

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5853030号
(P5853030)

(45) 発行日 平成28年2月9日(2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月11日(2015.12.11)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 207/46	(2006.01)	C 07 D 207/46	C S P
A61P 9/10	(2006.01)	A 61 P 9/10	
A61P 31/04	(2006.01)	A 61 P 31/04	
A61P 27/12	(2006.01)	A 61 P 27/12	
A61P 27/06	(2006.01)	A 61 P 27/06	

請求項の数 20 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-542666 (P2013-542666)
(86) (22) 出願日	平成23年12月8日(2011.12.8)
(65) 公表番号	特表2013-544880 (P2013-544880A)
(43) 公表日	平成25年12月19日(2013.12.19)
(86) 國際出願番号	PCT/IL2011/000931
(87) 國際公開番号	W02012/077108
(87) 國際公開日	平成24年6月14日(2012.6.14)
審査請求日	平成26年11月20日(2014.11.20)
(31) 優先権主張番号	61/421,382
(32) 優先日	平成22年12月9日(2010.12.9)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	512195946 ラディカル・セラピューティックス・イン コーポレイテッド RADIKAL THERAPEUTIC S INC. アメリカ合衆国O 2575マサチューセッ ツ州ウエスト・ティズベリー、ソルビーバ ・ロード8番、ピー・オー・ボックス16 26
(74) 代理人	100068526 弁理士 田村 恭生
(74) 代理人	100100158 弁理士 鮫島 瞳
(74) 代理人	100138900 弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

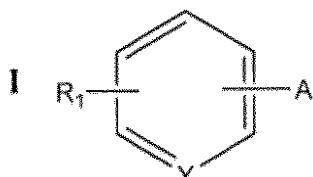
(54) 【発明の名称】多機能ニトロキシド誘導体およびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I の化合物であって、

【化 1】

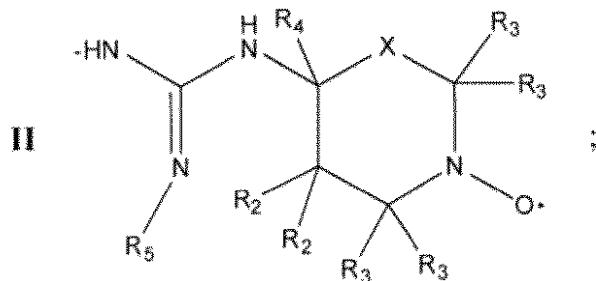


式中、YがN、C H、またはN(O)であり、

Aが、その末端-NH基を通して、ピリジン、フェニル、またはピリジンオキシド環の任意の炭素原子に結合する、一般式 II の部分であり、

10

【化2】



Xが、不在であるか、または $-(CR_2R_2)_n-$ であり、

10

R_1 が、不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲン、-OH、-NO₂、-N(R₆)₂、-OCF₃、-CF₃、-OR₆、-COR₆、-COOR₆、-CON(R₆)₂、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-SR₆、-SO₂R₆、-SO₂N(R₆)₂、または-S(=O)R₆から選択される、1~5個の置換基であり、前記-(C₁-C₈)アルキルおよび-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆が、-OH、-OR₃、-OCF₃、-CF₃、-COR₃、-COOR₃、-OCOOR₃、-OCON(R₃)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₃、-CN、-NH₂、-NO₂、-SH、-SR₃、-(C₁-C₈)アルキル、-O-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₃)₂、-CON(R₃)₂、-SO₂R₃、または-S(=O)R₃で任意に置換されてよく、あるいは2個の隣接するR₁基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または6員~10員ヘテロアリールを形成し、

20

R_2 が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、-OCF₃、-CF₃、-OR₇、-COOR₇、-OCOOR₇、-OCON(R₇)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₇、-CN、-NO₂、-SH、-SR₇、-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₇)₂、-CON(R₇)₂、-SO₂R₇、SO₂N(R₇)₂、もしくは-S(=O)R₇から選択されるか、または2個のR₂基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環を形成し、

R_3 が、それぞれ独立して、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、または(C₂-C₈)アルキニルから選択され、

30

R_4 が、H、-COOR₇、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₇、-CN、-(C₁-C₈)アルキル、または-CON(R₇)₂から選択され、

R_5 が、H、-OH、-O-(C₁-C₈)アルキル、-CO-(C₁-C₈)アルキル、-COO-(C₁-C₈)アルキル、-CN、または-NH₂から選択され、

R_6 が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、4~12員の複素環、(C₆-C₁₄)アリール、または-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂から選択され、

R_7 が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、4~12員の複素環、または(C₆-C₁₄)アリールから選択され、H以外のそれぞれが、任意に-OR₆、-COR₆、-COOR₆、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-CN、-NO₂、-SR₆、-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₆)₂、-CON(R₆)₂、-SO₂R₆、または-S(=O)R₆で置換されてよく、

40

nが、1または2の整数である、化合物、

あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項2】

(i) YがNであり、かつAが前記ピリジン環の2、3、4、5、もしくは6位に結合するか、(ii) YがCHであり、かつAが前記フェニル環の任意の位置に結合するか、または

50

(iii) YがN(=O)であり、かつAが前記1-オキシピリジン環の2、3、4、5、もしくは6位に結合する、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

(i) R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-N(R₆)₂、-OR₆、-OCF₃、-CF₃、-COR₆、-COOR₆、-CON(R₆)₂、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-SR₆、-SO₂R₆、-SO₂N(R₆)₂、もしくは-S(=O)R₆から選択される1、2、3、4、もしくは5個の置換基であり、式中、R₆が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、もしくは-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂であるか、あるいは

10

(ii) 2個の隣接するR₁基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または6員~10員ヘテロアリールを形成する、

請求項1または2に記載の化合物。

【請求項4】

(i) R₂がHであるか、または(ii) R₃が、それぞれ独立して(C₁-C₄)アルキルであるか、または(iii) R₄がHであるか、または(iv) R₅が-CNである、請求項1または2に記載の化合物。

【請求項5】

R₃が、それぞれ独立してメチルまたはエチルである、請求項4に記載の化合物。

20

【請求項6】

R₃が同一である、請求項5に記載の化合物。

【請求項7】

YがNであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4、5、または6位に結合し、R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである1~4個の置換基であり、Xが不在であるか、または-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1または2であり、R₂がHであり、R₃が、それぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキルであり、R₄がHであり、R₅が-CNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項8】

(i) Xが不在であり、R₁が不在であり、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、もしくは4位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物1~3)、

30

(ii) Xが不在であり、R₁がF、C1、もしくはBrであって、前記ピリジン環の6位に結合し、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4もしくは5位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物4a~7a~c)、

(iii) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₁が不在であり、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、もしくは4位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物8~10)、

(iv) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₁がF、C1、もしくはBrであって、前記ピリジン環の6位に結合し、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4もしくは5位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物11a~14a~c)、

40

(v) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが2であり、R₁が不在であり、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、もしくは4位に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物15~17)、または

(vi) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが2であり、R₁がF、C1、もしくはBrであって、前記ピリジン環の6位に結合し、R₃がメチルであり、Aが前記ピリジン環の2、3、4、もしくは5位に結合する(それぞれ、本明細書に識別される化合物18a~21a~c)、

請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

50

YがCHであり、Aが前記フェニル環の任意の位置に結合し、R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである、1～5個の置換基であり、Xが不在であるか、または-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1または2であり、R₂がHであり、R₃がそれぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキルであり、R₄がHであり、R₅が-CNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項10】

(i) Xが不在であり、R₁が不在であり、R₂がHであり、R₃がメチルであるか(本明細書に識別される化合物22)、

(ii) Xが不在であり、R₃がメチルであり、R₁がF、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物23_{a-c}～25_{a-c})、

(iii) Xが不在であり、R₃がメチルであり、R₁が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する2個の置換基を表すか、

(iv) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₁が不在であり、R₂がHであり、R₃がメチルであるか(本明細書に識別される化合物32)、

(v) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₃がメチルであり、R₁がF、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物33_{a-c}～35_{a-c})、

(vi) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1であり、R₃がメチルであり、R₁が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する2個の置換基を表すか、または

(vii) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが2であり、R₁が不在であり、R₂がHであり、R₃がメチルであるか(本明細書に識別される化合物36)、

(viii) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが2であり、R₃がメチルであり、R₁がF、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合するか(それぞれ、本明細書に識別される化合物37_{a-c}～39_{a-c})、

(ix) Xが-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが2であり、R₃がメチルであり、R₁が、それぞれ独立して、F、Cl、もしくはBrであって、Aに対してオルト、メタ、もしくはパラ位で前記フェニル環に結合する2個の置換基であることを表す、

請求項9に記載の化合物。

【請求項11】

Xが不在であり、R₃がメチルであり、R₁が、それぞれClであって、Aに対してオルトおよびオルト位、オルトおよびメタ位、オルトおよびパラ位、メタおよびメタ位、またはメタおよびパラ位で前記フェニル環に結合する2個の置換基であることを表す(それぞれ、本明細書に識別される化合物26～31)、請求項10に記載の化合物。

【請求項12】

YがN(O)であり、Aが前記ピリジン環の2、3、4、5もしくは6位に結合し、R₁が不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである1～4個の置換基であり、Xが不在であるか、または-(CR₂R₂)_n-であって、式中、nが1または2であり、R₂がHであり、R₃がそれぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキルであり、R₄がHであり、R₅が-CNである、請求項1に記載の化合物。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物と、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物。

【請求項14】

前記化合物が、下記表：

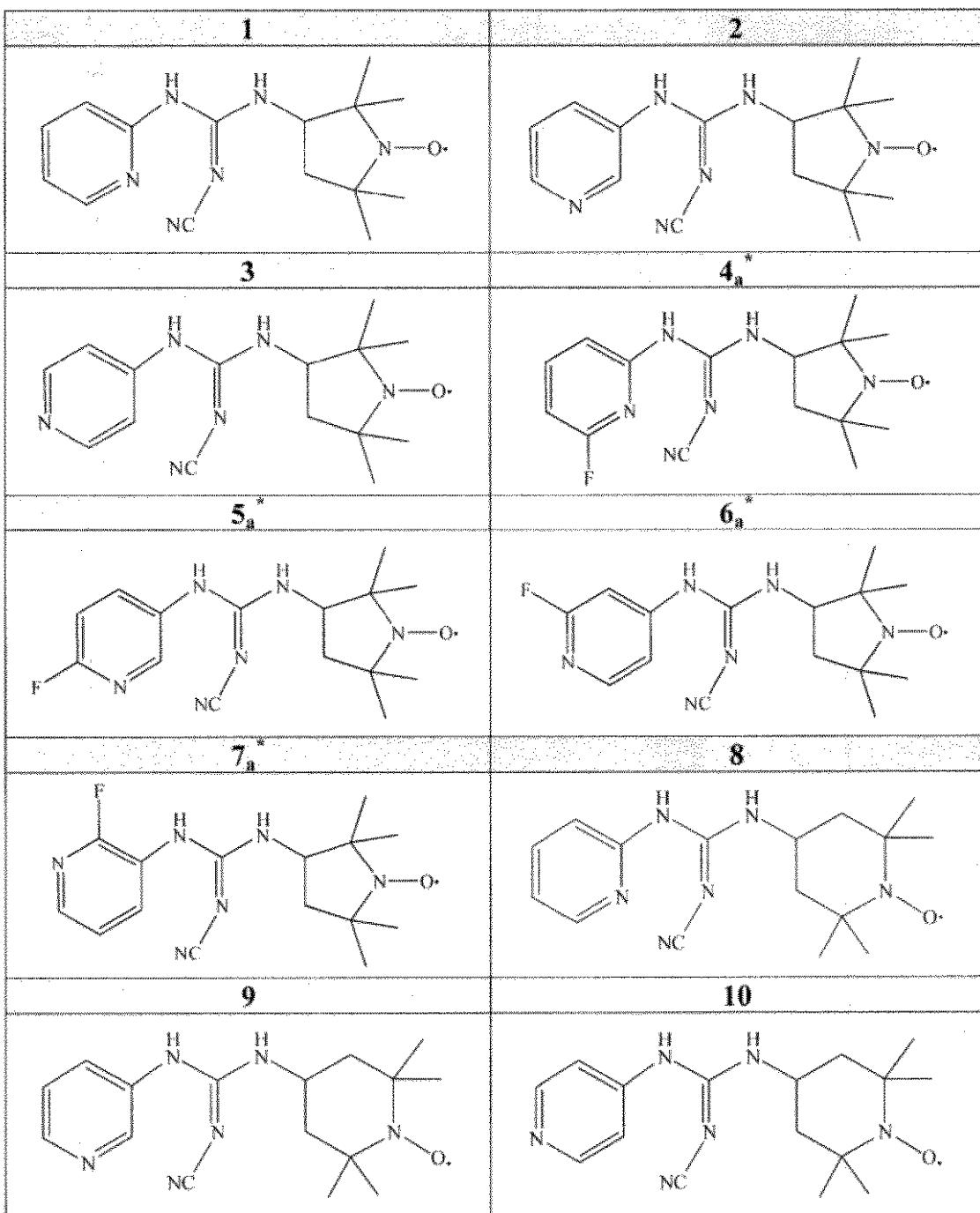
10

20

30

40

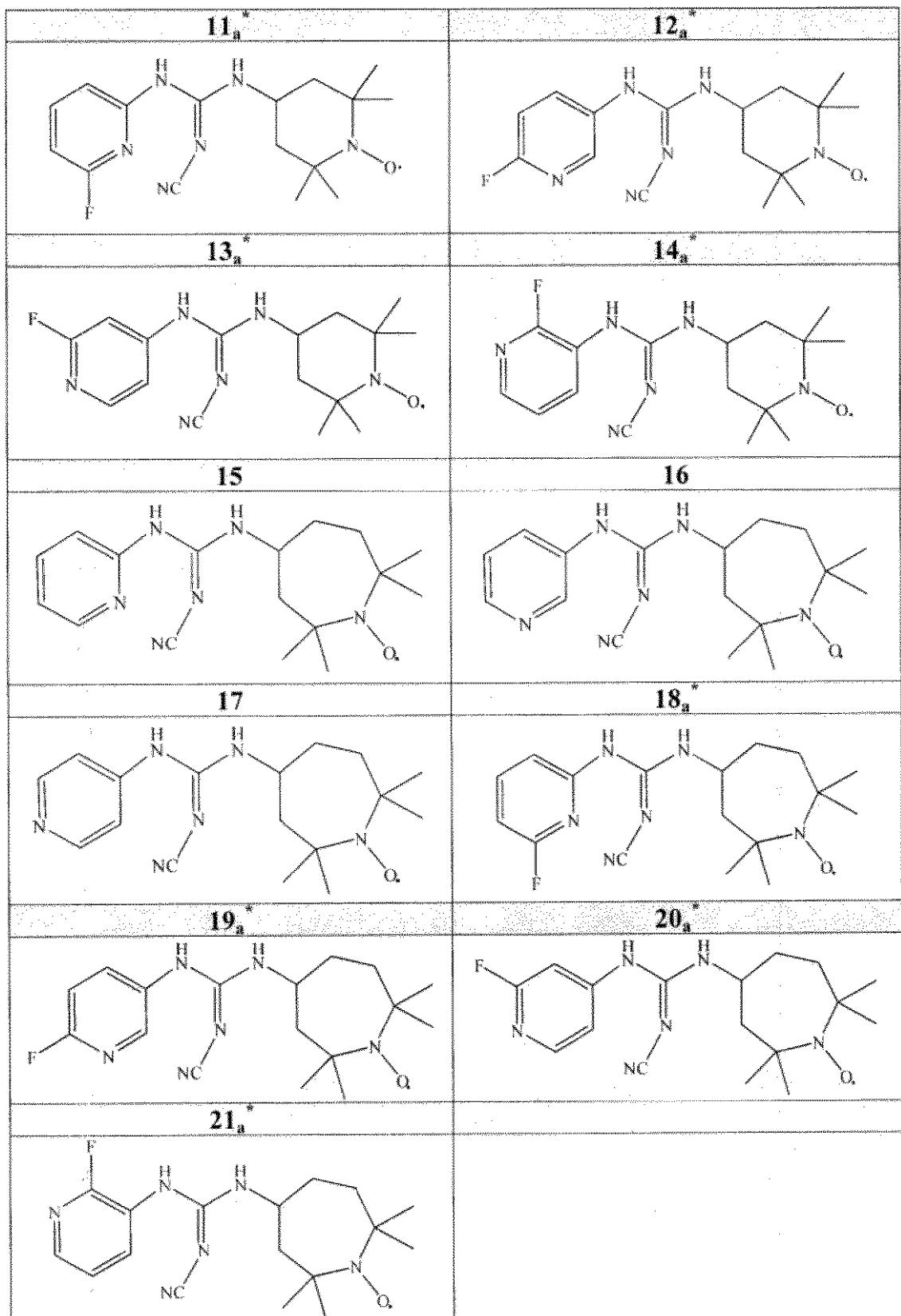
50

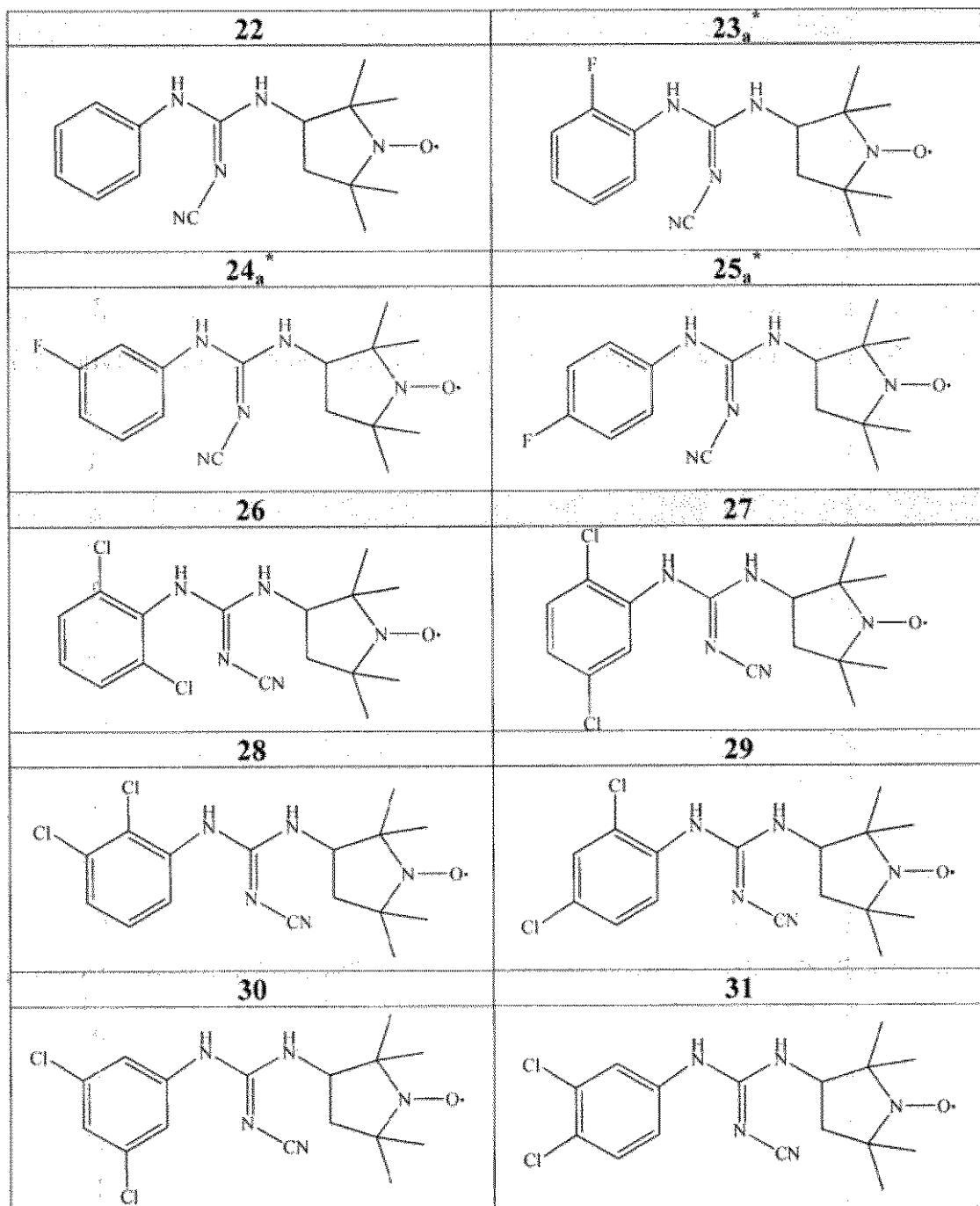


10

20

30

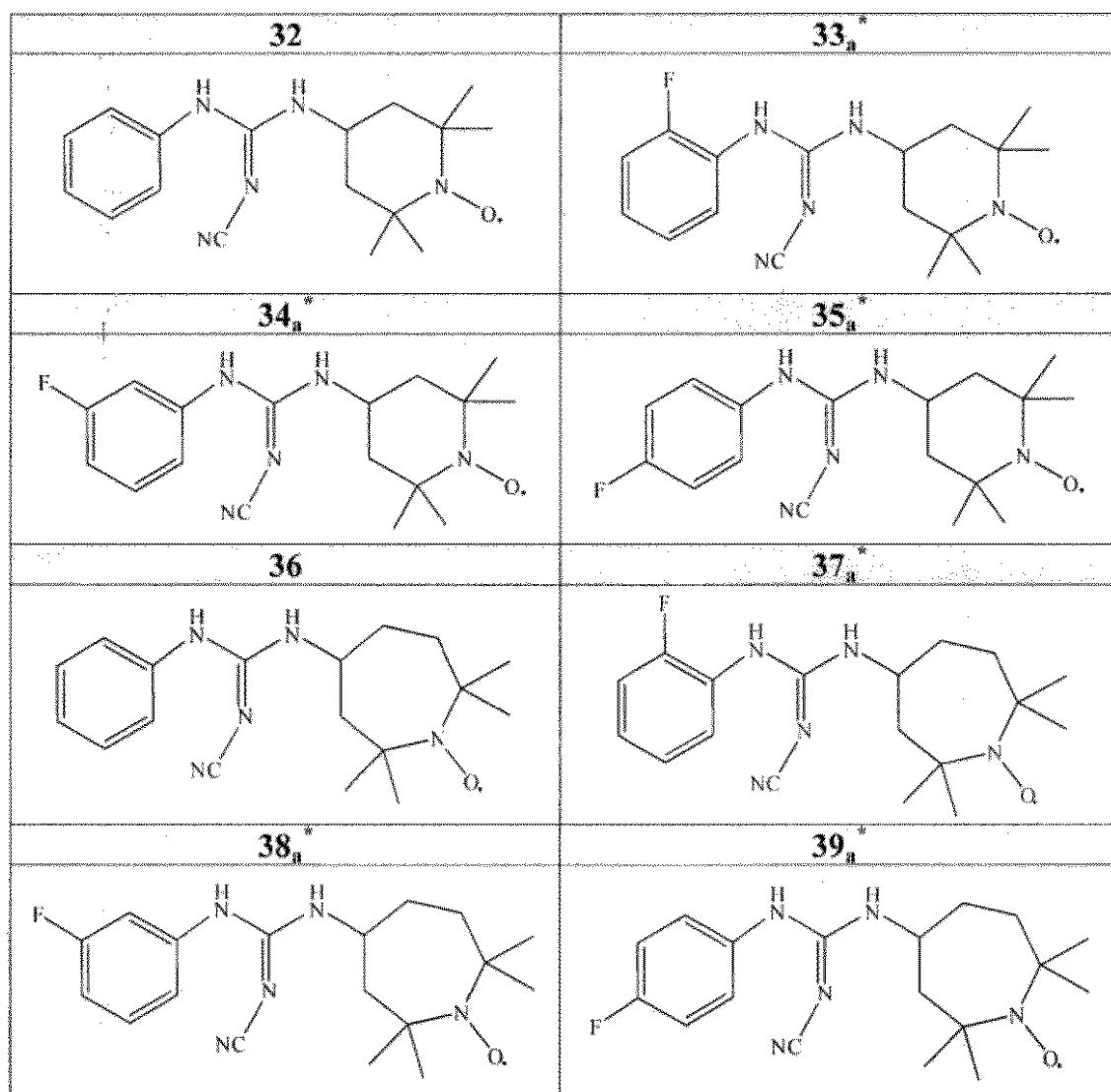




10

20

30



10

20

30

(* F 原子が C 1 または B r により置き換えられる化合物は、それぞれ構成「 b 」または「 c 」を伴った同一の識別番号を有する)

に記載の化合物 1 ~ 3 9 から選択される、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 5】

静脈内、筋肉内、皮下、経皮、経口、経鼻、非経口もしくは局所投与のため、または吸入による投与のための、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 6】

請求項 1 5 に記載の薬学的組成物であって、前記組成物が、錠剤、カプセル、水性もしくは油性溶液、懸濁液または乳化剤として経口投与用に製剤されるか、あるいは前記組成物が、クリーム、軟膏、ゲル、水性もしくは油性溶液もしくは懸濁液、膏薬、パッチ、硬膏、潤滑剤または坐薬として局所投与用に製剤される、薬学的組成物。

40

【請求項 1 7】

前記担体が、生分解性ポリマーを含む、請求項 1 3 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 8】

前記化合物の持続放出のために処方される、請求項 1 7 に記載の薬学的組成物。

【請求項 1 9】

酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態の治療のための、請求項 1 3 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の薬学的組成物であって、

前記酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態が、心筋虚血再かん流傷害、腎虚血再かん流傷害、急性塩素吸入傷害または肺虚血性再かん流傷

50

害である、薬学的組成物。

【請求項 20】

酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、もしくは状態の治療用の薬学的組成物を製造するための、請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくは薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用であって、

前記酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態が、心筋虚血再かん流傷害、腎虚血再かん流傷害、急性塩素吸入傷害または肺虚血性再かん流傷害である、使用。

【発明の詳細な説明】

10

【技術分野】

【0001】

本発明は、スーパーオキシドイオン(O_2^-)触媒分解特性を有するカリウムチャネル開口薬を含む化合物、およびそれらを含む薬学的組成物に関する。これらの化合物は、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、および状態の治療、予防、および/または管理に有用である。

【背景技術】

【0002】

ミトコンドリアATP調節されたカリウムチャネル開口薬は、虚血再かん流または炎症により誘導される酸化還元ストレスの実験モデルにおいて、細胞保護を提供することが示された。しかしながら、筋細胞膜 K^+ -ATPチャネルではなくミトコンドリアに対する特異性が、全身性低血圧のリスクを排除するために重要である。

20

【0003】

抗酸化剤または K^+ -ATPチャネル開口薬のいずれかの治療的投与のこれらの病理的設定において、実証された利益を考慮して、より実質的な利益は、酸化還元ストレスに対して保護するための(i)活性酸素種(ROS)の同時除去および(ii)内因性機序の刺激(K^+ -ATPチャネルの開放を介する)から生じ得る。この効果は、これらの作用の両方が空間および時間において共存する場合に最大化される。しかしながら、かかる共存は、それらの組織分布、代謝、クリアランス、分泌、および細胞内局在化の予測不可能性に起因して、2つの個別の薬物、例えば、別個の K^+ -ATPチャネル開口薬および抗酸化分子の共投与により起こる可能性が低い。

30

【発明の概要】

【0004】

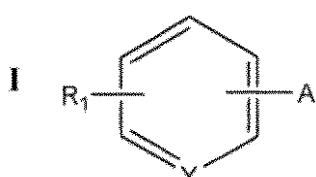
本発明に従って、ピリジノシアノグアニジン部分および3-アミノ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジニルオキシの遊離基、より具体的には、2-シアノ-1-(1-ヒドロキシ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル)-3-(ピリジン-3-イル)グアニジンのオキシラジカルの共役の投与が、例えば、心筋虚血再かん流傷害および腎虚血再かん流傷害などの酸化ストレスまたは内皮機能不全、ならびに急性塩素吸入傷害と関連付けられた様々な疾患、障害、または状態の治療、予防、または管理において極めて有益であることがわかった。

40

【0005】

一態様では、本発明は、したがって一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体であって、

【化1】



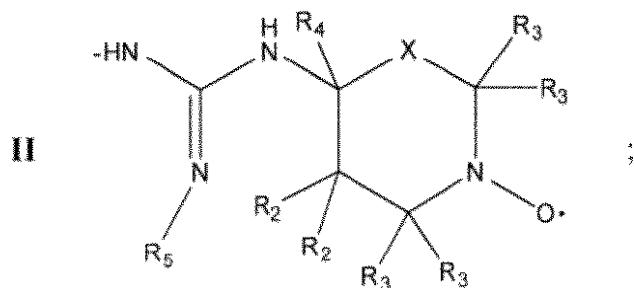
式中、YがN、CH、またはN(O)であり、

Aが、その末端-NH基を通して、ピリジン、フェニル、またはピリジンオキシド環の

50

任意の炭素原子に結合する、一般式 II の部分であり、

【化 2】



10

X が、不在であるか、または $-(CR_2R_2)_n-$ であり、

R_1 が、不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲン、-CN、-OH、-NO₂、-N(R₆)₂、-OCF₃、-CF₃、-OR₆、-COR₆、-COOR₆、-CON(R₆)₂、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-SR₆、-SO₂R₆、-SO₂N(R₆)₂、または-S(=O)R₆から選択される、1~5個の置換基であり、該-(C₁-C₈)アルキルおよび-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆が、-OH、-OR₃、-OCF₃、-CF₃、-COR₃、-COOR₃、-OCOOR₃、-OCON(R₃)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₃、-CN、-NH₂、-NO₂、-SH、-SR₃、-(C₁-C₈)アルキル、-O-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₃)₂、-CON(R₃)₂、-SO₂R₃、または-S(=O)R₃で任意に置換されてよく、あるいは2個の隣接するR₁基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または6員~10員ヘテロアリールを形成し、

R_2 が、それぞれ独立して、H、ハロゲン、-OCF₃、-CF₃、-OR₇、-CO₇、-COOR₇、-OCOOR₇、-OCON(R₇)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₇、-CN、-NO₂、-SH、-SR₇、-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₇)₂、-CON(R₇)₂、-SO₂R₇、SO₂N(R₇)₂、もしくは-S(=O)R₇から選択されるか、または2個のR₂基およびそれらが結合する炭素原子が、5員もしくは6員の炭素環もしくは複素環式環を形成し、

30

R_3 が、それぞれ独立して、(C₁-C₈)アルキル、(C₂-C₈)アルケニル、または(C₂-C₈)アルキニルから選択され、

R_4 が、H、-COOR₇、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₇、-CN、-(C₁-C₈)アルキル、または-CON(R₇)₂から選択され、

R_5 が、H、-OH、-O-(C₁-C₈)アルキル、-CO-(C₁-C₈)アルキル、-COO-(C₁-C₈)アルキル、-CN、または-NH₂から選択され、

R_6 が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、4~12員の複素環、(C₆-C₁₄)アリール、または-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂から選択され、

R_7 が、それぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂、(C₃-C₁₀)シクロアルキル、4~12員の複素環、または(C₆-C₁₄)アリールから選択され、H以外のそれが、任意に-OR₆、-COR₆、-COOR₆、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-CN、-NO₂、-SR₆、-(C₁-C₈)アルキル、-N(R₆)₂、-CON(R₆)₂、-SO₂R₆、または-S(=O)R₆で置換されてよく、

n が、1または2の整数である、多機能ニトロキシド誘導体、

あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグに関する。

【0006】

別の態様では、本発明は、上に定義される一般式 I の多機能ニトロキシド誘導体、ある

50

いはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体とを含む、薬学的組成物に関する。

【0007】

本発明の多機能ニトロキシド誘導体および薬学的組成物は、高濃度の活性酸素種（ROS）および酸化ストレスと関連付けられる疾患、障害、および状態の治療、予防、および/または管理に有用である。したがって、さらなる態様では、本発明は、高濃度のROSおよび酸化ストレスと関連付けられる疾患、障害、および状態の治療に使用するための、上に定義される一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。10

【0008】

さらに別の態様では、本発明は、高濃度のROSおよび酸化ストレスと関連付けられる疾患、障害、および状態を治療するための方法であって、治療上有効な量の上に定義される一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、それを必要とする個人に投与することを含む、方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】実施例11に説明される心筋虚血再かん流（I/R）傷害（MIRI）のモデルの対象となるラットにおいて測定された平均動脈圧（mmHg）を示し、化合物2が、再かん流に先行して1mg/kgのIVボーラス、続いて2mg/kg/時間の連続IV注入で投与されるとき、全身性低血圧を起こさなかったことを示す。20

【図2A-2B】実施例11に説明されるMIRIのラットモデルにおいて、化合物2により付与される組織学的保護を実証し、化合物2が、1mg/kgのIVボーラスに続いて、2mg/kg/時間の連続IV注入で、再かん流前に投与されるとき、心筋ミエロペルオキシダーゼ（MPO）（2A）および組織梗塞（2B）（ $p < 0.01$ 対 I/R + 媒体、1群あたりラット $n = 10$ ）の両方を著しく低減したことを示す。結果は、一方向ANOVAに続いて、複数比較のためのBonferroniポストホック試験により分析した。すべての値およびテキストは、N数の動物の平均（SEM）の平均±標準誤差として表される。30

【図3A-3C】実施例11（3A）に記載されるように、冠動脈閉塞（20分）に続いて再かん流（2時間）を受けたラット、疑似対照、すなわち、冠動脈閉塞を除く同一の外科手術を受けたラット（3B）、および同一の外科手術と再かん流前に化合物2の1mg/kgのIVボーラス、続いて2mg/kg/時間の連続IV注入による治療とを受けたラット（3C）における、MIRI、すなわち、重篤な筋細胞壊死、浮腫、および好中球浸潤の組織学的効果を示す。図示されるように、化合物2は、実質的に、MIRIにより誘導された傷害のすべての組織学的特徴を大いに減衰させた。

【図4A-4C】実施例12に記載される腎虚血再かん流傷害のマウスモデルにおいて、再かん流前の化合物2の付加は、血漿血中尿素（BUN）およびクレアチニン（それぞれ4Aおよび4B）、ならびに腎ミエロペルオキシダーゼ（MPO）（4C）の上昇を著しく減衰させたことを示す（ $p < 0.01$ 対媒体対照）。40

【図5A-5B】急性塩素吸入傷害（CILI）のマウスモデルにおける、塩素暴露後の化合物2（0.5mL D5W中の30mg/kg/用量）のIP投与が、多形核白血球（PMN）浸潤を示すMPOの上昇（5A）、および組織学的肺損傷（5B）を、雄Balb/cマウスにおいて、プラセボ（D5W）に対してそれぞれ52%（ $p < 0.0001$ ）および43%（ $p < 0.001$ ）低減した。

【図6】生理食塩水中で製剤化され、0.25mL容積をIPで、C1₂暴露から2時間および6時間後に投与される、化合物2が、1用量あたり3mg～80mgの範囲（または1日あたり6mg～160mg）で、用量依存的に肺傷害を減衰させたことを実証する50

、組織学的スコアを示す。値は、N数の動物の平均(S E M)の平均±標準誤差として表される。組織学的スコアは、疑似／媒体：平均=0(n=2マウス、スコア0,0)；C_{1,2}+媒体：平均3.2、S E 0.37(n=5、スコア2、3、3、4、4)；C_{1,2}+80mg/kg：0.70、S E 0.45(n=5、スコア0、1、1、1、1.5)；C_{1,2}+30mg/kg：1.4、S E 0.51(n=5、スコア0、1、1、2、3)；C_{1,2}+10mg/kg：2.2、S E 0.37(n=5、スコア1、2、2、3、3)；C_{1,2}+3mg/kg：3.0、S E 0.32(n=5、スコア2、3、3、3、4)。

【図7】IPボーラスにより雄Balb/cマウスに投与される、化合物2が、生理食塩水媒体群と比較して、血糖値に対して著しい効果をまったく呈さなかったことを示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0010】

本発明は、カリウムチャネル開口薬、ならびに抗酸化剤として作用し得る活性酸素種(ROS)分解触媒を含む、本明細書において「多機能ニトロキシド誘導体」とも呼ばれる、上に定義される一般式Iの化学化合物を提供する。本明細書において使用する、用語「活性酸素種(ROS)分解触媒」は、スーパーオキシド、またはスーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、ペルオキシニトライド、ペルオキシカルボネート、次亜塩素酸、および過酸化水素を含む、他のROSのスカベンジャーとして作用することができるか、または触媒的に解毒することができる基を指す。スーパーオキシドを選好的に除去する、または触媒的に解毒する抗酸化剤は、「スーパーオキシド不均化酵素模倣体」(「SOD-模倣体」)または「スーパーオキシド不均化酵素擬態」(「SOD-擬態」)と呼ばれる。ROSスーパーオキシド、ヒドロキシラジカル、ペルオキシニトライド、ペルオキシカーボネート、次亜塩素酸、および過酸化水素は、生物学的に望ましくないと考えられる。このROS分解触媒は、ニトロキシド遊離基(NO⁻)である。

20

【0011】

本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、炎症性および再かん流疾患、障害、または状態の予防および治療に有用である。カリウムチャネル開口薬およびROS分解活性が共役結合されることによって、本発明の化合物は、カリウムチャネル開口薬を付加することが、ペルオキシニトライド、ペルオキシカーボネート、過酸化水素、ヒドロキシラジカル、およびその他の酸化剤代謝物を含む、ROSの減少した値を同時にかつ空間的に伴うことを保証する。

30

【0012】

本明細書において使用する、用語「ハロゲン」には、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードが挙げられ、好ましくは、フルオロ、クロロ、またはブロモである。

【0013】

本明細書において使用する、用語「アルキル」は、通常、1~8炭素原子を有する直鎖または分枝飽和炭化水素を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられる。好ましくは、(C₁-C₆)アルキル基、より好ましくは(C₁-C₄)アルキル基、最も好ましくは、メチルおよびエチルである。用語「アルケニル」および「アルキニル」は、通常、それぞれ2~8個の炭素原子と、1個の二重または三重結合とを有する、直鎖および分枝炭化水素基を意味し、エテニル、プロペニル、3-ブテン-1-イル、2-エテニルブチル、3-オクテン-1-イルなど、およびプロピニル、2-ブチン-1-イル、3-ペンチン-1-イルなどが挙げられる。好ましくは、C₂-C₆アルケニルおよびアルキニル基、より好ましくは、C₂-C₄アルケニルおよびアルキニルである。

40

【0014】

用語「アルキレン」は、通常、1~8個の炭素原子を有する二価の直鎖または分枝炭化水素基を意味し、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、2-メチルプロピレン、ペンチレン、2-メチルブチレン、ヘキシレン、2-メチルペンチレン、3-メ

50

チルペンチレン、2,3-ジメチルブチレン、ヘプチレン、オクチレンなどが挙げられる。好ましくは、C₁-C₆アルキレン、より好ましくは、(C₁-C₄)アルキレン、最も好ましくは(C₁-C₂)アルキレンである。

【0015】

本明細書において使用する、用語「シクロアルキル」は、3~10個の炭素原子を有する単環または二環飽和ヒドロカルビル基、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチルなどが挙げられ、それらは、例えば1つ以上のアルキル基により置換されてよい。

【0016】

本明細書において使用する、用語「炭素環式環」は、3~10個の炭素原子からなる飽和または不飽和、すなわち、少なくとも1つの不飽和結合を含む環を指す。好ましくは、5員または6員の炭素環式環、例えば、シクロ pentan、シクロ penten、シクロヘキサン、シクロヘキセンなどである。

【0017】

用語「複素環式環」は、少なくとも1つの炭素原子と、硫黄、酸素、または窒素から選択される、1~3個、好ましくは1~2個のヘテロ原子を含有する、4~12個の原子の単環または多環式非芳香環を指し、それらは、飽和または不飽和であってよく、すなわち、少なくとも1つの不飽和結合を含む。好ましくは、5員または6員の複素環式環である。本明細書において使用する、用語「複素環」は、任意の環原子から水素を除去することにより、本明細書に定義される複素環式環から派生する任意の一価基を指す。かかる基の例には、非限定的に、ピペリジノ、4-モルホリニル、またはピロリジニルが挙げられる。

【0018】

用語「アリール」は、共有結合により縮合されるか、または結合する单一環または複数環からなる、6~14個の炭素原子を有する、芳香族炭素環式基を指し、例えば、これに限定されないが、フェニル、ナフチル、フェナンチリル、およびビフェニルである。アリール基は、それぞれ独立して、ハロゲン、例えば、F、Cl、またはBr、(C₁-C₈)アルキル、-O-(C₁-C₈)アルキル、-COO(C₁-C₈)アルキル、-CN、またはNO₂から選択される、1つ以上の基により任意に置換されてよい。

【0019】

用語「ヘテロアリール」は、N、OおよびSからなる群から選択される、1~3個、好ましくは1~2個のヘテロ原子を含む单環式または多環式ヘテロ芳香族環から派生する基を指す。ヘテロアリールが单環式環であるとき、好ましくは5~6員環、例えば、好ましくは、これらに限定されないが、ピロリル、フリル、チエニル、チアジニル、ピラゾリル、ピラジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、1,2,3-トリアジニル、1,3,4-トリアジニル、および1,3,5-トリアジニルの基である。多環式ヘテロアリール基は、好ましくは、2つの環、例えば、これらに限定されないが、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、イントリル、キノリニル、イソキノリニル、イミダゾ[1,2-a]ピリジル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ピリド[1,2-a]ピリミジニルおよび1,3-ベンゾジオキシニルから構成される。ヘテロアリールは、置換されてよい。多環式ヘテロアリールが置換されるとき、置換は炭素環式および/または複素環式環のいずれかであってよいことが理解されるべきである。

【0020】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはN、すなわち、基Aがピリジン環の2、3、4、5、または6位に結合する化合物である。表1に示される特定のかかる化合物は、Aがピリジン環の2、3、または4位に結合し、かつ(i)Xが不在であるもの、すなわち、1-(1-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-3-(ピリジン-2-イル)グアニジン誘導体、1-(1-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

ピロリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) グアニジン誘導体、もしくは 1 - (1 - ヒドロキシピロリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジン誘導体(それぞれ式 I a - 2、I a - 2、または I a - 3)のオキシラジカル；(i i) X が - (C R₂ R₂)_n - (n は 1) であるもの、すなわち、1 - (1 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) グアニジン誘導体、1 - (1 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) グアニジン誘導体、または 1 - (1 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジン誘導体(それぞれ式 I a - 4、I a - 5、または I a - 6)のオキシラジカル；または(i i i) X が - (C R₂ R₂)_n - (n は 2) であるもの、すなわち、1 - (1 - ヒドロキシアゼパン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) グアニジン誘導体、1 - (1 - ヒドロキシアゼパン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) グアニジン誘導体、または 1 - (1 - ヒドロキシアゼパン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジン誘導体(それぞれ式 I a - 7、I a - 8、または I a - 9)のオキシラジカルである。より特定のかかる化合物は、A がピリジン環の 3 または 4 位に結合するものである。
10

表1：式 I a - 1 ~ I a - 9 の多機能ニトロキシド誘導体

【表1】

Ia-1	Ia-2	10
Ia-3	Ia-4	20
Ia-5	Ia-6	30
Ia-7	Ia-8	40
Ia-9		

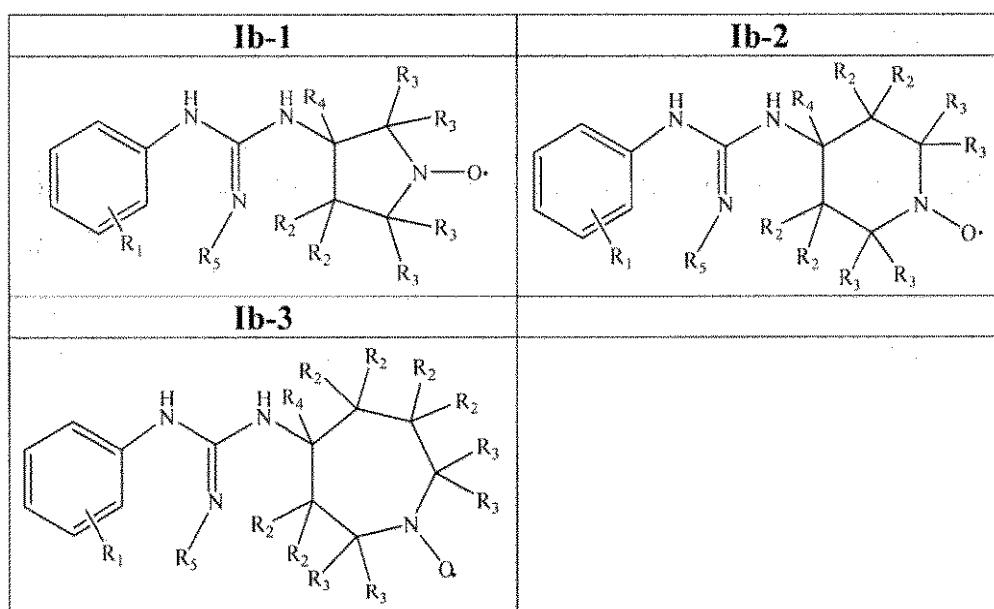
【0021】

他の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物（式中、YはCH）、すなわち、基Aがフェニル環の任意の位置に結合する化合物である。表2に示される特定のかかる化合物は、(i) Xが不在であるもの、すなわち、1-(1-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-3-フェニルグアニジン誘導体（式Ib-1）のオキシラジカル、(ii) Xが-(CR₂R₂)_n-であるもの（nは1）、すなわち、1-(

1 - ヒドロキシピペリジン - 4 - イル) - 3 - フェニルグアニジン誘導体(式Ib-2)のオキシラジカル、または(i i i)Xが-(CR₂R₂)_n-であるもの(nは2)、すなわち、1-(1-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3-フェニルグアニジン誘導体(式Ib-3)のオキシラジカルである。

表2：式Ib-1～Ib-3の多機能ニトロキシド誘導体

【表2】



【0022】

さらなる実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物(式中、YはN(O))、すなわち、基Aがピリジンオキシド環の2、3、4、5、または6位に結合する化合物である。表3に示される特定のかかる化合物は、Aがピリジンオキシド環の2、3、または4位に結合し、(i)Xが不在であるもの、すなわち、1-(1-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-3-(1-オキシピリジン-2-イル)グアニジン誘導体、1-(1-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-3-(1-オキシピリジン-3-イル)グアニジン誘導体、または1-(1-ヒドロキシピロリジン-3-イル)-3-(1-オキシピリジン-4-イル)グアニジン誘導体(それぞれ式Ic-1、Ic-2、もしくはIc-3)のオキシラジカル、(i i)Xが-(CR₂R₂)_n-であるもの(式中、nは1)、すなわち、1-(1-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-2-イル)グアニジン誘導体、1-(1-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-3-イル)グアニジン誘導体、または1-(1-ヒドロキシピペリジン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-4-イル)グアニジン誘導体(それぞれ式Ic-4、Ic-5、もしくはIc-6)のオキシラジカル、あるいは(i i i)Xが-(CR₂R₂)_n-であるもの(式中、nは2)、すなわち、1-(1-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-2-イル)グアニジン誘導体、1-(1-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-3-イル)グアニジン誘導体、または1-(1-ヒドロキシアゼパン-4-イル)-3-(1-オキシピリジン-4-イル)グアニジン誘導体(それぞれ式Ic-7、Ic-8、もしくはIc-9)のオキシラジカルである。より特定のかかる化合物は、Aがピリジン環の3または4位に結合するものである。

表3：式Ic-1～Ic-9の多機能ニトロキシド誘導体

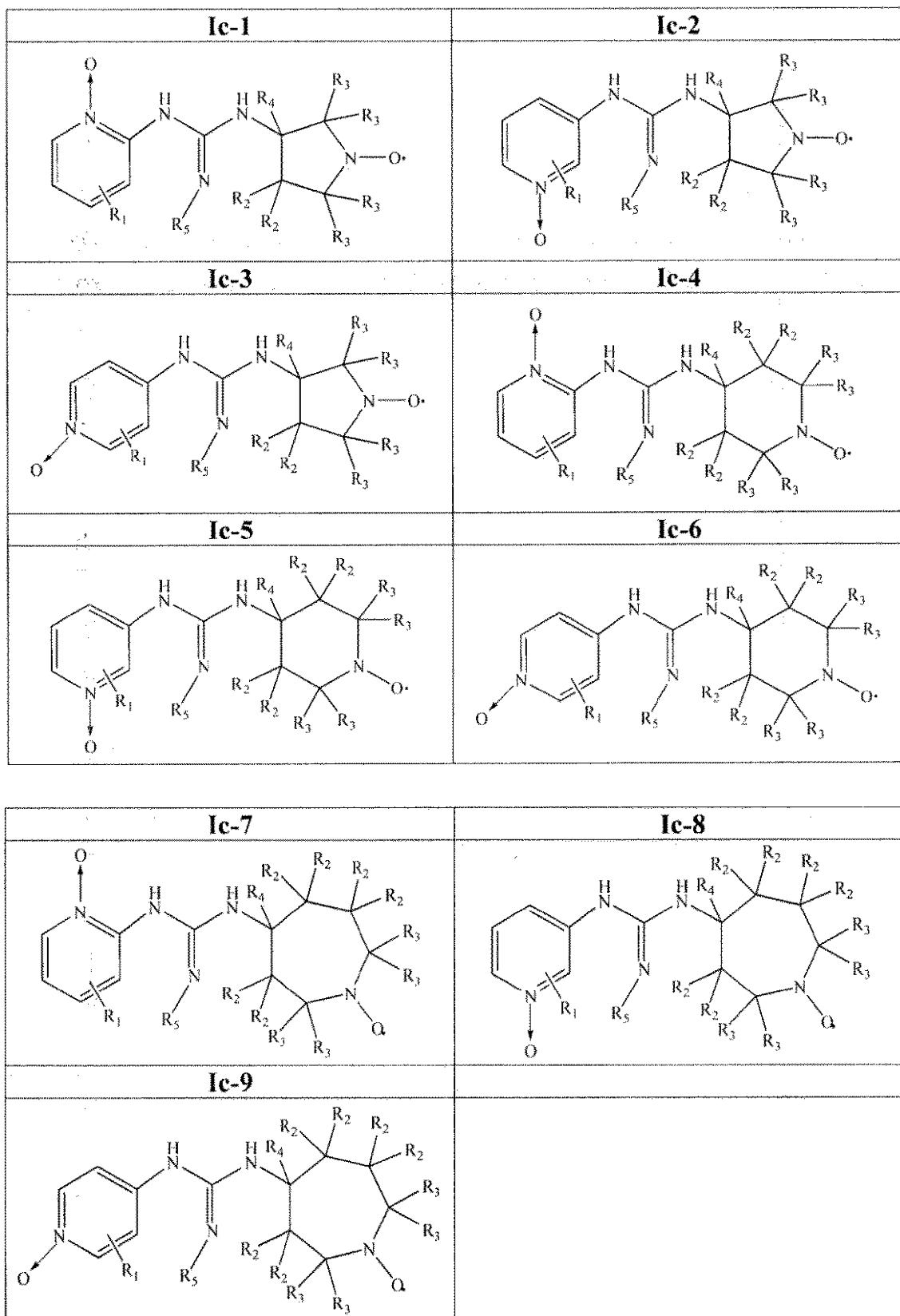
10

20

30

40

【表3】



【0023】

本発明に従って、R₁は不在であるか、または上に定義される1～5個の置換基を表す。それにもかかわらず、YがNまたはOである場合では、R₁基の最大数は4のみに限定されることを理解されたい。

【0024】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Ia-1～Ia-9

の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₁ は不在である。

【0025】

他の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₁ は 1、2、3、4、または 5、好ましくは 1 または 2、より好ましくは 1 であり、置換基はそれぞれ独立して、ハロゲン、-OH、-CN、-NO₂、-N(R₆)₂、-OR₆、-OCF₃、-CF₃、-COR₆、-COOR₆、-CON(R₆)₂、-OCOOR₆、-OCON(R₆)₂、-(C₁-C₈)アルキル、-(C₁-C₈)アルキレン-COOR₆、-SR₆、-SO₂R₆、-SO₂N(R₆)₂、または-S(=O)R₆ から選択され、R₆ はそれぞれ独立して、H、(C₁-C₈)アルキル、または-(C₁-C₈)アルキレン-NH₂、好ましくは H である。
10

【0026】

さらなる実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、2 個の隣接する R₁ 基およびそれらが結合するピリジン環の炭素原子が、5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または 6 員 ~ 10 員ヘテロアリールを形成する。かかる実施形態では、一般式 I の基 A は、実際に、5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環式環、(C₆-C₁₀)アリール、または 6 員 ~ 10 員ヘテロアリールから選択される単環式基もしくは二環式基に縮合されたピリジン、フェニル、またはピリジンオキシド部分に結合する。かかる多機能ニトロキシド誘導体の非限定としては、(i) Y が N であり、基 A が 6, 7, ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、6, 7, ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン、2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾ[g]キノリン、ベンゾ[g]イソキノリン、1, 5-ナフチリジン、1, 8-ナフチリジン、ピリド[2, 3-b]ピラジン、またはピリド[3, 2-g]キノロンの部分に結合する、一般式 I の化合物；(ii) Y が CH であり、基 A が 2, 3-ジヒドロ-1H-インден、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、クロマン、ナフタレン、アントラセン、キノリン、キノキサリン、またはベンゾ[g]キノリンの部分に結合する、一般式 I の化合物、および(iii) Y が N(O) であり、基 A が 1-オキシ-6, 7, ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン、2-オキシ-6, 7, ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン、1-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、2-オキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン、4-オキシ-2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b]ピリジン、5-オキシ-3, 4-ジヒドロ-2H-ピラノ[3, 2-b]ピリジン、1-オキシキノリン、2-オキシイソキノリン、1-オキシベンゾ[g]キノリン、2-オキシベンゾ[g]イソキノリン、1-オキシ-1, 5-ナフチリジン、1-オキシピリド[2, 3-b]ピラジン、または 1-オキシピリド[3, 2-g]キノリンの部分に結合する、一般式 I の化合物が挙げられる。
30
40

【0027】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₂ は、それぞれ H である。

【0028】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₃ は、それぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキル、好ましくは(C₁-C₂)アルキル、より好ましくはメチルである。特定のかかる実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、かかる化合物であり、R₃ は同一である。
50

【0029】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₄ は H である。

【0030】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I a - 1 ~ I a - 9 の化合物、一般式 I b - 1 ~ I b - 3 の化合物、または一般式 I c - 1 ~ I c - 9 の化合物であり、R₅ は - CN である。

【0031】

ある実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物（式中、Y は N）であり、A はピリジン環の 2、3、4、5、または 6 位に結合し、R₁ は不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである 1 ~ 4 個の置換基であり、X は不在であるか、または - (C R₂ R₂)_n - であり（式中、n は 1 または 2）、R₂ はそれぞれ H であり、R₃ は、それぞれ独立して、(C₁ - C₄) アルキル、好ましくは (C₁ - C₂) アルキル、より好ましくはメチルであり、R₄ は H であり、R₅ は - CN である。あるより特定の実施形態では、R₁ はピリジン環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した単一置換基、すなわち、基 A に対してオルト、メタ、またはパラ位でピリジン環に結合したハロゲンである。他のより特定の実施形態では、R₁ は、それぞれ独立して、ピリジン環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した 2 個の置換基、すなわち、互いに対してオルト、メタ、またはパラ位でピリジン環に結合した 2 個のハロゲンを表す。本明細書に記載される特定のかかる化合物は、太字のアラビア数字 1 ~ 21 で識別され（化合物 4 ~ 7、11 ~ 14、および 18 ~ 21 のそれぞれは、a ~ c として識別された 3 つの構成を有する）、それらの完全な化学構造は、以下の表 4 に描かれる。10 20

【0032】

ある特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は N であり、X は不在であり、R₁ は不在であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、A はピリジン環の 2、3、または 4 位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) - 3 - (ピリジン - 2 -イル) グアニジン（化合物 1）、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) - 3 - (ピリジン - 3 -イル) グアニジン（化合物 2）、または 2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) - 3 - (ピリジン - 4 -イル) グアニジン（化合物 3）のオキシラジカルに結合する。30

【0033】

他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は N であり、X は不在であり、R₁ は F、Cl、または Br であって、ピリジン環の 6 位に結合し、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、A はピリジン環の 2、3、4、または 5 位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン（それぞれ化合物 4_a ~ 4_c）；2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 3 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニジン（それぞれ化合物 5_a ~ 5_c）；2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 4 -イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2, 2, 5, 5 - テトラメチルピロリジン - 3 -イル) グアニ40 50

ジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それぞれ化合物6_a ~ 6_c) ; または2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それぞれ化合物7_a ~ 7_c) のオキシラジカルに結合する。 10

【0034】

さらに特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはNであり、Xは-(C₂R₂)_n-であって、nは1であり、R₁は不在であり、R₂はHであり、R₃はメチルであり、Aはピリジン環の2、3、または4位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) グアニジン(化合物8)、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) グアニジン(化合物9)、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジン(化合物10)のオキシラジカルに結合する。 20

【0035】

さらに他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはNであり、Xは-(C₂R₂)_n-であって、nは1であり、R₁はF、Cl、またはBrであって、ピリジン環の6位に結合し、R₂はHであり、R₃はメチルであり、Aはピリジン環の2、3、4、または5位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物11_a ~ 11_c)；2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物12_a ~ 12_c)；2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 4 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物13_a ~ 13_c)；または2 - シアノ - 1 - (6 - フルオロピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは2 - シアノ - 1 - (6 - ブロモピリジン - 5 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物14_a ~ 14_c)のオキシラジカルに結合する。 40

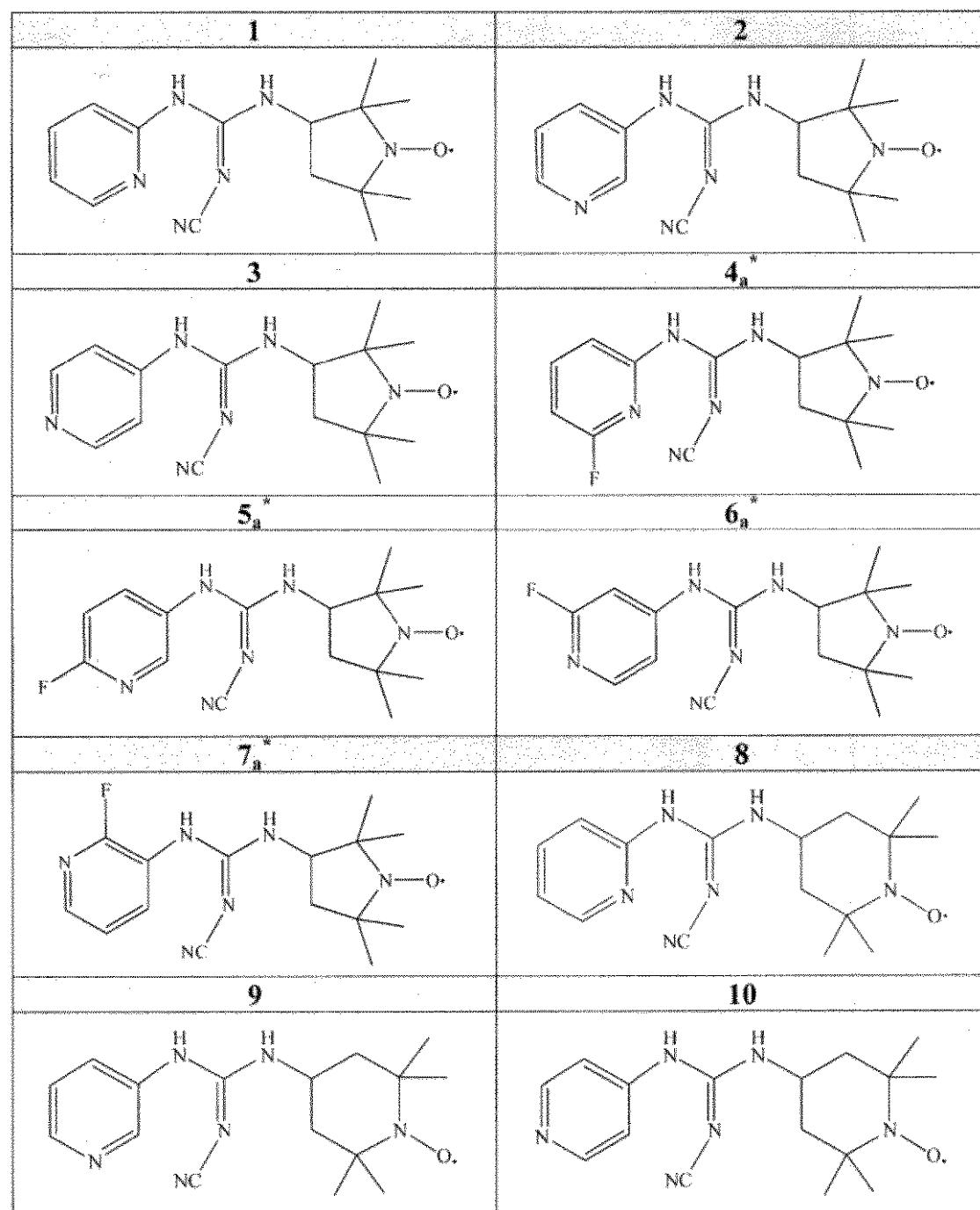
【0036】

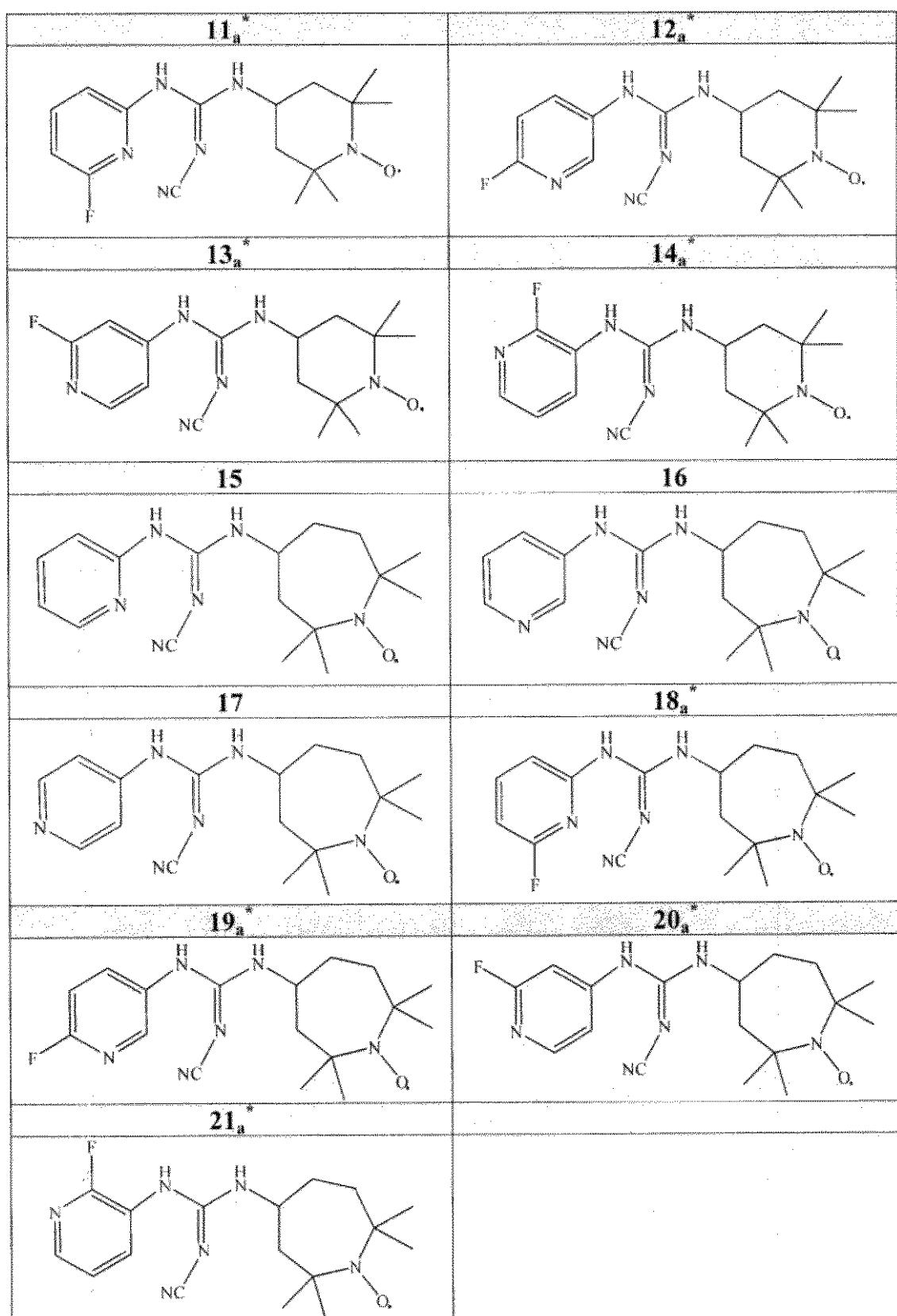
さらに他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化 50

合物であり、式中、YはNであり、Xは- $(C_2R_2)_n-$ であって、nは2であり、 R_1 は不在であり、 R_2 はHであり、 R_3 はメチルであり、Aはピリジン環の2、3、または4位、すなわち、2-シアノ-1-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)-3-(ピリジン-2-イル)グアニジン(化合物15)、2-シアノ-1-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)-3-(ピリジン-3-イル)グアニジン(化合物16)、または2-シアノ-1-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)-3-(ピリジン-4-イル)グアニジン(化合物17)のオキシラジカルに結合する。

表4：本明細書において化合物1～21と識別される多機能ニトロキシド誘導体
【表4】

10





* F 原子が C 1 または B r により置き換えられる化合物は、それぞれ構成「 b 」または「 c 」と同一の識別番号を有する

【 0 0 3 7 】

なおもさらなる特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、 Y は N であり、 X は - (C R 2 R 2) n - であって、 n は 2 であり、 R 1 は F 、 C l 、または B r であって、ピリジン環の 6 位に結合し、 R 2 は H あり

10

20

30

40

50

、R₃はメチルであり、Aはピリジン環の2、3、4、または5位、すなわち、2-シアノ-1-(6-フルオロピリジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、2-シアノ-1-(6-クロロピリジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、もしくは2-シアノ-1-(6-プロモピリジン-2-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン(それぞれ化合物18_a~18_c)；2-シアノ-1-(6-フルオロピリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、2-シアノ-1-(6-クロロピリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、もしくは2-シアノ-1-(6-プロモピリジン-3-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン(それぞれ化合物19_a~19_c)；2-シアノ-1-(6-フルオロピリジン-4-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、2-シアノ-1-(6-クロロピリジン-4-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、もしくは2-シアノ-1-(6-プロモピリジン-4-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン(それぞれ化合物20_a~20_c)；または2-シアノ-1-(6-フルオロピリジン-5-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、2-シアノ-1-(6-クロロピリジン-5-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン、もしくは2-シアノ-1-(6-プロモピリジン-5-イル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,7,7-テトラメチルアゼパン-4-イル)グアニジン(それぞれ化合物21_a~21_c)のオキシラジカルに結合する。

【0038】

ある特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはCHであり、Aはフェニル環の任意の位置に結合し、R₁は不在であるか、またはそれぞれ独立して、ハロゲンである1~5個の置換基であり、Xは不在であるか、または-(CR₂R₂)_n-であって、nは1または2であり、R₂はそれぞれHであり、R₃はそれぞれ独立して、(C₁-C₄)アルキル、好ましくは(C₁-C₂)アルキル、より好ましくはメチルであり、R₄はHであり、R₅は-CNである。あるより特定の実施形態では、R₁はフェニル環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した単一の置換基、すなわち、基Aに対してオルト、メタ、またはパラ位でフェニル環に結合したハロゲンである。他により特定の実施形態では、R₁は、それぞれ独立して、フェニル環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した2個の置換基、すなわち、互いに対してオルト、メタ、またはパラ位でフェニル環に結合した2つのハロゲンを表す。明細書に記載される特定のかかる化合物は、本明細書において、太字のアラビア数字22~39により識別され(化合物23~25、33~35、および37~39のそれぞれは、a~cとして識別される3つの構成を有する)、それらの完全な化学構造は、以下表5に表される。

【0039】

特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはCHであり、Xは不在であり、R₁は不在であり、R₂はHであり、R₃はメチル、すなわち、2-シアノ-1-(1-ヒドロキシ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル)-3-フェニルグアニジン(化合物22)のオキシラジカルである。

【0040】

他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式Iの化合物であり、式中、YはCHであり、Xは不在であり、R₂はHであり、R₃はメチルであり、R₁はF、Cl、またはBrであって、Aに対してオルト、メタ、またはパラ位、すなわち、2-シアノ-1-(2-フルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,5,

10

20

30

40

50

5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (2 - ブロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 23_a ~ 23_c) ; 2 - シアノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (3 - ブロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 24_a ~ 24_c) ; または 2 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それ化合物 25_a ~ 25_c) のオキシラジカルにおいてフェニル環に結合する。
10

【0041】

さらなる特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は不在であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、R₁ はそれぞれ独立して、F、C1、もしくは Br であって、A に対してオルト、メタ、もしくはパラ位でフェニル環に結合する 2 個の置換基を表す。特にかかる実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、R₁ は、それぞれ C1 であり、A に対して、オルトおよびオルト位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(化合物 26) のオキシラジカル；オルトおよびメタ位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (2 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジンもしくは 2 - シアノ - 1 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 27 および 28) のオキシラジカル；オルトおよびパラ位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(化合物 29) のオキシラジカル；メタおよびメタ位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(化合物 30)；またはメタおよびパラ位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジン(化合物 31) のオキシラジカルにおいてフェニル環に結合する 2 個の置換基を表す。
20
30

【0042】

別の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 1 であり、R₁ は不在であり、R₂ は H であり、R₃ はメチル、すなわち、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - フェニルグアニジン(化合物 32) のオキシラジカルである。
40

【0043】

さらに他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 1 であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、R₁ は F、C1、または Br であって、A に対してオルト、メタ、またはパラ位、すなわち、2 - シアノ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (2 - 50

- プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 33_{a ~ c}) ; 2 - シアノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (3 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 34_{a ~ c}) ; または 2 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 35_{a ~ c}) のオキシラジカルにおいてフェニル環に結合する。

【0044】

さらに他の特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 1 であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、R₁ は、それぞれ独立して、F、Cl、または Br であって、A に対してオルト、メタ、またはパラ位でフェニル環に結合する 2 個の置換基を表す。

【0045】

さらなる特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 2 であり、R₁ は不在であり、R₂ は H であり、R₃ はメチル、すなわち、2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) - 3 - フェニルグアニジンのオキシラジカル(化合物 36)である。

【0046】

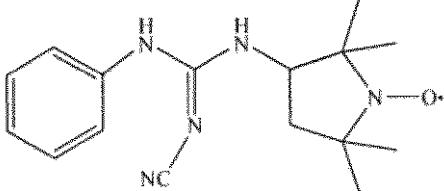
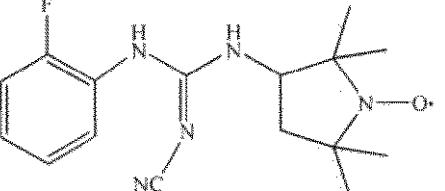
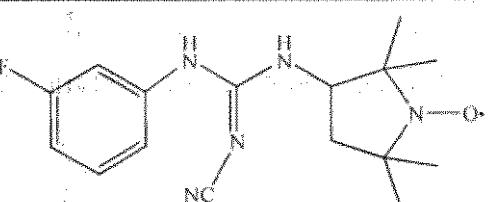
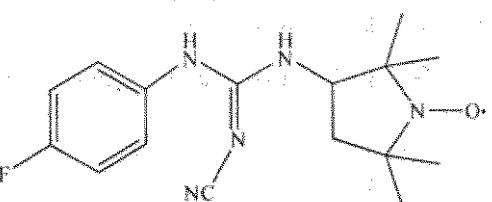
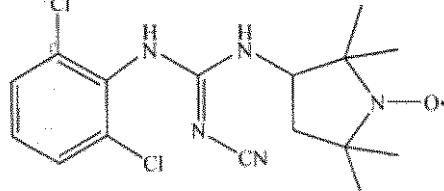
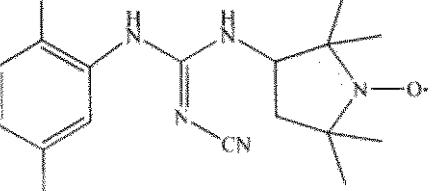
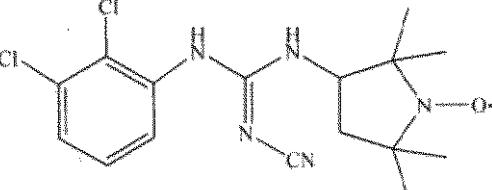
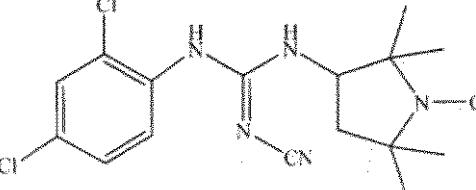
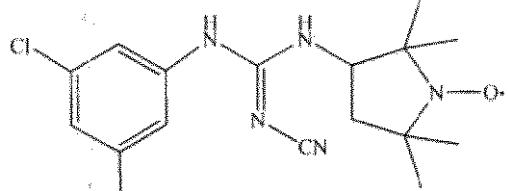
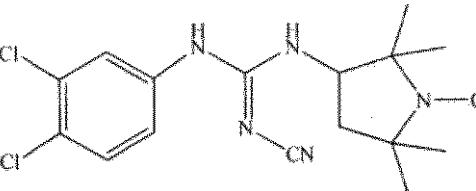
またさらなる特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 2 であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、R₁ は F、Cl、または Br であって、A に対してオルト、メタ、またはパラ位でフェニル環、すなわち、2 - シアノ - 1 - (2 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (2 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (2 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 37_{a ~ c}) ; 2 - シアノ - 1 - (3 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (3 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (3 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 38_{a ~ c}) ; または 2 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、2 - シアノ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン、もしくは 2 - シアノ - 1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 7 , 7 - テトラメチルアゼパン - 4 - イル) グアニジン(それぞれ化合物 39_{a ~ c}) のオキシラジカルに結合する。

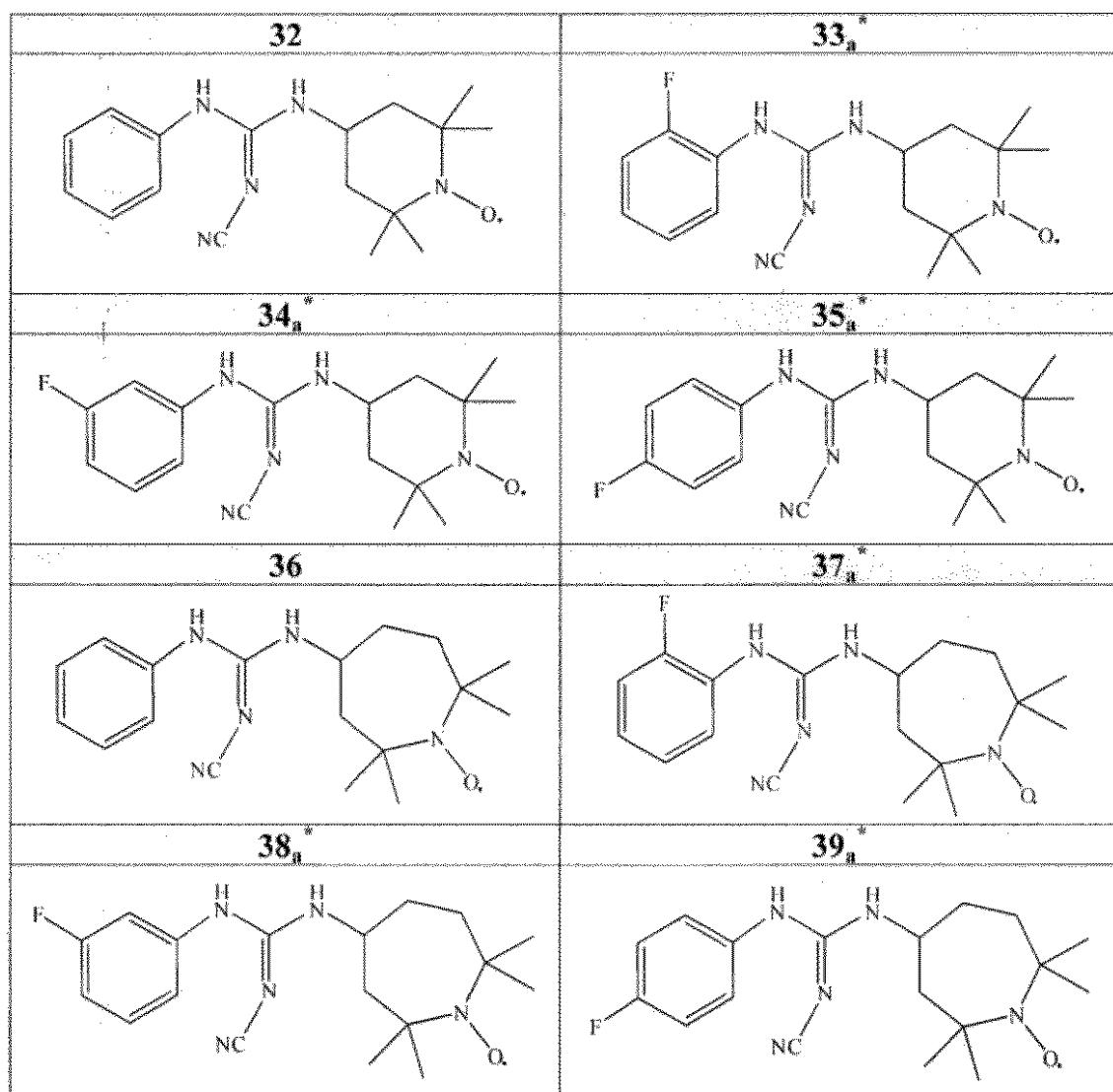
【0047】

なおもさらなる特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は CH であり、X は - (CR₂R₂)_n - であって、n は 1 であり、R₂ は H であり、R₃ はメチルであり、R₁ は、それぞれ独立して、F、Cl、ま

たはBrであって、Aに対してオルト、メタ、またはパラ位でフェニル環に結合する2個の置換基を表す。

表5：本明細書において化合物22～39と識別される多機能ニトロキシド誘導体
【表5】

22	23^a*	10
		
24^a*	25^a*	
		
26	27	20
		
28	29	
		30
30	31	
		40



* F 原子が C 1 または Br により置き換えられる化合物は、それぞれ構成「 b 」または「 c 」と同一の識別番号を有する

【 0 0 4 8 】

ある特定の実施形態では、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、一般式 I の化合物であり、式中、Y は N (O) であり、A はピリジン環の 2 、 3 、 4 、 5 、または 6 位に結合し、R₁ は不在であるか、またはそれぞれ独立してハロゲンである 1 ~ 4 個の置換基であり、X は不在であるか、または - (C R₂ R₂)_n - であって、式中、n は 1 または 2 であり、R₂ はそれぞれ H であり、R₃ は、それぞれ独立して、(C₁ - C₄) アルキル、好ましくは (C₁ - C₂) アルキル、より好ましくはメチルであり、R₄ は H であり、R₅ は - CN である。あるより特定の実施形態では、R₁ はピリジンオキシド環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した単一置換基、すなわち、基 A に対してオルト、メタ、またはパラ位でピリジンオキシド環に結合したハロゲンである。他のより特定の実施形態では、R₁ は、それぞれ独立して、ピリジンオキシド環の使用可能な炭素原子のいずれかに結合した 2 個の置換基、すなわち、互いに対してオルト、メタ、またはパラ位でピリジンオキシド環に結合した 2 個のハロゲンである。

【 0 0 4 9 】

本発明の様々な多機能ニトロキシド誘導体は、当該技術分野において知られる任意の技法または手順に従って、例えば、以下の実施例セクションに記載されるように、合成されてよい。

【 0 0 5 0 】

10

20

30

40

50

本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、1つ以上の非対称中心を有してよく、したがって、いずれもエナンチオマー、すなわち、光学異性体として（R、S、またはラセミ化合物、あるエナンチオマーは、90%、95%、99%以上の光学純度を有し得る）、およびジアステレオ異性体として存在してよい。具体的に、それらのキラル中心は、例えば、1-ヒドロキシピロリジン-3-イル、1-ヒドロキシピペリジン-4-イル、または1-ヒドロキシアゼパン-4-イル部分のオキシラジカルの炭素原子のそれぞれ1つ、ならびにグアニジノ部分の-NH基のいずれか、または両方に存在し得る。本発明は、すべてのそのかかるエナンチオマー、異性体、およびそれらの混合物、ならびに薬学的に許容される塩、溶媒和物、およびプロドラッグのすべてを包含することを理解されたい。

【0051】

10

本発明の多機能ニトロキシド誘導体の光学的に活性な形態は、当該技術分野において知られる任意の方法を使用して、例えば、再結晶化技法によるラセミ形態の溶解により、キラル合成により、キラル溶媒を用いた抽出により、またはキラル静止相を使用するクロマトグラフィ分離により調製されてよい。光学的に活性な材料を得るために方法の非限定例は、キラル膜を越える輸送、すなわち、それによりラセミ化合物が薄膜障壁と接触して配置される技法であり、濃度または圧力差が、膜障壁を越える好ましい輸送をもたらし、ラセミ化合物のたった1つのエナンチオマーが通過するのを可能にする、膜の非ラセミキラル性質の結果として、分離が起こる。疑似移動床クロマトグラフィを含む、キラルクロマトグラフィーを使用することもできる。多種のキラル静止相が市販されている。

【0052】

20

上述のように、化合物2の投与は、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられた様々な疾患、障害、または状態の治療、予防、および/または管理において非常に有益であることがわかった。

【0053】

実施例11に示されるように、化合物2は、心筋虚血再かん流傷害（MIRI）のラットモデルにおいて、心筋ミエロペルオキシダーゼ（MPO）および組織梗塞の両方を著しく低減した。特に、MIRIは、疑似対照と比較して、重篤な筋組織壊死、浮腫、および好中球浸潤（中心）を誘導したが、再かん流に先行する化合物2の投与は、実質的に、傷害のすべての組織学的特徴を減衰させた。さらに、ノルエピネフリンで事前に収縮させた生体外ラット血管輪系では、化合物2は、ピナシジルと比較して、作用の弱い生体外血管拡張剤であることがわかり、ピナシジルのそれよりも1対数大きいED₅₀を有し、筋線維鞘K⁺-ATPチャネル活性の喪失を示す。

30

【0054】

実施例12は、化合物2が、腎虚血再かん流傷害のマウスモデルにおいてさらに保護的であったことを示す。より具体的に、再かん流前に腎茎の両側遮断を受けたCDマウスへの化合物2の添加は、血漿血中尿素およびクレアチニン、ならびに腎ミエロペルオキシダーゼ、好中球浸潤のマーカーの上昇を大いに減衰させ、組織学的研究により明らかにされたように、重篤な腎尿細壊死に対して完全に近い保護を提供した。

【0055】

虚血再かん流傷害モデルにおけるその治療的特性に加えて、化合物2は、実施例13に示される急性塩素吸入傷害のマウスモデルにおいて救援療法として有効であることがさらにわかった。特に示されるように、塩素への連続暴露から15分後にBalb/cマウスに投与された化合物2は、心筋ミエロペルオキシダーゼ（MPO）値に反映される多形核白血球（PMN）浸潤、および組織学的肺損傷の両方を顕著に低減した。さらに示されるように、化合物2は、向上した組織学的スコアにより例示されるように、用量依存的に肺傷害を減衰させた。

【0056】

40

実施例14は、化合物2が、生理食塩水媒体群と比較して、血糖値に対して著しい硬化をまったく呈さなかったことを示す。

【0057】

50

別の態様では、本発明は、したがって、上に定義される一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくは薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体と、を含む、薬学的組成物を提供する。特定の実施形態では、本発明の薬学的組成物は、化合物1～39から選択される多機能ニトロキシド誘導体、またはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくは薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを含む。

【0058】

本発明の多機能ニトロキシド誘導体および組成物は、多様な製剤において、例えば、薬学的に許容される形態、および／または塩もしくは溶媒和物、例えば、水和物形態、ならびに多様な用量で提供され得る。本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、薬学的に許容されるプロドラッグの形態でも提供され得る。10

【0059】

本明細書で使用する、用語「プロドラッグ」は、生体内で代謝または変換されて、上に定義される一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体を提供することができる（生物活性と呼ばれるプロセス）化合物を指す。プロドラッグ使用を裏付ける根拠は、一般に、吸収、分配、代謝、および分泌の最適化のためであり、プロドラッグは、通常、経口生体利用能を改善するように（胃腸管からの吸收不良が制限要因である）、および／またはその意図した標的に対する薬物の選択性を増加させるように設計される。本発明に従うプロドラッグの非限定例としては、適切なヘテロ原子またはリンカーハイブリッドを介して、エステル、カルバミン酸塩、炭酸塩、またはベンジル基をピリジン環、フェニル環、またはピリジンオキシド環に添加するか、または一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体のシアノグアニジン部分に添加することにより調製された化合物が挙げられ、該多機能ニトロキシド誘導体を提供するように生体内で代謝または変換され得る、対応する化合物を提供する。かかる修飾の例は、例えば、Horino et al., Novel potassium channel opener prodrugs with a slow onset and prolonged duration of action, Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 2000, 48(4), 490-495、およびUematsu et al., Pharmacokinetics and safety of a novel, long-acting, prodrug-type potassium channel opener, Y-27152, in healthy volunteers, J. Clin. Pharmacol., 1996, 36(5), 439-451において見出され得る。2030

【0060】

一実施形態では、本発明の薬学的組成物は、一般式Iの多機能ニトロキシド誘導体の非毒性の薬学的に許容される塩を含む。適切な薬学的に許容される塩としては、これらに限定されないが、メシリ酸塩；マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、エシリ酸塩；p-トルエンスルホン酸塩、安息香酸塩、酢酸塩、リン酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、炭酸塩、およびコハク酸塩などの酸付加塩が挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩には、アンモニウム(NH_4^+)または式 R_4N^+ のアミンから派生する有機カチオンの塩が挙げられ、Rのそれぞれは、独立してH、C₁-C₂₂、好ましくはC₁-C₆アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシルおよび他、フェニル、またはヘテロアリール、例えば、ピリジル、イミダゾリル、ピリミジニルおよび他などから選択されるか、またはRのうち2個が、それらが結合する窒素原子と一緒に、N、S、およびO、例えば、ピロリジン、ピペリジン、およびモルホリンから選択される、さらなるヘテロ原子を任意に含有する、3～7員環を形成する。さらに、本発明の多機能ニトロキシド誘導体は、酸性部分を担持し、その適切な薬学的に許容される塩は、アルカリ金属塩などの金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩、またはカリウム塩）、およびアルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩またはマ4050

グネシウム塩)を含んでよい。

【0061】

さらなる薬学的に許容される塩としては、カチオン脂質またはカチオン脂質の混合物の塩が挙げられる。カチオン脂質は、多くの場合、送達剤として使用する前に、中性脂質と混合される。中性脂質には、これらに限定されないが、レシチン；ホスファチジルエタノールアミン；ジアシルホスファチジルエタノールアミン(例えば、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン、ジパルミトイルホスファチジルエタノールアミン、パルミトイルオレオイルホスファチジルエタノールアミン、およびジステアロイルホスファチジルエタノールアミン)；ホスファチジルクロリン；ジアシルホスファチジルクロリン(例えば、ジオレオイルホスファチジルクロリン、ジパルミトイルホスファチジルクロリン、パルミトイルオレオイルホスファチジルクロリン、およびジステアロイルホスファチジルクロリン)；ホスファチジルグリセロール；ジアシルホスファチジルグリセロール(例えば、ジオレオイルホスファチジルグリセロール、ジパルミトイルホスファチジルグリセロール、およびジステアロイルホスファチジルグリセロール)；ホスファチジルセリン；ジアシルホスファチジルセリン(例えば、ジオレオイルまたはジパルミトイルホスファチジルセリン)；およびジホスファチジルグリセロール；脂肪酸エステル；グリセロールエステル；スフィンゴ脂質；カルジョリピン；セレブロシド；セラミド；およびそれらの混合物が挙げられる。中性脂質はまた、コレステロールおよび他の3ヒドロキシ-ステロールも挙げられる。

【0062】

カチオン脂質化合物の例には、これらに限定されないが、Lipofection(登録商標)(Life Technologies, Burlington, Ontario)(カチオン脂質N-[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリメチルアンモニウムクロリドとジオレイオイルホスファチジル-エタノールアミンの1:1(w/w)製剤)；Lipofectamine(商標)(Life Technologies, Burlington, Ontario)(ポリカチオン脂質2,3-ジオレイルオキシ-N-[2(スペルミン-カルボキシアミド)エチル]-N,N-ジメチル-1-プロパナミン-イウムトリフルオロ酢酸およびジオレイオイルホスファチジル-エタノールアミンの3:1(w/w)製剤)、Lipofectamine Plus(Life Technologies, Burlington, Ontario)(Lipofectamine and Plus試薬)、Lipofectamine 2000(Life Technologies, Burlington, Ontario)(カチオン脂質)、Effectene(Qiagen, Mississauga, Ontario)(非リポソーム脂質製剤)、Metafectene(Biontex, Munich, Germany)(ポリカチオン脂質)、Eu-fectins(Promega Biosciences, San Luis Obispo, Calif.)(エタノールカチオン脂質番号1~12:C₅H₁₀N₆O₄·4CF₃CO₂H、C₈H₁₇N₈O₄S₂·4CF₃CO₂H、C₄H₈N₃O₃P·CF₃CO₂H、C₅H₁₀N₇O₃·4CF₃CO₂H、C₅H₁₁N₈O₂·6CF₃CO₂H、C₄H₁₀N₆O₃·4CF₃CO₂H、C₄H₈N₅O₃·2CF₃CO₂H、C₁₀H₂₀N₁₂O₄S₂·8CF₃CO₂H、C₁₆H₃₃N₂O₉·13CF₃CO₂H、C₄H₈N₄O₂·2CF₃CO₂H、C₄H₈N₄O₃·2CF₃CO₂H、C₄H₇N₈O₈P)；Cytofectene(Bio-Rad, Hercules, Calif.)(カチオン脂質および中性脂質の混合物)、GenePORTER(登録商標)(Gene Therapy Systems, San Diego, Calif.)(中性脂質(Dope)およびカチオン脂質の製剤)、およびFUGENE6(Roche Molecular Biochemicals, Indianapolis, Ind.)(多成分脂質ベースの非リポソーム試薬)が挙げられる。

【0063】

10

20

30

40

50

本発明の薬学的に許容される塩は、従来の手段により、例えば、活性剤、すなわち、本発明の多機能ニトロキシド誘導体の遊離基形態を、塩が不溶性である溶媒もしくは培地中、または真空下で除去される水などの溶媒中で、適切な酸の1つ以上の相当物と反応させることによって、または凍結乾燥せることによって、あるいは適切なイオン交換樹脂上でアニオン／カチオンを交換することによって形成されてよい。

【0064】

一実施形態では、本発明の薬学的組成物は、ナノ粒子として製剤化される。

【0065】

本発明により提供される薬学的組成物は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th Ed., 1995に記載される、従来技法により調製されてよい。組成物は、例えば、活性剤（例えば、本発明の多機能ニトロキシド誘導体）を液体担体、微分割された固体担体、または両方と均一かつ緊密に関連付けた後、必要に応じて、生成物を所望の剤形に成形することにより調製することができる。組成物は、固体、半固体、または液体形態であってよく、さらに薬学的に許容される充填剤、担体、希釈剤、または補助剤、ならびに他の不活性成分および賦形剤を含んでもよい。組成物は、任意の適切な投与経路、例えば、経口、経鼻胃、経鼻腸、経口腔胃、非経口（例えば、筋肉内、皮下、腹腔内、静脈内、動脈内もしくは皮下注射、または移植）、強制経口、頬、鼻、舌下、または局所投与、ならびに吸入用に製剤化され得る。用量は、患者の状態に依存し、実践者により適切であると見なされるように決定される。

10

20

【0066】

本発明の薬学的組成物は、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性もしくは油性懸濁剤、分散性粉末もしくは顆粒、乳化剤、硬性もしくは軟性カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤として経口使用に適した形態であってよい。経口使用に意図された組成物は、薬学的組成物の製造に関して、当該技術分野において知られる任意の方法に従って調製されてよく、薬学的に洗練された味のよい調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤、および保存剤から選択される1つ以上の薬剤をさらに含んでよい。錠剤は、錠剤の製造に適切な非毒性の薬学的に許容される賦形剤との混合物中に活性成分を含有する。これらの賦形剤は、例えば、不活性希釈剤（炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウムなど）；造粒剤および崩壊剤（例えば、コーンスタークまたはアルギニン酸）；結合剤（例えば、デンプン、ゼラチン、またはアカシアゴム）；ならびに潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、またはタルク）であってよい。錠剤は、胃腸管内での分解および吸収を遅延させ、それにより長期間にわたって持続的な作用を提供するように、既知の技法を利用して、非コーティングまたはコーティングのいずれかであってよい。例えば、グリセリルモノステアリン酸塩またはグリセリルジステアリン酸塩などの時間遅延材料を用いてもよい。それらは、制御放出用の浸透性治療錠剤を形成するように、米国特許第4,256,108号、第4,166,452号、および第4,265,874号に記載の技法を使用してコーティングされてよい。本発明の薬学的組成物は、水中油乳化剤の形態であってもよい。

30

40

【0067】

本発明の薬学的組成物は、滅菌注入可能な水性または油性の懸濁剤の形態であってよく、適切な分散、湿潤、または懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化されてよい。滅菌注入可能な調製物は、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注入可能な溶液または懸濁剤であってもよい。用いられ得る許容される媒体および溶媒としては、非限定的に、水、リンガー溶液、および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。

【0068】

本発明の薬学的組成物は、任意の適切な形態、例えば、マトリクス錠剤などの錠剤であってよく、可溶性活性剤の放出は、親水性ポリマーの膨張が溶解液（インビトロ）または胃腸液（生体内）と接触した後に形成されるゲルを通して、活性拡散を有することにより制御される。多くのポリマーは、かかるゲル、例えば、セルロースの誘導体、特にセルロ

50

ースエーテル（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、メチルセルロース、またはメチルヒドロキシプロピルセルロース）を形成することができると説明されたが、これらのエーテルの異なる商用等級の中で、これらは比較的高い粘度を示す。

【 0 0 6 9 】

本発明の薬学的組成物は、活性剤の小滴がコーティングまたは膜により取り囲まれて、数マイクロメートル～数ミリメートルの範囲の粒子を形成する、マイクロカプセル化された投与形態で制御放出するように製剤化された、または制御放出マトリクス中の活性剤を含んでよい。

【 0 0 7 0 】

別の考慮される製剤は、生分解性ポリマーに基づくデポー系であり、ポリマーが分解すると、活性剤が徐々に放出される。最も一般的な生分解性ポリマーの群は、乳酸、グリコール酸、またはこれら2つの分子の複合から調製される、加水分解的に不安定なポリエステルである。これらの個別のモノマーから調製されるポリマーとしては、ポリ(D,L-ラクチド)(PLA)、ポリ(グリコリド)(PGA)、およびコポリマーポリ(D,L-ラクチド-コグリコリド)(PLG)が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本発明に従う薬学的組成物は、吸入用に製剤化されるとき、当該技術分野において知られる任意の適切なデバイス、例えば、計量用量吸入器、液体噴霧器、乾燥粉末吸入器、スプレー、熱蒸発器、電子水力学的エアロゾルなどをを利用して投与されてよい。

【 0 0 7 2 】

本発明の多機能ニトロキシド誘導体および薬学的組成物は、高濃度の活性酸素種(ROS)、すなわち、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態を治療、予防、および/または管理するために有用である。

【 0 0 7 3 】

一実施形態では、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる該疾患、障害、または状態は、虚血再かん流傷害と関連付けられる疾患、障害、または状態である。かかる疾患の非限定例としては、敗血症、敗血性ショック、脳卒中、白内障形成、緑内障、地図状萎縮、黄斑変性、狭心症、出血性ショック、超抗原誘導の循環性ショック、腎再かん流傷害、造影剤誘導の腎症、未熟児網膜症、壞死性腸炎、新生児性呼吸促迫症候群、肺虚血性再かん流傷害、例えば、移植後、IL-2生物療法の合併症、心筋梗塞、心肺バイパス手術の合併症、四肢再かん流傷害、前立腺切除後関連の勃起障害、頸動脈血管内膜切除術、大動脈瘤修復、末梢静脈塞栓除去、および血栓切除を含む、血管手術に関連する再かん流合併症、圧挫損傷、筋区画症候群、臓器保存、頭部外傷、および脊髄損傷が挙げられる。

【 0 0 7 4 】

別の実施形態では、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる該疾患、障害、または状態は、これらに限定されないが、パーキンソン病、アルツハイマー病、および筋萎縮性側索硬化症などの神経変性疾患である。

【 0 0 7 5 】

さらなる実施形態では、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる該疾患、障害、または状態は、炎症性疾患または免疫疾患である。ある特定の実施形態では、該炎症性疾患または免疫疾患は、敗血症、ブドウ膜炎、関節リウマチ、リウマチ様脊椎炎、変形性関節炎、炎症関節、湿疹、炎症性皮膚疾患、炎症性眼疾患、結膜炎、炎症から生じる組織壊死、移植手術後の組織拒絶反応、移植片対宿主病、クローン病、および潰瘍性大腸炎、気道炎症、喘息、気管支炎、全身性紅斑性狼瘡、多発性硬化症、緑内障、喫煙誘導の肺傷害、肺線維症、肺炎、化学療法誘導の心筋症を含む心筋症、IL-2生物療法の合併症、糖尿病、糖尿病性網膜症を含む糖尿病性合併症、末梢神経障害、急性黄斑変性、皮膚潰瘍、腎疾患、肺炎、粘膜炎、成人呼吸窮迫症候群、煙吸入、および皮膚火傷から選択される。他の特定の実施形態では、該炎症性疾患は、塩素、ホスゲン、および煙吸入傷害などの毒物または刺激物の吸入により引き起こされる、肺の炎症性疾患である。

10

20

30

40

50

【 0 0 7 6 】

さらに別の実施形態では、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる該疾患、障害、または状態は、癌または癌の化学療法または放射線治療と関連付けられる状態である。

【 0 0 7 7 】

さらなる態様では、本発明は、したがって、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態の治療に使用するための、上に定義される一般式 I の多機能ニトロキシド誘導体、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、または薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを提供する。

【 0 0 7 8 】

さらに別の態様では、本発明は、酸化ストレスまたは内皮機能不全と関連付けられる疾患、障害、または状態を治療する方法を提供し、該方法は、治療上有効な量の多機能ニトロキシド誘導体、またはエナンチオマー、ジアステレオマー、ラセミ化合物、もしくは薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグを、それを必要とする個人に投与することを含む。

【 0 0 7 9 】

本発明は、ここで以下の非限定例により例示される。

【 実施例 】**【 0 0 8 0 】****実施例 1 . 化合物 2 の合成**

10

概してスキーム 1 に描かれるように、塩化メチレン (30 mL) 中の 3 - イソチオシアナトピリジン (1 . 735 g) および 3 - アミノ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - ニトロキシド (2 . 0 g) の混合物を室温で 8 時間攪拌した。薄層クロマトグラフィ (TLC) は、いくらかの未反応の出発物質を示した。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次にロータリーエバポレータで濃縮した。得られた残渣 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - ニトロキシド - 3 - イル) チオ尿素 (3 . 730 g) をさらなる反応に使用した。

【 0 0 8 1 】

アセトニトリル (50 mL) 中の 1 - (ピリジン - 3 - イル) - 3 - (2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - ニトロキシド - 3 - イル) チオ尿素 (3 . 6 g) 、シアナミド (5 . 125 g) 、 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (E D C I) (2 . 805 g) 、およびトリエチルアミン (4 . 928 g) の混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に混合物を 80 °C で 4 時間還流させた。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、シリカゲルカラムでメタノール - 塩化メチレン (5 ~ 10 %) を使用して精製し、 2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) グアニジンのオキシラジカル、 2 (3 . 050 g) を得た。 M S (C I +) m / z 301 . 17 (M + 1 , 302 . 18) 。

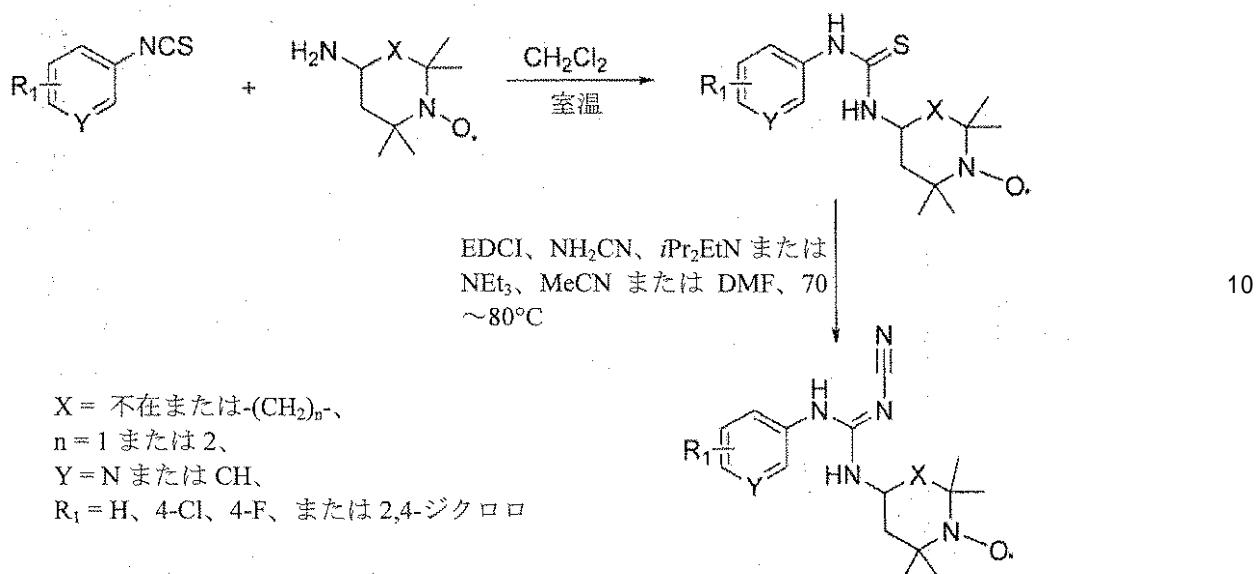
スキーム 1 : 化合物 2 、 5_b 、 25_{a ~ c} 、 29 、および 35_{a ~ c} などのニトロキシド誘導体の合成の一般的な手順

20

30

40

【化3】



20

実施例2. 化合物3の合成

【0082】

2 - シアノ - 1 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) グアニジンのオキシラジカル、3の合成は、4 - イソチオシアナトピリジンおよび3 - アミノ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - ニトロキシドの反応からのチオ尿素の調製で開始する。得られた 1 - (ピリジン - 4 - イル) - 3 - (2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - ニトロキシド - 3 - イル) チオ尿素は、次に実施例1に記載されるものと同一条件下で、DMF中のシアナミド、EDCI、およびジイソプロピルエチルアミンと反応させて、所望のシアノグアニジン生成物を得た。

30

実施例3. 化合物5_bの合成

【0083】

概してスキーム1に描かれるように、塩化メチレン(20mL)中の(3 - アミノ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イル)オキシダニル(1.580g, 0.01mol)および6 - クロロ - 3 - ピリジルイソチオシアネート(1.706g, 0.01mol)の混合物を室温で24時間攪拌した。反応混合物をロータリー-エバポレーターで濃縮した。濃縮後に得られた残渣をシリカゲルカラムで5%メタノール - 塩化メチレンを使用して精製し、(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)カルバモチオイル]アミノ } - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イル)オキシダニルを黄色油として得た(3.130g)。

40

【0084】

アセトニトリル(40mL)中の(3 - { [(6 - クロロピリジン - 3 - イル)カルバモチオイル]アミノ } - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イル)オキシダニル(2.825g, 0.0086mol)、シアナミド(3.612g, 0.086mol)、EDCI(2.465g, 0.0129mol)、およびトリエチルアミン(4.81mL, 0.034mol)の混合物を80で2日間還流させた。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムで5%メタノール - 塩化メチレンを使用して精製し、2 - シアノ - 1 - (6 - クロロピリジン - 3 - イル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジンのオキシラジカル、5_bを薄黄色の

50

固体として得た(1.8g)。MS(E^{S+})m/z 335.14(M+1,336.2)。

実施例4. 化合物25_aの合成

【0085】

概してスキーム1に描かれるように、塩化メチレン(20mL)中の(3-アミノ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-1-イル)オキシダニル(0.532g、0.0033mol)および4-フルオロフェニルイソチオシアネート(0.408mL、0.0033mol)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、濃縮後に得られた残渣をヘキサン中で懸濁した。液体を除去し、固体を真空中で乾燥させて、{2,2,5,5-テトラメチル-3-[4-フルオロフェニル-1-イルカルバモチオイル]アミノ]ピロリジン-1-イル}オキシダニルを黄色の固体として得た。
10

【0086】

得られた{2,2,5,5-テトラメチル-3-[4-フルオロフェニル-1-イルカルバモチオイル]アミノ]ピロリジン-1-イル}オキシダニルを、アセトニトリル(25mL)中のシアナミド(1.385g、0.033mol)、EDCI(0.945g、0.0049mol)、およびトリエチルアミン(1.850mL、0.012mol)と混合し、80℃で24時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水(それぞれ25mL)で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで40~50%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、2-シアノ-1-(4-フルオロフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル)グアニジンのオキシラジカル、25_a(0.355g)を得た。MS(E^{S+})m/z 318.17(M+1,319.34)。
20

実施例5. 化合物25_bの合成

【0087】

概してスキーム1に描かれるように、塩化メチレン(25mL)中の(3-アミノ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-1-イル)オキシダニル(0.500g、0.0031mol)および4-クロロフェニルイソチオシアネート(0.538mL、0.0031mol)の混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、濃縮後に得られた残渣をヘキサン中で懸濁した。液体を除去し、固体を真空中で乾燥させて、{2,2,5,5-テトラメチル-3-[4-クロロフェニル-1-イルカルバモチオイル]アミノ]ピロリジン-1-イル}オキシダニルを黄色の固体として得た。
30

【0088】

得られた{2,2,5,5-テトラメチル-3-[4-クロロフェニル-1-イルカルバモチオイル]アミノ]ピロリジン-1-イル}オキシダニルを、アセトニトリル(30mL)中のシアナミド(1.3g、0.031mol)、EDCI(0.710g、0.0037mol)、およびトリエチルアミン(1.250g、0.012mol)と混合し、80℃で24時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水(それぞれ25mL)で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで40%酢酸エチル-ヘキサンを使用して精製し、2-シアノ-1-(4-クロロフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-2,2,5,5-テトラメチルピロリジン-3-イル)グアニジンのオキシラジカル、25_b(0.175g)を得た。MS(E^{S+})m/z 334.13(M+1,335.25)。
40

実施例6. 化合物25_cの合成

【0089】

概してスキーム1に描かれるように、塩化メチレン(30mL)中の(3-アミノ-2

50

, 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イル) オキシダニル (0 . 450 mg、0 . 0028 mol) および 4 - ブロモフェニルイソチオシアネート (0 . 615 g、0 . 0028 mol) の混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、濃縮後に得られた残渣をヘキサン中で懸濁した。液体を除去し、固体を真空下で乾燥させて、{ 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 3 - [(4 - ブロモフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } オキシダニルを黄色の固体として得た。

【 0090 】

得られた { 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 3 - [(4 - ブロモフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } オキシダニルを、アセトニトリル (25 mL) 中のシアナミド (0 . 028 mol) 、 E D C I (0 . 0042 mol) 、およびトリエチルアミン (0 . 011 mol) と混合し、70°で 24 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水 (それぞれ 25 mL) で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで 40 ~ 100% 酢酸エチル - ヘキサンを使用して精製し、2 - シアノ - 1 - (4 - ブロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジンのオキシラジカル、25c (0 . 280 gm) を得た。M S (E S +) m / z 378 . 10 (M + 1 , 379 . 22) 。

実施例 7 . 化合物 29 の合成

【 0091 】

概してスキーム 1 に描かれるように、塩化メチレン (25 mL) 中の (3 - アミノ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 1 - イル) オキシダニル (0 . 500 g、0 . 0031 mol) および 2 , 4 - ジクロロフェニルイソチオシアネート (0 . 0034 mol) の混合物を室温で 6 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、濃縮後に得られた残渣をヘキサン中で懸濁した。液体を除去し、固体を真空下で乾燥させて、{ 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 3 - [(2 , 4 - ジクロロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } オキシダニルを黄色の固体として得た。

【 0092 】

得られた { 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチル - 3 - [(2 , 4 - ジクロロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピロリジン - 1 - イル } オキシダニルを、アセトニトリル (30 mL) 中のシアナミド (1 . 3 g、0 . 031 mol) 、 E D C I (0 . 710 g、0 . 0037 mol) 、およびトリエチルアミン (1 . 250 g、0 . 012 mol) と混合し、80°で 24 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水 (それぞれ 25 mL) で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで 5 % メタノール - 塩化メチレンを使用して精製し、2 - シアノ - 1 - (2 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 5 , 5 - テトラメチルピロリジン - 3 - イル) グアニジンのオキシラジカル、29 (0 . 705 gm) を得た。M S (E S +) m / z 368 . 06 (M + 1 , 379 . 23) 。

実施例 8 . 化合物 35_a の合成

【 0093 】

概してスキーム 1 に描かれるように、塩化メチレン (20 mL) 中の (4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) オキシダニル (0 . 500 g、0 . 0029 mol) および 4 - フルオロフェニルイソチオシアネート (0 . 0029 mol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮した。濃縮後に得られた残渣を真空下で乾燥させて、{ 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - フルオロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを黄色の固体として得た。

10

20

30

40

50

【0094】

得られた { 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - フルオロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを、アセトニトリル (20 mL) 中のシアナミド (1 . 220 g, 0 . 029 mol) 、 E D C I (0 . 840 g, 0 . 0043 mol) 、およびトリエチルアミン (1 . 620 mL, 0 . 011 mol) と混合し、 70 °C で 4 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水 (それぞれ 25 mL) で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで 10 % メタノール - 塩化メチレンを使用して精製し、 2 - シアノ - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジンのオキシラジカル、 35_a (0 . 248 g) を得た。 M S (E S⁺) m / z 332 . 19 (M + 1 , 333 . 4) 。 10

実施例 9 . 化合物 35_b の合成

【0095】

概してスキーム 1 に描かれるように、塩化メチレン (20 mL) 中の (4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) オキシダニル (0 . 500 g, 0 . 0029 mol) および 4 - クロロフェニルイソチオシアネート (0 . 490 g, 0 . 0029 mol) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮した。濃縮後に得られた残渣を真空中で乾燥させて、 { 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - クロロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを黄色の固体として得た。 20

【0096】

得られた { 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - クロロフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを、アセトニトリル (20 mL) 中のシアナミド (1 . 220 g, 0 . 029 mol) 、 E D C I (0 . 840 g, 0 . 0043 mol) 、およびトリエチルアミン (1 . 620 mL, 0 . 011 mol) と混合し、 80 °C で 24 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水 (それぞれ 25 mL) で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に粗生成物をシリカゲルカラムで 10 % メタノール - 塩化メチレンを使用して精製し、 2 - シアノ - 1 - (4 - クロロフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジンのオキシラジカル、 35_b (0 . 415 g) を得た。 M S (E S⁺) m / z 348 . 1 (M + 1 , 339 . 30) 。 30

実施例 10 . 化合物 35_c の合成

【0097】

概してスキーム 3 に描かれるように、塩化メチレン (30 mL) 中の (4 - アミノ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 1 - イル) オキシダニル (0 . 600 g, 0 . 0035 mol) および 4 - プロモフェニルイソチオシアネート (0 . 0035 mol) の混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物をロータリーエバポレータで濃縮し、酢酸エチルおよびヘキサン (それぞれ 10 mL) 中に懸濁した。固体をろ過し、真空中で乾燥させて、 { 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - プロモフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを薄黄色の固体として得た。 40

【0098】

得られた { 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチル - 3 - [(4 - プロモフェニル - 1 - イルカルバモチオイル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル } オキシダニルを、アセトニトリル (20 mL) 中のシアナミド (1 . 470 g, 0 . 035 mol) 、 E D C I (1 . 0 g, 0 . 0052 mol) 、およびトリエチルアミン (2 . 00 mL, 0 . 014 mol) と混合し、 75 °C で 7 時間攪拌した。反応混合液を濃縮し、残渣を酢酸エチルおよび水 (それぞれ 25 mL) で希釈した。有機層を採取し、ロータリーエバポレータで濃縮した。次に 50

粗生成物をシリカゲルカラムで 50 ~ 100 % 酢酸エチル - ヘキサンを使用して精製し、2 - シアノ - 1 - (4 - プロモフェニル) - 3 - (1 - ヒドロキシ - 2 , 2 , 6 , 6 - テトラメチルピペリジン - 4 - イル) グアニジンのオキシラジカル、35c (0 . 240 g) を得た。MS (ES⁺) m/z 392 . 24 (M + 1 , 393 . 26)。

実施例 11 . 化合物 2 は心筋虚血再かん流傷害 (M I R I) のラットモデルにおいて梗塞面積および心筋傷害を低減する

【 0099 】

雄の成体ウイスター系ラット (250 ~ 300 g) をチオベントンナトリウムで麻酔し、人工呼吸で [吸入酸素の分画 (F i O₂) = 30 % 、間欠的強制換気法 (I M V) = 70 b p m 、一回換気量 (T V) = 8 ~ 10 mL / kg] 、左前下行枝 (L A D) 冠動脈の周囲に、その起源から約 1 ~ 2 mm 下に結紮糸の配置を行った。冠動脈縫合の糸を締め付けることにより虚血を誘導し、20 分間維持した。胸部を再び開き、冠動脈の周囲の結紮糸を切断することにより 2 時間の再かん流を得た。ラットは以下の群 (実験治療群あたり n = 10) にランダムに分配した： (i) M I R I + 媒体群 : ラットは冠動脈閉塞 (20 分) に続いて再かん流 (2 時間) を受けた。 (i i) M I R I + 化合物 2 群 : ラットは上記の外科手術を受け、化合物 2 を 1 mg / kg I V ポーラス、続いて 2 mg / kg / h の連続 I V 注入で処置された。 (i i i) S h a m + 媒体群 : ラットは冠動脈閉塞を除いて同一の外科手術を受け、実験期間の間、麻酔下で保持された。2 時間の再かん流期間の終了時に、L A D を再閉塞し、1 mL の E v a n s 青色染料 (2 % w t / v o l) を、頸静脈を介して動物に注入した。リスク領域 (A A R) 、すなわち、非かん流、したがつて非染色心筋を非虚血 (青色) 組織から分離し、左心室のパーセンテージとして表した。p - ニトロブルーテトラゾリウムによる A A R 染織から得た組織を梗塞組織から分離して計量し、梗塞面積を A A R のパーセンテージとして表した。化合物 2 は、図 1 に示されるように、M I R I を受けたラットにおいて全身性低血圧を起こさなかった。全身性低血圧は局所冠動脈虚血をひどく傷害し、悪化させるため、これは重要であった。

【 0100 】

図 2 A ~ 2 B に示されるように、化合物 2 は、心筋ミエロペルオキシダーゼ (M P O) (2 A) および組織梗塞 (2 B) の両方を著しく低減した。

【 0101 】

図 3 A ~ 3 C にさらに示されるように、M I R I は、疑似対照 (3 B) と比較して、重篤な筋細胞壊死、浮腫、および好中球浸潤 (3 A) を誘導したが、再かん流前の化合物 2 の投与は、実質的に傷害のすべての組織学的特徴を大いに減衰させた (3 C)。

【 0102 】

ノルエピネフリン (1 μM) で事前に収縮させた生体外ラットの血管輪系では、化合物 2 (100 μM) は、ピナシジルと比較して、作用の弱い生体外血管拡張剤であることがわかり、ピナシジルのそれよりも 1 対数大きい E D₅₀ を有し、筋線維鞘 K⁺ - A T P チャネル活性の喪失を示す。

実施例 12 . 化合物 2 は腎虚血再かん流傷害のマウスモデルにおいて保護的である

【 0103 】

麻酔下の雄 C D マウスは、腎茎の両側遮断を 30 分間、続いて 6 時間の再かん流を受けた。図 4 A ~ 4 C に示されるように、再かん流前の化合物 2 の添加は、血漿血中尿素窒素 (B U N) およびクレアチニン (それぞれ 4 A および 4 B) 、腎ミエロペルオキシダーゼ (M P O) 、好中球浸潤のマーカー (4 C) の上昇を大いに減衰させた (媒体対照に対して p < 0 . 01) 。組織下旬的研究 (図示せず) は、化合物 2 が重篤な腎尿細管壊死に対して完全に近い保護を提供したこと明らかにした。

実施例 13 . 化合物 2 は急性塩素吸入傷害のマウスモデルにおいて救援治療として有効である

10

20

50

30

40

50

【0104】

雄Balb/cマウス(25g、実験群あたりn=6)は、閉鎖環境室内で、空気中400 ppm C₁₂に30分間暴露した。C₁₂暴露の終了から15分後、マウスに化合物2のq12時間レジメンを開始した(水中0.5mLデキストロース5%の30mg/kg/用量 IP [D5W])。24時間後、マウスを安樂死させ、多形核白血球(PMN)浸潤(MPO値に反映される)および組織学を審査するために、実験治療群の割り当てを知らない病理学者により肺組織を採取した。図5A~5Bに示されるように、化合物2療法は、MPO(5A)の上昇および組織学的肺傷害(5B)を、プラセボ(D5W)に対してそれぞれ52%(p<0.0001)および43%(p<0.001)低減した。

10

【0105】

ほとんど修正することなく、上述のように用量応答評価を行った。化合物2は、生理食塩溶液中で製剤化され、IPによるC₁₂暴露から2時間および6時間後に0.25mL容積で投与された。見出されたように、化合物2は、図6に示される向上した組織学的スコアにより例示されるように、1用量あたり3mg~80mg(1日あたり6mg~160mg)の範囲で、用量依存的方法で肺傷害を減衰させた。

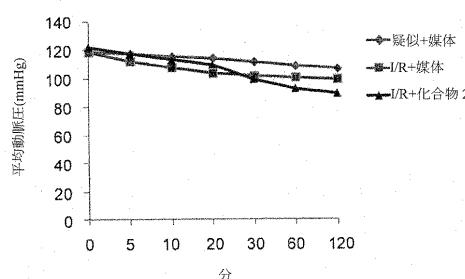
実施例14. 化合物2は血糖値に影響しない

【0106】

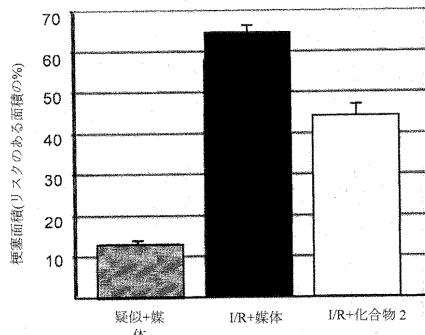
血糖値に対する化合物2の効果を試験するために、生理食塩溶液中で製剤化された薬物0.25mLをIPボーラスにより、体重約25gの雄Balb/cマウス(n=5)に付与した。実験前4時間、マウスを断食させて、研究期間の間、断食を持続した。表示される時点で、20μLの血液試料を、エーテル麻酔下で尾静脈から採取し、血糖計を使用することにより血糖値を測定した。図7に示されるように、化合物2は、生理食塩水媒体群と比較して、血糖値に対して著しい効果を全く呈さなかった。

20

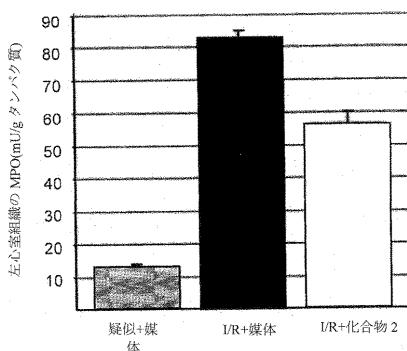
【図1】



【図2B】

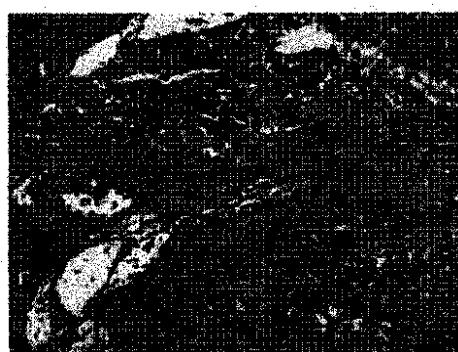


【図2A】



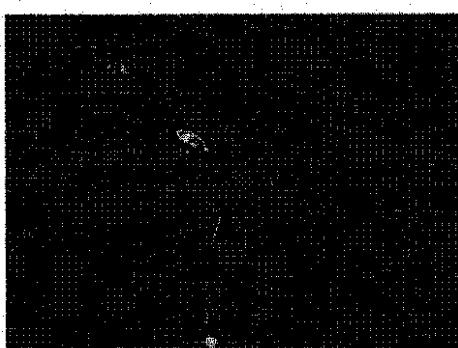
【図3A】

Fig. 3A



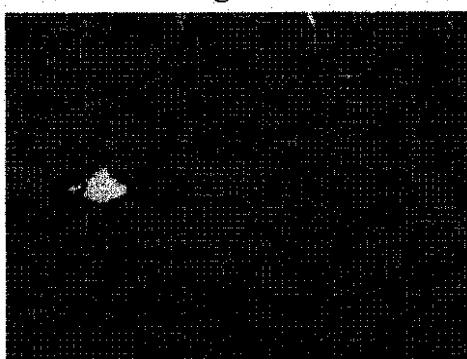
【図 3 B】

Fig. 3B

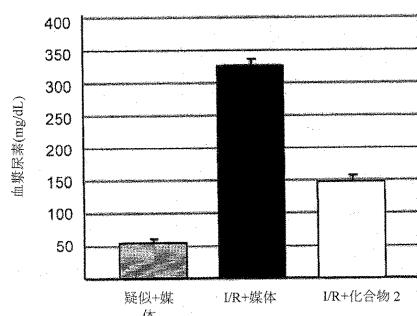


【図 3 C】

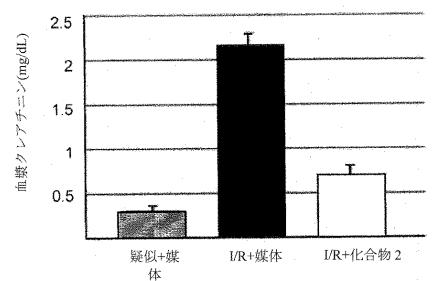
Fig. 3C



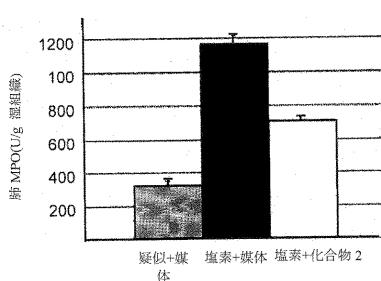
【図 4 A】



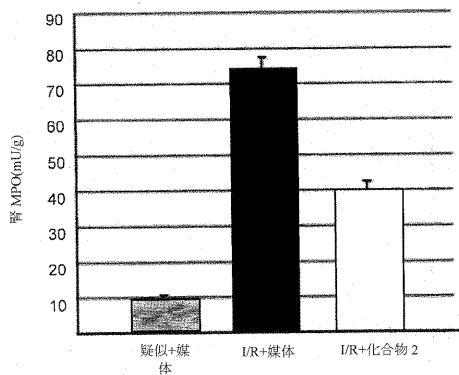
【図 4 B】



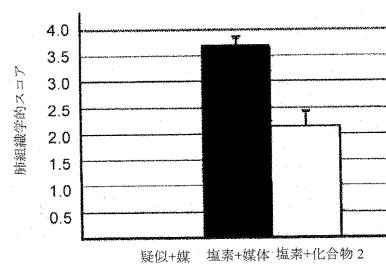
【図 5 A】



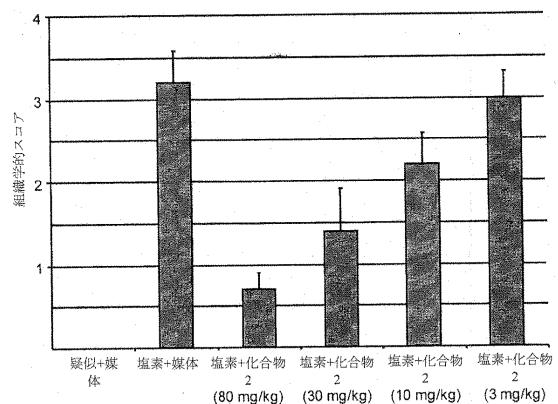
【図 4 C】



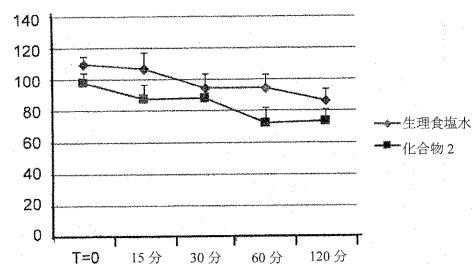
【図 5 B】



【図6】



【図7】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	27/02	(2006.01) A 6 1 P 27/02
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	11/16	(2006.01) A 6 1 P 11/16
A 6 1 P	15/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10 1 0 3
A 6 1 P	25/28	(2006.01) A 6 1 P 15/10
A 6 1 P	25/16	(2006.01) A 6 1 P 25/28
A 6 1 P	21/02	(2006.01) A 6 1 P 25/16
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 21/02
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	37/02	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P	19/02	(2006.01) A 6 1 P 37/02
A 6 1 P	17/04	(2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	17/02	(2006.01) A 6 1 P 19/02
A 6 1 P	11/04	(2006.01) A 6 1 P 17/04
A 6 1 P	11/06	(2006.01) A 6 1 P 17/02
A 6 1 P	11/08	(2006.01) A 6 1 P 11/04
A 6 1 P	1/18	(2006.01) A 6 1 P 11/06
A 6 1 P	3/10	(2006.01) A 6 1 P 11/08
A 6 1 P	25/02	(2006.01) A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	11/00	(2006.01) A 6 1 P 3/10
A 6 1 P	39/02	(2006.01) A 6 1 P 25/02
C 0 7 D	401/12	(2006.01) A 6 1 P 11/00
A 6 1 K	31/4439	(2006.01) A 6 1 P 39/02
A 6 1 K	31/4015	(2006.01) C 0 7 D 401/12 C S P
C 0 7 D	211/94	(2006.01) A 6 1 K 31/4439
A 6 1 K	31/45	(2006.01) A 6 1 K 31/4015
A 6 1 K	9/20	(2006.01) C 0 7 D 211/94
A 6 1 K	9/48	(2006.01) A 6 1 K 31/45
A 6 1 K	9/08	(2006.01) A 6 1 K 9/20
A 6 1 K	9/10	(2006.01) A 6 1 K 9/48
A 6 1 K	9/06	(2006.01) A 6 1 K 9/08
A 6 1 K	9/70	(2006.01) A 6 1 K 9/10
A 6 1 K	9/02	(2006.01) A 6 1 K 9/06
A 6 1 K	47/34	(2006.01) A 6 1 K 9/70 4 0 1
A 6 1 K	9/107	(2006.01) A 6 1 K 9/02
		A 6 1 K 47/34
		A 6 1 K 9/107

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(74)代理人 100176474

弁理士 秋山 信彦

(72)発明者 プラカシュ・ジャグタブ

アメリカ合衆国 0 1 8 4 5 マサチューセッツ州ノース・アンドーバー、シャープナーズ・ポンド・
ロード 4 8 6 番

(72)発明者 アンドリュー・ルリー・サルツマン

アメリカ合衆国 02575 マサチューセッツ州ウエスト・ティズベリー、ソルビーバ・ロード 8 番
、ピー・オー・ボックス 1626

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2006 / 0025446 (U.S., A1)

国際公開第 2004 / 000331 (WO, A1)

国際公開第 2009 / 070693 (WO, A1)

国際公開第 2007 / 117558 (WO, A1)

国際公開第 2004 / 078172 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D

A 61 K

CAPLUS / REGISTRY (STN)