(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518350
(P2025-518350A)
(43)公表日　令和7年6月12日(2025.6.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/196 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/196	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*9/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/496 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全59頁）

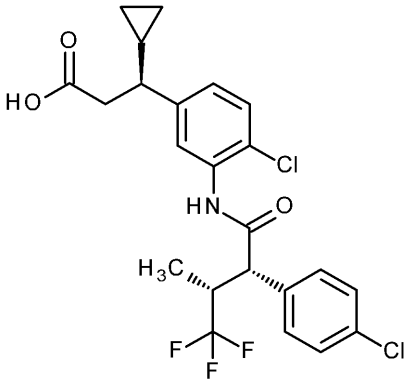
(21)出願番号　特願2024-571855(P2024-571855)
(86)(22)出願日　令和5年6月7日(2023.6.7)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月3日(2025.2.3)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/065171
(87)国際公開番号　WO2023/237577
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　22178111.5
(32)優先日　令和4年6月9日(2022.6.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　313006625
バイエル・アクチエンゲゼルシヤフト
ドイツ連邦共和国、５１３７３・レーフエルクーゼン、カイザー－ヴイルヘルム－アレー・１
(74)代理人　100114188
弁理士　小野 誠
(74)代理人　100119253
弁理士　金山 賢教
(74)代理人　100124855
弁理士　坪倉 道明
(74)代理人　100129713
弁理士　重森 一輝
(74)代理人　100137213
弁理士　安藤 健司
最終頁に続く

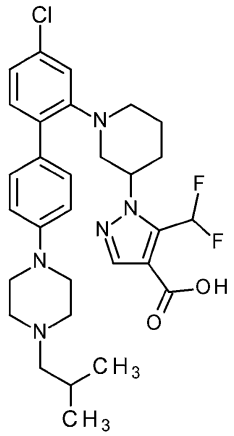
(54)【発明の名称】　女性における駆出率が維持された心不全の治療に使用するための可溶性グアニル酸シクラーゼアクチベーター

(57)【要約】
本発明は、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための、可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）アクチベーター、好ましくは（３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルンカシグアト）および／または置換ピラゾロピペリジンカルボン酸、好ましくは、１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－｛４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物または１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロ－メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）からなるリストから選択されるもの、ならびに女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防における使用のための医薬を調製するためのその使用に関する。

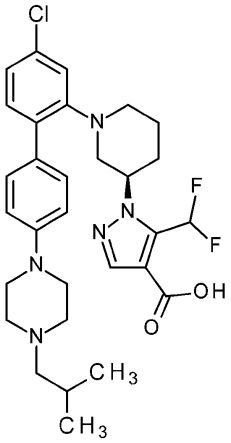
【特許請求の範囲】
【請求項１】
【化１】



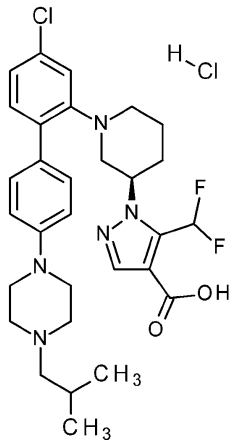
（Ｉ）、



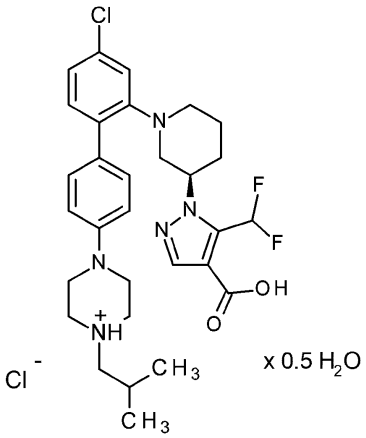
（ＩＩ）、



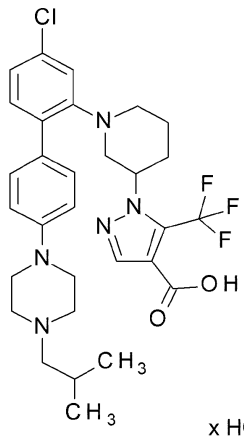
（ＩＩＩ）、



（ＩＶ）、



（Ｖ）、



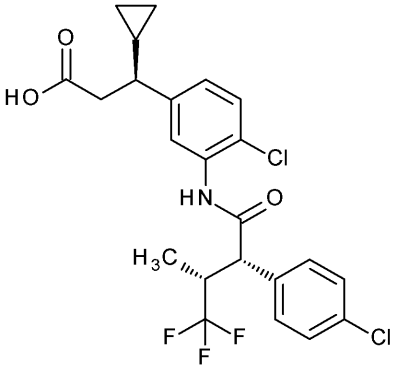
（ＶＩ）

からなる群から選択される、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つ。

【請求項２】

女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（Ｉ）

【化２】



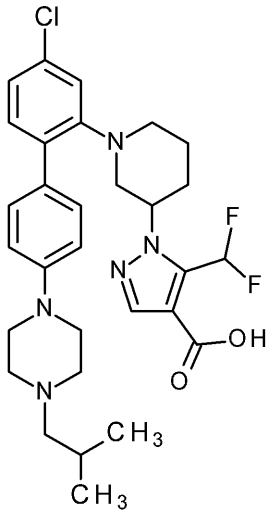
（Ｉ）

の請求項１に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つ。

【請求項３】

女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＩ）

【化３】



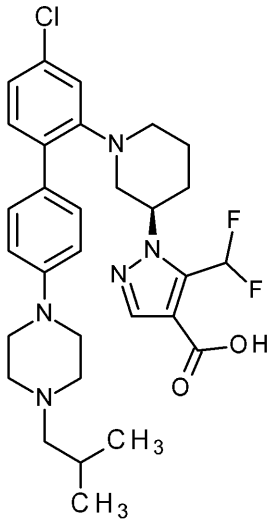
（ＩＩ）

の請求項１に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つ。

【請求項４】

女性における駆出率が保存された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＩＩ）

【化４】



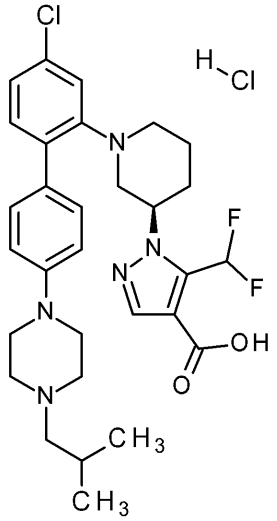
（ＩＩＩ），

の請求項１に記載の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つ。

【請求項５】

女性における駆出率が保存された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＶ）

【化５】



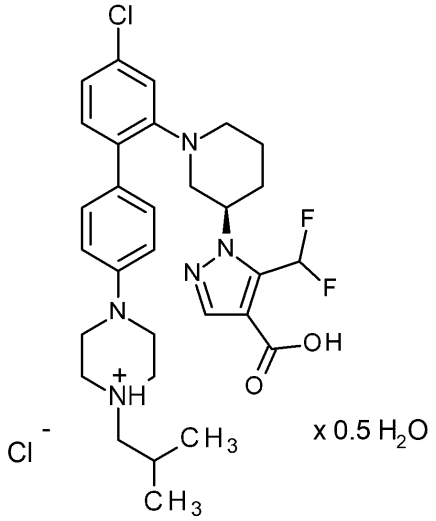
（ＩＶ）

の請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

女性における駆出率が保存された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（Ｖ）

【化６】



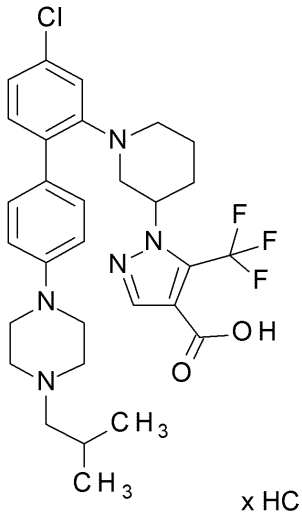
（Ｖ）

の請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

女性における駆出率が保存された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＶＩ）

【化７】



（ＶＩ）

の請求項１に記載の化合物。

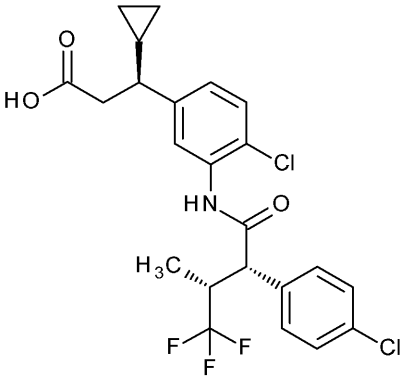
【請求項８】

請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物を、不活性、非毒性、薬学的に好適な賦形剤と組み合わせて含む、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、医薬。

【請求項９】

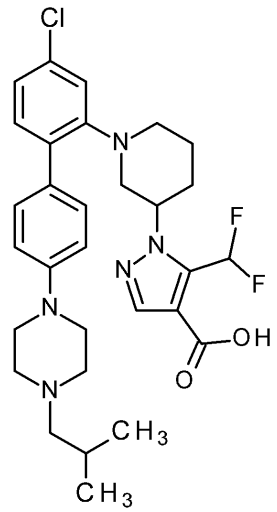
０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは３０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの活性成分を含む、請求項８に記載の医薬。

【請求項１０】
０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは３０ｍｇ～１２０ｍｇの式（Ｉ）
【化８】



（Ｉ）

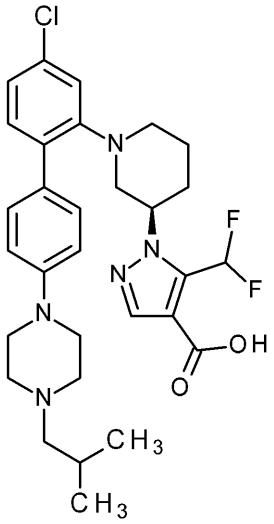
の化合物を含む、請求項９に記載の医薬。
【請求項１１】
０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＩ）
【化９】



（ＩＩ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを含む、請求項９に記載の医薬。
【請求項１２】
０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＩＩ）

【化１０】



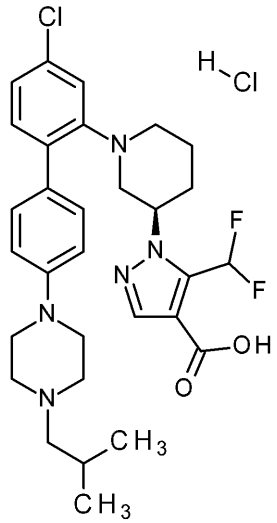
（ＩＩＩ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを含む、請求項９に記載の医薬。

【請求項１３】

０．１～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＶ）

【化１１】



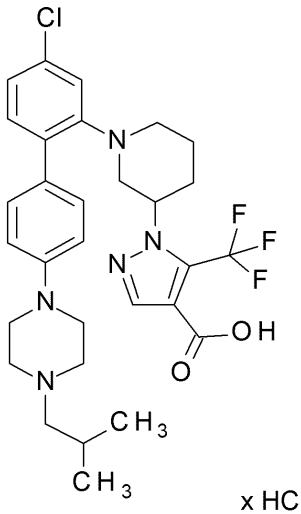
（ＩＶ）

の化合物を含む、請求項９に記載の医薬。

【請求項１４】

０．１～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＶＩ）

【化１２】



x HCl （ＶＩ）

の化合物を含む、請求項９に記載の医薬。

【請求項１５】

請求項１～７のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物または請求項９～１４のいずれか一項に記載の医薬の治療上の有効量の投与による、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、女性における駆出率（ＨＦｐＥＦ）が維持された心不全の治療および／または予防における使用のための可溶性グアニル酸シクラーゼ（ｓＧＣ）アクチベーター、好ましくは（３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルンカシグアト（ｒｕｎｃａｃｉｇｕａｔ））および／または置換ピラゾロピペリジンカルボン酸、好ましくは１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物または１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロ－メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）からなるリストから選択されるもの、および女性における駆出率（ＨＦｐＥＦ）が維持された心不全の治療および／または予防における使用のための医薬を調製するためのそれらの使用に関する。

【背景技術】

【０００２】

好適なｓＧＣアクチベーターは、以下の刊行物から公知である（以下の刊行物に開示される主題が、本明細書の開示の主題の一部も形成する）：

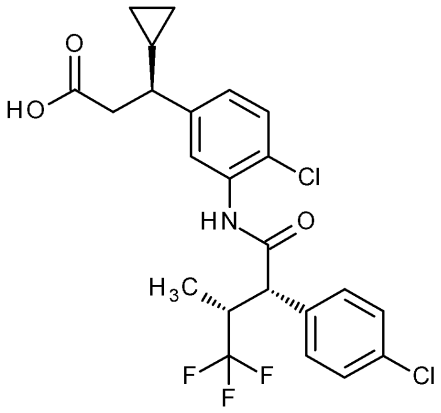
国際公開第２０１３／１５７５２８号、国際公開第２０１５／０５６６６３号、国際公開第２００９／１２３３１６号、国際公開第２０１６／００１８７５号、国際公開第２０１６／００１８７６号、国際公開第２０１６／００１８７８号、国際公開第２０００／０２８５１号、国際公開第２０１２／１２２３４０号、国際公開第２０１３／０２５４２５号、国際公開第２０１４／０３９４３４号、国際公開第２０１６／０１４４６３号、国際公開第２００９／０６８６５２号、国際公開第２００９／０７１５０４号、国際公開第２０１０／０１５６５２号、国際公開第２０１０／０１５６５３号、国際公開第２０１５／０３３３０７号、国際公開第２０１６／０４２５３６号、国際公開第２００９／０３２２４９号、国際公開第２０１０／０９９０５４号、国際公開第２０１２／０５８１３２号、米国特許出願公開第２０１０／０２１６７６４号、国際公開第０１／１９７７６号、国際公開第０１／１９７８０号、国際公開第０１／１９７７８号、国際公開第０２／０７０４５９号、国際公開第０２／０７０４６０号、国際公開第０２／０７０５１０号、国際公開第０２／０７０４６２号、国際公開第２００７／０４５３６６号、国際公開第２００７／０４５３６９号、国際公開第２００７／０４５４３３号、国際公開第２００７／０４５３７０号、国際公開第２００７／０４５３６７号、国際公開第２０１４／０１２９３５号、国際公開第２０１４／０１２９３４号、国際公開第２０１１／１４１４０９号、国際公開第２００８／１１９４５７号、国際公開第２００８／１１９４５８号、国際公開第２００９／１２７３３８号、国際公開第２０１０／１０２７１７号、国際公開第２０１１／０５１１６５号、国際公開第２０１２／０７６４６６号、国際公開第２０１２／１３９８８８号、国際公開第２０１３／１７４７３６号。

【０００３】

以下のｓＧＣアクチベーターは特に重要である：

式（Ｉ）

【化１】



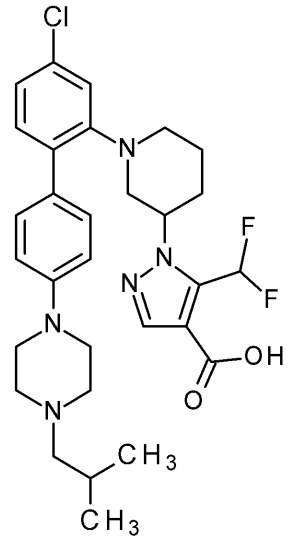
（Ｉ）

の（３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルンカシグアト）、これは、国際公開第２０１２／１３９８８８号に開示されている。

【０００４】

式（ＩＩ）

【化２】



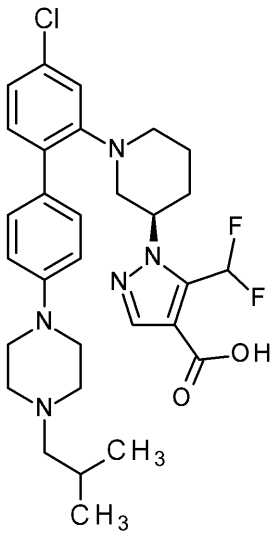
（ＩＩ）

の１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、これは、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されている。

【０００５】

式（ＩＩＩ）

【化３】



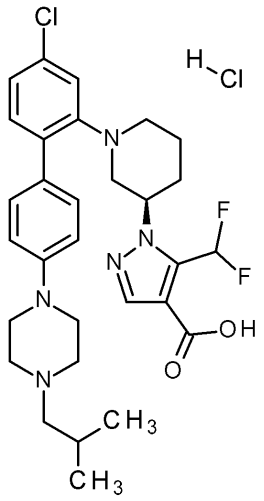
（ＩＩＩ）

の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、これは、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されている。

【０００６】

式（ＩＶ）

【化４】



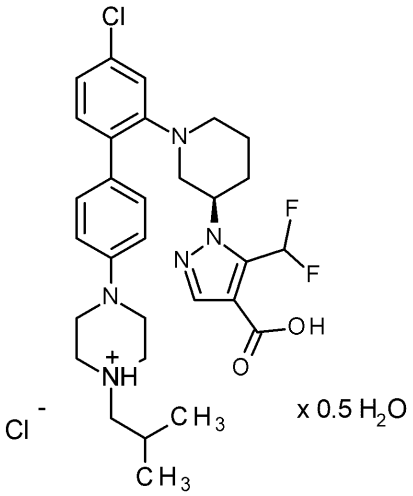
（ＩＶ）

の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩、これは、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されている。

【０００７】

式（Ｖ）

【化５】



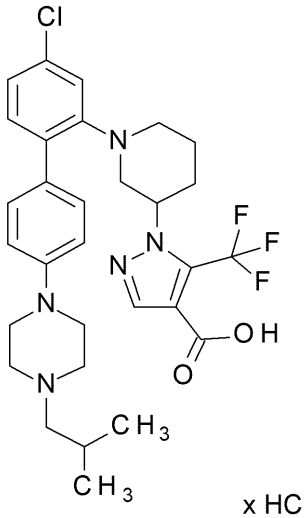
（Ｖ）

の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物、これは、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されている。

【０００８】

式（ＶＩ）

【化６】



x HCl （ＶＩ）

の１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）、これは、国際公開第２０２２／１２２９１４号に開示されている。

【０００９】

哺乳動物細胞における最も重要な細胞シグナル伝達系の１つは、環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）シグナル伝達である。内皮から放出され、ホルモンおよび機械的シグナルを伝達する一酸化窒素（ＮＯ）と共に、ＮＯ／ｃＧＭＰ系を形成する。グアニル酸シクラーゼは、グアノシン三リン酸（ＧＴＰ）からのｃＧＭＰの生合成を触媒する。今日までに明らかにされているこのファミリーの代表は、構造的特徴およびリガンドのタイプの両方に従って：ナトリウム利尿ペプチドによって刺激することができる粒子状グアニル酸シクラーゼ、およびＮＯによって刺激することができる可溶性グアニル酸シクラーゼ、の２つの群に分けることができる。可溶性グアニル酸シクラーゼは、調節部位の一部であるヘテロ二量体当たり１ヘムを含む２つのサブユニットから構成されている。ヘムドメイン（Ｈ－ＮＯＸ）は、ｓＧＣ活性化の前提条件である。ＮＯは、ヘムの鉄原子に結合することができ、したがって、酵素の活性を著しく増加させることができる。ヘムフリー調製物は、ＮＯによって刺激することができない。

【００１０】

ｃＧＭＰの産生およびそれから生じるホスホジエステラーゼ、イオンチャネルおよびプロテインキナーゼの調節を通して、グアニル酸シクラーゼは、種々の生理学的プロセス、特に平滑筋細胞の弛緩、血小板凝集および接着、ならびにニューロンシグナル伝達、ならびに線維性リモデリングおよび炎症において重要な役割を果たす。病態生理学的条件下では、ＮＯ／ｃＧＭＰ系が抑制され得、これは例えば、高血圧、血小板活性化、細胞増殖および線維症の増加、内皮機能不全、アテローム性動脈硬化症、狭心症、心不全、血栓症、脳卒中および心筋梗塞または慢性腎疾患をもたらし得る。

【００１１】

ＮＯには依存せず、生物におけるｃＧＭＰシグナル伝達経路に影響を及ぼすことを目的とする、このような障害を治療する可能な方法は、高い効率および副作用がほとんどないことが期待されるため、有望なアプローチである。

【００１２】

その効果がＮＯに基づく有機硝酸塩などの化合物は、今日まで、可溶性グアニル酸シクラーゼの治療的刺激にのみ使用されてきた。ＮＯは生物変換によって産生され、ヘムの中心鉄原子に結合することによって可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する。副作用に加

えて、耐性の発達は、この治療法の重大な欠点の１つである［Ｏ．Ｖ．Ｅｖｇｅｎｏｖら、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．５（２００６）、７５５］。

【００１３】

可溶性グアニル酸シクラーゼを直接的に刺激する、すなわちＮＯを事前に放出しない物質が近年同定されており、リオシグアト（ｒｉｏｃｉｇｕａｔ）およびベルイシグアト（ｖｅｒｉｃｉｇｕａｔ）が２０１３年および２０２１年に承認されている［Ｅｖｇｅｎｏｖら、同上、Ｓａｎｄｎｅｒ Ｐ、Ｚｉｍｍｅｒ ＤＰ、Ｍｉｌｎｅ ＧＴ、Ｆｏｌｌｍａｎｎ Ｍ、Ｈｏｂｂｓ Ａ、Ｓｔａｓｃｈ ＪＰ．Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｇｕａｎｙｌａｔｅ Ｃｙｃｌａｓｅ Ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｓ ａｎｄ Ａｃｔｉｖａｔｏｒｓ．Ｈａｎｄｂ Ｅｘｐ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２１；２６４：３５５－３９４。

【００１４】

ｓＧＣ刺激物質のこの物質クラスの共通の特徴は、ヘム含有ｓＧＣのＮＯ非依存性かつ選択的な活性化である。さらに、ＮＯと組み合わせたｓＧＣ刺激剤は、ニトロシル－ヘム複合体の安定化に基づいてｓＧＣ活性化に対して相乗効果を有する。ｓＧＣにおけるｓＧＣ刺激因子の正確な結合部位は依然として議論されているが、ヘムフリー酵素は、上述のｓＧＣ刺激因子によって刺激することができない［Ｅｖｇｅｎｏｖら、同上、Ｓａｎｄｎｅｒら、２０２１］。

【００１５】

しかし、ＮＯおよびヘム非依存性ｓＧＣアクチベーター（このクラスのプロトタイプとしてＢＡＹ５８－２６６７）が特定されている。これらの物質の一般的な特徴はそれらがＮＯと組み合わせて、それらが酵素活性化に付加的な効果しかもたず、酸化またはヘムフリー酵素の活性化がヘム含有酵素の活性化よりも著しく高いことである［Ｅｖｇｅｎｏｖら、同上；Ｊ．Ｐ．Ｓｔａｓｃｈら、Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３６（２００２）、７７３；Ｊ．Ｐ．Ｓｔａｓｃｈら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１１６（２００６）、２５５２、Ｓａｎｄｎｅｒら、２０２１］。

【００１６】

ここで、本発明に記載の化合物は同様に、ヘムフリー形態の可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化することができる。このことは、これらの新規なアクチベーターが、第一にヘム含有酵素においてＮＯとの相乗作用を有さないこと、第二にその作用が可溶性グアニル酸シクラーゼのヘム依存性阻害剤である１Ｈ－１，２，４－オキサジアゾロ［４，３－ａ］－キノキサリン－１－オン（ＯＤＱ）によって遮断されず、むしろこの阻害剤によって増強されるという事実によっても確認される［Ｏ．Ｖ．Ｅｖｇｅｎｏｖら、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．５（２００６）、７５５；Ｊ．Ｐ．Ｓｔａｓｃｈら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１１６（２００６）、２５５２参照］。ｓＧＣアクチベーターのルンカシグアト（Ｈａｈｎら、Ｄｒｕｇｓ Ｆｕｔｕｒｅ ４３（２０１８）、７３８、国際公開第２０１２／１３９８８８号）は、バイエル（ＢＡＹＥＲ）（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃｌｉｎｉｃａｌｔｒｉａｌｓ．ｇｏｖ／ＮＣＴ０４５０７０６１）によって開発中である。

【００１７】

健康および疾患におけるｓＧＣの酸化還元平衡についての我々の理解は、依然として非常に限られている。したがって、ｓＧＣアクチベーターの治療可能性は、まだ完全には明らかではない。しかしながら、酸化ストレスはｓＧＣ酵素をヘムフリーにする可能性があるので、ｓＧＣアクチベーターは広い治療可能性を有する可能性がある。

【００１８】

心不全（ＨＦ）は世界中で４０００万人を超える人々が罹患しており：駆出率が低下したＨＦ（ＨＦｒＥＦ）および駆出率が維持されたＨＦ（ＨＦｐＥＦ）の２つの主要なサブグループに分けることができる。心臓のポンプ機能の低下がＨＦｒＥＦの主な症状であり、一方、ＨＦｐＥＦ（左心室駆出率≧５０％）は、罹患心筋の弛緩能力の低下に起因する心臓の拡張期充満障害を特徴とする（Ａ．Ｒ．Ｓａｂｂａｔｉｎｉ、Ｇ．Ｋａｒａｒｉｇａｓ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０２０；７５（９）：１０７４－１０８

２）。ＨＦｐＥＦにおいて見られる特徴的な病態生理学的変化は、左心室肥大および心臓線維症であり、拡張期弛緩障害および左心室充満圧の増加（Ｍ．Ｒ．Ｚｉｌｅ、Ｃ．Ｆ．Ｂａｉｃｕ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｒｅｓ．２０１３；６（４）：５０１－５１５）、心筋細胞の硬直の増加、および全身性炎症をもたらす（Ｓ．Ｊ．Ｓｈａｈら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２０１６；１３４（１）：７３－９０）。ＨＦｐＥＦでは、肥満、腎機能障害、糖尿病、高血圧などの合併症が非常に多くみられる（Ａ．Ｒ．Ｓａｂｂａｔｉｎｉ、Ｇ．Ｋａｒａｒｉｇａｓ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０２０；７５（９）：１０７４－１０８２、総説）。ＨＦｐＥＦの年間死亡率は１０～３０％である（Ｃ．Ｗ．Ｙａｎｃｙら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０１３；６２（１６）：１４９５－１５３９）。ＨＦｐＥＦに罹患している患者の約３分の２は女性である（Ｄ．Ｃ．Ｓｃａｎｔｌｅｂｕｒｙ、Ｂ．Ａ．Ｂｏｒｌａｕｇ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０１１；２６（６）：５６２－５６８）。閉経後の女性は主にＨＦｐＥＦの影響を受けるので、生涯のこの時期のエストラジオールの減少が、ＨＦｐＥＦにおける左心室リモデリング、左心室肥大、および拡張機能障害の発症に寄与する可能性があると推測されている。これと一致して、閉経後の女性における左室肥大（Ｊ．Ｐ．Ｓｉｎｇｈら、Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．１９９９；８３（６）：１１３２－１１３４）ならびに拡張機能障害が、閉経後ホルモン療法によって改善され得ることが実証された。ＨＦｐＥＦの発症に寄与するいくつかの病理機構、例えば酸化ストレスの増加、内皮機能不全、動脈性高血圧、炎症、肥満、細胞外マトリックス沈着の増加、心房性ナトリウム利尿薬ペプチドおよび脳ペプチドのレベルの低下は、閉経前女性においてはエストラジオールによって阻害され、閉経期（エストラジオールが減少する場合）に活性化され、これが、女性が男性と比較してＨＦｐＥＦを発症しやすい理由を説明し得る（Ａ．Ｒ．Ｓａｂｂａｔｉｎｉ、Ｇ．Ｋａｒａｒｉｇａｓ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０２０；７５（９）：１０７４－１０８２、総説）。

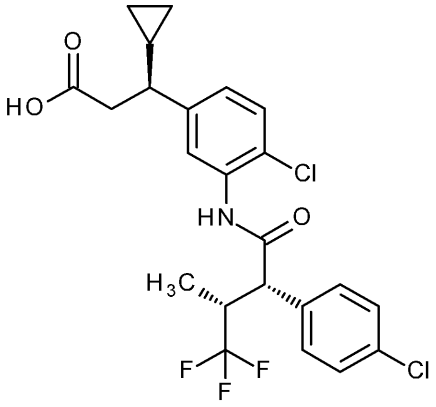
【００１９】

異なる作用機構を有する様々な薬物がＨＦｒＥＦの治療のために承認されているが、ＨＦｐＥＦにおける多くのアウトカム試験は失敗し、ごく最近になって、最初の２つの治療薬：エンレスト（Ｅｎｔｒｅｓｔｏ）（アンジオテンシン受容体遮断薬バルサルタン（ｖａｌｓａｒｔａｎ）とネプリライシン（ｎｅｐｒｉｌｙｓｉｎ）との組み合わせ）およびナトリウム－グルコース結合輸送体２阻害剤（ＳＧＬＴ２阻害剤）がＨＦｐＥＦのために承認された。ＨＦｐＥＦにおけるＥｎｔｒｅｓｔｏのアウトカム試験は、全体的に中立的であった（Ｓ．Ｄ．Ｓｏｌｏｍｏｎら、ＰＡＲＡＧＯＮ、Ｎｅｗ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１９；３８１（１７）：１６０９－１６２０）。事後解析では、２つの亜集団（女性と左室駆出率≦５７％の患者）において、主要複合エンドポイントにおける統計的に有意な相対リスク低下が認められた。２つのアウトカム試験（一つはＨＦｒＥＦについて実施したもの（Ｊ．Ｊ．Ｖ．ＭｃＭｕｒｒａｙら、ＰＡＲＡＤＩＧＭ、ＮｅｗＥｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１４；３７１（１１）：９９３－１００４）およびもう一つはＨＦｐＥＦについて実施したもの（Ｓ．Ｄ．Ｓｏｌｏｍｏｎら、Ｎｅｗ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１９；３８１：１６０９－１６２０））を組み合わせた事後分析に基づいて、左心室駆出率の特定の範囲内のエンレストの治療効果は、「生物学的に妥当である」と考えられたが（Ｓ．Ｄ．Ｓｏｌｏｍｏｎら、Ｎｅｗ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１９；３８１：１６０９－１６２０）、ＰＡＲＡＧＯＮにおいて観察された性別特異的な治療効果は無視された。しかし、これらのデータは、女性ＨｆｐＥＦ患者が慢性心不全治療に対して異なって応答し得ることを示唆し得る。罹患するのは主に女性であり、ＨｆｐＥＦ患者における高い疾患負担および死亡率を考慮すると、特に女性患者において、この疾患を治療する新薬に対する高い医学的必要性が依然として存在する。本発明の根底にある問題は、ＨｆｐＥＦに罹患している女性の治療のための新しい医薬の提供にある。

【００２０】

式（Ｉ）

【化７】



（Ｉ）

のｓＧＣアクチベーターである（３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルンカシグアト）、ならびにその医薬活性は、国際公開第２０１２／１３９８８８号に開示されている。しかしながら、この分子が、女性における駆出率（ＨｆｐＥＦ）が維持された心不全の治療に使用するのに好適な医薬であることは知られていない。

【先行技術文献】

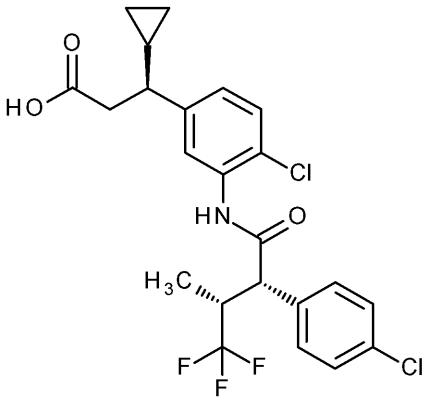
【特許文献】

【００２１】

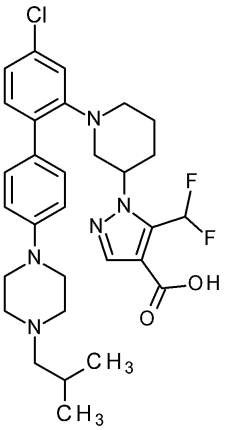
【特許文献１】国際公開第２０１３／１５７５２８号、
【特許文献２】国際公開第２０１５／０５６６６３号、
【特許文献３】国際公開第２００９／１２３３１６号、
【特許文献４】国際公開第２０１６／００１８７５号、
【特許文献５】国際公開第２０１６／００１８７６号、
【特許文献６】国際公開第２０１６／００１８７８号、
【特許文献７】国際公開第２０００／０２８５１号、
【特許文献８】国際公開第２０１２／１２２３４０号、
【特許文献９】国際公開第２０１３／０２５４２５号、
【特許文献１０】国際公開第２０１４／０３９４３４号、
【特許文献１１】国際公開第２０１６／０１４４６３号、
【特許文献１２】国際公開第２００９／０６８６５２号、
【特許文献１３】国際公開第２００９／０７１５０４号、
【特許文献１４】国際公開第２０１０／０１５６５２号、
【特許文献１５】国際公開第２０１０／０１５６５３号、
【特許文献１６】国際公開第２０１５／０３３３０７号、
【特許文献１７】国際公開第２０１６／０４２５３６号、
【特許文献１８】国際公開第２００９／０３２２４９号、
【特許文献１９】国際公開第２０１０／０９９０５４号、
【特許文献２０】国際公開第２０１２／０５８１３２号、
【特許文献２１】米国特許出願公開第２０１０／０２１６７６４号、
【特許文献２２】国際公開第０１／１９７７６号、
【特許文献２３】国際公開第０１／１９７８０号、
【特許文献２４】国際公開第０１／１９７７８号、
【特許文献２５】国際公開第０２／０７０４５９号、
【特許文献２６】国際公開第０２／０７０４６０号、
【特許文献２７】国際公開第０２／０７０５１０号、

【特許文献２８】国際公開第０２／０７０４６２号、
【特許文献２９】国際公開第２００７／０４５３６６号、
【特許文献３０】国際公開第２００７／０４５３６９号、
【特許文献３１】国際公開第２００７／０４５４３３号、
【特許文献３２】国際公開第２００７／０４５３７０号、
【特許文献３３】国際公開第２００７／０４５３６７号、
【特許文献３４】国際公開第２０１４／０１２９３５号、
【特許文献３５】国際公開第２０１４／０１２９３４号、
【特許文献３６】国際公開第２０１１／１４１４０９号、
【特許文献３７】国際公開第２００８／１１９４５７号、
【特許文献３８】国際公開第２００８／１１９４５８号、
【特許文献３９】国際公開第２００９／１２７３３８号、
【特許文献４０】国際公開第２０１０／１０２７１７号、
【特許文献４１】国際公開第２０１１／０５１１６５号、
【特許文献４２】国際公開第２０１２／０７６４６６号、
【特許文献４３】国際公開第２０１２／１３９８８８号、
【特許文献４４】国際公開第２０１３／１７４７３６号、
【特許文献４５】国際公開第２０２２／１２２９１０号、
【特許文献４６】国際公開第２０２２／１２２９１４号
【非特許文献】
【００２２】
【非特許文献１】Ｏ．Ｖ．Ｅｖｇｅｎｏｖら、Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃ．５（２００６）、７５５
【非特許文献２】Ｓａｎｄｎｅｒ Ｐ、Ｚｉｍｍｅｒ ＤＰ、Ｍｉｌｎｅ ＧＴ、Ｆｏｌｌｍａｎｎ Ｍ、Ｈｏｂｂｓ Ａ、Ｓｔａｓｃｈ ＪＰ．Ｓｏｌｕｂｌｅ Ｇｕａｎｙｌａｔｅ Ｃｙｃｌａｓｅ Ｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｓ ａｎｄ Ａｃｔｉｖａｔｏｒｓ．Ｈａｎｄｂ Ｅｘｐ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．２０２１；２６４：３５５－３９４
【非特許文献３】Ｊ．Ｐ．Ｓｔａｓｃｈら、Ｂｒ．Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．１３６（２００２）、７７３
【非特許文献４】Ｊ．Ｐ．Ｓｔａｓｃｈら、Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｉｎｖｅｓｔ．１１６（２００６）、２５５２
【非特許文献５】Ｈａｈｎら、Ｄｒｕｇｓ Ｆｕｔｕｒｅ ４３（２０１８）、７３８
【非特許文献６】Ａ．Ｒ．Ｓａｂｂａｔｉｎｉ、Ｇ．Ｋａｒａｒｉｇａｓ、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０２０；７５（９）：１０７４－１０８２
【非特許文献７】Ｍ．Ｒ．Ｚｉｌｅ、Ｃ．Ｆ．Ｂａｉｃｕ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｖａｓｃ．Ｔｒａｎｓｌ．Ｒｅｓ．２０１３；６（４）：５０１－５１５
【非特許文献８】Ｓ．Ｊ．Ｓｈａｈら、Ｃｉｒｃｕｌａｔｉｏｎ ２０１６；１３４（１）：７３－９０
【非特許文献９】Ｃ．Ｗ．Ｙａｎｃｙら、Ｊ．Ａｍ．Ｃｏｌｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０１３；６２（１６）：１４９５－１５３９
【非特許文献１０】Ｄ．Ｃ．Ｓｃａｎｔｌｅｂｕｒｙ、Ｂ．Ａ．Ｂｏｒｌａｕｇ、Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｃａｒｄｉｏｌ．２０１１；２６（６）：５６２－５６８
【非特許文献１１】Ｊ．Ｐ．Ｓｉｎｇｈら、Ａｍ．Ｊ．Ｃａｒｄｉｏｌ．１９９９；８３（６）：１１３２－１１３４
Ｓ．Ｄ．Ｓｏｌｏｍｏｎら、ＰＡＲＡＧＯＮ、Ｎｅｗ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１９；３８１（１７）：１６０９－１６２０
【非特許文献１２】Ｊ．Ｊ．Ｖ．ＭｃＭｕｒｒａｙら、ＰＡＲＡＤＩＧＭ、ＮｅｗＥｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１４；３７１（１１）：９９３－１００４
【非特許文献１３】Ｓ．Ｄ．Ｓｏｌｏｍｏｎら、Ｎｅｗ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．２０１９；３８１：１６０９－１６２０

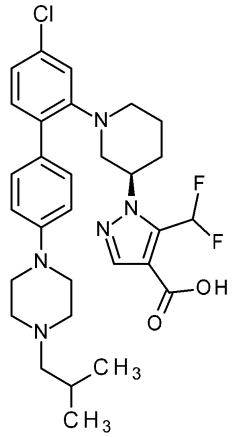
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【００２３】
したがって、本発明の目的は、ｓＧＣアクチベーターを含む、女性における駆出率が維持された心不全（ＨｆｐＥＦ）の治療に使用するための新規な医薬を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【００２４】
驚くべきことに、特定の置換ピラゾロピペリジンカルボン酸ならびにそれらの対応する塩が、良好な薬理学的活性プロファイルならびに有益な物理化学的特性（例えば、溶解度）を有する良好な薬物動態挙動を有する非常に強力なｓＧＣアクチベーターであることが今回見出された。さらに、ｓＧＣアクチベーターである３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルカシグアト）ならびに１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－｛４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物または１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロ－メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）からなるリストから選択される特定の置換ピラゾロピペリジンカルボン酸は、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療における使用のための新規の医薬として好適であることが見出された。
【００２５】
したがって、本発明は、以下からなる群
【化８】



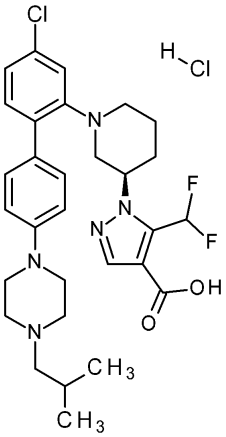
（Ｉ）、



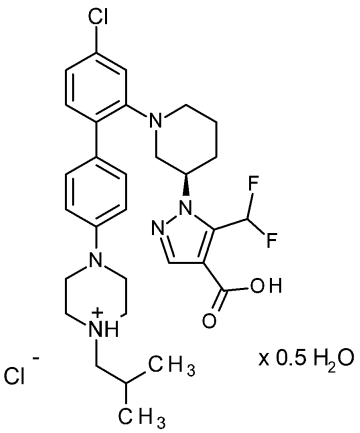
（ＩＩ）、



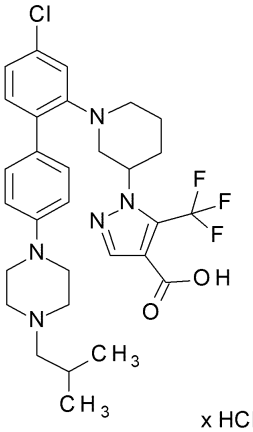
（ＩＩＩ）、



（ＩＶ）、



（Ｖ）、



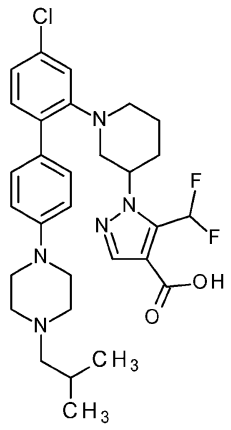
（ＶＩ）

から選択される、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防における使用のための化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを提供する。

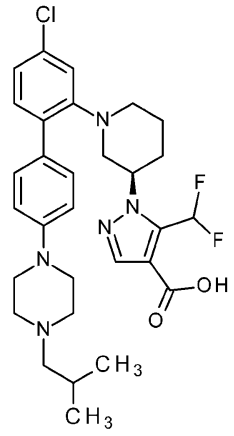
【００２６】

したがって、本発明は、以下からなる群

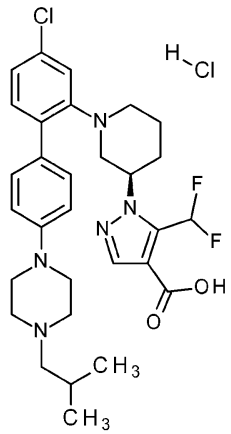
【化９】



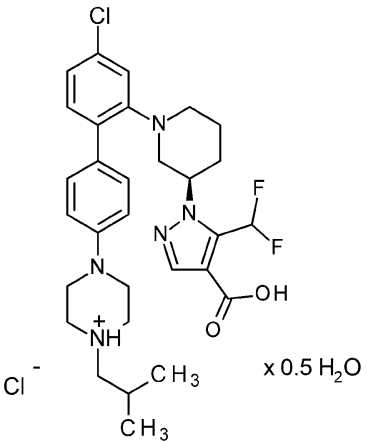
（ＩＩ）、



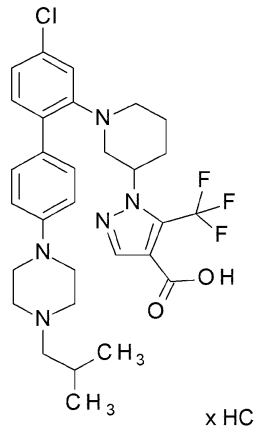
（ＩＩＩ）、



（ＩＶ）、



（Ｖ）、



（ＶＩ）

から選択される、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防における使用のための化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを提供する。

【発明を実施するための形態】

【００２７】

本発明に関して好ましい塩は、本発明による化合物の生理学的に許容される塩である。しかしながら、本発明はまた、それ自体は医薬用途には適さないが、例えば本発明による化合物の単離または精製に使用することができる塩を包含する。

【００２８】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩は、鉱酸、カルボン酸およびスルホン酸の酸付加塩、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、クエン酸、フマル酸、マレイン酸および安息香酸の塩を含む。

【００２９】

本発明による化合物の生理学的に許容される塩はまた、慣用の塩基の塩、例えば、そして好ましくはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウムおよびカリウム塩）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩）、ならびにアンモニアまたは１～１６個の炭素原子を有する有機アミン、例えば、そして好ましくは、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、ジメチルアミノエタノール、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－メチルモルホリン、アルギニン、リジン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルピペリジンおよびコリンから誘導されるアンモニウム塩を含む。

【００３０】

本発明は、本発明による化合物の全ての可能な塩を、単一の塩として、または任意の比の前記塩の任意の混合物として含む。

【００３１】

本発明に関する溶媒和物は、溶媒分子との配位によって固体または液体状態で錯体を形成する本発明の化合物の形態として記載される。本発明による化合物は、化合物の結晶格子の構造要素として、極性溶媒、特に水、メタノールまたはエタノールを含有することができる。水和物は、配位が水とのものである溶媒和物の特定の形態である。極性溶媒、特に水の量は、化学量論的または非化学量論的比で存在することが可能である。化学量論的溶媒和物の場合、例えば、水和物、半－、（セミ－）、モノ－、セスキ－、ジ－、トリ－、テトラ－、ペンタの溶媒和物または水和物がそれぞれ可能である。本発明は、全てのそのような水和物または溶媒和物を含む。

【００３２】

本発明の化合物は有益な薬理学的特性を有し、ヒトおよび動物における疾患の予防および治療に使用することができる。

【００３３】

本発明による化合物は、可溶性グアニル酸シクラーゼの強力なアクチベーターである。それらは、血管弛緩、血小板凝集の阻害、ならびに血圧の低下、ならびに冠状動脈および腎臓の血流の増加をもたらす。これらの効果は、可溶性グアニル酸シクラーゼの直接的なヘム非依存性活性化および細胞内ｃＧＭＰの増加を介して媒介される。

【００３４】

加えて、本発明による化合物は特に、それらのバイオアベイラビリティおよび／または静脈内または経口投与後の作用持続時間に関して、有利な薬物動態特性を有する。

【００３５】

本発明による化合物は、予測不可能な有用な薬理活性スペクトルおよび良好な薬物動態学的挙動、特に、経口投与後の所与の投薬間隔内で、血液中のそのような化合物の曝露が最小有効濃度を超えて十分である。そのようなプロファイルは、所与の投薬間隔内の改善されたピーク－トラフ比（最大濃度と最小濃度の商）をもたらし、これは、効果を達成するために、化合物をより少ない頻度で、かつ有意に低い用量で投与することができるという利点を有する。それらは可溶性グアニル酸シクラーゼを活性化する化合物である。

【００３６】

本発明に関して、用語「治療」または「治療すること」は、疾患、状態、障害、傷害もしくは健康問題またはそのような状態および／もしくはそのような状態の発症、経過もしくは進行の阻害、遅延、チェック、緩和、減弱、制限、低減、抑制、忌避もしくは治癒を含む。「療法」という用語は、本明細書では「治療」という用語と同義であると理解され

る。
【００３７】
本発明の文脈において、用語「予防」、「予防法」および「排除」は、同義的に使用され、疾患、状態、障害、傷害または健康問題に罹患する、経験する、苦しむリスク、またはそのような状態および／またはそのような状態の症状の発症または進行のリスクの回避または低減を意味する。
【００３８】
疾患、状態、障害、傷害または健康問題の治療または予防は、部分的または完全であり得る。
【００３９】
本発明による化合物は特に、心血管疾患および心臓疾患、好ましくは、女性における駆出率（ＨＦｐＥＦ）が維持された心不全の治療および／または予防に好適である。
【００４０】
したがって、本発明による化合物は、心不全、好ましくは女性における駆出率（ＨＦｐＥＦ）が維持された心不全の治療および／または予防のための医薬に使用することができる。
【００４１】
本発明に関して、用語「心不全」は、急性および慢性型の両方の心不全を包含し、さらに、より特定または関連するタイプの疾患、例えば、急性非代償性心不全、右心不全、左心不全、全身性心不全、また拡張期心不全および収縮期心不全、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）、駆出率が中程度の心不全（ＨＦｍＥＦ）、虚血性心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症、特発性心筋症、先天性心疾患および心筋症、心臓弁欠陥、心臓弁欠陥に関連する心不全、僧帽弁狭窄症、僧帽弁不全、大動脈弁狭窄症、大動脈弁不全、三尖弁狭窄症、三尖弁不全、肺動脈弁狭窄症、肺動脈弁不全症、複合型心臓弁欠損症、心筋の炎症（心筋炎）、慢性心筋炎、急性心筋炎、ウイルス性心筋炎、糖尿病性心不全、アルコール性心筋症、心臓蓄積障害、ならびに拡張期心不全および収縮期心不全、駆出率が低下した心不全（ＨＦｒＥＦ）、駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）を包含する。
【００４２】
本発明者らは、ｓＧＣアクチベーター、例えば、ルンカシグアトおよび置換ピラゾロピペリジンカルボン酸、好ましくは１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩、１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物または１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）からなるリストから選択されるものを、高血圧、内皮機能障害および酸化ストレスを特徴とするＨＦｐＥＦのラットモデルにおいて試験した。これらのラットは、心臓と腎臓の損傷が悪化し、死亡率が高くなります。このモデルでは、多くの臨床試験においても、過去に雄ラットが使用されており、患者の大部分は雄である。本発明者らは、ルンカシグアト（実施例１）およびまたは１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（実施例３）によるｓＧＣ活

性化は、ＨＦｐＥＦ転帰の非常に予測的なリードアウトとして本発明のために選択される生存率および腎機能の両方に対して用量依存的な有益な効果を有することを示すことができた。

【００４３】

本発明者らは驚くべきことに、ＨＦｐＥＦの治療において性特異的効果を示した。女性ＨＦｐＥＦ患者に有効な治療選択肢を提供する。

【００４４】

本発明はさらに、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための、本発明の化合物の使用を提供する。

【００４５】

本発明はさらに、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防用の医薬を調製するための、本発明による化合物の使用を提供する。

【００４６】

本発明はさらに、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための、本発明による化合物の少なくとも１つを含む医薬を提供する。

【００４７】

本発明はさらに、女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防方法における、本発明の化合物の使用を提供する。

【００４８】

本発明はさらに、本発明による化合物の少なくとも１つの有効量を使用する、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための方法を提供する。

【００４９】

本発明はさらに、本発明による化合物および１つ以上のさらなる活性化合物を含む医薬を提供する。

【００５０】

本発明の化合物は、全身的および／または局所的に作用することができる。この目的のために、化合物は、適切な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜もしくは耳経路によって、またはインプラントもしくはステントとして投与され得る。

【００５１】

これらの投与経路のために、本発明による化合物を適切な投与形態で投与することが可能である。

【００５２】

経口投与のために、本発明による化合物を、本発明の化合物を迅速に、および／または改変された様式で、例えば、錠剤（コーティングされていないまたはコーティングされた錠剤、例えば、遅延で溶解するか、または不溶性である腸溶性または制御放出コーティングを有する）、口腔内崩壊錠、フィルム／ウェハース、フィルム／凍結乾燥物、カプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液などで送達する当技術分野で公知の剤形に製剤化することが可能である。本発明による化合物を、結晶性および／または非晶質化および／または溶解した形態で前記投与形態に組み込むことが可能である。

【００５３】

非経口投与は、吸収段階（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内、もしくは腰椎内）を回避して、または吸収（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮、もしくは腹腔内）を含めて行うことができる。非経口投与に適した投与形態は、とりわけ、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射および注入用の調製物である。

【００５４】

外眼（局所）投与に好適な投与形態は、先行技術に従って機能し、活性化合物を迅速に、および／または修飾されたもしくは制御された様式で放出し、かつ活性化合物を結晶お

よび／または非晶質および／または溶解形態で含有する投与形態、例えば、点眼剤、スプレーおよびローション（例えば、溶液、懸濁液、小胞／コロイド系、乳濁液、エアロゾル）、点眼剤、スプレーおよびローション用の粉末（例えば、粉砕活性化合物、混合物、凍結乾燥物、沈殿活性化合物）、半固体の眼の調製物（例えば、ヒドロゲル、インサイチュヒドロゲル、クリームおよび軟膏）、眼内装入物（個体および半固体の調製物、例えば、バイオ接着剤、フィルム／ウェハース、錠剤、コンタクトレンズ）である。

【００５５】

経口投与が好ましい。

【００５６】

他の投与経路に適している例は吸入のための医薬形態［とりわけ粉末吸入器、ネブライザー］、点鼻液、点鼻液、経鼻スプレー；舌、舌下、または口腔投与のための錠剤／フィルム／ウェハース／カプセル；坐剤；点眼剤、眼軟膏、眼浴、点眼剤、眼内挿入物、点耳剤、耳スプレー、耳用粉剤、耳洗浄剤、耳用タンポン；膣カプセル、水性懸濁液（ローション、ミックスツラエ・アギタンダ（ｍｉｘｔｕｒａｅ　ａｇｉｔａｎｄａｅ））、親油性懸濁液、乳剤、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、散粉剤、インプラント、またはステントである。

【００５７】

本発明による化合物は、記載の投与形態に組み込むことができる。これは、それ自体公知の方法で、薬学的に好適な賦形剤と混合することによって行うことができる。薬学的に好適な賦形剤には、とりわけ、以下のものが含まれる：

・　充填剤および担体（例えば、セルロース、微結晶性セルロース（例えば、Ａｖｉｃｅｌ（登録商標））、ラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸カルシウム（例えば、Ｄｉ－Ｃａｆｏｓ（登録商標））、

・　軟膏基剤（例えばワセリン、パラフィン、トリグリセリド、ワックス、ウールワックス、ウールワックスアルコール、ラノリン、親水性軟膏、ポリエチレングリコール）、

・　坐剤の基剤（例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、硬質脂肪）、

・　溶媒（例えば、水、エタノール、イソプロパノール、グリセロール、プロピレングリコール、中鎖長トリグリセリド脂肪油、液体ポリエチレングリコール、パラフィン）、

・　界面活性剤、乳化剤、分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、レシチン、リン脂質、脂肪アルコール（例えば、Ｌａｎｅｔｔｅ（登録商標）など）、ソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Ｓｐａｎ（登録商標）など）、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、Ｔｗｅｅｎ（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド（例えば、Ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ（登録商標）など）、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪アルコールエーテル、グリセロール脂肪酸エステル、ポロキサマー（例えば、Ｐｌｕｒｏｎｉｃ（登録商標）など）、

・　緩衝剤、酸および塩基（例えば、リン酸塩、炭酸塩、クエン酸、酢酸、塩酸、水酸化ナトリウム溶液、炭酸アンモニウム、トロメタモール、トリエタノールアミン）、

・　等張剤（例えば、ブドウ糖、塩化ナトリウム）、

・　吸着剤（例えば、高分散シリカ）、

・　増粘剤、ゲル形成剤、増粘剤および／または結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース－ナトリウム、デンプン、カルボマー、ポリアクリル酸（例えば、Ｃａｒｂｏｐｏｌ（登録商標）など）；アルギン酸塩、ゼラチン）、

・　崩壊剤（例えば、加工デンプン、カルボキシメチルセルロース－ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、Ｅｘｐｌｏｔａｂ（登録商標）など）、架橋ポリビニルピロリドン、クロスカルメロース－ナトリウム（例えば、ＡｃＤｉＳｏｌ（登録商標）など））、

・　流量調整剤、潤滑剤、流動促進剤および離型剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、高分散シリカ（例えば、Ａｅｒｏｓｉｌ（登録商標）など））、

・　コーティング材料（例えば、糖、セラック）および迅速にまたは改質された方法で溶解するフィルムまたは拡散膜のためのフィルム形成剤（例えば、ポリビニルピロリドン（例えば、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテート、セルロースアセテートフタレート、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）など））
・　カプセル材料（例えばゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース）、
・　合成ポリマー（例えば、ポリラクチド、ポリグリコリド、ポリアクリレート、ポリメタクリレート（例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）など）、ポリビニルピロリドン（例えば、Ｋｏｌｌｉｄｏｎ（登録商標）など）、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニル、ポリエチレンオキシド、ポリエチレングリコールおよびそれらのコポリマーおよびブロックコポリマー）、
・　可塑剤（例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロール、トリアセチン、クエン酸トリアセチル、フタル酸ジブチル）、
・　浸透促進剤、
・　安定剤（例えば、抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、アスコルビン酸ナトリウム、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル）、
・　保存剤（例えば、パラベン、ソルビン酸、チオメルサール、塩化ベンザルコニウム、酢酸クロルヘキシジン、安息香酸ナトリウム）、
・　着色剤（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄、二酸化チタン）、
・　香料、甘味料、香味料－および／または臭気－マスキング剤。

【００５８】

本発明はさらに、少なくとも１つの本発明による化合物を、従来は１つ以上の薬学的に好適な賦形剤と一緒に含む医薬組成物、および本発明によるそれらの使用に関する。

【００５９】

本発明の一実施形態は、少なくとも１つの本発明による式（Ｉ）の化合物を、好ましくは少なくとも１つの不活性で非毒性の薬学的に好適な補助剤と共に含む医薬組成物、および上記の目的のためのこれらの医薬組成物の使用である。

【００６０】

別の態様によれば、本発明は、本発明の一般式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物および少なくとも１つ以上のさらなる活性成分を含む、特に女性における心血管障害、好ましくは駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための医薬の組合せ、特に医薬を包含する。

【００６１】

本発明における用語「組み合わせ」は当業者に知られているように使用され、前記組み合わせは固定された組み合わせ、固定されていない組み合わせ、またはキット－オブ－パーツ（ｋｉｔ－ｏｆ－ｐａｒｔｓ）であることが可能である。

【００６２】

本発明における「固定された組合せ」は当業者に知られているように使用され、例えば、本発明の一般式（Ｉ）の１つ以上の化合物などの第１の活性成分と、さらなる活性成分とが、１つの単位用量でまたは１つの単一の実体で一緒に存在する組合せとして定義される。「固定された組合せ」の一例は、第１の活性成分およびさらなる活性成分が製剤などの同時投与のための混合物中に存在する医薬組成物である。「固定された組み合わせ」の別の例は、第１の活性成分およびさらなる活性成分が混合されずに１つの単位で存在する、医薬組み合わせである。

【００６３】

本発明における固定されていない組合せまたは「キット－オブ－パーツ」は、当業者に知られているように使用され、第１の活性成分およびさらなる活性成分が２つ以上の単位

中に存在する組合せとして定義される。固定されていない組み合わせまたはキット－オブ－パーツの一例は、第１の活性成分およびさらなる活性成分が別々に存在する組み合わせである。固定されていない組合せまたはキット－オブ－パーツの成分を別々に、連続的に、同時に（ｓｉｍｕｌｔａｎｅｏｕｓｌｙ）、同時に（ｃｏｎｃｕｒｒｅｎｔｌｙ）、または時系列的にずらして投与することが可能である。

【００６４】

本発明の化合物は、単独で、または必要に応じて他の活性成分と組み合わせて使用することができる。本発明はさらに、少なくとも１つの本発明の化合物および１つ以上のさらなる活性成分を含む、特に前述の障害の治療および／または予防のための医薬を提供する。好適な活性成分の組合せの好ましい例としては、以下が挙げられる：

・ 有機硝酸塩およびＮＯ供与体、例えば、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはＳＩＮ－１、および吸入ＮＯ；

・ 環状グアノシン一リン酸（ｃＧＭＰ）の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）１、２、５および／または９の阻害剤、とりわけＰＤＥ５阻害剤、例えばシルデナフィル、バルデナフィル、タダラフィル、ウデナフィル、デサンタフィル（ｄｅｓａｎｔａｆｉｌ）、アバナフィル、ミロデナフィル、ロデナフィルまたはＰＦ－００４８９７９１；

・ 環状アデノシン一リン酸（ｃＡＭＰ）の分解を阻害する化合物、例えばホスホジエステラーゼ（ＰＤＥ）３および４の阻害剤、とりわけシロスタゾール、ミルリノン、ロフルミラスト、アプレミラスト、またはクリサボロール；

・ 降圧活性成分、例として、そして好ましくは、カルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンＡＩＩアンタゴニスト、ＡＣＥインヒビター、ＮＥＰインヒビター、バソペプチダーゼインヒビター、エンドセリンアンタゴニスト、レニンインヒビター、アルファレセプターブロッカー、ベータレセプターブロッカー、ミネラルコルチコイドレセプターアンタゴニスト、ｒｈｏキナーゼインヒビターおよび利尿薬の群から選択されるもの；

・ 抗不整脈薬、例として、そして好ましくは、ナトリウムチャネル遮断薬、β受容体遮断薬、カリウムチャネル遮断薬、カルシウム拮抗薬、Ｉｆチャネル遮断薬、ジギタリス、副交感神経遮断薬（ｖａｇｏｌｙｔｉｃｓ）、交感神経刺激薬およびアデノシンとしての他の抗不整脈薬、アデノシン受容体作動薬ならびにベルナカラントの群から選択される；

・ 陽性変力剤、例として、強心配糖体（ジゴキシン）、βアドレナリン作動性およびドパミン作動性アゴニスト、例えばイソプレナリン、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンまたはドブタミン；

・ バソプレシン－受容体－アンタゴニスト、例として、そして好ましくは、コニバプタン、トルバプタン、リキシバプタン、モザバプタン、サタバプタン、ペカバプタン、ＳＲ－１２１４６３、ＲＷＪ６７６０７０またはＢＡＹ８６－８０５０の群からのもの、ならびに国際公開第２０１０／１０５７７０号、国際公開第２０１１／１０４３２２号および国際公開第２０１６／０７１２１２号に記載の化合物；

・ 脂質代謝を変化させる活性成分、例えば、そして好ましくは、甲状腺受容体作動薬、コレステロール合成阻害剤の群からのもの、例として、そして好ましくは、ＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ＡＣＡＴ阻害剤、ＣＥＴＰ阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、ＰＰＡＲ－アルファ、ＰＰＡＲ－ガンマおよび／またはＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤およびリポタンパク質（ａ）アンタゴニスト。

【００６５】

・ 気管支拡張剤例えば、そして好ましくは例えば、そして好ましくはβアドレナリン受容体作動薬の群からのもの、例として、そして好ましくは、アルブテロール、イソプロテレノール、メタプロテレノール、アリカルシトリン（ａｒｉｃａｌｃｉｔｏｌｉｎ）、ホルモテロールもしくはサルメテロール、または抗コリン作動薬の群からのもの、例えば

、そして好ましくはイプラトロピウムブロミド；
・　抗炎症剤、例えば、そして好ましくはグルココルチコイドの群からのもの、例として、そして好ましくは、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、ベクロメタゾン、ベタメタゾン、フルニソリド、ブデソニドまたはフルチカゾンならびに非ステロイド系抗炎症剤（ＮＳＡＩＤ）、例として、そして好ましくはアセチルサリチル酸（アスピリン）、イブプロフェンおよびナプロキセン、５－アミノサリチル酸誘導体、ロイコトリエンアンタゴニスト、ＴＮＦ－α阻害剤およびケモカイン受容体アンタゴニスト、例えばＣＣＲ１、２および／または５阻害剤；
・　免疫系を調節する薬剤、例えば免疫グロブリン；
・　シグナル伝達カスケードを阻害する薬剤、例えば、そして好ましくはキナーゼ阻害剤の群からのもの、例として、そして好ましくはチロシンキナーゼおよび／またはセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤の群からのもの；
・　細胞外マトリックスの分解および修飾を阻害する薬剤、例えば、そして好ましくはマトリックス－メタロプロテアーゼ（ＭＭＰ）の阻害剤の群からのもの、例として、そして好ましくはキマーゼ、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼおよびアグリカナーゼの阻害剤（好ましくはＭＭＰ－１、ＭＭＰ－３、ＭＭＰ－８、ＭＭＰ－９、ＭＭＰ－１０、ＭＭＰ－１１およびＭＭＰ－１３の群からのもの）、ならびにメタロ－エラスターゼ（ＭＭＰ－１２）および好中球－エラスターゼ（ＨＮＥ）の阻害剤、例えばシベレスタットまたはＤＸ－８９０；
・　セロトニンのその受容体への結合を遮断する薬剤、例えば、そして好ましくは、５－ＨＴ２ｂ受容体のアンタゴニスト；
・　有機硝酸塩およびＮＯ供与体、例えば、そして好ましくは、ニトロプルシドナトリウム、ニトログリセリン、一硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、モルシドミンまたはＳＩＮ－１、ならびに吸入ＮＯ；
・　可溶性グアニル酸シクラーゼのＮＯ非依存性であるがヘム依存性の刺激剤、例えば、好ましくは、国際公開第００／０６５６８号、国際公開第００／０６５６９号、国際公開第０２／４２３０１号、国際公開第０３／０９５４５１号、国際公開第２０１１／１４７８０９号、国際公開第２０１２／００４２５８号、国際公開第２０１２／０２８６４７号および国際公開第２０１２／０５９５４９号に記載されている化合物；
・　可溶性グアニル酸シクラーゼのＮＯ非依存性およびヘム非依存性アクチベーター、例えば、そして好ましくは、国際公開第０１／１９３５５号、国際公開第０１／１９７７６号、国際公開第０１／１９７７８号、国際公開第０１／１９７８０号、国際公開第０２／０７０４６２号および国際公開第０２／０７０５１０号に記載されている化合物；
・　ｓＧＣモジュレーターのようなｃＧＭＰの合成を刺激する薬剤、例えば、そして好ましくはリオシグアト、シナシグアト、ベルイシグアトまたはルンカシグアト；
・　プロスタサイクリン類似体、例えば、そして好ましくはイロプロスト、ベラプロスト、トレプロスチニルまたはエポプロステノール；
・　可溶性エポキシドヒドロラーゼ（ｓＥＨ）を阻害する薬剤、例えば、そして好ましくは、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシル尿素、１２－（３－アダマンタン－１－イル－ウレイド）－ドデカン酸または１－アダマンタン－１－イル－３－｛５－［２－（２－エトキシエトキシ）エトキシ］ペンチル｝－尿素；
・　グルコース代謝と相互作用する薬剤、例えば、そして好ましくは、インスリン、ビグアニド、チアゾリジンジオン、スルホニル尿素、アカルボース、ＤＰＰ４阻害剤、ＧＬＰ－１類似体またはＳＧＬＴ－２阻害剤、例えば、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、ソタグリフロジン；
・　ナトリウム利尿ペプチド、例えば、そして好ましくは、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ＡＮＰ）、ナトリウム利尿ペプチドＢ型（ＢＮＰ、ネシリチド）、ナトリウム利尿ペプチドＣ型（ＣＮＰ）またはウロジラチン；
・　心臓ミオシンのアクチベーター、例えば、そして好ましくは、オメカムチブメカルビル（ＣＫ－１８２７４５２）である；

・　カルシウム感作剤、例えば、好ましくはレボシメンダン；
・　心臓のエネルギー代謝に影響を及ぼす薬剤、例えば、そして好ましくは、エトモキシル、ジクロロアセタート、ラノラジンまたはトリメタジジン、完全または部分的アデノシンＡ１受容体アゴニスト、例えばＧＳ－９６６７（以前はＣＶＴ－３６１９として知られていた）、カパデノソン、ネラデノソンおよびビアラン酸ネラデノソン（ｎｅｌａｄｅｎｏｓｏｎ　ｂｉａｌａｎａｔｅ）；
・　心拍数に影響を及ぼす薬剤、例えば、そして好ましくはイバブラジン；
・　シクロオキシゲナーゼ阻害剤、例えばブロムフェナクおよびネパフェナク；
・　カリクレイン－キニン系の阻害剤、例えば、サフォチバント（ｓａｆｏｔｉｂａｎｔ）およびエカランチド；
・　スフィンゴシン１－リン酸シグナル経路の阻害剤、例えばソネプシズマブ；
・　補体－Ｃ５ａ受容体の阻害剤、例えばエクリズマブ；
・　プラスミノーゲン活性化因子（血栓溶解剤／線維素溶解剤）および血栓溶解／線維素溶解を促進する化合物、例えばプラスミノーゲン活性化因子阻害剤（ＰＡＩ阻害剤）の阻害剤またはトロンビン活性化線維素溶解阻害剤（ＴＡＦＩ阻害剤）の阻害剤、例えば組織プラスミノーゲン活性化因子（ｔ－ＰＡ、例えばＡｃｔｉｌｙｓｅ（登録商標））、ストレプトキナーゼ、レテプラーゼおよびウロキナーゼまたはプラスミンの形成の増加を引き起こすプラスミノーゲン調節物質；
・　抗凝固物質（抗凝固剤）、例えば、ヘパリン（ＵＦＨ）、低分子量ヘパリン（ＬＭＷ）、例えば、チンザパリン、セルトパリン（ｃｅｒｔｏｐａｒｉｎ）、パルナパリン、ナドロパリン、アルデパリン、エノキサパリン、レビパリン、ダルテパリン、ダナパロイド、セムロパリン（ＡＶＥ５０２６）、アドミパリン（ａｄｏｍｉｐａｒｉｎ）（Ｍ１１８）およびＥＰ－４２６７５／ＯＲＧ４２６７５；
・　直接トロンビン阻害剤（ＤＴＩ）、例えば、プラダキサ（ダビガトラン）、アテセガトラン（ＡＺＤ－８３７）、ＤＰ－４０８８、ＳＳＲ－１８２２８９Ａ、アルガトロバン、ビバリルジンおよびタノギトラン（ｔａｎｏｇｉｔｒａｎ）（ＢＩＢＴ－９８６およびプロドラッグＢＩＢＴ－１０１１）およびヒルジン；
・　直接因子Ｘａ阻害剤、例えば、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバン（ＤＵ－１７６ｂ）、ベトリキサバン（ＰＲＴ－５４０２１）、Ｒ－１６６３、ダレキサバン（ＹＭ－１５０）、オタミキサバン（ＦＸＶ－６７３／ＲＰＲ－１３０６７３）、レタキサバン（ＴＡＫ－４４２）、ラザキサバン（ＤＰＣ－９０６）、ＤＸ－９０６５ａ、ＬＹ－５１７７１７、タノギトラン（ｔａｎｏｇｉｔｒａｎ）（ＢＩＢＴ－９８６、プロドラッグ：ＢＩＢＴ－１０１１）、イドラパリヌクスおよびフォンダパリヌクス；
・　凝固因子ＸＩおよびＸＩａの阻害剤、例えば、ＦＸＩ　ＡＳＯ－ＬＩＣＡ、フェソメルセン、ＢＡＹ１２１－３７９０、ＭＡＡ８６８、ＢＭＳ９８６１７７、ＥＰ－７０４１およびＡＢ－０２２；
・　血小板の凝集を阻害する物質（血小板凝集阻害剤（ｐｌａｔｅｌｅｔ　ａｇｇｒｅｇａｔｉｏｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ）、血小板凝集阻害剤（ｔｈｒｏｍｂｏｃｙｔｅ　ａｇｇｒｅｇａｔｉｏｎ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ））、例えば、アセチルサリチル酸（例えばアスピリン）、Ｐ２Ｙ１２アンタゴニスト、例えばチクロピジン（チクリド）、クロピドグレル（プラビックス）、プラスグレル、チカグレロル、カングレロールおよびエリノグレル、ならびにＰＡＲ－１アンタゴニスト、例えばボラパキサル、およびＰＡＲ－４アンタゴニスト；
・　ＧＰＶＩなどの血小板接着阻害剤および／またはＧＰＩｂ拮抗薬、例えば、レバセプトまたはカプラシズマブ；
・　フィブリノゲン受容体アンタゴニスト（糖タンパク質－ＩＩｂ／ＩＩＩａアンタゴニスト）、例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチド、チロフィバン、ラミフィバン、レフラダフィバンおよびフラダフィバン；
・　組換えヒト活性化プロテインＣ、例えば、Ｘｉｇｒｉｓまたは組換えトロンボモジュリン。

【００６６】
抗血栓剤は、好ましくは血小板凝集阻害剤、抗凝固剤または線維素溶解促進物質の群からの化合物を意味すると理解される。
【００６７】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、血小板凝集阻害剤、例として、そして好ましくは、アスピリン、クロピドグレル、プラスグレル、チカグレロル、チクロピジンまたはジピリダモールと組み合わせて投与される。
【００６８】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、トロンビン阻害剤、例として、そして好ましくは、キシメラガトラン、ダビガトラン、メラガトラン、ビバリルジンまたはクレキサンと組み合わせて投与される。
【００６９】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＧＰＩＩｂ／ＩＩＩａアンタゴニスト、例として、そして好ましくは、チロフィバンまたはアブシキシマブと組み合わせて投与される。
【００７０】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、第Ｘａ因子阻害剤、例として、そして好ましくは、リバーロキサバン（ＢＡＹ　５９－７９３９）、ＤＵ－１７６ｂ、アピキサバン、ベトリキサバン、オタミキサバン、フィデキサバン、ラザキサバン、レタキサバン、エリバキサバン、フォンダパリヌクス、イドラパリヌクス、ＰＭＤ－３１１２、ダレキサバン（ＹＭ－１５０）、ＫＦＡ－１９８２、ＥＭＤ－５０３９８２、ＭＣＭ－１７、ＭＬＮ－１０２１、ＤＸ９０６５ａ、ＤＰＣ９０６、ＪＴＶ８０３、ＳＳＲ－１２６５１２またはＳＳＲ－１２８４２８と組み合わせて投与される。
【００７１】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＸＩ因子またはＸＩａ因子阻害剤、例として、そして好ましくは、ＦＸＩ　ＡＳＯ－ＬＩＣＡ、フェソマーセン、ＢＡＹ１２１－３７９０、ＭＡＡ８６８、ＢＭＳ９８６１７７、ＥＰ－７０４１またはＡＢ－０２２と組み合わせて投与される。
【００７２】
本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ヘパリンまたは低分子量（ＬＭＷ）ヘパリン誘導体と組み合わせて投与される。
【００７３】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ビタミンＫアンタゴニスト、例として、そして好ましくはクマリンと組み合わせて投与される。
【００７４】
降圧剤は、好ましくはカルシウムアンタゴニスト、アンジオテンシンＡＩＩアンタゴニスト、ＡＣＥ阻害薬、エンドセリンアンタゴニスト、レニン阻害薬、α受容体遮断薬、β受容体遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、ｒｈｏキナーゼ阻害薬および利尿薬の群からの化合物を意味すると理解される。
【００７５】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、カルシウムアンタゴニスト、例として、そして好ましくは、ニフェジピン、アムロジピン、ベラパミルまたはジルチアゼムと組み合わせて投与される。
【００７６】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、α－１受容体遮断薬、例として、そして好ましくはプラゾシン、と組み合わせて投与される。
【００７７】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ベータ受容体遮断薬、例として、そして好ましくは、プロプラノロール、アテノロール、チモロール、ピンドロール、アルプレノロール、オクスプレノロール、ペンブトロール、ブプラノロール、メチプラノ

ロール、ナドロール、メピンドロール、カラザロール（ｃａｒａｚａｌｏｌ）、ソタロール、メトプロロール、ベタキソロール、セリプロロール、ビソプロロール、カルテオロール、エスモロール、ラベタロール、カルベジロール、アダプロロール、ランジオロール、ネビボロール、エパノロールまたはブシンドロールと組み合わせて投与される。

【００７８】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、アンジオテンシンＡＩＩアンタゴニスト、例として、そして好ましくはロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンまたはエンブサルタノール（ｅｍｂｕｓａｒｔａｎｏｒ）、デュアルアンジオテンシンＡＩＩアンタゴニスト／ネプリリシン－阻害剤、例として、そして好ましくはＬＣＺ６９６（バルサルタン／サクビトリル）と併用して投与される。

【００７９】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＡＣＥ阻害剤、例として、そして好ましくは、エナラプリル、カプトプリル、リシノプリル、ラミプリル、デラプリル、ホシノプリル、キノプリル、ペリンドプリルまたはトランドプリル（ｔｒａｎｄｏｐｒｉｌ）と組み合わせて投与される。

【００８０】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、エンドセリンアンタゴニスト、例として、そして好ましくはボセンタン、ダルセンタン、アンブリセンタンまたはシタクスセンタンと組み合わせて投与される。

【００８１】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、レニン阻害剤、例として、そして好ましくはアリスキレン、ＳＰＰ－６００またはＳＰＰ－８００と組み合わせて投与される。

【００８２】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ミネラルコルチコイド受容体アンタゴニスト、例として、そして好ましくは、スピロノラクトン、ＡＺＤ９９７７、フィネレノンまたはエプレレノンと組み合わせて投与される。

【００８３】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ループ利尿薬、例えばフロセミド、トラセミド、ブメタニドおよびピレタニドと、カリウム保持性利尿薬、例えばアミロライドおよびトリアムテレンと、アルドステロンアンタゴニスト、例えばスピロノラクトン、カンレノ酸カリウムおよびエプレレノンと、またチアジド利尿薬、例えばヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、キシパミドおよびインダパミドと組み合わせて投与される。

【００８４】

脂質代謝調節剤は、好ましくはＣＥＴＰ阻害剤、甲状腺受容体アゴニスト、コレステロール合成阻害剤、例えばＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤またはスクアレン合成阻害剤、ＡＣＡＴ阻害剤、ＭＴＰ阻害剤、ＰＰＡＲ－α、ＰＰＡＲ－γおよび／またはＰＰＡＲ－δアゴニスト、コレステロール吸収阻害剤、ポリマー胆汁酸吸着剤、胆汁酸再吸収阻害剤、リパーゼ阻害剤およびリポタンパク質（ａ）アンタゴニストの群からの化合物を意味すると理解される。

【００８５】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＣＥＴＰ阻害剤、例として、そして好ましくは、ダルセトラピブ、アナセトラピブ、トルセトラピブ（ＣＰ－５２９４１４）、ＪＪＴ－７０５またはＣＥＴＰワクチン（Ａｖａｎｔ）と組み合わせて投与される。

【００８６】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、甲状腺受容体アゴニスト、例として、そして好ましくは、Ｄ－チロキシン、３，５，３’－トリヨードサイロニン（Ｔ３）、ＣＧＳ２３４２５またはアキシチローム（ＣＧＳ２６２１４）と組合せて投与され

る。
【００８７】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、スタチンのクラスからのＨＭＧ－ＣｏＡレダクターゼ阻害剤、例として、そして好ましくは、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチンまたはピタバスタチンと組み合わせて投与される。
【００８８】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、スクアレン合成阻害剤、例として、そして好ましくは、ＢＭＳ－１８８４９４またはＴＡＫ－４７５と組み合わせて投与される。
【００８９】
本発明の好ましい実施態様において、本発明化合物は、ＡＣＡＴ阻害剤、例として、好ましくは、アバシミブ、メリナミド、パクチミベ、エフルシミブ（ｅｆｌｕｃｉｍｉｂｅ）またはＳＭＰ－７９７と組み合わせて投与する。
【００９０】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＭＴＰ阻害剤、例として、そして好ましくはインプリタピド、ＢＭＳ－２０１０３８、Ｒ－１０３７５７またはＪＴＴ－１３０と組み合わせて投与される。
【００９１】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＰＰＡＲ－ガンマアゴニスト、例として、そして好ましくは、ピオグリタゾンまたはロシグリタゾンと組み合わせて投与される。
【００９２】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＰＰＡＲ－デルタアゴニスト、例として、そして好ましくは、ＧＷ５０１５１６またはＢＡＹ６８－５０４２と組み合わせて投与される。
【００９３】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、例として、そして好ましくはエゼチミブ、チクエシドまたはパマクエシドと組合せて投与される。
【００９４】
本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、リパーゼ阻害剤、例として、好ましくは、オルリスタットと組み合わせて投与される。
【００９５】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ポリマー胆汁酸吸着剤、例として、そして好ましくは、コレスチラミン、コレスチポール、コレソルバム（ｃｏｌｅｓｏｌｖａｍ）、コレスタゲルまたはコレスチミドと組み合わせて投与される。
【００９６】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、胆汁酸再吸収阻害剤、例として、そして好ましくは、ＡＳＢＴ（＝ＩＢＡＴ）阻害剤、例えばＡＺＤ－７８０６、Ｓ－８９２１、ＡＫ－１０５、ＢＡＲＩ－１７４１、ＳＣ－４３５またはＳＣ－６３５と組み合わせて投与される。
【００９７】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、リポタンパク質（ａ）アンタゴニスト、例として、そして好ましくは、ゲムカベンカルシウム（ＣＩ－１０２７）またはニコチン酸と組み合わせて投与される。
【００９８】
本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、リポタンパク質（ａ）アンタゴニスト、例えば、そして好ましくは、ゲムカベンカルシウム（ＣＩ－１０２７）またはニコチン酸と組み合わせて投与される。
【００９９】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ｓＧＣモジュレーター、例として、そして好ましくは、リオシグアト、シナシグアトまたはベルシグアトと組み合わせて投与される。

【０１００】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、例えば、そして好ましくはリオシグアト、シナシグアトまたはベルイシグアトと組合せて投与される。

【０１０１】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、グルコース代謝に影響を及ぼす薬剤、例として、そして好ましくは、インスリン、スルホニル尿素、アカルボース、ＤＰＰ４阻害剤、ＧＬＰ－１類似体またはＳＧＬＴ－１阻害剤、エンパグリフロジン、ダパグリフロジン、カナグリフロジン、ソタグリフロジンと組み合わせて投与される。

【０１０２】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＴＧＦβアンタゴニスト、例として、そして好ましくは、ピルフェニドンまたはフレソリムマブと組み合わせて投与される。

【０１０３】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＣＣＲ２アンタゴニスト、例として、そして好ましくは、ＣＣＸ－１４０と組み合わせて投与される。

【０１０４】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＴＮＦαアンタゴニスト、例として、そして好ましくは、アダリムマブと組み合わせて投与される。

【０１０５】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ガレクチン－３阻害剤、例として、そして好ましくは、ＧＣＳ－１００と組み合わせて投与される。

【０１０６】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、Ｎｒｆ－２阻害剤、例として、そして好ましくは、バルドキソロンと組み合わせて投与される。

【０１０７】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＢＭＰ－７アゴニスト、例として、そして好ましくは、ＴＨＲ－１８４と組み合わせて投与される。

【０１０８】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＮＯＸ１／４阻害剤、例として、そして好ましくは、ＧＫＴ－１３７８３１と組み合わせて投与される。

【０１０９】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ビタミンＤ代謝に影響を及ぼす医薬、例として、そして好ましくは、カルシトリオール、アルファカルシドール、ドキセルカルシフェロール、マキサカルシトール、パリカルシトール、コレカルシフェロールまたはパラカルシトール（ｐａｒａｃａｌｃｉｔｏｌ）と組み合わせて投与される。

【０１１０】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、細胞増殖抑制剤、例として、そして好ましくは、シクロホスファミドと組み合わせて投与される。

【０１１１】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、免疫抑制剤、例として、そして好ましくは、シクロスポリンと組み合わせて投与される。

【０１１２】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、リン酸結合剤、例として、そして好ましくは、コレスチラン、セベラマー塩酸塩およびセベラマー炭酸塩、ランタンおよび炭酸ランタンと組み合わせて投与される。

【０１１３】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、腎近位尿細管ナトリウム－リ

ン酸共輸送体、例として、そして好ましくは、ナイアシンまたはニコチンアミドと組み合わせて投与される。

【０１１４】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、副甲状腺機能亢進症の治療のためのカルシウム模倣薬と組み合わせて投与される。

【０１１５】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、鉄欠乏療法のための薬剤、例として、そして好ましくは、鉄製品と組み合わせて投与される。

【０１１６】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、高尿酸血症の治療のための薬剤、例として、そして好ましくは、アロプリノールまたはラスブリカーゼと組み合わせて投与される。

【０１１７】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、貧血の治療のための糖タンパクホルモン、例として、そして好ましくは、エリスロポエチン、ダプロデュスタット、モリデュスタット、ロキサデュスタット、バダデュスタット、デシドスタット組み合わせて投与される。

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、免疫療法のための生物製剤、例として、そして好ましくは、アバタセプト、リツキシマブ、エクリズマブまたはベリムマブと組み合わせて投与される。

【０１１８】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、心不全の治療のためのバソプレシンアンタゴニスト（バプタンの群）、例として、そして好ましくは、トルバプタン、コニバプタン、リキシバプタン、モザバプタン、サタバプタン、ペカバプタンまたはレルコバプタンと組み合わせて投与される。

【０１１９】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、Ｊａｋ阻害剤、例として、そして好ましくは、ルキソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ＣＹＴ３８７、ＧＳＫ２５８６１８４、レスタウルチニブ、パクリチニブ（ＳＢ１５１８）またはＴＧ１０１３４８と組み合わせて投与される。

【０１２０】

本発明の好ましい実施形態において、本発明の化合物は、微小血栓の治療のためにプロスタサイクリン類似体と組み合わせて投与される。

【０１２１】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、アルカリ療法、例として、そして好ましくは、炭酸水素ナトリウムと組み合わせて投与される。

【０１２２】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ｍＴＯＲ阻害剤、例として、そして好ましくは、エベロリムスまたはラパマイシンと組み合わせて投与される。

【０１２３】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＮＨＥ３阻害剤、例として、そして好ましくは、ＡＺＤ１７２２またはテナパノールと組み合わせて投与される。

【０１２４】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ｅＮＯＳモジュレーター、例として、そして好ましくは、サプロプテリンと組み合わせて投与される。

【０１２５】

本発明の好ましい実施態様において、本発明の化合物は、ＣＴＧＦ阻害剤、例として、そして好ましくは、ＦＧ－３０１９と組み合わせて投与される。

【０１２６】

本発明はさらに、少なくとも１つの本発明の化合物を、典型的には１つ以上の不活性、

非毒性、薬学的に好適な助剤と一緒に含む医薬、および前述の目的のためのその使用を提供する。

【０１２７】

本発明による化合物は、全身的および／または局所的に作用し得る。この目的のために、それらは、好適な様式で、例えば、経口、非経口、肺、経鼻、舌下、舌、頬側、直腸、皮膚、経皮、結膜、耳経路によって、またはインプラントもしくはステントとして投与され得る。

【０１２８】

本発明による化合物は、これらの投与経路に好適な投与形態で投与することができる。

【０１２９】

経口投与に好適な投与形態は、本発明による化合物を迅速におよび／または改変された様式で放出し、結晶および／または非晶質および／または溶解した形態で本発明による化合物を含有する、先行技術に従って作用する投与形態であり、例えば、錠剤（コーティングされていない錠剤、またはコーティングされた錠剤、例えば、本発明の化合物の放出を制御する不溶性コーティングが施され、または胃液耐性または遅延溶解性の錠剤）、口腔内で迅速に崩壊する錠剤またはフィルム／ウェハース、フィルム／凍結乾燥物またはカプセル（例えば、硬ゼラチンカプセルまたは軟ゼラチンカプセル）、糖衣錠、顆粒、ペレット、粉末、エマルジョン、懸濁液、エアロゾルまたは溶液である。

【０１３０】

非経口投与は、吸収工程（例えば、静脈内、動脈内、心臓内、脊髄内または管腔内）を迂回することができ、または吸収（例えば、筋肉内、皮下、皮内、経皮または腹腔内）を含むことができる。非経口投与に好適な投与形態には、溶液、懸濁液、エマルジョン、凍結乾燥物または滅菌粉末の形態の注射および注入用の調製物が含まれる。

【０１３１】

他の投与経路について、好適な例は、吸入可能な薬剤形態（粉末吸入器、ネブライザーを含む）、点鼻薬、液剤またはスプレー、錠剤、舌、舌下または口腔投与のためのフィルム／ウェハースまたはカプセル、坐剤、耳または眼用調製物、膣カプセル、水性懸濁液（ローション、振盪混合物）、親油性懸濁液、軟膏、クリーム、経皮治療システム（例えば、パッチ）、ミルク、ペースト、フォーム、散布用粉末、インプラントまたはステントである。

【０１３２】

経口または非経口投与、特に経口および静脈内投与が好ましい。

【０１３３】

本発明の化合物は、上記の投与形態に変換することができる。これは、それ自体公知の方法で、不活性で非毒性の薬学的に好適な賦形剤と混合することによって行うことができる。これらの賦形剤には、担体（例えば、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトール）、溶媒（例えば、液体ポリエチレングリコール）、乳化剤および分散剤または湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム、オレイン酸ポリオキシソルビタン）、結合剤（例えば、ポリビニルピロリドン）、合成および天然ポリマー（例えば、アルブミン）、安定剤（例えば、酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸）、染料（例えば、無機顔料、例えば、酸化鉄）、ならびに風味および／または臭気補正剤が含まれる。

【０１３４】

一般に、非経口投与の場合、有効な結果を達成するために、約０．００１～１ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１～０．５ｍｇ／ｋｇ体重の量を投与することが有利であることが見出されている。

【０１３５】

経口投与の場合、投与量は、約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１～２０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．０１～１０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．０１～３ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．０３～２ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．０３～０．７ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．３～２ｍｇ／ｋｇ体重である

。

【０１３６】

経口投与の場合、経口投与／投与形態は、０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは３０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２～３０ｍｇ、より好ましくは２．５～４０ｍｇ、より好ましくは２．５～３０ｍｇを含有する。活性成分の好適な量は、例えば、１ｍｇ、２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、７．５ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１７５ｍｇ、または２００ｍｇである。

【０１３７】

式（Ｉ）の化合物について、経口投与形態に好適な量は、例えば、０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～２００ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは３０ｍｇ～１２０ｍｇである。式（Ｉ）の活性成分の好適な量は、例えば、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１２０ｍｇ、１２５ｍｇまたは１３０ｍｇである。

【０１３８】

式（ＩＩ）、（ＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）または（ＶＩ）の化合物について、経口投与形態に好適な量は、例えば、０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇである。式（ＩＩ）、（ＩＩ）、（ＩＶ）、（Ｖ）または（ＶＩ）の活性成分の好適な量は、例えば、１ｍｇ、２ｍｇ、２．５ｍｇ、３ｍｇ、４ｍｇ、５ｍｇ、６ｍｇ、７ｍｇ、７．５ｍｇ、８ｍｇ、９ｍｇ、１０ｍｇ、１２．５ｍｇ、１５ｍｇ、１７．５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇである。

【０１３９】

それにもかかわらず、具体的には体重、投与経路、活性化合物に対する個々の応答、調製物の性質、および投与が行われる時間または間隔の関数として、記載された量から逸脱することが、適切な場合に必要であり得る。例えば、場合によっては前述の最小量未満で十分であり得るが、他の場合には言及された上限を超えなければならない。比較的大量の投与の場合には、これらを１日の過程にわたっていくつかの個々の用量に分割することが推奨され得る。

【０１４０】

投与される活性成分の総量は一般に、約０．００１ｍｇ／ｋｇ～約２００ｍｇ／ｋｇ体重／日、好ましくは約０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ、好ましくは約０．０１～２０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．０１～１０ｍｇ／ｋｇ、より好ましくは約０．０１～３ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．０３～２ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．０３～０．７ｍｇ／ｋｇ、またより好ましくは約０．３～２ｍｇ／ｋｇ体重／日の範囲である。臨床的に有用な投薬スケジュールは、１日１～３回の投薬から４週間に１回の投薬までの範囲である。さらに、患者が一定期間薬物を投与されない「休薬日」は、薬理学的効果と忍容性との全体的なバランスに有益であることが可能である。単位用量は、約０．５ｍｇ～約１５００ｍｇの活性成分を含有し、１日１回以上または１日１回未満で投与することが可能である。静脈内、筋肉内、皮下および非経口注射を含む注射による投与、ならびに注入技術の使用のための平均１日用量は、好ましくは０．０１～２００ｍｇ／ｋｇ総体重である。平均１日直腸投薬レジメンは、好ましくは０．０１～２００ｍｇ／ｋｇ総体重である。平均１日膣投薬レジメンは、好ましくは０．０１～２００ｍｇ／ｋｇ総体重であ

る。平均１日局所投薬レジメンは、０．１～２００ｍｇを１日１～４回投与することが望ましい。経皮濃度は、好ましくは、０．０１～２００ｍｇ／ｋｇの１日用量を維持するのに必要な濃度である。平均１日吸入投与レジメンは、好ましくは０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ総体重である。

【０１４１】

もちろん、各患者のための特定の初期および継続投与レジメンは、主治医によって判断される状態の性質および重症度、使用される特定の化合物の活性、患者の年齢および全身状態、投与時間、投与経路、薬物の排泄速度、薬物の組合せなどに従って変化する。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルもしくは組成物の所望の治療様式および投与回数は、従来の治療試験を用いて当業者によって確認することができる。

【０１４２】

それにもかかわらず、すなわち、体重、投与経路、活性物質に対する個々の応答、調製物のタイプ、および投与が行われる時点または間隔に応じて、記載された量から逸脱することが必要であり得る。したがって、場合によっては前述の最小量未満を使用すれば十分であり得るが、他の場合には前述の上限を超えなければならない。より多量に投与する場合、これらを、１日を通していくつかの個々の用量で分配することが推奨され得る。

【０１４３】

さらなる実施形態によれば、本発明による式（Ｉ）の化合物は、１日１回または２回または３回経口投与される。さらなる実施形態によれば、本発明による式（Ｉ）の化合物は、１日１回または２回経口投与される。さらなる実施形態によれば、本発明による式（Ｉ）の化合物は、１日１回経口投与される。経口投与のために、急速放出または調節放出剤形が使用され得る。

【０１４４】

特に明記しない限り、以下の試験および実施例における百分率は重量百分率であり、部は重量部である。液体／液体溶液についての溶媒比、希釈比、および濃度データは、それぞれの場合、体積に基づく。「ｗ／ｖ」は、「重量／体積」を意味する。例えば、「１０％ｗ／ｖ」は、１００ｍｌの溶液または懸濁液が１０ｇの物質を含むことを意味する。

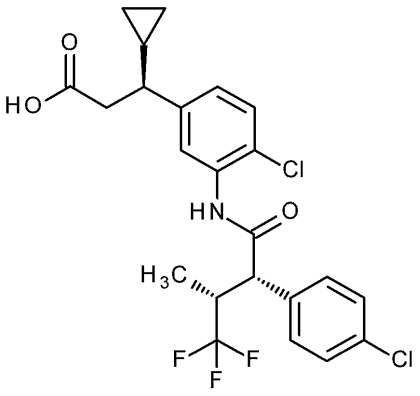
【０１４５】

特定の本発明の具体例

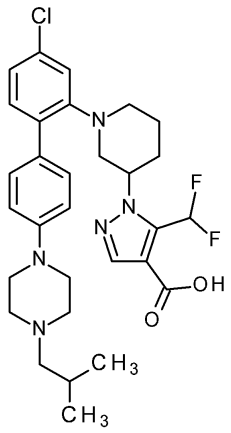
【０１４６】

１．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、

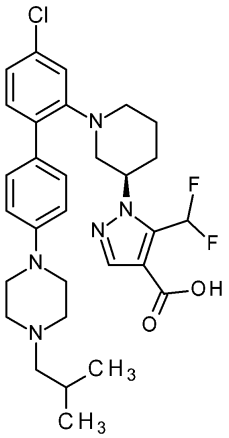
【化１０】



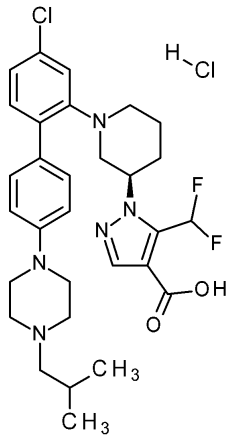
（Ｉ）、



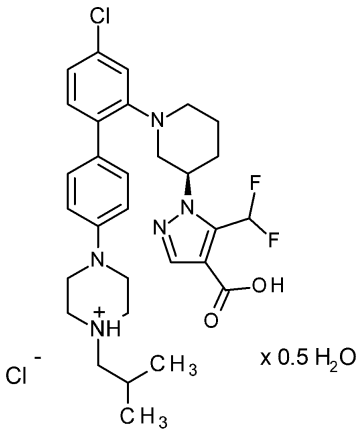
（ＩＩ）、



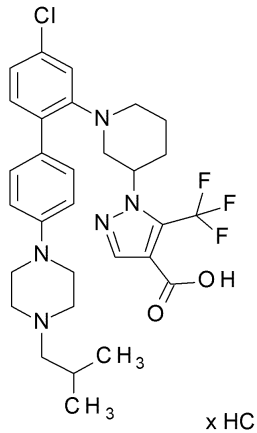
（ＩＩＩ）、



（ＩＶ）、



（Ｖ）、



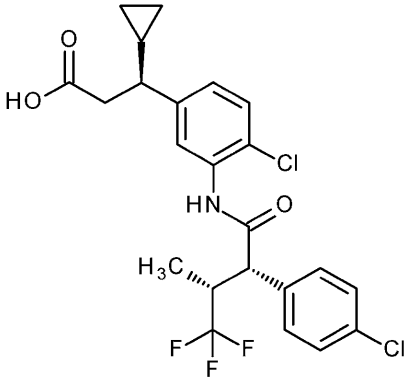
（ＶＩ）

からなる群から選択される化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つである。

【０１４７】

２．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（Ｉ）

【化１１】



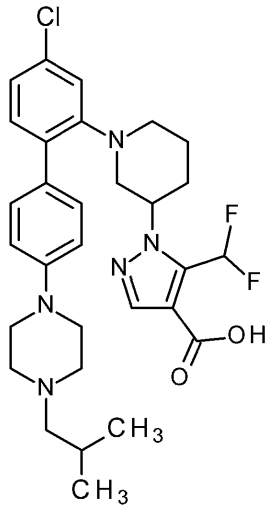
（Ｉ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つである。

【０１４８】

３．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＩ）

【化１２】



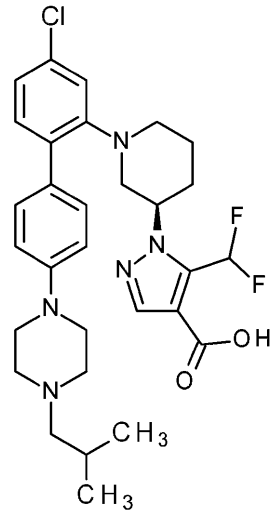
（ＩＩ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つである。

【０１４９】

４．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＩＩ）

【化１３】



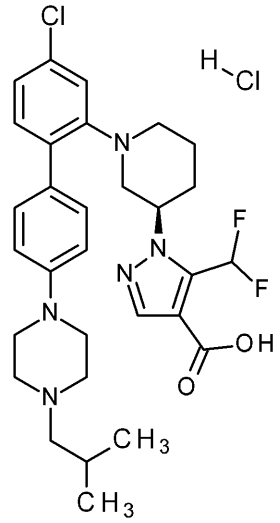
（ＩＩＩ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つである。

【０１５０】

５．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＩＶ）

【化１４】



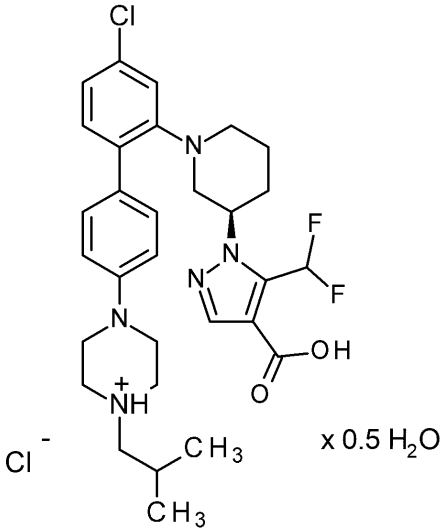
（ＩＶ）

の化合物。

【０１５１】

６．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（Ｖ）

【化１５】



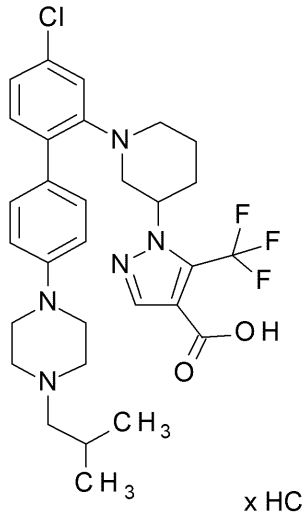
（Ｖ）

の化合物。

【０１５２】

７．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、式（ＶＩ）

【化１６】



（ＶＩ）

の化合物。

【０１５３】

８．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための医薬を製造するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【０１５４】

９．　女性における駆出率が維持された心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防に使用するための、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物を、不活性、非毒性、薬学的に好適な賦形剤と組み合わせて含む医薬。

【０１５５】

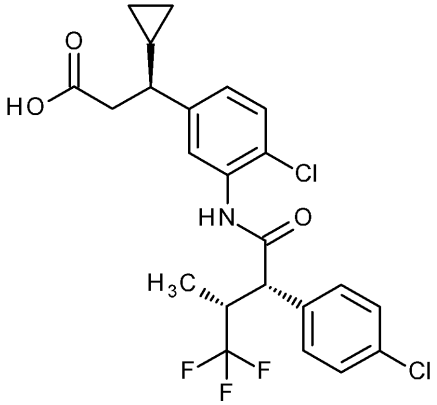
１０．　０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、さらに好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、さらに好ましくは３０ｍ

ｇ～１２０ｍｇ、さらに好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの活性成分を含む請求項９に記載の医薬。

【０１５６】

１１．　０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは２０ｍｇ～１２０ｍｇ、またより好ましくは３０ｍｇ～１２０ｍｇの式（Ｉ）

【化１７】



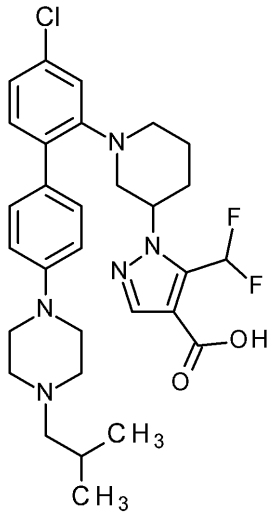
（Ｉ）

の化合物を含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１５７】

１２．　０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＩ）

【化１８】



（ＩＩ）

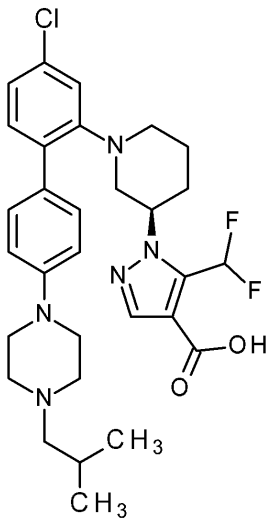
の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１５８】

１３．　０．１ｍｇ～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～４０ｍｇ

、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＩＩ）

【化１９】



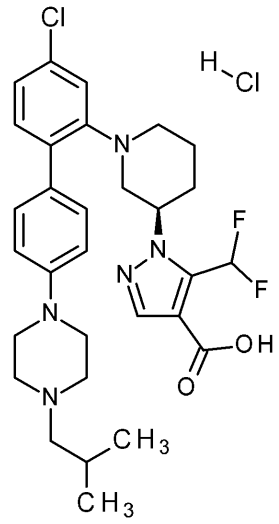
（ＩＩＩ）

の化合物、またはその塩、その溶媒和物もしくはその塩の溶媒和物のうちの１つを含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１５９】

１４．　０．１～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＩＶ）

【化２０】



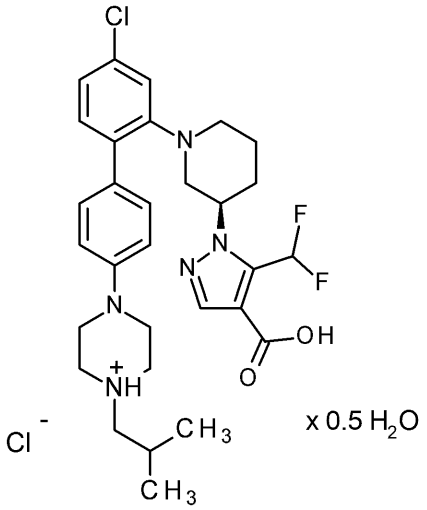
（ＩＶ）

の化合物を含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１６０】

１５．　０．１～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（Ｖ）

【化２１】



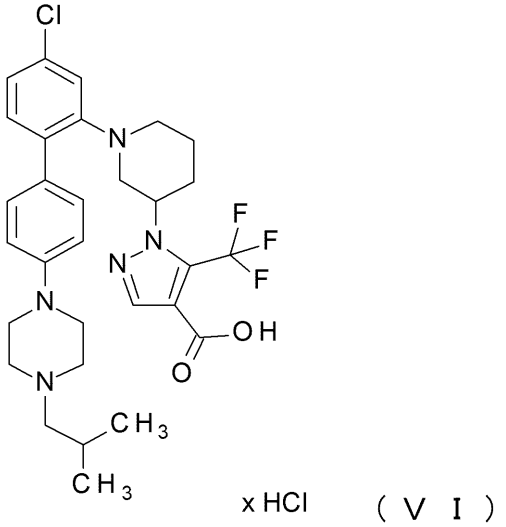
（Ｖ）

の化合物を含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１６１】

１６．　０．１～５００ｍｇ、好ましくは１ｍｇ～１４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～５０ｍｇ、より好ましくは２～５０ｍｇ、より好ましくは２～４０ｍｇ、より好ましくは２ｍｇ～３０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～４０ｍｇ、より好ましくは２．５ｍｇ～３０ｍｇの式（ＶＩ）

【化２２】



（ＶＩ）

の化合物を含む、請求項１０に記載の医薬。

【０１６２】

１７．　請求項１～７のいずれか一項に記載の少なくとも１つの化合物または請求項９～１６のいずれか一項に記載の医薬の治療上の有効量を投与することによる、女性における駆出率を維持した心不全（ＨＦｐＥＦ）の治療および／または予防のための方法。

【実施例】

【０１６３】

実験部

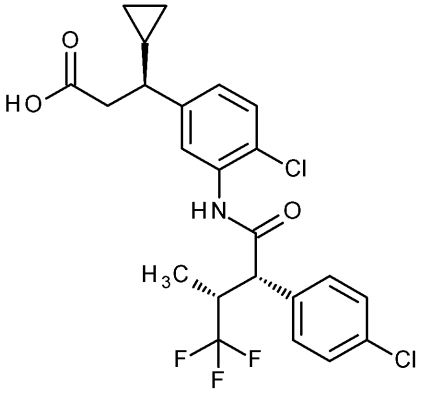
１．　Ａ．　化学試験化合物

【０１６４】

実施例１

式（Ｉ）

【化２３】



（Ｉ）

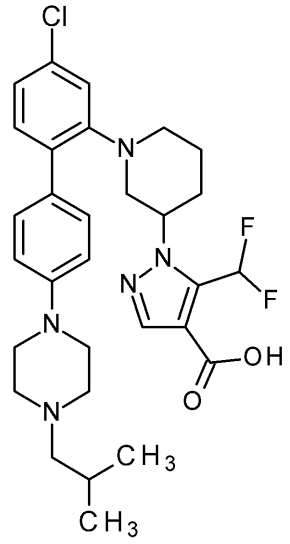
の（３Ｓ）－３－（４－クロロ－３－｛［（２Ｓ，３Ｒ）－２－（４－クロロフェニル）－４，４，４－トリフルオロ－３－メチルブタノイル］アミノ｝フェニル）－３－シクロプロピルプロパン酸（ルンカシグアト）は、国際公開第２０１２／１３９８８８号に開示されているように合成した。

【０１６５】

実施例２

式（ＩＩ）

【化２４】



（ＩＩ）

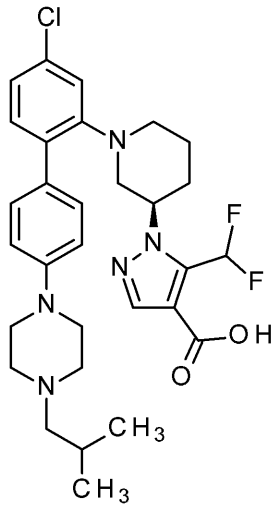
の１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸は、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されているように合成した。

【０１６６】

実施例３

式（ＩＩＩ）

【化２５】



（ＩＩＩ）

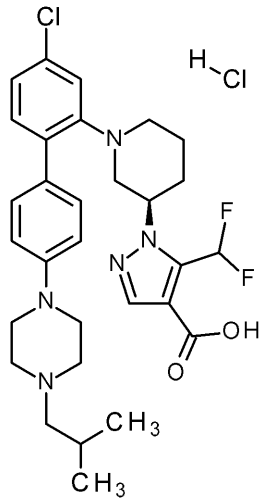
の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸は、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されているように合成した。

【０１６７】

実施例４

式（ＩＶ）

【化２６】



（ＩＶ）

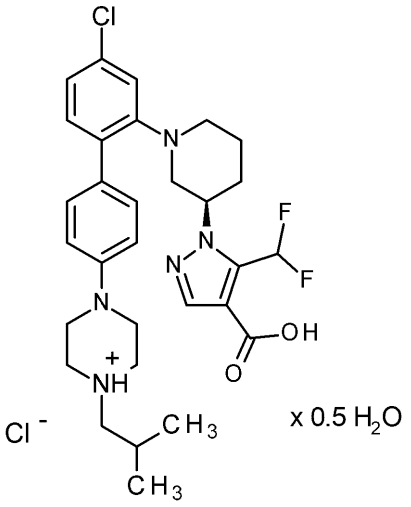
の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩は、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されているように合成した。

【０１６８】

実施例５

式（Ｖ）

【化２７】



（Ｖ）

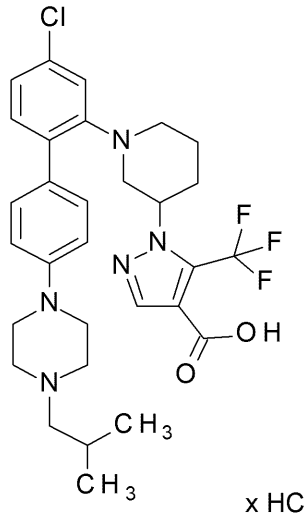
の１－｛３（Ｒ）－１－［４－クロロ－４’－（４－イソブチルピペラジン－１－イル）［ビフェニル］－２－イル］ピペリジン－３－イル｝－５－（ジフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩半水和物は、国際公開第２０２２／１２２９１０号に開示されているように合成した。

【０１６９】

実施例６

式（ＶＩ）

【化２８】



（ＶＩ）

の１－［１－｛４－クロロ－４’－［４－（２－メチルプロピル）ピペラジン－１－イル］［１，１’－ビフェニル］－２－イル｝ピペリジン－３－イル］－５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸塩酸塩（エナンチオマー１）は、国際公開第２０２２／１２２９１４号に開示されているように得られた。

【０１７０】

Ｂ．　薬理学的有効性および薬物動態プロファイルの評価

以下の略語を使用する：

【表１】

ＡＴＰ	アデノシン三リン酸
ＢＩＤ	ビス・イン・ダイ（Ｂｉｓ ｉｎ ｄｉｅ）、（１日２回）
ＢＳＡ	牛血清アルブミン：
ＤＴＴ	ジチオトレイトール
ＯＤ ｐ.ｏ. ｐｅｒ ｏｓ	１日１回 経口投与

【０１７１】

生物学的検査

本明細書に記載の試験実験例は本発明を例示するのに役立ち、本発明は、与えられた実施例に限定されない。

【０１７２】

以下のアッセイを用いて、本発明による化合物の商業的有用性を説明することができる。

【０１７３】

実施例は、選択された生物学的アッセイにおいて１回以上試験された。複数回試験した場合、データは、平均値または中央値のいずれかとして報告され、ここで

・ 算術平均値とも呼ばれる平均値は、得られた値の合計を試験回数で割ったものを表し、

・ 中央値は、昇順または降順にランク付けされたときの値のグループの中央の数を表す。データセット内の値の数が奇数の場合、中央値が中央値になる。データセット内の値の数が偶数の場合、中央値は２つの中央値の算術平均になる。

【０１７４】

実施例を１回以上合成した。複数回合成された場合、生物学的アッセイからのデータは、１つ以上の合成バッチの試験から得られたデータセットを利用して計算された平均値を表す。

【０１７５】

本発明の化合物のイン・ビトロ活性は、以下のアッセイで実証することができる。

【０１７６】

本発明の化合物の薬理作用は、以下のアッセイにおいて実証することができる：

【０１７７】

Ｂ－１． ＲｅｎＴＧラットモデル

倫理声明：

すべての動物実験は、現行の国内法（ドイツの動物保護法および科学的目的のために使用される動物の保護に関するＥＵの指令）に従って行われる。実施されたすべての試験は、地域の規制当局（ドイツのＬＡＮＵＶ ＮＲＷ）およびＢａｙｅｒ ＡＧの施設内動物管理使用委員会によって承認された。

【０１７８】

試験デザインと結果：

８週齢の雌雄のレニントランスジェニックラット［ＴＧ（ｍＲＲｅｎ２）２７］（ＲｅｎＴＧラット）を用いた。ラットを１２～２４匹／群の群に無作為化した。次いで、すべての群に、飲料水（３０～５０ｍｇ／Ｌ）を介して投与されるＬ－ＮＡＭＥを長期的に補充した。Ｌ－ＮＡＭＥを水道水に溶解し、室温で保存した。すべての群を、１０％トラン

スクトール、２０％クレモファーおよび７０％水道水からなるプラセボ／ビヒクルまたはそれぞれのベルム（ｖｅｒｕｍ）の異なる用量で強制経口投与により処置した。ベルムをビヒクルに溶解し、投与前に新たに調製した。Ｌ－ＮＡＭＥの同時投与および処置による試験期間は最長１２週間であった。ベースライン血圧は処置開始前および試験中の異なる時点の後に、テールカフ法によって測定した。死亡率および体重を毎日評価した。代謝ケージを用いて尿サンプルを採取し、６時間にわたって尿を採取して、腎機能および腎臓および臓器損傷についての異なる尿バイオマーカーの相関としてタンパク尿を定量した。試験終了時に、全ての動物を深部麻酔下に保ち、大動脈穿刺により出血させ、イソフルランの永久吸入により殺処分し、血漿パラメータを評価するために血液を採取し、組織病理学的評価のために心臓および腎臓を秤量し、採取した。

【０１７９】

Ｂ－１．１　雄ラットの生存率評価

プラセボまたは１、３および１０ｍｇ／ｋｇのルンカシグアト（実施例１）ＢＩＤのいずれかで処置したＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄ラットの％での生存率を調査した（表１を参照されたい）。

【０１８０】

表１：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄ラットの生存率（％）

【表２】

	n 開始	n 最終	% 生存率
プラセボ	24	10	42
実施例 1, 1 mg/kg	18	8	44
実施例 1, 3 mg/kg	18	11	61
実施例 1, 10 mg/kg	18	13	72

【０１８１】

実施例１（ルンカシグアト）は、ＲｅｎＴＧラットモデルにおいて有効であり、用量依存的に生存率を増加させた（図２参照）。プラセボ投与対照群ではラットの５８％が死亡した。対照的に、１ｍｇ／ｋｇ、３ｍｇ／ｋｇおよび１０ｍｇ／ｋｇでの実施例１（ルンカシグアト）による経口ＢＩＤ処置は、それぞれ５６％、３９％および２８％に死亡率を低下させた。３ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）処置は強い数値的傾向を示したが、１０ｍｇ／ｋｇ処置群は統計的有意に達した。要約すると、実施例１（ルンカシグアト）処置は、用量依存的に死亡率を減少させた。

【０１８２】

ＲｅｎＴＧラットにおける実施例１（ルンカシグアト）の処置効果をさらに確認するために、本発明者らはまた、タンパク尿の分析（尿タンパク質対クレアチン比、ｕＰＣＲ）によって腎機能を評価した。

【０１８３】

Ｂ－１．２　雄ラットにおけるタンパク尿（尿タンパク質／クレアチン比、ｕＰＣＲ）の分析による腎機能評価

プラセボ（１００％に設定）または１、３および１０ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）ＢＩＤのいずれかで処置されたＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄ラットにおける尿タンパク質対クレアチニン比を調査した（表２を参照されたい）。

【０１８４】

表２：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄ラットにおける尿タンパク質／クレアチニン比

【０１８５】

【表３】

	uPCR %(プラセボに対して正規化)
プラセボ	100
実施例 1, 1 mg/kg	85.4
実施例 1, 3 mg/kg	71.1
実施例 1, 10 mg/kg	60.6

実施例１（ルンカシグアト）は、ＲｅｎＴＧラットにおいて、１、３および１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤ処置群において、それぞれ１５％、２９％および３９％のタンパク尿の用量依存的減少をもたらし、３および１０ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤ処置群における効果は、統計的に有意であった（図３参照）。

【０１８６】

要約すると、実施例１（ルンカシグアト）は、雄ＲｅｎＴＧラットモデルにおいて用量依存的に有効であり、生存および腎機能の両方を改善した。

【０１８７】

しかし、雌ＲｅｎＴＧラットにおける実施例１（ルンカシグアト）の効果は知られていなかった。

【０１８８】

雌ＲｅｎＴＧラットにおけるルンカシグアトのさらなる評価のために、本発明者らは、雄ラットにおいて有効であった３ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤの実施例１（ルンカシグアト）用量を選択した。さらに、同じ用量の実施例３を使用した。雄ラットと同様に、生存率と腎機能を調べた。

【０１８９】

Ｂ－１．３　雌ラットの生存率評価

プラセボまたは３ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）または３ｍｇ／ｋｇの実施例３のＢＩＤのいずれかで処置されたＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雌ラットの％での生存率が調査された（表３を参照されたい）。

【０１９０】

表３：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雌ラットの生存率（％）

【表４】

	n 開始	n 最終	% 生存率
健康な対照	8	8	100
プラセボ	28	18	64.3
実施例 1	13	13	100
実施例 3	13	12	92.3

【０１９１】

実施例１（ルンカシグアト）および実施例３の効果は、雌動物において有意に高く、雄群においてわずか６０％であることと比較して（Ｂ１．１、図２参照）、３ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）で処置された全ての動物（１００％）が生存した（図４参照）。また、実施例３による処置は、実質的な生存利益をもたらし、実施例３で処置された雌ＲｅｎＴＧラットの９０％超が生存した。

【０１９２】

雌の研究における死亡率は低い傾向がある（雌の対照群におけるプラセボ処置動物の６４％が生存したのに対し、雄の対照群では４２％であった）ので、本発明者らはまた、雄の対照動物の６４％が生存していた場合の雄ラットにおける死亡率を分析した。この時点で、３ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤで、実施例１（ルンカシグアト）で処置した雄ラットの生存率は７０％であった。ここでも、これは、実施例１（ルンカシグアト）３ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤで処置した雌ラットと比較して３０％低い生存率である。

【０１９３】

本発明者らの知見をさらに実証するために、本発明者らは、実施例１（ルンカシグアト）および実施例３で処置した雌ＲｅｎＴＧラットにおけるタンパク尿を分析した。

【０１９４】

Ｂ－１．４．　雌ラットにおけるタンパク尿（尿タンパク質／クレアチン比、ｕＰＣＲ）の分析による腎機能評価

プラセボ（１００％に設定）または３ｍｇ／ｋｇの実施例１のＢＩＤまたは実施例３のＢＩＤのいずれかでそれぞれ処置したＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雌ラットにおける尿タンパク質対クレアチニン比。データは、平均±ＳＥＭである。

【０１９５】

表４：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雌ラットにおける尿タンパク質／クレアチニン比

【表５】

	uPCR % (プラセボに対して正規化)
健康な対照	3.5
プラセボ	100
実施例 1	44.5
実施例 3	16.4

【０１９６】

実施例１（ルンカシグアト）または実施例３のいずれかの３ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤは、タンパク尿をそれぞれ５５％および８４％有意に減少させることができた（図５参照）。これは、３ｍｇ／ｋｇ　ＢＩＤ実施例１（ルンカシグアト）処置が、２９％のタンパク尿の減少をもたらした雄ラットと比較して、やはりより有効であった。

【０１９７】

これらのデータは、雄のＲｅｎＴＧラット対雌のＲｅｎＴＧラットの死亡率の結果を確認し、ｓＧＣアクチベーターは、雄のＲｅｎＴＧラットと比較して、雌においてより大きな効果を有した。

【０１９８】

要約すると、これらのデータは、ｓＧＣアクチベーター、特に実施例１（ルンカシグアト）および実施例３がＨＦｐＥＦのための新規かつ非常に有効な治療選択肢を表し得るが、女性ＨＦｐＥＦ患者の治療に特に有用かつ有効になるのであろうことを強く示唆する。

【０１９９】

雌ＨＦｐＥＦラットにおけるこの有意に高い利益の理由は、理解されておらず、本発明者にとって新規であった。これは、これまで本発明者の知る限りでは研究されていない。しかし、ＨＦｐＥＦにおいて重要な病態機序として記載されている酸化ストレスおよび内皮機能不全の増加（Ｊ Ａｍ Ｃｏｌｌ Ｃａｒｄｉｏｌ ２０２０；７５（９）：１０７４－１０８２、総説）がその原因である可能性があると推測される。ｓＧＣアクチベーターの化合物クラスはヘムフリーのｓＧＣに特異的に結合し、酸化ストレスの条件下でＮＯの非存在下でｃＧＭＰ合成をシミュレートすることができる（図２参照）。興味深いことに、ＨＦｐＥＦを有する女性はほとんど閉経後であり、糖尿病、腎疾患、高血圧、および肥満などの様々な併存疾患を有し、酸化ストレスを増加させ得る。したがって、ｓＧＣアクチベーターを用いた女性ＨＦｐＥＦ患者の治療は、非常に有効な治療選択肢となり得、将来的にさらに研究され、それぞれの臨床研究によって実証されるべきである。

【０２００】

Ｂ－１．３において、実施例３（式（ＩＩ）～（ＶＩ）の化合物）の生存評価を雌ラットに含めた。これらの結果は、雌ラットにおける生存率（９２，３％）に対するｓＧＣアクチベーター実施例３の非常に高い有効性を示唆するが、実施例１のように、雄対雌の比較を直接示さなかった。

【０２０１】

Ｂ－１．５． 雄、雌、および雌卵巣摘出（ＯＶＸ）ラットの生存率評価

１日１回の投与（ＯＤ）レジメンにおける、雄ラット、雌ラット、および卵巣摘出（ＯＶＸ）を受けた雌ラットにおけるｓＧＣアクチベーター実施例３の直接比較は、雄ラットにおける生存率が雌ラットよりも７％低いことを示した。雄ラットではラットの９３％が生存したが、雌ラットではすべてのラットがｓＧＣアクチベーター処置群（１００％）で生存した。雌のＯＶＸラットの生存率は、非ＯＶＸラットと比較して差がなかった。

【０２０２】

表５ａ～ｃ：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄（ａ）、雌（ｂ）および雌ＯＶＸ（ｃ）ラットの％での生存率

【０２０３】

表５ａ：雄ラット

【表６】

	n 開始	n 最終	% 生存率
プラセボ	15	9	60
実施例 3, 3 mg/kg OD	15	14	93

【０２０４】

表５ｂ：雌ラット

【表７】

	n 開始	n 最終	% 生存率
プラセボ	15	7	47
実施例 3, 3 mg/kg OD	15	15	100

【０２０５】

表５ｃ：雌ＯＶＸラット

【表８】

	n 開始	n 最終	%生存率
プラセボ	15	6	40
実施例 3, 3 mg/kg OD	15	15	100

【０２０６】

Ｂ－１．６． 雄、雌および雌卵巣摘出（ＯＶＸ）ラットにおけるタンパク尿（尿タンパク質対クレアチン比、ｕＰＣＲ）の分析による腎機能評価

雄と雌の間の最も顕著な差異は、タンパク尿で見られた。雄ラットにおいて、タンパク尿は、ｓＧＣアクチベーター実施例３で処置した場合、５７％有意に減少した。雌ラットではこれらの影響はるかに顕著であり、タンパク尿はＯＶＸのない雌ラットおよびＯＶＸのある雌ラットでそれぞれ８８％および９９％減少した。これらのデータは雄ラットと比較して雌ラットにおけるｓＧＣアクチベーター実施例３の優位性を明らかに示し、ＯＶＸラットにおいてさらに減少した。これらのデータは、女性閉経後患者が、ｓＧＣアクチベーターによる治療から最も利益を得ることができることを強く示唆している。

【０２０７】

表６：ＲｅｎＴＧ／Ｌ－ＮＡＭＥ補充雄、雌および雌のＯＶＸラットにおける尿中タンパク質対クレアチニン比

【表９】

	雄	雌	雌 OVX
プラセボ	100	100	100
実施例 3, 3 mg/kg OD	43	12	1

【０２０８】

Ｂ－２． ＨＦｐＥＦの臨床試験

ＨＦｐＥＦに罹患している女性［無作為化時にＬＶＥＦ≧４５％＋左心室肥大または左心房肥大およびＮＴ－ｐｒｏ ＢＮＰ値≧３００ｐｇ／ｍＬ（心房細動の非存在下）または≧６００ｐｇ／ｍＬ（心房細動の存在下）として定義される］を、心不全による入院または入院なしでの心不全に対する静脈内利尿薬治療の必要性と定義される心不全代償不全から３か月以内に、二重盲検多施設試験において、プラセボまたは種々の用量のｓｇｃアクチベーター実施例１もしくは実施例３のいずれかによる治療に無作為化された。一次読出しパラメータは、治療開始から２４週間後の６分間歩行距離（６ＭＷＤ）の変化であり、二次読出しパラメータは、治療によって生じた有害事象の数によって測定される安全性および忍容性である。例えば、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺疾患、間欠性跛行、運動能力を妨害する整形外科的または神経学的状態、貧血、車椅子の使用、歩行補助具または経鼻酸素などの運動制限共存症のために有酸素運動試験に参加することができない女性は、研究から除外される。プラセボ群と比較したｓｇｃアクチベーター群における６ＭＷＤの少なくとも３０ｍ増加の真のデルタを検出するには、共通標準偏差を７０メートル（５％のアルファおよび９０％の検出力）と仮定し、０．０５未満のｐ値を得るために、１群当たり１１６人の患者が必要とされる。

【０２０９】

Ｃ． 医薬組成物の実施例

実施例１を含む放出調節（ＧＩＴＳ）製剤は、国際公開第２０２０／０２０７８９号に

開示されている。
本発明の化合物は、以下のように医薬製剤に変換することができる：
【０２１０】
錠剤：
組成：
１００ｍｇの本発明による化合物、５０ｍｇのラクトース（一水和物）、５０ｍｇのトウモロコシデンプン（天然）、１０ｍｇのポリビニルピロリドン（ＰＶＰ　２５）（ＢＡＳＦ、Ｌｕｄｗｉｇｓｈａｆｅｎ、Ｇｅｒｍａｎｙから）および２ｍｇのステアリン酸マグネシウム。
錠剤重量２１２ｍｇ。直径８ｍｍ、曲率半径１２ｍｍ。
【０２１１】
生産：
本発明の化合物、ラクトースおよびデンプンの混合物を、水中のＰＶＰの５％溶液（ｗ／ｗ）で造粒する。顆粒を乾燥させ、次いでステアリン酸マグネシウムと５分間混合する。この混合物を、従来の打錠機を用いて圧縮する（錠剤のフォーマットについては上記を参照されたい）。押付けに用いるガイド値は、１５ｋＮの押付け力である。
【０２１２】
経口投与用懸濁液：
組成：
１０００ｍｇの本発明の化合物、１０００ｍｇのエタノール（９６％）、４００ｍｇのＲｈｏｄｉｇｅｌ（登録商標）（キサンタンガム、ＦＭＣから、Ｐｅｎｎｓｙｌｖａｎｉａ、ＵＳＡ）および９９ｇの水。
１０ｍｌの経口懸濁液は、１００ｍｇの本発明の化合物の単回用量に相当する。
【０２１３】
生産：
Ｒｈｏｄｉｇｅｌをエタノールに懸濁し、本発明の化合物を懸濁液に添加する。撹拌しながら水を添加する。Ｒｈｏｄｉｇｅｌの膨潤が完了するまで、混合物を約６時間撹拌する。
【０２１４】
経口投与用溶液：
組成：
５００ｍｇの本発明の化合物、２．５ｇのポリソルベートおよび９７ｇのポリエチレングリコール４００。２０ｇの経口溶液は、１００ｍｇの本発明の化合物の単回用量に相当する。
【０２１５】
生産：
本発明の化合物を、ポリエチレングリコールとポリソルベートとの混合物中に撹拌しながら懸濁する。撹拌プロセスは、本発明による化合物が完全に溶解するまで継続する。
【０２１６】
静注液：
本発明による化合物を生理学的に許容される溶媒（例えば、等張生理食塩水、５％グルコース溶液および／または３０％ＰＥＧ４００溶液）中の飽和溶解度未満の濃度で溶解する。溶液を濾過により滅菌し、滅菌された発熱物質を含まない注射容器を充填するために使用する。
【図面の簡単な説明】
【０２１７】
【図１】図１：ｓＧＣ刺激因子およびｓＧＣアクチベーターの作用機序
【図２】図２：プラセボまたは１、３および１０ｍｇ／ｋｇのルンカシグアト（実施例１）ＢＩＤのＲｅｎＴＧおよびＬ－ＮＡＭＥ補充雄ラットの生存率（％）。
【図３】図３：プラセボまたは異なる用量の実施例１（すなわち、１、３および１０ｍｇ

／ｋｇ、ＢＩＤ）のいずれかで処置された雄ラットにおける尿中タンパク質対クレアチニン比。データは、平均±　ＳＥＭである。

【図４】図４：プラセボまたは３ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）または３ｍｇ／ｋｇの実施例３のＢＩＤのいずれかで処置したＲｅｎＴＧおよびＬ－ＮＡＭＥ補充雌ラットの生存率（％）

【図５】図５：プラセボ（１００％と設定）または３ｍｇ／ｋｇの実施例１のＢＩＤまたは実施例３のＢＩＤのいずれかでそれぞれ処置した雌ラットにおける尿タンパク質対クレアチニン比。データは、平均±ＳＥＭである。

【図面】

【図１】

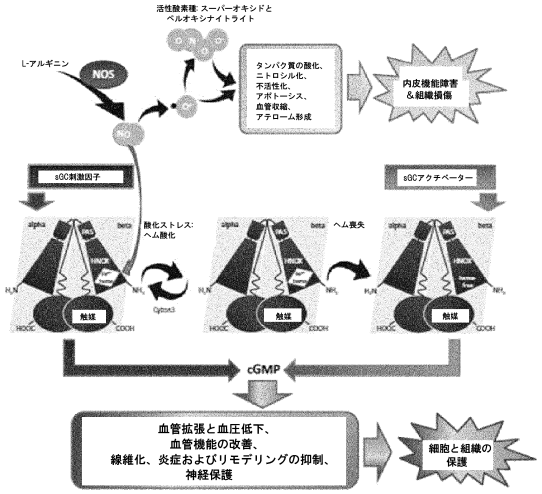


図１：ｓＧＣ刺激因子およびｓＧＣアクチベーターの作用機序

【図２】

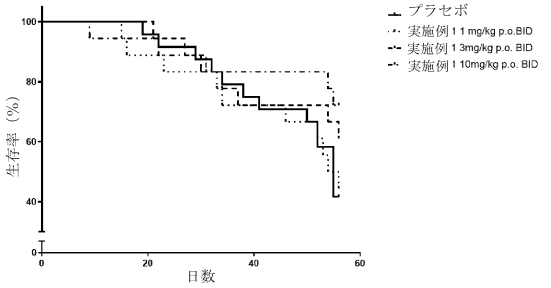


図２：プラセボ、または１、３および１０ｍｇ／ｋｇのルンカシグアト（実施例１）ＢＩＤのＲｅｎＴＧおよびＬ－ＮＡＭＥ補充雄ラットの生存率（％）。

【図３】

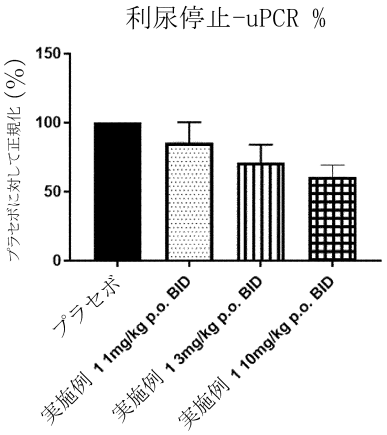


図３：プラセボまたは異なる用量の実施例１（すなわち、１、３および１０ｍｇ／ｋｇ、ＢＩＤ）のいずれかで処置された雄ラットにおける尿中タンパク質対クレアチニン比。データは、平均±ＳＥＭである。

【図４】

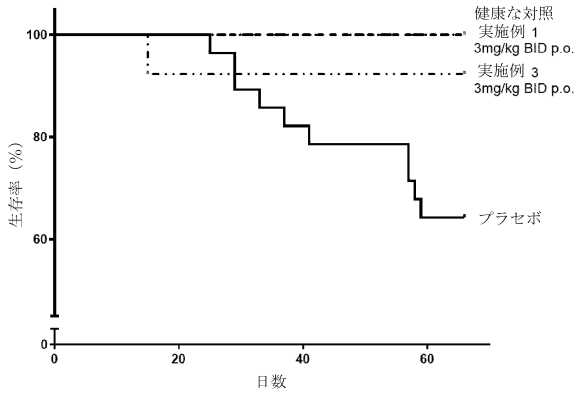


図４：プラセボまたは３ｍｇ／ｋｇの実施例１（ルンカシグアト）または３ｍｇ／ｋｇの実施例３のＢＩＤのいずれかで処置したＲｅｎＴＧおよびＬ－ＮＡＭＥ補充雌ラットの生存率（％）

【図５】

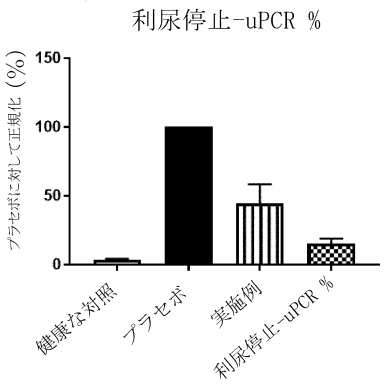


図５：プラセボ（１００％と設定）または３ｍｇ／ｋｇの実施例１のＢＩＤまたは
実施例３のＢＩＤのいずれかでそれぞれ処置した雌ラットにおける
尿タンパク質対クレアチニン比。データは、平均±ＳＥＭである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/065171

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/192 A61K9/00 A61K31/496 A61P9/04
ADD.

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)
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 practicable, search terms used)
EPO-Internal, 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	BÉNARDEAU AGNÈS ET AL: "Runcaciguat, a novel soluble guanylate cyclase activator, shows renoprotection in hypertensive, diabetic, and metabolic preclinical models of chronic kidney disease", NAUNYN-SCHMIEDEBERG'S ARCHIVES OF PHARMACOLOGY, SPRINGER, DE, vol. 394, no. 12, 22 September 2021 (2021-09-22), pages 2363-2379, XP037619279, ISSN: 0028-1298, DOI: 10.1007/S00210-021-02149-4 [retrieved on 2021-09-22] sentence bridging p. 2364, 1265; p. 2365; chapter "Animal Models"; Fig. 4; chapter "What could be the potential of sGC activators in cardio-renal diseases and heart failure?"	1,2, 8-10,15

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[x] See patent family 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 application or patent 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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
1 September 2023	12/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Scheithe, Rupert

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/065171

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/030270 A1 (STROYER ANKE [DE] ET AL) 30 January 2020 (2020-01-30) par. 133, 159; p. 21, 22; claims 23, 24	1,2, 8-10,15
A	SOLOMON SCOTT D. ET AL: "Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction", THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE , vol. 381, no. 17 24 October 2019 (2019-10-24), pages 1609-1620, XP055891041, US ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMoa1908655 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1908655?articleTools=true cited in the application the whole document	1-15
A	FILIPPATOS GERASIMOS ET AL: "Patient-reported outcomes in the SOluble guanylate Cyclase stimulatoR in heArT failurE patientS with PRESERVED ejection fraction (SOCRATES-PRESERVED) study : Vericiguat improves patient-reported outcomes in HFpEF", EUROPEAN JOURNAL OF HEART FAILURE , vol. 19, no. 6 1 June 2017 (2017-06-01), pages 782-791, XP055976291, NL ISSN: 1388-9842, DOI: 10.1002/ejhf.800 Retrieved from the Internet: URL:https://api.wiley.com/onlinelibrary/tdm/v1/articles/10.1002%2Fejhf.800 abstract, Table 1	1-15
X,P	WO 2022/122910 A1 (BAYER AG [DE]) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 3-6, 9	1,3-6,8, 9,11-13, 15
X,P	WO 2022/122914 A1 (BAYER AG [DE]) 16 June 2022 (2022-06-16) claims 3, 6	1,7-9, 14,15

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/065171

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2020030270 A1	30-01-2020	EA 202190334 A1	20-05-2021
		US 2020030270 A1	30-01-2020
		US 2021113504 A1	22-04-2021
		US 2022257547 A1	18-08-2022
WO 2022122910 A1	16-06-2022	AR 124196 A1	22-02-2023
		AU 2021393987 A1	22-06-2023
		CA 3204491 A1	16-06-2022
		CN 114981257 A	30-08-2022
		CO 2023007334 A2	09-06-2023
		DO P2023000114 A	09-07-2023
		EP 4011873 A1	15-06-2022
		IL 303299 A	01-07-2023
		KR 20230118145 A	10-08-2023
		TW 202237588 A	01-10-2022
		US 2022274958 A1	01-09-2022
		US 2023265072 A1	24-08-2023
		WO 2022122910 A1	16-06-2022
WO 2022122914 A1	16-06-2022	AR 124297 A1	15-03-2023
		AU 2021393988 A1	22-06-2023
		CA 3204495 A1	16-06-2022
		CO 2023007335 A2	09-06-2023
		DO P2023000115 A	16-07-2023
		IL 303296 A	01-07-2023
		KR 20230118144 A	10-08-2023
		TW 202237589 A	01-10-2022
		WO 2022122914 A1	16-06-2022

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(74)代理人　100196483
弁理士　川嵜 洋祐
(74)代理人　100160255
弁理士　市川 祐輔
(74)代理人　100216839
弁理士　大石 敏幸
(74)代理人　100228980
弁理士　副島 由加里
(74)代理人　100151448
弁理士　青木 孝博
(74)代理人　100146318
弁理士　岩瀬 吉和
(74)代理人　100127812
弁理士　城山 康文
(72)発明者　オットー，クリスティアーネ
ドイツ国、４２１１７・ヴッパータール、イェーガーシュトラーセ・２
(72)発明者　マター，イルカ
ドイツ国、４０２３５・デュッセルドルフ、キーゼルシュトラーセ・７
(72)発明者　ベッカ，ミヒャエル
ドイツ国、５９４６９・エンゼ、エアレンヴェーク・５
(72)発明者　ザンドナー，ペーター
ドイツ国、４２１１３・ヴッパータール、ユリウスールーカスーヴェーク・５９

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC50 GA07 GA12 GA13 GA16 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA36 ZC51
4C206　AA01 AA02 GA09 GA31 KA01 KA17 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA36 ZC51