

(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2010-505836

(P2010-505836A)

(43) 公表日 平成22年2月25日 (2010.2.25)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 405/06</b> (2006.01)	C07D 405/06 C S P	4 C 0 6 3
<b>A61K 31/443</b> (2006.01)	A61K 31/443	4 C 0 8 6
<b>A61P 7/02</b> (2006.01)	A61P 7/02	
<b>A61P 9/10</b> (2006.01)	A61P 9/10 1 O 1	
<b>A61P 9/08</b> (2006.01)	A61P 9/08	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-531440 (P2009-531440)  
 (86) (22) 出願日 平成19年10月2日 (2007.10.2)  
 (85) 翻訳文提出日 平成21年5月1日 (2009.5.1)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2007/021259  
 (87) 国際公開番号 W02008/060372  
 (87) 国際公開日 平成20年5月22日 (2008.5.22)  
 (31) 優先権主張番号 60/849,284  
 (32) 優先日 平成18年10月4日 (2006.10.4)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

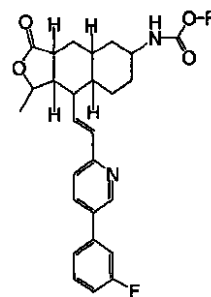
(71) 出願人 596129215  
 シェーリング コーポレイション  
 Schering Corporation  
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07  
 033-0530, ケニルワース, ギャロ  
 ッピング ヒル ロード 2000  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ヒンバシンの修飾された三環単位に基づいたトロンビン受容体アンタゴニスト

## (57) 【要約】

Rおよび立体化学は本明細書の構造式に図示されている下式のヘテロ環で置換された三環の多数の立体異性体：または前記化合物の薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、もしくはエステル、ならびにそれらを含む薬学的組成物および血栓形成に関連する疾患、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、不整脈、心不全、および癌を前記化合物を投与することによる処置の方法が開示される。他の心臓血管薬との併用治療がまた特許請求されている。

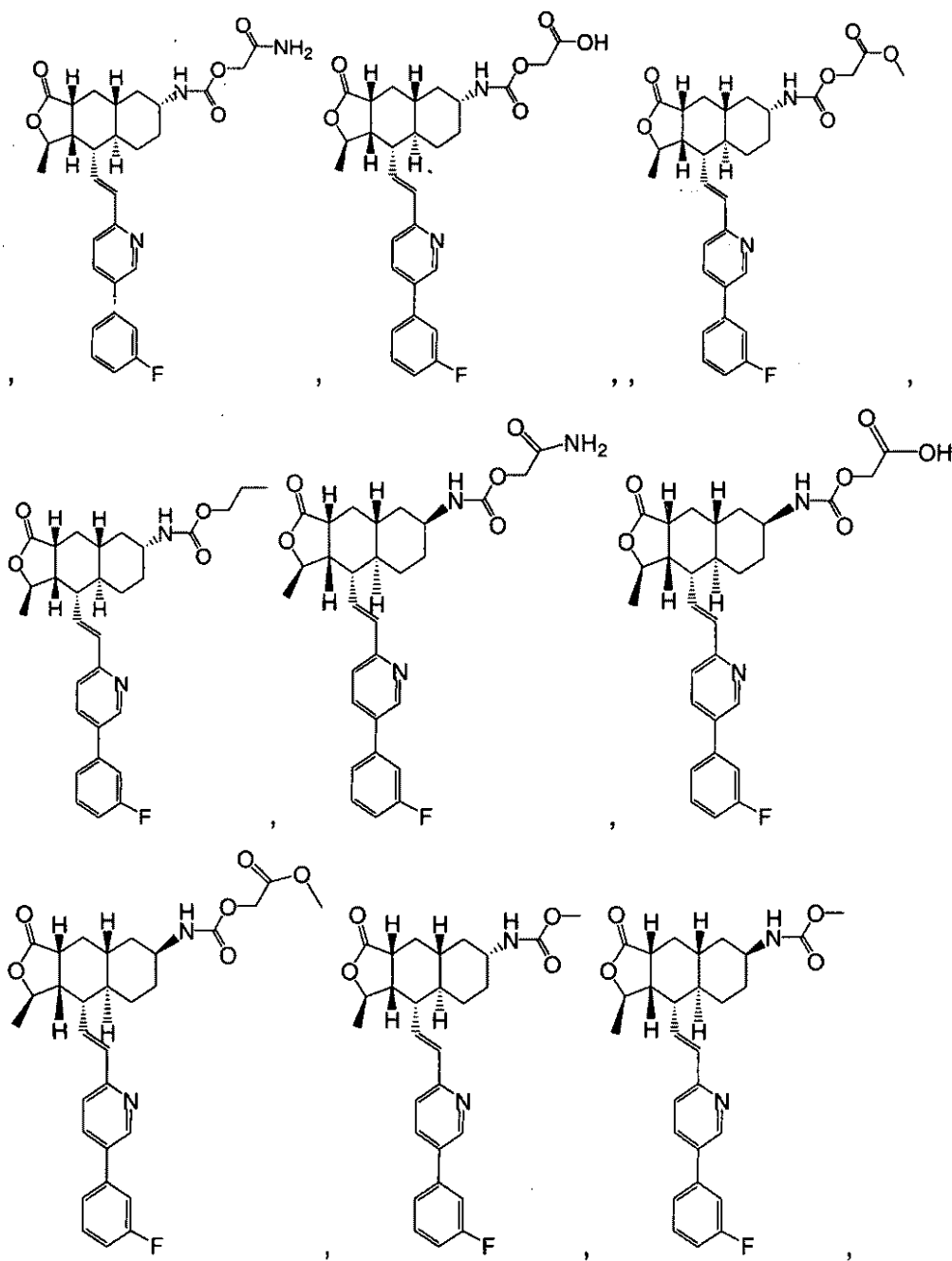


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

下記の構造式のいずれかによって表される化合物：

## 【化 3 1】



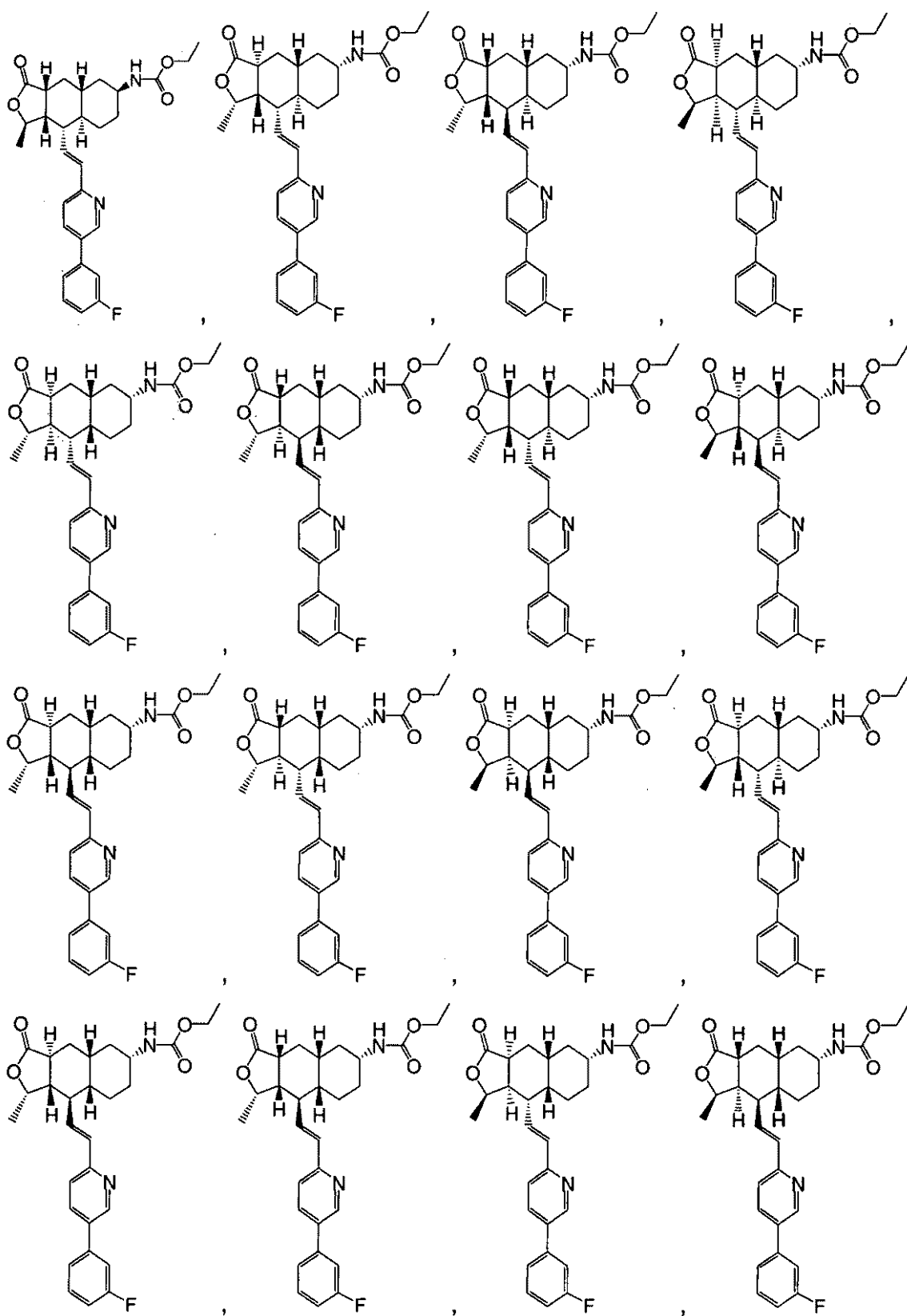
10

20

30

40

## 【化 3 2】



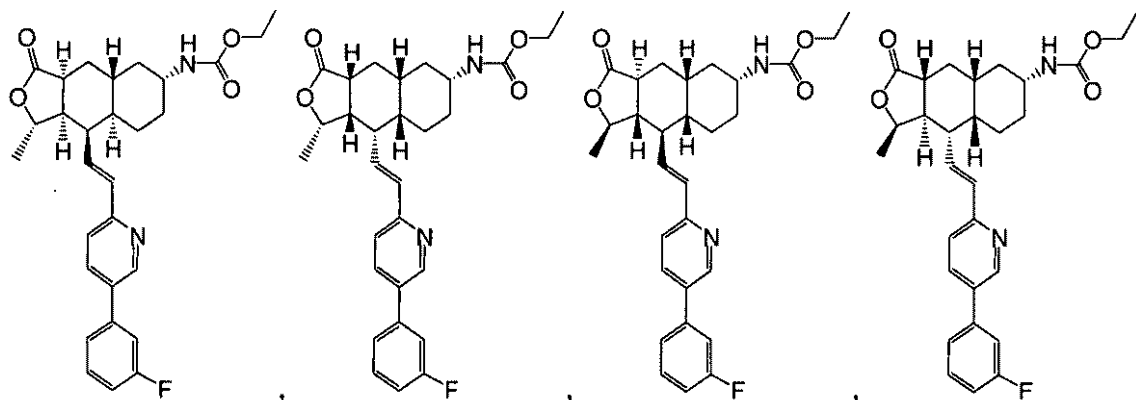
10

20

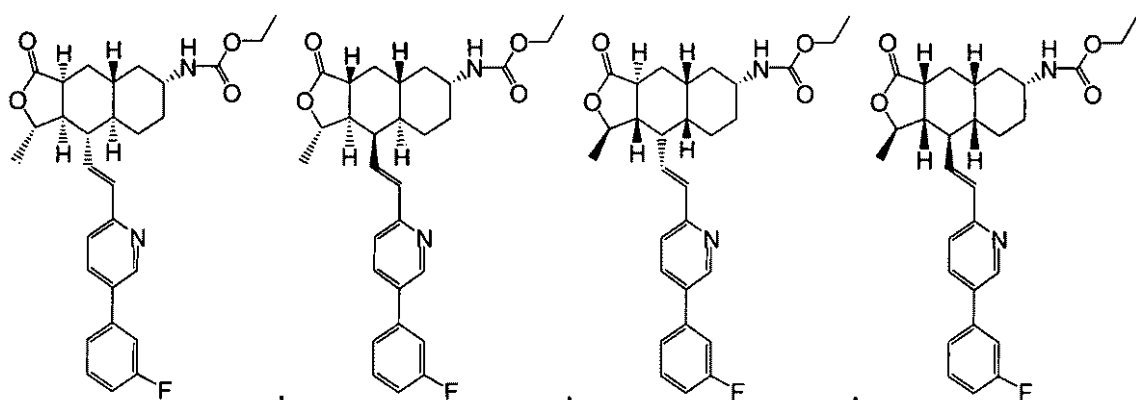
30

40

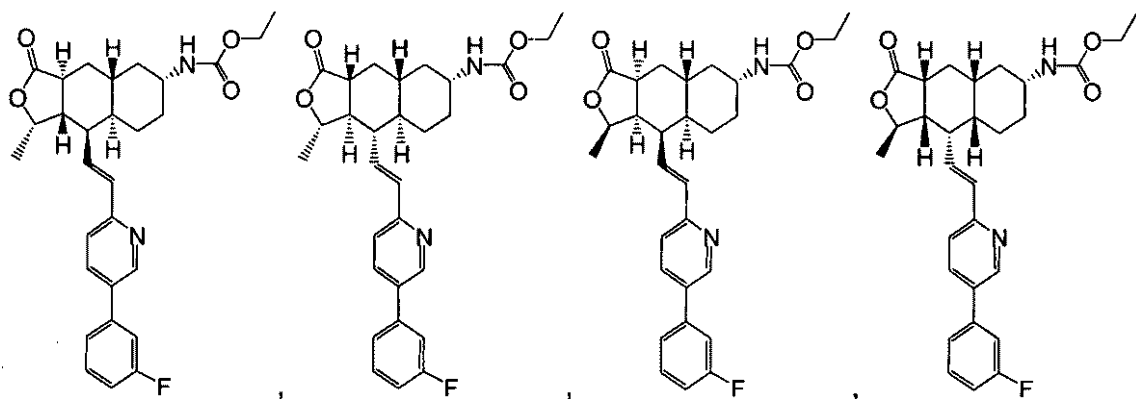
## 【化 3 3】



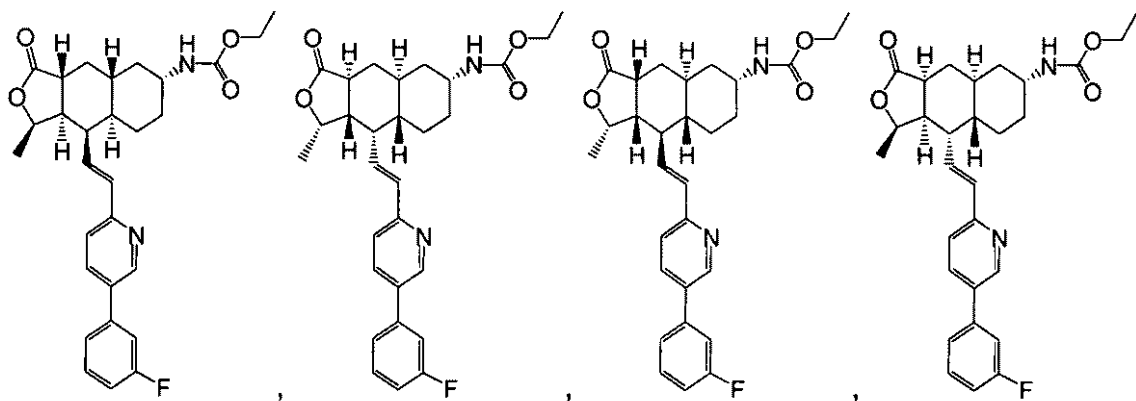
10



20

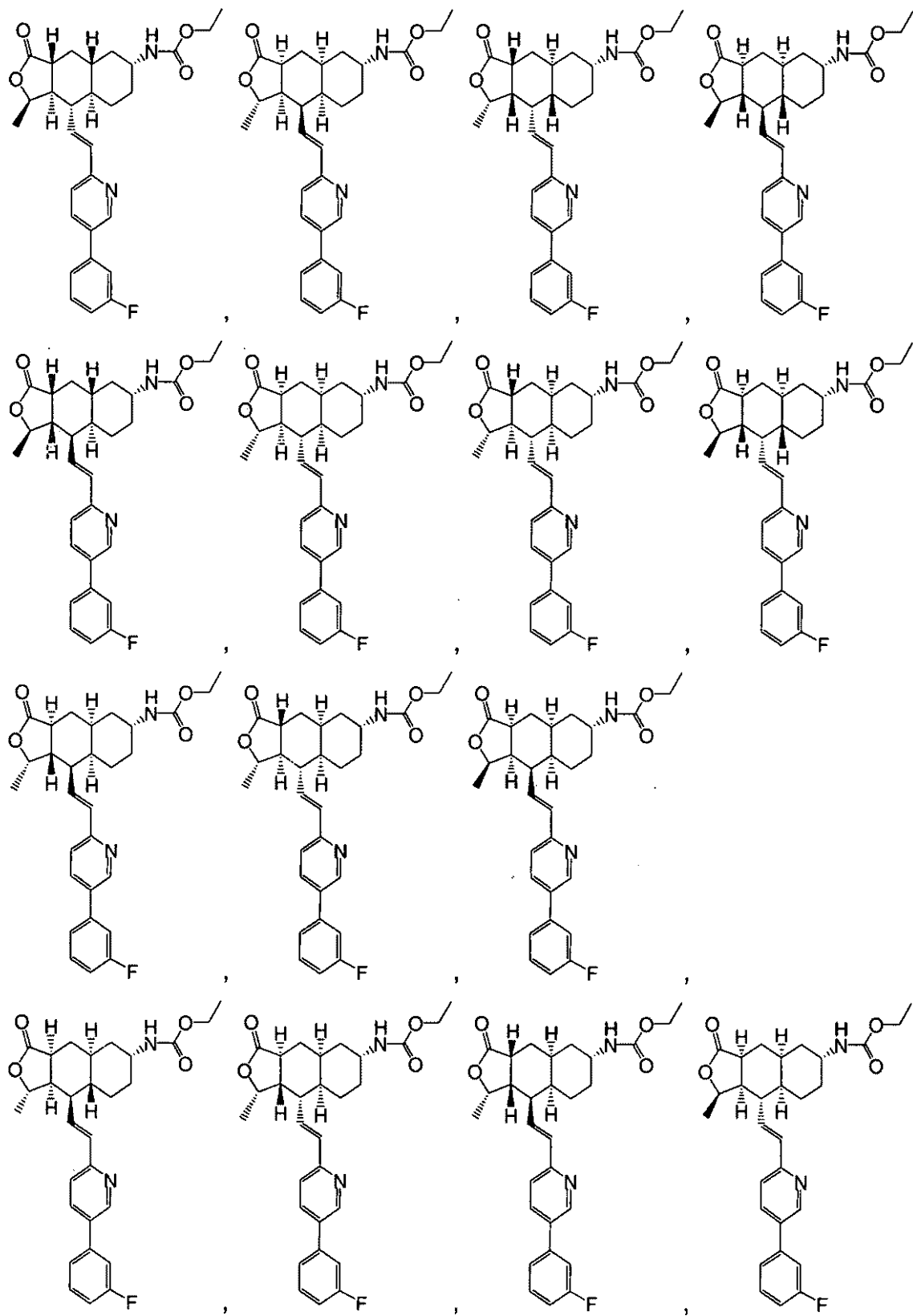


30



40

## 【化 3 4】



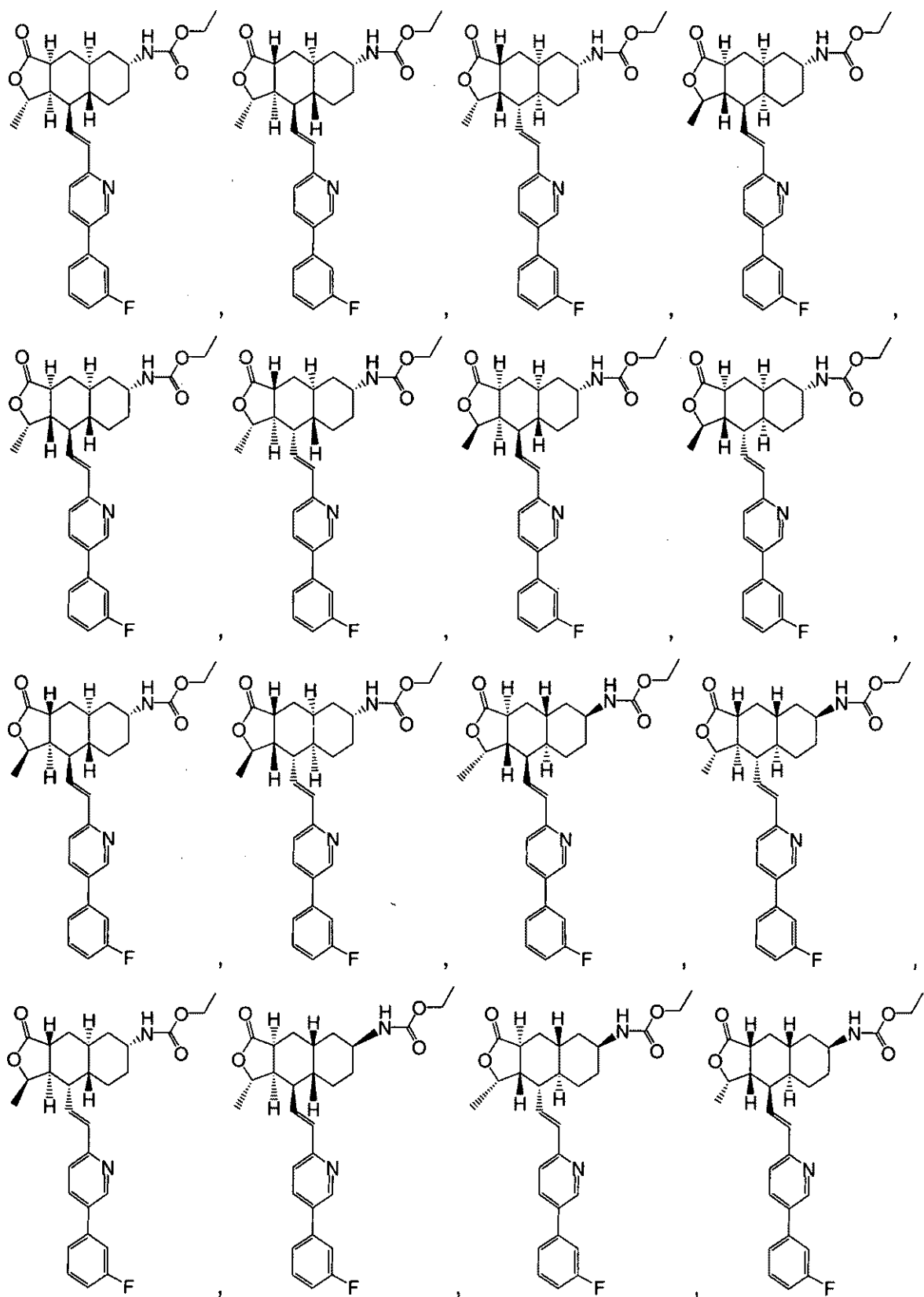
10

20

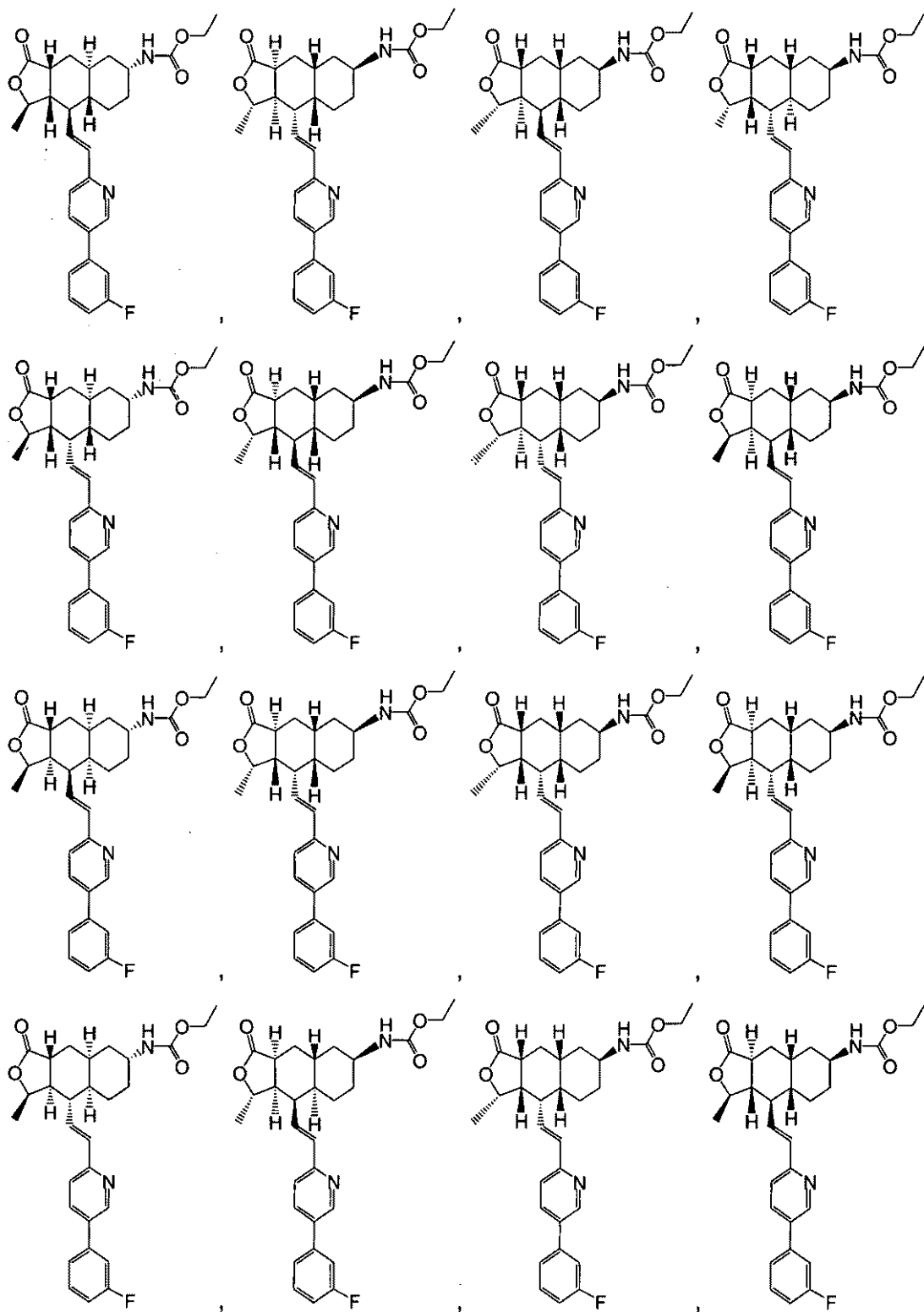
30

40

【化 3 5】



## 【化 3 6】



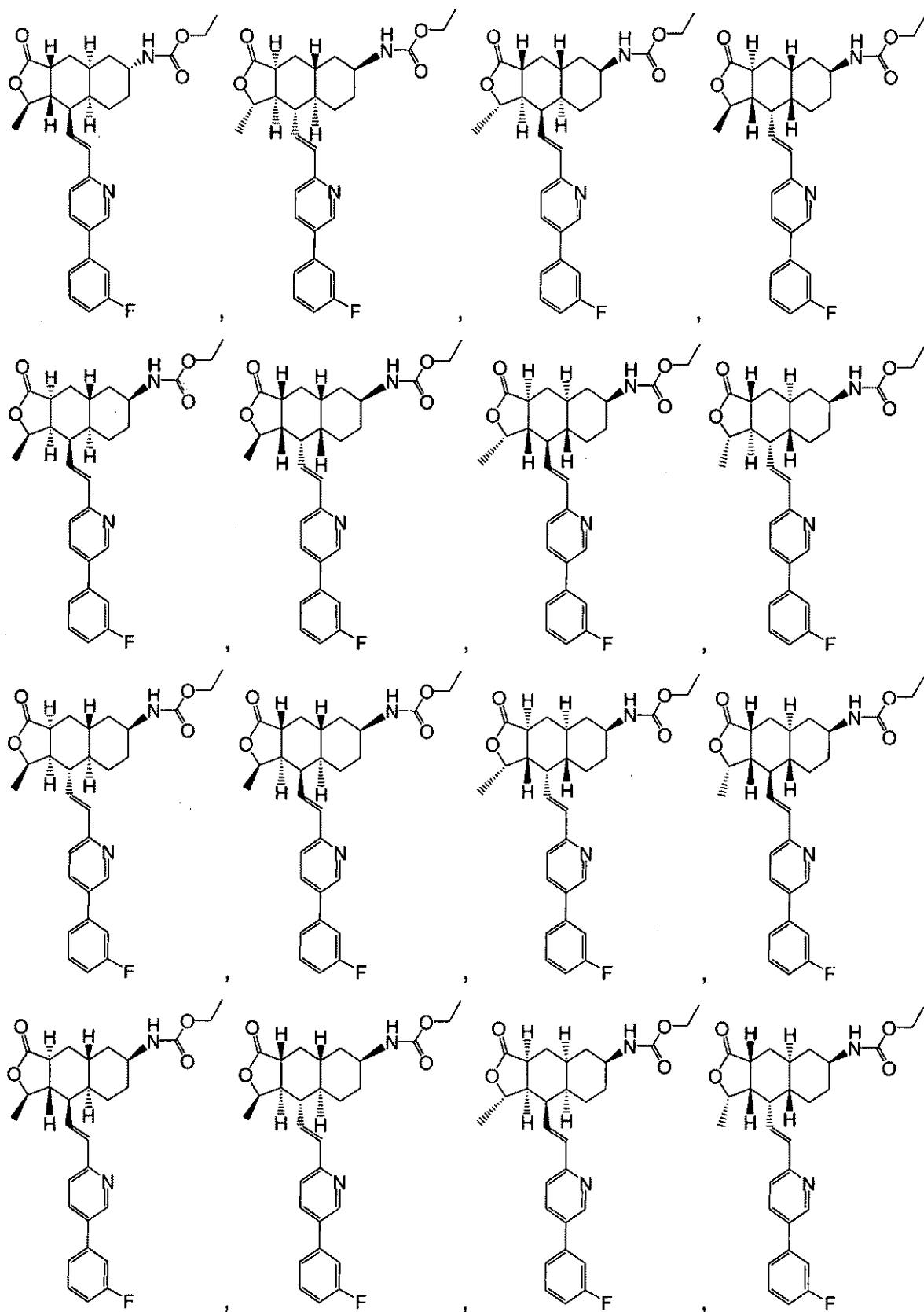
10

20

30

40

【化 3 7】



10

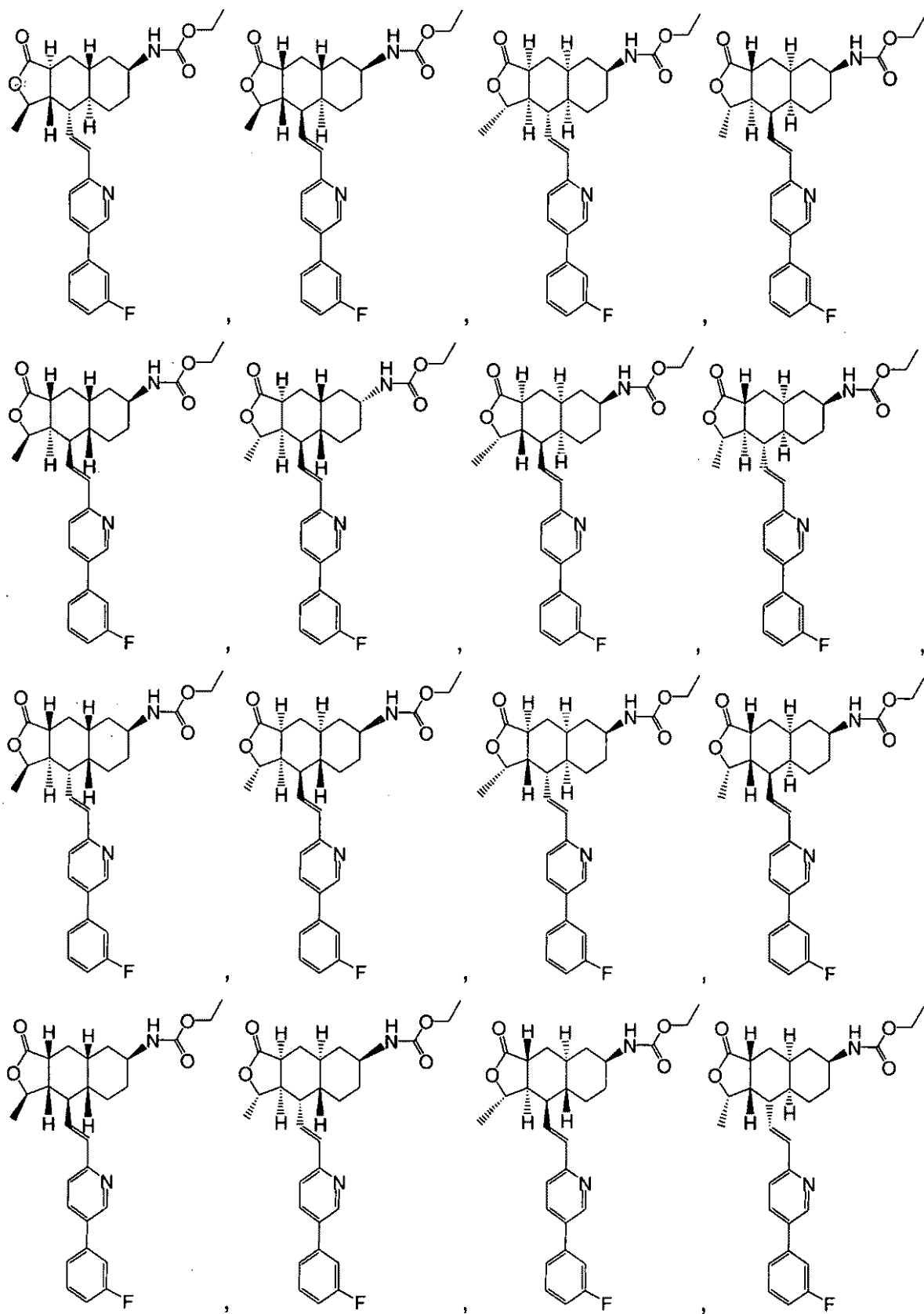
20

30

40



【化 3 8】



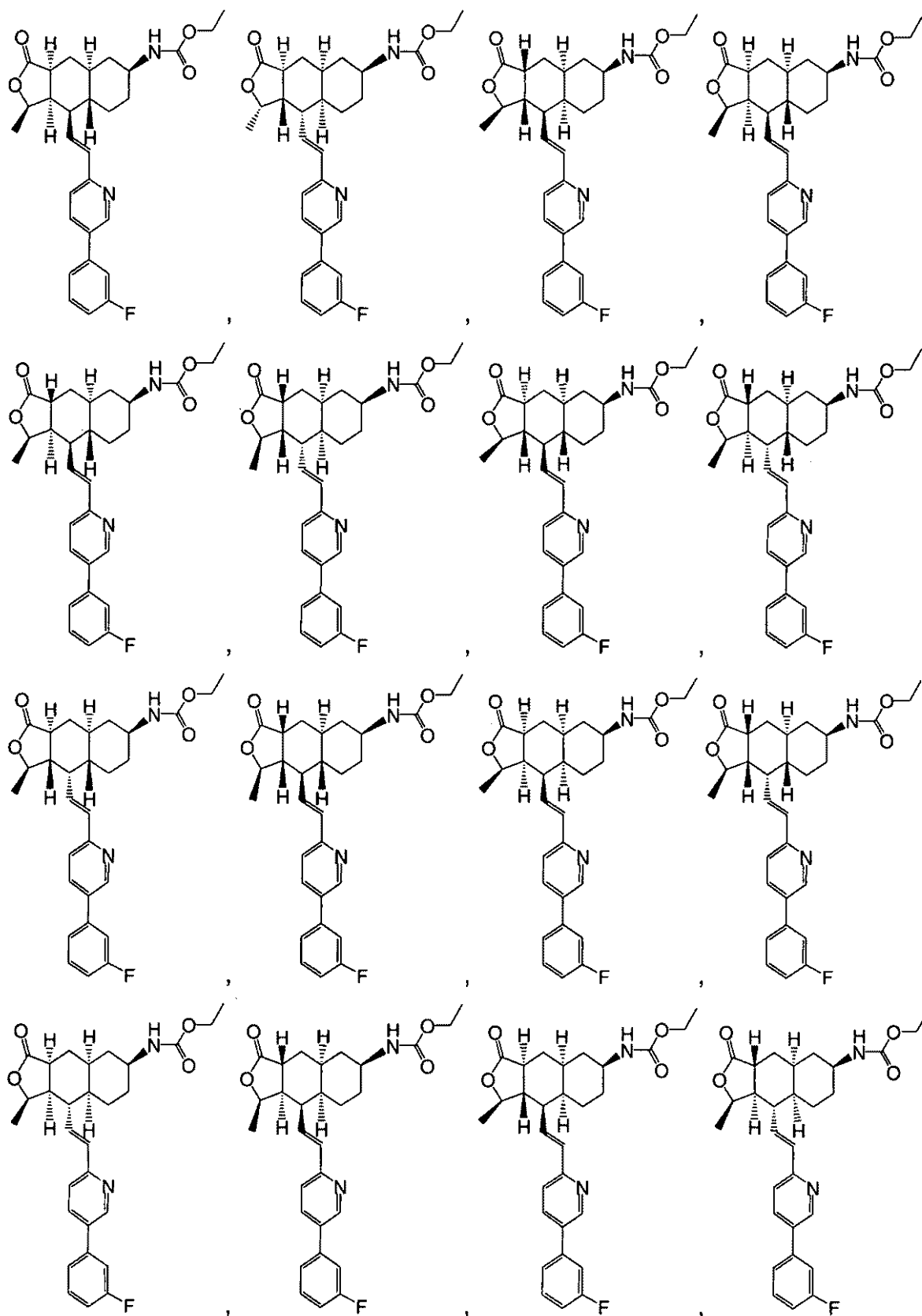
10

20

30

40

## 【化 3 9】



10

20

30

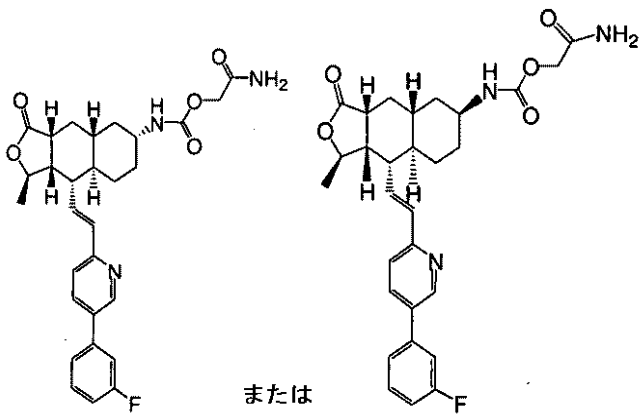
40

または薬学的に許容し得る該化合物の塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 2】

式：

## 【化 4 0】



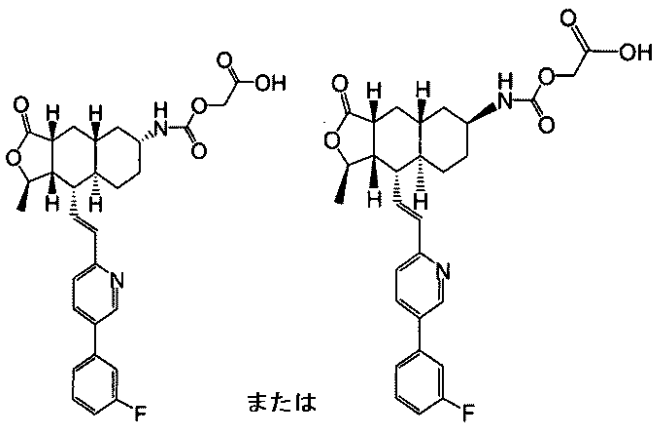
10

の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 3】

式：

## 【化 4 1】



20

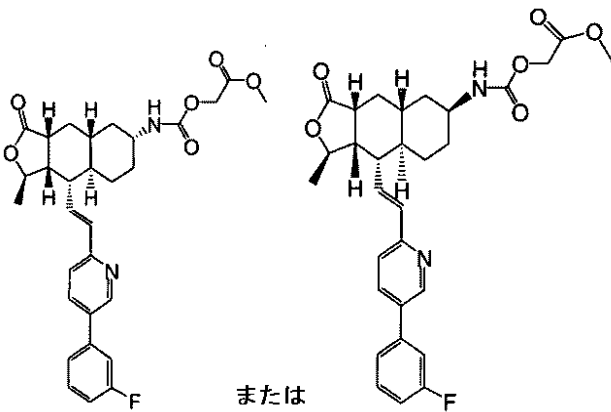
の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

30

## 【請求項 4】

式：

## 【化 4 2】



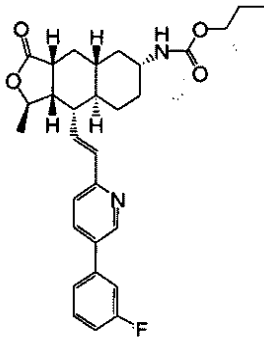
40

の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 5】

式：

## 【化 4 3】



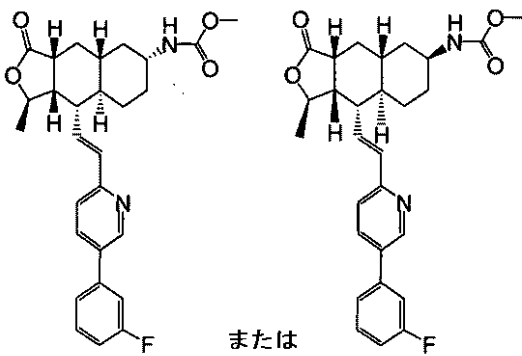
10

の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 6】

式：

## 【化 4 4】



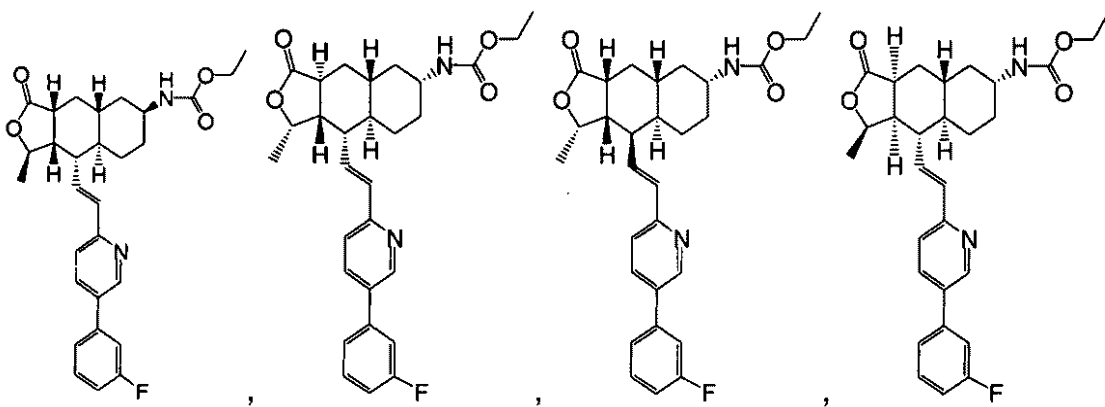
20

の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 7】

式：

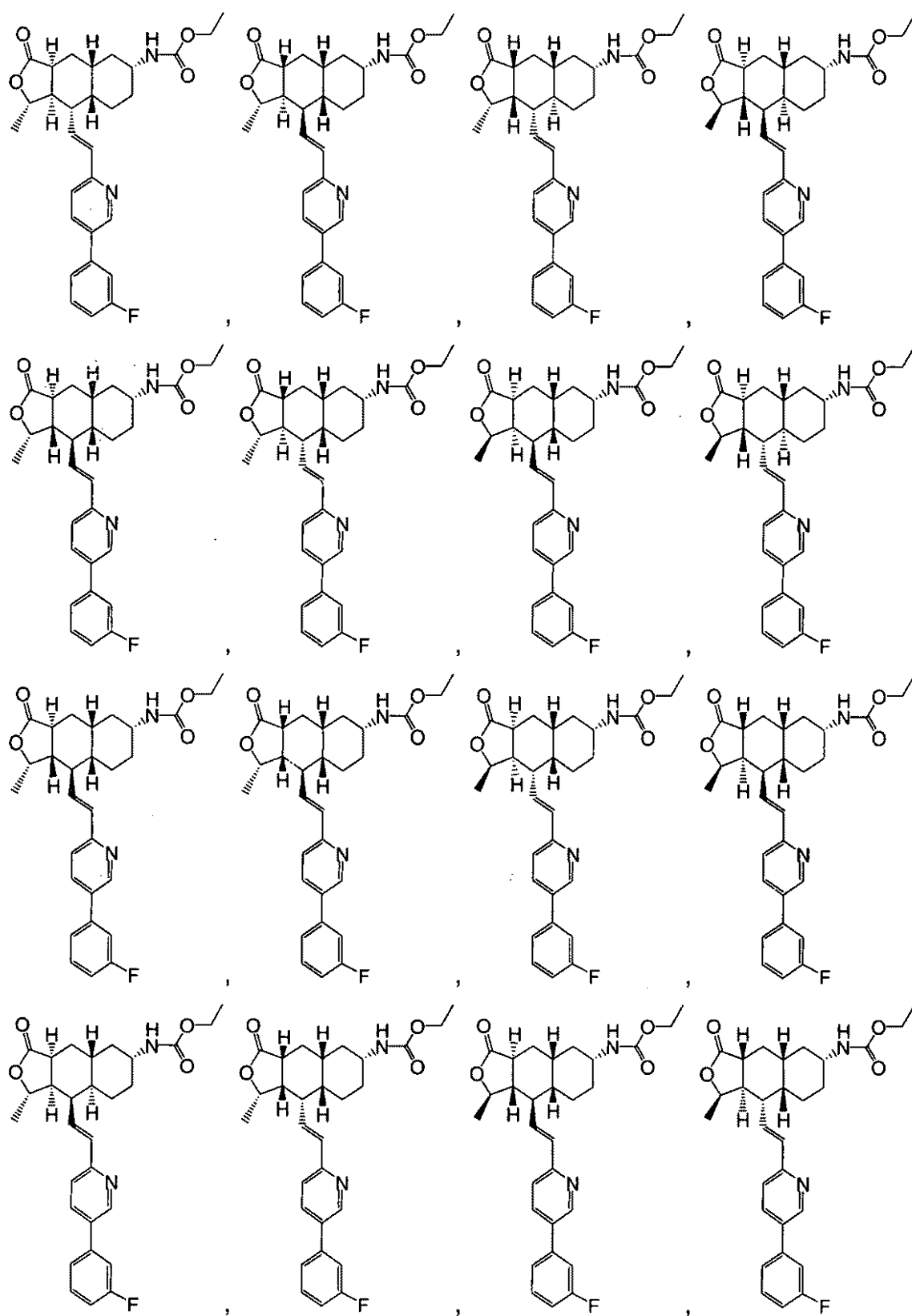
## 【化 4 5】



30

40

## 【化 4 6】



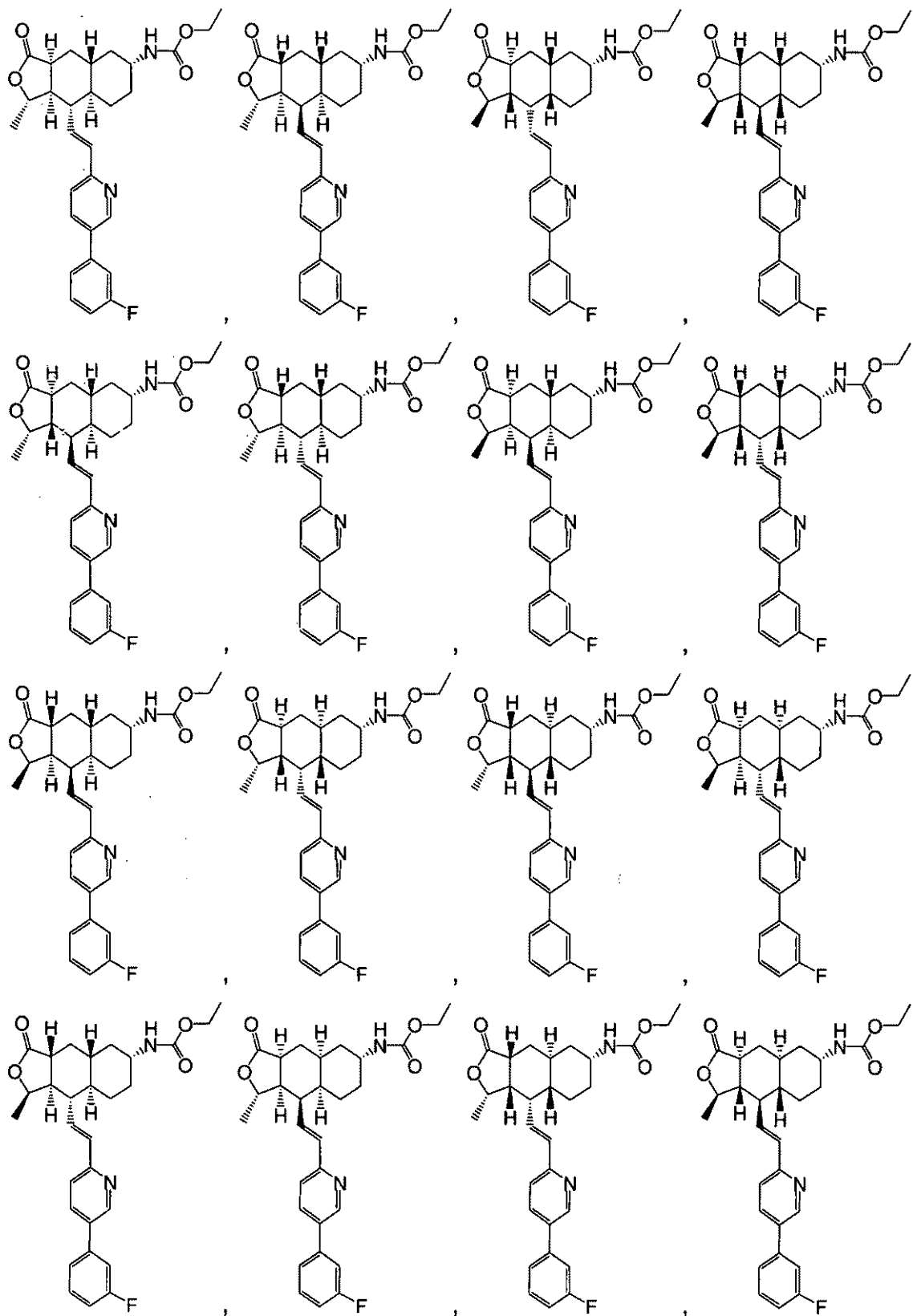
10

20

30

40

【化 4 7】



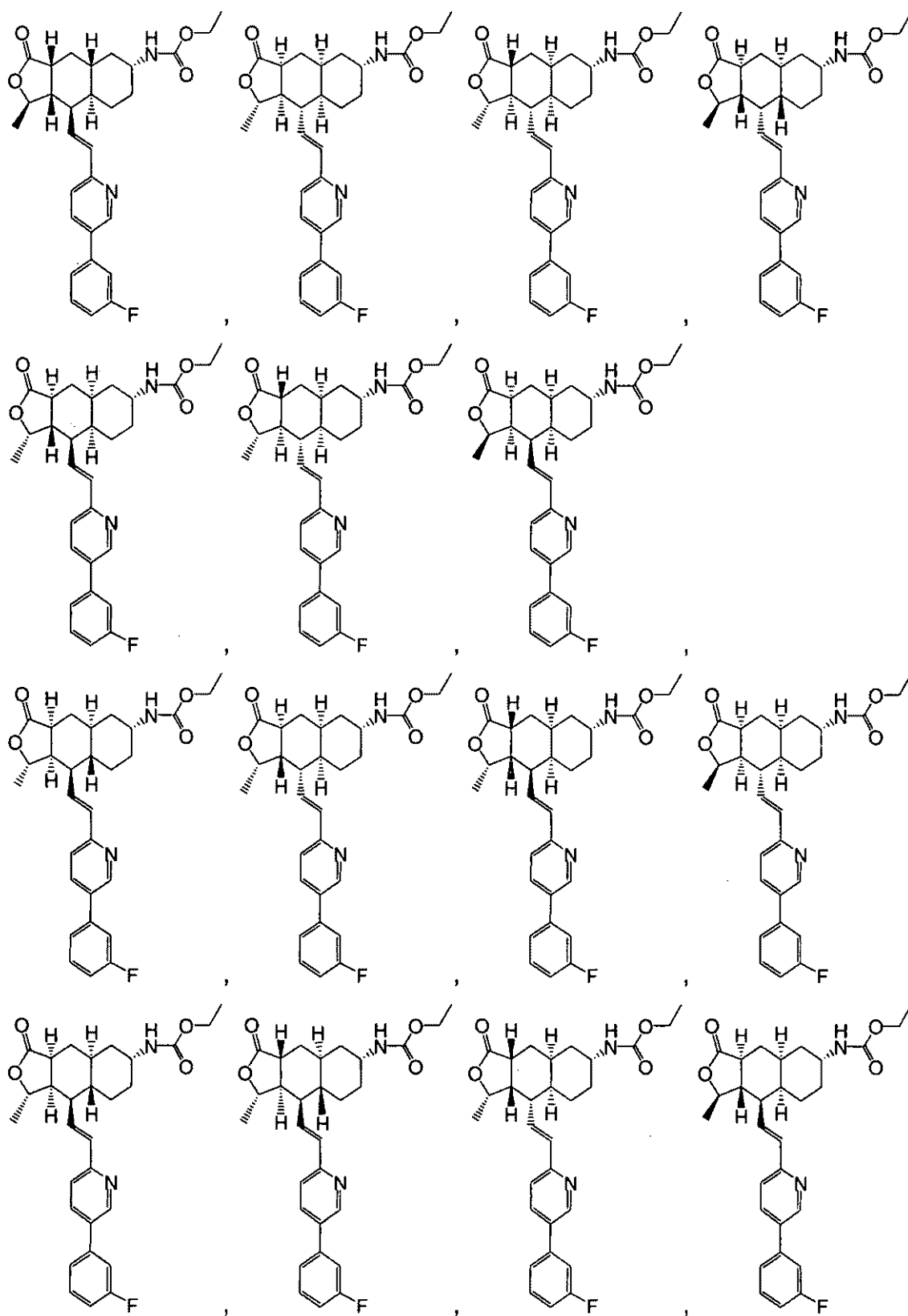
10

20

30

40

【化 4 8】



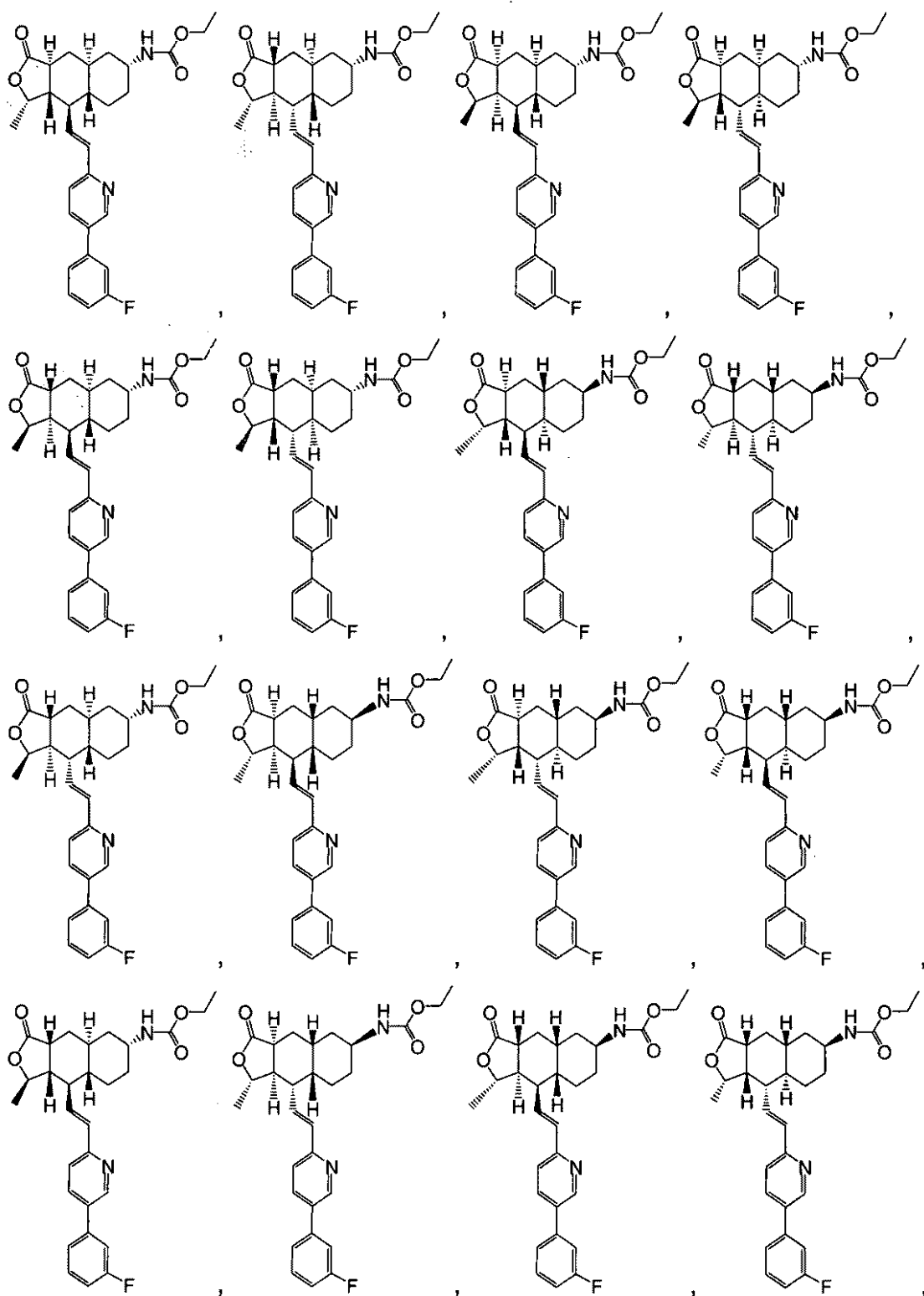
10

20

30

40

【化 4 9】



10

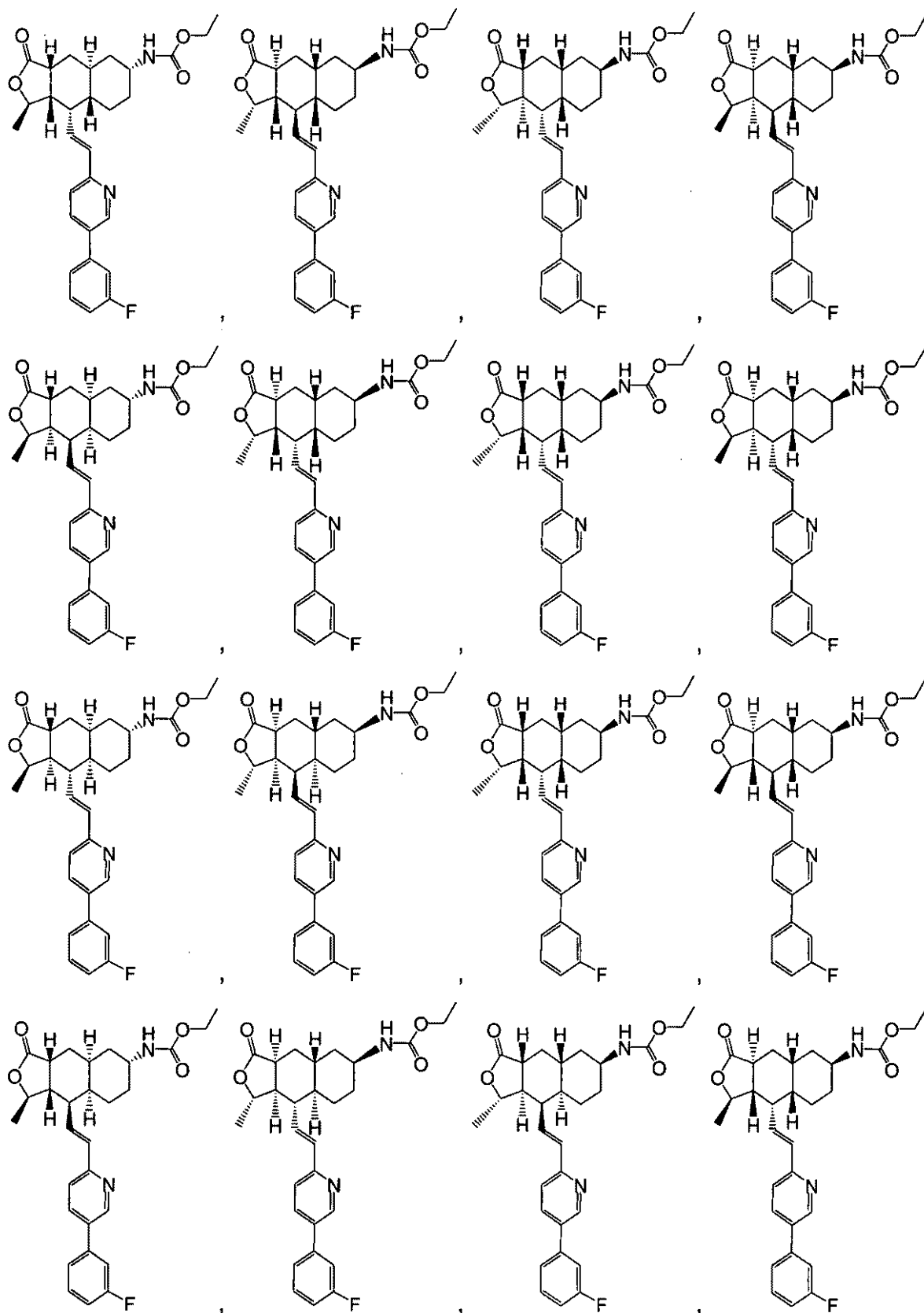
20

30

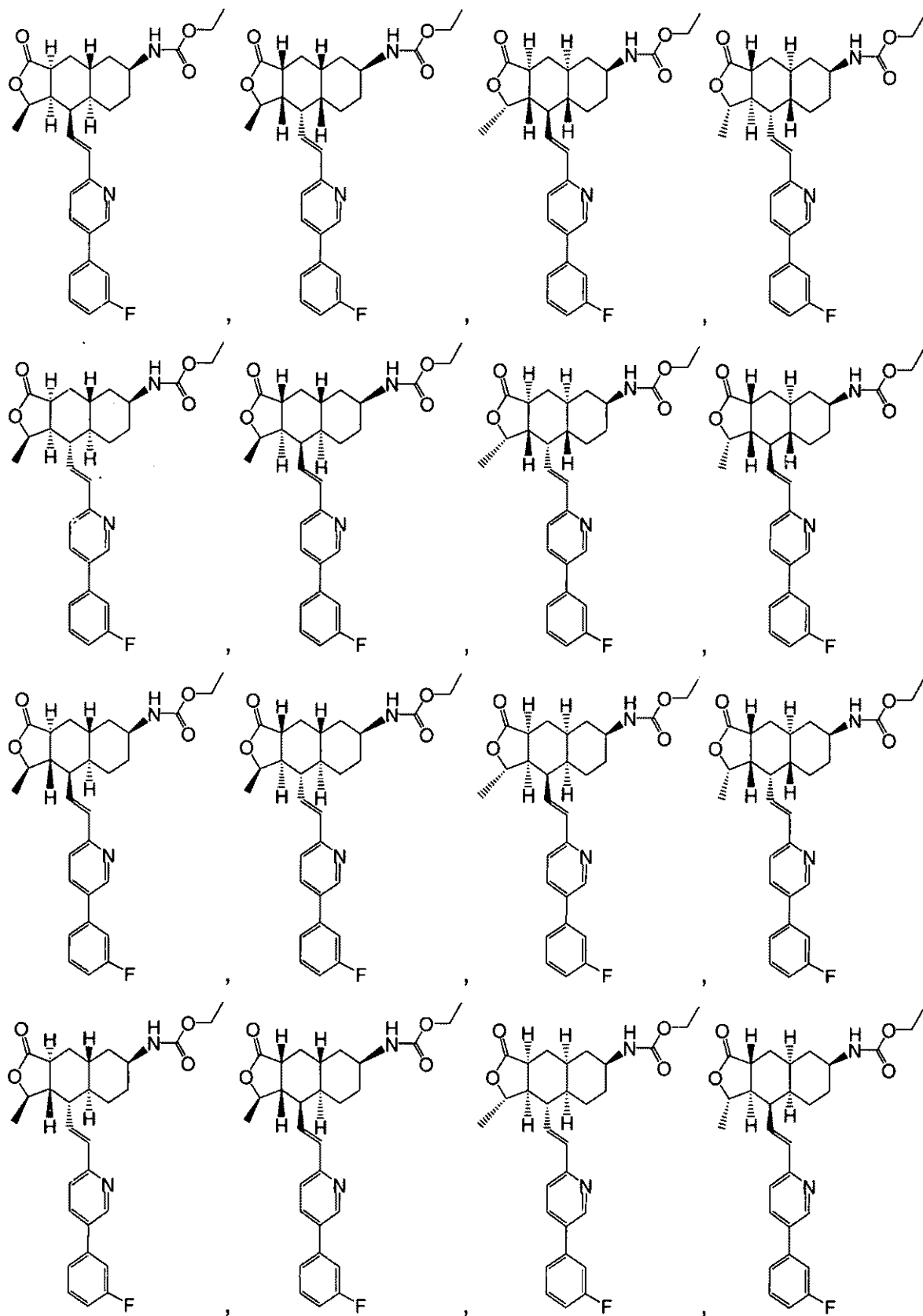
40



【化 5 0】



【化 5 1】



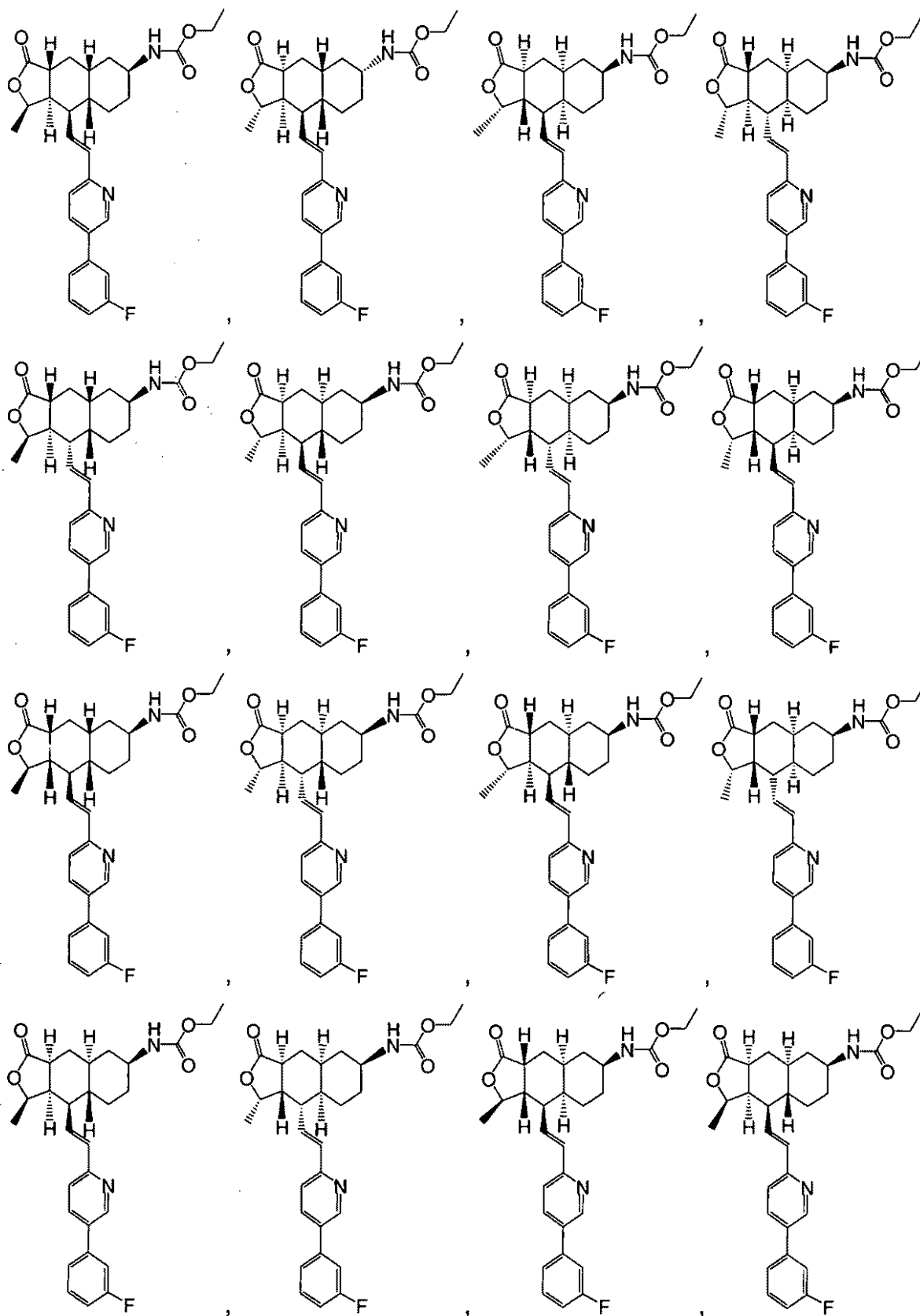
10

20

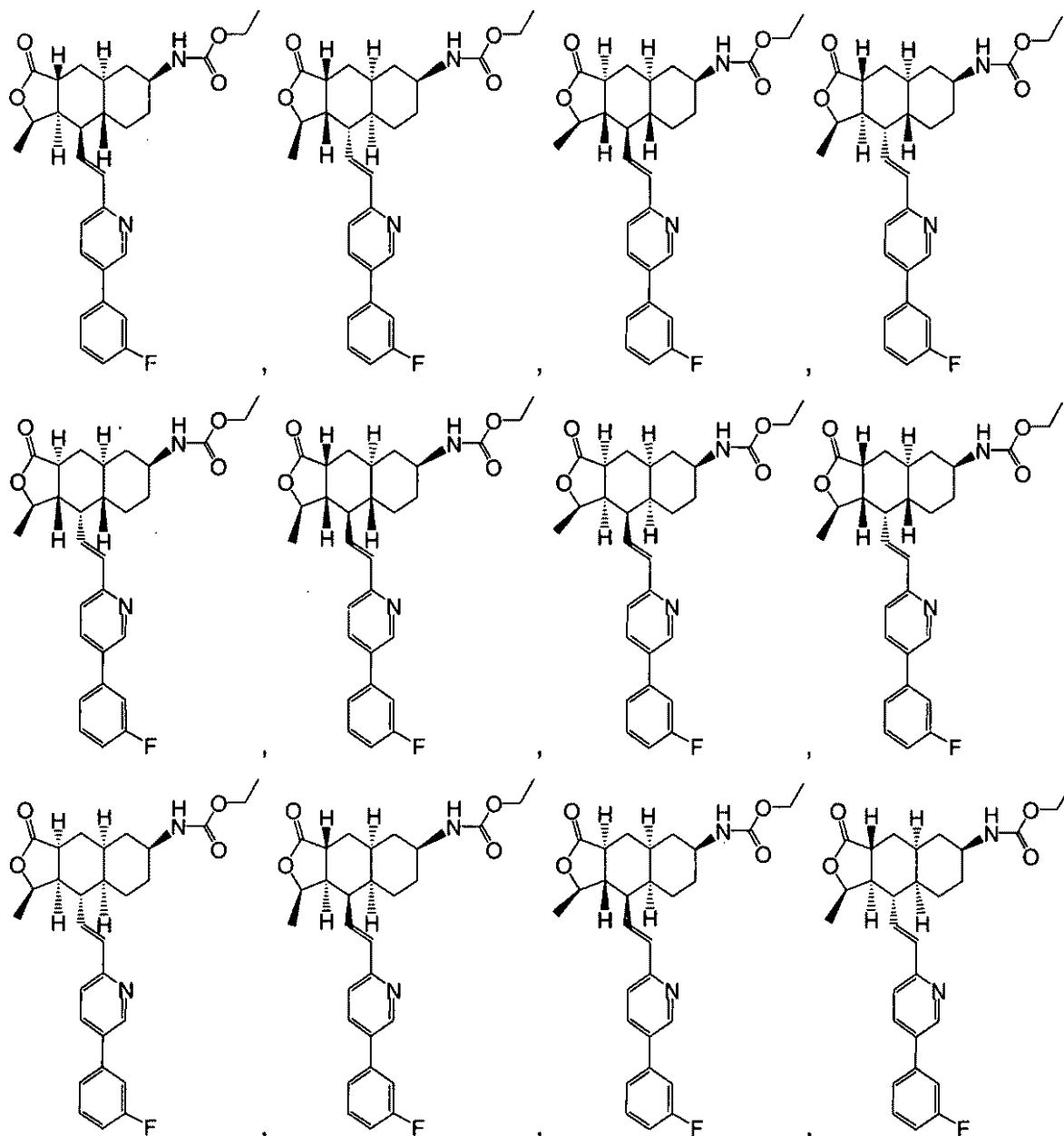
30

40

【化 5 2】



## 【化 5 3】



10

20

30

の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 8】

有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物。

## 【請求項 9】

請求項 8 に記載の薬学的組成物であって、さらに血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創

40

50

傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置のための少なくとも一つの追加の心臓血管薬を含む、薬学的組成物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の薬学的組成物であって、前記追加の血管薬はトロンボキサン A<sub>2</sub> 生合成阻害剤、GPIIb/IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、薬学的組成物。

【請求項 11】

請求項 9 に記載の薬学的組成物であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリン、カングレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミン (fragmin) である、薬学的組成物。

【請求項 12】

請求項 9 に記載の薬学的組成物であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリン、および重硫酸クロピドグレルである、薬学的組成物。

【請求項 13】

トロンピン受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 14】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、処置の方法。

【請求項 15】

請求項 14 に記載の方法であって、前記炎症性疾患または状態が過敏性腸管症候群、クローン病、腎炎あるいは放射線により誘発されるもしくは化学療法により誘発される消化管、肺、膀胱、消化管または他の器官の増殖性障害もしくは炎症性障害である、方法。

【請求項 16】

請求項 14 に記載の方法であって、前記気道疾患または状態が可逆性の気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎または慢性気道疾患である、方法。

【請求項 17】

請求項 14 に記載の方法であって、前記癌が腎細胞癌または新脈管形成に関連する障害である、方法。

【請求項 18】

請求項 14 に記載の方法であって、前記神経変性疾患がパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンティングトン病またはウィルソン病である、方法。

【請求項 19】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス

、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性のおよび／または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の請求項 1 に記載の化合物と少なくとも一つの追加の心臓血管薬を組み合わせることを含む、方法。

【請求項 20】

請求項 19 に記載の方法であって、前記追加の心臓血管薬がトロンボキサン A<sub>2</sub> 合成阻害剤、GPIIb/IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、方法。

【請求項 21】

請求項 19 に記載の方法であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリン、カンブレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミンである、方法。

【請求項 22】

請求項 19 に記載の方法であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリンおよび重硫酸クロピドグレルである、方法。

【請求項 23】

カンナビノイド受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 24】

精製された形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 25】

単離された形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 26】

患者の非悪性組織における放射線により誘発されるまたは化学的に誘発される毒性の処置または予防の方法であって、治療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、処置または予防の方法。

【請求項 27】

請求項 26 に記載の方法であって、前記放射線により誘発されるおよび／または化学的に誘発される毒性が腸管線維症、肺炎、腸管粘膜症、口腔粘膜症、腸管放射線症候群、または腸管の放射線暴露の病態生理学的な発現のうちの一つ以上である、方法。

【請求項 28】

放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の構造的な放射線性の損傷を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の炎症を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の有害な組織を再構築するか；または放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の線維増殖性組織の影響を減少させる方法であって、治療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 29】

細胞増殖性障害を罹患した患者においてその障害を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 30】

請求項 29 に記載の方法であって、前記細胞増殖性障害が膵臓癌、神経膠腫、卵巣癌、直腸結腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、黒色腫、または胃癌である、方法。

【請求項 31】

請求項 30 に記載の方法であって、神経膠腫が未分化星状細胞腫または多型膠芽腫である方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はヒンバシン誘導体に関連しており、血栓症、アテローム性動脈硬化、再狭窄、高血圧、狭心症、不整脈、心不全、脳虚血、脳卒中、神経変性症および癌に関連する疾患の処置においてトロンビン受容体アンタゴニストとして有用であり得る。トロンビン受容体アンタゴニストはまたプロテアーゼ活性化受容体 - 1 (PAR - 1) アンタゴニストとしても公知である。本発明の化合物はまたリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、腎虚血、脳卒中、脳虚血、腎炎、肺および消化管の炎症性障害、ならびに可逆性の気道閉塞、慢性喘息および慢性気管支炎のような気道の障害の処置においてカンナビノイド (CB<sub>2</sub>) 受容体阻害剤として有用であり得る。本発明はまた上記化合物を含む薬学的な組成物にも関連している。

10

【背景技術】

【0002】

トロンピンは種々の細胞のタイプの中で種々の活性を持つことが公知である。トロンピン受容体はヒトの血小板、血管平滑筋細胞、内皮細胞、および線維芽細胞のようなタイプの細胞に存在することが公知である。ゆえにトロンピン受容体アンタゴニストは血栓症の障害、炎症性障害、アテローム動脈硬化性の障害、および線維増殖性の障害、ならびにトロンピンおよびそのレセプターが病理的な役割を果たしている他の障害の処置に有用であると期待されている。

20

【0003】

トロンピン受容体アンタゴニストペプチドはトロンピン受容体上のアミノ酸類の置換を含む構造活性学に基づいて同定されてきた。非特許文献 1 においてテトラペプチドおよびペンタペプチド、例えば、N - トランス - シンナモイル - p - フルオロ Phe - p - グアニジノ Phe - Leu - Arg - NH<sub>2</sub> および N - トランス - シンナモイル - p - フルオロ Phe - p - グアニジノ Phe - Leu - Arg - Arg - NH<sub>2</sub> は有力なトロンピン受容体アンタゴニストであると公開されている。ペプチドトロンピン受容体アンタゴニストはまた 1994 年 2 月 7 日に公開された特許文献 1 に開示されている。トロンピン受容体アンタゴニストであるヒンバシンから誘導された化合物の性質は非特許文献 2 に記されている。

30

【0004】

カンナビノイド受容体は G タンパク質共役型受容体のスーパーファミリーに属している。それらはおもにニューロンの CB<sub>1</sub> レセプターおよびおもに末梢の CB<sub>2</sub> レセプターに分類される。これらのレセプターはアデニル酸シクラーゼならびに Ca<sup>2+</sup> および K<sup>+</sup> の電流の調節によって生物的作用を発揮している。CB<sub>1</sub> レセプターの効果はおもに中枢神経系に関連しているが、CB<sub>2</sub> レセプターは気管支の収縮、免疫調節および炎症に関連した、あまり重要でない効果を持つと信じられている。このように選択的な CB<sub>2</sub> レセプター結合剤はリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、腎虚血、脳卒中、脳虚血、腎炎、肺および消化管の炎症性障害、ならびに可逆性の気道閉塞、慢性喘息および慢性気管支炎のような気道の障害に関連した疾患の制御において治療の実用性を持つと期待されている (非特許文献 3、非特許文献 4 参照)。

40

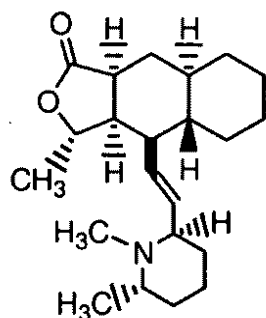
【0005】

ヒンバシン、すなわち以下の式のペペリジンアルカロイドは

【0006】

50

## 【化 1】



10

ムスカリン受容体アンタゴニストとして同定されてきた。(+) - ヒンバシンの全合成は非特許文献 5 に公開されている。

## 【0007】

置換された三環性トロピン受容体アンタゴニストは特許文献 2、特許文献 3、特許文献 4、特許文献 5、米国特許出願第 10 / 271, 715 号明細書および米国特許出願第 10 / 412, 982 号明細書に公開されている。

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0008】

【特許文献 1】国際公開第 94 / 03479 号パンフレット

20

【特許文献 2】米国特許第 6, 063, 847 号明細書

【特許文献 3】米国特許第 6, 326, 380 号明細書

【特許文献 4】米国特許第 6, 645, 987 号明細書

【特許文献 5】国際公開第 01 / 96330 号パンフレット

## 【非特許文献】

## 【0009】

【非特許文献 1】Bernatowicz ら、J. Med. Chem.、1996 年、39、p. 4879 - 4887

【非特許文献 2】Chackalamanni ら、J. Med. Chem.、2005 年、48、p. 5884 - 5887

30

【非特許文献 3】R. G. Pertwee、Curr. Med. Chem.、1999 年、6、8、p. 635

【非特許文献 4】M. Bensaid、Molecular Pharmacology、2003 年、63、4、p. 908

【非特許文献 5】Chackalamanni ら、J. Am. Chem. Soc.、1996 年、118、p. 9812 - 9813

## 【発明の概要】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

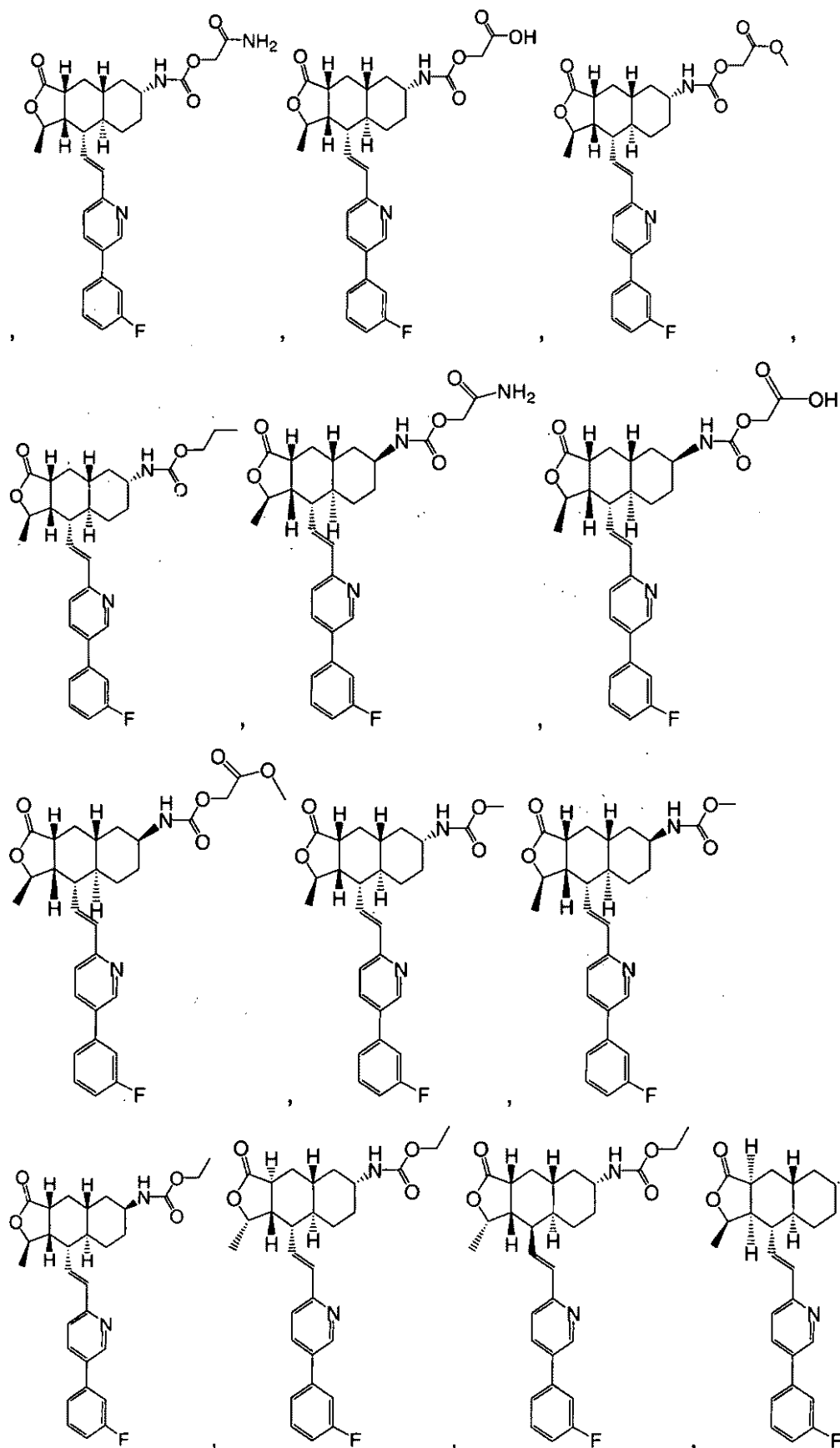
本発明は以下の式によって表される化合物を提供する：

40

## 【0011】



【化 2】



10

20

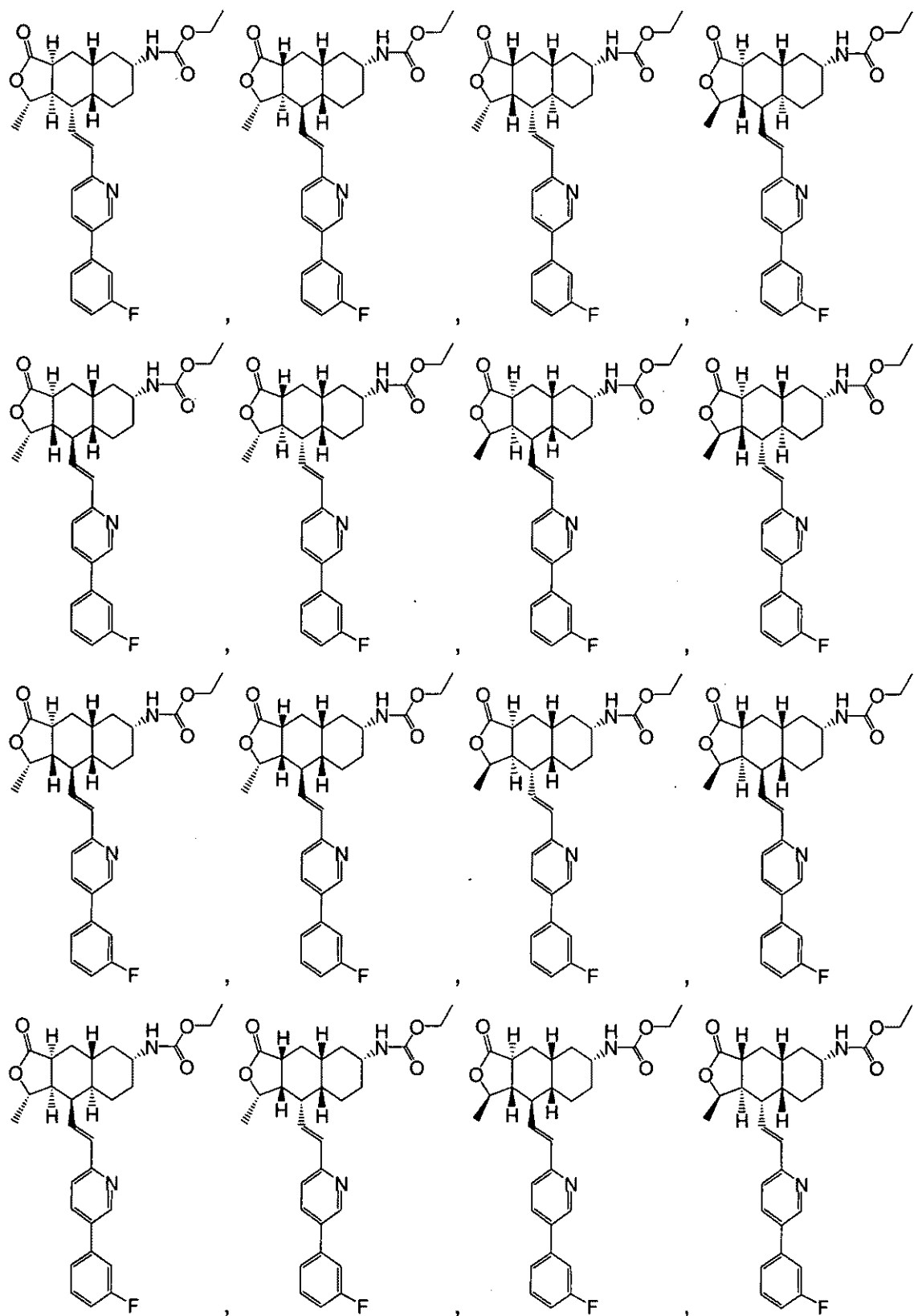
30

40

【 0 0 1 2 】

50

【化 3】



10

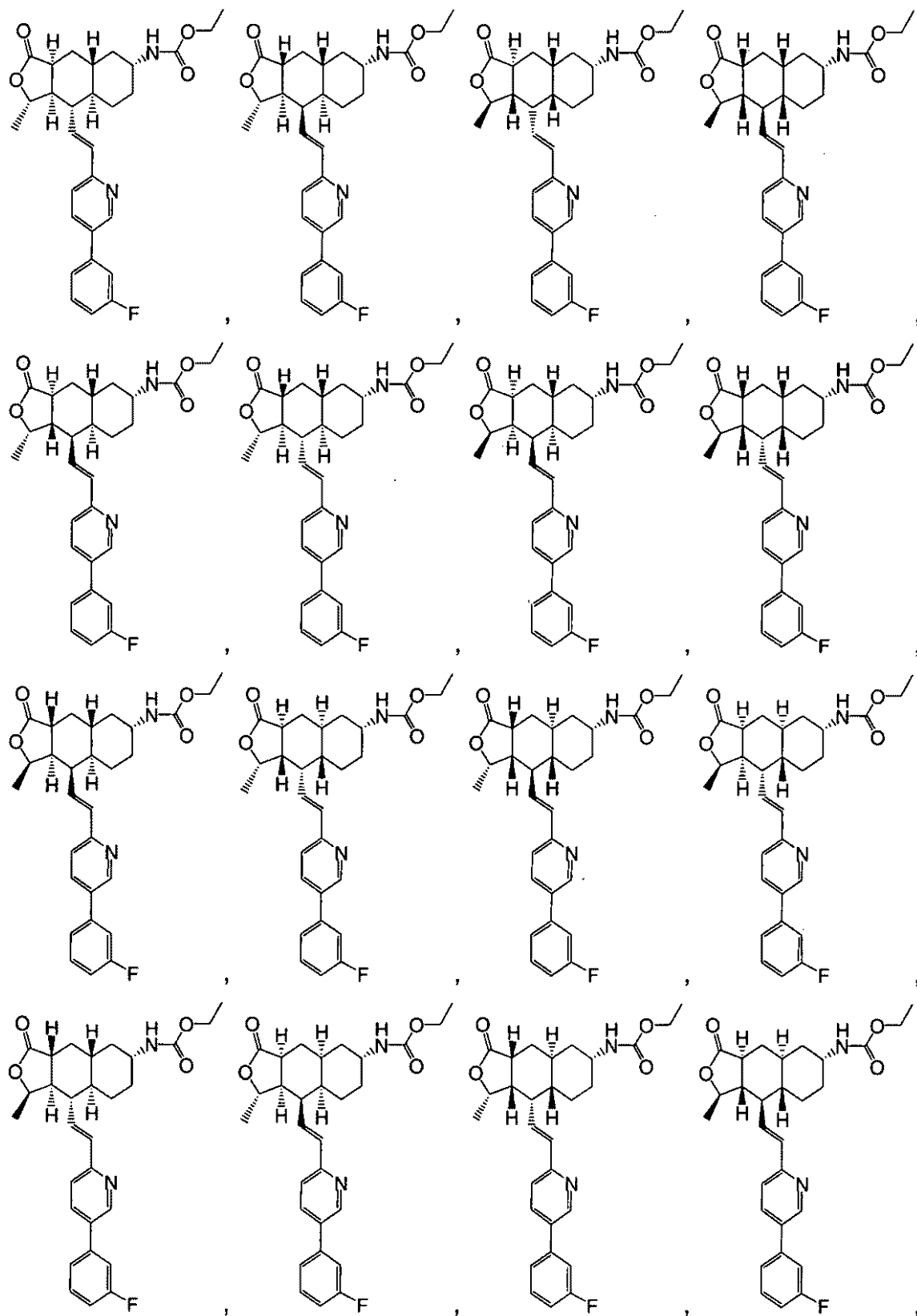
20

30

40

【 0 0 1 3 】

【化 4】



10

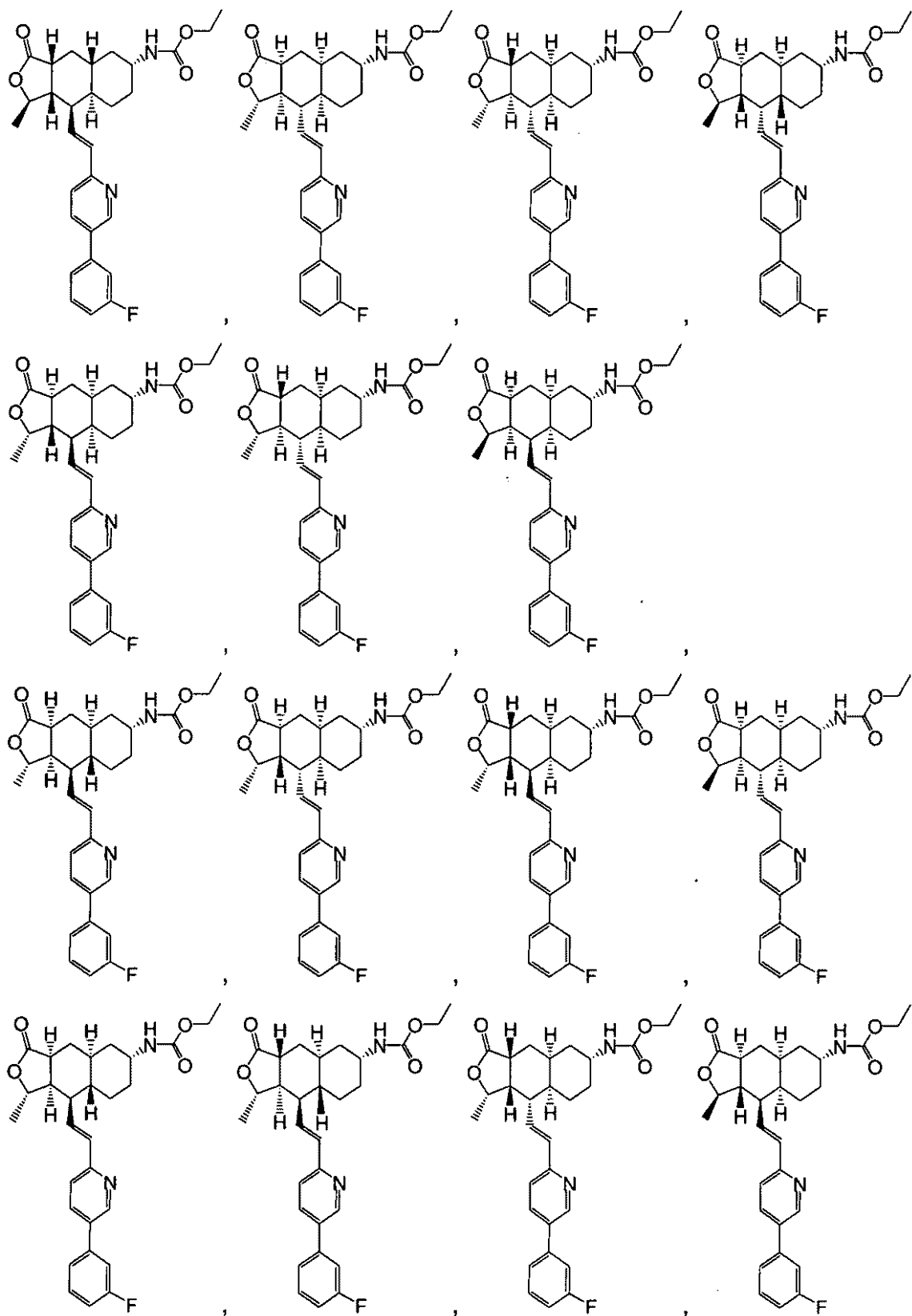
20

30

40

【 0 0 1 4 】

【化 5】



10

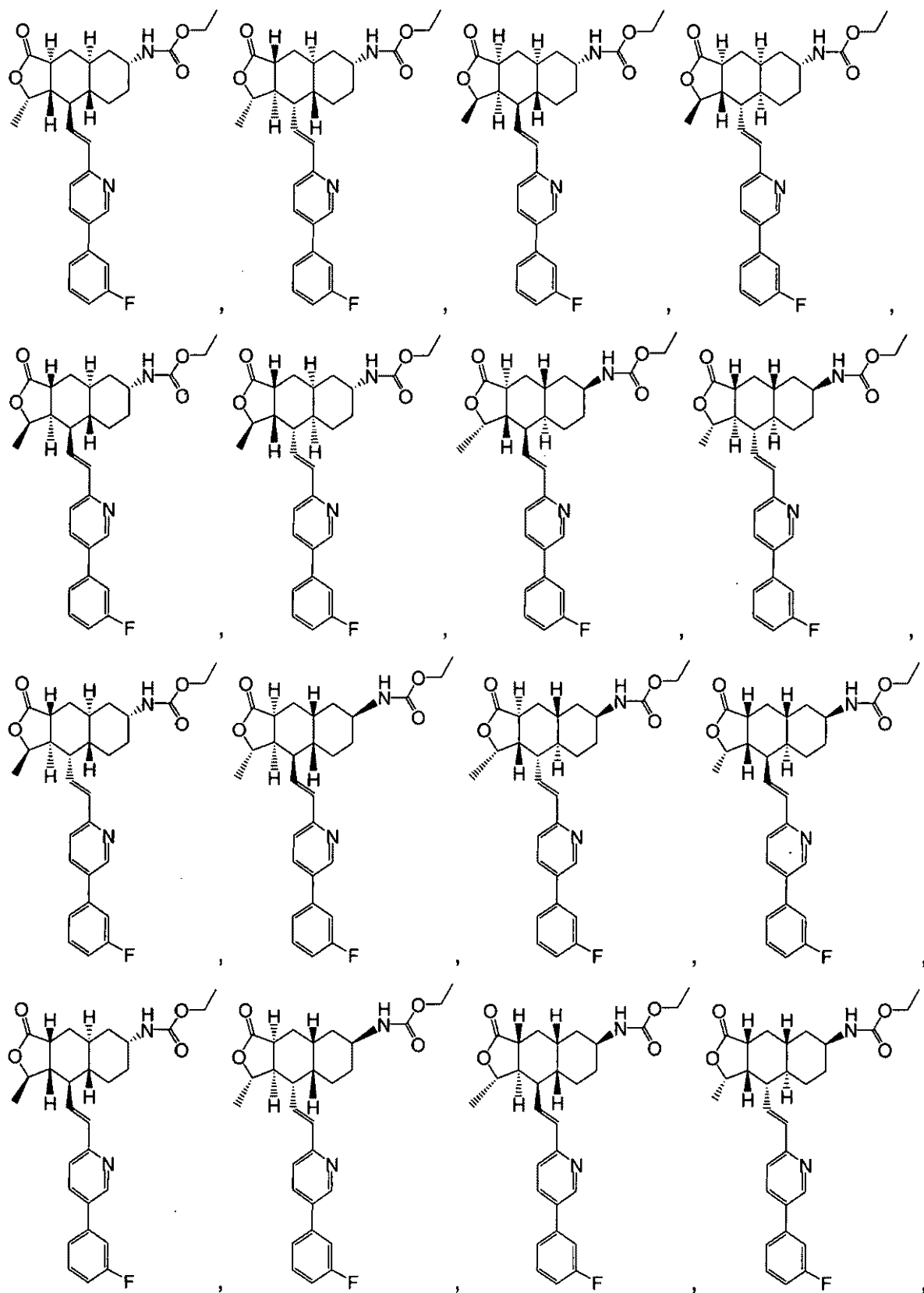
20

30

40

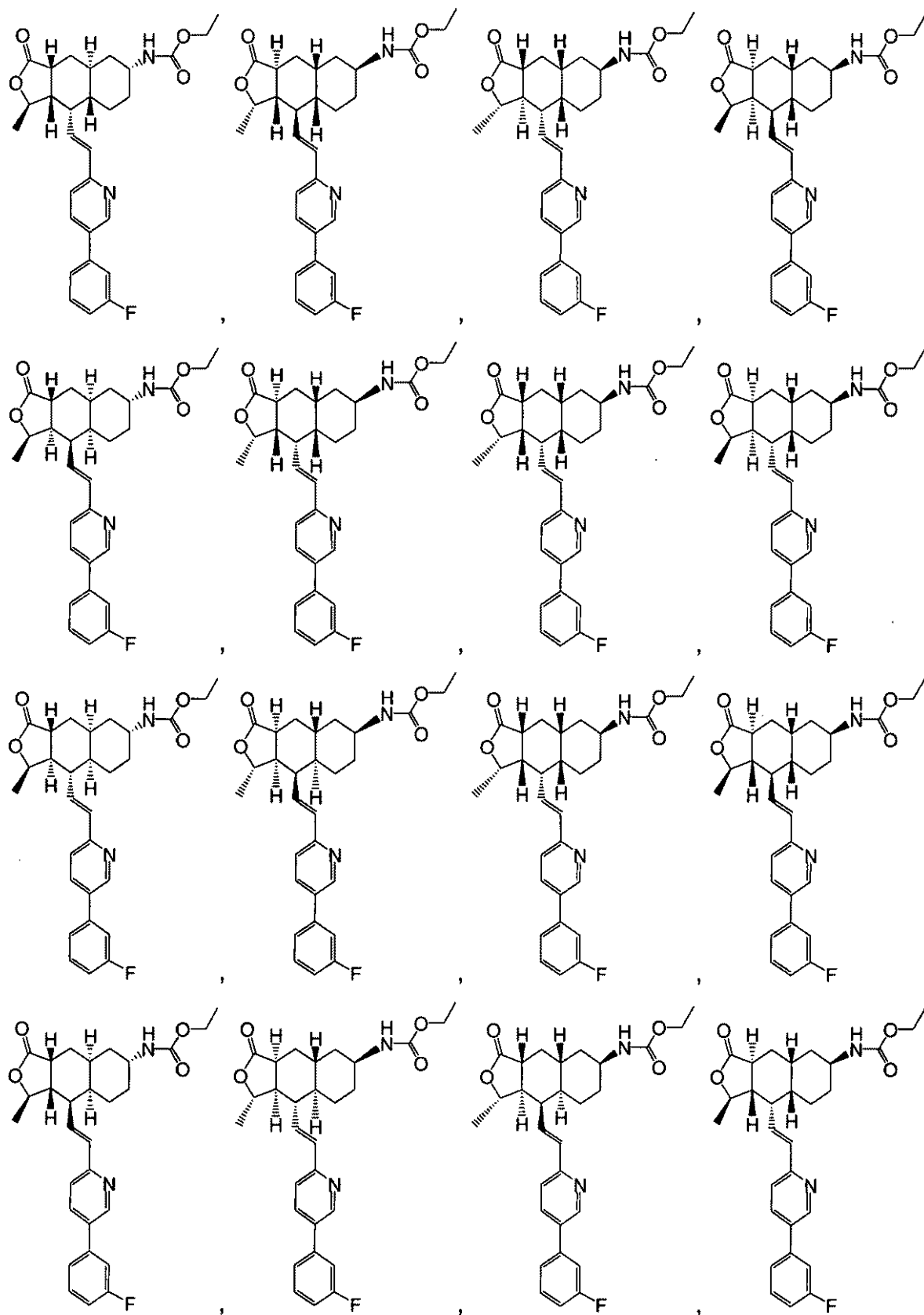
【 0 0 1 5 】

【化 6】



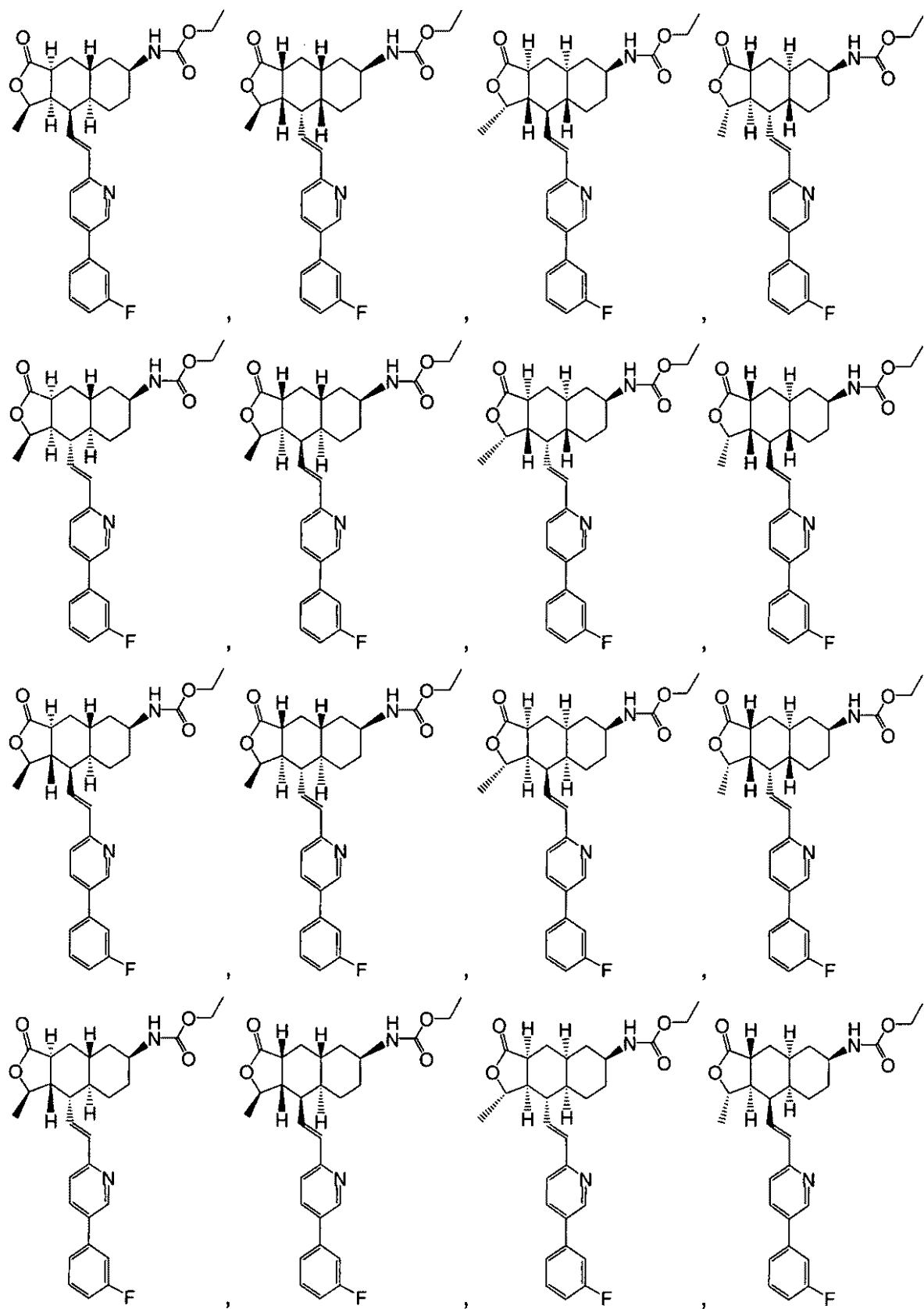
【 0 0 1 6 】

【化 7】



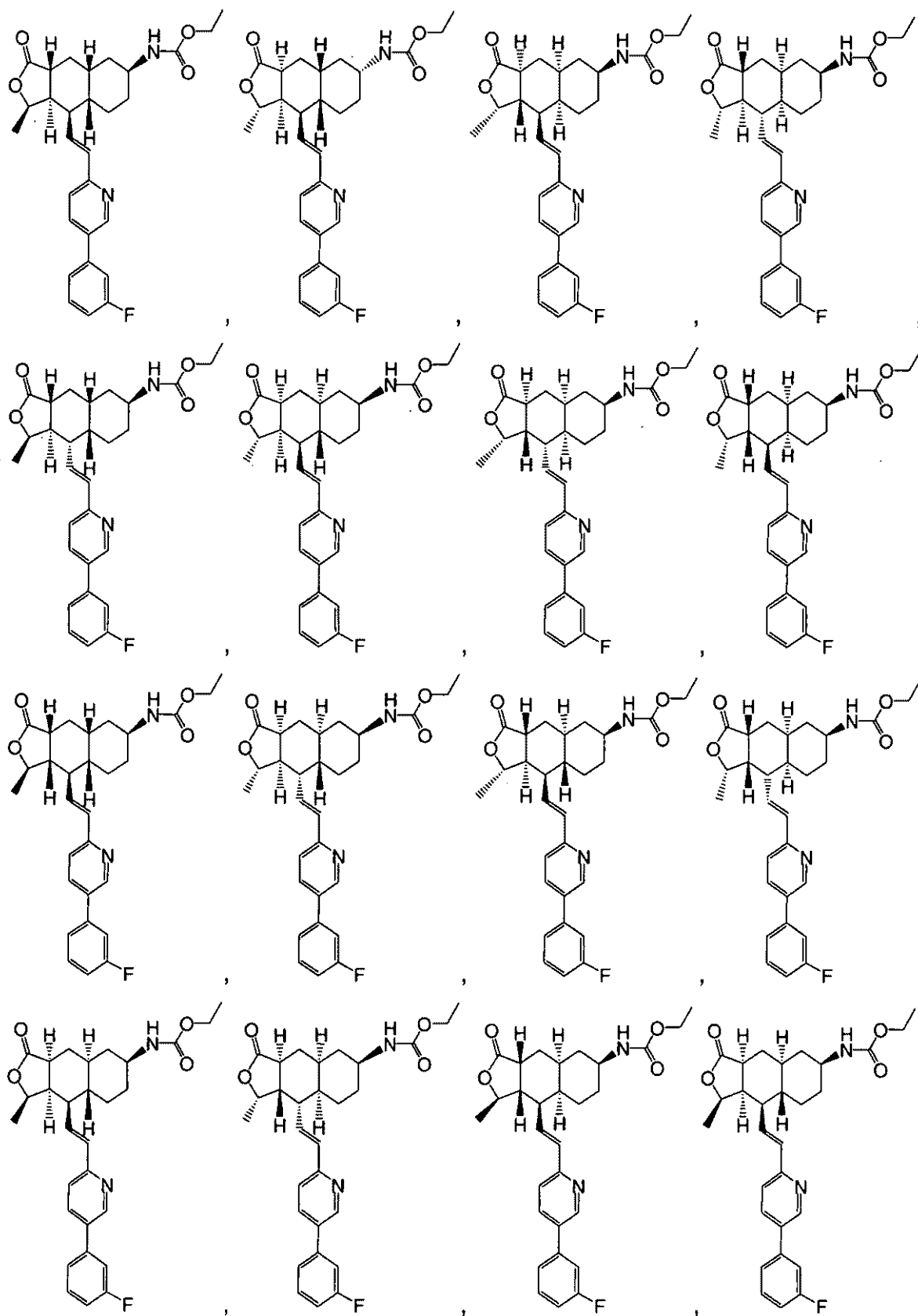
【 0 0 1 7 】

【化 8】



【 0 0 1 8 】

【化 9】



10

20

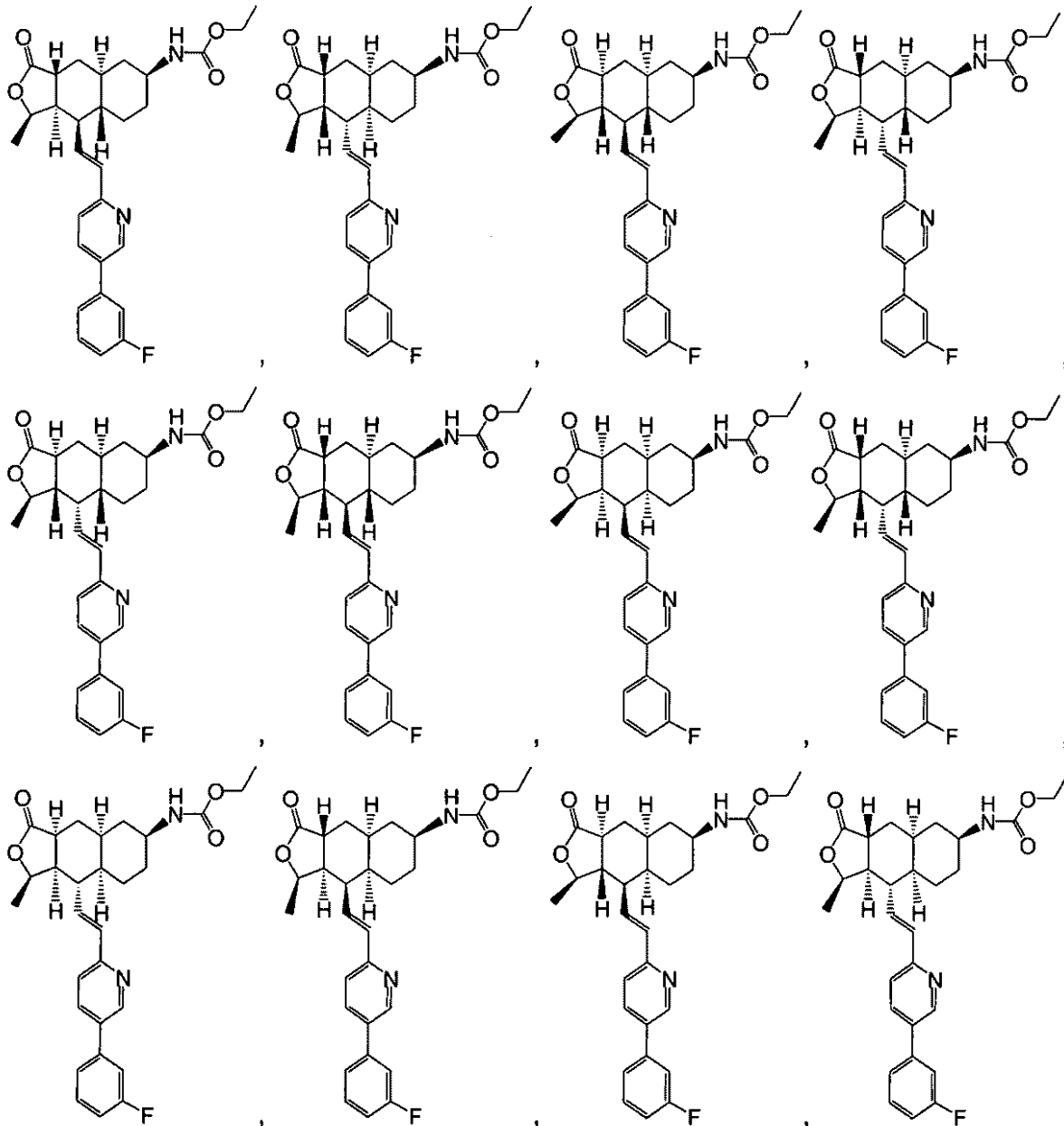
30

40

【 0 0 1 9 】



## 【化 1 0】



10

20

30

あるいは上記化合物の薬学的に許容し得る塩、溶媒和物、エステル、多形体、共結晶、またはいくつかのポリマー。

## 【0020】

また本発明の少なくとも一つの化合物および少なくとも一つの薬学的に許容し得るキャリアを含む薬学的組成物も提供される。

## 【0021】

本発明の化合物はトロンビン受容体アンタゴニストとして有用であり得、また PAR-1 アンタゴニストとして、またはカンナビノイド (CB<sub>2</sub>) 受容体アンタゴニストとして公知である。本発明のトロンビン受容体アンタゴニスト化合物は抗血栓活性、抗血小板凝集活性、抗アテローム動脈硬化性活性、抗再狭窄活性、抗凝固性活性、および/または抗炎症活性を持ち得る。本発明の CB<sub>2</sub> 受容体阻害化合物はリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、糖尿病、骨粗鬆症、腎虚血、脳卒中、脳虚血、腎炎、肺および消化管の炎症性障害、ならびに可逆性の気道閉塞、慢性喘息および気管支炎のような気道障害の処置に有用であり得る。

## 【0022】

本発明の化合物は血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管

40

50

形成に関連した障害、不整脈、心臓血管の疾患もしくは状態、または循環器系の疾患もしくは状態、心不全、急性冠動脈症候群（ACS）、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、深静脈血栓症、静脈血栓塞栓症、ホルモン補充治療に関連した心臓血管の疾患、播種性血管内凝固症候群、脳梗塞、片頭痛、勃起不全、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症（astrogliosis）、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維症障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害、悪性腫瘍、神経変性および／または神経毒性の疾患、症状あるいは損傷、アルツハイマー病、炎症性の疾患または状態、喘息、緑内障、黄班形成、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全、肺および消化管の炎症性疾患、気道の疾患または状態、放射線線維症、内皮機能不全、歯周疾患、または創傷、あるいは脊髄損傷または脊髄症状、もしくはその結果、ならびにトロンビンおよびその受容体が病理的な役割を果たしている他の障害の処置に有用であり得る。

10

#### 【0023】

特に、本発明の化合物は急性冠動脈症候群、心筋梗塞または血栓性の脳卒中の処置に用いられている。

#### 【0024】

本発明の化合物はまた心肺バイパス手術（CPB）に関連した状態の処置または予防の方法に用いられ得、少なくとも一つのトロンビン受容体アンタゴニストの有効量を上記手術の被験体に投与することを含んでいる。CPB手術は冠動脈バイパス手術（CABG）、心臓弁再建手術および心臓弁置換手術、心膜再建手術および大動脈再建手術（aortic repair surgery）を含んでいる。特に、本発明はCABG手術に関連した状態の処置または予防の方法に関係しており、少なくとも一つのトロンビン受容体アンタゴニストの有効量を上記手術の被験体に投与することを含んでいる。CABGに関連した状態は出血；血栓症、再狭窄のような血栓性の血管の事象；静脈移植不全；動脈移植不全；アテローム性動脈性硬化症、狭心症；心筋虚血；急性冠動脈症候群、心筋梗塞；心不全；不整脈；高血圧、一過性脳虚血発作；脳機能障害；血栓塞栓性の脳梗塞；脳虚血；脳梗塞；血栓静脈炎；深静脈血栓症；および、末梢血管疾患より成り立つ群から選択される。

20

#### 【0025】

別の実施形態において、本発明の化合物は患者の非悪性組織における放射線により誘発される毒性および／または化学的に誘発される毒性の処置および／または予防の方法に有用であり得、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる。とくに、放射線により誘発される毒性および／または化学的に誘発される毒性は、腸管線維症、肺炎、および粘膜症のうちの一つ以上である。好ましい実施形態において、放射線により誘発される毒性および／または化学的に誘発される毒性は腸管線維症である。別の好ましい実施形態において、放射線により誘発される毒性および／または化学的に誘発される毒性は口腔内粘膜症である。さらに別の好ましい実施形態において、放射線により誘発される毒性および／または化学的に誘発される毒性は腸管粘膜症、腸管線維症、腸管放射線症候群、または腸管の放射線暴露の病態生理学的発現である。

30

40

#### 【0026】

本発明はまた放射線性および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の組織上の放射線性の損傷を減少させる方法を提供し、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる。本発明はまた放射線性および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の炎症を減少させる方法を提供し、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる。本発明はまた放射線性および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の有害な組織を再構築する（adverse tissue remodeling）方法を提供し、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる

50

。本発明はまた放射線性および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の線維増殖性組織の影響を減少させる方法を提供し、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる。

【0027】

本発明はさらに細胞増殖性障害を罹患した患者においてその障害の処置に有用な方法を提供し、少なくとも一つの本発明の化合物を治療の有効量投与することを含んでいる。ある実施形態において、細胞増殖性障害は膵臓癌、神経膠腫、卵巣癌、直腸結腸癌、および／または結腸癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、黒色腫、または胃癌である。ある実施形態において、神経膠腫は未分化星状細胞腫である。別の実施形態において、神経膠腫は多形膠芽腫である。

10

【0028】

上記で用いたが、炎症性疾患または状態という用語は、過敏性腸管症候群、クローン病、腎炎、あるいは放射線もしくは化学療法に誘発される消化管、肺、膀胱、消化管または他の器官の増殖性の障害もしくは炎症性障害を含む。気道疾患または症状という用語は、可逆性の気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎、または慢性気道疾患を含む。「癌」は腎細胞癌または新脈管形成に関連した障害を含む。「神経変性疾患」はパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンティングトン病、またはウィルソン病を含む。

【0029】

本発明のある実施形態はまた血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管の疾患もしくは状態、または循環器系の疾患もしくは状態、心不全、急性冠動脈症候群（ACS）、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、深静脈血栓症、静脈血栓塞栓症、ホルモン補充治療に関連した心臓血管疾患、播種性血管内凝固症候群、脳梗塞、片頭痛、勃起不全、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗鬆症、腎臓病、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳梗塞、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害、悪性腫瘍、神経変性のおよび／または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、アルツハイマー病、炎症性疾患または状態、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能不全、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能不全、歯周病または創傷、あるいは脊髄損傷、症状、もしくはその結果の処置のための一つ以上の追加薬の組み合わせにおいて少なくとも一つの本発明の化合物を有効量用いる方法に関係している。本発明の組み合わせは記載した疾患のうちの一つより多くの処置において有用であり得ると意図されている。

20

30

【0030】

非悪性組織において放射線により誘発されるおよび／または化学的に誘発される毒性の処置および／または予防として、本発明はそのような処置を必要としている患者に少なくとも一つの本発明の化合物および *Ke p i v a n c e*<sup>TM</sup>（パリフェルミン）、*L*-グルタミン、テデュグルチド（*t e d u g l u t i d e*）、スクラルファート口腔洗浄、イセガナン（*i s e g a n a n*）、ラクトフェリン、メスナおよび粘膜修復因子（*t r e f o i l f a c t o r*）からなる群より選択された放射線に反応する修飾物質の組み合わせを有効量投与することを含む。

40

【0031】

細胞増殖性障害の処置として、本発明はそのような処置を必要としている患者に少なくとも一つの本発明の化合物および別の抗腫瘍剤の組み合わせを有効量投与することを含む。ある実施形態において、別の抗腫瘍剤はテモゾロミドであり、細胞増殖性障害は神経膠腫である。別の実施形態において、別の抗腫瘍剤はインターフェロンであり、細胞増殖性障害は黒色腫である。ある実施形態において、別の抗腫瘍剤はPEG-イントロン（ペグインターフェロン アルファ-2b）であり、細胞増殖性障害は黒色腫である。

【0032】

50

薬学的に許容できるキャリア中、少なくとも一つの本発明の化合物および少なくとも一つの追加の心臓血管薬の組み合わせの治療有効量を含む薬学的な組成物はまた提供される。

【0033】

薬学的に許容できるキャリア中、少なくとも一つの本発明の化合物および放射線に反応する修飾物質の組み合わせの治療有効量を含む薬学的な組成物はまた提供される。

【0034】

薬学的に許容できるキャリア中、少なくとも一つの本発明の化合物および抗腫瘍剤の組み合わせの治療有効量を含む薬学的な組成物はまた提供される。

【0035】

本発明の組み合わせは薬学的な組成における少なくとも一つの本発明の化合物、および心臓血管薬を含む少なくとも一つのある別個の薬学的な組成物の単一のパッケージングを含むキットとして提供され得ることがさらに意図される。

【発明を実施するための形態】

【0036】

( 詳細な説明 )

ある実施形態において、本発明は上記に記載されている構造式で表される化合物または薬学的に許容できるそれらの塩、溶媒和物、エステル、多形体、共結晶、もしくはポリマーを開示している。

【0037】

上記で用いた、および本開示の中で、用語は、指示がない限り、米国特許出願公開第2003/0216437A1号明細書( p . 4、段落0069からp . 6、段落0098まで)に定義されるような意味を持つと解釈される。

【0038】

本発明の化合物は不斉中心またはキラル中心を含み得るので、それゆえに、異なる立体異性の形態が存在し得る。本発明の化合物のすべての立体異性の形態およびラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本発明の一部であることを意図する。加えて、本発明はすべての幾何異性体および位置異性体を含む。例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を含む場合、シス体およびトランス体の両方、ならびにその混合物は本発明の範囲の中に含まれる。

【0039】

ジアステレオマーの混合物はそれらの物理化学的な違いに基づいて当業者に周知の方法、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別晶析のような方法により個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーはエナンチオマー混合物を適切な光学活性化合物(例えば、キラルアルコールまたは、モッシャーの酸クロリドのようなキラル補助剤)と反応させることでジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換する(例えば、加水分解することにより分離され得る。また、本発明の化合物のいくつかは、アトロブ異性体(例えば、置換ビアリール)であり得、本発明の一部として考慮される。エナンチオマーはまたキラルHPLCカラムを利用することで分離し得る。

【0040】

本化合物(本化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグならびにプロドラッグの塩、溶媒和物、およびエステルを含む)のすべての立体異性体(例えば、幾何異性体、光学異性体など)、例えばエナンチオマーの形態(不斉炭素の欠如の場合でさえ存在し得る)を含むさまざまな置換基上の不斉炭素により存在する異性体、ロータマーの形態、アトロブ異性体、およびジアステレオマーの形態、同様に位置異性体(例えば、4-ピリジルおよび3-ピリジルのような異性体)は本発明の範囲内であると意図される。(例えば、本発明の化合物が二重結合または縮合環を含む場合、シス体およびトランス体、ならびにその混合物は本発明の範囲の中に含まれる。また、例えば、本化合物のすべてのケト-エノールおよびイミン-エナミンの形態は本発明の中に含まれる。 )。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 1 】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないか、あるいは混合された立体異性体、例えば、ラセミ体の立体異性体または他のすべての異性体とともに混合した立体異性体、もしくは他に選択された立体異性体のようなものであり得る。本発明のキラル中心は 1 9 7 4 年 I U P A C 提案により定義された S または R 配置を持ち得る。「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体、位置異性体、ラセミ体またはプロドラッグの塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグに等しく適用されることを意図する。

## 【 0 0 4 2 】

本発明の化合物の多形の形態、ならびに本発明の化合物の塩、溶媒和物、エステルおよびプロドラッグは本発明に含まれることを意図する。

## 【 0 0 4 3 】

本発明による化合物は薬理学的な性質を持つ；とくに、本発明の化合物はトロンビン受容体アンタゴニストとして有用な ノル - セコ ( n o r - s e c o ) ヒンバシン誘導体であり得る。

## 【 0 0 4 4 】

本発明の化合物は少なくとも一つの不斉炭素原子を有し、それゆえに本発明の化合物（異性体が存在する）のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体を含むすべての異性体は本発明の一部として意図される。本発明は両方の純粋な形態およびラセミ体混合物を含む混合物において d および l 異性体を含む。異性体は従来の技術を用いることによって、光学的に純粋な出発原料、または光学的に富んだ出発原料と反応させるか、あるいは本発明の化合物の異性体を分離することで調製され得る。異性体はまた、例えば、二重結合が存在するとき幾何異性体を含み得る。本発明の化合物の多形の形態、結晶性またはアモルファス、はまた本発明の一部として意図される。

## 【 0 0 4 5 】

本発明による化合物は薬理学的な性質を持つ；とくに、本発明の化合物はトロンビン受容体アンタゴニストとして有用な ノル - セコヒンバシン誘導体であり得る。

## 【 0 0 4 6 】

本発明の化合物は少なくとも一つの不斉炭素原子を有し、それゆえに本発明の化合物（異性体が存在する）のエナンチオマー、立体異性体、ロータマー、互変異性体およびラセミ体を含むすべての異性体は本発明の一部として意図される。本発明は両方の純粋な形態およびラセミ体混合物を含む混合物において d および l 異性体を含む。異性体は従来の技術を用いることによって、光学的に純粋な出発原料、または光学的に富んだ出発原料と反応させるか、あるいは本発明の化合物の異性体を分離することで調製され得る。異性体はまた、例えば、二重結合が存在するとき幾何異性体を含み得る。本発明の化合物の多形の形態、結晶性またはアモルファス、はまた本発明の一部として意図される。

## 【 0 0 4 7 】

本発明の別の実施形態において本明細書に開示された化合物の合成法を開示する。中間体は米国特許第 6 , 0 6 3 , 8 4 7 号明細書、米国特許第 6 , 3 2 6 , 3 8 0 号明細書、米国特許第 6 , 6 4 5 , 9 8 7 号明細書および米国特許出願第 1 0 / 2 7 1 , 7 1 5 号明細書のいずれかに開示される方法により得られ得、それらのすべては本明細書において参考として援用される。本化合物は当該分野で公知のいくつかの技術により調製され、典型的な方法は以下のスキーム 1 から 3 に示されている。

## 【 0 0 4 8 】

説明は本発明の範囲を制限すると解釈すべきでなく、添付された特許請求の範囲に定義される。代替の機構の経路および類似した構造は当業者に明らかである。

## 【 0 0 4 9 】

方法の中で、以下の略語が用いられている。

D A B C O : 1 , 4 - ジアザピシクロ ( 2 , 2 , 2 ) オクタン

10

20

30

40

50

DBU : 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] ウンデク - 7 - エン  
DCC : ジシクロヘキシルカルボジイミド  
DCM : ジクロロメタン  
DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン  
DMF : N, N - ジメチルホルムアミド  
HPLC : 高速液体クロマトグラフィー  
LAH : 水素化リチウムアルミニウム  
LDA : リチウムジイソプロピルアミド  
MTBE : メチルターシャリーブチルエーテル  
PhSeCl : フェニルセレニルクロリド  
TEA : トリエチルアミン  
TFA : トリフルオロ酢酸  
THF : テトラヒドロフラン  
THP : テトラヒドロピラン

10

【実施例】

【0050】

本発明で意図されるすべての立体異性体の合成はスキーム 1、スキーム 2、またはスキーム 3 のどれかにより実施され得る。

【0051】

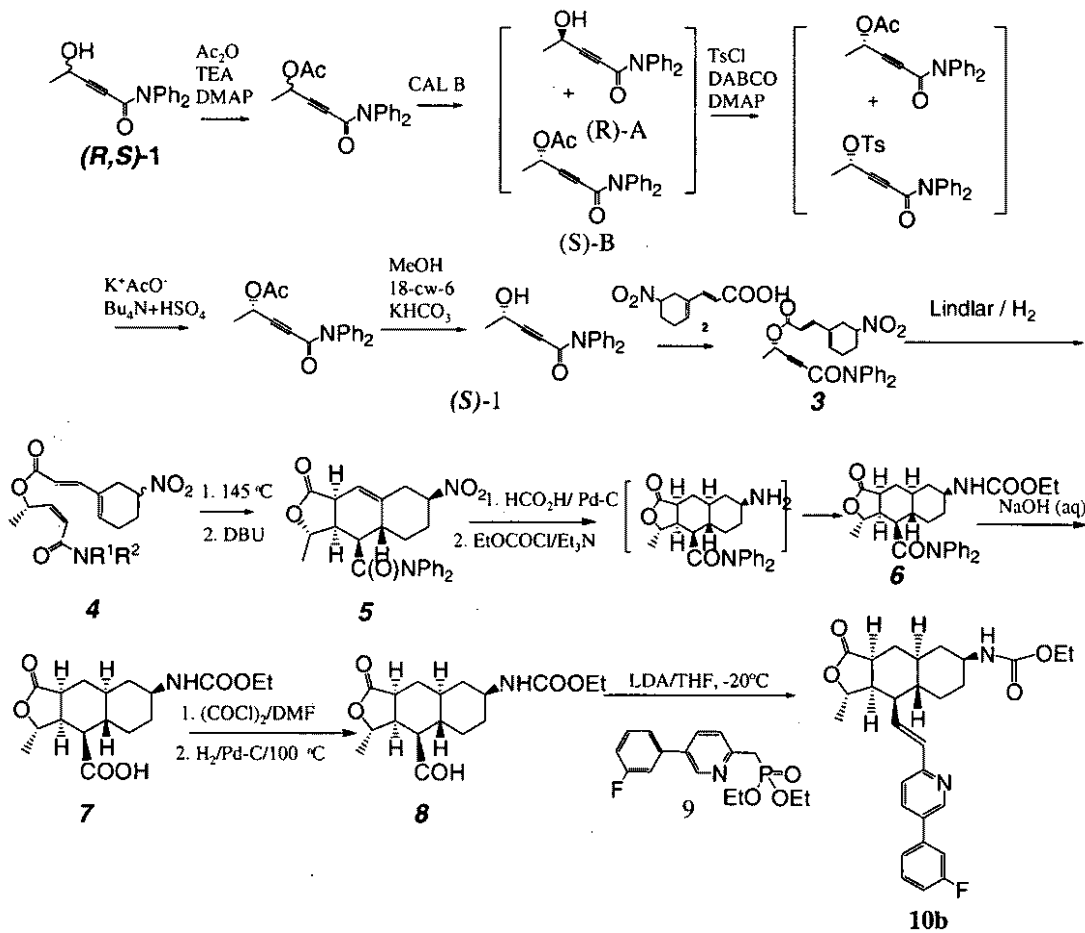
(スキーム 1)

20

スキーム 1 は異性体 10 の合成の概説である。必要な前駆体はスキーム 1 に示すようにラセミ体のプロパルギル誘導体 1 から分割され、Diels - Alder 前駆体 4 に合成される。一般的な方法は鍵となる中間体 4 の分子内 Diels - Alder 反応で三環アミド 6 を形成することを含む。アミド 6 を加水分解し、カルボン酸 7 を形成し、対応する酸クロリドを経由して、アルデヒド 8 に変換した。アルデヒド 8 とホスホネート 9 との Emmons - Wadsworth 反応により所望の標的 10 を得た。

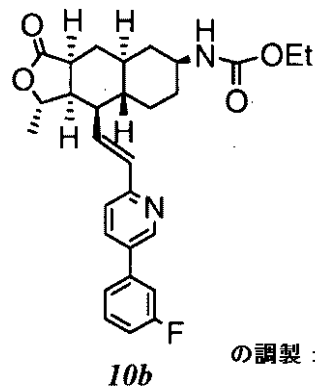
【0052】

【化 1 1】



10

20



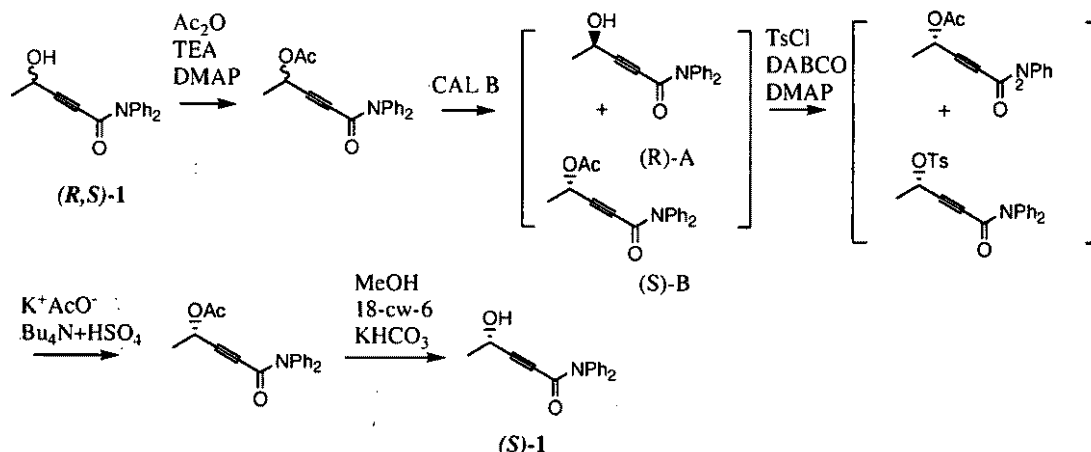
30

【 0 0 5 3 】

40

## 【化 1 2】

(ステップ 1) : ラセミ体 (RS) - 1 からの (S) - 1 の調製 :



10

メチルターシャリーブチルエーテル (MTBE) (300 ml)、(RS) - 1 (50 g)、トリエチルアミン (TEA) (26.7 g)、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) (0.5 g) および無水酢酸 (28.9 g) を混合し、それから 18、20 時間撹拌した。反応混合物を硫酸 (200 ml、8%) でクエンチし、抽出した。有機相を重炭酸ナトリウム溶液 (200 ml、8%) で洗浄し、それから再抽出した。エバポレーションによって有機相から溶媒を除去し、それから 150 ml のトルエンで溶液に戻した。

20

## 【0054】

17 ml の CAL B L (Novozyme、Franklinton、NC) を加える前に、トルエン溶液を 300 ml のリン酸塩緩衝液 (0.1 M) と混合した。加水分解反応は二相系で行った。すぐに 2 N NaOH で pH を滴定することで水相の pH を 7.0 に保持した。20 時間後、反応率が 51% に達し、(R) - A および (S) - B をそれぞれ 97%、ならびに 99% ee で得た。反応混合物をセライトパッドでろ過しそれから水相を除去した。

30

## 【0055】

蒸留により有機相を 100 ml に濃縮し、それから乾燥したトルエン (200 ml) を加えた。反応混合物を 0 に冷やし、それからアセトニトリルに溶解したトシルクロリド (40 ml 中 21.5 g) を加えた。アセトニトリル (60 ml) および 1, 4 - ジアザビシクロ (2, 2, 2) オクタン (DABCO) (13.7 g) および 4 - (ジメチルアミノ) ピリジン (DMAP) (0.57 g) の溶液を 0 で 30 分かけてを加えた。さらに一時間撹拌後、溶液を硫酸 (200 ml、8%) でクエンチした。溶液を抽出し、それから水相を除去し、有機相をまず重炭酸ナトリウム溶液 (200 ml、8%) で洗浄し、それからブライン (200 ml 水中 40 g の NaCl) で洗浄した。

40

## 【0056】

転化は相間移動触媒下で行った。水 (4.8 ml) をトルエン溶液に加えた。酢酸カリウム (27.7 g)、酢酸 (4 ml)、およびテトラブチルアンモニウムアセテート (6.4 g) をトルエン / 水混合物に加えた。反応は 55 で撹拌した。40 時間後、反応率が 94% に達し、(S) - B のみを主生成物として得た。

## 【0057】

300 ml のメタノールを混合物に加え、混合物を 100 ml に濃縮し、それからこの工程をもう一度繰り返すことでトルエン / 水混合物のトルエンをメタノールで置換した。さらにメタノリシスのためのメタノール (200 ml) を加え、5 に冷やした。重炭酸

50



カリウム (75 g) および 18 - クラウン - 6 (7.5 g) を加えた。(R) 異性体から (S) 異性体への反応率が 5、10 時間後、98% に達した。酢酸エチル (100 ml) を加えた後、溶液をセライトパッドでろ過した。蒸留によりメタノールを除去し、それから酢酸エチル (200 ml) で溶液に戻した。溶液をまず硫酸 (200 ml、8%) で洗浄し、次に重炭酸ナトリウム溶液 (200 ml)、およびそれから 200 ml のブラインで洗浄した。

【0058】

混合物の容積を蒸留によって 150 ml に減少させた。70 に加熱後、ヘプタン (450 ml) を二時間かけて加え、それから結晶化を促すために温度を 20 まで下げた。二時間結晶化を継続し、それから (S) - 1 の結晶 (31.7 g) をろ過により回収し、(S) - エナンチオマーに関して純度は 98.2%、および e e は 99.5% であった。

10

【0059】

【化13】

(融点 105 °C,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.04 (d,  $J=6.4\text{Hz}$ , 3H),  $\delta$  4.27

(dq,  $J=5.6\text{Hz}$ , 6.4 Hz, 1H),  $\delta$  5.49 (d,  $J=5.6\text{Hz}$ , 1H),  $\delta$  7.2-7.5 (m, 10H);  $^{13}\text{C}$  NMR

(DMSO- $d_6$ )  $\delta$  23.7, 56.3, 76.9, 96.4, 126.8, 127.0, 128.5, 129.2, 129.4, 129.6, 141.5,

142.2, 152.9.)

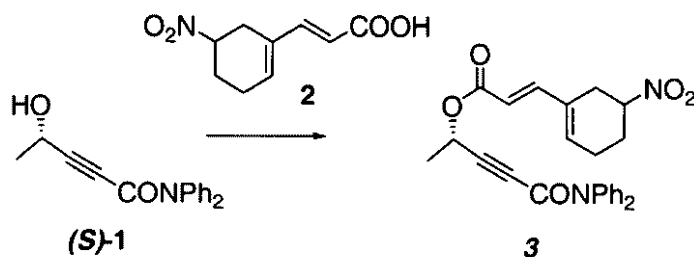
【0060】

20

【化14】

(ステップ2):

(S) - 1 からの 3 の調製:



30

化合物 2 (90 g、0.46 モル) をトルエン (500 mL) に加え、それから懸濁液をおよそ 0 に冷やした。反応温度を 5 以下に保ちながら、N - メチルモルホリン (91 mL、0.83 モル) およびトリメチルアセチルクロリド (56 mL、0.46 モル) をゆっくりと加えた。反応混合物を 0 で 1 時間攪拌し、それから混成酸無水物の形成の完了を定量した (> 90% 完了)。反応温度を 5 以下に保ちながら、トルエン (400 mL) およびテトラヒドロフラン (220 mL) 中に (S) - 1 (100 g、0.38 モル) を含む溶液を加えた。これに引き続き 4 - ジメチルアミノピリジン (5.5 g、0.046 モル) の THF (45 mL) 溶液を加えた。混合物を反応完了 (< 0.2% (S) - 23 残り) までおよそ 0 で 8 ~ 12 時間攪拌した。反応を 2.0 N  $\text{H}_2\text{SO}_4$  溶液 (400 mL) を加えクエンチし、25 まで昇温しそれからセライトパッドでろ過した。層を分離し、それから過剰の 2 (< 1% 残り) を除去するため有機層を 5%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  溶液 (3 x 300 mL) で洗浄した。混合物を 5%  $\text{NaCl}$  溶液 (300 mL) で洗浄し、セライトパッドでろ過し、それからおよそ 500 mL の最終容積に濃縮した。溶液収率 90 - 95%。

40

【0061】

【化 1 5】

 $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,

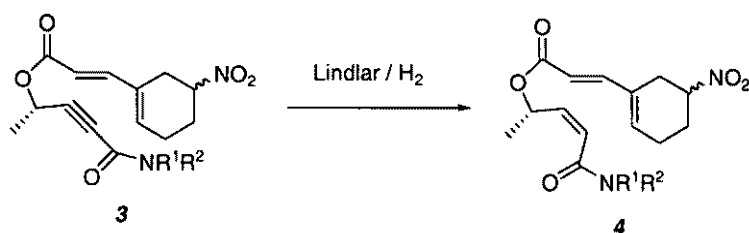
400 MHz)  $\delta$  7.05-7.35 (m, 11H), 6.13 (br, 1H), 5.62 (dd,  $J = 16, 4$  Hz, 1H), 5.31 (q,  $J = 7$  Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 2.62-2.78 (m, 2H), 2.58 (br, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.22 (d,  $J = 7$  Hz, 3H).

【 0 0 6 2】

【化 1 6】

(ステップ3):

3からの化合物4の調製:



10

20

3のトルエン溶液(200 mL中50.0 g 活性、112.5 mmol)、リンドラー触媒(5% Pb被毒した5% Pd/CaCO<sub>3</sub>の2.5 g、1.2 mmol)およびキノリン(1.5 mL、11.6 mmol)を加えた。25~30 °Cで100 psiの水素を用い、HPLCによる評価として反応が完了するまで混合物を水素化した。ろ過により触媒を除去した後、調整された減圧蒸留によりおよそ40 °Cでエチルアルコールを用いてトルエンを置換した。生成物はトリエチルアミン(8.5 mL)存在下、40 °Cでエチルアルコール(180 mL)から動的に(dynamically)結晶化した。反応混合物を四時間かけてゆっくりと5 °Cに冷やした。5 °Cで三時間攪拌した後、生成物をろ過し、それから冷エチルアルコールで洗浄した。生成物を窒素パージで一晩中真空オーブン中60 °Cで乾燥し、黄色結晶性固体として4を得た。

30

【 0 0 6 3】

【化 1 7】

 $^1\text{H}$  NMR

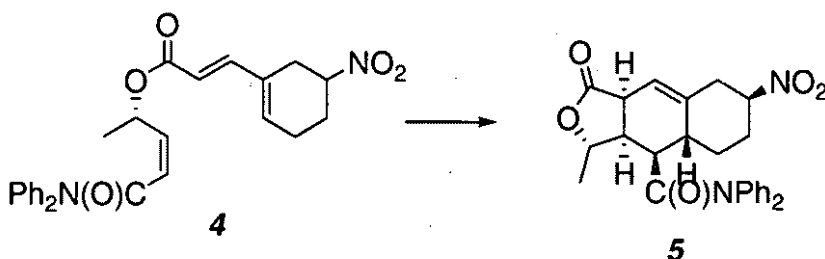
(400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.48 (d,  $J = 6.4$  Hz, 3H), 2.21-2.46 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 5.81-5.91 (m, 3H), 6.19 (m, 1H), 6.29 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.28-7.37 (m, 11H).

【 0 0 6 4】

40

(ステップ4) :

化合物 4 からの化合物 5 の調製：



10

20

30

化合物 4 ( 2.5 g、0.056 mol ) および酢酸エチル ( 210 mL ) を 2 L の 3 頸丸型フラスコの中に加えた。内容物を化合物 4 が完全に溶解するまで攪拌した。溶液を 0.25 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 75 mL ) および水 ( 3 × 75 mL ) で洗浄した。有機相を減圧下およそ 200 mL に濃縮し、それから 1 - メチル - 2 - ピロリジノン ( 50 mL ) を加えた。溶液を温度が 145 に達するまで蒸留法で加熱した。溶液を 3.5 時間この温度で持続した。溶液を室温まで冷やし、それから 1, 8 - ジアザビシクロ [ 5.4.0 ] ウンデク - 7 - エン ( DBU ) ( 0.57 mL、6.8 mol % ) を加えた。溶液を 1 時間攪拌し、それから 0.1 M  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( 125 mL ) でクエンチし、それから生成物を酢酸エチル ( 125 mL ) で抽出した。有機相を水 ( 125 mL ) で洗浄し、それから 65 で 1 時間 D A R C O - G 6 0 ( 2.5 g ) で処理した。溶液が熱いうちに懸濁液をセライトパッドでろ過した。溶液を常圧蒸留で 38 mL に濃縮した。共沸蒸留でイソプロピルアルコールを用い、残った酢酸エチルを置換した。溶液の容積を 225 mL に調節した。エチルアルコールで溶液を希釈し、それからトルエン ( 0.5 %、100 mL ) で変性させた。溶液をおよそ 65 にゆっくりと冷やし、それから DBU ( 0.29 mL、3.4 mol % ) を加えた。懸濁液をゆっくりと 15 に冷やし、それからこの温度を 5 時間持続させた。生成物をろ過し、それからイソプロピルアルコールおよび酢酸エチル ( 50 mL ) の 2 : 1 混合物で洗浄した。50 で 24 時間乾燥させ、19.3 g の化合物 5 を得た ( 90.2 wt % 純度、17.4 g 活性、72.5 % 収率 )。

【 0 0 6 5 】

【化 1 9】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

CDCl<sub>3</sub>): δ 0.99 (m, 1H), 1.56 (d, *J*=6.0 Hz, 3H), 2.03 (m, 1H), 2.25-2.31 (m, 1H), 2.42-2.53 (m, 2H), 2.62-2.76 (m, 3H), 2.86-2.91 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 4.28-4.36 (m, 1H), 4.67-4.74 (m, 1H), 5.42 (br s, 1H), 7.22-7.53 (m, 10H).

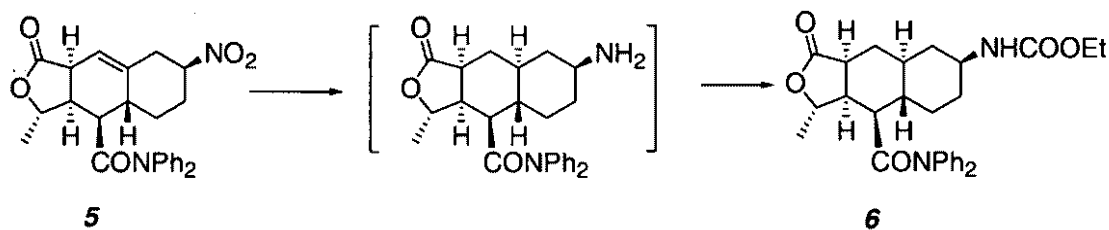
40

【 0 0 6 6 】

## 【化 2 0】

(ステップ5) :

化合物5からの化合物6の調製 :



10

化合物5 (100 g)、THF (600 mL)炭素上に10%パラジウムを担持したものの(50%湿れた、35 g)および水(400 mL)を続けて攪拌機、温度計および窒素導入口を備えた三頸フラスコに加えた。混合物を室温でおよそ10分間攪拌し、それからおよそ50℃に加熱した。温度を45℃および55℃の間に保持しながらギ酸(70 mL)をゆっくり加えた。反応混合物を45~55℃で4時間攪拌した。HPLCで反応完了を評価した後、反応混合物を20℃に冷やし、それから25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL)でpHを1~2に調整した。THF (200 mL)を反応混合物に加え、それからセライトパッドで触媒をろ過し除去した。THF (300 mL)、水(300 mL)およびH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (5 mL、25%)の混合溶液をフラスコおよび触媒の洗浄に用い、それからセライトでろ過した。合わせた溶液をきれいなフラスコの中に入れ、それから混合物を10℃以下に冷やした。10℃以下で25% NaOH (30 mL)を用いpHをおよそ9に調整し、それからNaCl (150 g)を加えた。混合物を20℃に升温し、それから二相を分離した。水相をTHF (400 mL)で抽出し、それから合わせた有機相をブライン溶液(200 mL水中40 gのNaCl)で洗浄した。有機層を5℃に冷やし、それからトリエチルアミン(56 mL)を加えた。その後クロロギ酸エチル(23.6 mL)をゆっくりと加えた。混合物を20℃に升温し、それから30分攪拌した。反応が完了したと評価後、200 mLのメチルターシャリーブチルエーテル(MTBE)および100 mLの水を反応混合物に加え、続いて100 mLの25% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>をゆっくりと加えた。二相を分離し、それから有機層を200 mLの12% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で洗浄した。有機層をそれから濃縮し、それから70~80℃でエタノールおよび水を用いて共沸蒸留した。55~65℃で結晶種を用いてエタノール-水溶液から生成物を沈殿させた。55~65℃で1時間攪拌した後、この温度で150 mLの水を加え、1時間継続させた。15~25℃に冷やした後、混合物を15~25℃でさらに3時間攪拌し、それから生成物をろ過し、エタノール-水で洗浄した。50~60℃で乾燥し、生成物ent-6の灰色がかった白色固体(86 g、収率: 85%)を得た。

20

30

## 【0067】

## 【化 2 1】

<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25 - 7.55 (m, 10 H), 4.89(m, 1H), 4.51 (bs, 1H),

4.09 (d, J = 6.98 Hz, 2H), 3.49 (brs, 1H), 2.41 (m, 2H), 2.25 (m, 1H), 2.06 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.96 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 1.83 (ddd, J = 13.5, 6.09, 2.51 Hz, 1H), 1.63(m, 1H), 1.52 (d, J = 5.8 Hz, 3H), 1.23 (m, 5H), 1.17 (q, J = 11.5 Hz, 2H), 0.92 (q, J = 11.5 Hz, 1H).

40

## 【0068】

(ステップ6) :

20

化合物 6 ( 1 0 g、2 0 . 4 m m o l ) およびテトラヒドロフラン ( T H F ) ( 5 0 m L ) を攪拌機、温度計、および還流冷却器を備え付けた 2 5 0 m L の 3 頸フラスコに加えた。この溶液に水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 % ( w / w )、5 0 m L ) を加えた。反応混合物をそれから 4 0 ° に加熱し、それから 4 0 ° でおよそ 4 時間攪拌した。加水分解反応が完了したと評価したとき、トルエン ( 5 0 m L ) を加え、それから混合物をおよそ 1 0 分やや早い速度で攪拌した。副生成物を含む有機相を生成物を含む水相から分離した。有機相を 5 % の水酸化ナトリウム水溶液 ( 5 0 m L ) で逆抽出した。合わせた水相をトルエン ( 2 × 5 0 m L ) で二度抽出し、それから有機抽出物を捨てた。水溶液にトルエン ( 2 5 m L ) および T H F ( 5 0 m L ) の混合溶媒を加えた。結果として生じる混合物を 0 ° から 5 ° の間に冷やした。2 N 塩酸水溶液 ( およそ 5 9 m L ) を、0 ° から 5 ° で混合物の p H がおよそ 1 3 から 2 . 5 へ調節するように加えた。水相をそれから有機相と分離し、それからトルエン ( 2 5 m L ) および T H F ( 5 0 m L ) の混合溶媒で抽出した。有機相および有機洗浄液を合わせ、それから T H F ( 5 0 m L ) で希釈した。それから必要に応じて混合物を大気圧下で濃縮し最終水分含量を 0 . 0 5 % にした。粗生成物 7 を、次の段階でさらに単離および精製なしで用いた。

攪拌機、温度計および窒素導入口を備えた三頸フラスコに粗生成物 7 の溶液 ( T H F 溶液 3 0 m L 中におよそ 3 . 1 g 活性を含む ) および無水 D M F ( 0 . 0 1 m L ) を加えた。混合物を 5 分攪拌した後、塩化オキサリル ( 1 . 2 2 m L ) を 1 5 と 2 5 との間にバッチ ( b a t c h ) 温度を保持しながらゆっくりと加えた。添加後、反応混合物をおよそ 1 時間攪拌し、それから反応の完了を N M R で確認した。反応が完了したと評価後、反応混合物の温度を 3 0 以下に保持しながら減圧下混合物を 1 3 . 5 m L に濃縮した。各々トルエン ( 3 1 m L ) の補給で、 5 0 以下で減圧濃縮を 2 サイクル行うことにより過剰の塩化オキサリルを完全に除去し、結果として 7 m L の最終容積となった。反応混合物をそれから 1 5 から 2 5 に冷やし、その後 T H F ( 1 6 m L ) および 2 , 6 - ルチジン ( 2 . 2 m L ) を加えた。 1 0 0 p s i の水素下で乾燥 5 % P d / C ( 0 . 9 g ) 存在下、混合物を 2 0 から 2 5 で 1 6 時間攪拌した。反応が完了したと評価後、触媒を除去するため反応混合物をセライトでろ過した。水素化装置および触媒を洗浄するため、さらに T H F を加え、それから反応混合物をふたたびセライトでろ過した。合わせたろ液を減圧下、 2 5 以下で 3 1 m L に濃縮した。 2 , 6 - ルチジンを除去するため、 1 0 で完全に抽出するために M T B E ( 1 6 m L ) および 1 0 % のリン酸水溶液 ( 1 6 m L ) を加えた。それから非常に希釈した重炭酸ナトリウム水溶液 ( およそ 2 % ) で有機層を抽出することによってリン酸を除去し、それに引き続き希釈したブライン ( 2 0 0 m L 水中 4 0 g の N a C l ) で洗浄した。溶媒置換のために有機溶液を 9 m L の容積に濃縮した。イソプロピルアルコール ( 3 1 m L ) を濃縮した粗生成物溶液に加えた。残った残渣溶媒を I P A ( 3 1 m L ) を各々の濃縮前に補給することにより、減圧下 7 m L に濃縮を繰り返すことで、 T H F の < 0 . 5 % ( ガスクロマトグラフィーによって ) まで取り除いた。結

30

40

50

晶化を起こすため、濃縮された (7 mL) イソプロピルアルコール溶液を 50 に加熱した。バッチ (batch) 温度を 50 に保持しながらこの混合物に n-ヘプタン (7 mL) を非常にゆっくりと加えた。結晶化している混合物を 25 に 2.5 時間かけてゆっくりと冷やした。追加の n-ヘプタン (3.4 mL) を 25 で懸濁混合物の中に非常にゆっくりと加えた。混合物をさらにおよそ 20 時間 20 で冷やした。固体をろ過し、それから n-ヘプタン中 25% IPA の混合溶媒で洗浄し、それから乾燥し 1.95 g のベージュ色の固体、化合物 8 を得た。(収率: 66%)

【0070】

【化23】

$^1\text{H NMR (CD}_3\text{CN)} \delta$  9.74 (d,  $J = 3.03$

10

Hz, 1H), 5.42 (br, 1H), 4.69 (m, 1H), 4.03 (q,  $J = 7.02$  Hz, 2H), 3.43 (qt,  $J = 3.80$ , 7.84 Hz, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (dt,  $J = 3.00$ , 8.52 Hz, 1H), 1.93 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 1.82 (dt,  $J = 3.28$ , 9.75 Hz, 2H), 1.54 (qd,  $J = 3.00$ , 10.5 Hz, 1H), 1.27 (d,  $J = 5.97$  Hz, 3H), 1.20 (m, 6H), 1.03 – 0.92 (m, 2H).

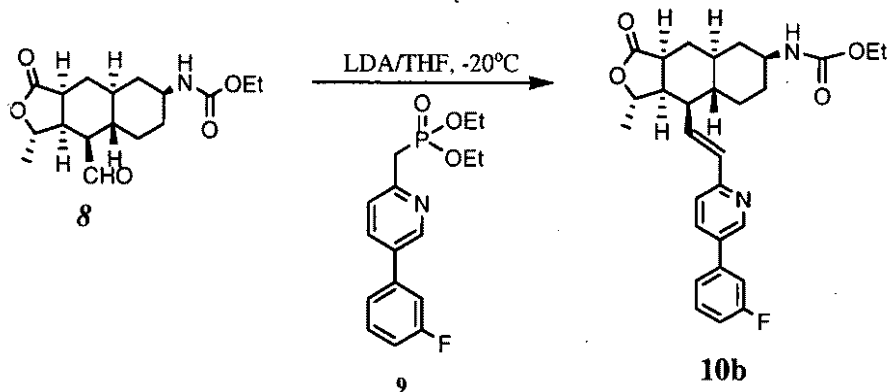
【0071】

【化24】

20

(ステップ7):

8からの10の調製:



30

攪拌機、温度計および窒素導入口を備えた三頸フラスコに化合物 9 (13.0 g) および THF (30 mL) を加えた。混合物を 20 以下に冷やし、その後リチウムジイソプロピルアミド (2 M、20 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物をさらに 1 時間攪拌した (溶液 A)。別のフラスコに化合物 8 (10.0 g) および THF (75 mL) を加えた。混合物をおよそ 30 分攪拌し、それから -20 以下に温度を保持しながら、ゆっくりと溶液 A の中に移した。20 mL の水を加えて反応をクエンチする前に、混合物を -20 以下でさらに一時間攪拌した。反応混合物を 0 に昇温し、それから 25%  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (11 mL) を加えることにより pH をおよそ 7 に調節した。混合物をさらに 20 に昇温し、それから 100 mL の酢酸エチルおよび 70 mL の水で希釈した。形成された二相を分離し、それから水層を 50 mL の酢酸エチルで抽出した。溶媒の THF および酢酸エチルはそれからエタノールを用いて置換し、それから 35 から 40 で結晶種を用いてエタノールから結晶性固体として生成物 10b を沈殿させた。0 に冷やした後、懸濁液をさらに 1 時間攪拌し、それから生成物 10b をろ過し、それから冷エタノールで洗浄した。生成物を減圧下 50 ~ 60 で乾燥し、灰色がかった白色固体を得た。収率: 12.7 g、(90%)。

40

【0072】

50

## 【化 2 5】

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H), 7.64 (1H), 7.61 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.55 (m,  $J = 8.2, 6.2$  Hz, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.25 (dt,  $J = 9.0, 2.3$  Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.68 (dd,  $J = 15.4, 9.4$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.85 (dd,  $J = 14.2, 7.2$  Hz, 1H), 3.95 (dd,  $J = 14.2, 7.1$  Hz, 2H), 3.29 (m, 1H),

## 【 0 0 7 3】

## 【化 2 6】

10

2.66 (m,  $J = 12.0, 6.4$  Hz, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.76 (m, 4H), 1.30 (d,  $J = 5.6$  Hz, 3H), 1.19 (m, 4H), 1.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 0.98 (m, 1H), 0.84 (m, 1H). MS (EI)  $m/z$ : 計算値 492、実測値 492.

20

同様の方法を用い、スキーム 1 のステップ 5 中のクロロギ酸エチルの代わりに対応するクロロギ酸エステル (chloroformate) を用いることで 10a、10c、10d、10e、および 10f を調製した。対応するクロロギ酸エステルは 10a のためのクロロギ酸メチル、10c のためのカルバモイルメチルクロロホルメイト (carbamoyl methyl chloroformate)、10d のためのクロロホルメイト酢酸 (chloroformate-acetic acid)、10e のためのクロロホルメイト酢酸メチルエステル (chloroformate-acetic acid methyl ester) および 10f のためのクロロギ酸 *n*-プロピルを含む。

## 【 0 0 7 4】

(スキーム 2)

スキーム 2 は (R) - プロパルギルアルコール 11 または (S) - プロパルギルアルコール 11 のいずれかの標的化合物への変換の概説である。

## 【 0 0 7 5】

(R) - プロパルギルアルコール 11 のヒドロキシル基はテトラヒドロピラン (THP) に保護され、引き続いて *n*-ブチルリチウム (*n*-BuLi) によって直接リチウム化され、それからエステルへと変換された。O-THP 保護されたエステルは酸性条件下で脱保護され、保護されていないヒドロキシル基を持つエステル 12 を生成し、ジエン酸 (dienoic acid) 13 と反応し三重結合を有する化合物 14 を形成し、選択的に還元され二重結合を形成し分子内 Diels-Alder 反応前駆体 15 を得、熱で Diels-Alder 反応の開始が誘導され、カルボン酸 17 のジアステレオマー混合物を得、アルデヒド 18 に還元され、さらにジエチルエーテル 19 と Emmons-Wadsworth 反応条件で反応してケタール 20 を生成した。ケタール 20 は酸性条件下で脱保護され、それから還元的アミノ化を受け第一級アミン 21 を生成し、クロロギ酸エステルを用いて処理され、標的化合物 22 を生成し、分離されたジアステレオマーとして単離された。

30

40

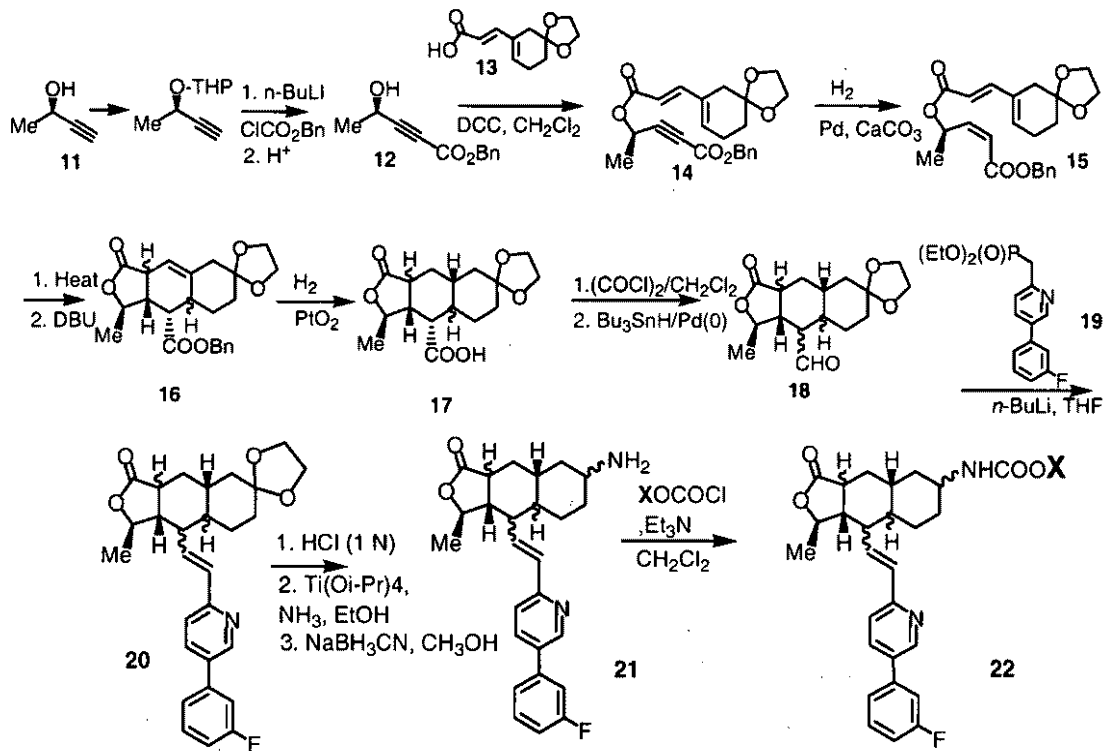
## 【 0 0 7 6】

分離されたジアステレオマーの各々のエナンチオマーは (S) - プロパルギルアルコールを用いて出発することで合成され、それからスキーム 2 の上に記述されたステップと同じ順序に従った。

## 【 0 0 7 7】

## 【化 2 7】

スキーム 2



10

20

30

40

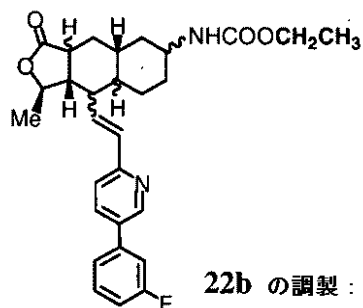
50

xは (22a (-CH<sub>3</sub>), 22b (-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 22c (-CH<sub>2</sub>CONH<sub>2</sub>), 22d (-CH<sub>2</sub>COOH), 22e (-CH<sub>2</sub>COOCH<sub>3</sub>), および 22f (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)) である。

実施例中の化合物番号はスキーム中の化合物番号を参照している。

【 0 0 7 8】

【化 2 8】



A .

ステップ 1 : R - プロパルギルアルコール 11 のヒドロキシル基はテトラヒドロピランに保護され、引き続いて n - ブチリチウムによって直接リチウム化され、それからエステルへと変換された。O - THP 保護されたエステルは酸性条件下で脱保護され、保護されていないヒドロキシル基を持つエステル 12 を生成した。

ステップ 2 : 保護されていないヒドロキシル基を持つエステル 12 は、ジエン酸 (dienoic acid) 13 と反応し三重結合を有する化合物 14 を形成した。



ステップ 3 : 三重結合を有する化合物 14 は選択的に還元され二重結合を形成し、分子内 Diels - Alder 反応前駆体 15 を得た。

ステップ 4 : 分子内 Diels - Alder 反応前駆体 15 は、熱で Diels - Alder 反応の開始が誘導され、カルボン酸 17 のジアステレオマー混合物を得た。

ステップ 5 : カルボン酸 17 のジアステレオマー混合物はアルデヒド 18 に還元された。

ステップ 6 : アルデヒド 18 は、さらにジエチルエーテル 19 と Emmons - Wadsworth 反応条件で反応してケタール 20 を生成した。

ステップ 7 : ケタール 20 は酸性条件下で脱保護され、それから還元的アミノ化を受け第一級アミン 21 を生成した。

ステップ 8 : 第一級アミン 21 は、クロロギ酸エチルを用いて処理され、標的化合物 22 b を生成し、分離されたジアステレオマーとして単離された。

10

【0079】

B .

同様の方法を用い、対応するクロロギ酸エステル (chloroformate) を用いることで 22 a、22 c、22 d、22 e、および 22 f を調製し、対応するクロロギ酸エステルは 22 a のためのクロロギ酸メチル、22 c のためのカルバモイルメチルクロロホルメイト (carbamoyl methyl chloroformate)、22 d のためのクロロホルメイト酢酸 (chloroformate - acetic acid)、22 e のためのクロロホルメイト酢酸メチルエステル (chloroformate - acetic acid methyl ester) および 22 f のためのクロロギ酸 n - プロピルを含む。

20

【0080】

C .

分離されたジアステレオマーの各々のエナンチオマーは (S) - プロパルギルアルコールを用いて出発することで合成され、それからスキーム 2 の上に記述されたステップと同じ順序に従った。

【0081】

(スキーム 3)

スキーム 3 は公知のモノケタール誘導体 23 (Johnson, J. ら、J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2181, 2191) の三環性ケトンへの変換の概説であり、Emmons - Wadsworth 反応を用い、続いてスキーム 2 中に示される他の同一の反応ステップを用いることで最終生成物に変換されている。

30

【0082】

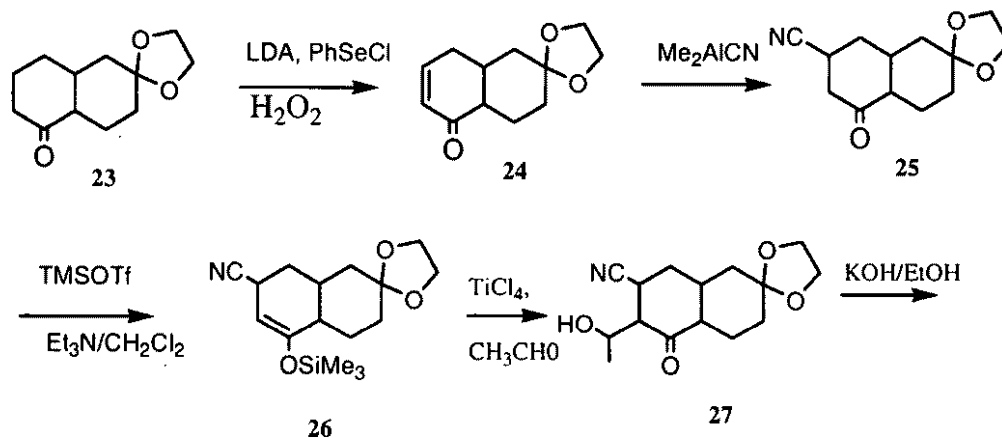
公知のモノケタール誘導体 23 (Johnson, J. ら、J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2181, 2191) は標準の脱水素反応の実験計画を用いることでエノン 24 に変換され得る。エノン 24 へのシアニド共役付加それに続くシリルエノールエーテルを媒介した aldol 反応で中間体 27 を得、酸を媒介した加水分解で三環性ケトン 28 に変換され得る。ケトン 28 の Wittig 反応それに続く結果として生じるエノールエーテルの加水分解がアルデヒド 29 を与え、Emmons - Wadsworth 反応条件下で反応し、化合物 30 を形成し、スキーム 2 に記述された実験計画を用いることで最終生成物 32 に変換され得る。

40

【0083】

【化 2 9】

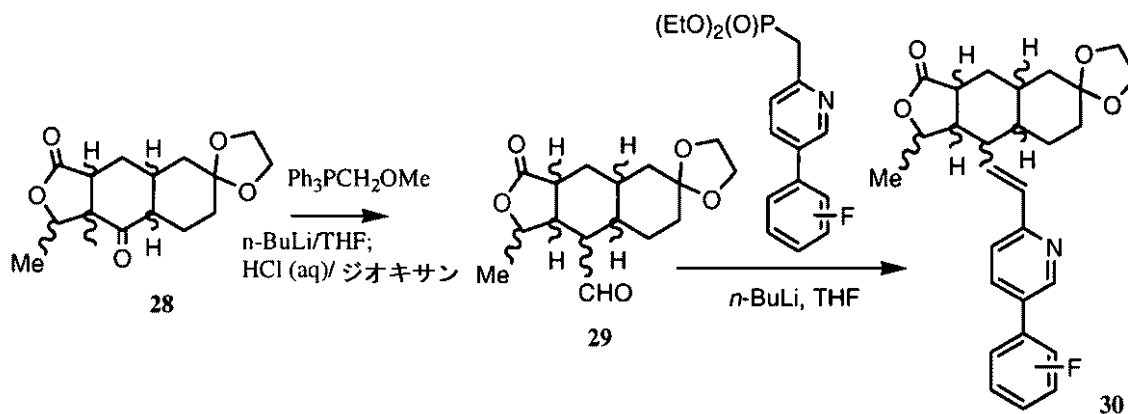
スキーム 3



10

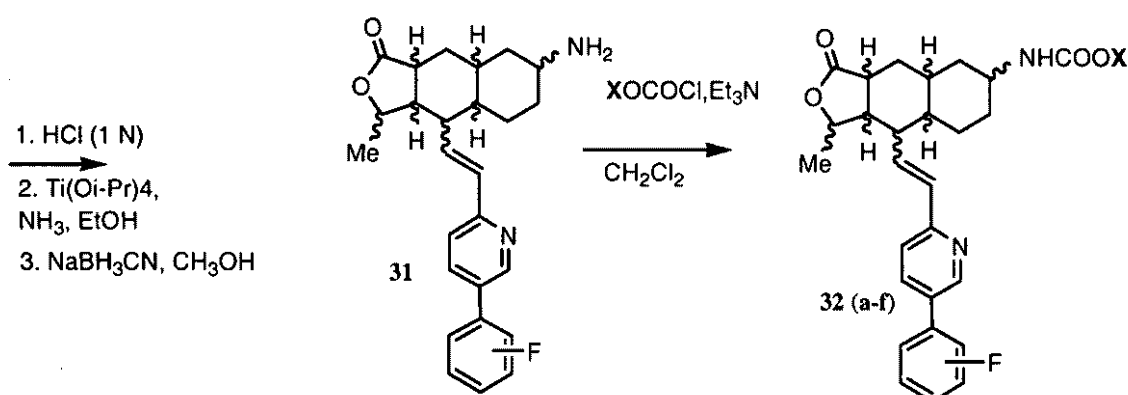
【 0 0 8 4】

【化 3 0】



20

30



40

ステップ 1：公知のモノケタール誘導体 23 (Johnson, J. ら、J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2181, 2191) を強力な塩基であるリチウムジイソプロピルアミド (LDA) およびフェニルセレニルクロリド (PhSeCl) および過酸化水素と反応させ、エノン 24 を形成する。

ステップ 2：エノン 24 を有機アルミニウムシアニド、すなわちジメチルアルミニウムシアニドで処理し、25 を形成し、それからシリル化試薬、すなわちトリメチルシリルトリフラートおよび 25 のアセトアルデヒドとの aldol カップリングのための触媒  $\text{TiCl}_4$  と反応させ、中間体 27 が得られ得、加水分解においてエタノール中水酸化カリウム

50

を用いて三環性のケトン 28 を形成する。

ステップ 3 : 三環性ケトン 28 は、28 が  $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OMe}$ 、テトラヒドロフラン中の  $\text{nBuLi}$  と反応することで  $\text{Wittig}$  反応を受け得、エノールエーテルを形成し、ジオキサン中の塩酸を用いることで加水分解され、アルデヒド 29 が生成する。

ステップ 4 : アルデヒド 29 は  $\text{Emmons} - \text{Wadsworth}$  反応条件下で反応し、化合物 30 を形成し得る。

ステップ 5 : 化合物 30 は最終生成物 32 a - f に変換され得、これはスキーム 2 に記述された  $\text{Emmons} - \text{Wadsworth}$  反応に従う同様の実験計画を用いた場合の、スキーム 2 に基づく 32 a - f の生成物と同一または立体異性体である。

#### 【0085】

本発明のさらなる実施形態は少なくとも一つの追加の心臓血管薬に加えて本発明の化合物の投与を含む。意図された追加の心臓血管薬は本発明の化合物に基づく原子の構成または配列のいずれかにおいて異なるものである。本発明の新規化合物との組み合わせで用いられ得る追加の心臓血管薬は抗血栓性の、抗血小板凝集性の、抗アテローム動脈硬化性の、抗再狭窄性の、および/または抗凝固性の活性を持つ薬を含む。そのような薬は血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症を含む血栓形成に関連する疾患、新脈管形成に関連する障害、不整脈、心臓血管もしくは循環器系の疾患または状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳梗塞、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態、もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓または肺の内皮機能不全障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線性線維症、内皮機能不全、歯周疾患または創傷、あるいは脊髄損傷、または症状もしくはその結果、ならびにトロンビンおよびその受容体が病理的な役割を果たしている他の障害の処置に有用である。適した心臓血管薬はアスピリンのようなトロンボキサン A<sub>2</sub> 生合成阻害剤；セラトロダスト、ピコタミドおよびラマトロバンのようなトロンボキサンアンタゴニスト；クロピドログレルのようなアデノシン二リン酸 (ADP) 阻害剤；アスピリン、メロキシカム、ロフェコキシブ (*rofecoxib*) およびセレコキシブのようなシクロオキシゲナーゼ阻害剤；バルサルタン、テルミサルタン、カンデサルタン、イルベサルタン (*irbesartan*)、ロサルタンおよびエプロサルタン (*eprosartan*) のようなアンギオテンシンアンタゴニスト；テゾセンタン (*tezosentan*) のようなエンドセリンアンタゴニスト；ミルリノン (*milrinone*) およびエノキシモン (*enoximone*) のようなホスホジエステラーゼ阻害剤；カプトプリル、エナラプリル、エナリプリラット (*enalaprilat*)、スピラプリル (*spirapril*)、キナプリル、ペリドプリル、ラミプリル (*ramipril*)、フォシノプリル (*fosinopril*)、トランドラプリル、リシノプリル、モエキシプリル (*moexipril*)、およびベナザプリル (*benazapril*) のようなアンギオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤；カンドキサトリル (*candoxatriol*) およびエカドトリル (*ecadotril*) のような中性エンドペプチダーゼ阻害剤；キシメラガトラン (*ximelagatran*)、フォンダパリン (*fondaparinux*) およびエノキサパリン (*enoxaparin*) のような抗凝固性物質；クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、エタクリン酸、フロセミドおよびアミロライド (*amiloride*) のような利尿薬；アブシキシマブ (*abciximab*) およびエプチフィバチド (*eptifibatide*) のような血小板凝集阻害剤；ならびに GPIIb/IIIa アンタゴニスト；よりなる群から選択される。

#### 【0086】

本発明の新規化合物と組み合わせで用いるのに好まれるタイプの薬物は、トロンボキサン A<sub>2</sub> 生合成阻害剤、GPIIb/IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト

10

20

30

40

50

、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤である。組み合わせに用いるのにとくに好まれるのはアスピリン、カングレロール (cangrelor) および / または重硫酸クロピドグレル (clopidogrel bisulfate) である。

#### 【0087】

本発明は本発明の化合物および別の心臓血管薬の組み合わせを含むとき、二つの活性成分は同時にまたは連続して共に投与され得るか、あるいは薬学的に許容され得るキャリア中に本発明の化合物および別の心臓血管薬を含む単一の薬学的な組成物を投与され得る。組み合わせの成分はカプセル、錠剤、散剤、カシェ剤、懸濁剤、液剤、坐剤、鼻噴霧、などのいずれかの従来の投与形態で個々または一緒に投与され得る。心臓血管薬の用量は公開された物質に基づき決定され得、1用量あたり1mgから1000mgの範囲であり得る。

10

#### 【0088】

本明細書において、用語「少なくとも一つの本発明の化合物」は、本発明の1つから3つの異なる化合物が薬学的な組成物または処置の方法で用いられ得ることを意味する。好ましくは本発明の一つの化合物は用いられる。同様に、用語「一つ以上の追加の心臓血管薬」は、一つから三つの追加の薬物が本発明の化合物と組み合わせで投与され得ることを意味する；好ましくは、一つの追加の化合物が本発明の化合物との組み合わせで投与され得る。追加の心臓血管薬は、連続してまたは同時に本発明の化合物に関して投与され得る。

20

#### 【0089】

本発明の別個の化合物および他の心臓血管薬が別個の組成物として投与されるとき、それらは単一のパッケージングで、薬学的に許容し得るキャリア中に本発明の化合物を含む一つの容器、および薬学的に許容し得るキャリア中に別の心臓血管薬を含む別個の容器を含むキットで提供され得、本発明の化合物および他の心臓血管薬がその組み合わせが治療に効果的である量で存在する。キットは組み合わせ、例えば、成分が異なる時間の間隔で投与すべきであるとき、またはそれらが異なる用量形態にあるときにその組み合わせを投与するのに有利である。

30

#### 【0090】

本発明の化合物の活性は以下の方法で決定され得る。

( トロンビン受容体アンタゴニストのインビトロでの試験方法 )

( [ <sup>3</sup>H ] h a T R A P の調製 )

A ( p F - F ) R ( C h A ) ( h R ) ( I <sub>2</sub> - Y ) - N H <sub>2</sub> ( 1 . 0 3 m g ) および 1 0 % P d / C ( 5 . 0 7 m g ) を D M F ( 2 5 0 μ l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 1 0 μ l ) に懸濁した。容器をトリチウムラインに取り付け、液体窒素で凍結し、それから排気した。トリチウムガス ( 3 4 2 m C i ) をそれからフラスコに加え、室温で2時間攪拌した。反応完了時に過剰のトリチウムガスを除去し、それから反応したペプチド溶液を D M F ( 0 . 5 m l ) で希釈し、それから触媒をろ過して除いた。粗ペプチドの集められた D M F 溶液を水で希釈し、それから凍結乾燥し、不安定なトリチウムを除去した。固体ペプチドを水で再び溶解し、それから凍結乾燥工程を繰り返した。トリチウム化されたペプチド ( [ <sup>3</sup>H ] h a T R A P ) を 0 . 5 m l の 0 . 1 % T F A 水溶液で溶解し、それから下記の条件を用いて H P L C で精製した：カラム、V y d a c <sup>T M</sup> C 1 8、2 5 c m × 9 . 4 c m I . D . ; 移動相、( A ) 水中 0 . 1 % T F A、( B ) C H <sub>3</sub> C N 中 0 . 1 % T F A ; 勾配、( A / B ) 1 0 0 / 0 から 4 0 / 6 0 まで 3 0 分かけて ; 流速、5 m l / m i n ; 検出、2 1 5 n m の U V 。 [ <sup>3</sup>H ] h a T R A P の放射線化学純度は H P L C で分析し、9 9 % であった。1 8 . 4 C i / m m o l の比活性で 1 4 . 9 m C i のバッチが得られた。

40

#### 【0091】

50

## (血小板膜の調製)

血小板膜をNatarajanらの方法(Natarajanら、Int. J. Peptide Protein Res.、1995、45、145-151)の方法を改変して用いて20単位のNorth Jersey Blood Center(East Orange、NJ)から入手した採取後48時間以内の血小板濃縮物から調製した。すべてのステップは承認されたバイオハザード安全対策の状態(biohazard safety condition)において4で行った。血小板を4で20分間、100×gで遠心分離し、赤血球を除去した。懸濁液をデカントし、それから15分間、3000×gで遠心分離し、血小板をペレットにした。血小板を10mM Tris-HCl、pH7.5、150mM NaCl、5mM EDTA中で再懸濁し、全容量は200mlになり、それから10分間、4400×gで遠心分離した。このステップをさらに2回繰り返した。血小板を5mM Tris-HCl、pH7.5、5mM EDTA中で再懸濁し、最終容積はおよそ30mlになり、それからDounce<sup>TM</sup> ホモジナイザーで20ストロークし均質化した。膜を41,000×gでペレット化し、40~50mlの20mM Tris-HCl、pH7.5、1mM EDTA、0.1mMジチオトレイトール中で再懸濁し、それから10mlのアリコート液体N<sub>2</sub>で凍結させ、それから-80で保存した。膜の調製を完全にするために、アリコートを解凍し、ブールし、それからDounceホモジナイザーで5ストロークし均質化した。膜をペレット化し、それから10mMトリエタノールアミン-HCl、pH7.4、5mM EDTAで3回洗浄し、それから20~25mlの50mM Tris-HCl、pH7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、および1%DMSO中で再懸濁した。膜のアリコートを液体N<sub>2</sub>で凍結し、それから-80で保存した。膜は少なくとも3ヶ月間安定であった。20単位の血小板濃縮物は一般的に250mgの膜タンパク質を生成した。タンパク濃度はLowryアッセイ(Lowryら、J. Biol. Chem.、1951、193、265-275)によって決定した。

## 【0092】

## (トロンビン受容体放射リガンド結合アッセイの高速迅速処理)

トロンビン受容体アンタゴニストをAhnらのトロンビン受容体放射リガンド結合アッセイ(Ahnら、Mol. Pharmacol.、1997、51、350-356)を改変して用いて選別した。アッセイは96ウェルNuncプレート(Cat. No. 269620)で行い、最終アッセイ容量は200μlであった。血小板膜および[<sup>3</sup>H] haTRAPを、結合緩衝液(binding buffer)(50mM Tris-HCl、pH7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTA、0.1%BSA)の中それぞれ0.4mg/mlおよび22.2nMになるよう希釈した。試験化合物の保存溶液(100%DMSO中10mM)をさらに100%DMSO中に希釈した。指示が無い限り、10μlの希釈した化合物溶液および90μlの放射リガンド(最終濃度5%DMSO中10nM)を各々のウェルに加え、それから100μlの膜の添加(40μgタンパク質/ウェル)により反応を開始した。結合は5%DMSOによって有意に阻害されなかった。化合物を3つの濃度(0.1μM、1μMおよび10μM)で試験した。プレートに覆いをし、それからLab-Line<sup>TM</sup> Titer Plate Shaker上で室温で1時間穏やかに渦巻き混合した。Packard UniFilter<sup>TM</sup> GF/C filter plateを0.1%ポリエチレンイミン中で少なくとも1時間浸した。インキュベートした膜をPackard FilterMate<sup>TM</sup> Universal Harvesterを用いて取り出し、それから300μlの氷冷した50mM Tris-HCl、pH7.5、10mM MgCl<sub>2</sub>、1mM EGTAで4回迅速に洗浄した。MicroScint<sup>TM</sup> 20 scintillation cocktail(25μl)を各々のウェルに加え、それからプレートをPackard TopCount<sup>TM</sup> Microplate Scintillation Counterを用いて数えた。全結合から過剰(50μM)の標識化されていないhaTRAPの存在下観察された非特異結合を引いた値を特異的結合として定義した。トロンビン受容体に

結合している [ $^3\text{H}$ ] h a T R A P の化合物による % 阻害を下記の関係から計算した。

【 0 0 9 3 】

【 数 1 】

$$\% \text{阻害} = \frac{\text{全結合} - \text{試験化合物存在下の結合}}{\text{全結合} - \text{非特異的結合}} \times 100$$

( 物 質 )

A ( p F - F ) R ( C h A ) ( h R ) Y - N H <sub>2</sub> および A ( p F - F ) R ( C h A ) ( h R ) ( I <sub>2</sub> - Y ) - N H <sub>2</sub> は A n a S p e c I n c . ( S a n J o s e , C A ) が注文に応じて合成した。これらのペプチドの純度は > 9 5 % であった。トリチウムガス ( 9 7 % ) は E G & G M o u n d , M i a m i s b u r g , O h i o から購入した。ガスを後で装填し、それから I N / U S S y s t e m s I n c . T r i S o r b e r に貯蔵した。M i c r o S c i n t <sup>T M</sup> 2 0 s c i n t i l l a t i o n c o c k t a i l は P a c k a r d I n s t r u m e n t C o . から入手した。

10

【 0 0 9 4 】

( カンナビノイド C B <sub>2</sub> 受容体結合アッセイ )

ヒトのカンナビノイド C B <sub>2</sub> 受容体への結合を S h o w a l t e r ら ( J . P h a r m a c o l E x p T h e r . , 1 9 9 6 , 2 7 8 , 3 , 9 8 9 - 9 9 ) の小改変を用いて行った。すべてのアッセイを 1 0 0 μ l の最終容量で行った。試験化合物を D M S O 中 1 0 m M に再懸濁し、それから続けて 5 0 m M T r i s , p H 7 . 1 , 3 m M M g C l <sub>2</sub> , 1 m M E D T A , 5 0 % D M S O の中に希釈した。各々のアリコート ( 1 0 μ l ) の希釈されたサンプルをそれから 9 6 - ウェルマイクロタイタープレートの個々のウェルに移し変えた。ヒト C B <sub>2</sub> を遺伝子導入された C H O / K i 細胞 ( R e c e p t o r B i o l o g y , i n c ) からの膜を結合緩衝液 ( 5 0 m M T r i s , p H 7 . 1 , 3 m M M g C l <sub>2</sub> , 1 m M E D T A , 0 . 1 % 脂肪酸のないウシ血清アルブミン ) 中で再懸濁し、それから結合反応 ( 1 アッセイあたり 5 0 μ l 中 ~ 1 5 μ g ) に加えた。反応を結合緩衝液 ( 比活性 = 1 8 0 C i / m m o l ; N e w E n g l a n d N u c l e a r , B o s t o n , M a s s . ) で希釈した [ $^3\text{H}$ ] C P - 5 5 , 9 4 0 を添加し開始した。結合反応中の最終リガンド濃度は 0 . 4 8 n M であった。室温で 2 時間のインキュベーションに続いて、T o m T e c <sup>T M</sup> M a c h 3 U 9 6 - w e l l c e l l h a r v e s t e r ( H a m d e n , C t ) を用いて前処理 ( 0 . 5 % ポリエチレンイミン ; S i g m a P - 3 1 4 3 ) をした G F - C フィルタープレート ( U n i f i l t e r - 9 6 , P a c k a r d ) を通してろ過し、膜を取り出した。プレートを 1 0 0 μ l の結合緩衝液で 1 0 回洗浄し、それから膜を自然乾燥させた。T o p C o u n t <sup>T M</sup> N X T M i c r o p l a t e S c i n t i l l a t i o n および L u m i n e s c e n c e C o u n t e r ( P a c k a r d , M e r i d e n , C t ) を用いて、膜上の放射線活性を P a c k a r d O m n i s c i n t <sup>T M</sup> 2 0 s c i n t i l l a t i o n f l u i d の添加に続いて定量した。非線形の回帰分析は P r i s m <sup>T M</sup> 2 0 b . ( G r a p h P a d S o f t w a r e , S a n D i e g o , C a ) を用いて行った。

20

30

40

【 手 続 補 正 書 】

【 提 出 日 】 平成 21 年 5 月 1 日 ( 2009 . 5 . 1 )

【 手 続 補 正 1 】

【 補 正 対 象 書 類 名 】 特 許 請 求 の 範 囲

【 補 正 対 象 項 目 名 】 全 文

【 補 正 方 法 】 変 更

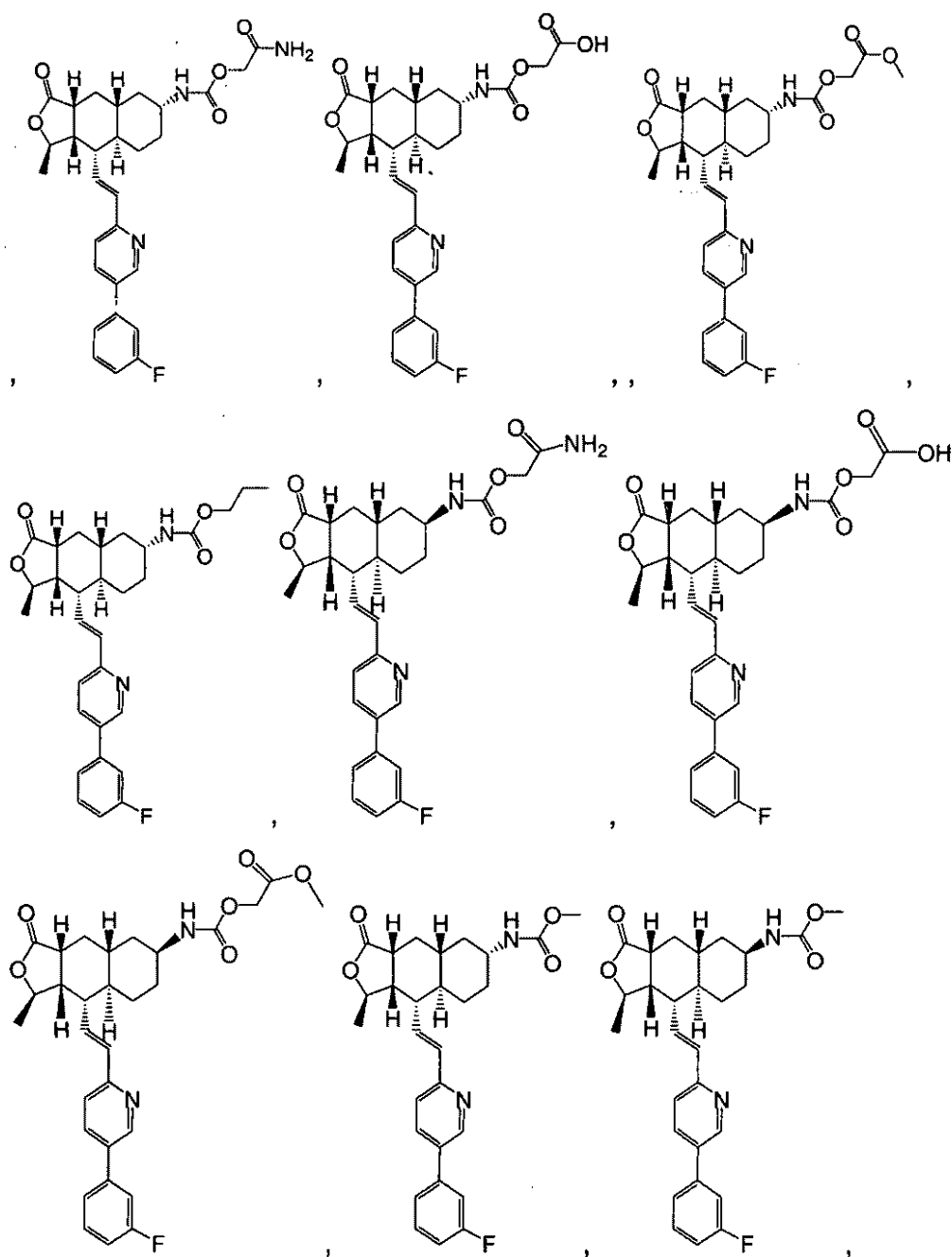
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

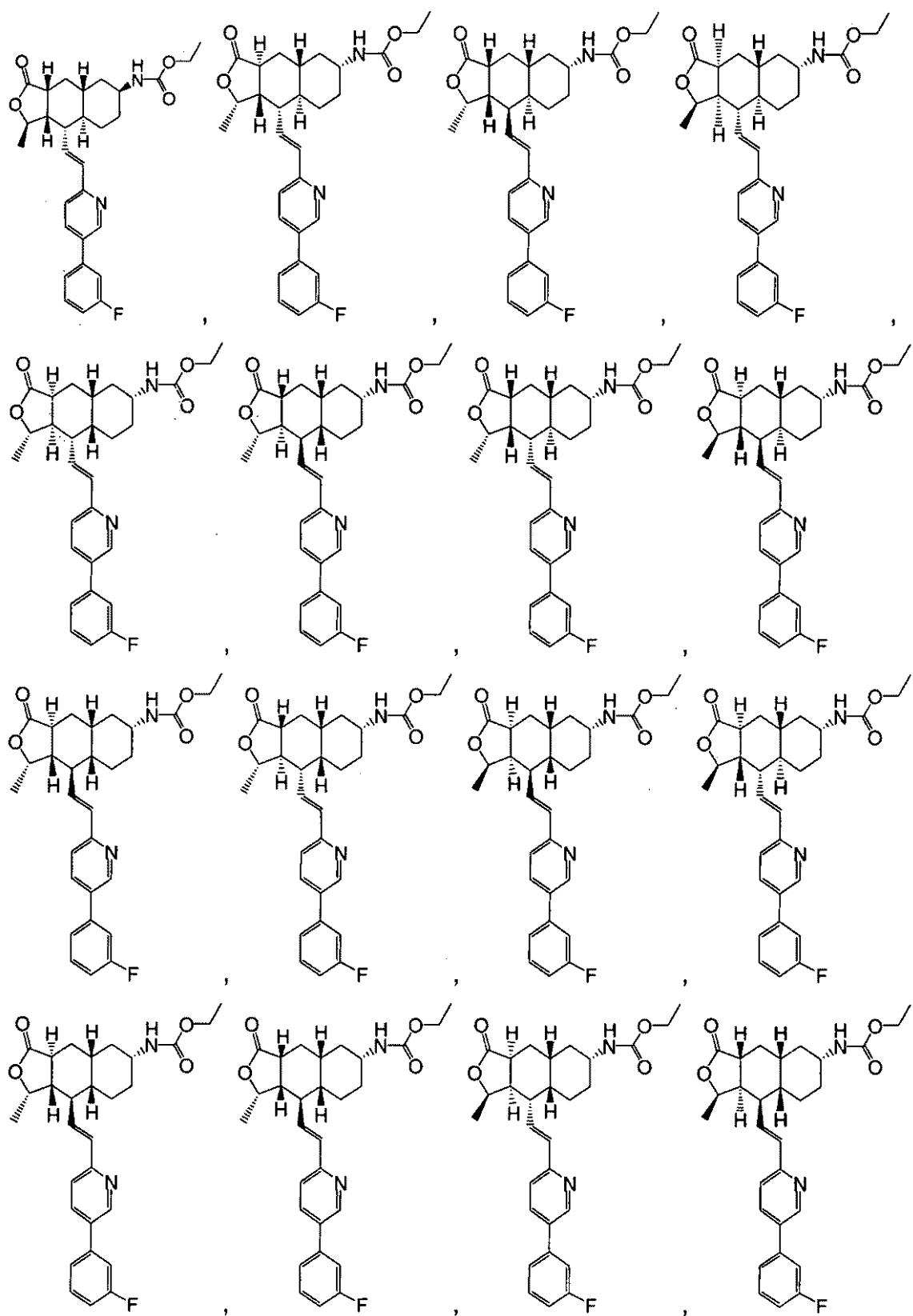
【 請 求 項 1 】

下記の構造式のいずれかによって表される化合物：

【化 3 1】

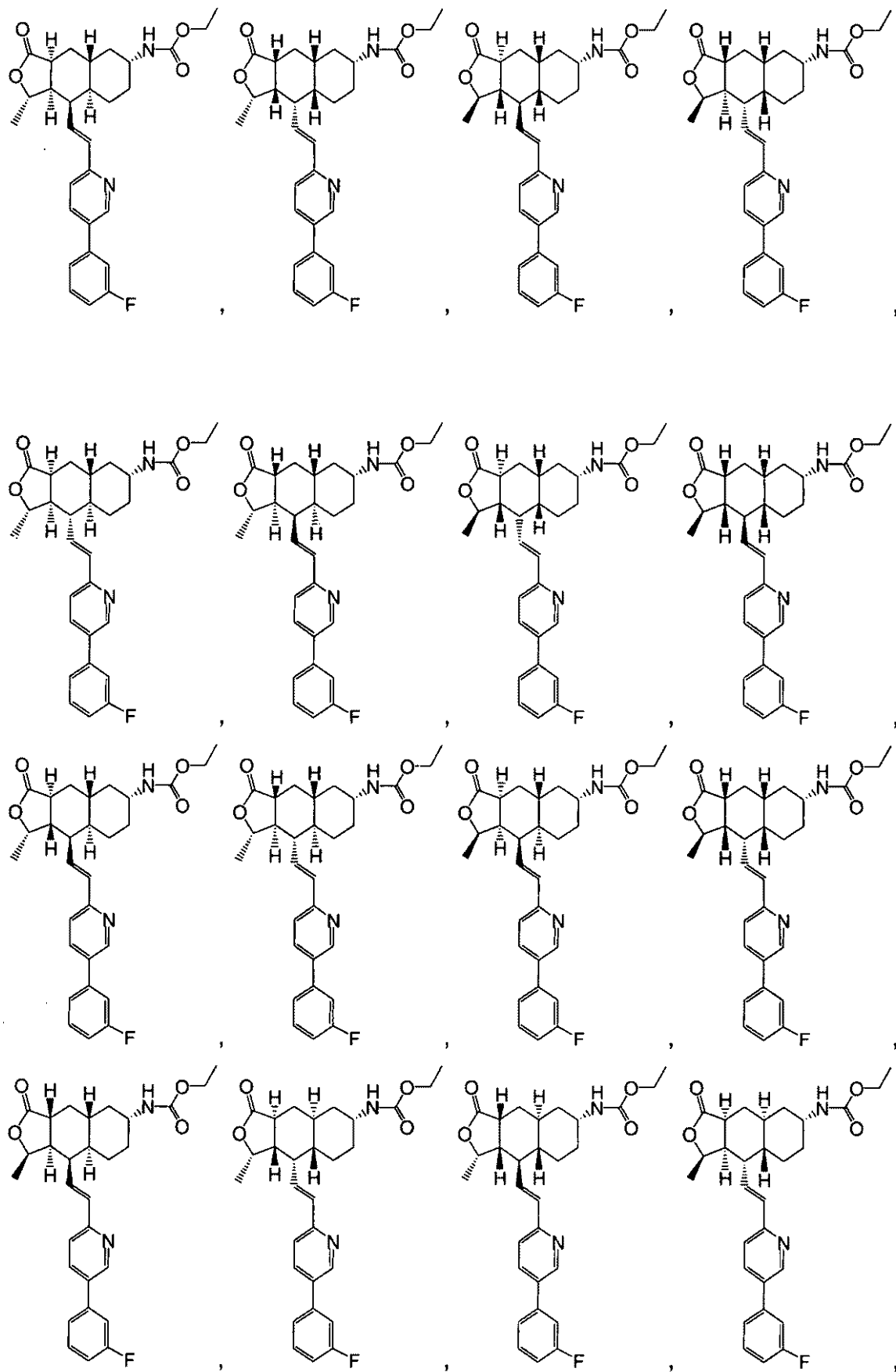


【化 3 2】

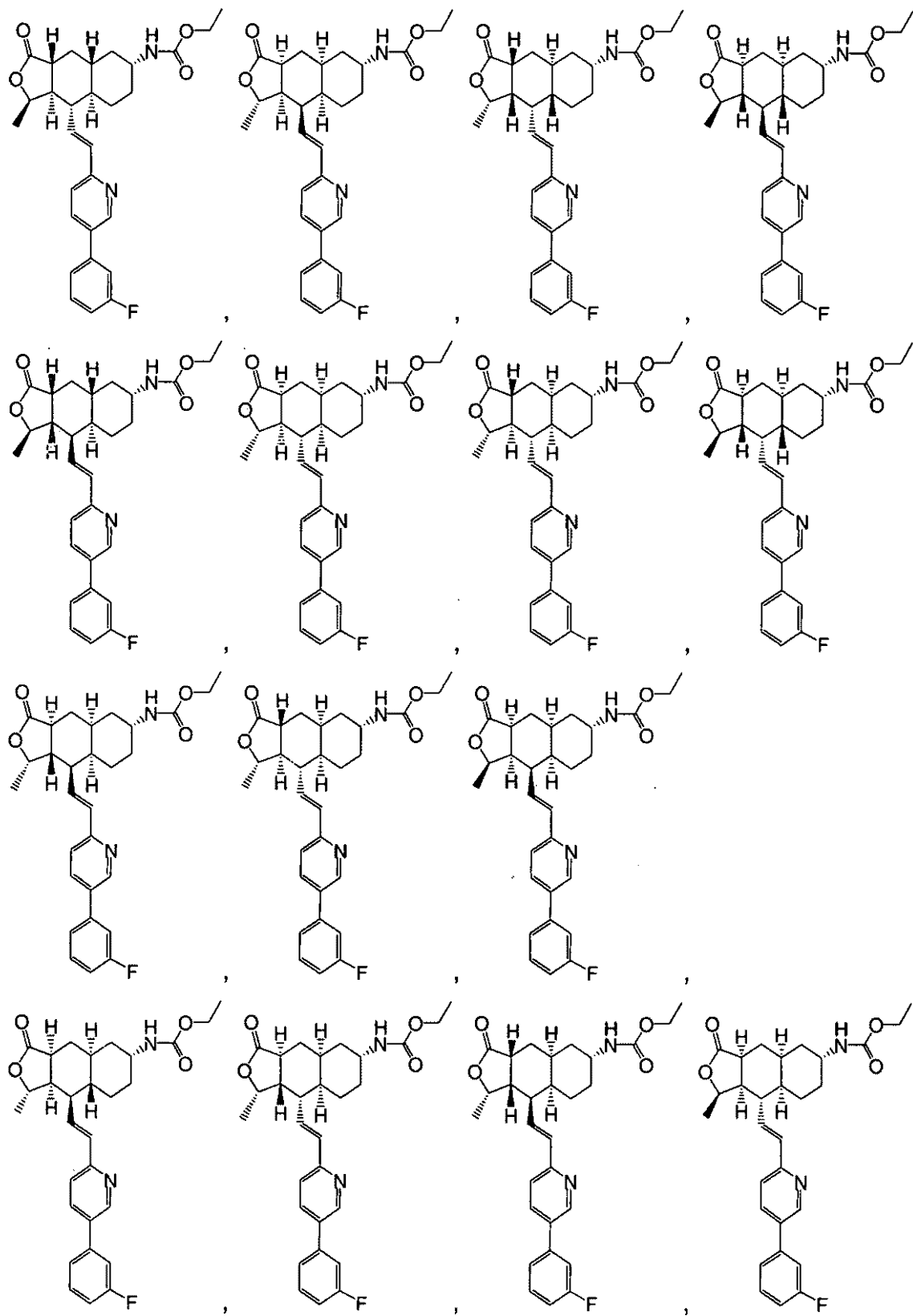




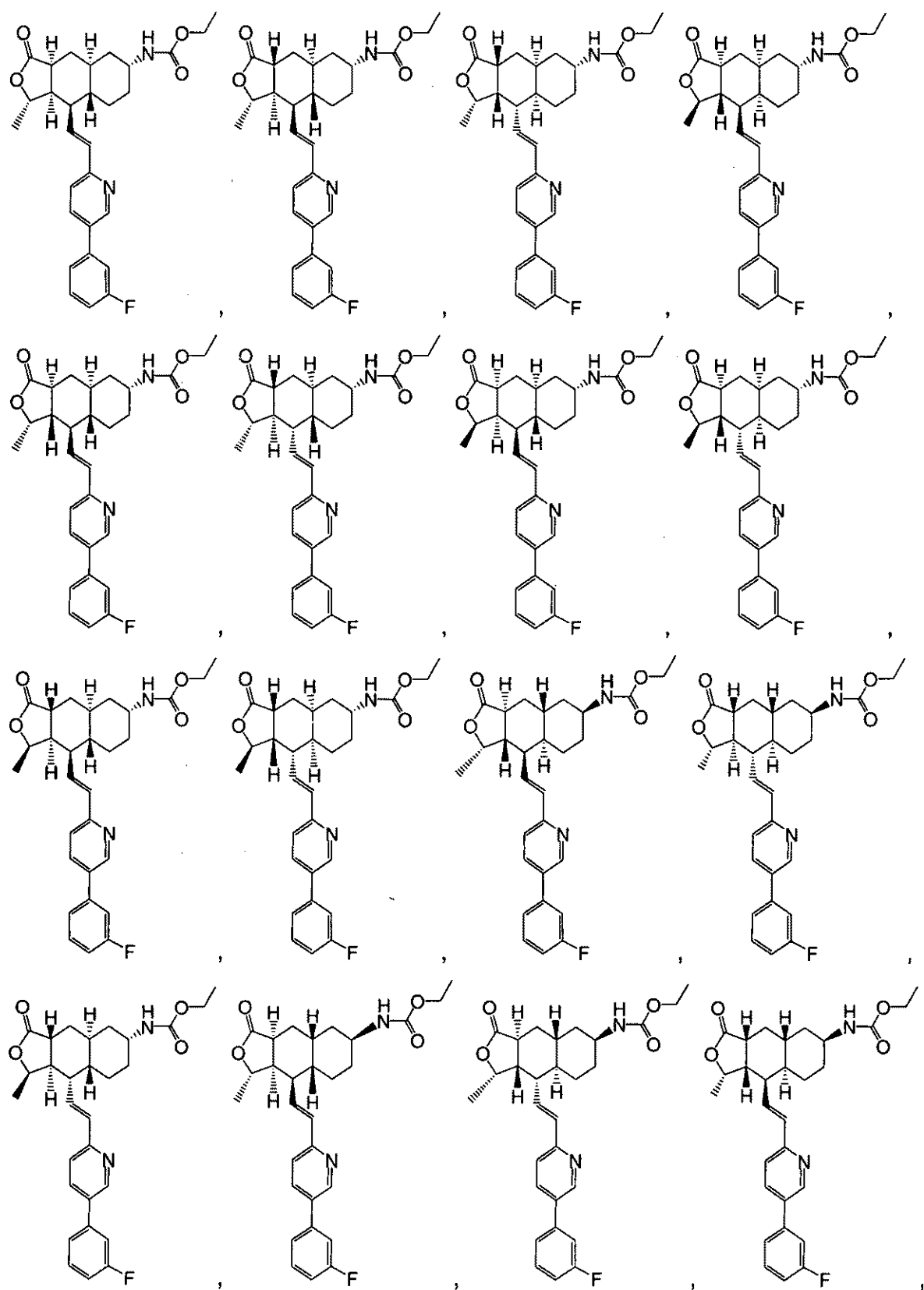
【化 3 3】



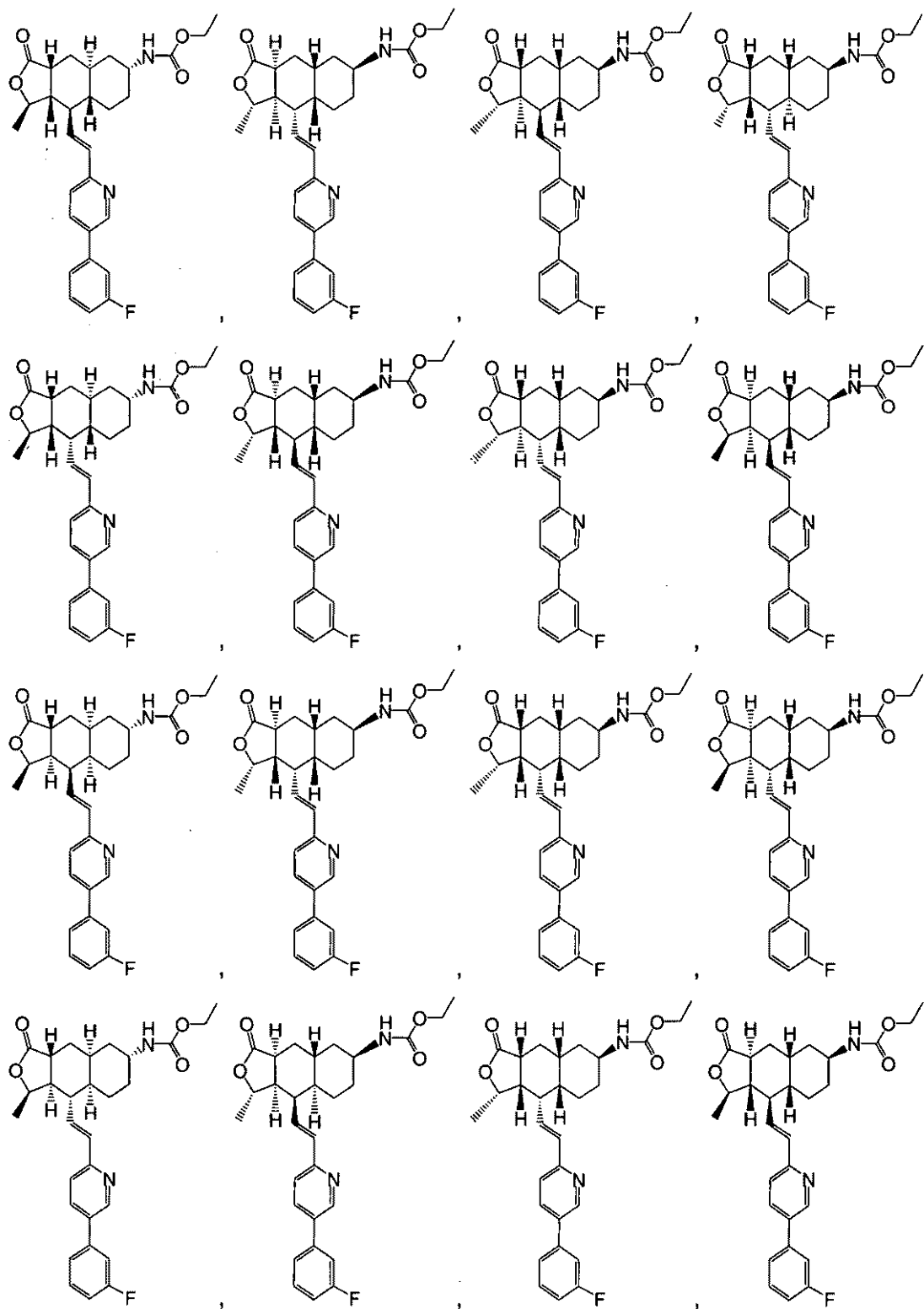
【化 3 4】



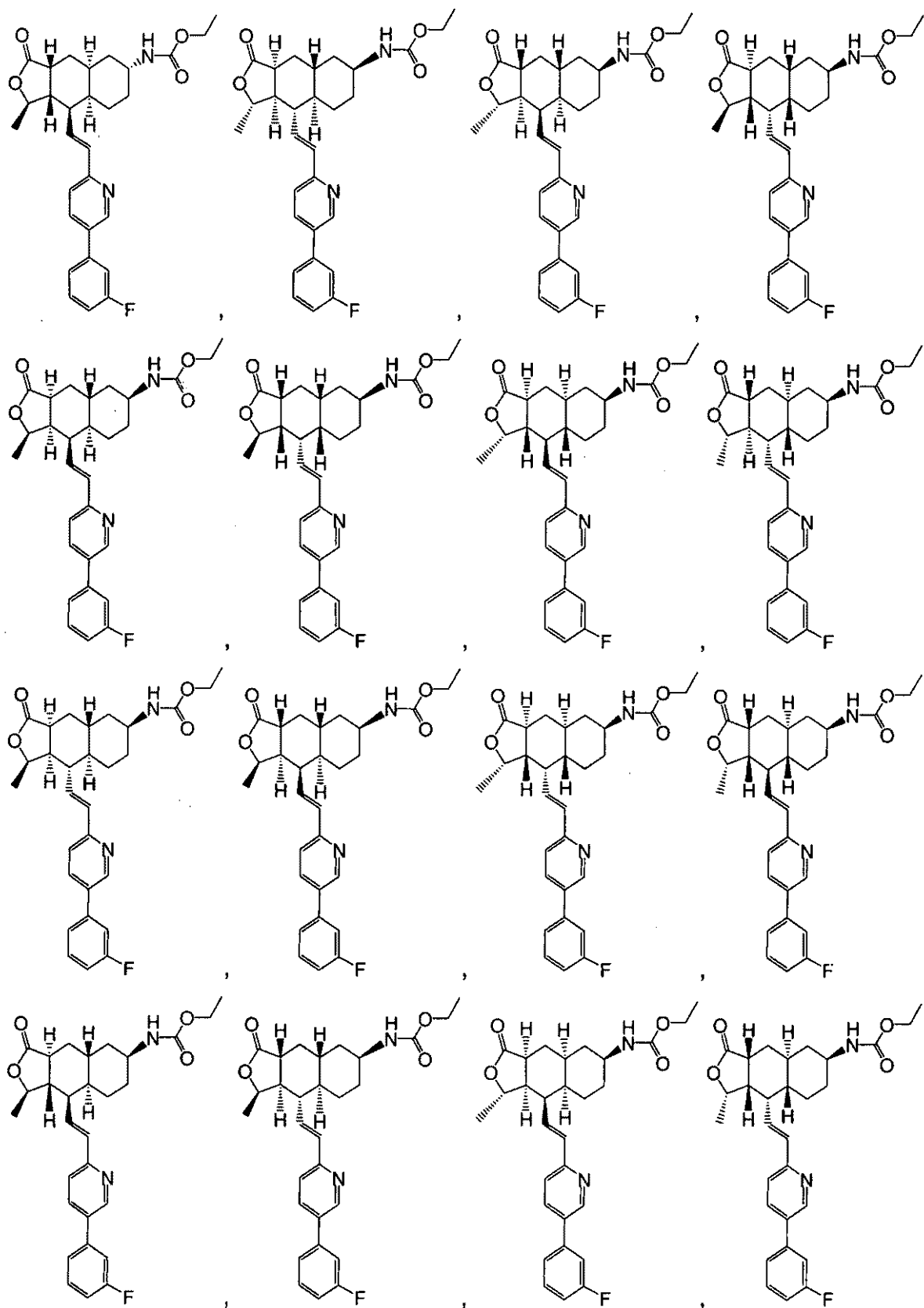
【化 3 5】



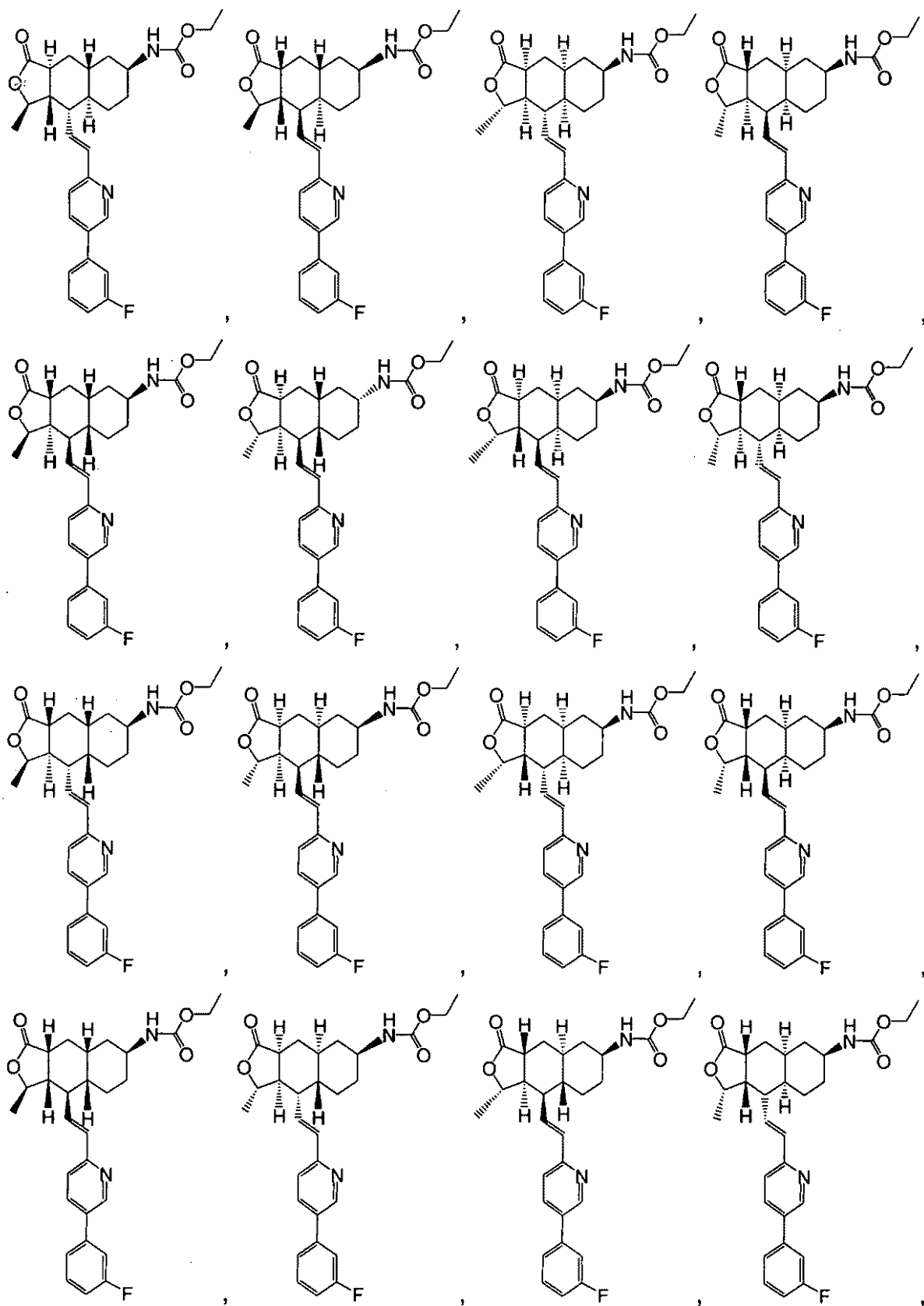
【化 3 6】



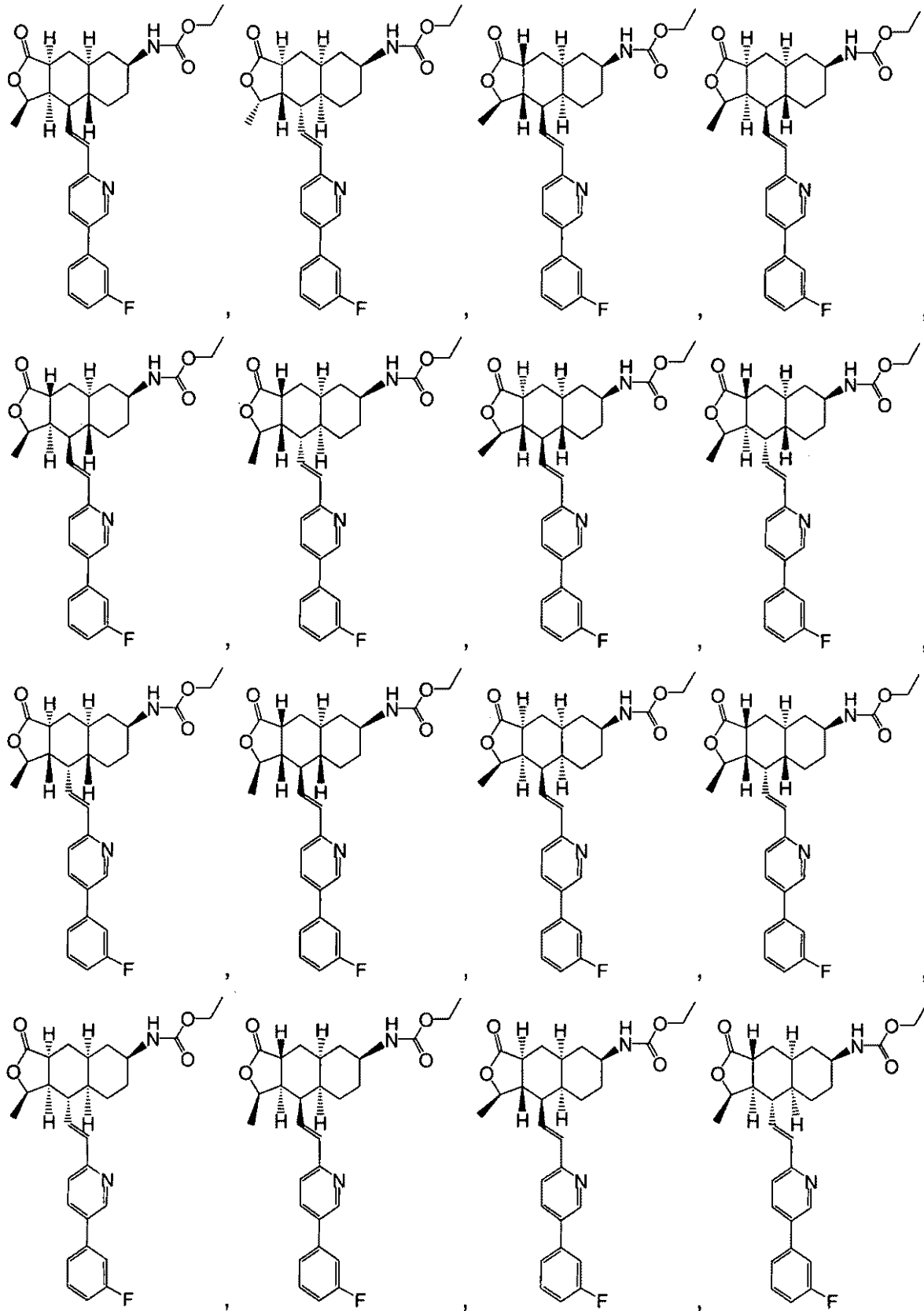
【化 3 7】



【化 3 8】



## 【化 3 9】



または薬学的に許容し得る該化合物の塩、溶媒和物もしくはエステル。

## 【請求項 2】

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体

腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性のおよび／または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置のための組成物であって、該組成物は、有効量の請求項 1 に記載の化合物を含み、そのような治療を必要とする哺乳動物に、少なくとも一つの追加の心臓血管薬を組み合わせ投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

請求項 2 に記載の組成物であって、前記追加の心臓血管薬がトロンボキサン A<sub>2</sub> 生合成阻害剤、GPIIb/IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、組成物。

【請求項 4】

請求項 2 に記載の組成物であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリン、カングレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミンである、組成物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載の組成物であって、前記追加の心臓血管薬がアスピリンおよび重硫酸クロピドグレルである、組成物。

【請求項 6】

カンナビノイド受容体を阻害するための組成物であって、有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 7】

精製された形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 8】

単離された形態の請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

患者の非悪性組織における放射線により誘発されるまたは化学的に誘発される毒性の処置または予防のための組成物であって、治療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の組成物であって、前記放射線により誘発されるおよび／または化学的に誘発される毒性が腸管線維症、肺炎、腸管粘膜症、口腔粘膜症、腸管放射線症候群、または腸管の放射線暴露の病態生理学的な発現のうちの一つ以上である、組成物。

【請求項 11】

放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の構造的な放射線性の損傷を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の炎症を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の有害な組織を再構築するか；または放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の線維増殖性組織の影響を減少させるための組成物であって、治療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 12】

細胞増殖性障害を罹患した患者においてその障害を処置するための組成物であって、治



療有効量の少なくとも一つの請求項 1 に記載の化合物を含む、組成物。

【請求項 1 3】

請求項 1 2 に記載の組成物であって、前記細胞増殖性障害が膵臓癌、神経膠腫、卵巣癌、直腸結腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、黒色腫、または胃癌である、組成物。

【請求項 1 4】

請求項 1 3 に記載の組成物であって、神経膠腫が未分化星状細胞腫または多型膠芽腫である組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

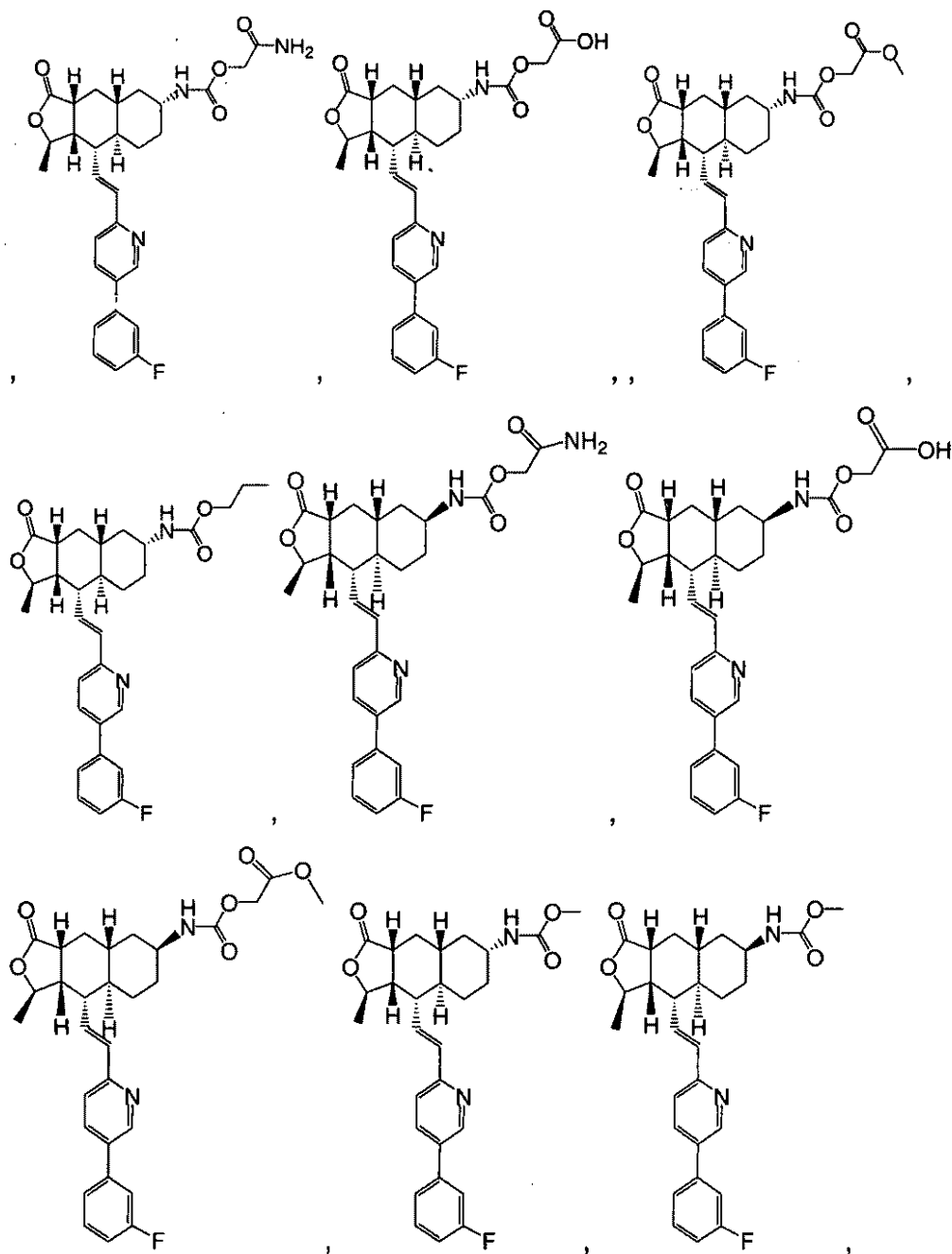
本発明の組み合わせは薬学的な組成における少なくとも一つの本発明の化合物、および心臓血管薬を含む少なくとも一つのある別個の薬学的な組成物の単一のパッケージングを含むキットとして提供され得ることがさらに意図される。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

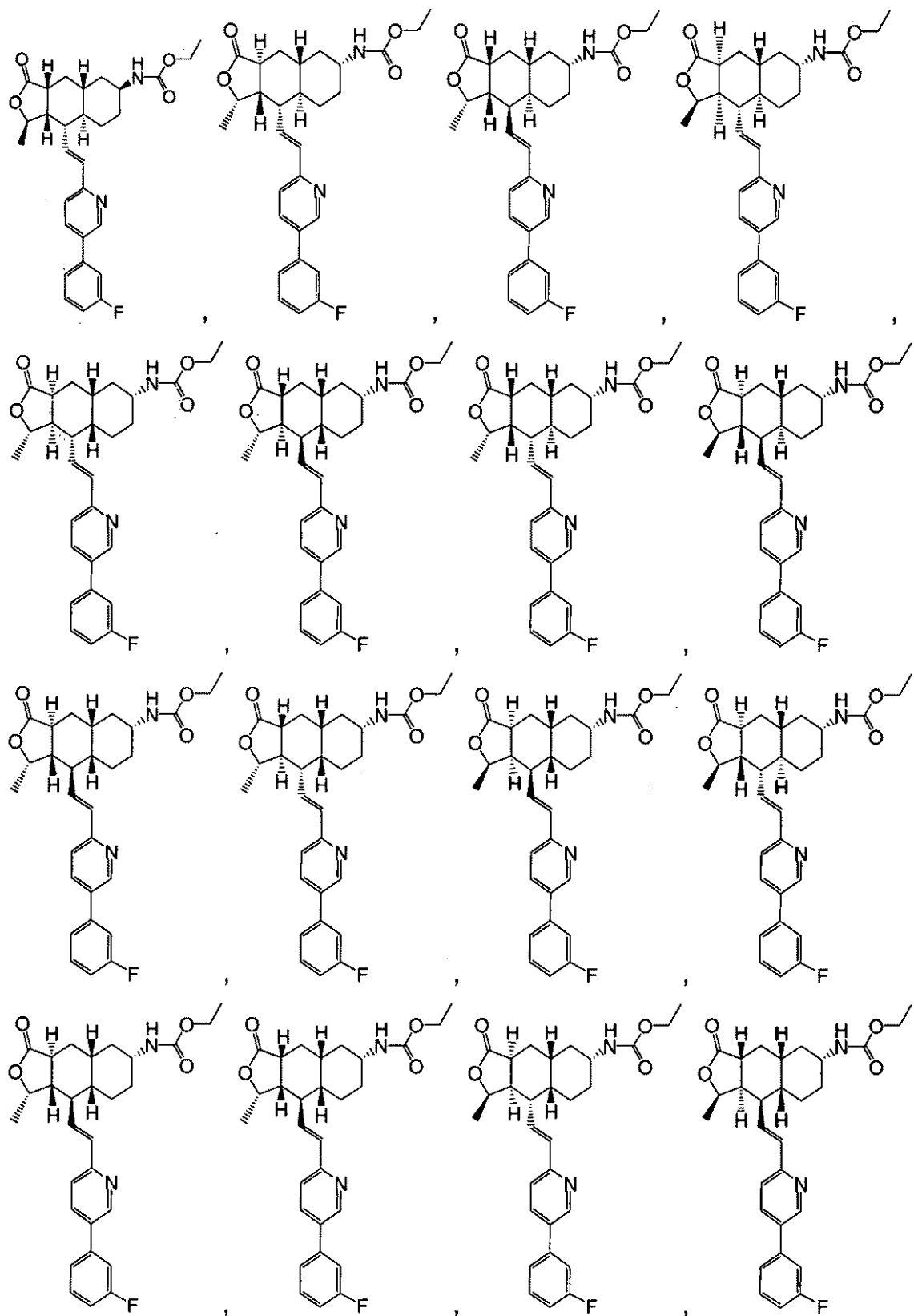
( 項目 1 )

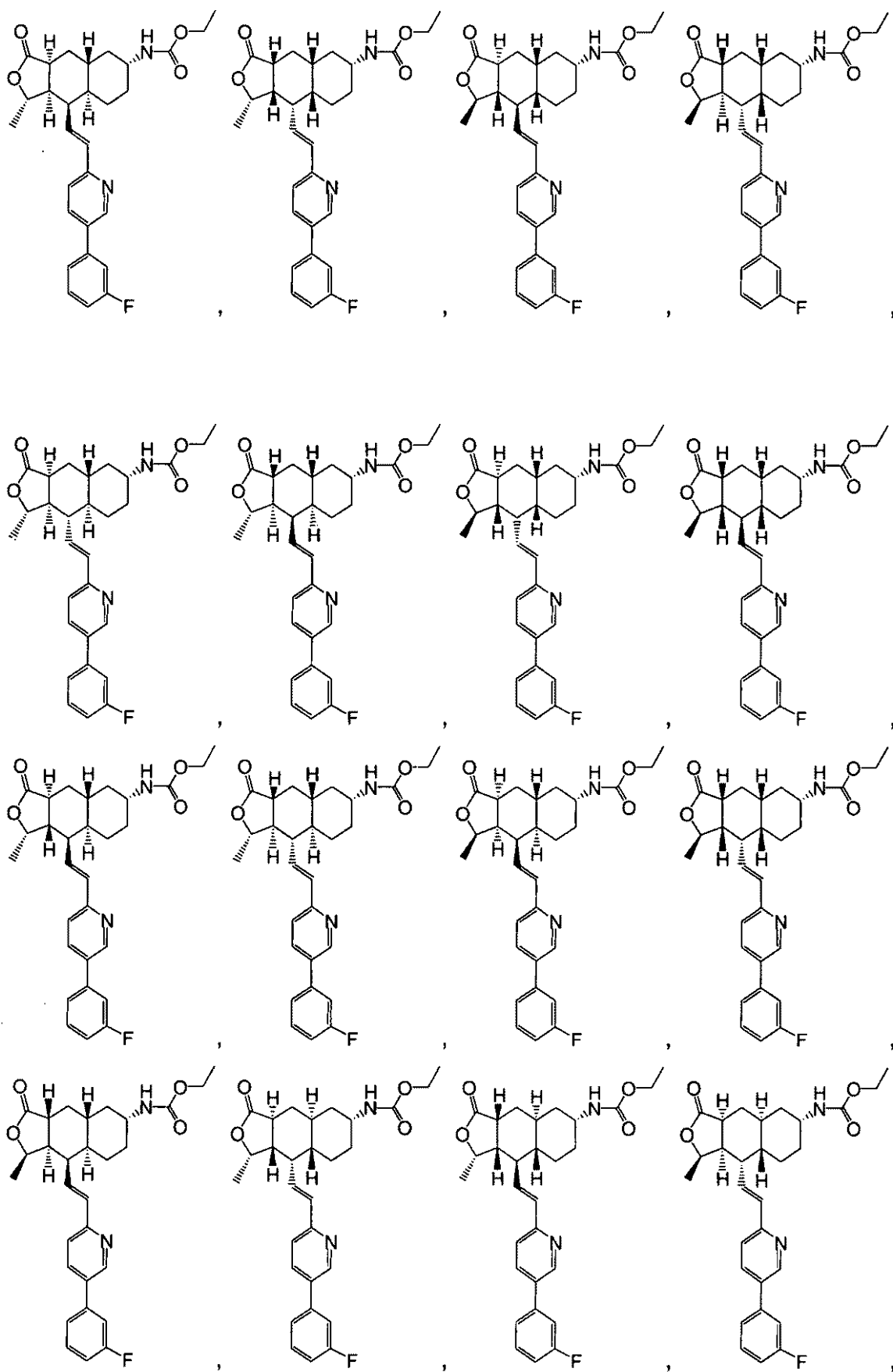
下記の構造式のいずれかによって表される化合物：

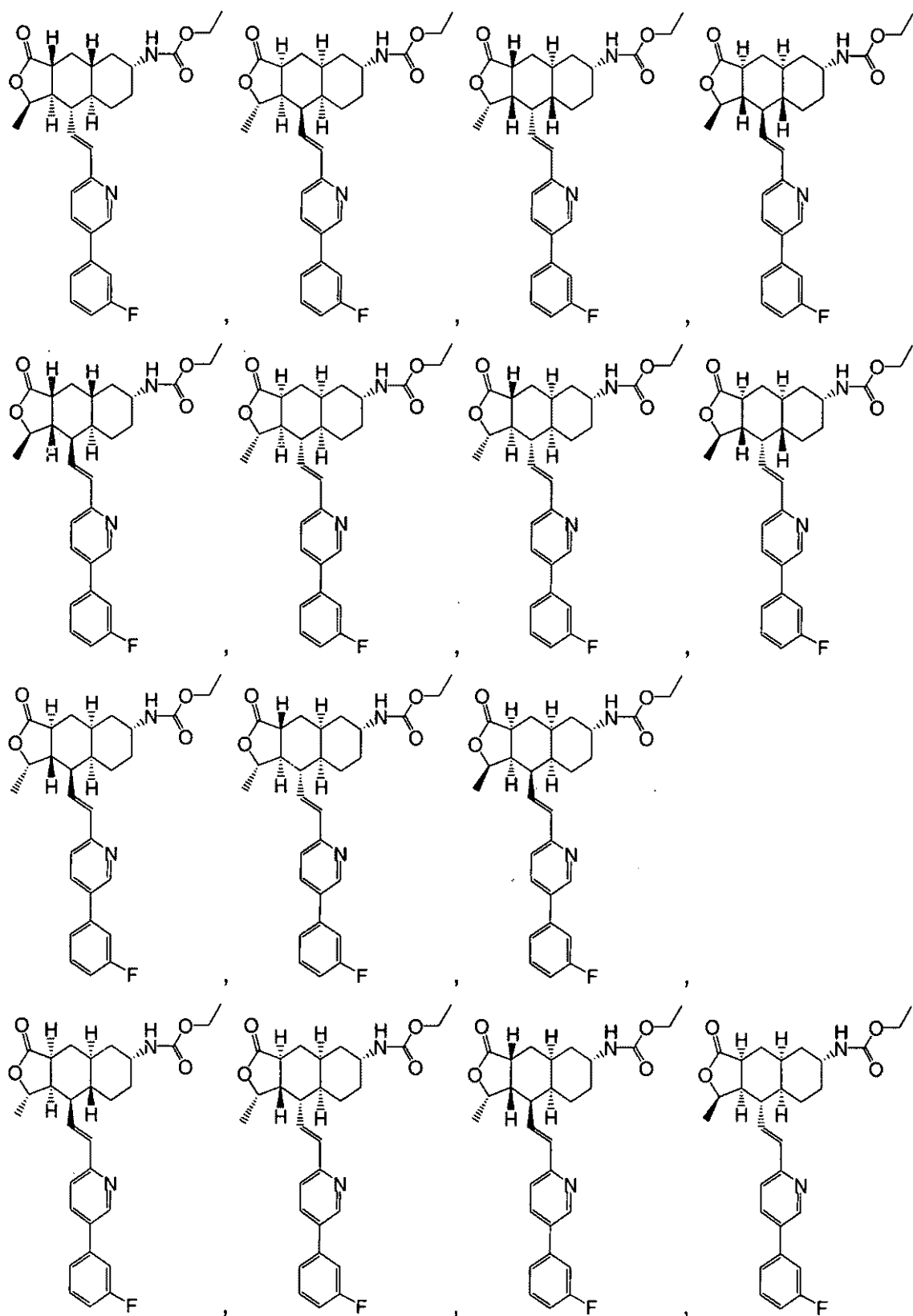
【化 3 1】

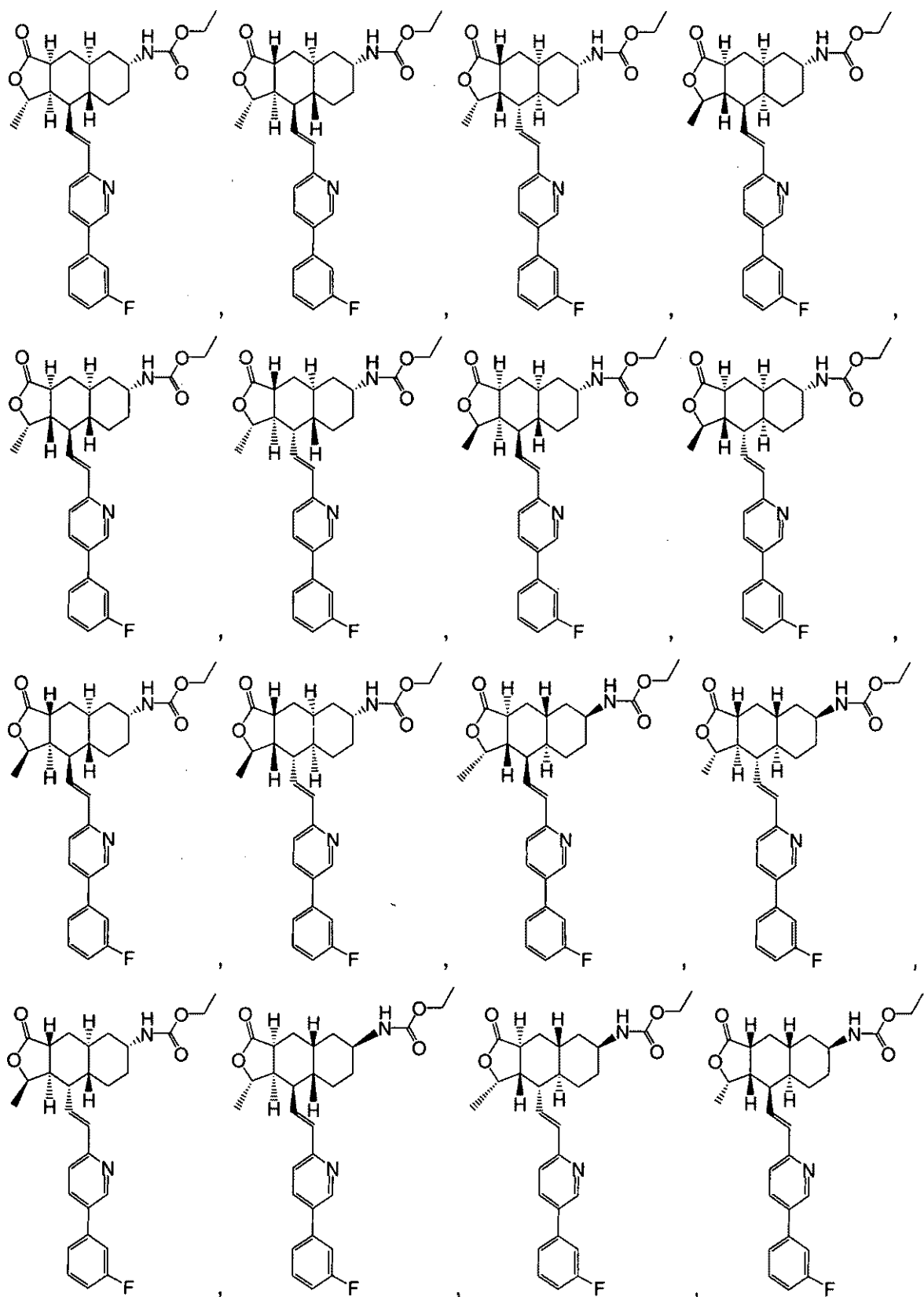


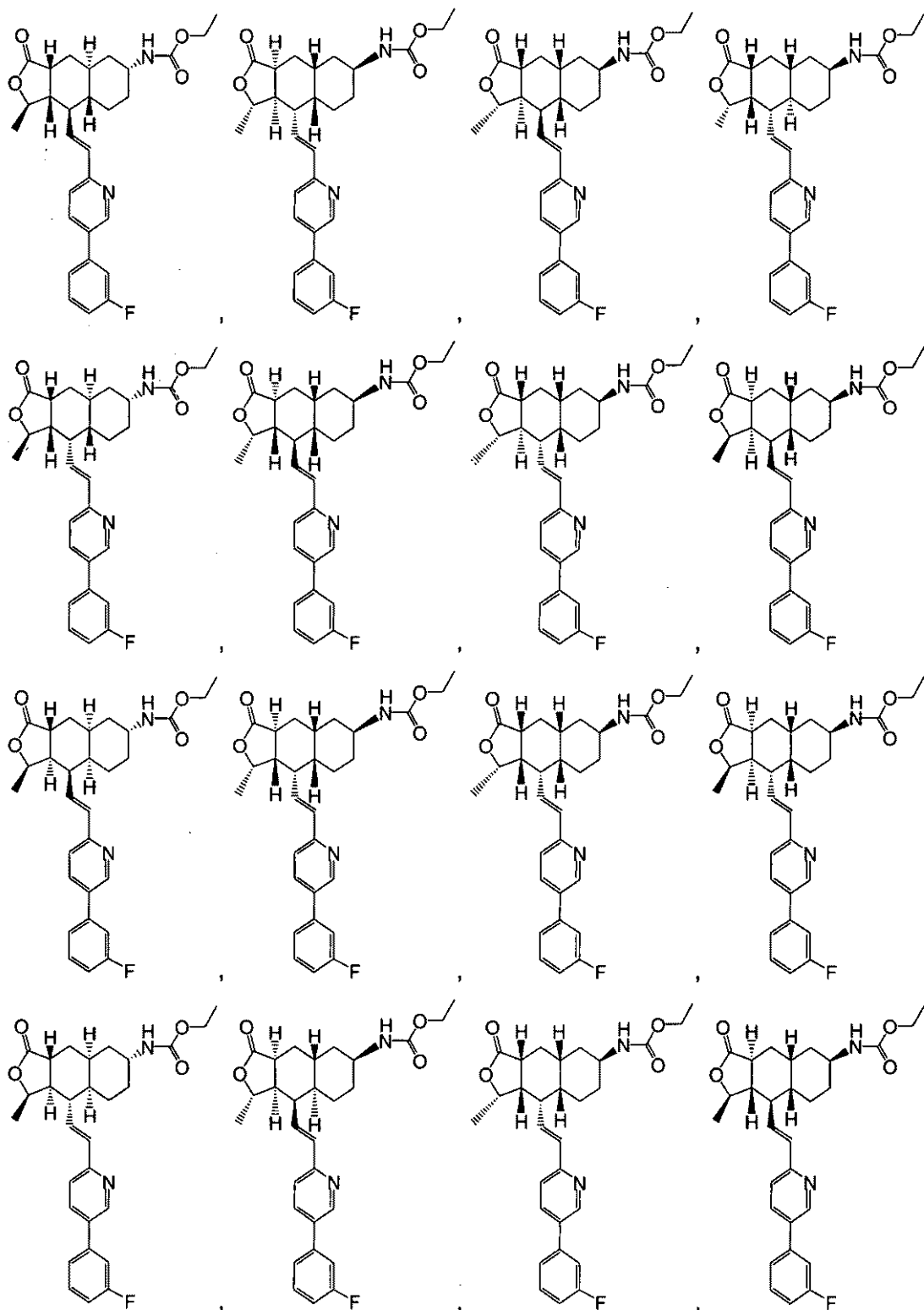
【化 3 2】

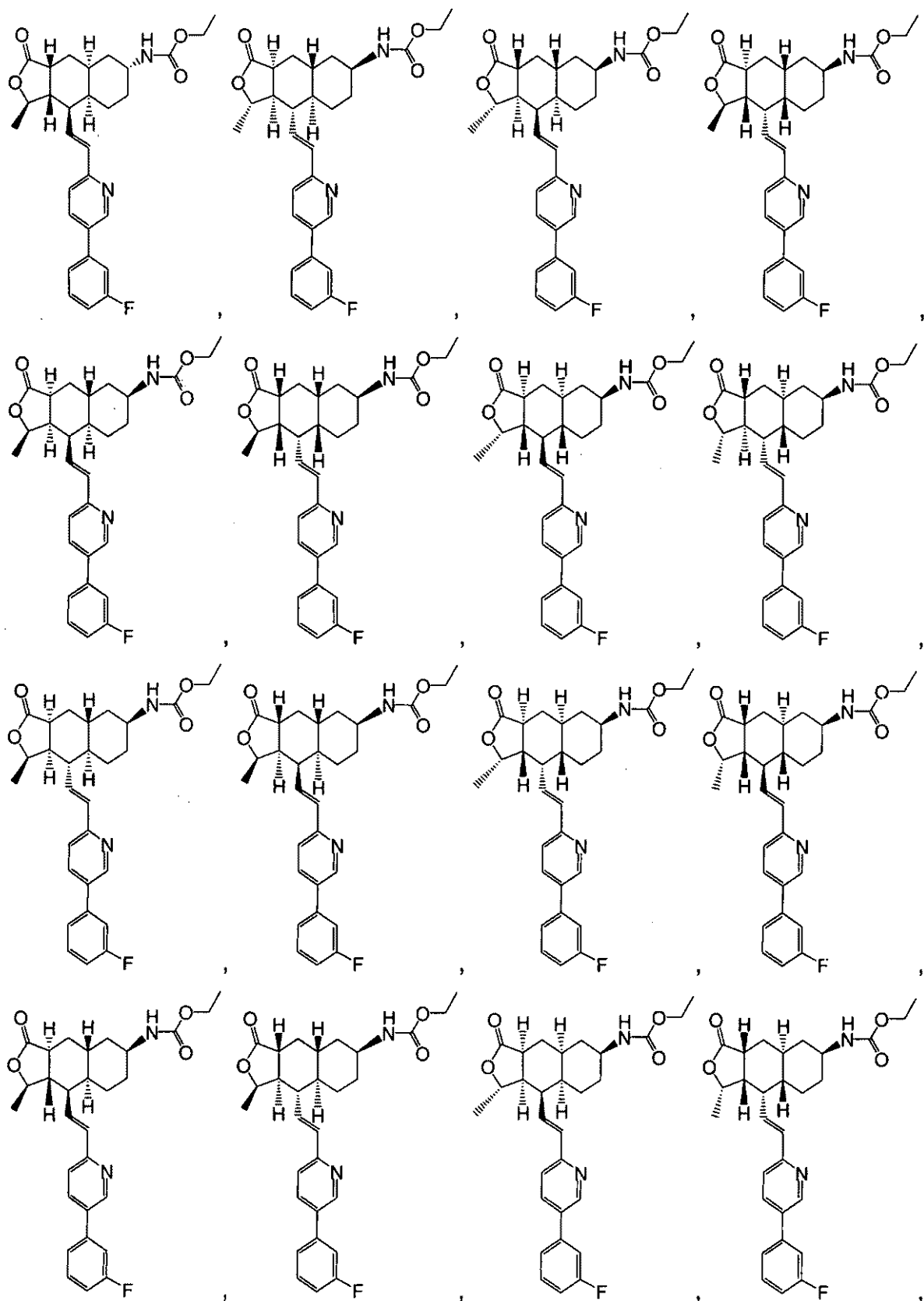




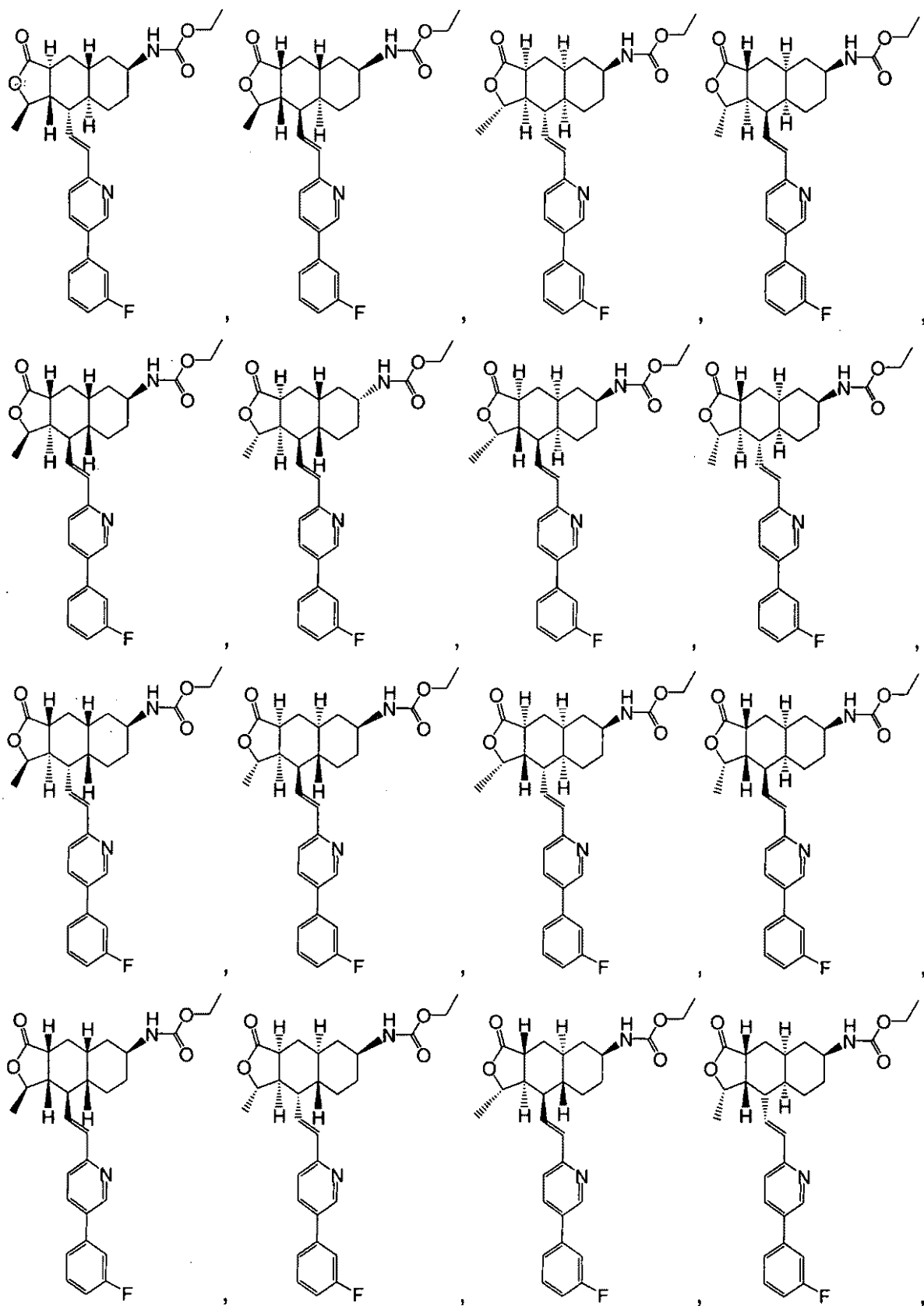


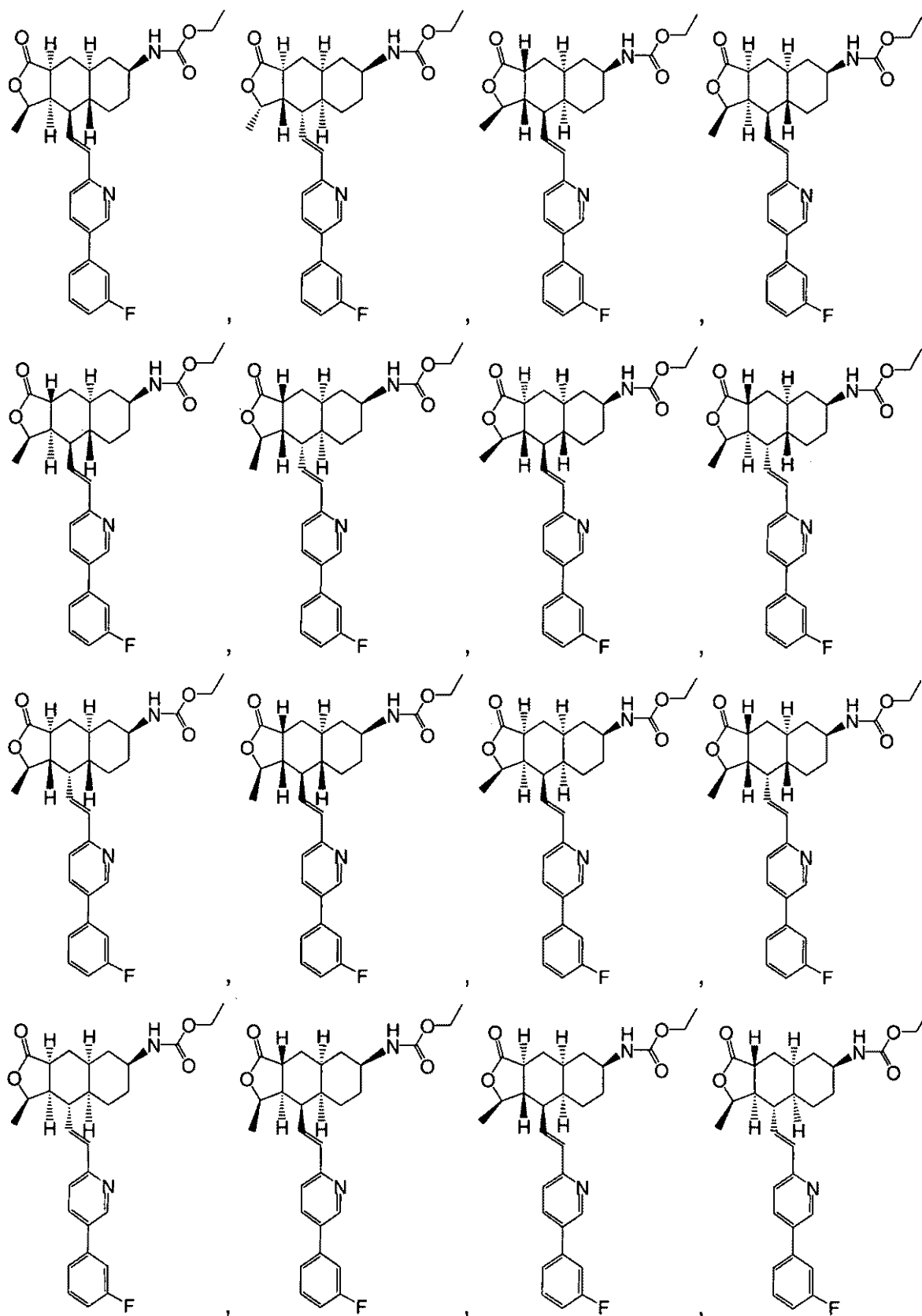










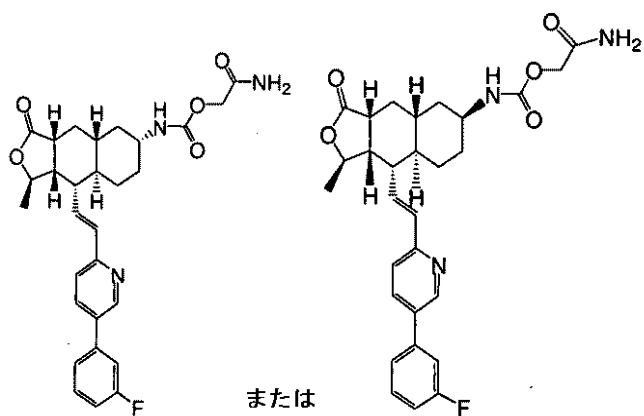


または薬学的に許容し得るその化合物の塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 2 )

式：

【化 4 0】

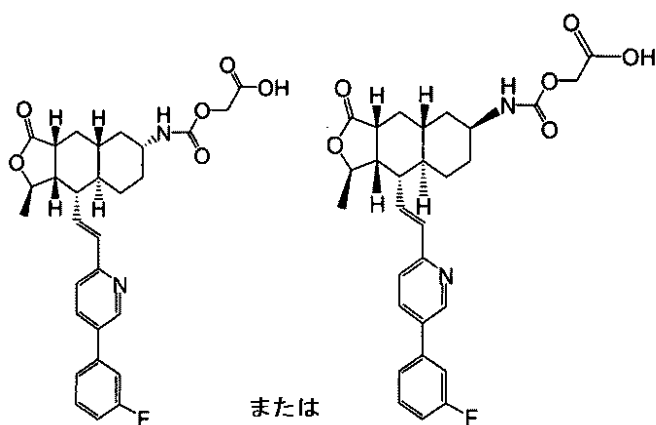


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

(項目3)

式：

【化41】

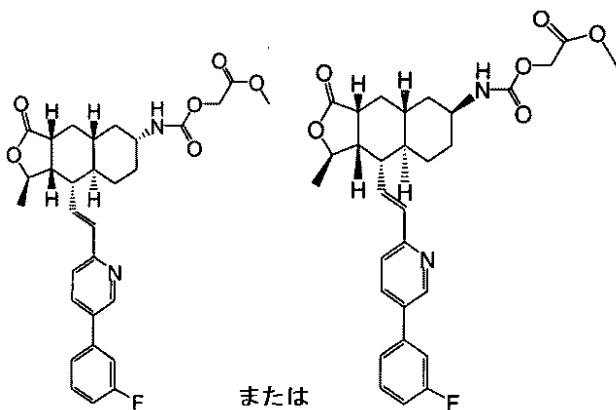


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

(項目4)

式：

【化42】

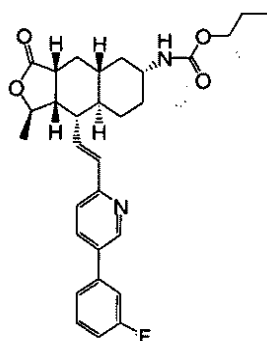


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

(項目5)

式：

## 【化 4 3】

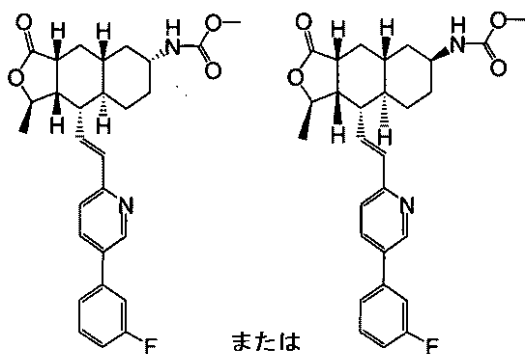


の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 6 )

式：

## 【化 4 4】

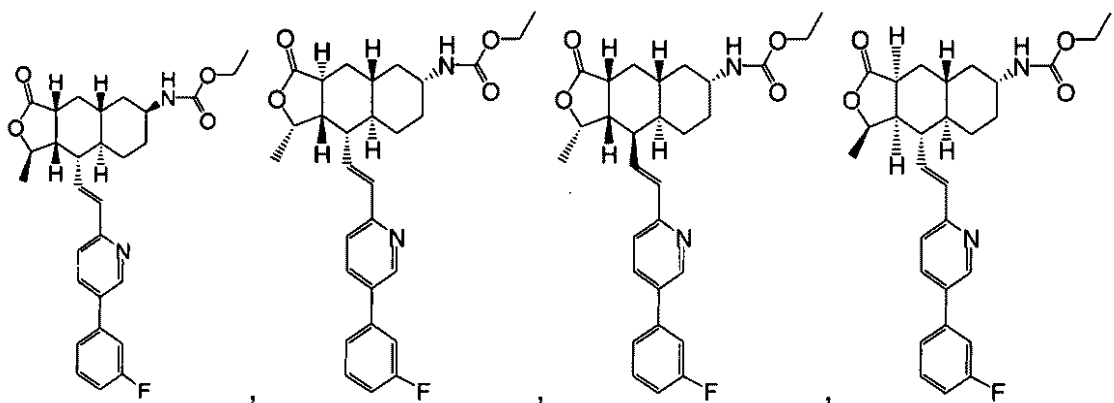


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

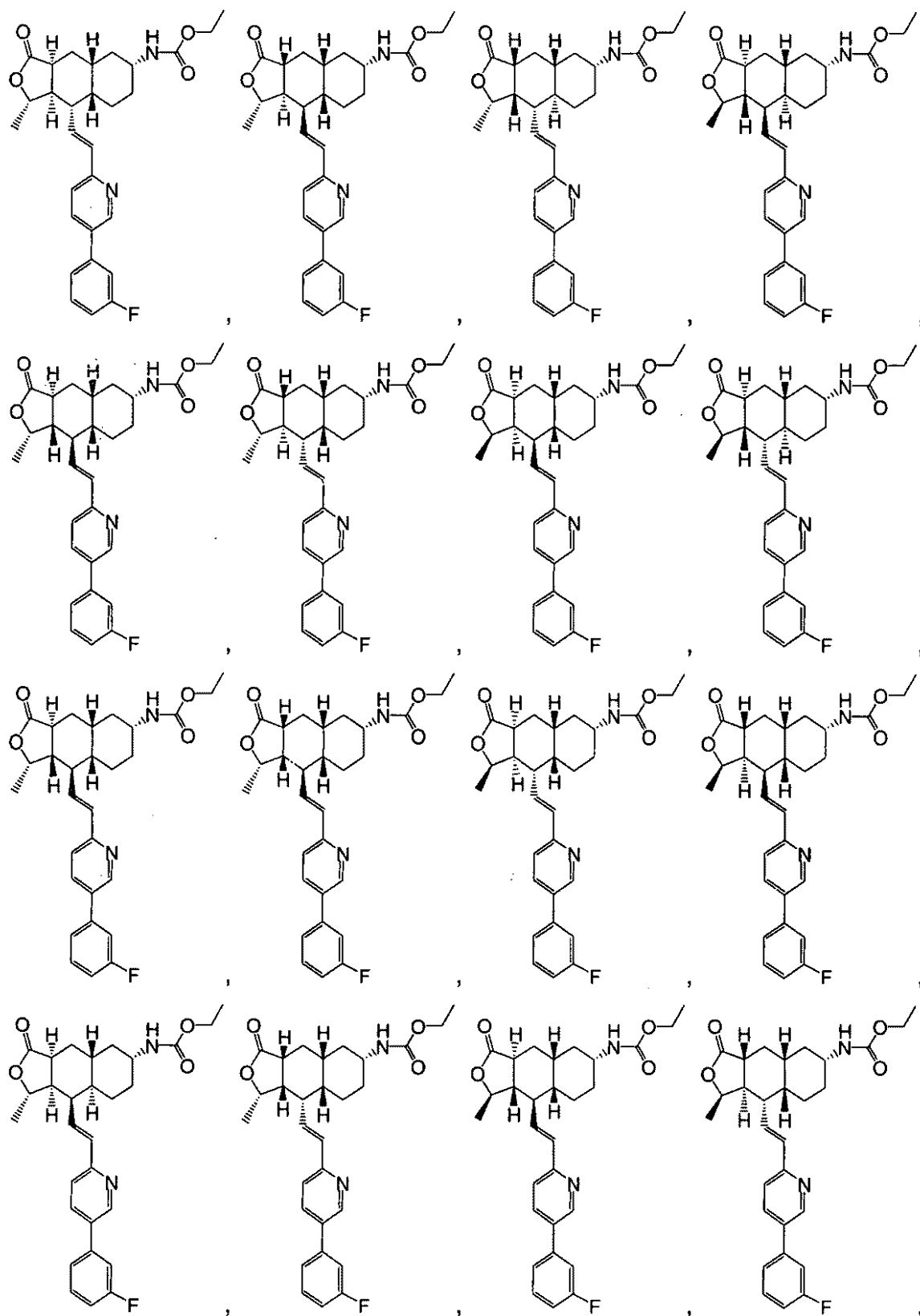
( 項目 7 )

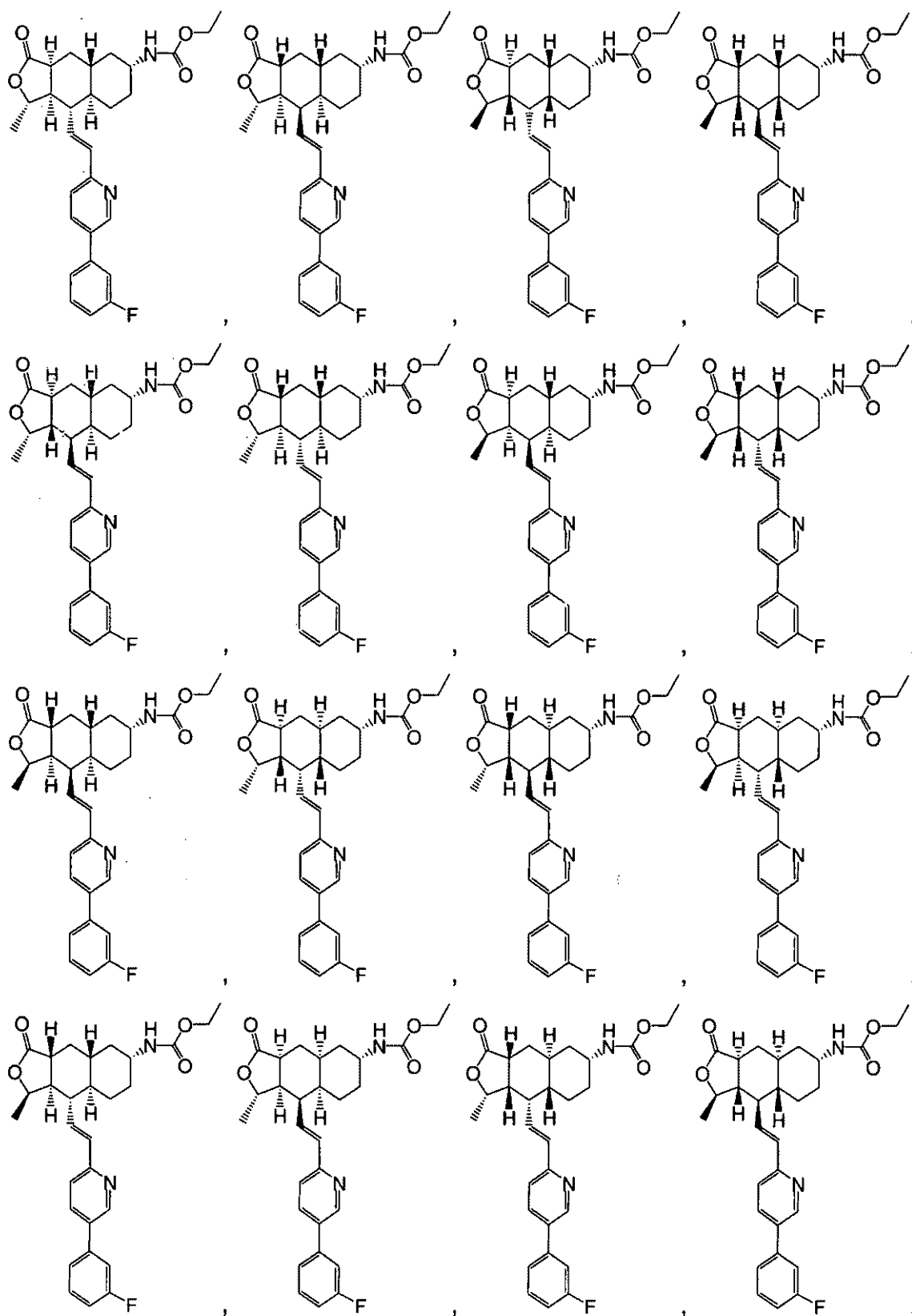
式：

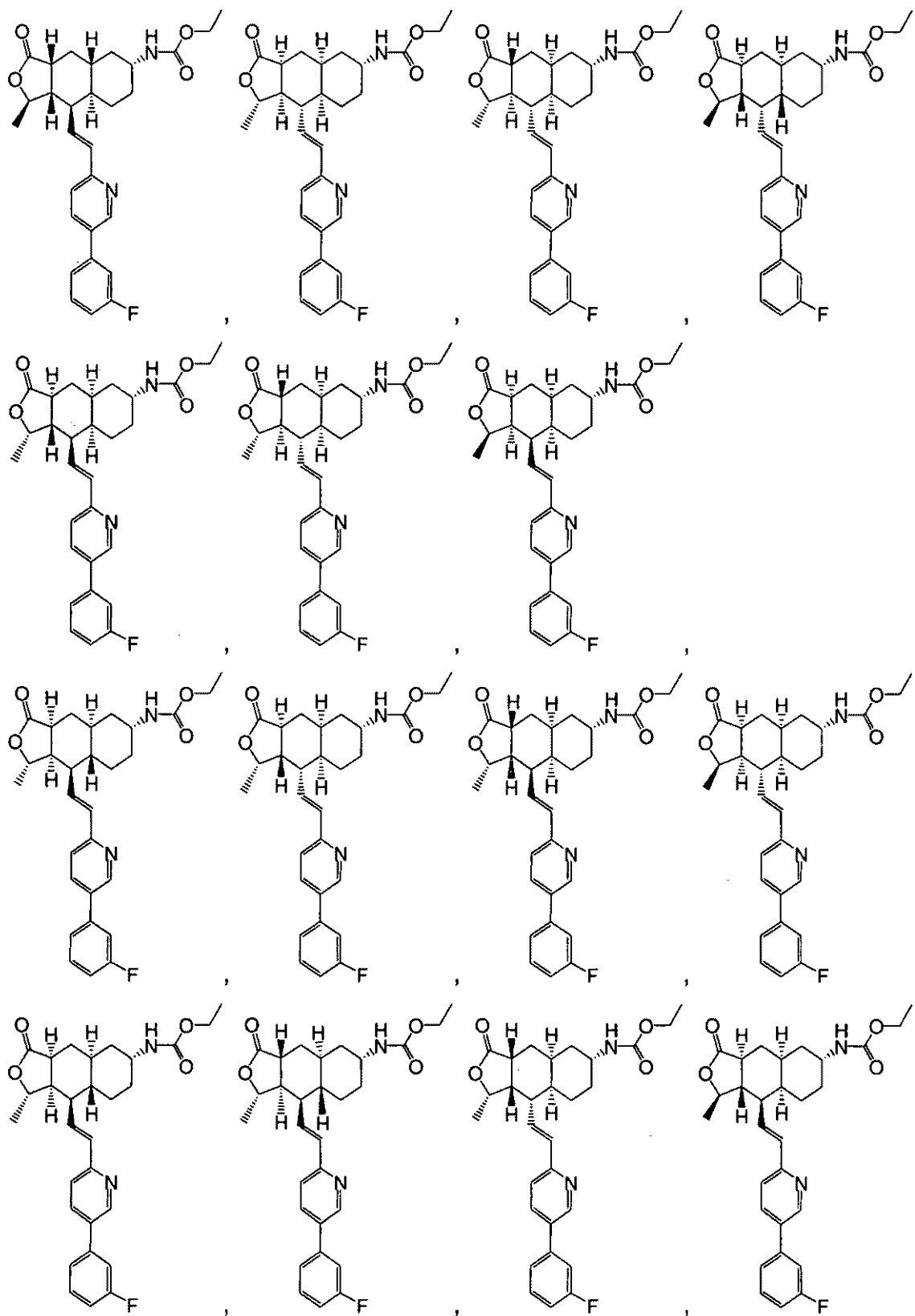
## 【化 4 5】

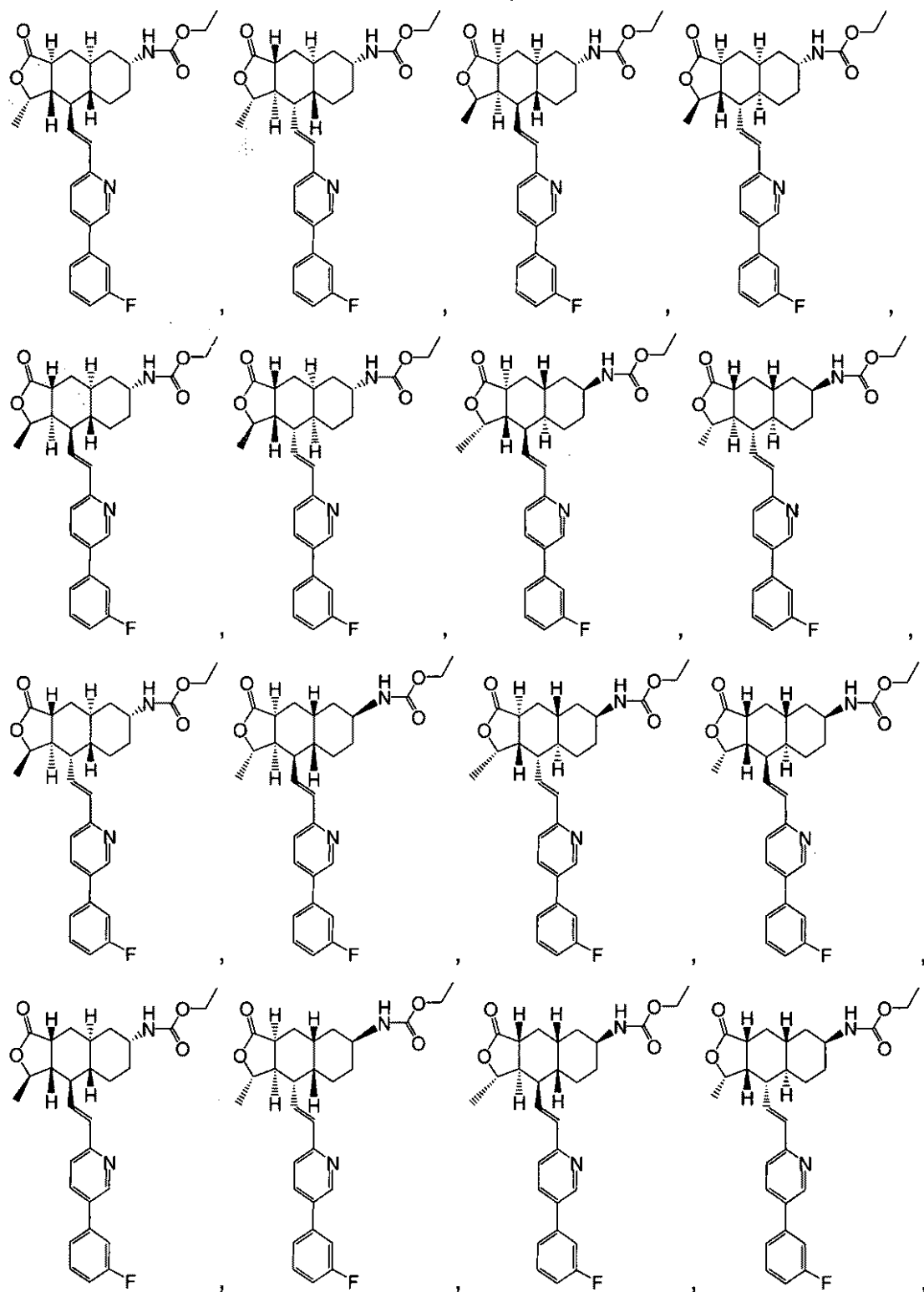


## 【化 4 6】

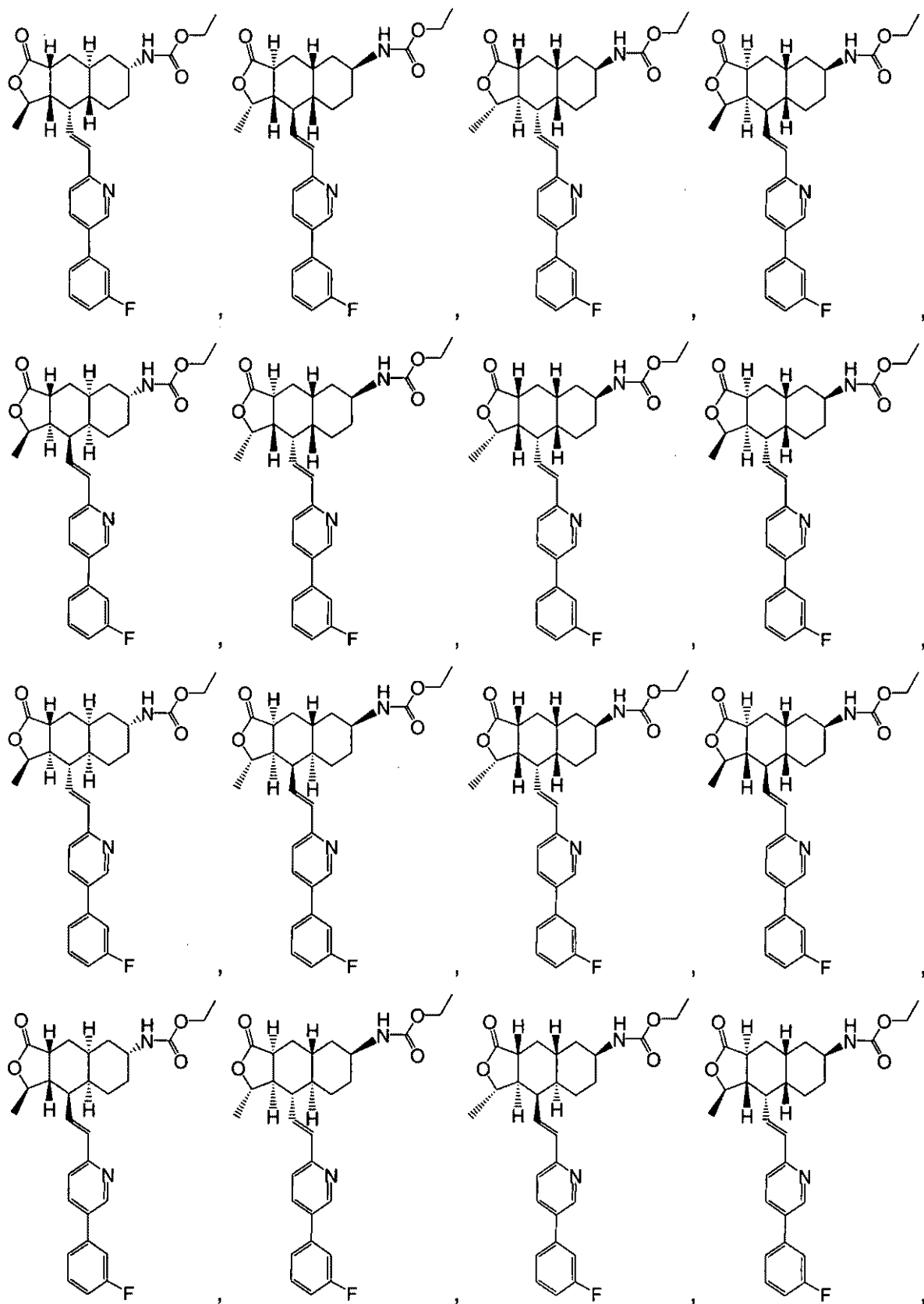


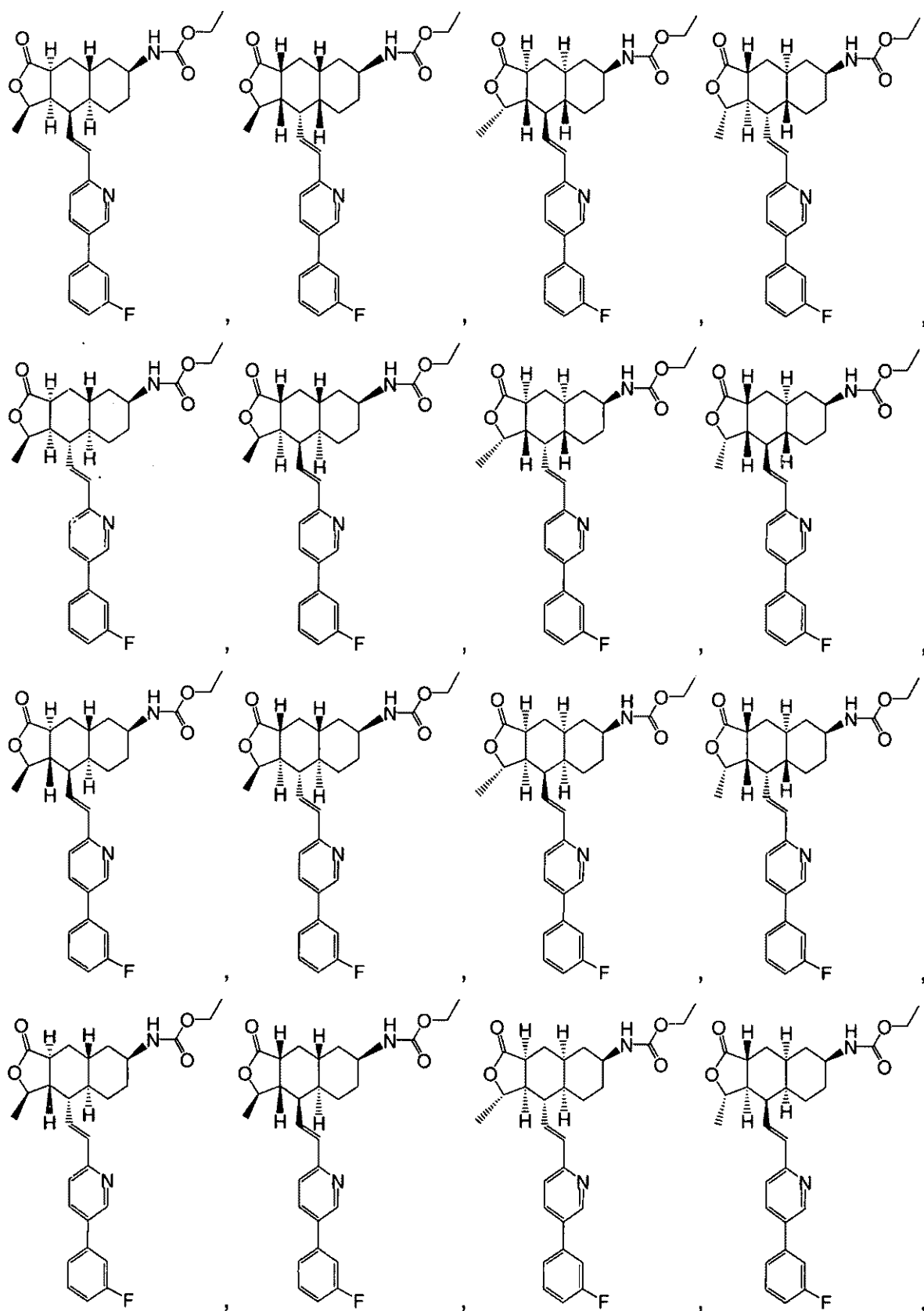


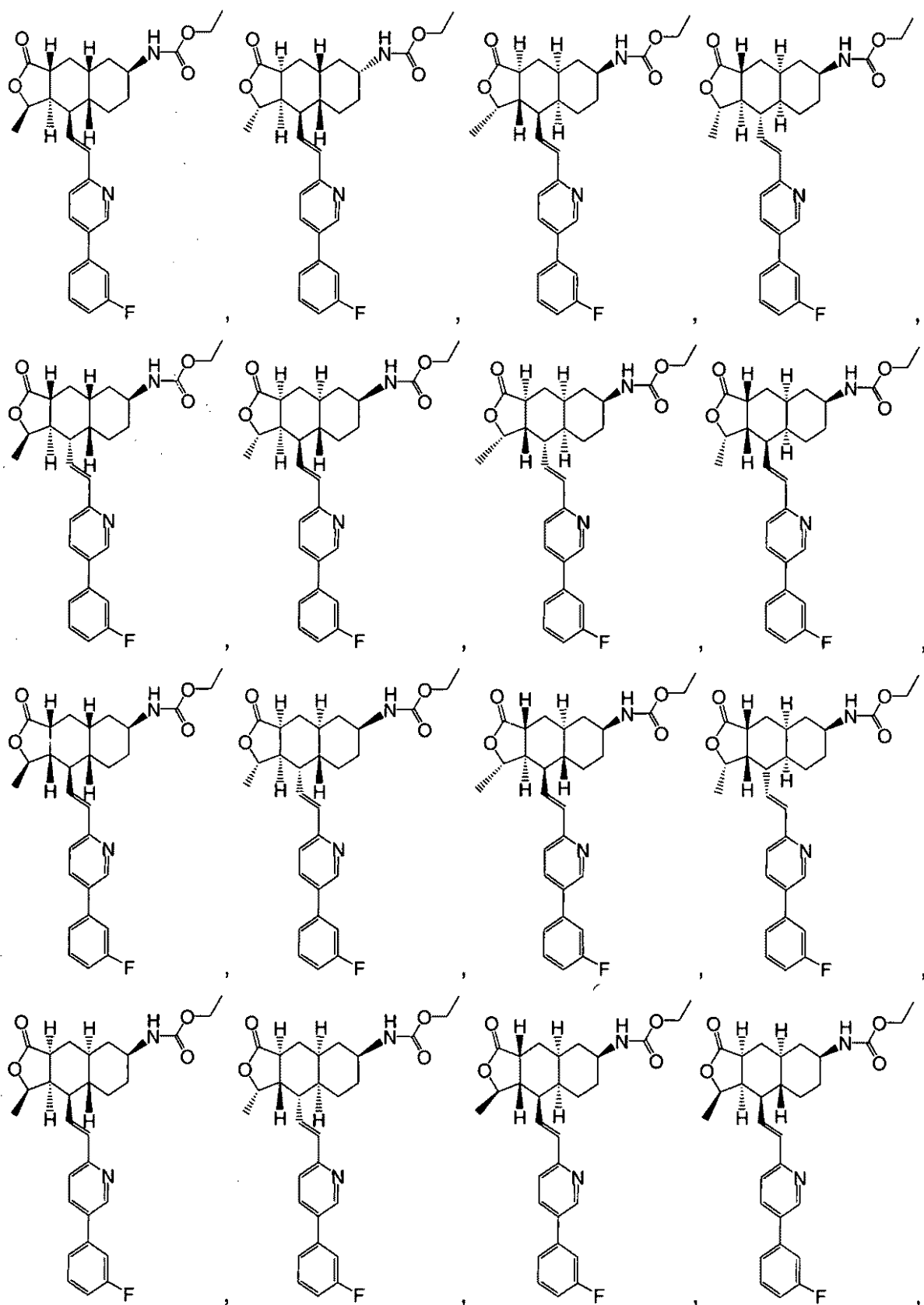


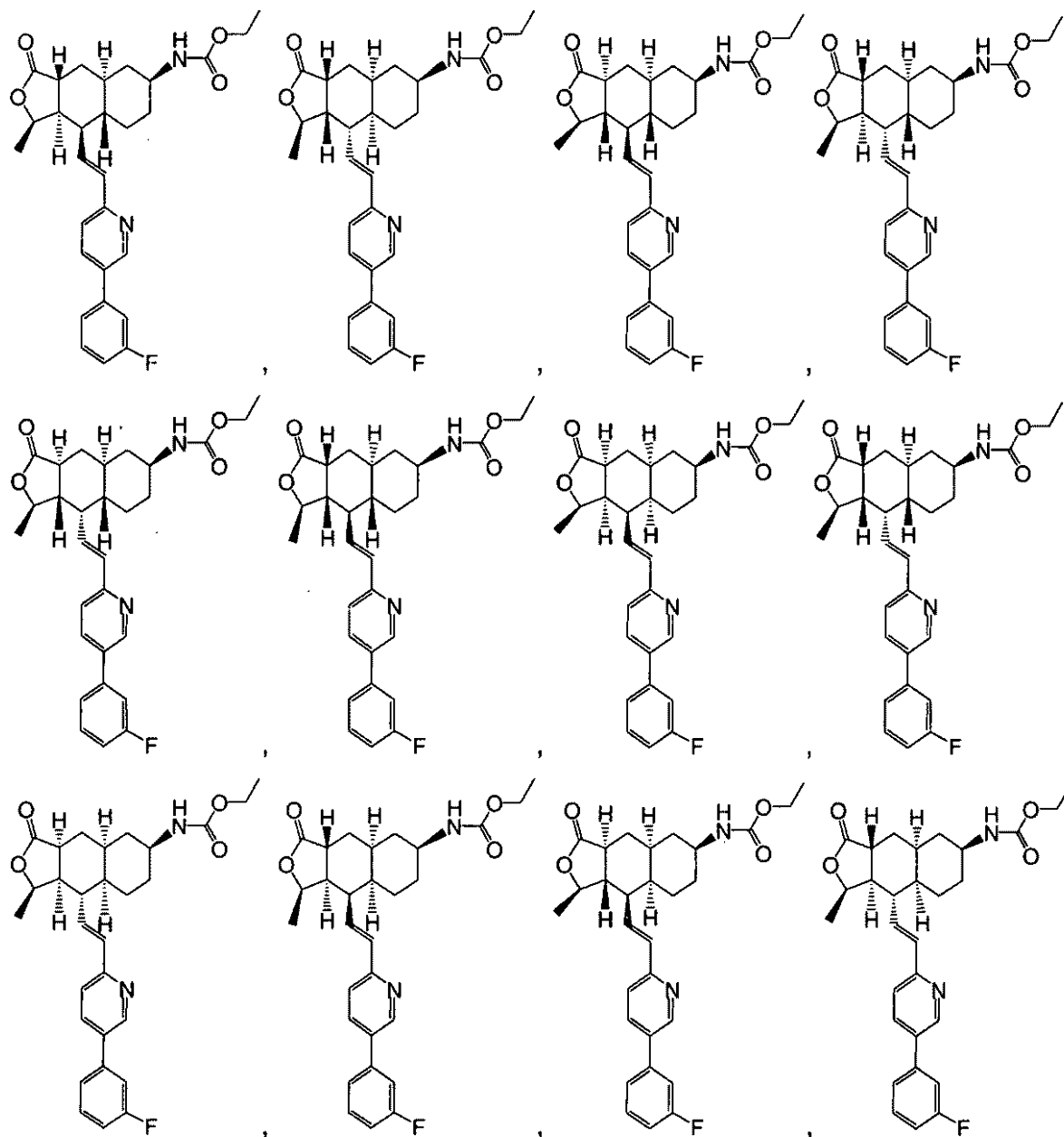












の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

(項目 8)

有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物。

(項目 9)

項目 8 に記載の薬学的組成物であって、さらに血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および / または悪性腫瘍、神経変性のおよび / または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷

あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置のための少なくとも一つの追加の心臓血管薬を含む、薬学的組成物。

(項目10)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の血管薬はトロンボキサンA2生合成阻害剤、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、薬学的組成物。

(項目11)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、カンブレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミン(fragmin)である、薬学的組成物。

(項目12)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、および重硫酸クロピドグレルである、薬学的組成物。

(項目13)

トロンピン受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目1に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目14)

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目1に記載の化合物を投与することを含む、処置の方法。

(項目15)

項目14に記載の方法であって、上記炎症性疾患または状態が過敏性腸管症候群、クローン病、腎炎あるいは放射線により誘発されるもしくは化学療法により誘発される消化管、肺、膀胱、消化管または他の器官の増殖性障害もしくは炎症性障害である、方法。

(項目16)

項目14に記載の方法であって、上記気道疾患または状態が可逆性の気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎または慢性気道疾患である、方法。

(項目17)

項目14に記載の方法であって、上記癌が腎細胞癌または新脈管形成に関連する障害である、方法。

(項目18)

項目14に記載の方法であって、上記神経変性疾患がパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンティングトン病またはウィルソン病である、方法。

(項目19)

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス

、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性のおよび／または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の項目 1 に記載の化合物と少なくとも一つの追加の心臓血管薬を組み合わせることを含む、方法。

。  
(項目 20)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がトロンボキサン A 2 生合成阻害剤、GPIIb / IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシン二リン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、方法。

(項目 21)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、カングレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミンである、方法。

(項目 22)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリンおよび重硫酸クロピドグレルである、方法。

(項目 23)

カンナビノイド受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 24)

精製された形態の項目 1 に記載の化合物。

(項目 25)

単離された形態の項目 1 に記載の化合物。

(項目 26)

患者の非悪性組織における放射線により誘発されるまたは化学的に誘発される毒性の処置または予防の方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、処置または予防の方法。

(項目 27)

項目 26 に記載の方法であって、上記放射線により誘発されるおよび／または化学的に誘発される毒性が腸管線維症、肺炎、腸管粘膜症、口腔粘膜症、腸管放射線症候群、または腸管の放射線暴露の病態生理学的な発現のうちの一つ以上である、方法。

(項目 28)

放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の構造的な放射線性の損傷を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の炎症を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の有害な組織を再構築するか；または放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の線維増殖性組織の影響を減少させる方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 29)

細胞増殖性障害を罹患した患者においてその障害を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 30)

項目 29 に記載の方法であって、上記細胞増殖性障害が膵臓癌、神経膠腫、卵巣癌、直

腸結腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、黒色腫、または胃癌である、方法  
。

( 項目 3 1 )

項目 3 0 に記載の方法であって、神経膠腫が未分化星状細胞腫または多型膠芽腫である  
方法。

【発明を実施するための形態】

【手続補正書】

【提出日】平成21年9月10日(2009.9.10)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】手続補正書

【補正対象項目名】手続補正 2

【補正方法】変更

【補正の内容】

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 0 3 5

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 0 3 5】

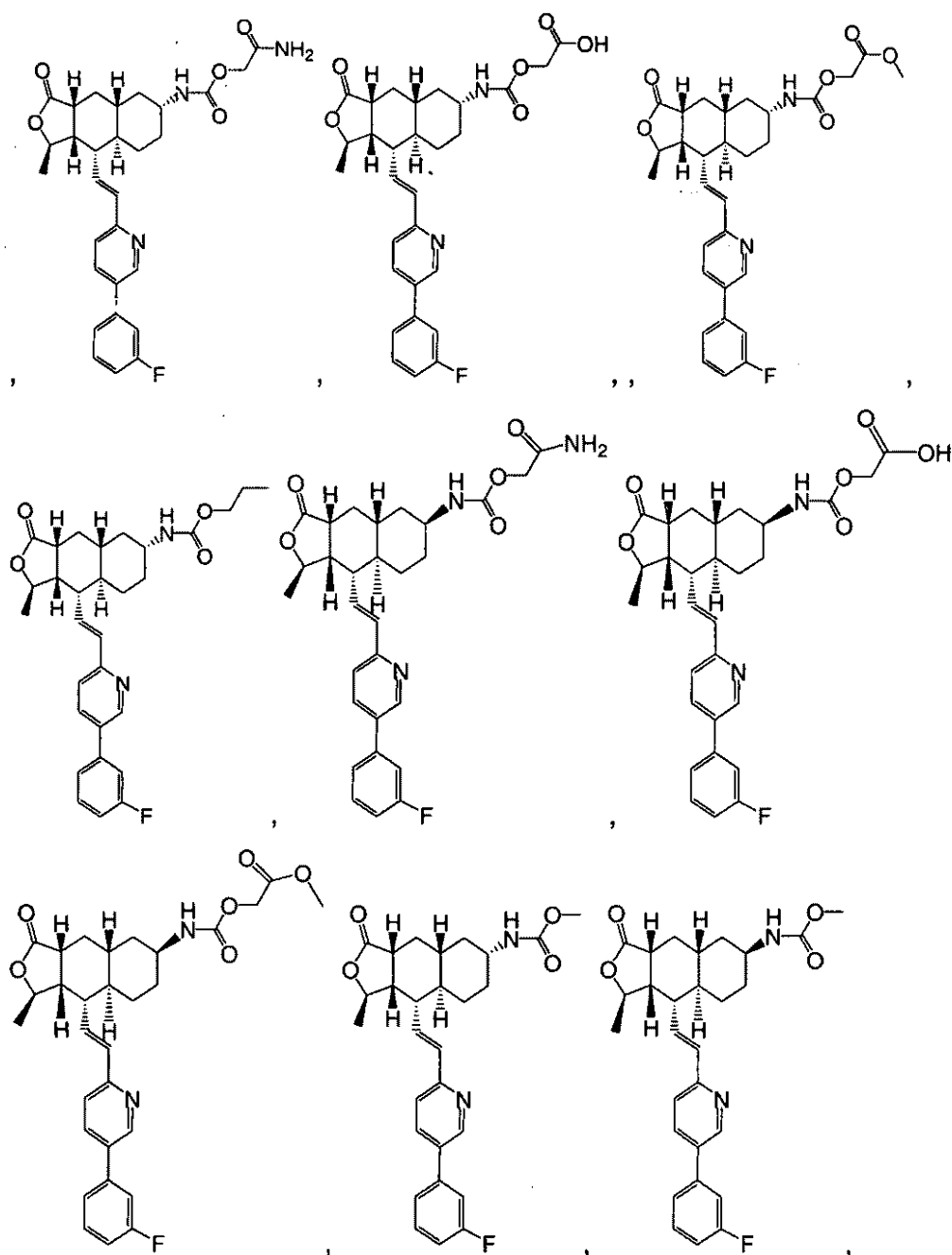
本発明の組み合わせは薬学的な組成における少なくとも一つの本発明の化合物、および心臓血管薬を含む少なくとも一つのある別個の薬学的な組成物の単一のパッケージングを含むキットとして提供され得ることがさらに意図される。

本発明はまた、以下の項目を提供する。

( 項目 1 )

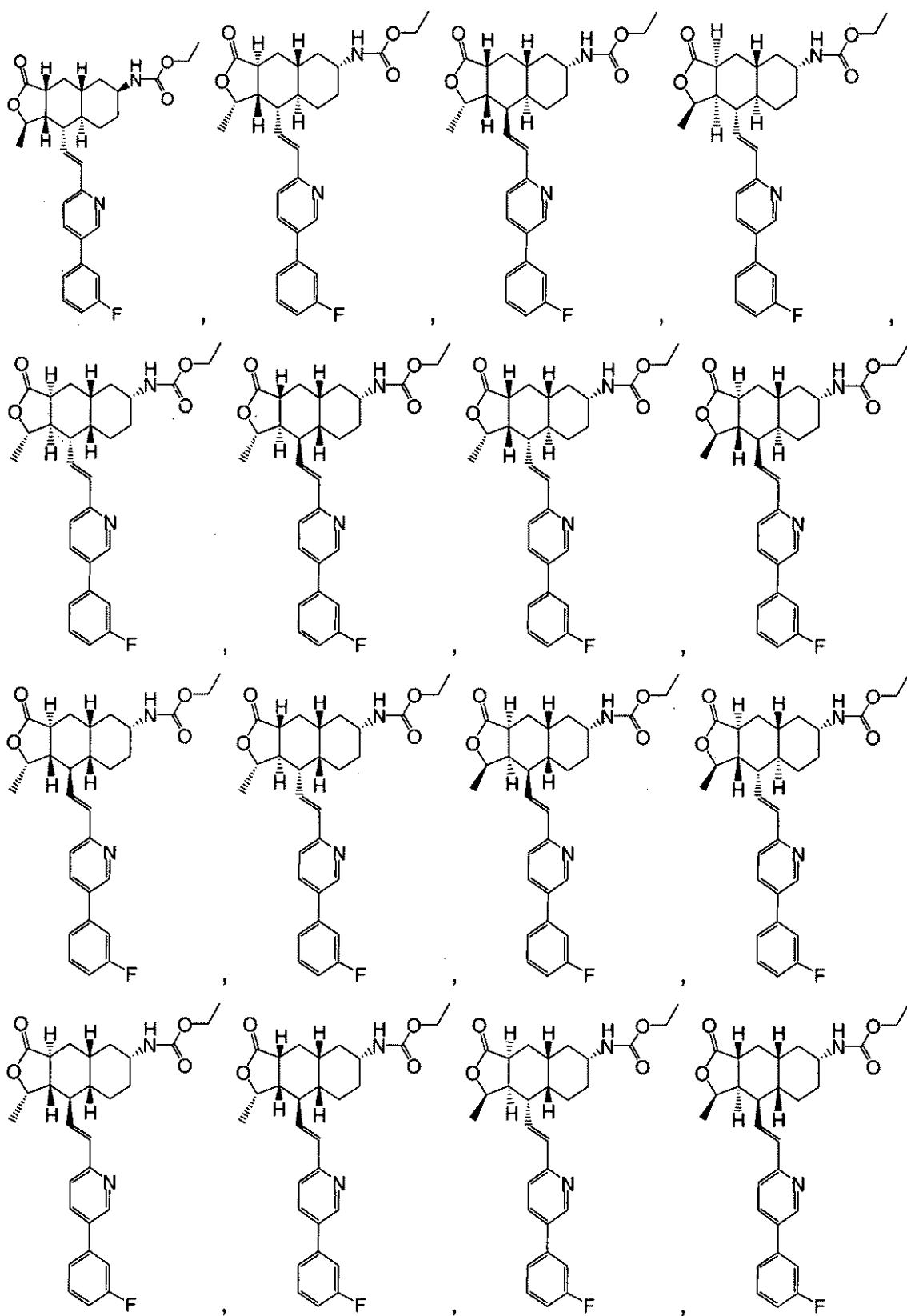
下記の構造式のいずれかによって表される化合物：

【化 3 1】

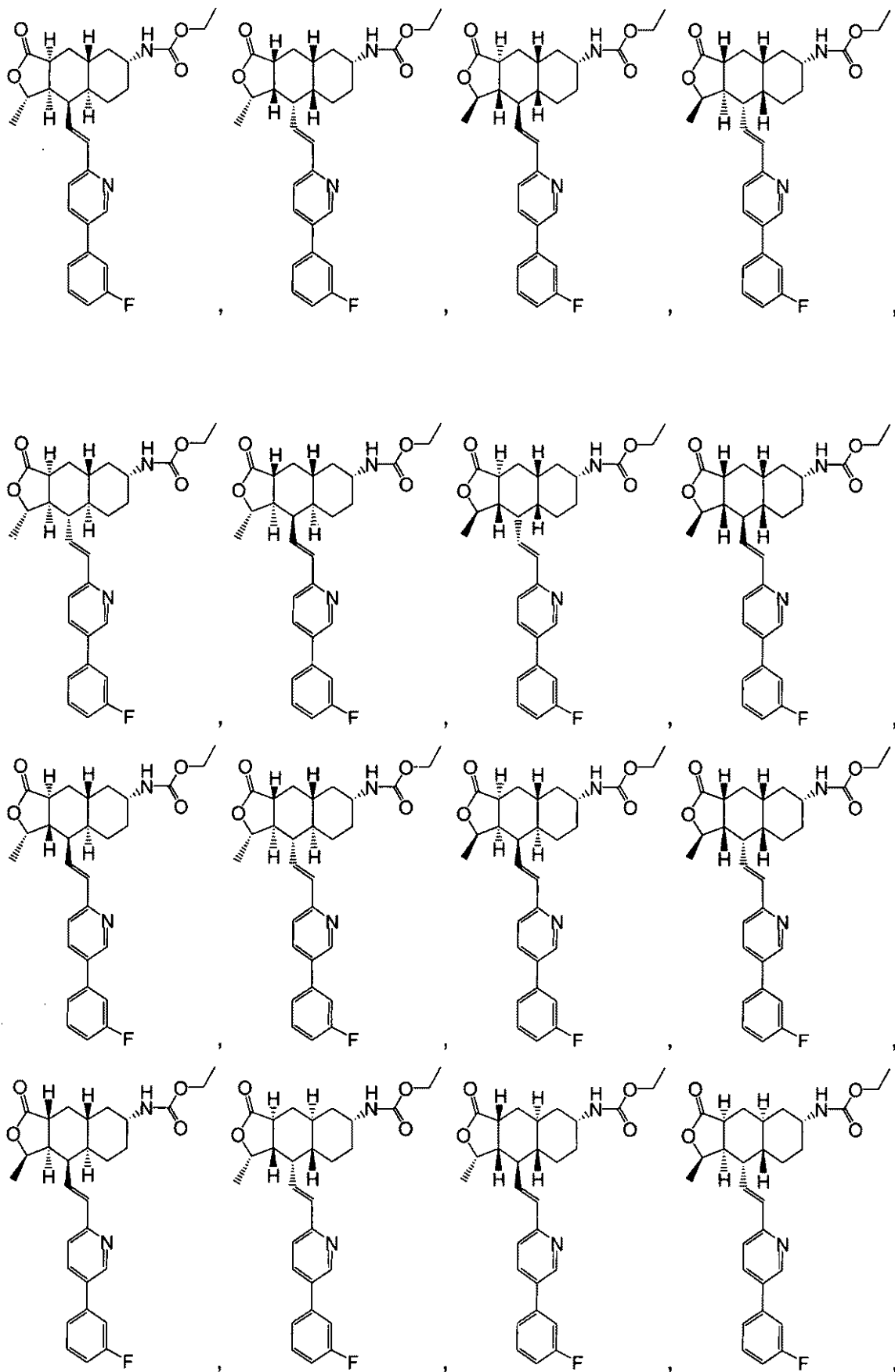




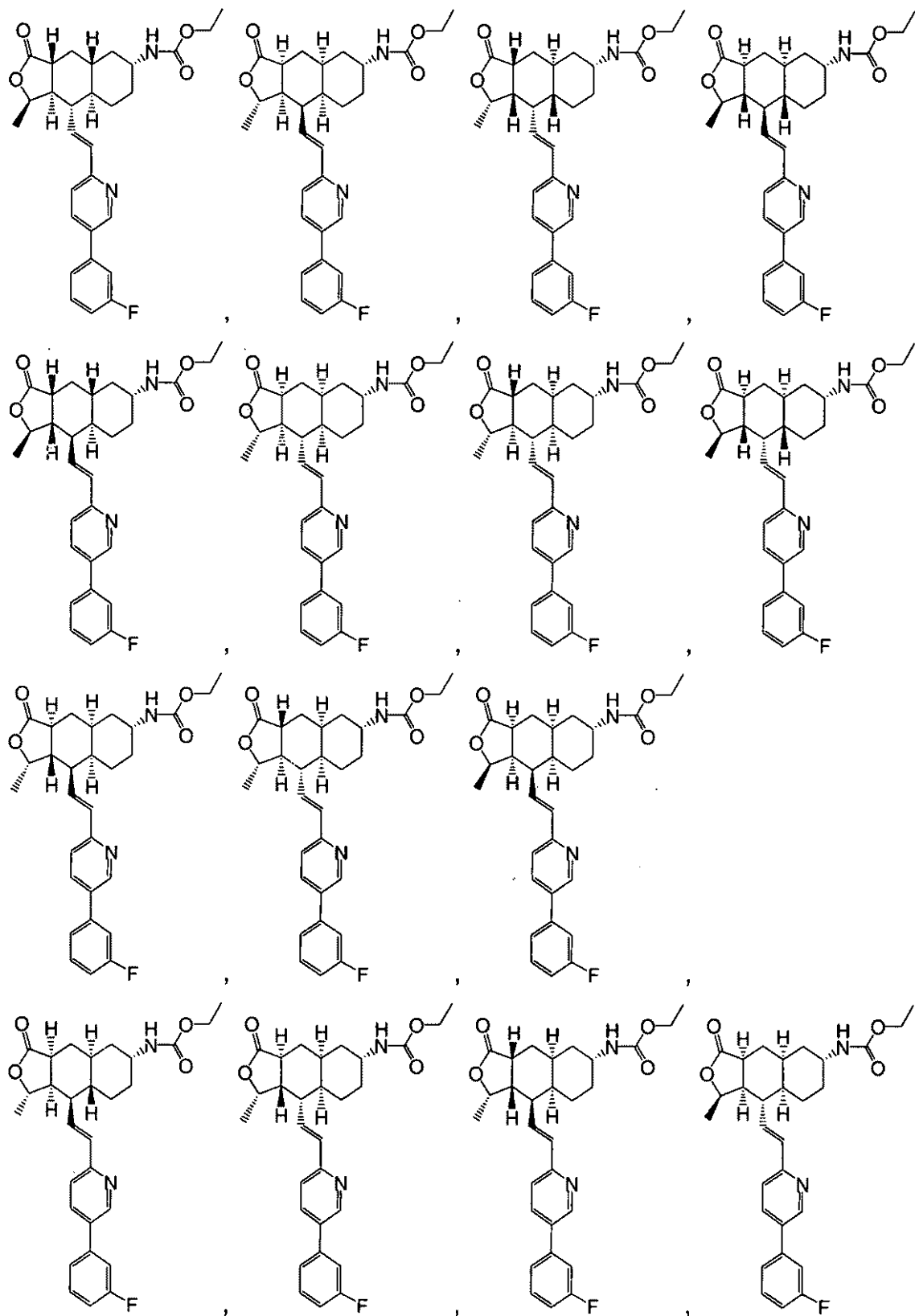
## 【化 3 2】



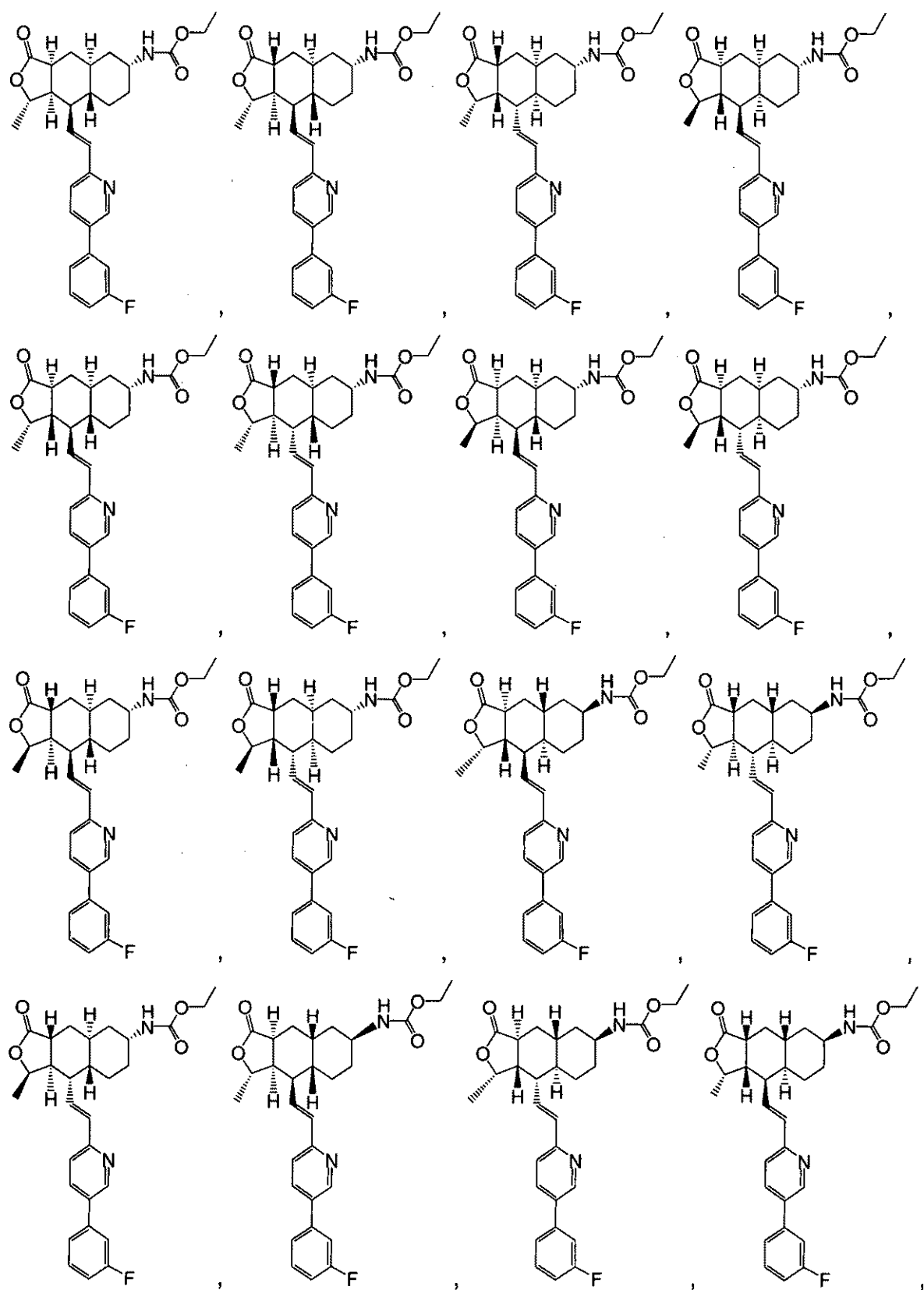
## 【化 3 3】



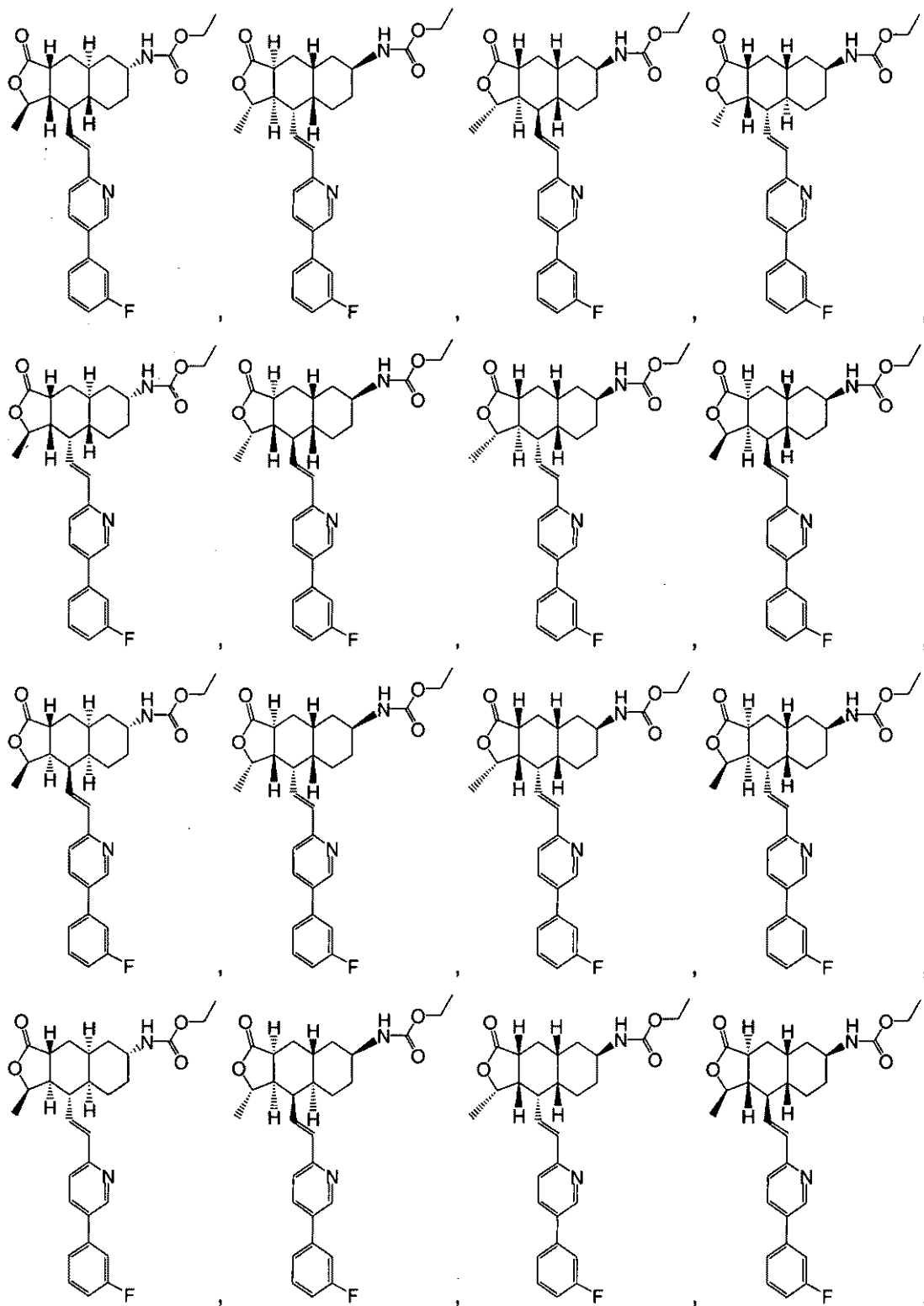
【化 3 4】



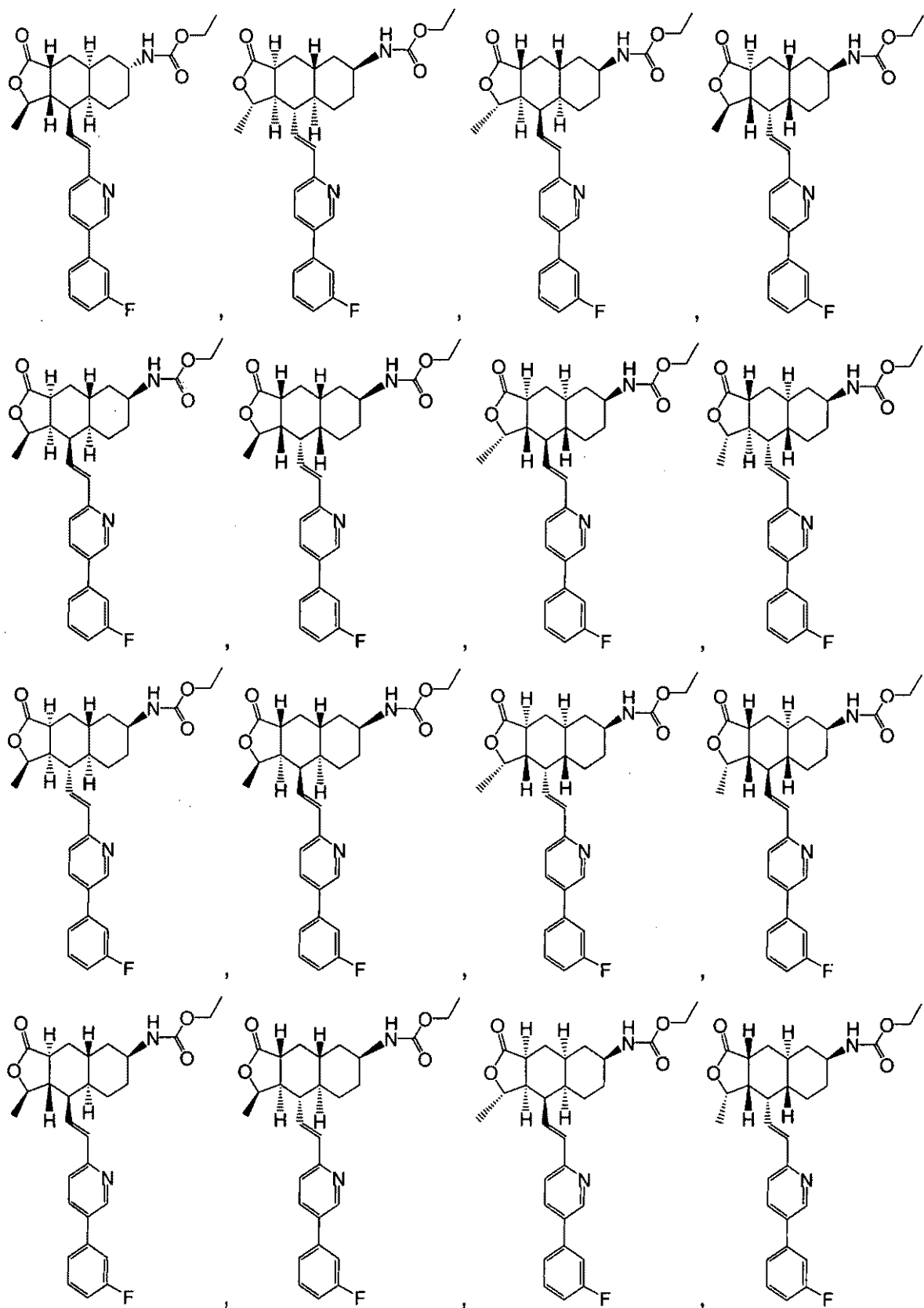
【化 3 5】



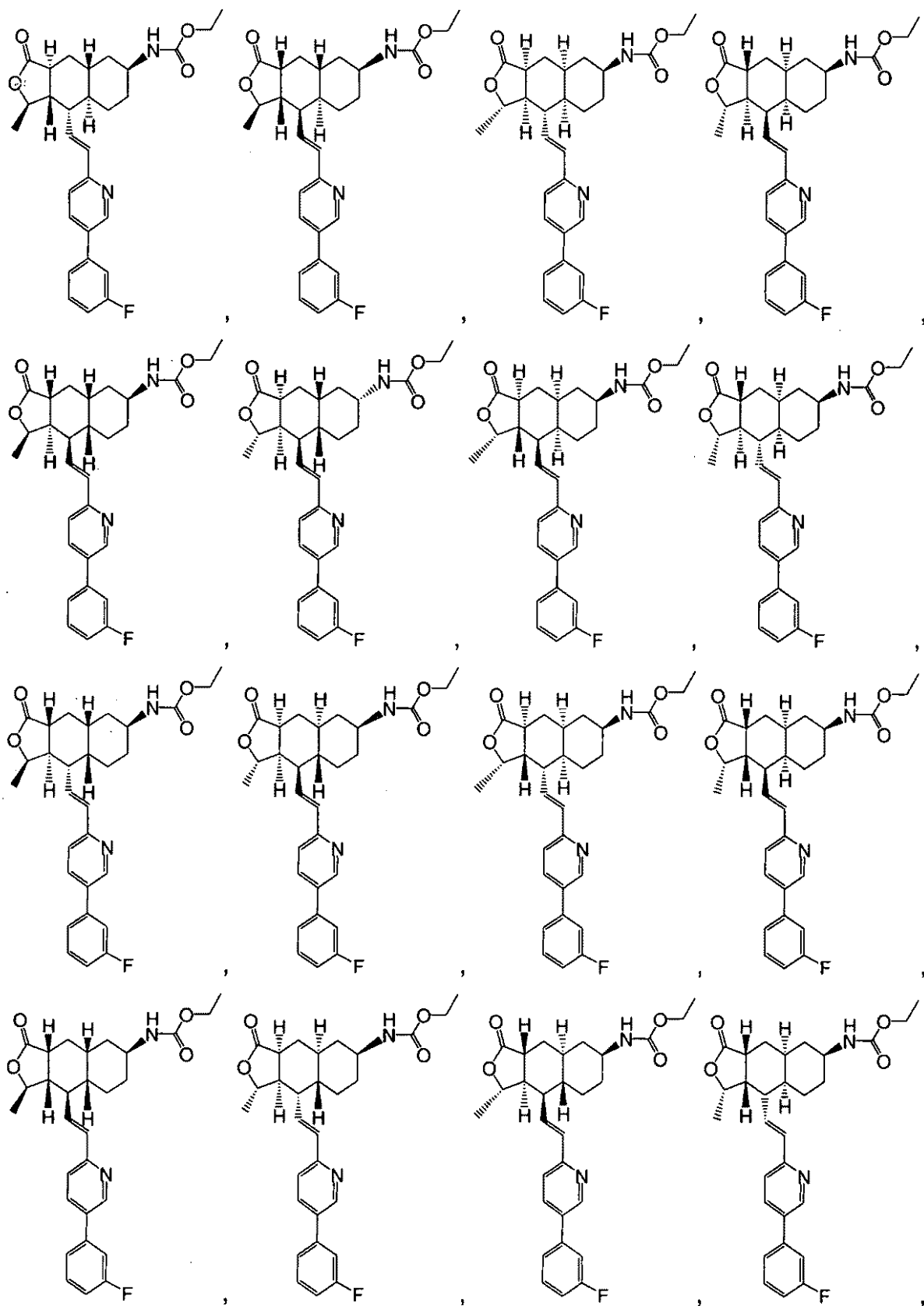
## 【化 3 6】



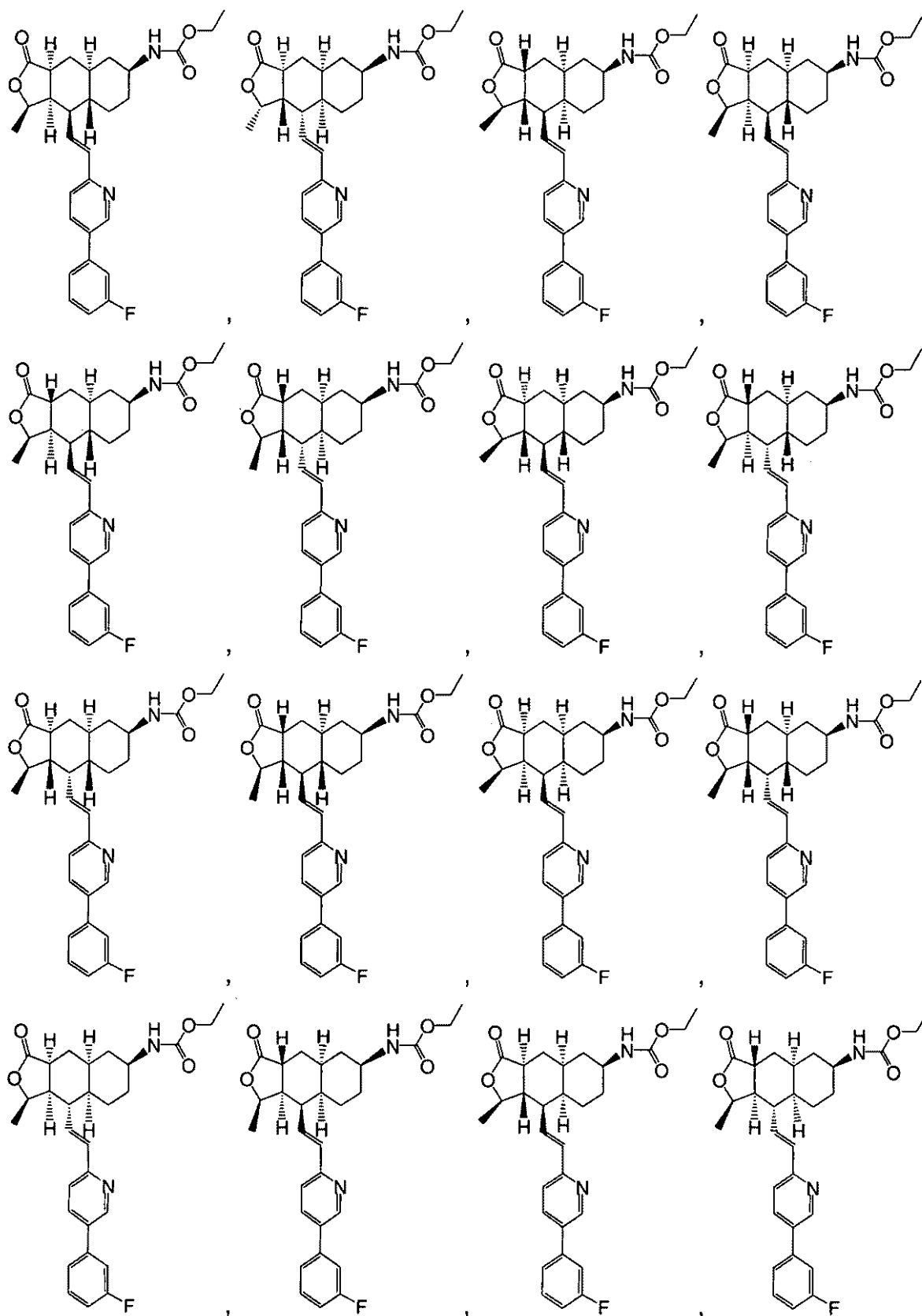
【化 3 7】



【化 3 8】



## 【化 3 9】



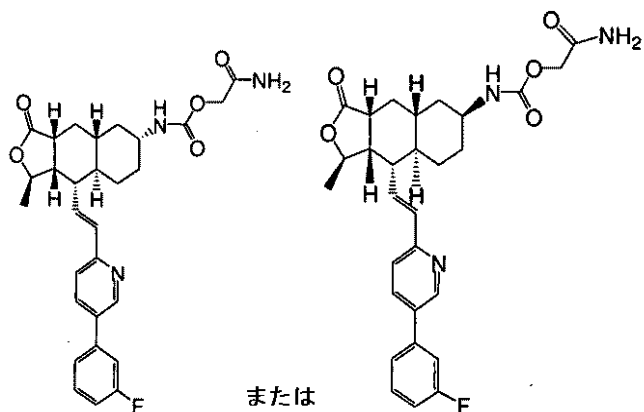
または薬学的に許容し得るその化合物の塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 2 )

式：



## 【化 4 0】

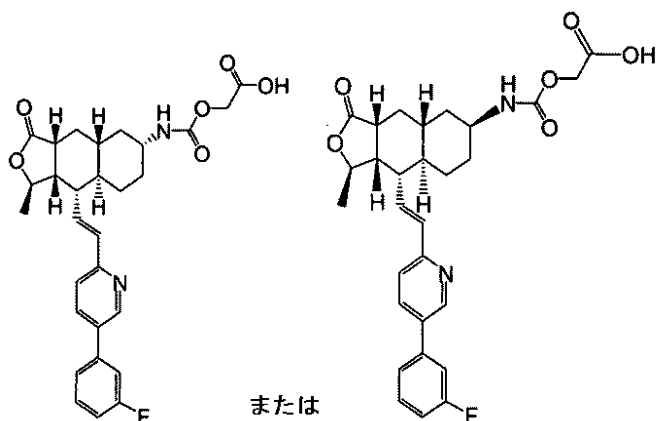


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 3 )

式：

## 【化 4 1】

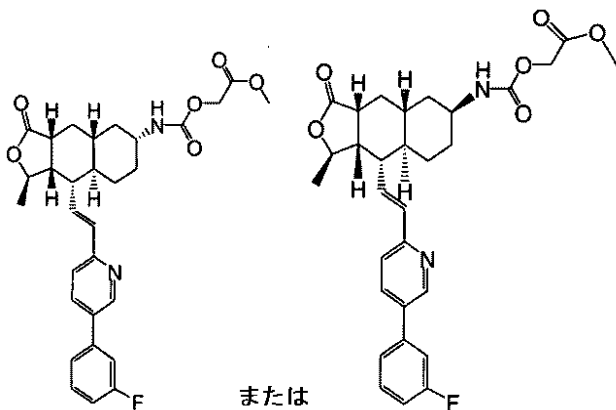


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 4 )

式：

## 【化 4 2】

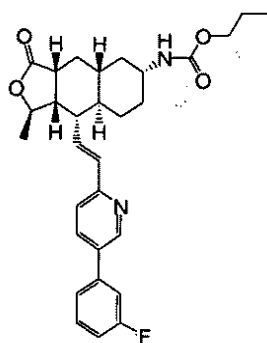


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 5 )

式：

【化 4 3】

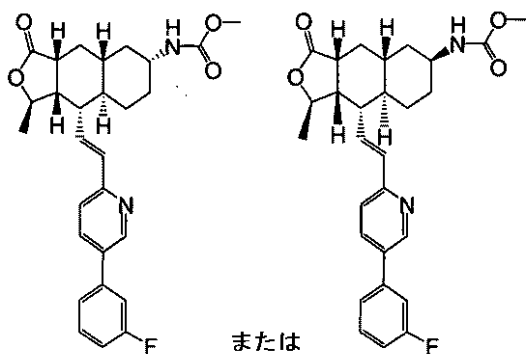


の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 6 )

式：

【化 4 4】

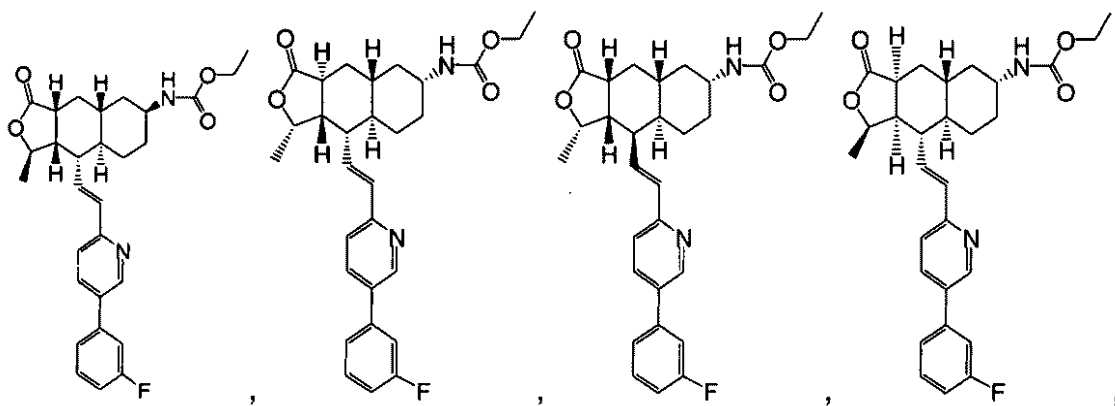


の化合物あるいは薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

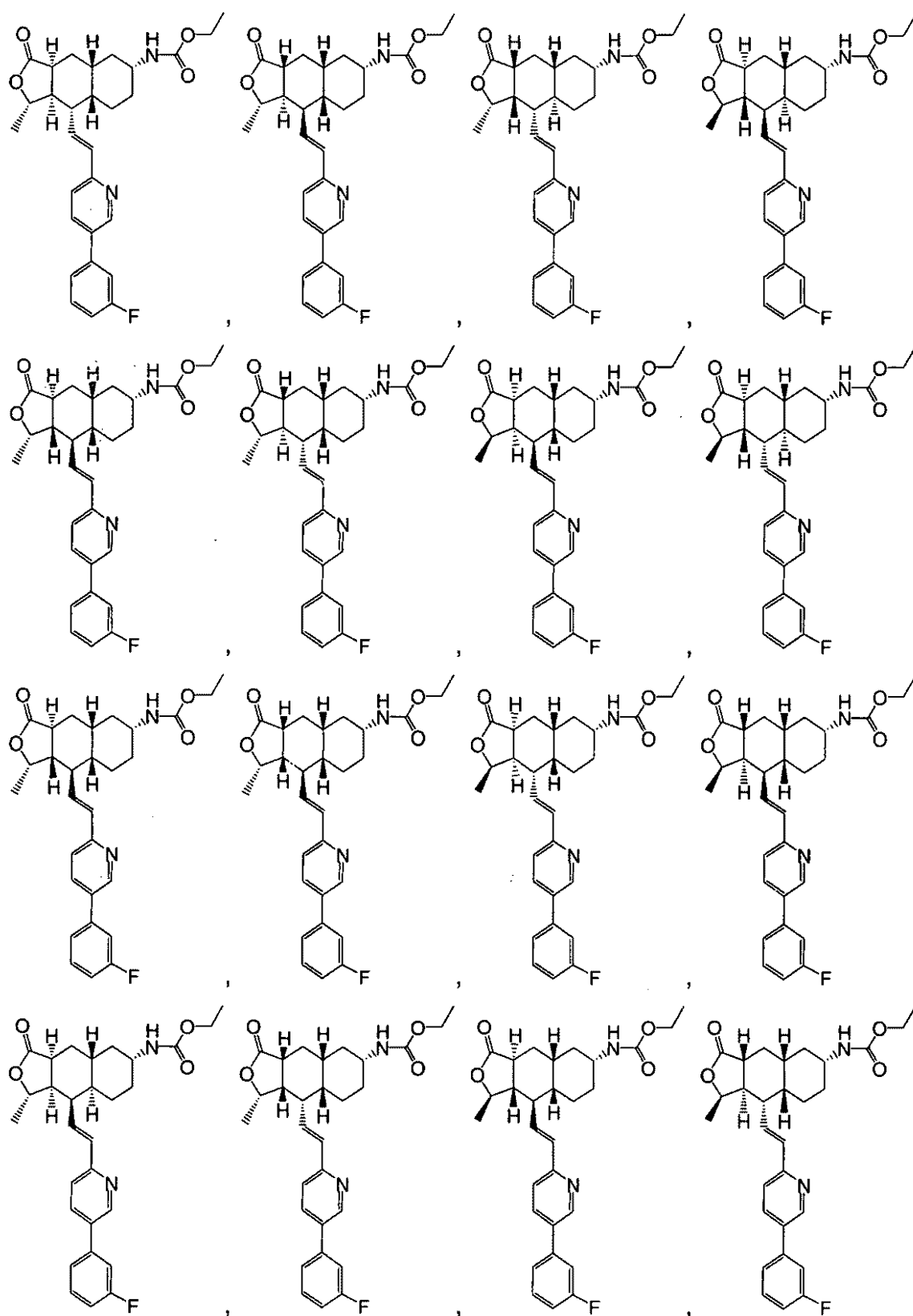
( 項目 7 )

式：

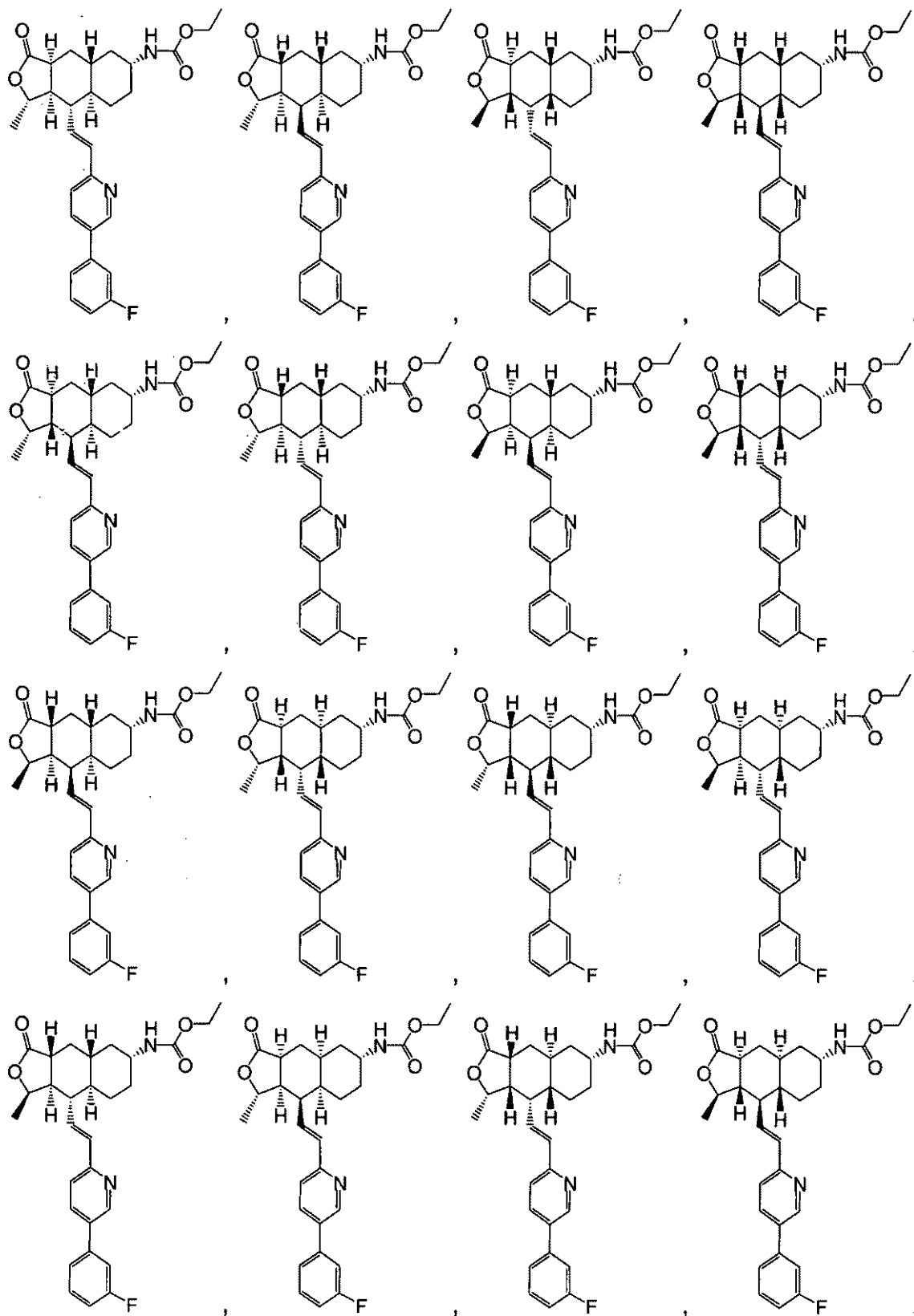
【化 4 5】



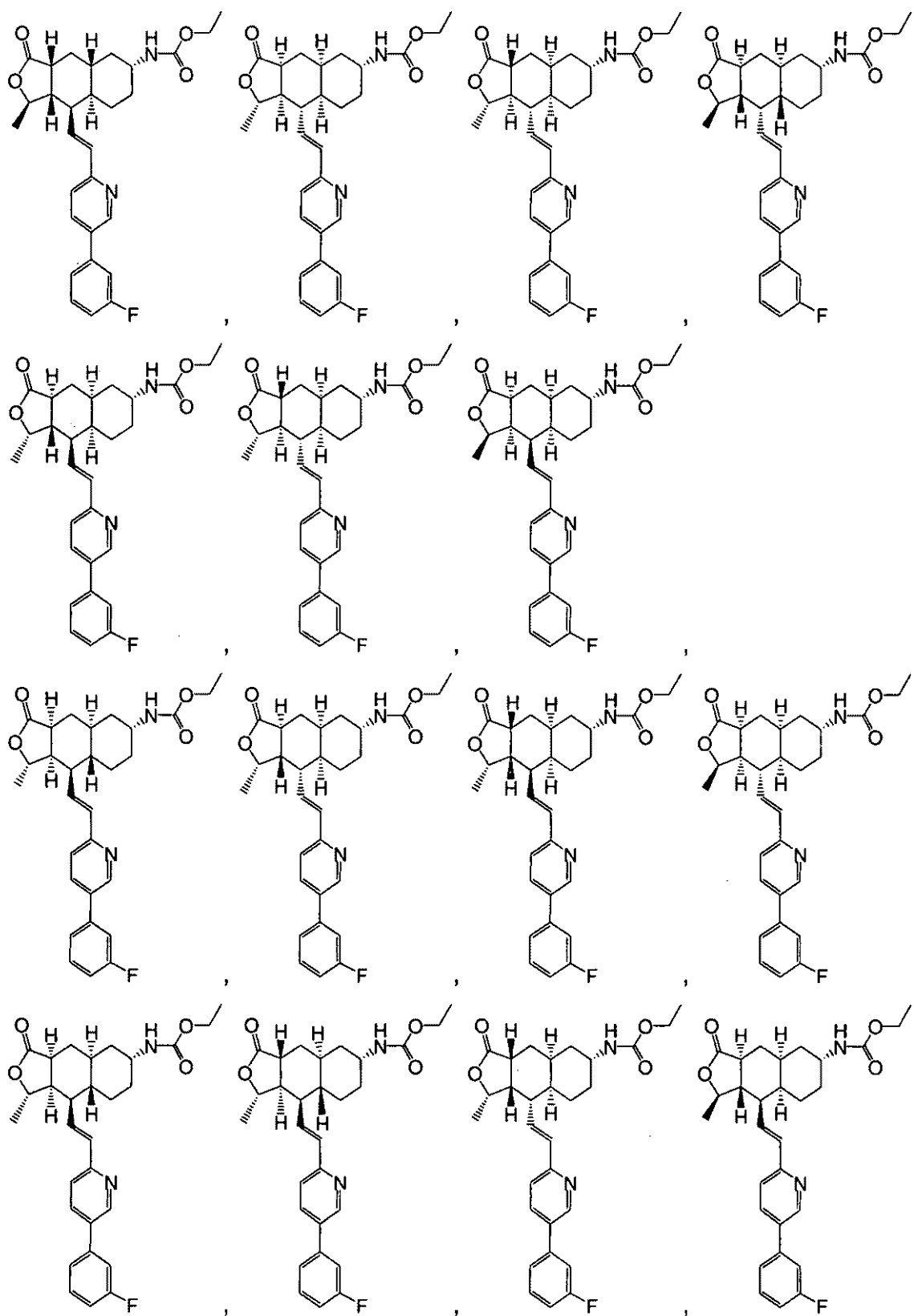
【化 4 6】



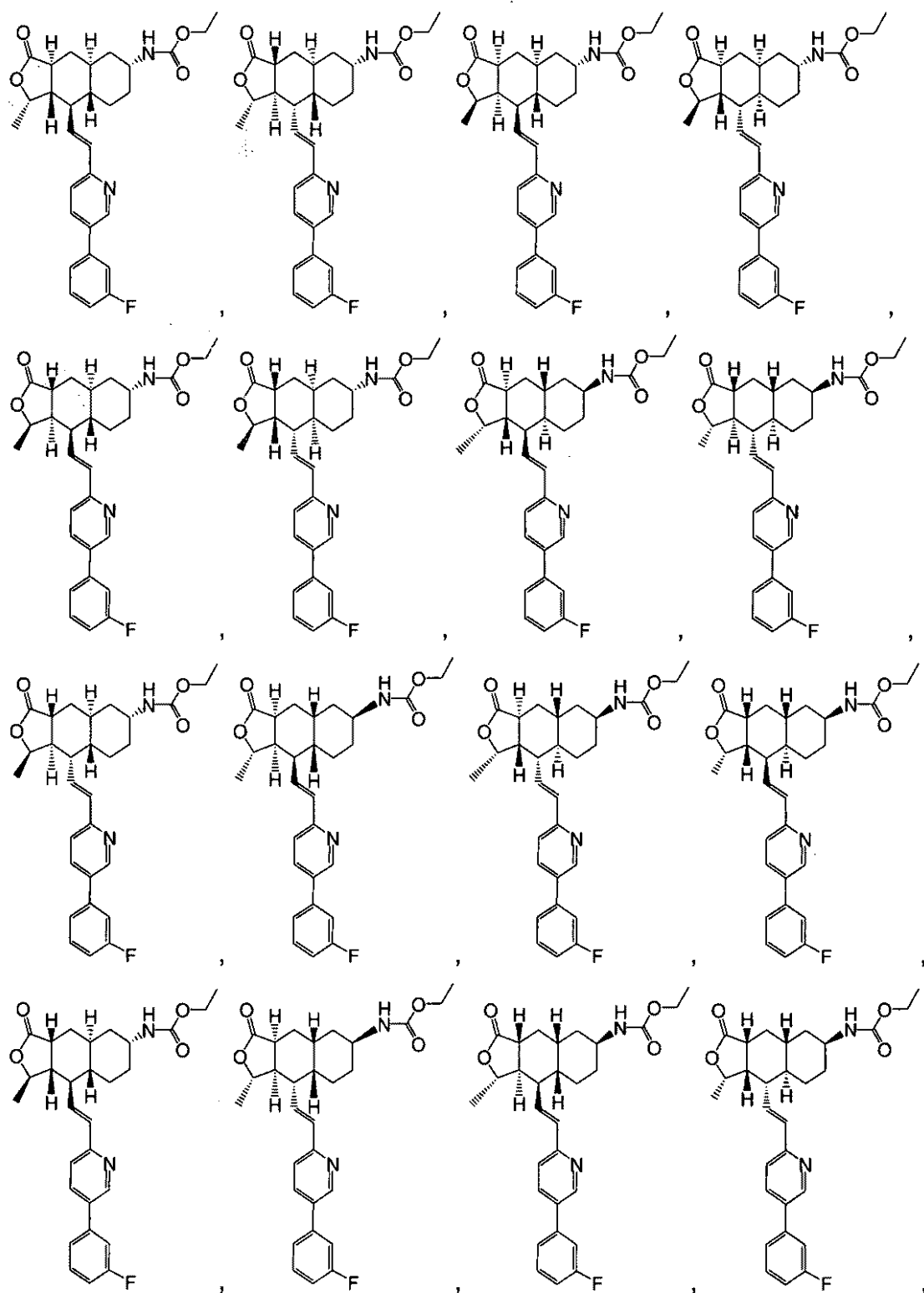
【化 4 7】



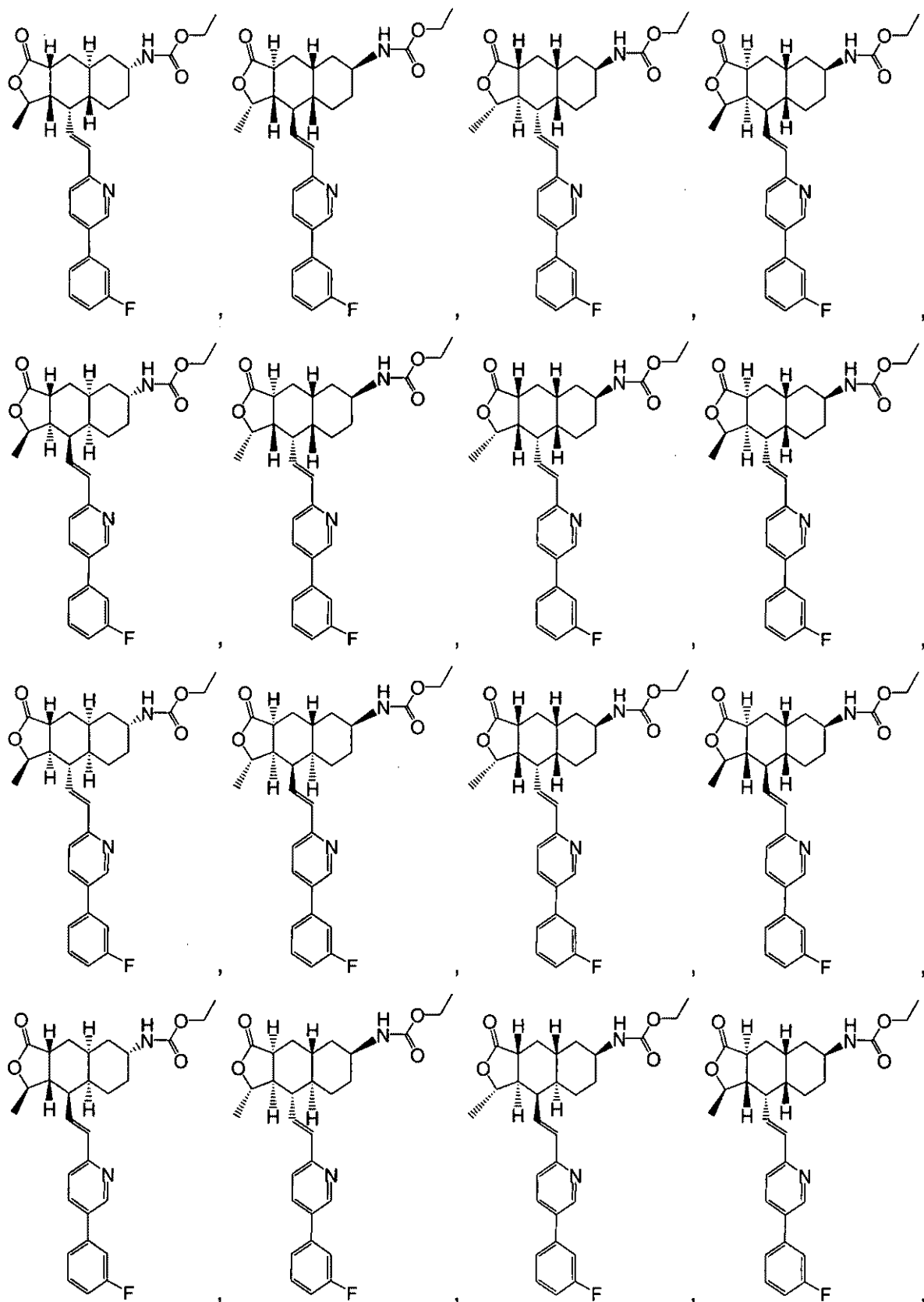
【化 4 8】



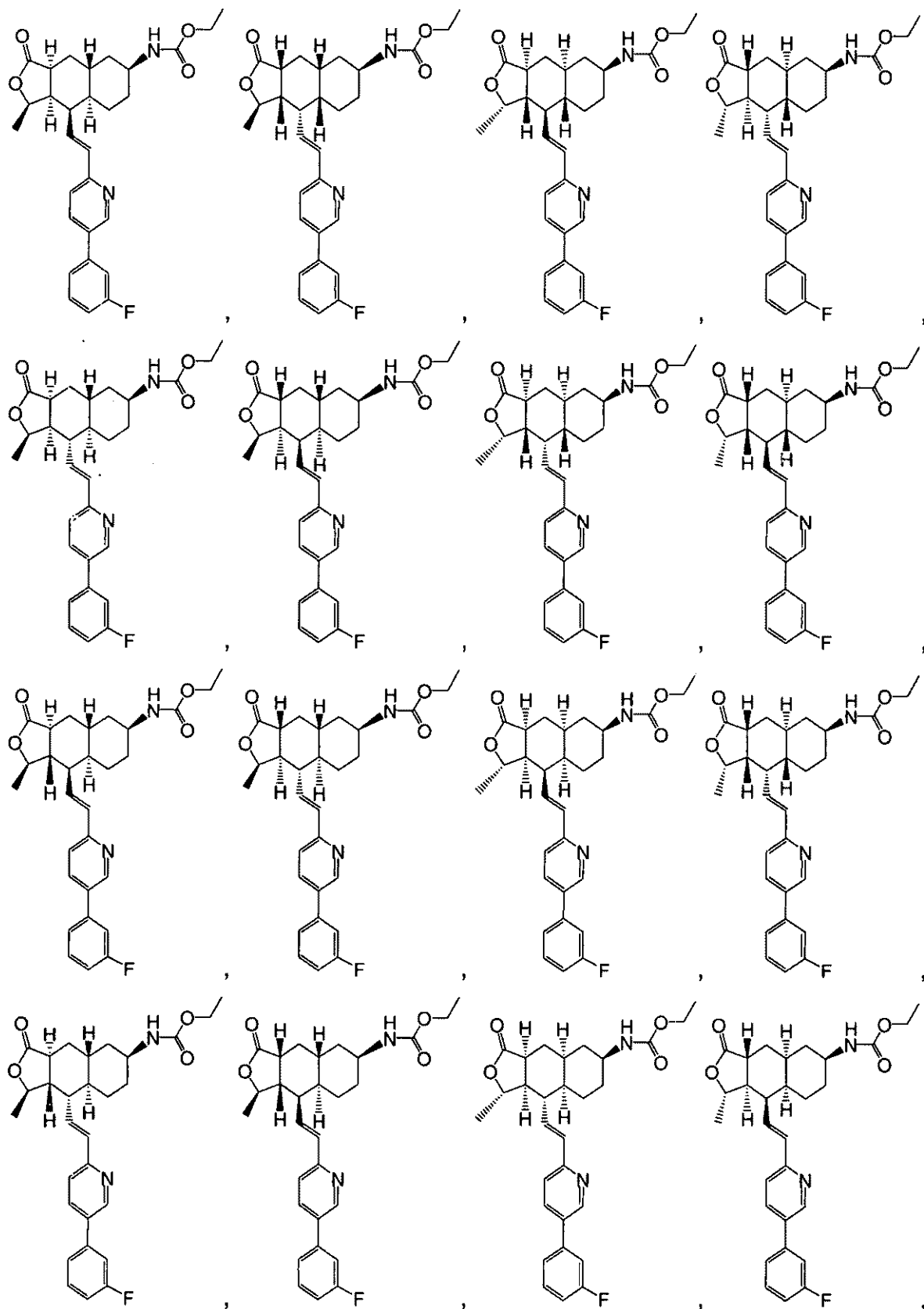
【化 4 9】



【化 5 0】

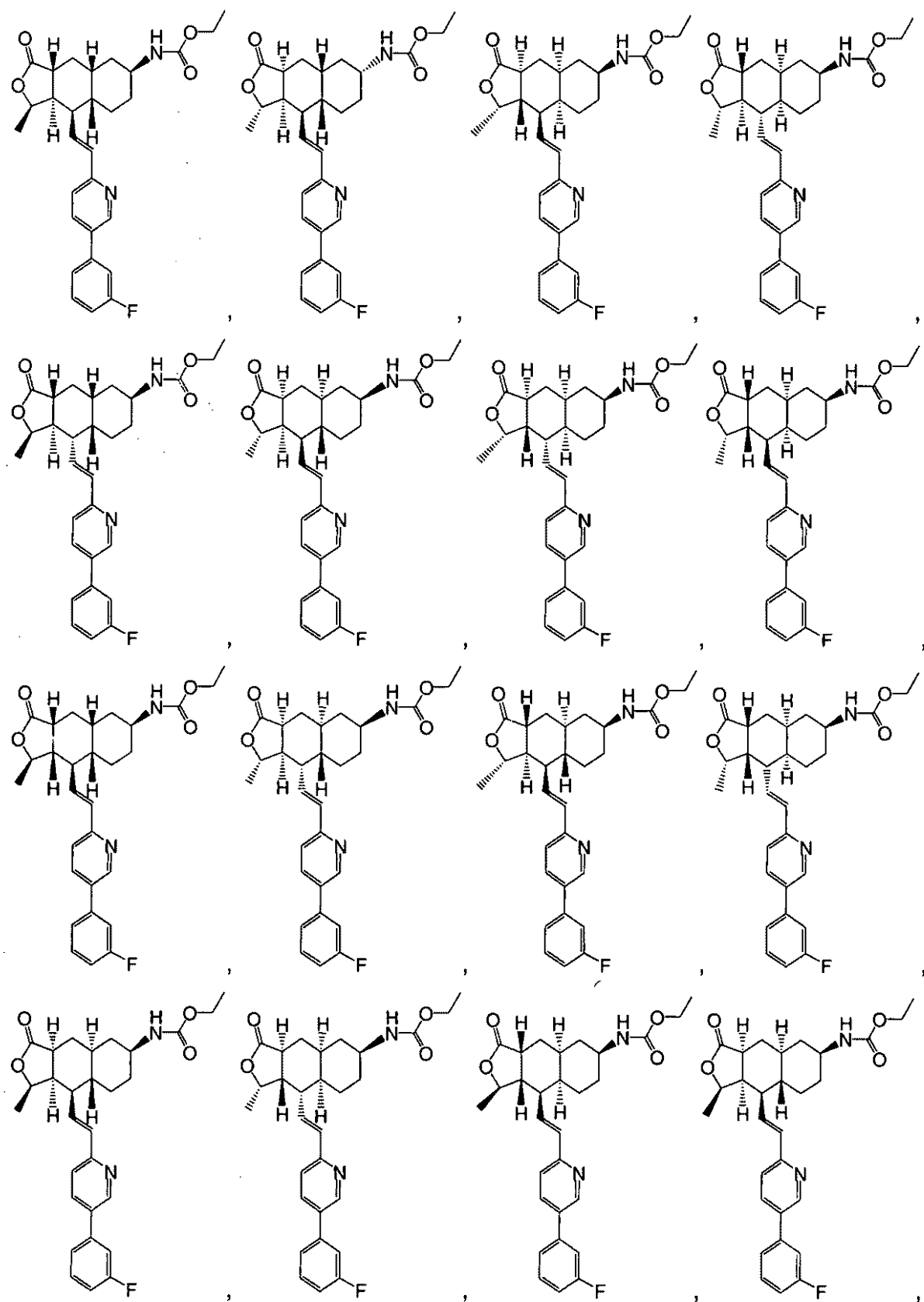


【化 5 1】

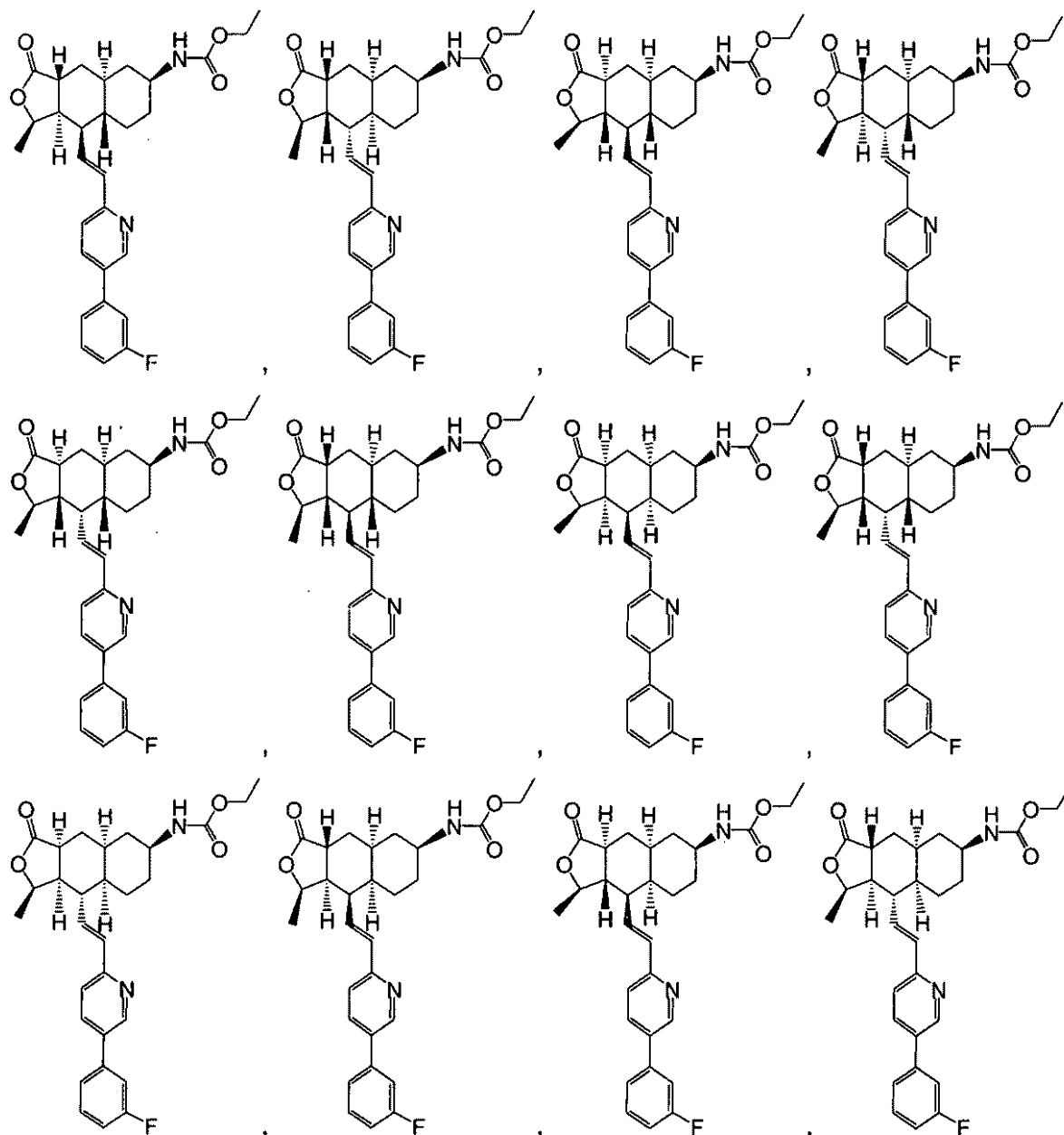




【化 5 2】



## 【化 5 3】



の化合物または薬学的に許容し得るそれらの塩、溶媒和物もしくはエステル。

( 項目 8 )

有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物および薬学的に許容できるキャリアを含む薬学的組成物。

( 項目 9 )

項目 8 に記載の薬学的組成物であって、さらに血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管

の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置のための少なくとも一つの追加の心臓血管薬を含む、薬学的組成物。

(項目10)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の血管薬はトロンボキサンA2生合成阻害剤、GPIIb/IIIaアンタゴニスト、トロンボキサアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、薬学的組成物。

(項目11)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、カングレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミン(fragmin)である、薬学的組成物。

(項目12)

項目9に記載の薬学的組成物であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、および重硫酸クロピドグレルである、薬学的組成物。

(項目13)

トロンビン受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目1に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目14)

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および/または悪性腫瘍、神経変性のおよび/または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目1に記載の化合物を投与することを含む、処置の方法。

(項目15)

項目14に記載の方法であって、上記炎症性疾患または状態が過敏性腸管症候群、クローン病、腎炎あるいは放射線により誘発されるもしくは化学療法により誘発される消化管、肺、膀胱、消化管または他の器官の増殖性障害もしくは炎症性障害である、方法。

(項目16)

項目14に記載の方法であって、上記気道疾患または状態が可逆性の気道閉塞、喘息、慢性喘息、気管支炎または慢性気道疾患である、方法。

(項目17)

項目14に記載の方法であって、上記癌が腎細胞癌または新脈管形成に関連する障害である、方法。

(項目18)

項目14に記載の方法であって、上記神経変性疾患がパーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、アルツハイマー病、ハンティングトン病またはウィルソン病である、方法。

(項目19)

血栓症、アテローム性動脈硬化症、再狭窄、高血圧、狭心症、新脈管形成に関連した障害、不整脈、心臓血管のまたは循環器系の疾患もしくは状態、心不全、心筋梗塞、糸球体腎炎、血栓性の脳卒中、血栓塞栓性の脳卒中、末梢血管疾患、脳虚血、リウマチ性関節炎

、リウマチ、星膠症、肝臓、腎臓、肺または腸管の線維性障害、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、骨粗しょう症、糸球体腎炎、腎疾患、急性腎不全、慢性腎不全、腎血管ホメオスタシス、腎虚血、膀胱炎、糖尿病、糖尿病性神経障害、脳卒中、脳虚血、腎炎、癌、黒色腫、腎細胞癌、神経障害および／または悪性腫瘍、神経変性のおよび／または神経毒性の疾患、状態もしくは損傷、炎症、喘息、緑内障、黄斑変性、乾癬、肝臓、腎臓、または肺の内皮機能障害、肺および消化管の炎症性障害、気道疾患または状態、放射線線維症、内皮機能障害、歯周疾患または創傷あるいは脊髄損傷、または状態もしくはその結果の処置の方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の項目 1 に記載の化合物と少なくとも一つの追加の心臓血管薬を組み合わせて投与することを含む、方法。

(項目 20)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がトロンボキサン A 2 生合成阻害剤、GPIIb / IIIa アンタゴニスト、トロンボキサンアンタゴニスト、アデノシンニリン酸阻害剤、シクロオキシゲナーゼ阻害剤、アンギオテンシンアンタゴニスト、エンドセリンアンタゴニスト、アンギオテンシン変換酵素阻害剤、中性エンドペプチダーゼ阻害剤、抗凝固性物質、利尿薬、および血小板凝集阻害剤よりなる群から選択される、方法。

(項目 21)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリン、カングレロール、重硫酸クロピドグレル、プラスグレルおよびフラグミンである、方法。

(項目 22)

項目 19 に記載の方法であって、上記追加の心臓血管薬がアスピリンおよび重硫酸クロピドグレルである、方法。

(項目 23)

カンナビノイド受容体を阻害する方法であって、そのような治療を必要とする哺乳動物に有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 24)

精製された形態の項目 1 に記載の化合物。

(項目 25)

単離された形態の項目 1 に記載の化合物。

(項目 26)

患者の非悪性組織における放射線により誘発されるまたは化学的に誘発される毒性の処置または予防の方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、処置または予防の方法。

(項目 27)

項目 26 に記載の方法であって、上記放射線により誘発されるおよび／または化学的に誘発される毒性が腸管線維症、肺炎、腸管粘膜症、口腔粘膜症、腸管放射線症候群、または腸管の放射線暴露の病態生理学的な発現のうちの一つ以上である、方法。

(項目 28)

放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の構造的な放射線性の損傷を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の炎症を減少させるか；放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の有害な組織を再構築するか；または放射線および／または化学的毒性に暴露されるだろう患者、現在暴露されている患者、または暴露された患者の線維増殖性組織の影響を減少させる方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 29)

細胞増殖性障害を罹患した患者においてその障害を処置する方法であって、治療有効量の少なくとも一つの項目 1 に記載の化合物を投与することを含む、方法。

(項目 30)

項目 2 9 に記載の方法であって、上記細胞増殖性障害が膵臓癌、神経膠腫、卵巣癌、直腸結腸癌、結腸癌、乳癌、前立腺癌、甲状腺癌、肺癌、黒色腫、または胃癌である、方法

。

( 項目 3 1 )

項目 3 0 に記載の方法であって、神経膠腫が未分化星状細胞腫または多型膠芽腫である方法。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2007/021259
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. C07D405/06 A61K31/443 A61P9/00 A61P11/00 A61P25/00 A61P29/00 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61K A61P		
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, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 03/089428 A (SCHERING CORP [US]) 30 October 2003 (2003-10-30) the whole document, in particular page 1, lines 10-16, claim 1 and examples 2, 11, 63, 64, 67 and 68.	1-31
T	CHACKALAMANNIL, SAMUEL ET AL: "Discovery of a Novel, Orally Active Himbacine-Based Thrombin Receptor Antagonist (SCH 530348) with Potent Antiplatelet Activity" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, 51(11), 3061-3064 CODEN: JMCMAR; ISSN: 0022-2623, 2008, XP002497969 the whole document, in particular Tables 1 and 2	1-31
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 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 "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. "Z" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  8 October 2008		Date of mailing of the international search report  27/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-2040, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Matés Valdivielso, J

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/021259

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 03089428 A	30-10-2003	AT 378330 T	15-11-2007
		AU 2003221932 A1	03-11-2003
		BR 0309309 A	15-02-2005
		CA 2482858 A1	30-10-2003
		CN 1659162 A	24-08-2005
		DE 60317493 T2	18-09-2008
		DK 1495018 T3	18-02-2008
		EP 1495018 A1	12-01-2005
		ES 2297150 T3	01-05-2008
		HK 1070887 A1	25-07-2008
		JP 2005528406 T	22-09-2005
		MX PA04010308 A	03-02-2005
		NZ 535880 A	30-11-2007
		ZA 200408342 A	31-05-2006

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード ( 参考 )
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 3/10 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 27/06 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 27/02 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
	A 6 1 P 25/14	
	A 6 1 P 21/00	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 チャックラマニール, サミュエル  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 8 3 0, カリフォン, ウィンディー ハイッ ロード 1 7

(72)発明者 ワン, ユーグアン  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 3 1, モンロー, トール オークス ドライブ 1 7

(72)発明者 シルベンガダム, ティルベッチブラム ケー.  
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 2 4, ケンダル パーク, ビレッジ ロード 1 7

(72)発明者 ザビアロブ, イリア エー.



アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0 , プリンストン , ロックウッド ドライブ  
4 8

(72)発明者 リー , タオ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 0 7 6 , スコッチ プレーンズ , ワラム コート  
2 4

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB03 CC73 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA02 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA01

ZA15 ZA16 ZA20 ZA33 ZA36 ZA39 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59

ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA94 ZA96 ZA97 ZB11 ZB15 ZB26

ZC02 ZC35

【要約の続き】

