2－C_{24}アルキニルオキシ、C_5－C_{20}アリールオキシ、アシル（C_2－C_{24}アルキルカルボニル（－－ＣＯ－アルキル）およびC_6－C_{20}アリールカルボニル（－ＣＯ－アリール）を含む）、アシルオキシ（－Ｏ－アシル）、C_2－C_{24}アルコキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、C_6－C_{20}アリールオキシカルボニル（－（ＣＯ）－Ｏ－アリール

）、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールカルボナト（－Ｏ－（ＣＯ）－Ｏ－アリール）、カルボキシ（－ＣＯＯＨ）、カルボキシラト（－ＣＯＯ$^-$）、カルバモイル（－（ＣＯ）－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル－カルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ（Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル））、アリールカルバモイル（－（ＣＯ）－ＮＨ－アリール）、チオカルバモイル（－（ＣＳ）－ＮＨ$_2$）、カルバミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－ＮＨ$_2$）、シアノ（－ＣＮ）、イソシアノ（－Ｎ$^+$Ｃ$^-$）、シアナト（－Ｏ－ＣＮ）、イソシアナト（－Ｏ－Ｎ$^+$＝Ｃ$^-$）、イソチオシアナト（－Ｓ－ＣＮ）、アジド（－Ｎ＝Ｎ$^+$＝Ｎ－）、ホルミル（－－（ＣＯ）－－Ｈ）、チオホルミル（－－（ＣＳ）－－Ｈ）、アミノ（－－ＮＨ$_2$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルアミノ、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールアミノ、Ｃ$_2$－Ｃ$_{24}$アルキルアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アルキル）、Ｃ$_6$－Ｃ$_{20}$アリールアミド（－ＮＨ－（ＣＯ）－アリール）、スルファンアミド（ｓｕｌｆａｎａｍｉｄｏ）（－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$、式中、Ｒは独立してＨ、アルキル、アリールまたはヘテロアリールである）、イミノ（－ＣＲ＝ＮＨ、式中、Ｒは水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキル、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリール、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アルカリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{24}$アラルキル、などである）、アルキルイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アルキル）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、アラルキル、など）、アリールイミノ（－ＣＲ＝Ｎ（アリール）、式中、Ｒ＝水素、アルキル、アリール、アルカリル、など）、ニトロ（－ＮＯ$_2$）、ニトロソ（－ＮＯ）、スルホ（－ＳＯ$_2$－ＯＨ）、スルホナト（－ＳＯ$_2$－Ｏ$^-$）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルファニル（－Ｓ－アルキル；「アルキルチオ」とも呼ばれる）、アリールスルファニル（－Ｓ－アリール；「アリールチオ」とも呼ばれる）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルフィニル（－（ＳＯ）－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルフィニル（－（ＳＯ）－アリール）、Ｃ$_1$－Ｃ$_{24}$アルキルスルホニル（－ＳＯ$_2$－アルキル）、Ｃ$_5$－Ｃ$_{20}$アリールスルホニル（－ＳＯ$_2$－アリール）、スルホンアミド（－ＳＯ$_2$－ＮＨ$_2$、－ＳＯ$_2$ＮＹ$_2$（式中、Ｙは独立してＨ、アリールまたはアルキルである）、ホスホノ（－Ｐ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$）、ホスホナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$）、ホスフィナト（－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$））、ホスホ（－ＰＯ$_2$）、ホスフィノ（－－ＰＨ$_2$）、ポリアルキルエーテル（－［（ＣＨ$_2$）$_n$Ｏ］$_m$）、リン酸、リン酸エステル［－ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ）$_2$、式中、Ｒ＝Ｈ、メチルまたは他のアルキル］、生理的ｐＨで正電荷または負電荷を有することが予測されるアミノ酸または他の部分を組み入れた基、およびそれらの組み合わせ；Ｒ^{12}およびＲ^{13}は連結されて、環または多環を形成してもよく、環は置換もしくは非置換アリール、置換もしくは非置換ヘテロアリール、置換もしくは非置換シクロアルキル、および置換もしくは非置換ヘテロシクリルであり、ｎ^{2}は０－４であり、各Ｒ^{15}は同じか、または、異なる。

【０２０５】

式（ＩＢ）、（ＩＢａ）、（ＩＢｂ）、（ＩＢｃ）、（ＩＢｄ）、（ＩＢｅ）、（ＩＩＢ）、（ＩＩＢａ）、（ＩＩＢｂ）、（ＩＩＢｃ）、（ＩＩＢｄ）、（ＩＢｅ）、または（ＩＩＢｆ）を有する１５－ＰＧＤＨ阻害剤の例は下記化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、もしくは溶媒和物を含むことができる：

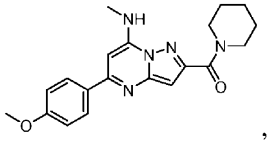
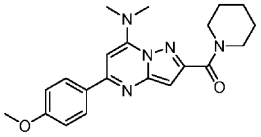
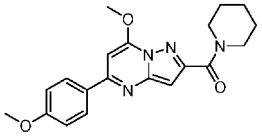
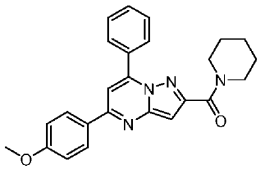
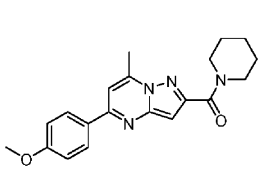
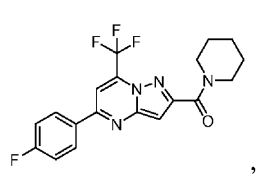
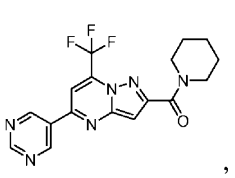
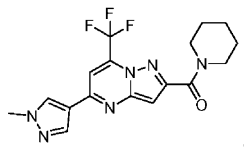
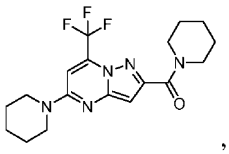
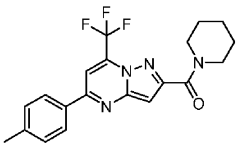
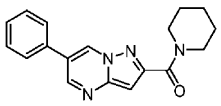
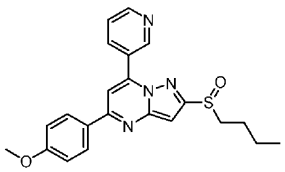
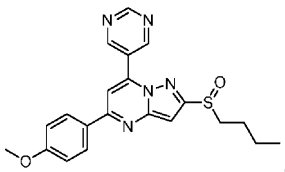
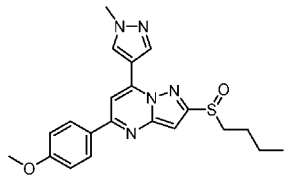
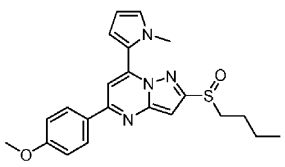
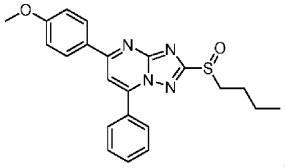
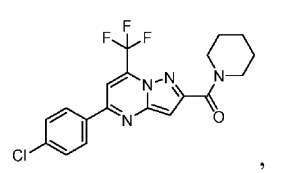
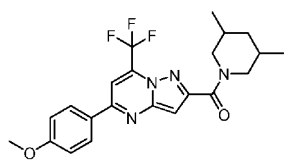
【化４０】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

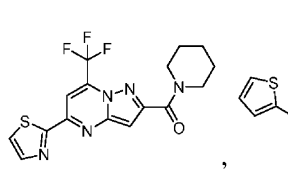
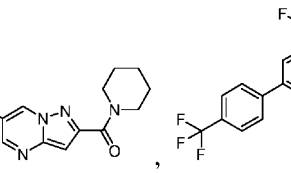
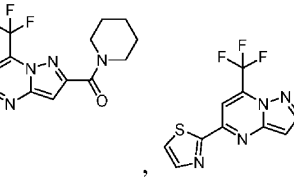
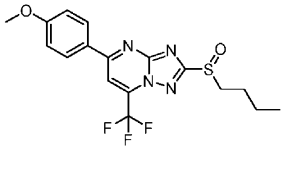
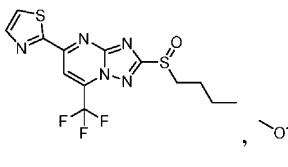
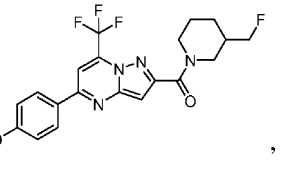

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

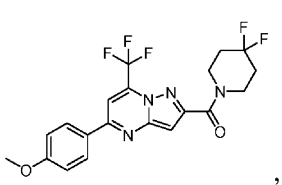
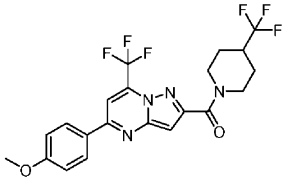
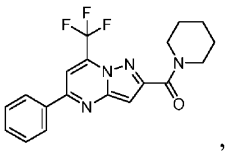
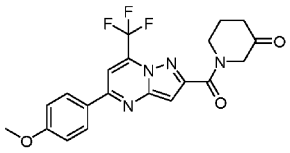
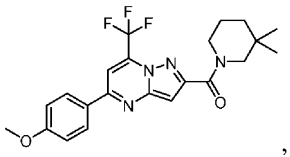
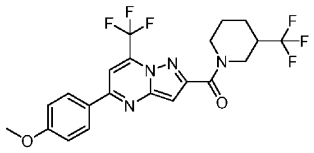
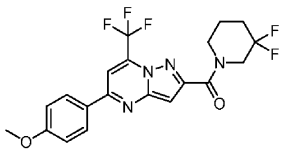
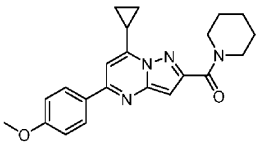
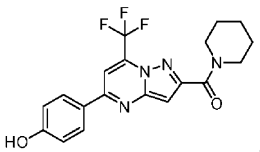
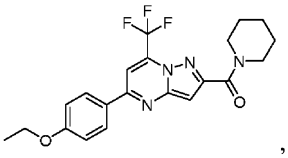
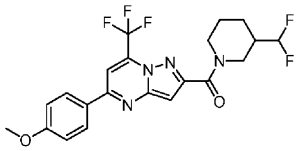
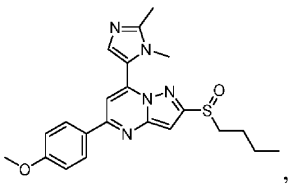
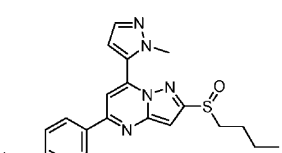
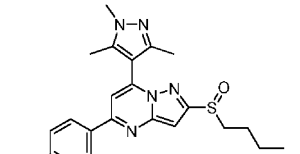
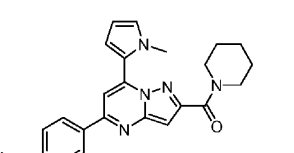
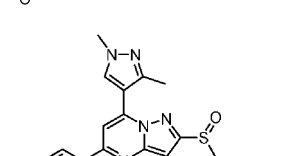
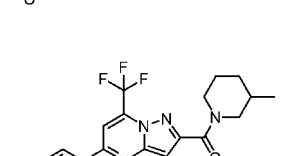
,

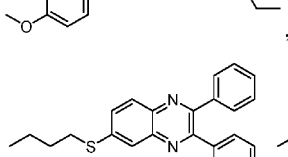
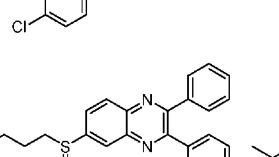
,

,

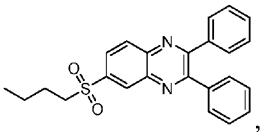
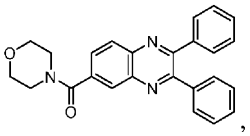
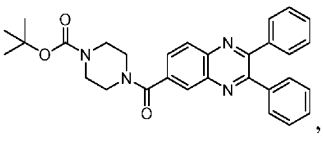
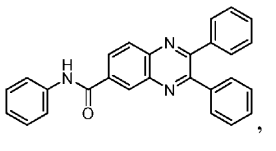
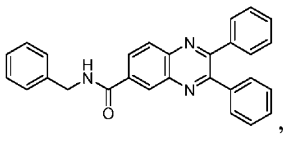
,

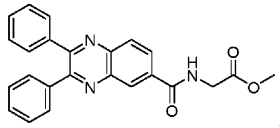
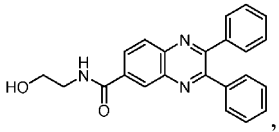
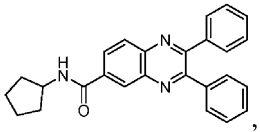
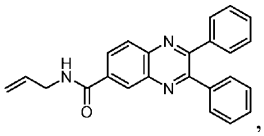
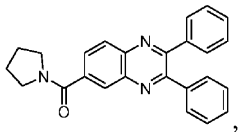
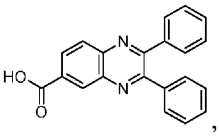
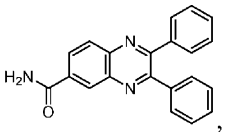
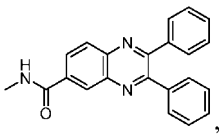
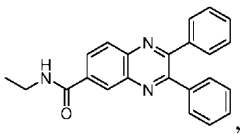
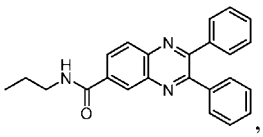
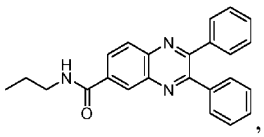
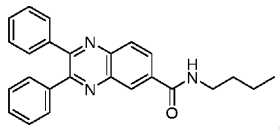
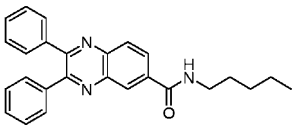
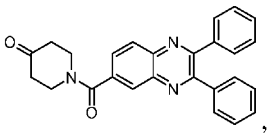
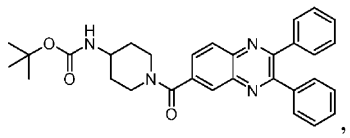
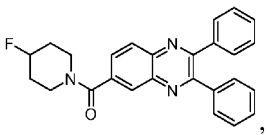
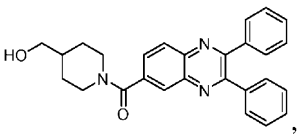
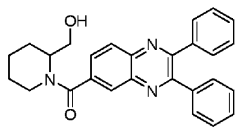
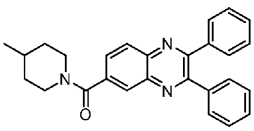
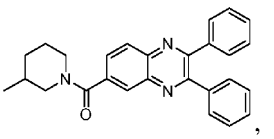
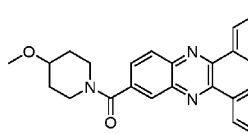
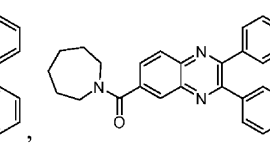
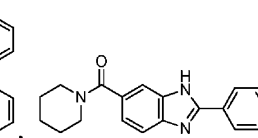
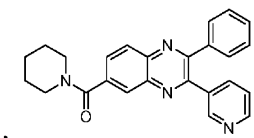
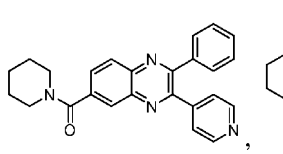
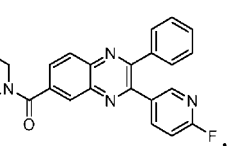
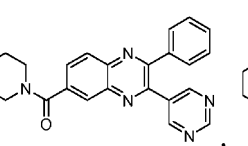
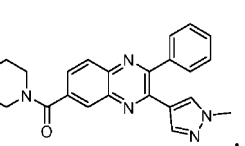
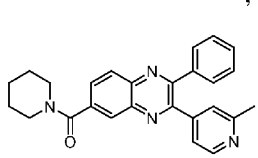
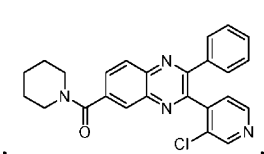
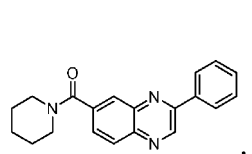
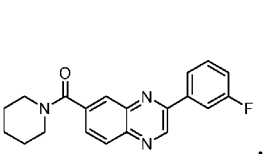
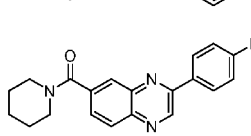
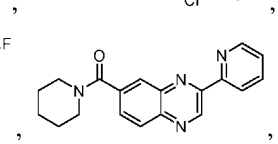
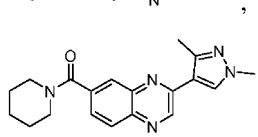
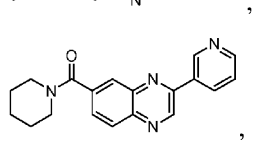
,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

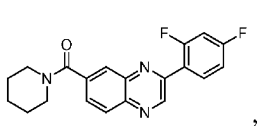
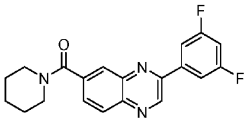
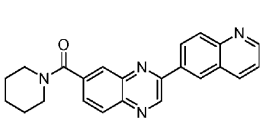
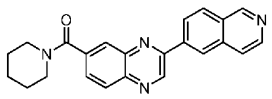
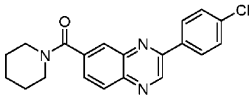
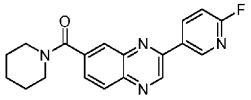
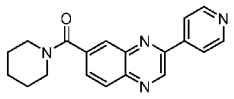
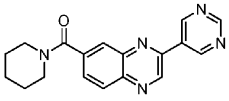
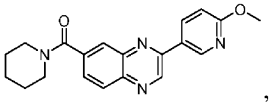
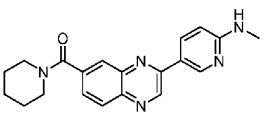
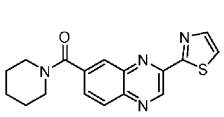
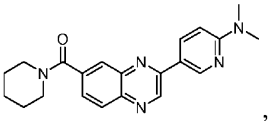
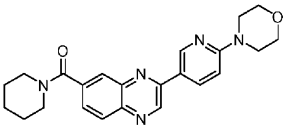
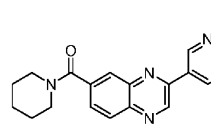
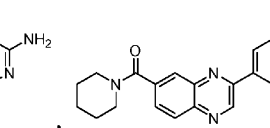
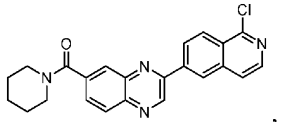
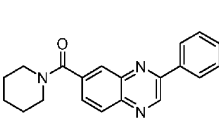
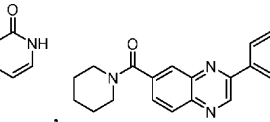
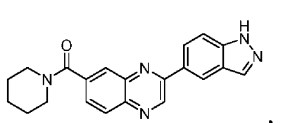
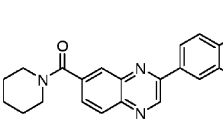
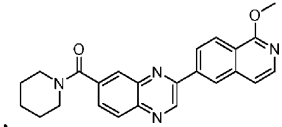
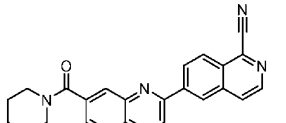
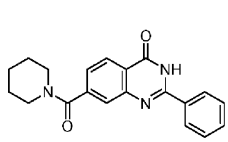
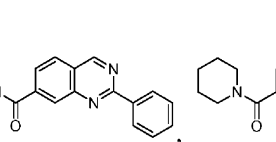
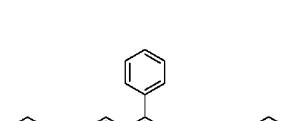
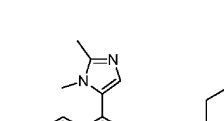
,

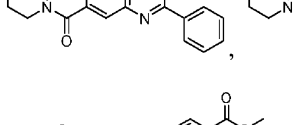
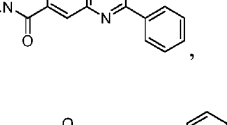
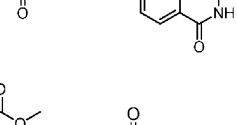
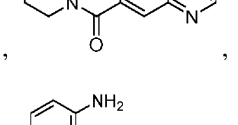
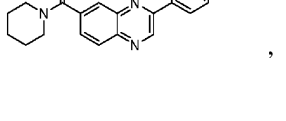
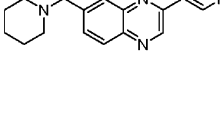
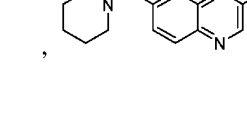
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

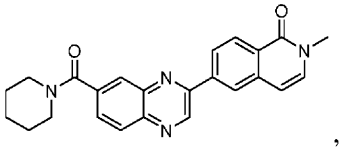
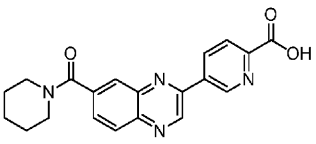
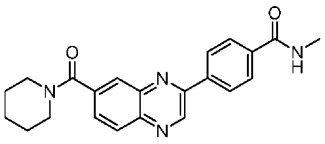
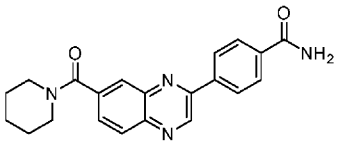
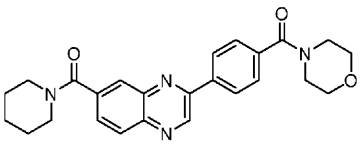
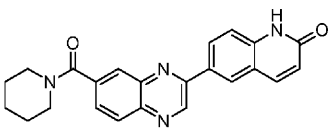
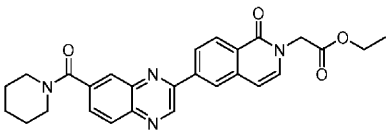
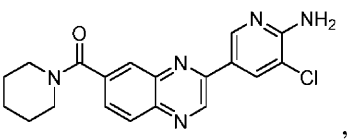
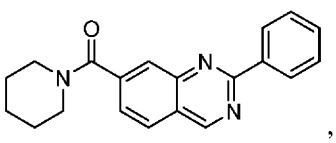
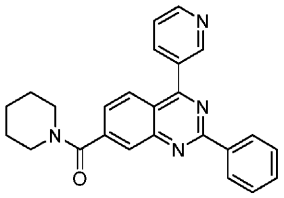
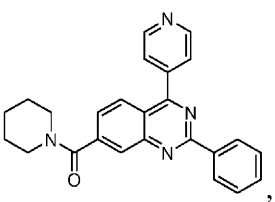
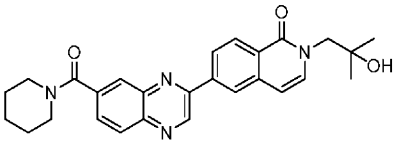
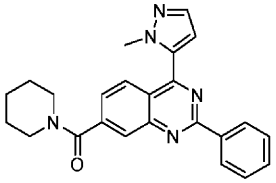
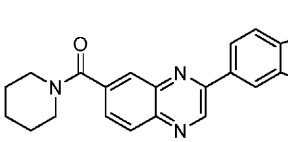
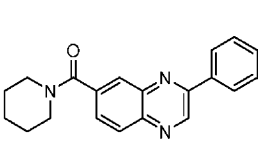
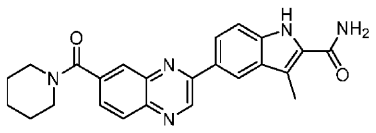
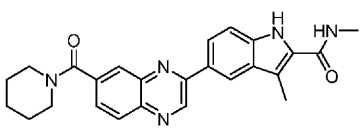
,

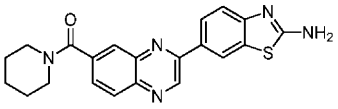
,

,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, または

。

【０２０６】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤のさらに他の例はＷＯ２０１８／１４５０８０号（参照によりその全体が組み込まれる）に記載される化合物を含む。

【０２０７】

ある一定の実施形態では、ｉａ）２．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＶａｃｏ５０３レポーター細胞株を、７０（１００の値がベースラインと比較してレポーター出力の倍加を示すスケールを使用）を超えるルシフェラーゼ出力レベルまで刺激する；ｉｉａ）２．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＶ９ｍレポーター細胞株を、７５を超えるルシフェラーゼ出力レベルまで刺激する；ｉｉｉａ）７．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＬＳ１７４Ｔレポーター細胞株を、７０を超えるルシフェラーゼ出力レベルまで刺激する；ならびにｉｖａ）７．５μＭ濃度で、ＴＫ－ウミシイタケルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照Ｖ９ｍ細胞株を、２０を超えるレベルまで活性化しない；ならびにｖａ）組換え１５－ＰＧＤＨタンパク質の酵素活性を１μＭ

未満のＩＣ$_{50}$で阻害することができる１５－ＰＧＤＨ阻害剤が選択され得る。

【０２０８】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤はｉｂ）２．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＶａｃｏ５０３レポーター細胞株を刺激し、ルシフェラーゼ出力を増加させる；ｉｉｂ）２．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＶ９ｍレポーター細胞株を刺激し、ルシフェラーゼ出力を増加させる；ｉｉｉｂ）７．５μＭ濃度で、１５－ＰＧＤＨルシフェラーゼ融合コンストラクトを発現するＬＳ１７４Ｔレポーター細胞株を刺激し、ルシフェラーゼ出力を増加させる；ｉｖｂ）７．５μＭ濃度で、ＴＫ－ウミシイタケルシフェラーゼレポーターを発現する陰性対照Ｖ９ｍ細胞株をバックグラウンドより２０％を超えるルシフェラーゼレベルまで活性化しない；ならびにｖｂ）組換え１５－ＰＧＤＨタンパク質の酵素活性を１μＭ未満のＩＣ$_{50}$で阻害することができる。

【０２０９】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は組換え１５－ＰＧＤＨの酵素活性を、約５ｎＭ～約１０ｎＭの組換え１５－ＰＧＤＨ濃度で、１μＭ未満のＩＣ$_{50}$で、好ましくは２５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、より好ましくは５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、より好ましくは１０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、より好ましくは５ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$で、阻害することができる。

【０２１０】

他の１５－ＰＧＤＨ阻害剤が本明細書で記載される方法で使用され得ることが認識されるであろう。これらの他の１５－ＰＧＤＨ阻害剤は公知の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を含むことができ、例えば、下記が挙げられる：米国特許出願公開第２００６／００３４７８６号および米国特許第７，７０５，０４１号で記載される、式（Ｉ）および（ＩＩ）のテトラゾール化合物、式（Ｉ）の２－アルキリデンアミノオキシアセトアミド化合物、式（ＶＩ）および（ＶＩＩ）の複素環化合物、ならびに式（ＩＩＩ）のピラゾール化合物；米国特許出願公開第２００７／００７１６９９号で記載される式（Ｉ）のベンジリデン－１，３－チアゾリジン化合物；米国特許出願公開第２００７／００７８１７５号で記載されるフェニルフリルメチルチアゾリジン－２，４－ジオンおよびフェニルチエニルメチルチアゾリジン－２，４－ジオン化合物；米国特許出願公開第２０１１／０２６９９５４号で記載されるチアゾリデンジオン誘導体；米国特許第７，２９４，６４１号で記載されるフェニルフラン、フェニルチオフェン、またはフェニルピラゾール化合物、米国特許第４，７２５，６７６号で記載される５－（３，５－二置換フェニルアゾ）－２－ヒドロキシベンゼン－酢酸および塩およびラクトン、ならびに米国特許第４，８８９，８４６号で記載されるアゾ化合物。

【０２１１】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤のさらに他の例は下記刊行物で記載される：Ｓｅｏ ＳＹ ｅｔ ａｌ．Ｅｆｆｅｃｔ ｏｆ １５－ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ ｄｅｈｙｄｒｏｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｏｎ ｗｏｕｎｄ ｈｅａｌｉｎｇ．Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎｓ Ｌｅｕｋｏｔ Ｅｓｓｅｎｔ Ｆａｔｔｙ Ａｃｉｄｓ．２０１５；９７：３５－４１．ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｐｌｅｆａ．２０１５．０３．００５．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：２５８９９５７４；Ｐｉａｏ ＹＬ ｅｔ ａｌ．Ｗｏｕｎｄ ｈｅａｌｉｎｇ ｅｆｆｅｃｔｓ ｏｆ ｎｅｗ １５－ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ ｄｅｈｙｄｒｏｇｅｎａｓｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ．Ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎｓ Ｌｅｕｋｏｔ Ｅｓｓｅｎｔ Ｆａｔｔｙ Ａｃｉｄｓ．２０１４；９１（６）：３２５－３２．ｄｏｉ：１０．１０１６／ｊ．ｐｌｅｆａ．２０１４．０９．０１１．ＰｕｂＭｅｄ ＰＭＩＤ：２５４５８９００；Ｃｈｏｉ Ｄ ｅｔ ａｌ．Ｃｏｎｔｒｏｌ ｏｆ ｔｈｅ ｉｎｔｒａｃｅｌｌｕｌａｒ ｌｅｖｅｌｓ ｏｆ ｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ Ｅ（２） ｔｈｒｏｕｇｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ １５－ｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｓｔａｇｌａｎｄｉｎ ｄｅｈｙｄｒｏｇｅｎａｓｅ ｆｏｒ ｗｏｕｎｄ ｈｅａｌｉｎｇ．Ｂ

ioorg Med Chem. 2013;21(15):4477-84. doi: 10.1016/j.bmc.2013.05.049. PubMed PMID: 23791868; Wu Y et al. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. J Med Chem. 2011;54(14):5260-4. Epub 2011/06/10. doi: 10.1021/jm200390u. PubMed PMID: 21650226; Duveau DY et al. Structure-activity relationship studies and biological characterization of human NAD(+)-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. Bioorg Med Chem Lett. 2014;24(2):630-5. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.11.081. PubMed PMID: 24360556; PMCID: PMC3970110; Duveau DY et al. Discovery of two small molecule inhibitors, ML387 and ML388, of human NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase. Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD) 2010; Wu Y et al. Synthesis and SAR of thiazolidinedione derivatives as 15-PGDH inhibitors. Bioorg Med Chem. 2010;18(4):1428-33. doi: 10.1016/j.bmc.2010.01.016. PubMed PMID: 20122835; Wu Y et al. Synthesis and biological evaluation of novel thiazolidinedione analogues as 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase inhibitors. J Med Chem. 2011;54(14):5260-4. Epub 2011/06/10. doi: 10.1021/jm200390u. PubMed PMID: 21650226; Jadhav A et al. Potent and selective inhibitors of NAD+-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). Probe Reports from the NIH Molecular Libraries Program. Bethesda (MD) 2010; Niesen FH et al. High-affinity inhibitors of human NAD-dependent 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase: mechanisms of inhibition and structure-activity relationships. PLoS One. 2010;5(11):e13719. Epub 2010/11/13. doi: 10.1371/journal.pone.0013719. PubMed PMID: 21072165; PMCID: 2970562; Michelet, J. et al. Composition comprising at least one 15-PGDH inhibitor. US20080206320 A1, 2008;およびRozot, R et al. Care/makeup compositions comprising a 2-alkylideneaminooxyacetamide compound for stimulating the growth of the hair or eyelashes and/or slowing loss thereof. US7396525 B2, 2008。

【０２１２】
本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、その必要のある被験体（例えば、ヒト被験体）において、腎障害、疾患、および／または損傷を治療、防止する、またはその症状もしくは重症度を低減させるために使用することができる。１５－ＰＧＤＨ阻害剤はまた、その必要のある被験体において慢性腎臓疾患の発症を防止するのに有用である。ある一定の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、急性腎障害を引き起こす可能性がある、または引き起こす発作後に、その必要のある被験体において慢性腎臓疾患の発症を防止するのに有用である。加えて、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、その必要のある被験体において腎臓を急性もしくは慢性腎損傷から保護するための方法において使用することができる。さらに、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、少なくとも一部は薬物もしくは化学薬品の使用に起因する腎機能不全もしくは腎不全を有する患者を治療するための方法において使用することができる。

【０２１３】
急性腎障害は一般に、発作の型に基づき２つの主要カテゴリに分けられる。第１のカテゴリは虚血性急性腎障害（あるいは、腎臓低灌流と呼ばれる）であり、第２のカテゴリは腎毒性急性腎障害である。前者は障害された血流（腎臓低灌流）および腎臓への酸素送達に起因し；一方、後者は腎臓への毒性発作に起因する。発作のこれらのカテゴリのどちらも、急性尿細管壊死（ＡＴＮ）と呼ばれる二次性病状につながる可能性がある。

【０２１４】
虚血性急性腎障害の最も一般的な原因は、血管内容積枯渇、心拍出量の低減、全身性血管拡張、および腎血管収縮である。血管内容積枯渇は下記により引き起こされる可能性がある：出血（例えば、外科手術、分娩後、または外傷の後）；胃腸損失（例えば、下痢、嘔吐、経鼻胃損失）；腎損失（例えば、利尿薬、浸透圧利尿、尿崩症により引き起こされる）；皮膚および粘膜損失（例えば、火傷、高熱）；ネフローゼ症候群；硬変；または毛細管漏出。心拍出量の低減は、心原性ショック、心膜疾患（例えば、拘束性、収縮性、タンポナーデ）、うっ血性心不全、心臓弁膜症、肺疾患（例えば、肺高血圧、肺塞栓症）、または敗血症によるものである可能性がある。全身性血管拡張は、硬変、アナフィラキシー、または敗血症の結果である可能性がある。最後に、腎血管収縮は早期敗血症、肝腎症候群、急性高カルシウム血症、薬物関連（例えば、ノルエピネフリン、バソプレシン、非ステロイド性抗炎症薬、アンジオテンシン－変換酵素阻害剤、カルシニューリン阻害剤）、または放射線造影剤の使用により引き起こされる可能性がある。本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血性急性腎障害の上記原因のいずれかにより引き起こされる急性腎障害または任意の他の腎損傷を治療し、またはその症状もしくは重症度を低減させるために使用することができる。加えて、本明細書で記載されるその１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血性急性腎障害の上記原因への曝露後の急性腎障害または任意の他の腎損傷の発症を防止するために使用することができる。

【０２１５】
腎毒性急性腎障害はしばしば、腎毒性薬などのネフロトキシンへの曝露と関連する。腎毒性薬の例としては、抗生物質（例えば、アミノグリコシド、例えば、ゲンタマイシン）、化学療法薬（例えば、シスプラチン）、カルシニューリン阻害剤（例えば、タクロリムス、シクロスポリン）、セファロスポリン、例えば、セファロリジン、シクロスポリン、駆除剤（例えば、パラコート）、環境汚染物質（例えば、トリクロロエチレン、ジクロロアセチレン）、アンホテリシンＢ、ピューロマイシン、アミノヌクレオシド（ＰＡＮ）、Ｘ線撮影造影剤（例えば、アセトリゾ酸、ジアトリゾ酸、ヨーダミド、イオグリシン酸、イオタラム酸、イオキシタラム酸、メトリゾ酸、メトリザミド、イオヘキソール、イオパミドール、イオペントール、イオプロミド、イオジキサノール、イオビトリドール、およびイオベルソール）、非ステロイド性抗炎症剤、抗レトロウイルス剤、免疫抑制剤、腫瘍薬、またはＡＣＥ阻害剤が挙げられる。ネフロトキシンは、例えば、外傷性損傷、圧挫損傷、違法薬物、鎮痛薬乱用、銃撃創傷、または重金属であり得る。本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎毒性急性腎障害の上記原因のいずれかにより引き起こされる

急性腎障害または任意の他の腎損傷を治療する、またはその症状もしくは重症度を低減させるために使用することができる。加えて、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎毒性急性腎障害の上記原因への曝露後の、急性腎障害または任意の他の腎損傷の発症を防止するために使用することができる。

【０２１６】

ある一定の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血またはネフロトキシン／腎毒性薬などの発作への曝露後のＡＴＮの発症を防止するために使用することができる。ある一定の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血またはネフロトキシン／腎毒性薬への曝露後のＡＴＮを治療する、またはその症状もしくは重症度を低減させるために使用することができる。

【０２１７】

ある一定の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血またはネフロトキシン／腎毒性薬への曝露後の糸球体濾過の低下を防止するために使用することができる。いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血またはネフロトキシン／腎毒性薬への曝露後の尿細管上皮損傷および／または壊死を防止するために使用することができる。いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、毛細血管透過性を減少させ、血管緊張を改善し、および／または内皮細胞の炎症を低減させるために使用することができる。他の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、虚血またはネフロトキシン／腎毒性薬への曝露後の腎臓内の血流を回復させるために使用することができる。さらなる実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、慢性腎不全を防止するために使用することができる。

【０２１８】

本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤はまた、低灌流を伴う外科手術に起因する急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。ある一定の具体的な実施形態では、外科手術は、心臓手術、主要血管手術、大外傷、または銃創の治療と関連する外科手術の１つである。１つの実施形態では、心臓手術は冠動脈バイパス術（ＣＡＢＧ）である。別の実施形態では、心臓手術は弁手術である。

【０２１９】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎移植または心臓移植などの臓器移植後の急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２０】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、低減した有効動脈体積および腎臓低灌流後の急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２１】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、膀胱の正常な排尿を妨害する薬物療法（例えば、抗コリン薬）を受けている被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。ある一定の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、閉塞尿路カテーテルを有する被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、結晶尿を引き起こす薬物を服用している被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、ミオグロビン尿を引き起こす、またはこれにつながる薬物を服用している被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、膀胱炎を引き起こす、またはこれにつながる薬物を服用している被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２２】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、良性前立腺

肥大または前立腺癌を有する被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎結石を有する被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２４】

いくつかの実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腹部悪性腫瘍（例えば、卵巣癌、結腸直腸癌）を有する被験体において急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２５】

ある一定の実施形態では、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、敗血症が急性腎障害を引き起こさない、または急性腎障害という結果にならない、急性腎障害を治療または防止するために使用することができる。

【０２２６】

急性腎障害は典型的には、最初の発作（例えば、虚血またはネフロトキシン発作）後時間～数日以内に起こる。よって、本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、発作前、または発作（例えば、本明細書で記載される外科手術またはネフロトキシン発作）後１時間～３０日以内（例えば、０．５時間、１時間、２時間、３時間、４時間、５時間、６時間、７時間、８時間、９時間、１０時間、１１時間、１２時間、１３時間、１４時間、１５時間、１６時間、１７時間、１８時間、１９時間、２０時間、２１時間、２２時間、２３時間、１日、２日、３日、４日、５日、６日、７日、８日、９日、１０日、１１日、１２日、１３日、１５日、２０日、２５日、２８日、または３０日）に投与することができる。

【０２２７】

被験体は、例えば、Ｒｉｓｋ　Ｉｎｊｕｒｙ　Ｆａｉｌｕｒｅ　Ｌｏｓｓ（ＲＩＦＬＥ）判断基準または急性腎障害ネットワーク判断基準（Ｂａｇｓｈａｗ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｅｐｈｒｏｌ．　Ｄｉａｌ．　Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．，　２３　（５）：１５６９－１５７４　（２００８）；　Ｌｏｐｅｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｌｉｎ．　Ｋｉｄｎｅｙ　Ｊ．，　６（１）：８－１４　（２０１３））に基づき、急性腎障害を有する、またはこれを発症するリスクを有すると決定することができる。

【０２２８】

ある一定の実施形態では、この開示の方法は、健康健常対照者と比べて、下記の１つ以上のレベルを測定して決定すること：血清、血漿もしくは尿クレアチニンまたは血中尿素窒素（ＢＵＮ）；血清もしくは尿好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、血清もしくは尿インターロイキン－１８（ＩＬ－１８）、血清もしくは尿シスタチンＣ、または尿ＫＩＭ－１のレベルを測定することを含み、被験体が、急性腎障害を有するか、または、それを発症するリスクを有するかを評価する。

【０２２９】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤の有効性は様々な動物モデルにおいて評価することができる。急性腎障害についての動物モデルとしては、例えば、Ｈｅｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｏｎｔｒｉｎ．　Ｎｅｐｈｒｏｌ．，　１６９：２８６－２９６　（２０１１）；　Ｈｅｙｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｅｘｐ．　Ｏｐｉｎ．　Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃ．，　４（６）：６２９－６４１　（２００９）；　Ｍｏｒｉｓｈｉｔａ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｒｅｎ．　Ｆａｉｌ．，　３３（１０）：１０１３－１０１８　（２０１１）；　Ｗｅｉ　Ｑ　ｅｔ　ａｌ．，　Ａｍ．　Ｊ．　Ｐｈｙｓｉｏｌ．　Ｒｅｎａｌ　Ｐｈｙｓｉｏｌ．，　３０３（１１）：Ｆ１４８７－９４　（２０１２）において開示されているものが挙げられる。

【０２３０】

治療の有効性は、下記を含む多くの使用可能な診断ツールにより測定することができる：身体検査、血液検査、全身血圧および毛細血管圧の測定、タンパク尿（例えば、アルブミン尿）、顕微鏡的および肉眼的血尿、血清クレアチニンレベルの評価、糸球体濾過率の

評価、腎生検の組織学的評価、尿中アルブミンクレアチニン比、アルブミン排せつ率、クレアチニンクリアランス速度、２４－時間尿タンパク質分泌、および腎臓画像診断（例えば、ＭＲＩ、超音波）。

【０２３１】

いくつかの実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、被験体の内在性腎臓ＰＧＥ２レベルを誘導するのに有効な量とすることができる。

【０２３２】

他の実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、腎血管拡張を誘導する、低酸素に対する抵抗性を増強させる、腎血行動態を改善する、腎臓酸化ストレスを減少させる、腎臓炎症を低減させる、および、腎機能を保存するのに有効な量とすることができる。

【０２３３】

他の実施形態では、被験体に投与される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の量は、マロンジアルデヒド（ＭＤＡ）およびＮＧＡＬレベルを低減させる、髄質尿細管傷害を減衰させる、髄質急性尿細管壊死（ＡＴＮ）およびアポトーシスを低減させる、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）および炎症性サイトカインの誘導を低減させる、腎細動脈を調節する血管平滑筋細胞における腎臓ＥＰ４　ＰＧＥ２受容体およびＡ２Ａアデノシン受容体を誘導する、腎臓ｃＡＭＰ、ＡＭＰ、およびアデノシンレベルを増加させる、および／またはクレアチニンおよびＫＩＭ－１の誘導を阻害するのに有効な量である。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は非経口もしくは経口剤形に製剤化することができる。経口投与用の固体剤形は、賦形剤を、必要に応じて、バインダ、崩壊剤、潤滑剤、着色剤、および／または香味剤と一緒に、１５－ＰＧＤＨ阻害剤に添加し、得られた混合物を錠剤、糖衣錠、顆粒、粉末またはカプセルの形態に成形することにより製造することができる。組成物中に添加することができる添加物は当技術分野において普通のものであってもよい。例えば、賦形剤の例としては、ラクトース、スクロース、塩化ナトリウム、グルコース、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、ケイ酸塩などが挙げられる。例示的なバインダとしては、水、エタノール、プロパノール、甘いシロップ、スクロース溶液、デンプン溶液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、ホスホン酸カルシウムおよびポリピロリドンが挙げられる。崩壊剤の例としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム（ｓｏｄｉｕｍ　ａｒｇｉｎａｔｅ）、寒天粉末、重炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリドおよびラクトースが挙げられる。さらに、精製タルク、ステアレート、ホウ酸ナトリウム、およびポリエチレングリコールが、潤滑剤として使用され得；ならびに、スクロース、橙皮、クエン酸、酒石酸が、香味剤として使用され得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は、吸入を介して投与されるエアロゾル製剤（例えば、それらは噴霧することができる）にすることができる。

【０２３５】

本明細書で記載される１５－ＰＧＤＨ阻害剤は香味剤、緩衝剤、安定化剤、などと組み合わせることができ、従来の方法にしたがい、溶液、シロップまたはエリキシル剤などの経口液体剤形に組み入れることができる。緩衝剤の１つの例はクエン酸ナトリウムとすることができる。安定化剤の例としては、トラガント、アラビアゴムおよびゼラチンが挙げられる。

【０２３６】

いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、それにｐＨ調整剤、緩衝剤、安定化剤、弛緩薬、局所麻酔薬を添加することにより、例えば、皮下、筋肉内または静脈内経路のための、注射剤形に組み入れることができる。ｐＨ調整剤および緩衝剤の例としては、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムが挙げられる。安定化剤の例としては、ピロ亜硫酸ナトリウム、ＥＤＴＡ、チオグリコール酸およびチオ乳酸が挙

げられる。局所麻酔薬はプロカインＨＣｌ、リドカインＨＣｌなどとすることができる。弛緩薬は塩化ナトリウム、グルコースなどとすることができる。

【０２３７】

他の実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、従来の方法にしたがい、それに、当技術分野で知られている薬学的に許容される担体、例えば、ポリエチレングリコール、ラノリン、カカオバターまたは脂肪酸トリグリセリドを、必要に応じて、Ｔｗｅｅｎなどの界面活性剤と一緒に添加することにより、坐薬に組み入れることができる。

【０２３８】

医薬組成物は上記のように様々な剤形に製剤化し、次いで、経口、吸入、経皮、皮下、静脈内または筋肉内経路を含む様々な経路を介して投与することができる。投与量は薬学的または治療的有効量とすることができる。

【０２３９】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤の治療的に有効な投与量は様々な実施形態で、様々な量で存在し得る。例えば、いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤の治療的有効量は、約１０－１０００ｍｇ（例えば、約２０ｍｇ－１，０００ｍｇ、３０ｍｇ－１，０００ｍｇ、４０ｍｇ－１，０００ｍｇ、５０ｍｇ－１，０００ｍｇ、６０ｍｇ－１，０００ｍｇ、７０ｍｇ－１，０００ｍｇ、８０ｍｇ－１，０００ｍｇ、９０ｍｇ－１，０００ｍｇ、約１０－９００ｍｇ、１０－８００ｍｇ、１０－７００ｍｇ、１０－６００ｍｇ、１０－５００ｍｇ、１００－１０００ｍｇ、１００－９００ｍｇ、１００－８００ｍｇ、１００－７００ｍｇ、１００－６００ｍｇ、１００－５００ｍｇ、１００－４００ｍｇ、１００－３００ｍｇ、２００－１０００ｍｇ、２００－９００ｍｇ、２００－８００ｍｇ、２００－７００ｍｇ、２００－６００ｍｇ、２００－５００ｍｇ、２００－４００ｍｇ、３００－１０００ｍｇ、３００－９００ｍｇ、３００－８００ｍｇ、３００－７００ｍｇ、３００－６００ｍｇ、３００－５００ｍｇ、４００ｍｇ－１，０００ｍｇ、５００ｍｇ－１，０００ｍｇ、１００ｍｇ－９００ｍｇ、２００ｍｇ－８００ｍｇ、３００ｍｇ－７００ｍｇ、４００ｍｇ－７００ｍｇ、および５００ｍｇ－６００ｍｇ）の範囲の量であり得る。いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、約１０ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、３５０ｍｇ、４００ｍｇ、４５０ｍｇ、５００ｍｇ、５５０ｍｇ、６００ｍｇ、６５０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、８００ｍｇ以上の量で存在する。いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は約１０００ｍｇ、９５０ｍｇ、９００ｍｇ、８５０ｍｇ、８００ｍｇ、７５０ｍｇ、７００ｍｇ、６５０ｍｇ、６００ｍｇ、５５０ｍｇ、５００ｍｇ、４５０ｍｇ、４００ｍｇ、３５０ｍｇ、３００ｍｇ、２５０ｍｇ、２００ｍｇ、１５０ｍｇ、または１００ｍｇ以下の量で存在する。

【０２４０】

他の実施形態では、治療的に有効な投与量は、例えば、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～５００ｍｇ／ｋｇ体重、例えば、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～４００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～３００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～２００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～１００ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～９０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～８０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～７０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～６０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～５０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～４０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～３０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～２５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～２０ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～１５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重～１０ｍｇ／ｋｇ体重とすることができる。

【０２４１】

さらに他の実施形態では、治療的に有効な投与量は、例えば、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．１ｍｇ／ｋｇ体重、例えば約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０９ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０８ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍ

ｇ／ｋｇ体重～０．０７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０６ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～約０．０４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１９ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１８ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１６ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１２ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．０１ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００９ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００８ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００７ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００６ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００５ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００４ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００３ｍｇ／ｋｇ体重、約０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重～０．００２ｍｇ／ｋｇ体重とすることができる。いくつかの実施形態では、治療的に有効な用量は、０．０００１ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００２ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００３ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００４ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００５ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００６ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００７ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００８ｍｇ／ｋｇ体重、０．０００９ｍｇ／ｋｇ体重、０．００１ｍｇ／ｋｇ体重、０．００２ｍｇ／ｋｇ体重、０．００３ｍｇ／ｋｇ体重、０．００４ｍｇ／ｋｇ体重、０．００５ｍｇ／ｋｇ体重、０．００６ｍｇ／ｋｇ体重、０．００７ｍｇ／ｋｇ体重、０．００８ｍｇ／ｋｇ体重、０．００９ｍｇ／ｋｇ体重、０．０１ｍｇ／ｋｇ体重、０．０２ｍｇ／ｋｇ体重、０．０３ｍｇ／ｋｇ体重、０．０４ｍｇ／ｋｇ体重、０．０５ｍｇ／ｋｇ体重、０．０６ｍｇ／ｋｇ体重、０．０７ｍｇ／ｋｇ体重、０．０８ｍｇ／ｋｇ体重、０．０９ｍｇ／ｋｇ体重、または０．１ｍｇ／ｋｇ体重とすることができる。特定の個体のための有効な用量は、時間と共に、その個体の必要に応じて変化させる（例えば、増加または減少させる）ことができる。

【０２４２】

いくつかの実施形態では、治療的に有効な投与量は１０μｇ／ｋｇ／日、５０μｇ／ｋｇ／日、１００μｇ／ｋｇ／日、２５０μｇ／ｋｇ／日、５００μｇ／ｋｇ／日、１０００μｇ／ｋｇ／日以上の投与量とすることができる。様々な実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤またはその医薬塩の量は患者に０．０１μｇ／ｋｇ～１０μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～５μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～１０００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～９００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～９００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～８００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～７００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～６００μｇ／ｋｇ；０．１μｇ／ｋｇ～５００μｇ／ｋｇ；または０．１μｇ／ｋｇ～４００μｇ／ｋｇの投与量を提供するのに十分である。

【０２４３】

様々な実施形態は異なる投与計画を含み得る。いくつかの実施形態では、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は持続注入を介して投与することができる。いくつかの実施形態では、持続注入は静脈内である。他の実施形態では、持続注入は皮下である。単一被験体のための投与計画は一定間隔である必要はなく、時間と共に、被験体の要求によって変化させることができる。

【０２４４】

１つの態様では、有効量の１５－ＰＧＤＨ阻害剤を含む医薬組成物は少なくとも２回投与される。別の態様では、医薬組成物は少なくとも５回投与される。さらに別の態様では、医薬組成物は少なくとも１０回投与される。当業者であれば、治療される特定の疾患または障害またはどのように被験体が前治療に応答したかに基づき、どのくらいの頻度で組

成物を投与すべきかを決定することができる。当業者はまた、腎損傷が起きる時に対していつ治療を投与するか、例えば、前後、または両方を決定することができる。

【０２４５】

１つの実施形態では、被験体は腎損傷前に１５－ＰＧＤＨ阻害剤で治療される。１つの態様では、被験体は損傷前少なくとも数日、または腎損傷前数分にできるだけ近くに開始して治療することができる。例えば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤療法は虚血性再灌流障害前約２時間、８時間、２４時間、または２６時間に始めることができる。当業者であれば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は様々な時間に、腎損傷前約２、８、２４、または２６時間ちょうどでなく投与することができることを認識するであろう。１つの態様では、腎損傷前に治療するための時間の範囲は約１．０分～約７２時間とすることができる。別の態様では、腎損傷前に治療するための時間の範囲は、約１０分～約４８時間とすることができる。別の態様では、腎損傷イベント前に治療するための時間の範囲は、約３０分～約２４時間とすることができる。

【０２４６】

１つの実施形態では、被験体は腎損傷イベント後または以上で記載される前後両方で１５－ＰＧＤＨ阻害剤で治療される。１つの態様では、被験体は腎損傷の直後に開始して、例えば、腎損傷数分後に治療することができる。例えば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤療法は虚血性再灌流障害後約３０分、２時間、８時間、２４時間、または４８時間に開始することができる。当業者であれば、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は同様にうまく、様々な時間に投与することができることを認識するであろう。

【０２４７】

実施例１

この実施例では、我々はＳＷ０３３２９１、１５－ＰＧＤＨの強力な小分子阻害剤を、腎臓における効果について調査し、ＳＷ０３３２９１は内在性腎臓PGE_2を増加させる、腎血管拡張を媒介する、および虚血性急性腎障害（ＡＫＩ）に対して腎臓保護を与える際に強力なインビボ活性を示すことを証明した。

【０２４８】

材料および方法

動物

雄Ｃ５７／ＢＬ６マウス（１０ｗｋ）をＯｒｉｅｎｔ　Ｂｉｏから購入した。動物の世話およびこれに関連する実験手順はＩｎｊｅ大学の動物実験委員会により認可された（プロトコルｎｏ．２０１６－０１０）。

【０２４９】

腎臓ＩＲＩの誘導

簡単に言うと、マウスをイソフルランで気化器を用いて麻酔し、両側腎動脈を３０分間クランプした（２、４９）。阻血時間後、クランプを解放し血液再灌流を誘導した。ＳＷ０３３２９１（５ｍｇ／ｋｇ、Ｃａｙｍａｎ、Ａｎｎ　Ａｒｂｏｒ、ＭＩ）、インドメタシン（５ｍｇ／ｋｇ、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）、またはビヒクル［１０％エタノール、５％クレモフォールＥＬ、および８５％Ｄ５Ｗ（５％デキストロースを含む水）］を３回、ＡＫＩ前１時間、直後、後１２時間に腹腔内投与した。血清および腎組織を腎臓ＩＲＩ２４時間後に収集した。これらの用量レベルのＳＷ０３３２９１およびインドメタシンは、我々の前の公表された研究では、Ｃ５７／ＢＬ６マウスにおいて生物学的に有効と証明された。追加の対照薬として、セレコキシブ（１００ｍｇ／ｋｇ、Ｐｆｉｚｅｒ）、選択的ＣＯＸ－２阻害剤もまた、２回、腎臓ＩＲＩ前２時間および後１２時間に経口投与した。加えて、EP_4受容体アンタゴニスト、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８（１０ｍｇ／ｋｇ、Ｃａｙｍａｎ）を３回の投与のために、ＳＷ０３３２９１と同時に、または、同じスケジュールで個々に投与した。

【０２５０】

PGE_2レベルおよび腎機能の測定

２４時間の再灌流後、腎組織（約２０ｍｇ）を、インドメタシン（１０μｇ／ｍＬ）を

含む冷ＰＢＳ中でホモジナイズし、次いで１０分間１２，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清のタンパク質濃度をＢＣＡアッセイ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、Ｒｏｃｋｆｏｒｄ、ＩＬ）により決定した。PGE_2レベルをPGE_2　ＥＬＩＳＡキット（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ）を使用して３通りで測定した。PGE_2レベルを、ナノグラムのPGE_2／ミリグラムのタンパク質として表した。腎機能を、２４時間の再灌流後に、血中尿素窒素の血清レベル（ＢＵＮ；Ａｂｃａｍ）、血清クレアチニン（Ａｇｉｌｅｎｔ６４１０ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ、Ａｇｉｌｅｎｔ、ＳａｎｔａＣｌａｒａ、ＣＡ）、リポカリン－２（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）、および腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１；Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を決定することにより評価した。血清クレアチニンの測定はＨＰＬＣによった。血清クレアチニンを、Ａｇｉｌｅｎｔ１２００シリーズＨＰＬＣシステム（Ａｇｉｌｅｎｔ）と結合させたＡｇｉｌｅｎｔ　６４１０　ＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムを使用して評価した。血清クレアチニンのための試料調製は、５０μＬの血清試料をクレアチニン－ｄ３を内部標準として含んだ（５μｇ／ｍＬ）１００μＬのアセトニトリルと混合するというものとした。混合物を激しくボルテックスした後１３，０００ｒｐｍで１０分間遠心分離し、次いで、１μＬの上清をＬＣ－ＭＳ／ＭＳシステムに注入した。クロマトグラフィー分離を、Ｈｙｐｅｒｓｉｌ　ＧＯＬＤ　Ｃ１８カラム（１５０×２．１ｍｍ、３μｍ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）上で、０．１％ギ酸溶液およびアセトニトリル［７０：３０（ｖｏｌ／ｖｏｌ）］の移動相を使用して実施した。流速は０．２ｍＬ／分とした。エレクトロスプレーイオン化を陽イオンモードで実施した。キャピラリー電圧を４，０００Ｖに設定した。噴霧ガスとしての窒素を１５ｐｓｉに設定し、乾燥ガス温度を３００℃に設定し、流速は６Ｌ／分とした。特定の前駆体／生成遷移を使用する多段反応モニタリングモードを定量化のために使用した。イオンの検出を、クレアチニンについてはｍ／ｚ１１４．１→４４．１、および、クレアチニン－ｄ３については１１７．１→７７．１をモニタリングすることにより実施した。衝突エネルギーは、クレアチニンおよびクレアチニン－ｄ３について、それぞれ、１０および１５ｅＶであった。全ての分析物についてのピーク面積をＡｇｉｌｅｎｔ　Ｍａｓｓ　Ｈｕｎｔｅｒ分析ソフトウェア（バージョンＢ．０１．０４）を使用して自動的に積分した。

【０２５１】

壊死性およびアポトーシス細胞死アッセイ

壊死を評価するために、５－μｍ－厚のパラフィン切片をヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。個々のスライドの尿細管損傷をスコアリングシステムに従い病理学者により盲検様式で半定量的にスコア化した。スコアリングシステムは下記の通りとした：０、傷害なし；１、斑状の単離された単細胞壊死；２、尿細管壊死＜２５％；３、尿細管壊死２５－５０％；および４、尿細管壊死＞５０％。アポトーシスの頻度を分析するために、５－μｍ－厚のパラフィン切片を、製造者のプロトコルに従いＴＵＮＥＬアッセイ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、Ｔｅｍｅｃｕｌａ、ＣＡ）に供した。ＴＵＮＥＬ－陽性細胞を髄質外層における少なくとも５つの別個の視野（６４拡大率）でカウントし、アポトーシス指数（％、アポトーシス細胞数／細胞総数）を、ＧＥＮＡＳＩＳソフトウェアを用いて計算した。

【０２５２】

炎症性サイトカインレベルの測定

炎症性サイトカインｍＲＮＡおよびタンパク質レベルをリアルタイムＰＣＲおよびＥＬＩＳＡにより測定した。腎組織および血清を２４時間の再灌流後収穫した。全ＲＮＡを凍結腎組織から、ＴＲＩｚｏｌ試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を使用して、製造者のプロトコルに従い抽出した。ＲＮＡをｃＤＮＡに、オリゴ－ｄＴプライマーを使用して変換した。ＩＬ－１７、ＴＮＦ－ａ、およびＩＬ－１ｂ　ｍＲＮＡレベルをリアルタイムＰＣＲにより決定した。血清ＩＬ－１７（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）、ＴＮＦ－α（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）、およびＩＬ－１β（Ｒ＆Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ）を、市販のＥＬＩＳＡキットを使用して、製造者の指示に従い測定した。

【０２５３】
腎血管拡張の評価
髄質外層の細動脈内面積を、α－平滑筋アクチン（α－ＳＭＡ）－染色切片を用いて決定した。腎臓を灌流なしで、吸入イソフルラン麻酔下で除去し、水平に３片に分け、１０％ホルマリン中で直ちに固定し、次いでパラフィンに包埋した。髄質外層におけるα－ＳＭＡ－陽性血管の内面積を、ＩｍａｇｅＪを使用して測定した。結果は髄質外層内の腎動脈の平均面積として表される。ＲＢＦのための代替物として、我々は非侵襲的レーザードプラ流速計測（ＰｅｒｉＦｌｕｘ　Ｓｙｓｔｅｍ５０００、Ｐｅｒｉｍｅｄ）を使用して、フラックスを測定し、レーザー－ドプラプローブを腎臓表面上の定位置に置き、腎皮質測定結果を記録した。腎臓－ドプラフラックス（ＲＤＦ）を、腎臓ＩＲＩ前（ビヒクル、インドメタシン、およびＳＷ０３３２９１の投与後１時間）、中、および後２４時間に測定した。相対的増加は各試験についてのベースラインからピークまでのＲＤＦのパーセント増加を表す。
【０２５４】
ｃＡＭＰ、ＡＭＰ、およびアデノシンレベルの測定
２４時間の再灌流後、腎組織を収穫し、１０体積の０．１Ｍ　ＨＣｌ中でホモジナイズし、１０分間１２，０００ｒｐｍで遠心分離した。腎組織および血清中のｃＡＭＰレベルを、ｃＡＭＰ　Ｃｏｍｐｌｅｔｅ　ＥＬＩＳＡキット（Ｅｎｚｏ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ、Ｆａｒｍｉｎｇｄａｌｅ、ＮＹ）を使用して測定した。腎組織中のＡＭＰおよびアデノシンをＡｇｉｌｅｎｔ　６４１０　ＬＣ－ＭＳ／ＭＳにより評価した。血清アデノシンをアッセイキット（Ａｂｎｏｖａ、Ｗａｌｎｕｔ、ＣＡ）を使用して測定した。
【０２５５】
PGE_2およびアデノシン受容体の評価
PGE_2受容体（EP_1、EP_2、EP_3、およびEP_4）ならびにアデノシンA_{2A}受容体ｍＲＮＡレベルをリアルタイムＰＣＲにより決定した。それらのタンパク質レベルを、ウエスタンブロットアッセイおよび免疫蛍光法分析により決定した。
【０２５６】
活性酸素種レベルの測定
活性酸素種（ＲＯＳ）レベルをマロンジアルデヒド（ＭＤＡ）、腎臓ライセートにおける脂質過酸化の最終生成物の測定により決定した。遊離ＭＤＡはチオバルビツール酸（ＴＢＡ）と９５℃で反応し、ＭＤＡ－ＴＢＡ付加物を生成し、これは比色測定により５３２ｎｍの波長で定量可能である。ＭＤＡレベルを腎臓ライセートにおいて脂質過酸化（ＭＤＡ）アッセイキット（Ａｂｃａｍ、Ｃａｍｂｒｉｄｇｅ、ＵＫ）を使用して測定した。結果を総タンパク質レベルに対して較正し、μＭ　ＭＤＡ／ｇタンパク質として表した。
【０２５７】
統計解析
統計解析を、一元配置ＡＮＯＶＡ、続いて、３つ以上の実験群が比較される場合ボンフェローニポストホックテストを用いて実施した。データは、２群分析のためのスチューデントｔ検定を使用して、平均±ＳＥとして提示される。Ｐ＜０．０５の値が統計学的有意性を示すと考えた。
【０２５８】
結果
１５－ＰＧＤＨ阻害は虚血性ＡＫＩを有するマウスにおける腎機能障害を寛解させる
内在性PGE_2レベルはＣＯＸ－１および／またはＣＯＸ－２を阻害するＮＳＡＩＤを用いてPGE_2合成をブロックすることにより減少するが、１５－ＰＧＤＨを阻害することによりPGE_2分解をブロックすることにより増加する（図１Ａ）。ＳＷ０３３２９１はサブナノモルIC_{50}値を有する、１５－ＰＧＤＨの強力で特定的な化学阻害剤である（図１Ｂ）。マウスのＳＷ０３３２９１を用いた処置により、腎臓PGE_2において２．５または５ｍｇ／ｋｇのＳＷ０３３２９１の腹腔内注射後３時間に用量依存的増加が誘導され（図１Ｃ）、５ｍｇ／ｋｇのＳＷ０３３２９１では１時間に、内在性腎臓PGE_2を

３倍にするピークが見られた（図１Ｄ）。ＩＲＩからの保護に対する１５－ＰＧＤＨの阻害の効果を調べるために、マウスを３０分のＩＲＩに供し、３回のＳＷ０３３２９１（ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１）対ビヒクル（ＩＲＩ－ビヒクル）、対インドメタシン（ＩＲＩ－インドメタシン）、または対セレコキシブ（ＩＲＩ－セレコキシブ）を投与した。治療を腎臓ＩＲＩ前１時間、直後、および後１２時間に開始して投与した（図１Ｅ）（セレコキシブ投与は腎臓ＩＲＩ前２時間および後１２時間に実施したことを除く）。ＩＲＩ－ビヒクルマウスは、ＢＵＮ、クレアチニン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、およびＫＩＭ－１の増加により示されるように、重篤な虚血性ＡＫＩを示した（図１、Ｆ－Ｉ）。しかしながら、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１は腎臓をＩＲＩから著しく保護し、ＩＲＩ－ビヒクルマウスと比べてＢＵＮ、クレアチニン、ＮＧＡＬ、およびＫＩＭ－１を著しく低減させた（図１、Ｆ－Ｉ）。対照的に、インドメタシンまたはセレコキシブのいずれかの投与による内在性PGE_2産生の阻害は、インドメタシン処置群のＢＵＮの増加（図１Ｆ）ならびにセレコキシブ処置群におけるＢＵＮおよびクレアチニンの増加により反映されるように、ＩＲＩを著しく悪化させた。要約すると、腎機能障害が、ＣＯＸ－１およびＣＯＸ－２をインドメタシンにより、またはＣＯＸ－２のみをセレコキシブにより阻害することにより悪化したことに比べて、１５－ＰＧＤＨの阻害は内在性腎臓PGE_2レベルを増加させ、虚血性ＡＫＩから腎機能障害を寛解させた。

【０２５９】

１５－ＰＧＤＨ阻害は虚血性ＡＫＩを有するマウスにおいて腎臓壊死およびアポトーシスを減衰させる

腎臓ＩＲＩ中、尿細管上皮細胞は損傷、アポトーシス、および急性尿細管壊死を受ける。髄質外層において持続する虚血後うっ血は、低酸素の悪化により腎損傷をさらに悪化させる。肉眼所見により、ＩＲＩ－ビヒクルマウスはシャムマウスと比べて、髄質外層において増加した組織うっ血を示した。このうっ血はＳＷ０３３２９１による処置により寛解されたが、インドメタシンによる処置により悪化した（図２Ａ）。ＩＲＩ－ビヒクルの病理組織学的評価により、尿細管拡張、広範な尿細管壊死、およびアポトーシスを伴う急性尿細管傷害の特徴が明らかになった（図２、Ｂ－Ｅ）。対照的に、ＳＷ０３３２９１処置は腎損傷を著しく軽減させ、組織学的腎損傷スコアおよびＴＵＮＥＬ－陽性アポトーシス細胞の数を低減させた（図２、ＣおよびＥ）。加えて、高移動度群ボックス１（ＨＭＧＢ１）はＩＲＩ後腎傷害を促進し、炎症性サイトカインを誘導する。同様に、ＩＲＩ－ビヒクルマウスと比べて、ＳＷ０３３２９１処置はＨＭＧＢ１レベルを低減させ（図３、ＧおよびＨ）、ＩＬ－１７、ＴＮＦ－α、およびＩＬ－１β（タンパク質のみ）の誘導をブロックした（図３、Ａ－Ｆ）。ＳＷ０３３２９１の効果と対照的に、ＩＲＩマウスのインドメタシンによる処置は、ＨＭＧＢ１を増加させた（図３、ＧおよびＨ）。要約すると、予防的ＳＷ０３３３２９１はＡＫＩから保護し、髄質外層における尿細管傷害、ＡＴＮ、アポトーシス、ＨＭＧＢ１、およびＩＲＩ後腎傷害を促進する下流炎症性サイトカインを低減させる。

【０２６０】

１５－ＰＧＤＨ阻害はPGE_2／EP_4受容体およびアデノシン／A_{2A}受容体シグナル経路の誘導と同時に髄質外層における腎血管拡張を誘導する

図１－３において示される１５－ＰＧＤＨ阻害剤の腎臓保護効果のメカニズムを調べるために、我々は、ＲＢＦを推測するための代替物として腎皮質ドプラフラックスの測定を使用して、腎血行動態に対する１５－ＰＧＤＨの阻害の効果を調べた。ＳＷ０３３２９１は、第１の注射後１時間以内に、推測ＲＢＦをベースラインより上に増加させ、ＡＫＩが開始する直前の上昇したＲＢＦを反映した（図４、ＡおよびＢ）。これらの利点は、２４時間の研究過程を通して持続した。よって、ＩＲＩ後２４時間に、ビヒクル処置マウスは、ＲＤＦ－推測ＲＢＦのほぼ４０％の減少を証明し（対シャムマウス）（図４、ＡおよびＢ）、一方、著しい対照をなして、マウスのＳＷ０３３２９１による処置は、この時点でＲＤＦ－推測ＲＢＦを完全に保存した（図４、ＡおよびＢ）。２４時間での皮質ＲＤＦ－推測ＲＢＦのＳＷ０３３２９１増加は、ＩＲＩ後２４時間でのＳＷ０３３２９１処置マウ

スの髄質外層における著しく増加した腎細動脈面積の所見に匹敵した（ＩＲＩ後－ビヒクル処置マウスおよびシャムマウスの両方と比べて；図４、ＣおよびＤ）。再び、対照的に、インドメタシンまたはセレコキシブ投与はどちらも、ＲＤＦを低減させた（図４、ＡおよびＢ）。要約すると、これらの所見により、ＳＷ０３３２９１はPGE_2媒介血管拡張メカニズムを介してＲＢＦを増加させたことが示唆される。

【０２６１】

PGE_2はEP_2およびEP_4受容体を介するシグナル伝達、腎臓輸入細動脈における血管拡張を誘導するとよく特徴づけられた経路によりｃＡＭＰレベルを誘導する。よって、我々は、ＳＷ０３３２９１後１時間でのPGE_2および増加したＲＤＦの同時誘導を、おそらくこの確立された生物学を反映するものと解釈した（図１Ｄおよび４Ｂ）。この生物学はさらに我々を刺激し、ｃＡＭＰをＩＲＩ後２４時間でのＲＤＦ－推測ＲＢＦの持続的なＳＷ０３３２９１誘導増加についての潜在的下流メカニズムとして調査した。ＩＲＩ後２４時間に、ビヒクルおよびインドメタシン処置マウスはどちらも、シャムマウスと比べて、低減した腎臓ｃＡＭＰを示した（図５Ａ）。しかしながら、ＲＤＦ－推測増加ＲＢＦと並行して、２４時間でのｃＡＭＰレベルもまた、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１処置マウスでは、シャムマウスを超えて増加した（図５Ａ）。その上、ＩＲＩ後２４時間に、ＳＷ０３３２９１処置マウスはまた、ｃＡＭＰ分解生成物ＡＭＰの増加したレベルを示した（図５Ｂ）。さらに、追加の血管拡張分子、アデノシンもまた、ＩＲＩ後２４時間に腎臓中で減少し、ｃＡＭＰのように、この減少もまた、ＳＷ０３３２９１で処置したマウスにおいて反転した（図５Ｃ）。増加したアデノシンは、さらに、ＩＲＩ後２４時間に、ＳＷ０３３３９１処置マウスの血清中で検出可能であった（図５Ｄ）。その上、２４時間に、ＳＷ０３３２３９１はまた、アデノシンA_{2A}受容体を誘導し（シャムおよびＩＲＩマウスの両方と比べて）（図５、ＥおよびＦ）、免疫組織化学は、上方制御されたアデノシンA_{2A}受容体を腎細動脈の収縮または拡張を直接調節するα－ＳＭＡ－陽性血管平滑筋細胞の膜に局在化させる（図５Ｇ）。

【０２６２】

ＩＲＩ後２４時間時点での、ＳＷ０３３２９１誘導シグナル伝達イベントと相関する可能性のあるPGE_2シグナル経路の上流要素を調べるために、我々はPGE_2受容体の発現に対するＳＷ０３３２３９１の同時効果を探した。興味深いことに、我々は、ＩＲＩ後２４時間に、ＳＷ０３３２９１で処置したマウスは、ｍＲＮＡおよびタンパク質レベルの両方で、著しく増加したEP_4受容体発現を有し、EP_4受容体タンパク質は、ビヒクル処置マウスに対して、ＳＷ０３３２９１処置マウスにおいて２倍超の高さであったことを見出した（図６、Ｄ－Ｆ）（シャムおよびビヒクル処置ＩＲＩマウスの両方と比べて）。対照的に、インドメタシンはEP_4受容体ｍＲＮＡレベルを低減させ（図６、Ｄ－Ｆ）、その上、EP_1受容体ｍＲＮＡレベル、血管収縮に関与することが知られている受容体を増加させた（図６Ａ）。ＳＷ０３３２９１およびインドメタシンはEP_2およびEP_3受容体のレベルに何の効果を有さなかった（図６、ＢおよびＣ）。ＳＷ０３３２９１により誘導されたEP_4受容体は腎臓細動脈の収縮または拡張を直接調節するα－ＳＭＡ－陽性血管平滑筋細胞の膜に局在化された（図６Ｇ）。

【０２６３】

ＳＷ０３３２９１効果の媒介におけるEP_4受容体の機能的役割を調べるために、我々は、３投与スケジュールのＳＷ０３３２９１が、EP_4受容体アンタゴニスト、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８と一緒に共投与されたＩＲＩマウスの実験を実施した。ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８の共投与はＢＵＮ、血清クレアチニン、および血清Ｋｉｍ－１のＩＲＩ誘導増加の反転、ならびに、ＲＤＦ－推測ＲＢＦにおけるＩＲＩ誘導減少の反転に対するＳＷ０３３２９１の有益な効果を実質的にブロックした（図６、Ｈ－Ｌ）。

【０２６４】

概観すると、１５－ＰＧＤＨ阻害による腎血管拡張の誘導は、薬物の投与後１時間での増加したPGE_2レベルとよく相関し、２４時間には、ｃＡＭＰ、ＡＭＰ、アデノシン、ならびにアデノシンA_{2A}およびEP_4受容体を誘導する下流メディエータの誘導とよく

相関し、ＥＰ$_4$およびＡ$_{2A}$受容体の両方の誘導は、血管平滑筋細胞に標的化され、ＥＰ$_4$機能は薬物活性に必要とされた。

【０２６５】

単回１５－ＰＧＤＨ阻害剤投与による前処置は腎機能障害を軽減する

ＡＫＩ直前対直後に投与されるＳＷ０３３２９１の寄与を調べるために、我々は、ＩＲＩ前１時間に与えたＳＷ０３３２９１の単回投与（Ｐｒｅ）対ＩＲＩの直後に与えた２投与（Ｐｏｓｔ）対ＩＲＩ前１時間、直後、および後１２時間に与えた我々の標準３投与レジメン（Ｐｒｅ＋Ｐｏｓｔ）の投与の効果を比較した（図７Ａ）。驚いたことに、ＢＵＮ、クレアチニン、ＮＧＡＬ、およびＫＩＭ－１により評価すると、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｒｅ）はＡＫＩの寛解に、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｒｅ＋Ｐｏｓｔ）と同じくらい有効であった（図７、Ｂ－Ｅ）が、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｒｅ）は、ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｒｅ＋Ｐｏｓｔ）に対して、ＲＤＦ－推測ＲＢＦの低減からの幾分少ない保護を提供した（図７Ｆ）。ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｏｓｔ）は、薬物による同時前処置がない場合、ＡＫＩの寛解には不十分であった。これらの所見により、ＩＲＩ前に投与されるＳＷ０３３２９１の単回投与は、ＡＫＩの誘導からの予防を提供することができることが示唆される。

【０２６６】

単回１５－ＰＧＤＨ阻害剤投与による前処置はＡＫＩ誘導酸化ストレスを減衰させ、腎臓ＰＧＥ$_2$の損傷誘導増加をブロックする

ＭＤＡ、酸化ストレスのマーカーはビヒクル処置マウスの腎臓ＩＲＩ直後に増加し始め、２時間にベースラインより４８％上でピークとなった。ＳＷ０３３２９１の単回ＩＲＩ前投与はこの増加を鈍らせ、たった１４％まで低減させた（図８Ａ）。ＩＲＩ－ＳＷ０３３２９１（Ｐｒｅ）マウスはまた、ＮＧＡＬ、ＫＩＭ－１、およびクレアチニンの誘導から、顕著な保護を示した（図８、Ｂ－Ｄ）。ビヒクル処置マウスでは、ＩＲＩは腎臓ＰＧＥ$_2$の２つのピーク、ＩＲＩ直後ピーク＋ＩＲＩ後１４時間ピークを誘導した（図８Ｅ）。興味深いことに、ＳＷ０３３２９１の単回ＩＲＩ前投与はＩＲＩ直前に初期ＰＧＥ$_2$ピークを誘導し、次いで、ＰＧＥ$_2$のその後のＩＲＩ後ピークの両方を実質的にブロックするのに十分となった（図８Ｅ）。その上、ＳＷ０３３２９１の単回前処置投与はまた、２４時間に腎臓および血清ＰＧＥ$_2$レベルの両方を著しく減少させた（図８、ＥおよびＦ）。さらに、ＳＷ０３３２９１による前処置は、ＥＰ$_4$およびＡ$_{2A}$受容体両方のＩＲＩ前レベルを増加させた（図８、ＧおよびＨ）。概観すると、ＩＲＩ前の予防的１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与による内在性ＰＧＥ$_2$の誘導はＥＰ$_4$およびＡ$_{2A}$受容体を増加させ、血管拡張を誘導し、ＩＲＩ後酸化ストレスを減衰させ、よって、腎損傷の複数のマーカーを低減させる。

【０２６７】

この実施例では、我々は、１５－ＰＧＤＨ阻害剤（ＳＷ０３３２９１）による前処置は腎臓を虚血性ＡＫＩの古典的損傷特徴の誘導から著しく保護したことを示した。特に、我々は、ＳＷ０３３２９１の投与により、腎血行動態が改善し（図４）、酸化ストレスの誘導が減少し（図８Ａ）、炎症の誘導が低減され（図３）、腎傷害の複数のマーカーが減衰され、腎機能が保存された（図１および２）ことを証明した。これらの利点はまた、ＳＷ０３３２９１の単回ＩＲＩ前投与の予防的使用と関連し、これはＮＧＡＬ、ＫＩＭ－１、およびクレアチニンの誘導からの顕著な保護を示した（図７、Ｃ－Ｅ）。腎損傷の防止におけるＳＷ０３３２９１の活性はＰＧＥ$_2$の調節による的中効果である可能性があり、というのも、ＳＷ０３３２９１の有効性はＥＰ$_4$シグナル伝達をＯＮＯ－ＡＥ３－２０８により阻害することによりブロックされたからであり、インドメタシン、ＣＯＸアンタゴニスト、およびセレコキシブによる処置として、ＣＯＸ－２アンタゴニストはＳＷ０３３２９１と反対に作用し、腎損傷をさらに悪化させた（図１、２、および６、Ｈ－Ｌ）。

【０２６８】

ＰＧＥ$_2$は腎血行動態および炎症を調節することが知られているが、インビボでのその迅速分解が治療応用の障害となっていた。我々のデータにより、ＳＷ０３３２９１の単回

投与を用いた前処置はＰＧＥ$_2$を誘導することができ、虚血性ＡＫＩからの腎傷害を低減させることができる（図７）ことが証明される。特定的には、虚血性ＩＲＩ前の１５－ＰＧＤＨの阻害および内在性ＰＧＥ$_2$の増加は腎臓において、腎血管拡張およびＲＢＦの増加を介して保護効果を提供し、酸素送達能力が増強され、低酸素に対する抵抗性が増加すると予測される。これらの結果により、ＰＧＥ$_2$の腎臓保護効果は、一部、その増加のタイミングに関連することが示唆される。ＲＢＦは血管拡張－血管収縮バランスにより決定され、ＰＧＥ$_2$およびアデノシンはどちらも重要な内在性血管作動性メディエータとして作用する。ＰＧＥ$_2$は腎臓において血管拡張効果を働かせ、術後早期でのＮＳＡＩＤの使用は内在性腎臓ＰＧＥ$_2$の合成の抑制由来の低減したＲＢＦによる腎機能障害と関連する。

【０２６９】

我々の所見は、ほとんどの血管において、ＰＧＥ$_2$の血管拡張効果はＥＰ$_4$受容体により媒介され（Ｇ$_s$への結合を介する）、直接、アデニレートシクラーゼおよびｃＡＭＰ生成を活性化することができるという観察結果と一致している。我々の結果はまた、アデノシンおよびそのＡ$_{2A}$受容体の、腎血管拡張の重要な調節因子および虚血性ＡＫＩからの保護のメディエータとしての役割と一致している。よって、ＳＷ０３３２９１によるｃＡＭＰの誘導は、おそらく、腎臓ＰＧＥ$_2$の誘導およびＥＰ$_4$受容体の活性化の直接的な結果である。

【０２７０】

我々の結果は、ＰＧＥ$_2$／ＥＰ$_4$およびアデノシン／Ａ$_{2A}$受容体のＰＧＥ$_2$依存増加＋ｃＡＭＰ／ＡＭＰの誘導による腎血管拡張における１５－ＰＧＤＨ阻害の役割を支持する（図９）。最も重大なことには、我々の結果により、ＩＲＩ前での１５－ＰＧＤＨ阻害による腎臓ＰＧＥ$_2$の増強は腎血管拡張を誘導し、これは、我々が示唆するように、低酸素に対する抵抗性を増強させ、虚血性ＡＫＩに対する予防という結果になることが証明される。１５－ＰＧＤＨの阻害は、腎臓移植、ショック、および心臓血管手術を含む様々な臨床設定において、虚血性ＡＫＩに対する予防のための新規薬理学的アプローチを提供することができる。

【０２７１】

実施例２

この実施例では、我々は、造影剤誘発性急性腎障害（ＣＩＡＫＩ）マウスモデルにおける１５－ＰＧＤＨ阻害剤が、造影剤（ＣＭ）による腎臓悪化および組織学的傷害に対して、ならびに、腎尿細管細胞をインビトロで培養することによる直接尿細管細胞毒性に対して保護効果を有するかどうかを分析した。加えて、我々は、腎臓内血行動態および腎血流（ＲＢＦ）の変化をメカニズムとして、ならびに、ＰＧＥ２に関連する受容体の役割を調査した。

【０２７２】

材料および方法

マウスおよび試薬

雌Ｃ５７／ＢＬ６マウス（年齢、１０週；体重、２０－２５ｇ）をＯｒｉｅｎｔ Ｂｉｏ Ｉｎｃ．（Ｄａｅｊｅｏｎ、大韓民国）から購入した。実験前に、全てのマウスを標準ケージにおいて個々に収容し、Ｉｎｊｅ大学、大韓民国の医学部の動物ケア施設において特定病原体除去条件下で順化させた。動物の世話およびこれに関連する実験手順はＩｎｊｅ大学の動物実験委員会により認可された（プロトコルｎｏ．２０１８－０１９）。

【０２７３】

ＣＩＡＫＩの誘導

粘度および浸透圧の観点から２つの異なる放射性ヨウ素を各群につき５匹のマウスに静脈内投与した。１０グラムのヨウ素／体重（ｇＩ／ｋｇ）の各ＣＭを、２６ゲージシリンジにより、尾静脈を介して注射した。Ｃｒ、ＮＧＡＬ、およびＫＩＭ－１などの腎損傷の機能評価の分析のための血液試料を投与後４８時間に採取した（図１０（Ａ、Ｂ））。

【０２７４】

薬物投与を用いた各群の研究設計

雌マウスに１０ｇＩ／ｋｇのビジパーク（イオジキサノール）を、尾静脈を介して注射した。ＳＷ０３３２９１（５ｍｇ／ｋｇ；Ｃａｙｍａｎ、ＡｎｎＡｒｂｏｒ、ＭＩ、ＵＳＡ）、ＰＧＥ１（２０ｍｇ／ｋｇ；Ｃａｙｍａｎ）、もしくはＰＧＥ２（５ｍｇ／ｋｇ；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｓｔ．Ｌｏｕｉｓ、ＭＯ、ＵＳＡ）またはビヒクル（１０％、エタノール；５％、クレモフォールＥＬ；および８５％、デキストロース５％を含む水）をイオジキサノール注射前１時間、直後、ならびに後８、１６、および２４時間に腹腔内投与した（図１１（Ｃ））。ＥＰ４の阻害のために、マウスを皮下注射により１４日間、０．２ｍｇ／ｋｇ／日のＯＮＯ－ＡＥ３－２０８で処置した。血清および腎組織を、イオジキサノール注射後４８時間に収集した。

【０２７５】

ＰＧＥ２レベルの測定

ＣＩＡＫＩ実験設計の他に、我々は最初に、ＳＷ０３３２９１投与が、正常マウスにおける腎組織においてＰＧＥ２レベルを実際に増加させるかどうかを確認した。腎組織をＳＷ０３３２９１注射後１時間に収穫し、インドメタシン（１０μｇ／ｍＬ）を含む氷冷リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中ですすぎ、液体窒素中で瞬間凍結させた。次に、２０ｍｇの腎組織を、インドメタシン（１０μｇ／ｍＬ）を含む５００ｍＬの冷ＰＢＳ中で、組織ホモジナイザーを使用してホモジナイズした。懸濁液を氷水浴中で、１０秒の超音波処理および１０秒の冷却のサイクルを使用して１分間超音波処理し、次いで、それらを１０分間１２，０００ｒｐｍで遠心分離した。上清をＰＧＥ－２アッセイのため収集した。タンパク質濃度をビシンコニン酸アッセイ（Ｃａｔ．＃２３２２５、Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）により決定した。上清中のＰＧＥ２レベルを、ＰＧＥ２酵素結合免疫吸着測定法キット（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ、Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ、ＭＮ、ＵＳＡ）を用いて三通りで測定した。ＰＧＥ－２レベルを、ｎｇのＰＧＥ２／ｍｇタンパク質として表した。

【０２７６】

腎機能の評価

腎機能を、イオジキサノール注射後４８時間に、クレアチニン（Ａｒｂｏｒ Ａｓｓａｙｓ、Ａｎｎ Ａｒｂｏｒ、ＭＩ、ＵＳＡ）、ＮＧＡＬ（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）、およびＫＩＭ－１（Ｒ＆Ｄ Ｓｙｓｔｅｍｓ）の血清レベルを決定することにより評価した。

【０２７７】

壊死性およびアポトーシス細胞死アッセイ

ＣＭ注射後４８時間に腎臓を収穫し、４％リン酸緩衝ホルマリン中で固定し、パラフィンに包埋した。壊死を評価するために、５ｍｍ厚のパラフィン切片をヘマトキシリンおよびエオシンで染色した。尿細管損傷がシステムに従い、病理学者により半定量的にスコア化され、病理学者は髄質外層において少なくとも２０の別個の視野（４００×拡大率）を調査し、髄質外層は虚血傷害に対して最も感受性のゾーンである。スコアリングシステムは下記の通りとした：０、傷害なし；１、斑状の単離された単細胞壊死；２、尿細管壊死＜２５％；３、尿細管壊死２５－５０％；および４、尿細管壊死＞５０％。少なくとも２０の連続高倍率視野／切片は、実験の詳細について盲目の２人の操作者によりスコア化された。アポトーシス頻度を分析するために、５ｍｍ厚のパラフィン切片を、製造者のプロトコルに従い、末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼ媒介ｄＵＴＰニック末端標識（ＴＵＮＥＬ）アッセイ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、Ｔｅｍｅｃｕｌａ、ＣＡ、ＵＳＡ）に供した。４つの５ｍｍ厚のパラフィン切片をＴＵＮＥＬ反応混合物と共に３７℃で１時間インキュベートし、続いて、西洋ワサビペルオキシダーゼ－コンジュゲート検出抗体と共にインキュベートした。シグナルをジアミノベンジジン（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて可視化した。マイヤーヘマトキシリンで対比染色した後、ＴＵＮＥＬ－陽性細胞を髄質外層において少なくとも５の別個の視野（６４０×拡大率）で計数し、アポトーシス指数（％、アポトーシス細胞の数／細胞の総数）を、ＧＥＮＡＳＩＳソフトウェアを用いて計算した。

【０２７８】
ヒト腎近位尿細管上皮細胞培養
ヒト腎近位尿細管上皮細胞（ｈＲＰＴＥＣ）をアメリカ合衆国培養細胞系統保存機関（＃ＰＣＳ－４００－０１０ＴＭ、Ｍａｎａｓｓａｓ、ＶＡ、ＵＳＡ）から購入した。これらの細胞を、７５ｃｍ^{2}フラスコ内で、腎臓上皮細胞増殖キット（ＰＣＳ－４００－０４０ＴＭ、ＡＴＣＣＶＲ）が追加された腎臓上皮細胞基本培地（ＰＣＳ－４００－０３０ＴＭ、ＡＴＣＣＶＲ）において増殖させた。
【０２７９】
細胞生存率アッセイ
臭化３－（４，５－ジメチルチアゾール－２－イル）－２，５－ジフェニルテトラゾリウム（ＭＴＴ）アッセイを使用して、細胞生存率を評価した。ｈＲＰＴＥＣを９６－ウェルプレートにおいて１０^{5}細胞／ｍＬの密度で培養し、次いで２４時間インキュベートした。それらをＳＷ０３３２９１（１μＭ）、ＰＧＥ１（１００ｎｇ／ｍＬ）、またはＰＧＥ２（１００ｎＭ）で、ビジパーク（イオジキサノール、５０ｍｇＩ／ｍＬ）と同時に２４時間処理した。次いで、１０ｌＭ　ＭＴＴ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を各ウェルに追加の４時間の間添加した。青色ＭＴＴホルマザン沈殿物を１００ｍＬのジメチルスルホキシドに溶解させた。５４０ｎｍの吸光度を、マルチウェルプレートリーダーを用いて測定した。細胞生存率を未処理細胞のパーセンテージとして、６つの独立した実験の平均値±標準偏差として表した。
【０２８０】
フローサイトメトリーによるアポトーシスの分析
上記セクションで記載される処理後、ｈＲＰＴＥＣを１８００ｒｐｍで１０分間の遠心分離によりペレット化し、アネキシンＶフルオレセインイソチオシアネートおよびヨウ化プロピジウムと共に、Ａｐｏｐｔｏｓｉｓ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　ＫｉｔＩ（＃５５６５４７、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ、ＣＡ、ＵＳＡ）を使用して、製造者の指示に従いインキュベートした。次いで、定量化を、ＦＡＣＳＣフローサイトメーターを使用し、Ｃｅｌｌ　Ｑｕｅｓｔソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いて実施した。
【０２８１】
髄質外層における腎血管拡張の評価
ＣＭ注射後４８時間に、腎組織を収穫し、４％リン酸緩衝ホルマリン中で固定し、パラフィンに包埋した。血管拡張を定量するために、髄質外層の細動脈内面積を、α－ＳＭＡ－染色切片を用いて決定した。それらを１時間α－ＳＭＡ抗体と共にインキュベートした。３，３０－ジアミノ－ベンジジン（０．７ｇ／錠剤；Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を添加し、続いて、３回、ＰＢＳを用いて各々１分間洗浄した。マイヤーヘマトキシリンで対比染色した後、髄質外層（２５×拡大率）におけるα－ＳＭＡ－陽性血管の内面積を、ＩｍａｇｅＪソフトウェアを使用して測定した。結果を、各髄質外層切片における腎動脈の全ての平均面積として表した。
【０２８２】
腎血流（ＲＢＦ）評価
総ＲＢＦを、非侵襲的レーザードプラ流速計測（ＰｅｒｉＦｌｕｘ　Ｓｙｓｔｅｍ５０００、Ｐｅｒｉｍｅｄ　ＡＢ、スウェーデン）を使用して腎ドプラフラックスを測定することにより評価した。レーザードプラプローブを腎臓表面に置き、腎臓フラックスを測定した。フラックスをＣＭ投与後４８時間に測定した。相対的増加は、各試験について、腎血流のベースラインからピークまでのパーセンテージ増加を表した。統計学的有意性を$p < 0.05$と設定した。
【０２８３】
アデノシン一リン酸（ＡＭＰ）およびアデノシンレベルの測定
ＣＭ投与後４８時間に、血清および腎組織を収穫した。血清および腎組織におけるアデノシンレベルを、高速液体クロマトグラフィーを用いて測定した。

【０２８４】
統計解析
結果を平均の平均±標準誤差として提示する。統計解析を、一元配置分散分析を用いて、続いて、３以上の実験群が比較される場合ボンフェローニ事後テストを用いて実施した。ｐ＜０．０５の値は、統計学的有意性を示すと考えた。
【０２８５】
結果
ＣＩＡＫＩがマウスにおいてビジパークＶＲ（イオジキサノール）の静脈内注射により起こる
Ｘｅｎｅｔｉｘおよびビジパークは同じヨウ素濃度を有するが、ビジパークは、Ｘｅｎｅｔｉｘよりも比較的低い浸透圧および高い粘度を有する（図１０（Ａ））。正常対照と比べると、ＸｅｎｅｔｉｘはＣｒのみの著しい増加を示し；ＮＧＡＬおよびＫＩＭ－１は著しい差を示さなかった。他方、ビジパークは、正常対照と比べると、３つ全ての腎傷害マーカー、Ｃｒ、ＮＧＡＬおよびＫＩＭ－１において上昇を示した（図１０（Ｃ－Ｅ））。さらに、ビジパークは、正常対照よりも、腎損傷スコアおよびＴＵＮＥＬアッセイにより示される著しく高い壊死およびアポトーシスを示した（図１２）。よって、ビジパーク、等浸透圧の高粘度剤は、マウスにおいてＣＩＡＫＩをうまく誘導し、よって、我々はビジパークをＣＩＡＫＩマウスモデルのための造影剤として選択するということができる。
【０２８６】
１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＩＡＫＩマウスモデルにおいて腎機能障害を減衰させる
１５－ＰＧＤＨ阻害剤（ＳＷ０３３２９１）の投与後１時間に測定した腎臓ＰＧＥ２レベルは、ビヒクル投与された、正常、対照マウスと比べて平均３倍増加した（９．２９±０．６７ｎｇ／ｍｇ（正常）対２９．７１±２．７９ｎｇ／ｍｇ（ＳＷ０３３２９１）、ｐ＜０．０１；図１１（Ａ））。対照群と比べて、クレアチニン、好中球ゼラチナーゼ関連リポカリン（ＮＧＡＬ）、および腎損傷分子－１（ＫＩＭ－１）レベルは、ＣＭ処置マウスにおいて著しく増加した（ＣＭ ＋ ビヒクル；クレアチニン、６２±０．０２ｍｇ／ｄＬ［正常］対１．９４±０．２４ｍｇ／ｄＬ［イオジキサノール（１０ｇＩ／ｋｇ）］、ｐ＜０．００１；ＮＧＡＬ、６３．５５±８．８８ｎｇ／ｍＬ［正常］対２９９．７１±３８．６４ｎｇ／ｍＬ［イオジキサノール（１０ｇＩ／ｋｇ）］、ｐ＜０．００１；ＫＩＭ－１、０．０３±０．００１ｎｇ／ｍＬ［正常］対１．４１±０．４１ｎｇ／ｍＬ［イオジキサノール（１０ｇＩ／ｋｇ）］、ｐ＜０．００１；図１１（Ｃ－Ｅ））。
【０２８７】
ＣＩＡＫＩマウスにおけるＳＷ０３３２９１処置は、クレアチニン、ＮＧＡＬ、およびＫＩＭ－１のレベルの著しい低減につながった（クレアチニン、１．９４±０．２４ｍｇ／ｄＬ［ＣＭ ＋ ビヒクル］対１．１０±０．１１ｍｇ／ｄＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；ＮＧＡＬ、２９９．７１±３８．６４ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ビヒクル］対１４０．４１±２５．５２ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．００１；ＫＩＭ－１、１．４１±０．４１ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ビヒクル］対０．４３±０．３０ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；図１１（Ｃ－Ｅ））。加えて、ＰＧＥ２で処置した群では、腎損傷バイオマーカーの低減はＳＷ０３３２９１投与群と同様であった。しかしながら、ＰＧＥ１は、ＣＩＡＫＩマウスにおいて、クレアチニンの血清レベルを減少させたが、ＮＧＡＬおよびＫＩＭ－１は減少させなかった。
【０２８８】
１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＩＡＫＩにおいて腎臓壊死およびアポトーシスを寛解させる
マウス腎臓の肉眼所見では、２つの群、ＣＭ ＋ ビヒクルおよびＣＭ ＋ ＰＧＥ１で処置されたものは、髄質外層領域において、正常群と比べて、顕著な血管のうっ血を示し（赤血球凝集および髄質充血）、一方、２つの他の群、ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１およびＣＭ ＋ ＰＧＥ２で処置されたものは、うっ血がより少ない髄質外層領域を示した（図１２Ａ）。マウス腎臓の顕微鏡的所見では、ＣＭ ＋ ビヒクルマウスは、正常腎組織

と比べて、明確な尿細管拡張、壊死性細胞、および刷子縁の損失を示した（図３Ｂ）。ＳＷ０３３２９１投与群の顕微鏡的腎損傷スコアは、ＣＭ＋ビヒクルマウスより著しく低かった（１．９０±０．１０（ＣＭ＋ビヒクル）対０．５３±０．１６（ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１）、ｐ＜０．００１；図１２（Ｂ、Ｃ））。ＣＭ＋ＰＧＥ２群はまた、ＣＭ＋ビヒクル群より著しく低いが、ＳＷ０３３２９１投与群より著しく高い腎損傷スコアを示した（０．５３±０．１６［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］対１．５５±０．１４［ＣＭ＋ＰＧＥ２］、ｐ＜０．００１）。腎損傷スコアの低減なしがＰＧＥ１群において観察された（図１２（Ｂ、Ｃ））。末端デオキシヌクレオチドトランスフェラーゼｄＵＴＰニック末端標識（ＴＵＮＥＬ）染色により検出されたアポトーシスの頻度は正常マウスよりＣＩＡＫＩマウスにおいて高く、ＳＷ０３３２９１の投与は、ＣＭにより引き起こされるＴＵＮＥＬ－陽性細胞の割合を低減させた（４６．７７±４．７７％［ＣＭ＋ビヒクル］対２４．０１±２．９０％［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．００１）。ＰＧＥ１およびＰＧＥ２で処置したマウスもまた、ＣＩＡＫＩマウスと比べて著しく低いＴＵＮＥＬ－陽性細胞割合を示した（図１２（Ｄ、Ｅ））。

【０２８９】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤はヒト腎近位尿細管上皮細胞をイオジキサノール誘導アポトーシスから保護する

我々はＭＴＴアッセイを使用してｈＲＰＴＥＣの生存率を評価した。これは正常対照群と比べてＣＭ群において著しく低かった。しかしながら、ＳＷ０３３２９１処置は、ＣＭ＋ビヒクル群と比べて細胞生存率を著しく増加させた（４４．７７±３．０１［ＣＭ＋ビヒクル］対７０．８７±１［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５）が、ＰＧＥ１およびＰＧＥ２処置群はＣＭ＋ビヒクル群とは、細胞生存率において差を示さなかった（図１３（Ａ、Ｂ））。ｈＲＰＴＥＣのアポトーシス率もまた、正常群と比べてＣＭ群において２．５倍超増加したが、ＳＷ０３３２９１を添加した場合、ＣＭにより引き起こされるアポトーシス率は著しく減少した（２５．７８±２．１７％［ＣＭ＋ビヒクル］対１０．０６±０．８５％［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．００１）。ＰＧＥ２群はＣＭ＋ビヒクル群より低いアポトーシス率を有する傾向があった（２５．７８±２．１７％［ＣＭ＋ビヒクル］対１９．４３±１．３８％［ＣＭ＋ＰＧＥ２］、ｐ１/４０．０６９）が、これは統計的に有意ではなかった。しかしながら、ＳＷ０３３２９１およびＰＧＥ２処置群を比べると、ＳＷ０３３２９１は著しく高い抗アポトーシス効果を有した（１０．０６±０．８５％［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］対１９．４３±１．３８［ＣＭ＋ＰＧＥ２］、ｐ＜０．０５；図１３Ｃ）。ＰＧＥ１処置群とＣＭ＋ビヒクル群の間でアポトーシス率の差はなかった。

【０２９０】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、髄質外層においてＰＧＥ２受容体４－アデノシン一リン酸－アデノシン経路を介して腎血管拡張を誘導する

ＣＩＡＫＩマウスにおけるＳＷ０３３２９１処置は、未処置ＣＩＡＫＩマウスと比べて、髄質外層において平均腎細動脈面積を著しく増加させた（６８３．６３±１１１．１１μｍ^2［ＣＭ＋ビヒクル］対１１３２．９７±１５９．８６μｍ^2［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；図１４（Ａ、Ｂ））。ＣＩＡＫＩマウスはＲＢＦの減少を示したが、ＳＷ０３３２９１処置は、ＣＭ注射によるＲＢＦの低減を著しく防止した（３６０．０±２４．８６［ＣＭ＋ビヒクル］対６３５．２±１１．１０［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．００１；図１４（Ｃ、Ｄ））。ＰＧＥ２処置もまた、ＲＢＦのＣＭ誘導低減から、ＲＢＦを著しく保存した（３６０．０±２４．８６［ＣＭ＋ビヒクル］対５４１．４±２２．６５［ＣＭ＋ＰＧＥ２］、ｐ１/４０．００１）が、ＰＧＥ１はそうではなかった。腎組織におけるＡＭＰおよびアデノシンのレベルは、シャムと比べてＣＩＡＫＩマウスにおいて、全て著しく減少したが、これらの変化はＳＷ０３３２９１処置マウスにより実質的に反転された（ＡＭＰ、１０．６４±１．２７ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ＋ビヒクル］対１５．６０±１．２６ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ＋ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；アデノシン、１．６５±０．１４ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ＋ビヒクル］対

２．６５±０．１５ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０１；図１４（Ｅ、Ｆ））。ＰＧＥ２の投与もまた、ＣＩＡＫＩマウスと比べてＡＭＰおよびアデノシンレベルを増加させた（図１４（Ｅ、Ｆ））。

【０２９１】

次に、我々はＰＧＥ２受容体（ＥＰ）発現を分析した。ＥＰ１はＣＭ ＋ ビヒクル群において増加したが、ＳＷ０３３２９１、ＰＧＥ１、またはＰＧＥ２群では増加しなかった（図１５（Ａ））。群間でＥＰ２の発現レベルに差はなかった（図１５（Ｂ））。しかしながら、ＳＷ０３３２９１群は、ＣＭ群よりも著しく低いＥＰ３発現を示した（１．１０±０．０３倍［ＣＭ ＋ ビヒクル］対１．００±０．０２倍［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；図１５（Ｃ））。ＥＰ４発現レベルはＳＷ０３３２９１群においてのみ著しく増加した（１．０９±０．０２倍［ＣＭ ＋ ビヒクル］対１．２５±０．０２倍［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０１；図１５（Ｄ））。ＥＰ４アンタゴニスト、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８は、クレアチニン、ＮＧＡＬ、およびＫＩＭ－１の増加により示されるように、ＳＷ０３３２９１の腎保護効果を減衰させた（クレアチニン、０．５０±０．１０ｍｇ／ｄＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］対１．５１±０．３１ｍｇ／ｄＬ［ＣＭ ＋ ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；ＮＧＡＬ、１４０．４１±２５．５２ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］対２２９．８５±２７．１２ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；ＫＩＭ－１、０．０９±０．０５ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＳＷ０３３２９１］対０．８５±０．２６ｎｇ／ｍＬ［ＣＭ ＋ ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８ ＋ ＳＷ０３３２９１］、ｐ＜０．０５；図１５（Ｅ－Ｇ））。その上、我々はＲＢＦを評価し、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８はＣＩＡＫＩマウスにおけるＳＷ０３３２９１処置によるＲＢＦの増加をブロックした（図１５（Ｈ））。

【０２９２】

ＣＩＡＫＩ動物モデルを確立するために、我々は従来のラットモデルを考慮し、水枯渇およびフロセミドを使用して、重篤な脱水を誘導し、次いでＣＭを投与し、ＣＩＡＫＩを達成したが；しかしながら、この方法はかなり複雑で、時間がかかり、最も重要なことには、臨床設定からかけ離れている。我々は特定的に、ラットよりもマウスを選択してＣＩＡＫＩ動物モデルを確立し、様々な浸透圧および粘度を有する多くの異なるＣＭを使用して、我々はＣＩＡＫＩを誘導する適切なＣＭを見出すことを目指した。ビジパーク（イオジキサノール）、高粘度および等浸透圧を有するＣＭは著しい機能的および病理組織学的腎傷害を示した。この実施例により、高粘度を有するＣＭは、マウスにおいてそれだけで、脱水または他の薬物の使用なしでＣＩＡＫＩを誘導することができることが示される。ＣＭ粘度はＣＩＡＫＩの病態生理において重要な要素であり、ＣＭが脱水状態で投与される場合、流体粘度は指数関数的に増加し、髄質尿細管および血管を通る流れが減少し、ＣＭの尿細管細胞への接触期間を増加させ、よって腎尿細管毒性が増加する。

【０２９３】

我々は、１５－ＰＧＤＨ阻害剤、ＰＧＥ１、またはＰＧＥ２を投与することにより、ＣＩＡＫＩに対する機能的および組織学的保護が可能かどうか分析した。バイオマーカー分析を使用して、腎臓の機能変化を検出し；１５－ＰＧＤＨ阻害剤、ＰＧＥ１、およびＰＧＥ２は全て、ＣＩＡＫＩモデルにおいて、血清クレアチニンレベルを低減させることにより、同様の効果を示した（図１１Ｃ）。他方、ＮＧＡＬおよびＫＩＭ－１は様々な結果を示し；１５－ＰＧＤＨ阻害剤およびＰＧＥ２を用いると、２つのマーカーの濃度は減少し、一方、ＰＧＥ１はそれらを減少させなかった（図１１（Ｄ、Ｅ））。クレアチニンは老廃物を排泄する腎臓の能力を反映するバイオマーカーであり、一方、ＮＧＡＬおよびＫＩＭ－１は、腎臓は尿細管損傷を受けたことを示唆する。そのため、我々は、ＰＧＥ１、ＰＧＥ２、および１５－ＰＧＤＨ阻害剤は全て、排泄機能においてＣＭに対して保護効果を有するが、ＰＧＥ２および１５－ＰＧＤＨ阻害剤のみが尿細管毒性に対して保護効果を有すると仮定することができる。

【０２９４】

組織学的腎損傷の程度を評価するために、我々は壊死を評価するために腎損傷スコアを、およびアポトーシスのためにＴＵＮＥＬ染色を使用した。１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＭによる腎組織の壊死およびアポトーシスの両方を効果的に阻害し、一方、ＰＧＥ２はアポトーシスを阻害したが、壊死をうまく低減できなかった。ＰＧＥ１はアポトーシスを減少させたが、壊死を増加させた（図１２）。興味深いことに、１５－ＰＧＤＨ阻害剤は、腎臓壊死の低減においてＰＧＥ２よりも大きな効果を示した。ＰＧＥ２の推定される半減期は１５秒未満であり、というのも、ＰＧＥ２は１５－ＰＧＤＨにより迅速に分解されるからである。そのため、１５－ＰＧＤＨをブロックすることにより誘導された内因性ＰＧＥ２のレベルの増加および半減期の延長（図１１（Ａ、Ｂ））は、短い半減期を有するＰＧＥ２を直接投与することよりも、腎損傷スコアを低減させるのに有効になるであろう。

【０２９５】

我々はｈＲＰＴＥＣを使用して細胞培養実験を実施し、ＣＭは腎尿細管細胞に対して直接細胞毒性を有するか、１５－ＰＧＤＨ阻害剤、ＰＧＥ１、およびＰＧＥ２は保護効果を有するか決定した。ＣＭは、他の前の研究により報告されるように、ｈＲＰＴＥＣに対し、細胞生存率の減少およびアポトーシスの増加を示した。しかしながら、ＣＭのそのような有害な効果は１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与により著しく反転され（図１３）；ＰＧＥ１は細胞毒性に対して保護効果を有さず、ＰＧＥ２は１５－ＰＧＤＨ阻害剤よりずっと少ない最小効果のみを示した。そのため、ＣＭに対する腎尿細管細胞への保護効果は、外因性ＰＧＥ２を投与するよりもむしろ、１５－ＰＧＤＨを阻害して、内在性ＰＧＥ２の異化反応をブロックすることにより、より良好に達成された。

【０２９６】

ＣＭは、多くの研究において、腎血流を減少させ、血管収縮を増加させる毒物としても知られている。我々の腎血行動態研究はまた、ＣＭは明らかに腎血流を減少させたことを示した（図１４）。しかしながら、腎血行動態に対するＣＭのこの劣化効果はＰＧＥ２または１５－ＰＧＤＨ阻害剤の投与により明確に反転されたが、ＰＧＥ１によっては反転されなかった。その上、１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＭ群よりも腎血管拡張を増加させ、細動脈のサイズを測定することにより確認された。さらに、腎血管拡張を増加させる血管作動性物質の分析は、腎臓血管拡張に関与するアデノシンおよびその前駆体、ＡＭＰはどちらも、ＣＭ群よりも１５－ＰＧＤＨ阻害剤またはＰＧＥ２投与群において増加したことを示した。よって、我々は、ＣＭの腎血管収縮からのＰＧＥ２および１５－ＰＧＤＨ阻害剤の保護効果は、アデノシンおよびＡＭＰを増加させる（腎血管拡張を引き起こす）ことにより誘導されることを示唆することができる。

【０２９７】

１５－ＰＧＤＨ阻害剤の腎臓保護効果の背後のメカニズムを調査するために、我々はＰＧＥ２受容体の発現の変化を調査した。プロスタグランジンＥＰ受容体の腎臓微小血管反応性への寄与に関する多くの研究によれば、ＥＰ１およびＥＰ３は腎血管収縮応答を媒介し、一方、ＥＰ２およびＥＰ４は血管拡張を媒介する。我々の結果は、１５－ＰＧＤＨ阻害剤の血管拡張効果は減少したＥＰ３発現および増加したＥＰ４発現により媒介されるというこれらの観察結果と一致している。その上、ＯＮＯ－ＡＥ３－２０８、ＥＰ４アンタゴニストは１５－ＰＧＤＨ阻害剤の腎臓保護効果を明らかに相殺する。我々は、１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＭによるＥＰ４を介した腎傷害に対する保護作用を最大化すると仮定することができる。

【０２９８】

要約すると、ＣＩＡＫＩマウスモデルにおいて１５－ＰＧＤＨ阻害剤、ＳＷ０３３２９１を、ＣＭ前後に投与すると、ＣＩＡＫＩに対して機能的および組織学的保護を有した。これは、血行動態および尿細管毒性効果の両方、ＣＩＡＫＩの２つの主なメカニズムに対して保護を提供することにより達成された。ＳＷ０３３２９１により誘導された腎臓内血管拡張および増加した腎血流はＥＰ４を介したものであり、これは、ＡＭＰおよびアデノシンレベルの増加と強く関連した。ＣＭの尿細管細胞毒性に対するＳＷ０３３２９１の保護効果は、尿細管細胞アポトーシスを阻害することにより達成された。そのため、我々は

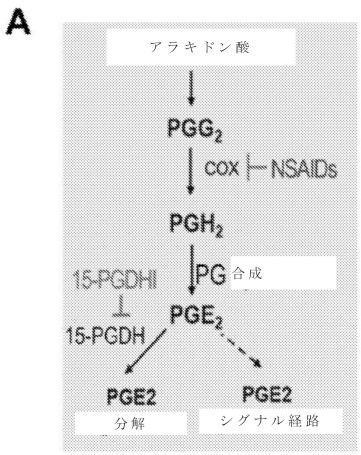
、１５－ＰＧＤＨ阻害剤はＣＩＡＫＩに対する新規予防薬となり得ることを示唆し、臨床的意味のためにはさらなる研究が必要である。

【０２９９】

発明の上記記載から、当業者であれば、改善、変更および改変を認識するであろう。当技術範囲内のそのような改善、変更および改変は添付の特許請求の範囲に包含されることが意図される。本出願において引用される参考文献、刊行物、および特許は全て、本明細書でその全体が参照により組み込まれる。

【図面】

【図１Ａ】



【図１Ｂ】

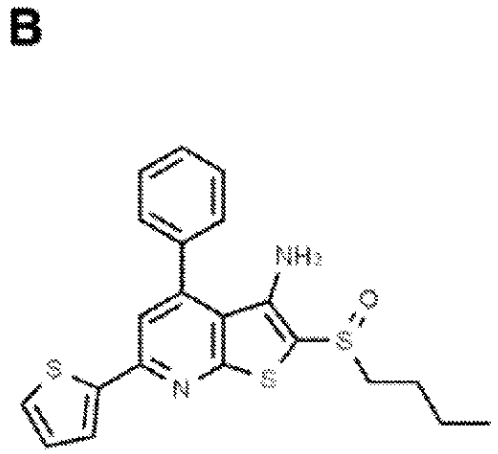
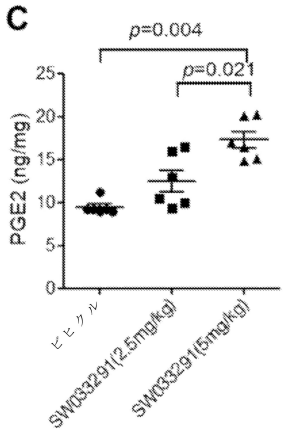
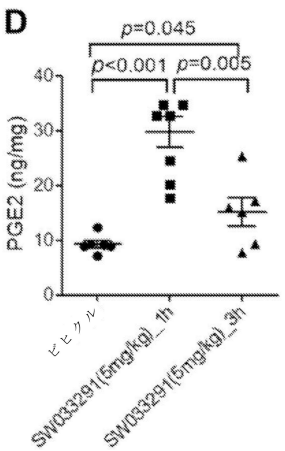


Fig. 1B

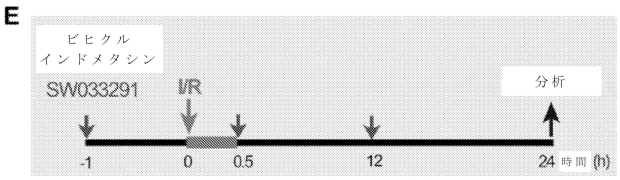
【図１Ｃ】



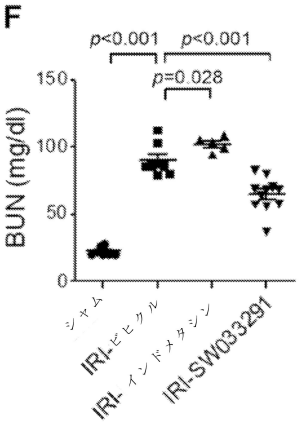
【図１Ｄ】



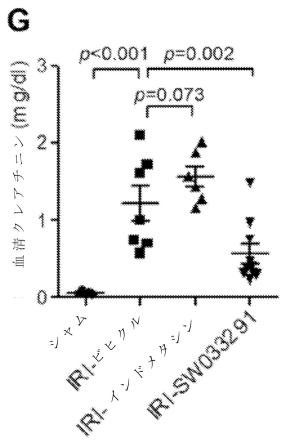
【図１Ｅ】



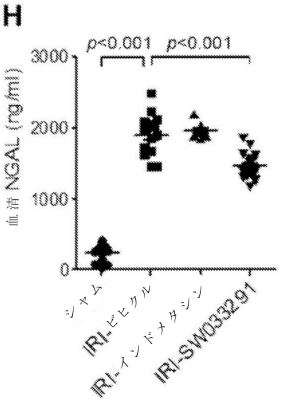
【図１Ｆ】



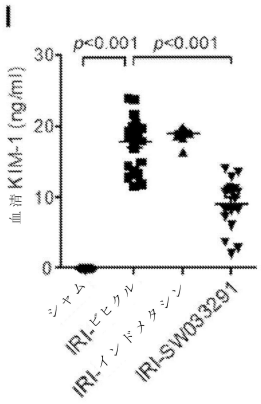
【図１Ｇ】



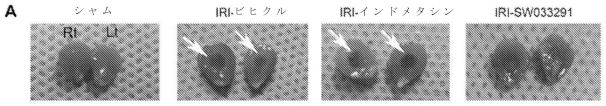
【図１Ｈ】



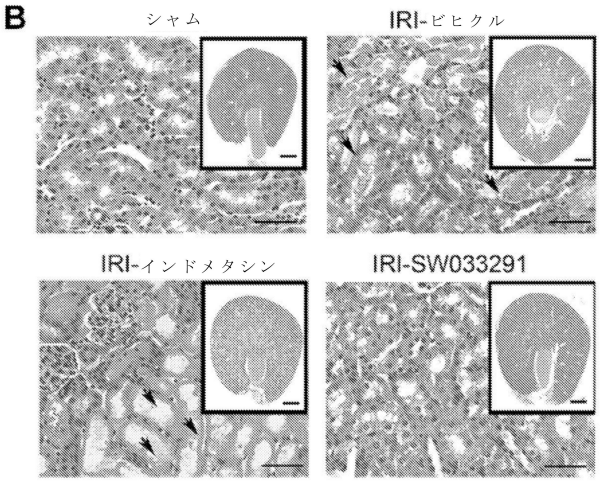
【図１Ｉ】



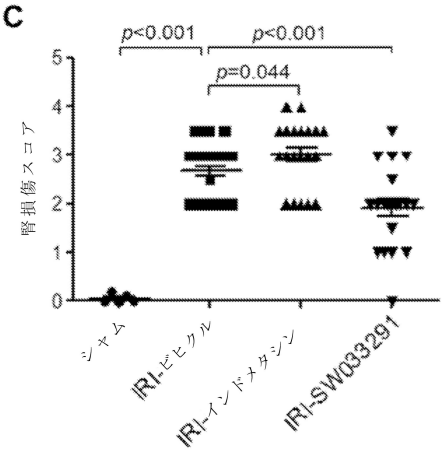
【図２Ａ】



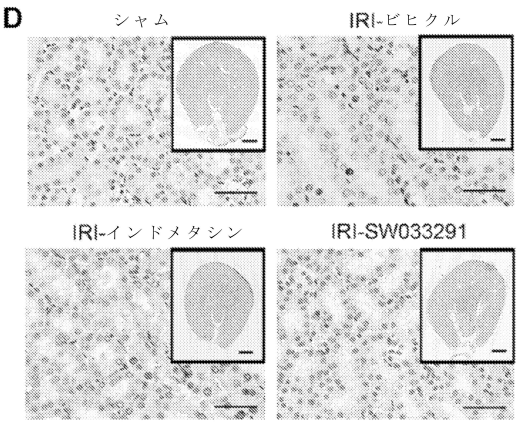
【図２Ｂ】



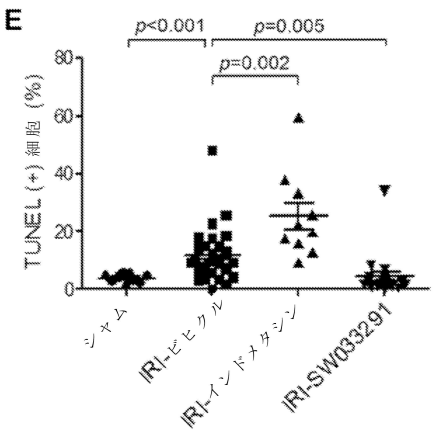
【図２Ｃ】



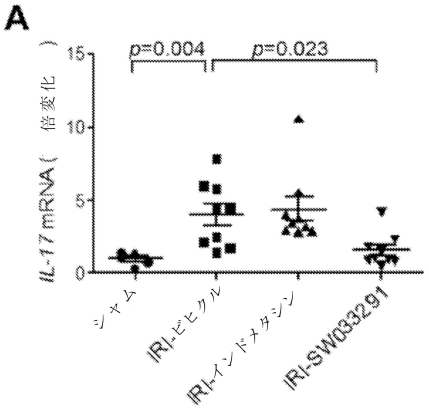
【図２Ｄ】



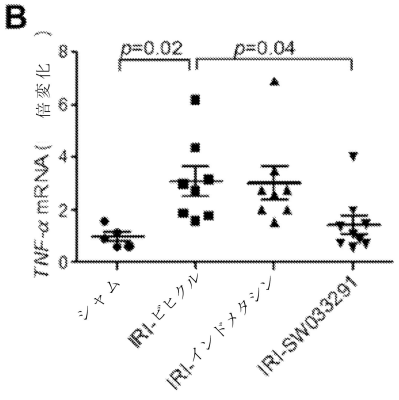
【図２Ｅ】



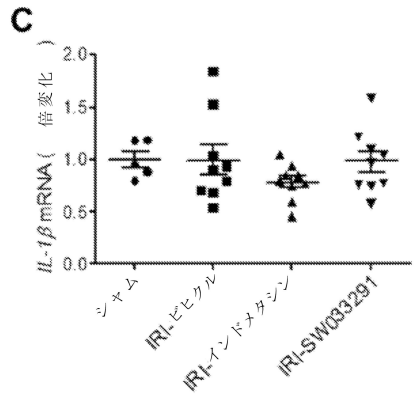
【図３Ａ】



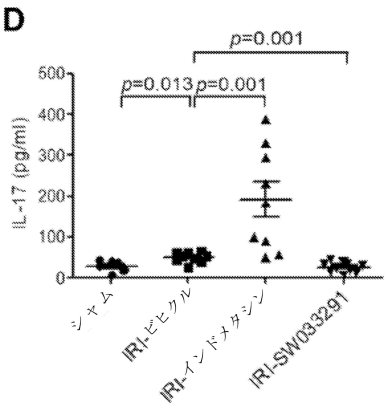
【図３Ｂ】



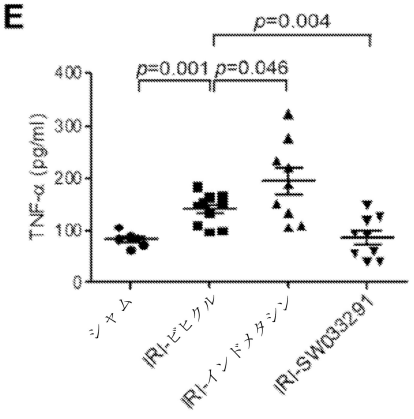
【図３Ｃ】



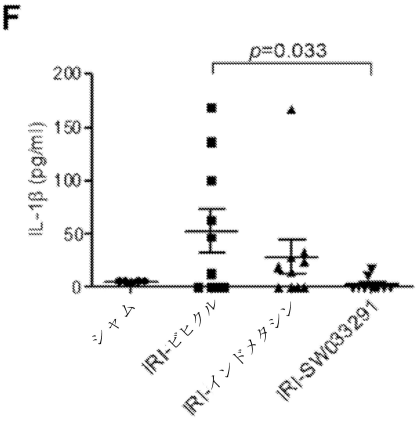
【図３Ｄ】



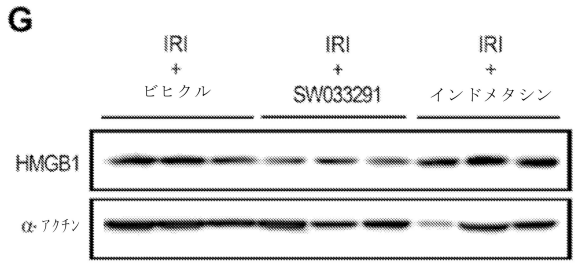
【図３Ｅ】



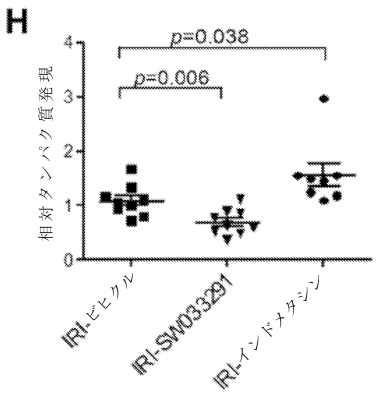
【図３Ｆ】



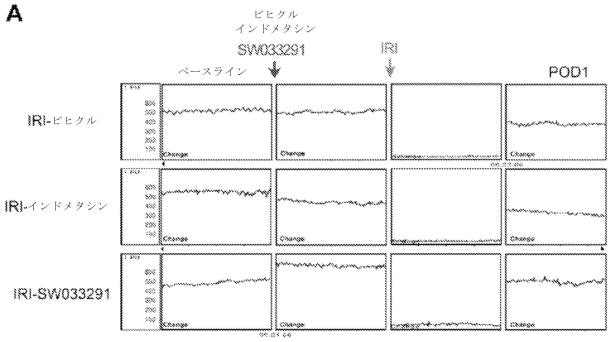
【図３Ｇ】



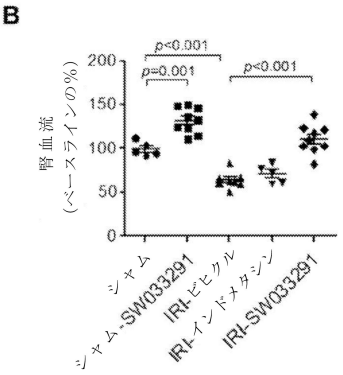
【図３Ｈ】



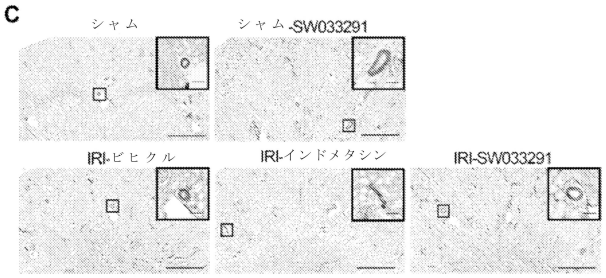
【図４Ａ】



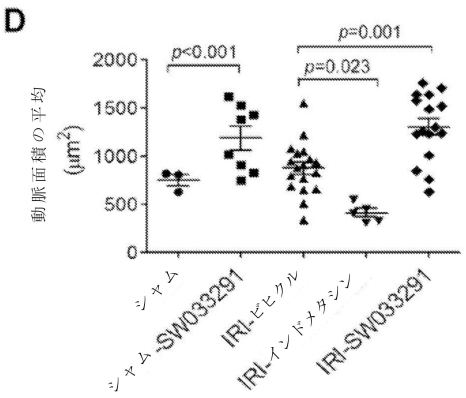
【図４Ｂ】



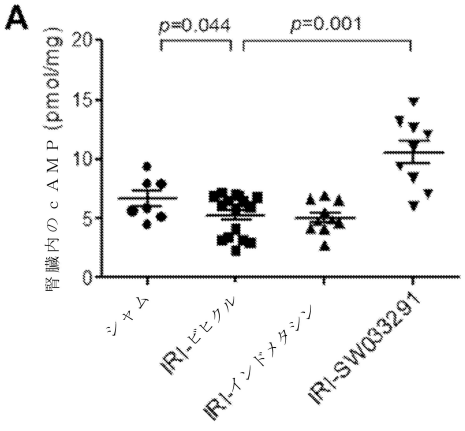
【図４Ｃ】



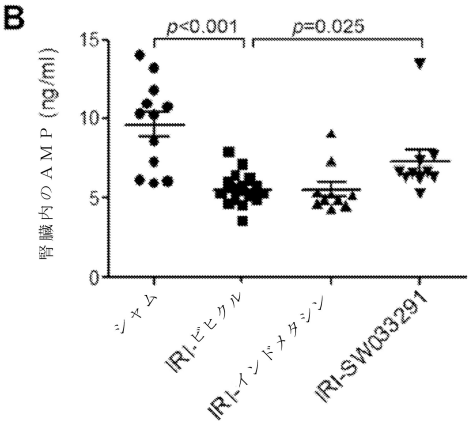
【図４Ｄ】



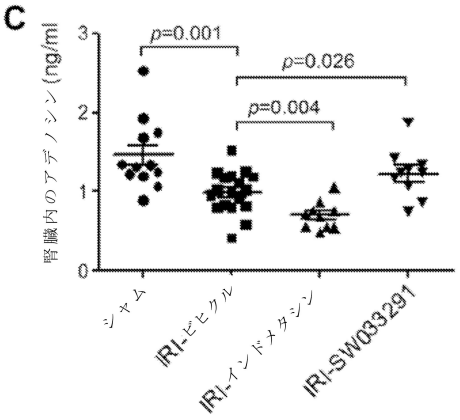
【図５Ａ】



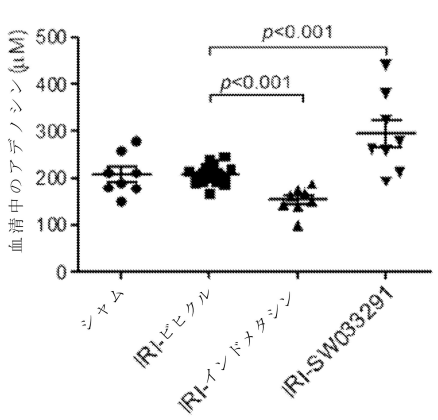
【図５Ｂ】



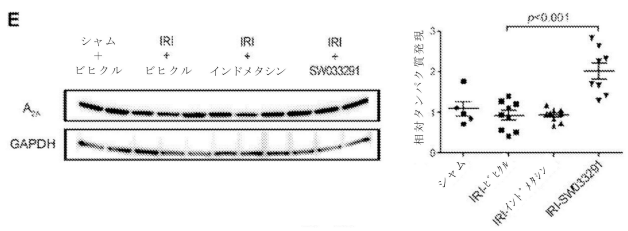
【図５Ｃ】



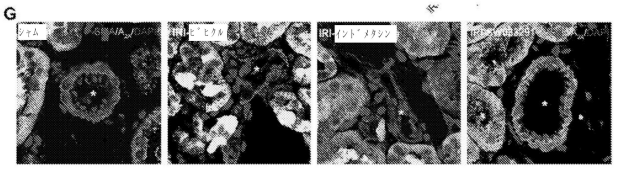
【図５Ｄ】



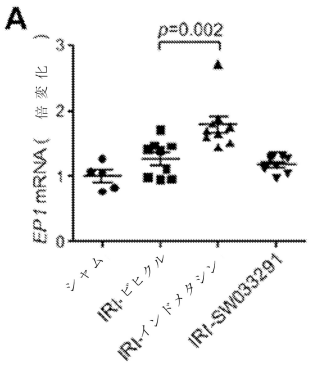
【図５Ｅ】



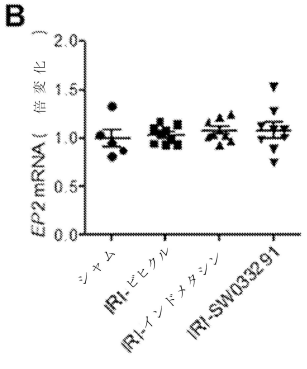
【図５Ｇ】



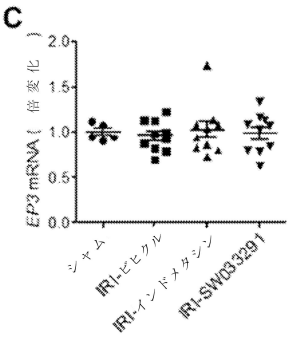
【図６Ａ】



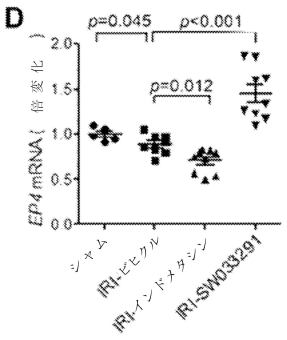
【図６Ｂ】



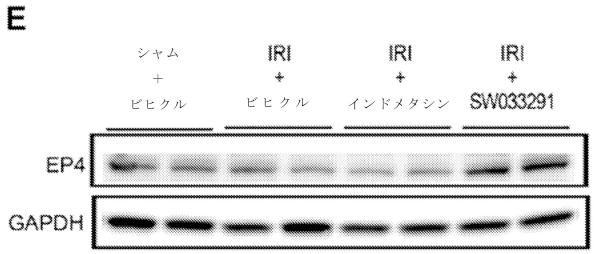
【図６Ｃ】



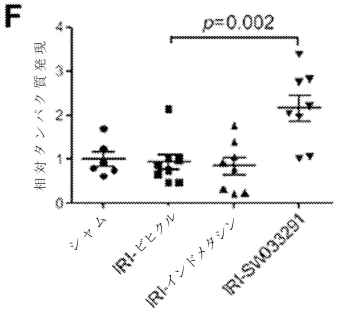
【図６Ｄ】



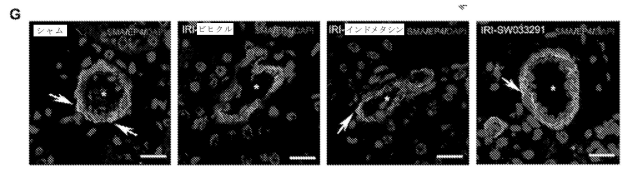
【図６Ｅ】



【図６Ｆ】



【図６Ｇ】



【図６Ｈ】

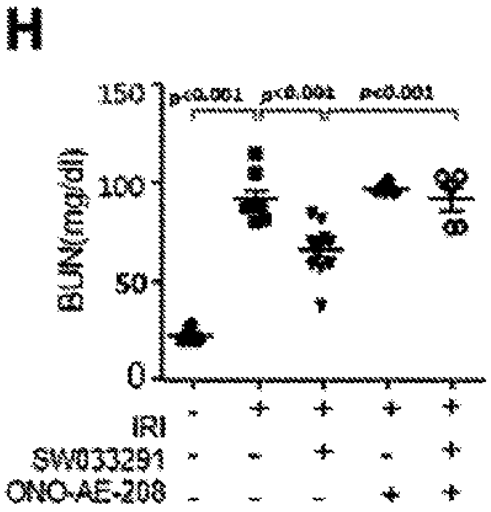
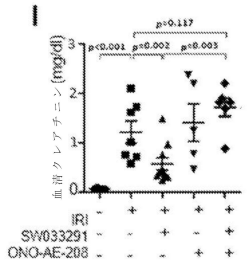
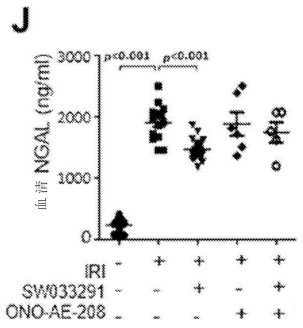


Fig. 6H

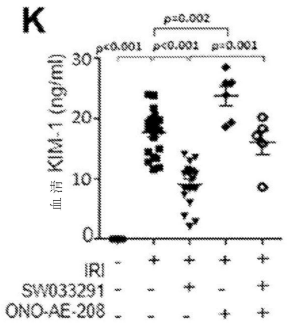
【図６Ｉ】



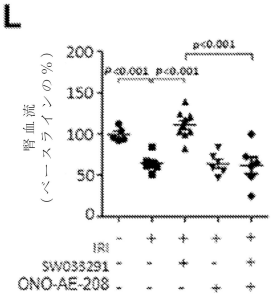
【図６Ｊ】



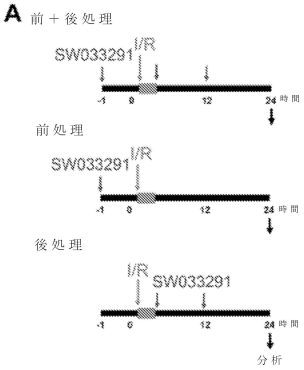
【図６Ｋ】



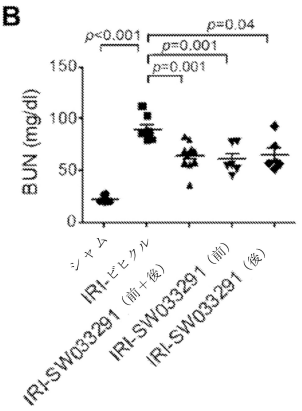
【図６Ｌ】



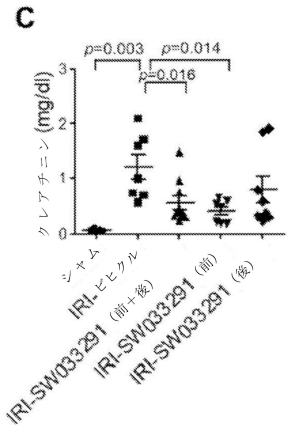
【図７Ａ】



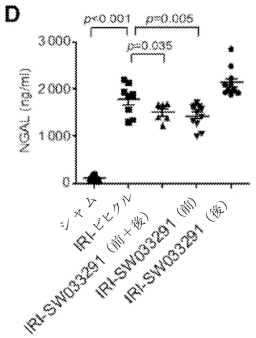
【図７Ｂ】



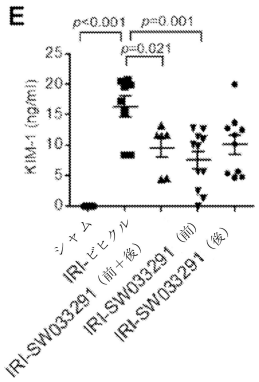
【図７Ｃ】



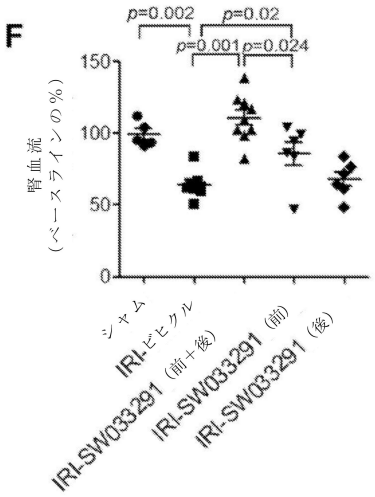
【図７Ｄ】



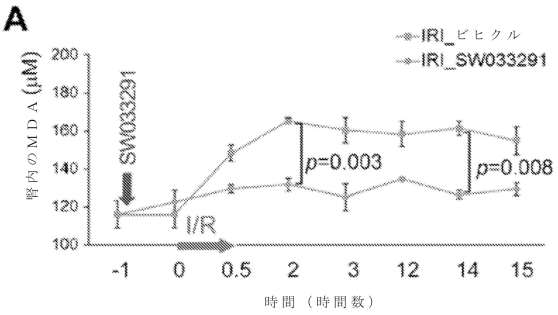
【図７Ｅ】



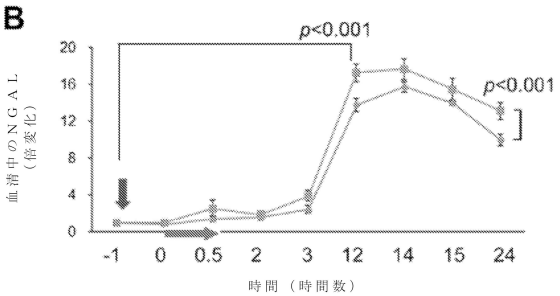
【図７Ｆ】



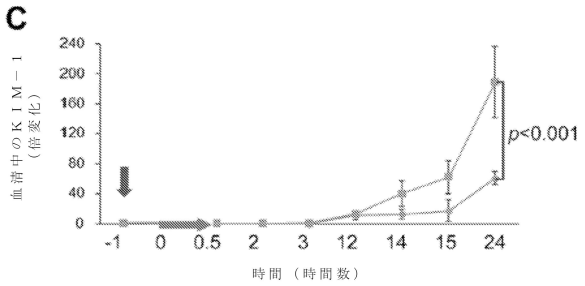
【図８Ａ】



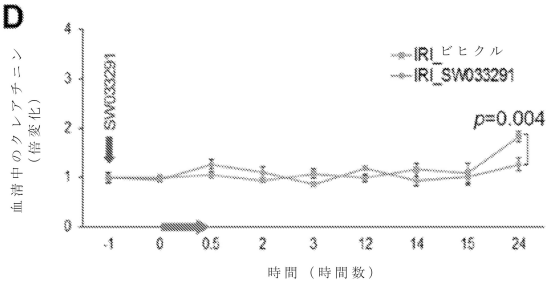
【図８Ｂ】



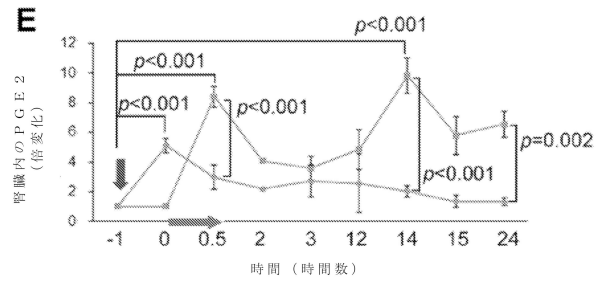
【図８Ｃ】



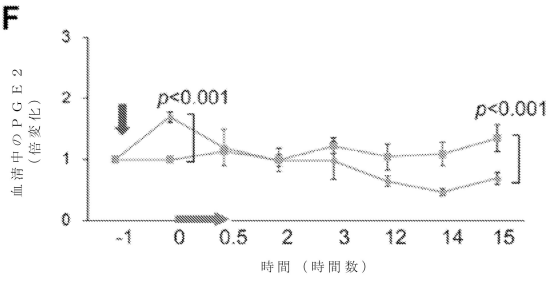
【図８Ｄ】



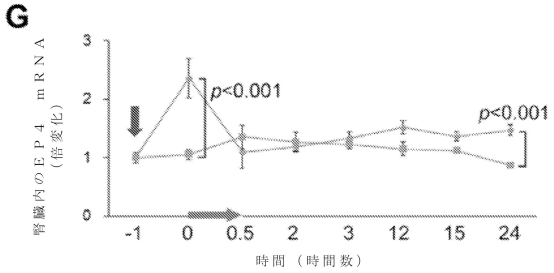
【図８Ｅ】



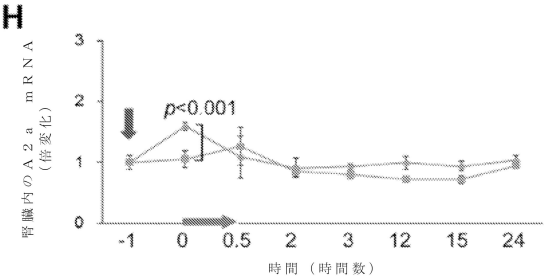
【図８Ｆ】



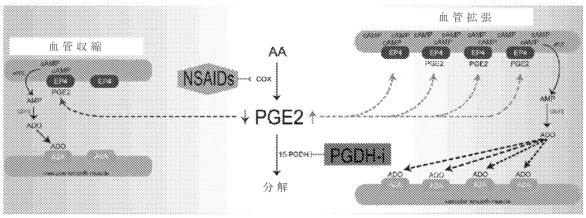
【図８Ｇ】



【図８Ｈ】



【図９】

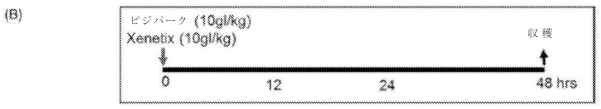


【図１０Ａ】

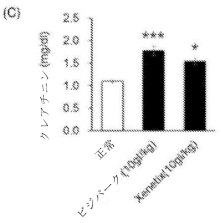
(A)

CM	ヨウ素濃度	粘度 (mPa.s, 37℃)	浸透圧 (mOsm/kg H_2O)	親水性 (OH－数)
イオジキサノール（ビジパーク）	320	11.8	290	9
イオビトリドール (Xenetix)	300	6.0	695	6

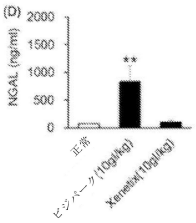
【図１０Ｂ】



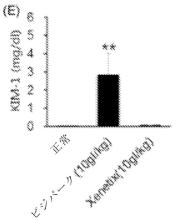
【図１０Ｃ】



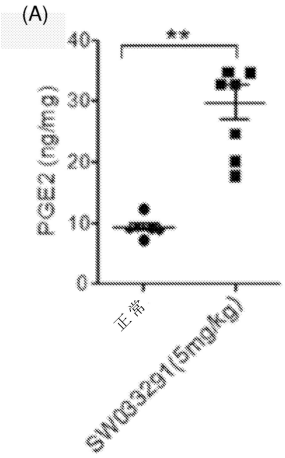
【図１０Ｄ】



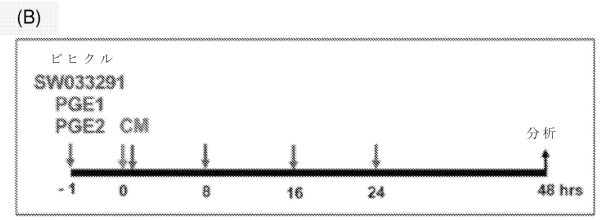
【図１０Ｅ】



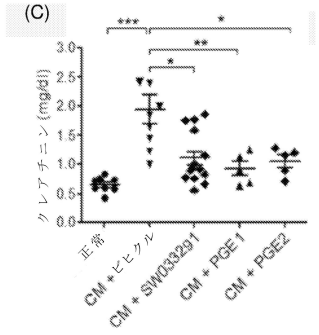
【図１１Ａ】



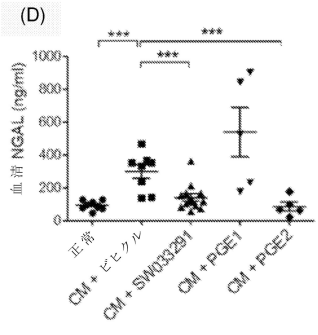
【図１１Ｂ】



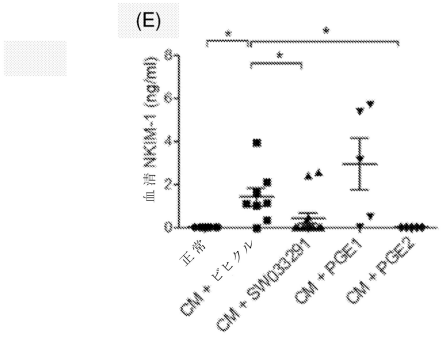
【図１１Ｃ】



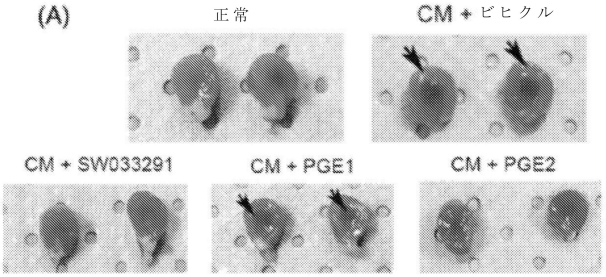
【図１１Ｄ】



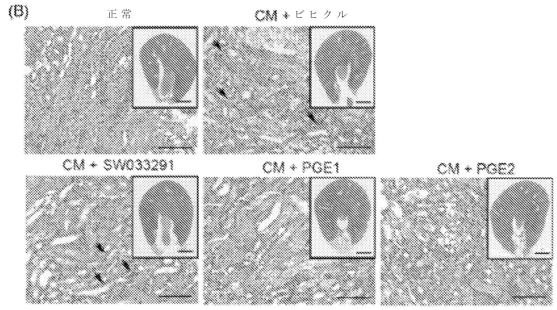
【図１１Ｅ】



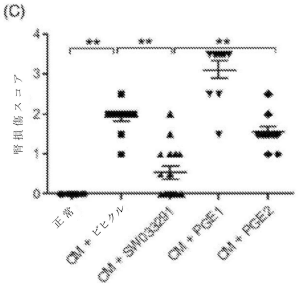
【図１２Ａ】



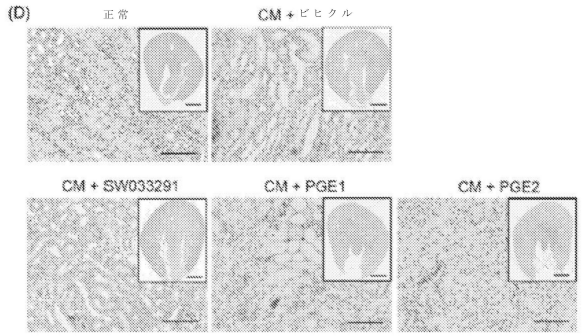
【図１２Ｂ】



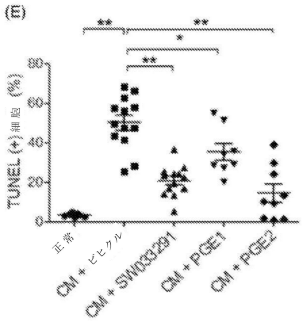
【図１２Ｃ】



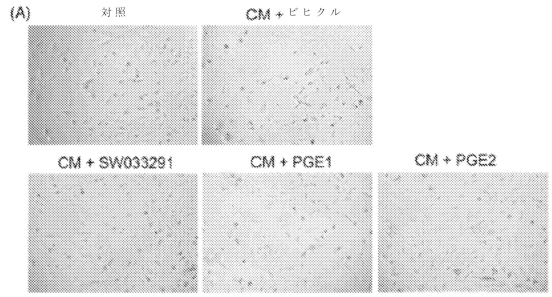
【図１２Ｄ】



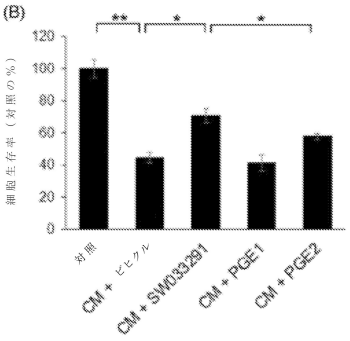
【図１２Ｅ】



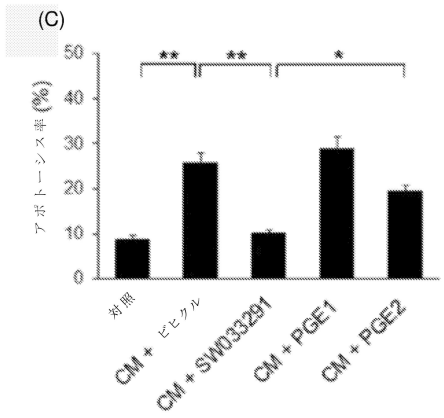
【図１３Ａ】



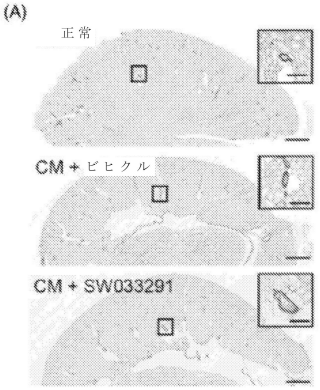
【図１３Ｂ】



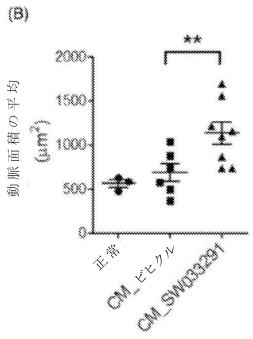
【図１３Ｃ】



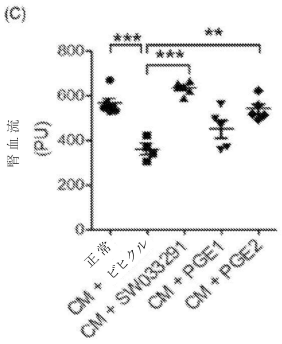
【図１４Ａ】



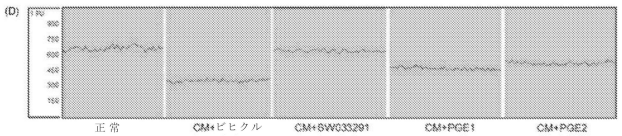
【図１４Ｂ】



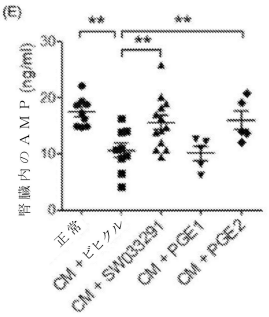
【図１４Ｃ】



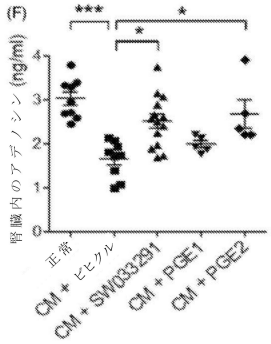
【図１４Ｄ】



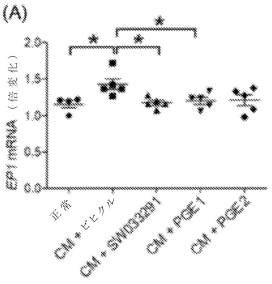
【図１４Ｅ】



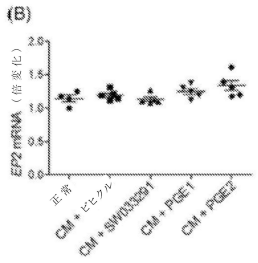
【図１４Ｆ】



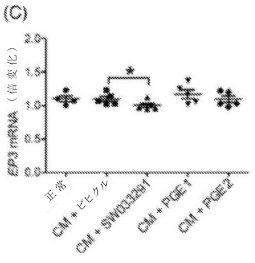
【図１５Ａ】



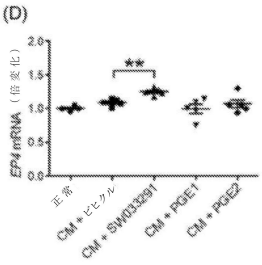
【図１５Ｂ】



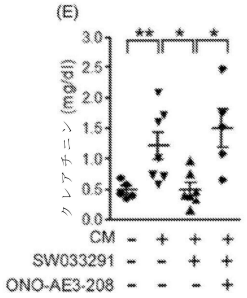
【図１５Ｃ】



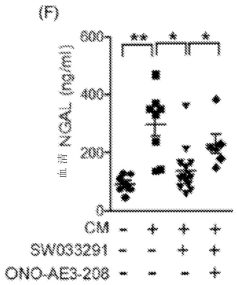
【図１５Ｄ】



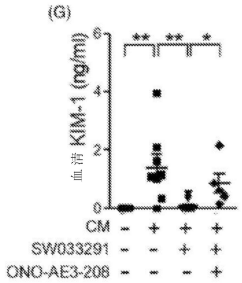
【図１５Ｅ】



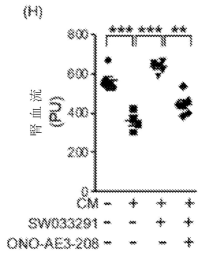
【図１５Ｆ】



【図１５Ｇ】



【図１５Ｈ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 21/19084

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/395; A61K 31/4365; A61P 13/12 (2021.01)
CPC - C07D 495/04; A61K 31/395; A61K 31/4365; A61P 13/12

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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/195565 A1 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY) 10 October 2019 (10.10.2019) para [0004]-[0012], [0089], [0092], [00103], [00104]; claim 1; claim 15	1-15
A	US 2018/0118756 A1 (CASE WESTERN RESERVE UNIVERSITY et al.) 03 May 2018 (03.05.2018) Entire Document	1-15
A	ZHANG et al. 'Inhibition of the Prostaglandin Degrading Enzyme 15-PGDH Potentiates Tissue Regeneration', Science, 2015, Vol.348(6240), pages aaa2340-1 to aaa2340-8; doi:10.1126/science.aaa2340. Entire Document	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
08 April 2021	APR 29 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(74)代理人 100202751
弁理士 岩堀 明代
(74)代理人 100208580
弁理士 三好 玲奈
(74)代理人 100191086
弁理士 高橋 香元
(72)発明者 マルコウィッツ，サンフォード
アメリカ合衆国，オハイオ州 ４４１０６，クリーブランド，１０９００ ユークリッド アベニュー
(72)発明者 ペ，キボム
大韓民国，キョンサンナムード ５０３８４，キムヘオード，イオバンードン，インジェロ １９７
(72)発明者 キム，ヘ ジュン
大韓民国，キョンサンナムード ５０３８４，キメーシ，イオバンードン，インジェロ １９７
(72)発明者 キム，スンーヒ
大韓民国，キョンサンナムード ５０３８４，キムヘオーシ，イオバンードン，インジェロ １９７

Ｆターム（参考） 4C071 AA01 BB01 CC01 CC21 EE13 FF06 HH17 JJ07 LL01
4C084 AA17 MA55 MA56 MA58 MA65 MA66 NA14 ZA811 ZA812
4C086 AA01 AA02 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA81