

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4402747号
(P4402747)

(45) 発行日 平成22年1月20日 (2010. 1. 20)

(24) 登録日 平成21年11月6日 (2009. 11. 6)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 333/34 (2006. 01)

A 6 1 P 9/10 (2006. 01)

A 6 1 P 9/12 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

C O 7 D 333/34

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/12

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 O 5

請求項の数 3 (全 13 頁)

(21) 出願番号 特願平9-29495
 (22) 出願日 平成9年2月14日 (1997. 2. 14)
 (65) 公開番号 特開平9-249660
 (43) 公開日 平成9年9月22日 (1997. 9. 22)
 審査請求日 平成16年1月22日 (2004. 1. 22)
 (31) 優先権主張番号 19605610:1
 (32) 優先日 平成8年2月15日 (1996. 2. 15)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者 590000145
 ヘキスト・ゲゼルシャフト・ミト・ベシュ
 レンクテル・ハフツング
 ドイツ連邦共和国、65926 フランク
 フルト・アム・マイン (番地なし)
 (74) 代理人 100127926
 弁理士 結田 純次
 (74) 代理人 100105290
 弁理士 三輪 昭次
 (74) 代理人 100140132
 弁理士 竹林 則幸
 (72) 発明者 ヤン・ローベルト・シユヴァルク
 ドイツ連邦共和国65929フランクフル
 ト・ローレライシュトラッセ63

最終頁に続く

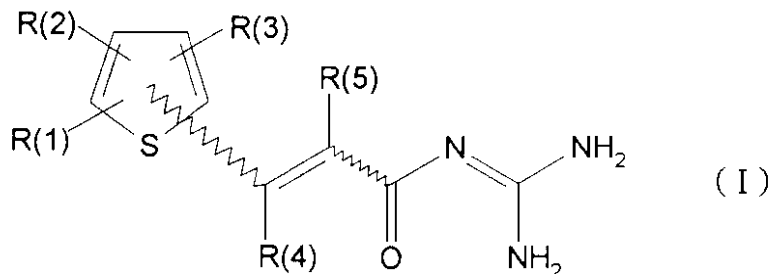
(54) 【発明の名称】 置換チオフェニルアルケニルカルボン酸グアニドおよびそれらの製造方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I)

【化 1】



10

〔式中：置換分 R (1)、R (2)および R (3)の少なくとも一つが R (31) S O_k - であり；
 ここで

k は 0 または 2 であり；

R (31) は、C H₃、C F₃、または置換されていないかもしくは F、C l、C F₃、メチ
 ルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルで
 あり；または

R (31) は N R (41) R (42) であり；

20

ここで R (41) および R (42) は、互いに独立して水素、C H₃ または C F₃ であるか、または

R (41) と R (42) は一緒になって C H₂ 基の一つが酸素、S、NH、N - C H₃ もしくは N - ベンジルで置換されていてよいメチレン基 4 ~ 5 個であり；

そして、他の置換分 R (1)、R (2) および R (3) はそれぞれの場合互いに独立して H、F、C l、C N、- O_{na} - C_{ma} H_{2ma+1} または - O_{ga} C_{ra} H_{2ra} R (10) であり；ここで

n a は 0 または 1 であり；

m a は 0、1、2、3 または 4 であり；

g a は 0 または 1 であり；

r a は 0 または 1 であり；

R (10) は、置換されていないか、もしくは F、C l、C F₃、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；

R (4) および R (5) は、互いに独立して水素、F、C l、C H₃ または C F₃ である } を有する置換チオフエニルアルケニルカルボン酸グアニジドまたはその医薬上許容し得る塩。

【請求項 2】

E - 3 - { 2 - (4 - メチルスルホニルチオフエニル) } プロペン酸グアニジド、

E - 3 - { 2 - (5 - メチルチオチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニジド

、

E - 3 - { 2 - (5 - メチルスルホニルチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニジド、

E - 3 - { 2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルチオチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニジド、および

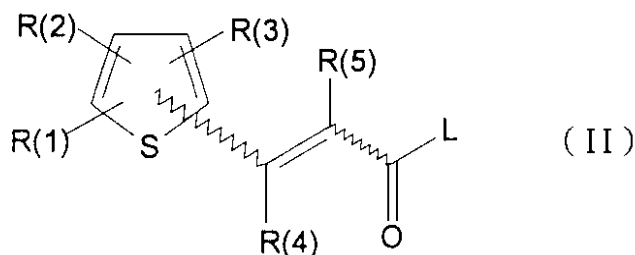
E - 3 - { 2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルスルホニルチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニジド

からなる群から選択される請求項 1 記載の式 (I) を有する化合物。

【請求項 3】

式 (II)

【化 2】



(式中、R (1) ~ R (5) は請求項 1 に指示した意義を有し、そして L は容易に求核置換され得る脱離基である) を有する化合物とグアニジンとを反応させることを特徴とする請求項 1 記載の式 (I) を有する化合物の製造方法。

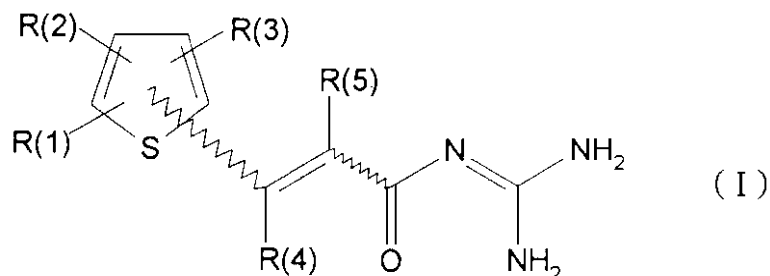
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、次の式 (I) を有する置換チオフエニルアルケニルカルボン酸グアニジドおよびその医薬上許容し得る塩に関する。

【化 3】



〔式中：置換分 $R(1)$ 、 $R(2)$ および $R(3)$ の少なくとも一つが
 $-O_p-(CH_2)_s-C_qF_{2q+1}-R(40)CO-$ または $R(31)SO_k-$
 であり；ここで

p は 0 または 1 であり；

s は 0、1、2、3 または 4 であり；

q は 1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

k は 0、1 または 2 であり；

$R(40)$ は、1、2、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するアルキル、1、
 2、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、3、4、
 5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは置換されていないか、
 もしくは F 、 Cl 、 CF_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1
 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；

$R(31)$ は、1、2、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するアルキル、1、
 2、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、3、4、
 5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル、または置換されていない
 か、もしくは F 、 Cl 、 CF_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分
 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；または

$R(31)$ は $NR(41)R(42)$ であり；

ここで $R(41)$ および $R(42)$ は、互いに独立して水素、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子
 を有するアルキル、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルで
 あるか、または

$R(41)$ と $R(42)$ は一緒になって CH_2 基の一つが酸素、 S 、 NH 、 $N-CH_3$ もしくは $N-$
 ベンジルで置換されていてよいメチレン基 4 ~ 5 個であり；

【0002】

そして、他の置換分 $R(1)$ 、 $R(2)$ および $R(3)$ はそれぞれの場合互いに独立して H 、 F 、
 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、

$-O_{na}-C_{ma}H_{2ma+1}$ または $-O_{ga}C_{ra}H_{2ra}-R(10)$

であり；ここで

na は 0 または 1 であり；

ma は 0、1、2、3、4、5、6、7 または 8 であり；

ga は 0 または 1 であり；

ra は 0、1、2、3 または 4 であり；

$R(10)$ は、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはフェ
 ニルであり、ここでフェニルは置換されていないか、もしくは F 、 Cl 、 CF_3 、メチ
 ルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されている；

$R(4)$ および $R(5)$ は、互いに独立して水素、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、1、2、3、
 4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3、4、5、6、7
 もしくは 8 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、3、4、5、6、7 もしくは 8
 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは置換されていないか、もしくは F 、 Cl 、 C
 F_3 、メチル、メトキシおよび $NR(14)R(15)$ からなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個
 で置換されているフェニルであり；

ここで R (14) および R (15) は互いに独立して H、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するアルキルまたは 1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキルである】。

【 0 0 0 3 】

式 (I) を有する好ましい化合物は、式中置換分 R (1)、R (2) および R (3) の少なくとも一つが



であり；ここで

p は 0 または 1 であり；

s は 0、1 または 2 であり；

q は 1、2、3 または 4 であり；

k は 0 または 2 であり；

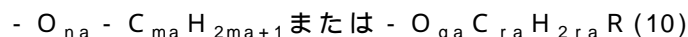
R (40) は、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、または置換されていないか、もしくは F、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；

R (31) は、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、または置換されていないか、もしくは F、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；または

R (31) は NR (41) R (42) であり；

ここで R (41) および R (42) は互いに独立して水素、CH₃ または CF₃ であり；または R (41) と R (42) とは一緒になって CH₂ 基の一つが酸素、S、NH、N-CH₃ もしくは N-ベンジルで置換されていてよいメチレン基 4 ~ 5 個であり；

そして、他の置換分 R (1)、R (2) および R (3) はそれぞれの場合互いに独立して H、F、Cl、Br、I、CN、



であり；ここで

na は 0 または 1 であり；

ma は 0、1、2、3 または 4 であり；

ga は 0 または 1 であり；

ra は 0、1 または 2 であり；

R (10) は、3、4、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたはフェニルであり、ここでフェニルは置換されていないか、もしくは F、Cl、CF₃、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されている；

R (4) および R (5) は、互いに独立して水素、F、Cl、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するアルキル、1、2、3 もしくは 4 個の炭素原子を有するペルフルオロアルキル、5、6、7 もしくは 8 個の炭素原子を有するシクロアルキルまたは置換されていないか、もしくは F、Cl、CF₃、メチル、メトキシおよび NR (14) R (15) からなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり；

ここで R (14) および R (15) は互いに独立して水素、CH₃、CF₃ である化合物およびその医薬上許容し得る塩である。

【 0 0 0 4 】

式 (I) の特に好ましい化合物は、式中置換分 R (1)、R (2) および R (3) の少なくとも一つが



であり；ここで

p は 0 または 1 であり；

s は 0 であり；

q は 1 であり；

10

20

30

40

50

k は 0 または 2 であり ;

R (31) は C H_3 、 C F_3 または置換されていないか、もしくは F、Cl、 C F_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり ; または

R (31) は N R (41) R (42) であり ;

ここで R (41) および R (42) は互いに独立して水素、 C H_3 または C F_3 であり ; または R (41) と R (42) とは一緒になって C H_2 基の一つが酸素、S、NH、N - C H_3 もしくは N - ベンジルで置換されていてよいメチレン基 4 ~ 5 個であり ;

そして、他の置換分 R (1)、R (2) および R (3) はそれぞれの場合互いに独立して H、F、Cl、CN、

- $\text{O}_{n_a} - \text{C}_{m_a} \text{H}_{2m_a+1}$ または - $\text{O}_{g_a} \text{C}_{r_a} \text{H}_{2r_a}$ R (10) であり ; ここで

n a は 0 または 1 であり ;

m a は 0、1、2、3 または 4 であり ;

g a は 0 または 1 であり ;

r a は 0 または 1 であり ;

R (10) は置換されていないか、もしくは F、Cl、 C F_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり ;

R (4) および R (5) は、互いに独立して水素、F、Cl、 C H_3 、 C F_3 である化合物またはその医薬上許容し得る塩である。

【 0 0 0 5 】

式 (I) の特に極めて好ましい化合物は、式中置換分 R (1)、R (2) および R (3) の少なくとも一つが

R (31) $\text{S O}_k -$

であり ; ここで

k は 0 または 2 であり ;

R (31) は C H_3 、 C F_3 または置換されていないか、もしくは F、Cl、 C F_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり ; または

R (31) は N R (41) R (42) であり ;

ここで R (41) および R (42) は互いに独立して水素、 C H_3 または C F_3 であり ; または

R (41) と R (42) とは一緒になって C H_2 基の一つが酸素、S、NH、N - C H_3 もしくは N - ベンジルで置換されていてよいメチレン基 4 ~ 5 個であり ;

そして、他の置換分 R (1)、R (2) および R (3) はそれぞれの場合互いに独立して H、F、Cl、CN、

- $\text{O}_{n_a} - \text{C}_{m_a} \text{H}_{2m_a+1}$ または - $\text{O}_{g_a} \text{C}_{r_a} \text{H}_{2r_a}$ R (10) であり ; ここで

n a は 0 または 1 であり ;

m a は 0、1、2、3 または 4 であり ;

g a は 0 または 1 であり ;

r a は 0 または 1 であり ;

R (10) は置換されていないか、もしくは F、Cl、 C F_3 、メチルおよびメトキシからなる群から選択される置換分 1 ~ 3 個で置換されているフェニルであり ;

R (4) および R (5) は互いに独立して水素、F、Cl、 C H_3 、 C F_3 である化合物またはその医薬上許容し得る塩である。

【 0 0 0 6 】

具体的な特に好ましい化合物は次のとおりである :

E - 3 - { 2 - (4 - メチルスルホニルチオフエニル) } プロペン酸グアニジド、

E - 3 - { 2 - (5 - メチルチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニジド、

E - 3 - { 2 - (5 - メチルスルホニルチオフエニル) } - 2 - メチルプロペン酸グアニ

10

20

30

40

50

ジド、

E - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルチオチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド、および

E - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルスルホニルチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド

およびこれらの医薬上許容し得る塩。

【 0 0 0 7 】

式 (I) の化合物が一つまたは二つ以上の不斉中心を含有しているときは、これらは S 配位または R 配位を有することができる。化合物は、光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体またはこれらの混合物として存在することができる。

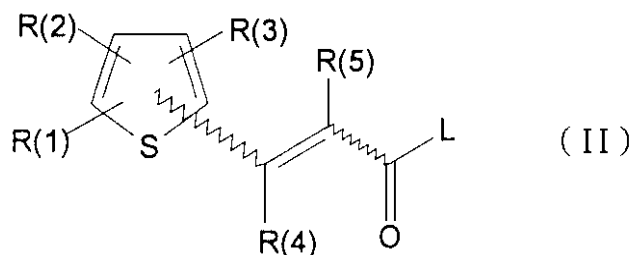
式 (I) の化合物の二重結合幾何異性体は E または Z であってよい。化合物は二重結合異性体として混合物中に存在してもよい。

指示されているアルキル基およびペルフルオロアルキル基は直鎖または有枝鎖であってよい。

【 0 0 0 8 】

さらに、本発明は式 (II)

【 化 4 】



(式中、R (1) ~ R (5) は先に指示した意義を有し、そして L は容易に求核置換され得る脱離基である) を有する化合物とグアニジンとを反応させることを特徴とする式 (I) の化合物の製造方法に関する。

【 0 0 0 9 】

L がアルコキシ基、好ましくはメトキシ基またはフェノキシ基、フェニルチオ基、メチルチオ基もしくは 2 - ピリジルチオ基、窒素複素環基、好ましくは 1 - イミダゾリルである式 (II) の活性化された酸誘導体は、それがベースとしているカルボニルクロライド (式 (II) 、 L = C l) から、それ自体既知の方法で有利に得られ、一方該カルボニルクロライドそれ自体は順次それがベースとしているカルボン酸 (式 (II) 、 L = O H) から例えばチオニルクロライドを用いてそれ自体既知の方法で製造することができる。

【 0 0 1 0 】

式 (II) (L = C l) のカルボニルクロライド以外にも、式 (II) のその他の活性化された酸誘導体もそれがベースとしている安息香酸誘導体 (式 (II) 、 L = O H) からそれ自体既知の方法で直接製造することができる。例えば、メタノール中 H C l ガスの処理による L = O C H ₃ である式 (II) のメチルエステル、カルボニルジイミダゾールの処理による式 (II) のイミダゾール [L = 1 - イミダゾリル、Staab, Angew, Chem. Int. Ed. Eng I. 1, 351-367 頁 (1962 年)]、不活性溶媒中トリエチルアミンの存在下 C l - C O O C ₂ H ₅ もしくはトシルクロライドによる混成無水物 (II)、そしてジシクロヘキシルカルボジイミド (D C C) もしくは O - [(シアノ (エトキシカルボニル) メチレン) アミノ] - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート (T O T U) [Proceed ings of the 21st European Peptide Symposium, Peptides 1990, E. Giralt および D. An dreu 編, Escom, Leiden, 1991 年] による安息香酸の活性化で製造できる。式 (II) の活性化されたカルボン酸誘導体の適当な多数の製造方法が、原典を引用して J. March, Adva nced Organic Chemistry, 3 版 (John Wiley & Sons, 1985 年) , 350 頁に記述されている。

【 0 0 1 1 】

式(II)の活性化されたカルボン酸誘導体とグアニジンとの反応は、プロトン性もしくは非プロトン性極性、(但し、不活性)有機溶媒中それ自体既知の方法で実施される。この場合、安息香酸メチル(II、 $L = OMe$)とグアニジンとの反応において、メタノール、イソプロパノールもしくはTHFを用いて、20乃至これらの溶媒の沸点が適当であることがわかった。式(II)の化合物と塩を含まないグアニジンとの反応の大部分は、非プロトン性不活性溶媒例えばTHF、ジメトキシエタンもしくはジオキサン中で有利に実施されている。しかし、式(II)の化合物とグアニジンとの反応において、塩基例えばNaOHを用いて、水も溶媒として使用することができる。

【0012】

式(II)において $L = Cl$ の場合、反応は例えばハロゲン化水素酸を除去するための過剰のグアニジンの形態で酸捕捉剤を添加して実施するのが有利である。

式(II)を有する基本となるプロペン酸誘導体の中には既知で、文献に記載されているものがある。式(II)の未知の化合物は文献既知の方法によって製造することができる。得られたアルケニルカルボン酸を上述した変法の一つによって反応させて本発明の化合物(I)を得ることができる。

【0013】

何らかの置換分の導入は、文献既知の方法により、例えば有機スタンナン、有機ホウ酸もしくは有機ボランまたは有機銅化合物もしくは亜鉛化合物とアリールハライドもしくはアリールトリフレートとのパラジウム媒介による交差結合によって実施される。

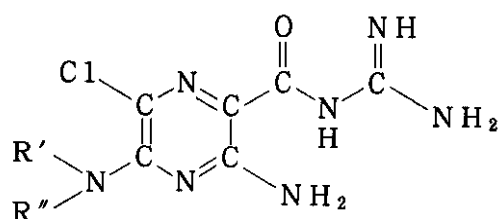
一般に、カルボン酸グアニジド(I)は弱塩基であり、酸と結合して塩を形成することができる。適切な酸付加塩は、すべての医薬上許容し得る酸の塩、例えばハライド、特に塩酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、りん酸塩、メチルスルホン酸塩およびp-トルエンスルホン酸塩である。

【0014】

式(I)の化合物は置換アシルグアニジンである。

アシルグアニジンの最も目立っている代表的化合物はピラジン誘導体アミロライドであり、このものはカリウム保持性利尿剤として治療に使用されている。アミロライドタイプのその他の化合物が数多く文献に記載されている。例えば、ジメチルアミロライドもしくはエチルイソプロピルアミロライドである。

【化5】



アミロライド: $R', R'' = H$

ジメチルアミロライド: $R', R'' = CH_3$

エチルイソプロピルアミロライド: $R' = C_2H_5, R'' = CH(CH_3)_2$

【0015】

さらに、アミロライドの抗不整脈特性に係る研究が報告されている(Circulation 79巻, 1257~63頁(1989年))。しかし、抗不整脈剤としての広汎な適用に対する障害になっているのは、この効果がごく弱くしか発現せず、また低血圧作用および塩排出作用が併発することであり、そしてこれらの副作用は不整脈の治療には望ましいものではない。アミロライドの抗不整脈特性は摘出した動物心臓での実験でも示唆されている(Eur. Heart J. 9巻(suppl. 1):167頁(1988年)(抄録誌))。それで、例えば、ラットの心臓では、

アミロライドにより人為的に誘起した心室性細動を完全に抑制し得ることがわかった。上述したアミロライド誘導体、エチルイソプロピルアミロライドはこのモデルではアミロライドよりも一層強力であった。

【 0 0 1 6 】

PCT出願WO 84 / 0 0 8 7 5号には、ケイ皮酸グアニジド(R_a および R_c もしくは R_b および R_d = 二重結合; $R(1)$ = 置換フェニル)が開示されている。しかし、チオフェン化合物はそこに記載も示唆もされていない。

米国特許第2,734,904号にはケイ皮酸グアニジド(R = 置換フェニル、アルキルもしくはアルキレン)が開示されているが、本発明のタイプのチオフェン化合物は記載も示唆もされていない。チオフェンアルケニルカルボン酸グアニジドは実際その中に開示はさ

10

れているけれども、これらのグアニジドは必須の置換分
 $-O_p-(CH_2)_s-C_qF_{2p+1}-R(40)CO-$ もしくは $R(31)SO_k-$
 を担持していない。

【 0 0 1 7 】

ドイツ特許出願公開44 21 536.3 (HOE 94 / F 168)には、ケイ皮酸グアニジドが開示されてはいるが、同じくチオフェン化合物については何れも記載がない。既知の化合物、また提案されている化合物も所望の要件をすべて充足するものではなく、これらの化合物ではその水溶性において望まれる点が残されている。加えて、これらの化合物は所望の程度まで選択的に作用するものではない。従って、水溶性および選択性が改善された化合物を入手可能とすることが望まれている。

20

【 0 0 1 8 】

これは本発明による化合物によって達成された。本発明の化合物は望ましくない、不利な塩排出特性を伴うことなく、例えば酸素欠乏で生じる疾病の治療に重要な、極めて良好な抗不整脈性を有している。その薬理特性により、これらの化合物は、梗塞予防および梗塞治療、そしてまた狭心症治療のための心臓保護成分を有する抗不整脈薬剤として極めて適切であり、その場合これらの化合物は、虚血誘導性損傷の形成における、特に虚血性誘起不整脈の誘発における病態生理学上のプロセスを予防的に阻害するかまたは著しく低下させる。病的な低酸素および虚血状態に対する防護作用のために、本発明による式(I)の化合物は、細胞 Na^+/H^+ 交換メカニズムの阻害の結果として、虚血によって誘導されるすべての急性もしくは慢性的損傷またはそれによって一次的もしくは二次的に誘起される損傷の治療のための医薬として使用することができる。これは、例えば臓器移植のような外科的介入のための医薬としての使用にも関連する。この場合、摘出した臓器の保護のため、摘出前および摘出時のドナーにおける臓器の保護、ならびに例えば生理的な溶液での処置もしくはその保存時および宿主生体への移入時における抽出臓器の保護のいずれの場合にも、これらの化合物を使用することができる。これらの化合物は、また例えば心臓および末梢血管に対する血管形成のための外科的介入を実施する際に、保護作用を有する有用な医薬である。虚血誘導性損傷に対する保護作用に対応して、本発明の化合物は神経系特に中枢神経系(CNS)の虚血の処置のための医薬としても適当であり、この場合、これらの化合物は例えば卒中もしくは脳水腫の治療に適当である。さらに、本発明による式(I)の化合物は、様々な形態のショック例えばアレルギー性、心臓性、循環血液量減少性および細菌性ショックの処置にも同様に適当である。

30

40

【 0 0 1 9 】

さらにまた、本発明による式(I)の化合物は、細胞増殖例えば線維芽細胞増殖および脈管平滑筋細胞の増殖に対する強力な阻止作用が顕著である。従って、式(I)の化合物は、細胞増殖が一次的もしくは二次的病因である疾病に対する有用な治療剤として適当であり、それ故動脈硬化予防治療剤、糖尿病末期合併症薬剤、ガン性疾患、線維性疾患例えば肺線維症、肝線維症もしくは腎線維症、臓器過形成および肥大、特に前立腺過形成もしくは前立腺肥大に対する薬剤として使用することができる。

【 0 0 2 0 】

本発明による化合物は細胞ナトリウム - プロトン交換輸送機構(Na^+/H^+ 交換系)の有

50

効な阻害剤である。この輸送機構は数多くの疾患（本態性高血圧、動脈硬化症、糖尿病等）で上昇し、測定が容易になし得る細胞、例えば赤血球、血小板または白血球でさえも上昇しているものである。従って、本発明による化合物は卓越した簡便な科学的ツールとして、例えばある種の形態の高血圧症、また動脈硬化症、糖尿病、増殖性疾患等の診断および識別のための診断法としての用途に適している。さらに、式（Ⅰ）の化合物は高血圧の発生例えば本態性高血圧の発症を防止するための予防療法に適している。

【 0 0 2 1 】

化合物（Ⅰ）を含む製剤は、経口、非経口、静脈内、経腸もしくは吸入によって投与することができ、好ましい投与経路は疾患の特別な形態によって左右される。化合物（Ⅰ）はそれ自体でもしくは医薬品添加物と一緒に使用することができ、事実動物薬およびヒトの

10

医薬両方に使用することができる。所望の医薬処方物に適している添加物は、当業者には専門知識に基づいて周知である。溶剤、ゲル化剤、坐剤基剤、打錠添加物に加えて、その他の活性化合物添加物例えば抗酸剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、着香剤、矯味矯臭剤、保存剤、可溶化剤、もしくは着色剤を使用することができる。

【 0 0 2 2 】

経口投与用の形態については、活性化合物をこの目的に適した添加物例えば賦形剤、安定剤もしくは不活性希釈剤と混和し、常法を用いて適当な投与形態例えば錠剤、コーティング錠、硬ゼラチンカプセルまたは水性、アルコール性もしくは油性液剤とする。使用し得る不活性賦形剤は、例えばアラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、乳糖、グルコースまたは澱粉特にトウモロコシ澱粉である。この場合、乾式顆粒または湿式顆粒として製剤することができる。適当な油性賦形剤または溶剤は、例えば植物油または動物油例えばヒマワリ油または魚肝油である。

20

【 0 0 2 3 】

皮下または静脈内投与のためには、活性化合物を所望により、この目的のための通常物質例えば可溶化剤、乳化剤または他の添加物と共に溶液、懸濁液または乳濁液とする。可能な溶剤は例えば水、生理食塩水または例えばエタノール、プロパノール、グリセロールのようなアルコール、さらには例えばグルコースもしくはマンニトール液のような糖液または上述した種々の溶剤の混合物である。エアゾル剤またはスプレー剤の形態での投与に適した医薬処方物は、例えば、医薬上許容し得る溶剤例えば特にエタノールもしくは水またはこの種の溶剤の混合物中の式（Ⅰ）の活性化合物の溶液、懸濁液または乳濁液である。

30

必要に応じて、処方物はさらに他の医薬品添加物例えば界面活性剤、乳化剤および安定剤ならびに噴射剤を含有することもできる。この製剤は通常約 0.1 ~ 10 重量%、特に約 0.3 ~ 3 重量%の濃度で活性化合物を含んでいる。

【 0 0 2 4 】

投与すべき式（Ⅰ）の活性化合物の投与量および投与回数は、使用する化合物の効力および作用持続時間により、さらにはまた処置すべき疾患の性状および重篤度、ならびに処置すべき哺乳動物の年令、性別、体重および個々の応答性に左右される。

平均すると、約 75 kg の体重の患者の場合、式（Ⅰ）の化合物の 1 日用量は少なくとも 0.001 mg / kg 体重、好ましくは少なくとも 0.01 mg 体重乃至最大 10 mg / kg 体重、好ましくは最大 1 mg / kg 体重である。疾患の急性の事例、例えば心筋梗塞の発症直後には、さらに高い投与量、殊にさらに高い頻度の投与量、例えば 4 回までの単回投与 / 日を必要とすることもある。特に、静脈内投与の場合、例えば集中治療室中の心筋梗塞患者の場合、200 mg / 日までの用量を必要とすることもある。

40

【 0 0 2 5 】

略号表：

MeOH	メタノール
DMF	N, N - ジメチルホルムアミド
EI	電子衝撃

50

D C I	脱着 - 化学的イオン化
R T	室温
E A	酢酸エチル (E t O A c)
m . p .	融点
H E P	n - ヘプタン
D M E	ジメチルオキシエタン
E S	電子スプレー
F A B	高速原子衝撃
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン
T H F	テトラヒドロフラン
eq.	当量

10

【 0 0 2 6 】

実験の部

アルケニルカルボン酸グアニジド (I) の製造のための一般的説明

変法 A : アルケニルカルボン酸 (II、 L = O H) から出発

式 (II) のカルボン酸誘導体の 1 . 0 eq. を無水 T H F (5 ml / ミリモル) に溶解もしくは懸濁液し、次にカルボニルジイミダゾール 1 . 1 eq. で処理する。 R T で 2 次間攪拌した後、グアニジン 5 . 0 eq. を反応溶液に導入する。一夜攪拌後、 T H F を減圧で留去し (ロータリーエバポレータ)、残渣を水で処理し、混合物を 2 N H C l を用いて pH 6 ~ 7 に調節し、そして相当するグアニジド (式 (I)) を濾去する。このようにして得られたカルボン酸グアニジドは、水性、メタノール性またはエーテル性塩酸あるいはその他の薬理的に許容し得る酸による処理で相当する塩に変換することができる。

20

【 0 0 2 7 】

変法 B : アルキルアルケニルカルボキシレート (II、 L = O - アルキル) から出発

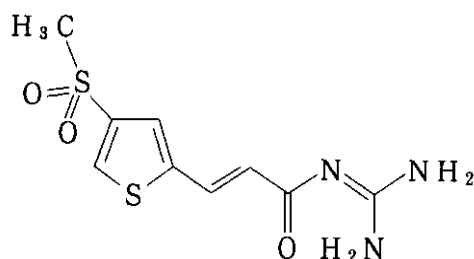
式 (II) のアルキルカルボキシレート 1 . 0 eq. およびキナゾリン (遊離塩基) 5 . 0 eq. をイソプロパノールに溶解するかまたは T H F に懸濁し、変換が完了するまで (薄層クロマトグラフィーチェック) 加熱還流させる (典型的な反応時間 2 ~ 5 時間)。溶媒を減圧で留去し (ロータリーエバポレータ)、残渣を E A にとり、溶液を N a H C O ₃ 溶液で 3 回洗浄する。このものを N a ₂ S O ₄ で乾燥し、溶媒を真空で留去し、そして残渣を適当な溶離液 (例えば、 E A / M e O H 5 : 1) を用いてシリカゲルでクロマトグラフィー処理する (塩の形成は変法 A を参照)。

30

【 0 0 2 8 】

実施例 1 : E - (3 - [2 - (4 - メチルスルホニルチオフェニル)] プロペン酸グアニジド

【 化 6 】



40

1 a) E - 3 - [2 - (4 - メチルスルホニルチオフェニル)] プロペン酸メチル
3 - [2 - (4 - ブロモチオフェニル)] プロペン酸メチルの 1 eq.、メチルスルフィン酸ナトリウムの 2 eq. および C u I の 2 eq. をトルエン / D M F (2 / 3 : エステルのミリモル当たり 3 ml) 中で加熱還流した。標準的な処理およびシリカゲル (溶離液 : シクロヘキサン / E A) でのクロマトグラフィーによって、 E - 3 - [2 - (4 - メチルスルホニルチオフェニル)] プロペン酸メチルが得られた。

m . p . : 無晶形 M S : 2 4 7 (M + 1) ⁺

50

1 b) 標準条件下 (MeOH / NaOH) にエステル 1 a) からカルボン酸が遊離された。

m.p. : 203 MS : 233 (M + 1)⁺

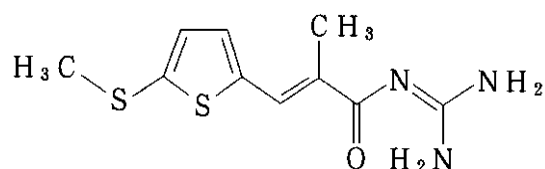
1 c) 一般的操作 A に従って、1 b) をグアニジド塩酸塩に変換した。

m.p. : 200 MS : 274 (M + 1)⁺

【0029】

実施例 2 : E - 3 - [2 - (5 - メチルチオチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド塩酸塩

【化 7】



10

2 a) トリエチルホスホノプロピオネートの 1 eq. をヘキサン中の n - ブチリチウムの 1 eq. を用いて 0 で脱プロトン化し、次に RT で 5 - メチルチオベンズアルデヒドの 1 eq. で処理した。アルデヒドの反応終了後、混合物を水で処理し、トルエンで振盪することにより 3 回抽出した。合した有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を真空で除去し、残った粗生成物を溶離液として EA / HEP 混合物を用いてシリカゲルクロマトグラフィーによって分離した。E - 3 - [2 - (5 - メチルチオチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸エチルが単離された。

無色の油 MS : 243 (M + 1)⁺

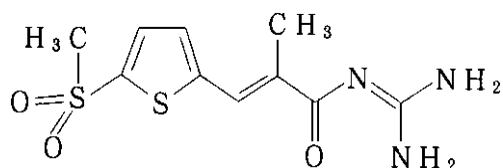
2 b) 2 a) から得られたエステルをまず変法 B によってグアニジドに変換し、次に塩酸塩に変換した。

m.p. : 172 MS : 256 (M + 1)⁺

【0030】

実施例 3 : E - 3 - [2 - (5 - メチルスルホニルチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド塩酸塩

【化 8】



30

3 a) 2 a) で得られたエステルをメチレンクロライド中 m - クロロ過安息香酸の 2 . 2 eq. を用いる標準反応に従って酸化すると E - 3 - [2 - (5 - メチルスルホニルチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸エチルが得られた。

無色の油 MS : 275 (M + 1)⁺

3 b) 3 a) で得られたエステルをまずメタノール中の水酸化ナトリウムを用いて遊離の酸に変換し、次に変法 A に従ってグアニジド塩酸塩に変換した。

酸 無晶形固体 MS : 247 (M + 1)⁺

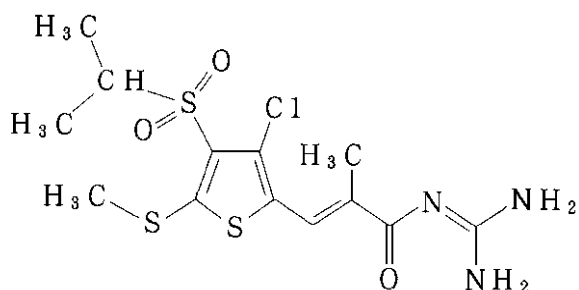
グアニジド塩酸塩 m.p. : > 210 MS : 288 (M + 1)⁺

【0031】

実施例 4 : E - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルチオチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド塩酸塩

【化 9】

40



4 a) 2 a) と同様にして、市販の 3 - クロロ - 4 - イソプロピル - スルホニル - 5 -
メチルチオチオフェニル - 2 - カルボアルデヒドを相当するプロペン酸エステルに変換し
た。

無色の油 MS : 384 (M + 1)⁺

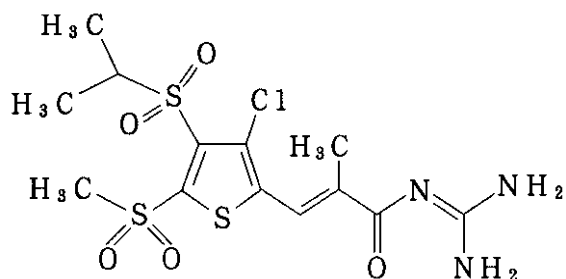
4 b) 4 a) で得られたエステルを変法 B に従ってグアニジドに変換し、そして塩酸塩
として単離した。

m. p. : 227 ~ 235 MS : 396 (M + 1)⁺

【0032】

実施例 5 : E - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニル - 5 - メチルスル
ホニル - チオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸グアニジド塩酸塩

【化10】



5 a) 4 a) で得られたエステルを標準反応を用いてメチレンクロライド中 m - クロロ
過安息香酸の 2.2 eq. によって E - 3 - [2 - (3 - クロロ - 4 - イソプロピルスルホニ
ル - 5 - メチルスルホニルチオフェニル)] - 2 - メチルプロペン酸エチルに変換した。

MS : 416 (M + 1)⁺

5 b) 5 a) で得られたエステルを変法 B に従ってグアニジドに変換し、そして塩酸塩
として単離した。

10

20

30

フロントページの続き

- (72)発明者 ヨーアヒム・ブレンデル
ドイツ連邦共和国 6 1 1 1 8 パートヴィルベル・ラントグラーベンシュトラッセ 2 3
- (72)発明者 ハイッツ - ヴエルナー・クレーマン
ドイツ連邦共和国 6 5 4 7 4 ビシヨフスハイム・マインシュトラッセ 2 9
- (72)発明者 ハンス・ヨーヘン・ラング
ドイツ連邦共和国 6 5 7 1 9 ホーフハイム・リユーデスハイマーシュトラッセ 7
- (72)発明者 アンドレーアス・ヴァイヒェルト
ドイツ連邦共和国 6 3 3 2 9 エーゲルスバハ・ライプツィガーシュトラッセ 2 1
- (72)発明者 ウードー・アルプス
ドイツ連邦共和国 6 1 1 9 7 フロールシュタット・アム・レーマーカステル 9
- (72)発明者 ヴォルフガング・シヨルツ
ドイツ連邦共和国 6 5 7 6 0 エシユボルン・ウンターオルトシュトラッセ 3 0

審査官 淵野 留香

- (56)参考文献 特開平 0 7 - 2 9 1 9 2 7 (J P , A)
特開平 0 8 - 0 2 7 0 9 3 (J P , A)
Chemical Society Reviews, vol. 8, No. 4 (1979) p563-580, 表紙

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C07D 333/34
A61K 31/38
CA/REGISTRY(STN)