

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6480909号
(P6480909)

(45) 発行日 平成31年3月13日 (2019. 3. 13)

(24) 登録日 平成31年2月15日 (2019. 2. 15)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 401/06 (2006. 01)

C O 7 D 401/06 C S P

C O 7 D 213/36 (2006. 01)

C O 7 D 213/36

C O 7 D 417/06 (2006. 01)

C O 7 D 417/06

A 6 1 K 31/4439 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 34 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-503327 (P2016-503327)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月15日 (2014. 3. 15)
 (65) 公表番号 特表2016-514702 (P2016-514702A)
 (43) 公表日 平成28年5月23日 (2016. 5. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/030071
 (87) 国際公開番号 W02014/145331
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014. 9. 18)
 審査請求日 平成29年2月8日 (2017. 2. 8)
 (31) 優先権主張番号 61/802, 259
 (32) 優先日 平成25年3月15日 (2013. 3. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/809, 290
 (32) 優先日 平成25年4月5日 (2013. 4. 5)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515253452
 ユニバーシティ オブ サウザン カリ
 フォルニア
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 90
 015, ロサンゼルス, スイート 230
 0, 1150 サウス オリーブ ストリ
 ート, ユーエスシー スティーブンス
 (73) 特許権者 515250989
 ペタシス, ニコス, エー
 アメリカ合衆国、カリフォルニア州 91
 745, ハシエンダ ハイッ, 3037
 ゴテラ ドライブ

最終頁に続く

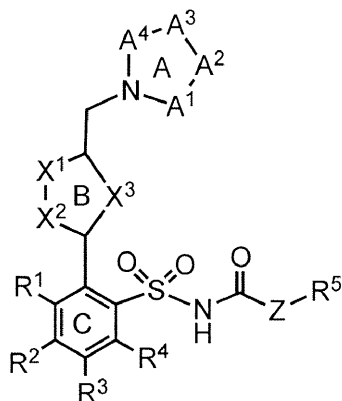
(54) 【発明の名称】 アンギオテンシン関連疾患の処置のための方法、化合物および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 1:

【化 1】



1

を有する化合物であって、式中、
 環 A は、

および

環 B は、

20

21

22

23

24

25

26

27

28

29

30

31

32

33

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57

58

59

60

61

62

63

64

65

66

67

68

69

70

71

72

73

74

75

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85

86

87

88

89

90

91

92

93

94

95

96

97

98

99

100

101

102

103

104

105

106

107

108

109

110

111

112

113

114

115

116

117

118

119

120

121

122

123

124

125

126

127

128

129

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

164

165

166

167

168

169

170

171

172

173

174

175

176

177

178

179

180

181

182

183

184

185

186

187

188

189

190

191

192

193

194

195

196

197

198

199

200

201

202

203

204

205

206

207

208

209

210

211

212

213

214

215

216

217

218

219

220

221

222

223

224

225

226

227

228

229

230

231

232

233

234

235

236

237

238

239

240

241

242

243

244

245

246

247

248

249

250

251

252

253

254

255

256

257

258

259

260

261

262

263

264

265

266

267

268

269

270

271

272

273

274

275

276

277

278

279

280

281

282

283

284

285

286

287

288

289

290

291

292

293

294

295

296

297

298

299

300

301

302

303

304

305

306

307

308

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331

332

333

334

335

336

337

338

339

340

341

342

343

344

345

346

347

348

349

350

351

352

353

354

355

356

357

358

359

360

361

362

363

364

365

366

367

368

369

370

371

372

373

374

375

376

377

378

379

380

381

382

383

384

385

386

387

388

389

390

391

392

393

394

395

396

397

398

399

400

401

402

403

404

405

406

407

408

409

410

411

412

413

414

415

416

417

418

419

420

421

422

423

424

425

426

427

428

429

430

431

432

433

434

435

436

437

438

439

440

441

442

443

444

445

446

447

448

449

450

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463

464

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480

481

482

483

484

485

486

487

488

489

490

491

492

493

494

495

496

497

498

499

500

501

502

503

504

505

506

507

508

509

510

511

512

513

514

515

516

517

518

519

520

521

522

523

524

525

526

527

528

529

530

531

532

533

534

535

536

537

538

539

540

541

<

Z は、O、NH、または R^5 との結合であり；

40

R^c および R^d は、独立して、水素、アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択され、但し、R^c および R^d が連結して 6 個までの原子の環を形成してもよく；

R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ

、アリールオキシ、アルコキシアルキルおよびアリールオキシアルキルからなる群から選択され；

R² は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルであり；

R⁵ は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルであり；

R⁹ は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり、

R¹⁰ および R¹¹ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドおよびカルボキシからなる群から選択され、但し、R¹⁰ および R¹¹ が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリールの環を形成してもよく；

10

R¹² は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R¹³ は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

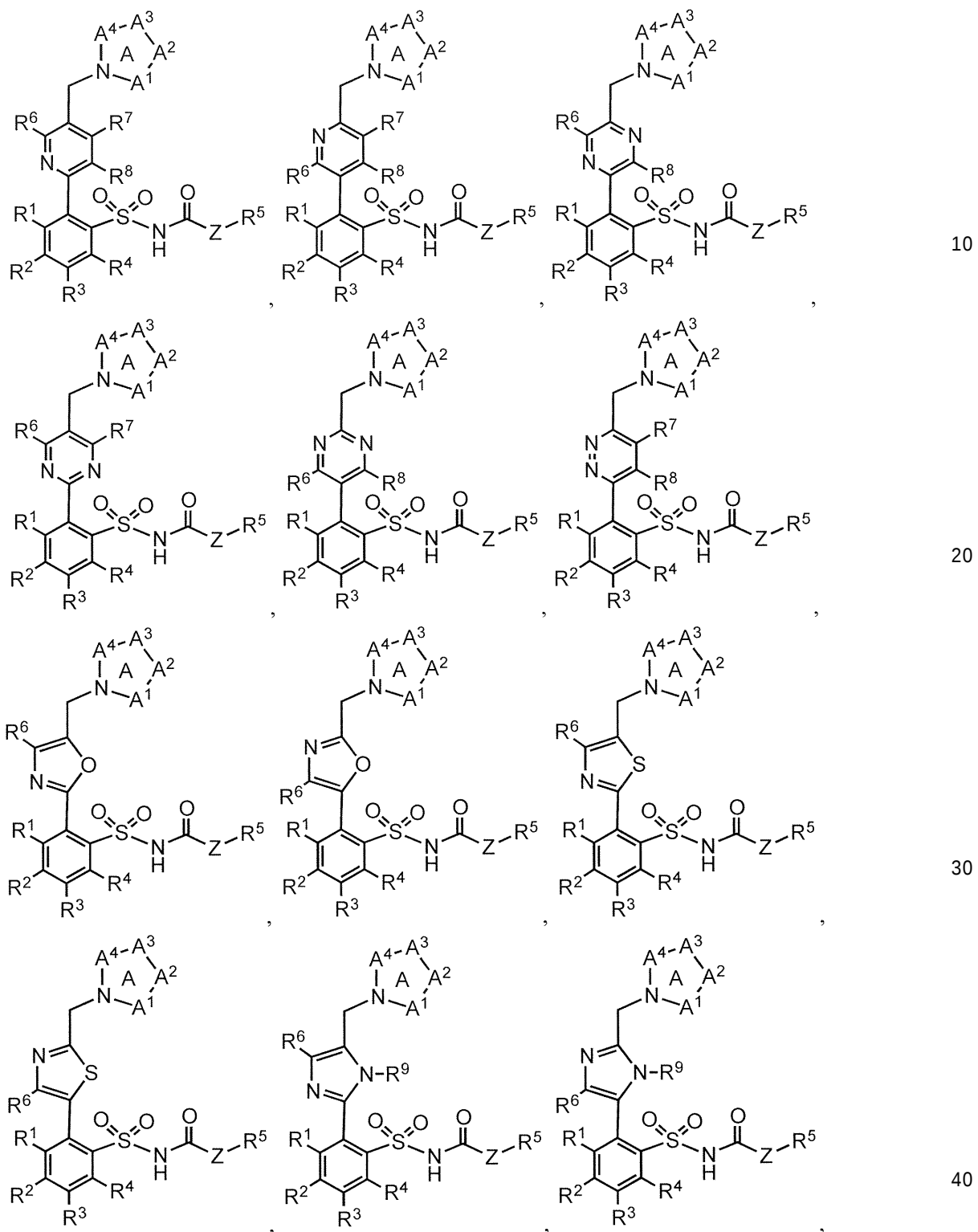
R¹⁴ は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルである、化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

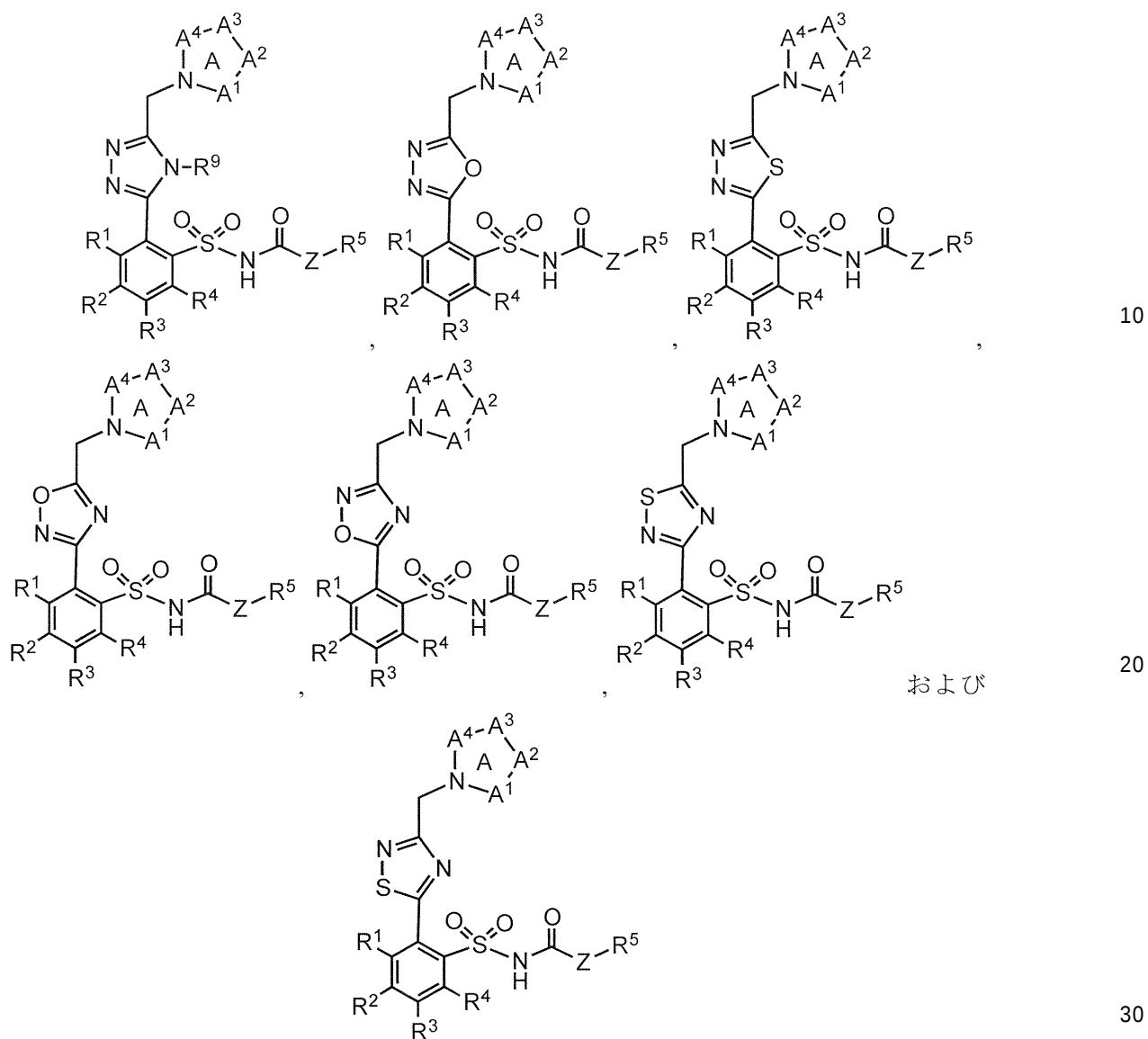
20

【請求項 2】

以下の：

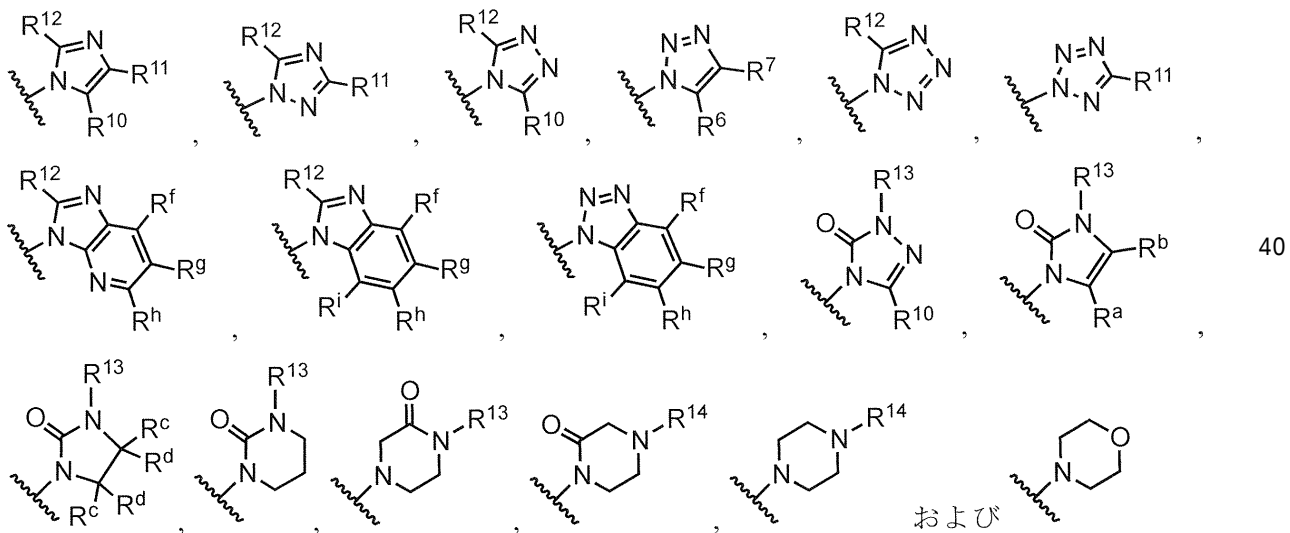
【化 4】





からなる群から選択される一般式を有し、式中、環 A は、

【化 5】

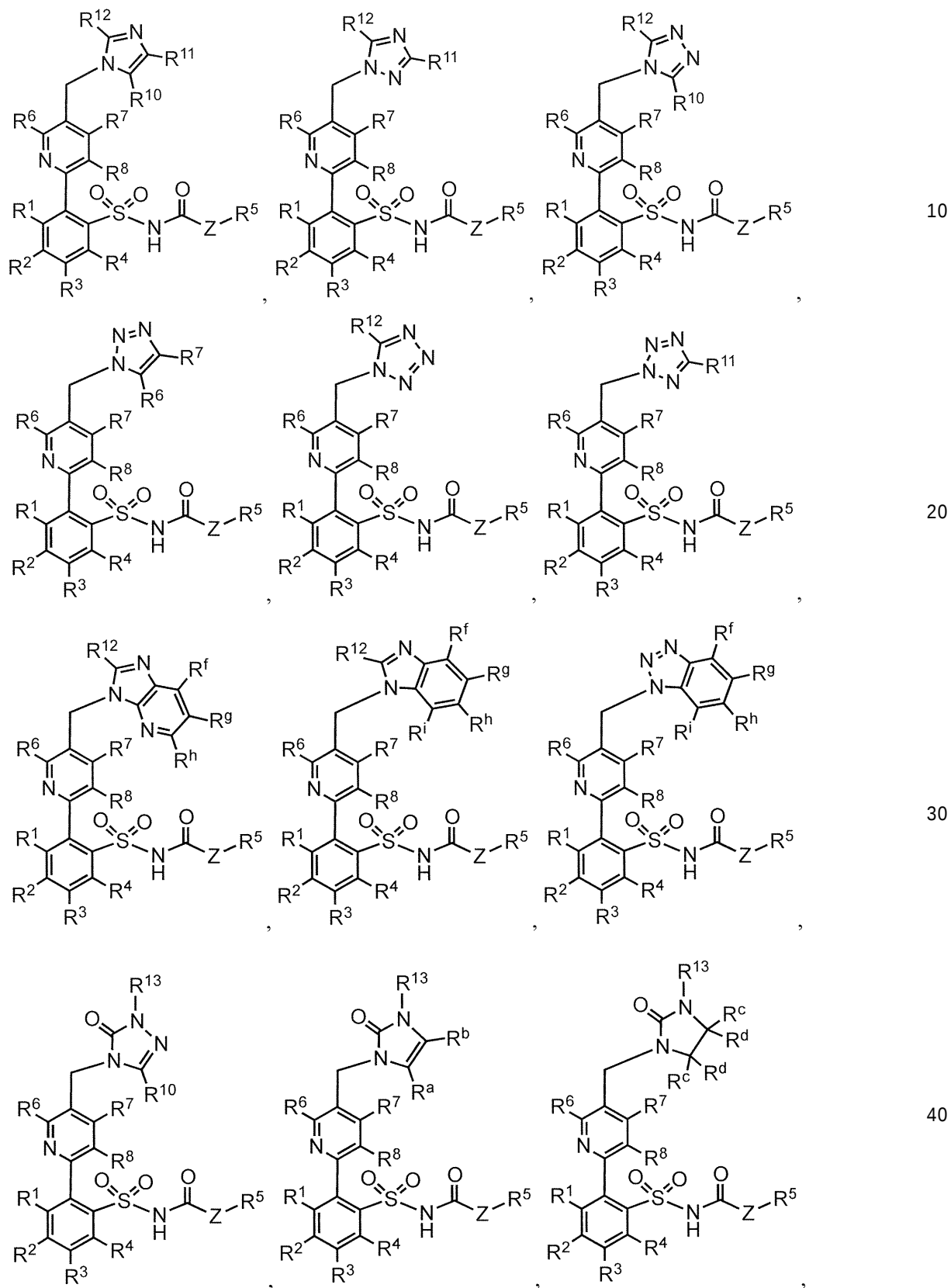


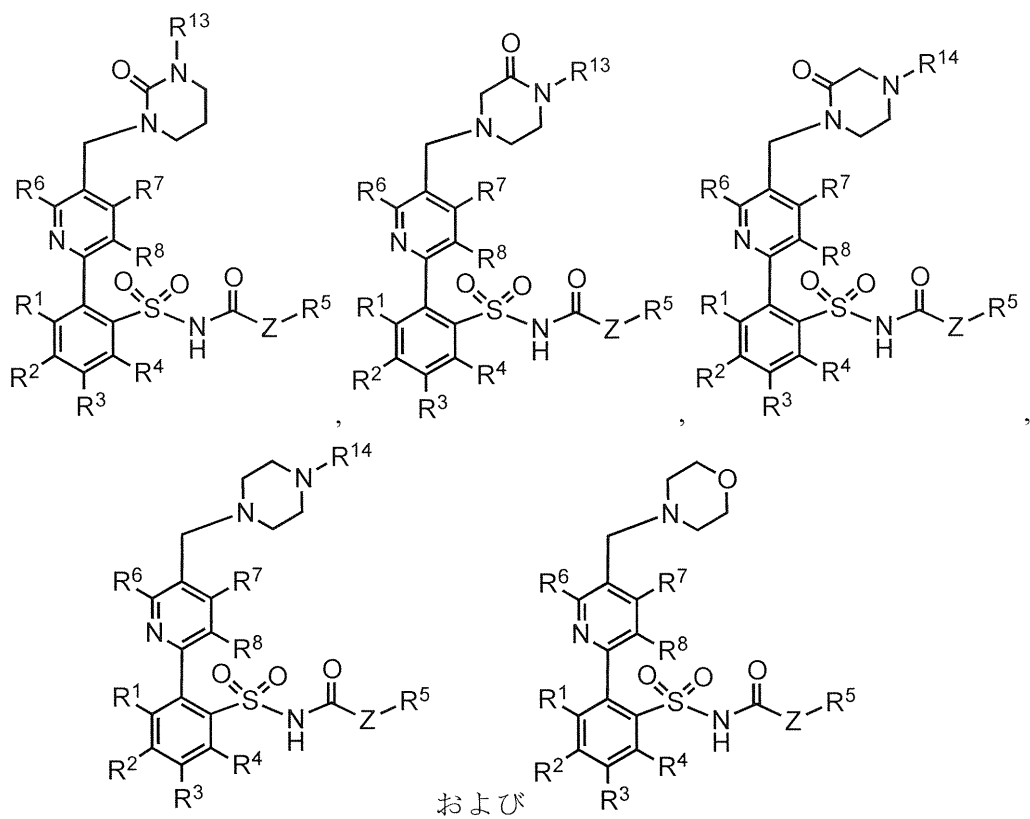
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 3】

以下の：

【化6】



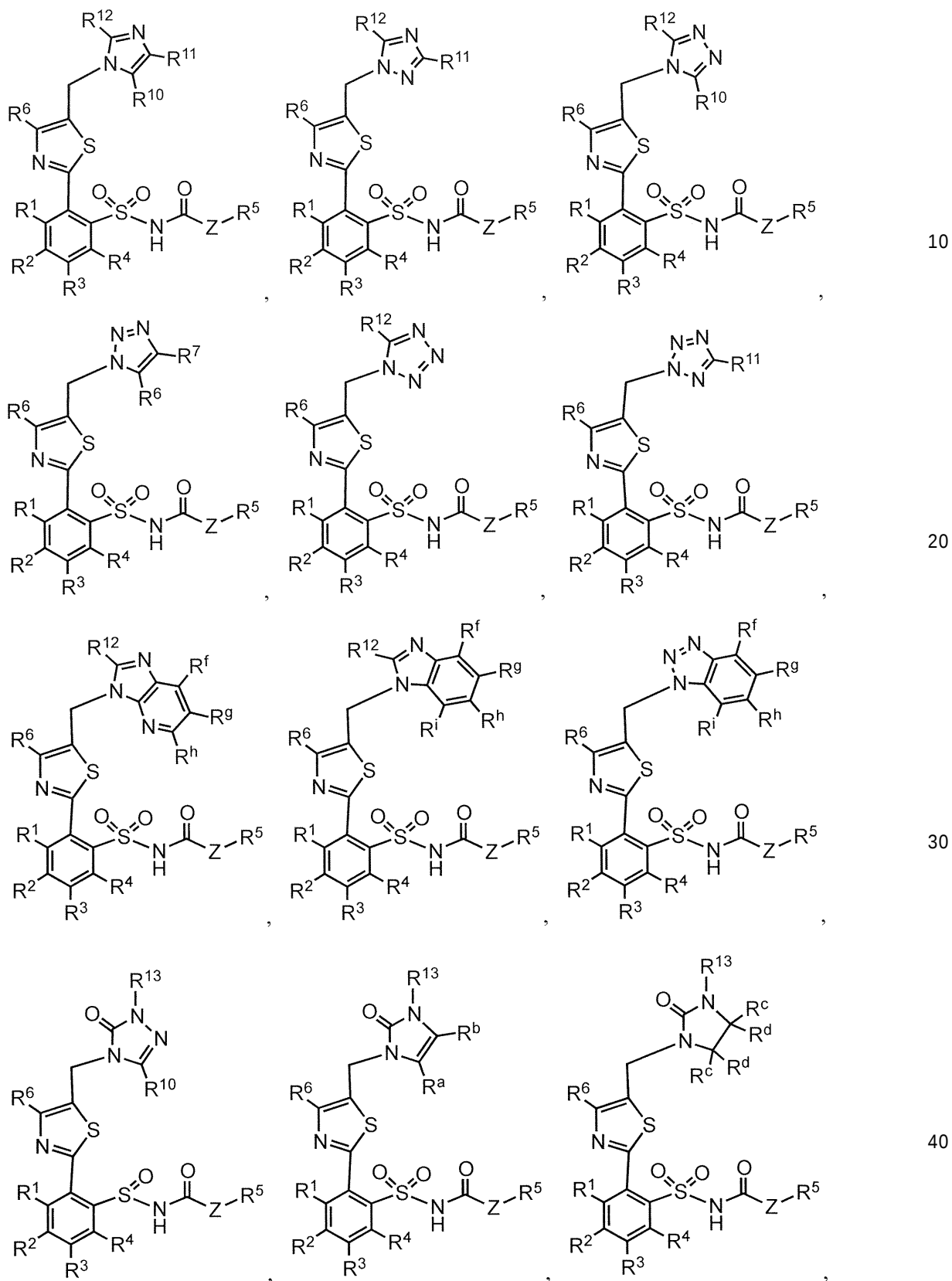


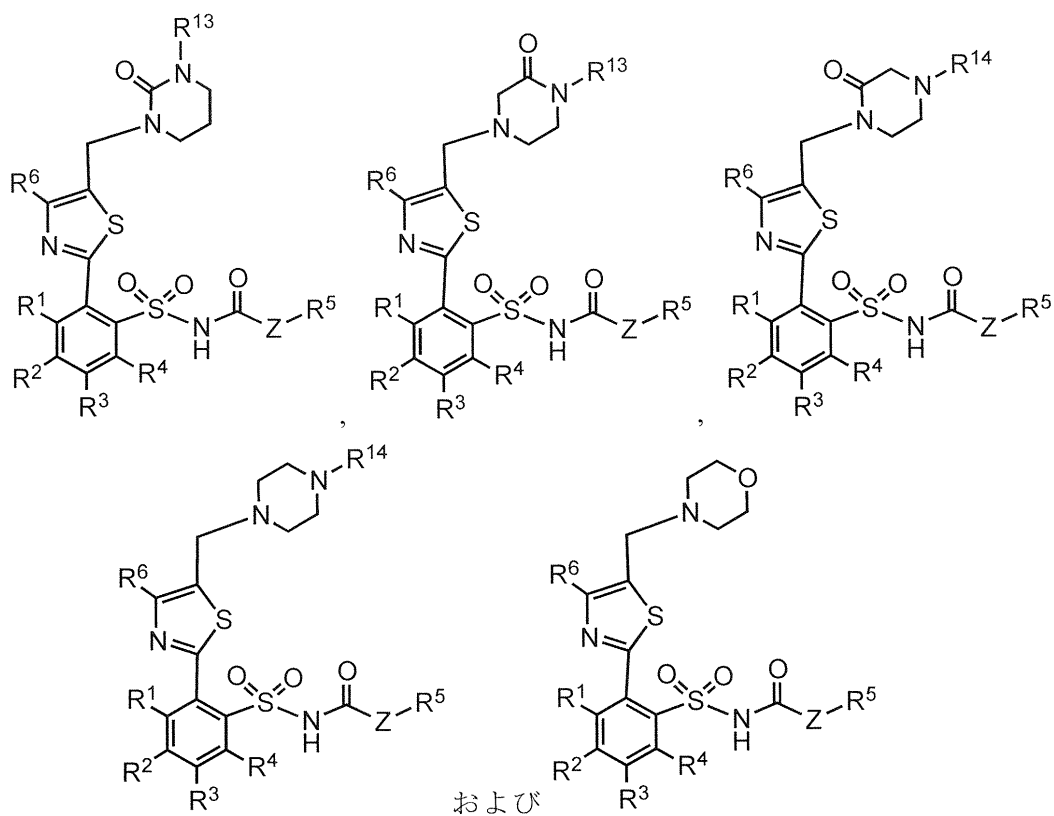
からなる群から選択される一般式を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 4】

以下の：

【化 7】



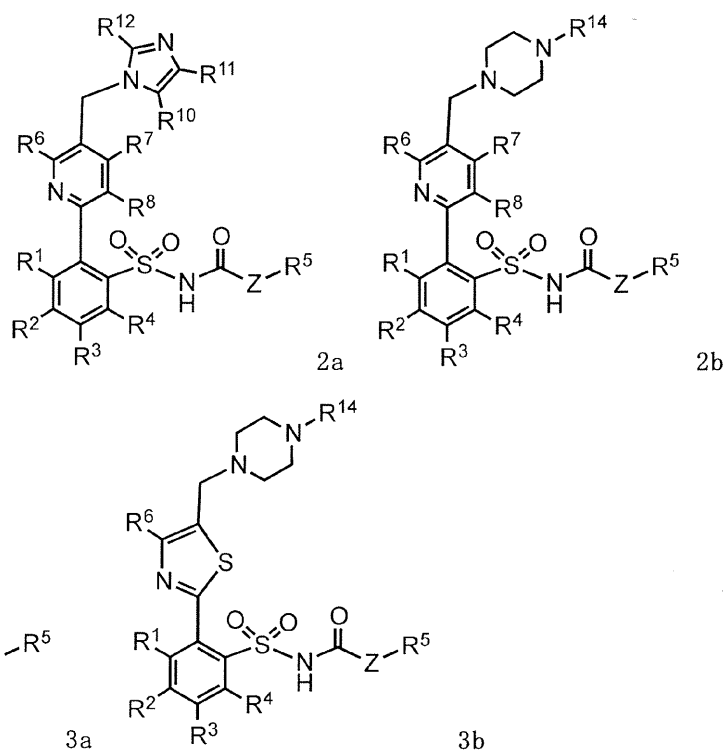


からなる群から選択される一般式を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 5】

一般式 2 a、2 b、3 a または 3 b：

【化 8】

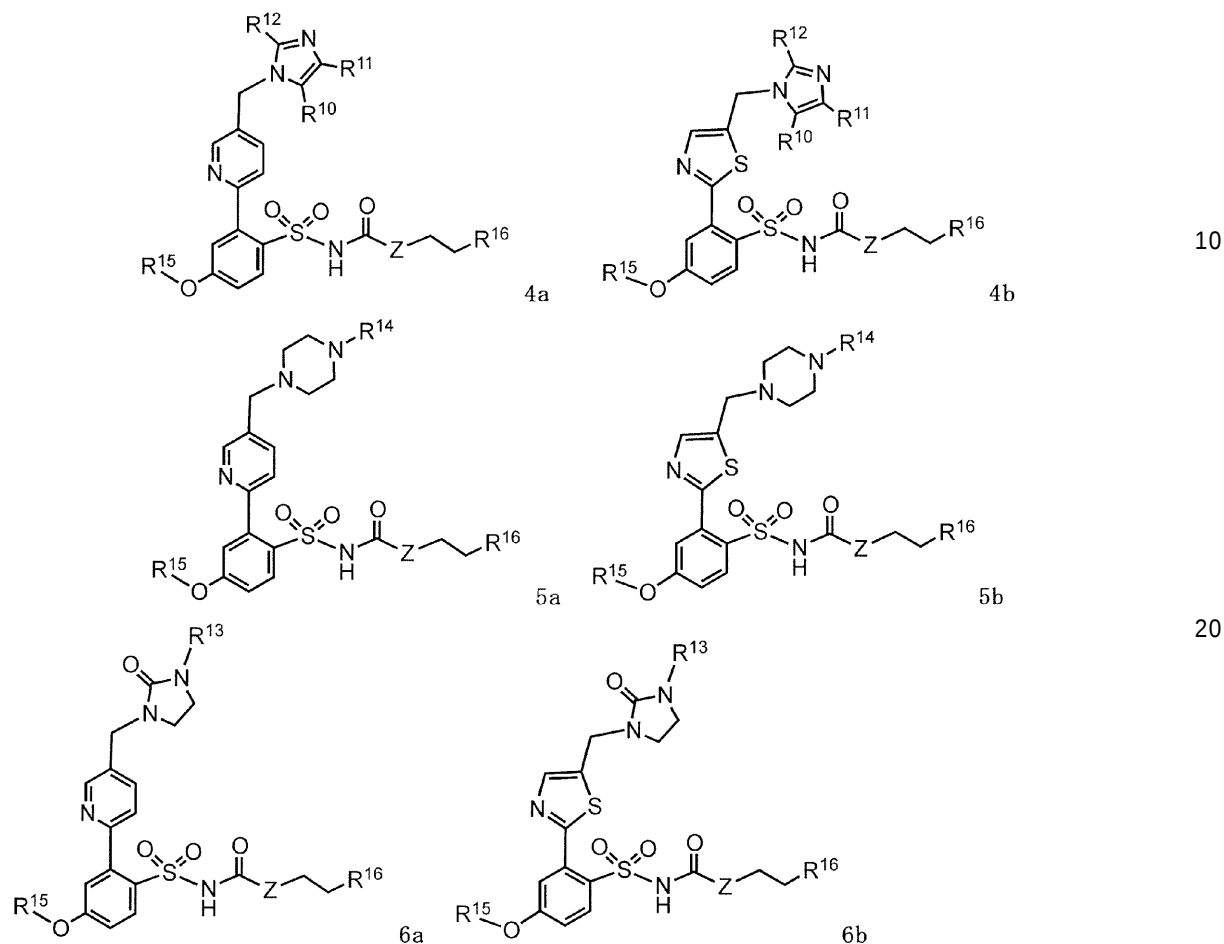


を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 6】

一般式 4 a、4 b、5 a、5 b、6 a または 6 b：

【化 9】



を有し、式中、

R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドおよびカルボキシからなる群から選択され、但し、 R^{10} および R^{11} が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリーの環を形成してもよく；

R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R^{13} は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{14} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

R^{15} は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、トリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルであり；ならびに

R^{16} は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである、

請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 7】

R^{10} 、 R^{11} および R^{12} が水素である、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R¹⁵ がトリフルオロメチルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 9】

R¹⁵ がエチルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 10】

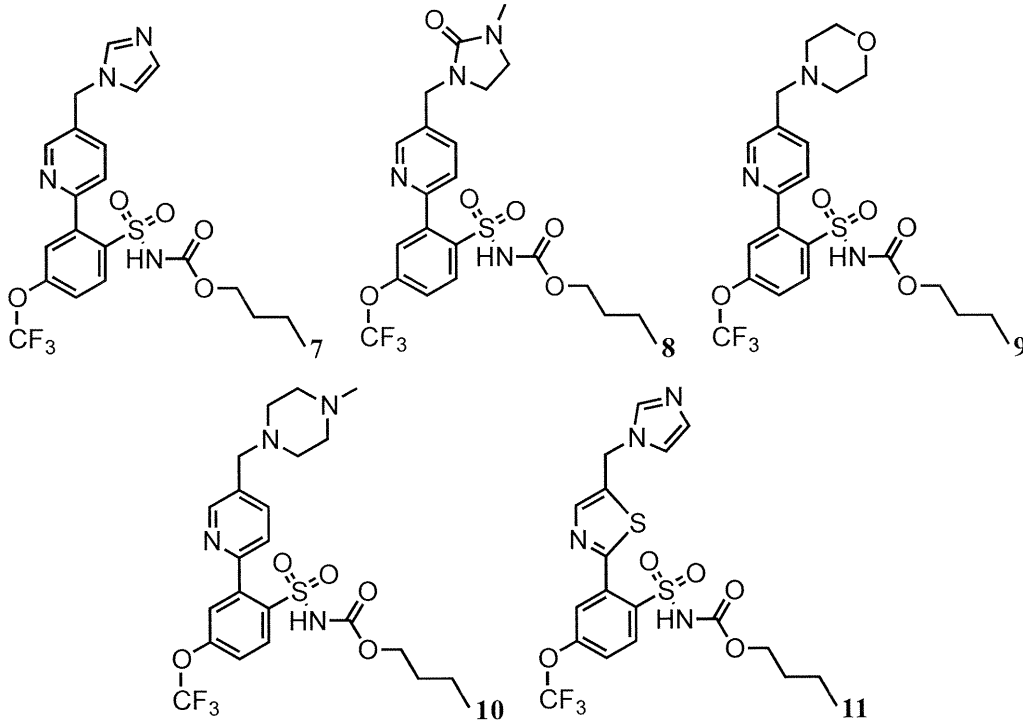
Z が O および -NH からなる群から選択される、請求項 1～9 のいずれかに記載の化合物。

【請求項 11】

式 7、8、9、10 または 11：

【化 10】

10



20

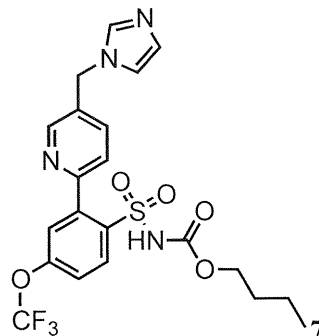
30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 12】

式 7：

【化 11】



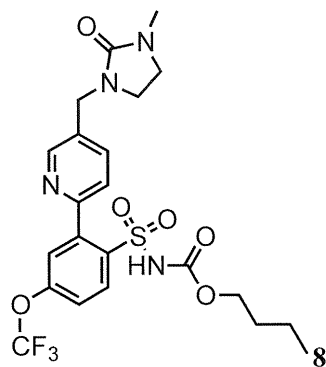
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 13】

式 8：

【化 1 2】



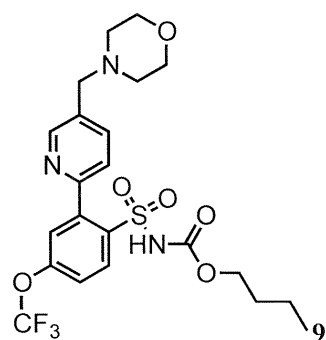
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 1 4】

式 9 :

【化 1 3】



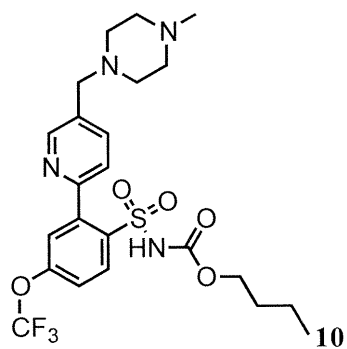
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 1 5】

式 1 0 :

【化 1 4】



30

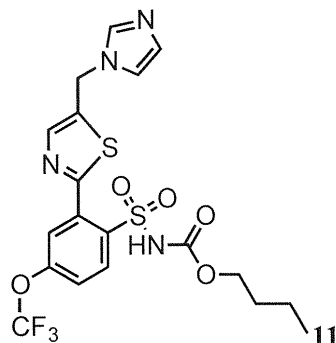
を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 1 6】

式 1 1 :

40

【化 15】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、またはその製薬上許容可能な塩。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物と製薬上許容可能な担体とを含む薬学的組成物。

【請求項 18】

細胞中の NO 産生を増大させるための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 19】

前記化合物が Mas 受容体のアゴニストである、請求項 18 に記載の使用。

20

【請求項 20】

前記化合物がアンギオテンシン II 受容体 AT1R のアゴニストではない、請求項 19 に記載の使用。

【請求項 21】

それを必要とする患者において血糖を低減するための医薬、骨髄前駆細胞の増殖を増強するための医薬、脂肪蓄積を低減するための医薬または癌を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物の使用。

【請求項 22】

心臓血管性疾患、代謝性疾患もしくは代謝性障害もしくはそれに関連した症状、腎疾患、肺疾患、炎症性 / 自己免疫疾患、神経学的疾患、筋骨格性疾患、繊維性疾患、皮膚疾患、眼疾患、肝臓疾患、消化器疾患、骨髄疾患または癌を有する患者を処置するための医薬の製造のための、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物の使用。

30

【請求項 23】

(a) 前記心臓血管性疾患が、心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部 / 胸部大動脈瘤からなる群から選択される； (b) 前記代謝性疾患が、インスリン抵抗性および代謝症候群からなる群から選択される； (c) 前記腎疾患が、糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全からなる群から選択される； (d) 前記肺疾患が、肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息からなる群から選択される； (e) 前記炎症性 / 自己免疫疾患が、関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症からなる群から選択される； (f) 前記神経学的疾患が、抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、脊髄損傷、外傷性脳損傷、末梢神経疾患およびハンチントン病からなる群から選択される； (g) 前記筋骨格性疾患が、筋ジストロフィーおよび筋損傷からなる群から選択される； (h) 前記繊維性疾患が、瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症からなる群から選択される； (i) 前記皮膚疾患が、創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症からなる群から選択される； (j) 前記眼疾患が、黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症からなる群から選択される； (k) 前記肝臓疾患が、非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症からなる群から選択される； (l) 前記消化器疾患が、潰瘍およびクローン病からなる群から選択される； (m) 前記骨

40

50

髄疾患が、放射線もしくは化学療法に起因する骨髄抑制、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷、または骨髄異形成症候群からなる群から選択される；または（n）前記癌を有する患者の処置が、腫瘍学的支持療法のためのものである、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

前記代謝性疾患もしくは代謝性障害もしくはそれに関連した症状が、真性糖尿病、糖尿病関連心臓血管性障害、糖尿病関連皮膚潰瘍、糖尿病関連高血圧症、糖尿病関連眼疾患、あるいは肥満に関連した疾患もしくは症状である、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記患者が、真性糖尿病、骨髄異形成症候群または糖尿病性眼疾患を有する、請求項 2 2 に記載の使用。

10

【請求項 2 6】

前記患者が真性糖尿病を有する、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記患者が骨髄異形成症候群を有する、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記患者が糖尿病性網膜症を有する、請求項 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 9】

血糖を低減するための医薬の製造のための、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 3 0】

前記患者が真性糖尿病を有する、請求項 2 9 に記載の使用。

20

【請求項 3 1】

脂肪蓄積を低減するための医薬の製造のための、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 3 2】

前記患者が非アルコール性脂肪性肝炎を有する、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

癌を処置するための医薬の製造のための、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記癌が乳癌である、請求項 3 3 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

30

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、米国特許仮出願第 6 1 / 8 0 2 , 2 5 9 号（2 0 1 3 年 3 月 1 5 日出願）および米国特許仮出願第 6 1 / 8 0 9 , 2 9 0 号（2 0 1 3 年 4 月 5 日出願）（これらの記載内容は参照により本明細書中で援用される）の利益を主張する。

【0 0 0 2】

本発明の分野

本発明は、ヘプタペプチドアンギオテンシン（1 - 7）[Ang（1 - 7）]を模倣し、特に選択的に、Mas 受容体のアゴニストとして作用する新規のヘテロアリアル非ペプチド化合物に関する。本発明はさらに、特にアンギオテンシン関連疾患または障害の処置のための、治療薬としてのこのような化合物の使用 방법에、このような化合物を含有する薬学的組成物に、ならびにこのような化合物の調製のための合成経路に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

広範囲の生理学および病理学的状態はレニン - アンギオテンシン系（RAS）に関連付けられるが、これは、動脈血圧の重要な調節因子であり、いくつかのアンギオテンシンペプチドの生成および作用を伴う（図 1）。主なアンギオテンシンペプチドとしては、デカペプチドアンギオテンシン I（Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe - His - Leu）、オクタペプチドアンギオテンシン II（Asp - Ar

50

g - Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe)、ヘプタペプチドアンギオテンシン(1 - 7)(Asp - Arg - Val - Tyr - Ile - His - Pro)およびヘキサペプチドアンギオテンシンIV(Val - Tyr - Ile - His - Pro - Phe)が挙げられる。

【0004】

アンギオテンシンペプチドならびに関連酵素および受容体は、心臓血管系、腎臓系、造血系、肝胆道系、肺系、消化器系、神経系において、ならびに一部は幹細胞活性の刺激による、多数のその他の重要な生理学および病理学的経路において重要な役割を果たす(図1)。レニン、アンギオテンシノーゲンに作用して、アンギオテンシンI(Ang I)を形成し、これは、アンギオテンシン変換酵素(ACE)により切断されて、アンギオ

10

【0005】

アンギオテンシンペプチドの作用の多くを媒介する3つのG-タンパク質結合受容体(GPCR)は、Ang II型1受容体(AT1R)、Ang II型2受容体(AT2R)、ならびにAng(1 - 7)のネイティブ受容体として既知のMas受容体(Mas)である。これらの受容体の活性化または脱活性化は、多数の組織、例えば心臓、血管、肝臓、腎臓および脳において大きな役割を果たす。AT1Rに関する選択的アンタゴニストの開発は、心臓疾患およびその他の症状のための多数の重要な治療薬を提供する。さらに近

20

【0006】

本発明は、Mas受容体を結合し、活性化する、ならびに広範囲のアンギオテンシン関連疾患のための潜在的治療薬として役立ち得るAng(1 - 7)の小分子模倣物の新規のクラスを開示する。Ang(1 - 7)はMas受容体の内因性アゴニストとして作用し、多数の重要な有益作用を有することが示された。

【0007】

Ang(1 - 7)は、肥満症および糖尿病により影響を及ぼされる経路を調整することが示されたが、糖尿病および高血圧症における末端臓器損害において有益な作用を発揮することが示されている(Benter et al., 2006; 2007; Singh et al., 2001)。代謝症候群のラットモデルにおいて、Ang(1 - 7)の循環レベル上昇は、グルコース抵抗性、耐糖能、インスリン感受性を増強し、異脂肪血症を減少した(Santos et al., 2010; Marcus et al., 2012)。Ang(1 - 7)はさらに、糖尿病動物における、ならびに心筋梗塞後の心機能を改善し、糖尿病誘導性骨髄抑制を逆転する(Loot et al., 2002; Langeveld et al., 2008; Ebermann et al., 2008)。第II相臨床試験では、Ang(1 - 7)のペプチド類似体は、非治癒性足潰瘍の糖尿病合併症を低減することが示された(Balingat et al., 2012)。このペプチドは糖尿病およびインスリン抵抗性の低減に潜在的用途を有し得るが、しかし毎日ペプチド注射は、慢性疾患における患者の固守を保証するための最適投与経路であり得ない。したがって、患者固守の改善を伴って糖尿病を制御するために有効に用いられ得るAng(1 - 7)の小分子模倣物に対する必要性が依然として存在する。

30

40

【0008】

Ang(1 - 7)およびそのペプチド類似体は、造血性および皮膚損傷の治癒を加速するための臨床試験における非高血圧性再生因子である。Ang(1 - 7)の薬学的製剤は臨床的使用のために安全であることが示されたし、骨髄および造血性回復を刺激することが見出された(Rodgers et al., 2002, 2006およびPham et al., 2013)。Ang(1 - 7)は、組織再生のいくつかのモデルにおいて活性であることが示された。Ang(1 - 7)の作用は、アラキドン酸代謝産物、酸化窒素(N

50

O) またはブラジキニン (BK) 代謝産物の生成を介して起こると仮定される (Albrecht 2007; Ribeirio-Olivera et al., 2008; Dias-Peixoto et al., 2008)。NOは、糖尿病における臓器不全からの防御に、ならびに糖尿病患者における結果改善におけるRASの調節因子の作用に関与する (Kosugi et al., 2010)。Ang (1-7) は、糖尿病患者におけるインスリン抵抗性を低減するために用いられるいくつかの治療薬により刺激される経路であるPPAR γ の刺激を介して糖尿病における末端臓器損傷も低減し得る (Dhansia et al., 2010)。

【0009】

Ang (1-7) に関するネイティブ受容体はGPCR Masであり、この場合、Masの遺伝子欠失は、Ang (1-7) 結合を取り除いた。したがって、Ang (1-7) は、Mas - トランスフェクト化細胞と結合し得たし、アラキドン酸放出を引き出した。さらに、Mas KOマウスは、腎臓における抗ナトリウム排泄増加および水容積変化ならびにAng (1-7) 結合を示さない。さらに、Mas - 欠失性大動脈はそれらのAng (1-7) 誘導性子癰応答を失った (Santos et al., 2003)。糖尿病患者における骨髄抑制の回復を加速し、慢性炎症を低減するためのAng (1-7) の利益は、Masにより媒介される。

【0010】

いくつかの進展および広範な努力にもかかわらず、糖尿病を防止し、糖尿病合併症を低減し、糖尿病関連症状を処置するのに有効であり得る新規治療薬が依然として必要とされている。糖尿病のための最新処置としては、抗糖尿病薬、例えばインスリン、ピグアナイド、チアゾリジンジオン、非スルホニル尿素分泌促進物質およびペプチド類似物の使用が挙げられる。最新処置は、インスリン分泌を抑制すること、またはインスリン活性化に対する細胞感受性を増大することによる循環グルコースの低減を目標とする。循環グルコースを管理することにもかかわらず、糖尿病に関連した併存症は、進行がより遅くはあるが、持続する。これは、心臓血管性障害、例えばアテローム硬化症、高血圧症、鬱血性心不全および脳虚血の発症を包含する。制御する能力において、糖尿病は、他の臓器機能不全、例えば腎機能不全、糖尿病性網膜症および神経学的機能障害にも関連している。これらの併存状態は、非制御糖毒性またはインスリン抵抗性により促進され得る非制御慢性炎症の結果であり得る。

【0011】

アンギオテンシン受容体遮断薬 (ARB) として既知のAng II受容体1 (AT1R) に関するアンタゴニストの上首尾の設計および開発をもたらした広範な努力にもかかわらず、AT2RおよびMas受容体のアゴニストを同定するための同様の試験は限定されている。少数の顕著な例は、AT2Rアゴニスト化合物21および関連化合物 (Steckeling et al., 2011)、MasアゴニストAVE-0991 (Santos et al., 2006)、およびある種のMas調節因子誘導体 (Zhang et al., 2012) である。

【0012】

強力且つ選択的にMas受容体を活性化するAng (1-7) の有効な模倣物の発見は、依然として努力目標である。この型の分子は大きな関心事であり、いまだに治療法がなく依然として医療的に必要とされているいくつかの主な疾患の処置のために用途を見出すことが予期される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の一態様は、ヘプタペプチドアンギオテンシン (1-7) を模倣し、特に選択的に、Mas受容体のアゴニストとして作用するヘテロアリアル非ペプチド化合物を提供する。本発明はさらに、特にアンギオテンシン関連疾患および障害ならびに関連症状の処置のための治療薬としてのこのような化合物の使用方法を提供する。本発明は、このような

10

20

30

40

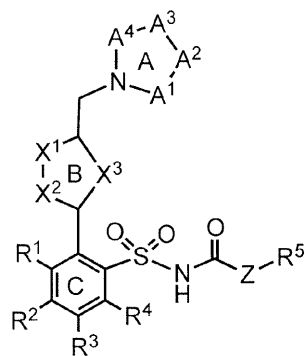
50

化合物を含有する薬学的組成物、およびそれらの調製のための合成経路も提供する。

【0014】

一実施形態では、本発明による化合物は、一般式1を有し、その塩を包含する：

【化1】



1

式中、

環Aは、2つの隣接しない窒素原子もしくは酸素原子の組合せまたは3つもしくは4つの窒素原子もしくは酸素原子の組合せのいずれかを含有する5員または6員のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環であり；

環Bは、少なくとも1つの窒素原子を含有する5員または6員のヘテロアリール環であり；

環Cは、任意選択で置換されていてもよいアリール環であり；

A¹、A²、A³、A⁴は、独立して、=N-、-C(=O)-、-C(R^a)=、=C(R^b)-、-C(R^c)(R^d)-N(R^e)-、-C(R^c)(R^d)-O-、または-[C(R^c)(R^d)]_n-からなる群から選択され、nは1または2であり；

X¹-X²は、(R⁶)C-N、N-C(R⁶)、N-N、N-O、O-N、N-SまたはS-Nであり；

X³は、(R⁷)C=C(R⁸)、O、S、またはN(R⁹)であり；

Zは、O、NH、またはR⁵との結合であり；

R^aおよびR^bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、R^aおよびR^bが連結して6個までの原子の環を形成してもよく；

R^cおよびR^dは、独立して、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、但し、R^cおよびR^dが連結して6個までの原子の環を形成してもよく；

R^eは、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；

R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷およびR⁸は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルからなる群から選択され；

R²は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルであり；

R⁵は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルであり；ならびに

R⁹は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、

アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルである。

【0015】

第二の実施形態では、本発明は、提供化合物の調製方法を提供する。

【0016】

第三の実施形態では、本発明は、製薬上許容可能な担体中に1つ以上の提供化合物を含む薬学的組成物を提供する。

【0017】

第四の実施形態では、本発明は、Ang(1-7)の非ペプチド模倣物として、またはMas受容体の有効なアゴニストとして作用する化合物を提供する。

【0018】

第五の実施形態では、本発明は、アンギオテンシン関連疾患または障害ならびに関連症状の処置方法を提供する。

【0019】

第六の実施形態では、提示される方法および組成物は、経口、非経口または局所投与で用いられ、提供化合物または製薬上許容可能な塩、および製薬上許容可能な担体からなる。

【0020】

特に、本発明は、経口、非経口（例えば皮下、くも膜下腔内、硬膜外、静脈内、眼内）および局所投与での、アンギオテンシン関連疾患または障害および関連症状の処置のための方法および組成物を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0021】

【図1】レニン-アンギオテンシン系(RAS)。この図は、主要RASアンギオテンシンペプチドを列挙し、それらの生合成ならびにこれらのペプチドの生物学的活性を媒介する標的受容体を強調している。

【図2】AT2Rのホモロジーモデルでの提供化合物の結合モチーフ。(A)例示的化合物7の化学構造。(B)AT2Rホモロジーモデルにドッキングされた化合物7のモデル。明確にするために、この図のモデルは、化合物7のブチル基の代わりにエチル基のみを示す。(C)AT2Rにおける化合物7の結合部位の接触残基。(D)AT2Rにおけるその結合部位における化合物7の全体的配向。(E)AT2Rにおける化合物7のピラゾール異性体の結合部位の接触残基。(F)例示的化合物7と密接に関連する化合物の結合部位の接触残基。この場合、ピリジン環がベンゼン環と置き換えられている。(G)AT2Rホモロジーモデルにドッキングされた(F)で示された化合物のモデル。明確にするために、この図のモデルは、化合物7のブチル基の代わりにエチル基のみを示している。(G)AT2Rでのその結合部位における(F)で示された化合物の全体的配向。

【図3】Mas受容体のホモロジーモデルでの提供化合物の結合モチーフ。(A)Mas受容体における例示的化合物7の結合部位の接触残基。(B)Mas受容体ホモロジーモデルにドッキングされた化合物7のモデル。結合部位に関与する選定残基を示している。明確にするために、この図のモデルは、化合物7のブチル基の代わりにエチル基のみを示す。(C)-(D)Mas受容体でのその結合部位における化合物7の全体的配向。

【図4】Masを安定にトランスフェクトしたCHOを、Ang(1-7)と化合物7とで比較し、蛍光のレベルにより測定した場合のNOの濃度依存的増大を明示する(A)。MasのアンタゴニストであるA779と同時に投与した場合のMasアゴニスト活性を確認し、これは、Ang(1-7)および化合物7の両方を遮断してベースライン蛍光に戻した。

【図5】絶食時血糖(FBG)を、ビヒクル、500μg/kg/日のAng(1-7)および化合物7で14日間処置したdb/db動物で評価した。化合物7は、末梢グルコースを、ビヒクルまたはAng(1-7)で処置したマウス(A)において見出されるレベルの40%超低減できた。

【図6A】化合物7はdb/db動物における臓器肥大を防止できる。これらの動物を、

10

20

30

40

50

ビヒクル、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ のAng (1 - 7) または $500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物7で14日処置した。化合物7で処置した動物は、心肥大 (A) および左腎肥大 (B) の発症を防止できたが、この場合、db/db対照間の差は、統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。右腎臓は、ヘテロ接合型対照と類似し、db/db対照より低い傾向があった (D)。

【図6B】化合物7はdb/db動物における臓器肥大を防止できる。これらの動物を、ビヒクル、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ のAng (1 - 7) または $500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物7で14日処置した。化合物7で処置した動物は、心肥大 (A) および左腎肥大 (B) の発症を防止できたが、この場合、db/db対照間の差は、統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。右腎臓は、ヘテロ接合型対照と類似し、db/db対照より低い傾向があった (D)。

10

【図6C】化合物7はdb/db動物における臓器肥大を防止できる。これらの動物を、ビヒクル、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ のAng (1 - 7) または $500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ の化合物7で14日処置した。化合物7で処置した動物は、心肥大 (A) および左腎肥大 (B) の発症を防止できたが、この場合、db/db対照間の差は、統計学的に有意であった ($p < 0.05$)。右腎臓は、ヘテロ接合型対照と類似し、db/db対照より低い傾向があった (D)。

【図7】ビヒクル、 $500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$ のAng (1 - 7) および化合物7で14日間処置したdb/db動物で、肝臓における脂質レベルを評価した。化合物7 (右のパネル) で処置したマウスからの肝臓は、db/db対照 (生理食塩水で処置) (左のパネル) と比較した場合、オイルレッド染色 (赤色の液滴は脂質沈着を反映する) の低減を示した。

20

【図8】糖尿病は、治癒に關与する多数の前駆細胞、特に血液細胞 (赤血球、血小板および白血球) の供給源である骨髓の健康の低下を引き起こす。Ang (1 - 7) および化合物7の両方での処置は、骨髓数を増大した (A)。さらに、化合物7は、骨髓細胞数、ならびに早期前駆細胞 (CFU - GEMM)、骨髓前駆細胞 (CFU - GM)、赤血球前駆細胞 (BFU - E) および間葉幹細胞 (MSC) の増大において、Ang (1 - 7) に匹敵した (B - E)。

【図9】腫瘍細胞増殖に及ぼす化合物7の作用を、濃度漸増設計で、MDA MB 231を用いて評価した。化合物7は、MDA MB 231乳癌細胞株の増殖を増大しなかった。むしろ化合物7は腫瘍増殖を抑制し、IC50は $58 \mu\text{M}$ であると算定された。

30

【図10】化合物7の取り込みおよび静脈内分布を、C57BL/6マウスの血液で測定した。化合物7の投与後の種々の時点で動物を安楽死させて、血液を採取し、血漿に加工処理した。LC-MS/MS法により、化合物7の濃度を測定した。化合物7の経口的生物学的利用能は、30%であった。

【発明を実施するための形態】

【0022】

本発明の詳細な説明

A. 定義

別記しない限り、本明細書中で用いられる技術用語および科学用語はすべて、当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。特許、出願、公開済み出願およびその他の出版物はすべて、その記載内容が参照により本明細書中で援用される。本明細書中の用語に関して複数の定義が存在する場合、別記しない限り、この節における意味が統制する。

40

【0023】

本明細書中で用いる場合、アルキル、アルコキシ、カルボニル等の用語は、当業者が一般的に理解するように用いられる。本明細書中で用いる場合、アルキル基は、約20個まで、または1~16個の炭素を含有する直鎖、分枝鎖および環状アルキルラジカルを包含し得るし、直鎖または分枝鎖である。本明細書中の例示的アルキル基としては、限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、n-ブチル、sec-

50

ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチルおよびイソヘキシルが挙げられる。本明細書中で用いる場合、低級アルキルは、約1個または約2個の炭素から約6個の炭素を有する炭素鎖を指す。適切なアルキル基は、飽和または不飽和であり得る。さらに、アルキル基は、1つ以上の炭素上で1回以上、C1-C15アルキル、アリル、アレニル、アルケニル、C3-C7複素環、アリール、ハロ、ヒドロキシ、アミノ、シアノ、オキソ、チオ、アルコキシ、ホルミル、カルボキシ、カルボキサミド、ホスホリル、ホスホネート、ホスホンアミド、スルホニル、アルキルスルホネート、アリールスルホネートおよびスルホンアミドからなる群から選択される置換基で置換され得る。さらに、アルキル基は、10個までの異種原子、ある実施形態では、1、2、3、4、5、6、7、8または9個の異種原子置換基を含有し得る。適切な異種原子としては、窒素、酸素、イオウおよびリンが挙げられる。

10

【0024】

本明細書中で用いる場合、「シクロアルキル」は、ある実施形態では3~10個の炭素原子の、他の実施形態では3~6個の炭素原子の、単環式または多環式の環系を指す。シクロアルキル基の環系は、縮合、架橋またはスピロ結合様式で一緒に連結されてよい1つの環または2つ以上の環で構成され得る。

【0025】

本明細書中で用いる場合、「アリール」は、3~16個の炭素原子を含有する芳香族単環式または多環式基を指す。この明細書中で用いる場合、アリール基は、10個までの異種原子、ある実施形態では、1、2、3または4個の異種原子を含有し得るアリーラジカルである。アリール基は、さらにまた、1回以上、ある実施形態では、1~3または4回、アリール基または低級アルキル基で任意に置換され得るし、それは、他のアリールまたはシクロアルキル環と縮合されることもある。適切なアリール基としては、例えばフェニル、ナフチル、トリル、イミダゾリル、ピリジル、ピロリル、チエニル、ピリミジル、チアゾリルおよびフリル基が挙げられる。

20

【0026】

この明細書中で用いる場合、環は、1つ以上の窒素、酸素、イオウまたはリン原子を含み得る20個までの原子を有すると定義されるが、但し、環は、水素、アルキル、アリル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、クロロ、ヨード、ブロモ、フルオロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、カルボキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、カルボキサミド、シアノ、オキソ、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、アシルチオ、アルキルスルホネート、アリールスルホネート、ホスホリル、ホスホネート、ホスホンアミドおよびスルホニルからなる群から選択される1つ以上の置換基を有してよく、さらに、環は1つ以上の縮合環、例えば炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を含有してもよい。

30

【0027】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する分枝鎖または非分枝鎖炭化水素を指す。

【0028】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有する分枝鎖または非分枝鎖炭化水素を指す。

40

【0029】

「カルボキシ」という用語は、-CO₂H基を指す。

【0030】

「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を指す。

【0031】

「アルコキシ」という用語は、式R-O-（式中、Rは本明細書中で定義されるような「アルキル」である）の基を指す。

【0032】

「炭素環」という用語は、飽和、モノ不飽和または多価不飽和であってよい非芳香族の

50

安定な 3 ～ 8 員の炭素環を指す。

【 0 0 3 3 】

「アミノ」という用語は、第一級、第二級または第三級アミノ基を包含する。

【 0 0 3 4 】

「シアノ」という用語は、基 - C N を指す。

【 0 0 3 5 】

本明細書中で用いる場合、アルケニルおよびアルキニル炭素鎖は、明記されない場合、2 ～ 20 個の炭素、または 2 ～ 16 個の炭素を含有し、直鎖または分枝鎖である。2 ～ 20 個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある実施形態では、1 ～ 8 つの二重結合を含有し、2 ～ 16 個の炭素のアルケニル炭素鎖は、ある実施形態では、1 ～ 5 つの二重結合を含有する。2 ～ 20 個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある実施形態では、1 ～ 8 つの三重結合を含有し、2 ～ 16 個の炭素のアルキニル炭素鎖は、ある実施形態では、1 ～ 5 つの三重結合を含有する。

10

【 0 0 3 6 】

本明細書中で用いる場合、「ヘテロアリール」は、ある実施形態では、約 4 ～ 約 15 員の単環式または多環式芳香族環系を指すが、この場合、環中の 1 つ以上、一実施形態では、1 ～ 4 個の原子は異種原子であり、すなわち、炭素以外の元素、例えば、限定されないが、窒素、酸素またはイオウである。ヘテロアリール基は、任意に、ベンゼン環と縮合され得る。ヘテロアリール基としては、限定されないが、フリル、イミダゾリル、ピロリジニル、ピリミジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、チエニル、ピリジル、ピロリル、N - メチルピロリル、キノリニルおよびイソキノリニルが挙げられる。

20

【 0 0 3 7 】

本明細書中で用いる場合、「ヘテロシクリル」は、一実施形態では、3 ～ 10 員の、別の実施形態では、4 ～ 7 員の、さらなる実施形態では 5 ～ 6 員の単環式または多環式非芳香族環系を指すが、この場合、環系中の 1 つ以上、ある実施形態では、1 ～ 3 個の原子は異種原子であり、すなわち、炭素以外の元素、例えば、限定されないが、窒素、酸素またはイオウである。異種原子（単数または複数）が窒素である実施形態では、窒素は、任意に、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリルアルキル、アシル、グアニジノで置換され、あるいは窒素は、第四級化されて、置換基が上記のように選択されるアンモニウム基を形成し得る。

30

【 0 0 3 8 】

本明細書中で用いる場合、「アラルキル」は、アルキルの水素原子の 1 つがアリール基により取って代わられるアルキル基を指す。

【 0 0 3 9 】

本明細書中で用いる場合、「ハロ」、「ハロゲン」または「ハリド」は、F、Cl、Br または I を指す。

【 0 0 4 0 】

本明細書中で用いる場合、「ハロアルキル」は、水素原子の 1 つ以上がハロゲンに取って代わられるアルキル基を指す。このような基としては、限定されないが、クロロメチルおよびトリフルオロメチルが挙げられる。

40

【 0 0 4 1 】

本明細書中で用いる場合、「アリールオキシ」は、RO - （式中、R はアリール、例えば低級アリール、例えばフェニルである）を指す。

【 0 0 4 2 】

本明細書中で用いる場合、「アシル」は、- COR 基、例えばアルキルカルボニル、シクロアルキルカルボニル、アリールカルボニルまたはヘテロアリールカルボニルを指し、このすべてが任意に置換され得る。

【 0 0 4 3 】

本明細書中で用いる場合、「被験体」は、動物、典型的には哺乳動物、例えばヒト、例

50

えば患者である。

【0044】

本明細書中で用いる場合、任意の保護基、アミノ酸およびその他の化合物に関する略号は、別記しない限り、それらの一般用法、認識された略号または IUPAC - IUB Commission on Biochemical Nomenclature と一致する ((1972) Biochem. 11: 942 - 944 参照)。

【0045】

本明細書中で用いる場合、化合物の製薬上許容可能な誘導体としては、その塩、エステル、エノールエーテル、エノールエステル、アセタル、ケタール、オルトエステル、ヘミアセタル、ヘミケタール、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグが挙げられる。このような誘導体は、このような誘導体化のための既知の方法を用いて、当業者により容易に調製され得る。生成される化合物は、実質的毒性作用を伴わずに動物またはヒトに投与され得るし、薬学的に活性であるかまたはプロドラッグである。製薬上許容可能な塩としては、限定されないが、アミン塩、例えば、限定されないが、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよびその他のヒドロキシアルキルアミン、エチレンジアミン、N - メチルグルカミン、プロカイン、N - ベンジルフェネチルアミン、1 - パラ - クロロベンジル - 2 - ピロリジン - 1' - イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミンおよびその他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン; アルカリ金属塩、例えば、限定されないが、リチウム、カリウムおよびナトリウム; アルカリ土類金属塩、例えば、限定されないが、バリウム、カルシウムおよびマグネシウム; 遷移金属塩、例えば、限定されないが、亜鉛; ならびにその他の金属塩、例えば、限定されないが、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムがあげられるし、さらにまた、例えば、限定されないが、無機酸の塩、例えば、限定されないが、塩酸塩および硫酸塩; ならびに有機酸の塩、例えば、限定されないが、酢酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩およびフマル酸塩が挙げられる。製薬上許容可能なエステルとしては、限定されないが、酸性基、例えば、限定されないが、カルボン酸、リン酸、ホスフィン酸、スルホン酸、スルフィン酸およびボロン酸のアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルエステルが挙げられる。製薬上許容可能なエノールエーテルとしては、限定されないが、式 $C = C(OR)$ (式中、R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) の誘導体が挙げられる。製薬上許容可能なエノールエステルとしては、限定されないが、式 $C = C(OC(OR))$ (式中、R は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アラルキル、ヘテロアラルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルである) の誘導体が挙げられる。製薬上許容可能な溶媒和物および水和物は、化合物と、1 つ以上の溶媒または水分子、あるいは 1 ~ 約 100、または 1 ~ 約 10、または 1 ~ 約 2、3 または 4 つの溶媒または水分子との複合体である。

【0046】

本明細書中で用いる場合、「処置」という用語は、疾患または障害の症候のうちの 1 つ以上が改善されるか、またはそうでなければ有益に変更される任意の方法を意味する。処置は、本明細書中の組成物の任意の薬学的使用、例えば本明細書中で提示されるような疾患を処置するための使用も包含する。

【0047】

本明細書中で用いる場合、特定の化合物または薬学的組成物の投与による特定の障害の症候の改善は、永久であれ、一時的であれ、持続性であれ、一過性であれ、組成物の投与に帰せられるかまたは関連づけられ得る任意の低減を指す。

【0048】

B. 化合物

上記のように、本発明は、アンギオテンシン関連疾患および障害の処置のための化合物、方法および組成物を提供する。

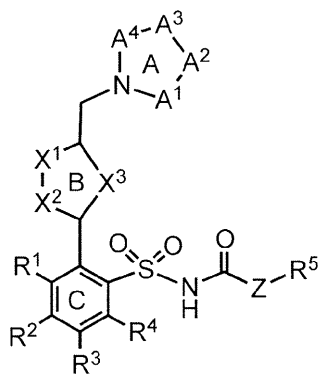
【 0 0 4 9 】

提示される化合物は、ある種の G P C R 受容体で選択的に作用し得る。

【 0 0 5 0 】

本発明は、一般式 1 の化合物およびその塩を提供する：

【 化 2 】



1

式中、

環 A は 2 つの隣接しない窒素原子もしくは酸素原子の組合せまたは 3 つもしくは 4 つの窒素原子もしくは酸素原子の組合せのいずれかを含有する 5 員または 6 員のヘテロアリール環またはヘテロシクリル環であり；

環 B は、少なくとも 1 つの窒素原子を含有する 5 員または 6 員のヘテロアリール環であり；

環 C は、任意選択で置換されていてもよいアリール環であり；

A¹、A²、A³、A⁴ は、独立して、= N -、- C (= O) -、- C (R^a) =、= C (R^b) -、- C (R^c) (R^d) - N (R^e) -、- C (R^c) (R^d) - O -、または - [C (R^c) (R^d)]_n - からなる群から選択され、n は 1 または 2 であり；

X¹ - X² は、(R⁶) C - N、N - C (R⁶)、N - N、N - O、O - N、N - S または S - N であり；

X³ は、(R⁷) C = C (R⁸)、O、S、または N (R⁹) であり；

Z は、O、NH、または R⁵ との結合であり；

R^a および R^b は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、R^a および R^b が連結して 6 個までの原子の環を形成してもよく；

R^c および R^d は、独立して、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールからなる群から選択され、但し、R^c および R^d が連結して 6 個までの原子の環を形成してもよく；

R^e は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；

R¹、R³、R⁴、R⁶、R⁷ および R⁸ は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、プロモ、ヨード、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルからなる群から選択され；

R² は、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、アルコキシ、トリフルオロメトキシ、ペルフルオロアルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルであり；

10

20

30

40

50

R^5 は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヒドロキシアリル、カルボキシアリル、アルコキシアリルまたはアリールオキシアリルであり；ならびに

R^9 は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルである。

【0051】

いくつかの好ましい実施形態では、 R^2 はトリフルオロメチルである。

【0052】

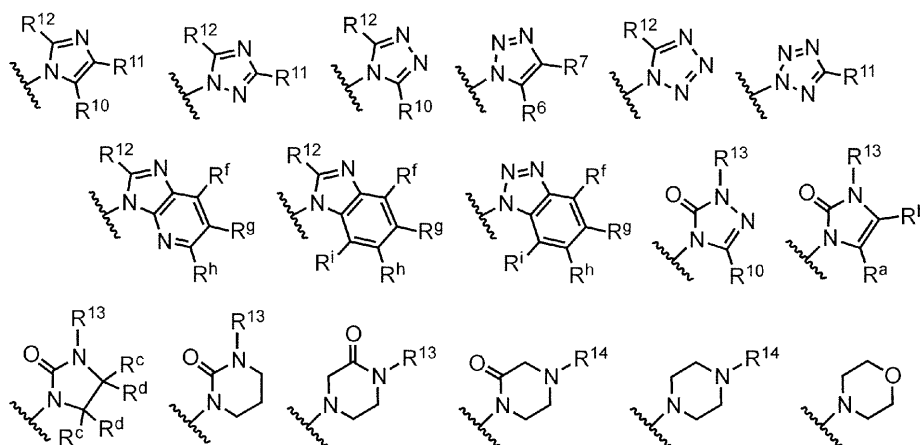
他の好ましい実施形態では、 Z はO、NHである。

【0053】

例示的实施形態では、環Aには、限定されないが、以下の：

10

【化3】



20

からなる群から選択される環が包含され、式中、

R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、 R^{10} および R^{11} が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよく；

30

R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R^{13} は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

R^{14} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

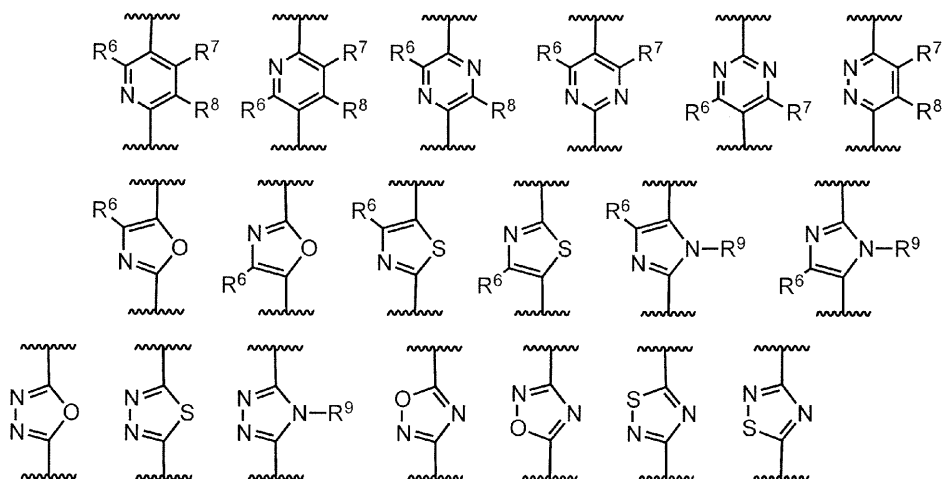
R^f 、 R^g 、 R^h および R^i は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアリルまたはアリールオキシアリルからなる群から選択される。

40

【0054】

他の例示的实施形態では、環Bとしては、限定されないが、以下の：

【化 4】



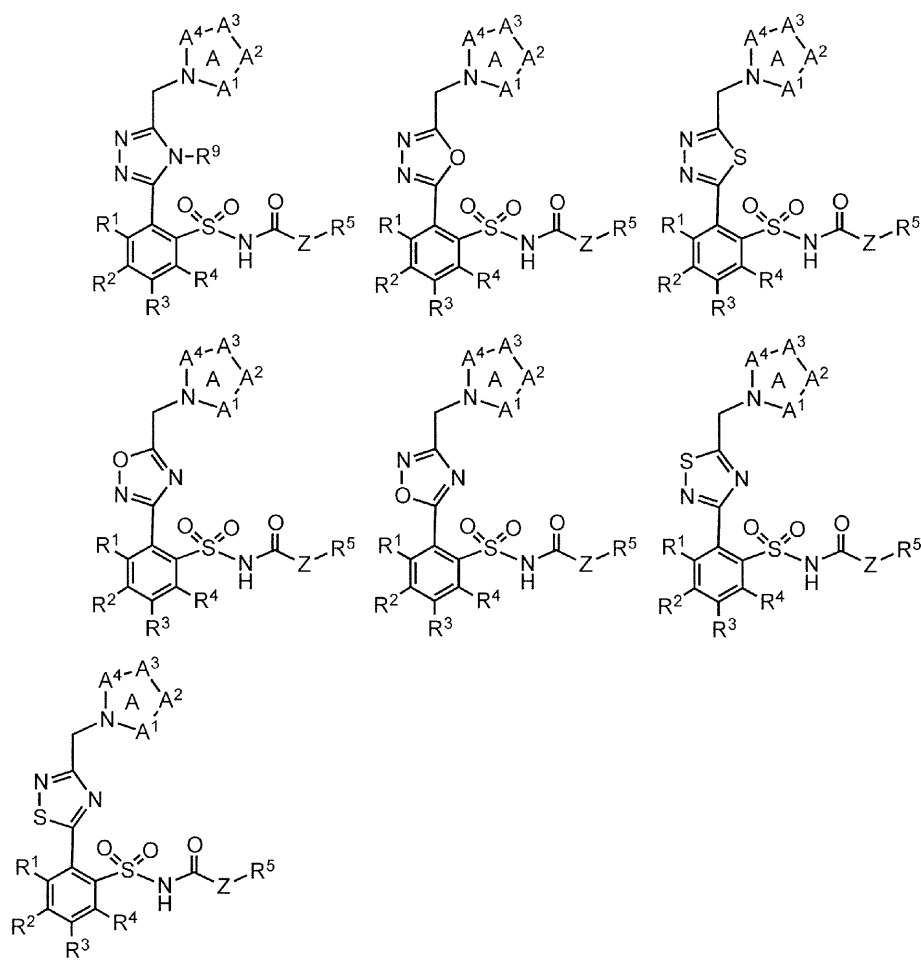
10

からなる群から選択される 5 または 6 員ヘテロアリール環が挙げられ、式中、基 R^6 、 R^7 、 R^8 および R^9 は一般式 1 と同様に定義される。

【0055】

いくつかの例示的实施形態では、提示される化合物は、以下の：

30



からなる群から選択される一般式を有し、式中、基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 A^1 、 A^2 、 A^3 、 A^4 および Z は、一般式 1 におけると同様に定義される。

【 0 0 5 6 】

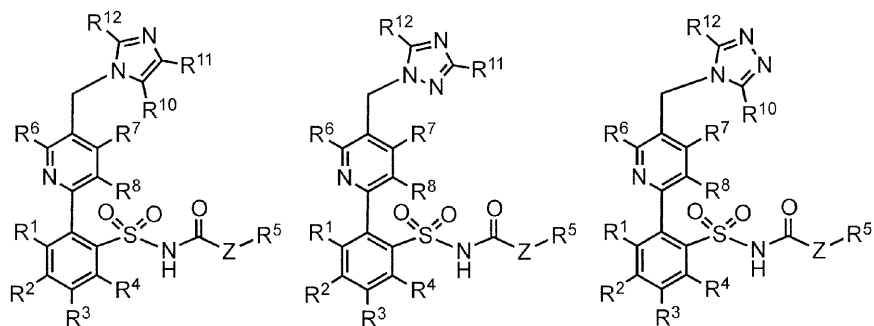
他の例示的实施形態では、提示される化合物は、以下の：

10

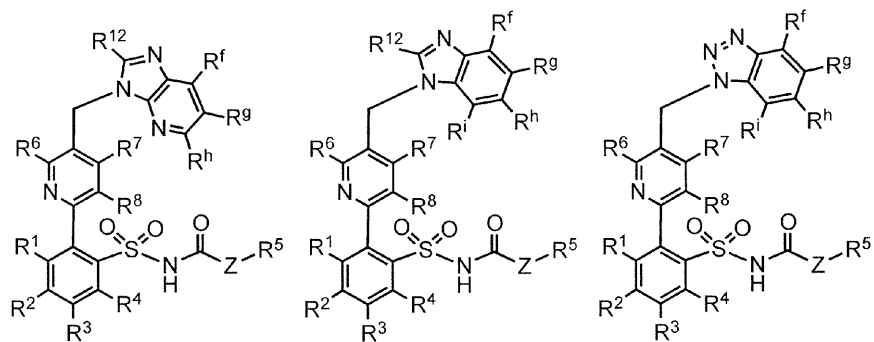
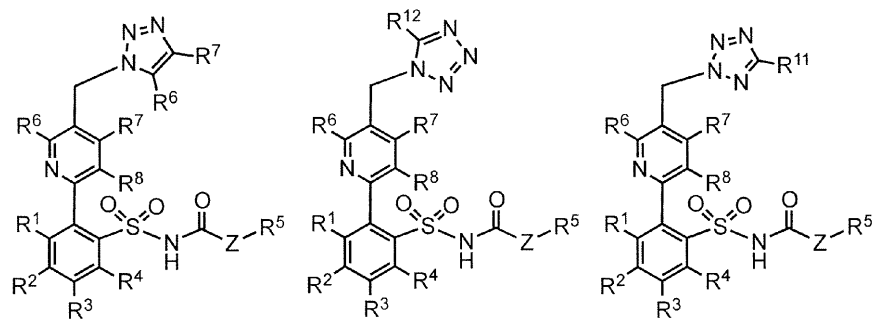
20

30

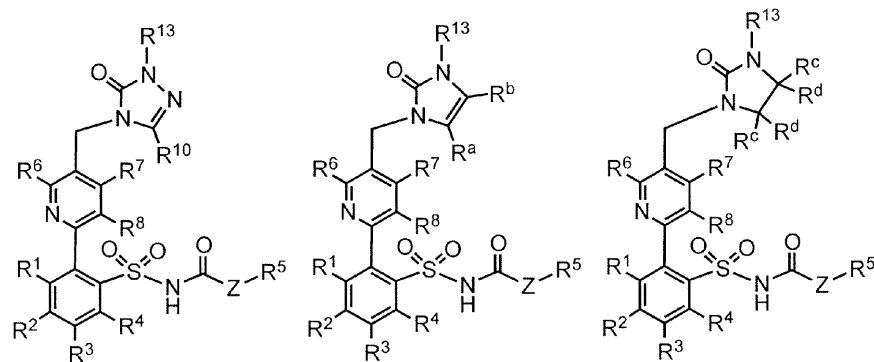
【化 6】



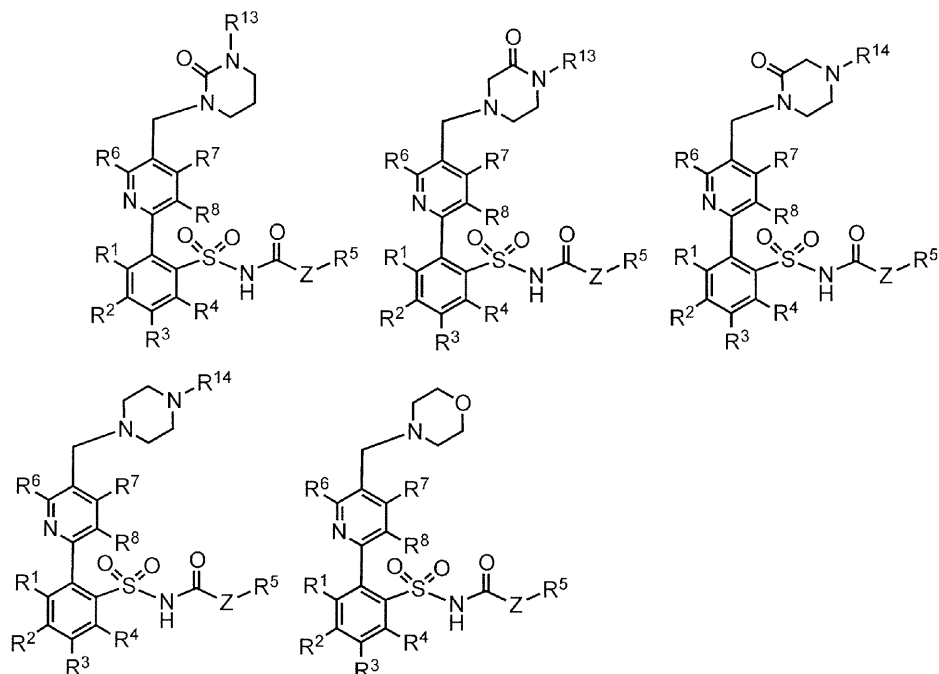
10



20



30



10

からなる群から選択される一般式を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および Z は、一般式 1 の場合と同様に定義され、

20

R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、 R^{10} および R^{11} が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R^{13} は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

30

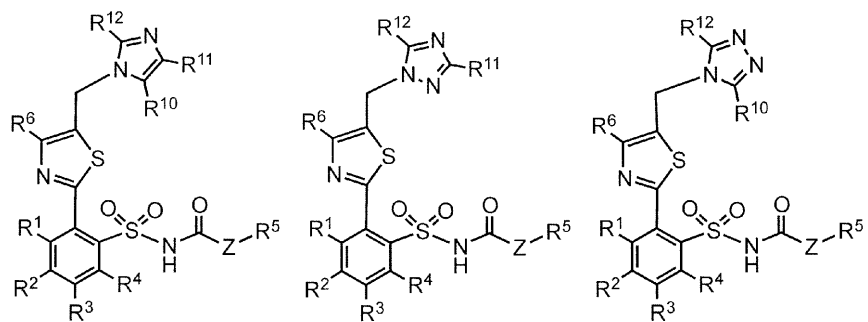
R^{14} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

R^f 、 R^g 、 R^h および R^i は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルからなる群から選択される。

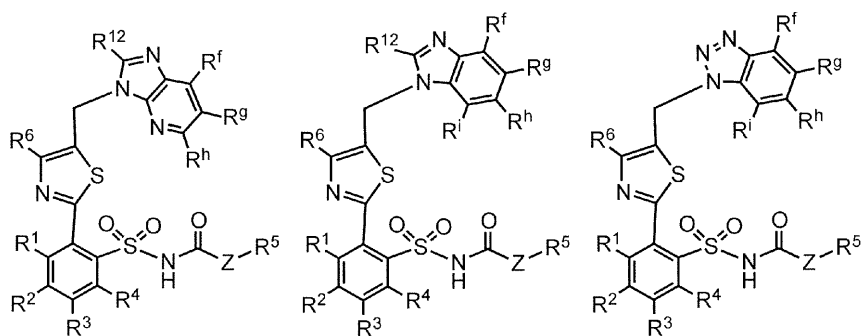
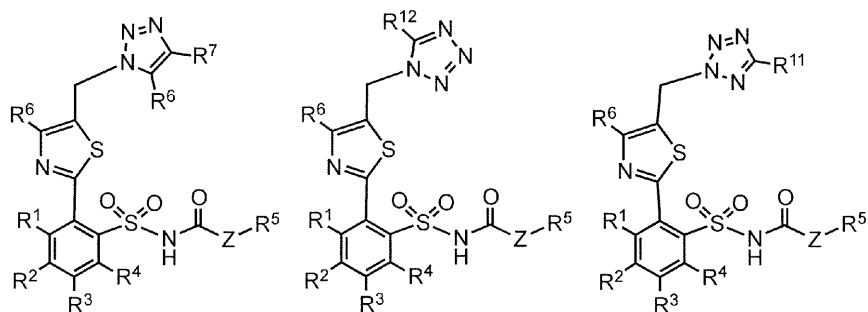
【0057】

さらなる例示の実施形態では、提示される化合物は、以下の：

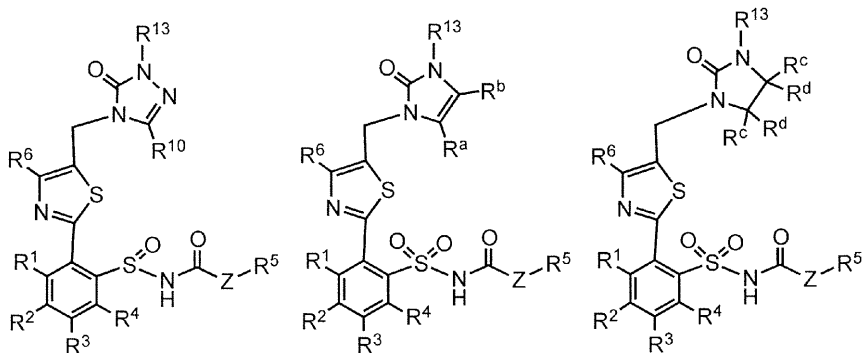
【化 7】



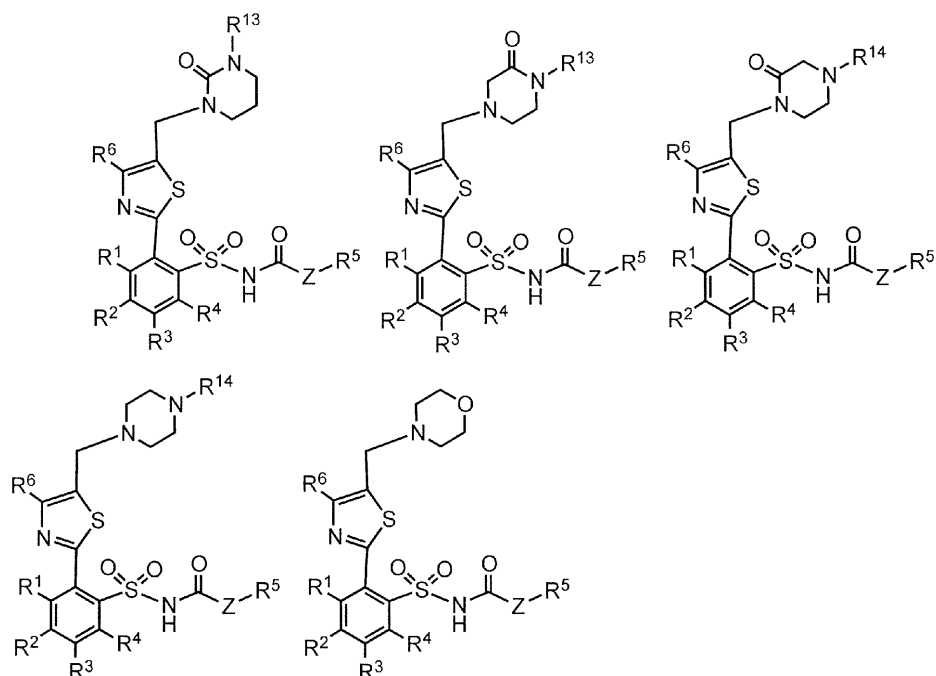
10



20



30



10

からなる群から選択される一般式を有し、式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^a、R^b、R^c、R^dおよびZは、一般式1の場合と同様に定義され、

20

R¹⁰およびR¹¹は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、R¹⁰およびR¹¹が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよく；

R¹²は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

30

R¹³は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

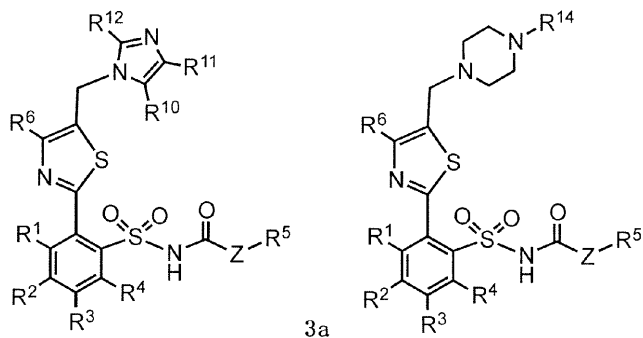
R¹⁴は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

R^f、R^g、R^hおよびRⁱは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブromo、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルからなる群から選択される。

【0058】

いくつかの好ましい実施形態では、提示される化合物は、一般式2a、bまたは3a、b：

40



R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアリル、アルコキシアリル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、 R^{10} および R^{11} が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{1 2} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R¹⁻³ は、水素、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；

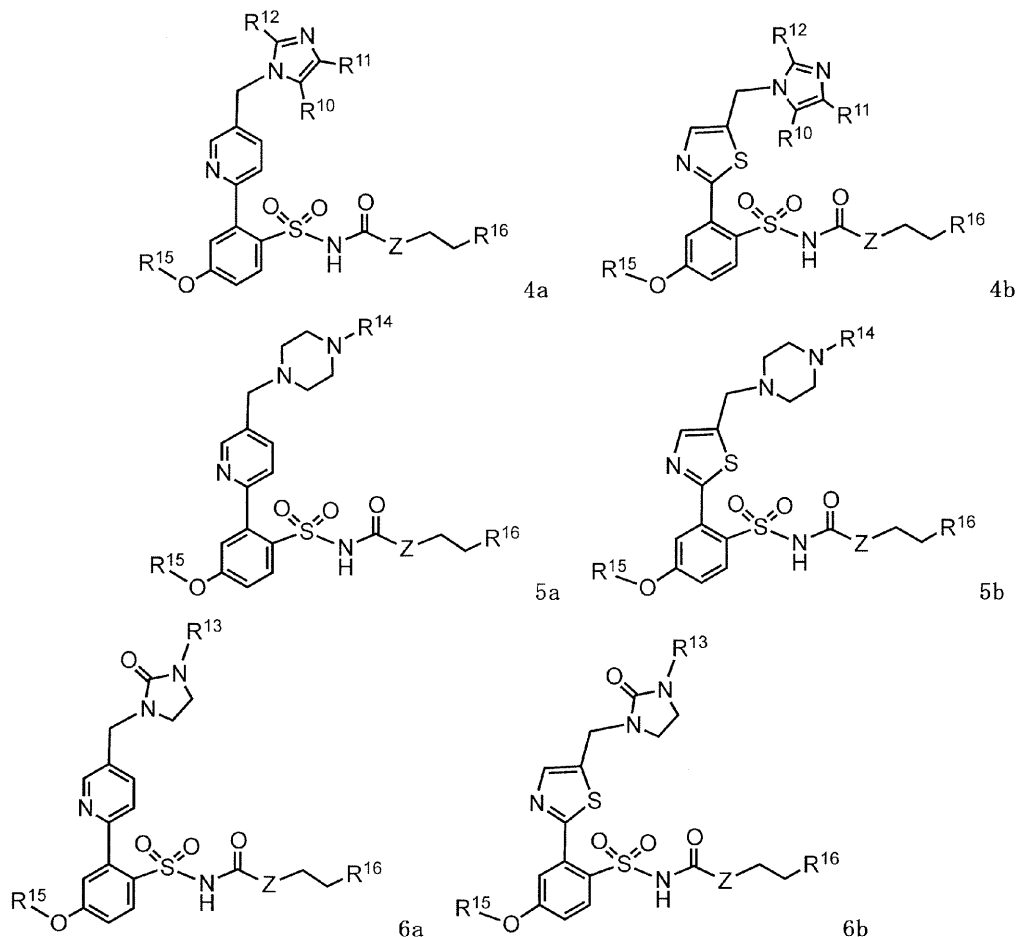
R¹⁻⁴ は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコキシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

R^f、R^g、R^hおよびRⁱは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、フルオロ、ブロモ、ヨード、ヒドロキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルコキシ、アリールオキシ、アルコキシアルキルまたはアリールオキシアルキルからなる群から選択される。

【 0 0 5 9 】

さらに好ましい実施形態では、本発明は、一般式 4 a、b、5 a、b または 6 a、b :

【化 9】



を有する化合物を提供し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d および Z は、一般式 1 の場合と同様に定義され、

R^{10} および R^{11} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシ、ホルミル、アシル、アシルアミドまたはカルボキシからなる群から選択され、但し、 R^{10} および R^{11} が連結して炭素環式、複素環式、アリールまたはヘテロアリール環を形成してもよく；

R^{12} は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシ、アリールオキシまたはアシルアミドであり；

R^{14} は、水素、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アシル、アルコシアシル、アミノアシル、ジアルキルアミノアシルまたはジアルキルアミノアシルであり；ならびに

R^{15} は、アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールメチル、ヘテロアリールメチル、トリフルオロメチルまたはペンタフルオロエチルであり；ならびに

R^{16} は、水素、ヒドロキシ、メトキシ、アルコキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、アミノ、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである。

【0060】

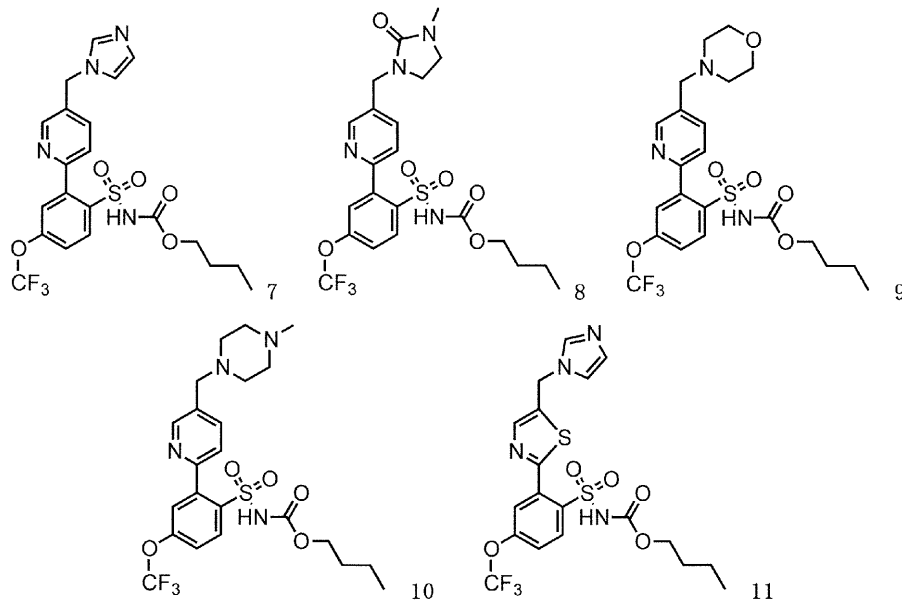
一部の例示的实施形態では、 R^{10} 、 R^{11} および R^{12} は水素であり、 R^{14} はメチルである。

他の例示的实施形態では、 R^{15} はトリフルオロメチルであり、 R^{16} はエチルである。

【 0 0 6 1 】

例示的实施形態は、化合物 7、8、9、10 および 11 により提示される：

【 化 1 0 】



10

20

【 0 0 6 2 】

C . 化合物の調製

本明細書中で提示される化合物は、当該技術分野で既知の方法により、または当該技術分野で既知であり、提示される実施例 2 ~ 5 において本明細書中で例示される一般的方法により、調製され得る。

【 0 0 6 3 】

式 1 の提示化合物は、2 つの中間体の組合せを伴う 2 つの代替的方法により調製され得る。

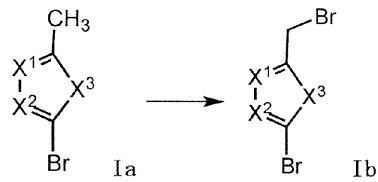
【 0 0 6 4 】

式 1 の化合物の調製のための第一の方法は、臭化ヘテロアリール中間体 I a を臭素化して中間体 I b を生成することを包含するステップ 1 で開始する。ステップ 2 では、中間体 I b を、式 I c の環 A を含有するアミン中間体と反応させて、中間体 I d を生成する。ステップ 3 では、中間体 I d を、パラジウム媒介性交差カップリング条件下で、式 I e のボロン酸またはボロン酸塩中間体（ホウ素基 B (OR)₂（式中、R は H またはアルキルである）を有する）と反応させて、式 I f の中間体を生成する。ステップ 4 では、中間体 I f の t - ブチル保護基が除去され、残りの官能基が当該技術分野で既知の方法により導入されて、式 1 の化合物を生成する。

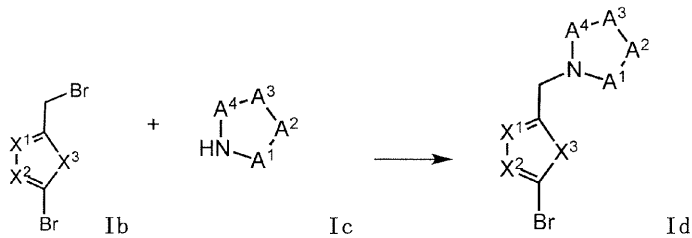
30

【化 1 1】

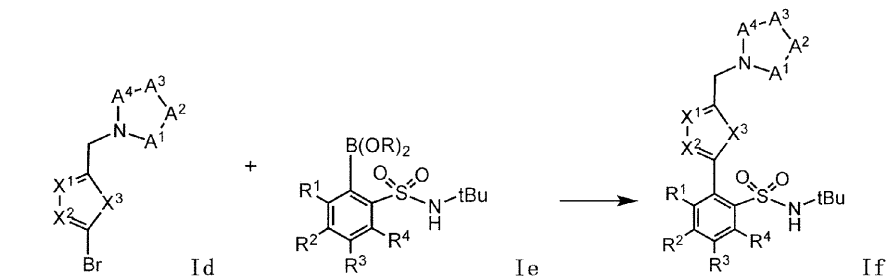
ステップ 1 :



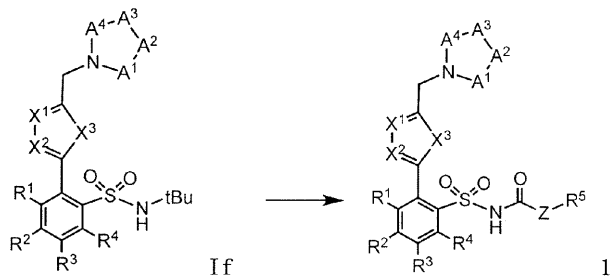
ステップ 2 :



ステップ 3 :



ステップ 4 :



【 0 0 6 5 】

第二の方法は、異なる順序のこれらのステップを包含する。ステップ 1 では、式 I e のボロン酸またはボロン酸塩を、パラジウム媒介性交差カップリング条件下で式 I a の臭化ヘテロアールと反応させて、中間体 I g を生成する。ステップ 2 では、中間体 I g は臭素化されて、中間体 I h を生成する。ステップ 3 では、中間体 I h を、式 I c の環 A を含有するアミン中間体と反応させて、中間体 I f を生成する。ステップ 4 では、中間体 I f の（上記の）t - 保護基が除去され、残りの官能基が当該技術分野で既知の方法により導入されて、式 1 の化合物を生成する。

10

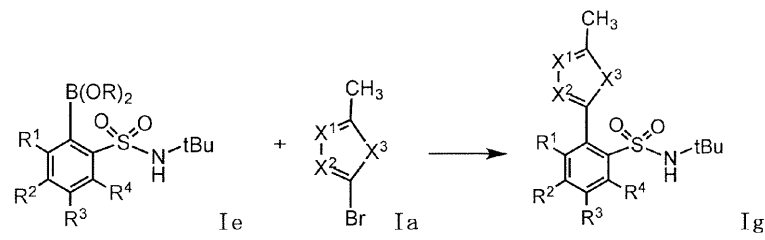
20

30

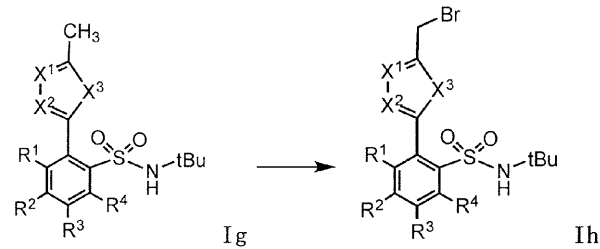
40

【化 1 2】

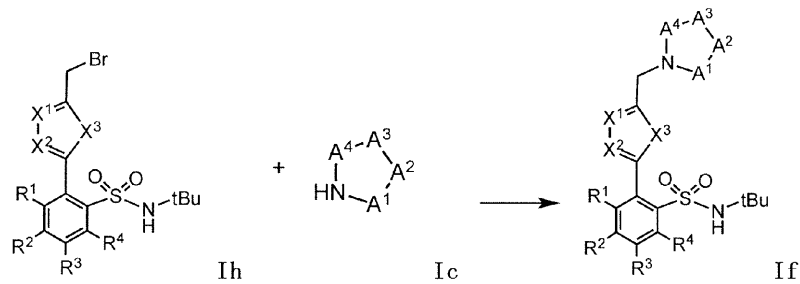
ステップ 1 :



ステップ 2 :



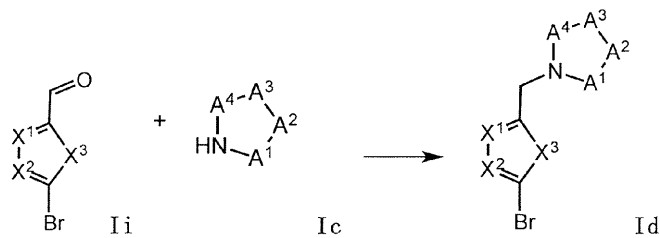
ステップ 3 :



【 0 0 6 6 】

変法において、中間体 I d は、アミン中間体 I c でアルデヒド中間体 I i を還元的アミノ化することにより調製される。

【化 1 3】



【 0 0 6 7 】

別の変法では、中間体 I f は、アミン中間体 I c でアルデヒド中間体 I j を還元的アミノ化することにより調製される。

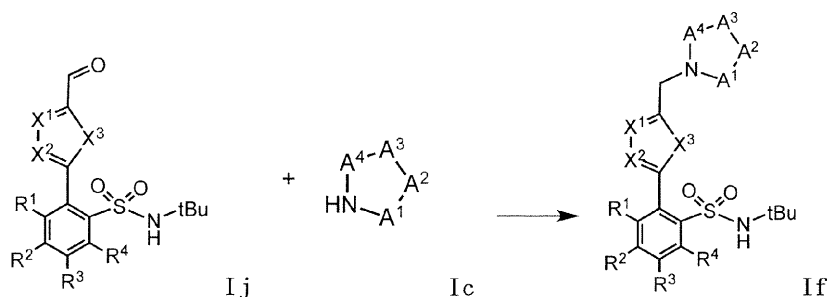
10

20

30

40

【化 1 4】



10

【0068】

D. 薬学的組成物の処方

本明細書中で提供される薬学的組成物は、治療の有効量の本明細書中で提供される化合物のうちの1つ以上またはその塩を、製薬上許容可能な担体中に含有する。

【0069】

組成物は、本明細書中で提供される1つ以上の化合物またはその塩を含有する。化合物は、好ましくは、適切な薬学的調製物に、例えば経口、頬、鼻腔内、膣、直腸、眼投与のための溶液、懸濁液、錠剤、分散性錠剤、ピル、カプセル、粉末、徐放性製剤またはエリキシルに、あるいは非経口投与のための滅菌溶液または懸濁液中に、ならびに経皮パッチ調製物および乾燥粉末吸入剤に処方される。典型的には、上記の化合物は、当該技術分野で周知の技法および手順を用いて、薬学的組成物中に処方される（例えば、Ansel Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, Fourth Edition 1985, 126 参照）。

20

【0070】

組成物中では、有効濃度の1つ以上の化合物または製薬上許容可能な誘導体が適切な担体またはビヒクルと混合される。化合物は、上記のような処方の前に、対応する塩、エステル、エノールエーテルまたはエステル、酸、塩基、溶媒和物、水和物またはプロドラッグとして誘導体化され得る。組成物中の化合物の濃度は、投与時に、病状の症候、例えば、限定されないが、心臓血管性疾患（心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤）、代謝性疾患（インスリン抵抗性および代謝症候群）、腎疾患（糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全）、肺疾患（肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息）、炎症性および自己免疫疾患（関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症）、神経学的疾患（抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病）、筋骨格性疾患（筋ジストロフィーおよび筋損傷）、繊維性疾患（瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症）、皮膚疾患（創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症）、眼疾患（黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症）、肝臓疾患（非アルコール性脂肪肝、肝臓繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝臓繊維症）、腫瘍学および関連疾患（癌および腫瘍学的支持療法）、消化器疾患（ストレス性潰瘍およびクローン病）、ならびに骨髄疾患（放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群）のうちの1つ以上を処置し、防止し、または改善する量の送達のために有効である。

30

40

【0071】

典型的には、組成物は、単一投薬量投与のために処方される。組成物を処方するために、処置症状が軽減されるかまたは改善されるよう、有効濃度で、重量分率の化合物が溶解され、懸濁され、分散され、またはそうでなければ混合される。本明細書中で提供される化合物の投与に適した薬学的担体またはビヒクルとしては、特定投与方式に適していると

50

当業者に既知の任意のこのような担体が挙げられる。

【0072】

さらに、化合物は、組成物中の薬学的活性成分として処方され得るし、あるいは他の活性成分と組み合わせられ得る。リポソーム懸濁液、例えば組織標的化リポソーム、例えば腫瘍標的化リポソームも、製薬上許容可能な担体として適切であり得る。これらは、当業者に既知の方法により調製され得る。例えば、リポソーム製剤は、米国特許第4,522,811号に記載されたように調製され得る。要するに、リポソーム、例えば多重層小胞(MLV)は、フラスコの内側で卵ホスファチジルコリンおよび脳ホスファチジルセリン(7:3のモル比)を乾かすことにより形成され得る。二価陽イオンを欠くリン酸塩緩衝生理食塩水(PBS)中の本明細書中で提供される化合物の溶液が添加され、脂質皮膜が分散されるまでフラスコを振盪する。その結果生じる小胞を洗浄して、非封入化合物を除去し、遠心分離によりペレット化して、次にPBS中に再懸濁する。

10

【0073】

活性化化合物は、処置される患者に及ぼす望ましくない副作用の非存在下で治療的に有用な作用を発揮するのに十分な量で、製薬上許容可能な担体中に含まれる。治療的有效濃度は、本明細書中に記載される*in vitro*および*in vivo*系で化合物を試験し、次いでヒトのための投与量に関してそれから外挿することにより、経験的に決定され得る。

【0074】

薬学的組成物中の活性化化合物の濃度は、活性化化合物の吸収、不活性化および排出速度、化合物の物理化学的特質、投与計画および投与される量、ならびに当業者に既知のその他の因子によって決まる。例えば、送達される量は、関連する疾患または障害の症候、例えば、限定されないが、心臓血管性疾患(心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤)、代謝性疾患(インスリン抵抗性および代謝症候群)、腎疾患(糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全)、肺疾患(肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息)、炎症性および自己免疫疾患(関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症)、神経学的疾患(抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病)、筋骨格性疾患(筋ジストロフィーおよび筋損傷)、繊維性疾患(瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症)、皮膚疾患(創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症)、眼疾患(黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症)、肝臓疾患(非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症)、腫瘍学および関連疾患(癌および腫瘍学的支持療法)、消化器疾患(ストレス性潰瘍およびクローン病)、ならびに骨髄疾患(放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群)のうちの1つ以上を改善するのに十分である。

20

30

【0075】

典型的には、治療的に有効な投与量は、約0.1 ng/mlから約50~100 µg/mlまでの活性成分の血清または血漿濃度を生じるべきである。薬学的組成物は、典型的には、約0.001 mg~約100 mgの化合物/体重1 kg/日の投与量を提供すべきである。薬学的単位剤形は、約1 mg~約2,000 mg、好ましくは約10~約200 mgの必須活性成分または必須活性成分/単位剤形を提供するよう調製される。

40

【0076】

活性成分は、直ちに投与され得るし、または間隔を置いて投与されるべき用量をより少ない多数の量に分けられ得る。精確な投与量および処置持続期間は、処置されている疾患の一関数であり、既知の試験プロトコルを用いて、あるいは*in vivo*または*in vitro*試験データからの外挿により、経験的に決定され得る、と理解される。濃度および投与量の値は、軽減されるべき症状の重症度に伴って変わり得る、ということに留

50

意すべきである。さらに、任意の特定被験体に関して、具体的投与量レジメンは、個々の必要性および組成物の投与を施しているかまたは指図している人の専門的判断によって、経時的に調整されるべきであると、そして本明細書中に記述される濃度範囲は単なる例であって、特許請求される組成物の範囲または働きを限定するものではない、と理解されるべきである。

【0077】

製薬上許容可能な誘導体としては、酸、塩基、エノールエーテルおよびエステル、エステル、水和物、溶媒和物およびプロドラッグ形態が挙げられる。誘導体は、その薬物動態特性が対応する中性化合物より優れているよう選択される。

【0078】

したがって、有効濃度または量の明細書中に記載される化合物のうちの1つ以上またはその製薬上許容可能な誘導体は、全身的、局所的、局在的投与のために適切な薬学的担体またはビヒクルと混合されて、薬学的組成物を生成する。化合物は、心臓血管性疾患（心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤）、代謝性疾患（インスリン抵抗性および代謝症候群）、腎疾患（糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全）、肺疾患（肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息）、炎症性および自己免疫疾患（関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症）、神経学的疾患（抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病）、筋骨格性疾患（筋ジストロフィーおよび筋損傷）、繊維性疾患（瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症）、皮膚疾患（創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症）、眼疾患（黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症）、肝臓疾患（非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症）、腫瘍学および関連疾患（癌および腫瘍学的支持療法）、消化器疾患（ストレス性潰瘍およびクローン病）、ならびに骨髄疾患（放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群）に関連した疾患または障害の1つ以上の症候を改善するために、あるいはそれらに関連した疾患または障害を処置するかまたは防止するために有効な量で含まれる。組成物中の活性化合物の濃度は、活性化合物の吸収、不活性化および排出速度、投与計画、投与される量、特定の処方、ならびに当業者に既知のその他の因子によって決まる。

【0079】

組成物は、適切な経路により、例えば経口的に、非経口的に、静脈内に、腔、鼻孔内、頬、舌下、直腸的に、眼に、局所的に、および局在的に投与されるよう意図される。経口投与に関しては、カプセルおよび錠剤が目下好ましい。組成物は、液体、半液体または固体形態であり、各投与経路に適したやり方で処方される。好ましい投与方式としては、非経口および経口投与方式が挙げられる。経口投与が、今のところ最も好ましい。

【0080】

非経口、皮内、皮下または局所的適用のために用いられる溶液または懸濁液としては、以下の構成成分のいずれかが挙げられ得る：滅菌希釈剤、例えば注射用の水、生理食塩溶液、不揮発性油、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、β-シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル（登録商標）-シクロデキストリン、カルボキシメチルセルロースコロイド溶液、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたはその他の合成溶媒；抗菌剤、例えばベンジルアルコールおよびメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸および亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、例えばエチレンジアミン四酢酸（EDTA）；緩衝剤、例えば酢酸塩、クエン酸塩およびリン酸塩；ならびに張度の調整のための作用物質、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口調製物は、ガラス製、プラスチック製または他の適切な材料から作られるアンプル、使い捨て注射器、あるいは単一または多用量投与バイアル中に封入され得る。

【 0 0 8 1 】

別の実施形態では、生物活性脂質（単数または複数）は、ポリマー製剤、例えば、限定されないが、ポリ-D, L-乳酸-コ-グリコール酸（PLGA）、ポリ乳酸（PLA）、PLA-PLGAコポリマー、ポリカプロラクトン粒子、およびキトサンナノ粒子中で投与される。

【 0 0 8 2 】

化合物が不十分な溶解性を示す場合、化合物を可溶化するための方法が用いられ得る。このような方法は当業者に既知であり、例としては、限定されないが、共溶媒、例えばジメチルスルホキシド（DMSO）を用いること、界面活性剤、例えばトウイーン（登録商標）を用いること、または重炭酸ナトリウム水溶液中での溶解が挙げられる。

10

【 0 0 8 3 】

化合物（単数または複数）の混合または添加時、その結果生じる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液等であり得る。その結果生じる混合物の形態は、多数の因子、例えば意図される投与方式、および選定担体またはビヒクル中の化合物の溶解性によって決まる。有効濃度は、処置される疾患、障害または症状の症候を改善するために十分であり、経験的に決定され得る。

【 0 0 8 4 】

本発明の薬学的組成物は、適量の化合物または製薬上許容可能なその誘導体を含有する単位剤形で、例えば錠剤、カプセル、ピル、粉末、顆粒、滅菌非経口溶液または懸濁液、および経口溶液または懸濁液、ならびに油-水エマルジョン中で、ヒトおよび動物への投与のために有益に提供され得る。薬学的治療的活性化合物およびその誘導体は、典型的には、単位剤形または多重剤形で処方され、投与される。単位用量形態は、本明細書中で用いる場合、ヒトおよび動物被験体に適した、そして当該技術分野で既知であるように独立して包装された物理的離散単位を指す。各単位用量は、所望の治療的効果を生じるのに十分な予定量の治療的活性化合物を、必要な薬学的担体、ビヒクルまたは希釈剤と関連して含有する。単位用量形態の例としては、アンプルおよび注射器、ならびに独立包装型錠剤またはカプセルが挙げられる。単位用量形態は、画分で、またはその倍数で、投与され得る。多用量投与形態は、分離単位用量形態で投与されるべき単一容器中に包装される複数の同一単位剤形である。多用量投与形態の例としては、錠剤またはカプセルのバイアル、ボトル、もしくはポイントまたはガロンのボトルが挙げられる。それゆえ、多用量投与形態は、包装に際して分離されない単位用量の倍数である。

20

30

【 0 0 8 5 】

組成物は、活性成分とともに、希釈剤、例えばラクトース、スクロース、リン酸二カルシウムまたはカルボキシメチルセルロース；滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびタルク；ならびに結合剤、例えばデンプン、天然ゴム、例えばアラビアゴム、ゼラチン、グルコース、糖蜜、ポリビニルピロリジン、セルロースおよびその誘導体、ポビドン、クロスポビドン、ならびに当業者に既知のその他のこのような結合剤を含有し得る。液体の薬学的に投与可能な組成物は、例えば、上記のような活性化合物および任意の薬学的アジュバントを、担体、例えば水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノール等の中で、溶解し、分散し、またはそうでなければ混合し、それにより溶液または懸濁液を生成することにより、調製され得る。所望により、投与されるべき薬学的組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば湿潤剤、乳化剤または可溶化剤、pH緩衝剤等、例えば酢酸塩、クエン酸ナトリウム、シクロデキストリン誘導体、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミン酢酸ナトリウム、トリエタノールアミンオレエートおよびその他のこのような作用物質も含有し得る。このような剤形を調製する実際の方法は当業者に既知であり、あるいは当業者に明らかになる；例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975参照。投与されるべき組成物または製剤は、任意の事象で、処置被験体の症候を軽減するのに十分な量の活性化合物を含有する。

40

50

【 0 0 8 6 】

0 . 0 0 5 % ~ 1 0 0 % の範囲の活性成分を、非毒性担体からなる残余とともに含有する剤形または組成物が、調製され得る。経口投与に関しては、通常用いられる賦形剤、例えば薬学等級のマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルカム、セルロース誘導体、クロスカルメロースナトリウム、グルコース、スクロース、炭酸マグネシウムまたはサッカリンナトリウムのうちのいずれかを混入することにより、製薬上許容可能な非毒性組成物が形成される。このような組成物としては、溶液、懸濁液、錠剤、カプセル、粉末および徐放性製剤、例えば、限定されないが、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系、ならびに生分解性、生体適合性ポリマー、例えばコラーゲン、エチレンビニルアセテート、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸等が挙げられる。これらの組成物の調製のための方法は、当業者に既知である。意図される組成物は、0 . 0 0 1 % ~ 1 0 0 % の活性成分、好ましくは0 . 1 ~ 8 5 %、典型的には7 5 ~ 9 5 % の活性成分を含有し得る。

10

【 0 0 8 7 】

活性化合物または製薬上許容可能な誘導体は、身体からの迅速排除に対して化合物を保護する担体、例えば持効性製剤またはコーティングを伴って調製され得る。

【 0 0 8 8 】

組成物は、特性の所望の組合せを得るために、他の活性化合物を含み得る。本明細書中で提供される化合物、または本明細書中に記載されるようなその製薬上許容可能な誘導体は、さらにまた、治療または予防目的のために、本明細書中の上記で言及されたような疾患または医学的症状、例えば、限定されないが、心臓血管性疾患（心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤）、代謝性疾患（インスリン抵抗性および代謝症候群）、腎疾患（糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全）、肺疾患（肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息）、炎症性および自己免疫疾患（関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症）、神経学的疾患（抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病）、筋骨格性疾患（筋ジストロフィーおよび筋損傷）、繊維性疾患（瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症）、皮膚疾患（創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症）、眼疾患（黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症）、肝臓疾患（非アルコール性脂肪肝、肝臓繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝臓繊維症）、腫瘍学的および関連疾患（癌および腫瘍学的支持療法）、消化器疾患（ストレス性潰瘍およびクローン病）、ならびに骨髄疾患（放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群）のうちの1つ以上を処置するのに有益であると一般的技術分野で既知の別の薬理学的作用物質と一緒に、有益に投与され得る。このような併用療法は、本明細書中で提供される処置の組成物および方法のさらなる態様を構成する、と理解されるべきである。

20

30

【 0 0 8 9 】

1 . 経口または粘膜皮膚投与のための組成物

経口的薬学的剤形は、固体、ゲルまたは液体である。固体剤形は、錠剤、カプセル、顆粒および原薬粉末である。経口錠剤の型としては、腸溶性被覆、糖衣または皮膜被覆され得る圧縮、咀嚼口ゼンジおよび錠剤が挙げられる。カプセルは硬質または軟質ゼラチンカプセルであり得るし、一方、顆粒および粉末は、当業者に既知の他の成分の組合せを伴う非発泡性または発泡性形態で提供され得る。

40

【 0 0 9 0 】

ある実施形態では、製剤は、固体在家、好ましくはカプセル、坐薬、迅速溶解形態（例えば、皮膜およびred i錠剤）または錠剤である。錠剤、ピル、カプセル、トローチ等は、以下の成分のうちのいずれかを含有し得る：崩壊剤、潤滑剤、滑剤、甘味剤および風

50

味剤。

【 0 0 9 1 】

結合剤の例としては、微晶質セルロース、トラガカントゴム、グルコース溶液、アラビアゴム、ゼラチン溶液、スクロースおよびデンプンペーストが挙げられる。潤滑剤としては、タルク、デンプン、ステアリン酸マグネシウムまたはカルシウム、リコポリウムおよびステアリン酸が挙げられる。希釈剤としては、例えばラクトース、スクロース、デンプン、カオリン、塩、マンニトールおよびリン酸二カルシウムが挙げられる。滑剤としては、限定されないが、コロイド二酸化ケイ素が挙げられる。崩壊剤としては、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム、アルギン酸、コーンスターチ、ジャガイモデンプン、ベントナイト、メチルセルロース、寒天およびカルボキシメチルセルロースが挙げられる。着色剤としては、例えば、承認認証済み水溶性 F D および C 染料、その混合物、ならびにアルミナ水和物上に懸濁される水不溶性 F D および C 染料が挙げられる。甘味剤としては、スクロース、ラクトース、マンニトールおよび人工甘味剤、例えばサッカリン、ならびに任意数の噴霧乾燥フレーバーが挙げられる。風味剤としては、植物、例えば果物から抽出される天然フレーバーおよび化合物の合成配合物、例えば限定されないが、ペパーミントおよびサリチル酸メチルが挙げられ、これらは快味を生じる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウラルエーテルが挙げられる。催吐性コーティングとしては、脂肪酸、脂肪、蠟、シェラック、アンモニア化シェラックおよび酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。皮膜コーティングとしては、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール 4 0 0 0 および酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。

10

20

【 0 0 9 2 】

経口投与が所望される場合、化合物は、胃の酸性環境からそれを保護する組成物中で提供され得る。例えば、組成物は、胃の中でその一体性を保持し、腸で活性化合物を放出する腸溶性コーティング中に処方され得る。組成物は、さらにまた、制酸性または他のこのような成分と組み合わせて処方され得る。

【 0 0 9 3 】

投与単位形態がカプセルである場合、それは、上記の型の物質のほかに、液体担体、例えば脂肪油を含有し得る。さらに、投与単位形態は、投与量単位の物理的形態を改変する種々の他の物質、例えば糖およびその他の腸溶性作用物質のコーティングを含有し得る。化合物は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエファー、スプリングル、チューインガム等の構成成分としても投与され得る。シロップは、活性化合物のほかに、甘味剤としてのスクロース、ならびにある種の防腐剤、染料および着色剤、風味剤を含有し得る。

30

【 0 0 9 4 】

活性物質は、さらにまた、所望の作用を減じないその他の活性物質と、あるいは所望の作用を補足する物質、例えば制酸剤、H₂遮断剤および利尿剤と混合され得る。活性成分は、本明細書中に記載されるような化合物またはその製薬上許容可能な誘導体である。高濃度の、約 9 8 重量%までの活性成分が含まれ得る。

【 0 0 9 5 】

錠剤中に含まれる製薬上許容可能な担体は、結合剤、潤滑剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、風味剤および湿潤剤である。腸溶性被覆錠剤は、腸溶性コーティングのため、胃酸の作用を阻止し、中性またはアルカリ性の腸で溶解し、または崩壊する。糖衣錠は、製薬上許容可能な物質の異なる層が適用される圧縮錠剤である。皮膜被覆錠剤は、ポリマーまたはその他の適切なコーティングで被覆された圧縮錠剤である。多重圧縮錠剤は、前記の製薬上許容可能な物質を利用して 1 回より多く圧縮することにより製造される圧縮錠剤である。着色剤は、上記剤形でも用いられ得る。風味および甘味剤は、圧縮錠剤、糖衣錠、多重圧縮および咀嚼錠剤に用いられる。風味および甘味剤は、咀嚼錠およびロゼンジの形成に特に有用である。

40

【 0 0 9 6 】

50

液体経口剤形としては、水溶液、乳濁液、懸濁液、非発泡性顆粒から再構成される溶液および／または懸濁液、ならびに発泡性顆粒から再構成される発泡性調製物が挙げられる。水溶液としては、例えばエリキシルおよびシロップが挙げられる。乳濁液は、水中油型または油中水型である。

【 0 0 9 7 】

エリキシルは、透明の、甘味付けされた、ヒドロアルコール調製物である。エリキシル中に用いられる製薬上許容可能な担体としては、溶媒が挙げられる。シロップは、糖、例えばスクロースの濃縮水溶液であり、防腐剤を含有し得る。乳濁液は、1つの液体が別の液体全体に小球体の形態で分散される二相系である。乳濁液中に用いられる製薬上許容可能な担体は、非水性液体、乳化剤および防腐剤である。懸濁液は、製薬上許容可能な沈澱防止剤および防腐剤を用いる。液体経口剤形に再構成されるべき非発泡性顆粒中に用いられる製薬上許容可能な物質としては、希釈剤、甘味剤および湿潤剤が挙げられる。液体経口剤形に再構成されるべき発泡性顆粒中に用いられる製薬上許容可能な物質としては、有機酸および二酸化炭素源が挙げられる。着色および風味剤は、上記の剤形の全てに用いられる。

【 0 0 9 8 】

溶媒としては、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコールおよびシロップが挙げられる。防腐剤の例としては、グリセリン、メチルおよびプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウムおよびアルコールが挙げられる。乳濁液中に用いられる非水性液体の例としては、ゼラチン、アラビアゴム、トラガカントゴム、ベントナイトおよび界面活性剤、例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートが挙げられる。沈澱防止剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカントゴム、ビーガムおよびアラビアゴムが挙げられる。希釈剤としては、ラクトースおよびスクロースが挙げられる。甘味剤としては、スクロース、シロップ、グリセリンおよび人工甘味剤、例えばサッカリンが挙げられる。湿潤剤としては、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレートおよびポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。有機酸としては、クエン酸および酒石酸が挙げられる。二酸化炭素源としては、重炭酸ナトリウムおよび炭酸ナトリウムが挙げられる。着色剤としては、承認認証済み水溶性FDおよびC染料、ならびにその混合物のいずれかが挙げられる。風味剤としては、植物、例えば果物から抽出された天然フレーバー、および化合物の合成配合物が挙げられ、これらは快味感覚を生じる。

【 0 0 9 9 】

固体剤形に関しては、例えば炭酸プロピレン、植物油またはトリグリセリド中の溶液または懸濁液が、好ましくはゼラチンカプセル中に封入される。このような溶液、ならびにその調製および封入は、米国特許第4,328,245号、第4,409,239号および第4,410,545号に開示されている。液体剤形に関しては、例えばポリエチレングリコールちゅうの溶液は、投与のために容易に測定されるのに十分な量の製薬上許容可能な液体担体、例えば水で希釈され得る。

【 0 1 0 0 】

あるいは、液体または半固体経口製剤は、植物油、グリコール、トリグリセリド、プロピレングリコールエステル（例えば、炭酸プロピレン）およびその他のこのような担体中に活性化化合物または塩を溶解するかまたは分散し、これらの溶液または懸濁液を硬質または軟質ゼラチンカプセル外殻中に封入することにより調製され得る。その他の有用な製剤としては、米国特許Re 28,818および第4,358,603号（その関連部分は、参照により本明細書中で援用される）で記述されたものが挙げられる。要するに、このような製剤としては、限定されないが、本明細書中で提供される化合物、ジアルキル化モノまたはポリアルキレングリコール、例えば、限定されないが、1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル（ここで、350、550および750は、ポリエチレン

10

20

30

40

50

グリコールのおよその平均分子量を指す)、ならびに1つ以上の酸化防止剤、例えばブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、チオジプロピオン酸およびそのエステル、ならびにジチオカルバメートを含有するものが挙げられる。

【0101】

その他の製剤としては、限定されないが、水性アルコール溶液、例えば製薬上許容可能なアセタルが挙げられる。これらの製剤中に用いられるアルコールは、1つ以上のヒドロキシル基を有する任意の製薬上許容可能な水混和性溶媒、例えば、限定されないが、プロピレングリコールおよびエタノールである。アセタルとしては、限定されないが、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタル、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタルが挙げられる。

10

【0102】

すべての実施形態において、錠剤およびカプセル製剤は、活性成分の溶解を改変するかまたは持続するために、当業者に既知のように被覆され得る。したがって、例えばそれらは、慣用的腸溶性消化可能コーティング、例えばフェニルサリチレート、蠟および酢酸フタル酸セルロースで被覆され得る。

【0103】

2. 注射剤、溶液および乳濁液

皮下、筋肉内または静脈内の注射により一般的に特性化される非経口投与も、本明細書中で意図される。注射剤は、液体溶液または懸濁液、注射の前の液体中の溶液または懸濁液に適した固体として、あるいは乳濁液として、慣用的形態で調製され得る。適切な賦形剤は、例えば水、生理食塩水、デキストロース、グリセロールまたはエタノールである。さらに、所望により、投与されるべき薬学的組成物は、少量の非毒性補助物質、例えば湿潤または乳化剤、pH緩衝剤、安定化剤、溶解性増強剤、ならびにその他のこのような作用物質、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、トリエタノールアミンオレエートおよびシクロデキストリンも含有し得る。一定レベルの投与量が保持されるよう(例えば米国特許第3,719,795号参照)、緩徐放出または持続放出系の植え込みも、本明細書中で意図される。要するに、本明細書中で提供される化合物は、体液中で不溶性である外部高分子膜、例えばポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/エチルアクリレートコポリマー、エチレン/ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリビニルクロリド、ビニルアセテートとのビニルクロリドコポリマー、ビニリデンクロリド、エチレンおよびプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エポキシクロロヒドリンゴム、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、エチレン/酢酸ビニル/ビニルアルコールターポリマー、およびエチレン/ビニルオキシエタノールコポリマーにより取り囲まれる固体内部マトリックス、例えばポリメチルメタクリレート、ポリブチルメタクリレート、可塑化または非可塑化ポリビニルクロリド、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソプレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-ビニルアセテートコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネートコポリマー、親水性ポリマー、例えばアクリル酸およびメタクリル酸のエステルのヒドロゲル、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコールおよび架橋部分加水分解化ポリビニルアセテート中に分散される。化合物は、放出速度制御ステップにおいて、外部高分子膜を通して拡散する。このような非経口組成物中に含有される活性化合物のパーセンテージは、大いに、その特異的性質、ならびに化合物の活性および被験体の要求によって決まる。

20

30

40

【0104】

組成物の非経口投与は、皮内、静脈内、皮下および筋肉内投与を包含する。非経口投与のための調製物としては、注射用に準備された滅菌溶液、滅菌乾燥可溶性生成物、例えば使用直前に溶媒と組み合わせるよう準備された凍結乾燥粉末、例えば皮下錠剤、注射用に

50

準備された滅菌懸濁液、使用直前にビヒクルと組み合わせられるよう準備された滅菌乾燥不溶性生成物、および滅菌乳濁液が挙げられる。溶液は、水性または非水性であり得る。

【0105】

静脈内投与される場合、適切な担体としては、生理食塩水またはリン酸塩緩衝化生理食塩水（PBS）、ならびに増粘剤および可溶化剤、例えばグルコース、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールならびにその混合物を含有する溶液が挙げられる。

【0106】

非経口調製物に用いられる製薬上許容可能な担体としては、水性ビヒクル、非水性ビヒクル、抗菌剤、等張剤、緩衝剤、酸化防止剤、局所麻酔剤、沈澱防止剤および分散剤、乳化剤、金属イオン封鎖剤またはキレート剤、ならびにその他の製薬上許容可能な物質が挙げられる。

【0107】

水性ビヒクルの例としては、塩化ナトリウム注射液、リンガー注射液、等張デキストロース注射液、滅菌水注射液、デキストロースおよび乳酸塩リンガー注射液が挙げられる。非水性非経口ビヒクルとしては、植物起源の不揮発性油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油および落花生油が挙げられる。静細菌または静真菌濃度での抗菌剤が、多用量容器中に入れられた非経口調製物に添加されなければならないが、それらの例としては、フェノールまたはクレゾール、マーキュリアル、ベンジルアルコール、クロロブタノール、メチルおよびプロピル p - ヒドロキシ安息香酸エステル、チメロサル、塩化ベンズアルコニウムおよび塩化ベンズエトニウムが挙げられる。等張剤としては、塩化ナトリウムおよびデキストロースが挙げられる。緩衝剤としては、リン酸塩およびクエン酸塩が挙げられる。酸化防止剤としては、硫酸水素ナトリウムが挙げられる。局所麻酔剤としては、塩酸プロカインが挙げられる。沈澱防止剤および分散剤としては、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンが挙げられる。乳化剤としては、ポリソルベート 80（トウイーン（登録商標）80）が挙げられる。金属イオンの封鎖剤またはキレート剤としては、EDTA が挙げられる。薬学的担体としては、水混和性ビヒクルに関してはエチルアルコール、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコール、pH 調節に関しては水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸または乳酸も挙げられる。

【0108】

薬学的活性化合物の濃度は、注射が所望の薬理学的作用を生じるために有効な量を提供するよう、調整される。正確な用量は、当該技術分野で既知であるように、患者または動物の年齢、体重および症状によって決まる。

【0109】

単位用量非経口調製物は、アンプル、バイアルまたは針を有する注射器に入れられる。非経口投与のための調製物はすべて、当該技術分野で既知であり且つ実行されているように、滅菌でなければならない。

【0110】

例証的に、活性化合物を含有する滅菌水性溶液の静脈内または動脈内注入は、有効な投与方式である。別の実施形態は、所望の薬理学的作用を生じるために必要な場合に注射される活性物質を含有する滅菌水性または油性溶液または懸濁液である。

【0111】

注射剤は、局所および全身投与のために意図される。典型的には、治療の有効投与量は、処置組織（単数または複数）に対して、少なくとも約 0.1 % w / w ~ 約 90 % w / w までまたはそれ以上、好ましくは 1 % w / w より高い活性化合物の濃度を含有するよう処方される。活性成分は 1 回で投与され得るし、または多数の小用量に分けて時間の間隔を置いて投与され得る。精確な投与量および処置持続期間は、処置されている組織の一関数であり、既知の試験プロトコルを用いて、あるいは *in vivo* または *in vitro* 試験データからの外挿により、経験的に決定され得る、と理解される。濃度および投

与量の値は、処置される個体の年齢に伴って変わり得る、ということに留意すべきである。さらに、任意の特定被験体に関して、具体的投与量レジメンは、個々の必要性および製剤の投与を施しているかまたは指図している人の専門的判断によって、経時的に調整されるべきであると、そして本明細書中に記述される濃度範囲は単なる例であって、特許請求される製剤の範囲または実行を限定するものではない、と理解されるべきである。

【0112】

化合物は、微粒子化形態またはその他の適切な形態で懸濁され得るし、あるいはより溶解性の活性生成物を精製するよう、またはプロドラッグを生成するよう、誘導体化され得る。その結果生じる混合物の形態は、多数の因子、例えば意図される投与方式、および選定担体またはビヒクル中の化合物の溶解度によって決まる。有効濃度は、症状の症候を改善するために十分であり、経験的に決定され得る。

10

【0113】

3. 凍結乾燥粉末

本明細書中で意図される製剤は、凍結乾燥粉末も包含し、これは、溶液、乳濁液およびその他の混合物として投与のために再構成され得る。それらは、固体またはゲルとしても再構成され、処方され得る。

【0114】

滅菌凍結乾燥粉末は、適切な溶媒中で、本明細書中で提供される化合物またはその製薬上許容可能な誘導体を溶解することにより調製される。溶媒は、安定性を改善する賦形剤、あるいは粉末の他の薬理学的構成成分または粉末から調製される再構成溶液を含有し得る。用いられ得る賦形剤としては、限定されないが、デキストロース、ソルビタール、フルクトース、コーンシロップ、キシリトール、グリセリン、グルコース、スクロースまたはその他の適切な作用物質が挙げられる。溶媒は、緩衝剤、例えばクエン酸塩、リン酸ナトリウムまたはカリウム、あるいは当業者に既知のその他のこのような緩衝剤も、典型的にはほぼ中性pHで含有し得る。溶液のその後の滅菌濾過、次いで当業者に既知の標準条件下での凍結乾燥により、所望の製剤が提供される。一般的には、その結果生じる溶液は、凍結乾燥のためにバイアル中に配分される。各バイアルは、適切な用量投与のために単一投与量(10~2,000mg、好ましくは100~500mg)、または多投与量の化合物を含有する。凍結乾燥粉末は、適切な条件下で、例えば約4~室温で保存され得る。

20

30

【0115】

注射のための水によるこの凍結乾燥粉末の再構成は、非経口投与で用いるための製剤を提供する。再構成のために、約1~50mg、好ましくは5~35mg、さらに好ましくは約9~30mgの凍結乾燥粉末が、滅菌水または他の適切な担体1mL当たりで投与される。精確な量は、選定化合物によって決まる。このような量は、経験的に決定され得る。

【0116】

4. 局所投与

局所混合物は、限局的および全身投与に関して記載されたように調製される。その結果生じる混合物は、溶液、懸濁液、乳濁液等であり得るし、クリーム、ゲル、軟膏、乳濁液、溶液、エリキシル、ローション、懸濁液、チンキ、ペースト、発泡体、エーロゾル、灌注液、噴霧剤、坐薬、包帯、皮膚パッチ、または局所投与に適した任意の他の製剤として処方される。

40

【0117】

化合物またはその製薬上許容可能な誘導体は、例えば吸入による、局所適用のためのエーロゾルとして処方され得る(例えば、米国特許第4,044,126号、第4,414,209号および第4,364,923号(炎症性疾患、特に喘息またはその他の肺症状の処置のために有用なステロイドの送達のためのエーロゾルを記載する。その関連部分は、参照により本明細書中で援用される)参照)。気道への投与のためのこれらの製剤は、ネブライザーのためのエーロゾルまたは溶液の形態、あるいは単独で、または不活性担体

50

、例えばラクトースと組み合わせた、吹き入れのための微粉碎粉末としてであり得る。このような場合、製剤の粒子は、典型的には、50ミクロン未満、好ましくは10μ未満の直径を有する。

【0118】

化合物は、限局的または局所的適用のために、例えば目における、例えば皮膚および粘膜への局所適用のために、ゲル、クリームおよびローションの形態で、ならびに眼への適用のために、または大槽内または脊髄内適用のために、処方され得る。局所投与は、経皮送達のために、そして眼または粘膜への投与のためにも、あるいは吸入治療のために、意図される。活性化化合物単独、または他の製薬上許容可能な賦形剤と組み合わせた鼻溶液も、投与され得る。

10

【0119】

これらの溶液、特に眼使用のために意図されたものは、0.01%~10%等張溶液、pH5~7として、適切な塩を伴って処方され得る。

【0120】

5. 他の投与経路のための組成物

他の投与経路、例えば局所適用、経皮パッチおよび直腸投与も、本明細書中で意図される。

【0121】

例えば、直腸投与のための薬学的剤形は、直腸坐薬、全身的作用のためのカプセルおよび錠剤である。直腸坐薬は、本明細書中で用いる場合、体温で融解するかまたは軟化して、1つ以上の薬理学的または治療的活性成分を放出する直腸中への挿入のための固形体を意味する。直腸坐薬中で利用される製薬上許容可能な物質は、基剤またはビヒクル、ならびに融点を上げるための作用物質である。基剤の例としては、ココアバター（カカオ油）、グリセリン・ゼラチン、カーボワックス（ポリオキシエチレングリコール）、ならびに脂肪酸のモノ、ジおよびトリグリセリドの適切な混合物が挙げられる。種々の基剤の組合せが用いられ得る。坐薬の融点を上げるための作用物質としては、鯨蠟および蠟が挙げられる。直腸坐薬は、圧縮法により、または成形法により、調製され得る。直腸坐薬の典型的重量は、約2~3gである。

20

【0122】

直腸投与のための錠剤およびカプセルは、同一の製薬上許容可能な物質を用いて、経口投与のための製剤に関するものと同一方法により、製造される。

30

【0123】

6. 製品

化合物またはその製薬上許容可能な誘導体は、包装材料、疾患に関連した1つ以上の症候、例えば、限定されないが、心臓血管性疾患（心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤）、代謝性疾患（インスリン抵抗性および代謝症候群）、腎疾患（糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全）、肺疾患（肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息）、炎症性および自己免疫疾患（関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症）、神経学的疾患（抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病）、筋骨格性疾患（筋ジストロフィーおよび筋損傷）、繊維性疾患（瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症）、皮膚疾患（創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症）、眼疾患（黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症）、肝臓疾患（非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症）、腫瘍学的および関連疾患（癌および腫瘍学的支持療法）、消化器疾患（ストレス性潰瘍およびクローン病）、ならびに骨髄疾患（放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群）の処置、防止または改善のために用いられる、本明細書中で提供される化合物またはその製

40

50

薬上許容可能な誘導体、ならびに化合物またはその製薬上許容可能な誘導体が前記疾患に関連した1つ以上の症候の処置、防止または改善のために用いられることを示すラベルを含有する製品として包装され得る。

【0124】

本明細書中で提供される製品は、包装材料を含有する。薬学的生成物を包装するのに用いるための包装材料は、当業者に周知である。例えば米国特許第5,323,907号、第5,052,558号および第5,033,252号(その関連部分は、参照により本明細書中で援用される)を参照。薬学的包装材料の例としては、限定されないが、ブリスターパック、ボトル、チューブ、吸入器、ポンプ、袋、バイアル、容器、注射器、ボトル、ならびに選定製剤および意図される投与方式および処置に適した任意の包装材料が挙げられる。本明細書中で提供される化合物および組成物の多数の製剤は、心臓血管性疾患(心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部/胸部大動脈瘤)、代謝性疾患(インスリン抵抗性および代謝症候群)、腎疾患(糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全)、肺疾患(肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息)、炎症性および自己免疫疾患(関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症)、神経学的疾患(抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病)、筋骨格性疾患(筋ジストロフィーおよび筋損傷)、繊維性疾患(瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症)、皮膚疾患(創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症)、眼疾患(黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症)、肝臓疾患(非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症)、腫瘍学および関連疾患(癌および腫瘍学的支持療法)、消化器疾患(ストレス性潰瘍およびクローン病)、ならびに骨髄疾患(放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群)に関連した任意の障害に関する種々の処置である場合と同様に意図される。

【0125】

E. 化合物および組成物の使用および処置方法

提供される化合物は、ある種のGPCR受容体で選択的に作用し得るし、これらの受容体の選択的アゴニストとして用いられ得る。

【0126】

本発明により提供される化合物は、アンギオテンシン関連ペプチドの作用の小分子モジュレータとして作用する。提供化合物は、Mas受容体のアゴニストとして作用し得るし、そうでなければ、Ang(1-7)ペプチドの受容体として既知である。アンギオテンシン受容体のそれらの作用の一部として、またはそれに加えて、またはその代わりに、提供化合物は、Ang(1-7)ペプチドの内因性作用を模倣し、その有益な活性および治療的作用の全てから利益を得る。

【0127】

好ましい実施形態では、提供化合物は、Mas受容体の選択的アゴニストとして用いられ、Ang II受容体AT1Rのアゴニストとして作用しない。別の好ましい実施形態では、提供化合物は、Mas受容体のアゴニストとして、および/またはAng II受容体AT2Rのアンタゴニストとして用いられ得るが、しかしAng II受容体AT1Rのアゴニストとして作用しない。別の好ましい実施形態では、提供化合物は、Mas受容体のアゴニストとして、および/またはAng II受容体AT2Rのアゴニストとして作用するが、しかしAng II受容体AT1Rのアンタゴニストとして作用しない。

【0128】

一実施形態では、本発明は、式1の提供化合物またはその塩、および治療的投与のために有用である任意の許容可能な担体を含有する薬学的組成物を提供する。

【0129】

別の実施形態では、本発明は、細胞におけるNO生成の増大方法であって、細胞を、有効量の式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩と接触させることを包含する方法を提供する。

【0130】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における血糖の低減方法であって、式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩を有効量で患者に投与することを包含する方法を提供する。

【0131】

好ましい実施形態では、提供される方法は、真性糖尿病を有する患者に用いられる。

【0132】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における脂肪蓄積の低減方法であって、式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩を有効量で患者に投与することを包含する方法を提供する。

【0133】

好ましい実施形態では、提供される方法は、非アルコール性脂肪性肝炎を有する患者に用いられる。

【0134】

別の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における骨髄前駆細胞増殖を増強する方法であって、有効量の式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩を患者に投与することを包含する方法を提供する。

【0135】

好ましい実施形態では、提供方法は、骨髄異形成症候群を有する患者に用いられる。

【0136】

癌を有する患者を処置する方法であって、有効量の式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩を患者に投与することを包含する方法を提供する。

【0137】

好ましい実施形態では、提供方法は、乳癌を有する患者に用いられる。

【0138】

別の実施形態では、本発明は、アンギオテンシン関連疾患または障害の処置方法であって、それを必要とする患者に有効量の式1（または式1から得られる本明細書中に開示される任意の式、例えば式2～11）による化合物またはその塩を患者に投与することを包含する方法を提供するが、この場合、化合物の量は、疾患または障害と関連する少なくとも1つの症候を改善するために、あるいは疾患の少なくとも1つの症候の開始を遅らせるかまたは防止するために有効である。

【0139】

例示的一実施形態では、本発明は、その受容体I型（AT1R）に作用するアンギオテンシンIIにより、または別の経路を介して媒介される疾患の処置のための化合物、方法および組成物を提供する。したがって、一態様において、本発明は、アンギオテンシンIIのようなアンギオテンシン関連ペプチドの悪作用を伴う疾患または症状を調整し、改善し、または処置するための方法および組成物を特徴とする。

【0140】

別の実施形態では、本発明は、アンギオテンシンIIのようなアンギオテンシン関連ペプチドの望ましくない作用により媒介される疾患または障害および関連症状の処置のための式1の提供化合物またはその塩および組成物の使用方法を提供する。別の実施形態では、本発明は、幹細胞/前駆細胞活性低減により媒介される障害の処置のための提供化合物および組成物の使用方法を提供する。

【0141】

10

20

30

40

50

本発明は、アンギオテンシン関連疾患および障害、例えば、限定されないが、心臓血管性疾患（心筋梗塞、鬱血性心不全、糖尿病性心臓血管性疾患、心房細動、高血圧症、末梢血管性疾患、勃起不全、卒中、子癇前症、再狭窄を抑制するためのステント被覆、マルファン症候群および腹部／胸部大動脈瘤）、代謝性疾患（インスリン抵抗性および代謝症候群）、腎疾患（糖尿病性腎疾患、薬剤誘発性腎不全および慢性腎不全）、肺疾患（肺繊維症、急性肺損傷、肺高血圧症および喘息）、炎症性および自己免疫疾患（関節炎、クローン病、移植片対宿主病、全身性硬化症および多発性硬化症）、神経学的疾患（抑うつ、不安、痴呆、アルツハイマー病、神経変性疾患、外傷性脳損傷、末梢神経疾患、脊髄損傷およびハンチントン病）、筋骨格性疾患（筋ジストロフィーおよび筋損傷）、繊維性疾患（瘢痕低減、肺繊維症、肝臓繊維症および心臓繊維症）、皮膚疾患（創傷治癒、照射軽減、皮膚修復、瘢痕低減および脱毛症）、眼疾患（黄斑変性、角膜瘢痕化および糖尿病性網膜症）、肝臓疾患（非アルコール性脂肪肝、肝繊維症、肝胆道疾患、脂肪性肝疾患、肝硬変および肝繊維症）、腫瘍学および関連疾患（癌および腫瘍学的支持療法）、消化器疾患（ストレス性潰瘍およびクローン病）、ならびに骨髄疾患（放射線または化学療法のための骨髄抑制からの回復、自家移植片、照射軽減、移植片の生着、同種異系移植片、生着、造血および骨髄損傷および骨髄異形成症候群）の処置のための小分子非ペプチド性化合物、ならびに方法および組成物を提供する。

10

【0142】

好ましい実施形態では、本発明は、代謝性疾患または障害および関連症状、例えば真正糖尿病、糖尿病関連心臓血管性障害、糖尿病関連皮膚潰瘍、糖尿病関連高血圧症、糖尿病性眼疾患および肥満症関連疾患または症状の処置のための化合物、方法および組成物を提供する。

20

【0143】

例示的一実施形態では、提供化合物、方法および組成物は、低血糖の作用を伴わずに、糖尿病患者における高血糖の結果における低減のために用いられる。

【0144】

他の例示的实施形態では、提供化合物および組成物は、アンギオテンシン関連疾患または障害および関連症状、例えば心臓血管性疾患、腎疾患、血液学的疾患、繊維性疾患、肝疾患、自己免疫／炎症性疾患、代謝性疾患、肺疾患、糖尿病、眼疾患、神経学的疾患または癌を処置するために用いられ得る。

30

【0145】

さらに特定のには、本発明は、多数のアンギオテンシン関連疾患または障害の処置のための化合物および薬学的組成物の使用方法を提供する。

【0146】

例示的一実施形態では、本発明は、既知のアンギオテンシン関連疾患の処置のための方法および組成物を提供する。

【0147】

好ましい一実施形態では、本発明は、糖尿病、肥満症または代謝系の別の疾患の処置のための方法を提供する。

【0148】

好ましい方法および組成物としては、局所的、非経口および経口投与のための薬学的組成物であって、提供化合物および誘導体または製薬上許容可能な塩、ならびに製薬上許容可能な担体を含む薬学的組成物が挙げられる。本発明は、アンギオテンシン関連疾患および障害の処置のために提供される薬学的組成物の使用方法も提供する。

40

【0149】

例示的一実施形態では、本発明は、経口、非経口（例えば、皮下、くも膜下腔内、硬膜外および静脈内）および局所投与、例えば皮膚、眼または粘膜への送達での、代謝性疾患および障害、例えば糖尿病および関連症状の処置のための方法および組成物を提供する。

【0150】

別の実施形態では、提供化合物、方法および組成物は、提供化合物または製薬上許容可

50

能な塩および製薬上許容可能な担体からなる経口、非経口または局所投与に用いられる。

【0151】

以下の実施例で本発明をさらに説明するが、それらは例証に過ぎず、特許請求の範囲に記載される本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

【0152】

実施例1. Mas受容体と選択的に結合する非ペプチド性小分子の構造ベースの設計および同定

AT1受容体での有害なアゴニスト活性を伴わずに、Mas受容体で有益なアゴニスト活性を有するよう、提供化合物を設計した。関連アンギオテンシン受容体、例えばAT1、AT2およびMas受容体に関する利用可能なX線結晶構造が存在しないため、GPCR相同性モデリングを用いて重要な構造特徴を評価することにより、提供化合物を限定した。Prime(Prime、v3.1、Schrodinger, LLC, New York, NY)相同性ワークフローを用いて、これらの受容体の相同性モデルを創造した。AT1、AT2およびMASの配列を、Universal Protein Resource(UniProt)からダウンロードした。AT2RおよびMAS受容体に関する配列を、ループ領域にギャップを置いたPrime相同性ワークフローで、ノシセプチン/オルファニンFQ受容体(PDB ID: 4EA3鎖A)の配列とともに一列に並べた。Primeを用いて、知識ベースの構築方法を用いた相同性モデルを構築した。出力相同性構造の細胞外ループをMaestroワークスペースで削除し、シュレディンガーのタンパク質調製ウィザードツールを用いて水素を付加し、結合順序を矯正し、必須でない水を除去して、側鎖プロトン化状態、互変異性体および極性水素配向を予測し、タンパク質構造のエネルギーを最小限にした。相同性モデルのオルソステリック部位を、分子との水素結合が可能な極性残基に関して分析した。

【0153】

これらの相同性モデルを用いて、化合物のいくつかの例示的シリーズをモデル化し、最適化し、調製し、AngIIおよびAng(1-7)に関する結合置換検定で、ならびにその他の関連検定で評価した。これらの試験は、提供化合物の重要な関連構造特徴の同定および妥当性確証を生じた。

【0154】

例示的化合物7に関連したモデルを伴う代表的実施例を、図2に提示する。分かり易くするために、これらのモデルは、化合物7のブチル基の代わりにエチル基のみを示す。この実施例では、AT2Rでの化合物の結合優先傾向(図2A~D)を、化合物7のピラゾール異性体(図2E)と比較する。それらの構造の差が小さいにもかかわらず、それらの結合配向は有意に変更され、化合物7におけるより塩基性の窒素原子の重要性が示されている。ピリジン環がベンゼン環に置き換えられている対応する化合物(図2F~H)との化合物7の別の比較では、化合物7中の塩基性窒素(おそらくプロトン化されている)の存在が、この化合物それ自体の、ジフェニル構造が好むこれらのGPCRの表面下部分の非極性環境への挿入を防止するということを示す(図2G~H)。その代わりに、化合物7は、表面により近い別の配向を介して結合できる(図2B~D)。別の優先性は、ピリジン環がベンゼン環に置き換えられている密接に関連した化合物に関して存在する(図2F~H)。結合化合物の全体的配向(図2B対2Gおよび2D対2H)ならびに膜貫通GPCRの結合部位の接触残基(図2C対2Eおよび2F)は、7のような化合物中に存在する塩基性窒素の存在に伴って劇的に変更されて、これらの化合物がAT2Rに異なって結合することが可能となる。これらの化合物とAT1RおよびMas受容体との結合は、類似の差異を有し、差別化された活性プロフィルをもたらす。

【0155】

全体的に、これらのモデルは、AT1RまたはAT2Rの有意のアゴニストまたはアンタゴニスト活性を伴わずに、Masの選択的アゴニストとして機能するために提供化合物により必要とされる重要な構造的特徴を明示する。これらの差別化結合優先傾向を採用す

ることにより、提供化合物は、A T 1 RおよびA T 2 Rと適正に結合し得ず、それらはこれらの受容体の有効なアゴニストまたはアンタゴニストとしてふるまうことができないと予測される。

【 0 1 5 6 】

M a s 受容体との例示的化合物 7 の推定結合に関連したモデルを伴う代表的実施例を、図 3 に提示する。分かり易くするために、これらのモデルは、化合物 7 のブチル基の代わりにエチル基のみを示す。M a s 受容体の相同性モデルでの化合物 7 の推定結合優先傾向は、結合部位での極性残基とのいくつかの強力な結合相互作用を明示した（図 3 B）。おそらくプロトン化されている塩基性窒素の存在ならびに化合物 7 中の他の極性基は、この化合物が M a s 受容体のこの極性部位で強力に相互作用することを可能にする。結合部位の接触残基（図 3 A）、および M a s 受容体の表面により近い結合化合物の全体的配向（図 3 C、D）は、選択的 M a s 受容体アゴニストとして作用するというそれらの能力を可能にする提供化合物の独特の結合プロファイルを示している。対照的に、このような特徴を伴わない類似の化合物は、M a s 受容体での有意なアゴニスト活性を伴わずに A T 1 R および / または A T 2 R で、より異なって作用すると予測される。

10

【 0 1 5 7 】

A T 1 R および A T 2 R との有効な結合を防止するが、しかし同時に M a s 受容体との有効な選択的結合を可能にするこれらの結合モチーフは、当該技術分野で既知でなく、提供される例示化合物の構造的新規性に関する強力な支持を提供するが、これはさらにまた、対応する例示的結合データならびに本明細書中で提供されるその他の例示的生物学的データに反映される。

20

【 0 1 5 8 】

実施例 2 . 例示的化合物 7（ブチル（2 - （5 - （（1 H - イミダゾール - 1 - イル）メチル）ピリジン - 2 - イル） - 4 - （トリフルオロメトキシ）フェニル）スルホニルカルバメート）の合成

以下の合成例において、用いられる数値（例えば、量、温度等）に関する精度を保証するための努力がなされてきたが、しかし多少の実験的誤差および偏差は考慮されるべきである。別記しない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏であり、圧力は大気圧またはほぼ大気圧である。これらの実施例に用いられる出発物質は、一般的に、市販されているか、または 1 つ以上のステップを伴う手順により市販試薬から容易に調製され得る。

30

【 0 1 5 9 】

ステップ 1 : 5 - （（1 H - イミダゾール - 1 - イル）メチル） - 2 - プロモピリジンの合成。出発物質 2 - プロモ - 5 - （プロモメチル）ピリジンを、公開済みプロトコール（T e t r . L e t t . 2 0 0 2 , 4 3 , 1 6 9 7）により合成した。2 0 m L の D M F 中のこの化合物（2 g、8 m m o l）の攪拌溶液に、イミダゾール（5 3 7 m g、8 m m o l、1 当量）および K₂ C O₃（3 . 3 2 g、2 4 m m o l、3 当量）を添加し、一晩攪拌した。反応を真空濃縮した。粗製混合物を E t O A c および 1 0 m L の 1 0 % クエン酸中に溶解し、抽出した。有機層を H₂ O で、次いでブラインで洗浄し、M g S O₄ で乾燥して、真空濃縮し、自動クロマトグラフィーにより精製して、1 . 3 5 g のオフホワイト色固体を得た（収率 7 1 %、R_f = 0 . 3 0 ; D C M 中の 1 0 % M e O H）。¹ H N M R（4 0 0 M H z , C D C N） d 8 . 2 6（d , J = 2 . 4 H z , 1 H）, 7 . 6 1（s , 1 H）, 7 . 5 1（d , J = 8 . 2 H z , 1 H）, 7 . 4 5（dd , J = 8 . 3 , 2 . 5 H z , 1 H）, 7 . 0 4（s , 1 H）, 6 . 9 7（s , 1 H）, 5 . 1 5（s , 2 H）。

40

【 0 1 6 0 】

ステップ 2 : N - （t e r t - ブチル） - 4 - （トリフルオロメトキシ）ベンゼン - スルホンアミドの合成。攪拌棒を装備した 5 0 0 m L 丸底フラスコに、4 - （トリフルオロメトキシ）ベンゼン - 1 - スルホニルクロリド（2 5 g、9 5 . 9 m m o l）および 1 0 0 m L の T H F を添加し、フラスコを 0 に冷却した。T e r t - ブチルアミン（1 0 0

50

mL、959 mmol、10当量)をエルレンマイヤーフラスコ中の100 mLのTHF中に溶解した。tert-ブチルアミン溶液の最初の50 mLをスルホニルクロリド溶液に滴下し、残りをエルレンマイヤーフラスコから直接注いだ。氷浴中で2時間、反応液を攪拌後、浴を除去し、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を真空下で濃縮して、白色固体を得て、これをH₂OおよびEtOAc中に溶解し、分離漏斗中に入れて、抽出した。有機層をH₂O、HClの10%水溶液、飽和NaHCO₃溶液、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥して、綿を通して濾過し、真空濃縮して、28.26 g(定量的)の黄色油を得て、これを真空攪拌下で固化して、黄色結晶固体とした。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) d 7.90(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.23(d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.32(s, 1H), 1.15(s, 9H). ¹³C NMR(101 MHz, CDCl₃) d 151.80(q, J = 1.8 Hz), 142.04, 129.12, 120.87(d, J = 1.0 Hz), 120.35(q, J = 259.1 Hz), 55.01, 30.15. ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) d -57.87.

【0161】

ステップ3: (2-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ボロン酸の合成。N-(tert-ブチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド(28.26 g、95 mmol)を、攪拌棒を装備した500 mL丸底フラスコ中に入れて、攪拌しながら高真空下に置いた。生成された固体黄色結晶固体を大型NMR管で粉々にして、さらに高真空下に置いた。300 mLのDriSol v(登録商標)THFをフラスコ中にカニューレ挿入した。圧力をアルゴンバルーンで平衡させて、フラスコをアセトンおよびドライアイス浴中で-78℃に冷却した。2.5 Mのn-ブチルリチウム(114 mL、285 mmol、3当量)を、アセトンおよびドライアイス浴を保持しながら、フラスコに滴下した。フラスコをアセトニトリルおよびドライアイス浴に迅速に移して、3.5時間攪拌した(反応液を粉碎ドライアイス中に入れ、次いで、アセトニトリルを添加する)。次に反応液をアセトンおよびドライアイス浴中で-78℃に冷却し、トリイソプロピルボレート(33 mL、142.5 mmol、1.5当量)を最初は徐々に、次いで迅速に転化した。さらにドライアイスを追加することなく、反応液を一晩攪拌した。フラスコを開いて、200 mLの2N HClを迅速に添加した。反応混合物を抽出し、水性層をEtOAcで抽出して、反応有機層と併合し、MgSO₄で乾燥し、綿を通して濾過し、真空濃縮して、48.26 gの粗製黄色油を得て、これをさらに精製せずに次のステップに持って行った。

【0162】

ステップ4: 2-(5-((1H-イミダゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-N-(tert-ブチル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ1の臭化物生成物(1.35 g、5.6 mmol)およびステップ3からのボロン酸生成物(7.6 g、22.4 mmol、4当量)を、200 mL丸底フラスコ中に併合した。Pd(PPh₃)₄(1.3 g、0.2 mmol、1.12)を、N₂の雰囲気下でフラスコに添加し、フラスコを高真空下に置いて、60 mLのトルエン、10 mLのEtOHおよび33 mLの1M水性NaOHを添加した。反応液を85℃で一晩攪拌し、真空濃縮した。残渣をEtOAc中に溶解し、ブラインで抽出して、有機層をMgSO₄で乾燥し、綿を通して濾過し、セライト(登録商標)上で濃縮して、自動クロマトグラフィーにより精製し、670 mgを得た(収率26%)。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) d 8.61(s, 1H), 8.25(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.81(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.56(df, J = 8.8, 2.4, 1.1 Hz, 1H), 7.45(d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.42(s, 2H), 1.22(s, 9H). ¹³C NMR(101 MHz, CD₃OD) d 156.32, 151.07, 147.22, 140.70, 140.47, 136.58, 132.95, 130.94, 124.91, 123.91, 120.29(q, J = 257.6 Hz), 120.15, 54.33, 28

. 92 . ^1H NMR (376 MHz , CD_3OD) d - 59 . 36 . MS (ESI) : m/z = 455 . 0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0163 】

ステップ5 : 2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - yl) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ4の生成物 (670 mg , 1 . 47 mmol) を、3 mL の TFA 中で一晩還流した。反応液を室温に冷却し、飽和 NaHCO_3 溶液で中和して、EtOAc で抽出し、 MgSO_4 で乾燥して、綿を通して濾過し、セライト (登録商標) 上で乾燥して、DCM 中の 0 % ~ 8 % 勾配の MeOH を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、271 mg の所望の生成物を得た (収率 46 %) 。

^1H NMR (400 MHz , CD_3OD) d 8 . 59 (s , 1H) , 8 . 25 (d , J = 8 . 7 Hz , 1H) , 7 . 85 (s , 1H) , 7 . 79 (dd , J = 8 . 0 , 1 . 5 Hz , 1H) , 7 . 62 (d , J = 8 . 1 Hz , 1H) , 7 . 54 (d , J = 8 . 7 Hz , 1H) , 7 . 47 (s , 1H) , 7 . 23 (s , 1H) , 7 . 06 (s , 1H) , 5 . 37 (s , 2H) . ^{13}C NMR (101 MHz , CD_3OD) d 157 . 93 , 152 . 57 , 152 . 55 , 148 . 69 , 141 . 91 , 141 . 50 , 138 . 13 , 134 . 20 , 131 . 89 , 125 . 63 , 125 . 14 , 121 . 71 (q , J = 515 . 7 , 257 . 8 Hz) , 121 . 66 , 48 . 66 . ^1H NMR (376 MHz , CD_3OD) d - 59 . 28 . MS (ESI) : m/z = 399 . 0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0164 】

ステップ6 : ブチル (2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - yl) メチル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニルカルバメートの合成。10 mL のピリジン中のステップ5からの生成物 (271 mg , 0 . 68 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (91 mg , 0 . 75 mmol , 1 . 1 当量) の攪拌溶液に、ブチルクロロホルメート (1 . 76 mL , 13 . 6 mmol , 20 当量) を添加した。反応液を室温で一晩攪拌し、真空濃縮した。残渣を 20 mL の 10 % クエン酸溶液および EtOAc 中に溶解した。有機層を EtOAc で 3 回抽出し、 MgSO_4 で乾燥して、綿を通して濾過し、セライト (登録商標) 上に濃縮し、DCM 中の MeOH の 0 % ~ 20 % 勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、289 mg の白色発泡体を得た (収率 58 %) 。

^1H NMR (400 MHz , CD_3OD) d 8 . 60 (s , 1H) , 8 . 32 (d , J = 8 . 8 Hz , 1H) , 7 . 84 (d , J = 7 . 4 Hz , 1H) , 7 . 71 (d , J = 8 . 0 Hz , 1H) , 7 . 62 - 7 . 53 (m , 1H) , 7 . 46 (s , 1H) , 7 . 36 (d , J = 1 . 6 Hz , 1H) , 7 . 30 (s , 1H) , 5 . 49 (s , 2H) , 3 . 98 (t , J = 6 . 5 Hz , 2H) , 1 . 58 - 1 . 44 (m , 2H) , 1 . 30 (dt , J = 15 . 2 , 7 . 3 Hz , 3H) , 0 . 98 - 0 . 83 (m , 3H) . ^1H NMR (376 MHz , CDCl_3) d - 55 . 37 . MS (ESI) : m/z = 499 . 0 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

【 0165 】

実施例3 . 例示的化合物8 (ブチル (2 - (5 - ((3 - メチル - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル) メチル) pyridin - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) スルホニルカルバメート) の合成

ステップ1 : 5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル) メチル) - 2 - プロモピリジンの合成。出発物質 2 - プロモ - 5 - (プロモメチル) ピリジンを公開済みプロトコール (Tetra . Lett . 2002 , 43 , 1697) により合成した。鉱油 (110 mg , 2 . 75 mmol , 1 . 1 当量) 中の 1 - メチル - 2 - イミダゾリジノン (250 mg , 2 . 5 mmol) および NaH 60 % 分散液を含有する 50 mL 丸底フラスコに、0 で、3 mL の DriSol v (登録商標) DMF を添加した。反応液は混濁白色固体に変わり、次いで、室温に温めて、1 時間攪拌した。2 - プロモ - 5 - (プロモメチル) ピリジン (750 mg , 1 . 2 mmol , 3 当量) を 1 mL の DriSol v (登録商標) DMF 中に溶解し、反応液を室温で一晩攪拌した。反応液を真空濃縮し、EtOAc および

NH₄Cl 飽和溶液中に溶解して、抽出した。有機層を真空濃縮し、自動クロマトグラフィーにより精製して、173mg (26%) の明褐色油を得た ($R_f = 0.15$ 、75% ヘキサン中 EtOAc / 1% MeOH)。

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) d 8.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.2, 2.5 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

¹³C NMR (151 MHz, CD₃OD) d 150.70, 141.72, 140.28, 134.46, 129.45, 45.97, 45.95, 43.46, 31.40.

【0166】

ステップ2: N-(tert-ブチル)-2-(5-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ1の臭化物生成物(173mg、0.64mmol)および実施例2のステップ2からのボロン酸生成物(874mg、2.54mmol、4当量)を、丸底フラスコ中で併合した。Pd(PPh₃)₄(462mg、0.4mmol、0.63当量)をN₂の雰囲気下でフラスコに添加し、フラスコを高真空下に置いて、20mLのトルエン、5mLのEtOHおよび3.84mLの1N水性NaOHを添加した。反応液を90℃で2日間攪拌し、真空濃縮して、EtOAcおよびH₂O中に溶解し、抽出した。有機層をブラインで洗浄し、セライト(登録商標)を通して濾過し、セライト(登録商標)上で濃縮して、自動クロマトグラフィーにより精製して、232mg (75%) の茶褐色油を得た ($R_f = 0.25$ 、80%ヘキサン中 EtOAc および 1% MeOH 中で)。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.46 - 7.37 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.33 - 3.13 (m, 4H), 2.69 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) d -59.16. MS (ESI): m/z = 487.0 [M + H]⁺.

【0167】

ステップ3: 2-(5-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)-ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ2の生成物(232mg、0.47mmol)を、10mLのTFA中で、室温で2日間攪拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液で中和し、EtOAcで抽出し、乾燥し、DCM中のMeOHの0%~2.8%勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、121.4mg (60%) のオフホワイト色粉末を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.45 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.1, 0.9 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.98 - 3.84 (m, 4H), 3.34 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) d -57.66.

【0168】

ステップ4: ブチル((2-(5-((3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成。実施例2のステップ6と同様に調製。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) d 8.43 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.30 - 7.24 (m, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.92 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.33 - 3.23 (m, 4H), 2.72 (s, 3H), 1.48 - 1.37 (m, 2H), 1.26 - 1.15 (m, 2H)

, 0.80 (t, J = 7.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) d - 59.29. MS (ESI): m/z = 531.0 [M + H]⁺.

【0169】

実施例4. 化合物9 (ブチル (2 - (5 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル - カルバメート) および化合物10 (ブチル (2 - (5 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニルカルバメート) の合成

ステップ1: N - (tert - ブチル) - 2 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。2 - ブロモ - 5 - メチルピリジン (1.23 mg, 7.15 mmol) および実施例2のステップ2からのボロン酸生成物 (4.9 g, 14.3 mmol, 2当量) を、丸底フラスコ中で併合した。Pd (PPh₃)₄ (1.65 g, 1.43 mmol, 0.2当量) をN₂雰囲気下でフラスコに添加し、フラスコを高真空下に置いて、100 mLのトルエン、20 mLのEtOAc および42 mLの1N水性NaOHを添加した。反応液を90 で2日間攪拌し、真空濃縮して、EtOAc およびH₂O中に溶解し、抽出した。有機層をNaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥して、濾過し、セライト (登録商標) 上で濃縮し、ヘキサン中のEtOAcの5% ~ 40% 勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、3.027 gを得た (R_f = 0.3、ヘキサン中の20% EtOAc 中で)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 8.15 (dt, J = 2.3, 0.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 - 7.64 (m, 1H), 7.38 (ddd, J = 8.0, 2.3, 0.9 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.06 (ddd, J = 8.7, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl₃) d - 57.76. MS (ESI): m/z : [M + H]⁺ 計算値 389.11; 実測値 389.0. MS (ESI): m/z = 389.0 [M + H]⁺.

【0170】

ステップ2: 2 - (5 - (ブロモメチル)ピリジン - 2 - イル) - N - (tert - ブチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。100 mLのDCM および100 mLのH₂O中のステップ1の生成物 (3.027 g, 7.8 mmol) およびN - ブロモスクシンイミド (1.526 g, 8.6 mmol, 1.1当量) の溶液を、還流凝縮器を装備した丸底フラスコ中で、80 ~ 90 でUV照射下で48時間攪拌した。次に、反応液を室温に冷却し、分離漏斗中に注ぎ入れて、抽出した。有機層をMgSO₄で乾燥し、綿を通して濾過し、セライト (登録商標) 上で濃縮して、ヘキサン中のEtOAcの5% ~ 40% 勾配を用いて自動クロマトグラフィーによりシリカゲルカラムを通して流し出して、517 mgの粗製混合物を得て、これをさらに精製せずに次のステップに移した。MS (ESI): m/z : 466.9 [M + H]⁺.

【0171】

ステップ3: N - (tert - ブチル) - 2 - (5 - (モルホリノメチル)ピリジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。3 mLのDMF中のステップ2の生成物 (186 mg, 0.4 mmol) の攪拌溶液に、モルホリン (0.104 mL, 1.19 mmol, 3当量) およびK₂CO₃ (329 mg, 2.39 mmol, 6当量) を添加し、室温で2日間攪拌した。反応液をセライト上で真空濃縮し、ヘキサン中の0% ~ 100% EtOAc 勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、67 mgの透明皮膜を得た (収率 35%, R_f = 0.3、ヘキサン中の50% EtOAc 中で)。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) d 8.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 8.0, 0.7 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 8.8, 2.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.4, 0.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 4H), 1.25 (s, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz

, CD_3OD) δ - 59.27. MS (ESI): m/z : 474.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0172】

ステップ4: ブチル((2-(5-(モルホリノメチル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成。ステップ3の生成物(67mg、0.14mmol)を、10mLのTFA中で室温で2日間撹拌した。反応液を室温で2日間撹拌し、真空濃縮して、MeOH中に溶解し、3回真空濃縮した。その結果生じた粗生成物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(48.8mg、0.4mmol、2.85当量)、ブチルクロロホルメート(0.361mL、2.8mmol、20当量)および5mLのピリジンを添加した。反応液を室温で2日間撹拌して、真空濃縮した。残渣に、300mgのクエン酸を、次いでEtOAcおよび H_2O を添加した。有機層をEtOAcで3回抽出し、 MgSO_4 で乾燥して、綿を通して濾過し、セライト(登録商標)上で濃縮し、自動クロマトグラフィーにより精製して、44.5mgの純生成物を得た(収率61%)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.57(s, 1H), 8.31(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.90(d, J = 7.8Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.59-7.48(m, 1H), 7.34(d, J = 2.6Hz, 1H), 3.92(t, J = 6.5Hz, 2H), 3.81-3.71(m, 4H), 2.71-2.61(m, 4H), 1.51(dd, J = 8.9, 5.8Hz, 2H), 1.32(dt, J = 11.3, 3.7Hz, 2H), 0.91(t, J = 7.3Hz, 3H). $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, CD_3OD) δ - 59.27. MS (ESI): m/z : 518.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0173】

ステップ5: N-(tert-ブチル)-2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。3mLのDMF中のステップ2の生成物(136mg、0.29mmol)の撹拌溶液に、1-メチルピペラジン(98.6 μL 、0.87mmol、3当量)および K_2CO_3 (240mg、1.74mmol、6当量)を添加し、室温で2日間撹拌した。反応液をセライト上で真空濃縮し、DCM中の0%~20%MeOH勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、41mgの透明皮膜を得た(収率29%、 R_f = 0.2、DCM中の10%MeOH中で)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.61(d, J = 1.6Hz, 1H), 8.26(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.95(dd, J = 8.1, 2.2Hz, 1H), 7.66(dd, J = 8.1, 0.6Hz, 1H), 7.56(dd, J = 8.8, 2.5, 1.2Hz, 1H), 7.46(d, J = 1.8Hz, 1H), 3.68(s, 2H), 2.58(s, 8H), 2.34(s, 3H), 1.24(s, 9H). $^{19}\text{F NMR}$ (376MHz, CD_3OD) δ - 59.32. MS (ESI): m/z : 487.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【0174】

ステップ6: ブチル((2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成。ステップ6の生成物(41mg、0.07mmol)を、4.5mLのTFA中で室温で2日間撹拌した。反応液を室温で2日間撹拌し、真空濃縮して、MeOH中に溶解し、2回真空濃縮した。その結果生じた粗生成物に、4-(ジメチルアミノ)ピリジン(9mg、0.14mmol、1当量)、ブチルクロロホルメート(0.191mL、1.48mmol、20当量)およびピリジンを添加した。反応液を室温で2日間撹拌し、真空濃縮した。残渣に、300mgのクエン酸を、次いで、EtOAcおよび H_2O を添加した。有機層をEtOAcで3回抽出し、 MgSO_4 で乾燥して、綿を通して濾過し、セライト(登録商標)上で濃縮し、自動クロマトグラフィーにより精製して、44mgのオフホワイト色発泡体を得た(定量的、 R_f = 0.1、DCM中の20%MeOH中で)。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ 8.58(s, 1H), 8.27(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.63-7.49(m, 2

H), 7.33 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.97 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 2.81 (p, J = 15.8, 15.2 Hz, 19H), 1.47 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.27 (dq, J = 14.8, 7.5, 6.8 Hz, 4H), 0.85 (t, J = 7.3 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) d - 59.25. MS (ESI): m/z: 531.1 [M+H]⁺.

【0175】

実施例5. 例示的化合物11 (ブチル (2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホンカルバメート)の合成

ステップ1: 2 - ブロモ - 5 - (ブロモメチル)チアゾールの合成。40 mLのDCMおよび40 mLのH₂O中の2 - ブロモ - 5 - メチルチアゾール (1 g, 5.6 mmol) およびN - ブロモスクシンイミド (1.1 g, 6.18 mmol, 1.1当量)の溶液を、還流凝縮器を装備した丸底フラスコ中で、90 °でUV照射下で3時間撹拌した。次に、反応液を室温に冷却し、分離漏斗中に注ぎ入れて、抽出した。水性層をDCMで2回抽出し、有機層を併合し、MgSO₄で乾燥して、綿を通して濾過し、濃縮し、ヘキサン中のEtOAcの0% ~ 3%勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、1.24 g (78%)を得た。 ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) d 7.46 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 0.9 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) d 141.92, 139.80, 137.39, 22.37. MS (ESI): m/z: 255.8 [M+H]⁺.

【0176】

ステップ2: 5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル) - 2 - ブロモチアゾールeの合成。20 mLのDMSO中のステップ1の生成物 (765 mg, 2.98 mmol)の撹拌溶液に、イミダゾール (202 mg, 2.98 mmol, 1当量) およびK₂CO₃ (1.23 g, 8.94 mmol, 3当量)を添加し、一晩撹拌した。反応液をブラインおよびEtOAcで抽出し、真空濃縮し、自動クロマトグラフィーにより精製して、306.6 mg (42%)の所望の生成物を得た。 MS (ESI): m/z: 243.9 [M+H]⁺.

【0177】

ステップ3: 2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル) - N - (tert - ブチル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ2の臭化物生成物 (306.6 mg, 1.26 mmol) および実施例2のステップ2のボロン酸生成物 (1.29 g, 3.78 mmol, 3当量)を、丸底フラスコ中で併合した。Pd(PPh₃)₄ (290 mg, 0.25 mmol, 0.2当量)をN₂雰囲気下でフラスコに添加し、フラスコを高真空下に置いて、10 mLのトルエン、3 mLのEtOHおよび1.26 mLの2M水性Na₂CO₃を添加した。反応液を90 °で2日間撹拌し、セライト (登録商標)を通して濾過し、セライト (登録商標)上で濃縮して、自動クロマトグラフィーにより精製して、157 mgの褐色油を得た (収率27%, R_f = 0.30, DCM中の5% MeOH中で)。

【0178】

ステップ4: 2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル)チアゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミドの合成。ステップ3の生成物 (157 mg, 0.34 mmol)を、10 mLのTFA中で室温で2日間撹拌した。反応液を飽和NaHCO₃溶液で中和し、EtOAcで抽出し、セライト (登録商標)上で乾燥し、DCM中のMeOHの0% ~ 10%勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、107 mgのオフホワイト色粉末をえた (収率78%)。 MS (ESI): m/z: 404.9 [M+H]⁺.

【0179】

ステップ5: ブチル ((2 - (5 - ((1H - イミダゾール - 1 - イル)メチル)チア

10

20

30

40

50

ゾール - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル)スルホニル)カルバメートの合成。3 mL のピリジン中のステップ4からの生成物 (64.6 mg、0.16 mmol) および 4 - (ジメチルアミノ)ピリジン (19.5 mg、0.16 mmol、1 当量) の攪拌溶液に、ブチルクロロホルメート (0.407 mL、3.2 mmol、20 当量) を添加した。反応液を室温で2日間攪拌し、真空濃縮した。残渣に、300 mg のクエン酸を、次いで EtOAc および H₂O を添加した。有機層を EtOAc で3回抽出し、MgSO₄ で乾燥して、綿を通して濾過し、セライト (登録商標) 上で濃縮し、DCM 中の MeOH の 0% ~ 20% 勾配を用いて自動クロマトグラフィーにより精製して、40.7 mg を得た (収率 50%)。¹H NMR (600 MHz, CD₃OD) δ 8.46 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 - 7.34 (m, 3H), 7.26 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 3.84 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.25 - 1.09 (m, 2H), 0.76 (t, J = 7.4 Hz, 3H)。¹⁹F NMR (564 MHz, CD₃OD) δ -59.35。MS (ESI): m/z = 504.9 [M + H]⁺。MS (ESI): m/z: 505.0 [M + H]⁺。

【0180】

実施例6. アンギオテンシン AT1R および AT2R に関して例示的化合物7が Ang II と競合することの不可能性

AT1R および AT2R 受容体に関する置換検定において、放射能標識化 Ang II または類似体と競合するその能力に関して、化合物7を評価した。結果は、化合物7が AT1 受容体で非常に弱い活性を有し、10 μM より大きい EC50 で Ang II に取って代わるということを示したが、これは、化合物7が AT1R の有効なアゴニストまたはアンタゴニストでない、ということを示唆している。同一の AT1R 検定において、ピリジン環がベンゼン環に置き換えられた7と類似の化合物は、同様の活性を有し、10 μM より大きい EC50 で Ang II に取って代わった。AT2R 置換検定では、化合物7は 10 μM より大きい EC50 で Ang II に取って代わったが、このことは、それが AT2R の有効なアゴニストまたはアンタゴニストではないことを示唆している。同一 AT2R 検定では、ピリジン環がベンゼン環に置き換えられた7と類似の化合物は、0.5 μM より低い EC50 で Ang II に取って代わることができた。

【0181】

これらの結果は、例示的化合物7 and の固有の選択性を指摘し、マイクロモル濃度より低い濃度での化合物7は AT1R または AT2R と有効に結合せず、したがってこれらの受容体の有効なアゴニストまたはアンタゴニストではないことを示している。これらの結果は、さらにまた、例示的化合物7の全体的設計はこの型の化合物を AT1R と有効に結合させないが、一方、中央芳香族環 (例えば、ピリジン) 中の塩基性窒素の存在は、AT2R と結合する化合物の能力を有意に低減する、ということを示している。

【0182】

実施例7. 蛍光 Ang (1-7) の置換を伴う競合結合検定における例示的化合物7、8、9、10 および 11 の活性

ヒトサイトメガロウィルスにより駆動される組換えヒト mas 1 癌原遺伝子を安定的にトランスフェクトされた CHO 細胞を、80% 集密度に増殖させた。細胞をトリプシンで剥がして、遠心分離により採取した。細胞を漸次冷却緩衝液中で3回洗浄した。検定当たりの最終細胞数は、5 × 10⁵ であった。その後のステップはすべて、氷上で実施した。試験化合物を細胞に10分間添加した後、蛍光標識化 A (1-7) を添加した。さらに10分間のインキュベーション後、細胞を洗浄して非結合 A (1-7) を除去し、励起 490 nm および発光 520 nm で、蛍光結合を読み取った。

【0183】

この結合検定において、例示的化合物7、8、9、10 および 11 は、以下のように蛍光 Ang (1-7) に取って代わることができた：

【表 1】

化合物	置換%
化合物 7	28.1%
化合物 8	18.6%
化合物 9	17.3%
化合物 10	22.0%
化合物 11	23.0%

【0184】

10

これらの結果は、例示的化合物 7、8、9、10 および 11 が可変的効率で Mas 受容体からの Ang (1-7) に有効に取って代わり得るということを示すが、これは、提供化合物が、Mas 受容体と結合し得る Ang (1-7) の藻放物として振る舞う、ということを示唆している。総合すると、実施例 6 および 7 からの結果は、提供化合物が Ang (1-7) の受容体と選択的に結合し得るが、しかし Ang II の受容体、すなわち AT1R または AT2R とは選択的に結合し得ない、ということを示している。

【0185】

実施例 8. Mas 受容体を伴う例示的化合物 7 の活性

Mas を発現するトランスフェクト細胞を用いて、読み出し時の NO 生成を促すことにより、提供化合物を Mas アゴニストとして同定し、評価した。組換えヒト Mas 1 クロノンを含有する pTEJ-8 ベクターで安定的にトランスフェクトされた CHO 細胞を、集密増殖させた。細胞を、予熱 (37) タイロド塩 (1 g / L の NaHCO₃ および 1.9 g / L の d - グルコースを補足) で、30 / 5 / 5 分間、3 回洗浄した。10 μM の PTIO、100 μM の DAN および 1 mM の L - アルギニンを含有する補足タイロド塩 700 μL 中で、細胞を短時間インキュベートした。競合検定のためにアンタゴニストを用いる場合、薬剤を添加する前に、 1×10^{-7} M で 15 分間、細胞を阻害剤に曝露した。

20

【0186】

スクリーニングされるべき化学物質 ($10^{-8} \sim 10^{-6}$ M または細胞傷害を引き起こさないことが判明している最大濃度) を細胞培地に添加し、プレート を 1 分間掻き回した後、インキュベーターに 2 時間入れた。2 時間後、細胞上清を不透明 96 ウェルプレートに移し、蛍光強度を 380 / 425 の ex / em で記録した。

30

【0187】

化合物 7 は、Mas の強力且つ選択的アゴニストであることが判明したが、この場合、NO 生成を増強するその能力は、A (1-7) の能力と同様であることが示された (図 4)。この検定において、EC50 は 10 nM であることが判明した。化合物 7 が選択的 Mas アゴニストであることを確証するために、選択的 Mas アンタゴニストである A779 の同時投与は、NO 生成を基線に低減し戻し得る。

【0188】

実施例 9. 例示的化合物 7 の活性は糖尿病における血糖を低減する

40

レプチン受容体の先端切断の結果としての 2 型糖尿病の肥満症モデルである糖尿病自然突然変異 Lepr^{db} (BKS.Cg-Dock7^m+/+Lepr^{db}/J) に関するマウスホモ接合体は、処置の開始前に、> 500 mg / dL の血漿グルコースレベルを立証した。食物および水は随意に利用可能で、マウスはすべて、12 時間明 / 暗周期で保持した。BKS.Cg-Dock7^m+/+Lepr^{db}/J マウスおよびそれらのヘテロ接合体対照 (n = 6 / 群) に、生理食塩水 (対照)、Ang - (1-7) (500 mcg / kg / 日)、または化合物 7 500 mcg / kg / 日を、皮下 (SC) 注射で 2 週間投与した。マウスを一晩絶食させた後、血漿グルコースレベルを査定した。血液を伏在静脈から採取し、血糖値計によりグルコースレベルを試験した。

【0189】

50

このモデルでは、化合物7処置群は、試験の終了時に測定された絶食時血糖（F B G）が生理食塩水で処置したd b / d bマウスより有意に低い（ $p < 0.05$ ）ことを明示した（図5）。化合物7処置マウスのグルコースは、d b / d b対照またはA n g（1 - 7）で処置したd b / d bより統計学的に有意に低かった。化合物7は、ビヒクルまたはA（1 - 7）処置マウスにおいて見出されるレベルの $> 40\%$ 、末梢グルコースを低減し得た。非糖尿病対照を上回る過剰血糖に関して、化合物7はF B Gを72%低減し得た。

【0190】

実施例10： 糖尿病および代謝症候群における臓器肥大防止を伴う例示的化合物7の活性

化合物7（500mcg/kg/日）またはA n g（1 - 7）（500mcg/kg/日）処置d b / d bマウスを、処置の14日後に安楽死させた。剖検時に、組織学および計量のために臓器を収集した。図6A～6Cにおいて、脛骨長に対して標準化された心臓、左右の腎臓を計量したが、この場合、化合物7で処置されたd b / d bは、d b / d b対照（生理食塩水）およびA n g（1 - 7）で処置されたd b / d bより低かった。このモデルでは、化合物7は、心臓肥大（A）および左腎臓肥大（B）の発症を防止したが、この場合、d b / d b対照間の差異は統計学的に有意であった（ $p < 0.05$ ）。

【0191】

実施例11： 例示的化合物7の活性は糖尿病マウスの肝臓における脂肪蓄積を防止し得る

肝臓に見出される脂質レベルを、ビヒクル、500mcg/kg/日のA n g（1 - 7）または化合物7で14日間処置したd b / d b動物で評価した。マウスから単離された肝臓を採取した。肝臓組織切片を冷生理食塩水で洗浄し、最適切断温度（O C T）製剤の存在下で凍結した。次に、クリオスタットを用いて、組織を10μm切片に切断した。オイルレッドO染色およびH & E染色を、公開済み手順（Y a n g e t a l . , 2013）に従って実施した。組織を観察し、光学顕微鏡（オリンパス B X 5 1）を用いて画像を得た（図6）。化合物7（図6右パネル）は、d b / d b対照（図6左パネル）と比較して、オイルレッド染色を低減した（赤色小滴は脂質沈着を反映する）。

【0192】

実施例12： 例示的化合物7の活性は骨髄始原細胞増殖を増強し得る

大腿骨および脛骨を、500mcg/kg/日のA n g（1 - 7）または化合物7で14日間皮下処置し、安楽死させたd b / d bマウスから採取し、2%ウシ胎仔血清を含有するP B Sで流し出すことにより骨髄を採取した。骨髄採取後、赤血球を低張溶液（上記）で溶解し、0.04%トリパンブルーと混合して、有核細胞の数を、顕微鏡下で血球計数器により査定した。次に、細胞のアリコート（ 1×10^6 細胞/ml（G M a n d G E M M、骨髄）、 1.5×10^6 細胞/ml（B F U - E、骨髄）で再懸濁した。100μlの各懸濁液を、イスコーブM D M中の0.9%メチルセルロース、15%ウシ胎仔血清、1%ウシ血清アルブミン、10μg/mlのウシ膵臓インスリン、200μg/mlのヒトトランスフェリン、 10^{-4} Mの2-メルカプトエタノール、2mMのグルタミン、10ng/mlの組換えネズミインターロイキン3、10ng/mlの組換えヒトインターロイキン6、50ng/mlの組換えネズミ幹細胞因子、および3単位/mlのエリスロポエチンを含む900μlの半固体培地に添加した。次いで、この混合物を、24ウェルプレートの二重ウェルに添加した。次に、培養を、空気中の5%CO₂の加湿大気中で37℃に置いた。14日目に、形成された前駆体コロニーの数を位相差顕微鏡下で数え上げた。

【0193】

骨髄細胞を、さらにまた培養して、C F U - F検定によりM S Cの数を査定した。 2.5×10^5 細胞/ml、2ml/ウェルを、M e s e n c u l t 培地（S t e m C e l l T e c h n o l o g i e s , V a n c o u v e r , B C , C a n a d a）中に希釈し、2mlを、24ウェルプレートの各ウェル中に入れた。次に、培養を、空気中の5%CO₂の加湿大気中で37℃でインキュベートした。2、5および8日目に、形成された前

駆体コロニーの数を位相差顕微鏡下で数え上げた。

【 0 1 9 4 】

糖尿病は、治癒に關与する多数の前駆体、特に血球（赤血球、血小板および白血球）の供給源である骨髓の健康を低減させる。Ang（1 - 7）および化合物7の両方による処置は、骨髓数を増大し得た。化合物7は、骨髓細胞数ならびに早期前駆体（CFU - GEMM）、骨髓前駆体（CFU - GM）、赤血球前駆体（BFU - E）および間葉幹細胞（MSC）における増大に關して、Ang（1 - 7）に匹敵した（図8）。

【 0 1 9 5 】

実施例13： 抗腫瘍活性における例示的化合物7の活性：

化合物7を、MDA MB 231乳癌細胞株を用いて、癌増殖を調整するその能力に關して評価した。MDA MB 231を、漸増濃度の $1 \times 10^{-12} \sim 1 \times 10^{-3}$ Mの範囲の化合物7で処置したが、この場合、細胞を48時間インキュベートした。インキュベーション後、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プロミドまたはMTTを用いて細胞生存度を評価したが、この場合、生存可能細胞は、MTTをホルマザンに還元し、不溶性結晶を形成し得る。可溶化結晶は分光分析的に確定され得るが、この場合、細胞生存度を、ビヒクルで処置された細胞と比較する。MDA MB 231の細胞生存度を要約する（図9）。潜在的Masアゴニストである化合物7の添加は乳癌細胞増殖を増大しなかったため、したがって、腫瘍増殖を増強しない。 1×10^{-12} M (1 pmole) の化合物7では、むしろ、細胞増殖はビヒクル処置の70%に過ぎなかった。さらに、MDA MB 231生存度は濃度依存的に減少したが、この場合、IC50は、ヒル勾配分析を用いると、 5.82×10^{-8} M (58 μ M) で確立された。

【 0 1 9 6 】

実施例14： 化合物7を、C57B1/6マウスにおける500 μ g / kgでの経口生物学的利用能に關して評価した。静脈内注射により、または経口強制栄養により薬剤を与え、血液を、0.5、1、2、4、8、24時間目にヘパリン処理管中に採取した。血中薬剤レベルを、液体クロマトグラフ - 質量分光分析により測定した。以下の比率 AUC_{IG} / AUC_{IV} を用いて、生物学的利用能を決定した（図10）。これらの薬物動態試験は、化合物7が経口強制栄養後に30%の生物学的利用能を有し、その生物学的利用能をさらに増強するよう処方され得る、ということを示した。

【 0 1 9 7 】

実施例15： 化合物7を、皮下または静脈内注射として投与されたC57B1/6マウスにおける500 μ g / kgでの急性毒性に關して評価し、処置後7日間、その安全性を評価した。毒性の明白な徴候、著しい病変または臓器重量または血液学的変化は、この範囲設定試験では認められなかった。

【 0 1 9 8 】

参考文献

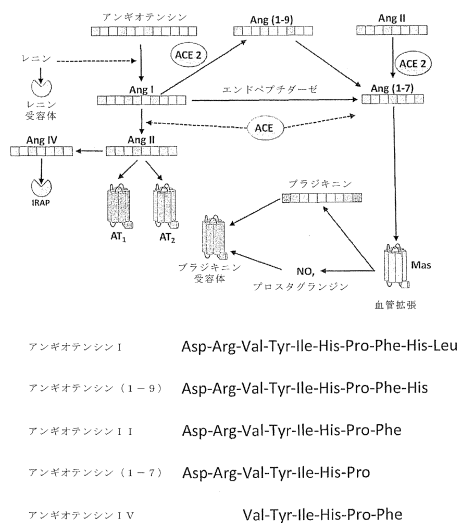
- Albrecht, D. (2007). Angiotensin-(1-7)-induced plasticity changes in the lateral amygdala are mediated by COX-2 and NO. *Learning & Memory*, 14(3), 177-184.
- Balingit PP, Armstrong DG, Reyzelman AM, Bolton L, Verco SJ, Rodgers KE, Nigh KA, diZerega GS. NorLeu3-A(1-7) stimulation of diabetic foot ulcer healing: results of a randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *Wound Repair Regen*. 2012 Jul-Aug;20(4):482-90. doi: 10.1111
- Benter IF, Yousif MH, Anim JT, Cojocel C, Diz DI (2006) Angiotensin-(1-7) prevents development of severe hypertension and end-organ damage in spontaneously hypertensive rats treated with L-NAME. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 290(2):H684-H691.
- Benter IF, Yousif MH, Cojocel C, AL-Maghrebi M, Diz DI (2007) Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 292(1):H666-672.

- Dias-Peixoto MF, Santos RAS, Gomes ERM, . Alves MNM, Almeida PWM, Greco L, Rosa M , Fauler B, Michael Bader, Alenina N, Guatimosim S. Molecular Mechanisms Involved in the Angiotensin-(1-7)/Mas Signaling Pathway in Cardiomyocytes. *Hypertension* . 2008; 52: 542-548
- Dhaunsi, G. S., Yousif, M. H., Akhtar, S., Chappell, M. C., Diz, D. I., & Benter, I. F. (2010). Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced attenuation in PPAR- γ and catalase activities. *European journal of pharmacology*, 638(1), 108-114.
- Ebermann L, Spillmann F, Sidiropoulos M, Escher F, Heringer-Walther S, Schultheiss HP, Tschope C, Walther T (2008) The angiotensin-(1-7) receptor agonist AVE0991 is cardioprotective in diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 590(1-3):276-280. 10
- Kosugi, T., Heinig, M., Nakayama, T., Matsuo, S., & Nakagawa, T. (2010). eNOS knockout mice with advanced diabetic nephropathy have less benefit from renin-angiotensin blockade than from aldosterone receptor antagonists. *The American journal of pathology*, 176(2), 619-629.
- Langeveld, B. , A. J. Roks , and R. A. Tio . et al. Rat abdominal aorta stenting : a new and reliable small animal model for in-stent restenosis. *J Vasc Res* 2004 . 41:377-386
- Loot AE, Roks AJ, Henning RH, Tio RA, Suurmeijer AJ, Boomsma F, van Gilst WH (2002) Angiotensin-(1-7) attenuates the development of heart failure after myocardial infarction in rats *Circulation* 105(13):1548-1550. 20
- Marcus, Y., et al., Angiotensin 1-7 as Means to Prevent the Metabolic Syndrome: Lessons From the Fructose-Fed Rat Model. *Diabetes*, 2013. 62(4): p. 1121-1130.
- Pham H, Schwartz BM, Delmore JE, Reed E, Cruickshank S, Drummond L, Rodgers KE, Peterson KJ, Dizerega GS. Pharmacodynamic stimulation of thrombogenesis by angiotensin (1-7) in recurrent ovarian cancer patients receiving gemcitabine and platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2013 Apr;71(4):965-72.
- Ribeiro-Oliveira A, Nogueira AI, Pereira RM, Boas WW, Dos Santos RA, Simoes e Silva AC (2008) The renin-angiotensin system and diabetes: an update. *Vasc Health Risk Manag* 4(4):787-803.
- Rodgers KE, Oliver J, diZerega GS. Phase I/II dose escalation study of angiotensin 1-7 [A(1-7)] administered before and after chemotherapy in patients with newly diagnosed breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2006 May;57(5):559-68. 30
- Rodgers KE, Xiong S, diZerega GS. Accelerated recovery from irradiation injury by angiotensin peptides. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2002 May;49(5):403-11.
- Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T (2003) Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas *Proc Natl Acad Sci USA* 100(14):8258-8263.
- Santos, R. A. S., and Ferreira, A. J. (2006). Pharmacological Effects of AVE 0991, a Nonpeptide Angiotensin-(1-7) Receptor Agonist. *Cardiovascular Drug Reviews*, 24(3-4), 239-246. 40
- Santos, S. H. S., Braga, J. F., Mario, E. G., Porto, L. C. J., da Gloria Rodrigues-Machado, M., Murari, A., & Santos, R. A. S. (2010). Improved lipid and glucose metabolism in transgenic rats with increased circulating angiotensin-(1-7). *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 30(5), 953-961.
- Singh K, Singh T, Sharma PL (2011) Beneficial effects of angiotensin-(1-7) in diabetic rats with cardiomyopathy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 5(3):159-167.
- Steckelings, U. M., Larhed, M., Hallberg, A., Widdop, R. E., Jones, E. S., Wallinder, C., Namsolleck, P., Dahlof, B., and Unger, T. (2011). Non-peptide AT₂-receptor 50

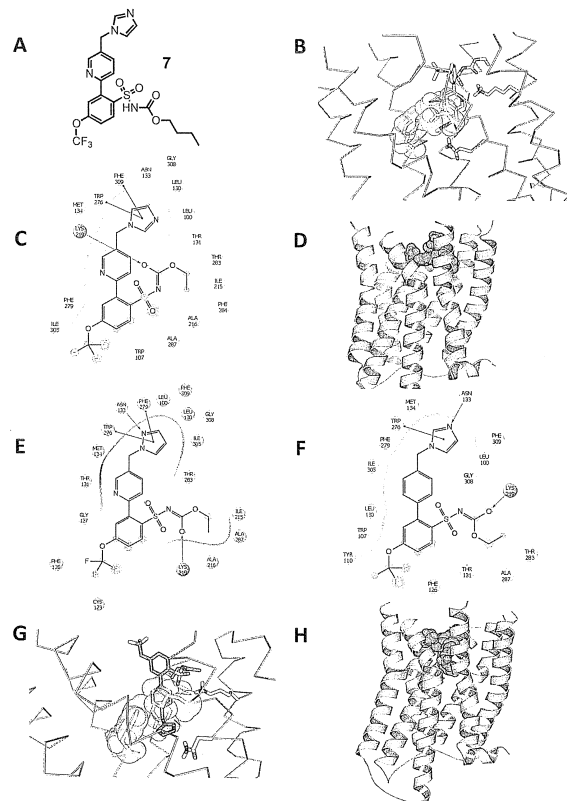
ptor agonists. *Curr Opin Pharmacol*, 11(2), 187-192.

Zhang, T., Li, Z., Dang, H., Chen, R., Liaw, C., Tran, T.-A., Boatman, P. D., Connolly, D. T., and Adams, J. W. (2012). Inhibition of Mas G-protein signaling improves coronary blood flow, reduces myocardial infarct size, and provides long-term cardioprotection. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, 302(1), H299-H311.

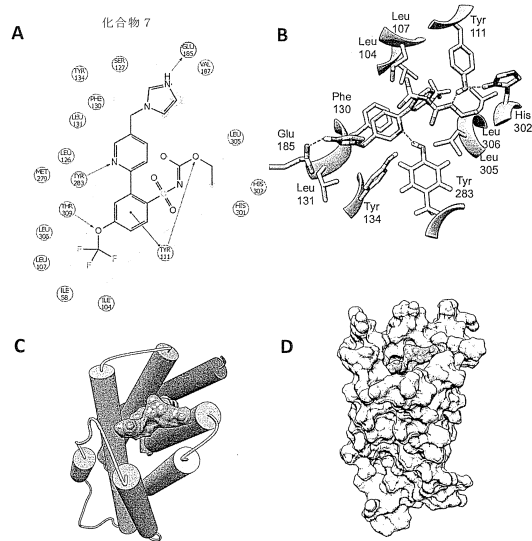
【図 1】



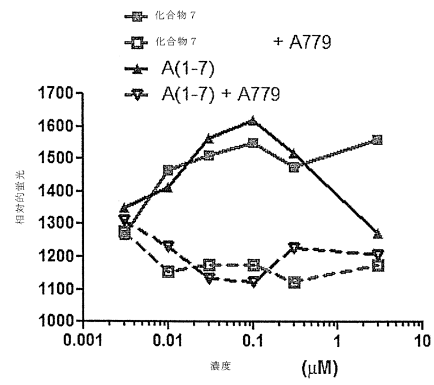
【図 2】



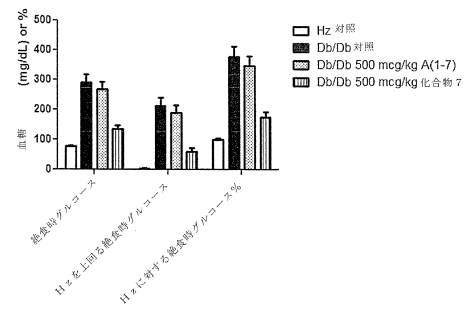
【図 3】



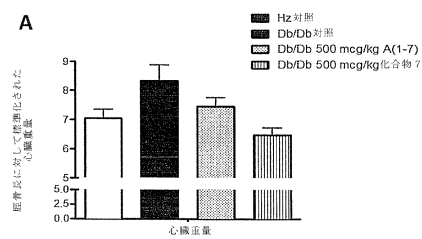
【図 4】



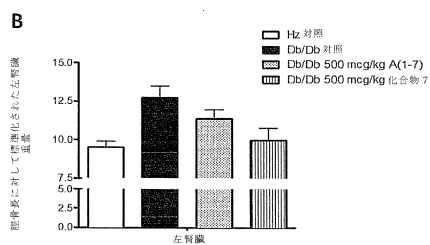
【図 5】



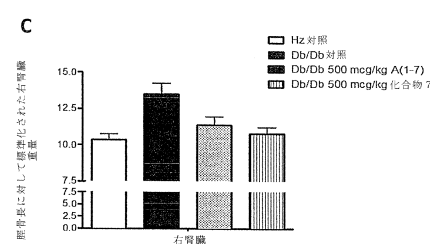
【図 6 A】



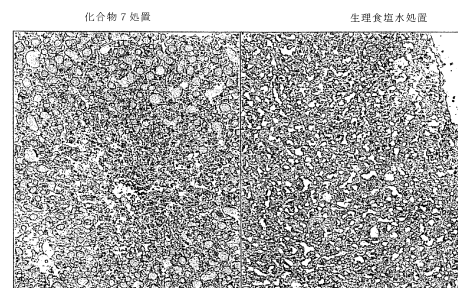
【図 6 B】



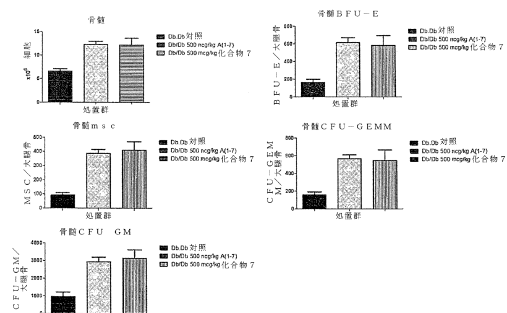
【図 6 C】



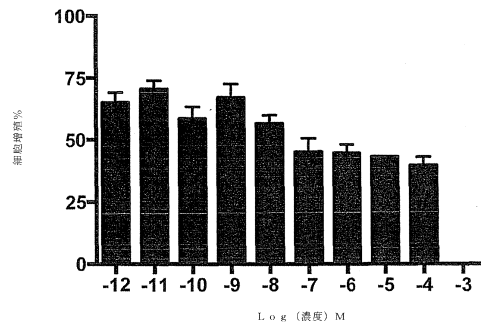
【図 7】



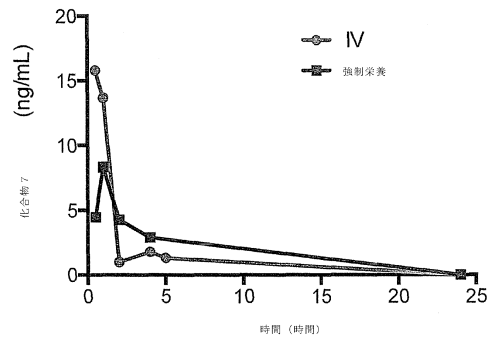
【図 8】



【図 9】



【図 10】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/427 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 6
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	3/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	15/10 (2006.01)	A 6 1 P	15/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00

(73)特許権者 515250990

ロジャース, キャサリン, イー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 8 1 5, ロング ビーチ, 4 4 0 3 イースト ゲール
アーノ ストリート

(73)特許権者 515251001

ルイ, スタン, ジー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 8 3 3, フラートン, 2 0 4 5 プレイ ストリート

(73)特許権者 515251012

ディゼレガ, ゲレ, エス

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 3 4 0 1, サン ルイス オピスポ, 4 4 9 1 グリーン
ブライアー プレイス

(73)特許権者 515251023

ガフニー, ケヴィン, ジェー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 0 2 7, ロサンゼルス, アpartment 1 0, 4 0 2
3 サンセット ドライブ

(74)代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74)代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74)代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74)代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72)発明者 ペタシス, ニコス, エー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 1 7 4 5, ハシエンダ ハイッ, 3 0 3 7 ゴテラ ドラ
イブ

(72)発明者 ロジャース, キャサリン, イー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 0 8 1 5, ロング ビーチ, 4 4 0 3 イースト ゲール
アーノ ストリート

(72)発明者 ルイ, スタン, ジー

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 9 2 8 3 3, フラートン, 2 0 4 5 プレイ ストリート

(72)発明者 ディゼレガ, ゲレ, エス

- アメリカ合衆国, カリフォルニア州 93401, サン ルイス オビスポ, 4491 グリーン
ブライアー プレイス
- (72)発明者 ガフニー, ケヴィン, ジェー
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 90027, ロサンゼルス, アpartment 10, 402
3 サンセット ドライブ

審査官 早乙女 智美

- (56)参考文献 特表平07-509464(JP, A)
特表2004-533457(JP, A)
特表2010-529121(JP, A)
特表2012-532872(JP, A)
特表2012-533626(JP, A)
特表2002-519380(JP, A)
特表2010-526774(JP, A)
Robson A. S. Santos et al., Pharmacological Effects of AVE 0991, a Nonpeptide Angioten
sin-(1-7) Receptor Agonist, Cardiovascular Drug Reviews, 2006年, 24(3-4), pp. 239-
246
QUAN, M. L. et al., Balanced angiotensin II receptor antagonists. I. The effects of bi
phenyl "ortho"-substitution on AT1/AT2 affinities, Bioorganic & Medicinal Chemistry Le
tters, 1994年, 4(16), pp. 2011-2016

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY/CASREACT/MARPAT(STN)