

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4954864号
(P4954864)

(45) 発行日 平成24年6月20日(2012.6.20)

(24) 登録日 平成24年3月23日(2012.3.23)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 47/48	(2006.01)	A 61 K 47/48
A 61 K 31/535	(2006.01)	A 61 K 31/535
A 61 K 31/40	(2006.01)	A 61 K 31/40
A 61 K 31/4015	(2006.01)	A 61 K 31/4015
A 61 K 31/495	(2006.01)	A 61 K 31/495

請求項の数 10 (全 87 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2007-506547 (P2007-506547)
(86) (22) 出願日	平成17年3月31日 (2005.3.31)
(65) 公表番号	特表2007-531766 (P2007-531766A)
(43) 公表日	平成19年11月8日 (2007.11.8)
(86) 國際出願番号	PCT/US2005/010878
(87) 國際公開番号	W02005/113011
(87) 國際公開日	平成17年12月1日 (2005.12.1)
審査請求日	平成20年3月6日 (2008.3.6)
(31) 優先権主張番号	60/559,405
(32) 優先日	平成16年4月1日 (2004.4.1)
(33) 優先権主張国	米国(US)
(31) 優先権主張番号	60/586,992
(32) 優先日	平成16年7月8日 (2004.7.8)
(33) 優先権主張国	米国(US)

(73) 特許権者	505408756 カーディオム ファーマ コーポレイション カナダ国 ブイ6ティー 1ゼット3 ブリティッシュ コロンビア、バンクーバー、アグロノミー ロード 6190, 6ティーエイチ フロア
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

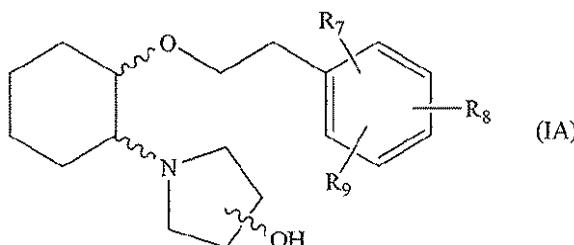
(54) 【発明の名称】イオンチャネル調節化合物のプロドラッグおよびその使用

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

プロドラッグ部分に結合したイオンチャネル調節化合物を含むイオンチャネル調節化合物のプロドラッグであって、前記イオンチャネル調節化合物が、式(I A)の化合物、その薬学的に受容可能な塩、立体異性体、または立体異性体の混合物であり、

【化 1】

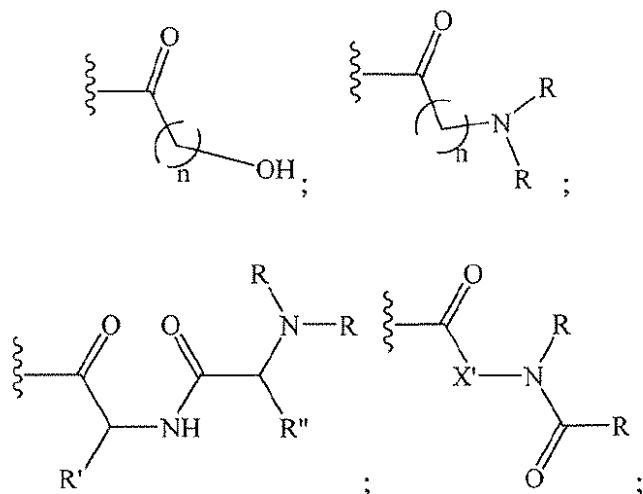


10

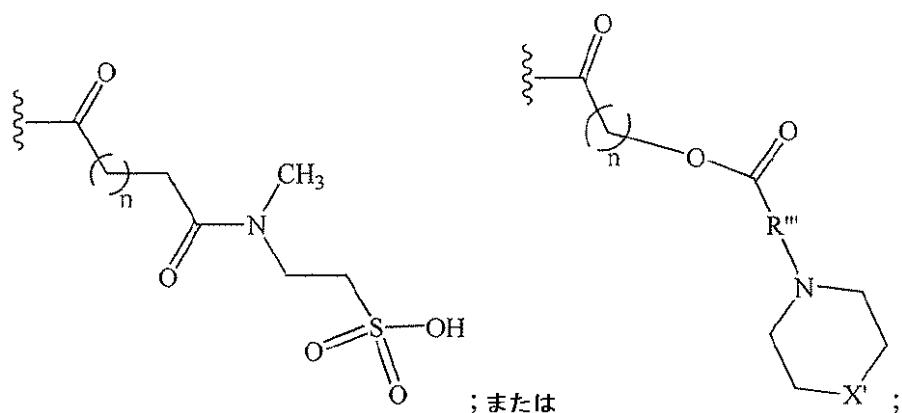
式中、R₇、R₈およびR₉が水素、ヒドロキシおよびC₁-C₆アルコキシから独立して選択され、但し、R₇、R₈およびR₉すべてが水素ではあり得ず；

該プロドラッグ部分が、

【化2】



【化3】



からなる群より選択され；

各nは、1～10の整数であり；

R'およびR''は、水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択され；

各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルからなる群より独立して選択され；

R'''は、アルキレンであり；

各X'は、O、NH、SまたはCH₂から独立して選択され；

該イオンチャネル調節化合物の少なくとも1個の結合価がプロドラッグ部分への結合で置換されている、

プロドラッグ。

【請求項2】

前記式(I A)の化合物が、以下：

(1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[(3R)/(3S)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)-シクロヘキサン；
 (1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)-シクロヘキサン；
 (1R, 2R)/(1S, 2S)-2-[(3S)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)-シクロヘキサン；
 (1R, 2R)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)-シクロヘキサン；
 (1R, 2R)-2-[(3S)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)-シクロヘキサン；

30

40

50

(1R, 2S) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン;

(1R, 2S) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン;

(1S, 2R) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン;

(1S, 2R) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン;

(1S, 2S) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン;

(1S, 2S) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン; および

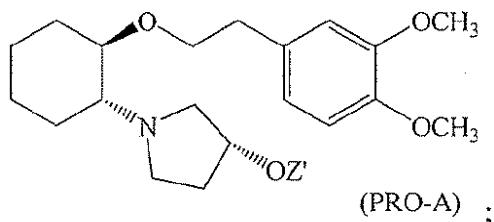
(1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - [(3R) / (3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン

からなる群より選択される、請求項1に記載のプロドラッグ。

【請求項3】

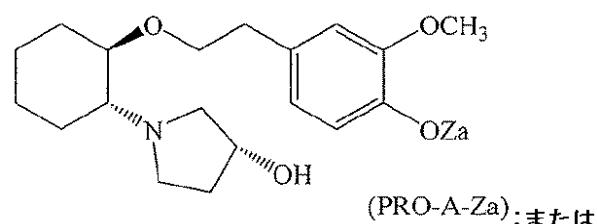
以下の式(PRO-A)、式(PRO-A-Za)または式(PRO-A-Zb):

【化4】

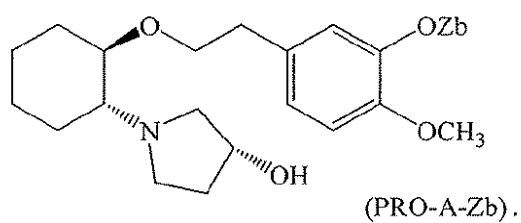


10

20



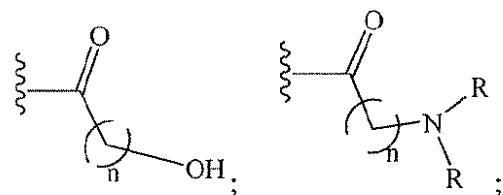
30



40

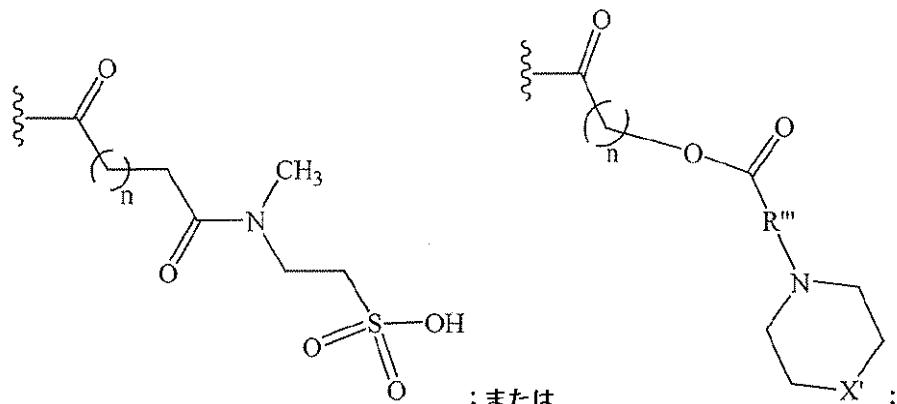
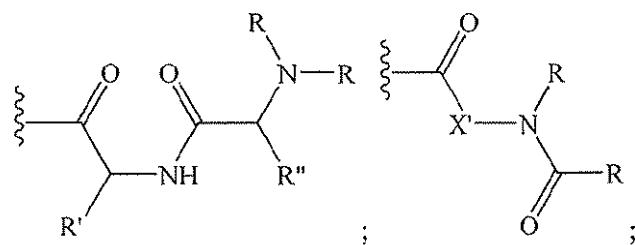
の請求項1に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩であって、
式中、Z'、ZおよびZbは、以下：

【化5】



【化6】

10



20

30

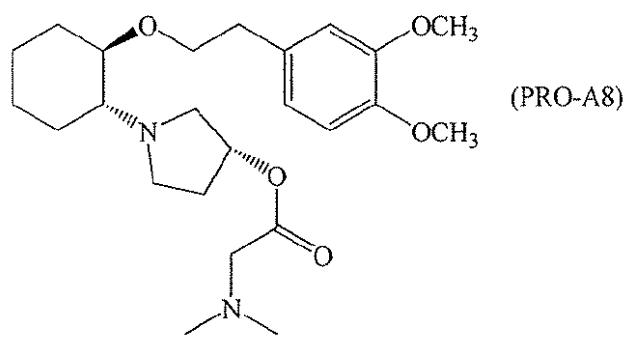
から独立して選択され、式中、各nは、1～10の整数であり；R'およびR''は、水素およびC₁～C₆アルキルから独立して選択され；各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルからなる群より独立して選択され；R'''は、アルキレンであり；各X'は、O、NH、SまたはCH₂から独立して選択される、プロドラッグ。

【請求項4】

以下：

40

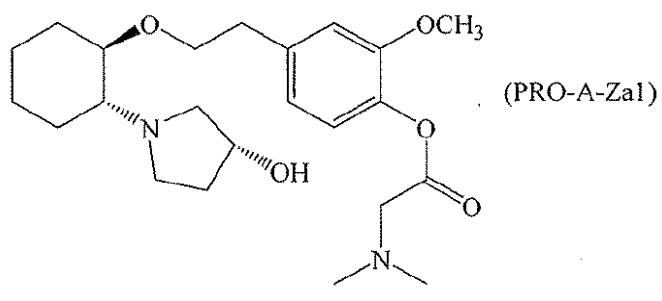
【化7】



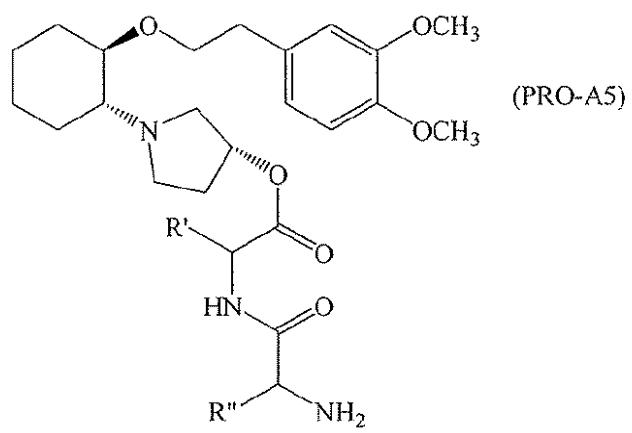
;

10

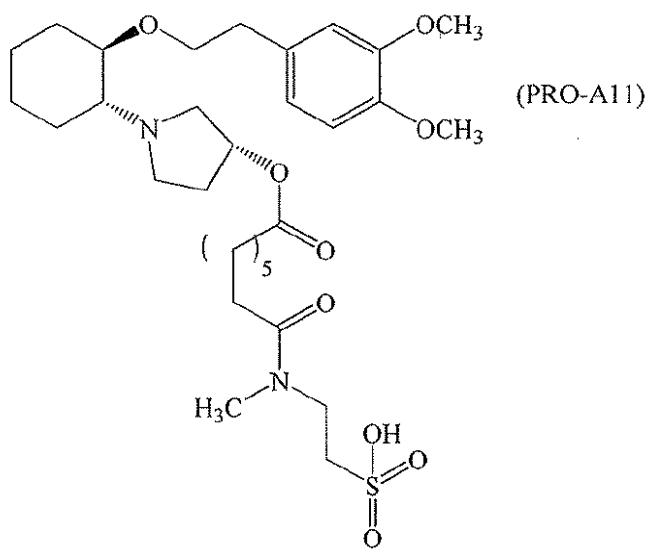
【化 8】



10

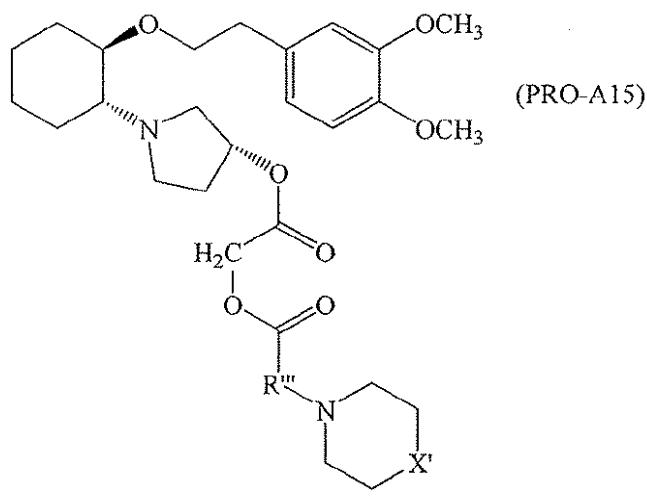
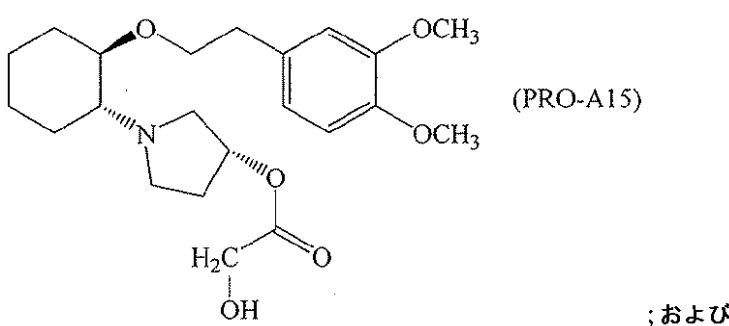
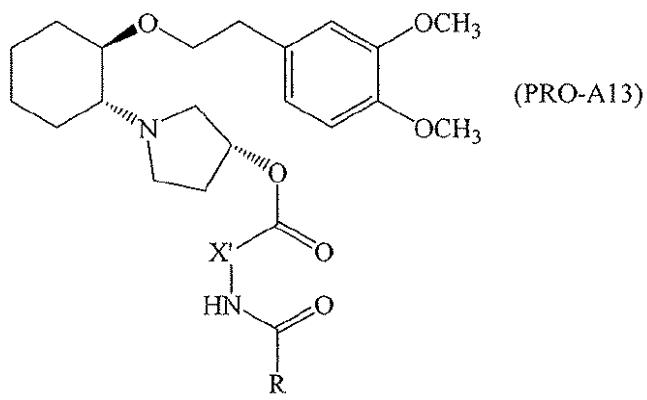


20



30

【化9】

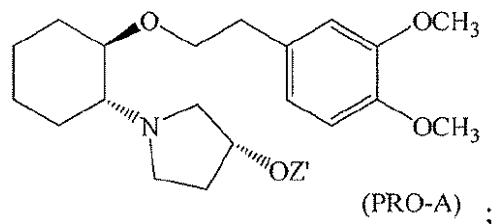


から選択される請求項3に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項5】

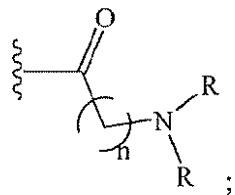
以下の式(P R O - A) :

【化10】



の請求項3に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩であって、
式中、Z'は、以下：

【化11】

であり、式中、nは、1～10の整数であり；

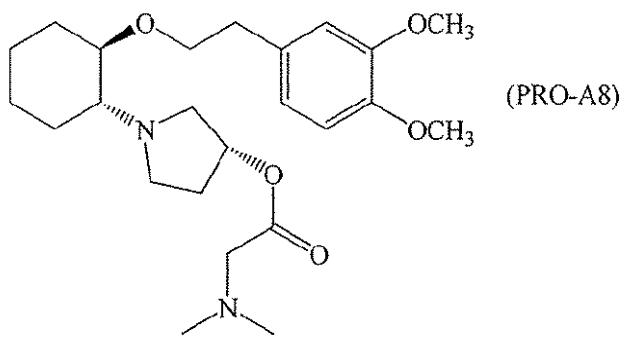
10

各Rは、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルからなる群より独立して選択される、プロドラッグ。

【請求項6】

以下の式(PRO-A8)：

【化12】



20

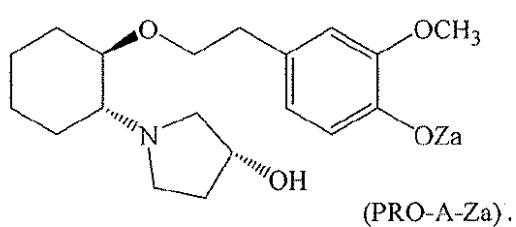
の請求項5に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項7】

以下の式(PRO-A-Za)：

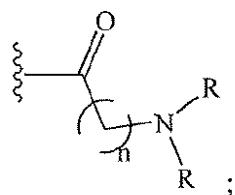
【化13】

30

の請求項4に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、Zaは、以下：

40

【化14】

であり、式中、nは、1～10の整数であり；

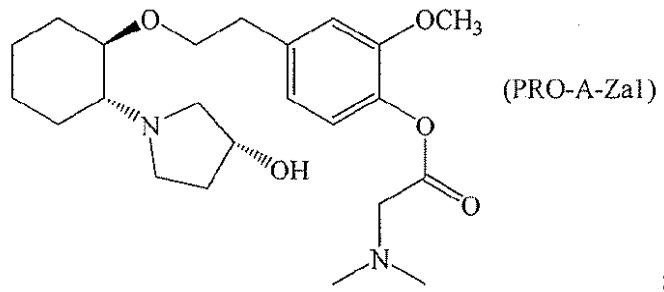
50

各 R は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルからなる群より独立して選択される、
プロドラッグ。

【請求項 8】

以下の式 (PRO-A-Za1) :

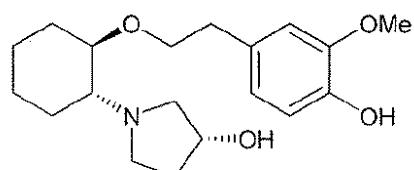
【化 1 5】

の請求項 7 に記載のプロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 9】

以下:

【化 1 6】



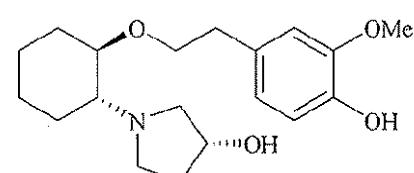
20

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 10】

以下の式:

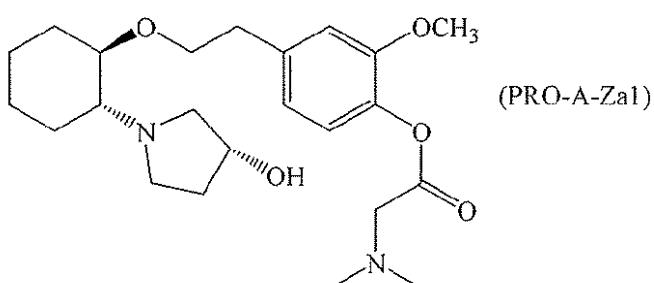
【化 1 7】



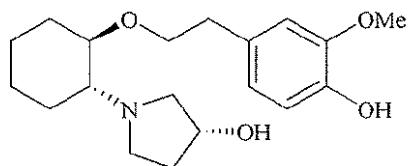
30

を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法であって、ここで、該方
法が、式 (PRO-A-Za1)

【化 1 8】

の化合物を、標準的な酵素条件下で処理して、以下の式:

【化19】



を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩を提供する工程を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(発明の分野)

本明細書に記載される化合物および方法の分野は、一般にイオンチャネル調節化合物およびそれらの使用であり、限定されるものではないが、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグ、および特に心房細動(AF)の処置および/または予防のため、ならびに心房粗動の処置および/または予防のための抗不整脈剤としてのそれらの使用を含む。

【背景技術】

【0002】

20

(発明の背景)

イオンチャネルは、哺乳動物のような温血動物の細胞において遍在する膜タンパク質である。それらの重要な生理学的役割としては、膜を横切っての電位の制御、イオンおよび流体バランスの媒介、神経筋およびニューロン伝達の促進、迅速な膜貫通シグナル伝達、および分泌および収縮の調節が挙げられる。

【0003】

例えば、心臓イオンチャネルは、細胞膜に存在し、心臓組織の電気的活動を制御するタンパク質である。細胞膜を横切っての電位の変化のような外部刺激に応答して、これらのイオンチャネルは、細胞膜を通じて孔を形成し得、細胞内へ、または細胞外への特異的イオンの移動を可能とし得る。単一細胞における何千ものイオンチャネルの統合された挙動の結果、イオン電流がもたらされ、これらのイオン電流の多くの統合された挙動は特徴的な心臓活動電位をなす。

30

【0004】

不整脈は心拍の正常なリズムからの変動であって、一般には、異常なイオンチャネルの構造、数または機能の最終産物を表す。心房不整脈および心室不整脈は共に公知である。心臓不整脈に由来する致死の主な原因是、心室細動(VF)として知られた心室不整脈のサブタイプである。保存的評価は、合衆国単独において、毎年、100万を超える米国人が新規または再発の冠状動脈性発作(coronary attack)(心筋梗塞または致死的な冠状動脈性心臓疾患と定義される)を有することを示している。約650,000のこれらの症例は、初めての心臓発作であり、これらの症例の450,000は再発発作である。これらの発作を経験している約1/3の個体は、結果として死亡する。毎年少なくとも250,000の人々が、症状の発症から1時間以内に、そして彼らが適切な医療的援助に達する前に冠状動脈性心臓疾患で死亡する。これらは、通常、心室細動に由来する心臓停止によって引き起こされる突然死である。

40

【0005】

心房細動(AF)は臨床診療で観察される最も一般的な不整脈であって、多くの個体において罹患率の原因である(非特許文献1;非特許文献2)。AFの有病率は集団が老化すると共に増大するようであり、60歳の年齢を超える患者の3~5%がAFを有すると見積もられている(非特許文献3;非特許文献4)。AFは稀にしか致命的でないが、AFは心臓機能を損ない得、発作(stroke)の主な原因である(非特許文献5;非特許文献6;非特許文献7;非特許文献8)。

【0006】

50

抗不整脈剤は、心臓不整脈を予防し、または軽減するために開発されてきた。例えば、クラス I 抗不整脈化合物は、上室性不整脈および心室不整脈を処置するのに用いられてきた。心室不整脈の処置は非常に重要である。なぜならば、不整脈は致命的となり得るからである。重篤な心室不整脈（心室頻脈および心室細動）は、心筋虚血および／または心筋梗塞の存在下で最もしばしば起こる。心室細動は、しばしば、梗塞が十分に発達する前に、急性心筋虚血の状況で起こる。現在、急性虚血の間に心室細動を処置および／または予防するための満足し得る医薬療法はない。事実、多くのクラス I 抗不整脈化合物は、現実には、心筋梗塞を有した患者において死亡率を増加し得る。

【0007】

クラス I a、I c および I II 抗不整脈薬物は、最近開始した A F を洞調律に変換し、不整脈の再発を予防するのに用いられてきた（F u c h および P o d r i d , 1 9 9 2 ; 非特許文献 9 ）。しかしながら、薬物療法は、しばしば、増大した死亡率、および不適切な効果の可能性を含めた副作用によって制限される（非特許文献 1 0 ；非特許文献 1 1 ；非特許文献 1 2 ；非特許文献 1 3 ；非特許文献 1 4 ；非特許文献 1 5 ）。クラス I 抗不整脈剤についての変換率は 5 0 ~ 9 0 % の間の範囲である（非特許文献 1 6 ；非特許文献 1 7 ）。クラス I II 抗不整脈剤は、A F についてよりも心房粗動を停止させるのにより効果的であって、一般には、A F の終了のためのクラス I 薬物よりも効果的ではないと見なされている（非特許文献 1 8 ；非特許文献 1 9 ）。そのような薬物の例としては、イブチリド、ドフェチリドおよびソタロールが挙げられる。これらの薬物についての変換率は、最近の発症 A F に対して 3 0 ~ 5 0 % の間の範囲であり（非特許文献 1 9 ）、それらはトルサード・ド・ポワント心室頻脈不整脈の誘導のリスクにも関連付けられている。イブチリドについては、心室催不整脈（p r o a r r h y t h m i a ）のリスクは約 4 . 4 % と見積もられており、患者の約 1 . 7 % は難治性心室不整脈についてのカルジオバージョンを必要とする（非特許文献 2 0 ）。そのような事象は、A F の場合には特に悲劇である。なぜならば、この不整脈は、本質的および自然に、稀には致死的であるからである。

【0008】

（関連文献）

特定のイオンチャネル調節剤は、特許文献 1 、特許文献 2 、特許文献 3 、特許文献 4 、特許文献 5 、および特許文献 6 に開示されている。

【特許文献 1】国際公開第 1 9 9 9 / 5 0 2 2 5 号パンフレット

30

【特許文献 2】国際公開第 2 0 0 0 / 0 4 7 5 4 7 号パンフレット

【特許文献 3】国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 8 5 2 5 号パンフレット

【特許文献 4】国際公開第 2 0 0 4 / 0 9 9 1 3 7 号パンフレット

【特許文献 5】国際公開第 2 0 0 5 / 0 1 8 6 3 5 号パンフレット

【特許文献 6】国際公開第 2 0 0 5 / 0 0 2 6 9 3 号パンフレット

【非特許文献 1】P r i t c h e t t E . L . , 「N . E n g l . J . M e d . 」 1 9

9 2 年 1 0 月 , 第 3 2 7 卷 (1 4) : 1 0 3 1 , d i s c u s s i o n 1 0 3 1 - 2

【非特許文献 2】K a n n e l および W o l f , 「A m . H e a r t J . 」 1 9 9 2 年 1 月 , 第 1 2 3 卷 (1) : 2 6 4 - 7

【非特許文献 3】K a n n e l W . B . , A b b o t R . D . , S a v a g e D . D . , M c N a m a r a P . M . , 「N . E n g l . J . M e d . 」 1 9 8 2 年 , 第 3 0 6 卷 (1 7) : 1 0 1 8 - 2 2

【非特許文献 4】W o l f P . A . , A b b o t R . D . , K a n n e l W . B . , 「S t r o k e 」 1 9 9 1 年 , 第 2 2 卷 (8) : 9 8 3 - 8

【非特許文献 5】H i n t o n R . C . , K i s t l e r J . P . , F a l l o n J . T . , F r i e d l i c h A . L . , F i s h e r C . M . , 「A m . J . C a r d i o l . 」 1 9 7 7 年 , 第 4 0 卷 (4) : 5 0 9 - 1 3

【非特許文献 6】W o l f P . A . , A b b o t R . D . , K a n n e l W . B . , 「A r c h . I n t e r n . M e d . 」 1 9 8 7 年 , 第 1 4 7 卷 (9) : 1 5 6 1 - 4

【非特許文献 7】W o l f P . A . , A b b o t R . D . , K a n n e l W . B .

40

50

- , 「Stroke」1991年, 第22巻(8) : 983 - 8
- 【非特許文献8】Cabin H. S., Clubb K. S., Hall C., Perlmutter R. A., Feinstein A. R., 「Am. J. Cardiol.」1990年, 第65巻(16) : 1112 - 6
- 【非特許文献9】Nattel S., Hadjis T., Talajic M., 「Drugs」1994年, 第48巻(3) : 345 - 71
- 【非特許文献10】Feld G. K., 「Circulation」1990年, 第83巻(6) : 2248 - 50
- 【非特許文献11】Coplen S. E., Antman E. M., Berlin J. A., Hewitt P., Chalmers T. C., 「Circulation」1991年; 第83巻(2) : 714
- 【非特許文献12】Coplen S. E., Antman E. M., Berlin J. A., Hewitt P., Chalmers T. C., 「Circulation」1990年, 第82巻(4) : 1106 - 16
- 【非特許文献13】Flaker G. C., Blackshear J. L., McBride R., Kronmal R. A., Halperin J. L., Hart R. G., 「J. Am. Coll. Cardiol.」1992年, 第20巻(3) : 527 - 32
- 【非特許文献14】CAST, 「N. Engl. J. Med.」1989年, 第321巻 : 406
- 【非特許文献15】Nattel S., 「Cardiovasc. Res.」1998年, 第37巻(3) : 567 - 77
- 【非特許文献16】Nattel S., Hadjis T., Talajic M., 「Drugs」1994年, 第48巻(3) : 345 - 71
- 【非特許文献17】Steinbeck G., Remp T., Hoffmann E., 「J. Cardiovasc. Electrophysiol.」1998年, 第9巻(補遺8) : S104 - 8
- 【非特許文献18】Nattel S., Hadjis T., Talajic M., 「Drugs」1994年, 第48巻(3) : 345 - 71
- 【非特許文献19】Capucci A., Aschieri D., Villani G. Q., 「Drugs Aging」1998年, 第13巻(1) : 51 - 70
- 【非特許文献20】Kowey P. R., Vanderlugt J. T., Luderer J. R., 「Am. J. Cardiol.」1996年, 第78巻(8A) : 46 - 52

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

心室不整脈ならびに心房不整脈双方について、新しい抗不整脈処置を同定する要望が依然として当該分野で存在する。本発明はこの要望を満足させ、さらに、他の関連利点を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

(発明の要旨)

1つの局面において、本発明は、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグに関し、ここで、上記プロドラッグは、1つまたは複数のプロドラッグ部分に結合したイオンチャネル調節化合物を含む。

【0011】

別の局面において、本発明は、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグと薬学的に受容可能な賦形剤とを含む薬学的組成物に関する。

【0012】

10

20

30

40

50

別の局面において、本発明は、不整脈の処置を必要とする被験体において不整脈を処置する方法に關し、ここで、上記方法は、治療有効量のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグ、またはイオンチャネル調節化合物のプロドラッグと薬学的に受容可能な賦形剤とを含む薬学的組成物を上記被験体に投与する工程を包含する。

【0013】

別の局面において、本発明はイオンチャネル活性の調節を必要とする被験体においてイオンチャネル活性を調節するための方法に關し、ここで、上記方法は、治療有効量のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグ、またはイオンチャネル調節化合物のプロドラッグと薬学的に受容可能な賦形剤とを含む薬学的組成物を上記被験体に投与する工程を包含する。

10

【0014】

これらの局面は、以下により詳細に記載される。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

(発明の詳細な説明)

本発明の範囲内で開示されるように、種々の心臓病理学的状態は、単独でか、または1つまたは複数のさらなる治療剤と一緒に、心臓イオン電流のある種の組合せを選択的に阻害し得る本明細書中に開示された1つまたは複数の化合物の使用によって、処置および/または予防され得る。より詳細には、前記にて言及された心臓電流は、ナトリウム電流、および初期再分極電流(early repolarising current)である。

20

【0016】

初期再分極電流は、膜電圧の脱分極後に迅速に活性化され、細胞の再分極を行う心臓イオン電流に対応する。これらの電流の多くはカリウム電流であり、限定されるものではないが、 $Kv4.2$ および $Kv4.3$ のような一過性外向き電流 $I_{t0.1}$ 、および $Kv1.5$ 、 $Kv1.4$ および $Kv2.1$ のような超迅速遅延整流電流(ultrarapid delayed rectifier current)(I_{Kur})を含み得る。超迅速遅延整流電流(I_{Kur})もまた I_{sus} と記載されてきた。第二のカルシウム依存性の一過性外向き電流($I_{t0.2}$)もまた記載されてきた。

【0017】

30

本発明の化合物によって処置および/または予防され得る心臓病理学的状態は、限定されるものではないが、種々のタイプの心房および心室の不整脈のような不整脈を含み得る。

【0018】

本発明で特に興味深いのは、以下において開示されるイオンチャネル調節化合物である: PCT公開特許出願番号WO 1999/50225; PCT公開特許出願番号WO 2000/047547; PCT公開特許出願番号WO 2004/098525; PCT公開特許出願番号WO 2005/018635; および米国公開特許出願番号US2005002693(その開示は、本明細書においてその全体が参考として援用される)。

40

【0019】

(A. 定義)

本発明に関連し、かつ本明細書内で使用される場合、以下の用語は、明示的に特記しない限り、以下の意味を有すると定義される。

【0020】

「アシリ」とは、特定の数の炭素原子を含有するカルボニル-(C=O)-基によって停止される分岐または非分岐の炭化水素フラグメントをいう。例としては、アセチル[C H₃ (C=O)-、C₂アシリ]およびプロピオニル[C H₃ C H₂ (C=O)-、C₃アシリ]が挙げられる。

【0021】

50

「アルカノイルオキシ」とは、エーテル酸素が分子に対する結合点であるエステル置換基をいう。例としては、プロパノイルオキシ [(CH₃CH₂(C=O)-O-、C₃アルカノイルオキシ] およびエタノイルオキシ [CH₃(C=O)-O-、C₂アルカノイルオキシ] が挙げられる。

【0022】

「アルコキシ」とは、アルキル基によって置換されたO-原子、例えば、メトキシ [-OCH₃、C₁アルコキシ] をいう。

【0023】

「アルコキシアルキル」とは、アルコキシ基で置換されたアルキレン基を言う。例えば、メトキシエチル [CH₃OCH₂CH₂-] およびエトキシメチル [CH₃CH₂OCH₂-] は共にC₃アルコキシアルキル基である。10

【0024】

「アルコキシカルボニル」とは、カルボニル炭素が分子に対する結合点であるエステル置換基をいう。例としては、エトキシカルボニル [CH₃CH₂O(C=O)-、C₃アルコキシカルボニル] およびメトキシカルボニル [CH₃O(C=O)-、C₂アルコキシカルボニル] が挙げられる。

【0025】

「アルキル」とは、特定の数の炭素原子を含有し、そして1つの結合点を有する分岐または非分岐の炭化水素フラグメントをいう。例としては、n-プロピル (C₃アルキル) 、イソ-プロピル (これもまた、C₃アルキル) 、およびt-ブチル (C₄アルキル) が挙げられる。20

【0026】

「アルキレン」とは、特定の数の炭素原子を含有し、そして2つの結合点を有する分岐または非分岐の炭化水素フラグメントである二価ラジカルをいう。例としては、プロピレン [-CH₂CH₂CH₂-、C₃アルキレン] が挙げられる。

【0027】

「アルキルカルボキシ」とは、カルボン酸基 [-COOH] によって停止される分岐または非分岐の炭化水素フラグメントをいう。例としては、カルボキシメチル [HOOC-CH₂-、C₂アルキルカルボキシ] およびカルボキシエチル [HOOC-CH₂CH₂-、C₃アルキルカルボキシル] が挙げられる。30

【0028】

「アリール」とは、共役パイ電子系を有する少なくとも1つの環を有する芳香族基をいい、炭素環アリール、複素環アリール (ヘテロアリール基としても知られている) およびビアリール基を含み、その全ては、必要に応じて置換され得る。炭素環アリール基は、一般には、フェニルおよびナフチル基が好ましい炭素環アリール基である化合物において好ましい。

【0029】

「アラルキル」とは、結合点の1つがアリール基であるアルキレン基をいう。アラルキル基の例は、ベンジル基 [CH₂CH₂Ar、C₇アラルキル基] である。

【0030】

「シクロアルキル」とは、全部が炭素原子から形成された飽和または不飽和であって単環、二環または三環であり得る環をいう。シクロアルキル基の例は、シクロペンテニル基 (C₅H₇-) であり、これは5炭素 (C₅) の不飽和シクロアルキル基である。

【0031】

「炭素環」とは、共に前記で定義された、アリール環またはシクロアルキル環いずれかであり得る環をいう。

【0032】

「炭素環アリール」とは、芳香族環を形成する原子が炭素原子である芳香族基をいう。炭素環アリール基は、フェニルのような单環炭素環アリール基、およびナフチルのような二環炭素環アリール基を含み、その全ては必要に応じて置換され得る。50

【0033】

「ヘテロ原子」とは非炭素原子をいい、ここで、ホウ素、窒素、酸素、硫黄およびリンは好ましいヘテロ原子であり、窒素、酸素および硫黄は特に好ましいヘテロ原子である。

【0034】

「ヘテロアリール」とは、1～9個の炭素原子を有し、残りの原子がヘテロ原子であるアリール基をいい、「Hand book of Chemistry and Physics」，第49版，1968，R.C.Weast(編)；The Chemical Rubber Co., Cleveland, OHに記載されている複素環系を含む。特に、セクションC, Rules for Naming Organic Compounds, B. Fundamental Heterocyclic Systemsを参照のこと。適当なヘテロアリールとしては、フラニル、チエニル、ピリジル、ピロリル、ピリミジル、ピラジニル、イミダゾリルなどが挙げられる。10

【0035】

「ヒドロキシアルキル」とは、ヒドロキシ(-OH)基を有する分岐または非分岐の炭化水素フラグメントをいう。例としては、ヒドロキシメチル(-CH₂OH、C₁ヒドロキシアルキル)および1-ヒドロキシエチル(-CHOHCH₃、C₂ヒドロキシアルキル)が挙げられる。

【0036】

「チオアルキル」とは、アルキル基によって置換された硫黄原子、例えば、チオメチル(C₁H₃S-、C₁チオアルキル)をいう。20

【0037】

イオンチャネルの活性の関連で「調節する」とは、イオンチャネルの活性が、本明細書中に記載された化合物もしくは組成物の投与または方法の実行に応答して増加または減少し得ることを意味する。従って、より多くのイオンを輸送するようにイオンチャネルは活性化され得るか、あるいはチャネルによって輸送されるイオンがより少ないかまたは全くないようにブロックされ得る。

【0038】

本明細書で使用される場合、「被験体」は、一般には、本出願に記載された方法から利益を受ける任意のヒト動物または非ヒト動物であり得る。上記方法の1つのバージョンにおいて、被験体はヒト被験体である。上記方法のいくつかのバージョンにおいて、被験体は温血動物である。上記方法のいくつかのバージョンにおいて、被験体は哺乳動物である。いくつかのバージョンにおいて、被験体は、限定されるものではないが、イヌおよびネコを含む任意の家庭用(domestic)動物である。いくつかのバージョンにおいて、被験体は、限定されるものではないが、ウマ、ブタおよびウシを含む任意の家畜動物である。いくつかのバージョンにおいて、被験体は、限定されるものではないが、ベンガルトラを含む任意の動物園の動物である。30

【0039】

本明細書で使用される場合、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、「処置」、および「処置された」、「処置する」などのような同様な用語は、臨床的結果を含めた有益であるかまたは所望の結果を得るために、好ましくは、臨床的結果を得るためにアプローチである。処置は、必要に応じて、疾患または状態の症候の軽減、あるいは疾患または状態の進行の遅延いずれかに関連し得る。40

【0040】

本明細書で使用される場合、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、「予防」、および「予防された」、「予防する」などの同様な用語は、疾患もしくは状態の発症を予防するための、または疾患もしくは状態の症候の発生を予防するためのアプローチであり、あるいは疾患または状態の発症を遅延させるための、または疾患または状態の症候の発生を遅延させるための任意のアプローチである。本明細書で使用される場合、「予防」および同様な用語は、疾患または状態の発症に先立って、疾患または状態の強さ、効果、症候および/または負荷を軽減させることも含む。50

【0041】

本明細書で使用される場合、物質の「有効量」または「治療有効量」は、臨床結果を含む有益な結果のような所望の生物学的効果を達成するのに十分な量である。

【0042】

本明細書で使用される場合、文脈が他のことを明瞭に示さない限り、「阻害」およびいずれかのイオンチャネルを「阻害する」のような同様な用語は、そのチャネルを通っての電流の任意の減少を意味する。「阻害」が特定の濃度の関係で用いられる場合、それは $I_{C_{50}}$ によって決定される。例えば、 $1 \mu M$ の濃度においてイオンチャネルを阻害するイオンチャネル調節化合物では、イオンチャネルは、そのイオンチャネル調節化合物につき $1 \mu M$ の $I_{C_{50}}$ を有するということがし得る。この例は説明目的のみであり、決して限定されることが意図されるものではない。10

【0043】

本特許出願で使用されるように、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、「 $I_{C_{50}}$ 」または「 $I_{C_{50}}$ 濃度」は、特定の電流振幅（ピークまたは定常状態、または統合された電流）が50%だけ阻害される薬物濃度を意味する。

【0044】

本明細書で使用される場合、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、イオンチャネルの「ブロッキング」または「ブロック」は、そのイオンチャネルを通じての電流の任意のブロックまたは阻害を意味する。

【0045】

本明細書で使用される場合、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、「阻害の回復時間定数」とは、刺激速度が 10 Hz から 1 Hz に減少する場合に、その結合部位、例えば、ナトリウムチャネルからの薬物の解離を反映すると推定される、電流振幅の回復が起こる時間定数をいう。20

【0046】

治療的使用のための「薬学的に受容可能なキャリア」は薬学的分野において周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co.（現在の版）に記載されている。例えば、生理学的pHでの滅菌生理食塩水およびリン酸緩衝生理食塩水が使用され得る。保存剤、安定化剤、色素および着香剤でさえ、薬学的組成物中に提供され得る。例えば、安息香酸ナトリウム、ソルビン酸およびp-ヒドロキシ安息香酸のエステルが、保存剤として添加され得る。加えて、抗酸化剤および懸濁剤が使用され得る。30

【0047】

「薬学的に受容可能な塩」とは、本発明の化合物と、有機酸もしくは無機酸（酸付加塩）または有機塩基もしくは無機塩基（塩基付加塩）との組合せに由来する本発明の化合物の塩をいい、これは、本発明の化合物の生物学的有効性および特性を維持し、生物学的に望ましくないものでも、他の点で望ましくないものでもない。本明細書中に記載される本発明の化合物は、遊離塩基または塩形態いずれかで使用され得、双方の形態は本明細書において意図される範囲内にあると考えられる。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩は、限定されるものではないが、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、アンモニア、ジエタノールアミンおよび他のヒドロキシリアルキルアミン、エチレンジアミン、N-メチルグルカミン、プロカイン、N-ベンジルフェネチルアミン、1-パラ-クロロ-ベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール、ジエチルアミンおよび他のアルキルアミン、ピペラジンおよびトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタンのようなアミン塩；限定されるものではないが、リチウム、カリウムおよびナトリウムのようなアルカリ金属塩；限定されるものではないが、バリウム、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属塩；限定されるものではないが、亜鉛、アルミニウムのような遷移金属塩、および限定されるものではないが、リン酸水素ナトリウムおよびリン酸二ナトリウムのような他の金属塩を含み；また、限定されるものではないが、塩酸塩および硫酸塩のような鉱酸の塩；および限定されるものではないが、酢酸4050

塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸、コハク酸塩、酪酸塩、吉草酸塩、およびフマル酸塩のような有機酸の塩を含む。薬学的に受容可能な塩の他の例は、限定されるものではないが、例えば、「Hand book of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use」, P. Heinrich Stahl および Camille G. Wermuth (編) (VHCA (Switzerland) および Wiley - VCH (FRG) によって刊行, 2002) に記載されているものを含む。

【0048】

本明細書中に記載される化合物がオレフィン性二重結合または幾何不斉の他の中心を含む場合、特別の定めのない限り、その化合物は E 幾何異性体および Z 幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、全ての互変異性体形態も含まれることが意図される。10

【0049】

また、本明細書中に記載される化合物はキラル中心を含み得ることが理解される。このようなキラル中心は、(R) 立体配置または(S) 立体配置のいずれであってもよく、またはその混合物であってもよい。従って、本明細書中において提供される化合物は、鏡像異性的に純粋であり得るか、または立体異性体またはジアステレオマーの混合物であり得る。アミノ酸残基の場合には、このような残基は L - 形態または D - 形態いずれかであり得る。天然に存在するアミノ酸残基についての立体配置は一般には L である。特に示さない限り、残基は L 形態である。本明細書中で使用される場合、用語「アミノ酸」とは、ラセミ体であるか、または D - 立体配置または L - 立体配置のいずれかである - アミノ酸をいう。アミノ酸表示に先立っての表示「d」(例えば、d Ala、d Ser、d Val など) とは、アミノ酸の D - 異性体をいう。アミノ酸表示に先立っての表示「d l」(例えば、d l Pip) とは、アミノ酸の L - 異性体および D - 異性体の混合物をいう。本明細書中で提供される化合物のキラル中心はインビボにてエピマー化を受け得ることが理解されるべきである。それ自体、当業者であれば、その (R) 形態である化合物の投与は、インビボでのエピマー化を受ける化合物については、その (S) 形態の化合物の投与と同等であることを認識する。20

【0050】

本発明の目的のために、結合が、式 (IA) の化合物における酸素原子とシクロペンチル部分との間の結合のような、波線としての式で示される場合、R 立体化学または S 立体化学のいずれかを生じさせ得る結合を示すことが意味される。30

【0051】

標準的な化学文献の記載の実践に従って、本特許において使用される場合、完全なクサビ結合は環平面上方を意味し、破線のクサビ結合は環平面の下方を意味し；1つの完全な結合および1つの破線結合(すなわち、- - - -)は、トランス立体配置を意味し、他方、2つの完全な結合または2つの破線結合はシス立体配置を意味する。

【0052】

本明細書中で示される式において、置換基に対する結合および / または化合物の残りに対して分子フラグメントを連結する結合は、環構造における1つまたは複数の結合を横切るものとして示され得る。これは、水素原子が他の状態でその原子に存在し得る限り、その結合は環構造を構成する原子のいずれかの1つに結合され得ることを示す。構造中の特定の位置に特定の置換基が同定されない場合、水素はその位置に存在する。40

【0053】

光学活性 (+) および (-) 、(R) - 異性体および (S) - 異性体、または (D) - 異性体および (L) - 異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製され得るか、あるいは逆相 HPLC のような慣用的技術を用いて分離され得る。

【0054】

従って、本明細書中に記載される式 (I) 、(IA) および (IX) の化合物、ならびに化合物 A の記載において、上記化合物の全てのエナンチオマー形態およびジアステレオマー形態が意図される。純粋な立体異性体、エナンチオマーおよび / またはジアステレオ50

マーの混合物、および異なるイオンチャネル調節化合物の混合物が記載される。従って、式(Ⅰ)、(ⅠA)および(IX)の化合物は、ラセミ体、ラセミ混合物として、および個々のジアステレオマーまたはエナンチオマーとして生じ得、全ての異性体形態は本発明に含まれる。ラセミ体またはラセミ混合物は、立体異性体の50:50混合物を意味しない。所定の構造式または化学名が式(Ⅰ)、(ⅠA)および(IX)の化合物で提示される場合、上記化合物の全ての可能な溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、幾何異性体、結晶性形態またはアモルファス形態、代謝産物、代謝前駆体またはプロドラッグもまた、化学構造式または化学名称によって別々に記載されることが意図される。

【0055】

10

本明細書中で使用される場合、「実質的に純粋な」とは、純度を評価するために当業者によって用いられる薄層クロマトグラフィー(TLC)、ゲル電気泳動、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)および質量分析(MS)のような分析の標準方法によって測定される場合に、容易に検出可能な不純物がないように見えるように十分に均質であるか、あるいは物質の酵素および生物学的活性のような物理的特性および化学的特性をさらなる精製が検出可能に変化させないように十分に純粋であることを意味する。実質的に化学的に純粋な化合物を生成するための化合物の精製の方法は当業者に公知である。しかしながら、実質的に化学的に純粋な化合物は、立体異性体の混合物であってもよい。そのような場合、さらなる精製は、その化合物の比活性を増加させる。

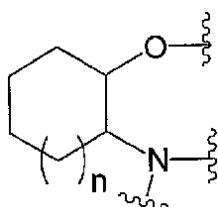
【0056】

20

本発明のプロドラッグは、「アミノシクロアルキルエーテル部分」、すなわち、以下の部分：

【0057】

【化33】



30

(ここで、nは0、1、2または3である)を含み得る。本明細書中で使用される場合、用語「アミノシクロアルキルエーテル部分」は、本明細書中に開示される式(Ⅰ)、式(ⅠA)および化合物Aの化合物におけるように、シクロアルキル基がシクロヘキシリ基である化合物を含み、本明細書中で開示される式(IX)の化合物におけるように、シクロアルキル基がシクロペンチル基、シクロヘプチル基またはシクロオクチル基である化合物を含む。

【0058】

40

本明細書で使用される場合、「同等に阻害する」および「同等に阻害された」は、等しく阻害するか、または等しく阻害されることを意味する。1つのバージョンにおいて、同等に阻害するは、イオンチャネル調節化合物の適用に由来する電流の阻害において統計学的に有意な差がないことを意味する。例えば、初期ナトリウム電流および維持されたナトリウム電流に対するイオンチャネル調節化合物の効果に統計学的に有意な差がなければ、初期ナトリウム電流および維持されたナトリウム電流は同等に阻害される。

【0059】

本明細書で使用される場合、「迅速に会合および解離した」は、化合物が、Carmenta[®]およびMu bagwa(Prog. Biophys. Molec. Biol. 70, 1-72, 1998)によって定義された「ファスト-オン、ファスト-オフ」速度論のような「ファスト-オン、ファスト-オフ」形態のブロッキング速度論および非ブロッキング速度論を有することを意味する。例えば、イオンチャネル調節化合物がCarmenta[®]およびMu bagwaによって定義される「ファスト-オン、ファスト-オフ」

50

」速度論を有する場合、そのイオンチャネル調節化合物はナトリウムチャネルから迅速に会合および解離する。

【0060】

本明細書で使用される場合、「速度 - 独立および使用 - 独立」阻害は、阻害に関して心拍または刺激速度の定常状態または一過的変化の統計学的に有意な効果がないような、主に心拍および / または刺激速度および使用 - 独立性である阻害を意味する。例えば、「速度 - 独立および使用 - 独立」様式で $K_v 1$ チャネルを阻害するイオンチャネル調節化合物は、 $K_v 1$ チャネルに対して、イオンチャネル調節化合物によって生じた阻害の量についての心拍または刺激速度の影響がないことを意味する。

【0061】

本明細書で使用される場合、「心房再分極電流に影響する」は、「心房再分極電流振幅に対して統計学的に有意な効果を有する」を意味する。

【0062】

本明細書で使用される場合、「心房難治性 (atrial refractoriness) を延長する」は、「心房難治性に対して統計学的に有意な延長効果を有する」を意味する。

【0063】

本明細書で使用される場合、「心室組織に対して実質的に効果を有しない」は、「正常なヒト心室作用電位の持続または難治性に対して統計学的に有意な効果を有しない」を意味する。従って、効果におけるいずれの見かけの差も、例えば、1つの局面において、10 % 差未満の、固有の変動に帰される。

【0064】

本明細書で使用される場合、「実質的に伝導を遅らせない」は、「心室における伝導の遅延に対して統計学的に有意な効果を有しない」を意味する。従って、それ自体、効果におけるいずれの見かけの差も、固有の変動に帰される。1つの局面において、イオンチャネル調節化合物は、伝導の遅延に対して統計学的に有意な効果を有さず、ここで、上記化合物は生理学的心拍において心臓 QRS 持続の 15 % 未満、好ましくは 10 % 未満の増加を生じる。

【0065】

本明細書で使用される場合、イオンチャネルの「速度依存性阻害」は、イオンチャネルの阻害のレベルが刺激の頻度で変化することを意味する。

【0066】

用語「QT 間隔」は当該分野で公知のように用いられる；例えば、心電図から測定された QT 間隔。本明細書中で使用される場合、文脈が明らかに他のことを示さない限り、用語「遅延」または「遅延させる」は、一般には、持続期間の場合、延ばすことまたは延長することを意味する。

【0067】

用語「抗不整脈」は当該分野で公知のように用いられる；例えば、心拍における不規則性を予防または軽減する化合物。

【0068】

本明細書中で使用される場合、用語「誘導する」は、文脈が他のことを示さない限り、一般には、発生を刺激することを意味する。

【0069】

用語「化学的に誘導される」または「化学的に誘導する」は、当該分野で公知のように用いられる。本明細書中で使用される場合、文脈が明瞭に他のことを示さない限り、用語「停止する」または「停止させる」は、一般には、終わりにする、または止めることを意味する。

【0070】

(B. 式 (I)、(IA)、(IX) の化合物および化合物 A)

1つの局面において、本発明のプロドラッグは、イオンチャネル調節化合物およびプロ

10

20

30

40

50

ドラッグ部分を含む。一般に、イオンチャネル活性を調節するいずれの化合物もイオンチャネル調節化合物であり得る。イオンチャネル活性を調節する化合物は、イオンチャネル活性を増加または減少させる化合物であり得る。イオンチャネル活性を減少させるイオンチャネル調節化合物は、イオンチャネル活性を完全にまたは部分的にブロックする化合物であり得る。

【0071】

別のバージョンにおいて、単独でか、または1つまたは複数のさらなる化合物と共に、心臓イオン電流の特定の組合せを選択的に阻害するいずれの化合物も、イオンチャネル調節化合物である。心臓電流は、ナトリウム電流および初期再分極電流であり得る。イオンチャネル調節化合物は、細胞外の箇所から的心臓電流をブロックし得る。そのような化合物は、細胞外表面から接近可能なイオンチャネルの外部箇所に作用する。これはイオンチャネルに対する接近性を促進し、迅速な開始速度論を提供し、電流の周波数依存性プロックを呈する。そのような特性は不整脈を処置するのに用いられる化合物にとって全て有益である。イオンチャネル調節化合物は、心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流を選択的に阻害し得る。イオンチャネル調節化合物を用いて、「不整脈惹起基質」が心臓に存在する条件下で、心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流を選択的に阻害し得る。「不整脈惹起基質」は、心臓作用電位の持続の低下および/または作用電位形態の変化、未熟作用電位、高い心拍によって特徴付けられ、作用電位の間の時間の増大した変動、および虚血症または炎症に起因する心臓環境の酸性の増加も含み得る。これらのような変化は、心筋虚血または炎症の状態、および心房細動のような不整脈の発症に先行する状態の間に観察される。イオンチャネル調節化合物は心房選択剤であり得る。イオンチャネル調節化合物は、心室不整脈を処置または予防し得る。イオンチャネル調節化合物は、心臓ナトリウム電流または心臓初期再分極電流をブロックし得る。イオンチャネル調節化合物は、複数の心臓イオン電流を阻害し得る。イオンチャネル調節化合物を用いて、心室または心房の不整脈、特に、心房細動を含む不整脈を処置または予防し得る。

【0072】

イオンチャネル調節化合物は、初期再分極電流およびナトリウム電流に帰せられる心臓イオンチャネルをブロックし得；そして/または不整脈惹起基質が心臓に存在する条件下で心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流をブロックし得；そして/または不整脈惹起基質が心臓に存在する条件下で初期再分極電流およびナトリウム電流に帰せられる心臓イオンチャネルをブロックし得；そして/または心臓細胞中の細胞外箇所から的心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流をブロックし得る。

【0073】

1つのバリエーションにおいて、上記に言及された心臓初期再分極電流は、膜電圧の脱分極後に迅速に活性化し、細胞の再分極を達成するイオン電流を含む。初期再分極電流は、心臓一過性外向きカリウム電流(I_{t_r})および/または超迅速遅延整流電流($I_{K_{ur}}$)を含み得る。心臓一過性外向きカリウム電流(I_{t_r})および/または超迅速遅延整流電流($I_{K_{ur}}$)は、 $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Kv2.1$ 、 $Kv1.4$ および $Kv1.5$ の電流のうちの少なくとも1つを含み得る。

【0074】

イオンチャネル調節化合物は、一般には、いずれかの pKa を有し得るが、イオンチャネル調節化合物は、代表的には、4~9の間の pKa 値を有し、5~7.5の間の pKa 値を含む、8未満である pKa 値を有し得る。 pKa 値を決定するための方法は当該分野で周知である(例えば、Perrin, 'Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution', Butterworth, London, 1972を参照のこと)。上記した pKa の特定の範囲を持つイオンチャネル調節化合物では、荷電した(プロトン化)種の画分は、心臓不整脈のような病理学的状態、および心臓環境酸性の増加に起因する上記したような心臓中の不整脈惹起基質の存在下で増加する。化合物の荷電形態が活性である場合、その効力は、心臓環境酸性の増加に関連する条件下で増加する。

10

20

30

40

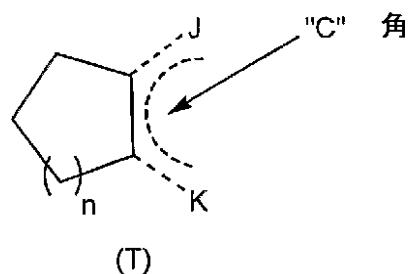
50

【0075】

特定のイオンチャネル調節化合物は、単結晶X線結晶学のような種々の物理的方法によって決定され得る構造的特徴を有する。例えば、いくつかのイオンチャネル調節化合物は、構造Tにおいて以下に示されるシクロアルカン環および置換基JおよびKを含み、ここで、JおよびKの相対的位置は「C」形状の角度を提供し、ここで、 $n = 1, 2, 3$ または4である。

【0076】

【化34】



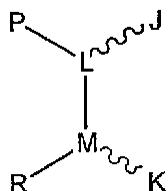
10

代表的には、JおよびKの1つは、限定されるものではないが、アルキルおよび/またはアリール部分を含む部分のような疎水性部分を含む。1つのバリエーションにおいて、JおよびKの一方は疎水性芳香族部分を含み、これは、エーテル結合を介して構造Tのシクロアルカン環に結合され得る。代表的には、JおよびKの一方は、限定されるものではないが、第四級塩および/またはヒドロキシル部分を形成するために利用可能な窒素含有部分を含む、ヘテロ原子含有部分のような親水性部分を含む。1つのバリエーションにおいて、JおよびKの一方は、ピロリジニル部分のような、ヒドロキシル部分などで置換された窒素含有部分を含む。構造T、 $n = 2$ の特別なバリエーションにおいて、Jは芳香族部分を含み、Kはヒドロキシル部分などで置換された窒素含有部分を含む。シクロアルカン環は、必要に応じて、置換され得る。1つのバージョンにおいて、シクロアルカン環は、J基およびK基の相対的位置に対して剛性を付与する構造部分によって置換され得る。例えば、もしJ基およびK基が相互に直接的に結合した原子Lおよび原子Mに結合される場合、原子Lと原子Mとの間の結合の周りの実質的回転を可能としないいずれの基も、J基およびK基の相対的位置に対して剛性を付与し得る。例えば、イオンチャネル調節化合物は、式：

20

【0077】

【化35】



30

(式中、JおよびKは上記した通りであり、基PおよびRはL-M結合の周りに実質的な回転がないような部分である)の化合物であり得る。1つの例において、PおよびRは一緒になって、L-M結合の周りの実質的回転を妨げる環状部分を形成する。

40

【0078】

1つのバージョンにおいて、イオンチャネル調節化合物はアミノ置換された5員、6員、7員または8員の環を含み、これは、5員、6員、7員または8員の置換シクロアルキル環または非置換シクロアルキル環であり得る。アミノ置換シクロアルカン環は、アミノシクロヘキシル環であり得、さらに、1つまたは複数のさらなる部分で置換され得る。1つのバージョンにおいて、アミノ置換シクロアルカン環は、さらにエーテル部分で置換されている。いくつかの例において、イオンチャネル調節化合物は、さらにエーテル部分で置換されたアミノシクロヘキシル環を含む。

50

【0079】

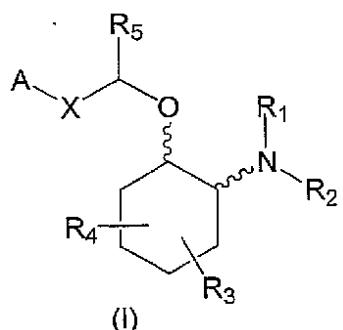
別の場合において、イオン調節化合物は、本明細書中に記載されたイオンチャネル調節化合物のいずれかのプロトン化バージョンである。すなわち、本明細書中に記載された各イオンチャネル調節化合物については、その化合物の第四級プロトン化アミン形態も、アミノイオンチャネル調節化合物と考えられ得る。上記化合物のこれらの第四級プロトン化アミン形態は、固相で存在し得、例えば、結晶形態またはアモルファス形態で存在し得、そして溶液中で存在し得る。上記化合物のこれらの第四級プロトン化アミン形態は、限定されるものではないが、例えば：「Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection, and Use」，P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth (編) (VHCA (Switzerland) および Wiley - VCH (FRG) によって刊行, 2002) に記載されたものを含めた薬学的に受容可能なアニオン対イオンと会合し得る。

【0080】

本発明の1つの好ましい実施形態は、それらのプロドラッグであり、ここで、上記イオンチャネル調節化合物は式(I)の化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩であり：

【0081】

【化36】



式中、各出現において独立して、

Xは直接的結合、-C(R₆, R_{1~4})-Y-および-C(R_{1~3})=CH-から選択され、但し、Xが直接的結合であって、Aが式(III)である場合、R₇、R₈およびR₉のうちの少なくとも1つは水素ではなく；

Yは直接的結合、O、SおよびC₁-C₄アルキレンから選択され；

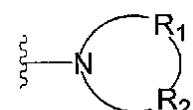
R_{1~3}は水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択され；

R₁およびR₂は、独立して、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈アルコキシアルキル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、およびC₇-C₁₂アラルキルから選択されるか；あるいは

R₁およびR₂は式(I)において直接的にそれらが結合する窒素原子と一緒にになった場合、式(II)によって示される環を形成し；

【0082】

【化37】



(II)

ここで、式(II)の環は示された窒素、ならびに独立して炭素、窒素、酸素および硫黄から選択される3個～9個のさらなる環原子から形成され；ここで、いずれかの2つの

10

20

30

40

50

隣接環原子は単結合または二重結合によって一緒に連結され得、ここで、さらなる炭素環原子のいずれかの1つまたは複数は水素、ヒドロキシ、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、オキソ、C₂-C₄アシル、C₁-C₃アルキル、C₂-C₄アルキルカルボキシ、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C₂0アルカノイルオキシから選択される1個または2個の置換基で置換され得るか、あるいは酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員の複素環を形成するように置換され得；そしていずれかの2つの隣接するさらなる炭素環原子はC₃-C₈炭素環に縮合され得、そしてさらなる窒素環原子のいずれかの1つまたは複数は水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₄アシル、C₂-C₄ヒドロキシアルキルおよびC₃-C₈アルコキシアルキルから選択される置換基で置換され得るか、あるいは

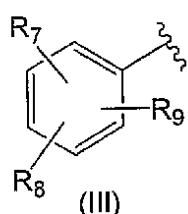
R_1 および R_2 は、式(I)においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになった場合、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルおよび3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イルから選択される二環系を形成し得；

R_3 および R_4 は、独立して、3位、4位、5位または6位において式(I)に示されたシクロヘキサン環に結合し、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、そして R_3 および R_4 の両方が同一のシクロヘキサン環原子に結合する場合、酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員の複素環を一緒に形成し得；

R_5 、 R_6 および R_{1-4} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、アリールおよびベンジルから選択されるが、あるいは R_6 および R_{1-4} は、それらが結合する炭素と一緒になった場合、スピロ C_3-C_5 シクロアルキルを形成し得：

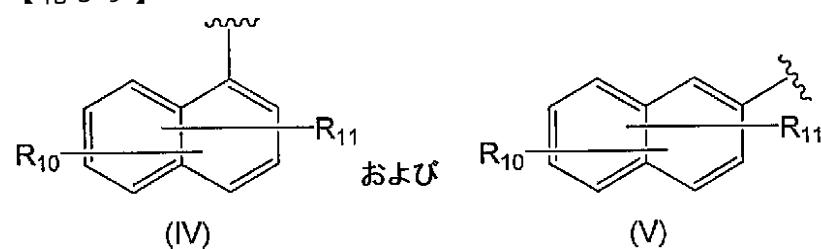
A は C₅ - C_{1,2} アルキル、C₃ - C_{1,3} 炭素環、ならびに式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) および (VIII) から選択される環系から選択され：

【0083】
【化38】



ここで、R₇、R₈およびR₉は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₉チオアルキル、およびR₁₋₅およびR₁₋₆が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから選択されるN(R₁₋₅, R₁₋₆)から選択され；

【0084】
【化39】

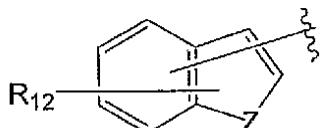


ここで、 $R_{1,0}$ および $R_{1,1}$ は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフ

ルオロメチル、C₂ - C₇ アルカノイルオキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₇ アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ チオアルキル、ならびにR₁₅ およびR₁₆ が、独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁ - C₆ アルキルから選択されるN(R₁₅, R₁₆)から選択され；

【0085】

【化40】



(VI)

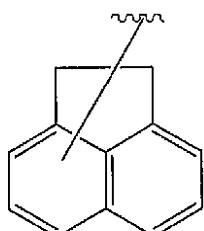
10

ここで、R₁₂ は臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂ - C₇ アルカノイルオキシ、C₁ - C₆ アルキル、C₁ - C₆ アルコキシ、C₂ - C₇ アルコキシカルボニル、C₁ - C₆ チオアルキル、およびR₁₅ およびR₁₆ が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁ - C₆ アルキルから選択されるN(R₁₅, R₁₆)から選択され；そしてZはCH、CH₂、O、NおよびSから選択され、ここで、Zは、ZがCHまたはNである場合には式(I)に示される「X」に直接結合され得るか、あるいはZは、ZがNである場合にはR₁₇ に直接結合され得、そしてR₁₇ は水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₈ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択される。

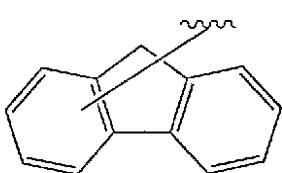
20

【0086】

【化41】



(VII)



(VIII)

30

。

【0087】

特に興味深いのは、以下からなる群より選択される式(I)の化合物である：

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - ナフテンエトキシ)] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ)] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (4 - プロモフェネトキシ)] シクロヘキサン；

40

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [2 - (2 - ナフトキシ)エトキシ]] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [2 - (4 - ブロモフェノキシ)エトキシ]] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (1 - ピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ)] シクロヘキサン；

(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ[b]チオフェン - 3 - イル))] シクロヘキサン；

50

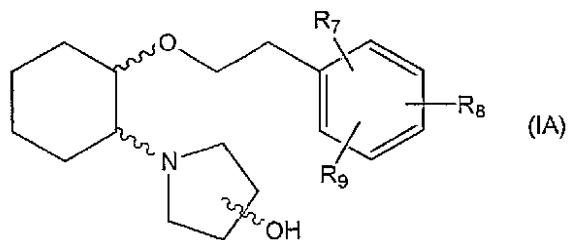
(1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - (ベンゾ[b]チオフェン-4-イル))シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 - プロモフェネトキシ)]シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - プロモフェネトキシ)]シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3 - (3, 4 -ジメトキシフェニル) プロポキシ)]シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - [2 - [ビス(2 - メトキシエチル) アミニル] - 1 - (2 - ナフテンエトキシ)]シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (1 - アセチルピペラジニル) - 1 - (2 - ナフテンエトキシ) シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - [1, 4 - ジオキサ-7 - アザスピロ[4.4]ノナ-7-イル] - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキサン ;
 (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2 - トリフルオロメチル) フェネトキシ] シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - [3 - (シクロヘキシリル) プロポキシ] シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - アセトキシピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メトキシ] シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メトキシ] シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - チアゾリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩 ;
 (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩 ; および
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ヒドロキシピロリジニル) - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサン-塩酸塩。
 10
 20
 30
 40

【0088】

本発明のプロドラッグの別の好ましい実施形態は、これらのプロドラッグであり、ここで、上記イオンチャネル調節化合物は、式(I A)の化合物、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性体混合物、幾何異性体、結晶形態またはアモルファス形態、代謝産物、または代謝前駆体であり：

【0089】

【化42】



式中、R₇、R₈およびR₉は、独立して、水素、ヒドロキシおよびC₁-C₆アルコキシから選択され、その単離されたエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体、ならびにその混合物を含み、但し、R₇、R₈およびR₉は全てが水素ではあり得ない。

【0090】

特に興味深いのは、以下からなる群より選択される式(IA)の化合物である：

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - [(3R) / (3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2R) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2R) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2S) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2S) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1S, 2R) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1S, 2R) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1S, 2S) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1S, 2S) - 2 - [(3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン；
 (1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - [(3R) / (3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン。および

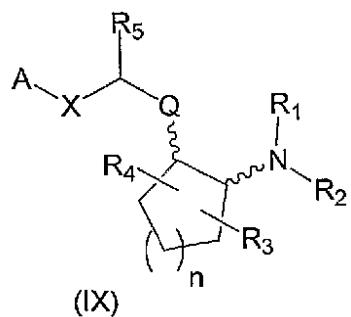
(1R, 2S) / (1S, 2R) - 2 - [(3R) / (3S) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) - シクロヘキサン。

【0091】

本発明のプロドラッグの別の好ましい実施形態は、これらのプロドラッグであり、ここで、上記イオンチャネル調節化合物は、式(IX)の化合物、あるいはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩であり：

【0092】

【化43】



10

式中、各出現において独立して、

n は 1、3 および 4 から選択され；

Q は O (酸素) または -O-C(O)- いずれかであり；

X は直接的結合、-C(R₆, R_{1~4})-Y-、および-C(R_{1~3})=CH- から選択され；

Y は直接的結合、O、S、および C₁-C₄ アルキレンから選択され；

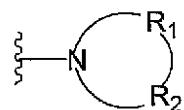
R_{1~3} は水素、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、アリール、およびベンジルから選択され；

R₁ および R₂ は、独立して、水素、C₁-C₈ アルキル、C₃-C₈ アルコキシアルキル、C₁-C₈ ヒドロキシアルキル、および C₇-C₁₂ アラルキルから選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、式 (IX) においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになった場合、式 (II) によって示される環を形成し：

【0093】

【化44】



(II)

20

30

ここで、式 (II) の環は、示された窒素、ならびに炭素、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される 3 個～9 個のさらなる環原子から形成され；ここで、いずれかの 2 つの隣接環原子は単結合または二重結合によって一緒に連結され得、ここで、さらなる炭素環原子のいずれかの 1 つまたは複数は水素、ヒドロキシ、C₁-C₃ ヒドロキシアルキル、オキソ、C₂-C₄ アシリル、C₁-C₃ アルキル、C₂-C₄ アルキルカルボキシ、C₁-C₃ アルコキシ、C₁-C₂₀ アルカノイルオキシから選択される 1 個または 2 個の置換基で置換され得るか、あるいは酸素および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 員または 6 員の複素環を形成するように置換され得；そしていずれかの 2 つの隣接するさらなる炭素原子環は C₃-C₈ 炭素環に縮合され得、そしてさらなる窒素環原子のいずれかの 1 つまたは複数は水素、C₁-C₆ アルキル、C₂-C₄ アシリル、C₂-C₄ ヒドロキシアルキル、および C₃-C₈ アルコキシアルキルから選択される置換基で置換され得るか；あるいは

R₁ および R₂ は、式 (IX) においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになった場合、3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル、2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル、3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イルおよび 3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-3-イルから選択される二環の環系を形成し得；

R₃ および R₄ は、独立して、3 位、4 位、5 位または 6 位において式 (IX) に示されるシクロヘキサン環に結合し、独立して、水素、ヒドロキシ、C₁-C₆ アルキルおよ

40

50

び C₁ - C₆ アルコキシから選択され、R₃ および R₄ の両方が同一のシクロヘキサン環原子に結合される場合、酸素および硫黄から選択される 1 個または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 員または 6 員の複素環と一緒に形成し得；

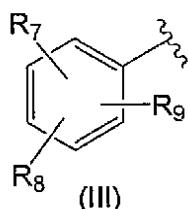
R_5 、 R_6 および R_{1-4} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、アリールおよびベンジルから選択されるか、あるいは R_6 および R_{1-4} は、それらが結合する炭素と一緒になった場合、スピロ C_3-C_5 シクロアルキルを形成し得；

A は C₅ - C₁₂ アルキル、C₃ - C₁₃ 炭素環、ならびに式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) および (VIII) から選択される環系から選択され：

[0 0 9 4]

【化 4 5】

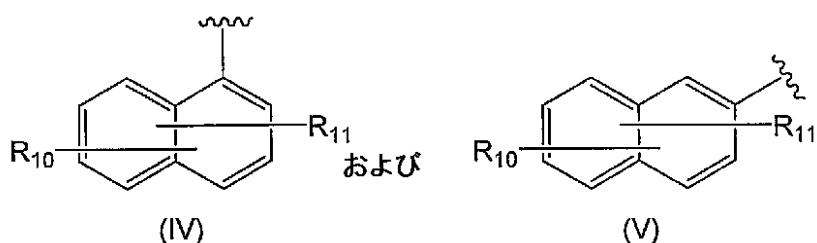
10



ここで、R₇、R₈およびR₉は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₆チオアルキル、およびR₁₋₅およびR₁₋₆が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから選択されるN(R₁₋₅, R₁₋₆)から選択され；

[0 0 9 5]

【化 4 6】



20

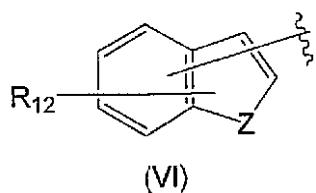
30

ここで、 $R_{1,0}$ および $R_{1,1}$ は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ チオアルキル、および $R_{1,5}$ および $R_{1,6}$ が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 - C_6$ アルキルから選択される $N(R_{1,5}, R_{1,6})$ から選択され；

[0 0 9 6]

【化 4 7】

48

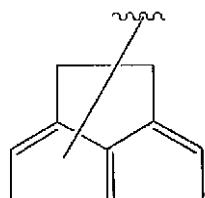


ここで、 $R_{1,2}$ は臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$ アルコキ

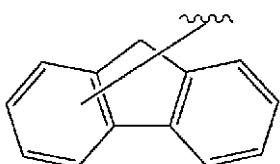
シカルボニル、C₁ - C₆チオアルキル、およびR₁₅およびR₁₆が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁ - C₆アルキルから選択されるN(R₁₅, R₁₆)から選択され；そしてZはCH、CH₂、O、NおよびSから選択され、ここで、Zは、ZがCHまたはNである場合、式(IX)に示される「X」に直接結合され得るか、あるいはZは、ZがNである場合にはR₁₇に直接結合され得、そしてR₁₇は水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択される。

【0097】

【化48】



(VII)



(VIII)

10

。

【0098】

特に興味深いのは、以下からなる群より選択される式(IX)の化合物である：

(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (2 - ナフタレンエトキシ)シクロプロパンー塩酸塩；および
(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3 - ケトイロリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ)シクロプロパンー塩酸塩。

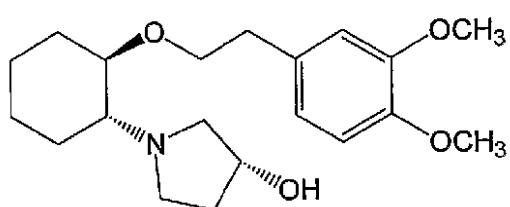
20

【0099】

本発明のプロドラッグの別の好ましい実施形態は、これらのプロドラッグであり、ここで、上記イオンチャネル調節化合物は、化合物A、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物である。

【0100】

【化49】



30

。

【0101】

この化合物は(1R, 2R) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキサンの化学名を有し、本明細書中においては「化合物A」という。本発明の目的では、用語「化合物A」は、この化合物、およびその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性体混合物、幾何異性体、結晶形態またはアモルファス形態、代謝産物、代謝前駆体またはプロドラッグを含むことが意図される。

40

【0102】

(C. イオンチャネル調節化合物のプロドラッグ)

イオンチャネル調節化合物のプロドラッグは本明細書で述べられている。以下の節では、「プロドラッグ」という用語は、本明細書で記載されるようなイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを指す。「本発明のプロドラッグ」および「本発明の化合物」という用語は本明細書では置き換え可能である。プロドラッグの調製方法およびその治療用途につ

50

いても記載される。

【0103】

プロドラッグは親ドラッグ (parent drug) の改変されたバリエーションであり、一般にその作用部位において生物学的に不活性であるが、1つ以上の酵素、非酵素あるいはインビボまたはエキソビボプロセスによってその親生物活性形またはその誘導体に分解、改変、再配列、分解または開裂可能であり、該誘導体は一般に親ドラッグの生物活性成分を保持するが、異なる生物活性成分を提供しうる。プロドラッグは一般に、それが粘膜上皮を介してより容易に吸収される、それがより優れた塩形成または溶解性を有し、および/またはそれがより優れた全身安定性を有する（たとえば血漿半減期の延長）ような、その親ドラッグとは異なる薬物動態学的特性を有する。

10

【0104】

プロドラッグを生成するための親ドラッグの改変の例は、これに限定されるわけではないが：(1) エステラーゼまたはリパーゼによる開裂を受けやすい、エステルまたはアミド誘導体；(2) 特異性または非特異性プロテアーゼによって認識し得る、ペプチド誘導体；または(3) 膜選択によって、プロドラッグを作用部位に蓄積させる誘導体；および上の技法の組合せが挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ誘導体の選択および調製の従来手順は、H. B undgaard, Design of Prodrugs, (1985) に述べられており、その内容は参考としてその全体が本明細書に援用される。

20

【0105】

1つ以上の酵素、非酵素あるいは他のインビボまたはエキソビボプロセスによって、その親生物活性形またはそのバリエーションに分解、改変、再配列、解離または開裂されうるイオンチャネル調節化合物の誘導体は、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグでありうる。イオンチャネル調節化合物の誘導体は、化合物の共有改変または非共有改変誘導体でありうる。通例、誘導体はイオンチャネル調節化合物の共有改バリエーションである。親生物活性形のバリエーションは、プロドラッグ部分全体未満だが、非プロドラッグ部分より大きいものがプロドラッグ部分が分解、改変、再配列、解離または開裂された後に、イオンチャネル調節化合物になお結合している、イオンチャネル調節化合物のいずれのバリエーションも含む。1つのバリエーションにおいて、親イオンチャネル調節化合物は、カルボン酸部分を含み、カルボン酸部分がエステル部分に変換されるとき、イオンチャネル調節化合物のエステル誘導体はプロドラッグでありうる。イオンチャネル調節化合物のプロドラッグは、本明細書で述べた式(I)、(IA)、(IX)の化合物および化合物Aを含む、いずれかのイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを含みうる。イオンチャネル調節化合物のプロドラッグは通例、直接結合を介して、またはリンカーを介してのいずれかでイオンチャネル調節化合物に結合されたプロドラッグ部分を含む。

30

【0106】

プロドラッグ部分は、これに限定されるわけではないが、以下の「プロドラッグ部分」の節に述べられているプロドラッグ部分を含む、いずれかの有機、無機または有機金属部分でありうる。

40

【0107】

プロドラッグ部分は、その結合を受けやすいイオンチャネル調節化合物の任意の部位にて、イオンチャネル調節化合物に結合し得る。プロドラッグ部分がイオンチャネル調節化合物に結合してプロドラッグを產生し得る部位は、これに限定されるわけではないが、以下の「プロドラッグ結合部位」の節で述べられている部位を含む。プロドラッグ部分は、プロドラッグ部分からイオンチャネル調節化合物への直接結合を介して、または次にイオンチャネル調節化合物に結合するリンカーへの結合を介してのいずれかで、イオンチャネル調節化合物へ結合し得る。プロドラッグで使用されるリンカーは、これに限定されるわけではないが、以下の「プロドラッグリンカー」の節で述べられているリンカーを含む。

【0108】

通例、プロドラッグは、1個のプロドラッグ部分のイオンチャネル調節化合物への結合

50

によって生成される、それによりプロドラッグが產生される。このようにして、プロドラッグ部分：親イオンチャネル調節化合物の1：1のモル比を含むプロドラッグが提供される。しかしながらプロドラッグは、1個より多いプロドラッグ部分のイオンチャネル調節化合物への結合によって生成し得る。たとえばプロドラッグは、プロドラッグ部分：親イオンチャネル調節化合物の2：1または2：1を超えるモル比を有し得る。

【0109】

別のバリエーションにおいて、プロドラッグは、1個より多いイオンチャネル調節化合物の、1個のプロドラッグ部分への結合によって生成し得、それによりイオンチャネル調節化合物のプロドラッグが產生される。別のバリエーションにおいて、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグ部分に対するモル比が2：1または2：1よりも大きい（たとえば3：1、4：1またはそれ以上）プロドラッグが提供される。10

【0110】

（イオンチャネル調節化合物のプロドラッグへの改変）

本明細書で記載されるような式(I)、(IA)または(IX)の化合物および化合物Aを含む、いずれのイオンチャネル調節化合物も改変されて、イオンチャネル調節化合物のプロドラッグを生成し得る。プロドラッグに改変されるイオンチャネル調節化合物は、イオンチャネル調節化合物のイオンチャネル活性を上昇または低下させる。ある例において、イオンチャネル調節化合物は不整脈の処置に使用し得る。なお他の例において、イオンチャネル調節化合物は心房性細動の処置に使用し得る。

【0111】

（プロドラッグ部分結合部位）

プロドラッグ部分は、そのような結合を受けやすいイオンチャネル調節化合物の任意の部位にて、イオンチャネル調節化合物に結合し得る。

【0112】

一般に、イオンチャネル調節化合物が改変されてプロドラッグを生成するとき、イオンチャネル調節化合物の少なくとも1個の結合価がプロドラッグ部分への結合と、または次にプロドラッグ部分と結合するリンカーへの結合と置換される。結合価が結合と置換されると言われるとき、それはイオンチャネル調節化合物内に存在する任意の原子、不対電子、非共有原子対、空の電子軌道をプロドラッグ部分への、またはリンカーへの結合によって置換され得ることを意味する。たとえば、ヒドロキシル官能基を含むイオンチャネル調節化合物は、-OH部分の水素原子のプロドラッグ部分への結合による置換によってプロドラッグを生成し得る。したがって、-OH部分を持つプロドラッグが提供される。30

【0113】

イオンチャネル調節化合物はリンカーに、またはプロドラッグ部分に、これに限定されるわけではないが共有結合、イオン結合、水素結合、配位結合、ファンデルワールス結合、あるいは他の化学結合または化学結合のいずれかの組合せを含む任意の結合によって結合し得る。特定のバリエーションにおいて、イオンチャネル調節化合物はプロドラッグまたはリンカーに共有結合を介して結合される。

【0114】

イオンチャネル調節化合物の官能基は、プロドラッグ部分またはリンカーを直接結合するために使用し得るか、あるいは次の官能基に変換されて、これが次にプロドラッグ部分またはリンカーに結合し得る。プロドラッグ部分またはリンカーとの会合に使用し得るイオンチャネル調節化合物の官能基の具体例は、これに限定されるわけではないが、ヒドロキシル基、アミノ基、エーテル基、エステル基、チオ-エステル基、チオール基、アルケン基、アルキン基、アルキル基、カルボキシル基、ケトン基、アルデヒド基、チオ-アルデヒド基、チオ-ケトン基、チオ-カルボキシル基、アシリ-ハライド基、チオ-アシリ-ハライド基、アルカノイルオキシ基、チオ-アルカノイルオキシ基、アルコキシカルボニル基、チオ-アルコキシカルボニル基、アリール基、アラルキル基、アミド基、チオ-アミド基、およびジスルフィド基を含む。1つのバリエーションにおいて、イオンチャネル調節化合物のヒドロキシル官能基は、たとえばエーテルリンクージ結合あるいはエステ

10

20

30

40

50

ルまたはアミドリンケージ結合を作成するために、プロドラッグ部分またはリンカーへの結合部位として使用される。別のバリエーションにおいて、イオンチャネル調節化合物のアミノ官能基は、4級アミノ塩として存在し得る4級アミノ結合を生成するために、プロドラッグ部分またはリンカーのための結合部位として使用される。別のバリエーションにおいて、イオンチャネル調節化合物のエーテル官能基は、たとえばエーテル結合を作成するための、プロドラッグ部分またはリンカーのための結合部位として使用される。

【0115】

(プロドラッグ部分)

有機、有機金属または無機基あるいは原子は、プロドラッグ部分でありうる。通例、プロドラッグ部分は、プロドラッグ部分が解離、開裂、分解、改変、再配列などをされて、活性イオンチャネル調節化合物またはそのバリエーションが放出されるまで、プロドラッグが不活性であるか、または親イオンチャネル調節化合物よりも活性が低くなるように選択される。プロドラッグ部分は、イオンチャネル調節化合物に水溶性の向上または化学的安定性の向上による、改変された薬物動態学、改変された薬物輸送、改良された生物学的利用能のいずれか1つまたは組合せを与え得る。

【0116】

本発明の1つの実施形態において、プロドラッグ部分は、プロドラッグがイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体となるように提供される。別のバリエーションにおいて、プロドラッグ部分は、プロドラッグがイオンチャネル調節化合物のカルバメート誘導体となるように提供される。なお別の実施形態において、プロドラッグ部分は、プロドラッグがイオンチャネル調節化合物のエーテル誘導体となるように提供される。

【0117】

本発明の1つの実施形態において、プロドラッグ部分はイオンチャネル調節化合物の水溶性を向上させるために提供される。水溶性向上部分を含むプロドラッグは通例、1個より多いヒドロキシル官能基を含有する、好ましくは2~6個のヒドロキシル官能基を含有する。1つの実施形態において、プロドラッグは、これに限定されるわけではないがD-またはL-グルコース、あるいはD-またはL-グルクロン酸、およびD-またはL-グルコン酸などのモノサッカライドの6-カルボン酸誘導体を含む、水溶性向上部分、たとえばモノサッカライドを含む。

【0118】

1つの実施形態において、プロドラッグ部分が提供され、プロドラッグ部分は：

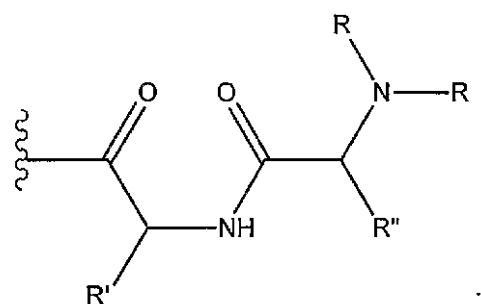
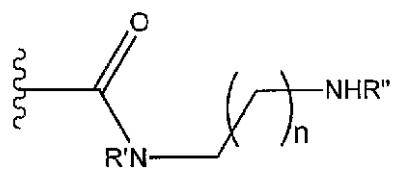
【0119】

10

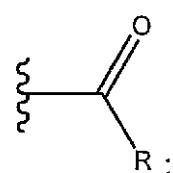
20

30

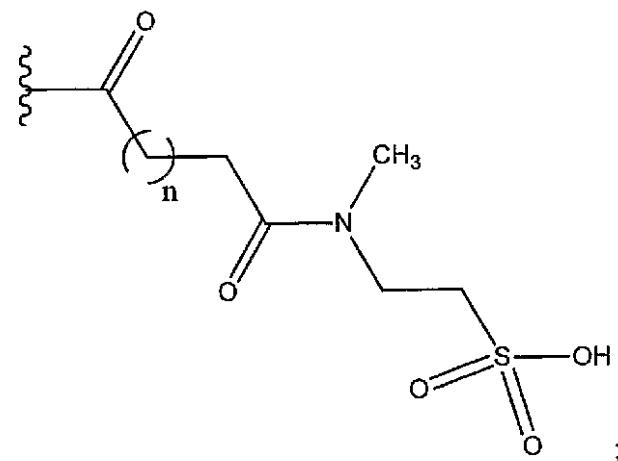
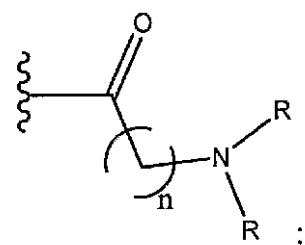
【化 5 0】



10



20

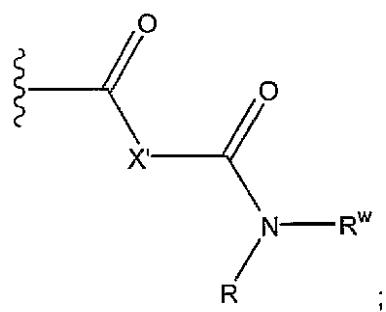


30

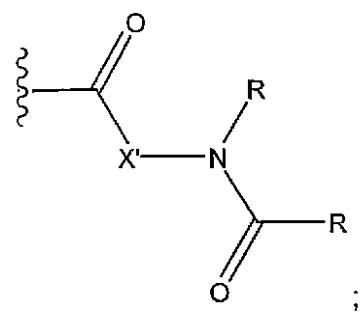
40

【0 1 2 0】

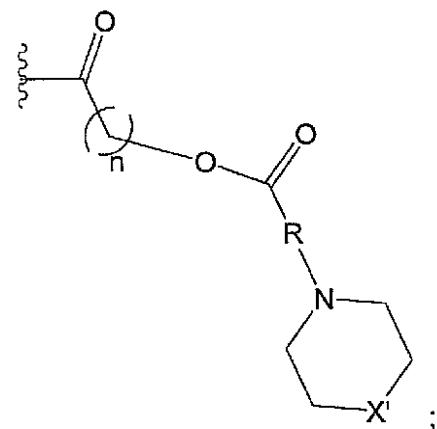
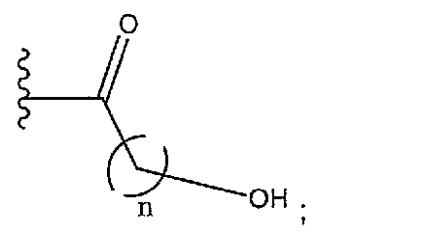
【化 5 1】



10



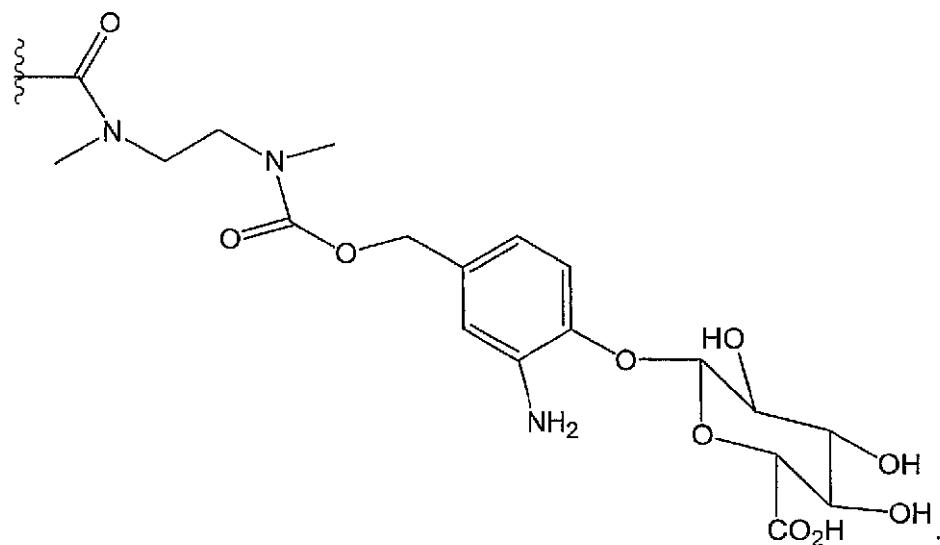
20



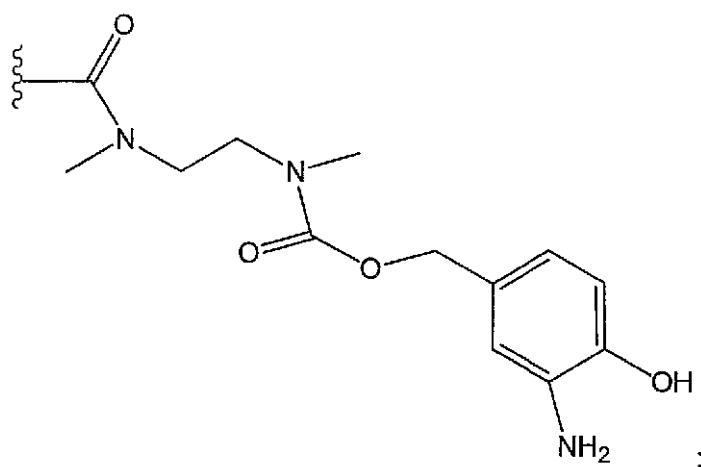
30

【 0 1 2 1 】

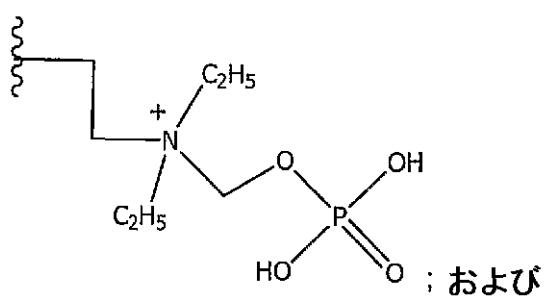
【化 5 2】



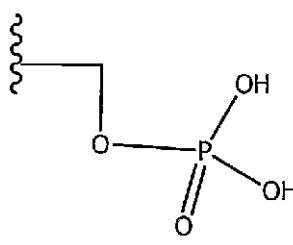
10



20



30



40

からなる群より選択され、
式中：

R' および R'' は、水素および C₁ - C₆ アルキルから独立して選択され；

各 R は、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルからなる群より独立して選択され；

R^w は、水溶性部分であり；

各 X' は、O、NH、S または CH₂ から独立して選択され；

50

n は、1～10の整数であり；アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニルおよび置換アルキニルは本明細書で定義されたとおりである。

【0122】

(プロドラッグリンケージ結合)

プロドラッグ部分が直接結合またはリンカーのいずれかを介してイオンチャネル調節化合物に結合されるとき、イオンチャネル調節化合物をプロドラッグ部分またはリンカーに結合または結合するリンケージ結合が生成される。通例、リンケージ結合は共有結合、たとえば開裂性共有結合である。開裂性共有結合は通常、酵素または加水分解開裂によって開裂される。プロドラッグ部分をイオンチャネル調節化合物に結合させる代表的な共有リンケージ結合はこれに限定されるわけではないが、アミド、カルバメート、カーボネート、尿素、ジスルフィド、スルホンアミド、スルホナート、チオ-スルホナート、チオ-エーテル、チオ-エステル、エーテル、エステル、アミンなどを含む。10

【0123】

プロドラッグ部分は、「プロドラッグ結合部位」という題の節で上述したように、イオンチャネル調節化合物にその結合に適した任意の部位で結合し得る。通例、プロドラッグ部分に会合または結合されるイオンチャネル調節化合物の位置は、プロドラッグ部分に会合または結合されたときに、酵素、非酵素、非加水分解または加水分解開裂を受けやすい化学結合を生成する官能基である。イオンチャネル調節化合物の官能基は、プロドラッグ部分と直接会合されるか、または次の官能基に変換されて、これが次にプロドラッグ部分と会合される。20

【0124】

プロドラッグ部分との会合に使用し得るイオンチャネル調節化合物の官能基の具体例は、これに限定されるわけではないが、ヒドロキシル、アミノ、エーテル、エステル、チオ-エステル、チオール、アルケン、アルキン、アルキル、カルボキシル、ケトン、アルデヒド、チオ-アルデヒド、チオケトン、チオ-カルボキシル、アシル-ハライド、チオ-アシル-ハライド、アルカノイルオキシ、チオ-アルカノイルオキシ、アルコキシカルボニル、チオ-アルコキシカルボニル、アリール、アラルキル、アミド、チオ-アミド、およびジスルフィドを含む。1つのバリエーションにおいて、プロドラッグ部分またはリンカーとの会合または結合に使用されるイオンチャネル調節化合物の官能基は、アミノ、アルコキシまたはヒドロキシ基からなる群より選択される。30

【0125】

(プロドラッグリンカー)

プロドラッグ部分は、直接的に（すなわち直接結合によって）またはリンカーを介してのいずれかでイオンチャネル調節化合物に結合し得る。通例、リンカーは開裂性共有結合を介してイオンチャネル調節化合物に結合される。開裂性共有結合は通常、酵素または加水分解開裂によって開裂される。

【0126】

リンカーは、これに限定されるわけではないが前の節で述べた結合を含む、任意の結合を介してイオンチャネル調節化合物に結合し得る。リンカーをイオンチャネル調節化合物に結合させる代表的な共有結合は、これに限定されるわけではないが、アミド、カルバメート、カーボネート、尿素、ジスルフィド、スルホンアミド、スルホナート、チオ-スルホナート、チオ-エーテル、チオ-エステル、エーテル、エステル、アミンなどを含む。40

【0127】

リンカーは、リンケージ結合の形成を促進するのに使用される小型の部分から、コネクタおよび／またはスペーサ基として利用し得る大型の基までいずれのサイズでもよい。これらの基は、集合的に「リンカー」と呼ばれる。

【0128】

リンカーは、イオンチャネル調節化合物とプロドラッグとの間に空間を作成するために、および／または望ましくない立体相互作用を回避するために、スペーサ分子として使用50

し得る。立体分離は、プロドラッグの改変された、向上された、または最適な機能のために望ましい。リンカーはプロドラッグの調製または使用も促進し得る。

【0129】

リンカーを含むプロドラッグを合成するために、リンカーのイオンチャネル調節化合物への結合のための官能基と、リンカーのプロドラッグ部分への結合のための官能基の、少なくとも2個の官能基（たとえば2官能性リンカー）を有するリンカーを利用することが有用である。2、3、4個以上のプロドラッグまたは他の部分が1個のイオンチャネル調節化合物に結合されるように、多官能性リンカーも使用し得る。1つのバリエーションにおいて、プロドラッグは、2官能性リンカーモル子であるリンカーを含む。2官能性リンカーモル子は2個の反応性末端を含み、その1つはイオンチャネル調節化合物へのリンクージに利用され、その1つはプロドラッグ部分へのリンクージに利用される。反応性末端の官能基は同じでも、異なっていてもよく、通例、官能基は、リンカーモル子への結合部位として作用するイオンチャネル調節化合物およびプロドラッグ部分の反応性官能基と相互に反応性であるか、相補性である。相補性官能基は、当業者によってただちに認識され、プロドラッグに使用されるイオンチャネル調節化合物およびプロドラッグ部分によって変わる。

【0130】

リンカーモル子は主として実際に疎水性であるか、または主として主に親水性であり、それゆえプロドラッグの全体的な疎水性または親水性に寄与し得る。1個のリンカーモル子は、1個のリンカーモル子内に疎水性領域と親水性領域の両方を含み得る。

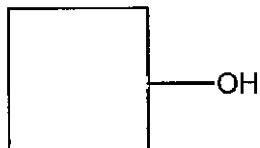
【0131】

（特定のプロドラッグ）

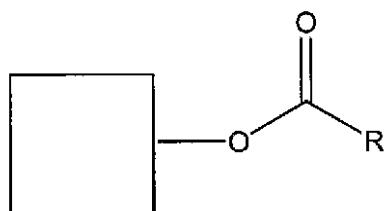
本発明の1つの実施形態において、プロドラッグはイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体である。イオンチャネル調節化合物のエステル誘導体は、プロドラッグ部分がイオンチャネル調節化合物にエステルリンクージを介して結合されている、イオンチャネル調節化合物の誘導体である。ヒドロキシル官能基を含むイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体の例示的な概略図を以下に示し、式中、Rは「プロドラッグ部分」の節で上で定義したとおりである。1つのバリエーションにおいて、エステル誘導体は、本明細書で述べたような式(I)、(IA)または(IX)の化合物および化合物Aのエステル誘導体である。

【0132】

【化53】



ヒドロキシル官能基を含む
イオンチャネル調節化合物



イオンチャネル調節化合物の
エステル誘導体

。

【0133】

本発明の別の実施形態において、プロドラッグはイオンチャネル調節化合物のカルバメート誘導体である。イオンチャネル調節化合物のカルバメート誘導体は、プロドラッグ部分がイオンチャネル調節化合物にカルバメートリンクージを介して結合されているイオン調節化合物の誘導体である。なお別の実施形態において、プロドラッグはイオンチャネル調節化合物のエーテル誘導体である。イオンチャネル調節化合物のエーテル誘導体は、プロドラッグ部分がイオンチャネル調節化合物にエーテルリンクージを介して結合されるイオン調節化合物の誘導体である。

10

20

30

40

50

【0134】

1つの実施形態において、プロドラッグは、シクロアルカン環が5、6、7、または8員シクロアルカン環でありうるシクロアルカン環である。ある実施形態において、シクロアルカン環を含むプロドラッグは、エーテル部分またはアミノ部分によって、あるいはエーテルおよびアミノ部分の両方によってさらに置換される。詳細な実施形態において、プロドラッグはアミノ置換シクロヘキシリエーテル環を含む。別の実施形態において、プロドラッグは、ヒドロキシリ置換ピロリジニル環を含むプロドラッグを提供するために、アミノ基がヒドロキシリ基などによって場合によって置換されたピロリジニル環である、アミノ置換シクロアルカン環を含む。別の実施形態において、プロドラッグは、本明細書で述べたような式(I)、(IA)または(IX)の化合物および化合物Aを、それに結合したプロドラッグ部分と共に含む。

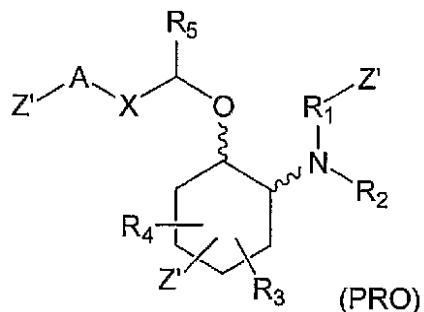
10

【0135】

それゆえ、1つの実施形態において、式(I)の化合物のプロドラッグ、すなわち以下の式(PRO)

【0136】

【化54】



(式中、各出現において独立して、

Xは、直接結合、-C(R₆, R_{1~4})-Y-および-C(R_{1~3})=CH-から選択され、

Yは、直接結合、O、SおよびC₁-C₄アルキレンから選択され；

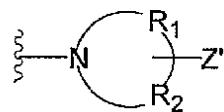
R_{1~3}は、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択され；

R₁およびR₂は、水素、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈アルコキシアルキル、C₁-C₈ヒドロキシアルキル、およびC₇-C_{1~2}アラルキルから独立して選択されるか；あるいは

R₁およびR₂は、式(PRO-I)でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになって、式(PRO-II)で示される環：

【0137】

【化55】



(PRO-II)

40

(式中、式(PRO-II)の環は、図示した窒素に加えて、炭素、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される3~9個のさらなる環原子から形成される；ここでいずれかの2個の隣接する環原子は単結合または二重結合によって共に結合され、そしてさらなる炭素環原子のいずれか1個以上が水素、ヒドロキシ、C₁-C₃ヒドロキシアルキル、オキソ、C₂-C₄アシル、C₁-C₃アルキル、C₂-C₄アルキルカルボキシ、C₁-C₃アルコキシ、C₁-C_{2~0}アルカノイルオキシから選択される1または2個の置換基

50

によって置換され得るか、または置換されて酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環を形成する；そしていずれか 2 個の隣接するさらなる炭素環原子が C₃ - C₈ 炭素環に縮合され得、そしてさらなる窒素環原子のいずれか 1 個以上が水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₄ アシル、C₂ - C₄ ヒドロキシアルキルおよび C₃ - C₈ アルコキアルキルから選択された置換基によって置換され得る。)

を形成するか：あるいは

R₁ および R₂ は、式 (PRO-I) でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にあって、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルおよび3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イルから選択される二環系を形成し得：

R_3 および R_4 は、式 (PRO-I) に示すシクロヘキサン環に 3 位、4 位、5 位または 6 位に独立して結合され、水素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_6$ アルキルおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択され、 R_3 および R_4 の両方がシクロヘキサン環原子に結合されるとき、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 頂複素環を共に形成し、

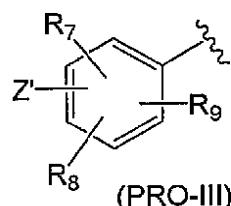
R_5 、 R_6 および R_{1-4} は、水素、 C_1-C_6 アルキル、アリールおよびベンジルから独立して選択されるか、あるいは R_6 および R_{1-4} は、それらが結合する炭素と一緒にあってスピロ C_3-C_5 シクロアルキルを形成し得；

各 Z' は、式 (PRO) のプロドラッグにおける少なくとも 1 個の Z' がプロドラッグ部分であるという条件で、水素またはプロドラッグ部分から独立して選択され：

A は、C₅ - C₁₋₂ アルキル、C₃ - C₁₋₃ 炭素環、および式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) および (VIII) :

[0 1 3 8]

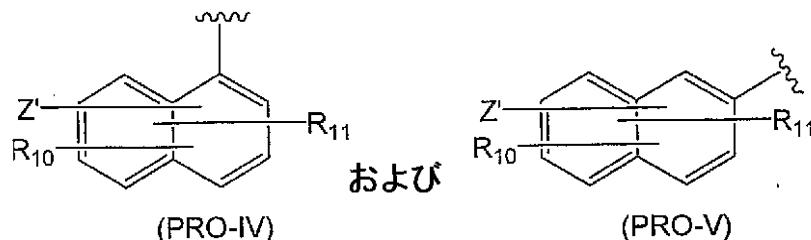
【化 5 6】



(式中、R₇、R₈およびR₉は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホニアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₆チオアルキルおよびN(R₁₋₅, R₁₋₆) (式中、R₁₋₅およびR₁₋₆は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから独立して選択される)から独立して選択される);

【 0 1 3 9 】

【化 5 7】

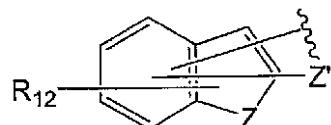


(式中、 $R_{1,0}$ および $R_{1,1}$ は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$

C_7 アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ チオアルキル、および $N(R_{15}, R_{16})$ （式中、 R_{15} および R_{16} は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される）から独立して選択される）；

【0140】

【化58】



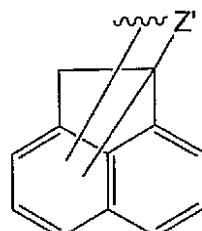
(PRO-VI)

10

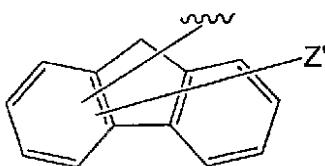
（式中、 R_{12} は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$ アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$ チオアルキル、および $N(R_{15}, R_{16})$ （式中、 R_{15} および R_{16} は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される）から独立して選択され；そして Z は、 CH 、 CH_2 、 O 、 N および S から選択され、ここで Z は、 Z が CH または N であるときに式（PRO-I）で示すように「 X 」に直接結合し得るか、あるいは Z は、 Z が N であり、 R_{17} が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択されるときに、 R_{17} に直接結合し得る）；

【0141】

【化59】



(PRO-VII)



(PRO-VIII)

30

より選択される環系から選択される）

のプロドラッグが、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物として提供される。

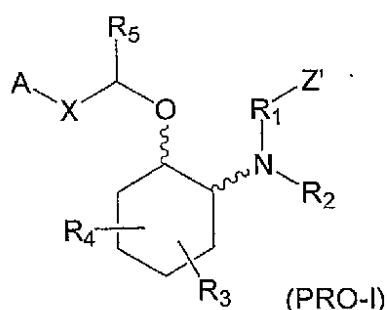
【0142】

別の実施形態において、式（I）の化合物のプロドラッグ、すなわち以下の式（PRO-I）のプロドラッグ：

【0143】

【化60】

40



(PRO-I)

（式中、各出現において独立して、

50

X は、直接結合、-C(R₆, R_{1~4})-Y-および-C(R_{1~3})=CH-から選択され、

Y は、直接結合、O、S および C₁-C₄ アルキレンから選択され；

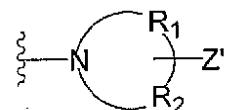
R_{1~3} は、水素、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択され；

R₁ および R₂ は、水素、C₁-C₈ アルキル、C₃-C₈ アルコキシアルキル、C₁-C₈ ヒドロキシアルキル、および C₇-C₁₂ アラルキルから独立して選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、式 (PRO-I) でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになって、式 (PRO-II) で示される環：

【0144】

【化61】



(PRO-II)

(式中、式 (PRO-II) の環は、図示した窒素に加えて、炭素、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 3 ~ 9 個のさらなる環原子から形成される；ここでいずれかの 2 個の隣接する環原子は単結合または二重結合によって共に結合され、そしてさらなる炭素環原子のいずれか 1 個以上が水素、ヒドロキシ、C₁-C₃ ヒドロキシアルキル、オキソ、C₂-C₄ アシル、C₁-C₃ アルキル、C₂-C₄ アルキルカルボキシ、C₁-C₃ アルコキシ、C₁-C₂ オルカノイルオキシから選択される 1 または 2 個の置換基によって置換され得るか、または置換されて酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環を形成する；そしていずれか 2 個の隣接するさらなる炭素環原子が C₃-C₈ 炭素環に縮合され得、そしてさらなる窒素環原子のいずれか 1 個以上が水素、C₁-C₆ アルキル、C₂-C₄ アシル、C₂-C₄ ヒドロキシアルキルおよび C₃-C₈ アルコキシアルキルから選択された置換基によって置換され得る) を形成するか；あるいは

R₁ および R₂ は、式 (PRO-I) でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになって、3-アザビシクロ [3.2.2] ノナン-3-イル、2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2-イル、3-アザビシクロ [3.1.0] ヘキサン-3-イルおよび 3-アザビシクロ [3.2.0] ヘプタン-3-イルから選択される二環系を形成し得；

R₃ および R₄ は、式 (PRO-I) に示すシクロヘキサン環に 3 位、4 位、5 位または 6 位に独立して結合され、水素、ヒドロキシ、C₁-C₆ アルキルおよび C₁-C₆ アルコキシから独立して選択され、R₃ および R₄ の両方がシクロヘキサン環原子に結合されるときに、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環を共に形成し；

R₅、R₆ および R_{1~4} は、水素、C₁-C₆ アルキル、アリールおよびベンジルから独立して選択されるか、あるいは R₆ および R_{1~4} は、それらが結合する炭素と一緒にあってスピロ C₃-C₅ シクロアルキルを形成し得；

各 Z' は、プロドラッグ部分であり；

A は、C₅-C₁₂ アルキル、C₃-C₁₃ 炭素環、および式 (III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII) および (VIII)；

【0145】

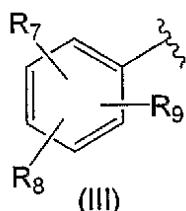
10

20

30

40

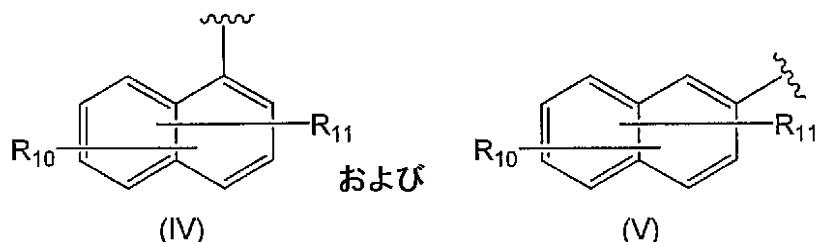
【化62】



(式中、R₇、R₈およびR₉は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₆チオアルキルおよびN(R₁₅, R₁₆)（式中、R₁₅およびR₁₆は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから独立して選択される）から独立して選択される）；

【0146】

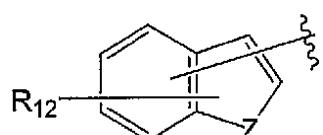
【化63】



(式中、R₁₀およびR₁₁は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₆チオアルキル、およびN(R₁₅, R₁₆)（式中、R₁₅およびR₁₆は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから独立して選択される）から独立して選択される）；

【0147】

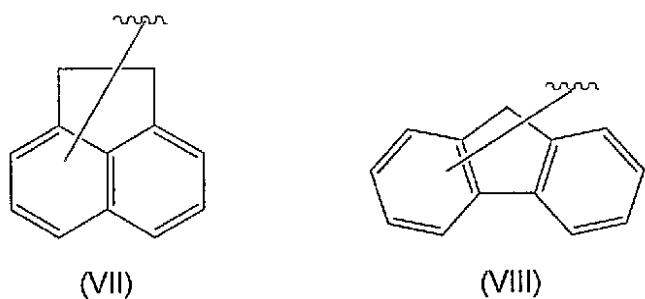
【化64】



(式中、R₁₂は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、C₂-C₇アルカノイルオキシ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₂-C₇アルコキシカルボニル、C₁-C₆チオアルキル、およびN(R₁₅, R₁₆)（式中、R₁₅およびR₁₆は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよびC₁-C₆アルキルから独立して選択される）から独立して選択され；そしてZは、CH、CH₂、O、NおよびSから選択され、ここでZは、ZがCHまたはNであるときに式（PRO-I）で示すように「X」に直接結合し得るか、あるいはZは、ZがNであり、R₁₇が水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択されるときに、R₁₇に直接結合し得る）；

【0148】

【化 6 5】



10

から選択される環系から選択される)

が、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物として提供される。

【 0 1 4 9 】

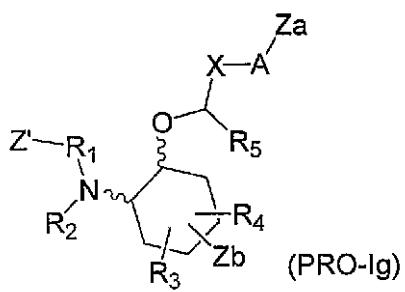
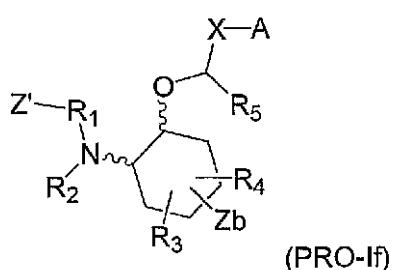
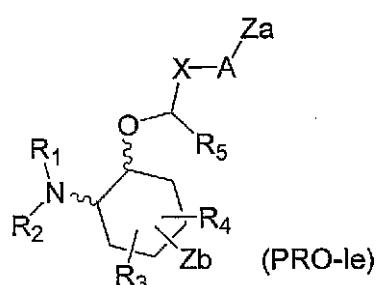
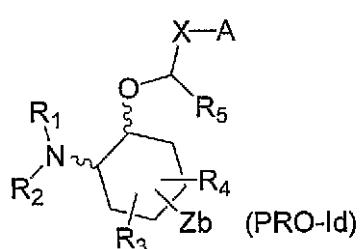
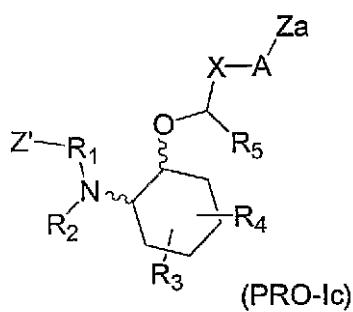
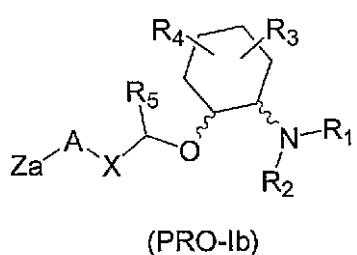
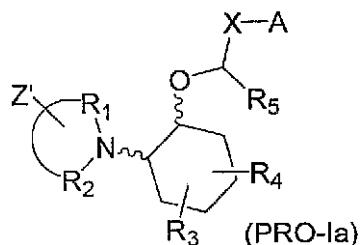
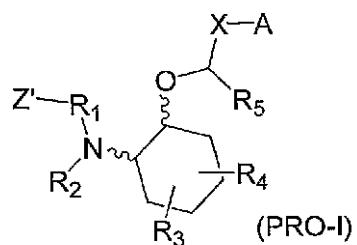
別の局面において、本明細書で定義するような1つ以上のプロドラッグ部分は、式(I)の化合物上のいずれかの適切な位置に結合されて、次の図1で下に例示するように、式(I)の化合物のさらなるプロドラッグを形成し得、式中、Z'、Z_aおよびZ_bはそれぞれ独立して、本明細書で記載されるようなプロドラッグ部分であり、各A、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、式(PRO-I)のプロドラッグについて上のように定義される：

20

図 1：式（I）の化合物のさらなるプロドラッグ

(0 1 5 0)

【化 6 6】



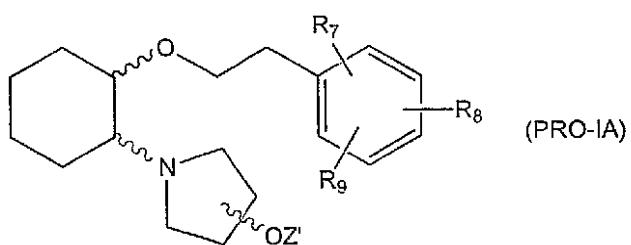
。

【0151】

本発明の別の実施形態において、式(I A)のプロドラッグ、すなわち以下の式(P R O - I A)のプロドラッグ：

【0152】

【化 6 7】



10

20

30

40

50

(式中：

Z' は、プロドラッグ部分であり；

R_7 、 R_8 および R_9 は、 R_7 、 R_8 および R_9 すべてが水素でないという条件で、水素、ヒドロキシおよび $C_1 - C_6$ アルコキシから独立して選択される）

が、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物として提供される。

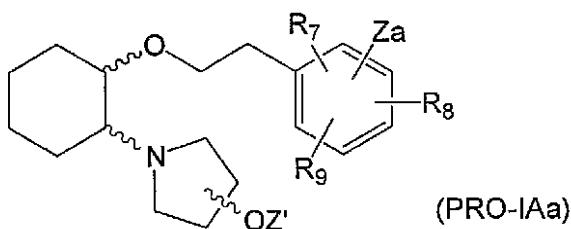
【0153】

別の実施形態において、本明細書で定義するような 1 つ以上のプロドラッグ部分は、式 (I A) の化合物上のいずれかの適切な位置に結合されて、次の図 2 で下に例示するように、式 (I A) の化合物のさらなるプロドラッグを形成し得、式中、各 Z' および Z_a は独立してプロドラッグ部分であり、 R_7 、 R_8 および R_9 は、式 (PRO-I A) のプロドラッグについて上述したとおりである：

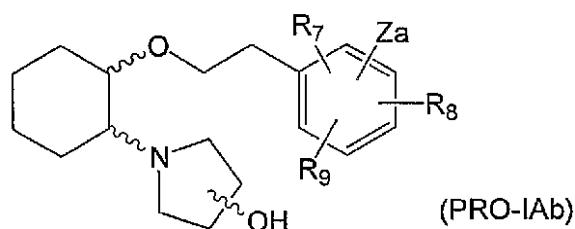
図 2：式 (I A) の化合物のさらなるプロドラッグ

【0154】

【化 68】



10



20

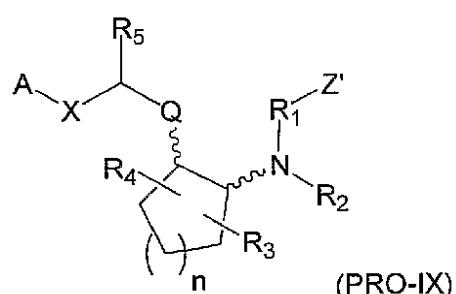
。

【0155】

本発明の別の実施形態において、式 (IX) の化合物のプロドラッグ、すなわち以下の式 (PRO-IX)：

【0156】

【化 69】



40

(式中、各出現において独立して、

n は、1、3 および 4 から選択され；

Q は、O (酸素) または $-O-C(O)-$ のいずれかであり；

50

X は、直接結合、-C(R₆, R_{1~4})-Y-および-C(R_{1~3})=CH-から選択され；

Y は、直接結合、O、S および C₁-C₄ アルキレンから選択され；

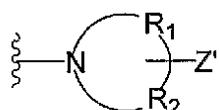
R_{1~3} は、水素、C₁-C₆ アルキル、C₃-C₈ シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択され；

R₁ および R₂ は、水素、C₁-C₈ アルキル、C₃-C₈ アルコキシアルキル、C₁-C₈ ヒドロキシアルキル、および C₇-C₁₂ アラルキルから独立して選択されるか；あるいは

R₁ および R₂ は、式(PRO-II)でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになって、式(PRO-III)：

【0157】

【化70】



(PRO-II)

(式中、式(PRO-III)の環は、図示した窒素に加えて、炭素、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される 3 ~ 9 個のさらなる環原子から形成される；ここでいずれかの 2 個の隣接する環原子は単結合または二重結合によって共に結合され、そしてさらなる炭素環原子のいずれか 1 個以上が水素、ヒドロキシ、C₁-C₃ ヒドロキシアルキル、オキソ、C₂-C₄ アシル、C₁-C₃ アルキル、C₂-C₄ アルキルカルボキシ、C₁-C₃ アルコキシ、C₁-C₂ オルカノイルオキシから選択される 1 または 2 個の置換基によって置換され得るか、または置換されて酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環を形成する；そしていずれか 2 個の隣接するさらなる炭素環が C₃-C₈ 炭素環に縮合され得、そしてさらなる窒素環原子のいずれか 1 個以上が水素、C₁-C₆ アルキル、C₂-C₄ アシル、C₂-C₄ ヒドロキシアルキルおよび C₃-C₈ アルコキシアルキルから選択された置換基によって置換され得る)で示される環を形成するか；あるいは

R₁ および R₂ は、式(PRO-II)でそれらが直接結合する窒素原子と一緒にになって、3-アザビシクロ[3.2.2]ノナン-3-イル、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イルおよび 3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-イルから選択される二環系を形成し得；

R₃ および R₄ は、式(PRO-II)に示すシクロヘキサン環に 3 位、4 位、5 位または 6 位に独立して結合され、水素、ヒドロキシ、C₁-C₆ アルキルおよび C₁-C₆ アルコキシから独立して選択され、R₃ および R₄ の両方がシクロヘキサン環原子に結合されるときに、酸素および硫黄から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環を共に形成し得；

R₅、R₆ および R_{1~4} は、水素、C₁-C₆ アルキル、アリールおよびベンジルから独立して選択されるか、あるいは R₆ および R_{1~4} は、それらが結合する炭素と一緒にになってスピロ C₃-C₅ シクロアルキルを形成し得；

Z' は、プロドラッグ部分であり；

A は、C₅-C₁₂ アルキル、C₃-C₁₃ 炭素環、および式(III)、(IV)、(V)、(VI)、(VII)および(VIII)：

【0158】

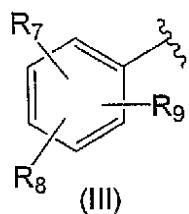
10

20

30

40

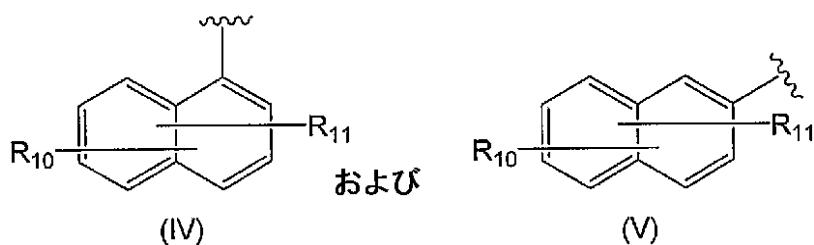
【化 7 1】



(式中、 R_7 、 R_8 および R_9 は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_7 アルコキシカルボニル、 C_1-C_6 チオアルキルおよびN(R_{15} , R_{16})（式中、 R_{15} および R_{16} は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび C_1-C_6 アルキルから独立して選択される）から独立して選択される）；

〔 0 1 5 9 〕

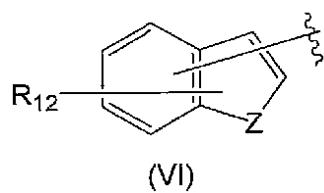
【化 7 2】



(式中、 R_{10} および R_{11} は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2 - C_7$ アルカノイルオキシ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_2 - C_7$ アルコキカルボニル、 $C_1 - C_6$ チオアルキル、および $N(R_{15}, R_{16})$ (式中、 R_{15} および R_{16} は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1 - C_6$ アルキルから独立して選択される) から独立して選択される);

[0 1 6 0]

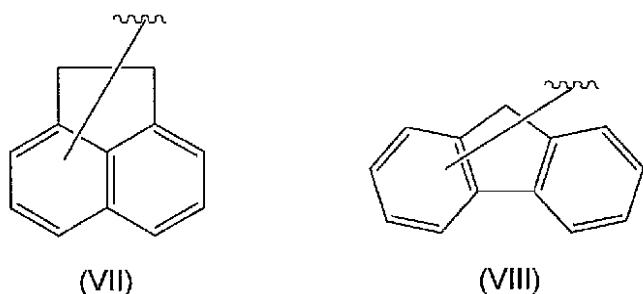
【化 7 3】



(式中、 R_{1-2} は、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 C_2-C_7 アルカノイルオキシ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_2-C_7 アルコキカルボニル、 C_1-C_6 チオアルキル、およびN(R_{1-5} , R_{1-6})（式中、 R_{1-5} および R_{1-6} は、水素、アセチル、メタンスルホニルおよび C_1-C_6 アルキルから独立して選択される）から独立して選択され；そしてZは、CH、 CH_2 、O、NおよびSから選択され、ここでZは、ZがCHまたはNであるときに式(PRO-IX)で示すように「X」に直接結合し得るか、あるいはZは、ZがNであり、 R_{1-7} が水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、アリールおよびベンジルから選択されるときに、 R_{1-7} に直接結合し得る）；

【 0 1 6 1 】

【化74】



から選択される環系から選択される）

10

のプロドラッグが、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物として提供される。

【0162】

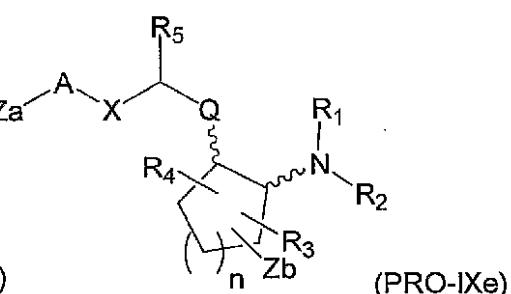
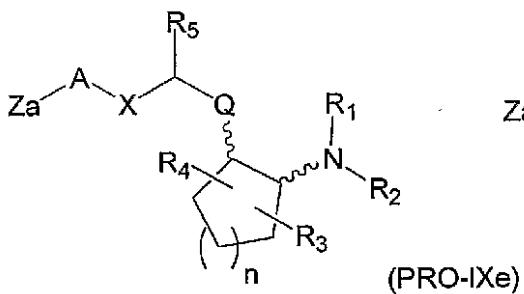
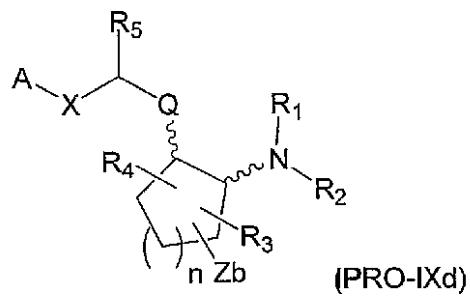
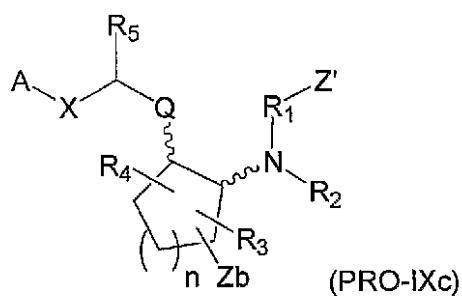
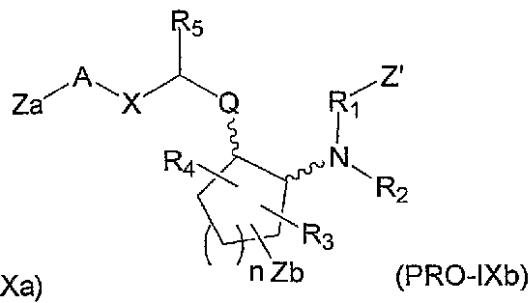
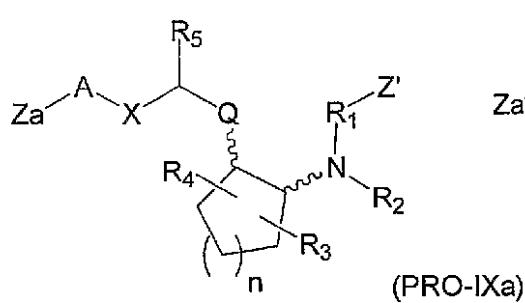
本発明の別の実施形態において、本明細書で定義するような1つ以上のプロドラッグ部分は、式(I X)の化合物上のいずれかの適切な位置に結合されて、次の図3で下に例示するように、式(PRO - I X)の化合物のさらなるプロドラッグを形成し得、式中、Z'、Z_aおよびZ_bはそれぞれ独立して、本明細書で記載されるようなプロドラッグ部分であり、各n、A、Q、X、R₁、R₂、R₃、R₄およびR₅は、式(PRO - I X)について上のように定義される：

20

図3：式(I X)の化合物のさらなるプロドラッグ

【0163】

【化75】



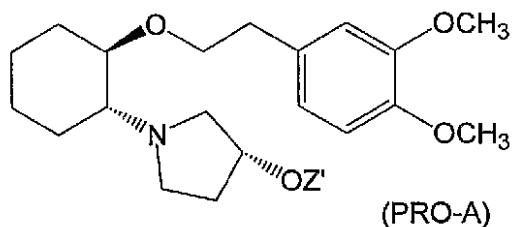
。

【0164】

本発明の別の実施形態において、化合物Aのプロドラッグ、すなわちZ'がプロドラッグ部分である、以下の式（PRO-A）のプロドラッグ：

【0165】

【化76】



（式中、Z'はプロドラッグ実体である）；

またはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物が提供される。

【0166】

別の局面において、本明細書で定義するような1つ以上のプロドラッグ部分は、式（A）の化合物の他の適切な位置に結合されて、次の図4で下に例示するように、式（PRO-A）の化合物のさらなるプロドラッグを形成し得、式中、ZaおよびZbはそれぞれ独

10

20

30

40

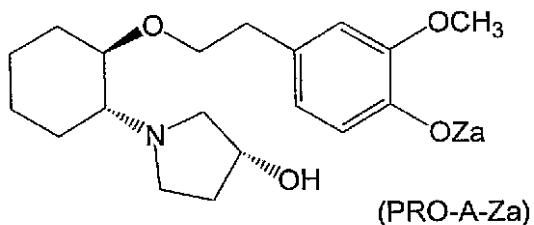
50

立して、本明細書で記載されるようなプロドラッグ部分である：

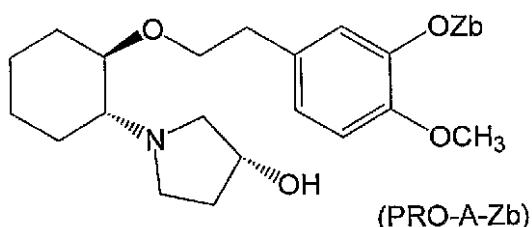
図4：式(A)の化合物のさらなるプロドラッグ

【0167】

【化77】



10



20

【0168】

本発明の上記のプロドラッグの調製、および式(I)、(IA)、(IX)または化合物Aの各イオンチャネル調節化合物へのその分解は、以下で「イオンチャネル調節化合物のプロドラッグの調製」という題の節にさらに詳細に述べる。

【0169】

(D. 本発明のプロドラッグの投与)

本発明は、化合物、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、代謝産物前駆体またはプロドラッグのいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組合せて含む組成物または医薬品を提供し、そのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

30

【0170】

本発明はさらに、プロドラッグ、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、代謝産物前駆体またはプロドラッグのいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含む、組成物または医薬品を提供し、そのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

40

【0171】

他の実施形態において、本発明は、(1R, 2R)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4 - ジメトキシフェントキシ) - シクロヘキサンモノヒドロクロライド、またはそのいずれかの溶媒和物である化合物を；注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含む、組成物または医薬品を提供し、そのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

。

【0172】

50

本発明は、プロドラッグ、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、代謝産物前駆体またはプロドラッグのいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含み、p H約7.5~4.0にてクエン酸ナトリウム約1~400nMにおいて約0.1mg/mL~100mg/mLの濃度にて前記化合物の等張性静脈注射用溶液を生じる、組成物または医薬品をさらに提供し；そしてそのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

10

【0173】

本発明は、プロドラッグ、あるいは溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体のいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含み、p H約6.5~4.5にてクエン酸ナトリウム約10~80nMにおいて約5mg/mL~80mg/mLの濃度にて前記化合物の等張性静脈注射用溶液を生じる、組成物または医薬品をさらに提供し；そしてそのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

20

【0174】

本発明は、プロドラッグ、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体のいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含み、p H約6.0~5.0にてクエン酸ナトリウム約20~60nMにおいて約10mg/mL~40mg/mLの濃度にて前記化合物の等張性静脈注射用溶液を生じる、組成物または医薬品をさらに提供し；そしてそのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

30

【0175】

本発明は、プロドラッグ、あるいはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体のいずれかから選択される、1つ以上の本発明のプロドラッグを、上述したようにその単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として、注射U S P用の塩化ナトリウムU S P、クエン酸U S P、水酸化ナトリウムN Fおよび水の適切な量と組合せて含み、p H約5.5にてクエン酸ナトリウム約40nMにおいて約20mg/mLの濃度にて前記化合物の等張性静脈注射用溶液を生じる、組成物または医薬品をさらに提供し；そしてそのような組成物または医薬品の製造方法をさらに提供する。

40

【0176】

別の実施形態において、本発明は、混合剤に本発明の化合物を含む、またはそうでなければ1つ以上の不活性キャリア、賦形剤および希釈剤はもちろんのこと、所望ならば任意の成分と結合した、組成物を提供する。これらの組成物は、たとえばアッセイ標準、バルク出荷を作成する好都合な手段、または薬学的組成物として有用である。本発明の化合物のアッセイ可能な量は、当業者によって既知であり、認識される標準アッセイ手順および技法によってただちに測定し得る量である。本発明の化合物のアッセイ可能な量は一般に、組成物の重量全体の約0.001重量%~約75重量%で変化する。不活性キャリアは

50

、分解しない、またはそうでなければ本発明の化合物と共に反応しない物質を含む。適切な不活性キャリアの例は、水；水性緩衝液、たとえば一般に高速液体クロマトグラフィー（HPLC）分析で有用であるような水性緩衝液；アセトニトリル、酢酸エチル、ヘキサンなどの有機溶媒（インビトロ診断またはアッセイでの使用に適切であるが、通例、恒温動物への投与には適切でない）；および薬学的に受容可能なキャリア、たとえば生理的食塩水である。

【0177】

それゆえ本発明は、薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または希釈剤と混合して本発明の化合物を含有する製薬または動物薬組成物（以下、簡単に薬学的組成物と呼ぶ）を提供する。本発明は、薬学的に受容可能なキャリアと結合した、本発明の化合物の有効量を 10 含有する薬学的組成物をさらに提供する。

【0178】

本発明の薬学的組成物は、組成物を患者に投与させ得るいずれの形でもよい。たとえば組成物は固体、液体または気体（エアゾール）の形でもよい。代表的な投与経路は制限なく、経口、局所、非経口、舌下、経直腸、経膣、および経鼻を含む。非経口という用語は本明細書で使用されるように、皮下注射、静脈内、筋肉内、硬膜外、胸骨内注射または輸液技法を含む。本発明の薬学的組成物は、そこに含有された活性成分を患者への組成物の投薬時に生物が利用し得るようにするために調合される。患者に投与される組成物は1つ以上の投薬単位の形を取り、ここでたとえば錠剤、カプセルまたはカシェ剤は1回分の投薬単位であり、エアゾール形の化合物の容器は数回分の投薬単位を保持することがし得る 20 。

【0179】

薬学的組成物を調製するのに使用される物質は、使用される量で製薬的に純粋かつ非毒性であるべきである。本発明の組成物は、特に所望の効果が既知である1つ以上の化合物（活性成分）を含み得る。薬学的組成物中の活性成分の最適投薬量は各種の因子に依存することが当業者に明らかになる。関連する因子は制限なく、被験体の種類（たとえばヒト）、活性成分の特定の形、投与方式および利用した組成物を含む。

【0180】

一般に薬学的組成物は、1つ以上のキャリアと混合して、本明細書で述べた本発明の化合物を含む。キャリアは、組成物がたとえば錠剤または粉剤形であるように、粒状でもよい。キャリアは液体でもよく、組成物はたとえば経口シロップまたは注射用液体である。加えてキャリアは、たとえば吸入投与で有用なエアゾール組成物を提供するために、気体状でもよい。

【0181】

経口投与用の場合、組成物は好ましくは固体または液体形のいずれかであり、ここで半固体形、半液体形、懸濁形およびゲル形は、本明細書で固体または液体のいずれかとして見なされる形に含まれる。経口投与用の固体組成物として、組成物は粉剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、チューイングガム、ウェファ、菱形錠、または同様の形に調合し得る。そのような固体組成物は通例、1つ以上の不活性希釈剤または食用キャリアを含有する。加えて以下のアジュバントの1個以上が存在し得る：バインダ、たとえばシロップ、アラビアゴム、ソルビトール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン、ならびにその混合物；賦形剤、たとえばデンプン、ラクトースまたはデキストリン、崩壊剤、たとえばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、ブリモゲル、コーンスタークなど；潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス；充填剤、たとえばラクトース、マンニトール、デンプン、リン酸ナトリウム、ソルビトール、メチルセルロース、ならびにその混合物；潤滑剤、たとえばステアリン酸マグネシウム、高分子量ポリマー、たとえばポリエチレングリコール、高分子量脂肪酸、たとえばステアリン酸、シリカ、湿潤剤、たとえばラウリル硫酸ナトリウム、流動促進剤、たとえばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、たとえばスクロースまたはサッカリン、着色剤、たとえばペパーミント、 40 50

サリチル酸メチルまたはオレンジ香料、および着色剤。

【0182】

組成物がカプセル剤、たとえばゼラチンカプセル剤の形であるとき、上の種類の物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは脂肪油などの液体キャリアを含有し得る。

【0183】

組成物は、液体、たとえばエリキシル剤、シロップ剤、液剤、水性または油性乳剤または懸濁剤、あるいは使用前に水および／または他の液体溶媒によって再構成し得る乾燥粉剤の形でもよい。液体は2つの例として、経口投与用または注射による送達用でもよい。経口投与を目的とする場合、好ましい組成物は本化合物に加えて、甘味剤、増粘剤、保存料（たとえばアルキルp-ヒドロキシベンゾアート）、染料／着色剤および調味料（着色剤）の1個以上を含有する。注射による投与を目的とする組成物では、界面活性剤、保存料（たとえばアルキルp-ヒドロキシベンゾアート）、湿潤剤、分散剤、懸濁剤（たとえばソルビトール、グルコース、または他の糖シロップ）、緩衝剤、安定剤および等張剤の1個以上を含み得る。乳化剤はレシチンまたはモノオレイン酸ソルビトールから選択し得る。

10

【0184】

本発明の液体薬学的組成物は、それらが液剤、懸濁剤または他の形であるかにかかわらず、以下のアジュバントの1個以上を含み得る：滅菌希釈剤、たとえば注射用水、食塩溶液、好ましくは生理的食塩水、リングル液、等張性塩化ナトリウム、不揮発性油、たとえば溶媒または懸濁溶媒として作用し得る合成モノまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒；抗菌剤、たとえばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；抗酸化剤、たとえばアスコルビン酸または亜硫酸水素ナトリウム；キレート剤、たとえばエチレンジアミンテトラ酢酸；緩衝剤、たとえばアセテート、シトレートまたはホスフェートおよび張性調整剤、たとえば塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口調製物はアンプル、使い捨て注射器またはガラスまたはプラスチック製の複数回用量バイアルに封入し得る。生理的食塩水は好ましいアジュバントである。注射用薬学的組成物は好ましくは滅菌性である。

20

【0185】

非経口または経口投与のいずれかを目的とする液体組成物は、適切な投薬量が得られるような本発明の化合物の量を含有すべきである。通例、この量は組成物中での本発明の化合物が少なくとも0.01%である。経口投与を目的とする場合、この量は組成物の重量の0.1～約70%で変化し得る。好ましい経口組成物は、活性アミノシクロヘキシリエーテル化合物を約4%～約50%含有する。本発明による好ましい組成物および調製物は、非経口投薬単位が活性化合物を0.01～1.0重量%含有するように調製される。

30

【0186】

薬学的組成物は局所投与を目的とすることもし得、その場合、キャリアは液剤、乳剤、軟膏、クリームまたはゲルベースを適切に含む。ベースはたとえば以下の：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、ミツロウ、鉛油、希釈剤、たとえば水およびアルコール、ならびに乳化剤および安定剤の1個以上を含み得る。増粘剤は局所投与用の薬学的組成物中に存在し得る。経皮投与を目的とする場合、組成物は経皮パッチまたはイオン導入器具を含み得る。局所調合物は本発明の化合物を約0.1～約2.5%重量／体積（単位体積当たりの重量）の濃度で含有し得る。

40

【0187】

組成物は、直腸内で溶融して薬剤を放出するたとえば坐剤の形で、直腸投与を目的とすることがし得る。直腸投与用組成物は、脂肪性ベースを適切な非炎症性賦形剤として含有し得る。そのようなベースは制限なく、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールを含む。低温溶融ワックスは坐剤の調製に好ましく、ここでは脂肪酸グリセリドおよび／またはココアバターの混合物が適切なワックスである。ワックスは溶融し、攪拌することによってアミノシクロヘキシリエーテル化合物がその中に均一に分散される。溶融した均質な混合物を次に好都合な大きさに作成された型に注入して、冷却し、それによっ

50

て固化させる。

【0188】

組成物は、固体または液体投薬単位の物理形を改質する各種の物質を含み得る。たとえば組成物は、活性成分周囲にコーティングシェルを形成する物質を含み得る。コーティングシェルを形成する物質は通常は不活性であり、たとえば糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択し得る。あるいは活性成分は、ゼラチンカプセルまたはカシェ剤に封入し得る。

【0189】

固体または液体形の組成物は、アミノシクロヘキシリエーテル化合物に結合する薬剤を含み、それによって活性成分の送達を補助し得る。この能力で作用する適切な薬剤は、モノクローナルまたはポリクローナル抗体、タンパク質またはリポソームを含む。10

【0190】

本発明の薬学的組成物は気体状投薬単位より成ることもあり、たとえばエアゾールの形でありうる。エアゾールという用語は、コロイド状性質の系から加圧パッケージより成る系に渡る各種の系を示すのに使用される。送達は、液化または圧縮ガスによって、あるいは活性成分を分配する適切なポンプシステムによる。本発明のプロドラッグのエアゾールは、活性成分を送達するために単相、2相、または3相系で送達し得る。エアゾールの送達は、共にキットを形成する必要な容器、活性剤、バルブ、サブ容器などを含む。好ましいエアゾールは、不必要的実験をせずに、当業者によって決定し得る。

【0191】

固体、液体または気体形にかかわらず、本発明の薬学的組成物は、恒温動物においてイオンチャネル活性を調節する、またはインビトロでイオンチャネル活性を調節するどちらかの方法で使用される、あるいは心房性 / 上室性不整脈および心室性不整脈を含む不整脈、心房性細動、心室細動、心房粗動、心室粗動、中枢神経系の疾患、けいれん、心臓血管疾患（たとえば高い血中コレステロールまたはトリグリセリド濃度によって引き起こされる疾患）、脳または心筋虚血、高血圧、QT延長症候群、脳卒中、片頭痛、眼科疾患、真性糖尿病、ミオパシー、ベッカー型ミオトニー、重症筋無力症、先天性パラミオトニー、悪性高体温症、高カリウム性周期性四肢麻痺、トムゼン型ミオトニー、自己免疫障害、臓器移植または骨髄移植における移植片拒絶、心疾患、心房収縮障害、低血圧、アルツハイマー病認知症および他の精神障害、脱毛症、性的機能不全、インポテンス、脱髓疾患、発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、てんかん発作、うつ病、不安、統合失調症、パーキンソン病、呼吸器疾患、囊胞性線維症、ぜんそく、咳、炎症、関節炎、アレルギー、尿失禁過敏性腸症候群、胃腸炎および潰瘍などの胃腸疾患あるいは他の疾患の処置および / または防止で使用される、1つ以上の既知の薬物を含有する。性欲亢進、鎮痛または局部麻酔を引き起こすことが既知の他の薬剤を本発明の化合物と組合せることがし得る。30

【0192】

組成物は、製薬界で周知の方法によって調製し得る。本発明のアミノシクロヘキシリエーテル化合物は、薬学的に受容可能な溶媒、たとえば水または生理的食塩水中の溶媒和物の形でもよい。あるいは化合物は、遊離塩基の形、または薬学的に受容可能な塩、たとえばヒドロクロライド、サルフェート、ホスフェート、シトарат、フマレート、メタンスルホナート、アセテート、タートレート、マレアート、ラクテート、マンデラート、サリチラート、スクシナートおよび当該分野で既知の他の塩の形でもよい。適切な利用方式（たとえば経口または非経口投与経路）に合せて化合物の生物学的利用能または安定性を向上させるために、適切な塩を選択し得る。40

【0193】

注射によって投与することを目的とする組成物は、溶液を生成するために、本発明のアミノシクロヘキシリエーテル化合物を水、そして好ましくは緩衝剤と組合せることによって調製し得る。水は好ましくは、滅菌性の発熱物質を含まない水である。均質な溶液または懸濁液の生成を促進するために、界面活性剤を添加し得る。界面活性剤は、水性送達系においてアミノシクロヘキシリエーテル化合物の溶解または均質な懸濁を促進するために50

、アミノシクロヘキシリエーテル化合物と非共有的に相互作用する化合物である。本発明によるアミノシクロヘキシリエーテル化合物は疎水性であるので、界面活性剤は望ましくは本発明の水性組成物中に存在し得る。他の注射用キャリアは制限なく、滅菌性の過酸化物を含まないオレイン酸エチル、脱水アルコール、プロピレングリコールはもちろんのこと、その混合物も含む。

【0194】

注射液剤用の適切な製薬アジュバントは、安定剤、可溶化剤、緩衝剤、および粘度調節剤を含む。これらのアジュバントの例は、エタノール、エチレンジアミンテトラ酢酸（E D T A）、タートレート緩衝剤、シトトレート緩衝剤、および高分子量ポリエチレンオキシド粘度調節剤を含む。これらの製薬調合物は、筋肉内に、硬膜外に、腹腔内に、または静脈内に注射し得る。10

【0195】

本明細書で使用するように、「不整脈を処置する」は、不整脈の治療を指す。本発明の組成物の有効量を使用して、恒温動物、たとえばヒトの不整脈を処置する。抗不整脈剤の有効量を投与する方法は当該分野で周知であり、経口または非経口投薬形の投与を含む。そのような投薬形は、これに限定されるわけではないが、非経口投薬形を含む。そのような投薬形は、これに限定されるわけではないが、非経口液剤、錠剤、カプセル、持続放出インプラント、および経皮送達系を含む。一般に一部の処置では、経口または静脈投与が好ましい。投薬量および頻度は、薬剤の有害な影響のない有効濃度を生じるように選択される。抗不整脈効果または他の治療用途のために経口または静脈内投与される場合、それは一般に約0.01～約100mg/kg/日の、通例、約0.1～10mg/kgの投薬量の範囲で変化する。20

【0196】

本発明の組成物の投与は、他の薬剤の投与と組合せて実施し得る。たとえば化合物がオピオイド活性を示し、そのような活性が望ましくない場合、オピオイドアンタゴニスト、たとえばナロキソンを投与することが望ましい。ナロキソンは、抗不整脈活性への有害な干渉なしに、投与された化合物のオピオイド活性をアンタゴナイズし得る。他の例として、局所麻酔を誘発するために、本発明のアミノシクロヘキシリエーテル化合物をエピネフリンと同時に投与し得る。

【0197】

(E. 本発明のプロドラッグの有用性および試験)30
本発明は、恒温動物におけるイオンチャネル活性を調節する、またはインビトロでのイオンチャネル活性を調節する方法で使用するための、1つ以上のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグ、あるいは溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体を、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物として；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品を提供する。本実施形態の1つの局面において、イオンチャネル活性が調節される恒温動物は、哺乳類である；1つの局面において、恒温動物はヒトである；1つの局面において、恒温動物は家畜である。40

【0198】

本発明で開示されるように、各種の病的状態が、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和物、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の使用によって、処置および/または防止し得る。本発明のこれらの化合物は、単独で、または1つ以上のさらなる化合物と共にのいずれかで、あるイオン電流を選択的に調節し得るイオンチャネル調節化合物である。本明細書で言及されるイオン電流は一般に心臓電流であり、さらに詳細にはナトリウム電流および早期

再分極電流である。

【0199】

早期再分極電流は、膜電圧の脱分極後に迅速に活動して、細胞の再分極をもたらす心臓イオン電流に相当する。これらの電流の多くはカリウム電流であり、これに限定されるわけではないが、 $Kv4.2$ および $Kv4.3$ などの過渡外向き電流、ならびに $Kv1.5$ 、 $Kv1.4$ および $Kv2.1$ 超高速遅延整流電流(I_{Kurr})を含む。超高速遅延整流電流(I_{Kurr})は I_{sus} としても説明されている。第2のカルシウム依存性過渡外向き電流(I_{to2})も説明されている。

【0200】

本発明によって処置および／または防止し得る病的状態は、これに限定されるわけではないが、各種の心臓血管疾患を含む。

【0201】

本発明によって処置および／または防止し得る心臓の病的状態は、これに限定されるわけではないが、多様な種類の心房性および心室性不整脈などの不整脈、たとえば心房細動、心房粗動、心室細動および心室粗動を含む。

【0202】

1つの実施形態において、本発明は、心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流を選択的に抑制するために使用し得るイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを提供する。

【0203】

他の実施形態において、本発明は、「不整脈惹起性基質」が心臓内に存在する条件下で心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流を選択的に抑制するために使用し得るイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを提供する。「不整脈惹起性基質」は、心臓活動電位持続時間の短縮および／または活動電位形態の変化、早期活動電位、高い心拍数を特徴として、活動電位間の時間の可変性の増大および虚血または炎症から生じる心臓環境酸性の低下も含みうる。このような変化は、心筋虚血または炎症の状態および心房細動などの不整脈の開始に先行する状態の間に見られる。

【0204】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物においてイオンチャネル活性を調節する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0205】

他の実施形態において、本発明は、インビトロ環境でイオンチャネル活性を調節する方法であって、インビトロで、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0206】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物におけるイオンチャネルの活動／コンダクタンスを遮断／抑制する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

10

20

30

40

50

たは化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0207】

他の実施形態において、本発明は、インビトロ環境でイオンチャネルの活動／コンダクタンスを遮断／抑制する方法であって、インビトロで、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する

10

。

【0208】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物におけるカリウムイオンチャネル活性を調節する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0209】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における電圧ゲート型カリウムイオンチャネル活性を調節する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

20

【0210】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心臓ナトリウム電流活動を調節する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

30

【0211】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャネル活性を調節する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

40

【0212】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャネル活性を遮断／抑制する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上

50

述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0213】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャネル活性に関する心臓イオンチャネルを遮断／抑制する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

10

【0214】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における、前記恒温動物の心臓に不整脈惹起性基質が存在する条件下での心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャネル活性を遮断／抑制する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

20

【0215】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における、前記恒温動物の心臓に不整脈惹起性基質が存在する条件下での心臓早期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャネル活性に関する心臓イオンチャネルを遮断／抑制する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

30

【0216】

他の実施形態において、本発明で言及される心臓早期再分極電流は、膜電圧の脱分極後に迅速に活動して、細胞の再分極をもたらすイオン電流を含む。

【0217】

他の実施形態において、本発明で言及される心臓早期再分極電流は、心臓過渡外向きカリウム電流($I_{t\circ}$)および／または超高速遅延整流電流(I_{Kur})を含む。

【0218】

他の実施形態において、本発明で言及される心臓過渡外向きカリウム電流($I_{t\circ}$)および／または超高速遅延整流電流(I_{Kur})は、 $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Kv2.1$ 、 $Kv1.4$ および $Kv1.5$ 電流のうちの少なくとも1つを含む。

【0219】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における不整脈を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

40

【0220】

別の実施形態において、本発明は、恒温動物における心房性不整脈を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または

50

溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0221】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心室性不整脈を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

10

【0222】

別の実施形態において、本発明は、恒温動物における心房細動を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

20

【0223】

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心室細動を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

30

【0224】

別の実施形態において、本発明は、恒温動物における心房粗動を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0225】

40

他の実施形態において、本発明は、恒温動物における心室粗動を処置および／または防止する方法であって、その必要がある恒温動物に、1つ以上の本発明の化合物または溶媒和、その薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート、立体異性体、立体異性混合物、幾何異性体、結晶形またはアモルファス形、代謝産物、または代謝産物前駆体の、その単離されたエナンチオマー異性体、ジアステレオマー異性体および幾何異性体、ならびにその混合物としての；あるいは上述したような前記化合物または化合物を含む混合物を含む組成物または医薬品の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。

【0226】

上記のように、本発明は、上述の化合物をインビトロおよびインビボ方法で利用することを規定する。1つの実施形態において、イオンチャネル、たとえば心臓カリウムチャネ

50

ル、はインピトロまたはインピボで遮断される。

【0227】

イオンチャネルは、哺乳類などの恒温動物の細胞中に遍在する膜タンパク質である。その重要な生理的役割は、膜を渡る電位の制御、イオンおよび体液バランスの仲介、神経筋およびニューロン伝達の促進、迅速な膜貫通シグナル変換、および分泌および収縮性の調節を含む。

【0228】

したがって適切なイオンチャネルの活動または機能を調節し得る化合物は、イオンチャネルの不良または不十分な機能によって引き起こされた各種の疾患または障害を処置および／または防止するのに有用である。本発明のプロドラッグは、インピボおよびインピトロの両方で各種のイオンチャネル活性を調節するのに著しい活性を有することが見出されている。10

【0229】

1つの実施形態において、本発明は、恒温動物におけるイオンチャネル活性を調節するための、またはインピトロでイオンチャネル活性を調節するためのいずれかの方法で使用するための、本発明の化合物または前記化合物を含有する組成物を提供する。本発明の化合物、組成物および方法が調節効果を有するイオンチャネルの一部は、各種のカリウムおよびナトリウムチャネルである。これらのカリウムおよびナトリウムイオンチャネルは、電圧活動化（電圧ゲート化としても既知）またはリガンド活動化（リガンドゲート化としても既知）されて、心臓および／または神経系に存在しうる。20

【0230】

1つの実施形態において、本発明は、恒温動物におけるイオンチャネルの活動を調節するための、またはインピトロでのイオンチャネルの活動を調節するためのいずれかの方法で使用するための本発明の化合物、または前記化合物を含有する組成物を提供し、ここで前記イオンチャネルは、膜電圧の脱分極後に迅速に活動して、細胞の再分極をもたらす電流を構成する1つ以上の早期再分極電流に関与する心臓および／またはニューロンイオンチャネルの一部に相当する。

【0231】

本発明の別の実施形態において、上述の早期再分極電流は過渡外向きカリウム電流（心臓は $I_{t\downarrow}$ 。またはニューロンは I_A ）および／または超高速遅延整流電流（ I_{Kur} ）を含む；そして $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Kv2.1$ 、 $Kv1.4$ および $Kv1.5$ 電流のうちの少なくとも1つを含む。30

【0232】

別の実施形態において、本発明は、恒温動物におけるイオンチャネルの活動を調節するための、またはインピトロでのイオンチャネルの活動を調節するためのいずれかの方法で使用するための本発明の化合物、または前記化合物を含有する組成物を提供し、ここで前記イオンチャネルは、 $Kv1.5$ 電流に関与する心臓またはニューロンイオンチャネルのいずれかに相当する。

【0233】

なお別の実施形態において、本発明は、恒温動物におけるイオンチャネルの活動を調節するための、またはインピトロでのイオンチャネルの活動を調節するためのいずれかの方法で使用するための本発明の化合物、または前記化合物を含有する組成物を提供し、ここで前記イオンチャネルは、 $Kv4.2$ 電流に関与するカリウムチャネルに相当する。40

【0234】

さらに電圧活動化ナトリウムイオンチャネルは、 Na_v1 、 Na_v2 または Na_v3 シリーズを含み、心臓、ニューロン、骨格筋、中枢神経および／または末梢神経系（たとえば $hH1Na$ ）に存在し得る。

【0235】

心臓ナトリウムチャネルでは、単離されたヒト心房性筋細胞におけるイオンチャネルの研究において、本発明の化合物は心臓ナトリウムチャネルの周波数依存性遮断を生じるこ50

とが示されている。これらの研究では、より高速の刺激において心臓ナトリウムチャネル遮断の上昇が見られ、ナトリウム遮断は高速の刺激速度の間に数倍に上昇する。これらのプロトコルは、細動の間に短い回復間隔を模倣するように設計されている。

【 0 2 3 6 】

上述したように、上で使用したイオンチャネルの活動の調節は、イオンチャネルを通じた電流のコンダクタンスの遮断または抑制を暗示しているが、制限しない。

【 0 2 3 7 】

それゆえ本発明は、疾患または状態に苦しんでいる、または疾患または状態を有する恒温動物において疾患または状態を処置する、および／または恒温動物において発生する疾患または状態を防止する方法を提供し、ここで本発明の化合物の治療有効量、または本発明の化合物を含有する組成物がその必要がある恒温動物に投与される。本発明の化合物、組成物および方法が利用される疾患および状態の一部は次の通りである：心房性／上室性不整脈および心室性不整脈、心房細動、心室細動、心房粗動、心室粗動を含む不整脈、中枢神経系の疾患、けいれん、心臓血管疾患（たとえば高い血中コレステロールまたはトリグリセリド濃度によって引き起こされる疾患）、脳または心筋虚血、高血圧、QT延長症候群、脳卒中、片頭痛、眼科疾患、真性糖尿病、ミオパシー、ベッカー型ミオトニー、重症筋無力症、先天性パラミオトニー、悪性高体温症、高カリウム性周期性四肢麻痺、トムゼン型ミオトニー、自己免疫疾患、臓器移植または骨髄移植における移植片拒絶、心疾患、心房収縮障害、低血圧、アルツハイマー病、認知症および他の精神障害、脱毛症、性的機能不全、インポテンス、脱髓疾患、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、てんかん発作、うつ病、不安、統合失調症、パーキンソン病、呼吸器疾患、囊胞性線維症、ぜんそく、咳、炎症、関節炎、アレルギー、尿失禁、過敏性腸症候群、および胃腸炎および潰瘍などの胃腸疾患。10

【 0 2 3 8 】

さらに本発明は、恒温動物において鎮痛または局部麻酔を生じさせる方法であって、その必要がある恒温動物に、本発明の化合物または前記化合物を含有する薬学的組成物の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。これらの方法は、恒温動物の痛覚を軽減または防止するために使用し得る。

【 0 2 3 9 】

本発明はさらに、恒温動物において性欲を亢進させる方法であって、その必要がある恒温動物に本発明の化合物または前記化合物を含有する薬学的組成物の有効量を投与する工程を包含する方法を提供する。これらの組成物および方法はたとえば、オスの性的機能不全たとえばインポテンスを処置するために、および／または性的機能不全なしに患者の性欲を亢進させるために使用し得る。別の例として、治療有効量を雄牛（または他の種畜）に投与して、精液射精の増加を促進し、射精された精液を収集して、繁殖計画のために雌牛を妊娠させる必要があるときに使用するために貯蔵し得る。30

【 0 2 4 0 】

さらに本発明は、イオンチャネルを含有する調製物を本発明のアミノシクロヘキシリエーテル化合物の有効量と接触させる、インビトロ環境での方法を提供する。心臓ナトリウムチャネルおよび／または心臓カリウムチャネルを含有する適切な調製物は、培養された細胞系と共に、心臓組織から単離された細胞を含む。接触の工程は、化合物によるチャネルの活動の調節を可能にするのに十分な条件および時間でのイオンチャネルの化合物によるインキュベーションを含む。40

【 0 2 4 1 】

本発明の組成物の投与は、他の薬剤の投与と組合せて実施し得る。たとえば化合物がオピオイド活性を示し、そのような活性が望ましくない場合、オピオイドアンタゴニスト、たとえばナロキソンを投与することが望ましい。ナロキソンは、抗不整脈活性への有害な干渉なしに、投与された化合物のオピオイド活性をアンタゴナイズし得る。他の例として、局所麻酔を誘発するために、本発明のアミノシクロヘキシリエーテル化合物をエピネフリンと同時に投与し得る。50

【0242】

化合物が本発明による所望の薬理活性を有するかどうかを判定するために、一連の試験を受けさせることがし得る。採用する精密な試験は、興味のある生理反応によって変わる。発表されている文献は、潜在的な治療剤の有効性を試験する多数のプロトコルを含有し、これらのプロトコルは本化合物および組成物と共に利用し得る。たとえば不整脈の処置または防止に関連して、一連の4つの試験を実施し得る。これらの試験の最初に、本発明の化合物を意識のあるラットに5分おきに増加する（各用量を2倍にする）静脈輸液として投与する。血圧、心拍数およびECGに対する化合物の効果を連続して測定する。重篤な有害事象が生じるまで増加する用量を投与する。薬物関連有害事象は、呼吸器、中枢神経系または心臓血管系起源として識別される。本試験は、ナトリウムチャネルおよび／またはカリウムチャネルの活動を調節するかどうかに関する目安を与え、加えて急性毒性に関する情報を与える。ナトリウムチャネル遮断の指標は、ECGの増大するP-R間隔およびQRS拡張である。カリウムチャネル遮断は、ECGのQ-T間隔延長を引き起こす。

【0243】

第2の試験は、左心室が以下でさらに詳細に述べるプリセットプロトコルに従って実施された電気方形波刺激を受ける、ペントバルビタール麻酔ラットへの輸液としての化合物の投与を含む。このプロトコルは、期外収縮および心室細動誘発の閾値の決定を含む。加えて電気不応性への効果をシングル・エキストラ・ビート技法によって評価する。加えて血圧、心拍数およびECGに対する効果を記録する。本試験において、ナトリウムチャネルブロックは第1の試験から予想されるECG変化を生成する。加えてナトリウムチャネルブロックは、期外収縮および心室細動の誘発の閾値も上昇させる。カリウムチャネル遮断は、不応性を上昇させ、ECGのQ-T間隔を拡張することによって明らかにされる。

【0244】

第3の試験は、単離されたラットの心臓を上昇する濃度の化合物に暴露することを含む。単離された心臓において心室圧、心拍数、伝導速度およびECGは、化合物の可変濃度の存在下で記録する。試験は、心筋に対する直接毒性効果の証拠を提供する。加えて、化合物の選択性、効能および有効性は、虚血を刺激する条件下で確認し得る。本試験で有効であることが見出された濃度は、電気生理学試験で有効であることが予想される。

【0245】

第4の試験は、麻酔されたラットにおいて冠状動脈閉塞によって誘起された不整脈に対する化合物の抗不整脈活性の評価である。良好な抗不整脈化合物は、正常条件下でECG、血圧または心拍数のどれかに最小限の効果を有する用量にて抗不整脈活性を有することが予想される。

【0246】

上述のすべての試験は、ラット組織を使用して実施し得る。化合物がラット組織のみに特異的な効果を有するわけないことを確認するために、イヌおよび靈長類でさらなる実験を実施し得る。イヌのインビボでの考えられるナトリウムチャネルおよびカリウムチャネル遮断活動を評価するために、化合物をECGに対する効果、心室心外膜伝導速度および電気刺激に対する反応について試験する。麻酔したイヌに開胸処置を受けさせて、左心室心外膜を暴露させる。心膜を心臓から除去した後、記録／刺激電極を左心室の心外膜表面上に縫付ける。このアレイを使用して、適切な刺激プロトコル、心外膜での伝導速度はもちろんのこと、電気刺激に対する反応性を評価し得る。この情報をECGの測定と組合せると、ナトリウムおよび／またはカリウムチャネル遮断が起こるかどうかを評価し得る。ラットでの第1の試験と同様に、化合物を一連の増加するボーラス用量として与える。同時に、イヌの心臓血管系に対する化合物の考えられる毒性効果を評価する。

【0247】

ECGに対する化合物の効果および電気刺激に対する反応も無傷の麻酔されたサル（Macaca fascicularis）で評価する。この準備では、血圧カニューレおよびECG電極を麻酔されたサルに適切に設置する。加えて刺激電極を右心房および／ま

たは心室に単相性活動電位電極と共に設置する。上述の試験においてと同様に、化合物に対するE C Gおよび電気刺激の反応は、ナトリウムおよび／またはカリウムチャネル遮断の考えられる存在を明らかにする。単相性活動電位は、カリウムチャネルプロッカの予測される作用である、活動電位を拡張するかどうかも明らかにする。

【0248】

別の例として、痛覚の緩和または防止に関連して、以下の試験を実施し得る。鋭い痛覚に対する動物の反応に対する本発明の化合物の効果を判定するために、モルモット (Ca via porc e l l u s) の剃毛した背中へ加えた、23G針を装着した重さ7.5gの注射器による軽微な刺し傷を、皮膚上で目に見える水泡を生じさせるための十分な食塩溶液 (50 μL、10 mg / mL) の皮下投与後に評価する。各試験は、水泡の中央範囲と、試験溶液の投与点からの十分な拡散を確認するためにその周囲でも実施する。試験動物が刺激に反応してしり込みする場合には、このことは痛覚の遮断が存在しないことを証明している。試験は、投与後8時間またはそれ以上の間隔で実施し得る。水泡形成部位は、試験物質または試験溶液の調製に使用したビヒクルの局所投与の結果として生じる皮膚異常を確認するために、24時間後に検査する。

10

【0249】

(F.式(I)、(IA)、(IX)の化合物および化合物Aの調製)

式(I)、(IA)および／または(IX)のイオンチャネル調節化合物および／または本発明で使用した化合物Aは、PCT Published Patent Application No. WO 1999/50225; PCT Published Patent Application No. WO 2000/047547; PCT Published Patent Application No. WO 2004/098525; PCT Published Patent Application No. WO 2004/099137; PCT Published Patent Application No. WO 2005/018635; およびU.S. Published Patent Application No. WO 2005002693で述べられているように調製し得るか；あるいは当業者に既知の方法によって調製し得る。

20

【0250】

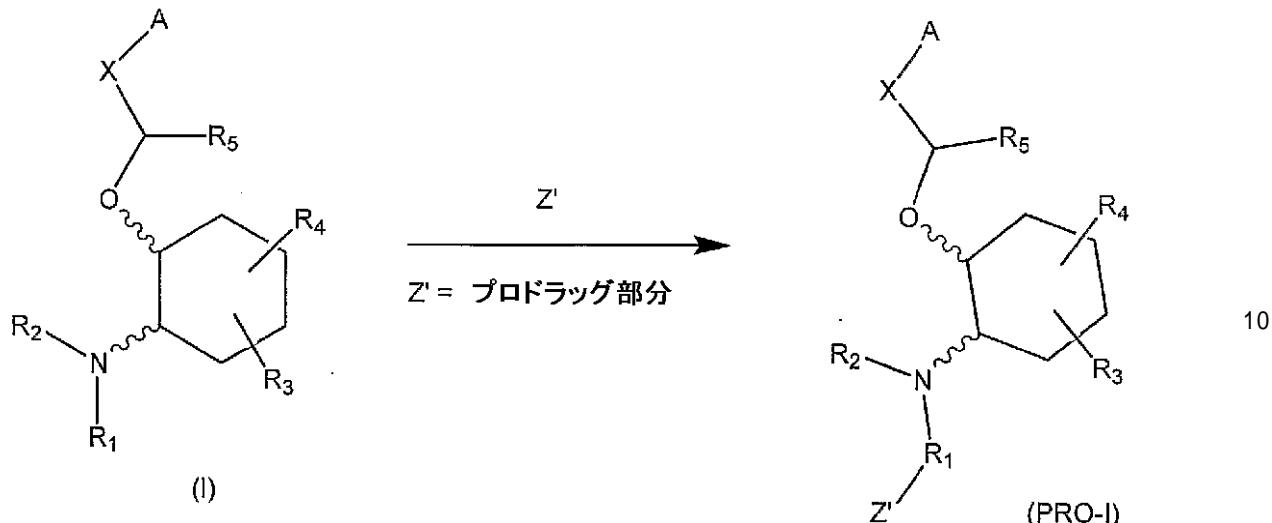
(G.イオンチャネル調節化合物のプロドラッグの調製)

30

上述のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグは一般に、各イオンチャネル調節化合物、特に式(I)、式(IA)、式(IX)の化合物または化合物Aを、Z'、Za、またはZb基のイオンチャネル調節化合物への結合を可能にする化学的実体で処理することによって調製される。方法は、さらなる薬物部分へのリンカーを介した結合より成る。式(I)の化合物についての以下のスキームは一般に、アミノシクロアルキルエーテル部分を含む、上述したすべてのイオンチャネル調節化合物に適用される。以下のスキームでは、Z'、Za'およびZbは、本明細書で述べたプロドラッグ部分を表す。

【0251】

【化 7 8】



【 0 2 5 2 】

本明細書で記載されるプロドラッグは、薬学的に受容可能な塩の形でもよい。1つのバリエーションにおいて、プロドラッグは、4級アミン塩を含む。

【 0 2 5 3 】

化合物の被験体への投与時に、本発明のプロドラッグは酵素分解を受けて、対応するイオンチャネル調節化合物、特に上述され、以下でさらに詳細に説明される式(Ⅰ)、式(ⅠA)、式(IX)の化合物または化合物Aを生成する。

【 0 2 5 4 】

一般に本発明のプロドラッグは、イオンチャネル調節化合物とプロドラッグ部分またはリンカーとの間に結合を形成するのに適切な条件下での、プロドラッグ部分またはリンカーとイオンチャネル調節化合物との反応によって生成し得る。リンカーを使用する場合、プロドラッグ部分をリンカーに結合させるのに適切な条件下でのプロドラッグ部分をリンカーと反応させる次の工程が必要とされるか、あるいは代わりにプロドラッグ部分のリンカーへの結合がリンカーのイオンチャネル調節化合物への結合前に起こることがある。

【 0 2 5 5 】

以下の説明において、示されたいずれの式の置換基および / または変数の組合せも、そのような寄与が安定な化合物を生じる場合にのみ許容されることが理解される。

【 0 2 5 6 】

以下に述べるプロセスにおいて、中間化合物の官能基が適切な保護基によって保護する必要があることも、当業者によって認識される。そのような官能基は、ヒドロキシ、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸を含む。ヒドロキシに適切な保護基は、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（たとえば *t* - ブチルジメチルシリル、*t* - ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジルなどを含む。アミノ、アミジノおよびグアニジノに適切な保護基は、*t* - プトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどを含む。メルカプトに適切な保護基は、- C (O) - R”（式中、R”はアルキル、アリールまたはアリールアルキル）、*p* - メトキシベンジル、トリチルなどを含む。カルボン酸の適切な保護基は、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルを含む。

【 0 2 5 7 】

保護基は、当業者に周知であり、本明細書で述べられているような標準技法に従って付加または除去し得る。

【 0 2 5 8 】

保護基の使用は、Green, T. W. and P. G. M. Wutz, Protect

tive Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyで詳細に述べられている。保護基はWang樹脂または2-クロロトリチルクロライド樹脂などのポリマー樹脂でもよい。

【0259】

本発明の化合物のそのような保護誘導体がそのような薬理活性を所有していなくても、それらが哺乳類に投与されて、その後に体内で代謝されて、薬理活性である本発明の化合物を生成することも、当業者によって認識される。したがってそのような誘導体は「プロドラッグ」として説明し得る。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0260】

以下の反応スキームは、本発明の化合物を作成する方法を示す。同様の方法によって、または当業者に既知の方法を使用して、当業者がこれらの化合物を作成し得ることが理解される。一般に開始成分は、Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI、およびFluorochem USAなどの販売元から入手するか、または当業者に既知の情報源（たとえばAdvanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000) を参照）に従って合成または本発明で述べられているように調製し得る。適用可能ならば、以下のパラメータを決定した：

融点は、Fisher-Johns装置で決定し、補正しない。NMRスペクトルは表示した溶媒中で、Bruker AC-200、Varian XL-300、Bruker AV-300またはAV-400によって得た。マススペクトルは、HP1090 Series 2LC (Agilent) に接続され、Masslynx version 3.3ソフトウェアによって制御されている、EIについてはKratos MS50で、FAB/LSIMSについてはKratos Concept IIHQで、ESについてはMicromass (Waters) Quattro (I) MSMSで記録した。元素分析は、Element Analyzer 1108を用いて、D. & H. Malhow, University of Alberta, エドモントン、アルバータ州によって実施された（分析は元素記号によってのみ示され、分析結果は理論値の±0.4%以内であった）。元素分析が利用できない場合、純度はHPLCおよびキャピラリー電気泳動(CE)によって決定した。HPLC分析は、Gilson HPLCシステム(Gilson, ミドルトン、ウィスコンシン州)を使用して、200nmでのUV検出で実施した。150×4.6mm、粒径5μのC₁₈カラムを使用した。移動相は定組成で、または勾配として1mL/分の流速で送達され、リン酸緩衝液(低いまたは高いpH)およびアセトニトリルの組合せで構成されていた。サンプルは~100μg/mLで移動相にて調製され、20μLをHPLC内に注入した。純度は面積%で表した。

CE分析は、P/ACE System MDQ (Beckman Coulter, フラートン、カリフォルニア州)を使用して実施した。長さ60 (検出器まで50) cmおよび内径75 μmの未コーティングのシリカキャピラリーを使用した。使用したランバッファは100 mMリン酸ナトリウム(pH 2.5)であった。分離電圧は23または25 kV(正常極性)のいずれかであり、キャピラリーカートリッジの温度は20℃に維持した。サンプル(水中に~0.5 mg/mL)は、0.5 psiの圧力にて6秒間噴射した。検出はUVによって200または213 nmにおいてであった。純度は面積%で表した。IRスペクトルデータは、Perkin-EElmer 983 G分光光度計で測定した。光学回転はF. Hoffmann-La Roche Ltd (CH, バーゼル)によって実施した。薄層クロマトグラフィー(TLC)は、E. Merck, TLCアルミニウムシート20×20 cm、シリカゲル60 F₂₅₄プレートで実施した。フラッシュクロマトグラフィーは、E. M. Scienceシリカゲル60 (70~230 メッシュ)で実施した。ドライフラッシュクロマトグラフィーは、SigmaシリカゲルタイプHを

10

20

30

40

50

用いて実施した。クロマトロンクロマトグラフィー (Hari sson Research, 米国) は、4 mm プレート上で、石膏を用いた EM Science シリカゲル 60 P F₂₅₄ または石膏を用いた酸化アルミニウム 60 P F₂₅₄ (タイプ E) によって実施した。分取 HPLC は、Waters Delta Prep 4000 で、カートリッジカラム (ポラシリ、10 μm、125A、40 mm × 100 mm) を用いて実施した。GC 分析は、30 m × 0.25 mm × 0.25 μm のキャピラリーカラム HP - 35 (架橋 35% PH ME シロキサン) および炎イオン化検出器を装備した、Hewlett Packard HP 6890 で実施した。高沸点溶液 (DMF、DMSO) は、Aldrich による Sure / Seal™ であり、テトラヒドロフラン (THF) およびエチレングリコールジメチルエーテル (DME) は、ナトリウム - ベンゾフェノンケチルから蒸留した。別途記載しない限り、有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させた。すべての湿度に影響されやすい反応は、窒素または窒素雰囲気下で乾燥したガラス製品内で実施した。

【0261】

当業者は上で開示した一般技法に従って本発明の化合物を調製し得るが、本発明の組成物の合成技法に関するさらに特定の詳細事項は、便宜上、本明細書の別の箇所に記載している。再度、合成で利用されるすべての試薬および反応条件は当業者に既知であり、従来の販売元から入手し得る。

【0262】

本発明の化合物の合成および各イオンチャネル調節化合物へのその分解は、以下の実施例および反応スキームによって示されるが、これらに限定されない。

20

【実施例】

【0263】

(実施例 1)

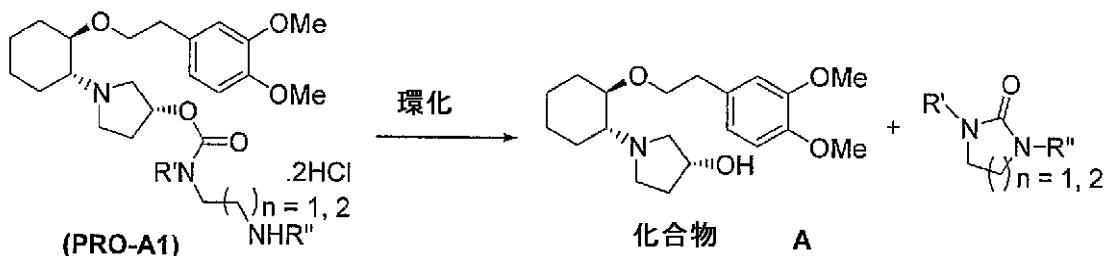
以下の反応スキーム 1 は、本発明のカルバメート誘導体プロドラッグ (PRO-A1) の、それぞれ化合物 A およびプロドラッグ部分への分子内環化 - 除去反応変換を例示している：

(反応スキーム 1)

【0264】

【化79】

30



反応スキーム 1 は、プロドラッグ、たとえば式 (PRO-A1) のプロドラッグからのイオンチャネル調節化合物、たとえば化合物 A の放出で起こる変換プロセスを示す。この例では、分子内環化 - 除去反応変換が示されている。この方法では、親イオンチャネル調節化合物、たとえば化合物 A の生成は、ホスト環境に依存するだけではなく、通常は環化反応の速度にも依存し、環化条件は一般に、Saari et al. (Saari, W. S.; Schwering, J. E.; Lytle, P. A.; Smith, S. J.; Engelhardt, E. L. J. Med. Chem. 1990, 33, 97-101) によって報告されているように、因子、たとえば：環境の pH、2 個の窒素原子 (NR' および NHR") 間のリンクエージの長さ、および窒素原子上 (NR' および NHR") の R' および R" 基の性質に依存し、4-ヒドロキシアニソールの一連の塩基性カルバメートが合成され、このメラノサイト毒性フェノールの前駆体として評価した。すべての場合において、4-ヒドロキシアニソールは清潔に、しかし特定のカルバメートの構造に依存

40

50

して異なる速度で生成された。さらに動力学的データは、加水分解速度が第1次動力学に従うことを示した)。)

一般に、イオンチャネル調節化合物のカルバメート誘導体を含むプロドラッグに利用される反応スキーム1において、式(PRO-A1)のプロドラッグのカルバメートリンカー官能基におけるR'およびR''は、水素またはC₁-C₆アルキルから選択される。1つの局面において、式(PRO-A1)のプロドラッグのR'およびR''はどちらもメチル基である。

【0265】

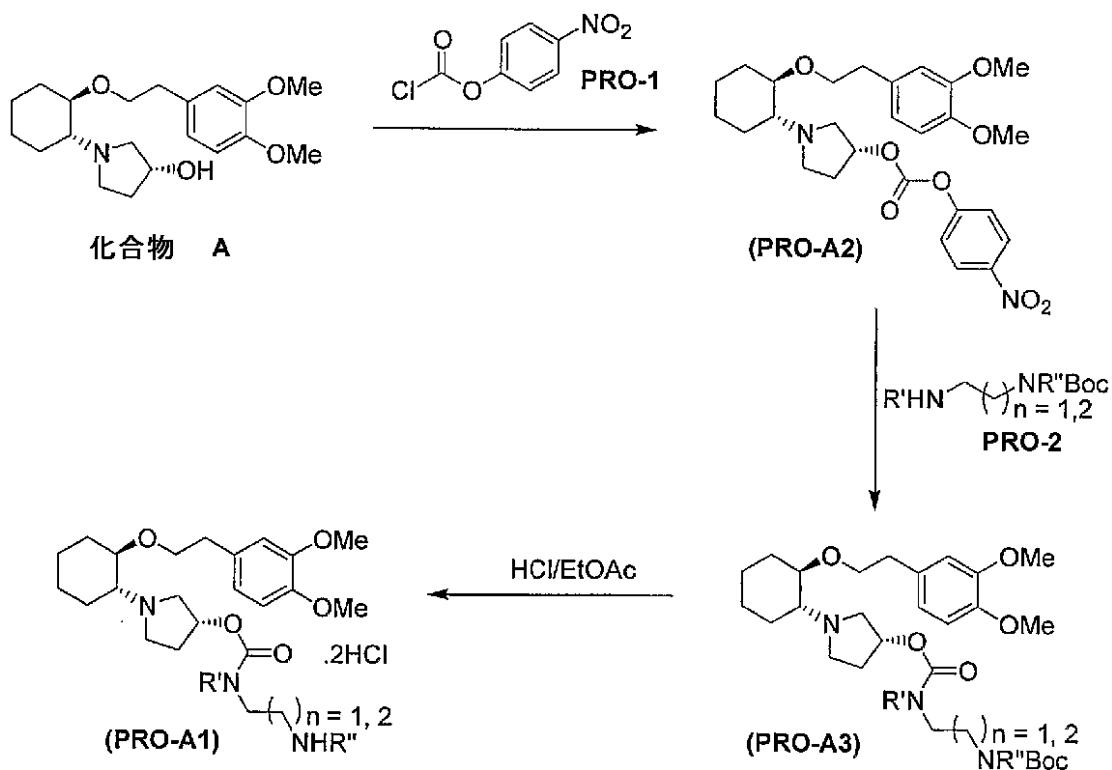
塩基性カルバメートリンカー官能基を用いる、式(PRO-A1)で上に示したようなプロドラッグの合成は、反応スキーム1Aで下に示すプロセスに従って実施し得る。プロセスは一般に、ヒドロキシル官能基を含むいずれのイオンチャネル調節化合物にも利用し得るが、代わりのプロセスも実施し得る。

【0266】

(反応スキーム1A)

【0267】

【化80】



反応スキーム1Aの第1の工程において、化合物Aの3-ピロリジノール官能基の、4-ニトロフェニルクロロホルマート(PRO-1)を用いたカーボネート(PRO-A2)への活性化は、無水THF-ジクロロメタンの混合物中でピリジン(3当量)の存在下で、0にて2時間、次に周囲温度にて18時間実施し得る(たとえばde Groot, F. M. H. et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 8815-8830を参照)。THF中のN,N-ジイソプロピルアミン(1当量)の存在下で0にて30分間、次に周囲温度にてさらに20時間に渡る、カーボネート(PRO-A2)のBOC-保護ジアミン(PRO-2)との反応は、BOC-保護カルバメート(PRO-A3)の生成を引き起こすことがし得る。カルバメート官能基の破壊なしに、最後の工程で最終的に遮断解除し得るモノ保護ジアミン中間体(PRO-2)は、文献の方法に従って調製し得る(Saari, W. S.; Schwering, J. E.; Lytle, P. A.; Smith, S. J.; Engelhardt, E. L. J. Med. Chem. 19

10

20

30

40

50

90, 33, 97-101を参照)。tert-ブトキシカルボニル(BOC)基はその手法に使用し得る。モノアルコキシカルボニル-保護ジアミンの合成は、文献で広範囲に渡って報告されている(Hansen, J. B.; Nielsen, M. C.; Erhbar, U.; Buchardt, O. *Synthesis* 1982, 404; Fuchs, S.; Klinger, W.; Voelter, W. *Liebigs Ann. Chem.* 1977, 602; Geiger, R. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1971, 750, 165; Herrin, T. R.; Pauvlik, J. M.; Schuber, E. V.; Geissler, A. O. *J. Med. Chem.* 1975, 18, 1216; Houssin, R.; Bernier, J. L.; Henichart, J.-P. *Synthesis* 1988, 259; Atwell, G. J.; Denny, W. A. *Synthesis* 1984, 1032)。代表的な実験において、THF中での過剰なジアミンのジ-tert-ブチルジカーボネート(1/3モル当量)による直接アシリ化は、保護ジアミン(PRO-2)の好都合な供給源である。BOC-保護カルバメート(PRO-A3)は、当該分野で周知の標準手順によって単離し得る。塩基性カルバメート(PRO-A1)は、化合物(PRO-A3)の無水塩化水素による酢酸エチルなどの適切な溶媒中の処理によって得られる。

【0268】

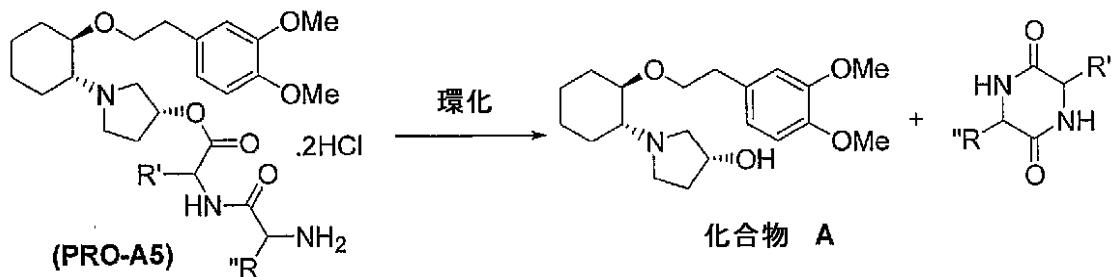
(実施例2)

以下の反応スキーム2は、エステル誘導体プロドラッグ(PRO-A5)の、それぞれの化合物Aおよびプロドラッグ部分への分子内環化・除去反応変換を例示している:

(反応スキーム2)

【0269】

【化81】



一般にイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体を含むプロドラッグに利用される反応スキーム2は、イオンチャネル調節化合物、たとえば化合物Aのエステル誘導体プロドラッグの、たとえば式(PRO-A5)からの放出で起こる変換プロセスを示す。この例では、変換は分子内環化・除去反応を含む。式(PRO-A5)のプロドラッグのR'およびR''は、水素またはC₁-C₆アルキルから選択される。上の式(PRO-A5)のプロドラッグの、塩基性エステルリンカー官能基による合成は、反応スキーム2Aに示すプロセスによって実施し得る:

(反応スキーム2A)

【0270】

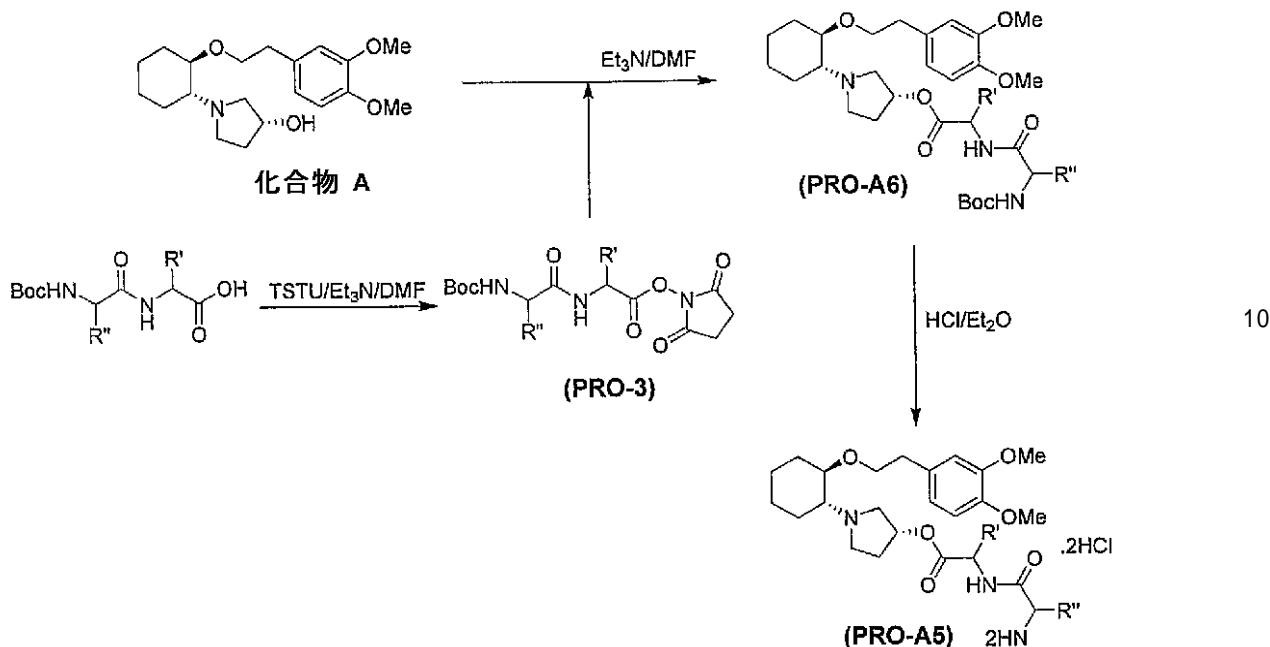
10

20

30

40

【化 8 2】



反応スキーム 2 A で上述したプロセスは一般に、ヒドロキシル官能基を含むいずれのイオンチャネル調節化合物にも利用し得るが、代わりのプロセスも実施し得る。一般に (PRO - A 5)などの塩基性エステルの合成は、化合物 A などのヒドロキシル含有イオンチャネル調節化合物の遊離塩基の、(PRO - 3)などの活性化 N - b o c 保護ジペプチドによるエステル化によって調製し得る。活性化ジペプチド (PRO - 3)は市販されているか、または Knorr et al. (Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gilleissen, D. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927 を参照) の一般手順に従って、対応する N - b o c 保護ジペプチドと N , N , N ' , N ' - テトラメチル - O - (N - スクシンイミジル) ウロニウムテトラフルオロボラート (T S T U)との反応によって調製し得る。代表的な実験において、活性化エステルは、モル過剰のヒドロキシ含有イオンチャネル調節化合物、たとえば化合物 A およびトリエチルアミンと、D M F などの極性溶媒中で室温にて約 20 時間反応させることがし得る。当該分野で周知である標準ワークアップ手順は、(PRO - A 6)などの誘導体の単離に使用し得る。エーテル性塩化水素の存在下でのカルバメート保護基の開裂は、式 (PRO - A 5)などのプロドラッグを供給する。1つのバリエーションにおいて、式 (PRO - A 5)におけるようなプロドラッグ R ' および R " は、メチル基である。

【0271】

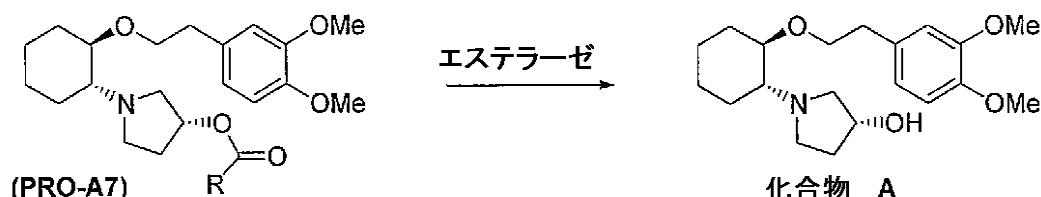
(実施例 3)

以下の反応スキーム 3 は、エステル誘導体プロドラッグ (PRO - A 7) におけるエステル結合の、それぞれの化合物 A およびプロドラッグ部分への開裂を例示する：

(反応スキーム 3)

【0272】

【化 8 3】



一般にイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体を含むプロドラッグに利用される反

50

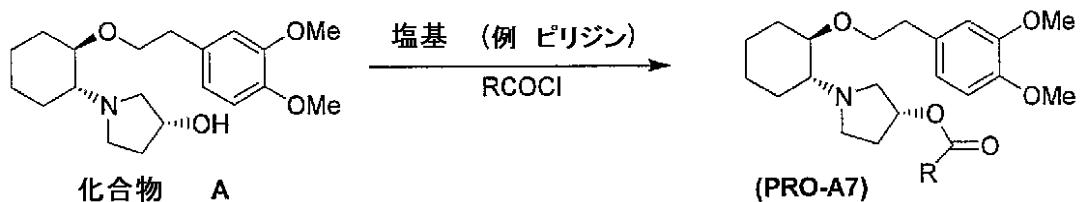
応スキーム 3 は、化合物 A などのイオンチャネル調節薬物の、式 (PRO-A7) などのエステル誘導体プロドラッグからの放出で起こる変換プロセスを示す。この例では、変換は (PRO-A7) におけるようなエステル結合の酵素開裂を含む。(PRO-A7) などのエステル誘導体プロドラッグの合成は、一般にイオンチャネル調節化合物のエステル誘導体を含むプロドラッグに利用し得る、反応スキーム 3A に示すような当該分野で周知の標準手順によって実施し得る。プロセスは一般に、ヒドロキシル官能基を含むいずれのイオンチャネル調節化合物にも利用し得るが、代わりのプロセスも実施し得る。

【 0 2 7 3 】

(反応スキーム 3 A)

【 0 2 7 4 】

【化 8 4】



反応スキーム3 Aにおいて、エステルを供給するいずれのR基も本反応において適切である(Bursi, R.; Grootenhuis, A.; van der Louw, J.; Verhagen, J.; de Gooyer, M.; Jacobs, P.; Leysen, D., Steriod 2003, 213-220を参照)。さらに詳細なR基は、上の「プロドラッグ部分」の節で挙げたようなアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニル基を含む。1つのバリエーションにおいて、R基は、上の「プロドラッグ部分」の節で挙げたようなアルキルまたは置換アルキル基である。

【 0 2 7 5 】

以下の実施例は、良好な薬物動態学および安全な特性を有することが報告されている文献からのプロドラッグ部分の使用を例示する。いずれのプロドラッグ部分もイオンチャネル調節化合物と組合せて使用されて、これに限定されるわけではないが、上の「プロドラッグ部分」の節および下の実施例で述べるものを含む、本明細書で記載されるプロドラッグ部分を生成し得る。イオンチャネル調節化合物を示す下のスキームは一般に、同じまたは同様の官能基を持つイオンチャネル調節化合物に利用し得、プロドラッグを示す下のスキームは一般に、同じまたは同様の結合および / またはプロドラッグ部分を持つプロドラッグ部分に利用し得る。

【 0 2 7 6 】

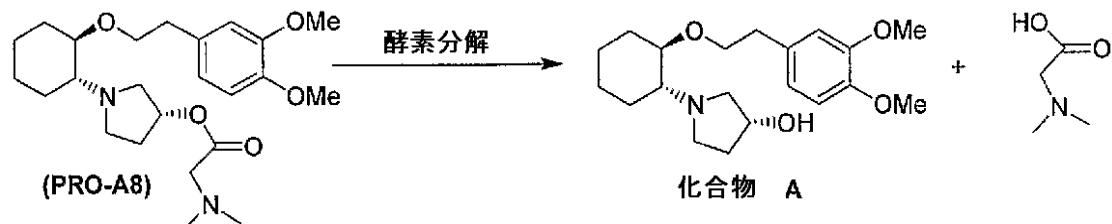
(实施例 4)

以下の反応スキーム 4 は、エステル誘導体プロドラッグ（PRO-A8）におけるエステル結合の、それぞれの化合物 A およびプロドラッグ部分への開裂を例示する：

(反応スキーム 4)

【 0 2 7 7 】

【化 8 5】



反応スキーム4は、化合物Aなどのイオンチャネル調節化合物の式（PRO-A8）などのエステル誘導体プロドラッグからの放出で起こる変換プロセスを示す。

【 0 2 7 8 】

式（PRO-A8）の化合物などのジメチルグリシンエステルプロドラッグ、すなわち（R）-1-((1R,2R)-2-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリル)ピロリジン-3-イル-2-(ジメチルアミノ)アセテートの合成は、反応スキーム4Aで下に例示するように、標準文献手順によって実施し得る。プロセスは一般に、ヒドロキシリル官能基を含むいずれのイオンチャネル調節化合物にも利用し得るが、代わりのプロセスも実施し得る。

【 0 2 7 9 】

(反応スキーム 4 A)

[0 2 8 0]

【化 8 6】



一般に、化合物 A と、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N , N - ジメチルグリシンおよび 1 - [3 (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド、N , N - ジメチルアセトアミドとの反応は、化合物 (PRO-A8) を与えることがし得る (Gingrich, D. E. ; Reddy, D. R. ; Iqbal, M. A. ; Singh, J. ; Aimone, L. D. ; Angeles, T. S. ; Albom, M. ; Yang, S. ; Ator, M. A. ; Meyer, S. L. ; Robinson, C. ; Ruggeri, B. A. ; Dionne, C. A. ; Vaught, J. L. ; Mallamo, J. P. ; Hudkins, R. L. J. Med. Chem. 2003, 46, 5375 - 5388 を参照)。

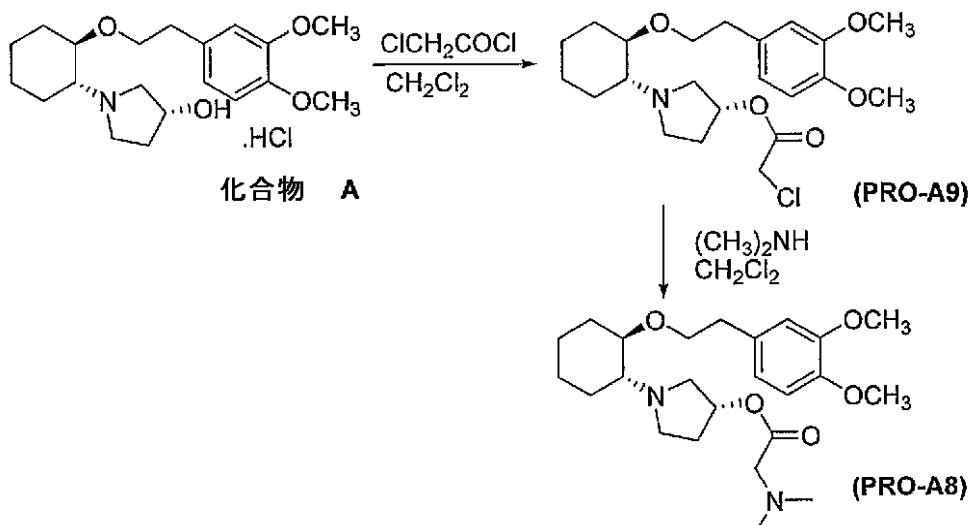
【 0 2 8 1 】

あるいは式（PRO-A8）のプロドラッグ、すなわち（R）-1-((1R,2R)-2-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン-3-イル-2-(ジメチルアミノ)アセテートを下で反応スキーム4Bに例示するように、以下のように調製した：

(反応スキーム 4 B)

【 0 2 8 2 】

【化 8 7 - 1】



具体的には、丸底フラスコに化合物 A の塩酸塩 (2 g、5.18 mmol) を満たした。空気を排出して、系に窒素を流した。窒素下で隔壁を通じて無水ジクロロメタン (26 mL) を添加して、溶液を 0 ℃ まで冷却した。冷溶液にクロロアセチルクロライド (1.76 g、1.24 mL、15.55 mmol) をゆっくり添加した。次に混合物を 0 ℃ にて 7 時間、周囲温度にて一晩 (17 時間) 搅拌した。反応は飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加することによって停止させた。2 層を分離して、水層をジクロロメタン (4 × 50 mL) で抽出した。合せた有機抽出物を水 (3 × 50 mL) および塩水 (3 × 50 mL) で連続して洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させ、濾過および濃縮して、式 (PRO-A9) の化合物 (2.20 g、収率 99.5%) を褐色油として得た。MS (ES⁺, MeOH) : [M + H]⁺ 426.0。

【0283】

式 (PRO-A9) の化合物 (2.09 g、4.91 mmol) のジクロロメタン (10 mL) による溶液に、ジメチルアミン (2.0 M THF 溶液、1.10 g、24.49 mmol、12.24 mL) を添加した。溶液を周囲温度で一晩搅拌し、次に水 (50 mL) で希釈して、ジクロロメタン (4 × 50 mL) で抽出した。合せた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液 (3 × 50 mL)、水 (10 × 50 mL) および塩水 (2 × 75 mL) で連続して洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥させて、濾過および濃縮して、式 (PRO-A8) の化合物 (1.53 g、収率 71.6%) を淡褐色油として得た。

【0284】

【化 8 7 - 2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.75 (m, 3H); 5.14 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.30 (br, s, 1H); 3.12 (s, 2H); 2.79 (br, m, 4H); 2.56 (br, s, 1H); 2.32 (m, 7H); 2.19 – 1.15 (m, 10H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.61 (C=O), 148.77, 147.47, 131.98, 120.79, 112.45, 111.24, 79.47, 74.14, 69.76, 63.86, 60.48, 56.89, 55.95, 55.86, 49.93, 45.63, 45.28, 35.51, 31.32, 28.90, 27.44, 23.34, 22.93; MS (ES⁺, MeOH): [M+H]⁺ 435.2, [M+2H]²⁺ 218.1.

。

【0285】

あるいは式 (PRO-A8a) のプロドラッグ、すなわち (R)-1-((1R, 2R)-2-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシル)ピロリジン-3-イル-2-(2-アミノエチル)カルバメートジヒドロクロライドを下で反応スキーム 4 C に例示するように、以下のように調製した：

10

20

30

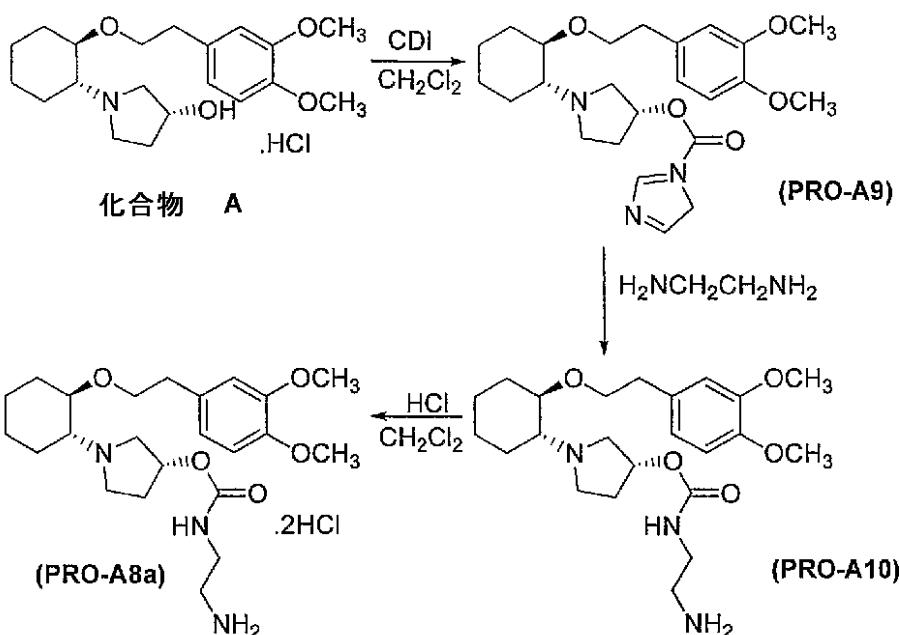
40

50

(反応スキーム 4 C)

【0286】

【化88】



具体的には、丸底フラスコに化合物 A の塩酸塩 (2 g、5.18 mmol) を満たした。空気を排出して、系に窒素を流した。窒素下で隔壁を通じて無水ジクロロメタン (22 mL) を添加した。この溶液にカルボニルジイミダゾール (1.23 g、7.75 mmol) のジクロロメタン (5 mL) による溶液を添加し、得られた混合物を周囲温度で一晩攪拌した。次にエチレンジアミン (1.56 g、1.73 mL、25.91 mmol) をゆっくりと添加して、24時間攪拌し、次に反応混合物を水 (50 mL) で希釈した。層を分離して、水層をジクロロメタン (4 × 50 mL) で抽出した。合せた有機抽出物を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 50 mL)、水 (10 × 50 mL) および塩水 (3 × 50 mL) で連続して洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過および濃縮して、式 (PRO-A10a) の化合物 (1.81 g、収率 80%) を淡褐色油として得た。

【0287】

【化89】

¹H NMR (400

MHz, CDCl₃) δ 6.75 (m, 3H); 5.16 (br, s, 1H); 5.05 (m, 1H); 3.85 (s, 3H); 3.83 (s, 3H); 3.73 (m, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.29 (m, 1H), 3.19 (m, 2H); 2.79 (m, 6H); 2.50 (m, 1H); 2.32 (m, 1H); 2.09 (m, 1H); 2.02-1.55 (br, m, 8H); 1.40-1.12 (br, m, 4H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 156.64 (C=O), 148.65, 147.34, 131.91, 120.72, 112.33, 111.09, 79.73, 74.22, 69.68, 63.83, 57.19, 55.89, 55.84/55.80, 49.70, 43.47, 41.65, 36.44/36.32, 31.36, 28.99, 27.52/27.45, 23.42, 23.01; MS (ES⁺, MeOH): [M+H]⁺ 436.2, [M+2H]²⁺ 218.6.

。

【0288】

式 (PRO-A10) の化合物 (1.81 g、4.14 mmol) のジクロロメタン (10 mL) による溶液に、HCl (2.0 M エーテル溶液、14 mL) を添加して、周囲温度で 15 分間攪拌した。次に溶液を濃縮し、残留物を水に溶解させた。水溶液をジクロ

30

40

50

ロメタンで繰返し洗浄し、相を分離した。次に水相を濃縮し、残留物を再結晶させて(i - Pr OH / ヘキサン)、式(PRO - A 8 a)の化合物、すなわち(R) - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (2 - アミノエチル) カルバメートジヒドロクロライド(1 . 2 8 g 、収率 6 0 . 7 %) を淡褐色油として得た。MS (ES⁺ , MeOH) : [M + H]⁺ 4 3 6 . 2 , [M + 2 H]²⁺ 2 1 8 . 6 。

【 0 2 8 9 】

上述したのと同様の方法で、本発明の以下のプロドラッグを調製し得る：

(S) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート； 10

(R) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート；

(S) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート；

(R) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート；

(S) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート；

(R) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート；および 20

(S) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリル) ピロリジン - 3 - イル - 2 - (ジメチルアミノ) アセテート。

【 0 2 9 0 】

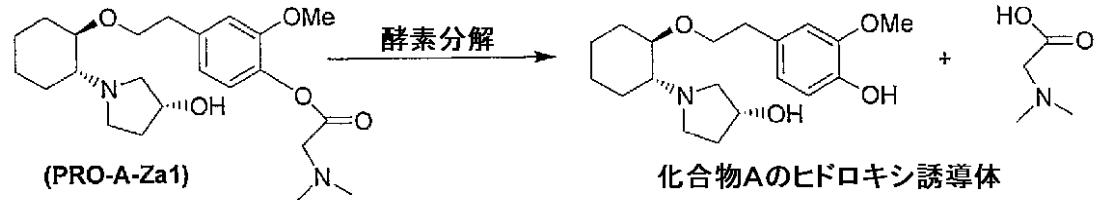
(実施例 5)

以下の反応スキーム 5 は、化合物 A のヒドロキシ誘導体などの化合物の、式(PRO - A - Za1)の化合物などのエステル誘導体プロドラッグ、すなわち 4 - (2 - ((1 R , 2 R) - 2 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシリルオキシ) エチル) - 2 - メトキシフェニル 2 - (ジメチルアミノ) アセテートからの放出で起こる変換プロセスを例示する：

(反応スキーム 5)

【 0 2 9 1 】

【 化 9 0 】



反応スキーム 5 は、制限するためではなく一例として、化合物 A のヒドロキシ誘導体などの化合物の、式(PRO - A - Za1)の化合物などのエステル誘導体プロドラッグからの放出で起こる変換プロセスを示す。この例では、変換は(PRO - A - Za1)におけるようなエステル結合の酵素開裂を含む。 40

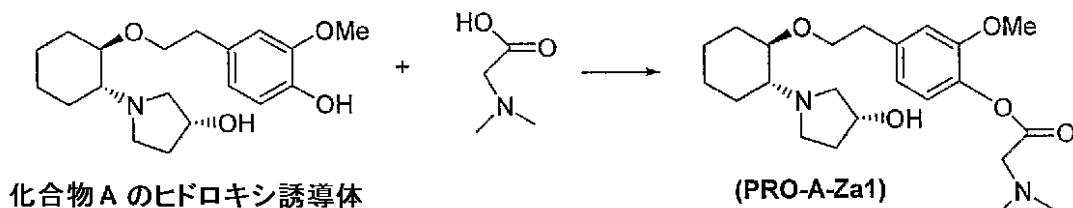
【 0 2 9 2 】

上の式(PRO - A - Za1)の化合物などのジメチルグリシンエステルプロドラッグの合成は、下で反応スキーム 5 A に例示するように、標準文献手順によって実施し得る：

(反応スキーム 5 A)

【 0 2 9 3 】

【化91】



上で反応スキーム 5 A に例示したプロセスは一般に、ヒドロキシリル官能基を含むいずれの化合物にも利用し得るが、代わりのプロセスも実施し得る。代表的な実験において、化合物 A のヒドロキシ誘導体の、4 - (ジメチルアミノ) ピリジン、N, N - ジメチルグリシンおよび1 - [3 (ジメチルアミノ) プロピル] - 3 - エチルカルボジイミドヒドロクロライド、N, N - ジメチルアセトアミドとの反応は、式 (PRO - A - Za1) のプロドラッグ、すなわち4 - (2 - ((1R, 2R) - 2 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシルオキシ) エチル) - 2 - メトキシフェニル 2 - (ジメチルアミノ) アセテートを与えることがし得る (Gingrich, D. E.; Reddy, D. R.; Iqbal, M. A.; Singh, J.; Aimone, L. D.; Angeles, T. S.; Albom, M.; Yang, S.; Aitor, M. A.; Meyer, S. L.; Robinson, C.; Ruggeri, B. A.; Dionne, C. A.; Vaught, J. L.; Mallamo, J. P.; Hudkins, R. L. J. Med. Chem. 2003, 46, 5375 - 5388 を参照)。

【0294】

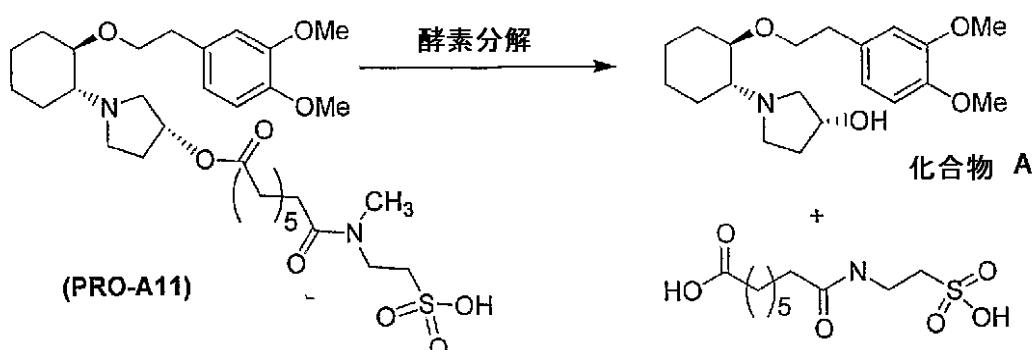
(実施例 6)

以下の反応スキーム 6 は、化合物 A などのイオンチャネル調節化合物の、式 (PRO - A11) の化合物などのエステル誘導体プロドラッグ、すなわち2 - (7 - ((R) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ヒドロキシフェニル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド) エタンスルホン酸) の放出で起こる変換プロセスを例示する：

(反応スキーム 6)

【0295】

【化92】



この例において、上の反応スキーム 6 で例示した変換は、式 (PRO - A11)、すなわち2 - (7 - ((R) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ヒドロキシフェニル) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド) エタンスルホン酸) のプロドラッグにおけるエステル結合の酵素開裂を含む。式 (PRO - A11) のプロドラッグのスレブタナート基は、Pharmacia Corp の喘息薬 Promedrol においてプロドラッグとして使用されている (Paggiaro, P.; Current Opinion in investigationa 1 Drugs. 2000, 1, 97 - 103)。このエステルは食塩溶液中で安定であり、薬物動態学および安全な特性を有する。式 (PRO - A11) のプロドラッグは既知

10

20

30

40

50

の手順によって調製され、たとえばそれはヘミスペラートとの縮合によって、または化合物Aとスルプタン酸との縮合のいずれかによって、化合物Aから調製し得る (Drug Future. 1997, 22, 833 - 840. The Synthesis of Methylprednisolone Sulcetenate and a Review of its Biological Data)。この基の酵素開裂はイオンチャネル調節剤、化合物Aを放出させる。

【0296】

同様の方法で、以下のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを調製し得る：

2 - (7 - ((S) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸； 10

2 - (7 - ((R) - 1 - ((1S, 2S) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸；

2 - (7 - ((S) - 1 - ((1S, 2S) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸；

2 - (7 - ((R) - 1 - ((1S, 2R) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸； 20

2 - (7 - ((S) - 1 - ((1S, 2R) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸；

2 - (7 - ((R) - 1 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸；および

2 - (7 - ((S) - 1 - ((1R, 2S) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン - 3 - イルオキシ) - N - メチル - 7 - オキソヘプタンアミド)エタンスルホン酸。

【0297】

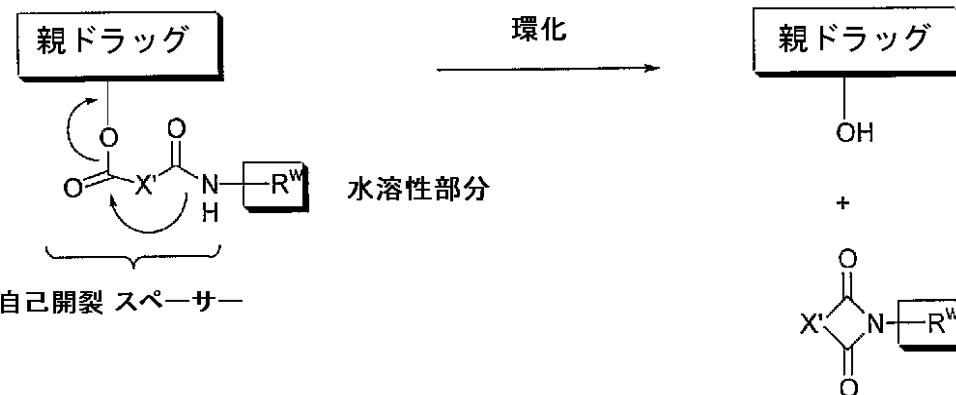
30

(実施例7)

本発明のプロドラッグを調製するのに採用し得る方法は、以下の反応スキーム7で見られるようなイオン化アミノ官能基を持つ水溶性プロドラッグ部分で見られるように、自己開裂性リンカーを含む水溶性プロドラッグ部分を利用することである：

【0298】

【化93】



上の方法は、HIV-1プロテアーゼインヒビタKNI-727の水溶性プロドラッグの開発で使用されている (Sohma, Y.; Hayashi, Y.; Ito, T.; M 50

atsumoto, H.; Kimura, T.; Kiso, Y. J. Med. Chem. 2003, 46, 4124-4135).

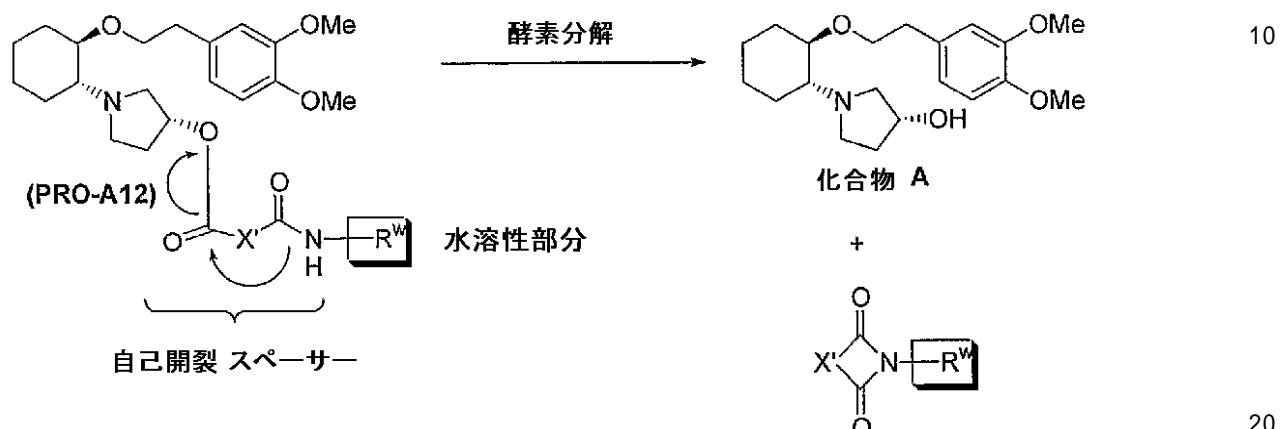
【0299】

同様の方法が、下の反応スキーム7Aで例示されているように式(PRO-A12)のプロドラッグなどの、静脈内プロドラッグの利用で活用し得る：

(反応スキーム7A)

【0300】

【化94】



イオンチャネル調節化合物は、反応スキーム7Aに示したような分子内環化・除去反忯によって放出し得る。水溶性部分は一般に、1個以上の、通例1~6個の、2~6個の、3~6個の、あるいは1、2、3、4、5または6個以上のヒドロキシル基を含む部分である。

【0301】

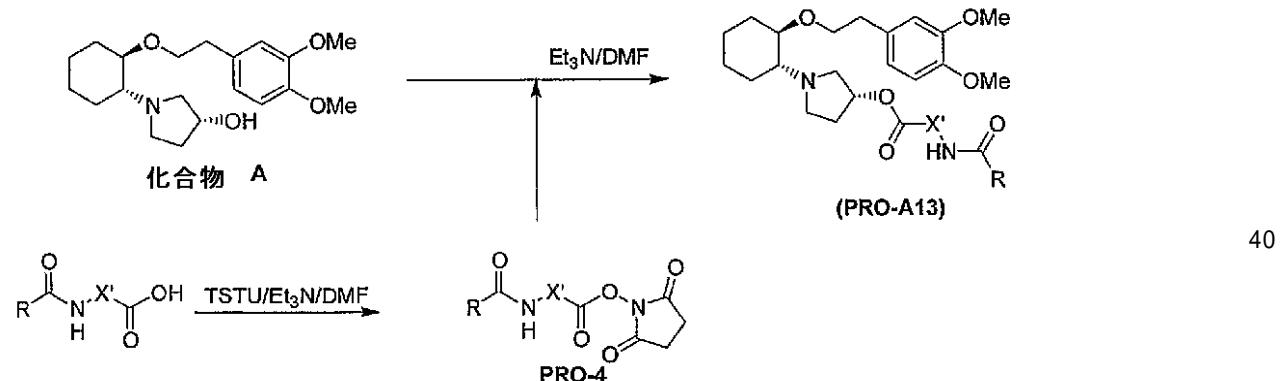
(実施例8)

本発明のプロドラッグ、たとえば下の反応スキーム8で例示するような式(PRO-A13)のプロドラッグの生成は、化合物Aなどのヒドロキシル含有イオンチャネル調節化合物の遊離塩基の、式(PRO-4)の化合物などの活性化ペプチドによるエステル化によって実施し得る：

(反応スキーム8)

【0302】

【化95】



活性化ペプチドは市販されているか、またはKnorr et al. (Knorr, R.; Trzeciak, A.; Bannwarth, W.; Gillissen, D. Tetrahedron Lett. 1989, 30, 1927を参照)の一般手順に従って、対応するペプチドとN,N,N',N'-テトラメチル-O-(N-スクシンイミジル)ウロニウムテトラフルオロボラート(TSTU)との反応によって調製し得る。代表的な実験において、活性化工ステルは、モル過剰のヒドロキシ含有イオンチャネル調節

化合物、たとえば化合物 A およびトリエチルアミンと、DMFなどの極性溶媒中で周囲温度にて約20時間反応させることができ。当該分野で周知である標準ワークアップ手順は、式(PRO-A13)のプロドラッグの単離を可能にする。

【0303】

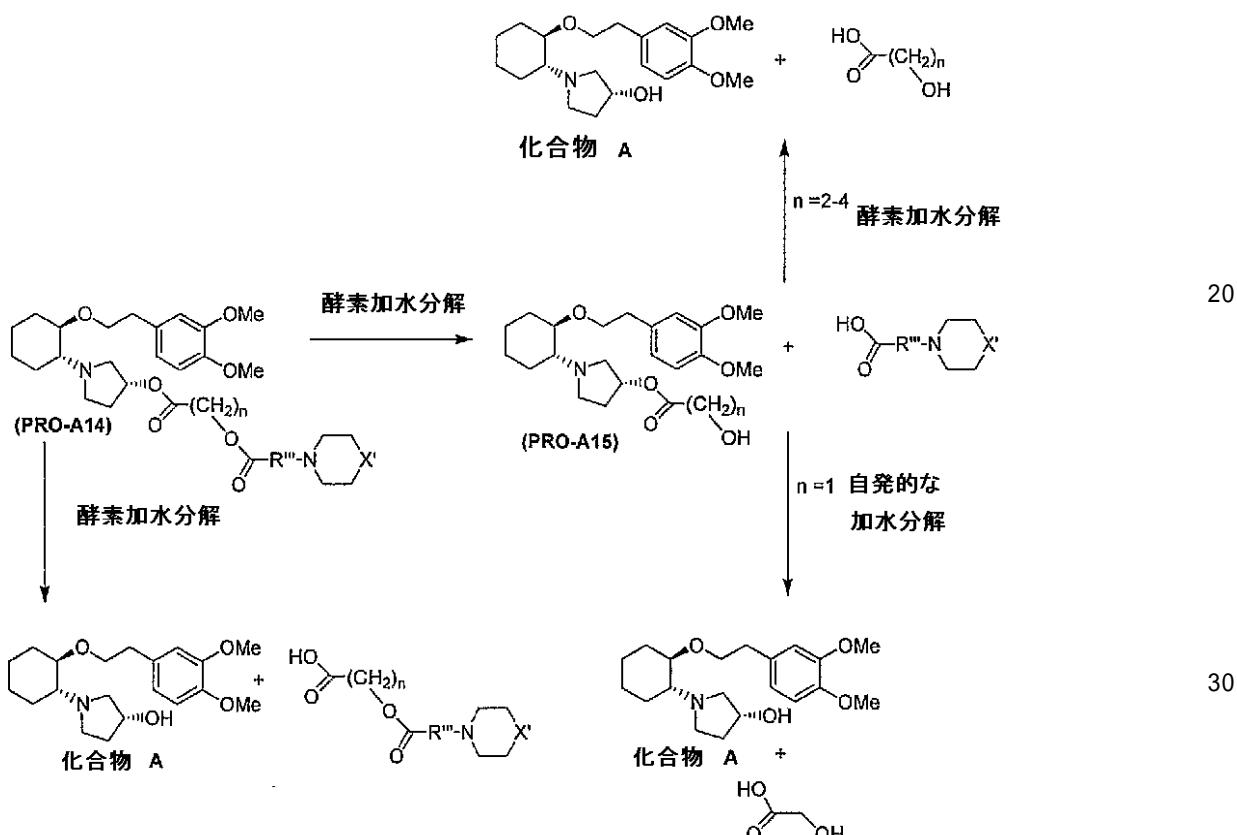
(実施例9)

以下の反応スキーム9は、化合物Aなどのイオンチャネル調節化合物の、式(PRO-A14)の化合物などのエステル誘導体プロドラッグからの放出で起こる変換プロセスを例示している。この例では、変換は式(PRO-A14)のプロドラッグにおけるエステル結合の酵素開裂を含む：

(反応スキーム9)

【0304】

【化96】



上の反応スキーム9において、化合物Aなどのイオンチャネル調節化合物は、式(PRO-A14)のプロドラッグまたは式(PRO-A15)のプロドラッグに示した基などの、この基の性質に応じて、エステルリンケージの自発的または酵素加水分解によって放出される。この方法は、非ステロイド性抗炎症薬のプロドラッグを得る有望な方法として示されている (NSAID, Rautio, J.; Nevalainen, T.; Taipale, H.; Vepsalainen; Gynther, J.; Laine, K.; Jarvinen, T. J. Med. Chem. 2000, 43, 1489-1494 を参照)。

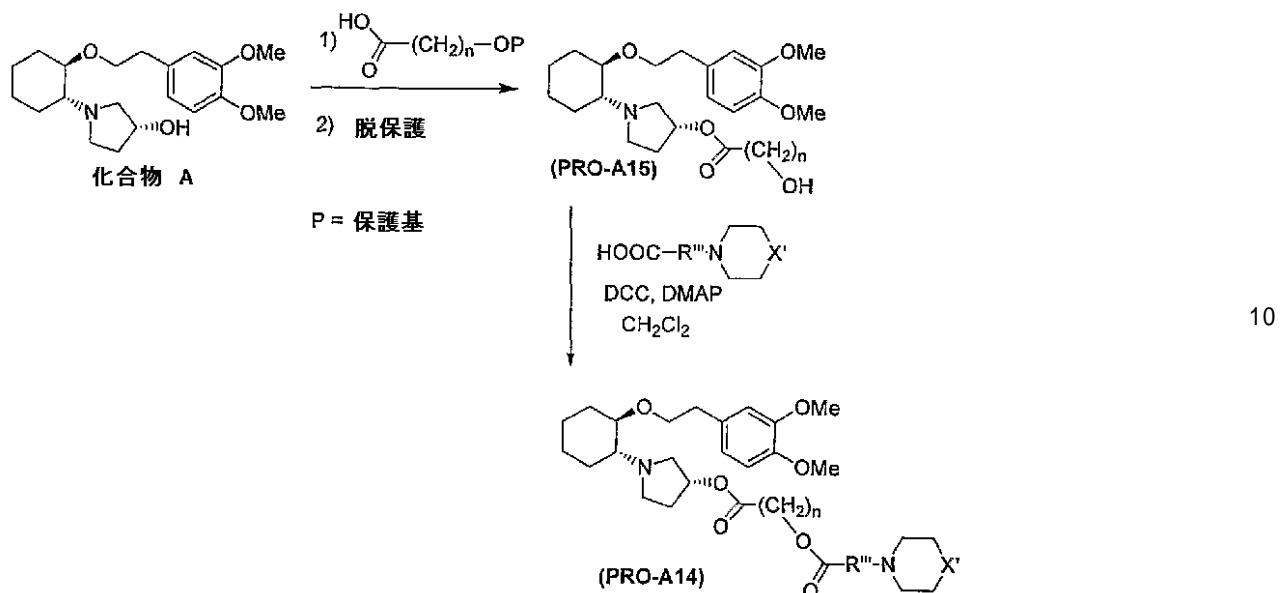
【0305】

式(PRO-A14)のプロドラッグの合成は、下の反応スキーム9Aで例示するように、当該分野で標準のエステル結合生成手順を使用する、式(PRO-A15)のプロドラッグなどのヒドロキシルエステル誘導体の生成を含む：

(反応スキーム9A)

【0306】

【化97】



上の反応スキーム 9 A で例示するように、式 (PRO - A 1 4) のモルホリニル (X' = O) およびメチルピペラジニルアシルオキシアルキル (X' = N) プロドラッグは、無水ジクロロメタン中でジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) および 4 - (ジメチルアミノ) - ピリジン (DMAP) の存在下にて、式 (PRO - A 1 5) のプロドラッグの対応するヒドロキシアルキルエステルを、モルホリニル - および (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) アシルクロライドとカップリングすることによって調製し得る。

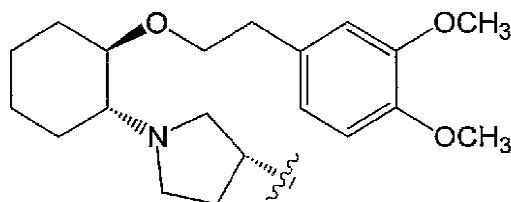
【0307】

(実施例 10)

反応スキーム 10 は、式 (PRO - A 1 6) のプロドラッグにおける結合の酵素開裂を含む、化合物 A などのイオンチャネル調節化合物の、式 (PRO - A 1 6) の化合物などのサッカライドプロドラッグ、すなわち 6 - (2 - アミノ - 4 - ((2 - ((R) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - (3, 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ) - 3, 4, 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸) からの放出で起こる変換プロセスを示し、化合物 A' は以下の式のラジカルである：

【0308】

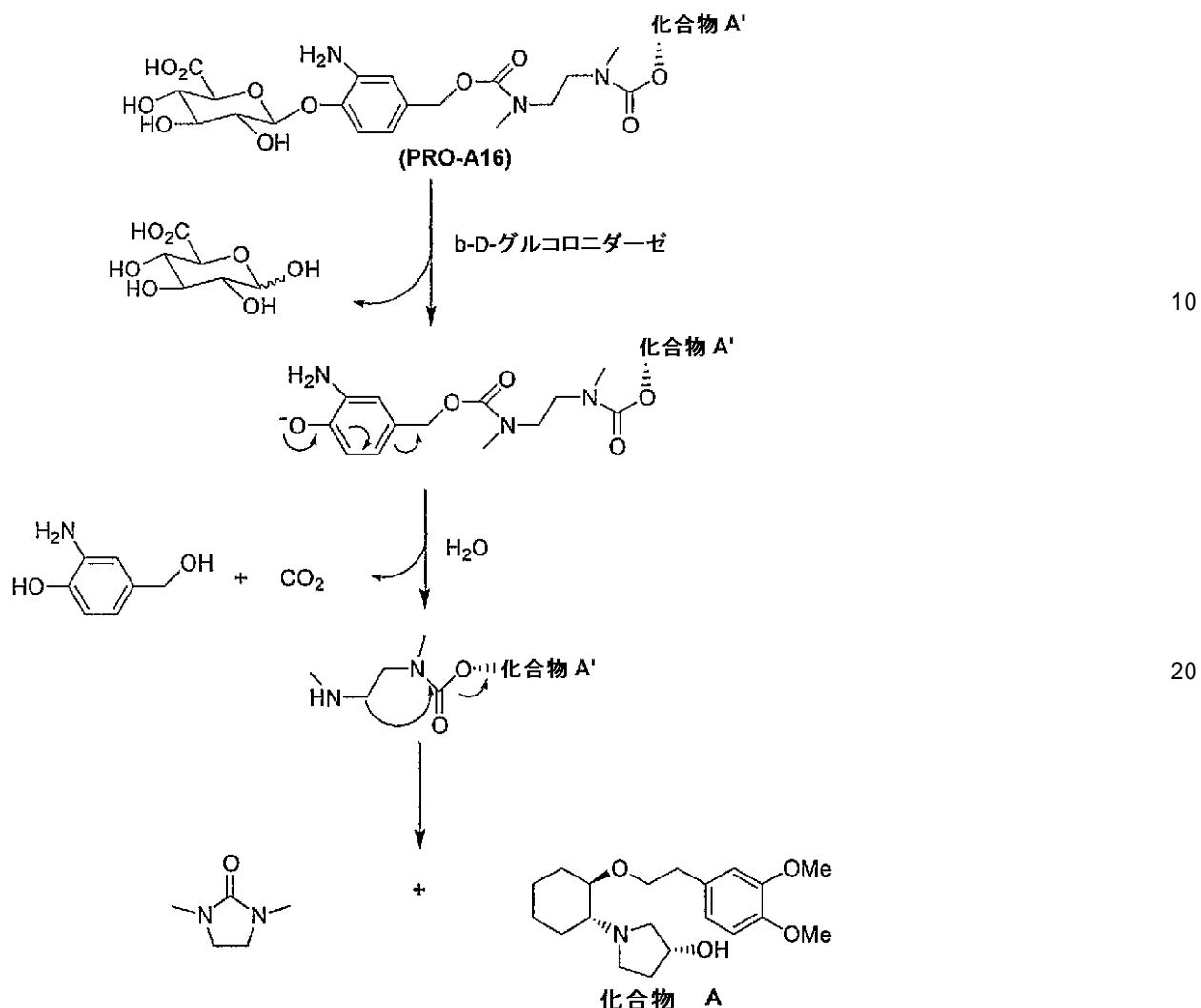
【化98 - 1】



(反応スキーム 10)

【0309】

【化98-2】



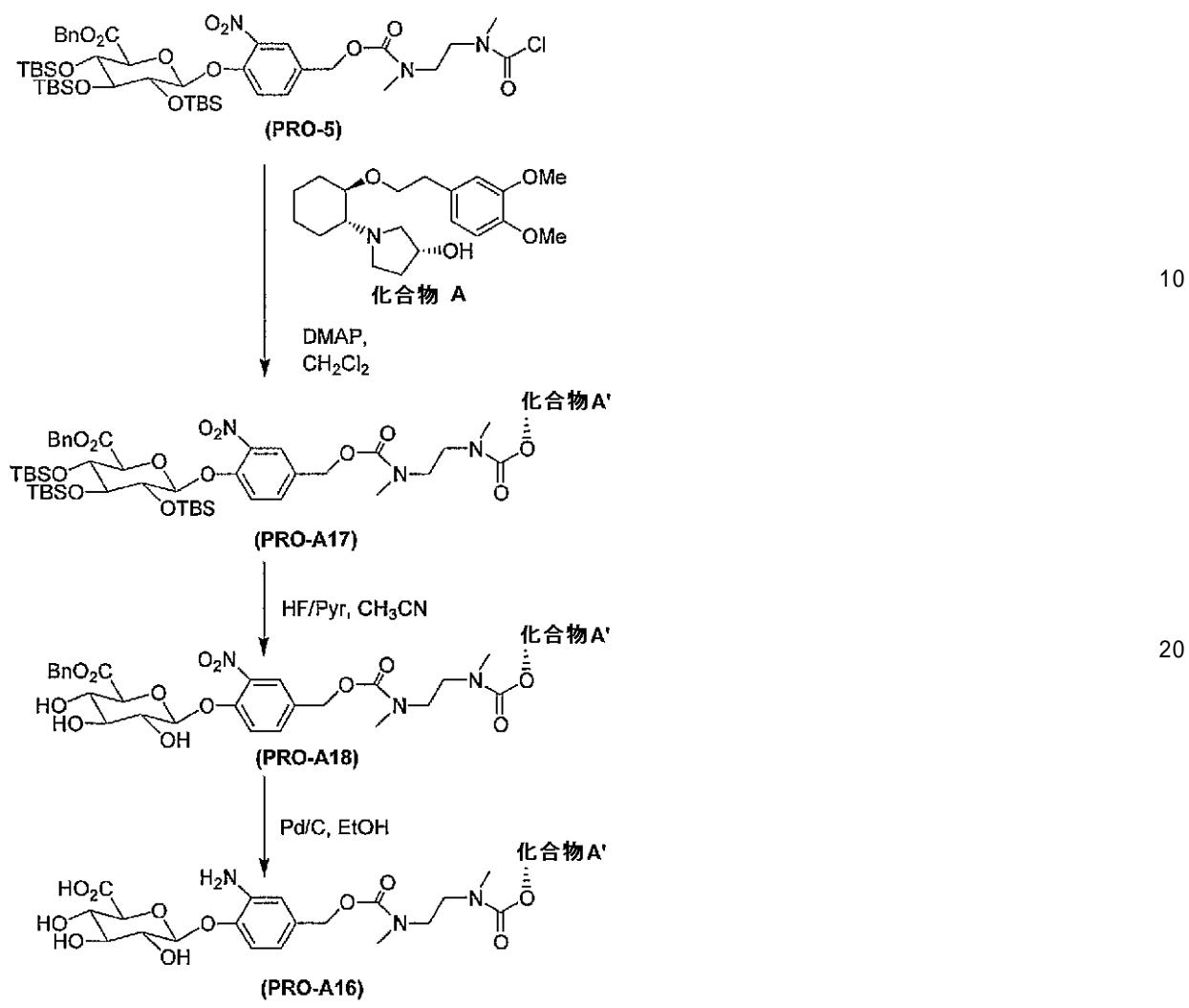
一般に同様の化合物に利用し得るこの例では、式 (PRO-A16) のプロドラッグからのイオンチャネル調節薬の放出は、上の反応スキーム 10 で示すように *b*-D-グルコニダーゼによるプロドラッグの酵素加水分解を含み得る (Bouvier, E.; Thiriot, S.; Schmidt, F.; Monneret, C. *Org. Biol. Chem.* 2003, 1, 3343-3352 を参照)。

【0310】

式 (PRO-A16) のプロドラッグの合成は、下の反応スキーム 10A に例示する：
(反応スキーム 10A)

【0311】

【化99】



上の反応スキーム 10Aにおいて、式 (PRO - A16) のプロドラッグ、すなわち 6 - (2 - アミノ - 4 - ((2 - (((R) - 1 - ((1R, 2R) - 2 - (3, 4 - デジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシル) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ) - 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2H - ピラン - 2 - カルボン酸の合成は、ジクロロメタン中で触媒塩基性条件下での (PRO - 5) などの化合物と、化合物 A などのイオンチャネル調節化合物とのカップリングを含み、式 (PRO - A17) の化合物を与える。TBS 保護基のピリジン中でのフッ化水素による、続いてパラジウムによる除去は、式 (PRO - A17) の化合物の水素添加を触媒して、式 (PRO - A16) のプロドラッグを与える (Rautio, J.; Nevalainen, T.; Taipale, H.; Vepsalainen, Gynther, J.; Laine, K.; Jarvinen, T. J. Med. Chem. 2000, 43, 1489 - 1494 を参照)。式 (PRO - 5) の化合物は、Florent et al. の方法に従って合成し得る (Florent, J-C; Dong, X.; Gaudel, G.; Mitaku, S.; Monneret, C; Gesson, J-P.; Jacquesy, J-C; Mondon, M.; Renoux, B.; Andrianomenjanahary, S.; Michel, S.; Koch, M.; Tillequin, F.; Gerken, M.; Czech, J.; Straub, R.; Bosslet, K. J. Med. Chem. 1998, 41, 3572 - 3581)。

【0312】

同様の方法で、以下のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを調製し得る：

6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((S) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((R) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((S) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((R) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((S) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((R) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 ,
4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸；
6 - (2 - アミノ - 4 - (((2 - (((S) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4
- ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) カルボニ
ル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバモイルオキシ) メチル) フェノキシ)
- 3 , 4 , 5 - トリヒドロキシ - テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 2 - カルボン酸。

【0313】

30

(実施例11)

本発明のプロドラッグで使用し得る別のプロドラッグ部分は、ホスフェートエステルである (Schultz , C ; Bioorg . Med . Chem . 2003 , 11 , 885 - 898 . Egron , D . ; Imbach , J - L ; Gosselin , G . ; Aubertin , A - M . ; Perigaud , C ; J . Med . Chem . 2003 , 46 , 4564 - 4571 . ProQuest Pharmaceutical , INC . PHOS™ Prodrugs of Alcohols and Phenols . 1201 Wakarusa Drive , E2 Lawrence , Kansas 66049)。この官能基は、ヒドロキシリ (- OH) 官能基またはアミノ官能基を含有する薬物、たとえば化合物 A などのヒドロキシリまたはアミノ含有イオンチャネル調節化合物に幅広く使用されている。1つの局面において、式 (PRO - A19) のプロドラッグなどのホスフェートエステル誘導体プロドラッグ、すなわち (1 S , 3 R) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) - 3 - ヒドロキシリ - 1 - (ホスホノオキシメチル) ピロリジニウム) が提供される。別の局面において、式 (PRO - A20) のプロドラッグなどのホスフェートエステル誘導体プロドラッグ、すなわち ((R) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) メチルニ水素ホスフェート) が提供される。これらの 2 つの例の構造を下の図 5 に示す。親イオンチャネル調節化合物、化合物 A の遊離は一般に、ホスフェートエステルリンクエージの酵素分解時に起こる。

40

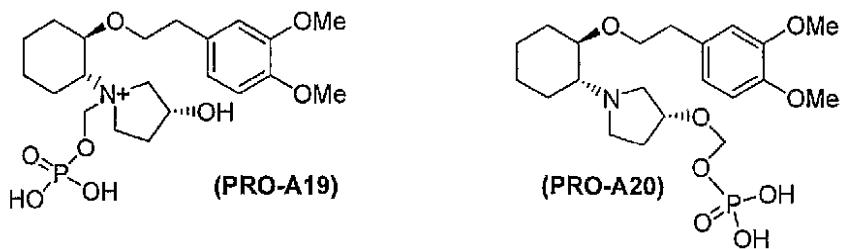
【0314】

50

図5：ホスフェートエステルプロドラッグ

【 0 3 1 5 】

【化 1 0 0】



10

同様の方法で、以下のイオンチャネル調節化合物のプロドラッグを調製し得る：

(1 S , 3 S) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (ホスホノオキシメチル) ピロリジニウム :

(1 R , 3 R) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (ホスホノオキシメチル) ピロリジニウム :

(1 R , 3 S) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (ホスホノオキシメチル) ピロリジニウム

(1 R , 3 R) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (木ス木ノオキシメチル) ピロリジニウム :

(1 R , 3 S) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シ
クロヘキシル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (本ス本ノオキシメチル) ピロリジニウム :

(1 S , 3 R) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シ
クロヘキシル) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (来フ来ノオキシメチル) ピロリジニウム :

(1 S , 3 S) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シ
クロヘキシル) - 3 ヒドロキシ - 1 (来フ来ノオキシメチル) ピロリジニウム :

((S) - 1 - ((1 R , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキシリ) ピロリビン - 3 - イルオキシ) メチルニ水素ホスフート

((R)-1-((1S,2S)-2-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキシリ)ピロリジン-2-イルオキシ)メチルニ水素ホスフート。

((S) - 1 - ((1 S , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサリ) ピロリジン - 3 - イルオキシ) メチルニ水素オフコ - 1 - ;

((R) - 1 - ((1 S , 2 R) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサン) ピロリジン - 3 - イルオキサン) スアルニホ素ホスフエート ,
 キンダル) ヒドリン - 3 - イルオキサン) スアルニホ素ホスフエート ,

（（ S ） - 1 - （（ 1 S , 2 R ） - 2 - （ 3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ）シクロヘキサンルコノリジン - 3 - イルオヤクノスアルニホ素ホスフエート ,
カニルノヒドロキシルオキシド , イルオキシド , ホルミルホスフエート ,

((R) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサン) ヒドロキシ - 3 - イルオキシ) ステルニ水素ホスフェート ,
 ナンルシルペロビジン - 3 - イルオキシ / テルニ水素ホスフェート , オルガノ

((S) - 1 - ((1 R , 2 S) - 2 - (3 , 4 - ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサジエン) ヒドロシリノ - 3 - イルオキシ) ステル二水素ホスフォエート ; および
ナトリウムヒドロシリノ - 3 - イルオキシ) ステル二水素ホスフォエート ; および

キシリトール - 3 - イルオキシメチル - 水素ボスフォレート。
【0316】

(生物学的 分类学)

(抗不整脈有効性の評

不整脈有効性は、本発明の

心臓不整脈の発生に対する効果を調査することによって評価し得る。体重200～300グラムのラットに予備手術を受けさせて、ランダムな遮断計画の群に割当てる。いずれの場合にも、外科準備の間に動物に麻酔をかける。平均動脈血圧の測定および血液サンプルの採取のために、左頸動脈にカニューレを挿入する。左頸静脈にも薬物の注入のためにカニューレを挿入する。胸腔を開いて、ポリエチレンオクルーダを左前下行枝の周囲に緩めに配置した。次に胸腔を閉じた。ECGは、心臓の解剖軸に沿って配置された電極の挿入

50

によって記録する。無作為二重盲検法で、ビヒクリまたは試験する化合物の輸液を手術の15分後に投与する。輸液5分後、冠状動脈閉塞を引き起こすためにオクルーダを引っ張る。ECG、不整脈、血圧、心拍数および死亡率を閉塞後15分間に渡って監視する。不整脈は心室頻脈(VENT)および心室細動(VF)として記録し、Curtis, M. J. and Walker, M. J. A., Cardiovasc. Res. 22: 656 (1988)に従って評価した。

【0317】

ラットは、2.9~3.9 mMの範囲内の閉塞前血清カリウム濃度を示さない場合、試験から排除する。閉塞は、R波の高さの上昇および「S-T」セグメント上昇；ならびに全左心室重量の25%~50%の範囲内の閉塞区域（死後にcardiogreen染料灌流によって測定）に関連付けられる。

10

【0318】

試験化合物の結果を所与の輸液速度（マイクロモル/kg/分）の値で表し得る。処置動物の不整脈スコアを、試験化合物を溶解させるビヒクリのみで処置した動物の示すスコアの50%まで低下させる（ED₅₀AA）。

【0319】

(生物学的実施例2)

(心臓血管および挙動効果の測定)

重さ200~300グラムで、65 mg/kg（腹腔内）のペンバルビタールによって麻酔したSprague Dawleyラットに予備手術を行う。大腿動脈および静脈にポリエチレン(PE)-10チューブを使用してカニューレ挿入する。手術前に、このPE-10チューブを体外に出すために、より大きいゲージ(PE-50)のチューブに対してアニーリングする。カニューレ挿入されたPE-10/PE-50チューブをトロカールに通して、3本の(リードII)肢ECGリードと共に体外に出す(以下を参照)。トロカールを背中の皮膚の下を通し、肩甲骨間領域の小規模な切開から出す。接地ECG電極を、リードワイヤを通して皮下筋肉層へ挿入する。他のECG電極を配置するために、心臓上の前胸領域に小規模な切開を作成し、ECGリードを、20ゲージ針を使用して心臓領域の皮下筋肉層へ挿入する。他のECGリードを、首の付根および肩(右側)付近の領域の皮下筋肉層へ挿入する。動物を清潔な回復ケージに戻し、食物および水を自由に与える。各動物の処置および観察期間は、24時間の回復期間後に開始した。

20

【0320】

15分間の観察期間を記録し、初期用量2.0 μmol/kg/分(1mL/時にて)の試験化合物の静脈輸液計画を続ける。以下の効果の1つが観察されるまで、この速度を5分ごとに2倍にする：

- a) 部分または完全けいれん
- b) 重篤な不整脈
- c) 120拍/分未満の徐脈
- d) 50 mmHg未満の低血圧
- e) 初期開始用量の32倍を超える用量(すなわち64 μmol/kg/分)。

30

【0321】

血圧(BP)、心拍数(HR)およびECG変数を連続的に記録し、同時に挙動反応も監視して、反応(たとえばけいれん、立毛、運動失調、情動不安、心因性咀嚼、唇鳴らし、激しい震えなど)が起こった全累積薬物用量および薬物輸液速度を記録する。

40

【0322】

試験化合物の血漿濃度の評価は、実験の終わりに血液サンプル0.5 mLを採取することによって決定する。血液サンプルを4600×gにて5分間遠心分離にかけて、血漿をデカンテーションする。脳組織サンプルも抽出して、化学分析のための血漿サンプルと共に凍結保管(-20℃)する。

【0323】

50

心電計（ECG）パラメータ：P R、Q R S、Q T₁（T波のピーク）、Q T₂（T波偏向の中点）および血行動態パラメータ：B PおよびH Rは、カスタマイズされた自動解析ソフトウェア（N o r t r a n P h a r m a c e u t i c a l s）を使用して、L a b V i e w（N a t i o n a l I n s t r u m e n t s）で自動解析機能を使用して解析する。記録されたE C G変数すべてについて対照から25%を生成する輸液用量（D₂₅）を決定する。試験結果は、測定したE C Gパラメータを25%上昇させるのに必要な用量であるD₂₅（マイクロモル／kg）として表し得る。P - R間隔およびQ R S間隔の増大は、心臓ナトリウムチャネル遮断を示すが、Q - T間隔の増大は心臓カリウムチャネル遮断を示す。

【0324】

10

（生物学的実施例3）

（電気生理学試験（インビボ））

重さ250～350gのオスS p r a g u e - D a w l e yラットを使用する。それらは単一のグループから無作為に選択し、ペントバルビタール（65mg/kg、腹腔内）によって麻酔して、必要ならばさらなる麻酔薬を与える。気管にカニューレ挿入して、ラットに1回拍出量10mL/kg、60拍/分で人工呼吸を行う。右外頸静脈および左頸動脈に化合物の静脈注射および血圧（B P）記録のためにそれぞれカニューレ挿入する。E C G測定のために、針電極を心臓の擬似解剖軸（右心房から心尖）に沿って皮下的に挿入する。上電極を正中線から約0.5cmの右鎖骨の高さに配置し、これに対して下電極は正中線から約0.5cmの胸郭左側、第9肋骨の高さに配置する。

20

【0325】

テフロン（登録商標）をコーティングした銀電極2個を、27G針をガイドとして用いて胸壁を通じて挿入し、左心室の心外膜にインプラントした（4～5mm離間して）。コンピュータによって制御した刺激器によって、方形パルス刺激を与える。組織内でプログラムしたソフトウェアを使用して、以下を決定する：期外収縮を誘発するための閾値電流（i T）、最大追跡周波数（M F F）、有効不応期（E R P）および心室粗動閾値（V T t）。簡潔には、i Tは、周波数7.5Hzおよびパルス幅0.5msecにて心臓を取り込みおよびペース調整するのに必要な方形波刺激の最小電流（μA）として測定される；E R Pは、周波数7.5Hzにて同調された心臓によって期外収縮を引き起こすのに必要な第2の刺激の最小遅延（msec）であり（1.5×i Tおよびパルス幅0.2msec）、M F Fは、刺激を追跡し得ない心臓における最大刺激周波数（Hz）である（1.5×i Tおよび0.2msecパルス幅）；V T tは、V Tの持続エピソードを引き起こす最小パルス電流（μA）である（0.2msecパルス幅および50Hz）（H o w a r d , P . G . and W a l k e r , M . J . A . , P r o c . W e s t . P h a r m a c o l . S o c . 33 : 123 - 127 (1990)）。

30

【0326】

血圧（B P）および心電計（E C G）パラメータは、平均B P（mmHg、2/3拡張+1/3収縮血圧）、H R（bpm、60/R-R間隔）；P R（msec、P波開始からR波ピークまでの間隔）、Q R S（msec、ラットE C GでのQ波の消失によるR波の開始からS波のピークまでの間隔）、Q T（msec、R波の開始からT波のピークまでの間隔）を計算するために、L a b V i e w（N a t i o n a l I n s t r u m e n t s）をカスタマイズされた自動解析ソフトウェア（N o r t r a n P h a r m a c e u t i c a l s I n c . ）と共に使用して記録および解析する。

40

【0327】

初期輸液用量は、意識のあるラットでの試験化合物の以前の毒物試験に基づいて選択する。これは血行動態またはE C Gパラメータの薬物前レベルから10%の変化を生じなかつた輸液用量である。

【0328】

動物は、輸液処置前に安定させるために、規定された無作為盲検テーブルに従って放置する。初期輸液処理は、0.5mL/時/300g（すなわち0.5μmol/kg/分

50

) の速度で開始する。各輸液用量を 5 分ごとに 2 倍(速度)にする。すべての実験は、32 mL / 時 / 300 g (すなわち $32 \mu\text{mol} / \text{kg} / \text{分}$) にて終了する。電気刺激プロトコルは、各輸液レベルの最後の 2 分間に開始する。

【 0 3 2 9 】

試験化合物への反応は、輸液前の値からの変化(パーセント)として計算する; この正規化を使用して、個々の変動を低減させる。電気刺激期間直前(すなわち輸液 3 分後)の B P および E C G パラメータの平均値を使用して、累積用量 - 反応曲線を構築する。データ点は、最小残差平方和との最良適合直線を使用して適合させる(最小二乗; S l i d e W r i t e p r o g r a m ; A d v a n c e d G r a p h i c s S o f t w a r e , I n c .)。D₂₅ · s (輸液前値からの 25% の変化を生じた輸液用量) は、個々の累積用量反応曲線から内挿され、本発明の化合物の効能を決定する指標として使用される。
10

【 0 3 3 0 】

本明細書で引用したすべての米国特許、米国特許公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許文献は、参考としてその全体が本明細書に援用される。上述より、本発明の特定の実施形態は本明細書で例示のために説明されているが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、各種の改良を実施し得ることが認識される。したがって本発明は、添付の特許請求の範囲以外には限定されない。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 3/12 (2006.01)	A 6 1 P 3/12
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 123

(72)発明者 ブルーヴィア, パートランド エム.シー.
 カナダ国 ブイ6アール 2エックス8 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェ
 スト 14ティーエイチ アベニュー 4238

(72)発明者 チョウ, ダグ ター ファン
 カナダ国 ブイ5ケー 2エヌ6 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, アダナック
 ストリート 3053

(72)発明者 エニアデ, アドウェール
 カナダ国 ブイ3ケー 3エム8 ブリティッシュ コロンビア, コキトラム, オースティン
 アベニュー 544, アパートメント 107

(72)発明者 チョウイ, ルイス シュウ レオン
 カナダ国 ブイ5エー 3ピー8 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, コベントリー
 プレイス 2986

(72)発明者 ダビドフ, アレン ダブリュー.
 カナダ国 ティー3エイチ 4ダブリュー7 アルバータ, カルガリー, ドブガーストーン
 サークル エスダブリュー 113

審査官 岩下 直人

(56)参考文献 特表2002-509908 (JP, A)
 国際公開第00/047547 (WO, A1)
 国際公開第2004/002422 (WO, A1)
 国際公開第2004/000849 (WO, A1)
 国際公開第2002/026716 (WO, A1)
 国際公開第95/008544 (WO, A1)
 特表2006-525227 (JP, A)
 特表2007-531731 (JP, A)
 国際公開第01/096335 (WO, A1)
 COMLEY J C W, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 1995年10月, V39 N10, P2217-
 2219

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 47/48
 A61K 31/40
 A61K 31/4015
 A61K 31/495
 A61K 31/535
 A61P 3/12
 A61P 9/06
 A61P 43/00
 CA/REGISTRY(STN)