

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4467427号
(P4467427)

(45) 発行日 平成22年5月26日(2010.5.26)

(24) 登録日 平成22年3月5日(2010.3.5)

(51) Int. Cl.		F I
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41
A 6 1 P 3/00	(2006.01)	A 6 1 P 3/00
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/02	(2006.01)	A 6 1 P 7/02
A 6 1 P 9/04	(2006.01)	A 6 1 P 9/04

請求項の数 5 (全 21 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-503001 (P2004-503001)	(73) 特許権者	504389991
(86) (22) 出願日	平成15年5月13日(2003.5.13)		ノバルティス アーゲー
(65) 公表番号	特表2005-529913 (P2005-529913A)		スイス国 ツェーハー 4002 バーゼ
(43) 公表日	平成17年10月6日(2005.10.6)		ル, リヒトシュトラーセ 35
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/004997	(74) 代理人	100062144
(87) 国際公開番号	W02003/094915		弁理士 青山 稜
(87) 国際公開日	平成15年11月20日(2003.11.20)	(74) 代理人	100067035
審査請求日	平成18年5月2日(2006.5.2)		弁理士 岩崎 光隆
(31) 優先権主張番号	60/380, 373	(74) 代理人	100064610
(32) 優先日	平成14年5月14日(2002.5.14)		弁理士 中嶋 正二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100072730
(31) 優先権主張番号	60/395, 014		弁理士 小島 一晃
(32) 優先日	平成14年7月11日(2002.7.11)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血小板凝集を阻害するためのバルサルタンまたはその代謝物の使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンまたは医薬上許容されるその塩を有効成分とする、血小板凝集を阻害するための医薬。

【請求項 2】

バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンまたは医薬上許容されるその塩を有効成分とする、血小板凝集により仲介される病状の予防、進行遅延または処置のための医薬。

【請求項 3】

血小板凝集により仲介される病状が、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、T I A (一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドローム X、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再閉塞である、請求項 2 に記載の医薬。

【請求項 4】

治療上有効量のバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンまたは医薬上許容されるその塩および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物。

【請求項 5】

急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、T I A (一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドローム X、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、

カテーテル血栓閉塞または再開塞のような血小板凝集により仲介される疾患および障害の予防、進行遅延または処置のための医薬の製造のための、バレリル 4 - ヒドロキシ パルサルタンまたは医薬上許容されるその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の背景

パルサルタンは、 A_{T_1} レセプターに対するアンギオテンシンIIの結合を選択的にブロックし、血管拡張を引き起こし、そしてアルドステロンの分泌を減少させる。最近の臨床試験により、急性血管事象後の患者のコホートにおけるパルサルタンの追加的利点が明らかとなった。血小板の活性化が冠血管および脳血管の閉塞の病因において重要な役割を果たすこと、および A_{T_1} レセプターが血小板の表面に存在することを考慮して、血管疾患の複数のリスクファクターを有する対象における血小板上のパルサルタンおよびその主要な肝代謝物、バレリル 4 - ヒドロキシ パルサルタンのインビトロ (in vitro) 効果を評価した。

10

【0002】

図面の簡単な説明

以下の図面は、本発明の一定の実施態様を表す。それらは例示のみを目的とし、そして本明細書において特記しない限り、本発明を限定するわけではない。

【0003】

20

図1A~C。ベースラインでの(A)、ならびに100 μ Mのパルサルタン(B)および1 μ Mのバレリル 4 - ヒドロキシ パルサルタン(C)でのインキュベーション後の試験患者からの、実際にスキャンされた血小板凝集曲線。高濃度のパルサルタンは、エピネフリン - 誘導性凝集に対して影響することなく、ADP - 誘導性凝集(B)を有意に阻害するが、その代謝物は、治療的濃度範囲でエピネフリン - 誘導性凝集(C)をブロックする。

【0004】

発明の要約

1つの態様において、本発明は、血小板凝集を阻害する方法であって、それを必要としている患者に、所望により医薬上許容される担体の存在下で、治療上有効量のアンギオテンシンIIレセプターブロッカー(「ARB」)、好ましくはパルサルタン、または医薬上許容されるその塩を投与することを含んでなる方法に関する。

30

【0005】

別の実施態様において、本発明は、血小板凝集を阻害する方法であって、それを必要としている患者に、所望により医薬上許容される担体の存在下で、治療上有効量のARBの代謝物、とりわけパルサルタンの代謝物、バレリル 4 - ヒドロキシ パルサルタンを投与することを含んでなる方法に関する。

【0006】

本発明の別の態様において、血小板凝集に関連する病状を処置する方法であって、ARBまたはARBの代謝物を、それを必要としている患者に投与することを含んでなる方法を提供する。血小板凝集に関連する病状には、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、TIA(一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドロームX、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病(diabetes mellitus)、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再開塞が含まれる。

40

【0007】

本発明の別の態様は、ARBまたはARBの代謝物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物に関する。

【0008】

好適な実施態様の詳細な記載

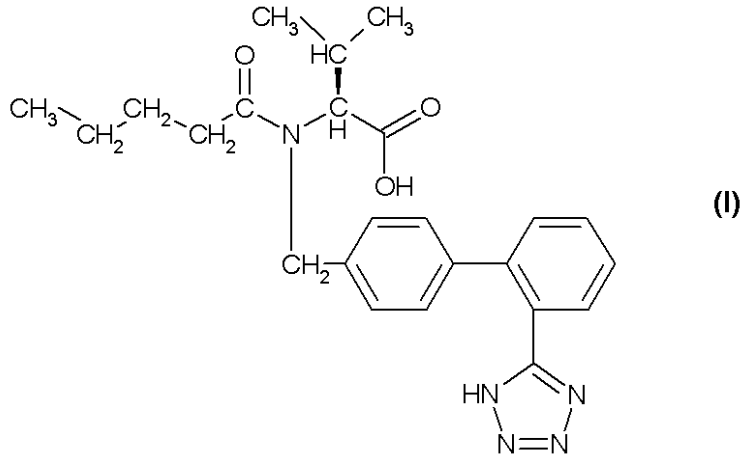
50

AT₁-レセプターアンタゴニスト（アンジオテンシンⅠⅠレセプターアンタゴニストとも呼ばれる）は、アンジオテンシンⅠⅠレセプターのAT₁-レセプターサブタイプに結合するが、当該レセプターの活性化をもたらさない活性成分であると理解される。AT₁レセプターの阻害の結果として、これらのアンタゴニストは、たとえば、血小板凝集を予防し、そしてそれらに関連する病状を処置するために使用され得る。

【0009】

AT₁-レセプターアンタゴニストのクラスには、異なる構造的特徴を有する化合物が含まれ、非ペプチド性化合物が本質的に好適である。本発明の範囲内のARBとしては、バルサルタンが挙げられ、これは式（Ⅰ）

【化1】



で示されるAT₁-レセプターアンタゴニスト、(S)-N-(1-カルボキシ-2-メチル-プロパ-1-イル)-N-ペンタノイル-N-[2;(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル-メチル]アミンであり、そして欧州特許出願公開第0443983A号および米国特許第5,399,578号において記載され、これらの開示の全体を、出典明示により本明細書の一部とする。他のARB化合物としては、ロサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、サプリサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、オルメサルタン、ゾラサルタン（1-[[3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5-ベンゾ-フラン]メチル]-2-ブチル-4-クロロ-1H-イミダゾール-5-カルボン酸）、および3-(3-プロモ-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-ベンゾフラン-5-イルメチル)-2-ブチル-5-クロロ-3H-イミダゾール-4-カルボン酸、メチル2-[[4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-5-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1'-ピフェニル]-4-イル]メチル]-1(6H)-ピリミジニル]メチル]-3-チオフェンカルボキシレート（LR-B/081としても知られる）およびメチル2-[[4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-5-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1'-ピフェニル]-4-イル]メチル]-1(6H)-ピリミジニル]メチル]-3-チオフェンカルボキシレート（3kとしても知られる）、3位に（カルボキシヘテロアリアル）メチル部分が導入されたLR-B/081（Lusofarmaco）、2,7-ジエチル-5-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル]-5H-ピラゾロ[1,5-b][1,2,4]-トリアゾールカリウム塩（YM358（Yamanouchi）としても知られ、Biol Pharm Bull 2000 Feb; 23(2): 174-81において開示されている）、Thromb Res 2002 Mar 15; 105(6): 531-6において開示されたL-158, 809、J Cardiovasc Pharmacol 1995 Jan; 25(1): 22-9において開示されたKT3 671、J Card

10

20

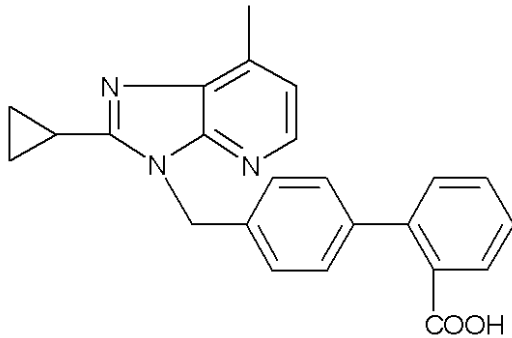
30

40

50

iovasc Pharmacol 1998 Apr; 31(4): 568-75において開示されたTA 606、Fundam Clin Pharmacol 1997; 11(5): 395-401において開示されたTH 142177、Br J Pharmacol 1997 Feb; 120(3): 488-94において開示されたUP 269-6、下記の式

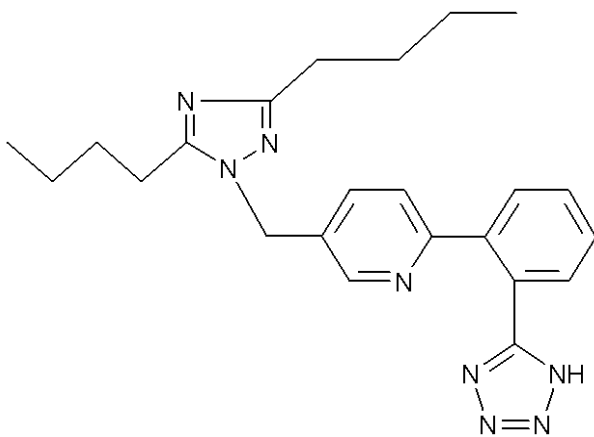
【化2】



10

で示されるE-1477の名称を有する化合物、
下記の式

【化3】

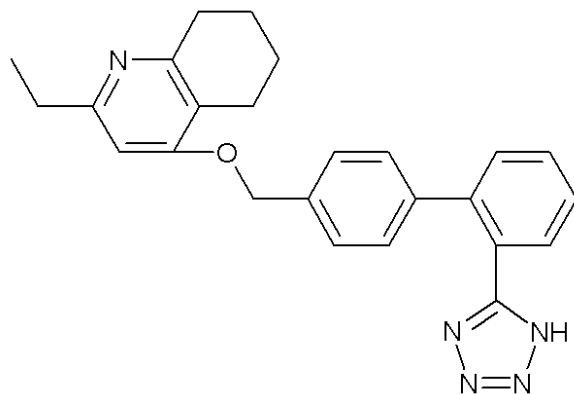


20

30

で示されるSC-52458の名称を有する化合物、
下記の式

【化4】



40

で示されるZD-8731の名称を有する化合物、またはそれぞれの場合において、医薬上許容されるそれらの塩が含まれるが、これらに限定されるわけではない。

【0010】

驚くべきことに、ARBの代謝物も、血小板凝集を有意に減少させることが見いだされた。ARBの代謝物には、

50

J Pharmacol Exp Ther 1990 Oct; 255(1): 211-7において開示されたような2-n-ブチル-4-クロロ-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-カルボン酸塩酸塩(EXP-3174とも呼ばれる)である、ロサルタンの代謝物、および J Chromatogr 1992 Jan 17; 573(2): 295-301において開示された代謝物EXP-3174(II);

(1) イルベサルタンのテトラゾールN2-グルクロニドコンジュゲート、(2) ブチル側鎖の-1酸化に由来するモノヒドロキシル化代謝物、(3、4)スピロシクロペンタン環の酸化に由来する2つの異なるモノヒドロキシル化代謝物、(5)ブチル側鎖の-1酸化およびスピロシクロペンタン環の酸化に由来するジオール、(6)-1酸化モノヒドロキシル化代謝物のさらなる酸化に由来するケト代謝物、(7)ジオールの-1ヒドロキシルのさらなる酸化に由来するケト-アルコール、ならびに(8) Drug Metab Dispos 1998 May; 26(5): 408-17において開示されたブチル側鎖の末端メチル基の酸化に由来するカルボン酸代謝物である、イルベサルタンの代謝物;

Clin Pharmacokinet 2002; 41(1): 7-17、J Chromatogr B Biomed Sci Appl 1999 Aug 20; 731(2): 411-7、およびJ Hum Hypertens 1997 Sep; 11 Suppl 2: S19-25において開示されたカンデサルタン(2-エトキシ-1-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル]-1H-ベンズイミダゾール-7-カルボン酸)(CV 11974およびCV-15959としても知られる)である、カンデサルタンシレキセチルの代謝物;

Drug Metab Dispos 1999 Oct; 27(10): 1143-9において開示されたテルミサルタン1-O-アシルグルクロニドである、テルミサルタンの代謝物;

J Hypertens Suppl 2001 Jun; 19 Suppl 1: S21-32において開示されたような、オルメサルタンまたはCS866である、オルメサルタンメドキシミルの代謝物;

Pharmacotherapy 1999 Apr; 19(4 Pt 2): 73S-78Sにおいて開示されたグルクロニドである、エプロサルタンの代謝物;

J Pharmacol Exp Ther 2000 Nov; 295(2): 649-54において開示されたエノールタソサルタンである、タソサルタンの代謝物、ならびにJ. Med. Chem. 1998, Oct, 22, 41(22), 4251-60において開示された5つの他の代謝物;

グルクロン酸コンジュゲートであるゾラサルタンの代謝物、および生体内変換産物に関連する5つの代謝物、脂肪族側鎖がヒドロキシル化された3つの代謝物、さらにケトンまで酸化された1つの代謝物、およびJ Pharm Biomed Anal 1994 Sep; 12(9): 1181-7およびJ Pharm Biomed Anal 1994 Sep; 12(9): 1181-7において開示されたフェニル環がヒドロキシル化された1つの代謝物;

ZD-8731の代謝物;

J Cardiovasc Pharmacol 1993 Oct; 22(4): 617-25において開示された(5-[(3,5-ジブチル-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル]-2-[2-(1H-テトラゾール-5-イルフェニル)]ピリジンの代謝物(SC-52458としても知られる);

以下のものの代謝物: ARB、ZD-8731(Zeneca)、メチル2-[[4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-5-[[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]-1(6H)-ピリミジニル]メチル]-3-チオフェンカルボキシレート(LR-B/081としても知られる)およびメチル2-[[4-ブチル-2-メチル-6-オキソ-5-[[2'-(1H-テトラゾール-

10

20

30

40

50

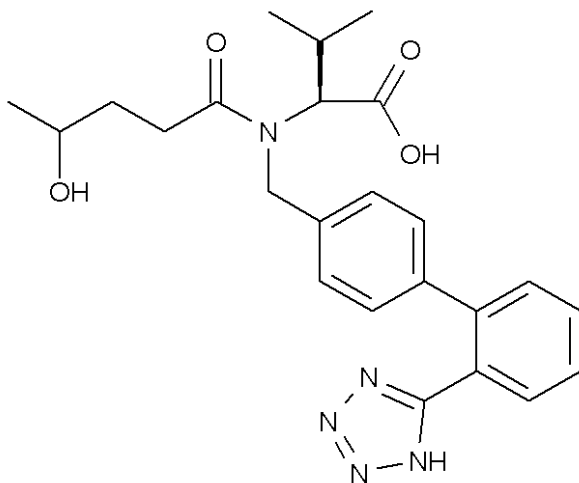
5 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] メチル] - 1 - (6 H) - ピリミジニル] メチル] - 3 - チオフェンカルボキシレート (3 k としても知られる)、3 位に (カルボキシヘテロアリール) メチル部分を導入した LR - B / 0 8 1 (L u s o f a r m a c o)、2, 7 - ジエチル - 5 - [[2' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ビフェニル - 4 - イル] メチル] - 5 H - ピラゾロ [1, 5 - b] [1, 2, 4] - トリアゾール カリウム塩 (Y M 3 5 8 (Y a m a n o u c h i) としても知られ、B i o l P h a r m B u l l 2 0 0 0 F e b ; 2 3 (2) : 1 7 4 - 8 1 において開示されている)、T h r o m b R e s 2 0 0 2 M a r 1 5 ; 1 0 5 (6) : 5 3 1 - 6 において開示された L - 1 5 8 , 8 0 9、J C a r d i o v a s c P h a r m a c o l 1 9 9 5 J a n ; 2 5 (1) : 2 2 - 9 において開示された K T 3 6 7 1、J C a r d i o v a s c P h a r m a c o l 1 9 9 8 A p r ; 3 1 (4) : 5 6 8 - 7 5 において開示された T A 6 0 6、F u n d a m C l i n P h a r m a c o l 1 9 9 7 ; 1 1 (5) : 3 9 5 - 4 0 1 において開示された T H 1 4 2 1 7 7、B r J P h a r m a c o l 1 9 9 7 F e b ; 1 2 0 (3) : 4 8 8 - 9 4 において開示された U P 2 6 9 - 6

が含まれる。

【 0 0 1 1 】

W a l d m e i e r F . , e t a l . , X e n o b i o t i c a , 1 9 9 7 , V o l . 2 7 , N o . 1 , 5 9 - 7 1 (出典明示により、そのすべての内容を本明細書の一部とする。) において開示された式

【 化 5 】



を有する、バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンであるバルサルタンの代謝物が好適である。

【 0 0 1 2 】

A R B およびそれらの代謝物は、本明細書において「本発明の化合物」と称され得る。置換基の性質に依存して、本発明の化合物は、1 またはそれ以上の不斉中心を有し得る。得られるジアステレオ異性体、エナンチオマーおよび幾何異性体は、本発明に包含される。

【 0 0 1 3 】

出発物質および方法の選択に依存して、化合物は、可能性のある異性体の 1 つまたはそれらの混合物の形態、たとえば実質的に純粋な幾何 (シスまたはトランス) 異性体、光学異性体 (対掌体)、ラセミ体、あるいはこれらの混合物であり得る。前記の可能性のある異性体またはそれらの混合物は、本発明の範囲内である。

【 0 0 1 4 】

得られる異性体の任意の混合物は、構成物質の物理化学的相違に基づいて、純粋な幾何または光学異性体、ジアステレオ異性体、ラセミ体へと、たとえばクロマトグラフィーおよび / または分別結晶化により分離され得る。

【0015】

得られる最終生成物または中間体の任意のラセミ体は、既知の方法により、たとえば光学活性酸または塩基で得られたジアステレオ異性体塩の分離、および光学的活性化合物の遊離化により、光学対掌体へと分割され得る。したがって、カルボン酸中間体は、D-またはL-(アルファ-メチルベンジルアミン、シンコニジン、シンコニン、キニーネ、キニジン、エフェドリン、デヒドロアビエチラミン(dehydroabietylamine)、ブルシンまたはストリキニーネ)-塩の分別結晶化により、それらの光学対掌体へと分割され得る。ラセミ生成物は、また、キラルクロマトグラフィー、たとえばキラル吸着剤を用いる高速液体クロマトグラフィーにより分割され得る。

【0016】

最終的に、本発明の化合物は、遊離の形態、または塩形成基が存在する場合にはその塩として得られる。

【0017】

本発明の酸性化合物は、医薬上許容される塩基、たとえば水性アルカリ金属ヒドロキシドを用いて、有利にはエーテル性またはアルコール性溶媒、たとえば低級アルカノールの存在で、塩に変換され得る。後者の溶液から、塩は、エーテル、たとえばジエチルエーテルで沈澱し得る。得られる塩は、酸での処理により遊離の化合物へと変換され得る。これらのまたは他の塩は、また、得られた化合物の精製のために使用され得る。

【0018】

塩基性基を有する本発明の化合物は、酸付加塩、とりわけ医薬上許容される塩に変換され得る。これらは、たとえば、無機酸、たとえば鉱物酸、たとえば硫酸、リン酸またはハロゲン化水素酸で、あるいは有機カルボン酸、たとえば(C₁-C₄)-アルカンカルボン酸(これらは、たとえば、非置換であるか、またはハロゲンにより置換されている。)、たとえば酢酸、たとえば飽和または不飽和ジカルボン酸、たとえばシュウ酸、コハク酸、マレイン酸またはフマル酸、たとえばヒドロキシ-カルボン酸、たとえばグリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、たとえばアミノ酸、たとえばアスパラギン酸またはグルタミン酸で、あるいは有機スルホン酸、たとえば(C₁-C₄)-アルキルスルホン酸(たとえばメタンスルホン酸)またはアリールスルホン酸(これらは、非置換であるか、またはたとえばハロゲンにより置換されている。)で形成される。塩酸、メタンスルホン酸およびマレイン酸で形成された塩が好適である。

【0019】

遊離の化合物とそれらの塩の形態の化合物との間の密接な関係の観点において、本明細書において「化合物」という場合はいつでも、その状況下でかかる塩があり得るか、または適当であることを条件として、対応する塩も意図される。

【0020】

化合物(それらの塩を含む)は、また、それらの水和物の形態で得られ得るか、またはそれらの結晶化に使用された他の溶媒を含む。

【0021】

本発明の別の態様には、治療上有効量の本発明の化合物および医薬上許容される担体を含んでなる医薬組成物が含まれる。本発明の医薬組成物は、自体公知の方法で製造され、そしてヒトを含む哺乳類(温血動物)への経腸、たとえば経口または経直腸、および非経腸投与に適したものであり、そして、単独の、あるいは1種またはそれ以上の医薬上許容される担体、とりわけ経腸または非経腸適用に適したものと組み合わせられた治療上有効量の薬理活性化合物を含んでなる。典型的な経口製剤としては、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、エリキシル剤および懸濁剤が挙げられる。典型的な注射可能な製剤としては、溶液および懸濁液が挙げられる。医薬組成物は、血小板凝集、特に、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、TIA(一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドロームX、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再開塞により仲介される病状の処置のために使用され得る。

10

20

30

40

50

【0022】

上記の製剤において使用される典型的な医薬上許容される担体としては、医薬製剤において通常使用される、糖類、たとえばラクトース、スクロース、マンニトールおよびソルビトール；スターチ、たとえばコーンスターチ、タピオカスターチおよびポテトスターチ；セルロースおよび誘導体、たとえばナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよびメチルセルロース；リン酸カルシウム、たとえばリン酸二カルシウムおよびリン酸三カルシウム；硫酸マグネシウム；硫酸カルシウム；ポリビニルピロリドン；ポリビニルアルコール；ステアリン酸；ステアリン酸アルカリ土類金属、たとえばステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸カルシウム；ステアリン酸；植物油、たとえばピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油およびコーン油；非イオン性、カチオンおよびアニオン性界面活性剤；エチレングリコールポリマー； β -シクロデキストリン；脂肪アルコール；および穀物加水分解物 (hydrolyzed cereal solid)、ならびに他の非毒性適合性増量剤、結合剤、崩壊剤、緩衝剤、保存剤、抗酸化剤、滑沢剤、着香剤などが挙げられる。

10

【0023】

これらの医薬調製物は、単独または通常の医薬補助剤とともに薬理活性化合物を含んでなる調製物で、恒温動物への経腸、たとえば経口および経直腸または非経腸投与のためのものである。たとえば、医薬調製物は、約0.1%~90%、好ましくはof from 約1%~約80%の活性化化合物から成る。経腸または非経腸投与のための医薬調製物は、たとえば単位用量形態、たとえば被覆錠剤、錠剤、カプセル剤または坐剤およびアンプル剤である。これらは、自体公知の方法で、たとえば慣用的混合、造粒、コーティング、可溶化または凍結乾燥処理を用いて製造される。したがって、経口的使用のための医薬調製物は、活性化化合物を固体賦形剤と合わせること、所望により得られた混合物を造粒すること、および所望または必要ならば、適当な補助剤を添加した後に混合物または顆粒を錠剤または被覆錠へと加工することにより得られ得る。

20

【0024】

ARB、とりわけバルサルタン、およびARBの代謝物、とりわけバレリル4-ヒドロキシバルサルタンは、他の治療剤、たとえば、それぞれの治療上有効両にて当分野において報告されているように組み合わせられ得る。かかる治療剤としては、ヘパリン、ワルファリン、t-PA、ウロキナーゼ、ストレプトキナーゼ、アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル、アブシキシマブ、エプチフィバチドおよびチロフィバン、抗高血圧剤および抗糖尿病剤が挙げられる。

30

【0025】

活性化化合物の用量は、さまざまな要因、たとえば投与用式、恒温動物の種、年齢および/または個々の病状に依存し得る。

【0026】

本発明の活性成分の好適な用量は、治療上有効量、とりわけ商品として入手可能なバルサルタンの用量である。

【0027】

通常、本発明の化合物の経口投与の場合において、おおよその1日用量は、体重約75kgの患者に関して、約0.1mg~約360mgと見積もられる。

40

【0028】

バルサルタンは、適当な単位用量形態、たとえば、カプセル剤または錠剤の形態で供給され、そして患者に投与され得る治療上有効量、たとえば約20~約320mgのバルサルタンを含んでなる。活性成分は、たとえば20mgまたは40mgのバルサルタンの1日用量で開始され、1日80mgまで増量され、そしてさらに1日160mgまで、1日320mgまで増量されて、1日3回まで、適用され得る。好ましくは、バルサルタンは、それぞれ、80mgまたは160mgの用量で、患者に1日1回または2回適用される。対応する用量が、たとえば、朝、昼または晩に服用され得る。

【0029】

50

バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンの場合において、好適な単位用量形態は、たとえば、1日1回投与される、約50～70kgの哺乳類について、約1mg～約1000mg、有利には約5mg～約500mg、いっそうさらに有利には約20mg～約320mgを含んでなる錠剤またはカプセル剤である。

【0030】

上記の用量は、本発明の活性成分の治療上有効量を含む。

【0031】

驚くべきことに、ARB、特にバルサルタンおよびARBの代謝物、特にバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンの両方がヒト血小板の有意なインビトロ (in vitro) 阻害を示すことが見いだされた。

10

【0032】

本発明の化合物は、血小板凝集を阻害し、したがって、血小板凝集、特に、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、TIA (一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドロームX、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再閉塞により仲介される病状の処置に使用され得る。

【0033】

本発明は、さらにまた、血小板凝集、特に、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、TIA (一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドロームX、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再閉塞により仲介される疾患または病状の予防、進行遅延、処置において使用するための本発明の化合物に関する。

20

【0034】

本発明は、さらにまた、血小板凝集、特に、急性心筋梗塞、虚血性脳卒中、狭心症、急性冠症候群、TIA (一過性脳虚血性発作、または急性脳血管症候群)、心不全、虚血性病因の胸部疼痛、シンドロームX、血栓塞栓症、肺高血圧、真性糖尿病、末梢血管疾患、深部静脈血栓症、任意の血管の動脈血栓症、カテーテル血栓閉塞または再閉塞により仲介される疾患および障害の予防、進行遅延または処置のための医薬の製造のための本発明の化合物の使用に関する。

30

【0035】

上で引用した特性は、以下の方法により証明された：

血小板凝集、フローサイトメトリー試験、およびカートリッジベース血小板アッセイアナライザーのための血液試料は、既知の血管リスクファクターを有する20名のボランティアから取得した。試験参加者は、彼らが出血性素因、卒中の病歴、過去6ヶ月における大きな手術または深刻な外傷、および200/110mmを超える高血圧を有する場合、除外された。彼らのうち、アスピリンまたは他の任意の抗血小板剤を投与されているものはいなかった。すべての対象者は、少なくとも30分間の休息および2時間またはそれ以上の絶食の後に採血された。血液は、あらゆる昼間影響 (diurnal influence) を避けるために午前8～10時の間に採取し、最初の1.5mlの自然流動血液を廃棄した後に、3.8%クエン酸ナトリウム (1:9容積) を含有する21-ゲージのバタフライニードルを用いて前腕前部静脈から採取した。11個のパキュテイナー (Vacutainer) チューブ (4.5ml) を、それぞれの試験参加者からの全血 - クエン酸混合物の全量49mlのために集めた。1個のチューブを、内部標準として維持し、そしてバッファー溶液とともにインキュベートした。5個のチューブを、10nM、100nM、1μM、10μM、および100μMの化合物の最終濃度を達成するために、バルサルタンとともに37で60分間インキュベートした。残りの5本のチューブを、同様に、10nM、100nM、1μM、10μM、および100μMの濃度を達成するために、増加量のバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンとともにインキュベートした。バルサルタンおよびバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンの濃度は、バルサルタン治療を受けている患者において

40

50

観察される治療域以下から著しく治療域を超える血漿レベルまでの範囲であった。バルサルタンピークの血漿濃度は、160 mg 服用後に7.5 μM に到達し得るが、血漿中のバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンはバルサルタンのレベルの10%のみを示す。バルサルタンおよびバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンの新たな溶液を、血小板試験が行われたのと同日の朝に用時調製した。可能性のある観察者バイアスを回避するために、血液試料をコード化し、そして盲検化した。血液採取手順および血小板試験は、プロトコルを知らない者により行われた。

【0036】

血小板凝集

A. 血小板富化血漿 (platelet-rich plasma)

クエン酸および全血混合物を、1時間以内に使用するために室温で維持された血小板富化血漿 (PRP) を取得するために、1200 g にて5分間遠心分離に付した。血小板の計数を、Coulter Counter ZM (Coulter Co., Hialeah, FL) を用いて個々のPRPについて測定した。血小板の数を、同一源の血小板欠乏血漿で $3.50 \times 10^8 / \text{ml}$ に調節した。血小板凝集 (PA) を、5 μM ADP、および5 μM エピネフリンにより誘導した。すべてのアゴニストを、Chronolog Corporation (Havertown, PA) から入手した。凝集試験を、4チャンネルChronolog Lumi-Aggregometer (model 560 - Ca) を用いて行った。凝集を、参照として血小板欠乏血漿を用いて、記録時間の最後のベースラインからの光線透過率の変化の最大値 (% 最大) として表した。凝集曲線を6分間記録し、そして国際的に確立された標準的方法 Ruggeri ZM, Semin Hemat 1994;31: 229 - 239にしたがって解析した。

【0037】

B. 全血

該方法は、Abbate R, et al., Amer J Clin Pathol 1986;86: 91-96において詳細に記載されている。簡単に説明すると、全血クエン酸混合物を、0.5 ml TBSで1:1に希釈し、次いでゆっくりと回旋した。攪拌棒を有するキュベットを、インキュベーションウェル内に置き、そして37 °Cまで5分間加温した。次いで、試料をアッセイウェルに移した。電極を、試料キュベット内に置いた。血小板凝集を、1 μg/mlのコラーゲンで促進した。血小板凝集試験を、Aggrolink" ソフトウェアを用いるChrono-Log Whole Blood Aggregometerを用いて行った。血小板凝集能を、電気インピーダンスの変化として表し、そしてオームで表す。

【0038】

全血フローサイトメトリー

血小板レセプターの発現を、以下のモノクローナル抗体: CD31 (血小板内皮細胞接着分子 (PECAM-1)、CD41 (グリコプロテイン [GP] IIb/IIIa、(IIb (3)、CD42b (GP Ib)、CD51/CD61 (v (3、またはビトロネクチンレセプター)、CD62p (P-セレクチン)、CD107a (リソソーム関連膜タンパク質-1; LAMP-1)、CD107b (LAMP-2)、CD151 (血小板/内皮4回膜貫通抗原-3; PETA-3)、およびフィブリーノーゲン-血小板 (PharMingen, San Diego, CA) のためのPAC-1を用いることにより測定した。血小板-白血球相互作用を、CD14、単球/マクロファージマーカーとともにパン-血小板マーカー (CD151) に関するデュアル抗体 (dual antibody) を用いて評価した。血液-クエン酸混合物 (50 μl) を、450 μl Tris緩衝化食塩水 (TBS) (10 mmol/L Tris、0.15 mol/L 塩化ナトリウム) で希釈し、そしてエッペンドルフ (Eppendorf) チューブをゆっくりと2回反転させることにより混合した。次いで、5 μl の対応する抗体を、個々の溶液に添加し、そして試料を30分間インキュベートした。インキュベーション後、400 μl の2%緩衝化パラホルムアルデヒドを固定のために添加した。試料を、Gurbel PA, et al., J Am Coll Cardiol. 1998;31:1466-1473において記載されたように、蛍光散乱を測定するために設定したBeckton Dickinson FACSscanフローサイトメータにより解析した。データを、リスト

10

20

30

40

50

モードファイルに集め、次いで解析した。P - セレクチンを、Gurbel PA, et al, Am Heart J 2000;139: 320-328において記載されたように、陽性細胞のパーセントとして表した。他の抗原を、平均蛍光強度の対数として表した。

【 0 0 3 9 】

カートリッジベースの血小板アナライザー

血小板機能アナライザー (P F A - 1 0 0 '、Dade Behring, Deerfield, IL) は、流動条件下で小血管に対する損傷後の一次止血における変化を促進するデバイスである (Kundu SK, et al., Semin Thromb Hemost 1995;21(Suppl 2):106-112)。開口部が閉塞するのに要する時間を、せん断誘導性の血小板凝集の測定としてデジタル的に記録した。閉口時間の測定を、デュプリケートで行った。

10

【 0 0 4 0 】

凍結乾燥ヒトフィブリノーゲン被覆マイクロパーティクルを有するポリスチレンビーズ被覆カートリッジを用いて、急速血小板機能アッセイカートリッジ試験 (R P F A - A S A、Ultegra(r) Accumetrics, Inc., San Diego, CA, USA)、および没食子酸プロピルを、アゴニストとして供給した。全血クエン酸混合物をカートリッジに添加し、そして血小板と被覆ビーズの間の凝集を記録した。データは濁度 (turbidometric) 血小板凝集を映し、そして血小板プロスタグランジン阻害の程度を反映した (Smith JW, et al., Circulation 1999;99:620-625)。U l t e g r a (r) アッセイを、デュプリケートで行った。電子的品質試験を、各装置の毎日に使用について、すべての対象試料試験の前に行った。

20

【 0 0 4 1 】

統計解析

すべての比較を、血小板凝集における特異的相違、U l t e g r a (r)、D a d e - P F A 1 0 0 (t m) の結果、およびベースラインとバルサルタン / バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンインキュベーション後との間のレセプター発現を同定するために S t u d e n t ' s t - 検定により計算した。M a n n - W h i t n e y U 検定を用いて、ノンパラメトリックデータを解析した。正規分布データを、平均 ± S E として表し、そしてメジアン (範囲) として非対称化した。p < 0 . 0 5 の確率値 (probability value) は、統計学的有意と見なされた。線形回帰解析を、統計解析のため、S P S S v 9 . 0 プログラム (SPSS Inc. Chicago, Illinois) を用いることにより、すべての試験参加者の正規分布データに適用した。

30

【 0 0 4 2 】

血小板富化血漿における血小板凝集

漸増用量のバルサルタンでのプレインキュベーションは、1 0 0 μ M (これは、治療レベルを超えている。) の濃度のみで、A D P 誘導性血小板凝集の阻害をもたらし、そしてエピネフリン誘導性血小板凝集に影響しなかった。対照的に、バレリル 4 - ヒドロキシバルサルタンでのインキュベーションは、1 μ M および 1 0 μ M の濃度でエピネフリン誘導性凝集を阻害し、そして A D P 誘導性凝集に対して影響しなかった。5 μ M A D P および 5 μ M エピネフリン刺激凝集の代表的データを、表 1 に示す。

【 0 0 4 3 】

40

【表 1】

表 1. P R P 血小板凝集

変量	バルサルタン (V)	バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン (バレリ ル 4-ヒドロキシ バル サルタン)	
薬物濃度	p-値 vs. ベ ースラ イン	p-値 vs. ベースラ イン	p-値 V vs. バレリ ル 4-ヒドロ キシ バルサル タン

10

5 μ M ADPにより誘導された血小板富化血漿凝集 (%)

ベースライ ン	7 5 \pm 8		7 5 \pm 8		
1 0 nM	7 4 \pm 6	NS	7 5 \pm 6	NS	NS
1 0 0 nM	7 5 \pm 8	NS	7 6 \pm 8	NS	NS
1 μ M	7 6 \pm 7	NS	7 7 \pm 9	NS	NS
1 0 μ M	7 5 \pm 8	NS	7 6 \pm 8	NS	NS
1 0 0 μ M	5 5 \pm 1 2	0. 0 0 0 2	7 7 \pm 9	NS	0. 0 0 1

20

5 μ M エピネフリンにより誘導された血小板富化血漿血小板凝集 (%)

ベースライ ン	7 8 \pm 1 0		7 8 \pm 1 0		
1 0 nM	7 7 \pm 1 1	NS	7 7 \pm 1 0	NS	NS
1 0 0 nM	7 6 \pm 1 0	NS	7 6 \pm 9	NS	NS
1 μ M	7 8 \pm 6	NS	5 4 \pm 1 1	0. 0 0 0 1	0. 0 0 0 1
1 0 μ M	7 5 \pm 9	NS	5 6 \pm 1 3	0. 0 0 1	0. 0 0 3
1 0 0 μ M	7 6 \pm 7	NS	5 2 \pm 9	0. 0 0 0 1	0. 0 0 0 1

30

【 0 0 4 4 】

全血中の血小板凝集

バルサルタンおよびバレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンは、治療活性の範囲内で全血中 1 μ M コラーゲンにより誘導されるヒト血小板の凝集を阻害した。用量依存的効果が、両方の化合物について観察されたが、バレリル 4 - ヒドロキシ バルサルタンでのプレインキュベーションは、血小板凝集能の有意な減少をもたらした。コラーゲン誘導性血小板凝集の結果を表 2 に示す。

【 0 0 4 5 】

【表 2】

表 2. 全血血小板凝集

変量	バルサルタン (V)	バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン (バレリル 4- ヒドロキシ バルサルタン)	
薬物濃度	p-値 vs. ベー スライン	p-値 vs. ベース ライン	p-値 V vs. バレ リル 4-ヒ ドロキシ バ ルサルタン

1mg/mlコラーゲンにより誘導された全血インピーダンス血小板凝集 (オーム)

ベースライ ン	29±7	29±7		
10 nM	30±8 NS	32±8 NS	NS	NS
100 nM	30±7 NS	31±9 NS	NS	NS
1 μM	27±7 NS	14±6	0.0001	0.0001
10 μM	29±6 NS	16±8	0.004	0.001
100 μM	20±8 0.02	17±8	0.01	NS

【0046】

カートリッジベースの血小板機能アナライザー (PFA-100TM およびUltegra (登録商標))

血小板凝集単位 (Ultegra) の減少としての一貫した凝血時間 (PFA) の用量依存性遅延が観察され、これは、高せん断条件下での血小板阻害を示唆している。全血凝集およびエピネフリン誘導性凝集と同様に、バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンは、バルサルタンよりも強力な抗血小板特性を有していた。表 3 は、カートリッジベースアナライザーでの代表的実験を示す。

【0047】

10

20

【表 3】

表 3. カートリッジベースアナライザー

変量	バルサルタン (V)	バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン (バレリル 4- ヒドロキシ バルサルタン)	
薬物濃度	p-値 vs. ベ ースラ イン	p-値 vs. ベースラ イン	p-値 V vs. バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン

10

エピネフリン/コラーゲンカートリッジでの PFA-100™ 凝血時間 *

ベースライ ン	201±22	201±22	
10 nM	187±30 NS	179±28 NS	NS
100 nM	209±21 NS	190±24 NS	NS
1 μM	268±19 0.02	259±20 0.03	NS
10 μM	278±20 0.02	257±25 0.04	NS
100 μM	200±27 NS	232±31 NS	NS

Ultegra (登録商標) (血小板活性化ユニット) アナライザー

ベースライ ン	159±27	159±27	
10 nM	164±16 NS	177±23 NS	NS
100 nM	160±29 NS	181±31 NS	NS
1 μM	129±26 NS	134±29 NS	NS
10 μM	130±31 NS	119±38 NS	NS
100 μM	152±19 NS	168±35 NS	NS

20

【0048】

全血フローサイトメトリー

バルサルタンおよびバレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンでのインキュベーションは、GP IIb/IIIa (CD 41) の発現およびフィブリノーゲン結合 (PAC-1) を僅かに減少させ、そしてバレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンは、治療的濃度でこの効果を達成したが、バルサルタンは、高用量でのみ、CD 41 の発現を低減化した。両剤は、血小板表面上の P-セレクチンの濃度を有意に減少させ、そしてピトロネクチンレセプターの発現を中程度に低減化した。この効果でさえ、バルサルタンとバレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンの差を示すための統計的検出力を有していなかった。バルサルタンおよびバレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンでのインキュベーションは、PECAM-1 (CD 31); GP Ib (CD 42) および LAMP-2 (CD 107b)、PETA-3 (CD 151)、および血小板-白血球マイクロパーティクル (CD 151+14) に対する効果を伴わなかった。フローサイトメトリーの結果を表 4 に示す。

30

【0049】

40

【表 4】

表 4. 主要血小板レセプターの発現に対するバルサルタンおよびバレリル 4-ヒドロキシ バルサルタンの効果

変量	バルサルタン (V)	バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン (バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン)	
薬物濃度	p-値 vs. ベースライン	p-値 vs. ベースライン	p-値 V vs. バレリル 4-ヒドロキシ バルサルタン

血小板/内皮細胞接着分子-1の発現 (PECAM-1, CD31, log MF I)

ベースライン	69.2±10.3		69.2±10.3		
10 nM	71.8±11.9	NS	74.2±13.4	NS	NS
100 nM	70.6±12.6	NS	69.7±15.1	NS	NS
1 μM	74.5±16.2	NS	70.3±16.4	NS	NS
10 μM	68.2±16.2	NS	73.1±9.3	NS	NS
100 μM	70.6±15.8	NS	71.2±15.5	NS	NS

血小板グリコプロテイン IIb/IIIa 抗原の発現 (GPIIb, CD41, log MF I)

ベースライン	521.8±98.2		521.8±98.2		
10 nM	531.2±102.5	NS	505.6±77.8	NS	NS
100 nM	502.9±112.7	NS	432.7±116.8	0.03	0.04
1 μM	498.2±94.5	NS	427.2±114.1	0.02	NS
10 μM	506.7±100.1	NS	515.9±156.2	NS	NS
100 μM	455.2±99.6	0.03	529.3±121.8	NS	0.04

10

20

【表 5】

グリコプロテインIbの発現 (GPIb、CD42b、log MFI)

ベースライン	246.4±26.7		246.4±26.7		
10 nM	256.4±31.4	NS	236.4±18.7	NS	NS
100 nM	248.7±20.9	NS	267.9±39.4	NS	NS
1 μM	264.8±18.2	NS	255.5±24.8	NS	NS
10 μM	244.3±46.9	NS	249.7±41.8	NS	NS
100 μM	255.9±19.7	NS	248.1±19.5	NS	NS

血小板ビトロネクチンレセプターの発現 (CD51/CD61、log MFI)

ベースライン	11.2±4.6		11.2±4.6		
10 nM	11.9±6.0	NS	12.1±4.2	NS	NS
100 nM	12.1±5.1	NS	8.5±3.1	0.02	0.01
1 μM	7.8±3.6	0.01	8.1±3.8	0.02	NS
10 μM	7.6±2.3	0.01	7.2±5.6	0.01	NS
100 μM	7.3±4.8	0.006	7.6±3.3	0.01	NS

10

P-セレクチンの発現 (CD62p、陽性細胞の%)

ベースライン	9.1±3.8		9.1±3.8		
10 nM	9.8±2.7	NS	9.3±4.3	NS	NS
100 nM	10.3±4.1	NS	10.2±5.4	NS	NS
1 μM	7.2±3.2	0.03	7.3±3.7	0.03	NS
10 μM	7.2±3.6	0.03	6.9±4.2	0.03	NS
100 μM	7.8±4.2	NS	8.9±3.8	NS	NS

20

リソソーム関連膜タンパク質-1の発現 (LAMP-1、CD107a、log MFI)

ベースライン	8.7±3.2		8.7±3.2		
10 nM	9.1±3.8	NS	10.2±3.6	NS	NS
100 nM	8.9±2.7	NS	9.0±4.0	NS	NS
1 μM	9.4±3.9	NS	6.6±2.9	0.04	0.02
10 μM	6.5±3.2	0.04	5.8±3.2	0.03	NS
100 μM	10.1±4.5	NS	8.0±3.4	NS	NS

30

【表 6】

リソソーム関連膜タンパク質-2の発現 (LAMP-2、CD107b、log MFI)

ベースライン	6.6±2.1		6.6±2.1		
10 nM	7.6±3.2	NS	7.7±3.8	NS	NS
100 nM	7.0±2.7	NS	7.0±3.0	NS	NS
1 μM	6.8±3.5	NS	6.6±3.4	NS	NS
10 μM	7.1±3.3	NS	7.2±3.9	NS	NS
100 μM	7.2±3.8	NS	7.1±2.9	NS	NS

血小板/内皮4回膜貫通抗原-3の発現 (PETA-3、CD151、log MFI)

ベースライン	88.7±24.2		88.7±24.2		
10 nM	84.1±19.7	NS	89.4±18.2	NS	NS
100 nM	91.5±23.4	NS	92.7±22.2	NS	NS
1 μM	81.6±20.1	NS	90.5±15.7	NS	NS
10 μM	87.9±18.3	NS	84.2±31.1	NS	NS
100 μM	91.7±22.1	NS	93.4±27.4	NS	NS

10

血小板-白血球マイクロパーティクルの形成 (CD151+CD14、log MFI)

ベースライン	92.2±19.3		92.2±19.3		
10 nM	91.2±20.5	NS	99.4±29.7	NS	NS
100 nM	88.4±21.9	NS	94.3±18.7	NS	NS
1 μM	93.5±23.8	NS	90.7±20.5	NS	NS
10 μM	96.5±18.7	NS	89.2±18.7	NS	NS
100 μM	90.5±19.2	NS	95.6±19.9	NS	NS

20

グリコプロテインIIb/IIIa活性 (フィブリノーゲン結合、PAC-1、log MFI)

ベースライン	10.3±2.8		10.3±2.8		
10 nM	9.3±2.87	NS	11.0±4.5	NS	NS
100 nM	11.2±3.4	NS	9.0±3.3	NS	NS
1 μM	7.0±2.9	0.03	6.7±2.7	0.02	NS
10 μM	6.9±2.7	0.02	7.5±3.1	0.04	NS
100 μM	9.9±3.1	NS	9.9±3.0	NS	NS

【0050】

30

以下の実施例により上記の発明を説明する；しかしながら、如何なる方法においても本発明の範囲を制限することを意図するものではない。

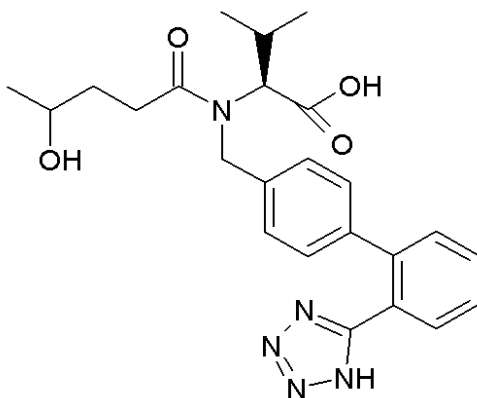
【0051】

実施例 1

バルサルタン代謝物の合成方法

(S)-2-((4-ヒドロキシ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イルメチル]アミノ)-3-メチル-酪酸

【化 6】



40

【0052】

50

6.7 gの(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸を、60 mlのメタノールに溶かし、そして0 に冷却する。2.25 gの水素化ホウ素ナトリウムを少しずつ添加して、攪拌反応混合物を27 以下に維持する(激しく発泡)。混合物を室温にて1時間攪拌し、真空中で濃縮し、塩化メチレンに溶かし、そして2 N水性塩酸で2回抽出する。有機相を乾燥し、真空中で濃縮し、そして生成物を、塩化メチレン、メタノール、濃水性アンモニア(30:10:1 v/v)の溶媒混合物を用いて、クロマトグラフィー(フラッシュカラム、240 gのシリカゲル 60、KG40-62マイクロメーター)に付す。生成物を含有するフラクションを濃縮し、塩化メチレンに溶かし、そして2 N水性塩酸で2回抽出し、そして硫酸マグネシウムで乾燥する。濃縮後、残渣を真空中(60)で3日間乾燥すると、白色の泡状物質として(S)-2-{(4-ヒドロキシ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イルメチル]アミノ}-3-メチル-酪酸を得る($[\alpha]_D^{20} = -58^\circ$ (c=1、メタノール)。TLC-Rf: 0.18 (トルエン/酢酸エチル/塩化メチレン/ギ酸 16:40:40:4)。

10

【0053】

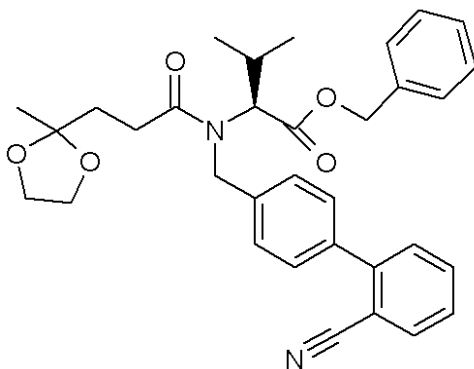
出発物質(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ピフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸は、以下のように製造され得る。

【0054】

(S)-2-{(2'-シアノ-ピフェニル-4-イルメチル)-[3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-プロピオニル]-アミノ}-3-メチル-酪酸ベンジルエステル

20

【化7】



30

【0055】

13.8 gの(S)-2-[(2'-シアノ-ピフェニル-4-イルメチル)-アミノ]-3-メチル-酪酸ベンジルエステル塩酸塩(EP 443983に記載)を、50 mlの塩化メチレンに溶かし、0 に冷却し、そして23.8 mlのエチルジイソプロピルアミン(Hunig塩基)で処理する。この混合物に、0 にて、40 mlの塩化メチレン中の3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-プロピオニルクロライド(8.9 gの3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-プロピオン酸(Tetrahedron 37, 307, 1981)から製造)および10.31 mlの(1-クロロ-2-メチル-プロペニル)-ジメチル-アミン(Tetrahedron 54, 9207, 1998)の溶液を添加する。反応混合物を、変換の進行に応じて、室温にて3~4日攪拌する。好ましくは、3-(2-メチル-[1,3]ジオキソラン-2-イル)-プロピオニルクロライドを、2日かけて3~4部添加する。反応混合物を真空中で濃縮し、酢酸エチルに溶かし、水、1 N水性塩酸、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で濃縮する。フラッシュカラムクロマトグラフィー(240 gのシリカゲル 60、40-63マイクロメーター、石油エーテル/酢酸エチル 2:1から1:1)に付すと、真空中500 での生成物の乾燥後に、金色の粘着性残渣として純粋な(S)-2-{(2'-シアノ-ピ

40

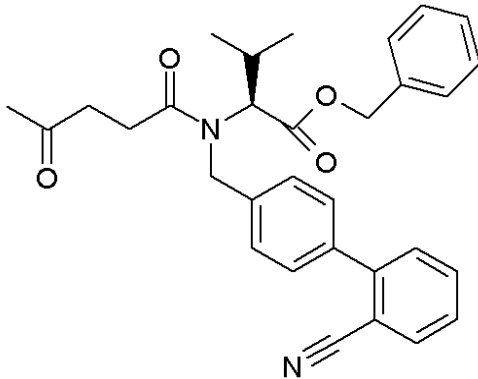
50

フェニル - 4 - イルメチル) - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - プロピオニル] - アミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ベンジルエステルを得る。T L C - R f : 0 . 2 3 (石油エーテル / 酢酸エチル 2 : 1) 。

【 0 0 5 6 】

(S) - 2 - [(2 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - (4 - オキソ - ペンタノイル) - アミノ] - 3 - メチル - 酪酸 ベンジルエステル

【 化 8 】



10

【 0 0 5 7 】

9 . 8 g の (S) - 2 - { (2 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - [3 - (2 - メチル - [1 , 3] ジオキソラン - 2 - イル) - プロピオニル] - アミノ } - 3 - メチル - 酪酸 ベンジルエステルを 1 0 0 m l のテトラヒドロフランに溶かし、そして 5 0 m l の 1 N 水性塩酸で処理する。混合物を室温にて 6 . 5 時間攪拌し、真空中で濃縮し、そして塩化メチレンで抽出する。有機相を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、蒸発させ、そして真空中 5 0 0 にて 1 時間乾燥する。橙色の粘り気のあるオイルとして (S) - 2 - [(2 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - (4 - オキソ - ペンタノイル) - アミノ] - 3 - メチル - 酪酸 ベンジルエステルを得る。T H L - R F : 0 . 1 8 (石油エーテル / 酢酸エチル 2 : 1) 。

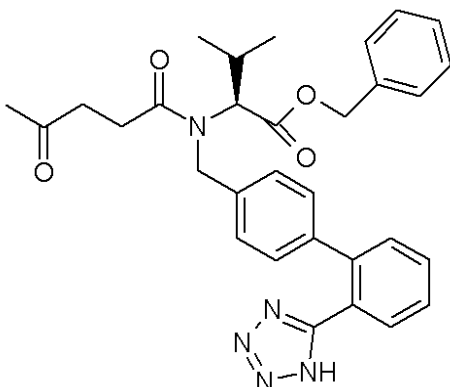
20

【 0 0 5 8 】

(S) - 3 - メチル - 2 - { (4 - オキソ - ペンタノイル) - [2 ' - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イルメチル] - アミノ } - 酪酸 ベンジルエステル

30

【 化 9 】



40

【 0 0 5 9 】

2 0 m l のキシレン中の、8 . 6 4 g の (S) - 2 - [(2 ' - シアノ - ビフェニル - 4 - イルメチル) - (4 - オキソ - ペンタノイル) - アミノ] - 3 - メチル - 酪酸 ベンジルエステルおよび 1 2 . 7 1 g のトリブチルスズアジド (tributyltinazid) (A l d r i c h) を 2 8 時間加熱還流する。混合物を、0 . 5 N 水性水酸化ナトリウム溶液で処理し、水相をエーテルで洗浄し、そしてエーテル相を水で抽出する。合わせた水相を濃塩

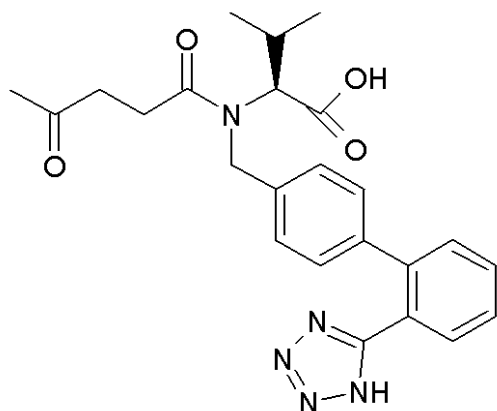
50

酸で酸性化し、塩化メチレンで抽出し、水で洗浄し、活性炭で懸濁化し、濾過し、硫酸マグネシウムで乾燥し、そして真空中で乾燥する。生成物(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸 ベンジルエステルを、褐色の泡状物質として得る。TLC-Rf: 0.36 (トルエン/塩化メチレン/メタノール/ギ酸 40:40:40:4)。

【0060】

(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸

【化10】



10

20

【0061】

160mlのテトラヒドロフラン中の、7.9gの(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸 ベンジルエステルを、飽和に達するまで、常圧下で室温にて1.5gの炭素担持パラジウム(10%)の存在下で水素化する。混合物を濾過し、そして真空中で濃縮すると、ほとんど白色の泡状物質として(S)-3-メチル-2-{(4-オキソ-ペンタノイル)-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルメチル]-アミノ}-酪酸を得る。TLC-Rf: 0.1 (トルエン/塩化メチレン/メタノール/ギ酸 40:40:40:4)。

30

【0062】

本発明を、一定の好適な態様を参照してかなり詳細に説明したが、本明細書に含まれる好適な態様の精神および範囲から逸脱することなく、他の態様もあり得る。

【0063】

本明細書で言及したすべての参考文献および特許を、出典明示により、それらの全体が本明細書に記載されているが如くそれらの全体を本明細書の一部とする。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	9/14 (2006.01)	A 6 1 P 9/14

(72)発明者 アレックス・マリニン
アメリカ合衆国 2 1 0 3 0 メリーランド州コッキーズビル、シーダーベイル・コート 1 2 番

(72)発明者 ビクター・セレブルアニー
アメリカ合衆国 2 1 7 9 4 メリーランド州ウエスト・フレンドシップ、ローバー・ミル・ロード 1
4 1 1 0 番

(72)発明者 ランディ・リー・ウェブ
アメリカ合衆国 0 8 8 2 2 ニュージャージー州フレミントン、ハニーマン・ドライブ 1 7 番

審査官 川口 裕美子

(56)参考文献 国際公開第 0 1 / 0 1 5 6 7 4 (W O , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 1 5 6 7 3 (W O , A 1)
国際公開第 0 0 / 0 4 4 3 7 8 (W O , A 1)
特表平 0 7 - 5 0 5 8 8 4 (J P , A)
楽木宏実 他, 海外におけるアンジオテンシン II 受容体キック抗薬の心不全に対する臨床試験の最新評価, 日本臨床, 2 0 0 1 年, Vol.59, No.10, p.2051-2061
WALDMEIER, F. et al, Pharmacokinetics, disposition and biotransformation of [14C]-radio labelled valsartan in healthy male volunteers after a single oral dose, Xenobiotica, 1 9 9 7 年, Vol.27, No.1, p.59-71

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)
A61K 31/41
A61K 45/00