

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-503339
(P2005-503339A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 45/00
A61K 31/4025
A61P 35/00
A61P 43/00
// C07D 405/04

F 1

A 61 K 45/00
A 61 K 31/4025
A 61 P 35/00
A 61 P 43/00
C 07 D 405/04

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 96 頁) 最終頁に続く

テーマコード (参考)

4 C 06 3
4 C 08 4
4 C 08 6

(21) 出願番号 特願2002-582924 (P2002-582924)
(86) (22) 出願日 平成14年4月11日 (2002.4.11)
(85) 翻訳文提出日 平成15年10月10日 (2003.10.10)
(86) 國際出願番号 PCT/US2002/011397
(87) 國際公開番号 WO2002/085351
(87) 國際公開日 平成14年10月31日 (2002.10.31)
(31) 優先権主張番号 09/832,752
(32) 優先日 平成13年4月11日 (2001.4.11)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 10/118,486
(32) 優先日 平成14年4月8日 (2002.4.8)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 391008788
アボット・ラボラトリーズ
A B B O T T L A B O R A T O R I E S
アメリカ合衆国、イリノイ・60064-
6050、アボット・パーク、アボット・
パーク・ロード・100、チャド・O 37
7/EI・PI-6・DE-1-2
(74) 代理人 100062007
弁理士 川口 義雄
(74) 代理人 100113332
弁理士 一入 章夫
(74) 代理人 100114188
弁理士 小野 誠
(74) 代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】前立腺患者における健康関連クオリティオブライフ及び病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の有利な調整

(57) 【要約】

前立腺癌患者における健康関連クオリティオブライフ及び病気進行までの健康関連クオリティ適応時間を有利に調整する方法、並びに病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の測定方法が開示されている。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする前記患者における健康関連クオリティオブライフの維持方法。

【請求項 2】

前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする前記患者における健康関連クオリティオブライフの改善方法。

【請求項 3】

前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする前記患者における病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の維持方法。 10

【請求項 4】

前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする前記患者における病気進行までのクオリティ適応時間の改善方法。

【請求項 5】

前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン受容体アンタゴニストを投与することを特徴とする前記患者における病気進行までのクオリティ適応時間の延長方法。

【請求項 6】

健康関連クオリティオブライフが前立腺患者に関する肉体的機能、情緒的機能、社会的／家族的機能、役割機能、認知機能、自己知覚及び他のドメインを含む複数のドメインを含み、前記した他のドメインには痛み、疲労、恶心や嘔吐、食欲変化、呼吸困難、睡眠障害、下痢、便秘、排尿機能及び体重変化が含まれ、これらのドメインは患者により評価されることを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の方法。 20

【請求項 7】

エンドセリン受容体アンタゴニストを前立腺癌進行の初めまたはその近くに投与することを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

エンドセリン受容体アンタゴニストを前立腺癌進行の末期ごろに投与することを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の方法。

【請求項 9】

エンドセリン受容体アンタゴニストの治療有効量が約1～約25mg／日であることを特徴とする請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の方法。 30

【請求項 10】

エンドセリン受容体アンタゴニストを毎日1～2回／日投与することを特徴とする請求の範囲第9項に記載の方法。

【請求項 11】

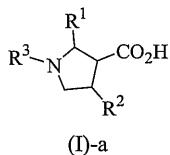
エンドセリン受容体アンタゴニストがエンドセリンA受容体アンタゴニストであることを特徴とする請求の範囲第10項に記載の方法。

【請求項 12】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが 式(I)-a：

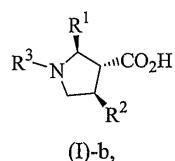
【化1】

40



を有する化合物、式(I)-b：

【化2】



を有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-aを有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩

[式中、

R¹及びR²は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または1個のシクロアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OHまたは-O(アルキル)置換基で置換されたアルキルであり；R³はR⁴SO₂R⁵-またはR⁴C(O)R⁵-であり；

R⁴はアルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、-NR⁶R⁷、独立して1~2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキル、または独立して1~2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルケニルであり；

R⁵は共有結合、アルキレン、-N(H)(アルキレン)-または-N(アルキル)(アルキレン)-であり、後者の2つは左から右へ描かれており；

R⁶及びR⁷は独立して水素、アルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、シクロアルキル、アリール、または独立して1~2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキルである]

であることを特徴とする請求の範囲第11項に記載の方法。

【請求項13】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項14】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項15】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボ

10

20

30

40

50

ニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項16】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は2,2-ジメチルベンチルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。
10

【請求項17】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。
20

【請求項18】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。
30

【請求項19】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は2,2-ジメチルベンチルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項20】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。
40

【請求項21】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は1
50

, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イルであり、R³ は ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項22】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹ は2, 2 - ジメチルペンチルであり、R² は7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イルであり、R³ は ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項23】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹ は3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニルであり、R² は7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イルであり、R³ は ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項24】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹ は4 - メトキシフェニルであり、R² は7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イルであり、R³ は ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項25】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((アミノカルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - プロペニル)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - メチル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - 2 - メチルプロピル)カルボニル)メチル)ピロリジ

10

20

30

40

50

ン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 4 - ベンゾジオキソル - 6 - イル) - 1 - ((N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 4 - ベンゾジオキソル - 6 - イル) - 1 - ((N - メチル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ビス(3 - メチルブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジベンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - メチル - N - ペンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジイソブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ヘキシル - N - メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジエチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((イソプロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - エチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - メチルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキ

10

20

30

40

50

ソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - メチル - N - ((プロピル) スルホニル) アミノ)
 エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2 R , 3 R , 4 R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソ
 ル - 5 - イル) - 1 - (((1 R) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブ
 タ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2 S , 3 S , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソ
 ル - 5 - イル) - 1 - (((1 R) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブ
 タ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2 S , 3 S , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソ
 ル - 5 - イル) - 1 - (((1 S) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブ
 タ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2 R , 3 R , 4 R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソ
 ル - 5 - イル) - 1 - (((1 S) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブ
 タ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - プロピルアミノ) カルボニル) メチル)
 ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) エチル) ピロリ
 ジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - ((R , S) - 2 - (N , N - ジブチルアミノ) カルボニル)
 エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - ペンチル - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル)
 - 1 - ((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン
 酸、
 trans , trans - 2 - ペンチル - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル)
 - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル) スルホニル) アミノ) エチル) ピロリ
 ジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - プロピル - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル)
 - 1 - ((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン
 酸、
 (2 R , 3 R , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソ
 ル - 5 - イル) - 1 - ((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン
 - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ブチル - N - ((プロピル) スルホニル) アミノ)
 エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - ((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジ
 シン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル) スルホニル) アミノ)
 エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキ
 ソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ブチル - N - ((ブチル) スルホニル) アミノ) エ
 チル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 trans , trans - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオ
 キソル - 5 - イル) - 1 - ((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリ
 ジン - 3 - カルボン酸、
 10
 20
 30
 40
 50

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((エチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (イソプロピル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - ((N - (2 - メチルプロピル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘプチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘキシル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - エチルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - プロピル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (3 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)プロピル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ブチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - メチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 50

3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘキシリ)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ヘキシリ - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ヘプチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (3 - メチルブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (ペンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - (ペンチル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (ノナ - 5 - イルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジヘキシリアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - (ヘプタ - 4 - イル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - プロピルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - エチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - (2 - メチルプロピル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチル - (E) - ペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 50

4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (2 - メチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチル - 3 - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (2 , 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - (4 - アミノブチル) - N - ブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - ブチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 R , 3 R , 4 S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (ペンチル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 S , 3 R , 4 S) - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 S , 3 R , 4 S) - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 S , 3 R , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - ブチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 S , 3 R , 4 S) - 2 - (2 , 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、または

(2 S , 3 R , 4 S) - 2 - (2 , 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第12項に記載の方法。

【請求項26】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが

(2 R , 3 R , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2 R , 3 R , 4 S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (ペンチル) スルホニル) - N - プ

10

20

30

40

50

ロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 (2S,3R,4S)-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペント-3-エニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、または
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペント-3-エニル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
 或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である請求の範囲第25項に記載の方法。
 10

【請求項27】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが(2R,3R,4S)-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第25項に記載の方法。

【請求項28】

前立腺のためにエンドセリンアンタゴニスト化学療法を受けている患者における病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の調整を調べる方法であって、

- (a) 患者集団を用意するステップ、
- (b) 前記患者集団の各患者に治療有効量のET受容体アンタゴニストまたはプラセボを投与するステップ、
 30
- (c) 前記患者集団の各患者について病気の健康関連QATTが得られるように各患者の健康関連QoLドメインをある期間調べるステップ、及び
- (d) 前記患者集団について各健康関連QoLドメイン及び病気の健康関連QATTの平均または中間値の合計を測定するステップ、
 を含むことを特徴とする前記方法。

【請求項29】

患者集団が約280人の前立腺癌患者からなることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項30】

エンドセリン受容体アンタゴニストが前立腺患者において病気進行までの健康関連クオリティ適応時間を維持することを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項31】

エンドセリン受容体アンタゴニストが前立腺患者において病気進行までの健康関連クオリティ適応時間を延長させることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項32】

エンドセリン受容体アンタゴニストが前立腺患者において病気進行までの健康関連クオリティ適応時間を改善することを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項33】

エンドセリン受容体アンタゴニストを前立腺癌の進行の初めまたはその近くに投与することを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 4】

エンドセリン受容体アンタゴニストを前立腺癌の末期ごろに投与することを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 5】

健康関連クオリティオブライフメイインが前立腺患者に関する肉体的機能、情緒的機能、社会的／家族的機能、役割機能、認知機能、自己知覚及び他のドメインを含み、前記した他のドメインには痛み、疲労、恶心や嘔吐、食欲変化、呼吸困難、睡眠障害、下痢、便秘、排尿機能及び体重変化が含まれ、これらのドメインは患者により評価されることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 6】

期間が治療開始から約6週間であることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 7】

エンドセリン受容体アンタゴニストの治療有効量が約1～約25mg／日であることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 3 8】

エンドセリン受容体アンタゴニストを毎日1～2回／日投与することを特徴とする請求の範囲第37項に記載の方法。

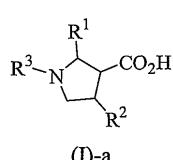
【請求項 3 9】

エンドセリン受容体アンタゴニストがエンドセリンA受容体アンタゴニストであることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項 4 0】

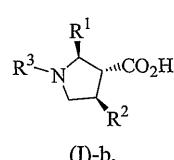
エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-a：

【化3】



を有する化合物、式(I)-b：

【化4】



を有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-aを有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩

[式中、

R¹及びR²は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または1個のシクロアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OHまたは-O(アルキル)置換基で置換されたアルキルであり；R³はR⁴SO₂R⁵-またはR⁴C(O)R⁵-であり；

R⁴はアルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、-NRR⁶R⁷、独立して1～2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキル、または独立して1～2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルケニルであり；

10

20

30

40

50

R^5 は共有結合、アルキレン、-N(H)(アルキレン)-または-N(アルキル)(アルキレン)-であり、後者の2つは左から右へ描かれており；

R^6 及び R^7 は独立して水素、アルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、シクロアルキル、アリール、または独立して1~2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキルである】

であることを特徴とする請求の範囲第28項に記載の方法。

【請求項41】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。 10

【請求項42】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。 20

【請求項43】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。 30

【請求項44】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。 40

【請求項45】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40 50

項に記載の方法。

【請求項 4 6】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
10

【請求項 4 7】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。

【請求項 4 8】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
20

【請求項 4 9】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
30

【請求項 5 0】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
40

【請求項 5 1】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
50

) - N - プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。

【請求項 5 2】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。
10

【請求項 5 3】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((アミノカルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-プロペニル)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
20

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-ブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-2-メチルプロピル)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
30

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,4-ベンゾジオキソル-6-イル)-1-((N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,4-ベンゾジオキソル-6-イル)-1-((N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
40

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-ブチル-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N,N-ビス(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N,N-ジベンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-メチル-N-ベンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
50

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキ

ソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジイソブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - ヘキシル - N - メチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジエチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (イソプロピル) スルホニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - エチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (2 , 2 - ジメチルプロピル) - N - メチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (ブチル) スルホニル) - N - メチルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - メチル - N - (プロピル) スルホニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
(2 R , 3 R , 4 R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((1 R) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブタ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
(2 S , 3 S , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((1 R) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブタ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
(2 S , 3 S , 4 S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((1 S) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブタ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
(2 R , 3 R , 4 R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((1 S) - 1 - (N , N - ジプロピルアミノ) カルボニル) ブタ - 1 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - ブチル - N - プロピルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans , *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
10
20
30
40
50

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((R, S) - 2 - (N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ペンチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ペンチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - プロピル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、10

(2R, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ブチル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、20

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ブチル - N - ((ブチル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、30

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((エチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (イソプロピル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、40

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘプチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、50

) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘキシル)スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - エチルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (3 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)プロピル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - ブチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - メチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘキシル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ヘキシル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ヘプチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((3 - メチルブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (7 - メチル) - 1 - (2 - (N - ((3 - メチルブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

トキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ペンチル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - ((ペンチル) スルホニル) アミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (ノナ - 5 - イルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジヘキシルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - ブチル - N - (ヘpta - 4 - イル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 - プロピルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (3 - メチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 - エチルブチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - ((N - ((ブチル) スルホニル) - N - (2 - メチルプロピル) アミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (3 - メチル - (E) - ペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 - メチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 , 2 , 4 - トリメチル - 3 - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 , 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (2 , 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N , N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1 , 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N - (4 - アミノブチル) - N - ブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

10

20

30

40

50

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) プチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2R, 3R, 4S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ペンチル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) プチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、または
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第40項に記載の方法。

【請求項54】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが

(2R, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2R, 3R, 4S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ペンチル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルベンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - プチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) プチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、または
 (2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、
 或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である請求の範囲第53項に記載の方法。

【請求項55】

エンドセリンA受容体アンタゴニストが(2R, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

ニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩であることを特徴とする請求の範囲第54項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、前立腺患者における健康関連クオリティオブライフ及び病気進行までの健康関連クオリティ適応時間を有利に調整する方法、並びに前立腺患者における病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の測定方法に関する。 10

【背景技術】

【0002】

前立腺癌患者では多くの場合、予後は明るくなく、治療オプションは制限されており、病気の進行に伴って健康関連クオリティオブライフ(QoL)も悪化する。前立腺癌において応答を従来の方法で分析しても健康状態や全般的な満足(well-being)についての患者自身の認知に対する治療効果は説明できないので、患者の多次元健康関連QoL応答が経時に定性的且つ定量的に評価できれば所与の治療介入の有効性をより包括的に評価、理解することができるであろう。

【0003】

よって、当業界では、前立腺患者における健康関連QoL及び病気進行までの健康関連クオリティ適応時間(QATT P)を有利に調整する方法、並びに前立腺癌の治療を受けている患者における病気の健康関連QATT Pの測定方法が長年要望されている。 20

【発明の開示】

【0004】

従って、本発明の第1態様は、前立腺患者に対して治療有効量のエンドセリン(ET)受容体アンタゴニストを投与することを含む前記患者の健康関連QoLを有利に調整する方法に関する。 30

【0005】

本発明の第2態様は、前立腺患者に対して治療有効量のET受容体アンタゴニストを投与することを含む前記患者の病気の健康関連QATT Pを有利に調整する方法に関する。 30

【0006】

本明細書中に使用されている用語は以下の意味を有する。

【0007】

「エンドセリン受容体アンタゴニスト」は、エンドセリン受容体に結合する化合物を意味する。前記結合は、エンドセリンのその受容体への結合を阻害する化合物の能力により評価され得る。前記阻害は好ましくは1μmの阻害剤濃度で約50~100%、より好ましくは1μmの阻害剤濃度で約80~100%、最も好ましくは1μmの阻害剤濃度で約95~100%である。

【0008】

「有利に調整する」は、前立腺患者において健康関連QoLを維持及び/または改善させること、及び/または病気の健康関連QATT Pを改善及び/または延長させることを意味する。 40

【0009】

「病気進行までのクオリティ適応時間(quality-adjusted time-to-progression of disease)」または「病気のQATT P」は、前立腺患者において化学療法を開始した時間から患者の健康関連QoLスコアが適応される病気進行時までの間隔を意味する。

【0010】

「健康関連クオリティオブライフ」または「健康関連QoL」は、前立腺患者に関する肉体的機能、情緒的機能、社会的/家族的機能、役割機能、認知機能、自己知覚及び他のドメインを含む複数のドメインを意味し、前記した他のドメインには痛み、疲労、恶心や嘔

50

吐、食欲変化、呼吸困難、睡眠障害、下痢、便秘、排尿機能及び体重変化が含まれる。

【0011】

本発明の第3態様は、前立腺癌のためにエンドセリンアンタゴニスト化学療法を受けている患者における病気の健康関連QATT Pの調整を測定する方法に関し、その方法は、(a)少なくとも一人の前立腺患者、好ましくは約100人の前立腺患者、より好ましくは約150人の前立腺患者、最も好ましくは約280人の前立腺患者からなる患者集団を用意するステップ、

(b)前記患者集団の各患者にプラセボまたは前立腺患者の病気の健康関連QATT Pを調整、好ましくは保持及び／または延長、より好ましくは改善及び／または延長するET受容体アンタゴニストを治療有効量投与するステップ、

(c)前記患者集団の各患者について病気の健康関連QATT Pが得られるように、各患者の健康関連QoLドメインを少なくとも治療開始から終了までの期間、好ましくは治療開始から約5～約7週間、より治療開始から約6週間調べるステップ、及び

(d)前記患者集団について各健康関連QoLドメイン及び病気の健康関連QATT Pの平均または中間値の合計を測定するステップ
を含む。

【0012】

本発明の第4態様は、前立腺患者に対して治療有効量のET受容体アンタゴニストを投与することを含む前記患者の生存時間の延長方法に関する。

【0013】

上記した本発明の第1、第2、第3及び第4態様の1実施態様において、ET受容体アンタゴニストは病気の進行中いつでも、例えば病気の初めまたはその近く（例えば、前立腺特異抗原レベルの上昇で示されるように病気が進行している時期）または病気の末期ごろ（例えば、前立腺癌の進行に相当する兆候及び症候を示したり、ホルモン治療が困難な程度に病気が進行しているような時期）に投与してもよい。

【0014】

本発明の第1、第2、第3及び第4態様の別の実施態様において、ET受容体アンタゴニストの治療有効量は約0.01～約100mg／日、より好ましくは約1～約25mg／日、最も好ましくは約2.5～約10mg／日である。

【0015】

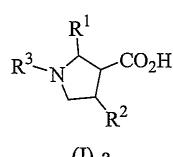
本発明の第1、第2、第3及び第4態様の別の実施態様において、上記した治療有効量のET受容体アンタゴニストまたはその約量の組合せを1～2回／日、好ましくは毎日、より好ましくは1回／日毎日投与してもよい。

【0016】

本発明の第1、第2、第3及び第4態様の別の実施態様において、ET受容体アンタゴニストはエンドセリンA(ETA)受容体アンタゴニスト、好ましくは式(I)-a：

【0017】

【化5】



を有するETA受容体アンタゴニスト、式(I)-b：

【0018】

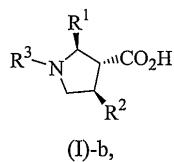
【化6】

10

20

30

40



を有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-aを有するE_T_A受容体アンタゴニスト、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

上記式中、

10

R¹及びR²は独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または1個のシクロアルキル、ハロ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OHまたは-O(アルキル)置換基で置換されたアルキルであり；R³はR⁴SO₂R⁵-またはR⁴C(O)R⁵-であり；

R⁴はアルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、-NR⁶R⁷、独立して1～2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキル、または独立して1～2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルケニルであり；

20

R⁵は共有結合、アルキレン、-N(H)(アルキレン)-または-N(アルキル)(アルキレン)-であり、後者の2つは左から右へ描かれており；

R⁶及びR⁷は独立して水素、アルキル、-(CH₂)アルケニル、-(CH₂)アルキニル、シクロアルキル、アリール、または独立して1～2個のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、ハロ、-OH、-O(アルキル)、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキルである。

20

【0019】

上記式中、「アルケニル」は炭素原子を介して結合している、2～10個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する1価の直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を意味する。

30

【0020】

「アルキニル」は炭素原子を介して結合している、2～10個の炭素原子及び少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する1価の直鎖もしくは分枝鎖炭化水素を意味する；

「アルキル」は炭素原子を介して結合している、1～10個の炭素原子を有する1価の直鎖もしくは分枝鎖飽和炭化水素を意味する。

【0021】

「アリール」は未融合フェニル、またはフェニルと融合したフェニル(ナフチル)、シクロペンチルと融合したフェニル(インダニル)、シクロペンテニルと融合したフェニル(インデニル)、1,3-ジオキソラニルと融合したフェニル(1,3-ベンゾジオキソリル)または1,4-ジオキサニルと融合したフェニル(1,4-ベンゾジオキソリル)を意味し、これらは未置換であっても、独立して1～3個のアルキル、ハロ、-CN、-OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-O(アルキル)、-NO₂、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(アルキル)または-C(O)N(アルキル)₂置換基で置換されていてもよい。

40

【0022】

「シクロアルキル」は炭素原子を介して結合している、3～6個の炭素原子を有する1価の飽和環式炭化水素を意味し、これらは未置換であっても、独立して1～2個のアルキル、ハロ、-O(アルキル)、=O、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)

50

)₂ 置換基で置換されていてもよい。

【0023】

「ヘテロアリール」はフラニル、オキサゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピロリル、ピラジニル、チアゾリル及びチオフェニルを意味し、これらはそれぞれ炭素原子を介して結合しており、未置換であっても、独立して1~3個のアルキル、ハロ、-CN、-OH、-CF₃、-CH₂CF₃、-CF₂CF₃、-OCF₃、-OCH₂CF₃、-OCH₂CF₂CF₃、-O(アルキル)、-NO₂、-NH₂、-NH(アルキル)、-N(アルキル)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(アルキル)または-C(O)N(アルキル)₂置換基で置換されていてもよい。

【0024】

「ヘテロシクリル」は1,4-ジオキサンイル、1,3-ジオキソラニル、ピペリジニル、ピロリジニル、モルホリニル及びチオモルホリニルを意味し、これらはそれぞれ炭素原子または窒素原子を介して結合しており、未置換であっても、独立して1~2個のアルキル、ハロ、-O(アルキル)、=O、-NH₂、-NH(アルキル)または-N(アルキル)₂置換基で置換されていてもよい。

【0025】

好ましいR¹部分はブチル、4-メトキシフェニル、2,2-ジメチル-(E)-ペンタ-3-エニル、2,2-ジメチルペンチル、2-エチルブチル、3-フルオロ-4-メトキシフェニル、ヘプチル、ヘキシル、4-ヒドロキシフェニル、イソプロビル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ペンチル、プロピル、3-メチル-(E)-ペンタ-3-エニル、3-メチルペンチル、2-プロピルペンチル及び2,2,4-トリメチル-(E)-ペンタ-3-エニルである；

好ましいR²部分は1,3-ベンゾジオキソル-5-イル及び7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルである。

【0026】

好ましいR³部分は((N-(4-アミノブチル)-N-ブチルアミノ)カルボニル)メチル、(アミノカルボニル)メチル、((N,N-ビス(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチルアミノ)カルボニル)メチル、2-(N-ブチル-N-((ブチル)スルホニル)アミノ)エチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-エチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル、2-(N-ブチル-N-(プロピル)スルホニル)アミノ)エチル、2-(N-((ブチル)スルホニル)-N-メチルアミノ)エチル、2-(N-((ブチル)スルホニル)-N-(2-メチルプロピル)アミノ)エチル、2-(N-((ブチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル、((N-ブチル-N-(3-トリメチルアミノプロピル)アミノ)カルボニル)メチル、(2-(N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)エチル、((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N,N-ジエチルアミノ)カルボニル)メチル、((N,N-ジヘキシルアミノ)カルボニル)メチル、((N,N-ジイソブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-(2,2-ジメチルプロピル)-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル、((N,N-ジペンチルアミノ)カルボニル)メチル、((N,N-ジブロピルアミノ)カルボニル)メチル、((1R)-1-(N,N-ジブロピルアミノ)カルボニル)ブタ-1-イル、((1S)-1-(N,N-ジブロピルアミノ)カルボニル)ブタ-1-イル、2-(N-((エチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル、2-(N-((ヘプチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル、((N-ヘキシル-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル、2-(N-((ヘキシル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル、((N-イソブチル-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル、2-(N-((イソブロピル)スルホニル)アミノ)エチル、2-(N-((3-メチルブチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル、((N-メチル-N-ペンチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-2-メチルプロピル)カルボニル)メチル、((N-メチ

10

20

30

40

50

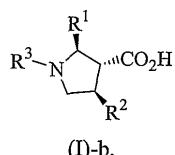
ル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル、2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - ((ペンチル)スルホニル)アミノ)エチル、2 - (N - メチル - N ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル、2 - ((N - (2 - メチルプロピル)スルホニル) - N - (プロピル)スルホニル)アミノ)エチル、(N - (ノナ - 5 - イルアミノ)カルボニル)メチル、2 - (N - ((ペンチル)スルホニル) - N - エチルアミノ)エチル、2 - (N - ((ペンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル、3 - (N - ((ペンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)プロピル、((N - プロペニル)カルボニル)メチル、((N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル、(2 - (N - プロピル - N - ((2 - N, N - ジメチルアミノ)エチル)スルホニル))アミノ)エチル及び2 - (N - プロピル - N - (プロピル)スルホニル)アミノ)エチルである。 10

【0027】

式(I)-b:

【0028】

【化7】



20

を有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-aを有する1、第2、第3及び第4態様のET_A受容体アンタゴニスト、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩を形成するように固定部分と組合される好ましい可変部分に関して、R¹はアルキル、アルケニル、または独立して1~2個のハロ、-OHまたは-O(アルキル)置換基で置換されたフェニルであり、R²は未置換であるかまたは1個の-O(アルキル)置換基で置換された1,3-ジオキソラン融合フェニルであり、R³は(アルキル)SO₂N(アルキル)(アルキレン)-、(アルキル)SO₂N(H)(アルキレン)-または(R⁷)(R⁸)NC(O)(アルキレン)-であり、R⁷及びR⁸は独立して水素、アルキル、または1個の-NH₂または-N(アルキル)₂置換基で置換されたアルキルである。 30

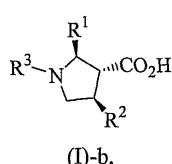
30

【0029】

ET_A受容体アンタゴニストは、式(I)-b:

【0030】

【化8】



を有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a[式中、R¹はC₃-₈アルキル、C₆-₈アルケニル、または独立して1~2個のハロ、-OHまたは-O(C₁アルキル)置換基で置換されたフェニルであり、R²は未置換であるかまたは1個の-O(C₁アルキル)置換基で置換された1,3-ジオキソラン融合フェニルであり、R³は(C₂-₇アルキル)SO₂N(C₁-₄アルキル)(C₂-₃アルキレン)-、(C₂-₇アルキル)SO₂N(H)(C₁-₂アルキレン)-または(R⁷)(R⁸)NC(O)(C₁-₄アルキレン)であり、R⁷及びR⁸は独立して水素、C₁-₉アルキル、または1個の-NH₂または-N(C₁アルキル)₂置換基で置換されたC₂-₄アルキルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。 40

40

【0031】

50

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

【0032】

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

10

【0033】

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

20

【0034】

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は2,2-ジメチルペンチルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

30

【0035】

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は3-フルオロ-4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

40

【0036】

E T_A 受容体アンタゴニストは、式(I)-bを有する化合物に示す相対または絶対立体化学を有する式(I)-a [式中、R¹は4-メトキシフェニルであり、R²は7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イルであり、R³は((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル、((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチルまたは2-(N-((ベンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチルである]を有する化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である。

【0037】

E T_A 受容体アンタゴニストは下記化合物、或いはその治療上許容され得る塩、プロドラッグ、またはプロドラッグの塩である：

50

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((アミノカルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、
trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-プロペニル)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-ブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-(1,3-benzodioxole-5-yl)-1-((N-2-methylpropyl)carbonyl)methyl)picolinic acid

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,4-ベンゾジオキソル-6-イル)-1-(((N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,4-ベンゾジオキソル-6-イル)-1-(((N-メチル-N-プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-ブチル-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ビス(3-メチルブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジペンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N-メチル-N-ペンチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリビン-3-カリボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(((N,N-ジイソブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリビン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-(((N-ヘキシリ-N-メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリビン-2-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジエチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-2-カルボン酸、

ト - 3 - カルボン酸、
trans, *trans* - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 2 - オキサリド

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - イソブチル - N - メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((イソプロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - エチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (2, 2 - ジメチルプロピル) - N - メチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - メチルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - メチル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2R, 3R, 4R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((1R) - 1 - (N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)ブタ - 1 - イル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3S, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((1R) - 1 - (N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)ブタ - 1 - イル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3S, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((1S) - 1 - (N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)ブタ - 1 - イル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2R, 3R, 4R) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((1S) - 1 - (N, N - ジプロピルアミノ)カルボニル)ブタ - 1 - イル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - プロピルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((R, S) - 2 - (N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ペンチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - ペンチル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - プロピル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2R, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン

10

20

30

40

50

- 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プチル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - プロピル - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ブチル - N - ((ブチル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - ヒドロキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル) - N - ((プロピル)スルホニル)アミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((エチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (イソプロピル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - (2 - メチルプロピル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘプチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ヘキシル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - エチルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (((N, N - ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - プロピル - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ベンチル)スルホニル) - N - プロピルアミノ)エチル)ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - 50

10

20

30

40

50

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - (ヘプタ - 4 - イル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - プロピルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - エチルブチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ブチル) スルホニル) - N - (2 - メチルプロピル) アミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (3 - メチル - (E) - ペンタ - 3 - エン - 1 - イル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2 - メチルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2, 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2, 2, 4 - トリメチル - 3 - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2, 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

trans, trans - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - (4 - アミノブチル) - N - ブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2R, 3R, 4S) - 2 - (3 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - (2 - (N - ((ペンチル) スルホニル) - N - プロピルアミノ) エチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (7 - メトキシ - 1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチルペンチル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3R, 4S) - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N - ブチル - N - (4 - (ジメチルアミノ) ブチル) アミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

(2S, 3R, 4S) - 2 - (2, 2 - ジメチル - (E) - ペンタ - 3 - エニル) - 4 - (1, 3 - ベンゾジオキソル - 5 - イル) - 1 - ((N, N - ジブチルアミノ) カルボニル) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸、

ニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、または
(2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペンタ-3-エニル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸。

【0038】

好ましい化合物には、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(2-(N-(ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸、10

trans, trans-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

trans, trans-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、及び20

trans, trans-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペンタ-3-エニル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

が含まれる。

【0039】

より好ましい化合物には、

(2R,3R,4S)-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、30

(2R,3R,4S)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(2-(N-(ペンチル)スルホニル)-N-プロピルアミノ)エチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

(2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

(2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチルペンチル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、

(2S,3R,4S)-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N-ブチル-N-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)アミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、40

(2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペンタ-3-エニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸、及び

(2S,3R,4S)-2-(2,2-ジメチル-(E)-ペンタ-3-エニル)-4-(7-メトキシ-1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-(((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸

が含まれる。

【0040】

最も好ましい化合物は、アトラセントンとしても公知の(2R, 3R, 4S)-2-(4-メトキシフェニル)-4-(1,3-ベンゾジオキソル-5-イル)-1-((N,N-ジブチルアミノ)カルボニル)メチル)ピロリジン-3-カルボン酸である。

【0041】

本発明のET受容体アンタゴニストは、RまたはS立体配置で非対称置換炭素原子を含む。ここで、“R”及び“S”は、セクションE、基本的立体化学(Fundamental Stereochemistry)についてのIUPAC 1974勧告, Pure Appl. Chem., 45: 13-10 (1976)に定義されている通りである。R及びS立体配置を等量含み、非対称置換炭素原子を有するET受容体アンタゴニストは該炭素原子でラセミ体である。他の立体配置に比して1つの立体配置を過剰に含む原子はより高量、好ましくは約85~90%過剰、より好ましくは約95~99%過剰、更に好ましくは約99%以上の過剰で立体配置に帰属する。従って、本発明はET受容体アンタゴニストのラセミ混合物、相対立体異性体、絶対立体異性体、及び相対立体異性体と絶対立体異性体の混合物を包含することを意味する。

【0042】

本明細書中、「相対立体化学」は、変数R¹及びR²に隣接している固定カルボキル部分の方向に対する変数R¹及びR²部分の方向を指す。好ましい実施態様では、R¹及びR²はカルボキシル部分の反対方向にあり、式(I)-bを有する化合物に示す“トランス, トランス-”立体化学を形成する。

【0043】

本明細書中、「絶対立体化学」は、他の置換基の方向とは無関係に各固定部分または可変部分の固定方向を指す。

【0044】

式(I)-a及び(I)-bを有する化合物は、ZまたはE立体配置で炭素-炭素二重結合をも含み得る。ここで、“Z”は4つの置換基のうち大きい2つの置換基が炭素-炭素二重結合と同じ側にあることを表し、“E”は4つの置換基のうち大きい2つの置換基が炭素-炭素二重結合と反対側にあることを表す。式(I)-a及び(I)-bを有する化合物はZ及びE立体配置の当量混合物としても存在し得る。

【0045】

ヒドロキシ、アミノまたはカルボン酸を含む式(I)-a及び(I)-bを有する化合物にプロドラッグ形成部分が結合していてもよい。プロドラッグ形成部分は代謝プロセスにより除去され、遊離ヒドロキシ、アミノまたはカルボン酸部分を有する化合物をインビボで遊離する。プロドラッグは化合物またはその代謝物の薬力学的特性、例えば溶解性及び/または疎水性、消化管での吸収、バイオアベイラビリティー、組織浸透及びクリアランス率を調節するために有用である。本発明化合物のプロドラッグの例には、化合物のカルボキシ部分にメチル、エチル、イソプロピルまたはtert-ブチル部分が結合しているものが含まれる。

【0046】

式(I)-a及び(I)-bを有する化合物は合成方法または代謝方法により製造され得る。代謝方法にはインビトロまたはインビボで起こる方法で含まれる。化合物の代謝物の例は、R¹が4-メトキシフェニル、R²が1,3-ベンゾジオキソル-5-イル、R³が((N-ブチルアミノ)カルボニル)メチルであるものである。

【0047】

式(I)-a及び(I)-bを有する化合物は酸付加塩、塩基付加塩または双イオンとして存在し得る。化合物の塩は単離中または精製後に製造される。本発明化合物の酸付加塩は該化合物と酸の反応から誘導されるものである。例えば、本発明化合物の酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、クエン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、ジグルコン酸塩、グリセロリン酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メチレンスルホン酸塩

10

20

30

40

50

、メタンスルホン酸塩、ナフチレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、トリクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、リン酸塩、グルタミン酸塩、重炭酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ラクトビオニ酸塩及びウンデカン酸塩、及びそのプロドラッグが本発明の範囲に入ると解釈される。本発明化合物はカルボン酸を含んでいるので、塩基付加塩はカチオン（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム及びマグネシウム）の水酸化物、炭酸塩または重炭酸塩との反応により製造され得る。本発明化合物の好ましい塩は塩酸塩である。

【0048】

式(I)-a及び式(I)-bを有する化合物は、場合により賦形剤と共に、場合により化学療法剤と共に投与され得る。賦形剤には、カプセル化材または製剤化添加剤、例えば吸収促進剤、酸化防止剤、結合剤、緩衝剤、コーティング剤、着色剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、增量剤、充填剤、矯臭剤、保湿剤、滑沢剤、香料、保存料、噴射剤、離型剤、滅菌剤、甘味剤、可溶化剤、湿潤剤及びその混合物が含まれる。固体剤型で経口投与される化合物に対する賦形剤には、寒天、アルギン酸、カカオ脂、ゼラチン、等張性食塩液、麦芽、トラガカント末、リンガー液、タルク、水、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、セルロース、セルロースアセテート、エチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ラウリン酸エチル、オレイン酸エチル、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ヒマシ油、コーン油、綿実油、胚芽油、落花生油、オリーブ油、ピーナッツ油、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、1,3-ブチレングリコール、エタノール、酢酸エチル、炭酸エチル、グリセロール、イソプロパノール、プロピレングリコール、テトラヒドロフルフリルアルコール、コーンスター、ポテトスター、ラクトース、グルコーススクロース及びその混合物が含まれる。液体剤型で点眼及び経口投与される化合物に対する賦形剤には、水、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、ゴマ油、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル及びその混合物が含まれる。浸透投与される化合物に対する賦形剤には、水、エタノール、イソプロパノール、クロロフルオロ炭化水素及びその混合物が含まれる。非経口投与される化合物に対する賦形剤には、水、1,3-ブタンジオール、リンガー液、U.S.P.または等張性塩化ナトリウム溶液、オレイン酸、ヒマシ油、コーン油、綿実油、胚芽油、落花生油、オリーブ油、ピーナッツ油、サフラワー油、ゴマ油、大豆油、リポソーム及びその混合物が含まれる。経腸投与される化合物に対する賦形剤には、カカオ脂、ポリエチレングリコール、ワックス及びその混合物が含まれる。

【0049】

式(I)-a及び式(I)-bを有する化合物は、単独の活性治療薬として投与され得るが、1つ以上の抗癌剤または方法と組み合わせて使用することも可能である。前記した抗癌剤及び方法には、ホルモン剤[例えば、ロイプロリド(Lupron(登録商標))]；ゴナドレリンアンタゴニスト[例えば、ゴセレリン(Zoledex(登録商標))及びアバレリックス]；ビカルタミド；ニルタミド；フルタミド；ビタミンD；ビタミンDアナログ；エストロゲン及びエステロゲンアナログ[例えば、ジエチルスチベストロール]；ブレドニゾン；ヒドロコルチゾン；ケトコナゾール；酢酸シプロテロン；プロゲステロン；5-レダクター阻害剤[例えば、フィナステリド]；骨親和性放射性核種[例えば、サマリウム(Quadramet(登録商標))、ストロンチウム(Metastron(登録商標))及び¹⁸⁶レニウム]；3次元等角放射線を含めた外部ビーム放射線；前立腺に直接放射性種を埋め込む近接照射療法；モノクローナル抗体[例えば、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))]；抗血管新生剤[例えば、トロンボスポンジンペプチドまたはクリングル5]；マトリックス金属タンパク質分解酵素阻害剤；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；リコペン；ウロキナーゼ；プラスミノーゲン活

性物質阻害剤；プラスミノーゲン活性物質受容体ブロッカー；アポトーシス誘導剤；選択的及び非選択的 - ブロッカー；白金剤 [例えれば、シスプラチン及びカルボプラチン] ；タキサン類 [例えれば、ドセタキシル及びパクリタキシル] ；エストラムスチン；ゲムシタビン；アドリアマイシン；ドキソルビシン；ダウノルビシン；ミトザントロン；ビンプラスチン；ビンクリスチン；カペシタビン；イリノテカン；トポテカン；5 - フルオロウラシル；インターフェロン；サイトキサン；メトトレキサート；サイトカイン [例えれば、IL - 2] ；PPARアゴニスト [例えれば、チアゾリジンジオン] ；レチノイドタイプ物質、5 - リポオキシゲナーゼ阻害剤 [例えれば、ザイホ (Zilueton (登録商標)) 、COX - 2 阻害剤] ；センス及びアンチセンスポリヌクレオチドを含めた遺伝子治療に基づく治療薬；コレステロール低下剤 [例えれば、ロバスタチン、プラバスタチン及びシンバスタチン] ；ビスホスホネート [例えれば、エチドロネート、イバンドロネート、パミドロネート及びリセンドロネート] ；オステロプロテゲリン；モノクローナル及びポリクローナル抗体；抗体結合放射性核種；抗体結合細胞毒性物質；抗体結合放射性核種；ウイルスベクターによりデリバリーされる物質；タンパク質、炭水化物または核酸標的に対するワクチン；アミノグルテチミド；及びスラミンが含まれる。

10

20

30

40

50

【 0 0 5 0 】

上記配合剤は別々に、または両薬物またはすべての薬物を含有する剤型として1度に投与してもよい。配合剤として投与する場合、薬物は同時にまたは異なる時間に投与される別個の組成物として処方され得、または治療薬を1つの組成物として投与してもよい。

【 0 0 5 1 】

式 (I) - a 及び式 (I) - b を有する化合物は、非経口 (皮下、静脈内、筋肉内、胸骨内) 、経口、浸透的、点眼、経腸、局所的及び経皮的に投与され得る。固体剤型で経口投与される化合物はカプセル剤、糖衣錠、顆粒剤、ピル剤、散剤及び錠剤として投与され得る。液体剤型で点眼及び経口投与される化合物はエリキシル剤、エマルション剤、マイクロエマルション剤、液剤、懸濁剤及びシロップ剤として投与され得る。浸透及び局所投与される化合物はクリーム剤、ゲル剤、吸入剤、ローション剤、軟膏剤、ペースト剤、散剤、液剤及びスプレー剤として投与され得る。非経口投与される化合物は水性または油性溶液、水性または油性懸濁液として投与され得、後者の懸濁液には結晶性、非晶質または不溶性形態で化合物を含んでいる。経腸投与される化合物はクリーム剤、ゲル剤、ローション剤、軟膏剤及びペースト剤として投与され得る。化合物を経口投与することが好ましい。

【 0 0 5 2 】

式 (I) - a 及び式 (I) - b を有する化合物の製造及びその E T 受容体に対する結合アフィニティーは本出願人の米国特許第 5 , 731 , 434 明細書、同第 5 , 622 , 971 号明細書及び同第 5 , 767 , 144 号明細書、並びに本出願人の国際特許出願公開第 96 / 06095 号パンフレット (1996 年 2 月 29 日公開) 、同第 97 / 30045 号パンフレット (1997 年 8 月 21 日公開) 及び同第 99 / 06397 号パンフレット (1999 年 2 月 11 日公開) に開示されている。

【 実施例 】

【 0 0 5 3 】

病気進行までの健康関連クオリティ適応時間の測定

本発明の病気の健康関連 Q A T T P モデルは、非進行時間 (progression-free time) を完全に健康で過ごせた時間の一様に好ましい量として表す。これは、非進行時間を加重するために観察期間中すなわち非進行期間中に患者が報告した健康関連 Q o L を用いることにより実施される。これらのデータは、ホルモン難治性前立腺癌 (H R P C) を患っているランダムな患者から癌の研究及び治療のヨーロッパ機構 クオリティオブライフ調査表 (the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire) (EORTC QLQ - 30) 、癌治療の機能評価 (the Functional Assessment of Cancer Therapy) (FACT - G) 及びその前立腺癌特異性モジュール (prostate cancer-specific module) (FACT - P) の確認手段を用いて集めた。

【0054】

患者には、新しい骨または内臓痛に対して対症的アヘン剤治療、新しい骨痛に対して対症的放射線治療、または介入または化学療法の治療が必要となる新しい主要増殖症状のような病気の進行を示す臨床現象を経験するまで 10 mg (N = 89) または 25 mg (N = 95) のアトラセンタン、またはプラセボ (N = 104) での治療を施した。

【0055】

患者が報告した健康関連 QoL データーを EORTC QLQ - 30、FACT - G 及び FACT - P を用いて集めた。これらはベースライン時、3 週間間隔及び各患者の最終来院時にいった。10 mg 及び 2.5 mg 治療群からの結果をプラセボ群との比較で報告している。

10

【0056】

進行までの結果データーを加重するために EORTC QLQ - 30 及び FACT からの患者の転換したドメインスコア及び総スコアを使用した。転換したドメインスコアは 0 ~ 1 の範囲であり、報告された病気の QATTP 結果は進行までの実際の時間よりも決して長くなかった。ドメインスコアを加重調整に変換するために使用した方法を表 1 に示す。

【0057】

【表 1】

健康関連クオリティオブライフ手段ドメインスコアの加重調整値への変換

手段及びドメイン名	ドメインスコア範囲	単位スケールへの変換方法
EORTC肉体的機能、情緒的機能、役割機能、社会的機能、認知機能及び全スコア ^a	0 ~ 100	ドメインスコア / 100
EORTC痛み、疲労、恶心及び嘔吐、食欲不振、呼吸困難、睡眠障害、下痢及び便秘 ^b	0 ~ 100	1 - (ドメインスコア / 100)
FACT肉体的、社会的／家族機能的満足 ^a	0 ~ 28	ドメインスコア - 最低ドメインスコア ドメインスコア範囲
FACT情緒的満足 ^a	0 ~ 20	ドメインスコア - 最低ドメインスコア ドメインスコア範囲
FACT-G ^a	0 ~ 112	ドメインスコア - 最低ドメインスコア ドメインスコア範囲
FACT-P ^a	0 ~ 48	ドメインスコア - 最低ドメインスコア ドメインスコア範囲
FACT-総合 ^a	0 ~ 160	ドメインスコア - 最低ドメインスコア ドメインスコア範囲

20

^a スコアが高ければ健康関連 QoL は良好であることを意味する。転換スコアが高ければ健康関連 QoL が改善されていることを意味する。

30

^b スコアが高ければ健康関連 QoL は悪いことを意味する。転換スコアが高ければ症状が改善されていることを意味する。

40

【0058】

14 EORTC ドメインのそれぞれについての可能なスコアは 1 ~ 100 の範囲である。6 ドメイン（肉体的、情緒的、役割、社会的及び認知機能、並びに総スコア）に関して、スコアが高ければ健康関連 QoL がより良好であることを意味する。これらの 6 スコアは患者が報告したスコアを 100 で割ることにより加重値に転換した。

50

【 0 0 5 9 】

残りの 8 EORTC ドメインに関しては、スコアが高ければ症状が悪い（健康関連 QoL が悪い）ことを意味する。これらのドメインは痛み、疲労、恶心及び嘔吐、食欲不振、呼吸困難、睡眠障害、下痢及び便秘である。これらはスコアを 100 で割り、得られた値を整数 1 から差し引くことにより加重調整に変換し、応答の一定方向性を与えた。FACT ドメインスコアは、SF - 36 Health Manual and Interpretation Guide に示唆されている線状擬似変換を用いて加重値に変換した。

【 0 0 6 0 】

各患者の病気の健康関連 QATTP を、健康関連 QoL 加重値の合計に患者が健康関連 QoL と思っている期間を掛けた値として計算した。

10

【 0 0 6 1 】

患者が 2 つの健康関連 QoL 評価間で臨床現象を経験したならば、その現象直前の健康関連 QoL ドメインスコアの組を臨床現象の時期まで続行した。その場合、病気の健康関連 QATTP の平均値及び中間値を Kaplan-Meier 積極限方法 (product limit methodology) (Journal of the American Statistical Association, vo. 53, p. 457-481 (1958)) を用いて推定した。Kaplan-Meier 生存曲線の下の面積が病気の健康関連 QATTP の推定平均値になる。この分析を治療目的集団データ及びプロトコルに従う集団データに適用した。アトラセンタン治療群及びプラセボ治療群間のすべての病気の健康関連 QATTP は 0.05 ので統計有意差を持つ log - ランク試験に基づいていた。

20

【 0 0 6 2 】

Kaplan-Meier 積極限生存方法分析の結果を表 2 (治療目的 (intent-to-treat) 群) 及び表 3 (プロトコルに従う (per protocol) 集団) に報告する。病気の健康関連 QATTP の平均値及び中間値を治療群により示す。治療群間の差を比較する log - ランク試験も報告する。

【 0 0 6 3 】

研究データが被験者の研究への参加をためらったり及び / または追跡が不完全であるような条件で得られたならば、Kaplan-Meier 積極限法により偏った結果が生ずる恐れがある (Biometrics, 5: 781-795 (1989))。従って、Kaplan-Meier 法から誘導した結論が追跡の長さに対してロバストなままであるという結論を証明するために第 2 分析を実行した。すべての患者について 1 年間追跡したと仮定した。1 年間の観察前に研究を中止した患者は、すべての健康関連 QoL ドメインに関して 1 年の残りの期間続けて観察した。同様に、1 年の観察期間を完了しなかった患者は 1 年を通して続けて実施した健康関連 QoL データを有していた。患者が 1 年以内に臨床現象を経験したならば、最後の観察をそれ以上続けなかった。各ドメインの曲線下面積 (AUC) 値は、健康関連 QoL ドメインスコアにそのスコアの各期間を掛けることにより計算した。最後に、AUC 値は各治療群 [アトラセンタン (10mg)、アトラセンタン (2.5mg) 及びプラセボ] のすべての被験者について合計した。治療群間の差に関して各ドメインについて合計した AUC 値を t - 検査を用いて比較した。

30

【 0 0 6 4 】**【表 2】**

40

表 2
病気進行までクオリティ適応時間
(治療目的のデータ)

病気進行までの適応時間のために 使用したQoL ドメインスコア	病気のQATT P						P 値 病気の健康関連 QATT P の log ランク比較		
	中間値(日)			平均値(日)					
	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	Pl. mg)	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	Pl. mg)	10 mg vs. 2.5 mg	10 mg vs. Pl. ^a	2.5 mg vs. Pl. ^a
EORTC 肉体的機能	119	118	137	164	172	86	0.796	0.091	0.118
EORTC 情緒的機能	125	133	147	167	177	115	0.770	0.239	0.225
EORTC 役割機能	123	128	145	180	176	106	0.863	0.160	0.205
EORTC 社会的機能	135	142	151	190	184	112	0.722	0.106	0.209
EORTC 認知機能	138	151	151	163	180	106	0.920	0.214	0.246
EORTC 痛み	127	133	139	172	179	106	0.753	0.119	0.170
EORTC 疲労	104	109	134	153	165	97	0.847	0.169	0.222
EORTC 悪心及び嘔吐	156	162	169	201	195	129	0.655	0.165	0.323
EORTC 食欲不振	146	151	161	175	186	118	0.616	0.157	0.309
EORTC 呼吸困難	123	141	153	177	173	101	0.628	0.200	0.425
EORTC 睡眠障害	123	127	143	158	172	102	0.933	0.253	0.249
EORTC 下痢	176	178	169	185	198	129	0.733	0.201	0.270
EORTC 便秘	132	142	153	189	180	127	0.841	0.214	0.297
EORTC 全スコア	103	104	119	141	159	93	0.928	0.245	0.242
FACT 肉体的満足	127	135	151	184	181	117	0.736	0.176	0.283
FACT 情緒的満足	127	133	146	163	180	112	0.888	0.251	0.260
FACT 社会的／家族満足	121	126	141	147	160	104	0.771	0.277	0.380
FACT 機能的満足	98	111	134	140	161	98	0.943	0.382	0.318
FACT-G	123	129	143	160	172	112	0.835	0.208	0.290
FACT-P	107	115	122	135	152	87	0.770	0.202	0.273
FACT 総合	117	125	137	152	166	105	0.796	0.191	0.279

^aP 値は病気の健康関連 QATT P 曲線の差の Kaplan-Meier log ランク試験からの値である。

A T. はアトラセンタンである。

P I. はプラセボである。

【 0 0 6 5 】

表 2 のデータは、10 mg アトラセンタン治療群では呼吸困難、全スコア、情緒的満足及び社会的満足を除くすべての健康関連 QoL ドメインの健康関連 QATT P の平均値が有意に ($p < 0.05$) 長いことを示している。呼吸困難、全スコア、情緒的満足及び社会的満足ドメインでは、10 mg アトラセンタン治療群が有利であった ($p < 0.10$)。2.5 mg アトラセンタン治療群も、病気の健康関連 QATT P の平均値はより長かった。10 g ランク試験は、これらの結果が呼吸困難及び機能的満足を除くすべての健康関連 QoL ドメインに関して統計的に有意であることを示した。いずれの健康関連 QoL ドメインも両アトラセンタン治療群間に統計上有意差はなかった。

【 0 0 6 6 】

表 3 のデータは、10 mg アトラセンタン治療群及び2.5 mg アトラセンタン治療群における病気の健康関連 QATT P の平均値で遅延及び改善を示している。

【 0 0 6 7 】

AUC 分析結果は表 2 及び 3 の健康関連 QATT P 分析と一致した。治療目的集団（表 2）では、アトラセンタン治療群とプラセボ群の間に統計上差はなかった。プロトコルに従う集団の AUC 分析は、各健康関連 QoL ドメインにつきアトラセンタン治療群がプラセ

10

20

30

40

50

ボと比較して有利な傾向が強いことを示した。10mg及び2.5mg治療群の応答は統計上区別できなかった。

【0068】

肉体的機能、社会的機能及び痛みについての健康関連QoLドメインのAUCはアトラセンタンの場合統計上長かった($p < 0.05$)。同様に、2.5mgアトラセンタン治療群は呼吸困難、社会的/家族、機能的満足及びFACT-Pドメインスコアを除いて有意に改善されたAUC結果を示した。

【0069】

患者が認知した健康関連QoLに対する10mg及び2.5mgアトラセン治療の影響もアドレスした。患者が報告した健康関連QoLデータは、健康の認識は患者に直接質したものという理由及び多次元健康関連QoL手段が患者の健康状態をより完全且つバランスよく評価するという理由の2つの理由で有効である。健康関連QoL効果を調整後、10mg及び2.5mgアトラセン治療によりプロトコルに従う集団でのプラセボに比してより長い健康関連QATT Pを与えることが判明した。健康関連QATT Pの改善は広範囲の健康関連QoLドメイン加重にわたってローバストであり、2つの健康関連QoL手段としてEORTC及びFACTを用いて観察された。治療目的集団の場合、両治療群でQATT Pに有意な差はなかった。この知見は、治療目的集団の場合両治療群について病気までの時間またはPSA進行のいずれにおいても統計的有意さは観察されなかった。

10

【0070】

追加のAUC分析が示すように、不均一な追跡期間及び被験者の参加のつまづきにより生起される偏りを調整した後、Kaplan-Meier法により得た知見が確認された。

20

【0071】

従って、前立腺癌患者における健康関連QoL及び病気の健康関連QATT PはETアンタゴニスト、特にアトラセンタンのようなET_Aアンタゴニストを投与することにより有効に調整される。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
31 October 2002 (31.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/085351 A1(51) International Patent Classification⁵: A61K 31/4025,
A61P 13/08, 35/04

(21) International Application Number: PCT/US02/11397

(22) International Filing Date: 11 April 2002 (11.04.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/832,752 11 April 2001 (11.04.2001) US
10/118,486 8 April 2002 (08.04.2002) US(71) Applicant: ABBOTT LABORATORIES [US/US];
D-377 AP6D, 100 Abbott Park Road, Abbott Park, IL
60064-6050 (US).(72) Inventors: SINGH, Amitabh; 7398 Clarendon Ln.,
Gurnee, IL 60031 (US); PADLEY, Robert, J.; 770 Moffet Rd, Lake Bluff, IL 60044 (US); ASHRAF, Talar; 1725
N. Saint Andrews Dr, Vernon Hills, IL 60061 (US).(74) Agents: DONNER, B., Gregory et al.; D-377 AP6D, 100
Abbott Park Road, Abbott Park, IL 60064-6050 (US).(81) Designated States (national): A1, AG, A1_a, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, IIR, IIU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN,
YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AL, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Published:
with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

**WO 02/085351 A1**

(54) Title: FAVORABLE MODULATION OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND HEALTH-RELATED QUALITY-ADJUSTED TIME-TO-PROGRESSION OF DISEASE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

(57) Abstract: Disclosed herein is a method for favorably modulating the health-related quality of life and the health-related quality-adjusted time-to-disease progression in a patient having prostate cancer and a method for measuring of the health-related quality-adjusted time-to-disease progression.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

FAVORABLE MODULATION OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE AND
HEALTH-RELATED QUALITY-ADJUSTED TIME-TO-PROGRESSION OF
DISEASE IN PATIENTS WITH PROSTATE CANCER

TECHNICAL FIELD

This invention is directed to a method for favorably modulating the health-related quality of life and the health-related quality-adjusted time-to-disease progression in a patient with prostate cancer and a method for measuring of the health-related quality-adjusted time-to-disease progression in a patient with prostate cancer.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Prostate cancer patients often face poor prognosis, limited treatment options, and a decline in their health-related quality of life (QoL) with disease progression. Because conventional analyses of responses in prostate cancer trials fail to account for the effect of treatment on a patient's self-perception of their health status and general well-being, qualitative and quantitative evaluation of the multidimensional health-related QoL responses of the patient over time could potentially provide a more comprehensive assessment and understanding of the benefit of a given therapeutic intervention.

Thus, there is a long-standing need in the art for a method for favorably modulating the health-related QoL and the health-related quality-adjusted time-to-progression (QATTP) of disease in patients with prostate cancer and a method for measuring the health-related QATTP of disease in patients undergoing treatment for prostate cancer.

DISCLOSURE OF THE INVENTION

A first embodiment of this invention, therefore, is directed to a method for favorably modulating the health-related QoL of a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin (ET) receptor antagonist.

A second embodiment of this invention is directed to a method for favorably modulating the health-related QATTP of disease of a patient with prostate cancer

WO 02/085351

PCT/US02/11397

comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an ET receptor antagonist.

As used herein, the following terms have the meanings ascribed.

The term "endothelin receptor antagonist" means a compound which binds to the endothelin receptor, which binding may be evaluated by the ability of the compound to inhibit endothelin from binding to its receptor, which inhibition is preferably between about 50%-100% at 1 μ M inhibitor concentration, more preferably about 80%-100% at 1 μ M inhibitor concentration, most preferably about 95%-100% at 1 μ M inhibitor concentration.

10 The term "favorably modulating" means sustaining and/or improving the health-related QoL and/or sustaining and/or improving and/or extending the health-related QATTP of disease in a patient with prostate cancer.

15 The term "quality-adjusted time-to-progression of disease" or "QATTP of disease" means the interval between the initiation of chemotherapy in a patient with prostate cancer to the time of disease progression adjusted by the patient's health-related QoL score.

20 The term "health-related quality of life" or "health-related QoL" means domains comprising physical functioning, emotional functioning, social/family functioning, role functioning, cognitive functioning, self-perception, and other domains for patients with prostate cancer, the other domains comprising pain, fatigue, nausea and vomiting, change in appetite, dyspnea, sleep disturbance, diarrhea, constipation, urinary function, and change in weight.

25 A third embodiment of this invention is directed to a method for determining modulation of the health-related QATTP of disease in a patient undergoing endothelin antagonist chemotherapy for prostate cancer,

the method comprising the steps of:

(a) providing a patient population,
in which the patient population comprises at least one patient with prostate cancer, preferably about 100 patients with prostate cancer, more preferably about 150 patients with prostate cancer, most preferably about 280 patients with prostate cancer;

30 (b) administering to each member of the patient population either a therapeutically effective amount of an ET receptor antagonist or placebo,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

in which ET receptor antagonist favorably modulates, preferably sustains and/or extends, more preferably improves and/or extends, the health-related QATTP of disease of a patient with prostate cancer;

- 5 (c) measuring the health-related QoL domains of each patient over a period of time to provide a health-related QATTP of disease for each patient in the patient population,
10 in which the period of time is at least one interval time period between the beginning and end of the treatment, preferably about five to about seven weeks after the beginning of treatment, more preferably about six weeks after the beginning of the treatment;

and

- 15 (d) determining the health-related QATTP for each health-related QoL domain and the sum of the mean or median health-related QATTP's of disease for the patient population.

A fourth embodiment of this invention is directed to a method for increasing the survival time of a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an ET receptor antagonist.

20 In one part of the first, second, third, and fourth embodiments of this invention, the ET receptor antagonist may be administered at any time during disease progression, such as, for example, at or near beginning of disease (such as, for example, progression indicated by elevation of prostate-specific antigen levels) or toward the end of disease (such as progression indicated by signs and symptoms consistent with the progression of prostate cancer or progression indicated by hormone refractoriness).

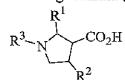
In another part of the first, second, third, and fourth embodiments of this invention, the therapeutically effective amount of the ET receptor antagonist is between about 0.01 mg per day to about 100 mg per day, more preferably between about 1 mg per day to about 25 mg per day, most preferably about 2.5 mg or about 10 mg per day.

25 In still another part of the first, second, third, and fourth embodiments of this invention, the foregoing therapeutically effective amount of the ET receptor antagonist, or combinations of submultiples thereof, may be administered once or twice per day, preferably without missing a day, more preferably once per day without missing a day.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

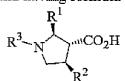
In still yet another part of the first, second, third, and fourth embodiments of this invention, the ET receptor antagonist is an endothelin A (ET_A) receptor antagonist, preferably an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a



5

(I)-a

or an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in a compound having formula (I)-b



(I)-b

- 10 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of prodrug of either, in which
 - R¹ and R² are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or alkyl substituted with one cycloalkyl, halo, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -OH, or -O(alkyl) substituent;
 - R³ is R⁶SO₂R⁵- or R⁴C(O)R⁵-;
- 15 R⁴ is alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, -NR⁶R⁷, alkyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents, or alkenyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents;
- 20 R⁵ is a covalent bond, alkylene, -N(H)(alkylene)-, or -N(alkyl)(alkylene)-, the latter two of which are drawn from left or right, and
 - R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents;
- 25 in which, for the foregoing,
 - the term "alkenyl" means a monovalent, straight or branched hydrocarbon having two to ten carbon atoms and at least one carbon-carbon double bond, attached through a carbon atom;

WO 02/085351

PCT/US02/11397

the term "alkynyl" means a monovalent, straight or branched hydrocarbon, having two to ten carbon atoms and at least one carbon-carbon triple bond, attached through a carbon atom;

the term "alkyl" means a monovalent, saturated, straight or branched hydrocarbon, having one to ten carbon atoms, attached through a carbon atom;

the term "aryl" means phenyl, unfused or fused with phenyl (naphthyl), cyclopentyl (indanyl), cyclopentenyl (indenyl) 1,3-dioxolanyl (1,3-benzodioxolyl), or 1,4-dioxanyl (1,4-benzodioxolyl) and unsubstituted or independently substituted with one, two, or three alkyl, halo, -CN, -OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃,

-OCH₂CF₂CF₃, -O(alkyl), -NO₂, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alkyl), or -C(O)N(alkyl)₂ substituents;

the term "cycloalkyl" means a monovalent, saturated cyclic hydrocarbon, having three to six carbon atoms, attached through a carbon atom and unsubstituted or independently substituted with one or two alkyl, halo, -O(alkyl), =O, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents;

the term "heteroaryl" means furanyl, oxazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrrolyl, pyrazinyl, thiazolyl, and thiophenyl, each of which is connected through a carbon atom and unsubstituted or independently substituted with one, two, or three alkyl, halo, -CN, -OH, -CF₃, -CH₂CF₃, -CF₂CF₃, -OCF₃, -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -O(alkyl),

-NO₂, -NH₂, -NH(alkyl), -N(alkyl)₂, -C(O)NH₂, -C(O)NH(alkyl), or -C(O)N(alkyl)₂ substituents; and

the term "heterocyclic" means 1,4-dioxanyl, 1,3-dioxolanyl, piperidinyl, pyrrolidinyl, morpholinyl, and thiomorpholinyl, each of which is connected through a carbon atom or nitrogen atom and unsubstituted or independently substituted with one or

two alkyl, halo, -O(alkyl), =O, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents; and

in which preferred R¹ moieties are butyl, 4-methoxyphenyl,

2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl, 2,2-dimethylpentyl, 2-ethylbutyl,

3-fluoro-4-methoxyphenyl, heptyl, hexyl, 4-hydroxyphenyl, isopropyl, 2-methylbutyl,

3-methylbutyl, pentyl, propyl, 3-methyl-(E)-pent-3-enyl, 3-methylpentyl, 2-propylpentyl,

and 2,2,4-trimethyl-(E)-pent-3-enyl;

preferred R² moieties are 1,3-benzodioxol-5-yl and

7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and

WO 02/085351

PCT/US02/11397

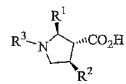
- preferred R³ moieties are ((N-(4-aminobutyl)-N-butylamino)carbonyl)methyl,
 (aminocarbonyl)methyl, ((N,N-bis(3-methylbutyl)amino)carbonyl)methyl,
 ((N-butylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-butyl-N-((butyl)sulfonyl)amino)ethyl,
 (N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl,
 5 ((N-butyl-N-ethylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-methylamino)carbonyl)methyl,
 ((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-butyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl,
 2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-methylamino)ethyl,
 2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-(2-methylpropyl)amino)ethyl,
 2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 10 ((N-butyl-N-(3-trimethylaminopropyl)amino)carbonyl)methyl,
 (2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl, ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
 ((N,N-diethylamino)carbonyl)methyl, ((N,N-dihexylamino)carbonyl)methyl,
 ((N,N-diisobutylamino)carbonyl)methyl,
 ((N-(2,2-dimethylpropyl)-N-methylamino)carbonyl)methyl,
 15 ((N,N-dipentylamino)carbonyl)methyl, ((N,N-dipropylamino)carbonyl)methyl,
 ((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl,
 ((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl,
 2-(N-((ethyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 2-(N-((heptyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 20 ((N-hexyl-N-methylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-((hexyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 ((N-isobutyl-N-methylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-((isopropyl)sulfonyl)amino)ethyl,
 2-(N-((3-methylbutyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 ((N-methyl-N-pentylamino)carbonyl)methyl, ((N-2-methylpropyl)carbonyl)methyl,
 ((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-(2-methylpropyl)-N-
 25 ((pentyl)sulfonyl)amino)ethyl, 2-(N-methyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl,
 2-((N-(2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 2-(N-(2-methylpropyl)-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl,
 (N-(non-5-ylamino)carbonyl)methyl, 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-ethylamino)ethyl,
 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl,
 30 3-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)propyl, ((N-propenyl)carbonyl)methyl,
 ((N-propylamino)carbonyl)methyl,
 (2-(N-propyl-N-(((2-N,N-dimethylamino)ethyl)sulfonyl))amino)ethyl, and
 2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl;

WO 02/085351

PCT/US02/11397

which preferred variable moieties combine with the fixed moieties to form an ET_A receptor antagonist of the first, second, third, and fourth embodiments having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b

5



(I)-b,

or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which

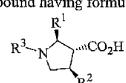
R¹ is alkyl, alkenyl, or phenyl, in which the phenyl is independently substituted with one or two halo, -OH, or -O(alkyl) substituents;

R² is phenyl fused with 1,3-dioxolane and unsubstituted or substituted with one -O(alkyl) substituent;

R³ is (alkyl)SO₂N(alkyl)(alkylene)-, (alkyl)SO₂N(H)(alkylene)-, or (R⁷)(R⁸)NC(O)(alkylene)-; and

R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, alkyl, or alkyl substituted with one -NH₂ and -N(alkyl)₂ substituent;

an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b



(I)-b,

or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which

R¹ is C₃-C₈-alkyl, C₆-C₈-alkenyl, or phenyl, in which the phenyl is independently substituted with one or two halo, -OH, or -O(C₁-alkyl) substituents;

R² is phenyl fused with 1,3-dioxolane and unsubstituted or substituted with one -O(C₁-alkyl) substituent;

R³ is (C₂-C₇-alkyl)SO₂N(C₁-C₄-alkyl)(C₂-C₃-alkylene)-,

(C₂-C₇-alkyl)SO₂N(H)(C₁-C₂-alkylene)-, or (R⁷)(R⁸)NC(O)(C₁-C₄-alkylene)-; and

R⁷ and R⁸ are independently hydrogen, C₁-C₉-alkyl, or C₂-C₄-alkyl substituted with one -NH₂ or -N(C₁-alkyl)₂ substituent; and

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
- 5 ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl;
- an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is
- 10 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is
((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl;
- an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute
- 15 stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl;
- 20 an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl;
R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
- 25 2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl;
- an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is
3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is
- 30 ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl; and

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- an ET_A receptor antagonist having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,
- 5 ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or
2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl; and
a compound, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, which is
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
- 10 1-((N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-aminocarbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N-propenyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
15 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
- 20 1-((N-2-methylpropyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,4-benzodioxol-6-yl)-
1-((N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,4-benzodioxol-6-yl)-
1-((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
25 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N-butyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N,N-bis(3-methylbutyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
- 30 1-(((N,N-dipentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-((N-methyl-N-pentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-((N,N-diisobutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-hexyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-diethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dipropylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-isobutyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(isopropyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-((N-butyl-N-ethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-(2,2-dimethylpropyl)-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-methylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-methyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 25 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((R,S)-2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-2-(N-butyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-2-(N-butyl-N-((butyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-hydroxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-2-(N-((ethyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(isopropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-2-(N-((2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(heptylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(hexylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentylsulfonyl)-N-ethylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(2-(N-(pentylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(butylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(3-(N-(pentylsulfonyl)-N-propylamino)propyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-butyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(hexylsulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 25 trans,trans-2-hexyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(((N-butyl-N-propylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-heptyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(2-(N-((3-methylbutyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-(2-(N-(2-methylpropyl)-N-((pentyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(N-(non-5-ylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dihexylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(hept-4-yl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-propylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-ethylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-(2-methylpropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methyl-(E)-pent-3-en-1-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2,4-trimethyl-3-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-(4-aminobutyl)-N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 5 acid,
 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 15 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, and
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid;
 preferred compounds of which are
 20 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid, and
 trans,trans-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid;
 more preferred compounds of which include

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, and
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid; and
 a most preferred compound of which is
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, also known as
 atrasentan.
 20 The ET receptor antagonists of this invention comprise asymmetrically substituted
 carbon atoms in the R or S configuration, in which the terms "R" and "S" are as defined by
 the IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, *Pure*
Appl. Chem. (1976) 45, 13-10. ET receptor antagonists having asymmetrically substituted
 carbon atoms with equal amounts of R and S configurations are racemic at those carbon
 25 atoms. Atoms with an excess of one configuration over the other are assigned the
 configuration in the higher amount, preferably an excess of about 85%-90%, more
 preferably an excess of about 95%-99%, and still more preferably an excess greater than
 about 99%. Accordingly, this invention is meant to embrace racemic mixtures, relative
 and absolute stereoisomers, and mixtures of relative and absolute stereoisomers of the ET
 30 receptor antagonists therein.
 The term "relative stereochemistry," as used herein, refers to the direction of the
 variable R¹ and R² moieties in relation to the direction of the fixed carboxyl moiety to
 which each is adjacent. In a preferred embodiment, R¹ and R² are in the opposite

WO 02/085351

PCT/US02/11397

direction of the carboxyl moiety and form the "trans,trans-" stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b.

The term "absolute stereochemistry," as used herein, refers to the fixed direction of each fixed or variable moiety regardless of the orientation of the other substituents.

5 The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may also contain carbon-carbon double bonds in the Z or E configuration, in which the term "Z" represents the larger two of the four substituents on same side of a carbon-carbon double bond and the term "E" represents the larger two of the four substituents on opposite sides of a carbon-carbon double bond. The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may
10 also exist as an equilibrium mixture of Z and E configurations.

Compounds having formula (I)-a and formula (I)-b containing hydroxyl, amino, or carboxylic acids may have attached thereto prodrug-forming moieties. The prodrug-forming moieties are removed by metabolic processes and release the compounds having the freed hydroxyl, amino, or carboxylic acid *in vivo*. Prodrugs are useful for
15 adjusting such pharmacokinetic properties of the compounds, or their metabolites, as solubility and/or hydrophobicity, absorption in the gastrointestinal tract, bioavailability, tissue penetration, and rate of clearance. Examples of prodrugs of the compounds include ones in which the carboxyl moiety of the compounds have attached thereto a methyl, ethyl, isopropyl, or tert-butyl moiety.

20 The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may be prepared by synthetic processes or metabolic processes. Metabolic processes include those processes occurring *in vitro* or *in vivo*. An example of a metabolite of the compounds is one in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N-butylamino)carbonyl)methyl.

25 The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may exist as acid addition salts, basic addition salts, or zwitterions. Salts of the compounds are prepared during their isolation or following their purification. Acid addition salts of the compounds are those derived from the reaction of the same with an acid. For example, the acetate, adipate, alginic, citrate, aspartate, benzoate, benzenesulfonate, bisulfate, butyrate, camphorate,
30 camphorsulfonate, digluconate, glycerophosphate, hemisulfate, heptanoate, hexanoate, formate, fumarate, hydrochloride, hydrobromide, hydroiodide, lactate, maleate, mesitylenesulfonate, methanesulfonate, naphthalenesulfonate, nicotinate, oxalate, pectinate, persulfate, picrate, propionate, succinate, tartate, thiocyanate, trichloroacetic,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

trifluoroacetic, phosphate, glutamate, bicarbonate, para-toluenesulfonate, lactobionate, and undecanoate salts of the compounds and prodrugs thereof are contemplated as being within the scope of this invention. Because the compounds contain carboxylic acids, basic addition salts may be prepared therefrom by reaction with a base such as the hydroxide, 5 carbonate, or bicarbonate of cations such as lithium, sodium, potassium, calcium, and magnesium. A preferred salt of the compounds is the hydrochloride salt.

The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may be administered with or without an excipient and with or without another chemotherapeutic agent. Excipients include encapsulating materials or formulation additives such as absorption accelerators, 10 antioxidants, binders, buffers, coating agents, coloring agents, diluents, disintegrating agents, emulsifiers, extenders, fillers, flavoring agents, humectants, lubricants, perfumes, preservatives, propellants, releasing agents, sterilizing agents, sweeteners, solubilizers, wetting agents, and mixtures thereof. Excipients for orally administered compounds in solid dosage forms include agar, alginic acid, cocoa butter, gelatin, isotonic saline, malt, 15 powdered tragacanth, Ringer's solution, talc, water, aluminum hydroxide, magnesium hydroxide, sodium and potassium phosphate salts, cellulose, cellulose acetate, ethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, ethyl laurate, ethyl oleate, magnesium stearate, sodium lauryl sulfate, castor oil, corn oil, cottonseed oil, germ oil, groundnut oil, olive oil, peanut oil, safflower oil, sesame oil, soybean oil, benzyl alcohol, benzyl 20 benzoate, 1,3-butylene glycol, ethanol, ethyl acetate, ethyl carbonate, glycerol, isopropanol, propylene glycol, tetrahydrofurfuryl alcohol, corn starch, potato starch, lactose, glucose sucrose, and mixtures thereof. Excipients for ophthalmically and orally administered compounds in liquid dosage forms include water, ethanol, isopropanol, ethyl carbonate, ethyl acetate, benzyl alcohol, benzyl benzoate, propylene glycol, 1,3-butylene 25 glycol, cottonseed oil, groundnut oil, corn oil, germ oil, olive oil, castor oil, sesame oil, glycerol, tetrahydrofurfuryl alcohol, polyethylene glycols, fatty acid esters of sorbitan, and mixtures thereof. Excipients for osmotically administered compounds include water, ethanol, isopropanol, chlorofluorohydrocarbons, and mixtures thereof. Excipients for parenterally administered compounds include water, 1,3-butanediol, Ringer's solution, 30 U.S.P. or isotonic sodium chloride solution, oleic acid, castor oil, corn oil, cottonseed oil, germ oil, groundnut oil, olive oil, peanut oil, safflower oil, sesame oil, soybean oil, liposomes, and mixtures thereof. Excipients for rectally administered compounds include cocoa butter, polyethylene glycol, wax, and mixtures thereof.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may be administered as the sole active agent, or they may also be used co-therapeutically with one or more anticancer drugs or methods including hormonal agents such as leuprolide (Lupron[®]); gonadorelin antagonists such as goserelin (Zoladex[®]) and abarelix; bicalutamide; nilutamide; flutamide; vitamin D₃; vitamin D analogues; estrogen and estrogen analogues such as diethylstibestrol; prednisone; hydrocortisone; ketoconazole; cyproterone acetate; progesterone; 5-alpha reductase inhibitors such as finasteride; bone-seeking radionuclides such as samarium (Quadramet[®]), strontium (Metastron[®]), and ¹⁸⁶Rhenium; external beam radiation such as three dimensional conformal radiation; brachytherapy (the implantation of radioactive seeds in the prostate); monoclonal antibodies such as trastuzumab (Herceptin[®]); anti-angiogenic drugs such as thrombospondin peptide or kringle 5; matrix metalloproteinase inhibitors; farnesyl transferase inhibitors; lycopenes; urokinase; plasminogen activator inhibitors; plasminogen activator receptor blockers; apoptosis inducers; selective and non-selective alpha blockers; platinum agents such as *cis*-platinum and carbo-platinum; taxane- class drugs such as docetaxil and paclitaxil; estramustine; gemcytabine; adriamycin; doxorubicin; daunorubicin; mitoxantrone; vinblastine; vincristine; capecitabine; irinotecan; topotecan; 5-fluorouracil; interferons; cytoxan; methotrexate; cytokines such as IL-2; PPAR agonists such as thiazolidine diones; retinoid-type agents; 5-lipoxygenase inhibitors such as zyflo (Zileuton[®]); COX-2 inhibitors; gene-therapy based therapeutics, including sense and anti-sense polynucleotides; cholesterol lowering drugs such as lovastatin, pravastatin, and simvastatin; bisphosphonates such as etidronate, ibandronate, pamidronate, and risendronate; osteoprotegerin; antibodies, both monoclonal and polyclonal; antibody-coupled radionucleotides; antibody-coupled cytotoxic agents; antibody-coupled radionucleotides; viral-vector delivered agents; vaccines directed at protein, carbohydrate, or nucleic acid targets; aminoglutethimide; and suramin.

These combinations may be administered separately or singly in dosage forms containing both or all drugs. When administered as a combination, the drugs may be formulated as separate compositions, given at the same time or different times, or the therapeutic agents may be given as a single composition.

The compounds having formula (I)-a and formula (I)-b may be administered parenterally (subcutaneously, intravenously, intramuscularly, and intrasternally), orally, osmotically, ophthalmically, rectally, topically, and transdermally. Orally administered

WO 02/085351

PCT/US02/11397

compounds in solid dosage forms may be administered as capsules, dragees, granules, pills, powders, and tablets. Ophthalmically and orally administered compounds in liquid dosage forms may be administered as elixirs, emulsions, microemulsions, solutions, suspensions, and syrups. Osmotically and topically administered compounds may be administered as creams, gels, inhalants, lotions, ointments, pastes, powders, solutions, and sprays. Parenterally administered compounds may be administered as aqueous or oleaginous solutions or aqueous or oleaginous suspensions, the latter of which contains crystalline, amorphous, or otherwise insoluble forms of the compounds. Rectally administered compounds may be administered as creams, gels, lotions, ointments, and pastes. A preferred means of administration of the compounds is orally.

The preparation of the compounds having formula (I)-a and formula (I)-b and their binding affinity for ET receptors are disclosed in commonly-owned, U.S. patents 5,731,434, 5,622,971, and 5,767,144 and commonly owned published PCT applications WO/06095, published February 29, 1996; WO 97/30045, published August 21, 1997; and WO 99/06397, published February 11, 1999.

DETERMINATION OF HEALTH-RELATED QUALITY-ADJUSTED

TIME-TO-DISEASE PROGRESSION

The health-related QATTP of disease model for this invention expresses

progression-free time as an equally preferable amount of time spent in full health. This is achieved by using patient-reported health-related QoL, as measured for the duration of observation or progression-free interval, to weight progression-free time. These data were collected from randomized patients having hormone refractory prostate cancer (HRPCa) with the following validated instruments: the European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-30) and the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-G) and its prostate cancer-specific module (FACT-P).

Patients received treatment with 10 mg (N=89) or 2.5 mg (N=95) of atrasentan or placebo (N=104) until experiencing a clinical event indicative of disease progression such as palliative opiate treatment of new bone or visceral pain, palliative radiation treatment of new bone pain, or new tumor growth symptoms requiring intervention or treatment with chemotherapy.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

Patient-reported health-related QoL data were collected with the EORTC QLQ-30 and the FACT-G and FACT-P, both of which were administered at baseline, at six week intervals and at each patient's final visit. The results from the 10 mg and 2.5 mg treatment groups are reported relative to the placebo group.

5 A patient's transformed domain score and total score from both the EORTC QLQ-30 and FACT were used to weight the time-to-progression outcome data. Transformed domain scores ranged between 0 and 1, so the reported health-related QATTP of disease outcome was never larger than the actual time-to-progression. The methods used for converting domain scores to weight adjustments are shown in TABLE 1.

10

WO 02/085351

PCT/US02/11397

TABLE 1
TRANSFORMATION OF HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE INSTRUMENT
DOMAIN SCORES TO WEIGHTED ADJUSTMENTS

INSTRUMENT AND DOMAIN NAME	DOMAIN SCORE RANGE	CONVERSION METHOD TO UNIT SCALE
EORTC Physical Functioning, Emotional Functioning, Role Functioning, Social Functioning, Cognitive Functioning, and Global Score ^a	0-100	Domain Score/100
EORTC Pain, Fatigue, Nausea and Vomiting, Appetite Loss, Dyspnea, Sleep Disturbance, Diarrhea, Constipation ^b	0-100	1-(Domain Score/100)
FACT Physical, Social/Family, Functional Well-being ^a	0-28	<u>Domain Score-Lowest Domain Score</u> <u>Domain Score Range</u>
FACT Emotional Well-being ^a	0-20	<u>Domain Score-Lowest Domain Score</u> <u>Domain Score Range</u>
FACT-G ^a	0-112	<u>Domain Score-Lowest Domain Score</u> <u>Domain Score Range</u>
FACT-P ^a	0-48	<u>Domain Score-Lowest Domain Score</u> <u>Domain Score Range</u>
FACT-Total ^a	0-160	<u>Domain Score-Lowest Domain Score</u> <u>Domain Score Range</u>

WO 02/085351

PCT/US02/11397

^a A higher score means a better health-related QoL. A higher transformed score means improved health-related QoL.

^b A higher score means a worse health-related QoL. A higher transformed score means improved symptoms.

5 Possible scores for the fourteen EORTC domains each range between 1 and 100. For six domains (physical, emotional, role, social, and cognitive functioning and global score), a higher score means a better health-related QoL. These six scores were transformed to weights by dividing the patient-reported scores by 100.

10 For the remaining eight EORTC domains, a higher score indicates worse symptoms (a worse health-related QoL). These domains are pain, fatigue, nausea and vomiting, appetite loss, dyspepsia, sleep disturbance, diarrhea, and constipation. These eight scores were converted to weight adjustments by dividing them by 100 and subtracting the result from the integer 1 to provide consistent directionality of response. FACT domain scores were converted to weights using the linear affine transformation

15 suggested in *SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide*.

Each patient's health-related QATTP of disease was computed as the sum of the health-related QoL weights multiplied by the duration for which that patient experienced that health-related QoL.

16 If a patient experienced a clinical event between two health-related QoL assessments, the set of health-related QoL domain scores immediately prior to the event were carried forward to the time of the clinical event. The mean and median health-related QATTP of disease outcomes were then estimated using Kaplan-Meier product limit methodology (*Journal of the American Statistical Association*, vol. 53, 1958, pp 457-481). The area under a Kaplan-Meier survival curve conveys an estimated mean health-related QATTP of disease. This analysis was applied to both intent-to-treat and per protocol population data. All health-related QATTP of disease comparisons between atrasentan and placebo treatment groups were based on a log-rank test with statistical significance at an α of 0.05.

20 Results of the Kaplan-Meier product limit survival method analysis are reported in TABLE 2 (Intent to Treat) and TABLE 3 (Per Protocol Population). Mean and median health-related QATTP of disease are shown by treatment group. Log-rank tests comparing the differences between treatment groups are also reported.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

The Kaplan-Meier product limit method may provide biased results if study data are obtained under certain conditions such as staggered entry of subjects into the study and/or incomplete follow-up (*Biometrics*, 1989; 5:781-795). Thus, a second analysis was implemented to verify that the conclusions derived from the Kaplan-Meier method would remain robust to the length of follow-up. The assumption was that all patients were followed for one year. Patients who discontinued from the study prior to one year of observation had their last observation for all health-related QoL domains carried forward through the remainder of the year. Similarly, patients who had not completed one year of observation had their health-related QoL data carried forward through one year. If the patient experienced a clinical event within the one year period, the last observation was not carried forward. The Area under the Curve (AUC) value for each domain was computed by multiplying the health-related QoL domain score by the respective duration of that score. Finally, AUC values were aggregated across all subjects within each respective treatment group (atrasentan (10 mg), atrasentan (2.5 mg), and placebo). Aggregated AUC values for each domain were compared for differences between treatment groups using a t-test.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

TABLE 2
QUALITY-ADJUSTED TIME-TO-PROGRESSION OF DISEASE
(INTENT TO TREAT DATA)

QoL Domain Score Used for Adjusting Time-to Progression	QATTP of Disease						P-Value		
	Median (days)			Mean (days)			Log Rank Comparison		
	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	PL	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	PL	Health-Related QATTP of Disease ^a	vs. 2.5 mg	vs. PL ^b
EORTC Physical Functioning	119	118	137	164	172	86	0.796	0.091	0.118
EORTC Emotional Functioning	125	133	147	167	177	115	0.770	0.239	0.225
EORTC Role Functioning	123	128	145	180	176	106	0.863	0.160	0.205
EORTC Social Functioning	135	142	151	190	184	112	0.722	0.106	0.209
EORTC Cognitive Functioning	138	151	151	163	180	106	0.920	0.214	0.246
EORTC Pain	127	133	139	172	179	106	0.753	0.119	0.170
EORTC Fatigue	104	109	134	153	165	97	0.847	0.169	0.222
EORTC Nausea & Vomiting	156	162	169	201	195	129	0.655	0.165	0.323
EORTC Appetite Loss	146	151	161	175	186	118	0.616	0.157	0.309
EORTC Dyspnea	123	141	153	177	173	101	0.628	0.200	0.425
EORTC Sleep Disturbance	123	127	143	158	172	102	0.933	0.253	0.249
EORTC Diarrhea	176	178	169	185	198	129	0.733	0.201	0.270
EORTC Constipation	132	142	153	189	180	127	0.841	0.214	0.297
EORTC Global Score	103	104	119	141	159	93	0.928	0.245	0.242
FACT Physical Well Being	127	135	151	184	181	117	0.736	0.176	0.283
FACT Emotional Well Being	127	133	146	163	180	112	0.888	0.251	0.260
FACT Social/Family Well Being	121	126	141	147	160	104	0.771	0.277	0.380
FACT Functional Well Being	98	111	134	140	161	98	0.943	0.382	0.318
FACT-G	123	129	143	160	172	112	0.835	0.208	0.290
FACT-P	107	115	122	135	152	87	0.770	0.202	0.273
FACT Total	117	125	137	152	165	105	0.796	0.191	0.279

WO 02/085351

PCT/US02/11397

^aP-Values from Kaplan-Meier log-rank test of differences in health-related QATTP of disease curves.

At. is atrasentan.

Pl. is placebo.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

TABLE 3
QUALITY-ADJUSTED TIME-TO-PROGRESSION
(PER PROTOCOL DATA)

QoL Domain Score Used for Adjusting Time-to-progression	QATT P of Disease						P-Value		
							Log Rank Comparison		
	Median (days)			Mean (days)			Health-Related QATT P of Disease ^a		
	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	Pl.	At. (10 mg)	At. (2.5 mg)	Pl.	10 mg vs. 2.5 mg ^b	10 mg vs. Pl.*	2.5 mg vs. Pl.*
EORTC Physical Functioning	127	124	85	168	181	128	0.932	0.019*	0.014*
EORTC Emotional Functioning	134	143	110	169	186	135	0.856	0.038*	0.021*
EORTC Role Functioning	128	142	100	187	185	134	0.944	0.030*	0.024*
EORTC Social Functioning	141	156	106	196	192	140	0.811	0.017*	0.025*
EORTC Cognitive Functioning	144	156	106	159	190	142	0.944	0.040*	0.031*
EORTC Pain	137	142	109	178	188	130	0.864	0.021*	0.021*
EORTC Fatigue	111	127	97	158	174	125	0.980	0.042*	0.032*
EORTC Nausea & Vomiting	168	178	127	207	206	158	0.792	0.029*	0.042*
EORTC Appetite Loss	146	162	118	179	196	150	0.731	0.027*	0.040*
EORTC Dyspnea	132	142	98	182	189	145	0.738	0.060	0.119
EORTC Sleep Disturbance	127	137	101	162	179	131	0.960	0.043*	0.030*
EORTC Diarrhea	184	184	127	188	209	159	0.892	0.037*	0.029*
EORTC Constipation	141	151	120	198	190	145	0.935	0.049*	0.047*
EORTC Global Score	106	124	90	145	167	113	0.975	0.057	0.038*
FACT Physical Well Being	130	148	112	190	191	142	0.835	0.036*	0.039*
FACT Emotional Well Being	131	147	107	168	188	137	0.995	0.053	0.035*
FACT Social/Family Well Being	126	143	102	151	169	131	0.912	0.059	0.049*
FACT Functional Well Being	113	111	96	144	168	126	0.960	0.119	0.056
FACT-G	130	143	105	165	180	135	0.957	0.047*	0.040*
FACT-P	111	117	81	139	160	115	0.909	0.038*	0.035*
FACT Total	127	135	102	157	174	129	0.922	0.040*	0.035*

WO 02/085351

PCT/US02/11397

^aP-Values from Kaplan-Meier log-rank test of differences in health-related QATTP of disease curves.

* Significant at p<0.05.

At. is atrasentan.

5 PI. is placebo.

The data in TABLE 2 show significantly longer (p<0.05) mean health-related QATTP's of disease for all health-related QoL domains except dyspnea, global score, emotional well-being, and social well-being in the 10 mg atrasentan treatment group. In the dyspnea, global score, emotional well-being, and social well-being domains, the trend favored the 10 mg atrasentan treatment group (p<0.10). The 2.5 mg atrasentan treatment group also produced longer mean health-related QATTP of disease. Log rank tests showed these results to be statistically significant for all health-related QoL domains except dyspnea and functional well-being; and there were no statistical differences noted between the atrasentan treatment groups for any health-related QoL domain.

The data in TABLE 3 show both delays and improvement in the mean health-related QATTP's of disease in the both 10 mg and 2.5 mg atrasentan treatment groups.

The AUC analysis results were consistent with the health-related QATTP analyses 10 in TABLES 2 and 3. For the Intent to Treat population (TABLE 2), atrasentan treatment and placebo groups showed no statistical differences. The AUC analysis of the per-protocol population showed strong trends in favor of the atrasentan treatment groups in every health-related QoL domain score when compared to placebo. The responses in the 10 mg and 2.5 mg treatment groups were not statistically differentiable.

15 The AUC for the health-related QoL domain scores for physical functioning, social functioning, and pain were significantly longer (p<0.05) for atrasentan. Similarly, the 2.5 mg atrasentan group showed significantly improved AUC results except for dyspnea, social/family, functional well-being, and FACT-P domain scores.

The impact of the 10 mg and 2.5 mg atrasentan treatment on the patients' perceived 20 health-related QoL was also addressed. Patient-reported health-related QoL data has validity for two reasons: the perception of health is stated by the patient directly, and multidimensional health-related QoL instruments provide a more complete and balanced assessment of patients' health status. It was found that after adjusting for health-related QoL effects, both 10 mg and 2.5 mg atrasentan therapies offered longer health-related

WO 02/085351

PCT/US02/11397

QATTIP over placebo in the per protocol population. These gains in the health-related QATTIP were robust over a wide range of health-related QoL domain weighting and were consistently observed using the EORTC and FACT as the two health-related QoL instruments. For the intent-to-treat population, there were no statistically significant differences in the QATTIP across treatment groups. This finding is consistent with the fact that, for the intent-to-treat population, no statistically significant differences were observed in either the time to disease or PSA progression across treatment groups.

Additional AUC analyses showed that after adjusting for possible bias induced by unequal lengths of follow-up and the staggered entry of subjects, the findings produced by 10 the Kaplan-Meier methods were confirmed.

Thus, both the health-related QoL and the health-related QATTIP of disease in patients with prostate cancer are favorably modulated by administration of an ET antagonist, preferably an ET_A antagonist such as atrasentan.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A method for sustaining the health-related quality of life in a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin receptor antagonist.
5
2. A method for improving the health-related quality of life in a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin receptor antagonist.
10
3. A method for sustaining the health-related quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin receptor antagonist.
15
4. A method for improving the quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin receptor antagonist.
20
5. A method for extending the quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient with prostate cancer comprising administering thereto a therapeutically effective amount of an endothelin receptor antagonist.
25
6. The method of claims 1, 2, 3, 4, or 5 in which the health-related quality of life comprises domains of physical functioning, emotional functioning, social/family functioning, role functioning, cognitive functioning, self-perception, and other domains relating to patients with prostate cancer, the other domains comprising pain, fatigue, nausea and vomiting, change in appetite, dyspnea, sleep disturbance, diarrhea, constipation, urinary function, and change in weight, the domains being assessed by the patient.
30
7. The method of claims 1, 2, 3, 4, or 5 in which the endothelin receptor antagonist is administered at or near the beginning of prostate cancer progression.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

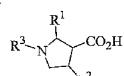
8. The method of claims 1, 2, 3, 4, or 5 in which the endothelin receptor antagonist is administered toward the end of prostate cancer progression.

9. The method of claims 1, 2, 3, 4, or 5 in which the therapeutically effective amount of the endothelin receptor antagonist is between about 1 mg per day to about 25 mg per day.

10. The method of claim 9 in which the endothelin receptor antagonist is administered once or twice per day without missing a day.

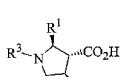
11. The method of claim 10 in which the endothelin receptor antagonist is an endothelin A receptor antagonist.

12. The method of claim 11 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a



(I)-a

or a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b



(I)-b,

or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of prodrug of either, in which R¹ and R² are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or alkyl substituted with one cycloalkyl, halo, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -OH, or -O(alkyl) substituent;

R³ is R⁴SO₂R⁵- or R⁴C(O)R⁵;

R⁴ is alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, -NR⁶R⁷, alkyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents, or alkenyl independently substituted with one or

WO 02/085351

PCT/US02/11397

two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -N(H)(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents;

R⁵ is a covalent bond, alkylene, -N(H)(alkylene)-, or -N(alkyl)(alkylene)-, the latter two of which are drawn from left or right, and

5 R⁶ and R⁷ are independently hydrogen, alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents.

10 13. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,

15 ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

14. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,

((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

25 15. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,

((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)lsulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

16. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is

5 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

17. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or

15 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

18. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

25 19. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl,

30 ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

20. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.
21. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.
22. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.
- 25 23. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

24. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; 5 and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

25. The method of claim 12 in which the endothelin A receptor antagonist is
 10 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(aminocarbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-(((N-propenyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-(((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-2-methylpropyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,4-benzodioxol-6-yl)-
 25 1-(((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-butyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(((N,N-bis(3-methylbutyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dipentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-methyl-N-pentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-diisobutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-hexyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-diethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(((N,N-dipropylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-isobutyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-((isopropyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-ethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-(2,2-dimethylpropyl)-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 20 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-methylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-methyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-(((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 30 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((R,S)-2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
S
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-butyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
15
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-(2-(N-butyl-N-((butyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-hydroxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(2-methylpropyl)-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
25
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((ethyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(isopropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(2-((N-(2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(heptyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-(2-(N-(hexyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-ethylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(3-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)propyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-butyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 20 trans,trans-2-(2-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-(2-(N-(hexyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-hexyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 30 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-heptyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((3-methylbutyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(2-methylpropyl)-N-((pentyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(N-(non-5-ylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(2-(N-((2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dihexylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(hept-4-yl)amino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 trans,trans-2-(2-propylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-ethylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-(2-methylpropyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methyl-(E)-pent-3-en-1-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 25 trans,trans-2-(2-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2,4-trimethyl-3-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonylmethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-(4-aminobutyl)-N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-(((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 15 acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, or
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 20 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.

26. The method of claim 25 in which the endothelin A receptor antagonist is
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 25 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

(2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, or
(2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
5 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.

27. The method of claim 26 in which the endothelin A receptor antagonist is
(2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
10 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.

28. A method for determining modulation of the health-related quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient undergoing endothelin antagonist chemotherapy for prostate cancer,
15 the method comprising the steps of:
(a) providing a patient population;
(b) administering to each member of the patient population either a therapeutically effective amount of an ET receptor antagonist or placebo;
(c) measuring the health-related QoL domains of each patient over a period of
20 time to provide a health-related QATTP of disease for each patient in the patient population;
and
(d) determining the health-related QATTP for each health-related QoL domain and the sum of the mean or median health-related QATTP's of disease for the patient
25 population.

29. The method of claim 28 in which the patient population comprises about 280 patients with prostate cancer.

30. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist sustains the health-related quality-adjusted time-to-progression of disease in the patient with prostate cancer.

WO 02/085351

PCT/US02/11397

31. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist extends the health-related quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient with prostate cancer.

5 32. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist improves the health-related quality-adjusted time-to-progression of disease in a patient with prostate cancer.

10 33. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist is administered at or near the beginning of prostate cancer progression.

34. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist is administered toward the end of prostate cancer progression.

15 35. The method of claim 28 in which the health-related quality of life domains comprise physical functioning, emotional functioning, social/family functioning, role functioning, cognitive functioning, self-perception, and other domains relating to patients with prostate cancer, the other domains comprising pain, fatigue, nausea and vomiting, change in appetite, dyspnea, sleep disturbance, diarrhea, constipation, urinary function, 20 and change in weight, the domains being assessed by the patient.

36. The method of claim 28 in which the period of time is about six weeks after the beginning of the treatment.

25 37. The method of claim 28 in which the therapeutically effective amount of the endothelin receptor antagonist is between about 1 mg per day to about 25 mg per day.

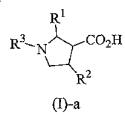
38. The method of claim 37 in which the endothelin receptor antagonist is administered once or twice per day without missing a day.

30 39. The method of claim 28 in which the endothelin receptor antagonist is an endothelin A receptor antagonist.

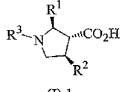
WO 02/085351

PCT/US02/11397

40. The method of claim 28 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a



5 or a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b



or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of prodrug of either, in which

10 R^1 and R^2 are independently alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, aryl, heteroaryl, or alkyl substituted with one cycloalkyl, halo, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, -OH, or -O(alkyl) substituent;

R^3 is $R^4SO_2R^5$ or $R^4C(O)R^5$;

R^4 is alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, -NR⁶R⁷, alkyl independently substituted

15 with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents, or alkenyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents;

R^5 is a covalent bond, alkylene, -N(H)(alkylene)-, or -N(alkyl)(alkylene)-,

20 the latter two of which are drawn from left or right, and

R^6 and R^7 are independently hydrogen, alkyl, -(CH₂)alkenyl, -(CH₂)alkynyl, cycloalkyl, aryl, or alkyl independently substituted with one or two cycloalkyl, aryl, heteroaryl, heterocyclyl, halo, -OH, -O(alkyl), -OCH₂CF₃, -OCH₂CF₂CF₃, -NH₂, -NH(alkyl), or -N(alkyl)₂ substituents.

25

41. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a

WO 02/085351

PCT/US02/11397

prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

5

42. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

43. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

44. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((penty)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

45. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a

WO 02/085351

PCT/US02/11397

prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

5

46. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; 10 and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

47. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 20 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

48. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; 25 and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

49. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a

WO 02/085351

PCT/US02/11397

prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

5

50. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 2,2-dimethylpentyl; R² is 10 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

51. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 3-fluoro-4-methoxyphenyl; R² is 15 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

52. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is a compound having formula (I)-a with the relative or absolute stereochemistry shown in the compound having formula (I)-b, or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof, in which R¹ is 4-methoxyphenyl; R² is 20 7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl; and R³ is ((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl, ((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl, or 2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl.

53. The method of claim 40 in which the endothelin A receptor antagonist is 30 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(((N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(aminocarbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-propenyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-(((N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-2-methylpropyl)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,4-benzodioxol-6-yl)-
 1-(((N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,4-benzodioxol-6-yl)-
 1-(((N-methyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-(((N-butyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-bis(3-methylbutyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-(((N,N-dipentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-methyl-N-pentylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-(((N-hexyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(((N,N-diethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dipropylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-isobutyl-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((isopropyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-ethylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-(2,2-dimethylpropyl)-N-methylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-methylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-methyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4R)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-((1R)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3S,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((1S)-1-(N,N-dipropylamino)carbonyl)but-1-yl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 20 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-((R,S)-2-(N,N-dibutylamino)carbonyl)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-pentyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 30 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-butyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-propyl-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-butyl-N-(butyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-hydroxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(2-methylpropyl)-N-((propyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(ethyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(isopropyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(heptyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 25 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(hexyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-ethylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-propyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((butyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-(3-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)propyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-butyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 10 trans,trans-2-(3-methylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(hexyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-hexyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 15 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N-butyl-N-propylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-heptyl-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-(2-(N-((3-methylbutyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-(2-(N-(2-methylpropyl)-N-((pentyl)sulfonyl)amino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(N-(non-5-ylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((2-methylpropyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dihexylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(hept-4-yl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-propylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 5 trans,trans-2-(3-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-ethylbutyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 10 1-(2-(N-(butyl)sulfonyl)-N-(2-methylpropyl)aminoethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(3-methyl-(E)-pent-3-en-1-yl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2-methylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 trans,trans-2-(2,2-dimethylphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2,4-trimethyl-3-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-((N-(4-aminobutyl)-N-butylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 trans,trans-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-(pentyl)sulfonyl)-N-propylaminoethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 30 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,

WO 02/085351

PCT/US02/11397

- (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 5 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, or
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.
- 10 54. The method of claim 53 in which the endothelin A receptor antagonist is
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2R,3R,4S)-2-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-(2-(N-((pentyl)sulfonyl)-N-propylamino)ethyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 15 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethylpentyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 (2S,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 20 1-((N-butyl-N-(4-(dimethylamino)butyl)amino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic
 acid,
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid, or
 (2S,3R,4S)-2-(2,2-dimethyl-(E)-pent-3-enyl)-4-(7-methoxy-1,3-benzodioxol-5-yl)-
 25 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.
55. The method of claim 54 in which the endothelin A receptor antagonist is
 (2R,3R,4S)-2-(4-methoxyphenyl)-4-(1,3-benzodioxol-5-yl)-
 30 1-((N,N-dibutylamino)carbonyl)methyl)pyrrolidine-3-carboxylic acid,
 or a therapeutically acceptable salt, prodrug, or salt of a prodrug thereof.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/11397
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4025 A61P13/08 A61P35/04		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE BIOSIS 'Online! BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; March 2001 (2001-03) ZONNENBERG BERNARD ET AL: "Atrasentan suppresses tumor induced bone remodeling in men with hormone refractory prostate cancer (HRPCa)." Database accession no. PREV200100391858 XP002207227 abstract -& JOHNSTON C: "AACR: Atresentan Slows Bone Damage in Men with Hormone-Refractory Prostate Cancer" DOCTOR'S GUIDE TO MEDICAL & OTHER NEWS, 'Online! 30 March 2001 (2001-03-30), pages 1-2, XP002207226 Retrieved from the Internet: <URL: http://www.docguide.com/dg.nsf/PrintP rint/35D3AA7A5F26973A85256A1F0055BF5F> -/-	1-55
X	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents :		
'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		
'E' earlier document but published on or after the international filing date		
'L' document which may throw doubts on priority, claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		
'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual compilation of the international search	Date of mailing of the international search report	
23 July 2002	14/08/2002	
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-3016, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Borst, M	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/US 02/11397
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>'retrieved on 2002-07-23! --</p> <p>WO 99 06397 A (ABBOTT LAB) 11 February 1999 (1999-02-11)</p> <p>page 754, line 4-19; claim 40, 75 -----</p>	1-8, 11-36, 39-55
X	<p>CRAWFORD E D ET AL: "OVERVIEW: HORMONE REFRACTORY PROSTATE CANCER" UROLOGY, BELLE MEAD, NJ, US, vol. 54, no. 6A, SUPPL, December 1999 (1999-12), pages 1-7, XP001057652 ISSN: 0090-4295 paragraph bridging page 4 and 5 -----</p>	1-8, 28-36

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

<p align="center">INTERNATIONAL SEARCH REPORT</p>	International application No. PCT/US 02/11397				
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)					
<p>This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 1-55 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition (Rule 39.1(iv) PCT). 2. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: 3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 					
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)					
<p>This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims. 2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee. 3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.: 4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 					
<p>Remark on Protest</p> <table style="margin-left: 20px;"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>		<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.				
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.				

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1998)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members			
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9906397	A 11-02-1999	US 6162927 A AU 8592198 A BG 104216 A BR 9815296 A CN 1301264 T EP 1003740 A2 JP 2001512119 T NO 20000542 A PL 342500 A1 SK 1452000 A3 TR 200000993 T2 TR 200101233 T2 TR 200101234 T2 WO 9906397 A2 US 6380241 B1 ZA 9806908 A	19-12-2000 22-02-1999 29-12-2000 20-11-2001 27-06-2001 31-05-2000 21-08-2001 04-04-2000 04-06-2001 10-05-2001 21-12-2000 21-06-2002 21-06-2002 11-02-1999 30-04-2002 26-04-1999

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
C 0 7 M 7:00 C 0 7 M 7:00

(81) 指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN, TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE, GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,P L,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100124855

弁理士 坪倉 道明

(72) 発明者 シン,アミタブ

アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、クレアーウッド・レイン・7398

(72) 発明者 パドリー,ロバート・ジエイ

アメリカ合衆国、イリノイ・60044、レイク・ブラフ、モフェット・ロード・770

(72) 発明者 アシュラフ,タラット

アメリカ合衆国、イリノイ・60061、バーノン・ヒルズ、ノース・セント・アンドリューズ・ドライブ・1725

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB01 CC81 DD03 EE01

4C084 AA17 NA05 NA06 ZB261

4C086 AA01 AA02 BC07 GA07 GA13 GA16 NA05 NA06 NA15 ZB26