(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第4369994号
(P4369994)
(45)発行日　平成21年11月25日(2009.11.25)　(24)登録日　平成21年9月4日(2009.9.4)

(51)Int.Cl.　　F I
A61K 31/41 (2006.01)　　A61K 31/41
A61P 43/00 (2006.01)　　A61P 43/00

請求項の数 1　(全 11 頁)

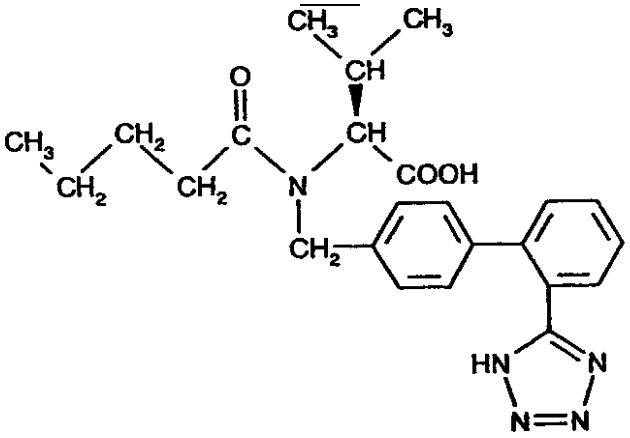
(21)出願番号　特願平9-530554
(86)(22)出願日　平成9年2月18日(1997.2.18)
(65)公表番号　特表2000-505465(P2000-505465A)
(43)公表日　平成12年5月9日(2000.5.9)
(86)国際出願番号　PCT/EP1997/000757
(87)国際公開番号　WO1997/031634
(87)国際公開日　平成9年9月4日(1997.9.4)
審査請求日　平成16年2月5日(2004.2.5)
(31)優先権主張番号　522/96
(32)優先日　平成8年2月29日(1996.2.29)
(33)優先権主張国　スイス(CH)

(73)特許権者
ノバルティス　アクチエンゲゼルシャフト
スイス国，４０５８　バーゼル，シュバルツバルトアレー　２１５
(74)代理人
弁理士　青山　葆
(74)代理人
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人
弁理士　小島　一晃
(72)発明者　ドゥ・ガスパロ，マルク
スイス、ツェーハー―２８４２ロゼメゾン、エス・プランシェ１２３アー番

最終頁に続く

(54)【発明の名称】アポトーシスの刺激のためのＡＴ▲下１▼レセプターアンタゴニスト

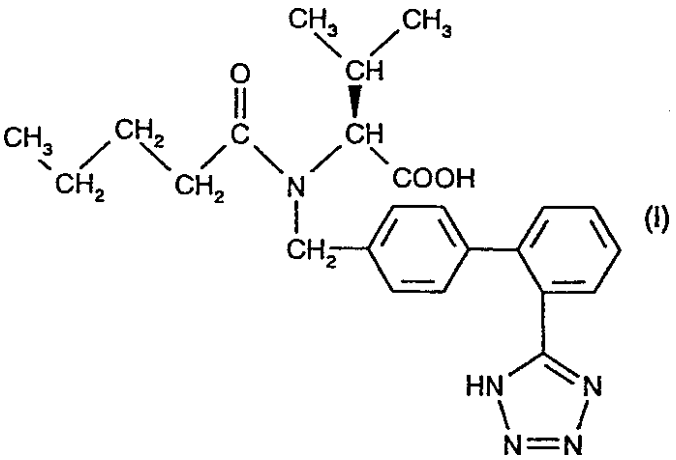
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
アポトーシスを刺激するための、式：



(a)　(I)

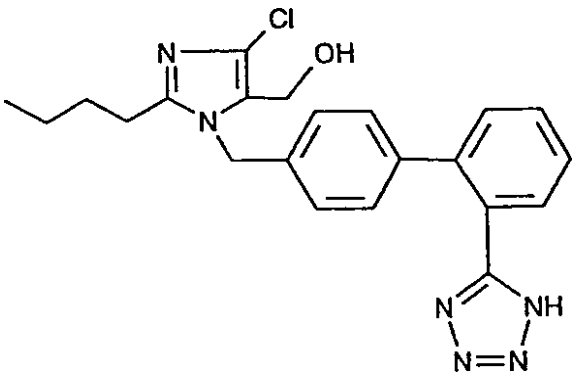
で示されるバルサルタンまたはその医薬的に許容される塩を含む医薬製剤。
【発明の詳細な説明】
レニン－アンギオテンシン系(ＲＡＳ)の酵素カスケードは生化学的事象を含み、良く知られているように、治療、例えば、高血圧の治療の可能性を開くために調節的介入を使用した種々の研究がある。
アンギオテンシノーゲンであるα２－マクログリコプロテインは、酵素レニンによりデカ

ペプチドアンギオテンシンＩに開裂され、これはそれ自体、生理学的に非常にわずかにのみ活性である。カスケードの次の段階で、二つの更なるアミノ酸が、主に内皮に結合している酵素アンギオテンシン変換酵素(ＡＣＥ)の作用により開裂され、アンギオテンシンIIを形成する。後者は最も強力な天然血管収縮剤の一つと見なされる。
アンギオテンシンIIの血管収縮作用は、平滑筋細胞へのその作用により、ならびにアドレナリン作動性ホルモンアドレナリンおよびノルアドレナリンの形成の刺激により、およびノルアドレナリンの形成による交感神経の活性化の増強によりもたらされる。加えて、アンギオテンシンIIは電解質平衡に影響し、例えば、腎臓において抗ナトリウム排泄亢進作用および抗利尿作用を発生させ、従って、一方で下垂体からのペプチドバソプレッシンの、他方で副腎(adrenal glomerulosa)からのアルドステロンの放出を促進する。これらの作用全てが血圧調節に重要な役割を担う。
アンギオテンシンIIは標的細胞の表面の特異的レセプターと相互作用する。レセプターサブタイプの同定の達成は成功しており、例えば、AT_1レセプターおよびAT_2レセプターと名付けられている。近年、AT_1レセプターに結合する物質の同定に相当な努力がなされ、この性質の活性物質は、しばしばアンギオテンシンIIアンタゴニストと名付けられている。AT_1レセプターの阻害の結果、これらのアンタゴニストは、例えば、抗高血圧剤として、または鬱血性心臓疾患の処置に用いることができる。
アンギオテンシンIIアンタゴニストは、AT_1レセプターサブタイプに結合する活性化合物を意味すると理解される。このカテゴリーは異なる結合特性を有する化合物を含む。例えば、公開番号４４３９８３の欧州特許出願(ＥＰ４４３９８３)に記載の化合物、特に特許請求の範囲の物質を挙げることができ、この特許請求の範囲の内容を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
式

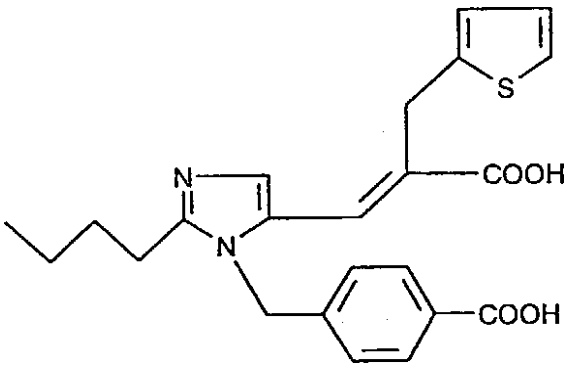


(I)

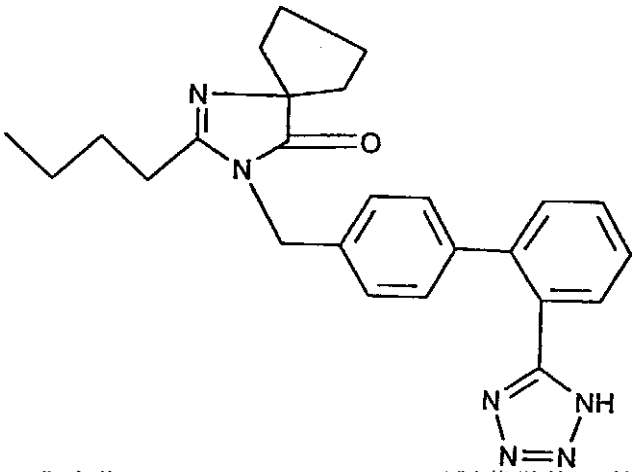
の(Ｓ)－Ｎ－(１－カルボキシ－２－メチルプロプ－１－イル)－Ｎ－ペンタノイル－Ｎ－[２’(１Ｈ－テトラゾル－５－イル)ビフェニル－４－イルメチル]アミン[バルサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号２５３３１０の欧州特許出願(ＥＰ２５３３１０)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



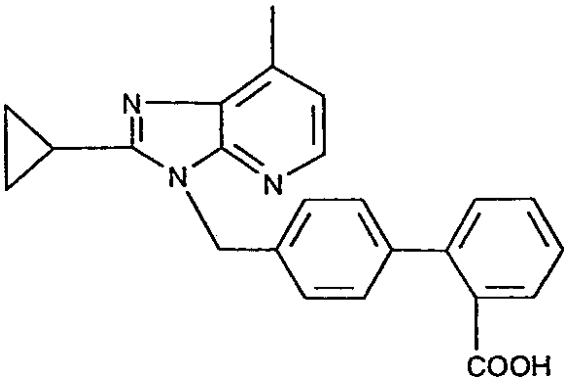
の化合物[ロサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号４０３１５９の欧州特許出願(ＥＰ４０３１５９)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



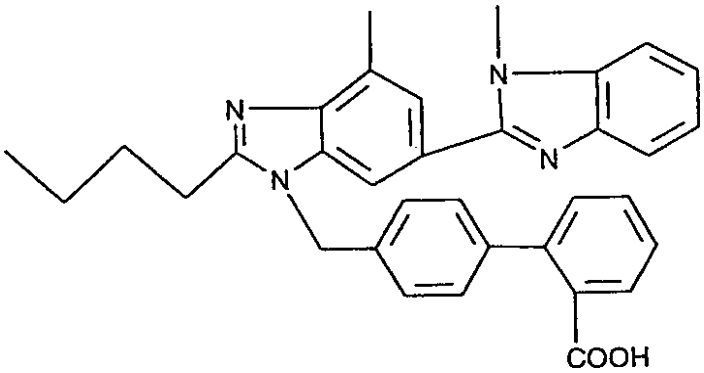
の化合物[エプロサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号ＷＯ９１／１４６７９のＰＣＴ特許出願に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



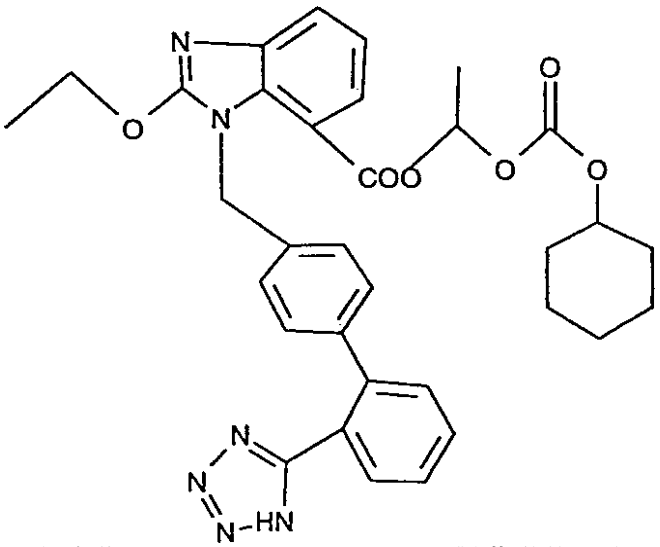
の化合物[イルベサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号４２０２３７の欧州特許出願(ＥＰ４２０２３７)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



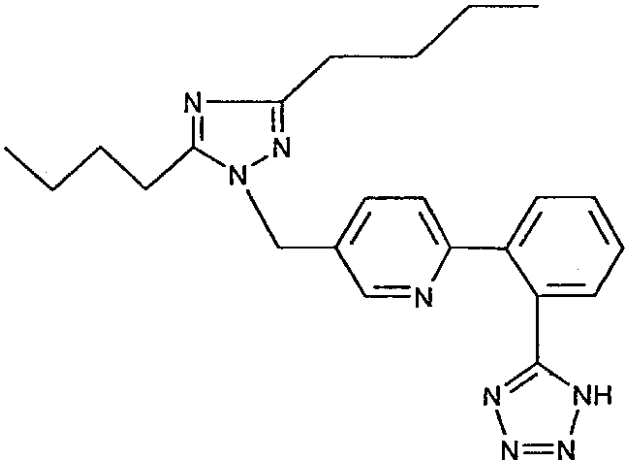
の化合物[Ｅ－１４７７]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号５０２３１４の欧州特許出願(ＥＰ５０２３１４)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



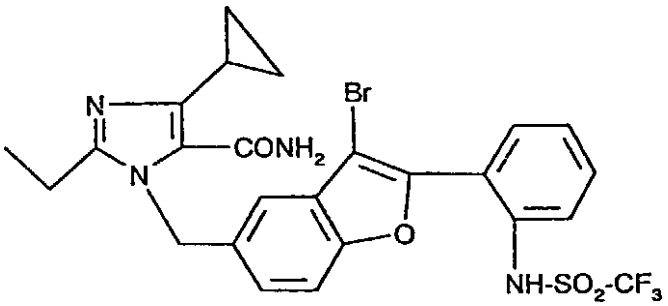
の化合物[テルミサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号４５９１３６の欧州特許出願(ＥＰ４５９１３６)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



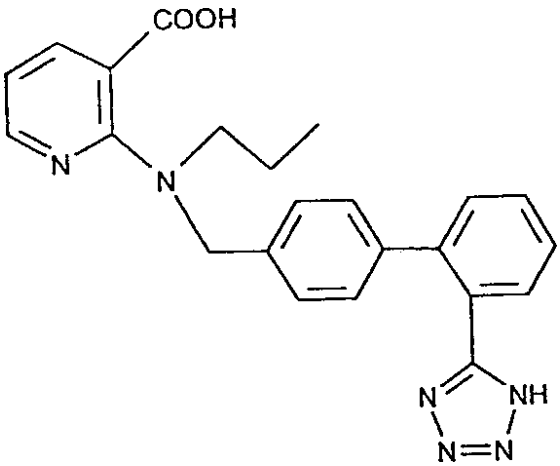
の化合物[カンデサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号５０４８８８の欧州特許出願(ＥＰ５０４８８８)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



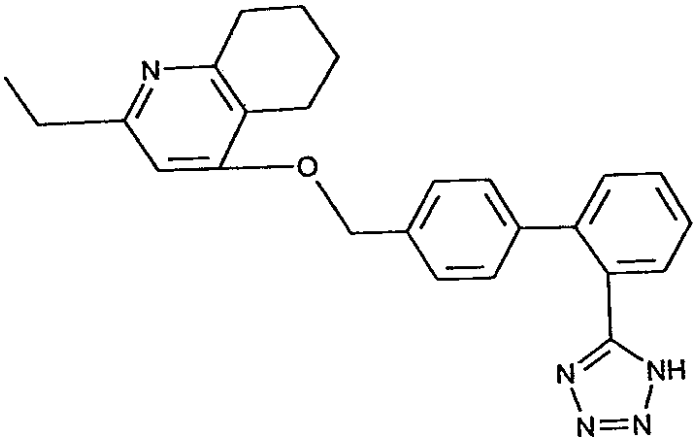
の化合物[ＳＣ－５２４５８]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号５１４１９８の欧州特許出願(ＥＰ５１４１９８)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



の化合物[サプリサルタン]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号４７５２０６の欧州特許出願(ＥＰ４７５２０６)に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



の化合物および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
更に、公開番号ＷＯ９３／２０８１６のＰＣＴ特許出願に記載の化合物、特に特許請求の範囲に記載の物質を、この公開公報を引用して本明細書に包含させる。
以下の式



の化合物[ＺＤ－８７３１]および製薬学的に利用可能なその塩が好ましい。
例えば、少なくとも一つの塩基性中心を有するＡＴ$_1$レセプターアンタゴニストは、酸付加塩を形成できる。これらは、例えば、鉱物酸、例えば硫酸、リン酸、ハロゲン化水素酸のような強無機酸を使用して、非置換または、例えばハロゲンにより置換されているＣ$_1$－Ｃ$_4$アルカンカルボン酸、例えば、酢酸、飽和または不飽和ジカルボン酸、例えばシュウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、フタル酸またはテレフタル酸、ヒドロキシカルボン酸、例えばアスコルビン酸、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸またはクエン酸、アミノ酸、例えばアスパラギン酸またはグルタミン酸、または安息香酸のような強有機酸を使用して、もしくは非置換または例えばハロゲンにより置換されているＣ$_1$－Ｃ$_4$アルカンスルホン酸またはアリールスルホン酸、例えばメタンスルホン酸またはｐ－トルエンスルホン酸を使用して形成される。適当な塩基を有する塩の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属、例えばナトリウム、カリウムまたはマグネシウム塩のような金属塩、もしくはモルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピロリジン、モノ－、ジ－またはトリ－低級アルカリアミン、例えばエチル－、tert－ブチル、ジエチル－、ジイソプロピル－、トリエチル－、トリブチル－またはジメチルプロピル－アミン、またはモノ－、ジ－、またはトリ－ヒドロキシ低級アルキルアミン、例えばモノ－、ジ－またはトリ－エタノールアミンのようなアンモニアまたは有機アミンとの塩である。更に、対応する内部塩が形成できる。
驚くべきことに、ＡＴ$_1$レセプターアンタゴニストがアポトーシスの進行を刺激することが本発明により判明した。
アポトーシスは、形態発生、ホルモン性および免疫学的応答の処理ならびに肥大および萎縮の恒常性平衡において重要な役割を担う。例えば、アポトーシスは卵巣濾胞状閉鎖症に関与する生理学的機構である。結果として、アポトーシスは多細胞臓器における基本的生理学的恒常性過程であり、組織の形成、成形および維持に重要な役割を担う。例えば、傷害を受け、前癌性および癌性の細胞をこの過程で除去する。アポトーシスは活性な遺伝的転写および翻訳を必要とし、相応じて遺伝的または発生的制御に付される。この過程において、種々の形態学的段階を通過し、これらの段階が一般に機能的特徴付けの確立の基本として使用できる。例えば、アポトーシスはシグナルにより誘導され、隣接細胞の分離が起こり、細胞質が収縮する。次いでクロマチンの縮合が起こり、続いて膜結合アポトーシス体への分画が起こる。後者は近接細胞により貪食され、リソゾームを使用して訪問細胞により破壊される。先述のように、この一連の事象は、光顕微鏡または電子顕微鏡の追跡の手段、およびまたＤＮＡラダリングのような分子技術により形態学的に追跡できる。
専門家の文献において、“プログラム細胞死”なる用語をアポトーシスと同意語的にまた使用している。しかしながら、本発明に関して、活性物質により引き起こされるアポトーシスをまた厳密に言って遺伝的制御であるアポトーシスに加えて含む。
ＡＴ$_1$レセプターアンタゴニストによるアポトーシスの刺激は、例えば、下記により実験的に確立される：
８週齢自然発症高血圧ラット(ＳＨＲ)を、８週間ＡＴ$_1$レセプターアンタゴニスト、例え

ばバルサルタンを１kg当り１０mg毎日投与して処置する。固定のために、解剖して出した大腿部動脈を１０分、５ml／分の流速で濯ぐ。ｐＨ７．４の０．１モルリン酸緩衝液中の２．５％グルタールアルデヒド溶液を固定剤として使用する。濯ぎ液温度は２５℃である。固定に続いて、それぞれ約２－４cmの長さの動脈サンプルを回収する。これらのサンプルをOsO_4(１％；１時間)に後固定し、アルコールで脱水し、エポン／アラルダイトに乗せる。血管の半薄部分を横断面で切断し、メチレンブルー／アズールIIで対比のために染色し、光顕微鏡下で調べる。対応する方法を非高血圧ラット(ＷＫＹ)および高血圧コントロール動物(自然発症高血圧ラット－ＳＨＲ)を使用して行う。各群の４匹の内３匹において、大腿部動脈の３つの異なる領域の切片を光顕微鏡および／または電子顕微鏡のために調製する。これらの切片をまた、光顕微鏡での対比のためにメチレンブルー／アズールIIで染色するか、またはそれらを酢酸ウラニル／クエン酸鉛で処置して電子顕微鏡のために染色する。これらのサンプルをネガティブコントロール実験で試験する。

各対応するコントロール群と比較したバルサルタンの投与に続く実験での評価は、以下の結果となる：

実験	動物	阻害切片	ＬＭ	ＥＭ
(ｉ)ＷＫＹコントロール	3	9	１５	４６
(ii)ＳＨＲコントロール	4	9	9	６０
(iii)ＳＨＲ＋バルサルタン	4	9	１６	５８

[ＬＭ＝光顕微鏡；ＥＭ＝電子顕微鏡]

評価の結果を以下に示す：

コントロール組織(ＷＫＹ)：

組織の内皮細胞の見かけは、弾性層(ＥＬ)に強く結合している細胞の場合に予期されるものである。ＥＬは数個のギャップを有する平らな見かけである。ほとんどの場合、平滑筋細胞(ＳＭＣ)は不規則な状態であり、細胞それ自体が相対的に滑らかな周縁を有する。それらはウィスターラットの場合と同じ調節組織を有しておらず、従ってＷＹＫラットは異なる生体構造と見なされる。

ギャップジャンクションが互いに密接に見られ、不規則変化は見られない。

ＳＨＲラット：

血管壁は一般に厚く、内皮細胞はもはや細胞の一つの単一層ではないが、代わりに細胞の混合およびコラーゲンに置き換わっており、これは内皮およびＥＬの間に存在する。多くの裂け目または薄い領域が層に見られる。

内皮のギャップジャンクションは非常な陥入および長い舌状形を層側に示す。

バルサルタン：

バルサルタンでの処置はコントロールと比較して異なる見かけをもたらす。ある程度、内皮層、コラーゲン含有ゾーン、静止が明白なＳＭＣの延長した管およびたまに見られる著しい稠密細胞の空腔形成の観察が可能である。大きな空管を有し、血管壁の全体に不規則な分散で分散しているこれらの稠密ＳＭＣ細胞を光顕微鏡で観察できた。これらの細胞の核は正常細胞のもの、稠密ＳＭＣ細胞のものと比較して異なる見かけであり、萎縮し、クロマチン含量が非常に増加している。多くの細胞が無定形タンパク質状物質で満たされた小胞を有する。この現象はアポトーシスまたはプログラム細胞死で起こるものに対応する。正常に見える領域の細胞壁の厚さが正常細胞のものと対応するが、稠密細胞が肥大の制御がまだ完全でないことを示唆する。ある領域において、組織構造は非常に異常であることが判明し、一つの細胞から、他の細胞内へ細胞質を経由して移って進行する。

内皮ギャップジャンクションが見かけが変わっていないが、下の層からの内皮細胞の分離のわずかな増加を観察することが可能である。

AT_1レセプターアンタゴニストでの処理に続く細胞壁の厚さの変化は非常に有利であり、活性化合物のAT_1レセプターアンタゴニストクラスの一般的特性であると想定されなければならない。

細胞タイプまたは細胞構造の頻度(%):

	WKY	SHR	SHR+バルサルタン
非常に規則的な細胞配置	９５%	７５%	２５%
壊死／低酸素	—	７%	５%
空胞細胞	—	—	１０%
アポトーシス細胞	—	—	４５%

これらの実験の結果は、高血圧動物をAT_1レセプターアンタゴニストバルサルタンで処理した時のアポトーシス細胞の驚くほど明白な出現を証明する。従って、これから、AT_1レセプターアンタゴニストはアポトーシスを刺激することが導き出される。

従って、AT_1レセプターアンタゴニストはアポトーシスを刺激するために治療的に有効に使用でき、結果としてアポトーシスにより実質的に軽減、停止または予防される病理的症状の処置に適している。

AT_1レセプターアンタゴニストおよび製薬学的に使用できるその塩は、従って、血栓、血管形成、ビュルガー
(Bürger's)
疾患、アテローム硬化症および細動脈硬化症に続く血管細胞壁肥大を含む血管増殖障害の処置のために治療的に有効な量で使用できる。

アポトーシスは、例えば、転移癌で起こり、これらの癌の生育が頻繁に阻止される。特に、アポトーシス作用は放射線、細胞毒性化学療法およびホルモン除去に反応する癌に多くの量で見られる。

一般に、アポトーシスを刺激する物質は異常細胞生育のある場合に用いることができ、例えば、子宮および前立腺の増殖制御(子宮内膜症、前立腺肥大)および脂肪貯蔵細胞のサイズの減少(肥満)を開始する。

このような投与の領域は、癌処置(例えば、妨害細胞増殖を抑制するために)、免疫抑制的疾患の処置および化学療法または放射線療法の耐性の達成の分野に属する。血管はまた、アポトーシスの刺激により、例えば、再狭窄後の制御、回復がなされ得る。

本発明は、アポトーシスを刺激するための、およびアポトーシスにより実質的に軽減、停止または予防される病理的症状を処置するためのAT_1レセプターアンタゴニストまたは製薬学的に使用できるその塩を含む医薬製剤を提供する。

本発明はまた、アポトーシスを刺激するための、およびアポトーシスにより実質的に軽減、停止または予防される病理的症状を処置するための医薬製剤を製造するためのAT_1レセプターアンタゴニストまたは製薬学的に使用できるその塩の使用も提供する。

本発明は更に、治療的に有効な量のAT_1レセプターアンタゴニストまたは製薬学的に使用できるその塩を投与することを含む、アポトーシスを刺激するための、およびアポトーシスにより実質的に軽減、停止または予防される病理的症状を処置するための方法を提供する。

本発明はまたアポトーシスを刺激するための、およびアポトーシスにより実質的に軽減、停止または予防される病理的症状を処置するためのAT_1レセプターアンタゴニストのまたは製剤学的に使用できるその塩の使用も提供する。

これらの製剤は、経口およびまた経直腸のような経腸または非経口投与、同種移植片への投与用であり、製剤は薬理学的活性化合物を単独または慣用的製薬学的補助物質と共に含む。例えば、製剤は約０.１%から１００%、好ましくは約１%から約８０%の活性物質を含む。経腸または非経腸およびまた眼内投与のための製剤は、例えば、被覆錠剤、錠剤、カプセルまたは座薬、およびまたアンプルのような単位投与量形である。これらは、例えば、慣用の混合、顆粒化、コーティング、溶解または凍結乾燥法を使用して、それ自体既知の方法で製造する。従って、経口用製剤は活性成分と固体賦形剤の混合により得るこ

とができ、所望により得られた混合物を顆粒化し、要求があるまたは必要な場合、適当な補助物質の添加後、混合物または顆粒を錠剤に、または被覆錠剤コアに処理する。
適当な賦形剤は、特に、糖、例えばラクトース、シュークロース、マンニトールまたはソルビトールのような充填剤、セルロース製剤および／またはリン酸カルシウム、例えばリン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウムおよびまた、例えばトウモロコシ澱粉、小麦澱粉、米澱粉またはジャガイモ澱粉を使用した澱粉ペースト、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロースおよび／またはポリビニルピロリドンのような結合剤、および所望により上記の澱粉およびまたカルボキシメチル澱粉、架橋ポリビニルピロリドン、寒天もしくはアルギン酸またはアルギン酸ナトリウムのようなその塩のような崩壊剤である。
アジュバントは第一にそして主要には流動調節剤および滑剤、例えば珪酸、タルク、ステアリン酸またはステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウムのようなその塩および／またはポリエチレングリコールである。被覆錠剤コアは胃液に耐え得るまたは耐え得ない適当なコーティングが施され、とりわけ、適当な有機溶媒または溶媒混合物中の、所望により、アラビアガム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび／または二酸化チタン、ラッカー溶液を含む濃縮糖溶液の使用により形成され、または胃液に耐性のコーティングを製造するために、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートのような適当なセルロース調整物の溶液から形成される。色素または着色料を錠剤または被覆錠剤コーティングに、例えば、異なる活性化合物の量を同定または標識する目的で添加できる。
経口で使用できる更なる医薬製剤は、ゼラチンから成る硬カプセルおよびまたはゼラチンおよびグリセロールまたはソルビトールのような軟化剤からなる軟、密封カプセルである。硬カプセルは、例えば、ラクトースのような充填剤、澱粉のような結合剤および／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムのような滑剤および所望により安定化剤と混合された活性成分を顆粒の形で含む。軟カプセルにおいて、活性化合物は好ましくは脂肪油、パラフィン油または液体ポリエチレングリコールのような適当な液体中に溶解または懸濁されており、その上、安定化剤を添加することも可能である。
経直腸的に使用できる適当な医薬製剤の例は活性成分と座薬基剤の組み合わせから成る座薬である。適当な座薬基剤の例は、天然または合成トリグリセリド、パラフィン炭化水素、ポリエチレングリコールおよび高級アルカノールである。加えて、ゼラチン経直腸カプセルも使用でき、これは活性化合物と基剤物質の組み合わせから成る。適当な基剤物質の例は、液体トリグリセリド、ポリエチレングリコールおよびパラフィン炭化水素である。
例えば、水溶性塩のような水溶性形の活性成分の水溶液およびまた、使用する脂肪油、例えばごま油または合成脂肪酸エステル、例えばオレイン酸エチルまたはトリグリセリドのような適当な親水性溶媒または媒体での適当な油状注射用懸濁液のような活性化合物の懸濁液、または粘性増加物質、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ソルビトールおよび／またはデキストランおよびまた更に安定化剤と組み合わせた水性注射用懸濁液が非経腸投与に最も適している。
活性成分の投与量は、投与経路、定温動物種、年齢および／または個々の状態のような種々の因子に依存し得る。通常、経口投与の場合、約１０mgから約２５０mg、例えばバルサルタンの場合、約４０mg、８０mgまたは１６０mgの１日量が約７５kgの患者で推計される。
以下の実施例は上記本発明を説明する；しかしながら、いかなる方法でも本発明の範囲を限定するものではない。
製剤実施例１：
例えば、活性化合物として(Ｓ)－Ｎ－(１－カルボキシ－２－メチルプロプ－１－イル)－Ｎ－ペンタノイル－Ｎ－[２’(１Ｈ－テトラゾル－５－イル)ビフェニル－４－イルメチル]アミンを含む硬ゼラチンカプセルは、例えば、以下の組成であり得る：
組成：

(１)活性化合物	８０.０mg
(２)微小結晶性セルロース	１１０.０mg

(３)ポリビドンＫ３０	４５．２mg
(４)ラウリル硫酸ナトリウム	１．２mg
(５)クロスポビドン	２６．０mg
(６)ステアリン酸マグネシウム	２．６mg

成分(１)および(２)を成分(３)および(４)の水溶液と共に顆粒化する。成分(５)および(６)を乾燥顆粒に添加し、全部をサイズ１硬ゼラチンカプセルの充填に使用する。

フロントページの続き

(72)発明者 ブロック，ジリアン・ローズマリー
スイス、ツェーハー－４０５１バーゼル、インネレ・マルガレテンシュトラーセ１７番
(72)発明者 クリスチョーネ，レオルカ
スイス、ツェーハー－４３１３メーリン、キルヒシュトラーセ１５番

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 国際公開第９５／０２１６０９（WO，Ａ１）
BLOOD PRESSURE, 1994, Vol.3, Suppl.5, pp.38-42
Journal of Cardiocascular Pharmacology, 1994, Vol.23, No.2, pp.175-179
Gen. Physiol. Biophys., 1995, Vol.14, No.5, pp.383-391
THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMANTAL THERAPEUTICS, 1993, Vol.266, No.3, pp.1664-1669
European Journal of Pharmacology, 1994, Vol.251, No.2, pp.143-150

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
A61K 45/00
A61K 31/41
A61K 31/416
A61K 31/4162
A61K 31/4178
A61K 31/4439
A61K 31/4709
A61P 3/04
A61P 9/00
A61P 9/10
A61P 15/00
A61P 29/00
A61P 35/00
A61P 37/04
A61P 43/00
CAPlus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS(STN)