

(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2006-507359

(P2006-507359A)

(43) 公表日 平成18年3月2日(2006.3.2)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/155 (2006.01)	A 6 1 K 31/155	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/194 (2006.01)	A 6 1 K 31/194	
A 6 1 K 31/225 (2006.01)	A 6 1 K 31/225	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2005-501508 (P2005-501508)	(71) 出願人	596113096 ノボ・ノルデイスク・エー/エス
(86) (22) 出願日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		デンマーク国, バッグスヴァエルト ディーケー— 2880, ノボ アレー
(85) 翻訳文提出日	平成17年6月28日 (2005.6.28)	(74) 代理人	100109726 弁理士 園田 吉隆
(86) 国際出願番号	PCT/DK2003/000695	(74) 代理人	100101199 弁理士 小林 義教
(87) 国際公開番号	W02004/037233	(72) 発明者	リトヴェド, クラウス, アスゲ
(87) 国際公開日	平成16年5月6日 (2004.5.6)		デンマーク国 ディーケー—2880 バッグスヴェルド, ペデ ハッセルス ヴェイ 9
(31) 優先権主張番号	PA200201630		
(32) 優先日	平成14年10月28日 (2002.10.28)		
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		
(31) 優先権主張番号	10/429, 625		
(32) 優先日	平成15年5月5日 (2003.5.5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	10/429, 626		
(32) 優先日	平成15年5月5日 (2003.5.5)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 心循環器疾患の治療のためのグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用

(57) 【要約】

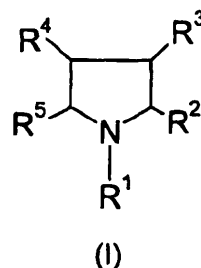
治療を必要とする患者へのグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の投与を含む心疾患及び心循環器疾患の治療のための方法と使用。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

早期心疾患又は早期心循環器疾患を治療する方法において、一般式 (I)

【化 1】



10

(上式中、

R¹ は水素、アシル、アルケニル、シクロアルキル又はアルキルで、一又は複数の次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、ハロゲン、シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよいものであり；

R² は水素又はアルキルであり；

R³ と R⁴ は、同一か異なり、互いに独立であり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノで、アルキル又はアラルキルで置換されていてもよいものであり；

20

R⁵ はヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ又はメルカプトで置換されたアルキルである)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合体を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 2】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される請求項 1 に記載の方法。

30

【請求項 3】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が不整脈である請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

患者が非糖尿病性患者である請求項 1 ないし 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5】

治療が、一又は複数の更なる薬剤と組み合わせられる請求項 1 ないし 4 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 6】

上記更なる薬剤が、抗不整脈薬、抗糖尿病薬、肥満抑制薬、脂質調節薬、血圧降下薬及び骨粗鬆症薬からなる群から選択される請求項 5 に記載の方法。

40

【請求項 7】

抗不整脈薬がジゴキシンである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

抗糖尿病薬がメトホルミンである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 9】

血圧降下薬がアンギオテンシン転換酵素阻害剤である請求項 6 に記載の方法。

【請求項 10】

アンギオテンシン転換酵素阻害剤が、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される

50

請求項 9 に記載の方法。

【請求項 1 1】

血圧降下薬がアンギオテンシン I I 受容体拮抗薬、例えばロサルタンである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 2】

血圧降下薬が非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 3】

非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストがプロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される請求項 1 2 に記載の方法。

10

【請求項 1 4】

血圧降下薬が選択的 β_1 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 6 に記載の方法。

【請求項 1 5】

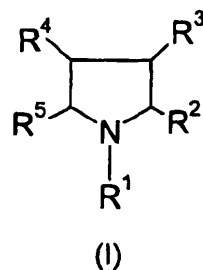
選択的 β_1 アドレナリン作用アンタゴニストがメトプロロール、アテノロール、エスモロール及びアセプトロールからなる群から選択される請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 6】

心臓移植に関連して移植された心臓の生存度を増大させ、移植された心臓のポンプ機能を改善し、移植された心臓のポンプの故障頻度を減少させ、又は多臓器不全の頻度を減少させる治療方法において、一般式 (I)

20

【化 2】



(上式中、

30

R^1 は水素、アシル、アルケニル、シクロアルキル又はアルキルで、一又は複数の次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、ハロゲン、シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよいものであり；

R^2 は水素又はアルキルであり；

R^3 と R^4 は、同一か異なり、互いに独立であり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノで、アルキル又はアラキルで置換されていてもよいものであり；

R^5 はヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ又はメルカプトで置換されたアルキルである)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合体を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

40

【請求項 1 7】

式 (I) の化合物が少なくとも 2 つのヒドロキシ基を含む請求項 1 ないし 1 6 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 8】

式 (I) の化合物が少なくとも 3 つのヒドロキシ基を含む請求項 1 ないし 1 7 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 9】

式 (I) の化合物において、記号 R^3 と R^5 で表された 2 つの置換基が、5 員の窒素含

50

有環によって形成される面の同じ側に位置し、 R^4 が5員の窒素含有環によって形成される面の反対側に位置する、請求項1ないし18の何れか一項に記載の方法。

【請求項20】

R^1 が、水素、又は次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、フェニル又はアルコキシカルボニルの一又は複数で置換されていてもよいアシル又はアルキルである請求項1ないし19の何れか一項に記載の方法。

【請求項21】

R^1 が、水素、又は次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、フェニル又はアルコキシカルボニルの一又は複数で置換されていてもよいアルキルである請求項20に記載の方法。

10

【請求項22】

R^1 が、次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、フェニル又はアルコキシカルボニルの一又は複数で置換されていてもよい C_{1-6} -アルキルである請求項21に記載の方法。

【請求項23】

R^1 が、次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、フェニル又はアルコキシカルボニルの一又は複数で置換されていてもよいメチルである請求項22に記載の方法。

【請求項24】

R^1 が、置換されていてもよいフェニル基で置換され、該置換されていてもよいフェニル基は次の基：ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロアルキル又はシアノの一又は複数で置換されたフェニルである請求項1ないし23の何れか一項に記載の方法。

20

【請求項25】

R^1 が水素又はアルキルである請求項1ないし23の何れか一項に記載の方法。

【請求項26】

R^1 が C_{1-6} -アルキルである請求項25に記載の方法。

【請求項27】

R^1 がメチルである請求項26に記載の方法。

【請求項28】

R^1 が水素である請求項21に記載の方法。

30

【請求項29】

R^2 が C_{1-6} -アルキルである請求項1ないし28の何れか一項に記載の方法。

【請求項30】

R^2 がメチルである請求項29に記載の方法。

【請求項31】

R^2 が水素である請求項1ないし28の何れか一項に記載の方法。

【請求項32】

R^3 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン又はアミノである請求項1ないし31の何れか一項に記載の方法。

【請求項33】

R^3 がヒドロキシ、ハロゲン又はアミノである請求項32に記載の方法。

40

【請求項34】

R^3 がヒドロキシ又はハロゲンである請求項33に記載の方法。

【請求項35】

R^3 がフルオロである請求項34に記載の方法。

【請求項36】

R^3 がヒドロキシである請求項34に記載の方法。

【請求項37】

R^4 が水素、ヒドロキシ、ハロゲン又はアミノである請求項1ないし36の何れか一項に記載の方法。

50

- 【請求項 38】
R⁴ がヒドロキシ、ハロゲン又はアミノである請求項 37 に記載の方法。
- 【請求項 39】
R⁴ がヒドロキシ又はハロゲンである請求項 38 に記載の方法。
- 【請求項 40】
R⁴ がフルオロである請求項 39 に記載の方法。
- 【請求項 41】
R⁴ がヒドロキシである請求項 39 に記載の方法。
- 【請求項 42】
R⁵ がヒドロキシアルキルである請求項 1 ないし 41 の何れか一項に記載の方法。 10
- 【請求項 43】
R⁵ が C₁₋₆-ヒドロキシアルキルである請求項 42 に記載の方法。
- 【請求項 44】
R⁵ がヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルである請求項 43 に記載の方法。
- 【請求項 45】
R⁵ がヒドロキシメチルである請求項 44 に記載の方法。
- 【請求項 46】
R⁵ がベンジルオキシメチルである請求項 1 ないし 41 の何れか一項に記載の方法。
- 【請求項 47】 20
一般式 (I) の化合物が、
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
3-4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、
1-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピルピロリジン、
1-ブチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピロリジン、
1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、 30
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1,3-ジヒドロキシプロプ-2-イル)ピロリジン、
3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,3-ジヒドロキシプロプ-1-イル)ピロリジン、
1-(2-アミノエチル)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
又はその光学異性体の何れかである請求項 1 又は 16 に記載の方法。
- 【請求項 48】
一般式 (I) の化合物が、
(2R,3R,4R)-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、 40
(2R,3R,4R)-1-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピルピロリジン、
(2R,3R,4R)-1-ブチル-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン、
(2R,3R,4R)-1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、
(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,3-ジヒドロキシプロ 50

ロブ-1-イル)ピロリジン、

(2 R, 3 R, 4 R)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1, 3-ジヒドロキシプロブ-2-イル)ピロリジン、

(2 R, 3 R, 4 R)-1-(2-アミノエチル)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-1-シクロプロピルメチル-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピル-ピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-1-ブチル-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-1-ベンジル-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、

(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2, 3-ジヒドロキシプロブ-1-イル)ピロリジン、

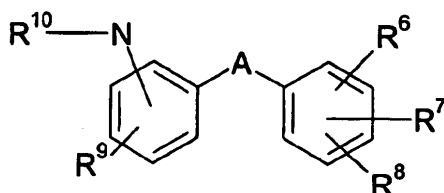
(2 S, 3 S, 4 S)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1, 3-ジヒドロキシプロブ-2-イル)-ピロリジン、又は

(2 S, 3 S, 4 S)-1-(2-アミノエチル)-3, 4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジンである請求項 1 又は 16 に記載の方法。

【請求項 49】

早期心疾患又は早期心循環器疾患を治療する方法において、一般式 (II)

【化 3】



(II)

(上式中、

A は -O-、-S-、>SO、>SO₂、>CO、>CR^{1 1}R^{1 2}、又は >NR^{1 3} であり、ここで

R^{1 1} 及び R^{1 2} は独立して水素、ヒドロキシ、-SH、ハロゲン、又は C₁₋₈-アルキルであり；

R^{1 3} は水素、C₁₋₈-アルキル、-カルボニル-C₁₋₈-アルキル、又はフェニル-C₁₋₈-アルキルであり；

R⁶ 及び R⁷ は互いに独立して水素、CN、-C(O)NR^{1 4}R^{1 5}、-COOH、-PO(OH)₂、-SO₂OH、テトラゾール、1-ヒドロキシ-1,2-ジアゾール、1-ヒドロキシトリアゾール、1-ヒドロキシイミダゾール、2-ヒドロキシトリアゾール、又は 1-ヒドロキシテトラゾールであり、ここで

R^{1 4} 及び R^{1 5} は互いに独立して水素、C₁₋₈-アルキル、アリール、フェニル-C₁₋₈-アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、OH、NH₂、NO₂、-NH(C₁₋₈-アルキル)、-N(C₁₋₈-アルキル)₂、-NHCO(C₁₋₈-アルキル)、C₁₋₈-アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、R^{1 4} 又は R^{1 5} が水素の場合、R^{1 4} 及び R^{1 5} の他方は -PO(OH)₂ 又は -

10

20

30

40

50

SO_2OH であり；

又は

R^6 及び R^7 は共同して無水物又はイミドを形成可能であり；

R^8 及び R^9 は互いに独立して C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SOR}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHCOR}^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ で置換されていてもよく；

又は

R^8 及び R^9 は互いに独立して水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SOR}^{16}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{COOR}^{16}$ 、 $-\text{CN}$ 、ヒドロキシ、 $-\text{OCOR}^{16}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHCOR}^{17}$ 、 $-\text{COC}_{1-8}$ -アルキル、 $-\text{CONR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{17}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル)、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{18} は $-\text{CO}-\text{R}^{18}$ 、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{18}$ 、又は $-\text{CS}-\text{R}^{18}$ であり、

ここで、 R^{18} はアリール、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケン、フェニル- C_{1-8} -アルキル、ヘテロアリール、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-\text{SH}$ 、 $-\text{SOR}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{19}$ 、 NO_2 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHCOR}^{20}$ 、 C_{1-8} -アルキル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、カルバモイル、 $-\text{CONR}^{19}\text{R}^{20}$ 、パーハロメチル、 $-\text{OCOR}^{19}$ 、 $-\text{CO}-\text{R}^{19}$ 、 $-\text{OR}^{19}$ 、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-\text{COOR}^{19}$ 、 $-\text{SO}_2\text{OH}$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NHCOR}^{20}$ 、 $-\text{CONHSO}_2\text{R}^{20}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NHR}^{20}$ 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、及びテトラゾールから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；ここで

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $-\text{NH}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル)、 $-\text{N}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル) $_2$ 、 $-\text{NHCO}(\text{C}_{1-8}$ -アルキル)、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 50】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が不整脈である請求項 49 又は 50 に記載の方法

【請求項 52】

患者が非糖尿病性患者である請求項 49 ないし 51 の何れか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 3】

治療が、一又は複数の異なる薬剤と組み合わせられる請求項 4 9 ないし 5 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 5 4】

上記異なる薬剤が、抗不整脈薬、抗糖尿病薬、肥満抑制薬、脂質調節薬、血圧降下薬及び骨粗鬆症薬からなる群から選択される請求項 5 3 に記載の方法。

【請求項 5 5】

抗不整脈薬がジゴキシンである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 6】

抗糖尿病薬がメトホルミンである請求項 5 4 に記載の方法。

10

【請求項 5 7】

血圧降下薬がアンギオテンシン転換酵素阻害剤である請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 5 8】

アンギオテンシン転換酵素阻害剤が、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

血圧降下薬がアンギオテンシン II 受容体拮抗薬、例えばロサルタンである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 0】

血圧降下薬が非サブタイプ選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 5 4 に記載の方法。

20

【請求項 6 1】

非サブタイプ選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストがプロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

血圧降下薬が選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 5 4 に記載の方法。

【請求項 6 3】

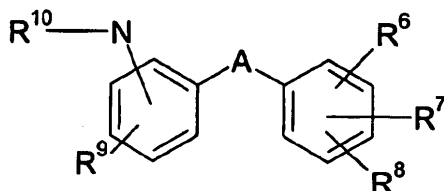
選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストがメトプロロール、アテノロール、エスモロール及びアセプトロールからなる群から選択される請求項 6 2 に記載の方法。

30

【請求項 6 4】

心臓移植に関連して移植された心臓の生存度を増大させ、移植された心臓のポンプ機能を改善し、移植された心臓のポンプの故障頻度を減少させ、又は多臓器不全の頻度を減少させる治療方法において、一般式 (I I)

【化 4】



(II)

40

(上式中、

A は -O-、-S-、>SO、>SO₂、>CO、>CR^{1 1}R^{1 2}、又は >NR^{1 3} であり、ここで

R^{1 1} 及び R^{1 2} は独立して水素、ヒドロキシ、-SH、ハロゲン、又は C₁-₈-アルキルであり；

R^{1 3} は水素、C₁-₈-アルキル、-カルボニル-C₁-₈-アルキル、又はフェニル-

50

C_{1-8} -アルキルであり；

R^6 及び R^7 は互いに独立して水素、 CN 、 $-C(O)NR^{14}R^{15}$ 、 $-COOH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-SO_2OH$ 、テトラゾール、1-ヒドロキシ-1,2-ジアゾール、1-ヒドロキシトリアゾール、1-ヒドロキシイミダゾール、2-ヒドロキシトリアゾール、又は1-ヒドロキシテトラゾールであり、ここで

R^{14} 及び R^{15} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-8}$ -アルキル) $_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}$ -アルキル)、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、 R^{14} 又は R^{15} が水素の場合、 R^{14} 及び R^{15} の他方は $-PO(OH)_2$ 又は $-SO_2OH$ であり；

又は

R^6 及び R^7 は共同して無水物又はイミドを形成可能であり；

R^8 及び R^9 は互いに独立して C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $-CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；

又は

R^8 及び R^9 は互いに独立して水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-8}$ -アルキル) $_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}$ -アルキル)、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} は $-CO-R^{18}$ 、 $-CH_2-R^{18}$ 、又は $-CS-R^{18}$ であり、

ここで、 R^{18} はアリール、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケン、フェニル- C_{1-8} -アルキル、ヘテロアリール、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 C_{1-8} -アルキル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、カルバモイル、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、パーハロメチル、 $-OCOR^{19}$ 、 $-CO-R^{19}$ 、 $-OR^{19}$ 、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-COOR^{19}$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 $-CONHSO_2R^{20}$ 、 $-SO_2NHR^{20}$ 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、及びテトラゾールから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；ここで

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、 OH 、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}$ -アルキル)、 $-N(C_{1-8}$ -アルキル) $_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}$ -アルキル)、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

10

20

30

40

50

【請求項 65】

A が -O- 又は -S- である請求項 49 ないし 64 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 66】

R^6 及び R^7 が共に -COOH 又は CN であるか、又は

R^6 及び R^7 が共同してイミドを形成する請求項 49 ないし 65 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 67】

R^8 が水素である請求項 49 ないし 66 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 68】

R^{16} 及び R^{17} が互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである請求項 49 ないし 67 の何れか一項に記載の方法。 10

【請求項 69】

R^{10} は -CO- R^{18} であり、ここで R^{18} は上に定義した通りである請求項 49 ないし 68 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 70】

R^{18} は、ハロゲン、ヒドロキシ、-SH、-SOR¹⁹、-SO₂R¹⁹、NO₂、-NR¹⁹R²⁰、-NHCOR²⁰、 C_{1-8} -アルキル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、カルバモイル、-CONR¹⁹R²⁰、パーハロメチル、-OCOR¹⁹、-CO-R¹⁹、-OR¹⁹、 C_{1-8} -アルキルチオ、-COOR¹⁹、-SO₂OH、-SO₂CH₃、-PO(OH)₂、-CN、-NHCOR²⁰、-CONHSO₂R²⁰、-SO₂NHR²⁰、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、及びテトラゾールから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリーールであり、ここで、 20

R^{19} 及び R^{20} は上に定義した通りである請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

R^{18} は、ハロゲン、-COOR¹²、NO₂、-SO₂CH₃、CN、 C_{1-8} -アルキル、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、-CO-R¹⁹、-NR¹⁹R²⁰、-NH-CO-R²⁰、及び -OR¹⁹ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリーールであり、ここで、

R^{19} 及び R^{20} は上に定義した通りである請求項 70 に記載の方法。

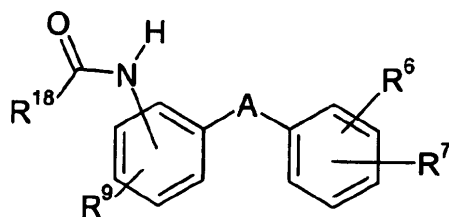
【請求項 72】 30

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである請求項 71 に記載の方法。

【請求項 73】

化合物が、治療を必要とする患者における早期心疾患又は早期心循環器疾患を治療するための医薬組成物の調製のための、一般式 (IIa)

【化 5】



(IIa)

40

(上式中、

A は -O- 又は -S- であり；

R^6 及び R^7 は双方とも -COOH 又は CN であるか、又は R^6 及び R^7 は共同してイミドを形成し；

R^9 は C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} - 50

シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルであり； R^{18} はハロゲン、 $-COOR^{19}$ 、 NO_2 、 $-SO_2CH_3$ 、 CN 、 C_{1-8} -アルキル、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-CO-R^{19}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NH-CO-R^{20}$ 、及び $-OR^{19}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリールであり、ここで

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものである請求項49ないし72の何れか一項に記載の方法。

【請求項74】

Aが-O-である請求項73に記載の方法。

【請求項75】

R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_3-8 -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである、請求項73又は74に記載の方法。

【請求項76】

R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_3-8 -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONH_2$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCO H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールである請求項73又は74に記載の方法。

【請求項77】

R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_3-8 -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONH_2$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、ト

10

20

30

40

50

リフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCO H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 $-CO-C_{1-8}$ -アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールである請求項 75 又は 76 に記載の方法。

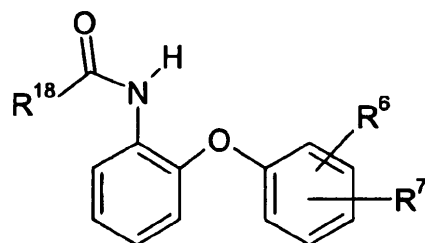
【請求項 78】

R^9 が水素である請求項 73 ないし 77 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 79】

化合物が一般式 (IIb)

【化 6】



(IIb)

10

(上式中、 R^6 、 R^7 及び R^{18} は請求項 73 に記載の通りである) のものである請求項 73 に記載の方法。

20

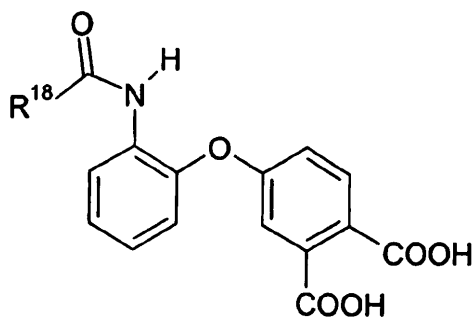
【請求項 80】

R^6 及び R^7 が双方とも $-COOH$ である請求項 73 ないし 79 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 81】

化合物が一般式 (IIc)

【化 7】



(IIc)

30

(上式中、 R^{18} は請求項 73 に記載の通りである) のものである請求項 73 に記載の方法。

【請求項 82】

R^{18} が、ハロゲン、 $COOR^{19}$ 、 NO_2 、 $-SO_2CH_3$ 、 CN 、 C_{1-8} -アルキル、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-CO-R^{19}$ 、 $-NR^{19}N^{20}$ 、 $-NH-CO-R^{20}$ 、及び $-OR^{19}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、

40

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである請求項 73 ないし 81 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 83】

R^{18} は置換されており、その置換基の一つが NO_2 である請求項 73 ないし 82 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 84】

50

R¹⁸ は置換されており、その置換基の一つがメチル、tert-ブチル、イソプロピル、ペンチル、又はヘプチルである請求項 73 ないし 83 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 85】

R¹⁸ は置換されており、その置換基の一つがトリフルオロメチルである請求項 73 ないし 84 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 86】

R¹⁸ は置換されており、その置換基の一つがメトキシ又はエトキシである請求項 73 ないし 85 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 87】

R¹⁸ は置換されており、その置換基の一つがトリフルオロメトキシである請求項 73 ないし 86 の何れか一項に記載の方法。 10

【請求項 88】

R¹⁸ は置換されており、その置換基の一つがメチルチオである請求項 73 ないし 86 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 89】

一般式 (I I) の化合物が、

- 4-[2-(3-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-ジメチルアミノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-ヨードベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-ヨードベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、 20
 4-[2-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(2-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-アセチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-アセチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-プロモベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-プロモベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、 30
 4-[2-(3-クロロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(2,3-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(2,4-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(2,4-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(2,5-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(2,5-ジフルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(4-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-(2-ベンゾイルアミノフェノキシ)フタル酸、 40
 4-(2-ベンゾイルアミノフェノキシ)フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-メチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-メチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-シアノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-シアノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-アミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-アミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 、
 N-[2-(1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イルオキシ)フェニル]-3-ニトロベンズアミド、 50

- 4-[2-(3-アミノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-アミノベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェニルスルフェニル]フタル酸、
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェニルスルフェニル]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-(4-ヨードベンゾイルアミノ)-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、 10
 4-[4-(4-ヨードベンゾイルアミノ)-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-メトキシカルボニル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-アセチルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-アセチルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[5-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、 20
 4-[5-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-ブromo-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-ブromo-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-ベンゾイルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-ベンゾイルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-シアノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-シアノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル 30
 4-[4-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[4-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[4-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[5-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[5-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル 40
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-4-トリフルオロメチルフェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-4-トリフルオロメチルフェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2,4-ビス-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2,4-ビス-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、 50

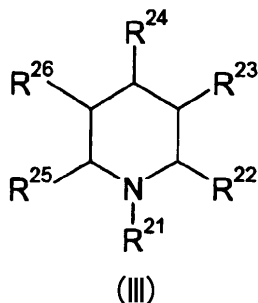
4-[2-(3-ニトロベンジルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-ニトロベンジルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、
 4-[2-(3-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、
 4-[2-(3-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエス
 テル、
 4-[2-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、又は
 4-[2-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル
 である請求項 49 又は 64 に記載の方法。

【請求項 90】

早期心疾患又は早期心循環器疾患を治療する方法において、一般式 (III)

10

【化 8】



20

(上式中、

R^{21} は、水素、単糖部分又はアルキルで、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものであり、

又は

R^{21} は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい 2 つのアルキル基を含む第 4 級アンモニウム塩基イオン残基であり；

30

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、N,N,N-トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アルケニル、フェニル又はアルキルフェニルであり；

R^{26} は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニル又はメチルであり；

40

但し、該化合物は少なくとも 2 の遊離の又は保護されたヒドロキシル基を含む)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項 91】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行(閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される

50

請求項 9 0 に記載の方法。

【請求項 9 2】

上記早期心疾患又は早期心循環器疾患が不整脈である請求項 9 0 又は 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

患者が非糖尿病性患者である請求項 9 0 ないし 9 2 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 9 4】

治療が、一又は複数の更なる薬剤と組み合わせられる請求項 9 0 ないし 9 3 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 9 5】

上記更なる薬剤が、抗不整脈薬、抗糖尿病薬、肥満抑制薬、脂質調節薬、血圧降下薬及び骨粗鬆症薬からなる群から選択される請求項 9 4 に記載の方法。

【請求項 9 6】

抗不整脈薬がジゴキシンである請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

抗糖尿病薬がメトホルミンである請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 8】

血圧降下薬がアンギオテンシン転換酵素阻害剤である請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 9】

アンギオテンシン転換酵素阻害剤が、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール、リスノプロール、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される請求項 9 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

血圧降下薬がアンギオテンシン II 受容体拮抗薬、例えばロサルタンである請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】

血圧降下薬が非サブタイプ選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

非サブタイプ選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストがプロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

血圧降下薬が選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストである請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストがメトプロロール、アテノロール、エスモロール及びアセプトロールからなる群から選択される請求項 1 0 3 に記載の方法。

【請求項 1 0 5】

心臓移植に関連して移植された心臓の生存度を増大させ、移植された心臓のポンプ機能を改善し、移植された心臓のポンプの故障頻度を減少させ、又は多臓器不全の頻度を減少させる治療方法において、一般式 (I I I)

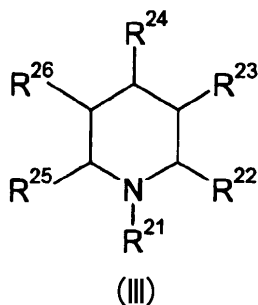
10

20

30

40

【化 9】



10

(上式中、

R^{21} は、水素、単糖部分又はアルキルで、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものであり、

又は

R^{21} は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい2つのアルキル基を含む第4級アンモニウム塩基イオン残基であり；

20

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 N,N -ジアルキルアミノ、 N,N,N -トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アルケニル、フェニル又はアルキルフェニルであり；

R^{26} は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニル又はメチルであり；

30

但し、該化合物は少なくとも2の遊離の又は保護されたヒドロキシル基を含む)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合体を含むものの有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法。

【請求項106】

化合物が、3,4-ジヒドロキシ-5-メチルピペリジン、(3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、及び3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン；及びその塩とは異なる請求項90ないし105の何れか一項に記載の方法。

40

【請求項107】

R^{21} が、水素、単糖部分又は C_{1-6} -アルキルで、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものである請求項90ないし106の何れか一項に記載の方法。

【請求項108】

R^{21} が水素、単糖部分又はアルキルである請求項90ないし106の何れか一項に記載の方法。

50

【請求項 109】

$R^{2,1}$ が、水素、単糖部分又は C_{1-6} -アルキルである請求項 107 又は 108 に記載の方法。

【請求項 110】

$R^{2,1}$ が水素、単糖部分又はメチルである請求項 109 に記載の方法。

【請求項 111】

$R^{2,1}$ は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい 2 つの C_{1-6} -アルキル基を含む第 4 級アンモニウム塩基イオン残基である請求項 90 ないし 106 の何れか一項に記載の方法。

10

【請求項 112】

$R^{2,1}$ が、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ジアルキルアンモニウムイオンである請求項 90 ないし 106 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 113】

$R^{2,1}$ が、隣接窒素原子と共同して、ジ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオンである請求項 111 又は 112 に記載の方法。

【請求項 114】

$R^{2,1}$ が、隣接窒素原子と共同して、ジメチルアンモニウムイオンである請求項 113 に記載の方法。

20

【請求項 115】

$R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{2,4}$ 及び $R^{2,5}$ が、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、 C_{1-6} -アシルアミノ、N,N-ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、N,N,N-トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル又は C_{1-6} -アルキルフェニルである請求項 90 ないし 114 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 116】

$R^{2,2}$ が水素である請求項 90 ないし 115 の何れか一項に記載の方法。

30

【請求項 117】

$R^{2,3}$ がヒドロキシ、ハロゲン又はベンジルオキシである請求項 90 ないし 116 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 118】

$R^{2,3}$ がヒドロキシ、フルオロ、クロロ又はベンジルオキシである請求項 117 に記載の方法。

【請求項 119】

$R^{2,4}$ がヒドロキシ又はハロゲンである請求項 90 ないし 118 の何れか一項に記載の方法。

40

【請求項 120】

$R^{2,4}$ がヒドロキシ、フルオロ、又はクロロである請求項 119 に記載の方法。

【請求項 121】

$R^{2,5}$ が水素である請求項 90 ないし 120 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 122】

$R^{2,6}$ は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいメチルである請求項 90 ないし 121 の何れか一項に記載の方法。

50

【請求項 1 2 3】

$R^{2,6}$ は、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニル又はメチルである請求項 9 0 ないし 1 2 1 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

$R^{2,6}$ は、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウム、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいメチルである請求項 1 2 2 又は 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

$R^{2,6}$ は、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、クロロメチル又はフェニルである請求項 1 2 3 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

上記化合物が少なくとも 2 つの遊離ヒドロキシル基を含む請求項 9 0 ないし 1 2 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

上記化合物が少なくとも 3 つの遊離の又は保護されたヒドロキシル基を含む請求項 9 0 ないし 1 2 5 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

上記化合物が少なくとも 3 つの遊離ヒドロキシル基を含む請求項 1 2 6 又は 1 2 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

遊離の又は保護されたヒドロキシル基が置換基 $R^{2,3}$ 、 $R^{2,4}$ 及び $R^{2,6}$ であるか、又は上記置換基中に存在する請求項 9 0 ないし 1 2 8 の何れか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

一般式 (I I I) の化合物が、
 (3 R , 4 R , 5 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 - ベンジルオキシ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン N - (7 - (メチル 6 , 7 - ジデオキシ - D - グルコ - ヘプトピラノシド))、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - メチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - エチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - プロピルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - イソプロピルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フェニルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - ヒドロキシエチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - フルオロメチルピペリジン、
 3 , 4 - ジヒドロキシ - 5 - クロロメチルピペリジン、
 3 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 - ヒドロキシ - 4 - フルオロ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 - ヒドロキシ - 4 - クロロ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 3 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、
 4 - ヒドロキシ - 5 - ヒドロキシメチルピペリジン、

10

20

30

40

50

N-メチル-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、又は
N,N-ジメチル-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジニウムクロライド
である請求項90又は105に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【発明の開示】

【0001】

本発明の分野

本発明は、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の投与による、例えば虚血性由来の、早期心疾患及び早期心循環器疾患の治療及び/又は予防のための方法に関する。

【0002】

本発明の背景

心疾患又は心循環器疾患、例えば左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈 (arrhythmia)、リズム異常 (cardiac dysrhythmia)、失神 (syncope)、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行 (閉塞性動脈硬化症)、拡張機能障害及び収縮機能障害は、工業化された世界において最もありふれた死亡原因となっている。

虚血の間、心筋の代謝は、正常酸素下での単鎖遊離脂肪酸及び乳酸塩の利用から細胞内グリコーゲンの一次的分解及び嫌氣的解糖まで変化し、乳酸塩の正味の生産を引き起こし間質pHを低下させる。冠動脈全閉塞に続く心筋内の劇的なpH減少は心臓電気伝導系とミオサイト内のイオンチャネル機能に深刻な変化を引き起こす。これらの変化が全体として不整脈の発生；特に緊急の介入 (除細動) がない場合、殆どの場合に患者に致命的である心室細動を引き起こし、不整脈の薬理的治療が発症直後に開始される。よって、このような疾患の死亡率を低減させるのに役立つ薬剤に対して緊急の需要がある。

【0003】

臨床的に許容されている抗不整脈剤は、心筋伝導及び/又は収縮細胞中のイオンチャネルとの相互作用を介して又は アドレナリン受容体との干渉によってその効果を作用させる。(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン及び関連化合物は選択的グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤であり、2型糖尿病の治療に対してノボ・ノルディスクA/Sの国際公開第97/09040号に開示されている。ノボ・ノルディスクA/Sの国際公開第95/24391号及び国際公開第01/23347号は、2型糖尿病の治療に使用することができる他のグループのグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を開示している。これらの化合物は心臓の電気伝導系の妨害とは関連しておらず、よって、独自の不整脈潜在的又はリドカイン、アミオダロン及び他のI-IVクラスの抗不整脈薬のような今日臨床治療に使用されている他の既知の抗不整脈剤のような他の心血管作用を伴わない。

【0004】

ファイザー社の国際公開第96/39384号は、高血糖症、糖尿病、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症、高インシュリン血症、高血圧症、高脂質血症及び心筋虚血を治療するためのあるクラスのグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用に関する。

ファイザー社の特許出願AU200116399は、糖尿病性心筋症に罹っているかその危険にさらされている患者に治療的有効量のグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤を投与することを含む糖尿病性心筋症を治療する方法に関する。

ファイザー社の特許出願EP0846464は虚血又は低酸素症から生じる非心臓組織損傷を低減させるための医薬の製造のためのグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用に関してしている。

【0005】

本発明の概要

本発明の一目的は、例えば虚血性由来の、早期心疾患又は早期心循環器疾患、例えば左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心

10

20

30

40

50

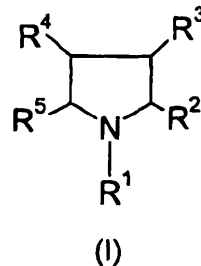
不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害の治療と予防に効果的に使用できる化合物を提供することにある。

本発明の他の目的は心臓移植の成功率を改善するのに効果的に使用できる化合物を提供することにある。

【0006】

一実施態様では、本発明は、一般式（I）

【化1】



10

（上式中、

R^1 は水素、アシル、アルケニル、シクロアルキル又はアルキルで、一又は複数の次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、ハロゲン、シクロアルキル、置換されていてもよいフェニル又はアルコキシカルボニルで置換されていてもよいものであり；

20

R^2 は水素又はアルキルであり；

R^3 と R^4 は、同一か異なり、互いに独立であり、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノで、アルキル又はアラキルで置換されていてもよいものであり；

R^5 はヒドロキシ、ハロゲン、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ又はメルカプトで置換されたアルキルである）

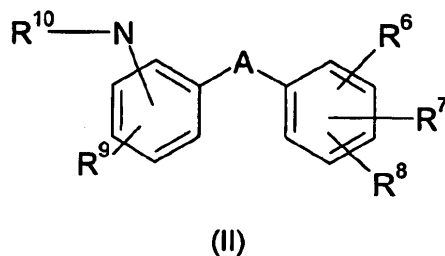
の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの、治療を必要とする患者における早期心疾患又は早期心循環器疾患の治療のための医薬組成物の調製における使用を提供する。

【0007】

他の実施態様では、本発明は、一般式（II）

30

【化2】



40

（上式中、

A は -O-、-S-、>SO、>SO₂、>CO、>CR^{1 1}R^{1 2}、又は >NR^{1 3} であり、ここで

$R^{1 1}$ 及び $R^{1 2}$ は独立して水素、ヒドロキシ、-SH、ハロゲン、又は C₁-₈-アルキルであり；

$R^{1 3}$ は水素、C₁-₈-アルキル、-カルボニル-C₁-₈-アルキル、又はフェニル-C₁-₈-アルキルであり；

R^6 及び R^7 は互いに独立して水素、CN、-C(O)NR^{1 4}R^{1 5}、-COOH、-PO(OH)₂、-SO₂OH、テトラゾール、1-ヒドロキシ-1,2-ジアゾール、1-ヒドロキシトリアゾール、1-ヒドロキシイミダゾール、2-ヒドロキシトリアゾール、又は1-ヒドロキシテトラゾールであり、ここで

50

R^{14} 及び R^{15} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 $-N(C_{1-8}\text{-アルキル})_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

但し、 R^{14} 又は R^{15} が水素の場合、 R^{14} 及び R^{15} の他方は $-PO(OH)_2$ 又は $-SO_2OH$ であり；

又は

R^6 及び R^7 は共同して無水物又はイミドを形成可能であり；

R^8 及び R^9 は互いに独立して C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；

又は

R^8 及び R^9 は互いに独立して水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}\text{-アルキル}$ 、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリール、ヘテロアリール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 $-N(C_{1-8}\text{-アルキル})_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；

R^{10} は $-CO-R^{18}$ 、 $-CH_2-R^{18}$ 、又は $-CS-R^{18}$ であり、

ここで、 R^{18} はアリール、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケン、フェニル- C_{1-8} -アルキル、ヘテロアリール、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{19}$ 、 $-SO_2R^{19}$ 、 NO_2 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 C_{1-8} -アルキル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、カルバモイル、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、パーハロメチル、 $-OCOR^{19}$ 、 $-CO-R^{19}$ 、 $-OR^{19}$ 、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-COOR^{19}$ 、 $-SO_2OH$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-CN$ 、 $-NHCOR^{20}$ 、 $-CONHSO_2R^{20}$ 、 $-SO_2NHR^{20}$ 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、及びテトラゾールから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよく；ここで

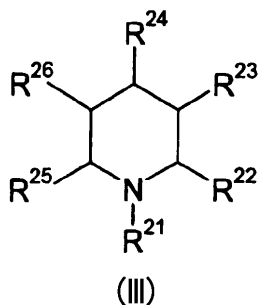
R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素、 C_{1-8} -アルキル、アリール、フェニル- C_{1-8} -アルキル、又はヘテロアリールであって、それぞれはハロゲン、OH、 NH_2 、 NO_2 、 $-NH(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 $-N(C_{1-8}\text{-アルキル})_2$ 、 $-NHCO(C_{1-8}\text{-アルキル})$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、及びトリフルオロメトキシから選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよい)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの、治療を必要とする患者における早期心疾患又は早期心循環器疾患の治療のための医薬組成物の調製における使用を提供する。

【0008】

他の実施態様では、本発明は、一般式 (III)

【化3】



10

(上式中、

R^{21} は、水素、単糖部分又はアルキルで、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものであり、

又は

R^{21} は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい2つのアルキル基を含む第4級アンモニウム塩基イオン残基であり；

20

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、アシルアミノ、 N,N -ジアルキルアミノ、 N,N,N -トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、アルキルチオ、アルケニル、フェニル又はアルキルフェニルであり；

R^{26} は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニル又はメチルであり；

30

但し、該化合物は少なくとも2の遊離の又は保護されたヒドロキシル基を含む)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合物を含むものの、治療を必要とする患者における早期心疾患又は早期心循環器疾患の治療のための医薬組成物の調製における使用を提供する。

これらの実施態様の更なる実施態様は特許請求の範囲から明らかである。

【0009】

定義

上記の構造式及び本明細書を通して、次の用語は、以下に示される意味を有する：

「ハロゲン」は、F、Cl、Br又はIからなる群から選択される原子を意味する。

40

この構造のプレフィックス(添字)の使用： C_{x-y} -アルキル、 C_{x-y} -アルケニル、 C_{x-y} -アルキニル、 C_{x-y} -シクロアルキル又 C_{x-y} -シクロアルキル- C_{x-y} -アルケニル-は、 x から y の炭素原子を有する標記した基を意味する。

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルキル」との用語は、例えば1から10個の炭素原子を有する直鎖又は分枝鎖の飽和一価炭化水素基、例えば、 C_{1-8} -アルキルを意味する。典型的な C_{1-8} -アルキル基には、これらに限られないが、例えば、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、 n -ペンチル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、4-メチルペンチル、ネオペンチル、 n -ペンチル、 n -ヘキシル、1,2-ジメチルプロピル、2,2-ジメチルプロピル、1,2,2-トリメチルプロピルなどが含まれる。またここで使用される場合の「

50

C₁₋₈-アルキル」との用語には、2級C₃₋₈-アルキル及び3級C₄₋₈-アルキルが含まれる。

【0010】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルケニル」との用語は、2から10個の炭素原子と少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素基、例えばC₂₋₈-アルケニルを意味する。典型的なC₂₋₈-アルケニル基には、これらに限られないが、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、イソ-プロペニル、1,3-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニルなどが含まれる。

10

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルキニル」との用語は、2から10個の炭素原子と少なくとも1個の三重炭素-炭素結合を有する直鎖又は分枝鎖の一価炭化水素基、例えば、C₂₋₈-アルキニルを意味する。典型的なC₂₋₈-アルキニル基には、これらに限られないが、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、5-ヘキシニル、2,4-ヘキサジエニルなどが含まれる。

【0011】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「シクロアルキル」との用語は、3から12個の炭素原子と場合によって1個又は複数個の不飽和を有する非芳香族の一価炭化水素基、例えば、C₃₋₈-シクロアルキルを意味する。典型的なC₃₋₈-シクロアルキル基には、これらに限られないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、シクロオクチルなどが含まれる。

20

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルコキシ」との用語は、R^aが上述のアルキルである一価の基R^aO-を意味し、例えば、C₁₋₈-アルキルでは、C₁₋₈-アルコキシになる。典型的なC₁₋₈-アルコキシ基には、これらに限られないが、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、ヘキソキシ、イソヘキソキシなどが含まれる。

30

【0012】

ここで使用される場合の「アルコキシカルボニル」との用語は、R^aが上述のアルキルである一価の基R^aOC(O)-、例えば、C₁₋₈-アルコキシカルボニルを意味する。典型的なC₁₋₈-アルコキシカルボニル基には、これらに限られないが、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、3-メチルブトキシカルボニル、n-ヘキソキシカルボニルなどが含まれる。

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アリール」との用語は、少なくとも1個の芳香族環を含み、例えば6から20員、たとえば6から13員の原子を有する炭素環芳香族環基又は芳香族環系基を意味し、例えばフェニル、ピフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナンスレニル、フルオレニル、インデニル、ペントレニル、アズレニル、ピフェニレニル、5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル、10,11-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[a,d]シクロヘプテン-5-イル等々である。またアリールには、上に列挙された炭素環系の部分的に水素化された誘導体も含むことが意図される。そのような部分的に水素化された誘導体の非限定的な例は1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,4-ジヒドロナフチル等々である。

40

【0013】

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「ヘテロアリール」との用語は、窒素、酸素又はイオウヘテロ原子から選択される一又は複数のヘテロ原子を含む、例えば5から7員の原子を有する芳香環基、又は例えば7から18員の原子を有する芳香環系基を

50

意味し、ここで、N-オキシド及びイオウモノオキシド及びイオウジオキシドは、許容できる複素芳香族置換基であり、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、1,2,3-トリアジニル、1,2,4-トリアジニル、1,3,5-トリアジニル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、チアジアジニル、インドリル、イソインドリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ナフトチエニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、プリニル、キナゾリニル、キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、カルバゾリル、アゼピニル、ジアゼピニル、アクリジニル、ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル、10,11-ジヒドロ-ジベンゾ[b, f]アゼピン-5-イル等々である。またヘテロアリールには、上に列挙された複素環系の部分的に水素化された誘導体も含まれることが意図されている。このような部分的に水素化された誘導体の非限定的な例には2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ピロリニル、ピラゾリニル、インドリニル、オキサゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゼピニル等々が含まれる。

【0014】

ここで使用されるところの「アルキル」という用語は一価の基 R^a -アルキル-を意味し、ここで、 R^a はアリールである。アルキルの例はベンジルである。

ここで使用される場合の「カルバモイル」という用語は $NH_2C(O)$ -を意味する。

「パーハロメチル」との用語は、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、トリプロモメチル又はトリヨードメチルを意味する。

単独で又は組み合わせられてここで使用される場合の「アルキルチオ」との用語は、二価の硫黄原子を介して結合している上述のアルキル基を有し、その硫黄原子からその遊離の原子価結合を得ている直鎖又は分枝鎖の一価基、例えば、 C_{1-8} -アルキルチオを意味する。典型的な C_{1-8} -アルキルチオ基には、これらに限られないが、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオなどが含まれる。

ここで使用されるところの「メルカプト」との用語は置換基 HS -を意味する。

ここで使用される「アシル」との用語は、 R^a が水素、アルキル又はアリールである式 $R^a-C(O)$ -の基を意味する。

【0015】

ここで使用される場合、「置換されていてもよい」との用語は、該当する基が、非置換であるか、特定されている一又は複数の置換基で置換されていることを意味する。該当する基が、1個を超える置換基で置換されている場合、置換基は同じでも異なってもよい。

ここで使用される「治療」及び「治療すること」との用語は、疾病又は疾患のような症状と闘う目的で患者を管理及び手当てすることを意味する。この用語には、疾患、障害又は症状の進行の遅延化、症状及び合併症の緩和又は軽減、疾患の予防及び/又は疾患、障害又は症状の治癒又は除去並びに症状の予防のための、症状及び合併症を緩和又は軽減する活性化化合物の投与など、患者が患っている所定の症状のためのあらゆる範囲の治療が含まれることが意図され、ここで予防とは、疾病、症状又は疾患と闘う目的で患者の管理と手当てをすることと理解され、徴候又は合併症の発症を防ぐための活性化化合物の投与を含む。治療される患者は好ましくは哺乳動物、特にヒトである。

本発明の文脈において、「グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤」は、グリコーゲンホスホリラーゼ酵素を完全に又は部分的に阻害する、ペプチド及び非ペプチド化合物を含む任意の化合物を意味するものと理解される。

【0016】

本発明の説明

10

20

30

40

50

一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物はコントロールと比較して再灌流後に不整脈の時間を有意に減少させる。虚血誘導性不整脈を阻害するこれら化合物の可能性は、有利であり、臨床的に使用されるイオンチャンネル / アドレナリン受容体妨害抗不整脈剤と際立って対照的である非常に大きな心臓血管安全マージンを有する。危険にさらされている患者の慢性的治療法は通常の治療法よりもこれらの化合物を用いると潜在的により安全である。更に、一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物は筋肉細胞中におけるグルコースの取り込みに影響を及ぼさず、魅力的な毒性特性を有している。

一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物はまた虚血誘発梗塞の大きさの有意な低減を生じ、よって化合物は心臓保護効果を有する。

一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物はまた虚血の間に心臓組織中で代謝されるグリコーゲンの量を減少させ、これが式 (I)、(II) 又は (III) の化合物に心臓保護効果を付与する。

更に、一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物は筋肉細胞中におけるグルコースの取り込みに影響を及ぼさず、魅力的な毒性特性を有している。式 I の化合物が筋肉細胞中におけるグルコースの取り込みに影響を及ぼさないことは、それが患者に疲労と倦怠を生じるので、本発明の方法の特に有利な点であると思われる。患者にとって、特に慢性的な又は長期に続く治療中の患者にとって、疲労と倦怠は生活の質を深刻に減じる悪影響であろう。式 (I)、(II) 又は (III) の化合物が筋肉細胞中におけるグルコースの取り込みに影響を及ぼさないということは、一般に少ない副作用で、特に慢性的又は長期に続く治療において上記化合物の使用を可能にする。

【0017】

従って、一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物は、例えば虚血由来の、広範囲の心疾患又は心循環器疾患の治療と予防のための、並びに終末点が移植後の心臓の生存度の増大、消耗の低減、より良好なポンプ機能及び心臓ポンプ故障及び多臓器不全の頻度の減少にある心臓移植に関連した用途のための可能性のある薬剤である。

従って、本発明は、治療を必要とする患者における早期心疾患又は早期心循環器疾患の治療のための医薬組成物の調製における、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、例えば一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。早期心疾患又は早期心循環器疾患とは発作又は心筋梗塞の前の疾患段階を意味する。

本発明はまた治療を必要とする患者における心臓移植に関連した用途のための医薬組成物の調製における、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、例えば一般式 (I)、(II) 又は (III) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

一般式 (I) の化合物の合成は、出典明示によりここに取り込むノボ・ノルディスク A / S の国際公開第 97 / 09040 号に記載されている。

一実施態様では、式 (I) の化合物は少なくとも 2 つ又は少なくとも 3 つのヒドロキシル基を含む。

一実施態様では、式 (I) の化合物は、記号 R^3 と R^5 で表された 2 つの置換基が、5 員の窒素含有環によって形成される面の同じ側に位置し、 R^4 が 5 員の窒素含有環によって形成される面の反対側に位置する構造を有する。

【0018】

一実施態様では、 R^1 は、水素、又は次の基：ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、N-アルキルアミノ、N,N-ジアルキルアミノ、フェニル又はアルコキシカルボニルの一又は複数で置換されていてもよいアシル又はアルキルである。この実施態様では特に、 R^1 は、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、例えば置換されていてもよいメチルを表しうる。

一実施態様では、 R^1 は、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシ、トリフルオロアルキル及びシアノからなる群から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニル基で置換されている。

一実施態様では、 R^2 は水素又は C_{1-6} -アルキル、例えばメチルを表す。

10

20

30

40

50

一実施態様では、 R^3 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、例えばフルオロ、又はアミノを表す。

一実施態様では、 R^4 は水素、ヒドロキシ、ハロゲン、例えばフルオロ、又はアミノを表す。

一実施態様では、 R^5 は C_{1-6} -ヒドロキシアルキルのようなヒドロキシアルキル、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル又はヒドロキシプロピルを表す。

一実施態様では、 R^5 はベンジルオキシメチルを表す。

【0019】

本発明において使用される式 (I) の化合物の例は、

3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 3-4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、
 1-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピルピロリジン、
 1-ブチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピロリジン、
 1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1,3-ジヒドロキシプロプ-2-イル)ピロリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,3-ジヒドロキシプロプ-1-イル)ピロリジン、
 1-(2-アミノエチル)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 又はその光学異性体の何れかである。

【0020】

本発明に使用される式 (I) の化合物の特定の例は、

(2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、
 (2R,3R,4R)-1-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル
 ピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピルピロリジン、
 (2R,3R,4R)-1-ブチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,2,2-トリフルオ
 ロエチル)ピロリジン、
 (2R,3R,4R)-1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)
 ピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,3-ジヒドロキシ
 プロプ-1-イル)ピロリジン、
 (2R,3R,4R)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1,3-ジヒドロキシ
 プロプ-2-イル)ピロリジン、
 (2R,3R,4R)-1-(2-アミノエチル)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル
 ピロリジン、
 (2S,3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2S,3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-メチルピロリジン、
 (2S,3S,4S)-1-シクロプロピルメチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル
 ピロリジン、
 (2S,3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-プロピル-ピロリジン、
 (2S,3S,4S)-1-ブチル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2S,3S,4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,2,2-トリフルオ

10

20

30

40

50

ロエチル)ピロリジン、
 (2S, 3S, 4S)-1-ベンジル-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン、
 (2S, 3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2-ヒドロキシエチル)
 ピロリジン、
 (2S, 3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(2,3-ジヒドロキシプロ
 プ-1-イル)ピロリジン、
 (2S, 3S, 4S)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-1-(1,3-ジヒドロキシプロ
 プ-2-イル)-ピロリジン、又は
 (2S, 3S, 4S)-1-(2-アミノエチル)-3,4-ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-ピ
 ロリジンである。

10

【0021】

一般式(II)の化合物の合成は、出典明示によりここに取り込むノボ・ノルディスク
 A/Sの国際公開第01/23347号に記載されている。

一実施態様では、Aは-O-又は-S-を表す。

一実施態様では、R⁶及びR⁷は共に-COOH又はCNであるか、又はR⁶及びR⁷
 が共同してイミドを形成する。

一実施態様では、R⁸は水素である。

一実施態様では、R¹⁶及びR¹⁷は互いに独立して水素又はC₁₋₈-アルキルを表
 す。

一実施態様では、R¹⁰は-CO-R¹⁸である。この実施態様では特に、R¹⁸は、ハ
 ロゲン、ヒドロキシ、-SH、-SOR¹⁹、-SO₂R¹⁹、NO₂、-NR¹⁹R²⁰、
 -NHCOR²⁰、C₁₋₈-アルキル、C₁₋₈-アルコキシ、パーハロメトキシ、カル
 バモイル、-CONR¹⁹R²⁰、パーハロメチル、-OCOR¹⁹、-CO-R¹⁹、-O
 R¹⁹、C₁₋₈-アルキルチオ、-COOR¹⁹、-SO₂OH、-SO₂CH₃、-PO(
 OH)₂、-CN、-NHCOR²⁰、-CONHSO₂R²⁰、-SO₂NHR²⁰、C<sub>1
 -8</sub>-アルコキシカルボニル、及びテトラゾールから選択される一又は複数の置換基で置
 換されていてもよいアリアルを表す。この実施態様ではより特定的には、R¹⁸は、ハロ
 ゲン、-COOR¹²、NO₂、-SO₂CH₃、CN、C₁₋₈-アルキル、パーハロメ
 チル、C₁₋₈-アルコキシ、パーハロメトキシ、C₁₋₈-アルキルチオ、-CO-R¹⁹
 、-NR¹⁹R²⁰、-NH-CO-R²⁰、及び-OR¹⁹から選択される一又は複数の置
 換基で置換されていてもよいアリアルを表す。

20

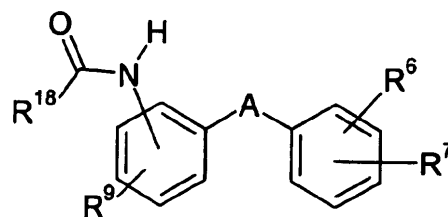
30

一実施態様では、R¹⁹及びR²⁰は互いに独立して水素又はC₁₋₈-アルキルであ
 る。

【0022】

一実施態様では、式(II)の化合物は、式(IIa)

【化4】



(IIa)

40

(上式中、

Aは-O-又は-S-であり；

R⁶及びR⁷は双方とも-COOH又はCNであるか、又はR⁶及びR⁷は共同してイミ
 ドを形成し；

R⁹はC₁₋₈-アルキル、C₂₋₈-アルケニル、C₂₋₈-アルキニル、又はC₃₋₈-

50

シクロアルキルであって、それぞれはハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $-CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、

R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルであり； R^{18} はハロゲン、 $-COOR^{19}$ 、 NO_2 、 $-SO_2CH_3$ 、 CN 、 C_{1-8} -アルキル、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-CO-R^{19}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NH-CO-R^{20}$ 、及び $-OR^{19}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいアリーールであり、ここで

R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩又は水和物又はプロドラッグで、光学又は幾何異性体又は互変異性形態又はその混合体を含むものによって表される。

【0023】

一実施態様は、Aが-O-である式(IIa)の化合物に関する。

一実施態様は、 R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $CONR^{16}R^{17}$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOR^{16}$ 、 $-SO_2R^{16}$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOR^{16}$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOR^{16}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHCOR^{17}$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-CONHSO_2R^{17}$ 、 $-SO_2NHR^{17}$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールであり、ここで、 R^{16} 及び R^{17} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである式(IIa)の化合物に関する。

【0024】

一実施態様は、 R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $-CONH_2$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 $-COC_{1-8}$ -アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、アリーール、ヘテロアリーール、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールである式(IIa)の化合物に関する。

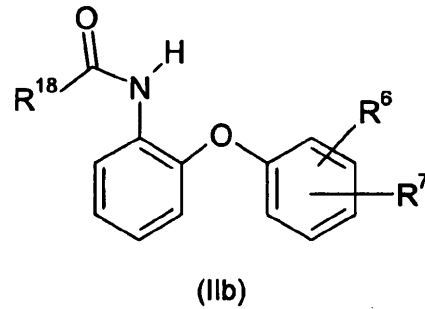
一実施態様は、 R^9 が、 C_{1-8} -アルキル、 C_{2-8} -アルケニル、 C_{2-8} -アルキニル、又は C_{3-8} -シクロアルキルであって、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 C_{1-8} -アルコキシ、 NO_2 、トリフルオロメトキシ、カルバモイル、又は $-CONH_2$ で置換されていてもよく；又は R^9 は水素、ハロゲン、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-SH$ 、 $-SOH$ 、 $-SO_2H$ 、トリフルオロメトキシ、 $-SO_2OH$ 、 $-PO(OH)_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、ヒドロキシ、 $-OCOH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCOH$ 、 $-CO-C_{1-8}$ -アルキル、 $-CONH_2$ 、 $-CONHSO_2H$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 NO_2 、 C_{1-8} -アルコキシカルボニル、 C_{1-8} -アルキルフェニル、又はテトラゾールである式(IIa)の化合物に関する。

一実施態様は、 R^9 が水素である式 (I I a) の化合物に関する。

【 0 0 2 5 】

一実施態様では、式 (I I) の化合物は、式 (I I b)

【 化 5 】

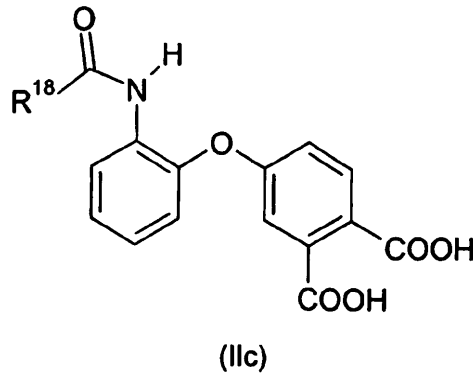


10

の化合物によって表される。

一実施態様は、 R^6 及び R^7 が双方とも $-COOH$ である式 (I I b) の化合物、特に式 (I I c)

【 化 6 】



20

の化合物に関する。

【 0 0 2 6 】

30

一実施態様は、 R^{18} が、ハロゲン、 $COOR^{19}$ 、 NO_2 、 $-SO_2CH_3$ 、 CN 、 C_{1-8} -アルキル、パーハロメチル、 C_{1-8} -アルコキシ、パーハロメトキシ、 C_{1-8} -アルキルチオ、 $-CO-R^{19}$ 、 $-NR^{19}N^{20}$ 、 $-NH-CO-R^{20}$ 、及び $-OR^{19}$ から選択される一又は複数の置換基で置換されていてもよいフェニルであり、ここで R^{19} 及び R^{20} は互いに独立して水素又は C_{1-8} -アルキルである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つが NO_2 である式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つがメチル、tert-ブチル、イソプロピル、ペンチル、又はヘプチルである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

40

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つがトリフルオロメチルである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つがメトキシ又はエトキシである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つがトリフルオロメトキシである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

一実施態様は、 R^{18} は置換されており、その置換基の一つがメチルチオである式 (I I a)、(I I b) 又は (I I c) の何れかに係る化合物に関する。

【 0 0 2 7 】

50

本発明において使用される式 (I I) の化合物の例は、

- 4 - [2 - (3 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - ジメチルアミノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - ヨードベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - ヨードベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (2 - フルオロ - 5 - トリフルオロメチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジ
 メチルエステル、
 4 - [2 - (2 - フルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (2 - フルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、 10
 4 - [2 - (3 - アセチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - アセチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - プロモベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - プロモベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - クロロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (2 , 3 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (2 , 4 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、 20
 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (2 , 5 - ジフルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (4 - フルオロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - (2 - ベンゾイルアミノフェノキシ) フタル酸、
 4 - (2 - ベンゾイルアミノフェノキシ) フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - メチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - メチルベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - シアノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - シアノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、 30
 4 - [4 - アミノ - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [4 - アミノ - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル
 、
 N - [2 - (1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イルオキシ) フェニ
 ル] - 3 - ニトロベンズアミド、
 4 - [2 - (3 - アミノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - アミノベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [4 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [4 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェニルスルフェニル] フタル酸、 40
 4 - [2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェニルスルフェニル] フタル酸ジメチルエステル
 、
 4 - [2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメチルエステル、
 4 - [4 - (4 - ヨードベンゾイルアミノ) - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタ
 ル酸、
 4 - [4 - (4 - ヨードベンゾイルアミノ) - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタ
 ル酸ジメチルエステル、
 4 - [4 - メトキシカルボニル - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸、
 4 - [4 - メトキシカルボニル - 2 - (3 - ニトロベンゾイルアミノ) フェノキシ] フタル酸ジメ 50

チルエステル、

4-[4-アセチルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-アセチルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチル
エステル、

4-[5-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[5-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[4-ブromo-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-ブromo-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[4-ベンゾイルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-ベンゾイルアミノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチ
ルエステル、

4-[4-シアノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-シアノ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[4-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[4-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[4-フルオロ-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[5-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[5-メチル-2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-4-トリフルオロメチルフェノキシ]フタル酸、

4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)-4-トリフルオロメチルフェノキシ]フタル酸ジメ
チルエステル、

4-[2,4-ビス-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[2,4-ビス-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、

4-[2-(3-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[2-(3-フルオロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、

4-[2-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[2-(3-トリフルオロメチルベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステ
ル、

4-[2-(3-ニトロベンジルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[2-(3-ニトロベンジルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル、

4-[2-(3-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、

4-[2-(3-トリフルオロメトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエス
テル、

4-[2-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸、又は

4-[2-(3-メトキシベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸ジメチルエステル

である。

【0028】

一般式(III)の化合物の合成は、出典明示によりここに取り込むノボ・ノルディス
クA/Sの国際公開第95/24391号に記載されている。

一実施態様では、 $R^{2,1}$ が、水素、単糖部分又は C_{1-6} -アルキルで、ヒドロキシ、
 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6}
-アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミ
ル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -ア

10

20

30

40

50

ルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいものを表す。

一実施態様では、 R^{21} が水素、単糖部分又はアルキル、例えばメチルのような C_{1-6} -アルキルを表す。

一実施態様では、 R^{21} は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよい2つの C_{1-6} -アルキル基を含む第4級アンモニウム塩基イオン残基である。

10

一実施態様では、 R^{21} は、ピペリジン核の隣接窒素原子と共同して、ジアルキルアンモニウムイオン、例えばジメチルアンモニウムイオンのようなジ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオンである。

【0029】

一実施態様では、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 及び R^{25} は、互いに独立して、水素、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、 C_{1-6} -アシルアミノ、N,N-ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、N,N,N-トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、ベンジルオキシ、メルカプト、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル又はアルキルフェニルを表す。

20

一実施態様では、 R^{22} は水素である。

一実施態様では、 R^{23} はヒドロキシ、ハロゲン、例えばフルオロもしくはクロロ、又はベンジルオキシを表す。

一実施態様では、 R^{24} はヒドロキシ又はハロゲン、例えばフルオロ又はクロロを表す。

一実施態様では、 R^{25} は水素である。

一実施態様では、 R^{26} は、アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、トリアルキルアンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、カルボキシアルキル、アルキルチオ、アルケニル、フェニル及びアルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいメチルを表す。

30

一実施態様では、 R^{26} は、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいフェニル又はメチルを表す。

【0030】

一実施態様では、 R^{26} は、 C_{1-6} -アルキル、ヒドロキシ、 C_{1-6} -ヒドロキシアルキル、ハロゲン、アミノ、 C_{1-6} -アルキルアミノ、ジ- C_{1-6} -アルキル-アミノ、トリ- C_{1-6} -アルキル-アンモニウムイオン、ニトロ、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} -カルボキシアルキル、 C_{1-6} -アルキルチオ、 C_{2-6} -アルケニル、フェニル及び C_{1-6} -アルキルフェニルから選択される一又は複数の基で置換されていてもよいメチルを表す。

40

R^{26} の特定の例には、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、エチル、プロピル、イソプロピル、フルオロメチル、クロロメチル及びフェニルが含まれる。

一実施態様では、式 (I I I) の化合物は、少なくとも2つの遊離ヒドロキシル基を含む。

一実施態様では、式 (I I I) の化合物は、少なくとも3つの遊離であっても又は保護

50

されていてもよいヒドロキシル基を含み、特に、上記遊離の又は保護されたヒドロキシル基は置換基 $R^{2,3}$ 、 $R^{2,4}$ 及び $R^{2,6}$ であるか、又は上記置換基中に存在する。

一実施態様では、式 I I の化合物は、3,4-ジヒドロキシ-5-メチルピペリジン、(3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、及び3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン；及びその塩とは異なる。

【0031】

本発明に使用される式 (I I I) の化合物の例は、

(3R,4R,5R)-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン N-(7-(メチル6,7-ジデオキシ-D-グルコ-ヘプトピラノシド))、
 3,4-ジヒドロキシ-5-メチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-エチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-プロピルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-フェニルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシエチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-フルオロメチルピペリジン、
 3,4-ジヒドロキシ-5-クロロメチルピペリジン、
 3-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3-ヒドロキシ-4-フルオロ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3-ヒドロキシ-4-クロロ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3-フルオロ-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 3-クロロ-4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 4-ヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、
 N-メチル-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジン、及び
 N,N-ジメチル-3,4-ジヒドロキシ-5-ヒドロキシメチルピペリジニウムクロライド
 である。

【0032】

本発明は、また、早期心疾患又は早期心循環器疾患を治療する方法において、式 (I)、(I I) 又は (I I I) の化合物の治療的有効量を、治療を必要とする患者に投与することを含んでなる方法を提供する。

一実施態様では、早期心疾患又は早期心循環器疾患は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される。

一実施態様では、早期心疾患又は早期心循環器疾患が不整脈である。

一実施態様では、患者は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される疾患に罹っている。

一実施態様では、患者は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される疾患に罹る危険にさらされている。

【0033】

一実施態様では、患者は、心筋梗塞、急性冠状動脈症候群、不安定狭心症、非Q波心臓壊死、Q波心筋梗塞及び発作後の病的状態からなる群から選択される疾患に罹る危険にさらされている。

一実施態様では、患者は非糖尿病性患者である。

一実施態様では、早期心疾患又は早期心循環器疾患は、左心室肥大、冠動脈疾患、本態性高血圧症、急性高血圧性緊急症、心筋ミオパチー、心不全、運動負荷試験、慢性心不全、不整脈、リズム異常、失神、動脈硬化症、穏やかな慢性心不全、狭心症、心臓バイパス再閉塞、間欠性跛行（閉塞性動脈硬化症）、拡張機能障害及び収縮機能障害からなる群から選択される。

一実施態様では、早期心疾患又は早期心循環器疾患が不整脈である。

10

一実施態様では、患者は非糖尿病性患者である。

【0034】

一実施態様では、治療は、一又は複数の更なる薬剤と組み合わせられる。

更なる実施態様では、上記更なる薬剤は、抗不整脈薬、抗糖尿病薬、肥満抑制薬、脂質調節薬、血圧降下薬及び骨粗鬆症薬からなる群から選択される。

一実施態様では、抗不整脈薬はジゴキシンである。

一実施態様では、抗糖尿病薬はメトホルミンである。

一実施態様では、血圧降下薬はアンギオテンシン転換酵素阻害剤である。

一実施態様では、アンギオテンシン転換酵素阻害剤は、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール（fosinoprol）、リスノプロール（lisinoprol）、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される。

20

一実施態様では、血圧降下薬はアンギオテンシンII受容体拮抗薬、例えばロサルタンである。

一実施態様では、血圧降下薬が非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストである。

一実施態様では、非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストがプロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される。

一実施態様では、血圧降下薬は選択的 β_1 アドレナリン作用アンタゴニストである。

一実施態様では、選択的 β_1 アドレナリン作用アンタゴニストはメトプロロール、アテノロール、エスモロール及びアセプトロールからなる群から選択される。

30

【0035】

本発明はまた例えば式(I)、(II)又は(III)の化合物のようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の薬学的に許容可能な塩を包含する。そのような塩には、薬学的に許容可能な酸付加塩、薬学的に許容可能な金属塩、アンモニウム塩及びアルキル化アンモニウム塩が含まれる。酸付加塩には、無機酸並びに有機酸の塩が含まれる。適切な無機酸の代表例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸等が含まれる。適切な有機酸の代表例には、ギ酸、酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ケイ皮酸、クエン酸、フマル酸、グリコール酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、シュウ酸、ピクリン酸、ピルビン酸、サリチル酸、コハク酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、酒石酸、アスコルビン酸、パモン酸、ピスマチレンサリチル酸、エタンジスルホン酸、グルコン酸、シトラコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、EDTA、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等が含まれる。更に、薬学的に許容可能な無機又は有機酸の付加塩の例には、J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2に列挙された薬学的に許容可能な塩が含まれる。金属塩の例には、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウムの塩等が含まれる。アンモニウム及びアルキル化アンモニウム塩の例には、アンモニウム、メチルアンモニウム、ジメチルアンモニウム、トリメチルアンモニウム、エチルアンモニウム、ヒドロキシエチルアンモニウム、ジエチルアンモニウム、ブチルアンモニウム、テトラメチルアンモニウムの塩等が含まれる。

40

【0036】

50

本発明は、また、薬理的物質を活性化させる前、投与時に代謝過程により化学的転換を受ける、本発明に係る化合物のプロドラッグも包含する。一般に、このようなプロドラッグは、本発明の化合物にインビボで容易に転換可能な、本発明の化合物の機能的誘導体である。適切なプロドラッグ誘導体を選択及び調製するための常套的手順は、例えば「Design of Prodrugs」H. Bundgaard編, Elsevier, 1985に記載されている。

式(I)、(II)及び(III)のエステル誘導体は好適なプロドラッグとなりうる。

投与経路は、活性化合物を適切な又は所望の作用部位、例えば経口、経鼻、口腔内、肺、経皮的又は非経口のような、任意の経路であってもよい。

【0037】

医薬組成物

本発明に使用される化合物は、単独で又は薬学的に許容できる担体又は賦形剤と組み合わせ、一回用量又は複数回用量で投与することができる。本発明による医薬組成物は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤、並びにRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20版 Gennaro編, Mack Publishing Co., Easton, PA, 2000に開示されているものなどの常法による他の知られている任意の他の既知のアジュバント及び賦形剤を用いて処方することができる。

医薬組成物は特に、経口、直腸、鼻、肺、局所(頬及び舌下を含む)、経皮、槽内、腹腔内、膻及び非経口(皮下、筋肉内、くも膜下、静脈内及び皮内)経路などの適切な経路による投与のために処方することができ、経口経路が好ましい。好ましい経路は、治療される患者の全般の状態及び年齢、治療される状態の性質及び選択された活性成分に依存することは理解されるであろう。

【0038】

経口投与のための医薬組成物には、硬質又は軟質カプセル、錠剤、トローチ、糖衣錠、丸薬、ロゼンジ、粉末及び顆粒などの固体の剤形が含まれる。適切ならば、これらは、腸溶コーティングなどのコーティングを用いて調製することもできるし、当技術分野でよく知られている方法による徐放又は持続放出などの活性成分の制御放出をもたらすように処方することもできる。

経口投与のための液体剤形には、溶液、エマルション、水性又は油性懸濁液、シロップ及びエリキシルが含まれる。

非経口投与のための医薬組成物には、無菌水性及び非水性の注入可能な溶液、分散液、懸濁液又はエマルション並びに使用前に無菌の注入可能な溶液又は分散液に再構成される無菌粉末が含まれる。デポー注入可能な処方物も本発明の範囲内であると考えられる。

他の適切な投与形態には、座薬、スプレー、軟膏、クリーム、ゲル、吸入薬、皮膚パッチ、インプラントなどが含まれる。

【0039】

典型的な経口用量は、1日当り約0.001から100mg/体重kg、好ましくは、1日当り約0.01から約50mg/体重kg、更に好ましくは、1日当り約0.05から約10mg/体重kgの範囲内であり、1から3回用量などの一又は複数回の用量で投与される。正確な用量は、投与の頻度及び方法、治療される患者の性別、年齢、体重及び全身状態、治療される状態の性質及び重症度並びに治療される随伴疾患及び当業者には明らかな他の因子に依存している。

製剤は、簡便には、当業者によく知られている単位剤形で提供することができる。1日に1から3回などの1日に一又は複数回経口投与するための通常単位剤形は、0.05から約1000mg、好ましくは約0.1から約500mg、更に好ましくは約0.5mgから約200mgを含有してよい。

静脈内、くも膜下、筋肉内及び同様の投与などの非経口経路では、通常、用量は、経口投与で使用される用量の約半分程度である。

【0040】

本発明の化合物を通常、遊離物質として、又は薬学的に許容できるその塩として利用す

10

20

30

40

50

る。例は、遊離塩基を利用することができる化合物の酸付加塩及び遊離酸を利用することができる化合物の塩基付加塩である。「薬学的に許容できる塩」との用語は、遊離塩基と適切な有機又は無機酸とを反応させる、又は酸と適切な有機又は無機塩基とを反応させることにより通常は調製される本発明の化合物の非毒性塩に関する。式(Ⅰ)又は(ⅠⅠ)の化合物のような本発明に使用される化合物が、遊離塩基を含む場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を化学当量の薬学的に許容できる酸で処理することによる慣用的方法で調製する。式(ⅠⅠ)の化合物のような本発明に使用される化合物が、遊離酸を含む場合、そのような塩は、化合物の溶液又は懸濁液を化学当量の薬学的に許容できる塩基で処理することによる慣用的方法で調製する。ヒドロキシ基を有する化合物の生理学的に許容できる塩には、ナトリウム又はアンモニウムイオンなどの適切なカチオンと組合された前記の化合物のアニオンが含まれる。薬学的に許容できない他の塩を、本発明の化合物を調製する際に使用することもでき、これらは、本発明の更なる態様である。

10

非経口投与では、無菌水性溶液、水性プロピレングリコール又は落花生油中の式(Ⅰ)の新規の化合物の溶液を使用することができる。このような水溶液は、必要ならば適切に緩衝されるべきであり、液体希釈剤は、十分な食塩水又はグルコースで等張性にされるべきである。水性溶液が、静脈内、筋肉内、皮下及び腹腔内投与に特に適している。使用される無菌水性媒体はすべて、当技術分野の専門家に知られている標準的な技術により容易に入手することができる。

【0041】

適切な薬剤担体には、不活性固体希釈剤又は充填剤、無菌水性溶液及び様々な有機溶媒が含まれる。固体担体の例は、ラクトース、石膏、スクロース、シクロデキストリン、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びセルロースの低級アルキルエーテルである。液体担体の例は、シロップ、落花生油、オリーブ油、リン脂質、脂肪酸、脂肪酸アミン、ポリオキシエチレン及び水である。同様に、担体又は希釈剤には、単独か、ろうと混合されているモノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの当技術分野で知られている徐放性物質が含まれる。本発明の新規の化合物と薬学的に許容できる担体とを組み合わせることにより生じさせた医薬組成物を次いで、開示された投与経路に適した様々な剤形で容易に投与することができる。処方物を簡便には、薬学分野で知られている方法により単位剤形の形態で提供することができる。

20

30

経口投与に適した本発明の処方物を、カプセル又は錠剤などの個別の単位として提供することができる。これらはそれぞれ、規定量の活性成分を含有し、適切な賦形剤を含有してもよい。さらに、経口利用可能な処方物は、粉末もしくは顆粒、水性もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液又は水中油型又は油中水型液体エマルションの形態であってもよい。

【0042】

経口使用が意図されている組成物は、任意の既知の方法により調製することができ、このような組成物は、薬学的に優れていて、快い製剤をもたらすための甘味剤、着香剤、着色剤及び防腐剤からなる群から選択される1種又は複数の薬剤を含有してもよい。錠剤は、錠剤の製造に適している非毒性の薬学的に許容できる賦形剤と混合された形態で活性成分を含有してもよい。これらの賦形剤は例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアラビアゴム；ならびに滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクであってよい。錠剤は、コーティングされていなくてもよいが、あるいは胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせるために既知の技術によりコーティングされて、長期間にわたる持続作用をもたらすようにしてもよい。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延物質を使用することができる。これらはさらに、出典明示により本明細書に取り込まれる米国特許第4356108号；同第4166452号及び同第4265874号明細書に記載されている技術によりコーティングして、制御放出の

40

50

ための浸透治療錠剤を形成してもよい。

【0043】

経口使用のための製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム又はカオリンと混合されている硬質ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えば、落花生油、流動パラフィン又はオリーブ油と混合されている軟質ゼラチンカプセルとして提供することもできる。

水性懸濁液は、水性懸濁液を製造するために適した賦形剤と混合されている活性化合物を含有してもよい。このような賦形剤は、懸濁剤、例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、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、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムであり；分散剤又は湿潤剤は、レシチンなどの天然に生じるリン脂質又は酸化アルキレンと脂肪酸との縮合生成物、例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン、又は酸化エチレンと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えば、ヘプタデカエチル・エネオキシセタノール、又は酸化エチレンと脂肪酸に由来する部分エステル及びヘキシトールとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート、又は酸化エチレンと脂肪酸に由来する部分エステル及びヘキシトール無水物との縮合生成物、例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。水性懸濁液はさらに、1種又は複数の着色剤、1種又は複数の着香剤及びスクロース又はサッカリンなどの1種又は複数の甘味剤を含有してもよい。

【0044】

油性懸濁液は、活性成分を植物油、例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油又はココナッツ油中に、又は流動パラフィンなどの鉱油に懸濁させることにより処方することができる。油性懸濁液は、増粘剤、例えば、蜜ろう、固形パラフィン又はセチルアルコールを含有してもよい。前記のような甘味剤及び着香剤を加えて、快い経口製剤を提供することもできる。これらの組成物は、アスコルビン酸などの酸化防止剤を加えることにより保存することもできる。

水に加えることにより水性分散液を調製するために適している分散性粉末及び顆粒は、分散剤又は湿潤剤、懸濁剤及び1種又は複数の防腐剤と混合されている活性化合物をもたらず。適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤は、既に前記したもので例示される。他の賦形剤、例えば、甘味剤、着香剤及び着色剤が存在してもよい。

本発明の医薬組成物は、水中油型エマルションの形態であってもよい。油相は、植物油、例えば、オリーブ油もしくは落花生油又は鉱油、例えば、流動パラフィン又はこれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、天然に生じるゴム、例えば、アラビアゴム又はトラガカントゴム、天然に生じるリン脂質、例えば、大豆、レシチンならびに脂肪酸及びヘキシトール無水物に由来するエステル又は部分エステル、例えば、モノオレイン酸ソルビタン及び前記の部分エステルと酸化エチレンとの縮合生成物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートであってもよい。エマルションはさらに、甘味剤及び着香剤を含有してもよい。

【0045】

シロップ及びエリキシルを、甘味剤、例えば、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール又はスクロースを用いて処方することができる。このような処方物は、粘滑薬、防腐剤及び着香剤及び着色剤を含有してもよい。医薬組成物は、無菌の注射可能な水性又は油性懸濁液の形態であってもよい。懸濁液は、前記の適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用する知られている方法に従って処方することができる。無菌の注入可能な製剤は、非毒性の非経口許容可能な希釈剤又は溶媒中の無菌の注入可能な溶液又は懸濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としてであってもよい。使用することができる許容可能なビヒクル及び溶媒は特に、水、リンガー液及び等張性塩化ナトリウム溶液である。加えて、無菌の不揮発性油が、溶媒又は懸濁媒体として慣用的に使用されている。このためには、合成モノ-又はジグリセリドを使用する無刺激性の不揮発性油を使用することができる。加えて、オレイン酸などの脂肪酸を、注入可能な製剤を調製する際に使用することができる。

10

20

30

40

50

組成物は、本発明の化合物を直腸投与するために座薬の形態であってもよい。これらの組成物は、薬物と、通常の温度では固体であるが、直腸温度では液体であり、したがって、直腸で溶けて薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することにより調製することができる。このような物質には例えば、カカオバター及びポリエチレングリコールが含まれる。

【0046】

局所使用では、本発明の化合物を含有するクリーム、軟膏、ゼリー、溶液又は懸濁液が考えられる。この外用薬では、局所外用薬に、口内洗剤及びうがい薬も含まれる。

本発明の化合物は、小さいユニラメラベシクル、大きなユニラメラベシクル及びマルチラメラベシクルなどのリポソーム輸送系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミン又はホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から生じさせることができる。

加えて、本発明の化合物のうちのいくつかは、水又は一般的な有機溶媒と共に溶媒和物を形成しうる。このような溶媒和物も、本発明の範囲内に包含される。

したがって、他の実施形態では、本発明の化合物又はその薬学的に許容できる塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ及び1種又は複数の薬学的に許容できる担体、賦形剤又は希釈剤を含有する医薬組成物を提供する。

固体担体を経口投与のために使用する場合には、製剤を造粒し、粉末又はペレット形態で硬質ゼラチンカプセル中に入れてもよいし、又はトローチ又は口ゼンジの形態としてもよい。固体担体の量は、幅広く変動するが、通常は、約25mgから約1gである。液体担体を使用する場合には、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル又は水性又は非水性液体分散液又は溶液などの無菌の注入可能な液体の形態であってもよい。

【0047】

常套的な造粒技術により調製することができる通常の錠剤は、次のものを含みうる：

コア：

(2R, 3R, 4R)-3,4ジヒドロキシ-2-

ヒドロキシメチルピロリジン

5.0mg

Lactosum Ph. Eur

67.8mg

微結晶性セルロース (Avicel)

31.4mg

Amberlite(登録商標)IRP88*

1.0mg

Magnesii stearas Ph. Eur.

適量

コーティング：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース

約9mg

Mywacett 9-40 T**

約0.9mg

* Polacrillin potassium NF, 錠剤崩壊剤, Rohm and Haas

** フィルムコーティングのための可塑剤として使用されるアシル化モノグリセリド

【0048】

所望される場合には、本発明に使用される医薬組成物は、前に記載したもののような更なる活性物質と組み合わせて本発明に使用される化合物を含有してもよい。

医薬組成物は、毎日一回から三回のように毎日又は複数回、あるいはデポー製剤の形態で毎週又は毎月のようにより長い間隔で、注入によって連続的に投与されてもよい。

一実施態様では、医薬組成物は急性的に又は例えば4週間以上のように1週以上の間、例えば6ヶ月以上の間のように3ヶ月以上の間、患者に投与される。

他の側面では、本発明は、一般式(I)、(II)又は(III)の化合物のようなグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の使用に関し、ここで一又は複数の更なる医薬薬剤が患者に投与される。これらの更なる医薬薬剤はグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤と同時に、別個に又は連続して投与されうる。

一実施態様では、上記更なる医薬薬剤は、抗不整脈薬、抗糖尿病薬、肥満抑制薬、脂質調節薬、血圧降下薬及び骨粗鬆症薬からなる群から選択される。

【0049】

10

20

30

40

50

関連する糖尿病薬には、インシュリン、メトホルミン、インシュリン類似体及び誘導体、例えば欧州特許0792290(ノボ・ノルディスクA/S)に開示されたもの、例えばN^{B 2 9}-テトラデカノイルdes(B30)ヒトインシュリン、欧州特許0214826及び欧州特許0705275(ノボ・ノルディスクA/S)、例えばAsp^{B 2 8}ヒトインシュリン、米国特許第5504188号(イーライリリー)、例えばLys^{B 2 8}Pro^{B 2 9}ヒトインシュリン、及び欧州特許0368187(アベンティス)、例えばLantus(登録商標)が含まれる。

抗不整脈剤はその作用機序に従って4種の主なグループに分類されることがよくある：ナトリウムチャンネル遮断、アドレナリン作動遮断、再分極延長、又はカルシウムチャンネル遮断である。最も一般的なものはジゴキシンであるが、アデノシン、アミダロン塩酸塩、アプリンジン、アテノロール、アトロピン硫酸塩、カルテオロール塩酸塩、セリプロロールhcl、ジソピラミド、塩化エドロホニウム、フェロジピン、フェンジリンhcl、リドイン塩酸塩、ロサルタンカリウム、メチプラノロール、メトプロロール、メトプロロールフマル酸塩、メトプロロール酒石酸塩、メキシレチン塩酸塩、ニコランジル、オキシプレノロール塩酸塩、フェニトイン、ピンドロール、プロカインアミド塩酸塩、プロパフェノン塩酸塩、プロプラノロール塩酸塩、キニジン亜硫酸水素塩、ソタロール塩酸塩、チモロール、チモロールマレイン酸塩、及びベラパミル塩酸塩もまた上述の一般式(I)、(II)又は(III)の化合物との併用が考慮される。

【0050】

経口的に活性な血糖降下剤は、好ましくは、イミダゾリン、スルホニル尿素、ビグアナイド、例えばメトホルミン、メグリチニド、オキサジアゾリジンジオン、チアゾリジンジオン、インシュリン感作物質、グルコシダーゼ阻害剤、カルシウムチャンネルオープナーのような細胞のATP依存性カリウムチャンネルに作用する薬剤、例えば国際公開第97/26265号、国際公開第99/03861号及び国際公開第00/37474号(ノボ・ノルディスクA/S)、又はミチグリニド、又はカリウムチャンネルブロッカー、例えばBTS-67582、ナテグリニド、グルカゴンアンタゴニスト、例えば国際公開第99/01423号及び国際公開第00/39088号(ノボ・ノルディスクA/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)、GLP-1アゴニスト、例えば国際公開第00/42026号(ノボ・ノルディスクA/S及びAgouron Pharmaceuticals, Inc.)、DPP-IV(ジペプチジルペプチダーゼ-IV)阻害剤、PTPase(プロテインチロシンホスファターゼ)阻害剤、糖新生及び/又はグリコーゲン分解の刺激に関連する肝酵素の阻害剤、グルコース取り込み調節剤、GSK-3(グリコーゲンシンターゼキナーゼ-3)阻害剤、脂質代謝を調節する化合物、例えば、抗高脂血症、食物取り込みを低下させる化合物、PPAR(ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体)及びRXR(レチノイドX受容体)アゴニスト、例えばALRT-268、LG-1268又はLG-1069を含む。

【0051】

関連した抗肥満剤には、CART(コカインアンフェタミン制御転写産物)アゴニスト、NPY(ニューロペプチドY)アンタゴニスト、MC4(メラノコルチン4)アゴニスト、MC3(メラノコルチン3)アゴニスト、オレキシンアンタゴニスト、TNF(腫瘍壊死因子)アゴニスト、CRF(コルチコトロピン放出因子)アゴニスト、CRFBP(コルチコトロピン放出因子結合タンパク質)アンタゴニスト、ウロコルチンアゴニスト、3アドレナリン作用アゴニスト、例えばCL-316243、AJ-9677、GW-0604、LY362884、LY377267又はAZ-40140、MSH(メラニン細胞刺激ホルモン)アゴニスト、MCH(メラニン細胞凝集ホルモン)アンタゴニスト、CCK(コレシストキニン)アゴニスト、セロトニン再取り込み阻害剤、例えばフルオキセチン、セロザット又はシタロプラム、セロトニン及びノルアドレナリン再取り込み阻害剤、混合セロトニン及びノルアドレナリン作用性化合物、5HT(セロトニン)アゴニスト、ボンベシンアゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、成長ホルモン、成長因子、例えばプロラクチン又は胎盤ラクタゲン、成長ホルモン放出化合物、TRH(甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン)アゴニスト、UCP2又は3(脱共役タンパク質2又は3)モジュレ

10

20

30

40

50

ーター、レプチンアゴニスト、D Aアゴニスト（プロモクリプチン、ドブレキシン(doprexin)）、リパーゼ/アミラーゼ阻害剤、PPAR（ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体）モジュレーター、RXR（レチノイドX受容体）モジュレーター、TRアゴニスト、AGRP（アグーチ関連タンパク質）阻害剤、オピオイドアンタゴニスト（例えばナルトレキソン）、H3ヒスタミンアンタゴニスト及び繊毛様神経栄養因子が含まれる。

【0052】

関連する脂質調節薬には、コレステラミン、コレステポール、クロフィブレート、ゲムフィブロジル、ロバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコール及びデキストロチロキシシンが含まれる。

一実施態様では、血圧降下薬はアンジオテンシン転換酵素阻害剤である。

一実施態様では、アンジオテンシン転換酵素阻害剤は、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプロール(fosinoprol)、リスノプロール(lisnoprool)、キナプリル、ラミプリル及びスピラプリルからなる群から選択される。

一実施態様では、血圧降下薬はアンジオテンシンII受容体拮抗薬、例えばロサルタンである。

一実施態様では、血圧降下薬は非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストである。

一実施態様では、非サブタイプ選択的 アドレナリン作用アンタゴニストがプロプラノロール、ナドロール、チモロール及びピンドロールからなる群から選択される。

一実施態様では、血圧降下薬は選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストである。

一実施態様では、選択的 α_1 アドレナリン作用アンタゴニストはメトプロロール、アテノロール、エスモロール及びアセプトロールからなる群から選択される。

【0053】

実施例 1

グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤の機能の特徴付け

Fosgerau等, Kinetic and functional characterization of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol. A potent inhibitor of glycogen phosphorylase with anti-hyperglycemic effect in ob/ob mice, Archives of Biochemistry and Biophysics 380, 274-284 (2000)は、出典明示によりその全体がここに取り込まれるが、与えられた化合物がグリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤であるかどうかを決定するためのアッセイを記述している。

結果：

ウサギ及びラットの心臓グリコーゲンホスホリラーゼは、グリコーゲン分解の方向に220 nMのIC50で(2R, 3R, 4R)-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジンによって阻害された。

【0054】

実施例 2

単離された灌流ウサギ心臓における虚血誘導不整脈に対する効果

該モデルは単離された灌流ウサギ心臓における虚血誘導不整脈に対する試験化合物の効果を評価する。

方法：

心臓をウサギから切除し、ECG及びMAP電極を装備したランゲンドルフ構成で大動脈カニューレを介して灌流した。灌流を30分の間、止めることによって全体的正常体温虚血を誘発した。30分後、心臓を再灌流し、不整脈の全期間を測定した。更に、ECG及び表面単相性活動電位(MAP)のスコアを付けて虚血損傷の重症度を記述した。

結果：

0.4 μ g/mlの(2R, 3R, 4R)-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジンが、再灌流後の平均不整脈長を18.0 \pm 5.6から0.0 \pm 0.0分(n=7)に減少させた。ECGスコアは2.4 \pm 0.2から0.7 \pm 0.3(n=7)に、MAPスコアは2.3 \pm 0.3から0.9 \pm 0.1(n=7)に減少させた。

0.4 μ g/mlの4-[2-(3-ニトロベンゾイルアミノ)フェノキシ]フタル酸が、再

10

20

30

40

50

灌流後の平均不整脈長を 21.7 ± 8.3 から 0.2 ± 0.2 ($n = 3$) に減少させた。

【0055】

実施例 3

一過性冠動脈閉塞により誘発された心筋梗塞の麻酔したウサギモデルにおける心臓保護効果の評価

方法：ウサギを麻酔し、酸素を富ませた空気で機械的に人工呼吸させた。開胸術を実施し、30分の間、左冠動脈を結紮することによって梗塞をつくり出した。30分後、2時間の間、心臓を再灌流した。心臓を興奮させランゲンドルフ様式で再灌流した。冠動脈を再開塞させ、心臓をインクで灌流し危険にさらされている領域を描写した。心臓を取り除き、2mmの切片に切断し、トリフェニルテトラゾリウムクロリドで染色した。危険にさらされている領域と梗塞サイズを面積測定法により決定した。

10

結果：

1日2回の 10 mg/kg の (2R, 3R, 4R)-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジンが、未処置のウサギと比較した場合に梗塞サイズを45%減少させた。

【0056】

実施例 4 虚血に続く心臓組織におけるグリコーゲン代謝の減少

方法：凍結固定した心臓サンプルのグリコーゲン量を、0.4NのKOH中で組織を煮沸させ、アミログリコシダーゼでグリコーゲンを引き続いて分解させた後に、グラム湿重量当たりのグリコシル単位の μmol として酵素的に決定した。

結果：

30分の全体的な虚血に罹った心臓では、グリコーゲン量は 15.6 ± 2.8 から 2.6 ± 0.8 まで ($n = 4$) 低減した。(2R, 3R, 4R)-3,4ジヒドロキシ-2-ヒドロキシメチルピロリジン ($0.4 \mu\text{g/ml}$) が存在すると、グリコーゲン量の減少は有意に少なくなった。つまり、 16.9 ± 1.5 から 6.9 ± 1.1 グリコシル単位/g湿重量になった。

20

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/DK 03/00695
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/40 A61K31/167 A61K31/445 A61P9/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K 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, WPI Data, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 998 463 A (HULIN BERNARD ET AL) 7 December 1999 (1999-12-07) claims	1-48
A	WO 00/47206 A (NOVONORDISK AS) 17 August 2000 (2000-08-17) the whole document	1-48
A	WO 97/09040 A (NOVONORDISK AS ;LUNDGREN KARSTEN (DK); JAKOBSEN PALLE (DK); KRISTI) 13 March 1997 (1997-03-13) the whole document	1-48
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"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. "G" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 23 February 2004		Date of mailing of the international search report 15. 06. 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gomez LAGERLÖF

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/DK 03/00695**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

1-48

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/ DK 03/00695

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. Claims: 1-48

directed to a method of treating an early cardiac or cardiovascular disease by administering to a patient an effective amount of a pyrrolidine derivative.

2. Claims: 49-89

directed to a method of treating an early cardiac or cardiovascular disease by administering to a patient an effective amount of a biphenyl derivative.

3. Claims: 90-130

directed to a method of treating an early cardiac or cardiovascular disease by administering to a patient an effective amount of a piperidine derivative.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/DK 03/00695

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5998463	A	07-12-1999	NONE	
WO 0047206	A	17-08-2000	AU 2535700 A WO 0047206 A1 EP 1150674 A1 JP 2002536410 T	29-08-2000 17-08-2000 07-11-2001 29-10-2002
WO 9709040	A	13-03-1997	AT 234092 T AU 724003 B2 AU 6785996 A CA 2235415 A1 CN 1202105 A CZ 9801203 A3 DE 69626660 D1 DE 69626660 T2 WO 9709040 A1 EP 1040827 A2 EP 0858335 A1 EP 0884050 A1 HU 9901132 A2 IL 124109 A JP 2000095686 A JP 3043430 B2 JP 11503762 T NO 982055 A US 6451836 B1 US 5854272 A	15-03-2003 07-09-2000 27-03-1997 13-03-1997 16-12-1998 16-12-1998 17-04-2003 21-08-2003 13-03-1997 04-10-2000 19-08-1998 16-12-1998 28-07-1999 31-10-2001 04-04-2000 22-05-2000 30-03-1999 06-05-1998 17-09-2002 29-12-1998

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 K 31/40 (2006.01)	A 6 1 K 31/40	
A 6 1 K 31/401 (2006.01)	A 6 1 K 31/401	
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	
A 6 1 K 31/58 (2006.01)	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/04	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3

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

(72) 発明者 ドラグステッド, ニルス
デンマーク国 ディーケー - 3 6 6 0 ステンレセ, スラグスルンデ, ヴェド ガデケレット
6

(72) 発明者 ニボーグ, ニエルス, クレステン, ベルグ
デンマーク国 ディーケー - 2 9 7 0 ヘスホルム, ヴェド ハイモセン 1 3 1

(72) 発明者 イヴェーセン, ラース
デンマーク国 ディーケー - 2 6 5 0 ヴイドヴレ, プランテヘルスヴェイ 1 6

(72) 発明者 クリスチアンセン, マリト
デンマーク国 ディーケー - 2 8 6 0 セボーグ, グスタヴ エスマンス アレ 2

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA02 MA17 MA22 MA28 MA37 MA52 MA55
MA63 NA05 NA14 NA15 ZA361 ZA421 ZA451 ZC202
4C086 AA01 AA02 BC07 BC10 BC21 DA12 MA02 MA03 MA17 MA22
MA28 MA37 MA52 MA55 MA63 MA66 NA05 NA14 NA15 ZA36
ZA42 ZA45 ZC20
4C206 AA01 AA02 FA17 FA19 HA10 MA02 MA03 MA37 MA42 MA48
MA57 MA72 MA75 MA83 MA86 NA05 NA14 NA15 ZA36 ZA42
ZA45