

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-14591

(P2013-14591A)

(43) 公開日 平成25年1月24日(2013.1.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	2 G 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	4 C 0 8 6
A 6 1 K 48/00 (2006.01)	A 6 1 K 48/00	
審査請求 有 請求項の数 20 O L (全 129 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2012-172492 (P2012-172492)	(71) 出願人	510130653
(22) 出願日	平成24年8月3日 (2012.8.3)		スピニフェクス ファーマシューティカルズ
(62) 分割の表示	特願2009-500663 (P2009-500663) の分割		ビーティーワイ リミテッド
原出願日	平成19年3月20日 (2007.3.20)		オーストラリア ビクトリア州 サウス
(31) 優先権主張番号	2006901413		ヤラ トゥーラック ロード 1 2 2 サウス
(32) 優先日	平成18年3月20日 (2006.3.20)		ヤラ コーポレート センター スイート
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		ティー1 8 レベル1
		(74) 代理人	100102978
			弁理士 清水 初志
		(74) 代理人	100102118
			弁理士 春名 雅夫
		(74) 代理人	100160923
			弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 炎症性疼痛の治療または予防の方法

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】脊椎動物、特にヒト被験体における、痛覚過敏、温熱性または機械性異痛を含む炎症性疼痛に関連する徴候および症状の予防および改善において有用な化合物の提供。

【解決手段】AT2受容体アンタゴニストが、炎症性疼痛の痛みを伴う症状の予防または緩和に有効であるとの発見に基づき、小分子、核酸、ペプチド、ポリペプチド、およびペプチド模倣薬から選択されるAT2受容体アンタゴニストの有効量を、薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形で適切に投与方法。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項1】

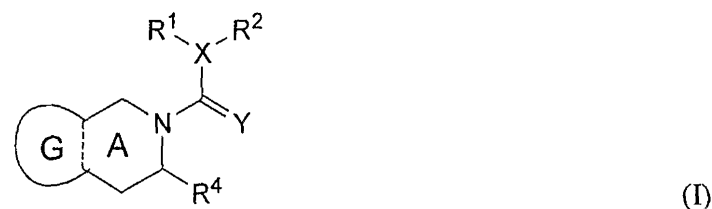
被験体にAT₂受容体アンタゴニストの有効量を投与する段階を含む、被験体の炎症性疼痛の治療または予防のための方法。

【請求項2】

AT₂受容体アンタゴニストが小分子、核酸、ペプチド、ポリペプチド、およびペプチド模倣薬から選択される、請求項1記載の方法。

【請求項3】

AT₂受容体アンタゴニストが式(I)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



式中、

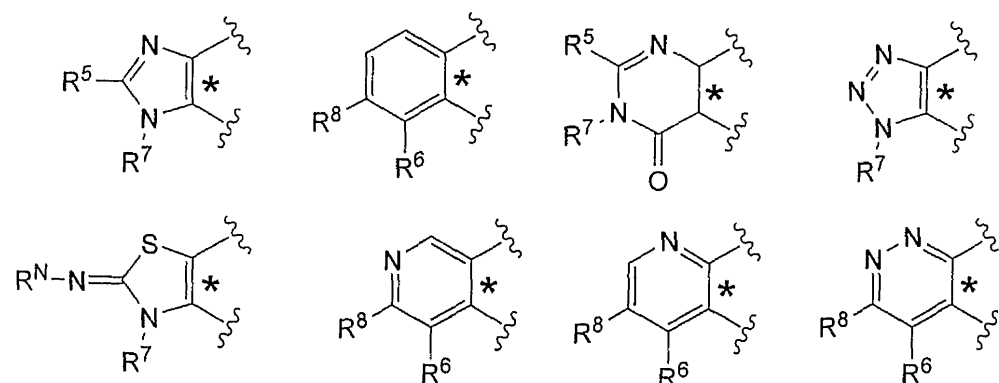
R¹およびR²が、R¹およびR²の両方が水素であることとはしないとの条件で、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、置換C₃₋₆シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

R⁴が、カルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Xが、R⁴が硫黄または酸素であるとき、R¹またはR²の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄、または酸素から選択され、

Yが、硫黄、酸素、またはN-R^Nから選択され、ここでR^NがH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

Gが、下記の環系から選択される、5または6員の、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換の、複素環であり、



ここで記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R⁵がH、C₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、または置換C₁₋₆アルコキシから選択され、

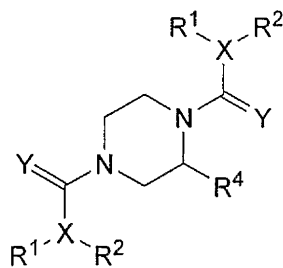
R⁶およびR⁸が、R⁶またはR⁸の一方が水素ではないとの条件で、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル(naphthyl)、置換ナプチルから独立に選択され、かつ

R⁷がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメ

チレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

【請求項4】

AT₂受容体アンタゴニストが式(II)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



(II)

10

式中、

R^1 および R^2 が、 R^1 または R^2 の一方が水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリール、置換ビフェニルメチレン、ならびに飽和および不飽和置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、

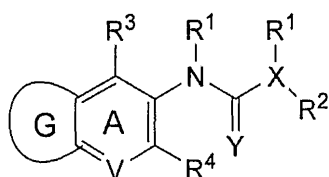
R^4 がカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Xが、 R^4 が硫黄もしくは酸素であるとき、 R^1 または R^2 の一方は存在しないとの条件で、C 20
H、窒素、硫黄、または酸素から選択され、かつ

Yが硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N がH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択される。

【請求項5】

AT₂受容体アンタゴニストが式(III)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



(III)

30

式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 が、 R^1 または R^2 の少なくとも一つが水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

Xが、 R^4 が硫黄もしくは酸素であるとき、 R^1 もしくは R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄もしくは酸素から選択されるか、または R^1 と R^2 の両方が存在しないとの条件で、アリールもしくはヘテロアリールであり、

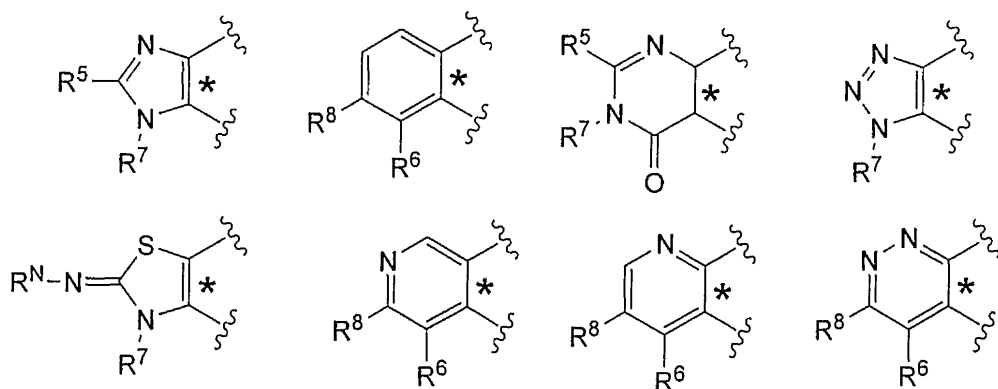
VがCHまたは窒素原子から選択され、

40

Yが硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N がH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^4 がカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Gが、下記の環系から選択される、5または6員の、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換の、複素環であり、



10

ここで、記号「*」が縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R^5 がH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

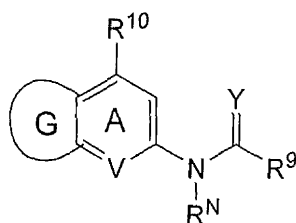
R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択され、かつ

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

20

【請求項6】

AT₂受容体アンタゴニストが式(IV)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



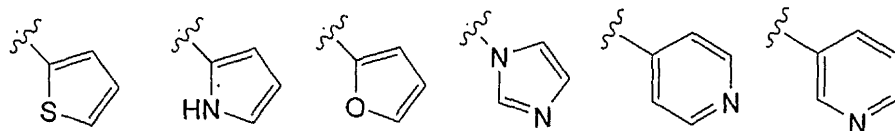
(IV)

30

式中、

R^{10} がH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 が $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} が C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；以下から選択される、5または6員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：



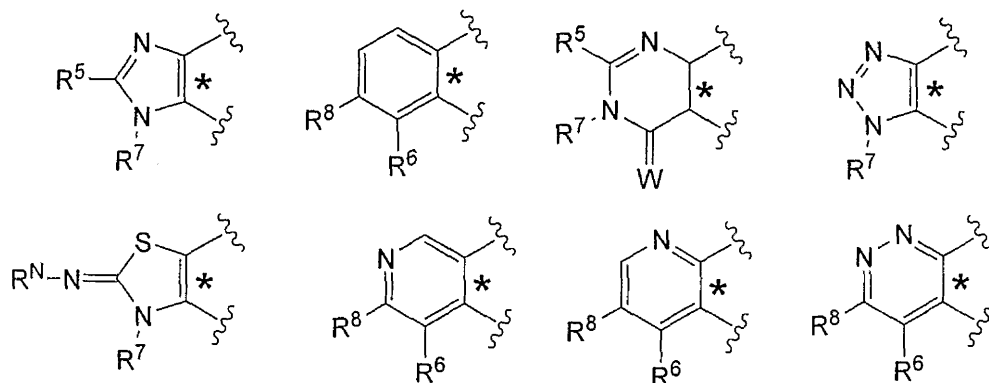
40

から独立に選択され、

VがCHまたは窒素原子から選択され、

Yが硫黄、酸素、またはN- R^N から選択され、ここで R^N がH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

Gが、下記の環系から選択される、5または6員の、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



10

ここで記号「*」が縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R^5 が C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

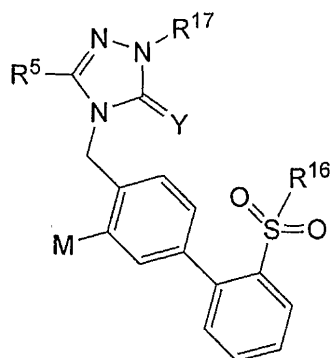
R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択され、かつ、

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

20

【請求項7】

AT₂受容体アンタゴニストが式(V)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：



30

(V)

式中、

MがHまたはハロゲン(フルオロ、ブロモ、ヨード、クロロ)であり、

R^5 が C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^{16} が C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、置換 C_{1-6} アルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、置換アリールアミノ、置換ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、ジアルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、置換ジアルキルアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ジシクロアルキルアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノから選択され、かつ

40

R^{17} が C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールから選択される。

【請求項8】

AT₂受容体アンタゴニストが式(VIII)で表されるペプチド化合物、またはその薬学的に

50

適合性の塩から選択される、請求項1記載の方法：

$R_1-R_2-R_3-R_4-R_5-R_6$ -Pro- R_7 (VIII)

式中、

R_1 が存在しないか、または水素、スクシニル、L-アスパルチル、サルコシル、L-セリル、スクシナミル、L-プロピル、グリシル、L-チロシル、 N_α -ニコチノイル-チロシル、またはD-もしくはL-アスパラギルから選択され；

R_2 がアルギニルまたはN-ベンゾイルカルボニルアルギニルから選択され；

R_3 が存在しないか、またはバリルであり；

R_4 が存在しないか、またはL-フェニルアラニルもしくはL-チロシルから選択され；

R_5 がバリル、L-イソロイシル、L-アラニルまたはL-リシルから選択され；

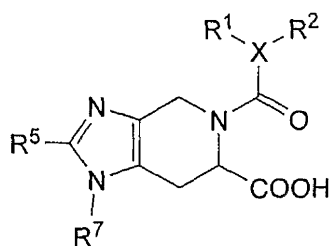
10

R_6 がL-ヒスチジル、L-イソロイシル、L-チロシル、またはp-アミノフェニルアラニルから選択され；かつ

R_7 がL-アラニン、L-チロシン、L-もしくはD-ロイシン、グリシン、L-イソロイシン、または β -アラニン残基から選択される。

【請求項9】

AT₂受容体アンタゴニストが式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3記載の方法：



(IX)

20

式中、

XがCHまたは窒素から選択され、

R^1 および R^2 が、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

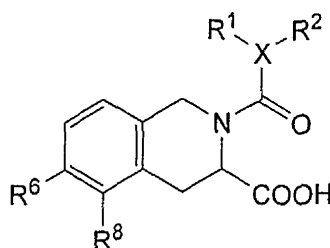
R^5 が水素、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、および置換 C_{1-6} アルコキシから選択され、かつ

30

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

【請求項10】

AT₂受容体アンタゴニストが式(X)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3記載の方法：



(X)

40

式中、

XがCHまたは窒素から選択され、

R^1 および R^2 が、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、かつ

R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換C

50

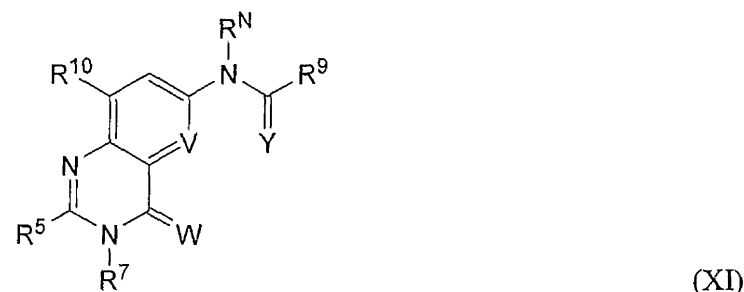
1-6アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択される。

【請求項 1 1】

AT₂受容体アンタゴニストが、R¹およびR²がフェニルもしくは置換フェニル、C₁₋₆アルキル、置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、XがCHもしくは窒素から選択され、かつR⁴がカルボン酸である、式(II)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項4記載の方法。

【請求項 1 2】

AT₂受容体アンタゴニストが式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項6記載の方法：



式中、

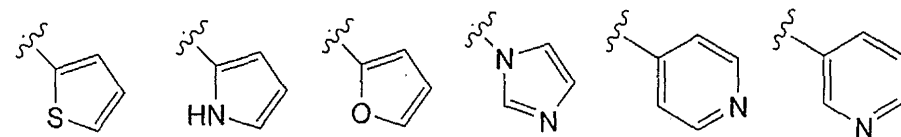
VがCHまたは窒素原子から選択され、

YおよびWが硫黄、酸素またはN-R^Nから独立に選択され、ここでR^NがH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

R⁵がC₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシから選択され、

R⁷がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、かつ

R⁹が-NR¹³R¹⁴から選択され、ここでR¹³およびR¹⁴がC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：



から独立に選択され、かつ

R¹⁰がH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシから選択される。

【請求項 1 3】

AT₂受容体アンタゴニストが、R¹およびR²がフェニルであり、XがCHであり、R⁵が水素もしくはC₁₋₄アルキルであり、かつR⁷が置換ベンジルから選択される、式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3または9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 1 4】

AT₂受容体アンタゴニストが、R⁵が水素であり、かつR⁷が4-(N,N-ジメチルアミノ)-3-メチルベンジル、4-メトキシ-3-メチルベンジル、4-アミノ-3-メチルベンジルから選択される、式(IX)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項3、9、または13のいずれか一項記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 15】

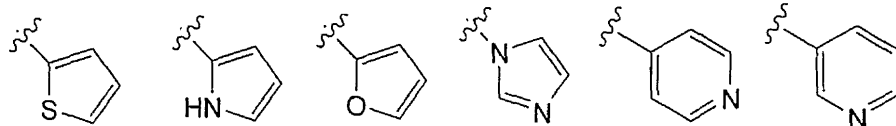
AT₂受容体アンタゴニストが、R¹およびR²がフェニルもしくは置換フェニルから独立に選択され、XがCHであり、R⁴がカルボン酸であり、R⁶がC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシから選択され、かつR⁸がH、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジリアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、および置換ナブチルから選択される、式(X)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項10記載の方法。

【請求項 16】

AT₂受容体アンタゴニストが、VがCHであり、YおよびWが酸素であり、R⁵がC₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、もしくはC₁₋₆アルコキシから選択され、R⁷がビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、R^NがH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、もしくはNH₂から選択され、R⁹が-NR¹³R¹⁴から選択され、ここでR¹³およびR¹⁴がC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、もしくはNH₂；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5もしくは6員の、飽和もしくは不飽和、置換もしくは無置換の、炭素環もしくは複素環：

10

20



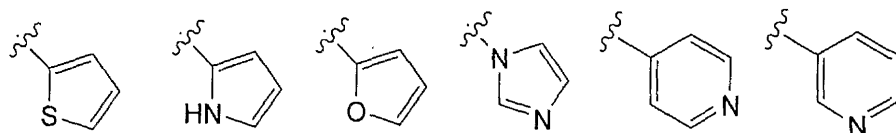
から独立に選択され、かつR¹⁰がH、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、もしくはC₁₋₆アルコキシから選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12記載の方法。

【請求項 17】

AT₂受容体アンタゴニストが、VがCHであり、YおよびWが酸素であり、R⁵がC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、もしくはC₁₋₆アルコキシから選択され、R⁷がビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、R^NがH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリールから選択され、R⁹が-NR¹³R¹⁴から選択され、ここでR¹³およびR¹⁴がC₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5もしくは6員の、飽和もしくは不飽和、置換もしくは無置換の、炭素環もしくは複素環：

30

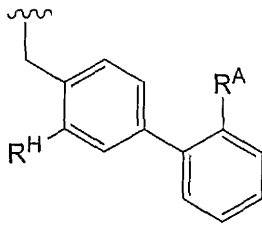
40



から独立に選択され、かつR¹⁰がHである、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12または16のいずれか一項記載の方法。

【請求項 18】

AT₂受容体アンタゴニストが、R⁷が式(XII)で表される置換ビフェニルメチレン基から選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項12、16、または17のいずれか一項記載の方法：



(XII)

式中、

R^H が水素、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノから選択され、かつ

R^A がC₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₀アルケニル、C₃-C₁₀アルキニル、アリール、-(C₁-C₄アルキル)アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₃-C₇-シクロアルキル、C₁-C₄-過フルオロアルキル、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、C₁-C₁₀-アルコキシ、ハロC₁₋₄アルキル、ヒドロキシC₁₋₄アルキル、C₁-C₁₀-アルキルチオ、-CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、C₁-C₄アルキルアミノ、C₁-C₄ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アリールC₁₋₄アルキルアミノ、アリールC₁₋₄ジアルキルアミノ、アリールオキシ、アリールC₁₋₄アルキルオキシ、ホルミル、C₁₋₁₀アルキルカルボニルおよびC₁₋₁₀アルコキシカルボニル、-PO₃H₂、-CO₂H、-CONHSO₂R²¹、-CONHSO₂NHR²⁰、-NHCONHSO₂R²¹、-NHSO₂R²¹、-NHSO₂NHCOR²¹、-SO₂NHR²⁰、-SO₂NHCOR²¹、-SO₂NHCONHR²⁰、-SO₂NHCO₂R²¹、テトラゾリル、-CHO、-CONH₂、-NHCHO、-CO-(C₁-C₆過フルオロアルキル)、-S(O)_r-(C₁-C₆過フルオロアルキル)から選択され、ここでR²⁰がH、C₁-C₅-アルキル、アリール、-(C₁-C₄-アルキル)-アリール、ヘテロアリールであり；R²¹がアリール、ヘテロアリール、-OH、-SH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄アルコキシ、C₁-C₄アルキルチオ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、C₁-C₄-アルキルアミノ、C₁-C₄-ジアルキルアミノ、-PO₃H₂、またはヘテロアリールからなる群より選択される置換基で任意で置換されていてもよいアリール、C₃-C₇-シクロアルキル、C₁-C₄-過フルオロアルキル、C₁-C₄アルキルであり；かつR²²がC₁-C₆-アルキル、C₃-C₆-シクロアルキル、アリール、-(C₁-C₅-アルキル)-アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【請求項 19】

AT₂受容体アンタゴニストがAT₂受容体ポリペプチドと免疫相互作用性である抗原結合分子である、請求項1記載の方法。

【請求項 20】

AT₂受容体アンタゴニストがAT₂遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性を阻害または他の様式で低下させる核酸分子である、請求項1記載の方法。

【請求項 21】

AT₂受容体アンタゴニストがアンチセンス分子である、請求項20記載の方法。

【請求項 22】

AT₂受容体アンタゴニストがリボザイムである、請求項20記載の方法。

【請求項 23】

AT₂受容体アンタゴニストがRNAi分子である、請求項20記載の方法。

【請求項 24】

AT₂受容体アンタゴニストが、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物の形で投与される、請求項1記載の方法。

【請求項 25】

前記組成物を注射、局所適用、または経口経路から選択される経路により、炎症性疼痛を治療または予防するのに有効である期間および量で投与する、請求項24記載の方法。

【請求項 26】

炎症性疼痛が感染に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 27】

感染が、ウイルス感染、細菌感染、または真菌感染から選択される、請求項26記載の方

10

20

30

40

50

法。

【請求項 28】

炎症性疼痛が組織の熱傷に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 29】

組織の熱傷が、皮膚組織の熱傷または日焼けから選択される、請求項28記載の方法。

【請求項 30】

炎症性疼痛が自己免疫疾患に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 31】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、炎症性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、骨関節症、大腸炎、および過敏性腸疾患から選択される、請求項30記載の方法。

10

【請求項 32】

炎症性疼痛が、皮膚、筋肉、および関節から選択される組織または器官の炎症状態に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 33】

炎症性疼痛が癌に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 34】

炎症性疼痛が外傷または手術に起因する、請求項1記載の方法。

【請求項 35】

被験体の炎症性疼痛の予防または緩和のための方法であって、任意で薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形である、AT₂受容体アンタゴニストの有効量を被験体に投与する段階を含む方法。

20

【請求項 36】

炎症性疼痛を有するか、または炎症性疼痛を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらす方法であって、任意で薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形である、AT₂受容体アンタゴニストの有効量を被験体に投与する段階を含む方法。

【請求項 37】

炎症性疼痛を有する、または炎症性疼痛を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらす医用製剤の製造における、AT₂受容体アンタゴニストの使用。

【請求項 38】

炎症性疼痛の治療のために、AT₂受容体に拮抗する薬剤を同定する方法であって、下記の段階を含む方法：

30

調製物を試験薬剤と接触させる段階であって、該調製物が(i)AT₂受容体ポリペプチドの少なくとも生物活性断片、またはその変異体もしくは誘導体に対応するアミノ酸配列を含むポリペプチド；または(ii)AT₂受容体ポリペプチドをコードする遺伝子の発現を調節する遺伝子配列の少なくとも一部を含むポリヌクレオチドであって、レポーター遺伝子に機能的に連結されているポリヌクレオチドを含む、段階、および

AT₂受容体ポリペプチドまたはレポーター遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性における低下を、試験薬剤非存在下での通常または基準のレベルまたは機能活性と比べて検出する段階であって、該低下により、薬剤がAT₂受容体アンタゴニストであり、炎症性疼痛の治療に有用であることが示される段階。

40

【請求項 39】

AT₂受容体を発現する細胞の第一試料をAT₂受容体リガンドと接触させて、マーカーを測定する段階、AT₂受容体を発現する細胞の第二試料を薬剤およびリガンドと接触させて、マーカーを測定する段階、ならびに細胞の第一試料のマーカーを細胞の第二試料のマーカーと比較する段階を含む、請求項38記載の方法。

【請求項 40】

AT₂受容体の活性化または細胞の増殖もしくは分化に関連する一つもしくは複数のマーカー、またはマーカーの組み合わせのレベルを測定する段階を含む、請求項38記載の方法。

50

【請求項 4 1】

一つまたは複数のマーカーがZfhep発現、酸化窒素レベル、または酸化窒素シンターゼレベルから選択される、請求項36記載の方法。

【請求項 4 2】

一つまたは複数のマーカーがZfhep発現、酸化窒素レベル、または酸化窒素シンターゼレベルから選択され、薬剤が、Zfhep発現または酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼのレベルもしくは機能活性または細胞の分化のいずれか一つまたは複数を阻害または他の様式で低下させる場合に、陽性と評価される、請求項36記載の方法。

【請求項 4 3】

炎症性疼痛を有する、または炎症性疼痛を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらすための薬剤を製造する方法であって、請求項38記載のAT₂受容体に拮抗すると予想される薬剤を試験する段階、および拮抗作用について陽性と評価されることに基づいて薬剤を合成する段階を含む方法。

10

【請求項 4 4】

炎症性疼痛を治療または予防するための薬剤の効果を改善するために、薬剤を誘導体化する段階、および誘導体化した薬剤を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に任意に製剤化する段階をさらに含む、請求項43記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

発明の分野

本発明は、一般には、炎症性疼痛に関連する徴候および症状の予防および改善において有用な化合物に関する。特に、本発明は、脊椎動物、特にヒト被験体における、痛覚過敏、温熱性または機械性異痛を含む炎症性疼痛の治療、予防、拮抗および/または症状緩和のための、アンギオテンシンII受容体2(AT₂受容体)アンタゴニストの使用に関する。AT₂受容体アンタゴニストは、単独または炎症性状態の制御において有用なものなどの他の化合物との組み合わせで提供されうる。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

30

一般に疼痛は、身体組織が組織損傷を生じるのに十分な強度の機械的、熱的、または化学的な刺激を受けたときに経験される。疼痛は、刺激が除去されるか、または損傷組織が治癒すると緩和する。しかしながら、炎症性の増感または実際の神経組織に対する損傷の状態では、見かけ上の組織の治癒にかかわらず、自発痛が慢性化するおち永久的となる場合がある。疼痛は外的刺激の非存在下で感じられる場合があり、刺激のために経験される疼痛は、著しく強くて持続的な場合がある。

【0003】

疼痛は、その起源に応じて様々な形状を取り得る。疼痛は、初期傷害(initiating injury)が、神経の完全もしくは部分的な離断、または神経叢の外傷の結果として生じる場合に、末梢神経障害であると表現され得る。あるいは疼痛は、脊髄損傷や脳血管発作などの中枢神経系に対する病変後は、中枢神経障害であると表現され得る。炎症性疼痛は、組織の損傷または炎症によって引き起こされる疼痛の一形態である。末梢神経損傷の後に、症状は典型的には、損傷部位の遠位で慢性の状態を経験され、ならびに知覚過敏(自然の刺激に対する感受性亢進)、痛覚過敏(侵害刺激に対する異常な感受性)、異痛(通常は非侵害性の触覚刺激に対する過敏と関連する広範な圧痛)、および/または自発的な灼熱痛や電撃穿刺痛(shooting lancinating pain)によって特徴づけられる。

40

【0004】

炎症性疼痛は、他の状態の疼痛と比較して異なる病因を有する。末梢組織における炎症の開始後、侵害受容器と呼ばれる機能的に特殊化した一次求心性神経繊維の終末が感作されて炎症性疼痛の発症につながる。例には、関節炎、腱炎、および滑液包炎(bursitis)な

50

どの炎症性疾患に関連して発生する疼痛などが含まれる。炎症性疼痛は内臓から生じる場合もあり、例として炎症性腸疾患が挙げられる。炎症性疼痛は、癌性疼痛、術後疼痛、外傷性疼痛、および熱傷痛(burns pain)の成分の場合もある。

【0005】

炎症によって誘導される侵害受容器の感作は、感受性の上昇および反応の増幅に至るため、疼痛は低強度または通常は非侵害性刺激によって生じる場合がある。さらに炎症性疼痛は、侵害受容器そのもの、後根神経節(DRG)、脊髄の後角、および脳を含む、神経系の複数のレベルにおける神経可塑的な変化を含む(Woolf and Costigan, 1999, Proc Natl Acad Sci USA 96:7723-7730 (非特許文献1))。

【0006】

炎症の開始後に、細胞内容物は細胞外体液中に漏れ、炎症細胞が動員され、ならびに広範囲の向侵害受容性(すなわち疼痛親和性(pro-pain))分子、例えばプロトン、セロトニン(5HT)、ヒスタミン、アデノシン、アデノシン三リン酸(ATP)、ブラジキニン、プロスタグランジンE₂(PGE₂)、酸化窒素(NO)、インターロイキン-1(IL-1)、腫瘍壊死因子(TNF α)、インターロイキン-6(IL-6)、白血病抑制因子(LIF)、神経成長因子(NGF)が炎症細胞および他の細胞による産生および放出が高まる。侵害受容器が、このような炎症誘導性の「スープ」に曝露されると感作を引き起こす可能性があり、非侵害性刺激が痛みを伴うもの(異痛)として検出されるか、または侵害性刺激(知覚過敏)に対する高い反応が見られる(Millan MJ, 1999, Prog in Neurobiol 57:1-164 (非特許文献2))。これは侵害受容器における早期の翻訳後変化の開始につながるため、伝達の感受性(末梢性感作)を変化させ、これが後に後角ニューロンの感作を生じるC繊維活性の亢進(中枢性感作)につながる可能性がある。末梢と中枢性の感作はいずれも、侵害性および非侵害性の刺激に対する基礎感受性を変化させる(Woolf and Costigan, 1999、前掲(非特許文献1); Porreca et al., 1999, Proc Natl Acad Sci USA 96:7640-7644 (非特許文献3))。さらに、炎症の結果として産生される特定のシグナル伝達分子、例えば神経成長因子(NGF)の逆行性輸送を含む他の長期に及ぶ転写依存性の変化がDRGと脊髄の後角の両方に存在する。正味の結果として、炎症は、侵害性のシグナル伝達系、ならびに低閾値のA β 繊維の入力における表現型の変化が基礎的な過敏症より刺激に起因する過敏症の発症に寄与する可能性のある系の強化を生じる(Woolf and Costigan, 1999、前掲(非特許文献1); Neumann et al., 1996, Nature (London) 384:360-364 (非特許文献4))。

【0007】

侵害受容器は、活性化に関する、通常は高い閾値によって定義されているが、より低い強度の刺激が、感作された侵害受容器を活性化する場合がある。極めて短時間に検出可能な末梢性感作は、シグナル伝達分子/受容体そのものか、または神経終末のNa⁺チャンネルにおける、いずれかの変化を含むと考えられている(Woolf and Costigan, 1999、前掲(非特許文献1))。シグナル伝達因子の変化は、TRPV1受容体によって極めて適切に説明され、反復性の加熱刺激またはプロトン曝露はTRPV1受容体イオンチャンネルを介して進行的に内向き電流を高める(Caterina et al., 1997, Nature (London) 389:816-24 (非特許文献5); Tominaga et al., 1998, J Neurosci 18:10345-55 (非特許文献6))。さらに、膜結合型の受容体/イオンチャンネルのリン酸化は、多くの炎症性メディエーターがタンパク質キナーゼを活性化することで受容体のリン酸化を高めると生じる可能性がある。末梢に局在するテトロドトキシン(フグ由来の神経毒)耐性(TTXr)のナトリウムチャンネルのリン酸化は、末梢で、より大きなナトリウム電流を生じる(Gold et al., 1998, J Neurosci 18:10345-10355 (非特許文献7); England et al., 1996, J Physiol (London) 495:429-40 (非特許文献8); Gold et al., 1996, Proc Natl Acad Sci USA 93:1108-12 (非特許文献9))。このような感作性の変化は、末梢の神経終末で、DRG中に位置するニューロンの細胞体で生じる可能性のある任意の転写性変化に独立に局所的に生じる。

【0008】

炎症は、炎症状態におけるTRPV1受容体および感覚ニューロン特異的なNa⁺チャンネルのアップレギュレーション(Tate et al., 1998, Nat Neurosci 1:653-55 (非特許文献10)); O

10

20

30

40

50

kuse et al., 1997, Mol Cell Biol 10:196-207 (非特許文献11))などの転写性変化の誘導に重要な役割を果たすと考えられているニューロトロフィンであるNGF(Woolf et al., 1994, Neuroscience 62:327-31 (非特許文献12))の末梢レベルを高める。末梢性感作そのものは転写を必要としないが、疼痛シグナル伝達系の成分のアップレギュレートされた合成は末梢性感作を増幅する可能性がある。炎症の開始後に、アップレギュレートされた発現、およびタンパク質の輸送は数時間、遅延する(Woolf and Costigan, 1999、前掲(非特許文献1))。

【0009】

脊髄の中枢性感作は、炎症(1°の痛覚過敏)の部位と近接する非炎症領域(2°の痛覚過敏)への両方に加えられた場合に、低強度および高強度の刺激に対する反応性にNMDA受容体感受性の上昇を招く。2°の痛覚過敏の領域における触覚異痛および針刺激(pin prick)に対する痛覚過敏(Koltzenburg et al., 1992, Pain 51:207-20 (非特許文献13))は、中枢性感作のNMDA受容体介在性の特徴である(Stubhaug et al., 1997, Acta Anaesthesiol Scand 41:1124-32 (非特許文献14))。DRGニューロンにおける炎症による転写性変化の結果、一部の低閾値のAβ繊維は、サブスタンスPの合成や保存などのC繊維に典型的な神経化学的な表現型を獲得する可能性がある(Neumann et al., 1996, Nature 384:360-364 (非特許文献4))。神経化学的な発現におけるこの変化は、脊髄の後角(Krause et al., 1995, Can J Physiol Pharmacol 73:854-859 (非特許文献15))におけるニューロキニン-1(NK-1)受容体の炎症による増加とともに系の強化を生じるだけでなく、中枢性感作を誘発可能な特定のタイプの刺激が変化する系も生じる。したがって、刺激による過敏症は、低強度のAβ入力、ならびに非炎症状態では生じない場合のある軽い触覚が脊髄ニューロンの興奮性の進行性の上昇を生じる進行性の触覚異痛として現われる高強度のC繊維入力を介する可能性がある(Neumann et al., 1996、前掲(非特許文献4); Ma and Woolf, 1996, Pain 67:97-106 (非特許文献16); Ma and Woolf, 1997, NeuroReport 8, 807-810 (非特許文献17); Ma and Woolf, 1997, Eur J Pharmacol 322:165-171 (非特許文献18); Ma et al., 1998, Pain 77:49-57 (非特許文献19))。

【0010】

炎症性疼痛の現在の治療法には多くの欠点および短所がある。例えば、破壊的な自己免疫過程を抑制するために広く使用されているコルチコステロイドは、易感染性、骨折につながる組織の虚弱化および骨密度低下、ならびに白内障形成を含むが、これらに限定されるわけではない望ましくない副作用を生じる場合がある。非ステロイド性抗炎症薬は、潰瘍および消化管出血、皮疹および蕁麻疹、ならびに間質性腎炎を含む胃腸障害を生じる場合がある。さらに最近では、選択的シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害剤の心血管への安全性が、このような薬剤が1年より長い期間にわたって長期投与される場合に潜在的に重大な問題として懸念されている。

【0011】

したがって、炎症性疼痛の治療および管理には、より優れた治療戦略が求められる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【非特許文献1】Woolf and Costigan, 1999, Proc Natl Acad Sci USA 96:7723-7730

【非特許文献2】Millan MJ, 1999, Prog in Neurobiol 57:1-164

【非特許文献3】Porreca et al., 1999, Proc Natl Acad Sci USA 96:7640-7644

【非特許文献4】Neumann et al., 1996, Nature (London) 384:360-364

【非特許文献5】Caterina et al., 1997, Nature (London) 389:816-24

【非特許文献6】Tominaga et al., 1998, J Neurosci 18:10345-55

【非特許文献7】Gold et al., 1998, J Neurosci 18:10345-10355

【非特許文献8】England et al., 1996, J Physiol (London) 495:429-40

【非特許文献9】Gold et al., 1996, Proc Natl Acad Sci USA 93:1108-12

【非特許文献10】Tate et al., 1998, Nat Neurosci 1:653-55

- 【非特許文献 1 1】Okuse et al., 1997, Mol Cell Biol 10:196-207
【非特許文献 1 2】Woolf et al., 1994, Neuroscience 62:327-31
【非特許文献 1 3】Koltzenburg et al., 1992, Pain 51:207-20
【非特許文献 1 4】Stubhaug et al., 1997, Acta Anaesthesiol Scand 41:1124-32
【非特許文献 1 5】Krause et al., 1995, Can J Physiol Pharmacol 73:854-859
【非特許文献 1 6】Ma and Woolf, 1996, Pain 67:97-106
【非特許文献 1 7】Ma and Woolf, 1997, NeuroReport 8, 807-810
【非特許文献 1 8】Ma and Woolf, 1997, Eur J Pharmacol 322:165-171
【非特許文献 1 9】Ma et al., 1998, Pain 77:49-57

【発明の概要】

10

【0013】

発明の概要

本発明は、AT₂受容体アンタゴニストが、炎症性疼痛の痛みを伴う症状の予防または緩和に有効であるとの予想外の発見から来ている。したがって、一つの局面において、本発明は被験体にAT₂受容体アンタゴニストの有効量を投与することによる、被験体における急性および慢性の炎症性疼痛を含む炎症性疼痛の治療または予防のための方法を提供する。適当なAT₂受容体アンタゴニストの非限定的な例には、本明細書においてさらに詳細に記載する小分子、核酸、ペプチド、ポリペプチド、ペプチド模倣薬、炭水化物、脂質または他の有機(炭素含有)もしくは無機分子が含まれる。

【0014】

20

AT₂受容体アンタゴニストは、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物の形で適当に投与される。組成物は、徐放様式の投与を含む注射、局所適用または経口経路により、炎症性疼痛の症状を治療または予防するのに有効な期間および量で投与することができる。いくつかの態様において、炎症性疼痛は感染、熱傷、自己免疫疾患、皮膚、筋肉、もしくは関節の炎症状態、癌、外傷、または手術から起こる。

【0015】

本発明に従い、AT₂受容体アンタゴニストは炎症性疼痛に関連する疼痛症状を予防または軽減することが明らかにされている。したがって、もう一つの局面において、本発明は、被験体にAT₂受容体アンタゴニストの有効量を、薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形で適切に投与する段階を含む、被験体の炎症性疼痛の症状を予防または軽減する方法を提供する。

30

【0016】

関連する局面において、本発明は被験体、特に炎症性疼痛を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらす方法を提供する。これらの方法は一般に、被験体にAT₂受容体アンタゴニストの有効量を投与する段階を含み、AT₂受容体アンタゴニストは薬学的に許容される担体および/または希釈剤を含む組成物の形で適当に投与される。

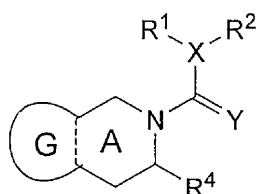
【0017】

さらなる局面において、本発明は被験体、特に炎症性疼痛を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらす医用製剤の製造における、AT₂受容体アンタゴニストの使用を企図する。

40

【0018】

任意のAT₂受容体アンタゴニストを本発明の組成物および方法において用いることができる。いくつかの態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(I)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(I)

式中：

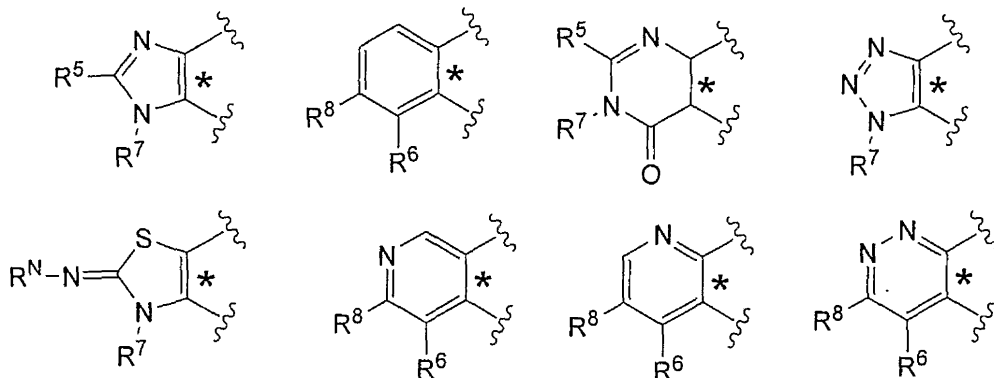
R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 の両方が水素であることとはないとの条件で、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

R^4 は、カルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xは、 R^4 が硫黄または酸素であるとき、 R^1 または R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄または酸素から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

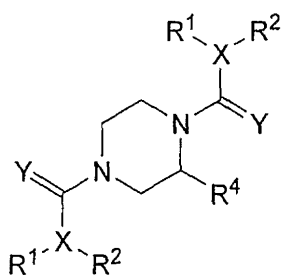
R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または置換 C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル(naphthyl)、置換ナプチルから独立に選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナプチルメチレン、および置換ナプチルメチレンから選択される。

【0019】

他の態様において、 AT_2 受容体アンタゴニストは、式(II)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(II)

式中：

R^1 および R^2 は、 R^1 または R^2 の一方が水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、置換 C_{3-6} シクロアルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリール、置換ビフェニルメチレンならびに飽和および不飽和置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、

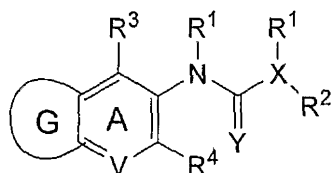
R^4 はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xは、 R^4 が硫黄または酸素であるとき、 R^1 または R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄または酸素から選択され、かつ

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択される。

【0020】

さらに他の態様において、 AT_2 受容体アンタゴニストは、式(III)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(III)

式中、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、 R^1 または R^2 の少なくとも一つが水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル置換ベンジル、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキルから独立に選択され、

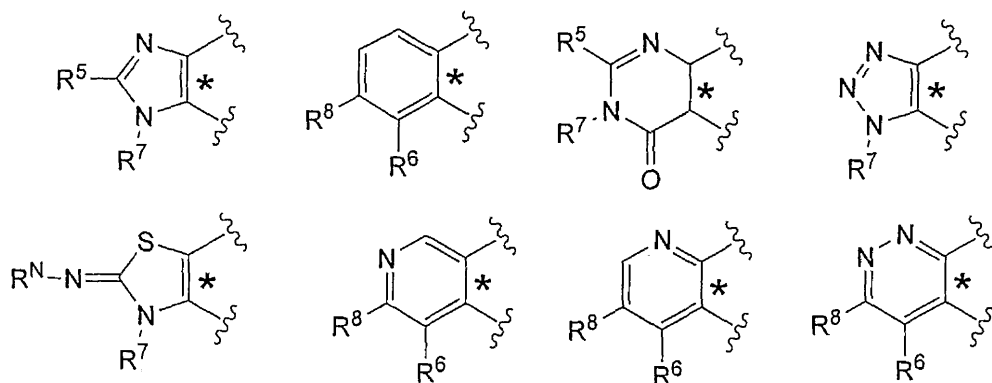
Xは、 R^4 が硫黄もしくは酸素であるとき、 R^1 もしくは R^2 の一方は存在しないとの条件で、CH、窒素、硫黄もしくは酸素から選択されるか、または R^1 および R^2 の両方が存在しないとの条件で、アリールもしくはヘテロアリールであり、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^4 はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員の、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換の、複素環であり：



10

ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R^5 はH、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

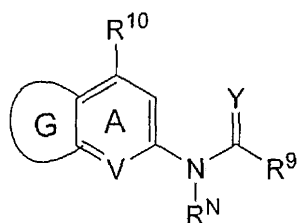
R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナブチルメチレン、および置換ナブチルメチレンから選択される。

20

【0021】

さらに他の態様において、 AT_2 受容体アンタゴニストは、式(IV)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



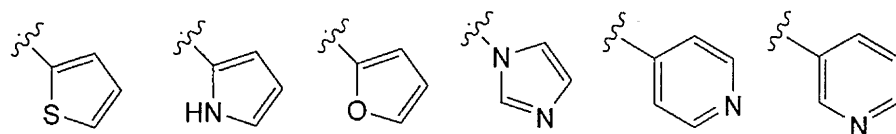
(IV)

30

式中：

R^{10} はH、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 は $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、飽和または不飽和、置換または無置換、炭素環または複素環：



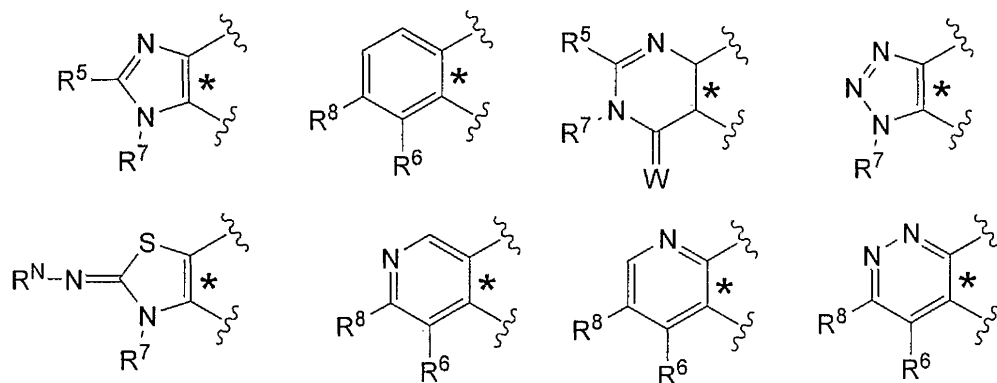
40

から独立に選択され、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN- R^N から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



10

ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

Wは硫黄、酸素または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N はH、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

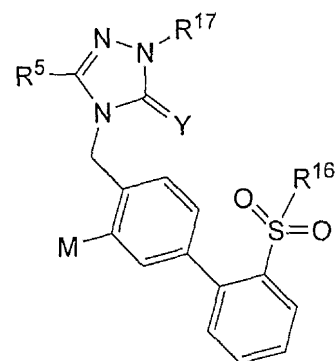
R^6 および R^8 は、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択され、かつ

20

R^7 はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナプチルメチレン、および置換ナプチルメチレンから選択される。

【0022】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(V)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



30

(V)

式中：

MはHまたはハロゲン(フルオロ、ブロモ、ヨード、クロロ)であり、

R^5 は C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

40

R^{16} は C_{1-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} ジアルキルアミノ、置換 C_{1-6} アルキルアミノ、置換ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、置換アリールアミノ、置換ジアリールアミノ、アルキルアリールアミノ、ジアルキルアリールアミノ、置換アルキルアリールアミノ、置換ジアルキルアリールアミノ、ヘテロアリールアミノ、置換ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアミノ、ジシクロアルキルアミノ、ジヘテロアリールアミノ、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、アルキルアリールカルボニルアミノ、シクロアルキルカルボニルアミノから選択され、かつ

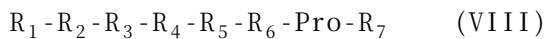
R^{17} は C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、

50

ナフチル、置換ナフチル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールから選択される。

【0023】

さらなる態様において、AT₂受容体アンタゴニストはAT₂受容体アンタゴニストペプチドから選択され、その実例には、下記の式で表されるヘキサ-、ヘプタ-およびオクタペプチド、ならびにそれらの薬学的に適合性の塩が含まれる：



式中：

R₁は存在しないか、あるいは水素、スクシニル、L-アスパルチル、サルコシル、L-セリル、スクシナミル、L-プロピル、グリシル、L-チロシル、N_α-ニコチノイル-チロシル、またはD-もしくはL-アスパラギルから選択され；

R₂はアルギニルまたはN-ベンゾイルカルボニルアルギニルから選択され；

R₃は存在しないか、またはバリルであり；

R₄は存在しないか、またはL-フェニルアラニルもしくはL-チロシルから選択され；

R₅はバリル、L-イソロイシル、L-アラニルまたはL-リシルから選択され；

R₆はL-ヒスチジル、L-イソロイシル、L-チロシルまたはp-アミノフェニルアラニルから選択され；かつ

R₇はL-アラニン、L-チロシン、L-もしくはD-ロイシン、グリシン、L-イソロイシンまたはβ-アラニン残基から選択される。

【0024】

他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、AT₂受容体ポリペプチドと免疫相互作用性である抗原結合分子から選択される。

【0025】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、AT₂受容体遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性を阻害、または他の様式で低下させる核酸分子から選択され、その実例にはアンチセンス分子、リボザイムおよびRNAi分子が含まれる。

【0026】

さらにもう一つの局面において、本発明は、AT₂受容体に拮抗する薬剤を同定する方法を提供する。これらの方法は典型的に、調製物を試験薬剤と接触させる段階を含み、ここで調製物は(i)AT₂受容体ポリペプチドの少なくとも生物活性断片、またはその変異体もしくは誘導体に対応するアミノ酸配列を含むポリペプチド；あるいは(ii)AT₂受容体ポリペプチドをコードする遺伝子の発現を調節する遺伝子配列の少なくとも一部を含むポリヌクレオチドであって、レポーター遺伝子に機能的に連結されているポリヌクレオチドを含む。AT₂受容体ポリペプチド、またはレポーター遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性において、試験薬剤非存在下での通常または基準のレベルまたは機能活性に比べて検出される低下は、薬剤がAT₂受容体アンタゴニストであることを示すものである。

【0027】

いくつかの態様において、方法はAT₂受容体を発現する細胞の第一試料をAT₂受容体リガンドと接触させて、マーカーを測定する段階と；AT₂受容体を発現する細胞の第二試料を薬剤およびリガンドと接触させて、マーカーを測定する段階と；細胞の第一試料のマーカーを細胞の第二試料のマーカーと比較する段階とを含む。実例において、これらの方法は、AT₂受容体の活性化または細胞の増殖もしくは分化に関連する様々なマーカー(例えば、Zfhep発現；酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼレベル)あるいはマーカーの組み合わせを測定する。これらの例において、薬剤がZfhep発現を阻害する、あるいは酸化窒素のレベルまたは酸化窒素シンターゼのレベルもしくは機能活性または細胞の分化を低下させる場合に、その薬剤は陽性と評価される。

【0028】

本発明のさらにもう一つの局面は、被験体、特に炎症性疼痛を有する、または神経障害状態を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらす方法を提供する。これらの方法は一般に下記の段階を含む：上で広く記載したとおり、AT₂受容体に拮抗すると予想される薬剤を試験する段階と；拮抗作用について陽性と評価されることに基づいて薬剤を合

10

20

30

40

50

成する段階。適宜、この方法は、炎症性疼痛を治療または予防するための薬剤の有効性を改善するために、薬剤を誘導体化する段階と、誘導体化した薬剤を薬学的に許容される担体または希釈剤と共に任意に製剤化する段階とをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】PD-123,319が、炎症を生じた後足への侵害性の圧力を加えることを含む足圧試験(Paw Pressure Test)で評価時に、用量依存的に炎症性疼痛のFCAラットモデルの同側(炎症を生じた)後足における機械性痛覚過敏の軽減を生じること示すグラフである。星印は、過去に認められた試験化合物の不純物による推定用量を示す。

【図2】FCAの投与が、ラット(n=24)の同側後足だけでなく対側後足に機械性痛覚過敏を誘導することを示すグラフである。*同側後足におけるFCA投与前の状態と有意に異なる(p<0.05)。

【図3】FCAの投与が、予想通りにラットの同側後足で足容積を高めることを示すグラフである。*FCA投与前の後足容積と有意に異なる(p<0.05)。

【図4】FCAラットにおけるEMA500(1~100 mg/kg)、モルヒネ(0.5 mg/kg)、および溶媒の抗痛覚過敏作用(A)および抗侵害性作用(B)を示すグラフである。

【図5】FCAラットにおけるEMA600(1~100 mg/kg)、モルヒネ(0.5 mg/kg)、および溶媒の抗痛覚過敏(A)%最大可能逆転作用(B)、および抗侵害性作用(C)を示すグラフである。

【図6】FCAラットにおける投与の3時間後における同側後足の容積に対するEMA500、EMA600、溶媒、およびモルヒネの作用を示すグラフである。

【図7】単関節炎ラットの足に加えられた圧力に対する発声閾値(vocalization threshold)に対するモルヒネのi.p.注射の経時的作用(3時間)を示すグラフである。発声閾値(グラムで表示)を、CFAの関節内注射によって誘導される単関節炎の誘導の前および後(14日)に、薬剤注射の直前に、ならびに薬剤注射の0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、および3時間後に測定した。各群のラットは10匹とした。*溶媒投与群に対してp<0.05。

【図8】単関節炎ラットの足に加えられた圧力に対する発声閾値に対するEMA300のi.p.注射の経時的作用(3時間)を示すグラフである。発声閾値(グラムで表示)を、CFAの関節内注射によって誘導される単関節炎の誘導の前および後(14日)に、薬剤注射の直前に、ならびに薬剤注射の0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、および3時間後に測定した。各群のラットは9~10匹とした。*溶媒投与群に対してp<0.05。

【図9】単関節炎ラットの足に加えられた圧力に対する発声閾値に対するEMA400のi.p.注射の経時的作用(3時間)を示すグラフである。発声閾値(グラムで表示)を、CFAの関節内注射によって誘導される単関節炎の誘導の前および後(14日)に、薬剤注射の直前に、ならびに薬剤注射の0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、および3時間後に測定した。各群のラットは9~10匹とした。*溶媒投与群に対してp<0.05。

【発明を実施するための形態】

【0030】

発明の詳細な説明

1. 定義

別に定義されないかぎり、本明細書において用いられるすべての科学技術用語は、本発明が属する分野の当業者によって一般に理解されているのと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または等価の任意の方法および材料を本発明の実施および試験において用いることができるが、好ましい方法および材料を記載する。本発明の目的のために、下記の用語を以下に定義する。

【0031】

冠詞「a」および「an」は、本明細書において冠詞の一つまたは複数(すなわち、少なくとも一つ)の文法上の対象に言及するために用いる。例として、「元素(an element)」は一つの元素または複数の元素を意味する。

【0032】

10

20

30

40

50

本明細書において用いられる「約」なる用語は、基準の量(quantity)、レベル、値、寸法、サイズ、または量(amount)に対して30%、25%、20%、15%または10%だけ変動する量、レベル、値、寸法、サイズ、または量を意味する。

【0033】

特に記載がないかぎり、「アシル」なる用語はC=Oなる部分を含む(カルボン酸、エステルまたはアミドではない)基を意味する。好ましいアシルにはC(O)-Rが含まれ、ここでRは水素またはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル残基、好ましくはC₁₋₂₀残基である。アシルの例には、ホルミル；アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、2,2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル、デカノイル、ウンデカノイル、ドデカノイル、トリデカノイル、テトラデカノイル、ペンタデカノイル、ヘキサデカノイル、ヘプタデカノイル、オクタデカノイル、ノナデカノイルおよびイコサノイルなどの直鎖もしくは分枝アルカノイル；シクロプロピルカルボニル シクロブチルカルボニル、シクロペンチルカルボニルおよびシクロヘキシルカルボニルなどのシクロアルキルカルボニル；ベンゾイル、トルオイルおよびナフトイルなどのアロイル；フェニルアルカノイル(例えば、フェニルアセチル、フェニルプロパノイル、フェニルブタノイル、フェニルイソブタノイル、フェニルペンタノイルおよびフェニルヘキサノイル)およびナフチルアルカノイル(例えば、ナフチルアセチル、ナフチルプロパノイルおよびナフチルブタノイル)などのアラルカノイル；フェニルアルケノイル(例えば、フェニルプロペノイル、フェニルブテノイル、フェニルメタクリロイル、フェニルペンテノイルおよびフェニルヘキセノイルおよびナフチルアルケノイル(例えば、ナフチルプロペノイル、ナフチルブテノイルおよびナフチルペンテノイル)などのアラルケノイル；フェノキシアセチルおよびフェノキシプロピオニルなどのアリールオキシアルカノイル；フェニルチオカルバモイルなどのアリールチオカルバモイル；フェニルグリオキシロイルおよびナフチルグリオキシロイルなどのアリールグリオキシロイル；フェニルスルホニルおよびナフチルスルホニルなどのアリールスルホニル；複素環式カルボニル；チエニルアセチル、チエニルプロパノイル、チエニルブタノイル、チエニルペンタノイル、チエニルヘキサノイル、チアゾリルアセチル、チアジアゾリルアセチルおよびテトラゾリルアセチルなどの複素環式アルカノイル；複素環式プロペノイル、複素環式ブテノイル、複素環式ペンテノイルおよび複素環式ヘキセノイルなどの複素環式アルケノイル；ならびにチアゾリルグリオキシロイルおよびチエニルグリオキシロイルなどの複素環式グリオキシロイルが含まれる。

【0034】

炭素原子の数が明示されていない場合、「アルケニル」なる用語は、特に記載がないかぎり、2から10個の炭素原子と少なくとも一つの炭素-炭素二重結合を含む、直鎖、分枝または環状の、非芳香族炭化水素基を意味する。好ましくは、一つの炭素-炭素二重結合があり、4つまでの非芳香族炭素-炭素二重結合があってもよい。したがって、「C₂-C₆アルケニル」とは、2から6個の炭素原子を有するアルケニル基を意味する。アルケニル基には、エテニル、プロベニル、ブテニル、2-メチルブテニルおよびシクロヘキセニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。アルケニル基の直鎖、分枝または環状部分は二重結合を含んでいてもよく、置換アルケニル基が示されている場合、置換されていてもよい。

【0035】

本明細書において用いられる「アルケニレン」とは、好ましくは2から約20個の炭素原子と少なくとも一つの二重結合、より好ましくは2から12個の炭素を有する、直鎖、分枝または環状、好ましくは直鎖または分枝、二価脂肪族炭化水素基、さらにより好ましくは低級アルケニレンを意味する。アルケニレン基は一つまたは複数の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アルケニレン基には一つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは無置換窒素原子が任意に挿入されていてもよく、ここで窒素置換基は前述のアルキルである。例示的アルケニレン基には、-CH=CH-CH=CH-および-CH=CH-CH₂-が含まれる。「低級アルケニレン」なる用語は、2から6個の炭素を有するアルケニレン基を意味する。好

ましいアルケニレン基は低級アルケニレンで、炭素原子3から4個のアルケニレンが特に好ましい。

【0036】

「アルコキシ」、「アルケノキシ」、「アルキノキシ」、「アリアルオキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「ヘテロシクリルオキシ」および「アシルオキシ」なる用語は、それぞれ、酸素により連結されている場合の、本明細書において定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、ヘテロアリアル、ヘテロシクリルおよびアシル基を意味する。

【0037】

「アルコキシ」とは、特に記載がないかぎり、酸素橋を通じて結合される環式または非環式いずれかのアルキル基を意味する。したがって、「アルコキシ」は下記のアルキルおよびシクロアルキルの定義を含む。例えば、アルコキシ基には、メトキシ、オキシエトキシ、*n*-プロピルオキシ、*i*-プロピルオキシ、シクロペンチルオキシおよびシクロヘキシルオキシが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0038】

本明細書において用いられる「アルキル」は、分枝および直鎖両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図され、明示された数の炭素原子を含んでいてもよい。例えば、「 C_1 - C_{10} アルキル」における C_1 - C_{10} は、直線または分枝配列中に1、2、3、4、5、6、7、8、9または10個の炭素を有する基を含むと定義される。例えば、「 C_1 - C_{10} アルキル」には具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*i*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

20

【0039】

本明細書において用いられる「アルキレン」とは、好ましくは1から約20個の炭素原子、より好ましくは1から12個の炭素を有する、直鎖、分枝または環状、好ましくは直鎖または分枝、二価脂肪族炭化水素基、さらにより好ましくは低級アルキレンを意味する。アルキレン基は一つまたは複数の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アルキレン基には一つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは無置換窒素原子が任意に挿入されていてもよく、ここで窒素置換基は前述のアルキルである。例示的アルキレン基には、メチレン($-\text{CH}_2-$)、エチレン($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン($-(\text{CH}_2)_3-$)、シクロヘキシレン($-\text{C}_6\text{H}_{10}-$)、メチレンジオキシ($-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$)およびエチレンジオキシ($-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-$)が含まれる。「低級アルキレン」なる用語は、1から6個の炭素を有するアルキレン基を意味する。好ましいアルキレン基は低級アルキレンで、炭素原子1から3個のアルキレンが特に好ましい。

30

【0040】

本明細書において用いられる「アルキリデン」とは、 $=\text{CR}'\text{R}''$ などの二価の基を意味し、これは別の基の一つの原子に結合して二重結合を形成する。例示的アルキリデン基はメチリデン($=\text{CH}_2$)およびエチリデン($=\text{CHCH}_3$)である。本明細書において用いられる「アリアルアルキリデン」とは、 R' または R'' のいずれかがアリアル基であるアルキリデン基を意味する。本明細書において用いられる「ジアリアルアルキリデン」とは、 R' および R'' が両方ともアリアル基であるアルキリデン基を意味する。「ジヘテロアリアルアルキリデン」とは、 R' および R'' が両方ともヘテロアリアル基であるアルキリデン基を意味する。

40

【0041】

「アルキニル」なる用語は、2から10個の炭素原子と少なくとも一つの炭素-炭素三重結合を含む、直鎖、分枝または環状炭化水素基を意味する。三つまでの炭素-炭素三重結合があってもよい。したがって、「 C_2 - C_6 アルキニル」とは、2から6個の炭素原子を有するアルキニル基を意味する。アルキニル基には、エチニル、プロピニル、ブチニル、3-メチルブチニルなどが含まれるが、それらに限定されるわけではない。アルキニル基の直鎖、分枝または環状部分は三重結合を含んでいてもよく、置換アルキニル基が示されている場合、置換されていてもよい。

50

【0042】

特定の場合において、置換基は、 (C_0-C_6) アルキレン-アリールなどのゼロを含む炭素の範囲で定義することもある。アリールがフェニルであるとする、この定義はフェニル自体ならびに、例えば、 $-CH_2Ph$ 、 $-CH_2CH_2Ph$ 、 $CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)Ph$ を含むことになる。

【0043】

本明細書において用いられる「アルキニレン」とは、好ましくは2から約20個の炭素原子と少なくとも一つの三重結合、より好ましくは2から12個の炭素を有する、直鎖、分枝または環状、好ましくは直鎖または分枝、二価脂肪族炭化水素基、さらにより好ましくは低級アルキニレンを意味する。アルキニレン基は一つまたは複数の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アルキニレン基には一つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは無置換窒素原子が任意に挿入されていてもよく、ここで窒素置換基は前述のアルキルである。例示的アルキニレン基には、 $-C\equiv C-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-$ および $-C\equiv C-CH_2-$ が含まれる。「低級アルキニレン」なる用語は、2から6個の炭素を有するアルキニレン基を意味する。好ましいアルキニレン基は低級アルキニレンで、炭素原子3から4個のアルキニレンが特に好ましい。

10

【0044】

「鎮痛」なる用語は、本明細書において、疼痛感覚の欠如を含む疼痛知覚低下の状態、ならびに侵害刺激に対する感受性低下または欠如の状態を記載するために用いる。そのような疼痛知覚の低下または欠如の状態は、当技術分野において一般に理解されているとおり、疼痛制御剤の投与によって誘導され、意識消失を伴わずに起こる。鎮痛なる用語は「抗侵害受容」なる用語を含み、これは当技術分野において動物モデルの鎮痛または疼痛感覚低下の定量的尺度として用いられる。

20

【0045】

本明細書において用いられる「アンタゴニスト」なる用語は、 AT_2 遺伝子($Agtr2$ 遺伝子)または AT_2 受容体ポリペプチドを含むその発現産物の生物活性を低下または阻害する薬剤を意味する。

【0046】

本明細書において用いられる「 AT_2 受容体」なる用語は、アンギオテンシンIIおよび/または一つもしくは複数の他のリガンドを結合しうる、アンギオテンシンII2型受容体(AT_2)受容体ポリペプチドを意味する。「 AT_2 受容体」なる用語は、哺乳動物、爬虫類および鳥類ホモログを含むが、それらに限定されるわけではない、 AT_2 受容体ファミリーメンバーの脊椎動物ホモログを含む。 AT_2 受容体ファミリーメンバーの代表的な哺乳動物ホモログには、マウスおよびヒトのホモログが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0047】

「抗原結合分子」とは、標的抗原に対する結合親和性を有する分子を意味する。この用語は、免疫グロブリン、免疫グロブリン断片、および抗原結合活性を示す非免疫グロブリン由来タンパク質フレームワークにまでおよぶことは理解されると思われる。

【0048】

「抗原活性または免疫原活性」とは、本発明のポリペプチド、断片、変異体または誘導体が、それらが投与される動物、適当なものとして哺乳動物において抗原性または免疫原性応答を生じる能力を意味し、ここで応答はポリペプチドまたはその断片を特異的に結合する要素の産生を含む。

40

【0049】

本明細書において用いられる「芳香族」または「アリール」は、特に記載がないかぎり、各環に原子7つまでの任意の安定な単環式または二環式炭素環であって、少なくとも一つの環は芳香族である環を意味することが意図される。そのようなアリール要素の例には、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、ビフェニル、フェナントリル、アントリルまたはアセナフチルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0050】

「アラルキル」とは、前述の定義のアリール基で置換されている前述の定義のアルキル

50

、例えば、 $-\text{CH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3$ フェニル、 $-\text{H}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ フェニルなど、およびその誘導体を意味する。

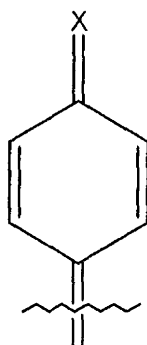
【0051】

本明細書において用いられる「アリーレン」とは、好ましくは3から約20個の炭素原子と少なくとも一つの芳香環、より好ましくは3から12個の炭素を有する、単環式または多環式、好ましくは単環式、二価芳香族基、さらにより好ましくは低級アリーレンを意味する。アリーレン基は一つまたは複数の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アリーレン基には一つまたは複数の酸素、硫黄または置換もしくは無置換窒素原子が任意に挿入されていてもよく、ここで窒素置換基は前述のアルキルである。例示的アリーレン基には、1,2-、1,3-および1,4-フェニレンが含まれる。「低級アリーレン」なる用語は、5

10

【0052】

本明細書において用いられる「アリーリデン」とは、結合点が両方とも環の同じ原子上にある、二価の不飽和環状基を意味する。例示的アリーリデン基には、下記の式を有するキノンメチド部分が含まれるが、それらに限定されるわけではない：



20

式中、XはO、SまたはNR'である。「ヘテロアリーリデン」基は、環の原子の一つまたは二つ、好ましくは二つが、O、SおよびNなどであるが、それらに限定されるわけではないヘテロ原子である、アリーリデン基である。

【0053】

本明細書において用いられる「生物活性」なる用語は、 AT_2 受容体ポリペプチドとリガンドとの間の相互作用から生じる任意の観察可能な効果を意味する。代表的であるが、非限定的な、本発明の文脈における生物活性の例には、 AT_2 受容体のアンギオテンシンIIまたは AT_2 受容体アンタゴニストなどの内因性リガンドを含むリガンドとの結合が含まれる。「生物活性」なる用語は、 AT_2 受容体ポリペプチドの発現の阻害と誘導の両方を含む。さらに、「生物活性」なる用語は、リガンドの AT_2 受容体ポリペプチドによる結合から生じる任意の、およびすべての効果を含む。

30

【0054】

本明細書の全体にわたり、文脈からそうではないことが必要とされないかぎり、「含む(comprise)」、「含む(comprises)」および「含む(comprising)」なる用語は、記載する段階もしくは要素または段階群もしくは要素群の包含を意味するが、任意の他の段階もしくは要素または段階もしくは要素群の除外を意味するものではないことが理解されと思われる。

40

【0055】

「対応する(corresponds to)」または「対応する(corresponding to)」とは、(a)基準のポリヌクレオチド配列の全部もしくは一部と実質的に同一もしくは相補的であるヌクレオチド配列を有する、またはペプチドもしくはタンパク質中のアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列をコードするポリヌクレオチド；または(b)基準のペプチドまたはタンパク質中のアミノ酸配列と実質的に同一のアミノ酸配列を有するペプチドまたはポリペプチドを意味する。

【0056】

50

「シクロアルケニル」なる用語は、単環式不飽和炭化水素基を意味し、明示された数の炭素原子を有していてもよい。例えば、「シクロアルケニル」には、シクロブテニル、シクロペンテニル、1-メチルシクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびシクロヘキサジエニルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0057】

特に記載がないかぎり、「シクロアルキル」または「脂肪環」なる用語は、単環式飽和脂肪族炭化水素基を意味し、明示された数の炭素原子を有していてもよい。例えば、「シクロアルキル」には、シクロプロピル、メチル-シクロプロピル、2,2-ジメチル-シクロブチル、2-エチル-シクロペンチル、シクロヘキシルが含まれるが、それらに限定されるわけではない。

10

【0058】

ペプチドおよびポリペプチドに適用される場合の「誘導体」とは、当技術分野において理解されていると思われるとおり、改変により、例えば、他の化学部分との結合もしくは複合により、または翻訳後改変技術により、基本の配列から誘導されたペプチドまたはポリペプチドを意味する。「誘導体」なる用語は、その範囲内に、機能的等価分子を提供する付加または欠失を含む親配列に行われた変更も含む。

【0059】

状態を治療または予防する文脈において、「有効量」とは、その状態の症状を招くことを予防する、そのような症状を抑える、および/または既存の症状を治療するために有効な活性物質の量を、そのような治療または予防を必要としている個体に、1回用量または一連の用量の一部のいずれかで投与することを意味する。有効量は、治療する個体の健康および身体状態、治療する個体の分類群、組成物の製剤、医学的状況の評価、および他の関連因子に依存して変動することになる。この量は、日常的試験を通して決定しうる、比較的広い範囲に入ることになる。

20

【0060】

本明細書において用いられる「遺伝子」なる用語は、細胞のゲノムの任意の、およびすべての分離したコード領域、ならびに関連する非コードおよび調節領域を意味する。遺伝子は、発現の調節に関与する特定のポリペプチド、イントロン、ならびに隣接5'および3'非コードヌクレオチド配列をコードする開いた読み枠を意味することも意図される。これに関して、遺伝子は、所与の遺伝子に天然に関連するプロモーター、エンハンサー、終止および/もしくはポリアデニル化シグナルなどの制御シグナル、または異種制御シグナルをさらに含んでもよい。DNA配列はcDNAもしくはゲノムDNAまたはその断片であってもよい。遺伝子は染色体外での維持のため、または宿主への組み込みのために、適当なベクターに導入してもよい。

30

【0061】

当業者には理解されたとおり、当技術分野において公知の「ハロ」または「ハロゲン」は、クロロ、フルオロ、プロモおよびヨードを含むことが意図される。

【0062】

「ヘテロアラルキル」基とは、ヘテロアリール基で置換されている前述の定義のアルキル、例えば、 $-\text{CH}_2$ ピリジニル、 $-(\text{CH}_2)_2$ ピリミジニル、 $-(\text{CH}_2)_3$ イミダゾリルなど、およびその誘導体を意味する。

40

【0063】

本明細書において用いられる「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」とは、各環に原子7つまでの安定な単環式または二環式の環であって、少なくとも一つの環は芳香族であり、O、NおよびSからなる群より選択される1から4個のヘテロ原子を含む環を意味する。この定義の範囲内のヘテロアリール基には、アクリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、キノキサリニル、ピラゾリル、インドリル、ベンゾトリアゾリル、フラニル、チエニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、インドリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピロリル、テトラヒドロキノリンが含まれるが、それらに限定されるわけではない。下記の

50

複素環の定義と同様、「ヘテロアリール」は任意の窒素含有ヘテロアリールのN-オキシド誘導体を含むとも考えられる。

【0064】

「ヘテロアリール」および「ヘテロシクリル」のさらなる例には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾピラゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾキサゾリル、カルバゾリル、カルボリニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、インドラジニル、インダゾリル、イソベンゾフラニル、イソインドリル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、ナフトピリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、オキサゾリン、イソキサゾリン、オキセタニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドピリジニル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジル、ピロリル、キナゾリニル、キノリル、キノキサリニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾリル、テトラゾロピリジル、チアジアゾリル、チアゾリル、チエニル、トリアゾリル、アゼチジニル、アジリジニル、1,4-ジオキサニル、ヘキサヒドロアゼピニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾキサゾリル、ジヒドロフラニル、ジヒドロイミダゾリル、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソオキサゾリル、ジヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジアゾリル、ジヒドロオキサゾリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロピロリル、ジヒドロキノリニル、ジヒドロテトラゾリル、ジヒドロチアジアゾリル、ジヒドロチアゾリル、ジヒドロチエニル、ジヒドロトリアゾリル、ジヒドロアゼチジニル、メチレンジオキシベンゾイル、テトラヒドロフラニル、およびテトラヒドロチエニル、ならびにそのN-オキシド。ヘテロシクリル置換基の結合は炭素原子またはヘテロ原子を介して起こりうる。

10

20

【0065】

本明細書において用いられる「ヘテロアリーレン」とは、特に記載がないかぎり、好ましくは約3から約15員の二価単環または複素環系であって、環系の原子の一つまたは複数、好ましくは1から3個がヘテロ原子、すなわち炭素以外の元素、例えば、窒素、酸素および硫黄原子である環系を意味する。ヘテロアリーレン基は一つまたは複数、好ましくは1から3個のアリール基置換基で置換されていてもよい。例示的ヘテロアリーレン基には、例えば、1,4-イミダゾリレンが含まれる。

30

【0066】

本明細書において用いられる「複素環」、「ヘテロ脂肪族」、または「ヘテロシクリル」なる用語は、O、NおよびSからなる群より選択される1から4個のヘテロ原子を含む5-から10-員非芳香族複素環を意味することが意図され、二環式の基が含まれる。

【0067】

「ヘテロシクリルアルキル」基とは、複素環基で置換されている、前述の定義のアルキル、例えば、 $-\text{CH}_2$ ピロリジン-1-イル、 $-(\text{CH}_2)_2$ ピペリジン-1-イルなど、およびその誘導体を意味する。

【0068】

「ハイブリダイゼーション」とは、本明細書において、相補的ヌクレオチド配列を対にしてDNA-DNAハイブリッドまたはDNA-RNAハイブリッドを生成することを意味するために用いる。相補的塩基配列は、塩基対合則によって関連する配列である。DNAでは、AがTと対合し、CがGと対合する。RNAでは、UがAと対合し、CがGと対合する。これに関して、本明細書において用いられる「マッチ」および「ミスマッチ」なる用語は、相補的核酸鎖における対合ヌクレオチドのハイブリダイゼーション能力を意味する。前述の伝統的A-TおよびG-C塩基対などの、マッチしたヌクレオチドは効率的にハイブリダイズする。ミスマッチは効率的にハイブリダイズしない他のヌクレオチドの組み合わせである。

40

【0069】

本明細書において用いられる「ヒドロカルビル」なる用語は、飽和、不飽和、芳香族、

50

直鎖もしくは分枝鎖または多環式を含む環式基を含む、炭素および水素を含む任意の基を含む。ヒドロカルビルには、 C_1 - C_8 アルキル、 C_2 - C_8 アルケニル、 C_2 - C_8 アルキニル、 C_3 - C_{10} シクロアルキル、フェニルおよびナフチルなどのアリール、ベンジルなどの $Ar(C_1-C_8)$ アルキルが含まれるが、それらに限定されるわけではなく、これらはいずれも置換されていてもよい。

【0070】

「痛覚過敏」とは、通常痛い刺激に対する反応の増強を意味する。

【0071】

本明細書における「免疫相互作用性」への言及は、分子間、特に分子の一つが免疫系の成分である、または免疫系の成分を模擬する分子間の任意の相互作用、反応、または他の形の関連への言及を含む。

10

【0072】

本明細書において用いられる「炎症性疼痛」とは、炎症によって誘発される疼痛を意味する。このようなタイプの疼痛は急性または慢性の場合があり、ならびに化学的、摩擦的、または熱的な熱傷を含む熱傷、関節リウマチなどの自己免疫疾患、骨関節炎、および大腸炎、ならびに心臓炎、皮膚炎、筋炎、神経炎、および膠原血管病を含む他の炎症性疾患を含むが、これらに限定されるわけではない炎症を特徴とする任意の数の条件に起因する場合がある。

【0073】

本明細書において用いられる「オリゴヌクレオチド」とは、ホスホジエステル結合(またはその関連する構造的変異体もしくは合成類似体)を介して連結された複数のヌクレオチド残基(デオキシリボヌクレオチドもしくはリボヌクレオチド、またはその関連する構造的変異体もしくは合成類似体)からなるポリマーを意味する。したがって、「オリゴヌクレオチド」なる用語は典型的にはヌクレオチド残基およびそれらの間の連結が天然のものであるヌクレオチドポリマーを意味するが、この用語はその範囲内に、ペプチド核酸(PNA)、ホスホラミデート、ホスホロチオエート、ホスホン酸メチル、2'-O-メチルリボ核酸などを含むが、それらに限定されるわけではない、様々な類似体も含むことが理解されると思われる。分子の厳密なサイズは特定の適用に依存して変動しうる。オリゴヌクレオチドは典型的には比較的短く、一般には約10から30ヌクレオチド残基であるが、この用語は任意の長さの分子を意味することができ、ただし「ポリヌクレオチド」または「核酸」なる用語は典型的により大きいオリゴヌクレオチドについて用いる。

20

30

【0074】

「機能的に連結された」とは、転写および翻訳調節ポリヌクレオチドがポリペプチドをコードするポリヌクレオチドに対して、そのポリヌクレオチドが転写され、ポリペプチドが翻訳されるような様式で配置されることを意味する。

【0075】

本明細書において用いられる「疼痛」なる用語は、その最も広い意味を与えられ、実際の組織損傷もしくは組織損傷の可能性に関連する不愉快な感覚もしくは感情的経験を含む、またはそのような損傷に関して記載され、特定の神経終末の刺激によって起こる不快、苦痛、または苦悩の多かれ少なかれ局在化された感覚を含む。電撃痛、幻肢痛、速い痛み、急性痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、複合領域疼痛、神経痛、神経障害などを含むが、それらに限定されるわけではない、多くの型の疼痛がある(Dorland's Illustrated Medical Dictionary, 28th Edition, W. B. Saunders Company, Philadelphia, Pa.)。本発明は特に炎症性疼痛の軽減に関する。疼痛の治療のゴールは治療被験体が知覚する疼痛の重症度を低下させることである。

40

【0076】

「薬学的に許容される担体」とは、局所塗布(topical)、局所(local)または全身投与において安全に用いる、固体または液体の充填剤、希釈剤またはカプセル化物質を意味する。

【0077】

50

「薬学的に適合性の塩」および「薬学的に許容される塩」なる用語は、ヒトおよび動物への投与において毒物学的に安全な塩を意味するために、本明細書において交換可能に用いられる。この塩は塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、二硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、二酒石酸塩、リン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、ナブシル酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、テレフタル酸塩、パモ酸塩およびペクチニン酸塩を含む群から選択してもよい。薬学的に許容される塩には金属(無機)塩および有機塩の両方が含まれ；その非網羅的リストはRemington's Pharmaceutical Sciences 17th Edition, pg. 1418 (1985)に示されている。適当な塩の形は物理的および化学的安定性、流動性、吸湿性および可溶性に基づいて選択されることは、当業者には周知である。

【0078】

10

「フェニルアルキル」とは、フェニルで置換されている、前述の定義のアルキル、例えば、 $-\text{CH}_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_2$ フェニル、 $-(\text{CH}_2)_3$ フェニル、 $\text{CH}_3\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ フェニルなど、およびその誘導体を意味する。フェニルアルキルはアラルキル群のサブセットである。

【0079】

「ポリヌクレオチド変異体」および「変異体」なる用語は、基準のポリヌクレオチド配列との実質的な配列同一性を示すポリヌクレオチドまたは当技術分野において公知のストリンジェント条件下(例えば、Sambrook et al., Molecular Cloning. A Laboratory Manual'', Cold Spring Harbor Press, 1989参照)で基準配列とハイブリダイズするポリヌクレオチドを意味する。これらの用語は、一つまたは複数のヌクレオチドが付加もしくは欠失している、または異なるヌクレオチドと置き換えられているポリヌクレオチドも含む。これに関して、突然変異、付加、欠失および置換を含む特定の変更を基準ポリヌクレオチドに行い、それにより変更したポリヌクレオチドが基準ポリヌクレオチドの生物学的機能または活性を保持しうることは、当技術分野において周知である。「ポリヌクレオチド変異体」および「変異体」なる用語は、天然の対立遺伝子変異体も含む。

20

【0080】

「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、アミノ酸残基のポリマー、ならびにその変異体および合成類似体を意味するために、本明細書において交換可能に用いられる。したがって、これらの用語は、天然アミノ酸ポリマーと同様、一つまたは複数のアミノ酸残基が、対応する天然アミノ酸の化学的類似体などの合成非天然アミノ酸であるアミノ酸ポリマーに適用される。

30

【0081】

「ポリペプチド変異体」なる用語は、一つまたは複数のアミノ酸が異なるアミノ酸で置き換えられているポリペプチドを意味する。本明細書において後述するとおり、いくつかのアミノ酸を、ポリペプチドの活性の特性を変えなく、広く類似の性質を有する他のアミノ酸と変換(保存的置換)しうることは、当技術分野において周知である。これらの用語は、一つまたは複数のアミノ酸が付加もしくは欠失している、または異なるアミノ酸と置き換えられているポリペプチドも含む。

【0082】

「プロドラッグ」なる用語は、その最も広い意味で用いられ、インビボで本発明の AT_2 受容体アンタゴニストに変換される化合物を含む。そのような化合物は当業者には容易に想起され、例えば、遊離ヒドロキシ基がエステル誘導体に変換される化合物が含まれる。

40

【0083】

本明細書において用いられる「擬ハロゲン化物」は、ハロゲン化物と実質的に類似の挙動をする基である。そのような基はハロゲン化物(X、ここでXはClまたはBrなどのハロゲンである)と同様の様式で用い、同様の様式で処理することができる。擬ハロゲン化物には、シアン化物、シアナート、チオシアナート、セレノシアナート、トリフルオロメチルおよびアジ化物が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0084】

本明細書において交換可能に用いられる「被験体」または「個体」または「患者」なる用語は、治療または予防が望ましい任意の被験体、特に脊椎動物被験体、特に哺乳動物被

50

験体を意味する。本発明の範囲内に入る適当な脊椎動物には、霊長類、鳥類、家畜(例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ)、実験動物(例えば、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスター)、コンパニオンアニマル(例えば、ネコ、イヌ)および捕獲野生動物(例えば、キツネ、シカ、ディンゴ)が含まれるが、それらに限定されるわけではない。好ましい被験体は、炎症性疼痛の治療または予防を必要としているヒトである。しかし、前述の用語は症状があることを意味するものではないことが理解されることが思われる。

【0085】

「立体異性体」とは、同じ分子構造を有し、それらの原子群の空間における三次元配置のみが異なる、2つまたはそれ以上の異性体を意味する。立体異性体はジアステレオマーまたは鏡像異性体でもありうる。本明細書に記載の化合物は不斉中心を有することがあり、したがって複数の立体異性体で存在しうることが理解されることが思われる。したがって、本発明は、一つまたは複数の不斉中心で実質的に純粋な、例えば、約95%もしくは97% eeなどの約90% eeよりも高純度、または99% eeよりも高純度の異性体の化合物、ならびにそのラセミ混合物を含む混合物にも関する。そのような異性体は天然のものであってもよく、または、例えば、キラル中間体を用いての不斉合成により、もしくはキラル分割により調製してもよい。

【0086】

本明細書において用いられる「置換(されている)」なる用語および「置換されていてもよい」などの変形は、特に記載がないかぎり、置換基が一つまたは複数の追加の置換基でさらに置換されていてもよく、追加の置換基は任意でもそうでなくてもよいことを意味する。追加の置換基の例には、 C_1 - C_{10} アルキル、 C_3 - C_{10} アルケニル、 C_3 - C_{10} アルキニル、アリール、-(C_1 - C_4 アルキル)アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_1 - C_4 -過フルオロアルキル、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、 C_1 - C_{10} -アルコキシ、ハロ C_{1-4} アルキル、ヒドロキシ C_{1-4} アルキル、 C_1 - C_{10} -アルキルチオ、-CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、 C_1 - C_4 アルキルアミノ、 C_1 - C_4 ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アリール C_{1-4} アルキルアミノ、アリール C_{1-4} ジアルキルアミノ、アリールオキシ、アリール C_{1-4} アルキルオキシ、ホルミル、 C_{1-10} アルキルカルボニルおよび C_{1-10} アルコキシカルボニル、-PO₃H₂、-CO₂H、-CONHSO₂R²¹、-CONHSO₂NHR²⁰、-NHCONHSO₂R²¹、-NHSO₂R²¹、-NHSO₂NHCOR²¹、-SO₂NHR²⁰、-SO₂NHCOR²¹、-SO₂NHCONHR²⁰、-SO₂NHCO₂R²¹、テトラゾリル、-CHO、-CONH₂、-NHCHO、-CO-(C_1 - C_6 過フルオロアルキル)、-S(O)_r-(C_1 - C_6 過フルオロアルキル)が含まれ、ここでR²⁰はH、 C_1 - C_5 -アルキル、アリール、-(C_1 - C_4 -アルキル)-アリール、ヘテロアリールであり；R²¹はアリール、ヘテロアリール、-OH、-SH、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 C_1 - C_4 アルキルチオ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂R²³、-NH₂、 C_1 - C_4 -アルキルアミノ、 C_1 - C_4 -ジアルキルアミノ、-PO₃H₂、またはヘテロアリールからなる群より選択される置換基で置換されていてもよい、アリール、 C_3 - C_7 -シクロアルキル、 C_1 - C_4 -過フルオロアルキル、 C_1 - C_4 アルキルであり；かつR²²は C_1 - C_6 -アルキル、 C_3 - C_6 -シクロアルキル、アリール、-(C_1 - C_5 -アルキル)-アリール、またはヘテロアリールから選択される。

【0087】

「ベクター」とは、その中にポリヌクレオチドを挿入またはクローニングすることができる、例えば、プラスミド、バクテリオファージ、酵母またはウイルス由来のポリヌクレオチド分子、好ましくはDNA分子を意味する。ベクターは、好ましくは、一つまたは複数の特有の制限部位を含み、標的細胞もしくは組織またはその前駆細胞もしくは組織を含む規定の宿主細胞における自立複製が可能であるか、あるいはクローニングされた配列が再生可能であるように規定の宿主のゲノムと統合可能でありうる。したがって、ベクターは自立複製ベクター、すなわち、その複製が染色体複製とは無関係の、染色体外実体として存在するベクター、例えば、直鎖もしくは閉環プラスミド、染色体外因子、微小染色体、または人工染色体である。ベクターは、自己複製を確実にするための任意の手段を含むことができる。または、ベクターは、宿主細胞に導入されると、ゲノムに統合され、統合された染色体と共に複製するものであってもよい。ベクター系は単一のベクタープラスミド

、2つまたはそれ以上のベクターまたはプラスミドを含むことができ、これらは一緒になって宿主細胞のゲノムに導入する全DNA、またはトランスポゾンを含む。ベクターの選択は、典型的には、ベクターとそれを導入する宿主細胞との適合性に依存することになる。本発明の場合、ベクターは好ましくはウイルスまたはウイルス由来ベクターで、これは動物、好ましくは哺乳動物細胞において機能性である。そのようなベクターはボックスウイルス、アデノウイルスまたは酵母由来でありうる。ベクターは、適当な形質転換体の選択に用いることができる抗生物質抵抗性遺伝子などの選択マーカーを含むこともできる。そのような抵抗性遺伝子の例は当業者には公知で、抗生物質のカナマイシンおよびG418(登録商標Geneticin)に対する抵抗性を付与するnptII遺伝子ならびに抗生物質のハイグロマイシンBに対する抵抗性を付与するhph遺伝子が含まれる。

10

【0088】

2. 略語

以下の略語を本出願の全体を通して用いる：

d=日

h=時間

s=秒

i.v.=静脈内

i.p.=腹腔内

s.c.=皮下

【0089】

20

3. 炎症性疼痛の治療または予防のための組成物および方法

本発明は、AT₂受容体アンタゴニストが、炎症性疼痛の症状の予防または軽減において有効であるとの、予想外の発見から来ている。これらの発見は、AT₂受容体アンタゴニストを一方の後足に炎症を生じたラットに投与すると、炎症性疼痛の軽減を引き起こすことを示す前臨床データに基づいている。したがって、本発明は、炎症性疼痛を治療または予防する方法であって、炎症性疼痛を有する、または炎症性疼痛を発症するリスクが高い個体に、適当に薬学的組成物の形のAT₂受容体アンタゴニストの有効量を投与する段階を一般に含む方法を提供する。本発明に従い、AT₂受容体アンタゴニストは腫脹、発赤、痛覚過敏(例えば、機械的および熱的な痛覚過敏)、ならびに異痛を含むが、それらに限定されるわけではない炎症性疼痛に関連する一つまたは複数の症状を予防または軽減するように作用することができる。炎症性疼痛は急性の場合もあれば慢性の場合もある。

30

【0090】

炎症性疼痛には多くの要因が考えられ、本発明は原因に関係なく任意の炎症性疼痛の治療または予防を企図することが理解されると思われる。例えば、いくつかの態様において、炎症性疼痛は、ウイルス、細菌、または真菌の感染を含むが、これらに限定されるわけではない感染によって引き起こされる。他の態様において、炎症性疼痛は、(例えば熱的刺激、化学的刺激、もしくは放射線刺激に起因する)皮膚組織の熱傷を含む組織の熱傷、または日焼けによって引き起こされる。さらに他の態様においては、炎症性疼痛は、関節リウマチ、炎症性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎を含むが、これらに限定されるわけではない自己免疫疾患、骨関節症、大腸炎、および過敏性腸疾患によって引き起こされる。さらに他の態様においては、炎症性疼痛は、皮膚、筋肉、または関節の炎症状態(例えば心筋梗塞、アンギーナ、虚血性もしくは血栓性の心血管疾患、末梢静脈閉塞症、または末梢動脈閉塞症、心臓炎、皮膚炎、筋炎、神経炎、および膠原血管病)によって引き起こされる。さらに他の態様においては、炎症性疼痛は癌によって引き起こされる。別の態様においては、炎症性疼痛は外傷または手術によって引き起こされる。

40

【0091】

AT₂受容体アンタゴニストには、AT₂受容体サブタイプに結合し、この受容体を通じてアンギオテンシンIIシグナリングの効果を適当に阻害する任意の活性化合物、および活性化合物の薬学的に適合性の塩が含まれ、これらを包含する。この範疇には、異なる構造特性を有する化合物も含まれる。例えば、いくつかの態様において、AT₂受容体アンタゴニス

50

トは米国特許第5,789,415号、特にこの特許の化合物請求項に記載の化合物から選択される。この型の实例において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(Ia)を有する化合物、またはそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



式中：

Qはナフチル、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1から3個の原子を有する5から7員複素環、または窒素、酸素および硫黄から選択される1から4個の原子を有する8から11員二環式複素環であって、該複素環または二環式複素環は飽和、部分飽和または不飽和であり、該ナフチル、複素環または二環式複素環は1から4個のW¹置換基で置換されているもよく；

W¹置換基はそれぞれハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁からC₈アルキル、C₃からC₇シクロアルキル、C₁からC₇アルコキシ、アミノ、C₁からC₇アルキルアミノ、ジ(C₁からC₇アルキル)アミノ、C₁からC₇アルキルチオ、C₁からC₇アルキルスルフィニル、C₁からC₇アルキルスルホニル、-CONRR、-COORおよびフェニルから独立に選択され、該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルは一つまたは複数のW²置換基で置換されているもよく、該フェニルは一つまたは複数のW³置換基で置換されているもよく；

Rはそれぞれ独立に水素またはC₁からC₈アルキルであり、該アルキルは一つまたは複数のW²置換基で置換されているもよく；

W²置換基はそれぞれハロ、ヒドロキシ、オキソ、C₃からC₇シクロアルキル、C₁からC₇アルコキシ、アシルオキシ、フェニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1から3個の原子を有する5から7員複素環から独立に選択され、該フェニルおよび複素環は一つまたは複数のW³置換基で置換されているもよく；

W³置換基はそれぞれハロ、ヒドロキシ、ニトロ、C₃からC₇シクロアルキル、C₁からC₇アルコキシ、アミノ、C₁からC₇アルキルアミノ、ジ(C₁からC₇アルキル)アミノ、C₁からC₇アルキルチオ、C₁からC₇アルキルスルフィニルおよびC₁からC₇アルキルスルホニルから独立に選択され；

R¹およびR²は、別々の場合は、R¹およびR²が両方ともヒドロキシであることではないとの条件で、それぞれ水素、ヒドロキシ、C₁からC₁₀アルキル、C₁からC₇アルキルチオ、C₁からC₇アルキルスルフィニル、C₁からC₇アルキルスルホニル、フェニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1から3個の原子を有する5から7員複素環または8から11員二環式複素環から独立に選択され、該アルキル、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニルは一つまたは複数のW⁴置換基で置換されているもよく、該フェニルならびに該複素環および二環式複素環は1から5個のW³置換基で置換されているもよく、ここでW³置換基は前述の定義のとおりであり、該複素環は飽和、部分飽和または不飽和であり；

R¹およびR²は、それらが結合している炭素原子と一緒にした場合、C₃からC₇炭素環、C₇からC₁₁二環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1から3個の原子を有する3から7員複素環基、または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1から4個の原子を有する7から11員二環式複素環基を形成し、該炭素環、二環式炭素環、複素環または二環式複素環基は飽和、部分飽和または不飽和であり、かつ一つまたは複数のW⁵置換基で置換されているもよく；

W⁴置換基はそれぞれハロ、C₃からC₈シクロアルキル、フェニルならびに窒素、酸素および硫黄から選択される1から3個の原子を有する5から7員複素環から独立に選択され、該フェニルおよび複素環はハロ、ヒドロキシ、ニトロ、C₁からC₁₀アルキル、C₃からC₇シクロアルキル、C₁からC₇アルコキシ、アミノ、C₁からC₇アルキルアミノおよびジ(C₁からC₇アルキル)アミノから独立に選択される一つまたは複数の置換基で置換されているもよく；

W⁵置換基はそれぞれハロ、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、オキソ、C₁からC₈アルキル、

C₃からC₇シクロアルキル、C₁からC₇アルコキシ、アミノ、C₁からC₇アルキルアミノ、ジ(C₁からC₇アルキル)アミノ、C₁からC₇アルキルチオ、C₁からC₇アルキルスルフィニル、C₁からC₇アルキルスルホニル、-CONRR、-COORおよびフェニルから独立に選択され、該アルキル、シクロアルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルチオ、アルキルスルフィニルおよびアルキルスルホニル基は一つまたは複数のW²置換基で置換されていてもよく、該フェニルは一つまたは複数のW³置換基で置換されていてもよく、ここでW³置換基は前述の定義のとおりであり；

R³は-(CH₂)_n COR⁴、テトラゾリル、C₁からC₅アルキルテトラゾリル、トリアゾリル、C₁からC₅アルキルトリアゾリル、-(CH₂)_nCH₂OH、-SO₂R⁴、-SO₂NR⁵R⁶または-NHSO₂R⁷であり；

10

R⁴は水素、ヒドロキシ、-NHSO₂R⁷、C₁からC₁₀アルコキシ、C₁からC₇アルキルチオ、-NR⁵R⁶、-NHSO₂R⁷または-OYであり、該アルコキシおよびアルキルチオ基は一つまたは複数のW⁶置換基で置換されていてもよく；

nは0から5の整数であり；

Yは薬学的に許容される陽イオンまたは生理的条件下で加水分解可能な基であり；

R⁵およびR⁶は、別々の場合は、それぞれ独立に水素、ヒドロキシ、シアノ、C₁からC₁₀アルキル、C₁からC₈アルコキシ、-COR、-CONRR、-COOR、フェノキシ、-CO(C₆H₅)または窒素、酸素および硫黄から選択される1から4個の原子を有する5から67員複素環であり、ここでRは前述の定義のとおりであり、該アルキルは一つまたは複数のW³置換基で置換されていてもよく、ここでW³置換基は前述の定義のとおりであり、該-CO(C₆H₅)は1から3個のW⁶置換基で置換されていてもよく、該複素環は一つまたは複数のW⁵置換基で置換されていてもよく、ここでW⁵置換基は前述の定義のとおりであり；

20

R⁵およびR⁶は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1から3個の窒素原子と、酸素および硫黄から選択される0から3個の原子を有する3から7員環を形成し、該環は飽和、部分飽和または不飽和であり、かつ一つまたは複数のW¹置換基で置換されていてもよく、ここでW¹置換基は前述の定義のとおりであり；

R⁷はC₁からC₁₀アルキルまたはフェニルであり、該アルキルは一つまたは複数のW⁶置換基で置換されていてもよく、該フェニルは一つまたは複数のW³置換基で置換されていてもよく、ここでW³置換基は前述の定義のとおりであり；

Xは下記の式のアザ環式基であり；

30



30

40

50

R^8 はそれぞれ独立に水素、 C_1 から C_6 アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはアリール(C_1 から C_6)アルキルであり；

R^9 はそれぞれ独立に水素、 C_1 から C_{10} アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはポリフルオロ(C_1 から C_4)アルキルであり、該アルキルおよびシクロアルキルはハロ、ヒドロキシ、ニトロ、 C_1 から C_4 アルコキシ、 C_1 から C_4 アルキルチオ、 $-CO_2R^{12}$ 、アミノ、 C_1 から C_4 アルキルアミノ、ジ(C_1 から C_4)アルキルアミノ、アリール、ヘテロアリール、 $-SH$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-P(O)(OH)(O-C_1$ から C_4 アルキル)、 $P(O)(OR^8)(R^{11})$ または $P(O)(OR^{14})(R^{15})$ から選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} はそれぞれ独立に水素、 C_1 から C_5 アルキル、アリールまたは $-CH_2$ -アリールであり；

R^{11} はそれぞれ独立に水素、 C_1 から C_5 アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、アリールまたは $-CH_2$ -アリールであり；

R^{12} はそれぞれ水素または C_1 から C_4 アルキルであり；

R^{13} はそれぞれ独立に水素、 C_1 から C_5 アルキル、 C_2 から C_4 アルケニル、 C_1 から C_4 アルコキシ(C_1 から C_4)アルキルまたはベンジルであり、該ベンジルはヒドロキシ、アミノ、ニトロおよびメトキシから独立に選択される一つまたは複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{14} および R^{15} は一緒になって窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1から3個の原子を有する5から7員環を形成し；

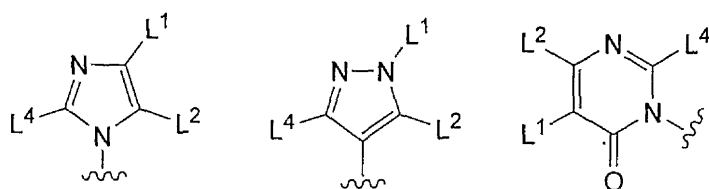
M^1 および M^2 は一緒になって $-(CH_2)_m$ であり；かつ

m は3から7の整数である。

【0092】

好ましい化合物は、

Xは



であり；

L^1 、 L^2 および L^4 は前述の定義のとおりであり；

Qはチオフェン、ピリジン、ピリミジン、ナフチル、ベンゾフランまたは1もしくは2個の W^1 置換基で置換された前述のいずれかであり； R^1 および R^2 は一緒になって前述の定義のとおりであり；

R^3 は $-(CH_2)_nCOR^4$ であり； n は0または1であり； R^4 は水素、ヒドロキシまたは $-OY$ であり；

Yは薬学的に許容される陽イオンまたは生理的条件下で加水分解可能な基であり；かつ

W^1 はそれぞれ独立にハロ、ヒドロキシ、 C_1 から C_8 アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、 C_1 から C_7 アルコキシ、アミノ、 C_1 から C_7 アルキルアミノ、ジ(C_1 から C_7 アルキル)アミノ、 $-CONRR$ または $-COOR$ であり、ここでRは前述の定義のとおりである、式(I)のものである。

【0093】

特に好ましいものは、X、Q、 R^3 、 R^4 、 n およびYは直前の定義のとおりであり、かつ

R^1 および R^2 は一緒になって、 C_5 から C_6 炭素環、 C_8 から C_{10} 二環式炭素環または窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1または2個の原子を有する5から7員複素環基を形成し、該炭素環、二環式炭素環または複素環基は飽和、部分飽和または不飽和であり；

L^1 および L^2 は、別々の場合は、それぞれ独立に水素、ハロ、 C_1 から C_6 アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、ポリフルオロ- C_1 から C_4 アルキルまたは $-CO_2R^8$ であり；

L^1 および L^2 は、それらが結合しているアザ環式基と一緒にした場合、2から4個の窒素原子を有する縮合8から10員二環式アザ環系を形成し、該二環式アザ環系は1から3個の W^6 置換基で置換されていてもよく；

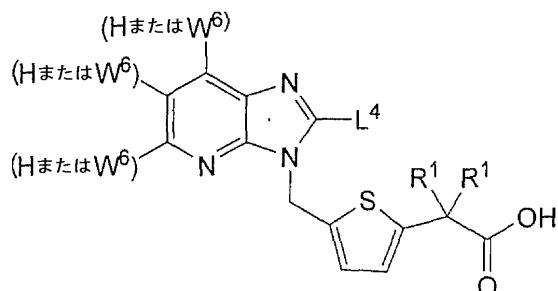
L^4 は C_1 から C_4 アルキル、 C_3 から C_5 シクロアルキルまたは C_1 から C_3 アルコキシであり；

R^8 は水素、 C_1 から C_6 アルキルまたは C_3 から C_7 シクロアルキルであり；かつ

W^6 はそれぞれ独立にハロ、 C_1 から C_6 アルキル、 C_3 から C_7 シクロアルキル、ポリフルオロ- C_1 から C_4 アルキル、 $-CO_2R^8$ 、アミノ、 C_1 から C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 から C_6)アルキルアミノ、アシルアミノまたはジアシルアミノである化合物である。

【0094】

前述の定義の特に好ましい化合物には下記の構造を有するものがある：



10

式中：

L^4 は C_1 から C_4 アルキルまたは C_3 から C_5 シクロアルキルであり；

W^6 はそれぞれ独立に C_1 から C_6 アルキル、アミノ、 C_1 から C_6 アルキルアミノ、ジ(C_1 から C_6)アルキルアミノ、アシルアミノまたはジアシルアミノであり；かつ

R^1 および R^2 は一緒になってシクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、テトラヒドロピランまたはインダンであり、例えば：

1-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]-シクロペンタ-3-エンカルボン酸；

1-[5-(5,7-ジメチル-2-プロピルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸；

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸；

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンタンカルボン酸；

4-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]テトラヒドロピラン-4-カルボン酸；

2-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]インダン-2-カルボン酸；

2-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]インダン-2-カルボン酸；

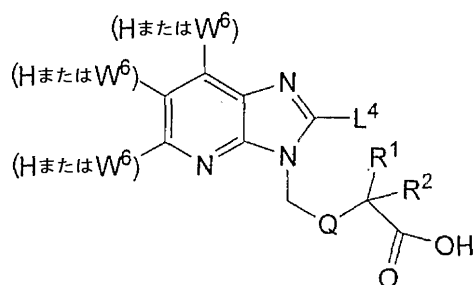
1-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸；および

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロヘキサンカルボン酸。

30

【0095】

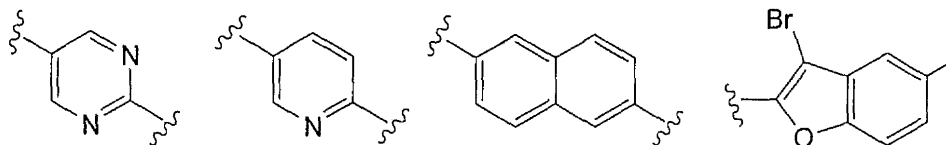
同じく前述の定義の特に好ましい化合物には下記の構造を有するものがある。



式中：

50

Qは



であり；

L⁴はC₁からC₄アルキルまたはC₃からC₅シクロアルキルであり；かつR¹およびR²は一緒になって-CH₂CH₂CH₂CH₂-または-CH₂CH=CHCH₂-であり、例えば：

1-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-イル]シクロペンタンカルボン酸； 10

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ピリジン-2-イル]シクロペンタンカルボン酸；

1-[2-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-5-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸；

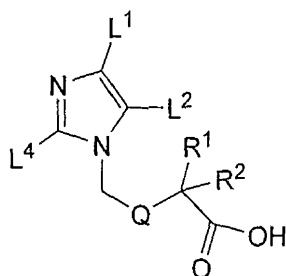
1-[2-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ピリミジン-5-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸；

1-[6-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ナフタレン-2-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸；および

1-[3-ブromo-5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)ベンゾフラン-2-イル]シクロペンタンカルボン酸。 20

【0096】

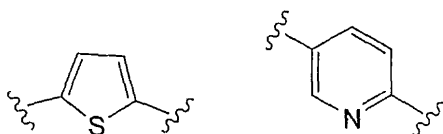
同じく前述の定義の特に好ましい化合物には下記の構造を有するものがある。



30

式中：

Qは



であり；

L¹およびL²は別々にそれぞれ独立にハロ、C₁からC₆アルキルまたは-CO₂Hであり；L⁴はC₁からC₄アルキルであり；かつ

40

R¹およびR²は一緒になって-CH₂CH₂CH₂CH₂-または-CH₂CH=CHCH₂-であり、例えば：

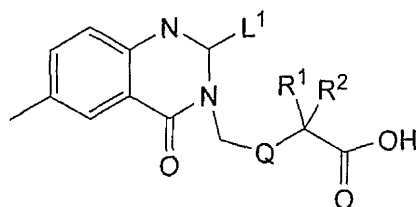
2-ブチル-3-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-5-クロロ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸；

3-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-5-エチル-2-プロピル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸；および

3-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-5-クロロ-2-プロピル-3H-イミダゾール-4-カルボン酸。

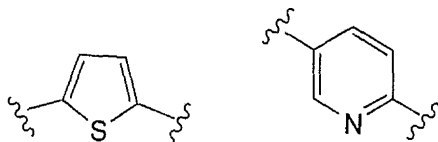
【0097】

同じく前述の定義の特に好ましい化合物には下記の構造を有するものがある。



式中：

Qは



10

であり；

L⁴はC₁からC₄アルキルであり；かつ

R¹およびR²は一緒になって-CH₂CH₂CH₂CH₂-または-CH₂CH=CHCH₂-であり、例えば：

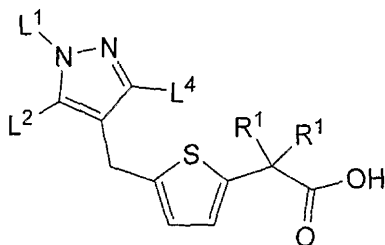
1-[5-(2-ブチル-5-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イルメチル)ピリジン-2-イル]シクロペンタンカルボン酸；および

1-[5-(2-ブチル-5-メチル-4-オキソ-4H-キナゾリン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸。

【0098】

20

同じく前述の定義の特に好ましい化合物には下記の構造を有するものがある。



式中：

L¹およびL²は別々にそれぞれ独立にハロ、C₁からC₆アルキル、ポリフルオロ-C₁からC₆アルキルまたは-CO₂Hであり；

30

L⁴はC₁からC₄アルキルであり；かつ

R¹およびR²は一緒になって-CH₂CH₂CH₂CH₂-または-CH₂CH=CHCH₂-であり、例えば：

2,5-ジブチル-4-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-2H-ピラゾール-3-カルボン酸；

5-ブチル-4-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-2-トリフルオロメチル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸；および

5-ブチル-4-[5-(1-カルボキシシクロペンタ-3-エニル)チオフェン-2-イルメチル]-2-プロピル-2H-ピラゾール-3-カルボン酸。

【0099】

40

他の好ましい化合物には下記などの同じ一般クラスの化合物が含まれる：

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンテン-3-エンカルボン酸ベンゼンスルホンアミド；

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンテン-3-エンカルボン酸p-トルエンスルホンアミド；

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンテン-3-エンカルボン酸メタンスルホンアミド；および

1-[5-(2-シクロプロピル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフェン-2-イル]シクロペンテン-3-エンカルボン酸トリフルオロメタンスルホンアミド。

【0100】

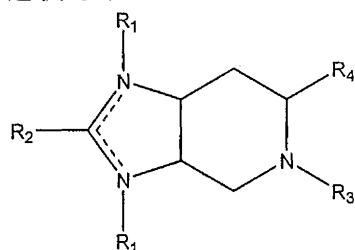
50

様々な中間体も本発明の範囲内であり、下記が含まれる：

- 1-チオフエン-2-イル-シクロペンタ-3-エンカルボン酸エチルエステル；
 1-(5-ホルミルチオフエン-2-イル)シクロペンタ-3-エンカルボン酸エチルエステル；
 1-(5-クロロメチルチオフエン-2-イル)シクロペンタ-3-エンカルボン酸エチルエステル；
 および
 1-[5-(2-エチル-5,7-ジメチルイミダゾ[4.5-b]ピリジン-3-イルメチル)チオフエン-2-イル]シクロペンタ-3-エンカルボン酸エチルエステル。

【0101】

他の態様においては、AT₂受容体アンタゴニストは、例えば米国特許第4,812,462号、特にこの特許の化合物請求項に記載されている、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボン酸のアナログから選択される。この型の説明目的の例では、AT₂受容体アンタゴニストは、式(Ib)を有する化合物、またはそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(Ib)

【0102】

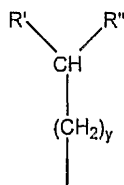
式中、

(1) 実線は単結合または二重結合であり；

(2) R₁の一つが存在し、およびこれが、

(a) 4～20個までの炭素のアルキル、

(b)



であり、

式中、yは0、1、2、3、4、または5であり、R'は(1個、2個、または3個の飽和環系に含まれる)4～20個炭素のシクロアルキルであり、該環は4～8個までの炭素からなり、各環は直鎖または分枝の低級アルキル基、ナフチル、2-、3-、または4-ピリジル；1-、2-、もしくは4-イミダゾリル；1-、2-、3-、4-、5-、6-、もしくは7-インドリル；2-もしくは3-チエニル；2-もしくは3-フリル；または1-、2-、もしくは3-ピラゾリルからなるヘテロアリール、無置換または低級アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルアシルオキシ、アミノ、N-低級モノアルキルアミノ、N,N-低級ジアルキルアミノ、低級チオアルキル、低級アルキルスルホニル、ニトロからなる群より選択される1～5個の置換基で置換されているフェニル、および



で置換されており；

式中、R₁₀は、低級アルキル、低級アルキルと無置換または置換されているフェニル、または-NHR₁₁であり、ここでR₁₁は水素もしくは低級アルキルであり、およびR'は水素、低級アルキル、1個、2個、または3個の飽和環系に含まれる4～20個までの炭素のシクロアルキルであり、該環は4～8個までの炭素を含み、各環は無置換または直鎖もしくは分枝の低級アルキル基、ナフチル、または無置換またはアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、アミノ、N-低級モノアルキルアミノ、N,N-低級ジアルキルアミノ、低級チオアルキル、低

級アルキルスルホニル、およびニトロからなる群より選択される1～5個の置換基と置換されているフェニルで置換されており；

(3) R_2 は

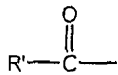
(a) 水素、

(b) ハロ、

(c) 低級アルキル、

(d) $R'-(CH_2)_x$ (式中、 x は1、2、3、4、または5であり、および R' は独立に上記で定義済み)、

(e)



であり、

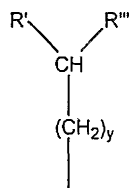
式中、 R' は独立に上記で定義済みであり、または

(f) $R'-CH(OH)-$ (式中、 R' は独立に上記で定義済み)であり；

(4) R_3 は、

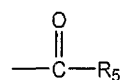
(a) $R'-(CH_2)_x$ (式中、 x および R' は独立に上記で定義済み)、

(b)



式中、 R' および y は独立に上記で定義済みであり、ならびに R'' は、低級アルキル、1個、2個、または3個の飽和環系に含まれる4～20個の炭素のシクロアルキルであり、該環は4～8個までの炭素からなり、各環は無置換または直鎖もしくは分枝の低級アルキル基、ナフチル、無置換またはアルキル、ハロ、トリフルオロメチル、アミノ、N-低級モノアルキルアミノ、N,N-低級ジアルキルアミノ、低級チオアルキル、低級アルキルスルホニル、およびニトロからなる群より選択される1～5個の置換基で置換されているフェニルで置換されており；

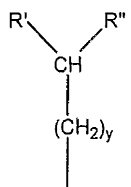
(c)



式中、 R_5 は

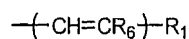
(i) 1～15個までの炭素のアルキル、

(ii)



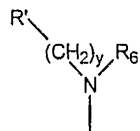
(式中、 R' 、 R'' 、および y は独立して上記で定義済み)、

(iii)



(式中、 R_6 は水素または低級アルキルであり、および R_1 は上記で定義済み)、

(iv)



10

20

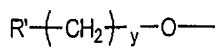
30

40

50

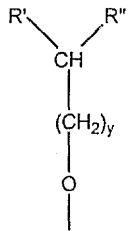
(式中、 y 、 R' 、および R_6 は独立に、上記で定義済み)、

(v)



(式中、 y および R' は独立に、上記で定義済み)、

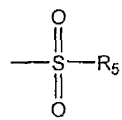
(vi)



10

(式中、 R' 、 R'' 、および y は独立に、上記で定義済み)であり、

(d)



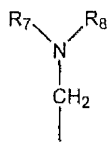
(式中、 R^5 は独立に上記で定義済み)であり；

20

(5) R_4 は、

(a) $-CH_2OR_7$ (式中、 R_7 は水素、低級アシル、低級アルキルである)、

(b)



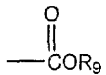
(式中、 R_7 は独立に、上記で定義済みであり、および R_8 は水素、低級アルキル、またはベンジルである)、

(c)



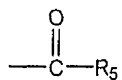
(d) $-C \equiv N$ 、

(e)



(式中、 R^9 は水素、低級アルキル、またはベンジルである)であり；および

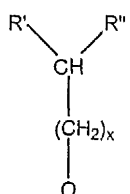
(6) n は1であり；(R_9 が、 R_3 が $R'-(CH_2)_x$ 、または



40

の場合に、水素、メチル、またはエチルとはなり得ない)

式中、 R_5 は、 $R'-(CH_2)_yO-$ であるか、または



であり、

50

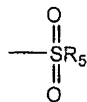
式中、 R' 、 R'' 、 x 、および y のそれぞれは、上記で定義済みである。

【0103】

いくつかの態様において、式(Ib)の化合物は、 R_2 がHであり、 n が1であり、および R_3 が以下である構造を有し：



または



(式中、 R_5 は上記で定義済みであり、 R_4 は上記で定義済みであり、および R_1 は上記で定義済みである)。

【0104】

いくつかの態様において、式(Ib)の化合物は、 R_3 が以下である構造を有する：



(式中、 R_5 は上記で定義済みである)。

【0105】

特定の態様においては、式(Ib)の化合物は、以下から選択される：

【0106】

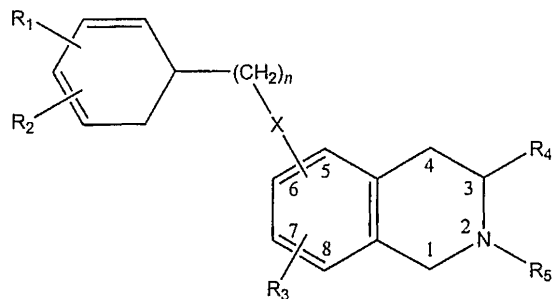
1-(4-ジメチルアミノ-3-メチルフェニル)メチル-5-ジフェニルアセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]-ピリジン-6-カルボン酸(PD-123,319)；

1-(3-メチル-4-メトキシフェニル)-メチル-5-ジフェニルアセチル-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ(4,5-c)ピリジン-6-カルボン酸(PD-121,981)；および

1-((4-アミノ-3-メチルフェニル)メチル)-5-(ジフェニルアセチル)-4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ(4,5-c)ピリジン-6-カルボン酸(PD-123,177)、またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容される塩。

【0107】

他の態様においては、 AT_2 受容体アンタゴニストは、例えば米国特許第5,246,943号、特にこの特許の化合物請求項に記載された置換型の1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンから選択される。この型の説明目的の例では、 AT_2 受容体アンタゴニストは、式(Ic)を有する化合物、または、それらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(Ic)

式中：

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に水素、低級アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アシルアミノ、 CF_3 、カルボキシ、カルボアルコキシ、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、およびニトロであり；

n は0～4の整数であり；

X は存在しないか、O、S、NH、N-アルキルであり、および5位または6位でテトラヒドロイソキノリンと結合されており；

R_3 は、6位、7位、または8位のいずれかで結合された水素、アルコキシ、アリーロキシ、アルキルチオ、またはハロゲンであり；

R_4 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 CO_2R_6 、 $\text{CON}(R_6)_2$ であり(式中、 R_6 は水素または低級アルキルである)；ならびに

R_5 は、無置換またはアルキル部分および/またはアリール部分上で置換され得るアルキル、アリール、アラルキル、ジアラルキル(アリール部分は無置換または置換されている場合がある)、 COR_7 、 SO_2R_7 である(式中、 R_7 はアラルキル、アルキル、ジアラルキル、 OR_8 、 NR_8R_9 である(式中、 R_8 および R_9 は、それぞれ独立に水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、またはアラルキルである)。

【0108】

10

いくつかの態様において、式(Ic)の化合物は、以下である化合物である：

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に水素、低級アルキル、アルコキシ、アミノ、カルボキシ、およびニトロであり；

n は0～3の整数であり；

X は、5位で置換されたO、S、またはNHであり；

R_3 は、6位で置換された水素、アルコキシ、またはハロゲンであり；

R_4 は水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、 CO_2R_6 、 $\text{CON}(R_6)_2$ であり；ならびに

R_5 はアルキル、アリール、または COR_7 である。

【0109】

20

いくつかの態様において、式(Ic)の化合物は、以下である化合物である：

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に水素、低級アルキル、アルコキシ、カルボキシ、およびニトロであり；

n は0～2の整数であり；

X は、5位で置換されたOであり；

R_3 は、6位で置換されたアルコキシであり；

R_4 は、 CO_2R_6 または $\text{CON}(R_6)_2$ であり；ならびに

R_5 は、 COR_7 (R_7 はジアラルキル)、または NR_8R_9 (R_8 および R_9 はそれぞれ独立に水素、アルキル基、またはアリール基およびアリール基が置換され得る)である。

【0110】

30

特定の態様においては、式(Ic)の化合物は、以下である化合物である：

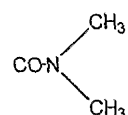
R_1 および R_2 はそれぞれ独立に水素、メトキシ、カルボキシ、メチル、ニトロ、またはアミノであり；

n は0、1、または2であり；

X はO、NHであり；

R_3 はHまたは $-\text{OCH}_3$ であり；

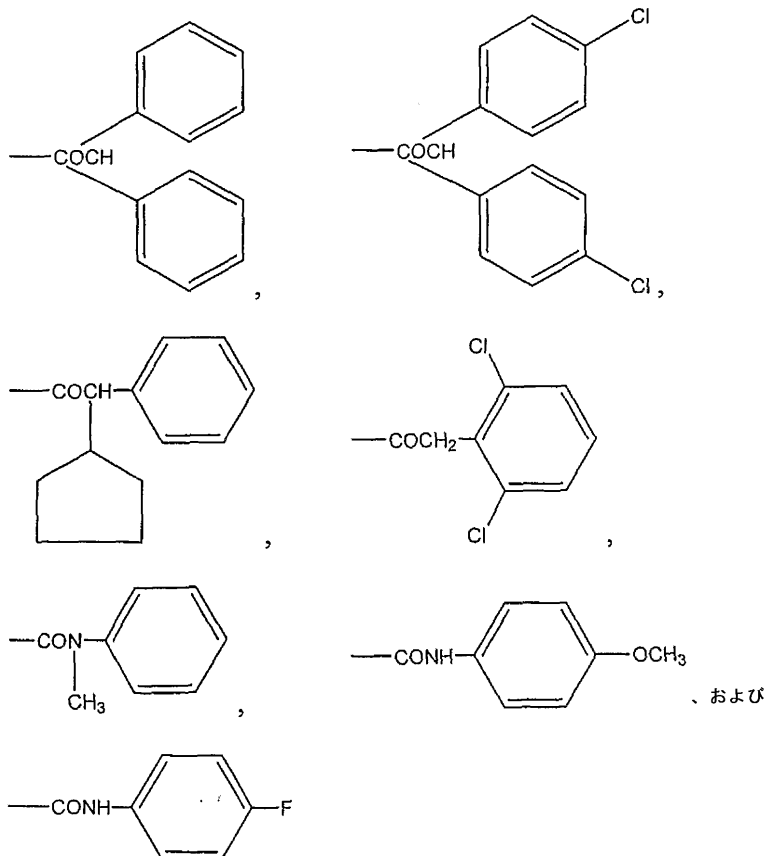
R_4 は $-\text{COOH}$ 、 COOCH_3 、 COOC_2H_5 、 $-\text{CONH}_2$ 、および



40

であり、

R_5 は水素、



10

20

である。

【0111】

ある態様においては、式(Ic)の化合物は、1個または複数のキラル中心を有し、および個々の中心は、R構造またはS構造で存在する。

【0112】

式(Ic)の化合物の代表例は、以下を含むが、これらに限定されるわけではない：

2-(ジフェニルアセチル)-6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

2-(2,2-ジフェニルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

2-ブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

2-[(ジフェニルメチル)スルホニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-2-フェニル-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；

5-[(4-アミノフェニル)メトキシ]-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸；

5-[(4-アミノ-3-メチルフェニル)メトキシ]-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸；

5-[[4-(ジメチルアミノ)-3-メチルフェニル]メトキシ]-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸；

(S)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)

30

40

50

- 3-イソキノリンカルボン酸；
 (R)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[(フェニルメチル)チオ]-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-(メチルチオ)-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[(フェニルメチル)アミノ]-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[メチル(フェニルメチル)アミノ]-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルチオ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルチオ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[メチル(フェニルアミノ)]-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメチル)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(2-フェニルエチル)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-フェニル-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボキサミド；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-N,N-ジメチル-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボキサミド；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-7-メトキシ-6-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(2-フェニルエトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-[ビス(4-クロロフェニル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(シクロペンチルフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-[(2,6-ジクロロフェニル)アセチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-2-[(メチルフェニルアミノ)カルボニル]-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-2-[[4-メトキシフェニル)アミノ]カルボニル]-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-[[4-フルオロフェニル)アミノ]カルボニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸；
 2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-フェニルメトキシ-3-イソキノリンカルボン酸のエチルエステル；
 5-[(4-カルボメトキシフェニル)メトキシ]-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒ

ドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸のエチルエステル；

5-(4-カルボキシフェニルメトキシ)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸；

2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[(4-メトキシ-3-メチルフェニル)メトキシ]-3-イソキノリンカルボン酸のエチルエステル；

2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-[(4-メトキシ-3-メチルフェニル)メトキシ]-3-イソキノリンカルボン酸；

2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(4-ニトロフェノキシ)-3-イソキノリンカルボン酸のメチルエステル；

5-(4-アミノフェノキシ)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸のメチルエステル；

5-(4-アミノフェノキシ)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-3-イソキノリンカルボン酸；および

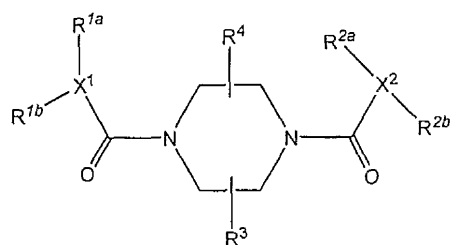
(+)-2-(ジフェニルアセチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-6-メトキシ-5-(フェニルメトキシ)-3-イソキノリンカルボン酸(PD-126,055)。

【0113】

式(Ic)の特定の化合物は、非溶媒和状態で、ならびに水和状態を含む溶媒和状態で存在しうる。一般に、水和状態を含む溶媒和状態は非溶媒和状態と等価であり、および本発明の範囲に含まれることが意図される。

【0114】

他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、例えば米国特許第5,292,726号、および特にこの特許の化合物に記載されたN,N-ジアシルピペラジン化合物から選択される。このような化合物の代表例は、式(IIa)で表されるか、またはそれらの薬学的に適合性の塩である：



(IIa)

式中：

R^{1a}は、

1)H、

2)C₁₋₈アルキル、

3)無置換または以下から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニル

：

a)-C₁₋₄アルキル、

b)-ハロ、

c)-OH、

d)-CF₃、

e)-NH₂、

f)-NH(C₁₋₄アルキル)、

g)-N(C₁₋₄アルキル)₂、

h)-CO₂H、

i)-CO₂(C₁₋₄アルキル)、および

j)-C₁₋₄アルコキシ；または

4)C₁₋₄アルキル-フェニルであり、ここでフェニルは、以下から選択される1個もしくは2個の置換基との無置換型または置換型のいずれかであり：

a)-C₁₋₄アルキル、

10

20

30

40

50

- b) -ハロ、
- c) -OH、
- d) -CF₃、
- e) -NH₂、
- f) -NH(C₁₋₄アルキル)₂、
- g) -N(C₁₋₄アルキル)₂、
- h) -CO₂H、
- i) -CO₂(C₁₋₄アルキル)、および
- j) -C₁₋₄アルコキシ；

R^{1b}は、

10

- 1) R^{1a}、
- 2) -C₃₋₇シクロアルキル、または
- 3) -CH₂-R^{1a}であり；

R^{2a}およびR^{2b}は独立に、無置換または以下から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニルであり：

- 1) -C₁₋₄アルコキシ、
- 2) -ハロ、
- 3) -OH、
- 4) CF₃、
- 5) -NH₂、
- 6) -NH(C₁₋₄アルキル)、
- 7) -N(C₁₋₄アルキル)₂、
- 8) CO₂H、
- 9) -CO₂(C₁₋₄アルキル)、および
- 10) 無置換または以下で置換されている-C₁₋₆アルキル：

20

- a) -ハロ、
- b) -OH、
- c) -CF₃、
- d) -NH₂、
- e) -NH(C₁₋₄アルキル)、
- f) -N(C₁₋₄アルキル)₂、
- g) -CO₂H、
- h) -CO₂(C₁₋₄アルキル)、
- i) -C₁₋₄アルコキシ、
- j) -S(O)_x(C₁₋₄アルキル) (xは0、1、または2)、
- k) -C₃₋₇シクロアルキル；

30

ならびにR^{2a}およびR^{2b}のフェニル基はともに、炭素-炭素の単結合またはC₁₋₃アルキレンを介してオルト炭素原子に連結して、これらが結合するX²と三環基を形成可能であり；
X¹は-N、-CH、またはOであり、およびX¹がOの場合は、R^{1a}は存在せず；

X²は-Nまたは-CHであり；

40

R³は、

- 1) -C₁₋₄アルキル、
- 2) -CO₂R⁶、
- 3) -CH₂OCOR⁶、
- 4) -CH₂OH、
- 5) -CH₂OR⁵、
- 6) -CH₂S(O)_xR⁵、
- 7) -CH₂OCONR⁵R⁶、
- 8) -CH₂CONR⁵R⁶、
- 9) -CONR⁵R⁶、

50

- 10) $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、
 11) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^6$ 、
 12) $-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{R}^8$ 、
 13) $-\text{CONHSO}_2\text{R}^9$ 、
 14) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^6)\text{CONR}^5\text{R}^6$ 、
 15) $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、
 16) $-\text{CH}_2\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、または
 17) $-\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ であり；式中、
 R^5 は、無置換または以下で置換されている C_{1-6} アルキルであり：

- 1) -ハロ、
 2) $-\text{OH}$ 、
 3) $-\text{CF}_3$ 、
 4) $-\text{NH}_2$ 、
 5) $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、
 6) $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、
 7) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
 8) $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、
 9) $-\text{C}_{3-7}$ シクロアルキル、または
 10) 無置換または以下で置換されているフェニル：

- a) $-\text{C}_{1-4}\text{アルキル}$ 、
 b) -ハロ、
 c) $-\text{OH}$ 、
 d) $-\text{CF}_3$ 、
 e) $-\text{NH}_2$ 、
 f) $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ 、
 g) $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ 、
 h) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、または
 i) $-\text{CO}_2(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})$ ；

R^6 は $-\text{H}$ もしくは C_{1-4} アルキルであるか；または

R^5 および R^6 は、これらがともに結合される窒素と結合して $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{L}$ を形成可能であり；

ここで L は、

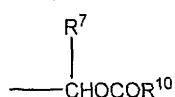
- i) 単結合、
 ii) $-\text{CH}_2-$
 iii) $-\text{O}-$ 、
 iv) $-\text{S}(\text{O})_p-$ 、または
 v) $-\text{NR}^7$ であり；

R^7 は、

- 1) $-\text{H}$ 、
 2) 無置換または $-\text{OH}$ 、 C_{1-4} アルコキシ、もしくは $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{アルキル})_2$ で置換されている $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 3) $-\text{アリール}$ 、または
 4) $-\text{CH}_2-$ アリールであり；

R^8 は、

- 1) $-\text{H}$ 、
 2)



であり、

10

20

30

40

50

(式中： R^{10} は、

- a)- C_{1-6} アルキル、
- b)-アリール、または
- c)- CH_2 -アリール、
- 3)- CH_2 -アリールである)、
- R^9 は、
- 1)-アリール、
- 2)-ヘテロアリール、
- 3)- C_{3-7} シクロアルキル、
- 4)-ポリフルオロ C_{1-4} アルキル、
- 5)無置換または以下で置換されている- C_{1-6} アルキルであり、
- a)-アリール、
- b)-ヘテロアリール、
- c)-OH、
- d)-SH、
- e)- C_{1-4} アルキル、
- f)- C_{3-7} シクロアルキル、
- g)- C_{1-4} アルコキシ、
- h)- C_{1-4} アルキルチオ、
- i)- CF_3 、
- j)-ハロ、
- k)- NO_2 、
- l)- CO_2R^6 、
- m)- $N(R^6)_2$ (式中、 R^6 基は同じか、または異なる)
- n)-NH-アリール、
- o)- N (アリール) $_2$ 、
- p)- PO_3H 、
- q)- $PO(OH)(OC_{1-4}$ アルキル)、または
- r)- $N(CH_2CH_2)_2L$ (式中、 L は上記で定義済み)、ならびに
- R^4 はHもしくは R^3 である。

10

20

30

【0115】

いくつかの態様において、式(IIa)の化合物は、 X^1 と X^2 の両方がいずれもNである化合物である。これらの態様に含まれる化合物の説明目的のクラスは、以下の化合物を含む：

R^{1a} および R^{1b} は独立にH、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは-Cl、-Br、-I、-Fで置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；ならびに

R^3 は- CO_2R^6 または C_{1-4} アルキルであり；ならびに

R^4 はHもしくは R^3 である。

【0116】

このクラスの特定の化合物は、以下を含む：

- 1)1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボン酸；
- 2)メチル-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボキシレート；
- 3)1,4-ビス(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボン酸(L-159,686)；
- 4)1,4-ビス(N,N-ジフェニルカルバモイル)-2-メチルピペラジン；
- 5)1-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-4-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボン酸；
- 6)1-(N-n-ペンチル-N-フェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボン酸；
- 7)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモ

40

50

イル) ピペラジン-2-カルボン酸；

8) 1-[N-(3-プロモフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル) ピペラジン-2-カルボン酸；

9) 1,4-ビス(N,N-ジフェニルカルバモイル)-トランス-2,5-ジメチル-ピペラジン；

10) 1,4-ビス[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2,5-ジエチル-ピペラジン；および

11) 1,4-ビス[-N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2,5-トランスジメチルピペラジン。

【 0 1 1 7 】

これらの態様に含まれる別のクラスの化合物は、以下を含む：

10

R^{1a} および R^{1b} は独立に H、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは -Cl、-Br、-I、-F で置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキルもしくは C_{1-4} アルコキシであり；

R^3 は $CONR^5R^6$ であり；

R^4 は H または R^3 であり；

R^5 は、無置換または以下で置換されている C_{1-6} アルキルであり：

1) -ハロ、

2) -OH、

3) -CF₃、

4) -NH₂、

5) -NH(C_{1-4} アルキル)、

20

6) -N(C_{1-4} アルキル)₂、

7) -CO₂H、

8) -CO₂(C_{1-4} アルキル)、

9) -C₃₋₇ シクロアルキル、または

10) 無置換もしくは以下で置換されているフェニル、

a) - C_{1-4} アルキル、

b) -ハロ、

c) -OH、

d) -CF₃、

e) -NH₂、

30

f) -NH(C_{1-4} アルキル)、

g) -N(C_{1-4} アルキル)₂、

h) -CO₂H、または

i) -CO₂(C_{1-4} アルキル)、ならびに

R^6 は H または C_{1-4} アルキルである。

【 0 1 1 8 】

このクラスに含まれる特定の化合物は、以下を含む：

1) 2-[(2-カルボキシエチル)アミノカルボニル]-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-ピペラジン；

2) 2-[(2-(t-ブチルカルボキシエチル)アミノカルボニル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

40

3) 2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)-N-メチルアミノカルボニル]-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-ピペラジン；

4) 2-[(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)-N-メチルアミノカルボニル]-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-ピペラジン；

5) 2-[(2-(N,N-ジ(1-メチルエチル)アミノ)エチル)アミノカルボニル]-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

6) 2-[(3-カルボキシプロピル)-N-メチルアミノカルボニル]-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

7) 2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカ

50

ルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

8)2-[(4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

9)2-[(2-アミノエチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

10)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

11)1,4-ビス[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]ピペラジン；

12)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2-[(4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン； 10

13)2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-[N-(3-メチルフェニル)-N-フェニルカルバモイル]ピペラジン；

14)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2-[(2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

15)2-[(2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-ピペラジン；

16)2-[(4-(N,N-ジエチルアミノ)ブチル)アミノカルボニル]-1-[N-(3,5-ジメチルフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

17)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン； 20

18)2-[(3-(N,N-ジメチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

19)2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)アミノカルボニル]-1-[N-(3,5-ジメチルフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン；

20)2-[(2-(N,N-ジメチルアミノ)エチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

21)2-[(2-(N-メチルアミノ)エチル-N-メチル-アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジ-n-ジフェニルカルバモイル)-ピペラジン；

22)2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)-アミノカルボニル]-1-[N-(3-メトキシフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-ピペラジン； 30

23)2-[(2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノカルボニル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)-1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)ピペラジン；

24)2-[(3-(N,N-ジエチルアミノ)プロピル)-アミノカルボニル]-1-[N-(4-ヒドロキシフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン、および

25)2-[(2-(N,N-ジエチルアミノ)エチル)-(N-(2-ヒドロキシ)エチル)アミノカルボニル]-1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(N,N-ジ-n-ペンチル-カルバモイル)-ピペラジン。

【0119】

これらの化合物では、Z位における置換基は、(S)立体化学表記(stereochemical designation)であることが好ましい。

【0120】

いくつかの態様において、式(IIa)の化合物は、 X^1 と X^2 の両方がCHである化合物である。これらの態様に含まれる説明目的のクラスの化合物は、以下の化合物を含む：

R^{1a} および R^{1b} は独立にH、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは-Cl、-Br、-I、-Fで置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；および

R^3 は- CO_2R^6 、 C_{1-4} アルキルであり；ならびに

R^4 はHまたは R^3 である。

【0121】

40

50

このクラスに含まれる特定の化合物は、以下を含む：

- 1) 1-ジフェニルアセチル-4-(3,4-ジメトキシフェニルアセチル)-Z-ヒドロキシメチルピペラジン；および
- 2) 1-ジフェニルアセチル-4-(3,4-ジメトキシフェニルアセチル)ピペラジン-2-カルボン酸。

【0122】

いくつかの態様において、式(IIa)の化合物は、 X^1 がNであり、および X^2 がCHである化合物である。これらの態様に含まれる説明目的のクラスの化合物は、以下の化合物を含む：

R^{1a} および R^{1b} は独立にH、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは-Cl、-Br、-I、-Fで置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；ならびに
 R^3 は CO_2R^6 または C_{1-4} アルキルであり；ならびに
 R^4 はHまたは R^3 である。

10

【0123】

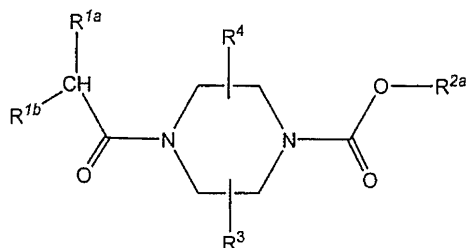
このクラスに含まれる特異的な化合物は、以下を含む：

- 1) 1-ジフェニルアセチル-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボン酸；および
- 2) メチル-1-ジフェニルアセチル-4-(N,N-ジ-n-ペンチルカルバモイル)ピペラジン-2-カルボキシレート。

【0124】

いくつかの態様において、式(IIa)の化合物は、 X^1 はCHであり、および X^2 は以下の構造式である化合物、またはその薬学的に適合性の塩である：

20



(IIa1)

【0125】

これらの態様に含まれる説明目的のクラスの化合物は、以下の化合物を含む：

30

R^{1a} および R^{1b} は独立にH、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは-Cl、-Br、-I、-Fで置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} アルコキシであり、ならびに
 R^3 は $-CO_2R^6$ または C_{1-4} アルキルであり；ならびに
 R^4 はHまたは R^3 である。

【0126】

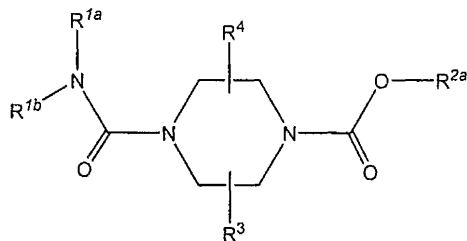
このクラスに含まれる特定の化合物は、以下を含む：

- 1) 1-ジフェニルアセチル-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸。

【0127】

他の態様においては、式(IIa)の化合物は、 X^1 がNであり、および X^2 が以下の構造式で表される化合物である：

40



(IIa2)

【0128】

これらの態様に含まれる説明目的のクラスの化合物は、以下の化合物を含む：

R^{1a} および R^{1b} は独立にH、 C_{1-8} アルキル、または無置換もしくは-Cl、-Br、-I、-Fで置

50

換されているフェニルであり；

R^{2a} は、無置換または-Cl、-Br、-I、-Fで置換されているフェニル、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} アルコキシであり；ならびに

R^3 は $-CO_2R^6$ または C_{1-4} アルキルであり；ならびに

R^4 はHまたは R^3 である。

【0129】

このクラスの特定の化合物は、以下を含む：

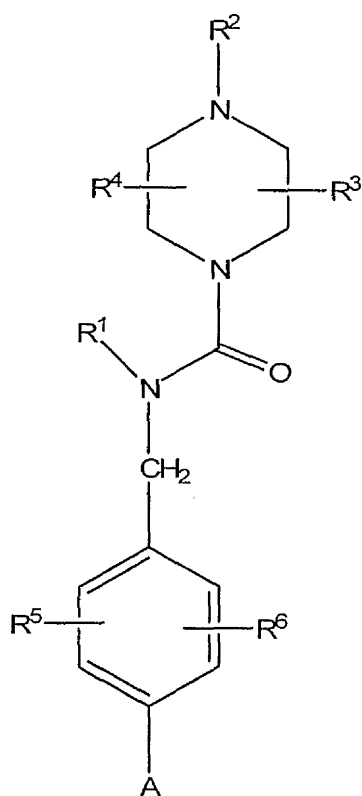
【0130】

1)1-(N,N-ジフェニルカルバモイル)-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸；および

2)1-[N-(3-クロロフェニル)-N-フェニルカルバモイル]-4-(ベンジルオキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボン酸。

【0131】

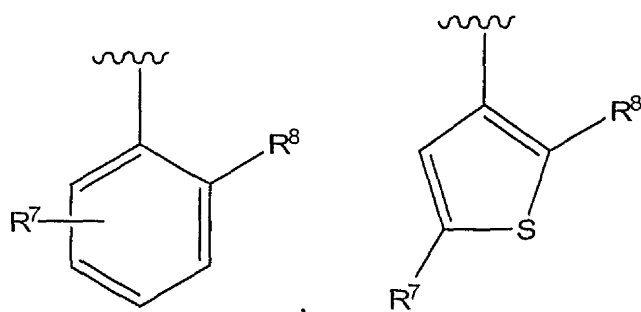
他の態様においては、 AT_2 受容体アンタゴニストは、米国特許第5,348,955号、特にこの特許の化合物請求項に記載されたN,N-ジアシルピペラジン化合物から選択される。このような化合物の代表例は、式(IIb)で表されるか、または、その薬学的に適合性の塩である：



(IIb)

式中：

Aは、以下から選択され：



R^1 は、

- 1) H、
- 2) C_{1-8} アルキル、
- 3) C_{3-7} シクロアルキル、
- 4) 無置換または以下から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニル

:

- a) $-C_{1-4}$ アルキル、
- b) -ハロ、
- c) $-OH$ 、
- d) $-CF_3$ 、
- e) $-NH_2$ 、
- f) $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、
- g) $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、
- h) $-CO_2H$ 、
- i) $-CO_2C(C_{1-4}$ アルキル)、および
- j) $-C_{1-4}$ アルコキシ；または

10

5) C_{1-4} アルキル-アリール(アリールは、無置換または以下から選択される1個もしくは2個の置換基で置換されているフェニルもしくはナフチルである)からなる群より選択され

:

- a) $-C_{1-4}$ アルキル、
- b) -ハロ、
- c) $-OH$ 、
- d) $-CF_3$ 、
- e) $-NH_2$ 、
- f) $-NH(C_{1-4}$ アルキル)、
- g) $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、
- h) $-CO_2H$ 、
- i) $-CO_2(C_{1-4}$ アルキル)、および
- j) $-C_{1-4}$ アルコキシ；

20

R^2 は、

- 1) $-C_{1-6}$ アルキル、
- 2) $-CH_2$ アリール、
- 3) $-CH_2-C_{3-7}$ シクロアルキル、
- 4) $-CO_2R^{2a}$ 、
- 5) $-CON(R^{2a}R^{2b})$ 、
- 6) $-SO_2N(R^{2a}R^{2b})$ 、
- 7) アリール、
- 8) $-CO$ -アリール、および

30

9) $-CO-C_{1-4}$ アルキルからなる群より選択され；

R^{2a} および R^{2b} は独立に、

- 1) 水素、
- 2) $-C_{1-8}$ アルキル、
- 3) $-C_{1-8}$ アルキル- $NH(C_{1-8}$ アルキル)、
- 4) $-C_{1-8}$ アルキル- $NH(C_{1-8}$ アルキル) $_2$ 、
- 5) -アリール、
- 6) $-CH_2$ -アリールからなる群より選択され、

40

または式中、 $-NR^{2a}R^{2b}$ は $-N(CH_2CH_2)_2L$ の複素環を形成する場合があります、ここで L は O、S、 $N-C_{1-4}$ アルキル、 N -アリール、および $N-CO-C_{1-4}$ アルキルからなる群より選択され；

R^3 は、

- 1) $-CO_2R^{2a}$ 、
- 2) $-CON(R^{2a}R^{2b})$ 、

50

3) $-\text{CH}_2\text{S}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、および
 4) $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルからなる群より選択され；
 R^4 は独立に、

1) H、
 2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、および
 3) $-\text{R}^3$ から選択され；

R^5 は、

1) 水素、
 2) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 3) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、
 4) $-\text{C}_{2-4}$ アルキニル、
 5) ハロ、
 6) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 7) $-\text{CF}_3$ 、
 8) $-\text{CN}$ 、および
 9) $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルからなる群より選択され；
 R^6 は独立に、

1) H、および
 2) R^5 から選択され；

R^7 は、

1) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 2) $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、
 3) $-\text{C}_{2-4}$ アルキニル、
 4) ハロ、
 5) アリール、
 6) $-\text{CH}_2$ -アリール、
 7) $-\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキル、
 8) $-\text{CF}_3$ 、
 9) $-\text{CN}$ 、および
 10) $-\text{CH}_2\text{O}-\text{C}_{1-4}$ アルキルからなる群より選択され；

R^8 は、

1) $-\text{CO}_2\text{R}^9$ (式中、 R^9 は水素または C_{1-6} アルキル)、
 2) 1H-テトラゾール-5-イル、
 3) R^{10} が、以下からなる群より選択される、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{10}$ ：

a) $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、
 b) $-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ、
 c) アリール、
 d) $-\text{CH}_2$ アリール、および
 e) $-\text{CH}(\text{アリール})_2$ 、
 4) $-\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$ 、
 5) $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、
 6) $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{10}$ 、
 7) $-\text{NHSO}_2\text{CF}_3$ 、ならびに
 8) $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{10}$ からなる群より選択される。

【0132】

「アリール」なる表現は、無置換またはハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 NO_2 、 CF_3 、 C_{1-4} アルキルチオ、OH、 $-\text{N}(\text{R}^{2a}\text{R}^{2b})$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2a}$ 、 C_{1-4} -過フルオロアルキル、 C_{3-6} -過フルオロシクロアルキル、およびテトラゾール-5-イルからなる群より選択される1個、2個、もしくは3個の置換基で置換されているフェニルもしくはナフチルを意味する。

【0133】

10

20

30

40

50

「ヘテロアリール」なる表現は、無置換一もしくは二置換の、O、N、およびSからなる群より選択され、ならびに置換基は-OH、-SH、-C₁₋₄-アルキル、-C₁₋₄-アルコキシ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂R^{2a}、-N(R^{2a}R^{2b})、および融合ベンゾ基からなる群より選択される、1～3個のヘテロ原子を含む5または6員の芳香複素環を意味する。

【0134】

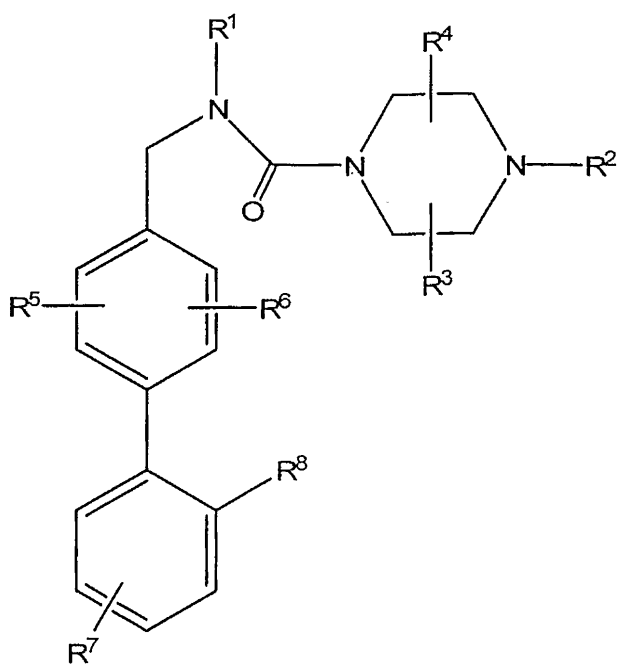
「ハロ」なる表現は、-Cl、-Br、-I、または-Fを意味する。

【0135】

「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」に類する表現は、これら一般名の直鎖および分枝両方の分子種を含む(分子種中の炭素原子の数は許容する)。他に断らないかぎり、これらの一般名に対する特定の名称は、直鎖の分子種を意味する場合がある。例えば、「ブチル」なる表現は、一般的なブチル置換基であるn-ブチルを意味する。

【0136】

いくつかの態様において、式IIbの化合物は、式(IIbi)、または、それらの薬学的に適合性の塩で表される。



(IIbi)

【0137】

式(IIbi)の代表的な化合物は、

(S)-1-(ジフェニルカルバモイル)-4-N-ペンチル-N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-メチル]カルバモイル]-ピペラジン-2-カルボン酸(L-162,132)；

(S)-4-(ジペンチルカルバモイル)-1-[N-ペンチル-N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]カルバモイル]-ピペラジン-2-カルボン酸；

(S)-4-(ジフェニルカルバモイル)-1-{N-ペンチル-N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]カルバモイル}-ピペラジン-2-カルボン酸；

(S)-1-(ジフェニルカルバモイル)-4-{N-ペンチル-N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-(プロピル)-ビフェニル-4-イル)-メチル]カルバモイル}-ピペラジン-2-カルボン酸；

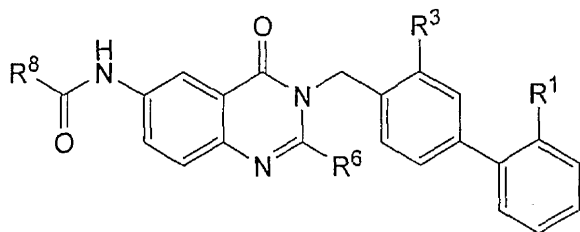
(S)-1-(ジフェニルカルバモイル)-4-{N-ペンチル-N-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-5-プロピル-3-チエニル)フェニル]-メチル]カルバモイル}-ピペラジン-2-カルボン酸；および

(S)-4-(ジペンチルカルバモイル)-1-(ジフェニルカルバモイル)-ピペラジン-2-(3-モルホリノプロピル)カルボキサミドを含む。

【0138】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは米国特許第5,441,959号、特にこの特許の化合物請求項に記載の置換キナゾリノン化合物から選択される。そのような化合

物の典型例は式(IIIa)、またはその薬学的に適合性の塩で表される：



(IIIa)

式中：

R^1 は $-\text{SO}_2\text{NHCO}_2R^{23}$ であり；

10

R^3 は、

(a) ハロゲン (Cl、Br、I、F)、

(b) C_1 - C_4 アルキル、または

(c) CF_3 であり；

R^6 は直鎖 C_1 - C_4 アルキルであり；

R^8 は、

(a) $R^{23'}$ 、

(b) $\text{NR}^{24}R^{23'}$ であり；

R^{23} および $R^{23'}$ は独立に、

(a) アリール、ここでアリールは無置換またはハロゲン (Cl、Br、I、F)、 $\text{N}(R^{24})_2$ 、 CO_2R^{24} 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシル、 NO_2 、 CF_3 、 C_1 - C_4 アルキルチオ、OH、 $-\text{SO}_2\text{N}(R^{24})_2$ 、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_{10} アルケニル、および $\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1$ - C_4 アルキル) ($n=1$ または 2) からなる群より選択される一つもしくは二つの置換基で置換されているフェニルまたはナフチルと定義され、

20

(b) ヘテロアリール、ここでヘテロアリールはN、O、およびSからなる群より選択される1個または2個のヘテロ原子を含みうる、無置換または一もしくは二置換5もしくは6員複素環であって、置換基は-OH、-SH、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 CF_3 、ハロゲン (Cl、Br、I、F)、および NO_2 からなる群より選択されるメンバーであり、

(c) C_3 - C_7 シクロアルキル、

(d) 前述の定義のアリール、前述の定義のヘテロアリール、-OH、-SH、 C_1 - C_4 アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル)、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 $-\text{S}(\text{O})_n(\text{C}_1$ - C_4 アルキル)、 $-\text{CF}_3$ 、ハロゲン (Cl、Br、F、I)、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{H}$ 、 CO_2 -(C_1 - C_4 アルキル)、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル) $_2$ からなる群より選択される置換基で任意で置換された C_1 - C_6 アルキル、あるいは

30

(e) 過フルオロ- C_1 - C_4 アルキルであり；かつ

R^{24} は、

(a) H、

(b) 無置換または前述の定義のアリールもしくは前述の定義のヘテロアリールで置換されている、 C_1 - C_6 アルキル、あるいは

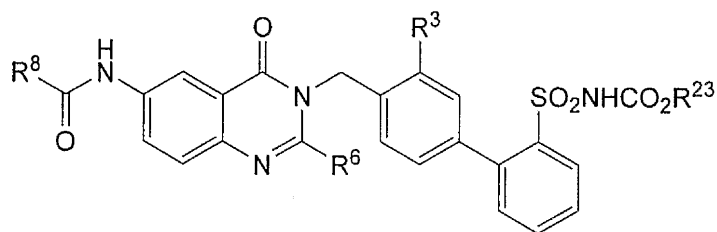
(c) アリールであり；かつ

40

$R^{23'}$ および R^{24} は、一緒の場合、モルホリンまたはピペラジン環を形成し、ここでピペラジン環は窒素上で C_1 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_4 アシルにより置換されていてもよい。

【0139】

式(IIIa)の化合物の一つの態様は下記のものである：



R^3 は、

(a)F、

(b)Me、または

(c) CF_3 であり；

R^6 は直鎖 C_1 - C_4 アルキルであり；

R^8 は $R^{23'}$ であり；

$R^{23'}$ は

(a)アリール、ここでアリールは無置換またはハロゲン(Cl、Br、I、F)、 $N(R^{24})_2$ 、 CO_2R^{24} 、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシル、 NO_2 、 CF_3 、 C_1 - C_4 アルキルチオ、OH、 $-SO_2N(R^{24})_2$ 、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_3 - C_{10} アルケニルおよび $S(O)_n(C_1$ - C_4 アルキル)($n=1$ または2)からなる群より選択される一つもしくは二つの置換基で置換されているフェニルまたはナフチルと定義され、

(b)ヘテロアリール、ここでヘテロアリールはN、O、およびSからなる群より選択される1または2個のヘテロ原子を含みうる、無置換または一もしくは二置換5または6員芳香環であって、置換基は-OH、-SH、 C_1 - C_4 アルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、 CF_3 、ハロゲン(Cl、Br、I、F)、および NO_2 からなる群より選択されるメンバーであり、

(c)無置換または前述の定義のアリール、前述の定義のヘテロアリール、-OH、-SH、 C_1 - C_4 アルキル、 $-O(C_1$ - C_4 アルキル)、 C_3 - C_7 シクロアルキル、 $-CF_3$ 、ハロゲン(Cl、Br、F、I)、 $-N(C_1$ - C_4 アルキル) $_2$ 、もしくは C_3 - C_7 シクロアルキルからなる群より選択される置換基で置換されている C_1 - C_6 アルキルであり；かつ

R^{23} は、

(a)無置換もしくは前述の定義のアリール、前述の定義のヘテロアリール、 C_1 - C_4 アルキル、 CF_3 、 $-O(C_1$ - C_4 アルキル)、 C_3 - C_7 シクロアルキルからなる群より選択される置換基で置換されている C_1 - C_6 -アルキル、または

(b)過フルオロ- C_1 - C_4 -アルキルである。

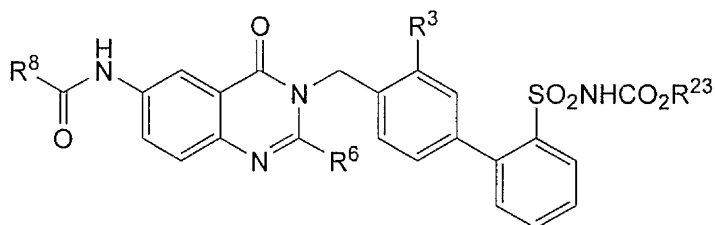
【0140】

この態様は下記によってさらに例示される：

10

20

30



R^{23}	R^3	R^6	R^8
iPn	F	Pr	Ph
iPn	F	Pr	-2-フロイル
iPn	F	Bu	Et
iPn	F	Bu	Pr
iPn	F	Pr	$\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$
iPn	F	Et	-2-フロイル
iPn	F	Et	Ph
iPn	F	Et	-3-ピリジル
iPn	F	Et	-4-ピリジル
iPn	F	Et	-2-ピリジル
$(\text{CH}_2)_2\text{cPr}$	F	Et	Ph
$(\text{CH}_2)_2\text{cPr}$	F	Et	-2-フロイル

式中：

Etはエチルであり、

Prはn-プロピルであり、

cPrはシクロプロピルであり、

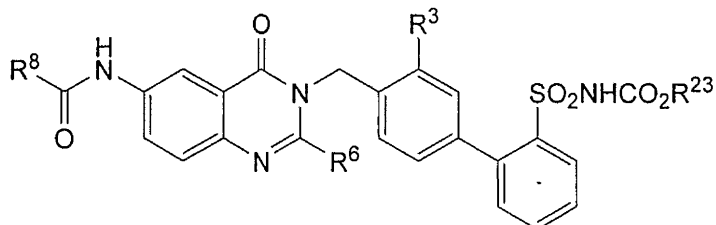
Buはn-ブチルであり、

iPnは3-メチルブチルであり、かつ

Phはフェニルである。

【0141】

式(IIIa)の構造の第二の態様は、 R^{23} 、 R^3 、 R^6 は第一の態様において列挙したとおりであり、全ての他の置換基は以下に列挙するものである：



R^8 は $-\text{NR}^{24}\text{R}^{23'}$ であり；

$R^{23'}$ は無置換またはまたはアリール、ヘテロアリール、 C_1 - C_4 アルキル、 $-\text{O}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル)、 CF_3 、 $\text{NH}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル)、 $\text{N}(\text{C}_1$ - C_4 アルキル) $_2$ 、 C_3 - C_7 シクロアルキルの群から選択される置換基で置換されている、 C_1 - C_6 アルキルであり；

R^{24} は、

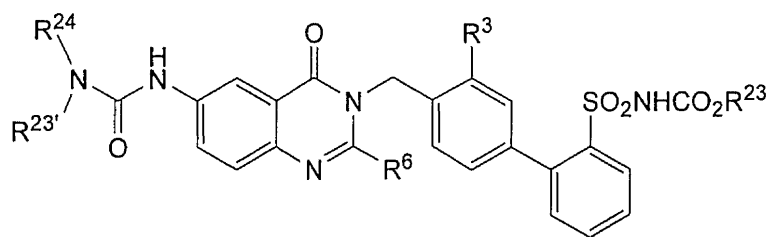
(a)無置換またはアリールもしくはヘテロアリールによって置換されている、 C_1 - C_6 アルキル、あるいは

(b)Hであり；かつ

$R^{23'}$ および R^{24} は、一緒の場合、モルホリンまたはピペラジン環を形成してよく、ここでピペラジン環は窒素上で C_1 - C_4 アルキルまたは C_1 - C_4 アシルにより置換されていてもよい。

【 0 1 4 2 】

この態様を例示する化合物には下記が含まれる：



R^{23}	R^3	R^6	$R^{23'}$	R^{24}
iPn	Me	Pr	iPr	H
Bu	Me	Pr	iPr	H
Bu	F	Pr	iPr	H
iPn	F	Pr	iPr	H
iPn	Me	Pr	iPr	H
Bu	F	Bu	iPr	Me
iPn	F	Pr	iPr	H
$(CH_2)_2cPr$	F	Bu	iPr	Me
$(CH_2)_2cPr$	F	Et	Et	H
Me	F	Et	Et	H
iPn	F	Pr	モルホリノ	
iPn	F	Bu	iPr	Me
iPn	F	Et	iPr	Me
iPn	F	Et	モルホリノ	
Bu	F	Et	モルホリノ	
iPn	F	Bu	ピペラジニル-4-メチル	
Bu	F	Et	iPr	Me
$(CH_2)_2tBu$	F	Pr	iPr	H
tBu	F	Pr	iPr	H
iPr	F	Pr	Me	Me
iHex	F	Et	モルホリノ	
iPn	F	Et	Me	Me
$(CH_2)_2cPr$	F	Et	iPr	H
$(CH_2)_2cPr$	F	Et	iPr	Me
L-163,579				
iPn	F	Me	iPr	H
iPn	F	Me	iPr	Me
$(CH_2)_2cPr$	F	Me	Me	Me
iBu	F	Et	iPr	Me
iPn	F	Et	iPr	Me

式中：

Meはメチルであり、

Etはエチルであり、

Prはn-プロピルであり、

cPrはシクロプロピルであり、

iPrはイソプロピルであり、

Buはn-ブチルであり、

iBuはイソブチルであり、

10

20

30

40

50

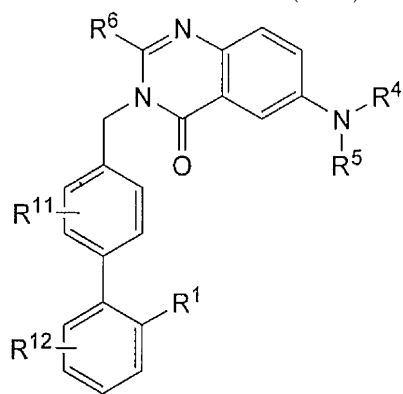
tBuはt-ブチルであり、
iPnは3-メチルブチルであり、かつ
iHexは4-メチルペンチルである。

【0143】

式(IIIa)の化合物に関する前述の態様において、ヘテロアリール置換基は、窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される1から3個のヘテロ原子を含む任意の5または6員芳香環、例えば、ピリジル、チエニル、フリル、ピラゾリル、ピロリル、イミダゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、トリアゾリル、およびチアゾリルを意味する。

【0144】

他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは米国特許第5,385,894号、特にこの特許の化合物請求項に記載の二置換6-アミノキナゾリノン化合物から選択される。そのような化合物の典型例は式(IVa)、またはその薬学的に適合性の塩で表される：



(IVa)

式中：

R¹は

- (a) CO₂R₂、
- (b) テトラゾル-5-イル、
- (c) NHSO₂CF₃、
- (d) SO₂NHCOR³、または
- (e) SO₂NH-ヘテロアリールであり；

R²は

- (a) 水素、または
- (b) C₁-C₆アルキルであり；

R³は

- (a) C₁-C₆アルキル、
- (b) C₃-C₇シクロアルキル、
- (c) フェニル、
- (d) 置換基がF、Cl、Br、C₁-C₄アルコキシ、過フルオロC₁-C₄アルキル、ジ-(C₁-C₄-アルキル)アミノ、もしくはCO₂R²である、置換フェニル、
- (e) 置換基がC₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂R₂、モルホリニル、C₁-C₄アルキルピペラジニル、CF₃、チオ、C₁-C₄アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、ヘテロアリール、NH₂、もしくはアリールである、置換C₁-C₈アルキル、または
- (f) ヘテロアリールであり；

R⁴は

- (a) C₁-C₆アルキル、
- (b) 置換基がC₃-C₇シクロアルキル、C₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂R₂、モルホリニル、C₁-C₄アルキルピペラジニル、CF₃、C₁-C₄アルキルチオ、C₁-C₄アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、-CHO、O(C₂-C₃アルキル-O-)_nC₁

-C₃アルキル(n=1-5)、もしくはNHCO₂(C₁-C₆-アルキル)である、置換C₁-C₆アルキル。

(c)C₂-C₆アルケニル、

(d)フェニルC₁-C₆アルキル、

(e)フェニル基上の置換基がヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、F、Cl、I、Br、NO₂、シアノ、CO₂R²、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、-Oベンジル、CF₃、フェニル-C₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄アルキルチオ、C₁-C₄-アルキルスルフィニル、-OP(O)(O-ベンジル)₂、もしくはC₁-C₄アルキルスルホニル、アミノ、P(O)(OH)₂、C₁-C₄アルキル、-OP(O)(O-C₁-C₆アルキル)₂、OP(O)(OH)₂、OCO(CH₂)₂COOH、OSO₃H、もしくはO(C₂-C₃アルキル-O-)_nC₁-C₃アルキルである、置換フェニルC₁-C₆アルキル、

(f)ヘテロアリールC₁-C₆アルキル、または

(g)ヘテロアリール基上の置換基がF、Cl、NO₂、CO₂R²、もしくはジ-(C₁-C₄アルキル)アミノである、置換ヘテロアリールC₁-C₆アルキルであり；

R⁵は

(a)CO₂R⁷、

(b)CONR⁸R⁹、

(c)COR¹⁰、

(d)SO₂NR⁸R⁹、または

(e)SO₂R¹⁰であり；

R⁶は

(a)C₁-C₆アルキル、

(b)置換基がC₃-C₇シクロアルキル、ベンジルもしくはC₁-C₄-アルコキシである、置換C₁-C₆アルキル、

(c)シクロプロピルであり；

R⁷は

(a)C₁-C₆アルキル、

(b)置換基がC₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂R²、モルホリニル、C₁-C₄アルキルピペラジニル、C₁-C₄アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、もしくはO(C₂-C₃アルキル-O-)_nC₁-C₃アルキルである、置換C₁-C₆アルキル、

(c)フェニルC₁-C₆アルキル、

(d)フェニル基上の置換基がヒドロキシ、C₁-C₄アルコキシ、F、Cl、NO₂、シアノ、CO₂R²、ジ(C₁-C₄アルキル)アミノ、CF₃、フェニルC₁-C₄-アルコキシ、C₁-C₄アルキルチオ、C₁-C₄-アルキルスルフィニル、C₁-C₄アルキルスルホニル、もしくはO(C₂-C₃アルキル-O-)_nC₁-C₃アルキルである、置換フェニルC₁-C₆アルキル、

(e)ヘテロアリールC₁-C₆アルキル、または

(f)ヘテロアリール基上の置換基がF、Cl、NO₂、CO₂R²、もしくはジ-(C₁-C₄アルキル)アミノである、置換ヘテロアリールC₁-C₆アルキルであり；

R⁸は

(a)水素、または

(b)C₁-C₆アルキルであり；

R⁹は

(a)C₁-C₆アルキル、または

(b)置換基がC₁-C₄アルコキシ、ヒドロキシ、ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノ、CO₂R²、モルホリニル、C₁-C₄アルキルピペラジニル、C₁-C₄アルキルスルフィニル、もしくはC₁-C₄アルキルスルホニルである、置換C₁-C₆アルキル、

(c)過フルオロ C₁-C₆アルキル、

(d)フェニル、

(e)ヘテロアリールであるか、あるいは

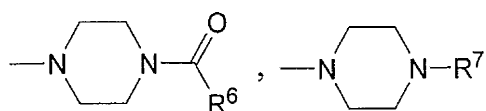
R⁸およびR⁹は一緒になってモルホリノ、

10

20

30

40



であり；

R^{10} は

(a) フェニル、

(b) 置換基がF、Cl、Br、I、 C_1 - C_4 -アルコキシ、 C_1 - C_4 アルキル、 NO_2 、シアノ、 OC_6H_5 、 CO_2R_2 、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 CF_3 、 C_1 - C_4 アルキルチオ、 C_1 - C_4 -アルキルスルフィニル、 C_1 - C_4 アルキルスルホニル、 $-OPO(OC_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $OPO(OH)_2$ 、 $OPO(O-ベンジル)_2$ 、 $OCO(CH_2)_2COOH$ 、 OSO_2OH 、 $-PO(OC_1-C_6-アルキル)_2$ 、 $-PO(OH)_2$ 、OBn、もしくは $O-(C_2-C_3アルキル-0)_nC_1-C_3アルキル$ である、置換フェニル、

(c) フェニル Cl - C_6 アルキル、

(d) ヘテロアリール、

(e) Cl - C_6 アルキル、

(f) 置換基が C_3 - C_7 シクロアルキル、 C_1 - C_4 アルコキシ、ヒドロキシ、ジ-(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 CO_2R^2 、モルホリニル、 C_1 - C_4 アルキルピペラジニル、 CF_3 、チオ、 C_1 - C_4 アルキルスルフィニル、 C_1 - C_4 アルキルスルホニル、イミダゾリル、 $-N(COC_1-C_6アルキル)ピペラジニル$ 、もしくは N -アリール-ピペラジニルである、置換 C_1 - C_6 アルキル、

(g) フェニル基上の置換基がヒドロキシ、 C_1 - C_4 アルコキシ、F、Cl、 NO_2 、シアノ、 CO_2R^2 、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、 CF_3 、フェニル C_1 - C_4 アルコキシ、チオ、 C_1 - C_4 アルキルスルフィニル、もしくは C_1 - C_4 -アルキルスルホニルである、置換フェニル C_1 - C_6 アルキル、または

(h) C_3 - C_7 シクロアルキルであり。

R^{11} は

(a) 水素、

(b) F、Cl、BrもしくはI

(c) C_1 - C_4 アルキル、

(d) C_1 - C_4 アルコキシであり、

R^{12} は

(a) 水素、

(b) C_1 - C_5 アルキル、

(c) フェニル、

(d) 置換基が C_1 - C_4 アルコキシ、F、Cl、 CO_2R^2 、ジ(C_1 - C_4 アルキル)アミノ、チオ、 C_1 - C_4 アルキルスルフィニル、 C_1 - C_4 アルキルスルホニルである、置換フェニルである。

【0145】

前述の態様のいくつかにおいて、ヘテロアリールなる用語は、O、S、またはNから選択される1から3個のヘテロ原子を含む、無置換、一置換または二置換5または6員芳香環を意味し、置換基は C_1 - C_4 アルキル、F、Cl、 CO_2R^2 、またはジ-(C_1 - C_4 アルキル)アミノからなる群より選択される。

【0146】

表の形式で例示する特定の態様において、下記の表中で定義する略語を用いる：

10

20

30

40

略語表			
Me	メチル	iPn	イソペンチル
Et	エチル	Hex	n-ヘキシル
Pr	n-プロピル	cHex	シクロヘキシル
iPr	イソプロピル	Boc	ブチルオキシカルボニル
cPr	シクロプロピル	Ph	フェニル
Bu	n-ブチル	Bn	ベンジル
iBu	イソブチル	Bz	ベンゾイル
tBu	tertブチル	TET	テトラゾル-5-イル
Pn	n-ペンチル	PIP	ピペラジニル

10

【0147】

式(IVa)の化合物の第一の特定の態様において、 R^5 は CO_2R^7 である。この態様の一つのクラスは：

R^1 はテトラゾル-5-イルまたは SO_2NHCOR^3 または $NHSO_2CF_3$ であり

R^3 は

20

a) フェニル、

b) 置換基がF、Cl、Br、Iもしくは C_1-C_4 アルコキシである、置換フェニル、

c) ジ-(C_1-C_4 -アルキル)アミノもしくは NH_2 で置換されている C_1-C_8 アルキル、または

d) C_3-C_7 -シクロアルキルであり；

R^4 は

a) C_2-C_6 アルキル、

b) 置換基がCHO、 $CO_2C_1-C_4$ アルキル、 CO_2H 、 OC_1-C_4 アルキル、シクロヘキシル、フェニル、 $NHCO_2tBu$ である、置換 C_2-C_6 アルキル、

c) ベンジル、

d) フェニル基上の置換基がF、Cl、Br、I、OH、 $OP(OC_1-C_4アルキル)_2$ 、 $OP(Oベンジル)_2$ 、

$OP(OH)_2$ 、 $-PO(OC_1-C_4アルキル)_2$ 、 $-PO(Oベンジル)_2$ 、 $OP(OH)_2$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $N(C_1-C_4アルキル)_2$ 、Oベンジルである、置換ベンジル、

30

e) CH_2 -ヘテロアリールまたは

f) C_3-C_6 アルケニルであり；

R^6 は

a) C_1-C_6 アルキル、

b) 置換基が-ベンジル、 $-C_1-C_3$ アルキル、もしくは $-OC_1-C_4$ アルキルである、置換 C_1-C_6 アルキル、または

c) シクロプロピルであり；

R^7 は

a) C_1-C_6 アルキル、

b) ベンジル、

c) C_2-C_4 アルキル-O- C_1-C_4 アルキルまたは

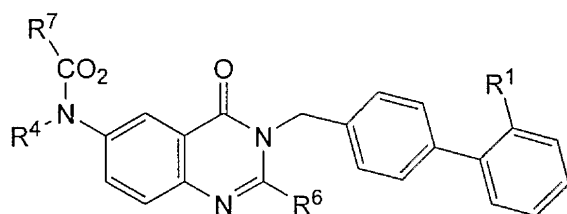
d) フェニルであり；

40

R^{11} および R^{12} は水素である、式(IVa)の化合物で表される。

【0148】

この態様の第一のクラスを例示するものは、下記の式(IVa)の化合物(化合物番号指定)である：



R ⁶	R ¹	R ⁷	R ⁴
Pr	TET	iBu	Et
Bu	TET	iBu	Bn
Bu	TET	tBu	Me
Pr	TET	iBu	Bu
Pr	TET	Et	Me
Pr	TET	iPr	Me
Pr	TET	Me	Me
Pr	TET	Bu	Me
Pr	TET	iBu	Pr
Pr	TET	iBu	Allyl
Pr	TET	iBu	Pn
Pr	TET	iBu	Pn
Pr	TET	iBu	(CH ₂) ₃ Ph
Pr	TET	Me	Bn
Pr	TET	iBu	Bn
Pr	TET	Pr	Bn
Pr	TET	Bu	Bn
Pr	TET	Bn	Bz
Pr	TET	Hex	Bn
Pr	TET	tBu	Bn
Pr	TET	(CH ₂) ₂ OMe	Bn
Pr	TET	Pr	CH ₂ cHex
Pr	TET	Bu	Bu
Pr	TET	(CH ₂) ₂ OEt	(CH ₂) ₂ OMe
Et	TET	iBu	Me
Et	TET	iBu	Bn
iBu	TET	iBu	Me
iBu	TET	iBu	Bn

10

20

30

40

R ⁶	R ¹	R ⁷	R ⁴
Me	TET	iBu	Bn
Me	TET'	iBu	Me
Pr	SO ₂ NHCOPh	iBu	Me
Pr	TET	Et	Bn
Pr	TET	Ph	CH ₂ -2-Pyr
Et	TET	tBu	Bn
Et	TET	Bn	Bn
Bu	SO ₂ NHBz	iBu	Bn
Pr	SO ₂ NHBz	Bu	Bn
Pr	SO ₂ NHCOcPr	iBu	Bn
Pr	SO ₂ NHCOcPr	iBu	Me
Pr	TET	Pr	CH ₂ -4-Pyr
Pr	TET	(CH ₂) ₂ OMe	Me
Pr	TET	Pr	CH ₂ -3-Pyr
Pr	TET	Pr	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	(CH ₂) ₂ OMe	CH ₂ -4-Pyr
CH ₂ OMe	TET	iBu	Me
CH ₂ OMe	TET	Pr	CH ₂ -2-Pyr
Pr	SO ₂ NHBz	Bn	Pn
Pr	TET	Et	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	Pr	Bn-4-NO ₂
Pr	TET	Pr	Bn-4-NH ₂
Pr	TET	Pr	Bn-4-NMe ₂
H	TET	iBu	Me

10

20

30

【0149】

式(IVa)の化合物の第二の特定の態様において、R⁵はCONR⁸R⁹である。この態様の一つのクラスは：

40

R¹はテトラゾル-5-イルまたはSO₂NHCOR³またはNHSO₂CF₃であり、

R³は

- a) フェニル、
- b) 置換基がF、Cl、Br、IもしくはC₁-C₄アルコキシである、置換フェニル、
- c) ジ-(C₁-C₄-アルキル)アミノもしくはNH₂で置換されているC₁-C₈アルキル、または
- d) C₃-C₇-シクロアルキルであり；

R⁴は

- a) C₂-C₆アルキル、
- b) 置換基がCHO、CO₂C₁-C₄アルキル、CO₂H、OC₁-C₄アルキル、シクロヘキシル、フェニル

50

、もしくは NHCO_2Bu である、置換 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキル、

c)ベンジル、

d)フェニル基上の置換基がF、Cl、Br、I、OH、 $\text{OPo}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $\text{OPo}(\text{Oベンジル})_2$ 、 $\text{OPo}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Oベンジル})_2$ 、 $-\text{OPo}(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{アルキル})_2$ 、もしくはOベンジルである、置換ベンジル、

e) CH_2 -ヘテロアリール、または

f) $\text{C}_3\text{-C}_6$ アルケニルであり；

R^6 は

a) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、

b)置換基が-ベンジル、 $-\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル、もしくは $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ アルキルである、置換 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、または

c)シクロプロピルであり；

R^8 は

a) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルまたは

b)水素であり；

R^9 は

a) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、または

b) R^8 およびそれらが結合している窒素と一緒にいる場合、モルホリニル、 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ ピペラジニル、 $\text{N}-(\text{COC}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ ピペラジニル、もしくはN-アリール-ピペラジニル環系を形成し、

R^{11} および R^{12} は水素である、式(IIa)の化合物で表される。

【0150】

この第二の態様の第一のクラスを例示するものは、下記の式(IVa)の化合物(化合物番号指定)である：

R^6	R^1	$\text{N}(\text{R}^8)\text{R}^9$	R^4
Bu	TET	$\text{N}(\text{Me})\text{iPr}$	Me
Pr	TET	$\text{N}(\text{Pn})_2$	Me
Pr	TET	$\text{N}(\text{Me})\text{Pr}$	Bn
Pr	TET	$\text{N}(\text{Me})\text{Et}$	Bn
Pr	TET	モルホリノ	Bn
Et	TET	NHPr	Bn
Pr	TET	$\text{N}(\text{Me})\text{iPr}$	Bn-4-F
Pr	TET	$\text{N}(\text{Me})\text{iPr}$	$\text{CH}_2\text{-2-Pyr}$

【0151】

式(IVa)の化合物の第三の特定の態様において、 R^5 は COR^{10} である。この態様の一つのクラスは：

R^1 はテトラゾル-5-イル、 $\text{SO}_2\text{NHCOR}^3$ または NHSO_2CF_3 であり；

R^3 は

a)フェニル、

b)置換基がF、Cl、Br、Iもしくは $\text{C}_1\text{-C}_4$ アルコキシである、置換フェニル、

c)ジ- $(\text{C}_1\text{-C}_4\text{アルキル})$ アミノもしくは NH_2 で置換されている $\text{C}_1\text{-C}_8$ アルキル、または

d) $\text{C}_3\text{-C}_7$ -シクロアルキルであり；

R^4 は

a) $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキル、

b)置換基が CHO 、 $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4$ アルキル、 CO_2H 、 $\text{OC}_1\text{-C}_4$ アルキル、シクロヘキシル、フェニル、もしくは NHCO_2tBu である、置換 $\text{C}_2\text{-C}_6$ アルキル、

10

20

30

40

50

c) ベンジル、
 d) フェニル基上の置換基がF、Cl、Br、I、OH、 $\text{OPO}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $\text{OPO}(\text{Oベンジル})_2$ 、 $\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OC}_1\text{-C}_4\text{-アルキル})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{Oベンジル})_2$ 、 $-\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 NO_2 、 NH_2 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_4\text{アルキル})_2$ 、Oベンジル、 $\text{OC}_1\text{-C}_4\text{アルキル}$ 、 COOH 、もしくは CO_2CH_3 である、置換ベンジル、

e) CH_2 -ヘテロアリールまたは

f) $\text{C}_3\text{-C}_6$ アルケニルであり；

R^6 は

a) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、

b) 置換基が-ベンジル、 $-\text{C}_1\text{-C}_3$ アルキル、もしくは $-\text{OC}_1\text{-C}_4$ アルキルである、置換 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルまたは

c) シクロプロピルであり；

R^{10} は

(a) フェニル

(b) 置換基がF、Cl、Br、I、メトキシ、メチル、 CF_3 、 SMe 、 SO_2Me 、OH、 $\text{OPO}(\text{O-C}_1\text{-C}_4\text{アルキル})_2$ 、 $\text{OPO}(\text{OH})_2$ 、 $\text{OPO}(\text{OBn})_2$ 、 $\text{CO}_2\text{C}_1\text{-C}_4\text{アルキル}$ 、 COOH 、Oベンジルもしくは OC_6H_5 である、置換フェニル、

(c) ベンジル、

(d) ヘテロアリール、

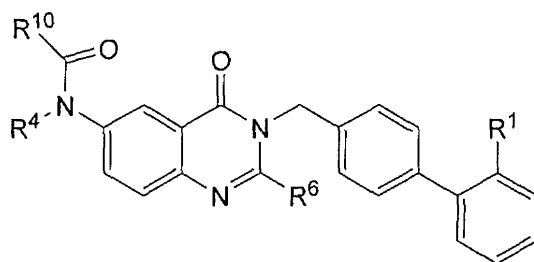
(e) $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキル、または

(f) イミダゾール、ピペラジン、モルホリニル、 $\text{N}-(\text{C}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ ピペラジニル、 $\text{N}-(\text{COC}_1\text{-C}_6\text{アルキル})$ ピペラジニル、もしくは N -アリール-ピペラジニルで置換されている置換 $\text{C}_1\text{-C}_6$ アルキルであり；

R^{11} および R^{12} は水素である、式(IVa)の化合物で表される。

【0152】

この第三の態様の第一のクラスを例示するものは、下記の式(IVa)の化合物(化合物番号指定)である：



R^6	R^1	R^{10}	R^4
Pr	TET	Ph	Pn
Pr	TET	Bn	Pn
Pr	TET	4-Pyr	Pn
Pr	TET	Ph	Bn
Pr	TET	Ph-4-Cl	Pn
Pr	TET	Ph-4-Cl	Pn
Pr	TET	Ph-4-Ome	4-メチルペンチル

R ⁶	R ¹	R ¹⁰	R ⁴
Pr	TET	2-フリル	Pn
Pr	TET	3-メチルブチル	
Pr	TET	Bu	Bn
Pr	TET	Ph-4-F	Pn
Pr	TET	Ph-4-F	Bu
Pr	TET	Ph-4-Me	Pn
Pr	TET	Ph-3-Br	Pn
Pr	TET	3-メチルブチル	Bn-4-OH
Pr	TET	Bu	Bu
Et	TET	Ph	Bn
Pr	TET	Ph-4-CF ₃	Pn
Et	TET	Ph-4-F	Pn
1-メチルペンチル	TET	Ph-4-F	Pn
Et	TET	Ph-4-F	Bu
Et	TET	Ph	Bn-4-F
cPr	TET	Ph	Bn
cPr	TET	Ph	Pn
1-メチル-3-フェネチル	TET	Ph	Bn
cPr	TET	Ph	Bn
cPr	TET	Ph	Bn
Pr	TET	4-Py	Bu
Me	TET	Ph	Bn
iPr	TET	Ph	Bn
Et	SO ₂ NHBz	Ph	Bn
Pr	TET	3-Pyr	Pn
Pr	SO ₂ NHCOcPr	Ph	Pn
Pr	SO ₂ NHBz	Ph	Pn
Et	TET	4-Pyr	Bn
Pr	TET	Ph-4-SMe	Pn
Pr	TET	Ph	Pr
Et	TET	Ph-2-Cl	Bn
Et	TET	Ph-2-Cl	Bn-2-Cl
Pr	TET	Ph-4-SOMe	Pn
Pr	TET	Ph	(CH ₂)CHO
Pr	TET	Ph-4-SO ₂ Me	Pn

10

20

30

40

R ⁶	R ¹	R ¹⁰	R ⁴
Et	TET	Ph	Bn-2-Cl
Et	TET	Ph	CH ₂ CH=CMe ₂
Pr	SO ₂ NHCOCPr	Me	Pr
Pr	SO ₂ NHCOCPr	cPr	Pn
Pr	SO ₂ NHCOCPr	Me	Pn
Pr	SO ₂ NHCOPh	cPr	Pr
Pr	TET	Ph-4-F	Pr
Et	TET	Ph	iPn
iPr	TET	Ph	Bn-2-Cl
iPr	TET	cPr	Bn
iPr	TET	cPr	Bn-2-Cl
H	TET	Ph	Bn
H	TET	Ph	Bn-2-Cl
Et	TET	Ph	Bn-4-Cl
Et	TET	Ph	Bn-4-F
Et	TET	Ph	Bn-3-Et
1-エチル-エチル	TET	Ph	Bn
1-エチル-エチル	TET	Ph	Bn-2-Cl
Pr	TET	Ph	iBu
Pr	TET	Ph	(CH ₂) ₃ CO ₂ Et
Pr	NHSO ₂ CF ₃	Ph	Pn
Pr	TET	Ph	(CH ₂) ₃ CO ₂ H
Me	TET	Ph	Bn-2-Cl
Me	TET	4-Pyr	Bn
Pr	SO ₂ NHCOCPr	Me	Me
Pr	TET	Ph	CH ₂ CO ₂ Et
Me	TET	4-Pyr	Bn-2-Cl
Me	TET	4-Pyr	CH ₂ CH=CMe ₂
Et	TET	Ph	Bn-4-I
Pr	TET	2-チエニル	Pn
Pr	TET	2-チエニル	Me
iPr	TET	Ph	Bn-4-I
Et	TET	Ph-4-I	Bn
Et	TET	Ph	Bz-2-I
Et	TET	2-チエニル	Bn

10

20

30

40

R ⁶	R ¹	R ¹⁰	R ⁴
(L-161,638)			
Pr	TET	4-Pyr	(CH ₂) ₂ OMe
Pr	TET	Ph	CH ₂ CO ₂ H
CH ₂ OMe	TET	Ph-4-Cl	Pn
Et	TET	2-フロイル	Bn
Pr	TET	2-チエニル	Bn
Pr	TET	2-チエニル	Et
Pr	TET	2-フロイル	Et
Pr	TET	Ph-2-OMe	Bn
Pr	TET	Ph-2-OMe	Pr
Pr	TET	Ph-4-OBn	Pn
Pr	TET	Ph-4-OBn	Pr
Pr	TET	Ph-4-OH	Pn
Pr	TET	Ph-4-OH	Pr
Pr	TET	CH ₂ イミダゾール	Bn
Pr	TET	CH ₂ PIPBoc	Bn
Pr	TET	3-Pyr	Bn
Pr	TET	2-Pyr	Bn
Pr	TET	Ph	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	Ph	CH ₂ -4-Pyr
Pr	TET	4-Pyr	Bn
Pr	TET	2-Pyr	Bn
Pr	TET	Ph	CH ₂ -3-Pyr
Pr	TET	Ph	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	Ph-4-OPO(OBn) ₂	Pn
Pr	TET	Ph-4-OH	Bu
Pr	TET	4-Pyr	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	Ph-4-OP(OH) ₂	Pn
Pr	TET	Ph-4-OH	Bn
Pr	TET	2-フロイル	CH ₂ -2-Pyr
Pr	TET	Ph-4-OPO(ONa) ₂	Bu

10

20

30

40

【0153】

式(IVa)の化合物の第四の態様において、R⁵はSO₂R¹⁰である。この態様の一つのクラスは：

R¹はテトラゾル-5-イル、SO₂NHSO₂CF₃またはNHSO₂CF₃であり；

R³は

(a)フェニル、

(b)置換基がF、Cl、Br、IもしくはC₁-C₄アルコキシである、置換フェニル、

50

- (c) ジ-(C₁-C₄アルキル)アミノもしくはNH₂で置換されているC₁-C₈アルキル、または
 (d) C₃-C₇-シクロアルキルであり；

R⁴は

- (a) C₂-C₆アルキル、
 (b) 置換基がCHO、CO₂C₁-C₄アルキル、CO₂H、OC₁-C₄アルキル、シクロヘキシル、フェニル、もしくはNHCO₂tBuである、置換C₁-C₆アルキル、
 (c) ベンジル、
 (d) フェニル基上の置換基がF、Cl、Br、I、OH、OP(OC₁-C₄アルキル)₂、OP(Oベンジル)₂、OP(OH)₂、-PO(OC₁-C₄-アルキル)₂、-PO(Oベンジル)₂、-OP(OH)₂、NO₂、NH₂、N(C₁-C₄アルキル)₂、もしくはOベンジルである、置換ベンジル、
 (e) CH₂-ヘテロアリールまたは
 (f) C₃-C₆アルケニルであり；

R⁶は

- (a) C₁-C₆アルキル、
 (b) 置換基が-ベンジル、-C₁-C₃アルキル、もしくは-OC₁-C₄アルキルである、置換C₁-C₆アルキルまたは
 (c) シクロプロピルであり；

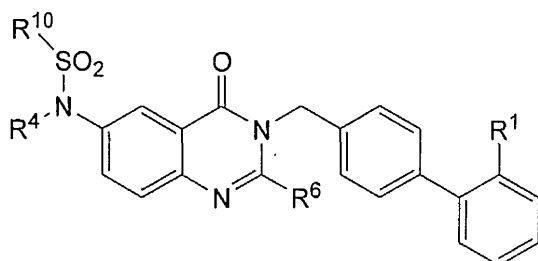
R¹⁰は

- (a) フェニル
 (b) 置換基がF、Cl、Br、I、メトキシ、メチル、CF₃、SMe、SOMe、SO₂Me、OH、OP(O-C₁-C₄アルキル)₂、OP(OH)₂、OP(OBn)₂、CO₂C₁-C₄アルキル、もしくはCOOHである、置換フェニル、
 (c) ベンジル、
 (d) ヘテロアリール、
 (e) C₁-C₆アルキル、または
 (f) イミダゾール、ピペラジン、モルホリニル、N-(C₁-Cアルキル)-ピペラジニル、N-(COC₁-C₆アルキル)-ピペラジニル、もしくはN-アリール-ピペラジニルで置換されている置換C₁-C₆アルキルであり；

R¹¹およびR¹²は水素である、式(IVa)の化合物で表される。

【0154】

第四の態様のこのクラスを例示するものは、下記の式(IVa)の化合物(化合物番号指定)である：



R ⁶	R ¹	R ¹⁰	R ⁴
Pr	TET	Bu	Bn
Et	TET	Pr	Pn
Et	TET	Bu	Pn
Et	TET	Pr	(CH ₂) ₃ NHBoc
Et	TET	Pr	Bn

【0155】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは米国特許第5,545,651号、特にこ

10

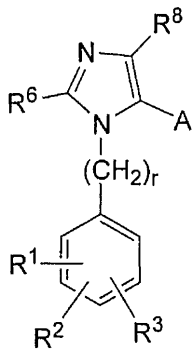
20

30

40

50

の特許の化合物請求項に記載のイミダゾール化合物から選択される。そのような化合物の典型例は式(VI)、およびこれらの化合物の薬学的に適合性の塩で表される：



(VI)

10

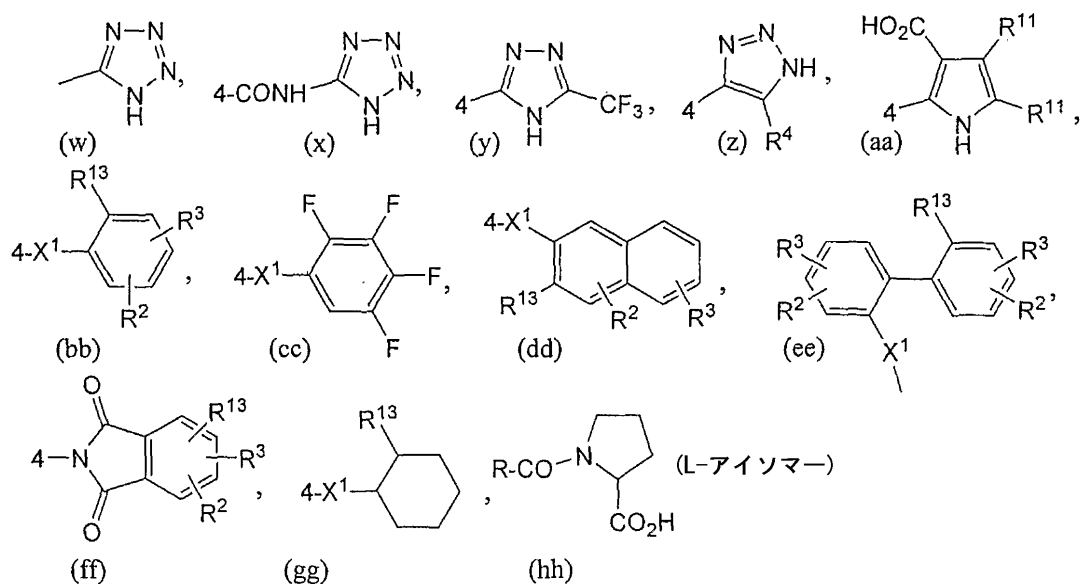
式中：

R^1 はメタまたはパラ位にあり、かつ

- (a) 4- CO_2H 、
- (b) - CH_2CO_2H 、
- (c) - $C(CF_3)_2OH$ 、
- (d) - $CONHNHSO_2CF_3$ 、
- (e) 4- $CONHCH(CO_2H)CH_2C_6H_5$ (L-異性体)、
- (f) 4- $CONHOR^{12}$ 、
- (g) - $CONHSO_2R^{10}$ 、
- (h) - $CONHSO_2NHR^9$ 、
- (i) - $C(OH)R^9PO_3H_2$ 、
- (j) - $NHCOCF_3$ 、
- (k) - $NHCONHSO_2R^{10}$ 、
- (l) - $NHPO_3H_2$ 、
- (m) 4- $NHSO_2R^{10}$ 、
- (n) - $NHSO_2NHCOR^{10}$ 、
- (o) - OPO_3H_2 、
- (p) - OSO_3H 、
- (q) - PO_3H_2 、
- (r) - $PO(OH)R^9$ 、
- (s) - SO_3H 、
- (t) - SO_2NHR^9 、
- (u) - SO_2NHCOR^{10} 、
- (v) - $SO_2NHCONHR^9$ 、

20

30



10

(ii) $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{10}$ であり； R^2 は独立に

- (a) H、
- (b) ハロ (F、Cl、Br、I)、
- (c) Cl-4-アルキル、
- (d) Cl-4-アルコキシ、
- (e) Cl-4-アシルオキシ、
- (f) Cl-4-アルキルチオ、
- (g) Cl-4-アルキルスルフィニル、
- (h) Cl-4-アルキルスルホニル、
- (i) $-(\text{Cl}-4\text{-アルキル})-\text{OH}$ 、
- (j) $-(\text{Cl}-4)\text{-アルキル-アリール}$ 、
- (k) $-\text{CO}_2\text{H}$ 、
- (l) $-\text{CN}$ 、
- (m) テトラゾル-5-イル、
- (n) $-\text{CONHOR}^{12}$ 、
- (o) $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$ 、
- (p) $-\text{NH}_2$ 、
- (q) Cl-4-アルキルアミノ、
- (r) Cl-4-ジアルキルアミノ、
- (s) $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、
- (t) $-\text{NO}_2$ 、
- (u) フリル、

30

(v) フェニルまたはハロ、Cl-4-アルキル、Cl-4-アルコキシ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、Cl-4-アルキルチオ、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、Cl-4-アルキルアミノ、Cl-4-ジアルキルアミノ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、アセチルからなる群より選択される一つまたは二つの置換基で置換されていてもよいフェニルであり；

40

 R^3 は独立に

- (a) H、
- (b) ハロ、
- (c) Cl-4-アルキル、
- (d) Cl-4-アルコキシ、または
- (e) $-(\text{Cl}-4\text{-アルキル})-(\text{C}_1\text{-C}_4\text{-アルコキシ})$ であり；

 R^4 は

50

- (a) -CN、
 (b) -NO₂、または
 (c) -CO₂R¹¹であり；

R⁵は

- (a) H、
 (b) C₁₋₆-アルキル、
 (c) C₃₋₆-シクロアルキル、
 (d) C₂₋₄-アルケニル、または
 (e) C₂₋₄-アルキニルであり；

R⁶は

- (a) C₁₋₁₀-アルキル、
 (b) C₃₋₁₀-アルケニル、
 (c) C₃₋₁₀-アルキニル、
 (d) C₃₋₈-シクロアルキル、
 (e) C₃₋₄-シクロアルケニル、
 (f) -C₁₋₃-アルキル-(C₃₋₈-シクロアルキル)、
 (g) -C₁₋₃-アルケニル-(C₅₋₁₀-シクロアルキル)、
 (h) -C₁₋₃-アルキニル-(C₅₋₁₀-シクロアルキル)、
 (i) -(CH₂)_sS(CH₂)_mR⁵、または
 (j) フェニル環上にハロ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシもしくは-NO₂からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R⁷は

- (a) C₁₋₆-アルキル、
 (b) C₃₋₆-シクロアルキル、
 (c) アリール、または
 (d) フェニル環上にハロ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシもしくは-NO₂からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R⁸は

- (a) H、
 (b) ハロゲン(F、Cl、Br、I)、
 (c) フェニル、もしくはハロゲン(F、Cl、Br、I)、C₁₋₄-アルキル、-OH、C₁₋₄-アルコキシ、
 -NO₂、-NR²⁶R²⁷、-NR²⁶COR¹¹、-NR²⁶CO₂R⁷、-S(O)_rR¹⁰、-SO₂NR²⁶R²⁷、-NR²⁶SO₂R¹⁰、
 -CF₃で置換されていてもよいフェニルフェニル、
 (d) 下記で置換されていてもよいC₁₋₆-アルキル

- i) OR²⁵、
 ii) S(O)_rR¹⁰、
 iii) NR²³R²⁴、
 iv) NR²⁶COR¹¹、
 v) NR²⁶CO₂R⁷、
 vi) NR²⁶CONR²³R²⁴、
 vii) OCONR²³R²⁴、
 viii) OCOR¹¹、
 ix) アリール、

- (e) C₂₋₆-アルケニル、
 (f) -C₁₋₄-アルキル-アリール、
 (h) C₁₋₄-アルコキシ、
 (i) C_vF_{2v+1}(v=1から3)、
 (j) -S(O)_rR¹⁰、
 (k) -S(O)₂NR²³R²⁴、
 (l) -CONR²³R²⁴、

10

20

30

40

50

(m) -COR⁷、または
(n) -CO₂R¹²であり；

R⁹は

- (a) H、
- (b) C₁₋₅-アルキル、
- (c) アリール、
- (d) -(C₁₋₄-アルキル)-アリール、
- (e) ヘテロアリール、または
- (f) C₃₋₅-シクロアルキルであり；

R¹⁰は

- (a) アリール、
- (b) C₃₋₇-シクロアルキル、
- (c) C₁₋₄-過フルオロアルキル、
- (d) アリール、ヘテロアリール、-OH、-SH、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシ、C₁₋₄-アルキルチオ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂R¹²、-NH₂、C₁₋₄-アルキルアミノ、C₁₋₄-ジアルキルアミノ、-PO₃H₂からなる群より選択される置換基で置換されていてもよいC₁-C₄-アルキル、または
- (e) ヘテロアリールであり；

R¹¹、R^{11a}およびR^{11b}は独立に

- (a) H、
- (b) C₁₋₆-アルキル、
- (c) C₃₋₆-シクロアルキル、
- (d) アリール、
- (e) -(C₁₋₅-アルキル)-アリール、または
- (f) ヘテロアリールであり；

R¹²は

- (a) H、
- (b) メチル、または
- (c) フェニル環上にハロ、C₁₋₄-アルキル、C₁₋₄-アルコキシもしくは-NO₂からなる群より選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R¹³は

- (a) -CO₂H、
- (b) -CH₂CO₂H、
- (c) -C(CF₃)₂OH、
- (d) -CONHNHSO₂CF₃、
- (e) -CONHOR¹²、
- (f) -CONHSO₂R¹⁰、
- (g) -CONHSO₂NHR⁹、
- (h) -C(OH)R⁹PO₃H₂、
- (i) -NHCOCF₃、
- (j) -NHCONHSO₂R¹⁰、
- (k) -NHPO₃H₂、
- (l) -NHSO₂R¹⁰、
- (m) -NHSO₂NHCOR¹⁰、
- (n) -OPO₃H₂、
- (o) -OSO₃H、
- (p) -PO(OH)R⁹、
- (q) -PO₃H₂、
- (r) -SO₃H、
- (s) -SO₂NHR⁹、

10

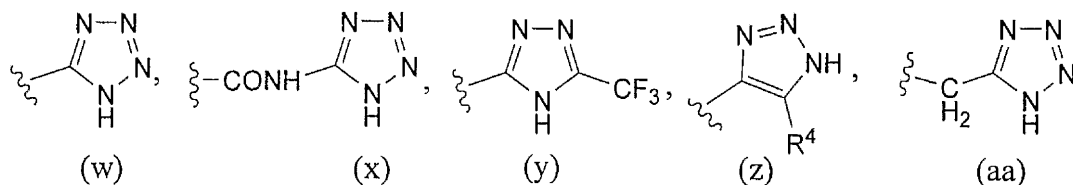
20

30

40

50

- (t) $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{10}$ 、
 (u) $-\text{SO}_2\text{NHCONHR}^9$ 、
 (v) $-\text{SO}_2\text{NHCO}_2\text{R}^{10}$ 、



であり、

R^{14} は

- (a) H、
 (b) C_{1-6} -アルキル、
 (c) $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ 、または
 (d) フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは $-\text{NO}_2$ からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R^{15} は

- (a) H、
 (b) C_{1-8} -アルキル、
 (c) C_{1-8} -過フルオロアルキル、
 (d) C_{3-6} -シクロアルキル、
 (e) アリール、または
 (f) フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは $-\text{NO}_2$ からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R^{16} は

- (a) H、
 (b) C_{1-6} -アルキル、または
 (c) フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは $-\text{NO}_2$ からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R^{17} は

- (a) H、
 (b) C_{1-6} -アルキル、
 (c) C_{3-6} -シクロアルキル、
 (d) アリール、または
 (e) フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは $-\text{NO}_2$ からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R^{18} は

- (a) $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、
 (b) $-\text{NHCONH}_2$ 、
 (c) $-\text{NHCSNH}_2$ 、または
 (d) $-\text{NHSO}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ であり；

R^{19} および R^{20} は独立に

- (a) H、
 (b) C_{1-5} -アルキル、または
 (c) アリールであり、

R^{21} および R^{22} は独立に

- (a) C_{1-4} -アルキル、
 または一緒になって
 (b) $-(\text{CH}_2)_q-$ であり；

R^{23} および R^{24} は独立に

- (a) H、

10

20

30

40

50

- (b) C_{1-6} -アルキル、
 (c) アリール、または
 (d) $-(C_{1-4}$ -アルキル)-アリール、または
 (e) R^{23} および R^{24} は、一緒の場合は、ピロリジン、ピペリジン、もしくはモルホリン環を構成し；

R^{25} は

- (a) H、
 (b) C_{1-6} -アルキル、
 (c) アリール、
 (d) $-(C_{1-4}$ -アルキル)-アリール、
 (e) C_{3-6} -アルケニル、または
 (f) $-(C_{3-6}$ -アルケニル)-アリールであり；

R^{26} および R^{27} は独立に

- (a) H、
 (b) C_{1-4} -アルキル、
 (c) アリール、または
 (d) $-CH_2$ -アリールであり；

R^{28} は

- (a) アリール、または
 (b) ヘテロアリールであり；

R^{29} は

- (a) $-CHO$ 、
 (b) $-CONH_2$ 、
 (c) $-NHCHO$ 、
 (d) $-CO-(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)、
 (e) $-S(O)_r-(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)、
 (f) $-O-(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)、または
 (g) $-NR^{11a}(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)であり；

R^{30} は

- (a) $-CHO$ 、
 (b) $-SO_2-(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)、または
 (c) $-CO-(C_{1-6}$ 過フルオロアルキル)であり；

Aは

- (a) $-(CH_2)_n-L^1-B-(T)_y-(B)_y-X^2-(B)_y-R^{28}$ 、
 (b) $-(CH_2)_n-L^1-B-T-(B)_y-R^{28}$ 、
 (c) $-(CH_2)_n-L^1-B-(T)_y-(B)_y-X^2-B$ 、
 (d) $-(CH_2)_n-L^1-B-T-(B)_y-R^{29}$ 、
 (e) $-(CH_2)_n-L^1-T-(B)_y-X^2-(B)_y-R^{28}$ 、
 (f) $-(CH_2)_n-L^1-T-(B)_y-R^{28}$ 、
 (g) $-(CH_2)_n-L^1-T-(B)_y-X^2-B$ 、
 (h) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-(T)_y-(B)_y-X^3-(B)_y-R^{28}$ 、
 (i) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-T-(B)_y-R^{28}$ 、
 (j) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-(T)_y-(B)_y-X^3-B$ 、
 (k) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-T-(B)_y-R^{29}$ 、
 (l) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-T-(B)_y-X^4-(B)_y-R^{28}$ 、
 (m) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-B-X^4-(B)_y-R^{28}$ 、
 (n) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-T-(B)_y-X^4-B$ 、
 (o) $-(CH_2)_n-L^1-(CR^{19}R^{20})-D-B-X^4-B$ 、
 (p) $-(CH_2)_n-L^2-B-(T)_y-(B)_y-X^2-(B)_y-R^{28}$ 、
 (q) $-(CH_2)_n-L^2-B-T-(B)_y-R^{28}$ 、

10

20

30

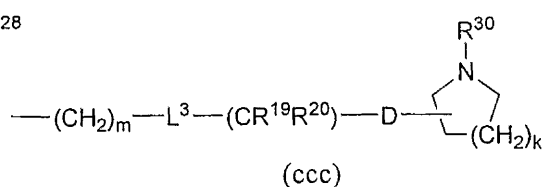
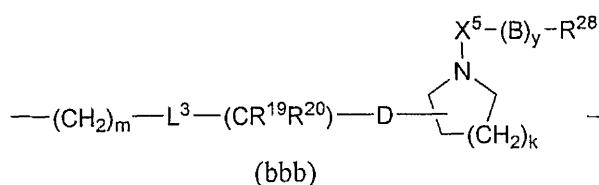
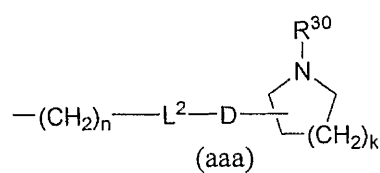
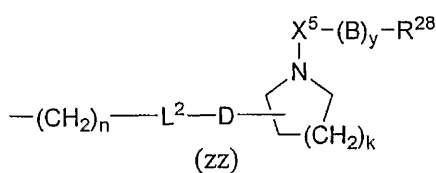
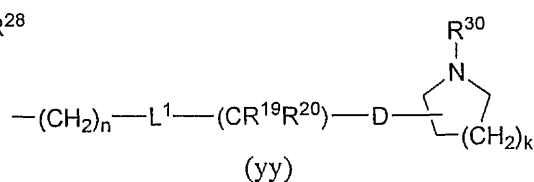
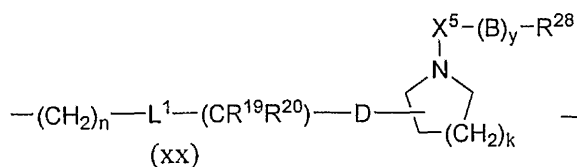
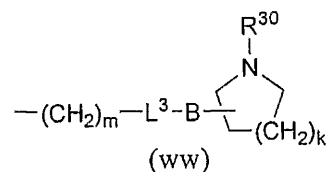
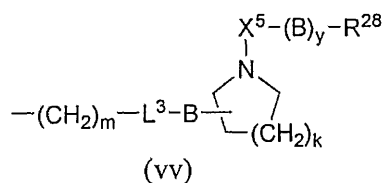
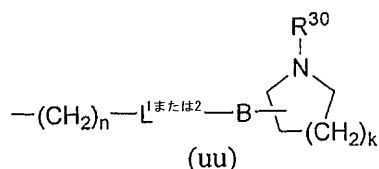
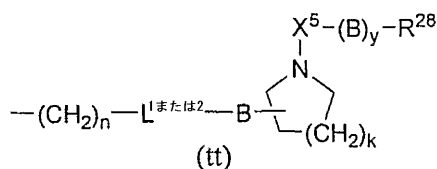
40

50

- (r) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{B} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^2 - \text{B}$ 、
 (s) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{B} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{29}$ 、
 (t) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^2 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (u) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (v) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^2 - \text{B}$ 、
 (w) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^3 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (x) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (y) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^3 - \text{B}$ 、
 (z) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{29}$ 、
 (aa) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^4 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (bb) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{B} - \text{X}^4 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (cc) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^4 - \text{B}$ 、
 (dd) - $(\text{CH}_2)_n - \text{L}^2 - \text{D} - \text{B} - \text{X}^4 - \text{B}$ 、
 (ee) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{B} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^2 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (ff) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{B} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (gg) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{B} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^2 - \text{B}$ 、
 (hh) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{B} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{29}$ 、
 (ii) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^2 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (jj) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (kk) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^2 - \text{B}$ 、
 (ll) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^3 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (mm) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (nn) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - (\text{T})_y - (\text{B})_y - \text{X}^3 - \text{B}$ 、
 (oo) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{R}^{29}$ 、
 (pp) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^4 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (qq) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - (\text{B}) - \text{X}^4 - (\text{B})_y - \text{R}^{28}$ 、
 (rr) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - \text{T} - (\text{B})_y - \text{X}^4 - \text{B}$ 、
 (ss) - $(\text{CH}_2)_m - \text{L}^3 - (\text{CR}^{19}\text{R}^{20}) - \text{D} - \text{B} - \text{X}^4 - \text{B}$ 、

10

20



であり

L^1 は

- (a) $\text{---CO}_2\text{---}$ 、
- (b) $\text{---CONR}^{11a}\text{---}$ 、
- (c) $\text{---NR}^{11a}\text{CO}_2\text{---}$ 、または
- (d) $\text{---NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}\text{---}$ であり；

L^2 は

- (a) ---CO--- 、
- (b) $\text{NR}^{11a}\text{CO---}$ 、または
- (c) $\text{---O}_2\text{C---}$ であり；

L^3 は

- (a) ---O--- 、
- (b) ---SO--- 、または
- (c) $\text{---NR}^{11a}\text{---}$ であり；

Bは C_{1-6} アルキルであり；

Dは C_{2-8} アルケニルまたは C_{2-8} アルキニルであり；

Tは

- (a) アリーレン、または
- (b) ヘテロアリーレンであり

X^1 は

- (a) 炭素-炭素一重結合
- (b) ---CO--- 、

10

20

30

40

50

(c) -C(R¹⁹)(R²⁰)-、

(d) -O-、

(e) -S-、

(f) -SO-、

(g) -SO₂-、

(h) -NR¹⁴-、

(i) -CONR¹⁶-、

(j) -R¹⁶CO-、

(k) -OC(R¹⁹)(R²⁰)-、

(l) -C(R¹⁹)(R²⁰)O-、

(m) -SC(R¹⁹)(R²⁰)-、

(n) -C(R¹⁹)(R²⁰)S-、

(o) -NHC(R¹⁹)(R²⁰)-、

(p) -C(R¹⁹)(R²⁰)NH-、

(q) -NR¹⁶SO₂-、

(r) -SO₂NR¹⁶-、

(s) -CH=CH-、

(t) -CF=CF-、

(u) -CF=CH-、

(v) -CH=CF-、

(w) -CF₂CF₂-、

(x) -CH(OR¹⁵)-、

(y) -CH(OCOR¹⁷)-、

(z) -C(=NR¹⁸)-、

(aa) -C(OR²¹)(OR²²)-、

(bb) 1,2-シクロプロピル、または

(cc) 1,1-シクロプロピルであり；

X²は

(a) -CO-、

(b) -O-、

(c) -S(O)_r-、

(d) -(C₁₋₄-アルキレン)-、

(e) -NR^{11a}CONR^{11b}-、

(f) -CONR^{11a}-、

(g) -NR^{11a}CO-、

(h) -SO₂NR¹⁶-、

(i) -NR¹⁶SO₂-、

(j) -OCONR^{11a}SO₂-、

(k) -SO₂NR^{11a}CO-、

(l) -SO₂NR^{11a}CO-、

(m) -OCONR^{11a}SO₂-、

(n) -SO₂NR^{11a}CONR^{11b}-、

(o) -NR^{11a}CONR^{11b}SO₂-、

(p) -SO₂NR^{11a}SO₂-、

(q) -ONR^{11a}SO₂NR^{11b}-、または

(r) -NR^{11a}SO₂NR^{11b}CO-であり；

X³は

(a) -C-、

(b) -SO-、

(c) -SO₂-、

10

20

30

40

50

- (d) 一重結合、
 (e) $-\text{CONR}^{11a}-$ 、
 (f) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}-$ 、
 (g) $-\text{CONR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ 、
 (i) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CO}_2-$ 、
 (j) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}-$ 、
 (k) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、または
 (l) $-\text{CONR}^{11a}\text{SO}_2\text{NR}^{11b}-$ であり；

X^4 は

- (a) $-\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}-$ 、
 (b) $-\text{OCONR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (c) $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2-$ 、
 (d) $-\text{OCONR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (e) $-\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}\text{SO}_2-$ 、または
 (f) $-\text{NR}^{11a}\text{SO}_2\text{NR}^{11b}\text{CO}-$ であり；

X^5 は

- (a) $-\text{CO}-$ 、
 (b) $-\text{SO}_2-$ 、
 (c) $-\text{COO}-$ 、または
 (d) $-\text{CONR}^{11a}-$ であり；

Z は

- (a) $-\text{O}-$ 、
 (b) $-\text{S}-$ 、または
 (c) $-\text{NR}^{11}-$ であり；

k は1または2であり；

m は1から5であり；

n は0から2であり；

q は2から3であり；

r は0から2であり；

s は0から5であり；

t は0から3であり；

u は2から5であり；かつ

y は0または1である。

【0156】

特定の態様において、前述の化合物は

A は

- (a) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^1-\text{S}-(\text{T})_y-(\text{S})_y-\text{X}^2-(\text{S})_y-\text{R}^{28}$ 、
 (b) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^1-\text{B}-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{28}$ 、
 (c) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^1-\text{B}-(\text{T})_y-(\text{B})_y-\text{X}^2-\text{B}$ 、
 (d) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^1-\text{B}-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{29}$ 、
 (e) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^2-\text{B}-(\text{T})_y-(\text{B})_y-\text{X}^2-(\text{B})_y-\text{R}^{28}$ 、
 (f) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^2-\text{B}-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{28}$ 、または
 (g) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^2-\text{B}-(\text{T})_y-(\text{B})_y-\text{X}^2-\text{B}$ 、
 (h) $-(\text{CH}_2)_n-\text{L}^2-\text{B}-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{29}$ である、式(VI)のものである。

【0157】

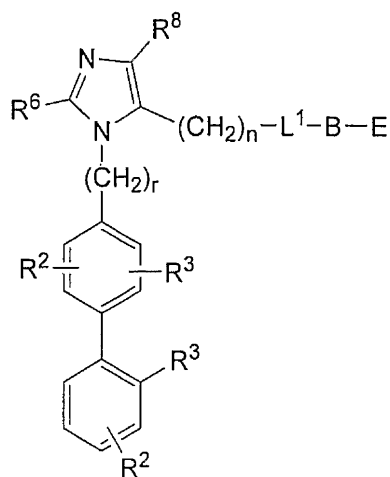
前述の特定の態様の实例は、式(VIa)の化合物、およびこれらの化合物の薬学的に適合性の塩である：

10

20

30

40



(VIa)

式中

R^2 は独立に

- (a) H、
- (b) ハロ (F、Cl、Br、I)、または
- (c) C_{1-4} -アルキルであり；

R^3 は

- (a) H、または
- (b) ハロ (F、Cl、Br、I) であり；

R^6 は

- (a) C_{1-10} アルキル、
- (b) C_{3-10} アルケニル、または
- (c) C_{3-10} アルキニルであり；

R^9 は

- (a) H、
- (b) C_{1-5} -アルキル、
- (c) アリール、
- (d) $-(C_{1-4}$ -アルキル)-アリール、または
- (e) ヘテロアリールであり；

R^{10} は

- (a) アリール、
- (b) C_{3-7} -シクロアルキル、
- (c) C_{1-4} -過フルオロアルキル、
- (d) アリール、ヘテロアリール、 $-OH$ 、 $-SH$ 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、 $-CF_3$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{12}$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} -ジアルキルアミノ、 $-PO_3H_2$ からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル、または

- (e) ヘテロアリールであり；

R^{11} 、 R^{11a} および R^{11b} は独立に

- (a) H、
- (b) C_{1-6} -アルキル、
- (c) C_{3-6} -シクロアルキル、
- (d) アリール、
- (e) $-(C_{1-5}$ -アルキル)-アリール、または
- (f) ヘテロアリールであり；

R^{13} は

- (a) $-CO_2H$ 、
- (b) $-CONHSO_2R^{10}$ 、

10

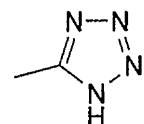
20

30

40

50

- (c) $-\text{CONHSO}_2\text{NHR}^9$ 、
 (d) $-\text{NHCONHSO}_2\text{R}^{10}$ 、
 (e) $-\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、
 (f) $-\text{NHSO}_2\text{NHCOR}^{10}$ 、
 (g) $-\text{SO}_2\text{NHR}^9$ 、
 (h) $-\text{SO}_2\text{NHCOR}^{10}$ 、
 (i) $-\text{SO}_2\text{NHCONHR}^9$ 、
 (j) $-\text{SO}_2\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、または
 (k)



(k)

であり；

 R^{16} は

- (a) H、
 (b) C_{1-6} -アルキル、または
 (c) フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは $-\text{NO}_2$ からなる群より
 選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

 R^{28} は

- (a) アリール、または
 (b) ヘテロアリールであり；

 R^{29} は

- (a) $-\text{CHO}$ 、
 (b) $-\text{CONH}_2$ 、
 (c) $-\text{NHCHO}$ 、
 (d) $-\text{CO}-(\text{C}_{1-6}\text{過フルオロアルキル})$ 、
 (e) $-\text{S(O)}_r-(\text{C}_{1-6}\text{過フルオロアルキル})$ であり、

Eは

- (a) $-(\text{T})_y-(\text{B})_y-\text{X}^2-(\text{B})_y-\text{R}^{28}$ 、
 (b) $-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{28}$ 、
 (c) $-(\text{T})_y-(\text{B})_y-\text{X}^2-\text{B}$ または、
 (d) $-\text{T}-(\text{B})_y-\text{R}^{29}$ であり；

 L^1 は

- (a) $-\text{CO}_2-$ 、
 (b) $-\text{CONR}^{11a}-$ 、
 (c) $-\text{NR}^{11a}\text{CO}_2-$ 、
 (d) $-\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}-$ であり；

Bは C_1-C_6 アルキルであり； X^2 は

- (a) $-\text{CO}-$ 、
 (b) $-\text{O}-$ 、
 (c) $-\text{S(O)}_r-$ 、
 (d) $-(\text{C}_1-\text{C}_4\text{-アルキレン})-$ 、
 (e) $-\text{R}^{11a}\text{CONR}^{11b}-$ 、
 (f) $-\text{CONR}^{11a}-$ 、
 (g) $-\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ 、
 (h) $-\text{SO}_2\text{NR}^{16}-$ 、
 (i) $-\text{NR}^{16}\text{SO}_2-$ 、

10

20

30

40

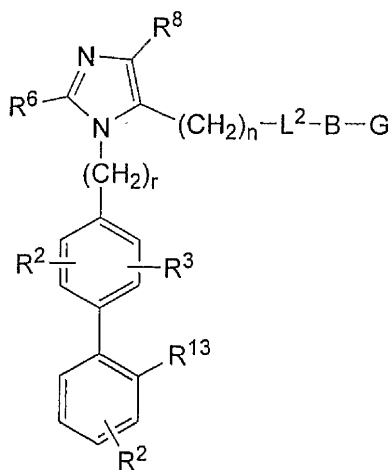
50

- (j) $-\text{CONR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (k) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CO}-$ 、
 (l) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CO}_2-$ 、
 (m) $-\text{OCONR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (n) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}-$ 、
 (o) $-\text{NR}^{11a}\text{CONR}^{11b}\text{SO}_2-$ 、
 (p) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11a}\text{SO}_2-$ 、
 (q) $-\text{CONR}^{11a}\text{SO}_2\text{NR}^{11b}-$ 、または
 (r) $-\text{NR}^{11a}\text{SO}_2\text{NR}^{11b}\text{CO}-$ である。

【 0 1 5 8 】

10

前述の特定の態様のもう一つの実例は、式(VIb)の化合物、およびこれらの化合物の薬学的に適合性の塩である：



20

(VIb)

式中

R^2 は独立に

- (a) H、
 (b) ハロ (F、Cl、Br、I)、または
 (c) C_{1-4} -アルキルであり；

30

R^3 は

- (a) H、または
 (b) ハロ (F、Cl、Br、I) であり；

R^6 は

- (a) C_{1-10} アルキル、
 (b) C_{3-10} アルケニル、または
 (c) C_{3-10} アルキニルであり；

R^9 は

- (a) H、
 (b) C_{1-5} -アルキル、
 (c) アリール、
 (d) $-(\text{C}_{1-4}\text{-アルキル})\text{-アリール}$ 、または
 (e) ヘテロアリールであり；

40

R^{10} は

- (a) アリール、
 (b) C_{3-7} -シクロアルキル、
 (c) C_{1-4} -過フルオロアルキル、
 (d) アリール、ヘテロアリール、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{SH}$ 、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシ、 C_{1-4} -アルキルチオ、 $-\text{CF}_3$ 、ハロ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{12}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 C_{1-4} -アルキルアミノ、 C_{1-4} -ジアルキルアミノ、 $-\text{PO}_3\text{H}_2$ からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい C_{1-4} -アルキル

50

、または

(e)ヘテロアリールであり；

R^{11} 、 R^{11a} および R^{11b} は独立に

(a)H、

(b) C_{1-6} -アルキル、

(c) C_{3-6} -シクロアルキル、

(d)アリール、

(e)-(C_{1-5} -アルキル)-アリール、または

(f)ヘテロアリールであり；

R^{13} は

(a)-CO₂H、

(b)-CONHSO₂R¹⁰、

(c)-CONHSO₂NHR⁹、

(d)-NHCONHSO₂R¹⁰、

(e)-NHSO₂R¹⁰、

(f)-NHSO₂NHCOR¹⁰、

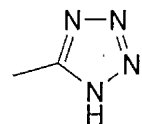
(g)-SO₂NHR⁹、

(h)-SO₂NHCOR¹⁰、

(i)-SO₂NHCONHR⁹、

(j)-SO₂NHCO₂R¹⁰、または

(k)



(k)

であり；

R^{16} は

(a)H、

(b) C_{1-6} -アルキル、または

(c)フェニル環上にハロ、 C_{1-4} -アルキル、 C_{1-4} -アルコキシもしくは-NO₂からなる群より選択される1~2個の置換基で置換されていてもよいベンジルであり；

R^{28} は

(a)アリール、または

(b)ヘテロアリールであり；

R^{29} は

(a)-CHO、

(b)-CONH₂、

(c)-HCHO、

(d)-CO-(C_{1-6} 過フルオロアルキル)、

(e)-S(O)_r-(C_{1-6} 過フルオロアルキル)であり、

Gは

(a)-(T)_y-(B)_y-X²-(B)_y-R²⁸、

(b)-T-(B)_y-R²⁸、

(c)-(T)_y-(B)_y-X²-B、または、

(d)-T-(B)_y-R²⁹であり；

L^1 は-CO-、-NR^{11a}CO-または-O₂C-であり；

Bは C_{1-6} アルキルであり；

X²は

(a)-CO-、

10

20

30

40

50

- (b) -O-、
- (c) -S(O)_r-、
- (d) -(C₂₋₄-アルキレン)-、
- (e) -NR^{11a}CO-、 -NR^{11a}CONR^{11b}-、
- (f) -CONR^{11a}-、
- (g) -NR^{11a}CO-、
- (h) -SO₂NR¹⁶-、
- (i) -NR¹⁶SO₂-、
- (j) -O₂NR^{11a}SO₂-、
- (k) -SO₂NR^{11a}CO₂-、
- (l) -SO₂NR^{11a}CO₂-、
- (m) -OCONR^{11a}SO₂-、
- (n) -SO₂NR^{11a}CONR^{11b}-、
- (o) -NR^{11a}CONR^{11b}SO₂-、
- (p) -SO₂NR^{11a}SO₂-、
- (q) -CONR^{11a}SO₂NR^{11b}-、または
- (r) -NR^{11a}SO₂NR^{11b}CO-である。

10

【0159】

前述の特定の態様の化合物の例は下記である：

1-[[2'-[[(イソペントキシカルボニル) アミノ] スルホニル] -3-フルオロ (1,1'-ビフェニル)-4-イル] メチル] -5-13-(N-ピリジン-3-イルブタンアミド) プロパノイル] -4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール (XR510)、

20

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-プロピルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ベンゾイル-N-フェニルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

30

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ベンゾイル-N-ブチルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ベンゾイル-N-プロピルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-プロピルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

40

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-フェニルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-フェニルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル) メチル)-5-[2-(N-イソニコチノイル-N-ピリジン-3-イルアミノ) エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ) スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニ

50

ル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-イソニコチノイル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ニコチノイル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ニコチノイル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ニコチノイル-N-ピリジン-2-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-イソニコチノイル-N-フェニルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-イソブチリル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-アセチル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-ピリジン-2-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ブチリル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-プロピオニル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2-(N-ニコチノイル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((i-アミルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-5-[2(N-ブチリル-N-ピリジン-3-イルアミノ)エチルカルボニル]-4-エチル-2-プロピル-1H-イミダゾール、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニル-アミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-4-エチル-5-(2-(2-フェノキシフェニル)エチルカルボニル)-2-プロピル-1H-イミダゾール、

4-(((5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-(((5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-((2-フェニル)エチルオキシカルボニルアミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル、

4-(((5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル)-2'-((2-フェニル)エチルオキシカルボニルアミノスルホニル)-1,1'-ビフェニル、

10

20

30

40

50

4-[(5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-イソアミルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-2'-n-イソアミルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-プロピルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-イソアミルオキシベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-フェニルアミノカルボニル)ベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-n-ブチルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-ベンゾイルベンジルオキシカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-1,1'-ビフェニル、

4-[(5-(2-トリフルオロフェニル)メチルアミノカルボニル)-4-エチル-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-イソアミルオキシカルボニルアミノスルホニル-1,1'-ビフェニル、

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸N-ブチル,N-ベンジル-2-(アミノカルボニル)エチニルメチル、

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸N,N-ジフェニル-2-(アミノカルボニル)エチニルメチル、

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸N-フェニル-2-(アミノカルボニル)エチル、

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸N-ブチル,N-ベンジル-4-(アミノカルボニル)プロピル、

4-エチル-2-プロピル-1-[[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]イミダゾール-5-カルボン酸N,N-ジベンチル-4-(アミノカルボニル)プロピル、

4-[(5-((2-ベンゾイル)フェニルカルボニルオキシメチル)-4-クロロ-2-n-プロピル)イミダゾール-1-イル)メチル]-3-フルオロ-2'-イソアミルオキシカルボニルアミノスルホニルビフェニル、

1-((2'-((n-ブチルオキシカルボニルアミノ)スルホニル)-3-フルオロ-(1,1'-ビフェニル)-4-イル)メチル)-2-(n-プロピル)-4-エチル-5-(2-(フェノキシ)フェノキシ)アセチル-1H-イミダゾール、

【0160】

式(VI)～(VIb)の化合物に関する前述の態様において、アルキル置換基に言及する場合、特に記載がないかぎり通常アルキル構造が意味される(例えば、ブチルはn-ブチルである)。しかし、前述の基(例えばR³)の定義において、アルキル、アルケニルおよびアルキニルの範囲には分枝および直鎖の両方が含まれる。

【0161】

式(VI)～(VIb)の化合物に関する前述の態様において、「アリール」なる用語は、-OH、-SH、C₁-C₄-アルキル、C₁-C₄-アルコキシ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂-ベンジル、-NH₂、-NH(C₁-C₄-アルキル)、-N(C₁-C₄-アルキル)₂からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されていてもよいフェニル、ビフェニル、ナブチル、またはフルオレニル基を含むことになる。ヘテロアリールなる用語は、O、N、およびSからなる群よ

10

20

30

40

50

り選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含むうる、無置換、一置換または二置換5-から10-員単環式または二環式芳香環を含むことになる。ヘテロアリールなる基の定義に含まれるものは下記であるが、それらに限定されるわけではない：ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,3,5-トリアジニル、フリル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチアゾリル、インドリン-2-オニル、インドリニル、インドリル、ピロリル、キノンリニル(quinonlinyl)およびイソキノリニル。特に好ましいのは、-OH、-SH、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂H、-CO₂C₂H₅、-CO₂-ベンジル、-NH₂、-NH(C_1 - C_4 -アルキル)、-N(C_1 - C_4 -アルキル)₂からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい、2-、3-、もしくは4-ピリジル；2-、もしくは3-フリル；2-、もしくは3-チオフェニル；2-、3-、もしくは4-キノリニル；または1-、3-、もしくは4-イソキノリニルである。アリーレンなる用語は、鎖を形成するための二つの基の連結として用いられる、フェニル、ビフェニル、ナプチル、またはフルオレニル基を含むことになる。アリーレンの定義に含まれるものは下記の異性体リンカーであるが、それらに限定されるわけではない：1,2-フェニル、1,3-フェニル、1,4-フェニル；4,4'-ビフェニル、4,3'-ビフェニル、4,2'-ビフェニル、2,4'-ビフェニル、2,3'-ビフェニル、2,2'-ビフェニル、3,4'-ビフェニル、3,3'-ビフェニル、3,2'-ビフェニル；1,2-ナプチル、1,3-ナプチル、1,4-ナプチル、1,5-ナプチル、1,6-ナプチル、1,7-ナプチル、1,8-ナプチル、2,6-ナプチル、2,3-ナプチル；1,4-フルオレニル。特に好ましいのは、-OH、-SH、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂-ベンジル、-NH₂、-NH(C_1 - C_4 -アルキル)、-N(C_1 - C_4 -アルキル)₂からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい、1,2-フェニル、1,3-フェニル、1,4-フェニル、4,4'-ビフェニル、3,3'-ビフェニル、および2,2'-ビフェニルである。

10

20

30

40

【0162】

式(VI)～(VIb)の化合物に関する前述の態様において、ヘテロアリーレンなる用語は、鎖を形成するための二つの基の連結として用いられる、O、N、およびSからなる群より選択される1から3個のヘテロ原子を任意に含むうる、無置換5から10員芳香環を含むことになる。ヘテロアリールなる基の定義に含まれるものは下記であるが、それらに限定されるわけではない：2,3-ピリジル、2,4-ピリジル、2,5-ピリジル、2,6-ピリジル、3,4-ピリジル、3,5-ピリジル、3,6-ピリジル；2,3-フリル、2,4-フリル、2,5-フリル；2,3-チオフェニル、2,4-チオフェニル、2,5-チオフェニル；4,5-イミダゾリル、4,5-オキサゾリル；4,5-チアゾリル；2,3-ベンゾフラニル；2,3-ベンゾチオフェニル；2,3-ベンズイミダゾリル；2,3-ベンゾキサゾリル；2,3-ベンゾチアゾリル；3,4-インドリン-2-オニル；2,4-インドリニル；2,4-インドリル；2,4-ピロリル；2,4-キノリニル、2,5-キノリニル、4,6-キノリニル；3,4-イソキノリニル、1,5-イソキノリニル。特に好ましいのは、-OH、-SH、 C_1 - C_4 -アルキル、 C_1 - C_4 -アルコキシ、-CF₃、ハロ、-NO₂、-CO₂H、-CO₂CH₃、-CO₂-ベンジル、-NH₂、-NH(C_1 - C_4 -アルキル)、-N(C_1 - C_4 -アルキル)₂からなる群より選択される1から3個の置換基で置換されていてもよい、2,3-ピリジル、3,4-ピリジル、2,3-フリル、3,4-フリル、2,3-チオフェニル、3,4-チオフェニル、2,3-キノリニル、3,4-キノリニルおよび1,4-イソキノリニルである。

【0163】

前述の構造式において、ラジカルが複数の前述の定義のラジカルにおける置換基でありうる場合、その第一のラジカル(R[#]、Bまたはy)はそれぞれの前述の定義のラジカルにおいて独立に選択することができることに留意されるべきである。例えば、R¹およびR²はそれぞれ-CONHOR¹²でありうる。R¹²はR¹およびR²それぞれにおいて同じ置換基である必要はないが、それぞれについて独立に選択することができる。または、例えば、同じR基(例えば、R²を考える)が分子中で二回現れる場合、それらのR基はそれぞれ互いに無関係である(一つのR²基は-CONHOR¹²であってもよく、一方他のR²基は-CNであってもよい)。

【0164】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは米国特許第5,338,740号、特にこ

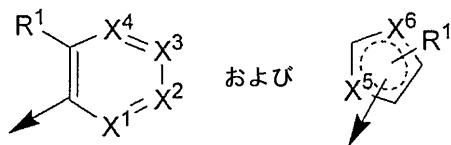
50

の特許の化合物請求項に記載の化合物から選択され、ここで複素環(以下、「Het」と呼ぶ)はアリールまたはチエニル基(以下、「Ar」と呼ぶ)に二環式炭素環または二環式複素環スペーサー基(以下、「W」と呼ぶ)を介して連結されている。そのような化合物の典型例は式(VII)、およびその薬学的に適合性の塩で表される：

Ar-W-Het (VII)

式中：

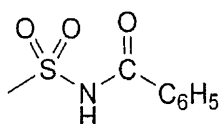
Arは下記からなる群より選択され



X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 は CR^2 および窒素から独立に選択され；

X^5 および X^6 の一方はCHであり、他方はSであり；

R^1 は CO_2H 、 $-NHSO_2CF_3$ 、 $-CONHSO_2-(C_1-C_8)$ アルキル、 PO_3H_2 、 SO_3H 、 $-CONHSO_2(C_6H_5)$ 、 $-CONHSO_2CF_3$ 、テトラゾール、

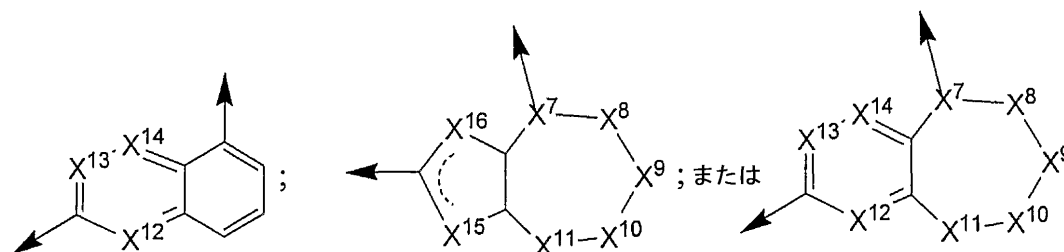


および $-SO_2NHSO_2-(C_1-C_8)$ アルキルからなる群より選択され；

R^2 は水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-NR^3R^4$ 、およびフェニルから選択され、ここで該フェニルは水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、および $-NR^3R^4$ から独立に選択される置換基で一、二または三置換されていてもよく；

R^3 および R^4 は水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニルおよび (C_3-C_8) シクロアルキルから独立に選択されるか、または R^3 および R^4 は、それらが結合している窒素と一緒に、窒素、酸素および硫黄から独立に選択される1または2個のヘテロ原子を有する5~7員飽和もしくは部分飽和炭素環もしくは複素環を形成し；かつ点線は X^5 および X^6 を含む環が芳香族であることを表しており；

Wは下記の式を有する炭素環または複素環系であり：



X^8 、 X^9 、 X^{10} および X^{11} は存在するか、または存在せず、 X^7 、 X^8 、 X^9 、 X^{10} および X^{11} はそれぞれ CHR^5 、O、S、SO、 SO_2 、および NR^6 から独立に選択され；

X^{12} 、 X^{13} 、および X^{14} は CR^7 またはNから独立に選択され；

X^{15} および X^{16} は CR^7 およびSから独立に選択され；

R^5 は、 CHR^5 のCH部分がHetに連結されている場合は存在せず、 R^5 が存在する場合、これは水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、およびフェニルから選択され、ここで該フェニルは水素、 (C_1-C_8) アルキル、 (C_2-C_{10}) アルケニル、 (C_3-C_8) シクロアルキル、ハロ、 (C_1-C_6) アルコキシ、 $-S-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-SO_2-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-O-(C_1-C_6)$ アルキル、および $-NR^3R^4$ から独立に選択される置換基で一、二または三置換されていてもよく；

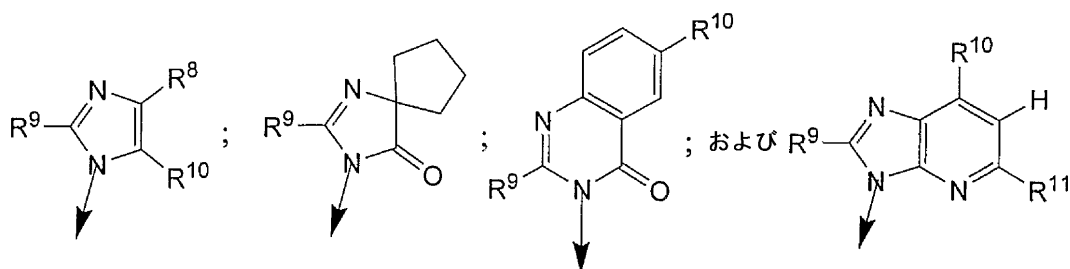
R^6 は (C_1-C_8) アルキル、 (C_3-C_8) シクロアルキルおよびフェニルから選択され、ここで該

シクロアルキルは飽和または部分飽和であり、該シクロアルキルは窒素、酸素および硫黄から選択されるヘテロ原子を任意に含んでもよく、該フェニルは水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₁₀)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、(C₁-C₆)アルコキシ、-S-(C₁-C₆)アルキル、-SO-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、および-NR³R⁴から独立に選択される置換基で一、二または三置換されていてもよく；

R⁷は水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₁₀)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、ヒドロキシ、-O-(C₁-C₆)アルキル、-S-(C₁-C₆)アルキル、-SO-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-NR³R⁴、およびフェニルから選択され、ここで該フェニルは水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₁₀)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、(C₁-C₆)アルコキシ、-S-(C₁-C₆)アルキル、-SO-(C₁-C₆)アルキル、-SO₂-(C₁-C₆)アルキル、-O-(C₁-C₆)アルキル、および-NR³R⁴から選択される置換基で一、二または三置換されていてもよく；

点線はX¹⁵およびX¹⁶を含む環が一つまたは二つの二重結合を含むことを表しており；

Hetは下記からなる群より選択され：



R⁸、R⁹、R¹⁰およびR¹¹は水素、(C₁-C₈)アルキル、(C₁-C₁₀)アルケニル、(C₃-C₈)シクロアルキル、ハロ、(C₁-C₈)アルコキシ、-S-(C₁-C₆)アルキル、-SO-(C₁-C₆)アルキル、-CO₂H、-SO₂NR³R⁴、-NR³R⁴、およびフェニルから独立に選択され、ここで該フェニルはハロ、ヒドロキシ、ニトロ、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₆)シクロアルキル、(C₁-C₇)アルコキシ、(C₁-C₇)アルキルチオ、およびアミノで一、二または三置換されていてもよく、該アミノは(C₁-C₇)アルキルで一または二置換されていてもよく；

ここでR³の出現はそれぞれR³の任意の他の出現と同じでも異なってもよく、R⁴の出現はそれぞれR⁴の任意の他の出現と同じでも異なってもよく；

ただし、(a)2つより多くのX¹、X²、X³およびX⁴が窒素であることはできず；かつ(b)X⁷、X⁸、X⁹、X¹⁰およびX¹¹の少なくとも二つが存在する。

【0165】

式(VII)の化合物について本明細書において用いられる場合：

「ハロ」なる用語は、特に記載がないかぎり、クロロ、フルオロ、ブロモおよびヨードを含み；

「アルキル」なる用語は、特に記載がないかぎり、直鎖、分枝もしくは環状部分またはその組み合わせを有する飽和一価炭化水素基、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチルおよびt-ブチルを含み；

「アルケニル」なる用語は、特に記載がないかぎり、直鎖または分枝不飽和炭化水素基、例えば、エテニル、1-または2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニルおよび1-または2-ブテニルを意味し；

「シクロアルキル」なる用語は、特に記載がないかぎり、飽和炭素環基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを意味し；かつ

「アルコキシ」なる用語は、特に記載がないかぎり、O-アルキル基を含み、ここで「アルキル」は前述の定義のとおりである。

【0166】

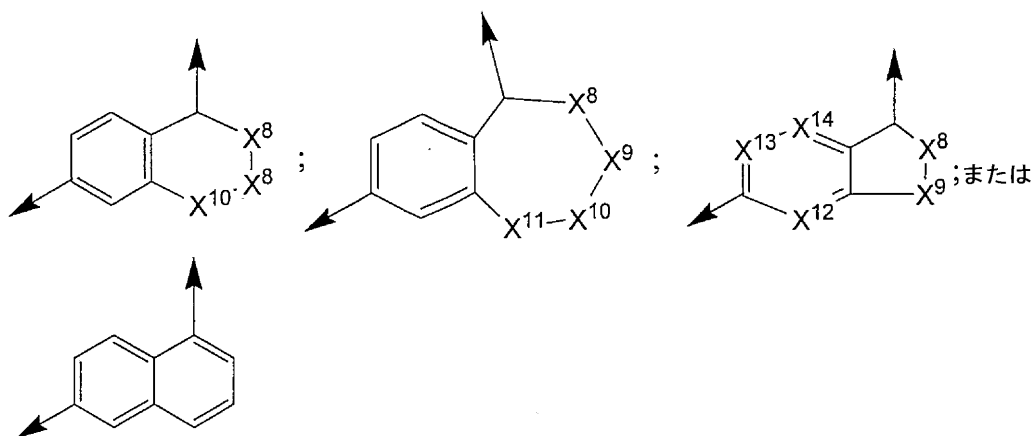
特定の態様において、式(VII)の化合物はWが下記の式を有するものを含む：

10

20

30

40



10

【0167】

式(VIIa)の特定の好ましい化合物の例は下記である：

2-ブチル-5-クロロ-1-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸エチルエステル；

2-ブチル-5-クロロ-1-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-1H-イミダゾール-4-カルボン酸；

2-ブチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-1,3-ジアザスピロ[4.4]ノナ-1-エン-4-オン；

(2-ブチル-5-クロロ-1-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾール[4,5-b]ピリジン；

(S)-2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

(R)-2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-7-メチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

5,7-ジメチル-2-プロピル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-シクロプロピル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-ブチル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-ブチル-3-{5-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-[1-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-インダン-5-イル]-安息香酸；

2-[5-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-4H-ナフタレン-2-イル]-安息香酸；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{6-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-4H-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン-5-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{7-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-クロマン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{3-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-ビスクロ[4.2.0]オクタ-1,3,5-トリエン-7-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

40

50

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{7-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-クロマン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{3-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-7-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-[5-(2-ブチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-ナフタレン-2-イル]-安息香酸；

2-ブチル-3-{6-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-ナフタレン-1-イル}3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；および

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{6-[2-(1H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-ナフタレン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン。

【0168】

式(VIIa)の他の化合物には下記が含まれる：

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{7-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-チオクロマン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

3-{1,1-ジオキソ-7-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-チオクロマン-4-イル}-2-エチル-5,7-ジメチル-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-チエノ[2,3-b]チオピラン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフエン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；PO 2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[b]チオフエン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{6-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-チエノ[2,3-b]ピラン-4-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[1]ピリジン-5-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

5-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ-キノリン；

4-(2エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-7-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-チオピラノ[2,3-b]ピリジン-1,1-ジオキシド；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{2-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタピリミジン-5-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{3-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-6,7-ジヒドロ-5H-[2]ピリジン-7-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[3-(2H-テトラゾル-5-イル)-チオフエン-2-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-チオフエン-3-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[4-(2H-テトラゾル-5-イル)-チオフエン-3-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[3-(2H-テトラゾル-5-イル)-ピリジン-4-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[4-(2H-テトラゾル-5-イル)-ピリジン-3-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

2-エチル-5,7-ジメチル-3-{5-[3-(2H-テトラゾル-5-イル)-ピリジン-2-イル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン；

(2-ブチル-5-クロロ-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾール-4イル)メタノール；

2-ブチル-5-クロロ-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾール-4-カルボン酸；

2-ブチル-5-(1,1,2,2,2-ペンタフルオロ-エチル)-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フ

10

20

30

40

50

エニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾール-4-カルボン酸；

2-ブチル-5-エチル-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-イミダゾール-4-カルボン酸；

2-エトキシ-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸；

2-エチルスルファニル-3-{5-[2-(2H-テトラゾル-5-イル)-フェニル]-インダン-1-イル}-3H-ベンゾイミダゾール-4-カルボン酸；

N-ベンゾイル-2-[1-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-インダン-5-イル]-ベンゼンスルホンアミド；および

N-{2-[1-(2-エチル-5,7-ジメチル-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-インダン-5-イル]-フェニル}-ベンゼンスルホンアミド。

10

【0169】

他の説明目的のAT₂受容体アンタゴニスト化合物については例えば、「Design and synthesis of AT₂ receptor antagonist selective angiotensin II analogues encompassing β and γ turn mimetics」と題する、Rosentrot, Ulrikaの学位論文(2004, Uppsala University, Sweden)；およびTimmermans et al., 1993, Pharmacol Reviews 45(2):205-251に記載されている。

【0170】

さらなる態様において、AT₂受容体アンタゴニストはAT₂受容体アンタゴニストペプチドから選択され、その実例には下記の式で表されるヘキサ-、ヘプタ-およびオクタペプチド、ならびにこれらのペプチドの薬学的に許容される塩が含まれる：

20

R₁-R₂-R₃-R₄-R₅-R₆-Pro-R₇ (VIII)

式中：

R₁は存在しないか、または水素、スクシニル、L-アスパルチル、サルコシル、L-セリル、スクシナミル、L-プロピル、グリシル、L-チロシル、N_α-ニコチノイル-チロシル、またはD-もしくはL-アスパラギルから選択され；

R₂はアルギニルまたはN-ベンゾイルカルボニルアルギニルから選択され；

R₃は存在しないか、またはバリルであり；

R₄は存在しないか、またはL-フェニルアラニルまたはL-チロシルから選択され；

R₅はバリル、L-イソロイシル、L-アラニルまたはL-リシルから選択され；

30

R₆はL-ヒスチジル、L-イソロイシル、L-チロシルまたはp-アミノフェニルアラニルから選択され；かつ

R₇はL-アラニン、L-チロシン、L-もしくはD-ロイシン、グリシン、L-イソロイシンまたは β -アラニン残基から選択される。

【0171】

式(VIII)の典型例には、下記が含まれるが、それらに限定されるわけではない：

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 1]；

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Leu-OH [SEQ ID NO: 2]；

スクシニル-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 3]；

H-Asp-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 4]；

40

H-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 5]；

H-Sar-Arg-Val-Tyr-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 6]；

H-Ser-Arg-Val-Tyr-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 7]；

スクシナミル-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 8]；

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Gly-OH [SEQ ID NO: 9]；

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ile-OH [SEQ ID NO: 10]；

H-Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Gly-OH [SEQ ID NO: 11]；

H-Pro-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Gly-OH [SEQ ID NO: 12]；

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Gly-OH [SEQ ID NO: 13]；

H-Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro- β -Ala-OH [SEQ ID NO: 14]；

50

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro- β -Ala-OH [SEQ ID NO: 15] ;
H-Gly-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 16] ;
H-Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Leu-OH [SEQ ID NO: 17] ;
H-Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Leu-OH [SEQ ID NO: 18] ;
H-Sar-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 19]、サララシンとしても知られている ;

H-Asn-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 20] ;
H-Asn-Arg-Val-Tyr-Ala-His-Pro-Ala-OH [SEQ ID NO: 21] ;
H-Asp-Arg-Val-Phe-Ile-His-Pro-Tyr-OH [SEQ ID NO: 22]、Phe⁴-Tyr⁸-Ang IIとしても知られている ;

H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-p-NH₂Phe-Pro-Phe-OH [SEQ ID NO: 23]、[p-NH₂Phe]⁶-Ang IIとしても知られている ; および

ニコチン酸-Tyr-(N-ベンゾイルカルボニル-Arg)-Lys-His-Pro-Ile-OH [SEQ ID NO: 24]、CGP-42112Aとしても知られている ;

【0172】

他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、AT₂受容体ポリペプチドと免疫相互作用性である抗原結合分子から選択される。例示的抗原結合分子には全ポリクローナル抗体が含まれる。そのような抗体は、例えば、AT₂受容体ポリペプチドまたはその断片をマウスまたはウサギを含みうる産生種に注射して、ポリクローナル抗血清を得ることにより調製してもよい。ポリクローナル抗体の産生法は当業者には周知である。用いることができる例示的プロトコルは、例えば、Coligan et al., 'Current Protocols In Immunology', (John Wiley & Sons, Inc, 1991)、およびAusubel et al., (Current Protocols in Molecular Biology', John Wiley & Sons Inc, 1994-1998)、特に11章の第III項に記載されている。

【0173】

産生種で得たポリクローナル抗血清の代わりに、AT₂受容体ポリペプチドまたはその断片を接種した産生種由来の脾または他の抗体産生細胞を固定することによる、例えばKoehler and Milstein (1975, Nature 256, 495-497)により記載の標準法を用いて、または例えばColigan et al., (1991, supra)に記載のそのより最近の改変法によって産生することもできる。

【0174】

本発明は、抗原結合分子Fv、Fab、Fab'およびF(ab')₂免疫グロブリン断片としても企図される。または、抗原結合分子は、当技術分野において公知の合成安定化Fv断片、一つの変換領域ドメイン(dAbsとしても知られている)、「ミニボディ(minibody)」などの形であってもよい。

【0175】

抗原結合分子として同じく企図されるものは、ヒト化抗体である。ヒト化抗体は、非ヒト(例えば、齧歯類、好ましくはマウス)免疫グロブリンの変換重鎖および軽鎖からの相補的決定領域をヒト変換ドメインへと転移させることにより産生する。次いで、ヒト抗体の典型的残基を非ヒト抗体のフレームワーク領域に置換する。ヒト化抗体由来の抗体成分の使用により、非ヒト定常領域の免疫原性に関連する問題が発生する可能性がなくなる。非ヒト、特に齧歯類の免疫グロブリン変換ドメインをクローニングするための一般的技術は、例えば、Orlandi et al. (1989, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86: 3833)によって記載されている。ヒト化モノクローナル抗体を産生する技術は、例えば、Jones et al. (1986, Nature 321:522)、Carter et al. (1992, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89: 4285)、Sandhu (1992, Crit. Rev. Biotech. 12: 437)、Singer et al. (1993, J. Immun. 150: 2844)、Sudhir (ed., Antibody Engineering Protocols, Humana Press, Inc. 1995)、Kelly ('Engineering Therapeutic Antibodies,' in Protein Engineering: Principles and Practice Cleland et al. (eds.), pages 399-434 (John Wiley & Sons, Inc. 1996)、およびQueen et al., 米国特許第5,693,762号(1997)によって記載されている。

【0176】

AT₂受容体ポリペプチドに免疫相互作用性である例示的抗原結合分子、およびそれらの調製法はNora et al. (1998, Am J Physiol. 275(4 Pt 2):H1395-403)、Yiu et al. (1997, Regul Pept. 70(1):15-21)、Reagan et al. (1993, Proc Natl Acad Sci U S A. 90(17):7956-7960)、Rakugi et al. (1997, Hypertens Res. 20(1):51-55)およびWang et al. (1998 Hypertension. 32(1):78-83)に記載されており、ヒトAT₂のカルボキシ末端のアミノ酸残基221~363に対するH-143(Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA)、ラットAT₂の18残基C末端断片に対するrAT2(Ab #1)、ラットAT₂の18残基C末端断片に対するrAT2(Ab #2)およびラットAT₂の10残基N末端断片に対するrAT2(Ab #3)(Alpha Diagnostic International, Inc. - 5415 Lost Lane, SA)などであるが、それらに限定されるわけではない、いくつかは市販されている。 10

【0177】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、AT₂遺伝子の発現産物のレベルまたは機能活性を阻害、または他の様式で低下させる核酸分子から選択され、その実例にはアンチセンス分子、リボザイムおよびRNAi分子が含まれる。したがって、本発明は、例えば、Agtr2 mRNAの翻訳を阻害するよう機能するアンチセンスRNAおよびDNA分子ならびにリボザイムおよびRNAi分子を企図する。アンチセンスRNAおよびDNA分子は標的となるmRNAに結合し、タンパク質翻訳を予防することによりmRNAの翻訳を直接阻止するよう作用する。アンチセンスDNAに関して、翻訳開始部位、例えば、Agtr2遺伝子の-10から+10の間の領域から誘導されるオリゴデオキシリボヌクレオチドが望ましい。例示的アンチセンスオリゴヌクレオチドは、米国特許第5,556,780号、および米国特許出願公報第20030083339号に記載のものなどの、AT₂受容体をコードする任意の核酸分子由来でありうる。アンチセンスオリゴヌクレオチドを用いる治療法は当技術分野において、例えば、米国特許第5,627,158号および第5,734,033号に記載されている。一般に、アンチセンス分子は約8から約30塩基(すなわち、約8から約30の連結ヌクレオチド)を含み、典型的には約12から約25塩基を含む。 20

【0178】

リボザイムは、RNAの特定の切断を触媒することができる酵素性RNA分子である。リボザイム作用のメカニズムはリボザイム分子の相補的標的RNAへの配列特異的ハイブリダイゼーションと、その後のヌクレオチド鎖切断に関与している。Agtr2 RNA配列のヌクレオチド鎖切断を特異的かつ効率的に触媒する遺伝子操作されたハンマーヘッドモチーフリボザイム分子は本発明の範囲内である。任意の可能なRNA標的内の特定のリボザイム切断部位は最初は、標的分子を以下の配列、GUA、GUUおよびGUCを含むリボザイム切断部位についてスキャンすることにより同定する。いったん同定すれば、切断部位を含む標的遺伝子の領域に対応する15から20リボヌクレオチドの短いRNA配列を、オリゴヌクレオチド配列を不適当なものにする可能性がある二次構造などの予想される構造的特徴について評価することができる。候補標的の適合性は、それらの相補的オリゴヌクレオチドとのハイブリダイゼーションに対する到達性を、リボヌクレアーゼ保護アッセイを用いて試験することにより評価することもできる。 30

【0179】

アンチセンスRNAおよびDNA分子ならびにリボザイムはいずれも、核酸分子の合成について当技術分野において公知の任意の方法により調製することができる。これらには、例えば、固相ホスホラミダイト化学合成などの、当技術分野において周知のオリゴデオキシリボヌクレオチドを化学的に合成するための技術が含まれる。または、アンチセンスRNA分子をコードするDNA配列のインビトロおよびインビボ転写によりRNA分子を生成することもできる。そのようなDNA配列は、T7またはSP6ポリメラーゼプロモーターなどの適当なRNAポリメラーゼプロモーターを組み込む様々なベクターに組み込むこともできる。または、用いるプロモーターに応じてアンチセンスRNAを構成的または誘導的に合成する、アンチセンスcDNA作成物を細胞株に安定に導入することもできる。 40

【0180】

細胞内での安定性および半減期を高める手段として、核酸分子への様々な改変を導入することもできる。可能な改変には、リボ-またはデオキシ-ヌクレオチドのフランキング配列を分子の5'および/もしくは3'末端に付加すること、またはオリゴデオキシリボヌクレオチド主鎖内でホスホジエステラーゼ結合ではなく人工的結合を用いることが含まれるが、それらに限定されるわけではない。例示的改変オリゴヌクレオチド主鎖には、例えば、ホスホロチオエート、キラルホスホロチオエート、ホスホロジチオエート、ホスホトリエステル、アミノアルキルホスホトリエステル、3'-アルキレンホスホナートおよびキラルホスホナートを含むメチルおよび他のアルキルホスホナート、ホスフィナート、3'-アミノホスホラミデートおよびアミノアルキルホスホラミデートを含むホスホラミデート、チオノホスホラミデート、チオノアルキルホスホナート、チオノアルキルホスホトリエステルや、通常の3'-5'結合を有するボラノホスフェート、これらの2'-5'結合類似体、ならびに隣接ヌクレオチド対単位が3'-5'から5'-3'に、または2'-5'から5'-2'に結合している、逆の極性を有するものが含まれる。様々な塩、混合塩および遊離酸の形も含まれる。

【0181】

Agtr2遺伝子の発現またはその遺伝子の発現産物のレベルおよび/もしくは機能活性を低下させるために用いることができる他の薬剤には、Agtr2遺伝子または遺伝子転写物のRNA干渉(RNAi)を仲介するRNA分子が含まれる。RNAiは、標的遺伝子の転写物と相同の一本鎖、および典型的には二本鎖RNA(dsRNA)を導入することによる干渉または標的遺伝子の産物の破壊を意味する。したがって、一つの態様において、AT₂受容体ポリペプチドの少なくとも一部に対応するアミノ酸配列をコードするdsRNAそれ自体、および特にdsRNA産生成物を、そのレベルおよび/または機能活性を低下させるために用いることができる。RNAi仲介性の遺伝子発現の阻害は、当技術分野において報告された任意の技術を用いて、例えば、ステム-ループもしくはヘアピンRNA構造をコードする核酸作成物を標的細胞のゲノム内に転写することにより、あるいは収束的(convergent)プロモーターの間から、または一つのプロモーターの後ろから頭-頭もしくは尾-尾重複として、標的遺伝子に対する相同性を有する転写核酸作成物を発現することにより、達成することができる。それ自体に折り返す能力を有する単一のRNAを産生し、かつdsRNAを産生するかぎり、または二つの別々のRNA転写物を産生し、次いでこれらがアニーリングして標的遺伝子に相同性を有するdsRNAを形成するかぎり、任意の類似の作成物を用いてもよい。

【0182】

RNAiに絶対的相同性は要求されず、下限は約200塩基対のdsRNAに対して約85%の相同性と記載されている(Plasterk and Ketting, 2000, Current Opinion in Genetics and Dev. 10: 562-567)。したがって、dsRNAの長さに応じて、RNAiをコードする核酸の標的遺伝子転写物に対する相同性レベルは変動することがあり、すなわち、100から200塩基対のdsRNAでは標的遺伝子と少なくとも約85%の相同性を有し、より長いdsRNA、すなわち300から100塩基対では標的遺伝子と少なくとも一つの約75%の相同性を有する。別々に発現されたRNAにアニーリングするよう設計された単一のRNA転写物を発現するRNAコード作成物、または収束的プロモーターからの別々の点は物を発現する単一の作成物は、好ましくは少なくとも約100ヌクレオチドの長さである。内部折りたたみを介してdsRNAを生成するよう設計された単一のRNAを発現するRNAコード作成物は、好ましくは少なくとも約200ヌク

【0183】

dsRNAを生成する作成物を発現するために用いるプロモーターは、得られるdsRNAが破壊の標的となる細胞系統における遺伝子産物に特異的であるならば、いかなる型のプロモーターであってもよい。または、プロモーターは、特定の発生系統の細胞でのみ発現されるため、系統特異的であってもよい。これは、非標的細胞系統で発現される遺伝子と相同性のいくらかの重なりが見られる場合に遊離であると思われる。プロモーターは外部から制御される因子により、または細胞内環境因子により誘導性であってもよい。

【0184】

もう一つの態様において、例えば、米国特許出願公報第20020086356号においてTuschl

et al.によって記載のとおり、それらに対応する特定のmRNAの切断を目的とする、約21から約23ヌクレオチドのRNA分子をRNAiを仲介するために用いることができる。そのような21~23ヌクレオチドRNA分子は3'ヒドロキシル基を含むことができ、一本鎖でも二本鎖(二つの21~23ヌクレオチドRNA分子として)でもよく、ここでdsRNA分子は平滑末端でもよく、または突出した末端(例えば、5',3')を含むこともできる。

【0185】

4. AT₂受容体アンタゴニストの同定

本発明は、AT₂遺伝子(Agtr2遺伝子としても知られている)の発現、またはその遺伝子の発現産物のレベルおよび/もしくは機能活性を低下させることを含む、AT₂受容体に拮抗する薬剤のスクリーニング法も特徴とする。したがって、これらの方法に従って同定された候補薬剤は、AT₂受容体ポリペプチドの生物活性または特性を低下させる能力を有する。

【0186】

本発明の範囲内に入る候補薬剤には、拮抗性抗原結合分子、ならびに阻害剤ペプチド断片、アンチセンス分子、リボザイム、RNAi分子および共抑制分子が含まれる。他の候補薬剤には、分子量が50よりも大きく約2,500ダルトン未満で、典型的にはタンパク質との構造的相互作用、特に水素結合に必要な官能基を含み、かつ典型的には少なくともアミン、カルボニル、ヒドロキシルまたはカルボキシル基、適当には化学官能基の少なくとも二つを含む、小分子有機化合物が含まれる。候補薬剤は前述の官能基の一つまたは複数で置換されている、環状炭素もしくは複素環構造または芳香族もしくは多環式芳香族構造を含むことが多い。候補薬剤は、ペプチド、糖類、脂肪酸、ステロイド、プリン、ピリミジン、その誘導体、構造類似体または組み合わせを含むが、それらに限定されるわけではない、生体分子の中でも見いだされる。

【0187】

小分子(非ペプチド)AT₂受容体アンタゴニストのような分子は、高分子のタンパク質医用製剤に比べて、経口投与後に容易に吸収され、抗原決定基を有する可能性が低く、または細胞膜を通過しやすいため、このような薬剤は一般に有利である。有機小分子は、適当な細胞に侵入し、遺伝子の発現に影響をおよぼす(例えば、遺伝子発現に関与する調節領域または転写因子と相互作用することにより)；または補助的分子の結合を阻害もしくは促進することにより遺伝子の活性に影響をおよぼす能力を持つこともある。

【0188】

または、細菌、真菌、植物および動物抽出物の形での天然化合物のライブラリーが利用可能または容易に調製される。加えて、天然または合成的に調製されたライブラリーおよび化合物は、通常の化学的、物理的および生化学的手段で容易に改変され、コンビナトリアルライブラリーを調製するために用いることもできる。公知の薬理学的薬剤を、アシル化、アルキル化、エステル化、アミド化などの有向性または無作為の化学的改変にかけて、構造類似体を調製してもよい。

【0189】

スクリーニングは公知の薬理活性化合物およびその化学的類似体を目的としてもよい。

【0190】

いくつかの態様において、この方法は下記を含む：(1)(i)AT₂受容体の少なくとも生物活性断片、またはその変異体もしくは誘導体に対応するアミノ酸配列を含むポリペプチド；または(ii)レポーター遺伝子に機能的に連結された、AT₂遺伝子を調節する遺伝子配列の少なくとも一部を含むポリヌクレオチドを含む標品を試験薬剤と接触させる段階と；(2)ポリペプチド、またはレポーター遺伝子の発現産物のレベルおよび/または機能活性の低下(薬剤がAT₂受容体に拮抗することを示す)を、試験薬非存在下での正常または基準レベルおよび/または機能活性に比べて検出する段階。

【0191】

この型の実例において、この方法は、AT₂受容体ポリペプチドおよびポリペプチドに結合可能なりガンドを含む対照系を確立する段階と；AT₂受容体ポリペプチド、リガンド、および候補化合物を含む試験系を確立する段階と；試験系と対照系との比較により、候補

化合物がポリペプチドの機能活性を阻害、または他の様式で低下させるかどうかを評価する段階とを含む。代表的リガンドは、式I~VIIIの任意の一つの化合物を含むことができ、これらの態様において、スクリーニングする機能活性には結合親和性が含まれる。特定の態様において、この方法は(a)AT₂受容体ポリペプチドをリガンド(例えば、アンギオテンシンII)と、試験阻害剤化合物存在下でインキュベートする段階と；(b)AT₂受容体ポリペプチドに結合するリガンドの量を定量する段階(試験阻害剤化合物非存在下での結合に比べて、試験阻害剤化合物存在下でのAT₂受容体ポリペプチドへのリガンド結合の低下は阻害の指標である)と；(c)リガンド結合の低下が観察されれば、試験化合物をAT₂受容体アンタゴニストとして同定する段階とを含む。他の態様において、この方法は(a)AT₂受容体ポリペプチドを含む細胞膜を第一のリガンド(例えば、アンギオテンシンII)と、試験阻害剤化合物存在下でインキュベートする段階と；(b)第一のリガンドがAT₁受容体にも結合する場合、膜上または膜中に存在する任意のAT₁受容体を、AT₁受容体に特異的に結合する第二のリガンド(例えば、ロサルタンまたはカンデサルタン)で任意にブロックする段階と；(c)膜に結合する第一のリガンドの量を定量する段階(試験阻害剤化合物非存在下での結合に比べて、試験阻害剤化合物存在下での膜へのリガンド結合の低下は阻害の指標である)と；(d)第一のリガンド結合の低下が観察されれば、試験化合物をAT₂受容体アンタゴニストとして同定する段階とを含む。

10

【0192】

他の実例において、AT₂受容体ポリペプチドまたはその触媒もしくは免疫原性断片もしくはオリゴペプチドの形を、様々な薬物スクリーニング技術のいずれかにおいて化合物のライブラリーをスクリーニングするために用いる。そのようなスクリーニングにおいて用いる断片を、固体支持体に固定することもできる。AT₂受容体ポリペプチドと試験する薬剤との間の結合複合体の形成を検出することになる。特定の態様において、AT₂受容体ポリペプチドは下記の任意の一つに対応するアミノ酸配列を含む：

20

MKGNSTLATTSKNITSGLHFGLVNI SGNNESTLNCSQKPSDKHLDAIP
 ILYYIIFVIGFLVNIVVVTLFCCQKGPKKVSSIIYIFNLAVADLLLLATLPLWATYYSYRYD
 WLF GPMCKVFGSFLTLNMFASIFFITCMSVDRYQSVIYPFLSQRNPWQASYIVPLVW
 CMA CLSSLPTFYFRDVRTIEYLG V NACIMAF PPEKYAQWSAGIALMKNILGFIPLIFIAT
 CYFGIRKHLK TNSYGKNRITRDQVLKMAAAVVLAFIICWLPFHVL TFLDALAWMGVI
 NSCEVIAVIDLALPFAILLGFTNSCVNPFLYCFVGNRFQQKLRSVFRVPITWLQ GKRESM
 SCRKSSSLREMETFVS (ヒト AGTR2) [SEQ ID NO: 25];

10

MKDNFSFAATSRNITSSRPFDNLNATGTNESAFNC SHKPSDKHLEAIP
 VLYYMIFVIGFAVNIVVVSLFCCQKGPKKVSSIIYIFNLALADLLLLATLPLWATYYSYRY
 DWLF GPMCKVFGSFLTLNMFASIFFITCMSVDRYQSVIYPFLSQRNPWQASYVVPLV
 WCMAC LSSLPTFYFRDVRTIEYLG V NACIMAF PPEKYAQWSAGIALMKNILGFIPLIFIA
 TCYFGIRKHLK TNSYGKNRITRDQVLKMAAAVVLAFIICWLPFHVL TFLDAL TWMGII
 NSCEVIAVIDLALPFAILLGFTNSCVNPFLYCFVGNRFQQKLRSVFRVPITWLQ GKRETM
 SCRKGSSSLREMDTFVS (マウス AGTR2) [SEQ ID NO: 26]; および

20

MKDNFSFAATSRNITSSLPFDNLNATGTNESAFNC SHKPADKHLEAIP
 VLYYMIFVIGFAVNIVVVSLFCCQKGPKKVSSIIYIFNLAVADLLLLATLPLWATYYSYR
 YDWLF GPMCKVFGSFLTLNMFASIFFITCMSVDRYQSVIYPFLSQRNPWQASYVVPL
 VWCMAC LSSLPTFYFRDVRTIEYLG V NACIMAF PPEKYAQWSAGIALMKNILGFIPLIFI
 ATCYFGIRKHLK TNSYGKNRITRDQVLKMAAAVVLAFIICWLPFHVL TFLDAL TWMG
 IINSCEVIAVIDLALPFAILLGFTNSCVNPFLYCFVGNRFQQKLRSVFRVPITWLQ GKRET
 MSCRKSSSLREMDTFVS(ラットAGTR2)[SEQ ID NO: 27]

【0193】

さらに他の実例において、複数の異なる小分子試験化合物をプラスチックピンまたはいくつかの他の表面などの固体基質上で合成する。試験化合物をAT₂受容体ポリペプチド、またはその断片と反応させる。次いで、結合したポリペプチドを当業者には公知の方法により検出する。ポリペプチドを前述の薬物スクリーニング技術において用いるためにプレート上に直接置くこともできる。

30

【0194】

他の実例において、この方法は、AT₂受容体ポリペプチドを試験試料のライブラリーの個々のメンバーと接触させる段階と；試験試料とAT₂受容体ポリペプチドとの間の相互作用を検出する段階と；AT₂受容体ポリペプチドと相互作用する試験試料を同定する段階と；AT₂受容体ポリペプチドと相互作用する試験試料を単離する段階とを含む。

【0195】

前述の態様それぞれにおいて、相互作用は分光測定、放射線測定または免疫学的に検出することができる。AT₂受容体ポリペプチドと試験試料との間の相互作用は当業者には公知の方法を用いて定量することもできる。

40

【0196】

さらに他の態様において、この方法は、その表面上で自然に、または組換えによりAT₂受容体を発現する細胞(例えば、冠動脈内皮細胞(CEC)、PC12W細胞、SK-UT-1細胞、3T3線維芽細胞またはNG108-15細胞などの内皮細胞)を、AT₂受容体がAT₂受容体リガンドと結合することができる条件で、候補薬剤存在下または非存在下でインキュベートする段階を含み、AT₂受容体活性化のレベルを適当なアッセイにより測定する。例えば、AT₂受容体アンタゴニストを、候補薬剤が受容体リガンド存在下で細胞内のAT₂受容体活性化を基準値か

50

ら低下させる能力を測定することにより同定することができる。事例において、PC12W細胞を、AT₂受容体が細胞上で活性である条件で、候補薬剤存在下および非存在下、アンギオテンシンIIに曝露し、またはアンギオテンシンII存在下で培養し、細胞の分化を測定する。薬剤が細胞の分化を阻害すれば、その薬剤はAT₂受容体アンタゴニズムについて陽性である。他の事例において、PC12W細胞を、AT₂受容体が細胞上で活性である条件で、候補薬剤存在下および非存在下、アンギオテンシンIIに曝露し、またはアンギオテンシンII存在下で培養し、細胞内の酸化窒素レベルまたは酸化窒素シンターゼのレベルもしくは機能活性を測定する。薬剤が酸化窒素または酸化窒素シンターゼのレベルもしくは機能活性を阻害すれば、その薬剤はAT₂受容体アンタゴニズムについて陽性である。さらに他の事例において、冠動脈内皮細胞を、AT₂受容体が細胞上で活性である条件で、候補薬剤存在下および非存在下、アンギオテンシンIIに曝露し、またはアンギオテンシンII存在下で培養し、細胞内の、細胞分化に関連するタンパク質であるZfhepの発現を測定する。薬剤がZfhep発現を阻害すれば、その薬剤はAT₂受容体アンタゴニズムについて陽性である。特定の態様において、細胞表面の任意のAT₁受容体をロサルタンおよびカンデサルタンなどのAT₁受容体リガンドを用いてブロックする。

【0197】

5. 組成物

本発明のもう一つの局面は、炎症性疼痛の症状を治療、予防および/または軽減するための組成物であって、AT₂受容体アンタゴニストの有効量と薬学的に許容される担体および/または希釈剤とを含む組成物を提供する。

【0198】

任意の公知のAT₂受容体アンタゴニストを、それが薬学的に活性であることを条件として、本発明の方法において用いることができる。「薬学的に活性」なAT₂受容体アンタゴニストは、個体に投与した場合、炎症性疼痛に関連する症状を被ることの予防、そのような症状の抑制または既存の症状の治療を含む、炎症性疼痛の治療および/または予防を引き起こす形である。

【0199】

本発明の組成物の効果は、疼痛/侵害受容、特に当技術分野において公知の炎症性疼痛の既報のモデルの一つまたは複数を用いて調べることができる。これは、例えば、炎症性疼痛の発症および進展を評価するモデルを用いて示すことができる。例えば、炎症誘導性の組織刺激剤をラットの後足に注射して後足の炎症を誘導する段階、および試験薬剤の投与が、抗痛覚過敏(疼痛緩和)作用を有するか否かを検討する段階に依存する複数のモデルが存在する。この型の説明目的の方法は、少量(0.1 mL)の醸造用酵母をラットの後足に皮下経路で、酵母が後足に注射されるのと同時に注射して、投与対象の試験薬剤によって後足の炎症を誘導する段階を含むRandall Selitto法(1957, Arch Int Pharmacodyn Ther 111:409-419)を含む。次に侵害性圧力が、ラットの炎症を起こした後足に加えられ、ならびに試験化合物が、炎症の進展を予防する能力か、および/または炎症性疼痛を緩和する能力が評価される。逃避反応が観察される圧力は例えば、試験薬剤の投与の1時間後、2時間後、および4時間後に測定される。用量反応曲線が、投与の1時間後に測定された反応を元に作成される。腫脹過敏の期間は24~48時間である。

【0200】

Randall Selitto法は、ラット後足への酵母の注射後(例えば2時間後)に試験薬剤が投与されるように、複数の研究グループによって改変が加えられている(Otterness and Bliven, 1985, Laboratory models for testing non-steroidal anti-inflammatory drugs, in: Non-steroidal anti-inflammatory drugs, Lombardino, J.G.(Ed.), pp.111-252. Wiley-Interscience, New York)。この改変の根拠は、既に確立した炎症を緩和することが、炎症発生の予防と比較して難しいということにある。

【0201】

Randall Selitto法に対する他の改変は、異なる刺激剤が試験薬剤の顕著に異なる見かけ上の反応性を生じるように、ラット後足に注入される組織刺激剤の変更を含む。具体的

には、3つのクラスの炎症誘導性の組織刺激剤は以下のように定義されている(Otterness and Bliven, 1985、前掲)：

【0202】

(i) 抗炎症剤に対する感受性は高いが、抗セロトニン剤に感受性のないラットの後足に炎症を生じるカラゲナンやカオリンなどの薬剤。

(ii) 抗炎症剤および抗セロトニン剤に対する感受性が比較的低いトリプシンやエラスターゼなどの薬剤。

(iii) 抗セロトニン剤に対する感受性が極めて高く、抗炎症剤に対する感受性がないデキストラン、ヒアルロニダーゼ、酸性ホスファターゼ、およびセロトニンなどの薬剤。

【0203】

ラットの後足への酵母の注射によって生じる浮腫は一般に、上記の(ii)と(iii)のタイプのハイブリッドであると見なされる(Otterness and Bliven, 1985)。NSAIDは、ラットの後足において酵母によって誘導される炎症性疼痛を効果的に緩和することが報告されているが、NSAIDには、酵母によって誘導される腫脹にわずかな作用しかない。しかしながら、抗セロトニン剤は、ラットの後足において酵母によって誘導される腫脹および炎症性疼痛を効果的に低下させる(Otterness and Bliven, 1985)。

【0204】

上記の改変版のRandall Selitto法に部分的に基づく別の方法では、例えば実施例1に記載されているように、フロインドの完全アジュバント(FCA)が炎症組織刺激剤として使用される。

【0205】

本発明の活性化合物は、薬学的に適合する対イオンとの塩として提供される場合がある。薬学的に適合性の塩とは、明瞭な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなく、ヒトおよび下等動物の組織に接触させる使用に適し、妥当な便益/リスク比の塩を意味する。薬学的に適合性の塩は、当技術分野で周知である。例えば、S.M. Berge, et al.は、J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19 (1977)に、薬学的に適合性の塩について詳しく記載している。塩は、本発明の活性化合物の最終的な分離および精製中に、インサイチューで調製可能なほか、遊離塩基の官能基を適切な有機酸に反応させることで個別に調製可能である。薬学的に適合性の非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸によって、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、もしくはマロン酸などの有機酸によって、またはイオン交換などの技術分野で使用される他の方法を使用することで形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に適合性の塩は、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンホラート(camphorate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルクロン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトナート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などを含む。代表的なアルカリ金属またはアルカリ土類金属の塩は、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを含む。他の薬学的に適合性の塩は、適切であれば、非毒性のアモンニウム、四級アモンニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成されたアミン陽イオンを含む。

【0206】

本発明において用いるのに適した薬学的組成物には、薬学的活性化合物がそれらの所期の目的を達成するために有効な量で含まれる組成物が含まれる。患者に投与する活性化合物の用量は、炎症性疼痛に関連する少なくとも一つの症状の軽減などの、患者における有益な反応を徐々に達成するために十分であるべきである。投与する薬学的活性化合物の量は、その年齢、性別、体重および全身の健康状態を含む、治療する被験体に依存しうる。これに関して、投与のための活性化合物の厳密な量は医師の判断に依存することになる。炎症性疼痛の治療または予防において投与する活性化合物の有効量を決定する際、医師は、被験体におけるまたは被験体が受ける腫れ、発赤、痛覚過敏(例えば、機械性および温熱性痛覚過敏)、および異痛のレベルまたは量を評価してもよい。いかなる事象においても、当業者であれば本発明のAT₂受容体アンタゴニストの適当な用量を容易に決定することができる。

10

【0207】

AT₂受容体アンタゴニストの有効量は、炎症性疼痛に関連する症状の発生を予防、そのような症状の抑制、および/または既存の症状の治療を含む、炎症性疼痛に関連する症状の治療または予防に有効な量である。本発明の方法において用いるための投与様式、投与するAT₂受容体アンタゴニストの量、およびAT₂受容体アンタゴニスト製剤を以下に論じる。炎症性疼痛が治療されたかどうかは、疾患の経過の指標となる一つまたは複数の診断パラメーターを、適当な対照と比較して測定することにより評価する。動物実験の場合、「適当な対照」はAT₂受容体アンタゴニストで治療していないか、またはAT₂受容体アンタゴニストを含まない薬学的組成物で治療した動物である。ヒト被験者の場合、「適当な対照」は治療前の個体でもよく、またはプラシーボで治療したヒト(例えば、年齢対応または類似の対照)でもよい。本発明に従い、疼痛の治療には下記が含まれ、これらを包含するが、それらに限定されるわけではない：(i)その状態の素因を有する可能性はあるが、その状態の診断はまだされていない被験体が経験する疼痛を予防すること、したがって、治療は病的状態の予防的治療を構成する；(ii)疼痛発症または疼痛状態を阻害すること、すなわち、その進展を停止すること；(iii)疼痛を軽減すること、すなわち、疼痛発症または疼痛状態の緩解を引き起こすこと；または(iv)疼痛を引き起こすと考えられる疾患もしくは状態が原因の症状を軽減すること、例えば、根元疾患もしくは状態に取り組むことなく、疼痛の感覚を軽減すること。

20

【0208】

本発明の方法は、炎症性疼痛と診断された、炎症性疼痛を有することが疑われる、炎症性疼痛に感受性であることが知られている、および炎症性疼痛を発生しやすいと考えられる、または以前に治療した炎症性疼痛の再発を起こしやすいと考えられる個体を治療するために適している。

30

【0209】

いくつかの態様において、所期の投与様式に依存して、AT₂受容体アンタゴニスト含有組成物は一般に約0.000001重量%から90重量%、約0.0001重量%から50重量%、または約0.01重量%から約25重量%のAT₂受容体アンタゴニストを含み、残りは適当な薬学的担体または希釈剤などである。AT₂受容体アンタゴニストの用量は、投与様式、罹患被験体の種、年齢および/または個々の状態などの様々な因子に依存し、当業者であれば標準のプロトコルを用いて容易に決定することができる。

40

【0210】

治療中の特定の炎症性疼痛に応じて、活性化合物は製剤して、全身、局所塗布または局所投与してもよい。製剤および投与のための技術は''Remington's Pharmaceutical Sciences,'' Mack Publishing Co., Easton, Pa.の最新版に見いだすことができる。適当な経路には、例えば、経口、直腸、経粘膜、または腸内投与；筋肉内、皮下、髄内注射、ならびにくも膜下腔内、直接脳室内、静脈内、腹腔内、吸入、鼻内、または眼内注射を含む非経口送達が含まれうる。注射のために、本発明の治療薬は水溶液、適当にはハックス液、リンゲル液、または生理食塩緩衝液などの生理的に適合性の緩衝液中で製剤してもよい。経粘膜投与のために、透過するバリアーに適した透過剤を製剤中で用いる。そのような透

50

過剤は一般には当技術分野において公知である。

【0211】

または、本発明の組成物は局所または局所塗布投与のために製剤化することができる。この場合、本発明の組成物を、クリーム、ゲル、オイル、軟膏、液剤および坐剤を含むが、それらに限定されるわけではない、任意の適当な様式で製剤してもよい。そのような局所組成物は、塩化ベンザルコニウム、ジギトニン、ジヒドロサイトカラシンB、カプリン酸などの透過促進剤を含むことができ、pHを7.0から8.0に高める。これに関して、活性化化合物の表皮を通過しての透過を促進することを目的とする透過促進剤が好ましい。または、局所組成物は、本発明の活性化化合物が封入されているリポソームを含んでもよい。

【0212】

本発明の組成物は、許容される希釈剤(食塩水および滅菌水など)を含む液体の形での投与のために製剤してもよく、または所望のきめ、密度、粘性および外観を付与するための許容される希釈剤または担体を含む、ローション、クリームまたはゲルの形であってもよい。許容される希釈剤および担体は、当業者には周知で、エトキシシル化および非エトキシシル化界面活性剤、脂肪アルコール、脂肪酸、炭化水素油(パーム油、ヤシ油、および鉱油など)、カカオ脂ワックス、シリコン油、pH平衡化剤、セルロース誘導体、非イオン性有機および無機塩基などの乳化剤、保存剤、ワックスエステル、ステロイドアルコール、トリグリセリドエステル、レシチンおよびセファリンなどのリン脂質、多価アルコールエステル、脂肪アルコールエステル、疎水性ラノリン誘導体、ならびに親水性蜜蝋誘導体が含まれるが、それらに限定されるわけではない。

【0213】

または、本発明の活性化化合物は、当技術分野において周知の薬学的に許容される担体を用いて経口投与に適した剤形に容易に製剤化することができ、この剤形は本発明の実施のためにも好ましい。そのような担体は、本発明の化合物を、治療する患者が経口摂取するための錠剤、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁剤などの剤形に製剤化することを可能にする。これらの担体は糖類、デンプン、セルロースおよびその誘導体、麦芽、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成油、ポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝化溶液、乳化剤、等張食塩水、ならびに発熱物質を含まない水から選択してもよい。

【0214】

非経口投与用の薬学的製剤には、水溶性型の活性化化合物の水溶液が含まれる。加えて、活性化化合物の懸濁液を適当な油性注射懸濁剤として調製してもよい。適当な親油性溶媒または媒体には、ゴマ油などの脂肪油、またはオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、あるいはリポソームが含まれる。水性注射懸濁剤は、カルボキシメチルセルロース、ソルビトール、またはデキストランなどの懸濁剤の粘性を高める物質を含んでいてもよい。任意に、懸濁剤は、高濃度溶液の調製を可能にするための適当な安定化剤または化合物の溶解性を高める物質を含んでいてもよい。

【0215】

経口使用のための薬学的製剤は、活性化化合物を固体賦形剤と組み合わせ、得られた混合物を任意に粉砕し、望まれる場合には適当な補助剤を追加した後に、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠の核を形成することにより得ることができる。適当な賦形剤は、特に、乳糖、ショ糖、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類；例えば、トウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン(PVP)などのセルロース製剤などの充填剤である。望まれる場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を加えてもよい。そのような組成物は任意の薬学的方法によって調製することができるが、すべての方法は前述の一つまたは複数の治療薬を一つまたは複数の必要な成分を構成する担体と合わせる段階を含む。一般に、本発明の薬学的組成物は、それ自体が公知の様式で、例えば、通常の混

合、溶解、造粒、糖衣錠形成、湿式粉碎、乳化、カプセル化、封入、または凍結乾燥工程により製造することができる。

【0216】

糖衣錠の核は適当なコーティングをして提供される。このために、任意にアラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適当な有機溶媒または溶媒混合物を含んでいてもよい、濃縮糖溶液を用いてもよい。識別のため、または活性化合物用量の異なる組み合わせを特徴づけるため、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに加えてもよい。

【0217】

経口で用いることができる医用製剤には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル剤、ならびにゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤でできた密封軟カプセル剤が含まれる。プッシュフィットカプセル剤は活性成分を、乳糖などの充填剤、デンプンなどの結合剤、および/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意に安定化剤との混合物で含むことができる。軟カプセル剤において、活性化合物は脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの適当な液体中に溶解または懸濁してもよい。加えて、安定化剤を加えてもよい。

【0218】

本発明の活性化合物の剤形は、この目的のために特に設計された注入もしくは植え込み制御放出装置またはこの様式でさらに作用するよう改変された他の型の植え込み物を含むこともできる。本発明の活性化合物の制御放出は、この化合物を、例えば、アクリル樹脂、ワックス、高級脂肪族アルコール、ポリ乳酸およびポリグリコール酸、ならびにヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの特定のセルロース誘導体を含む疎水性ポリマーでコーティングすることにより達成することもできる。加えて、制御放出は他のポリマー基質、リポソームおよび/またはミクロスフェアを用いることによって達成することもできる。

【0219】

本発明の活性化合物は、炎症性疼痛の再発が起こりそうであると考えられるかどうかなどに関わらず、治療中の炎症性疼痛の重症度を含むいくつかの因子に応じて、数時間、数日間、数週間、または数ヶ月間にわたって投与してもよい。投与は一定、例えば、数時間、数日間、数週間、数ヶ月間などにわたる一定注入であってもよい。または、投与は間欠的であってもよく、例えば、活性化合物は数日間にわたって1日1回、数時間にわたって1時間に1回、または適当と思われる任意の他のそのようなスケジュールで投与してもよい。

【0220】

本発明の組成物は、ネブライザー用の鼻もしくは肺吸入エアロゾルもしくは溶液として、または吸入用の微細粉末として、単独または乳糖などの不活性担体、もしくは他の薬学的に許容される賦形剤との組み合わせで、気道に投与してもよい。そのような場合、製剤の粒子は50マイクロメートル未満、適当には10マイクロメートル未満の直径を有すると好都合であると考えられる。

【0221】

AT₂受容体アンタゴニストは単独で、または炎症状態の制御に有用な他の化合物と組み合わせ提供される場合がある。この型の説明目的の化合物は、セレコキシブ、ジフルニサル、フェノプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メクロフェナミン酸、ナプロキセン、アシクロビル、フェニルブタゾン、ピロキシカム、サルサラート(salsalate)、スリンダク、トレクチン(tolectin)、ロフェコキシブ、バルデコキシブなどの非ステロイド性抗炎症剤、およびこれらの任意の2つもしくは2つ以上の組み合わせを含むが、これらに限定されるわけではない。いくつかの態様において、抗炎症性化合物は、以下から選択される：

(a)ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リボキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤、および5-リボキシ

10

20

30

40

50

ゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) アンタゴニスト ; (b) ロイコトリエン LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 の受容体アンタゴニスト ; (c) 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 阻害剤および 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) のアンタゴニスト ; (d) 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) の二重阻害剤および血小板活性化因子 (PAF) のアンタゴニスト ; (e) LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 のロイコトリエンアンタゴニスト (LTRAS) ; (f) 抗ヒスタミン H_1 受容体アンタゴニスト ; (g) 胃保護性の H_2 受容体アンタゴニスト ; (h) 充血除去剤の使用のために経口的または局所的に投与される、 α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニストの血管収縮薬である交感神経模倣薬 ; (i) 上記の (h) に記載された 1 種類または複数の α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニストと上記の (a) に記載された 5-リポキシゲナーゼ (5-LO) の 1 種類もしくは複数の阻害剤の組み合わせ ; (j) テオフィリンおよびアミノフィリン ; (k) クロモグリク酸ナトリウム ; (l) ムスカリン性受容体 (M1、M2、および M3) アンタゴニスト ; (m) COX-1 阻害剤 (NTHE) ; および酸化窒素 NTHE ; (n) COX-2 選択的阻害剤 ; (o) COX-3 阻害剤 ; (p) I 型インスリン様成長因子 (IGF-I) 模倣薬 ; (q) シクレソニド (Ciclesonide) ; (r) コルチコステロイド ; (s) トリプターゼ阻害剤 ; (t) 血小板活性化因子 (PAF) アンタゴニスト ; (u) 内因性の炎症関連分子 (inflammatory entities) に対するモノクローナル抗体 ; (v) IPL 576 ; (w) 抗腫瘍壊死因子 (TNF- α) 剤 ; (x) DMARD ; (y) エラスターゼ阻害剤 ; (z) TCR ペプチド ; (aa) インターロイキン変換酵素 (ICE) 阻害剤 ; (bb) IMPDH 阻害剤 ; (cc) VLA-4 アンタゴニストを含む接着分子阻害剤 ; (dd) カテプシン ; (ee) 分裂促進物質活性化タンパク質キナーゼ (MAPK) 阻害剤 ; (ff) 分裂促進物質活性化タンパク質キナーゼキナーゼ (MAPKK) 阻害剤 ; (gg) グルコース-6リン酸脱水素酵素阻害剤 ; (hh) キニン- B_1 -および B_2 -受容体アンタゴニスト ; (ii) 親水基を伴うアウロチオ基の形態の金 ; (jj) 免疫抑制剤 ; (kk) 抗痛風薬 ; (ll) キサンチンオキシダーゼ阻害剤 ; (mm) 尿酸排泄剤 ; (nn) 抗有糸分裂剤である抗悪性腫瘍剤 ; (oo) 成長ホルモン分泌促進物質 ; (pp) マトリックスメタロプロテイナーゼ (MMP) の阻害剤 ; (qq) トランスフォーミング成長因子 (TGF β) ; (rr) 血小板由来増殖因子 (PDGF) ; (ss) 線維芽細胞成長因子 ; (tt) 顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) ; (uu) カプサイシン ; ならびに (vv) タキキニン NK_1 および NK_3 受容体アンタゴニスト。このタイプの非限定的な例には、以下のようなものがある : (a) ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ (5-LO) 阻害剤、および 5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質 (FLAP) アンタゴニストは、ジレウトン ; ABT-761 ; フェンレウトン (fenleuton) ; テポキサリン (tepoxalin) ; Abbott-79175 ; Abbott-85761 ; N-(5-置換)-チオフエン-2-アルキルスルホンアミド ; 2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン ; Zeneca ZD-2138 ; SB-210661 ; ピリジニル-置換 2-シアノナフタレン化合物 L-739,010 ; 2-シアノキノリン化合物 L-746,530 ; インドールおよびキノリン化合物 MK-591、MK-886、および BAY x 1005 からなる群より選択され ; (b) ロイコトリエン LTB_4 、 LTC_4 、 LTD_4 、および LTE_4 の受容体アンタゴニストは、フェノチアジン-3-オン化合物 L-651,392 ; アミジノ化合物 CGS-25019c ; ベンゾキサゾールアミン化合物であるオンタゾラスト (ontazolast) ; ベンゼンカルボキシミドアミド化合物 BIIL 284/260 ; 化合物ザフィルルカスト、アブルカスト (ablukast)、モンテルカスト、プラナルカスト、ベルルカスト (verlukast) (MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト (iralukast) (CGP 45715A)、および BAY x 7195 からなる群より選択され ; (f) 抗ヒスタミン H_1 受容体アンタゴニストは、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、およびクロルフェニラミンからなる群より選択され ; (h) α_1 -および α_2 -アドレナリン受容体アゴニストの血管収縮薬である交感神経模倣薬は、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、ブソイドエフェドリン、塩酸ナファゾリン、塩酸オキシメタゾリン、塩酸テトラヒドロゾリン、塩酸キシロメタゾリン、および塩酸エチルノルエピネフリンからなる群より選択され ; (n) COX-2 選択的阻害剤は、ロフェコキシブおよびセレコキシブからなる群より選択され ; (o) COX-3 阻害剤はアセトアミノフェンであり ; (r) コルチコステロイドは、プレドニゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルチカゾン、ブデソニド、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、フロ酸モメタゾン、アズマコート (azmacort)、ベタメタゾン、ベクロベント (beclovent)、プレロン (prelone)、プレドニゾロン、フルニソリド、トリアムシノロン・

10

20

30

40

50

アセトニド、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、フロ酸モメタゾン、ソルメドロール(solumedrol)、およびサルメテロールからなる群より選択され；(w)抗腫瘍壊死因子(TNF- α)剤は、エタネルセプト、インフリキシマブ、およびD2E7からなる群より選択され；(x)DMARDはレフルノマイドであり；(y)エラスターゼ阻害剤は、UT-77およびZD-0892からなる群より選択され；(jj)免疫抑制剤は、シクロスポリン、アザチオプリン、タクロリムス、およびメトトレキセートからなる群より選択され；(kk)抗痛風剤はコルヒチンであり；(ll)キサンチンオキシダーゼ阻害剤はアロプリノールであり；(mm)尿酸排泄剤は、プロベネシド、スルフィンピラゾン、およびベンズブロマロンからなる群より選択され；(nn)抗悪性腫瘍剤は、ビンブラスチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、およびヒドロキシ尿素からなる群より選択され；(pp)マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)の阻害剤は、ストロメライシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグリカナナーゼ(aggrekanase)、コラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメライシン-1(MMP-3)、ストロメライシン-2(MMP-10)、およびストロメライシン-3(MMP-11)からなる群より選択され；ならびに(vv)タキキニンNK₁およびNK₃受容体アンタゴニストは、NKP-608C；SB-233412(talnetant)；およびD-4418からなる群より選択される。

10

【0222】

本発明を容易に理解し、実施するために、特定の好ましい態様を以下の非限定的実施例によって記載する。

20

【実施例】

【0223】

実施例

実施例1

PD-123,319は炎症性疼痛のFCAラットモデルの炎症を生じた後足における機械性痛覚過敏を用量依存的に緩和する

PD-123,319の単回ボーラス用量を、炎症性疼痛のラットモデルである、FCAによって片側後足の炎症が誘導されたラット(炎症性疼痛のラットモデル)にi.p.経路で投与した。抗痛覚過敏(疼痛緩和)作用を、炎症を生じた後足への侵害性圧力の負荷を含む試験である足圧試験で評価した。

30

【0224】

図1に示す結果から、PD-123,319が、炎症性疼痛のFCAラットモデルの同側(炎症を生じた)後足で、機械性痛覚過敏を用量依存的に軽減したことが明瞭にわかる。

【0225】

材料および方法

試薬および材料

イソフルラン(Forthane(登録商標))はAbbott Australasia Pty Ltd(Sydney, Australia)から購入した。生理食塩水のアンプルはDelta West Pty Ltd(Perth, Australia)およびAbbott Australasia(Sydney, Australia)から入手した。ジメチルスルホキシド(DMSO)はSigma Aldrich(Australia)から購入した。医用等級のO₂およびCO₂はBOC Gases Australia Ltd(Brisbane, Australia)から購入した。米国特許第4,812,462号に記載されたPD-123,319は、クイーンズランド大学(Brisbane, Australia)化学科のCraig Williams博士の研究室で合成された。

40

【0226】

動物

雄Sprague-Dawleyラット成獣はクイーンズランド大学のHerston Medical Research Centreから購入した。ラットを温度制御環境(21±2℃)、12時間/12時間の明暗周期で飼育した。食餌および水は適宜摂取可能とした。ラットに実験開始前少なくとも3日間の馴化期間を与えた。本研究に対する倫理的承認をクイーンズランド大学の動物実験倫理委員会から得た。

50

【0227】

炎症性疼痛のFCAラットモデル

後足の炎症を3%イソフルラン：97%酸素で麻酔し、その間に150 μ Lの組織刺激剤、フロインドの完全アジュバント(FCA)を雄ラット成獣の左後足にi.p.注射して誘導した。i.pl.によるFCAの注射後に、後足容積は2～3日間に約1.5～2倍に増加し、およびこの状態は試験期間を通じて持続した。このタイプの持続的な組織傷害は、熱的痛覚過敏(侵害性の熱刺激の負荷に対する過度の反応)の発生につながる、末梢および中枢の神経系における神経可塑的な変化を生じることが詳しく明らかにされている。PD-123,319(約7～70 mg/kg)または溶媒の単回ボーラス用量が、同側(炎症を生じた)後足における機械性痛覚過敏を緩和する能力を足圧閾値(Paw Pressure Test)(PPT)で評価した。同じ個体の対側(非炎症性)後足を内部標準とした。

【0228】

足圧閾値(PPT)

ラットをタオルを使って穏やかに固定し、侵害性の圧力を同側(炎症を生じた)および対側(炎症を生じていない)後足のそれぞれに、Ugo Basile Analgesimeterを使用して加えた。ラットが痛みを感じたら、後足を自由に引っ込めさせた。Analgesimeterの最大カットオフは、侵害性の機械的刺激に対するラットの反応が試験品目によって低下する場合に、後足への組織損傷を避けるために250 gの圧力とした。足圧閾値(PPT)を、FCAのi.pl.投与前、およびFCA投与の4日後に実施した。さらに、PD-123,319または溶媒の単回i.p.ボーラス用量の投与後に、PPTを以下の時点で定量した：投与前、投与の0.08時間後、0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.5時間後、2時間後、3時間後。

【0229】

実施例2

炎症性疼痛のモデル

機械性痛覚過敏の誘導

ラットの一方の後足へのFCAのi.pl.投与後に、機械性痛覚過敏は同側(炎症を生じた)後足には生じたが、対側後足には生じなかった。具体的には、同側後足に関する平均($\pm$ SEM)足圧の閾値(PPT)は、FCA投与の5日後の時点で、117.1($\pm$ 0.8)gから62.4($\pm$ 1.2)gへ有意に低下した($p<0.05$)。対側後足の平均($\pm$ SEM)PPT値は、同じ個体でFCA投与前に決定された値(118.7($\pm$ 0.8)g)と5日後に決定された値(120.6($\pm$ 1.5)g)との間で有意差は認められなかった($p>0.05$)(図2)。

【0230】

足容積

予想に違わず、FCAの投与は同側後足の容積も増加させた。具体的には、同側後足の平均($\pm$ SEM)足容積は、FCA投与の5日後の時点で、1.9($\pm$ 0.04)mLから3.2($\pm$ 0.04)mLに有意に増加していた($p<0.05$)(図3)。

【0231】

FCAラットにおけるEMA化合物の抗痛覚過敏作用

FCAラットにおけるEMA500(L-161,638のナトリウム塩)(1～100 mg/kg)の単回i.p.ボーラス用量の投与は、同側後足で用量依存性の抗痛覚過敏を生じたようであった(図4)。検討用量に関しては、同側後足におけるピークの抗痛覚過敏は投与の約0.5時間後に見られ、対応する作用期間は、検討した最高用量で2時間を上回った(図4A)。具体的には、検討された最高用量(100 mg/kg)において、平均($\pm$ SD)ピークPPTは、投与前の時点で61.7($\pm$ 4.7)gであったものが、投与の0.5時間後には150($\pm$ 0)gに上昇した。検討された最高用量(100 mg/kg)においてのみEMA500は、FCAラットにおける機械性痛覚過敏を完全に回復させた。FCAラットを対象とした、最高100 mg/kgの用量でのEMA500の投与では、対側後足に有意でない抗侵害受容が生じた(図4B)。

【0232】

FCAラットへのEMA600(L-163,579)(1～100 mg/kg)の単回ボーラス用量のi.p.投与後に、用量依存性の抗痛覚過敏が同側後足に見られた(図5)。検討した用量に関して、同側後足におけるピークの抗痛覚過敏は、投与の約0.5～1時間後に見られ、および対応する作用期

10

20

30

40

50

間は、検討した最高用量で約1.5時間であった(図5A)。具体的には、検討した最高用量(100 mg/kg)では、平均(±SEM)ピークPPTは、投与前には70.7(±3.3)gであったものが、投与の0.75時間後の時点では94.0(±7.3)gに上昇していた。FCAラットへの最高で100 mg/kgの用量のEMA600の投与は、有意でない抗侵害受容を対側後足に生じた(図5B)。

【0233】

予想されたように、モルヒネの単回ボーラスs.c.用量(0.5 mg/kg)は、約2～3時間の作用期間で、投与の0.5時間後にピークを有する抗痛覚過敏反応を生じた。具体的には、PPTの平均(±SEM)は、投与前には63.7(±2.5)gであったものが、作用のピークの時点では115.0(±10.6)gに上昇していたことから、モルヒネが、FCAによる機械性痛覚過敏を、投与の0.5時間後の時点で完全に逆転させたことがわかる(図3Aおよび図4A)。さらに、0.5 mg/kgのモルヒネは、わずかな抗侵害作用を対側後足に生じたが、これは統計的有意性には至らなかった($p>0.05$)(図4Bおよび図5B)。

10

【0234】

予想されたように、溶媒のi.p.投与は、それぞれ同側後足または対側後足で抗痛覚過敏または抗侵害受容を生じなかった(図4および図5)。

【0235】

FCAラットの後足容積に対するEMA化合物の作用

EMA500、EMA600、モルヒネ、または溶媒の単回ボーラス用量は、投与の3時間後の時点で、同側後足の容積を変化させなかった(図6)。

【0236】

考察

EMA500の単回ボーラス用量(10～100 mg/kg)のi.p.投与後に、同側後足に機械性痛覚過敏の用量依存性の緩和(回復)が見られ、2時間の作用期間で、約0.5時間後にピークが認められた。FCAラットへのEMA600の単回ボーラス用量(100 mg/kg)のi.p.投与後に、機械性痛覚過敏の有意な緩和(約50%の逆転)が、投与後のピーク作用の時点で認められた。FCAラットへのEMA500(1～100 mg/kg)およびEMA600(1～100 mg/kg)の投与は、有意でない抗侵害受容を対側後足に生じた。

20

【0237】

予想と矛盾せず、溶媒のi.p.投与は、機械性痛覚過敏の有意な緩和を、FCAラットの同側後足に生じなかったことから、外科的処置も、試験品目が溶解した溶媒も機械性痛覚過敏をFCAラットの同側後足で有意に緩和しないことが確認された。

30

【0238】

投与の3時間後の時点における足容積は、検討した用量では、EMA500、EMA600、またはモルヒネのいずれの影響も受けなかった。

【0239】

EMA500(1～100 mg/kg)、EMA600(1～30 mg/kg)、モルヒネ(0.5 mg/kg)、および溶媒の単回i.p.ボーラス用量は、FCAラットに有害な行動作用を生じなかった。しかしながら、EMA600の単回i.p.ボーラス用量(100 mg/kg)は、歩行異常、および異常な引っ込み反応を投与の5～15分後に生じたことから、この投与量で腹腔が刺激されたことが示唆される。

【0240】

方法

実験動物

本研究に対する倫理的な承認をクイーンズランド大学の動物実験倫理委員会から得た。雄Sprague-Dawley(SD)ラット成獣(FCA注射の時点で 270 ± 3 g)を本研究に使用した。ラットを温度制御室($21\pm 2.0^{\circ}\text{C}$)で、12時間/12時間の明暗周期で飼育した。食餌および水は適宜摂取可能とした。

40

【0241】

薬剤および材料

医用等級の O_2 および CO_2 はBOC Gases Australia Ltd(Brisbane, Australia)から購入した。イソフルラン(Isoflo(商標))はAbbott Australasia(Sydney, Australia)から購入し

50

た。ジメチルスルホキシド(DMSO; lot#055K01033)およびフロインドの完全アジュバント(FCA)はSigma-Aldrich(Sydney, Australia)から購入した。Minivial(Eppendorf(商標))はDisposable Products(Brisbane, Australia)から購入した。塩酸モルヒネはDavid Bull Laboratories(Melbourne, Australia)から購入した。

【0242】

投与用の化合物

試験品目

EMA500(Lot#CHM502)およびEMA600(Lot#ALC 49-50-SPM151)はIndustrial Research Limited(New Zealand)の事業体であるGlycoSynから提供された。L-161,638のナトリウム塩であるEMA500(L-161,638については、Glinka et al. 1994, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4:1 10
479および米国特許第5,204,354号に記載されている)は、WO 2006/066361に記載された手順で合成された。EMA600(L-163,579)は、Glinka et al.(1994, Bioorg. Med. Chem. Lett. 4:2337)および米国特許第5,441,959号に記載された手順で合成された。EMA500およびEMA600は粉末状で供給され、室温で保存された。EMA500およびEMA600のストック溶液は、投与日毎に午前中に新鮮なものを作製した。

【0243】

正の対照

モルヒネの単回ボーラスs.c.皮下用量(0.5 mg/kg)を、FCAラットを対象とした本研究の正の対照として使用した。

【0244】

溶媒

本研究で試験品目の溶解に使用する溶媒は、DMSO:水の90%:10%混合液とし、注射用の滅菌水を正の対照(モルヒネ)用の溶媒とした。

【0245】

実験プロトコル

炎症性疼痛のFCAラットモデル

後足の炎症は、150 μ Lの組織刺激剤、フロインドの完全アジュバント(FCA)を、雄ラット成獣の後足に、3%イソフルラン:97%酸素(O_2)で麻酔し、その間に皮下注射(i.pl.)することで誘導した。FCAの注射後に、後足容積は2~3日間に1.5~2倍に増大し、およびこの状態は、試験期間中、持続した。このタイプの持続的な組織傷害は、痛覚過敏(同側(炎症を生じた)後足における、圧力などの侵害刺激の負荷に対する過度の反応)の発生につながる、末梢および中枢の神経系に神経可塑的な変化を生じることが詳しくわかっている。EMA500およびEMA600の単回ボーラス用量が、機械性痛覚過敏(侵害性の圧力)を緩和する能力は足圧試験で評価した(詳細は以下)。同じ個体の対側(非炎症)後足を内部対照として使用した。

【0246】

薬力学的な評価

足圧閾値(PPT)

ラットをタオルを使って穏やかに固定し、侵害性の圧力を同側(炎症を生じた)および対側(炎症を生じていない)後足のそれぞれに、Ugo Basile Analgesimeterを使用して加えた。ラットが痛みを感じたら、後足を引っ込めることができる。Analgesimeterの最大カットオフは、侵害性の機械的刺激に対するラットの反応が試験品目によって低下する場合には、後足への組織損傷を避けるために250 gの圧力とする。痛覚過敏は、同側後足のPPTが80 g未満で、非損傷ラットの後足におけるベースラインのPPTが約120 gの場合に完全に生じたと見なされる。80 g以下からプレFCAレベル(約120 g)への同側後足におけるPPTの回復が、機械性痛覚過敏の完全な回復を意味する治療の目的である。

【0247】

足圧試験(paw pressure testing)を、FCAのi.pl.投与前に、ならびにFCA投与の5日後に、ならびに投与前、および投与の0.25時間後、0.5時間後、0.75時間後、1時間後、1.25時間後、1.5時間後、2時間後、および3時間後に実施した。

【0248】

足容積の測定

足容積は、足容積を示す後足による水の置換を使用して評価した。このような測定は、同側と対側の後足の両方について、i.p.l.によるFCA投与の投与前および投与の5日後に、ならびに投与前および投与の3時間後に実施した。

【0249】

試験品目の投与

EMA500、EMA600、および溶媒の単回ボーラス用量をi.p.経路で投与し、ならびに後足における足引っ込みの閾値を、FCAラットの損傷(同側)後足におけるEMA500およびEMA600の抗痛覚過敏作用を評価するために、Ugo Basile Analgesimeterを使用して評価した。同様に、モルヒネの単回ボーラス用量を、薬剤が投与されたことのないFCAラットにs.c.経路で投与した。

10

【0250】

行動の観察

試験期間中、動物個体を視覚的および聴覚的な不快感徴候に関してモニタリングした。視覚的な不快感徴候には、完全な不動、異常な歩行を伴う動き、興奮、攻撃性、激しい震え(wet dog shake)、過度の毛づくろい、絶え間ない動きを伴う落ち着きのなさ、反復的な急激な動き(sudden movements)、または凝視(staring)などの行動変化を含めた。

【0251】

ラットの安楽死および廃棄

実験プロトコルの完了後に、ラットを100% CO₂と、これに続く頸椎脱臼で安楽死させた。ラットの死体は、クイーンズランド大学の生物廃棄物回収サービスによる回収まで凍結した。

20

データ解析

【0252】

PPTの平均(±SEM)を時間に対して、FCAラットにおける試験品目、モルヒネ、および溶媒のそれぞれに関してプロットした。全てのデータ(n=2)を平均(±SD)としてグラフ化した。

【0253】

統計解析

GraphPad Prism(商標)統計解析プログラム(v3.0)上で実行されるMann-WhitneyまたはKruskal Wallisのノンパラメトリック検定を使用して以下を比較した：(i)FCAのi.p.l.注射前後における足圧閾値、(ii)i.p.l.によるFCA注射後の足圧閾値に対するEMA化合物、モルヒネ、または溶媒の作用。

30

【0254】

実施例3

ラットにおける単関節炎による機械性痛覚過敏に対するEMA化合物の作用

80匹のラットを使用した。3匹のラットを多発関節炎のために試験から除外した。様々な実験群の個体数を以下に示す：

溶媒：n=10

EMA300(0.1 mg/kg)：n=9

EMA300(1 mg/kg)：n=10

EMA300(10 mg/kg)：n=10

EMA400(0.1 mg/kg)：n=10

EMA400(1 mg/kg)：n=9

EMA400(10 mg/kg)：n=9

モルヒネ：n=10

40

【0255】

溶解性の問題は、EMA400(PD-126,055)について、10 mg/kgでは認められたが、1 mg/kgおよび0.1 mg/kgでは認められなかった。EMA300(PD-121,981)については、溶解性の問題

50

は認められなかった。モルヒネは、誘導前の値と比較して、単関節炎ラットの発声閾値(vocalization threshold)の有意な上昇を特徴とする抗侵害性作用を誘導した(図7)。

【0256】

EMA300は、用量依存性の抗痛覚過敏作用を誘導した(それぞれ0.1 mg/kg、1 mg/kg、および10 mg/kgの用量における薬剤注射の15分後および30分後の時点で+6%、+22%、および+56%)(図8)。

【0257】

EMA400は、1 mg/kgの用量の注射の15分後に有意な抗痛覚過敏作用を誘導した(+20%)。10 mg/kgでは、有意な抗痛覚過敏作用は注射の15分後(+40%)および30分後に認められた(図9)。

【0258】

結論

本研究は、EMA300およびEMA400が、ラットの単関節炎モデルで抗痛覚過敏作用を誘導することを明瞭に示している。EMA300に対してEMA400の作用が低いことは、いくつかの溶解上の問題によって説明できる可能性がある。

【0259】

材料および方法

動物

実験相の開始時点で180 g～200 gの80匹の雄Sprague-Dawleyラット(Charles River, France)を本研究の対象とした。ラットは温度(19.5℃～24.5℃)および相対湿度(45～65%)を制御した部屋で、12時間の明暗サイクルで、試験期間中、濾過済みの水道水を自由に与えながら、および標準的なペレット状の実験動物飼料(SAFE, France)を与えて飼育した。ラットは1ケージあたり4匹となるように飼育し、どの試験前にも7日間の馴化期間を与えた。個体認識は尾によって行った。試験は、I.A.S.P.の研究・倫理委員会のガイドライン(1983)に準じて行った。

【0260】

試験品目

試験物質 (名称/コード番号)	バッチ	塩/基材比	状態	供給元
EMA300	Sm06-69	ナトリウム塩	粉末	GlycoSyn
EMA400	Sm05-196-2.1.1	遊離の カルボン酸	粉末	GlycoSyn

【0261】

EMA300(PD-121,981)は、米国特許第4,812,462号に記載された手順で調製された。EMA400(PD126,055)は、International Publication No. WO 93/23378に記載された手順で調製された。EMA300もEMA400も、Industrial Research Limited(New Zealand)の事業体であるGlycoSynで合成され、および同社から供給された。

【0262】

試験材料

標準物質

標準物質 (名称/コード番号)	バッチ	塩/基材比	形状	供給元
モルヒネ	D2893/9	1.13	粉末	COOPER

【0263】

溶媒

NaCl 0.9%(4151A101, B. BRAUN, France)、DMSO(0503831, PROLABO, France)。溶媒は、NaCl 0.9%/DMSO(50/50)とした。

【0264】

試薬

フロインドの完全アジュバント(0640, DIFCO laboratories, USA)。

【0265】

主要装置

足圧試験には、Ugo Basile Analgesiometer(Ugo Basile, Italy)を使用した。

【0266】

主要データ処理システム

統計解析には、SigmaStatソフトウェアを使用した。

【0267】

実験設計

グループ	ラット数	化合物	用量(mg/kg)	経路	容積
1	10	EMA300	0.1	ip	2 mL/kg
2	10	EMA300	1	ip	2 mL/kg
3	10	EMA300	10	ip	2 mL/kg
4	10	EMA400	0.1	ip	2 mL/kg
5	10	EMA400	1	ip	2 mL/kg
6	10	EMA400	10	ip	2 mL/kg
7	10	モルヒネ	5	ip	2 mL/kg
8	10	溶媒	-	ip	2 mL/kg

【0268】

実験手順

実験は、無作為化して盲条件でブロック法で実施した。揮発性麻酔薬(5%イソフルラン)を使用しながら、ラットの右後足の脛足根骨の腔(tibio tarsial cavity)へのFCA(0.05 ml)の関節内注射によって、一側性の単関節痛を誘導した。14日後に薬剤を腹腔内に単回投与した。疼痛反応の閾値(発声またはもがき(struggle))を足圧試験で、単関節炎の誘導前に、薬剤注射の直前に、ならびに薬剤注射の15分後、30分後、45分後、1時間後、1時間30分後、2時間後、および3時間後に測定した。ラットの注射された後足に対する圧力(tibio tarsial articulation)を徐々に高めていき、疼痛反応の閾値を、もがきまたは発声の誘発に必要な圧力(g)として決定した。

【0269】

データの表示および統計解析

結果を、疼痛反応(平均±SEM)を誘導する圧力(g)として表した。カットオフ値は、装置で可能な最大圧力(750 g)に対応する。データを二元分散分析(ANOVA)で解析し、経時的スコアを比較した。F値が有意であった場合は、解析後にTukey検定を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。

【0270】

本明細書において引用するすべての特許、特許出願、および出版物の開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。

【0271】

本明細書における任意の参照文献の引用は、そのような参照文献が本出願に対する「先行技術」として利用可能であるとの自認であると解釈されるべきではない。

【0272】

10

20

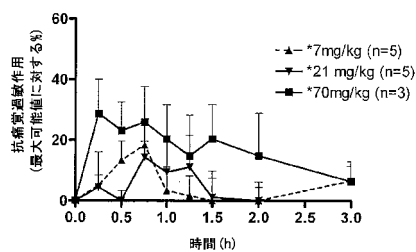
30

40

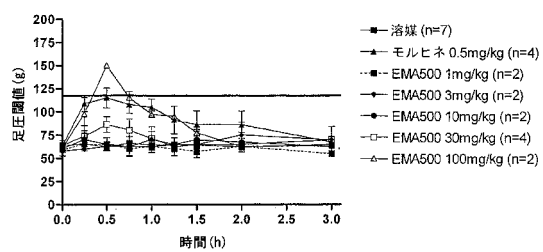
50

本明細書の全体を通して、目的は本発明を任意の一つの態様または特定の特徴群に限定することなく本発明の好ましい態様を記載することであった。したがって、当業者であれば、本発明の開示に照らして、例示した特定の態様において、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な改変および変更を行うことができると思われる。そのような改変および変更はすべて、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。

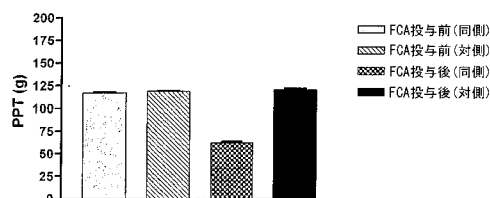
【図 1】



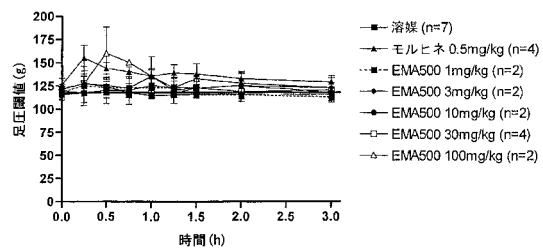
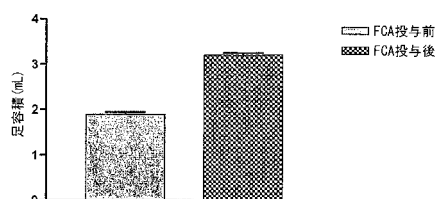
【図 4】



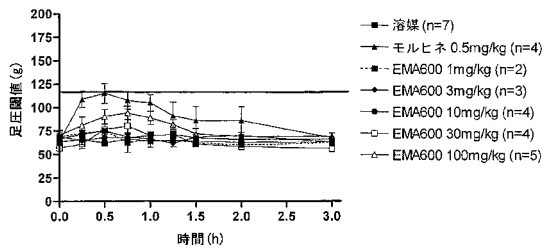
【図 2】



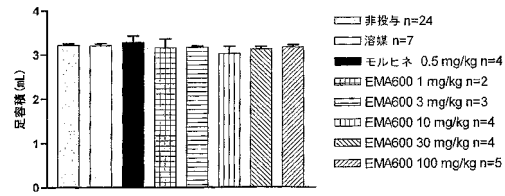
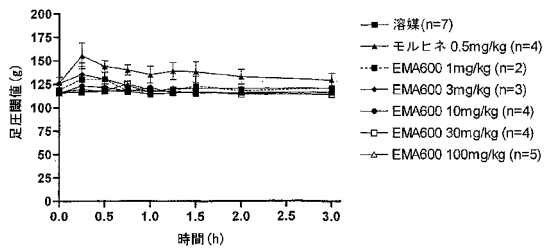
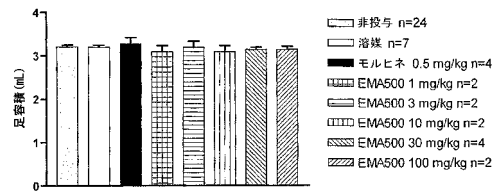
【図 3】



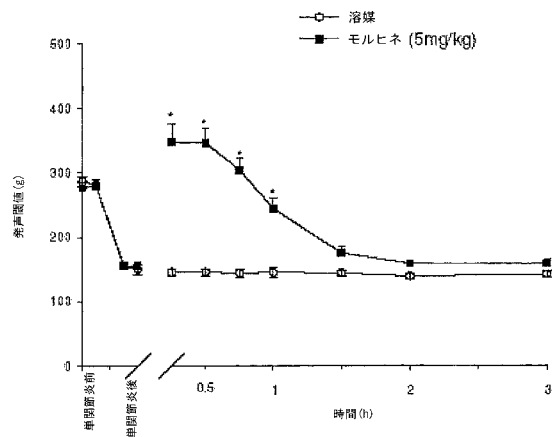
【図 5】



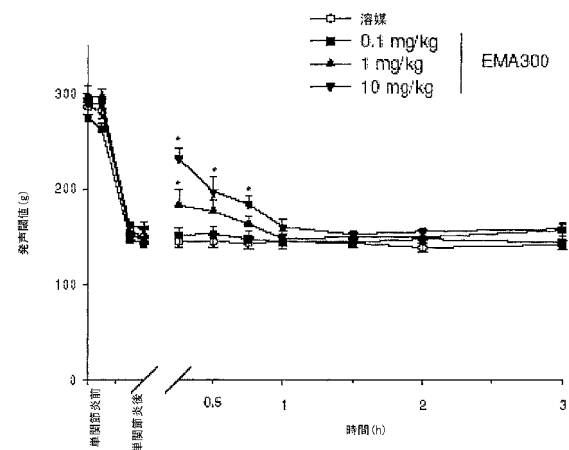
【図 6】



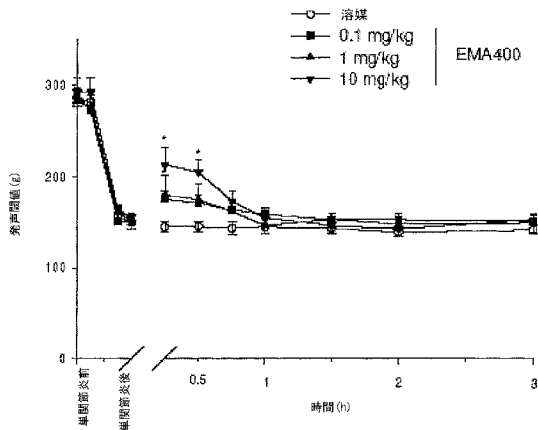
【図 7】



【図 8】



【図 9】



【配列表】

2013014591000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成24年8月30日(2012.8.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

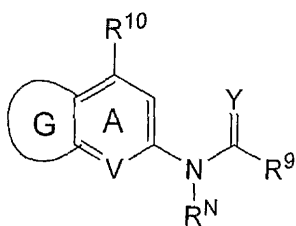
【特許請求の範囲】

【請求項1】

A T₂ 受容体アンタゴニストの有効量を含む、炎症性疼痛の治療または予防用薬学的組成物であって、

該 A T₂ 受容体アンタゴニストが式 (I V) で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選ばれ、

任意で薬学的に許容される担体および／または希釈剤を含む組成物の形態である、薬学的組成物；

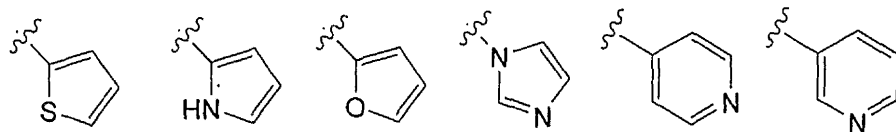


(IV)

（式中、

R^{10} が H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 が $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} が C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；以下から選択される、5 または 6 員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：

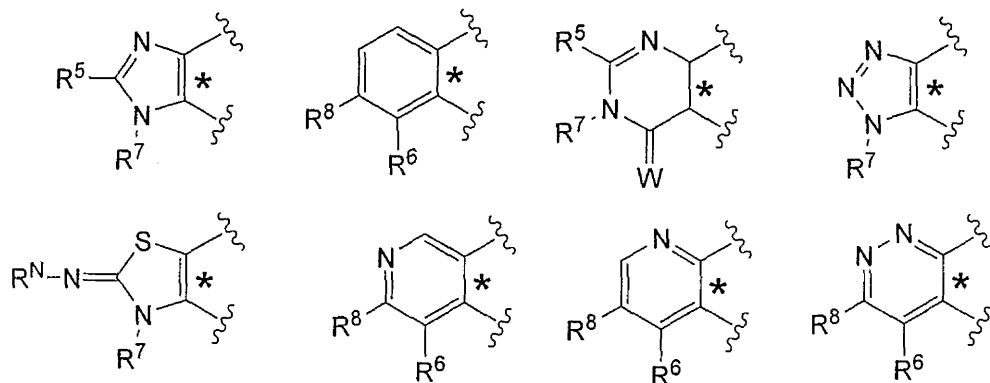


から独立に選択され、

V が CH または窒素原子から選択され、

Y が硫黄、酸素、または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N が H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

G が、下記の環系から選択される、5 または 6 員の、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



ここで記号「*」が縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

W が硫黄、酸素、または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N が H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

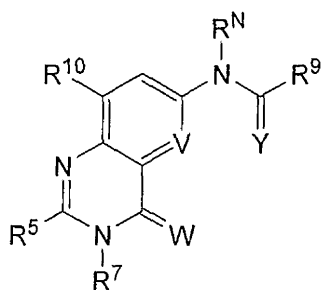
R^5 が C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ、

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナブチル、置換ナブチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。)。

【請求項 2】

AT₂ 受容体アンタゴニストが式 (X I) で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項 1 記載の薬学的組成物：



(XI)

式中、

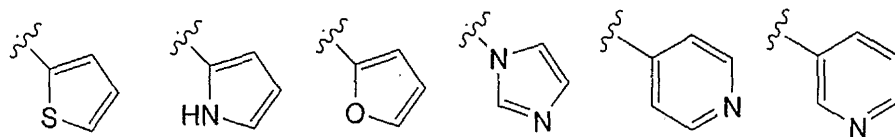
VがCHまたは窒素原子から選択され、

YおよびWが硫黄、酸素またはN-R^Nから独立に選択され、ここでR^NがH、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

R⁵がC₁-6アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁-6アルキル、またはC₁-6アルコキシから選択され、

R⁷がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、かつ

R⁹が-NR^{1 3}R^{1 4}から選択され、ここでR^{1 3}およびR^{1 4}がC₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、またはNH₂；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：

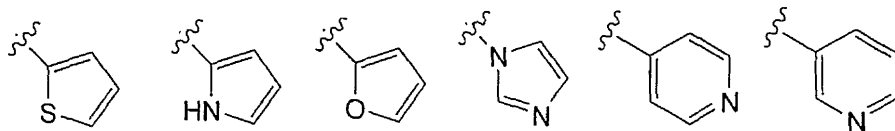


から独立に選択され、かつ

R^{1 0}がH、ハロゲン、C₁-6アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁-6アルキル、またはC₁-6アルコキシから選択される。

【請求項3】

AT₂受容体アンタゴニストが、VがCHであり、YおよびWが酸素であり、R⁵がC₁-6アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁-6アルキル、もしくはC₁-6アルコキシから選択され、R⁷がビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、R^NがH、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、もしくはNH₂から選択され、R⁹が-NR^{1 3}R^{1 4}から選択され、ここでR^{1 3}およびR^{1 4}がC₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、もしくはNH₂；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5もしくは6員の、飽和もしくは不飽和、置換もしくは無置換の、炭素環もしくは複素環：

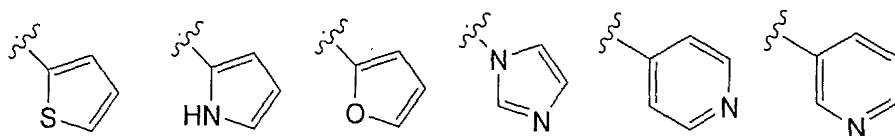


から独立に選択され、かつR^{1 0}がH、ハロゲン、C₁-6アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁-6アルキル、もしくはC₁-6アルコキシから選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項2記載の薬

学的組成物。

【請求項 4】

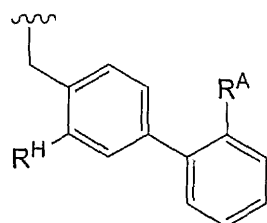
A T₂ 受容体アンタゴニストが、VがCHであり、YおよびWが酸素であり、R⁵がC₁ - 6 アルキル、置換C₁ - 6 アルキル、もしくはC₁ - 6 アルコキシから選択され、R⁷がビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択され、R^NがH、C₁ - 6 アルキル、置換C₁ - 6 アルキル、アリール、置換アリール、C₁ - 4 アルキルアリール、置換C₁ - 4 アルキルアリールから選択され、R⁹が-NR^{1 3}R^{1 4}から選択され、ここでR^{1 3}およびR^{1 4}がC₁ - 6 アルキル、置換C₁ - 6 アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁ - 4 アルキルアリール、置換C₁ - 4 アルキルアリール；下記を含むが、それらに限定されるわけではない、5もしくは6員の、飽和もしくは不飽和、置換もしくは無置換の、炭素環もしくは複素環：



から独立に選択され、かつR^{1 0}がHである、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項2または3のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

A T₂ 受容体アンタゴニストが、R⁷が式(XII)で表される置換ビフェニルメチレン基から選択される、式(XI)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選択される、請求項2～4のいずれか一項記載の薬学的組成物：



(XII)

式中、

R^Hが水素、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、C₁-C₄ アルキルアミノ、C₁-C₄ ジアルキルアミノから選択され、かつ

R^AがC₁-C₁₀ アルキル、C₃-C₁₀ アルケニル、C₃-C₁₀ アルキニル、アリール、-(C₁-C₄ アルキル) アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、C₃-C₇-シクロアルキル、C₁-C₄-パーフルオロアルキル、-OH、-SH、-HN₂、ニトリル、C₁-C₁₀-アルコキシ、ハロC₁-4 アルキル、ヒドロキシC₁-4 アルキル、C₁-C₁₀-アルキルチオ、-CF₃、ハロ(F、Cl、Br、I)、-NO₂、-CO₂R^{2 3}、-NH₂、C₁-C₄ アルキルアミノ、C₁-C₄ ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノ、アリールC₁-4 アルキルアミノ、アリールC₁-4 ジアルキルアミノ、アリールオキシ、アリールC₁-4 アルキルオキシ、ホルミル、C₁-10 アルキルカルボニルおよびC₁-10 アルコキシカルボニル、-PO₃H₂、-CO₂H、-CONHSO₂R^{2 1}、-CONHSO₂NHR^{2 0}、-NHCONHSO₂R^{2 1}、-NHSO₂R^{2 1}、-NHSO₂NHCOR^{2 1}、-SO₂NHR^{2 0}、-SO₂NHCOR^{2 1}、-SO₂NHCONHR^{2 0}、-SO₂NHCO₂R^{2 1}、テトラゾリル、-CHO、-CONH₂、-NHCHO、-CO-(C₁-C₆-パーフルオロアルキル)、-S(O)_r-(C₁-C₆-パーフルオロアルキル)から選択され、ここでR^{2 0}がH、C₁-C₅-アルキル、アリール、-(C₁-C₄-アルキル)-アリール、ヘテロアリールであり；R^{2 1}がアリール、ヘテロアリール、-OH、-SH、C

$C_1 - C_4$ -アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_1 - C_4$ アルキルチオ、 $-CF_3$ 、ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{2,3}$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_4$ -アルキルアミノ、 $C_1 - C_4$ -ジアルキルアミノ、 $-PO_3H_2$ 、またはヘテロアリールからなる群より選択される置換基で任意で置換されていてもよいアリール、 $C_3 - C_7$ -シクロアルキル、 $C_1 - C_4$ -パーフルオロアルキル、 $C_1 - C_4$ アルキルであり；かつ $R^{2,3}$ が $C_1 - C_6$ -アルキル、 $C_3 - C_6$ -シクロアルキル、アリール、 $-(C_1 - C_5 - \text{アルキル}) - \text{アリール}$ 、またはヘテロアリールから選択される。

【請求項 6】

式(IV)の化合物が、以下から選ばれる、請求項 1 に記載の薬学的組成物；

2-エチル-3-(3-フルオロ-2'-(2-シクロプロピルエチルオキシカルボニルアミノスルホニル)-ビフェニル-4-イルメチル)-6-(N-イソプロピル-N-メチル-アミノカルボニルアミノ)-3H-キナゾリン-4-オン (L-163579)；および
2-エチル-3-[((2'-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル) メチル]-6-(N-ベンジル-N-チオフエン-2-イルカルボニルアミノ)-3H-キナゾリン-4-オン (L-161638)。

【請求項 7】

AT_2 受容体アンタゴニストが、薬学的に許容される担体または希釈剤を含む組成物の形態で投与される、請求項 1 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記組成物が、注射、局所適用、または経口経路から選択される経路により、炎症性疼痛を治療または予防するのに有効である期間および量で投与される、請求項 7 記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

炎症性疼痛が感染に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

感染が、ウイルス感染、細菌感染、または真菌感染から選択される、請求項 9 記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

炎症性疼痛が組織の熱傷に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

組織の熱傷が、皮膚組織の熱傷または日焼けから選択される、請求項 11 記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

炎症性疼痛が自己免疫疾患に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

自己免疫疾患が、関節リウマチ、炎症性関節炎、乾癬、強直性脊椎炎、骨関節症、大腸炎、および過敏性腸疾患から選択される、請求項 13 記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

炎症性疼痛が、皮膚、筋肉、および関節から選択される組織または器官の炎症状態に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

炎症性疼痛が癌に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

炎症性疼痛が外傷または手術に起因する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

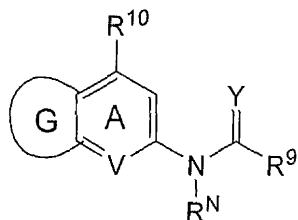
【請求項 18】

AT_2 受容体アンタゴニストの有効量を含む、炎症性疼痛の予防または緩和用薬学的組成物であって、

該 AT_2 受容体アンタゴニストが、式(IV)で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選ばれ、

任意で薬学的に許容される担体および／または希釈剤を含む組成物の形態である、薬学

的組成物；

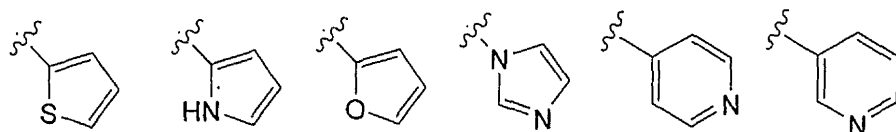


(IV)

式中、

R^{10} が H、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 が $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} が C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 ；以下から選択される、5 または 6 員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：

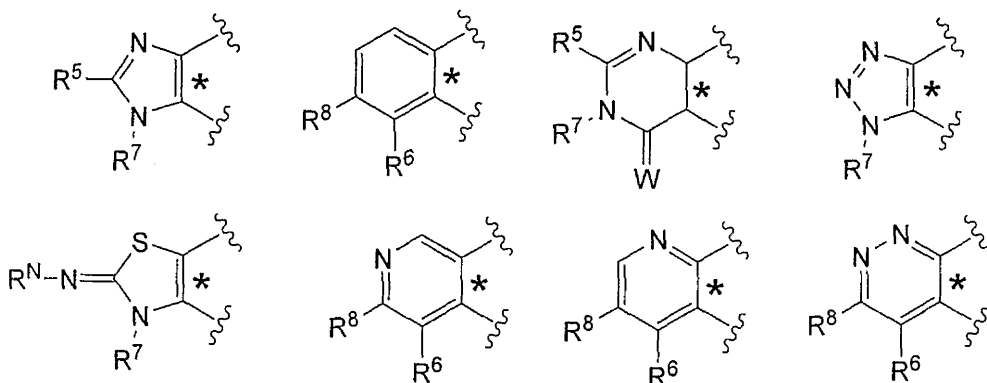


から独立に選択され、

V が CH または窒素原子から選択され、

Y が硫黄、酸素、または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N が H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

G が、下記の環系から選択される、5 または 6 員の、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



ここで記号「*」が縮合環「A」と「G」との間に共有される結合を示し、

W が硫黄、酸素、または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N が H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

R^5 が C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、H、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、置換ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立に選択され、かつ、

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル

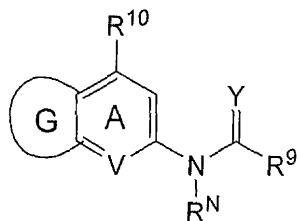
ル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

【請求項 19】

A T₂ 受容体アンタゴニストの有効量を含む、炎症性疼痛を有するか、または炎症性疼痛を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらすための薬学的組成物であって、

該 A T₂ 受容体アンタゴニストが、式 (IV) で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選ばれ、

任意で薬学的に許容される担体および／または希釈剤を含む組成物の形態である、薬学的組成物；

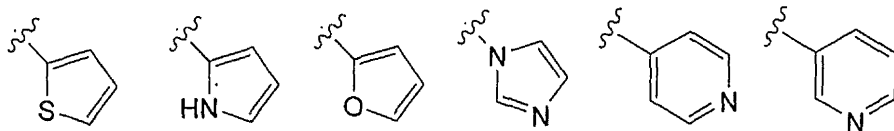


(IV)

式中、

R¹⁰ が H、ハロゲン、C₁₋₆ アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C₁₋₆ アルキル、または C₁₋₆ アルコキシから選択され、

R⁹ が -NR¹³R¹⁴ から選択され、ここで R¹³ および R¹⁴ が C₁₋₆ アルキル、置換 C₁₋₆ アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄ アルキルアリール、置換 C₁₋₄ アルキルアリール、OH、または NH₂；以下から選択される、5 または 6 員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：

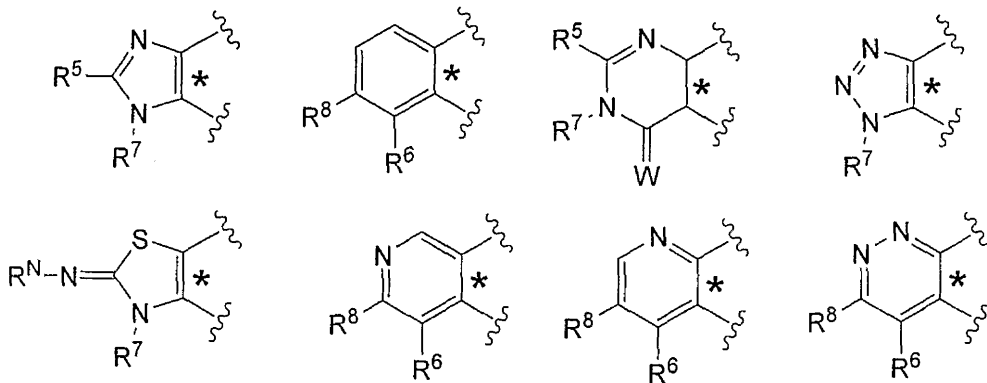


から独立に選択され、

V が CH または窒素原子から選択され、

Y が硫黄、酸素、または N-R^N から選択され、ここで R^N が H、C₁₋₆ アルキル、置換 C₁₋₆ アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄ アルキルアリール、置換 C₁₋₄ アルキルアリール、OH、または NH₂ から選択され、

G が、下記の環系から選択される、5 または 6 員の、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



ここで記号「*」が縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

W が硫黄、酸素、または N-R^N から選択され、ここで R^N が H、C₁₋₆ アルキル、置換 C₁₋₆ アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄ アルキルアリール、置換 C₁₋₄ アルキルアリール、OH、または NH₂ から選択され、

R^5 が C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

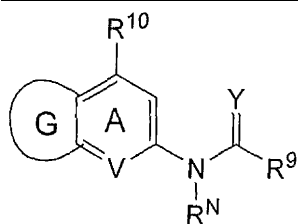
R^6 および R^8 が、 R^6 または R^8 の一方が水素ではないとの条件で、 H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、置換 C_{1-6} アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択され、かつ、

R^7 がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

【請求項 20】

炎症性疼痛を有するかもしくは炎症性疼痛を発症するリスクが高い被験体において鎮痛をもたらすための、または、被験体における炎症性疼痛を治療、予防もしくは緩和するための、医用製剤の製造における、 AT_2 受容体アンタゴニストの使用であって、

該 AT_2 受容体アンタゴニストが、式 (IV) で表される化合物、またはその薬学的に適合性の塩から選ばれる、使用；

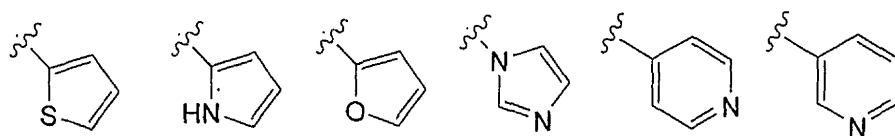


(IV)

式中、

R^{10} が H 、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} アルコキシから選択され、

R^9 が $-NR^{13}R^{14}$ から選択され、ここで R^{13} および R^{14} が C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、 OH 、または NH_2 ；以下から選択される、5 または 6 員の、飽和または不飽和、置換または無置換の、炭素環または複素環：

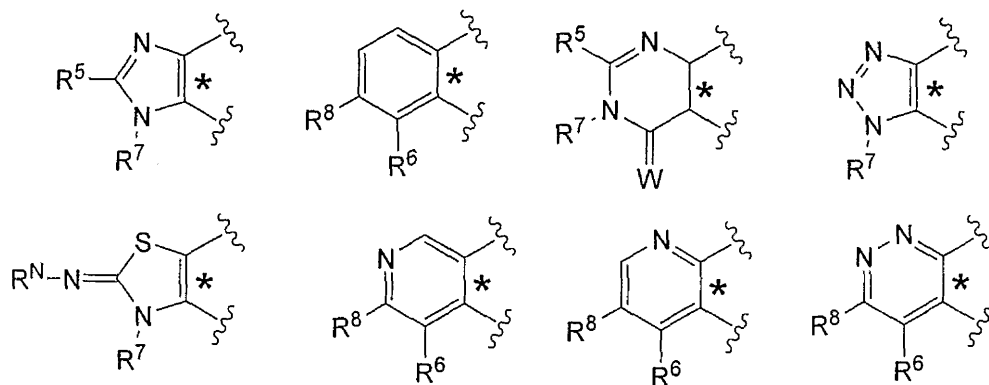


から独立に選択され、

V が CH または窒素原子から選択され、

Y が硫黄、酸素、または $N-R^N$ から選択され、ここで R^N が H 、 C_{1-6} アルキル、置換 C_{1-6} アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 C_{1-4} アルキルアリール、置換 C_{1-4} アルキルアリール、 OH 、または NH_2 から選択され、

G が、下記の環系から選択される、5 または 6 員の、ホモ芳香族または複素環式、不飽和、置換環であり：



ここで記号「*」が縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

Wが硫黄、酸素、またはN-R^Nから選択され、ここでR^NがH、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁₋₄アルキルアリール、置換C₁₋₄アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

R⁵がC₁₋₆アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆アルコキシから選択され、

R⁶およびR⁸が、R⁶またはR⁸の一方が水素ではないとの条件で、H、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₁₋₆アルコキシ、置換C₁₋₆アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、置換ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル、置換ナプチルから独立に選択され、かつ、

R⁷がフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、置換ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナフチルメチレン、および置換ナフチルメチレンから選択される。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

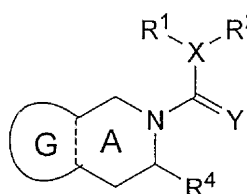
【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

任意のAT₂受容体アンタゴニストを本発明の組成物および方法において用いることができる。いくつかの態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(I)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(I)

式中：

R¹およびR²は、R¹およびR²の両方が水素であることではないとの条件で、H、ベンジル、置換ベンジル、フェニル、置換フェニル、C₁₋₆アルキル、置換C₁₋₆アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、置換C₃₋₆シクロアルキル、およびヘテロアリールから独立に選択され、

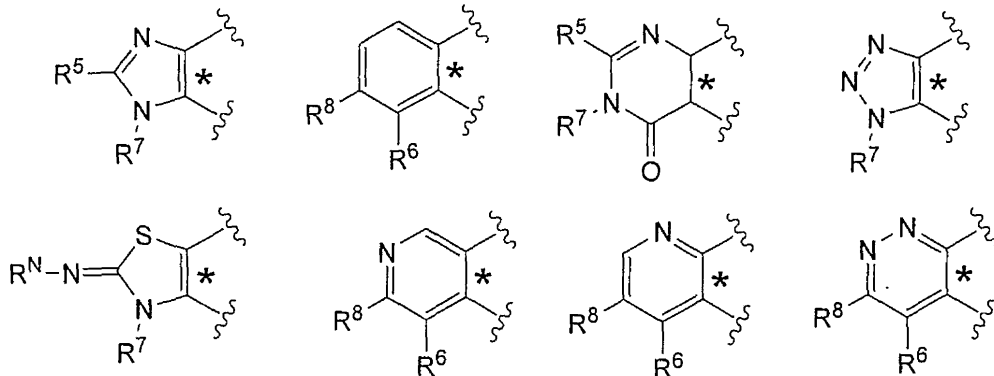
R⁴は、カルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

Xが硫黄または酸素であるとき、R¹またはR²の一方は存在しないとの条件で、XはCH、窒素、硫黄または酸素から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN-R^Nから選択され、ここでR^NはH、C₁₋₆アルキル、置

換 $C_1 - 6$ アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、 $C_1 - 4$ アルキルアリール、置換 $C_1 - 4$ アルキルアリール、OH、または NH_2 から選択され、

G は、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5 または 6 員、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間で共有される結合を示し、

R⁵ は H、 $C_1 - 6$ アルキル、フェニル、置換フェニル、置換 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、または置換 $C_1 - 6$ アルコキシから選択され、

R⁶ および R⁸ は、R⁶ または R⁸ の一方が水素ではないとの条件で、H、 $C_1 - 6$ アルキル、置換 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、置換 $C_1 - 6$ アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、置換ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナプチル (n a p t h y l)、置換ナプチルから独立に選択され、かつ

R⁷ はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、置換ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナプチルメチレン、および置換ナプチルメチレンから選択される。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

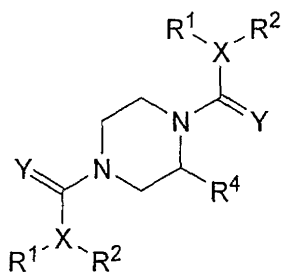
【補正対象項目名】0019

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0019】

他の態様において、AT₂ 受容体アンタゴニストは、式 (II) で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(II)

式中：

R¹ および R² は、R¹ または R² の一方が水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、 $C_1 - 6$ アルキル、置換 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、置換 $C_3 - 6$ シクロアルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリール、置換ビフェニルメチレンならびに飽和および不飽和置換ビフェニルメチレンから独立に選択され、

R⁴ はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミドまたはアミドから選択され、

X が硫黄または酸素であるとき、R¹ または R² の一方は存在しないとの条件で、X は

C H、窒素、硫黄または酸素から選択され、かつ

Yは硫黄、酸素またはN-R^Nから選択され、ここでR^NはH、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択される。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

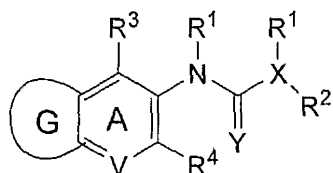
【補正対象項目名】0020

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0020】

さらに他の態様において、AT₂受容体アンタゴニストは、式(III)で表される化合物、およびそれらの薬学的に適合性の塩から選択される：



(III)

式中、

R¹、R²、およびR³は、R¹またはR²の少なくとも一つが水素ではないとの条件で、H、フェニル、置換フェニル、ベンジル置換ベンジル、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキルから独立に選択され、

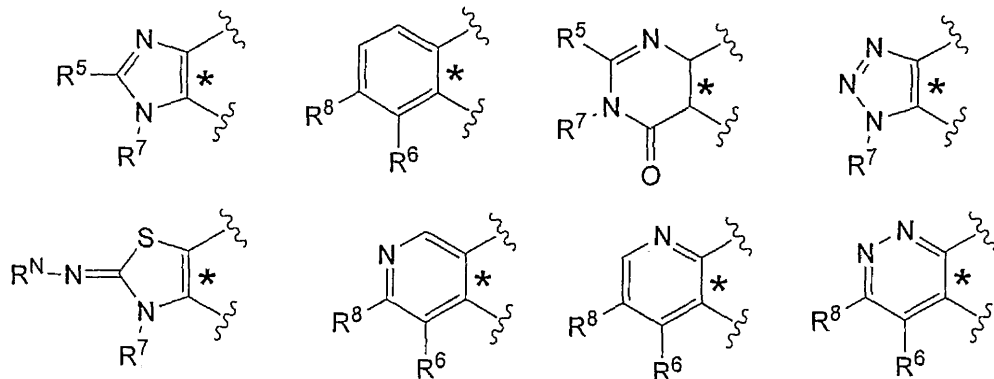
Xが硫黄もしくは酸素であるとき、R¹もしくはR²の一方は存在しないとの条件で、XはCH、窒素、硫黄もしくは酸素から選択されるか、またはR¹およびR²の両方が存在しないとの条件で、アリールもしくはヘテロアリールであり、

VはCHまたは窒素原子から選択され、

Yは硫黄、酸素またはN-R^Nから選択され、ここでR^NはH、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキル、アリール、置換アリール、ベンジル、置換ベンジル、C₁-4アルキルアリール、置換C₁-4アルキルアリール、OH、またはNH₂から選択され、

R⁴はカルボキシレート、カルボン酸、サルフェート、ホスフェート、スルホンアミド、ホスホンアミド、またはアミドから選択され、

Gは、下記の環系を含むが、それらに限定されるわけではない、5または6員の、ホモ芳香族または不飽和、置換または無置換の、複素環であり：



ここで、記号「*」は縮合環「A」と「G」との間に共有される結合を示し、

R⁵はH、C₁-6アルキル、フェニル、置換フェニル、置換C₁-6アルキル、またはC₁-6アルコキシから選択され、

R⁶およびR⁸は、R⁶またはR⁸の一方が水素ではないとの条件で、H、C₁-6アルキル、置換C₁-6アルキルC₁-6アルコキシ、置換、C₁-6アルコキシ、フェニル、フェニルオキシ、ベンジル、ベンジルオキシ、ベンジルアミノ、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルオキシ、置換ビフェニルオキシ、ナブチル、置換ナブチルから独立

に選択され、かつ

R⁷ はフェニル、置換フェニル、ベンジル、置換ベンジル、ビフェニル、置換ビフェニル、ビフェニルメチレン、置換ビフェニルメチレン、ナプチル、置換ナプチル、ナプチルメチレン、および置換ナプチルメチレンから選択される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/7088 (2006.01)	A 6 1 K 31/7088	
A 6 1 K 39/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/00	Z
A 6 1 K 31/7105 (2006.01)	A 6 1 K 31/7105	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/04 (2006.01)	A 6 1 P 31/04	
A 6 1 P 31/10 (2006.01)	A 6 1 P 31/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/4196 (2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
G 0 1 N 33/15 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	Z
	G 0 1 N 33/15	Z

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100130845
弁理士 渡邊 伸一

(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥

(72)発明者 スミス マリー テレス
オーストラリア国 クイーンズランド州 バルドン チジック ロード 3 1

F ターム(参考) 2G045 AA25
4C084 AA02 AA07 AA17 BA01 BA17 CA59 NA14 ZA082 ZA662 ZA892
ZA962 ZB152 ZB262 ZB312 ZB332 ZB352 ZC422
4C085 AA32 BB11
4C086 BC46 BC60 CB05 CB09 EA16 MA01 MA04 NA14 ZA08 ZA66
ZA89 ZA96 ZB15 ZB26 ZC42