

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4991037号  
(P4991037)

(45) 発行日 平成24年8月1日 (2012. 8. 1)

(24) 登録日 平成24年5月11日 (2012. 5. 11)

(51) Int. Cl.

F I

**A 6 1 K 31/40 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/496 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/4155 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/404 (2006. 01)**  
**A 6 1 K 31/427 (2006. 01)**

A 6 1 K 31/40  
A 6 1 K 31/496  
A 6 1 K 31/4155  
A 6 1 K 31/404  
A 6 1 K 31/427

請求項の数 5 (全 152 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2007-506319 (P2007-506319)  
(86) (22) 出願日 平成17年3月31日 (2005. 3. 31)  
(65) 公表番号 特表2007-531731 (P2007-531731A)  
(43) 公表日 平成19年11月8日 (2007. 11. 8)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2005/011124  
(87) 国際公開番号 W02005/094897  
(87) 国際公開日 平成17年10月13日 (2005. 10. 13)  
審査請求日 平成20年3月28日 (2008. 3. 28)  
(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 フロアー  
(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

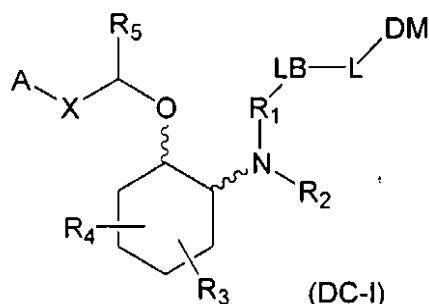
(54) 【発明の名称】 イオンチャネル調節化合物を含む薬物結合体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

薬物部分およびイオンチャネル調節化合物を含む、薬物結合体であって、該薬物結合体は、その単離されたエナンチオマー異性体およびジアステレオマー異性体、ならびに該単離されたエナンチオマー異性体およびジアステレオマー異性体の混合物を含む、式 (DC-I)、またはその薬学的に受容可能な塩を有し、

【化 4 1】

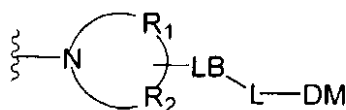


式中、

X は、 $\text{CH}_2$  であり； $R_1$  および  $R_2$  は、式 (DC-I) においてそれらが直接的に結合した窒素原子と一緒に

になって、式 (DC-I I-Z) :

【化 4 2】



(DC-II-Z)

によって示される環を形成し、

ここで、式 (DC-I I-Z) 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、該さらなる炭素環原子のいずれか 1 以上は、水素、ヒドロキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> ヒドロシアルキル、オキシ、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アシル、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルキル、C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub> アルキルカルボキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>3</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>20</sub> 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；

LB は、ウレタン結合、β-ヒドロキシアミン結合、スルホンアミド結合、アミド結合、エーテル結合、アミン結合または尿素結合から選択される連結結合であり；

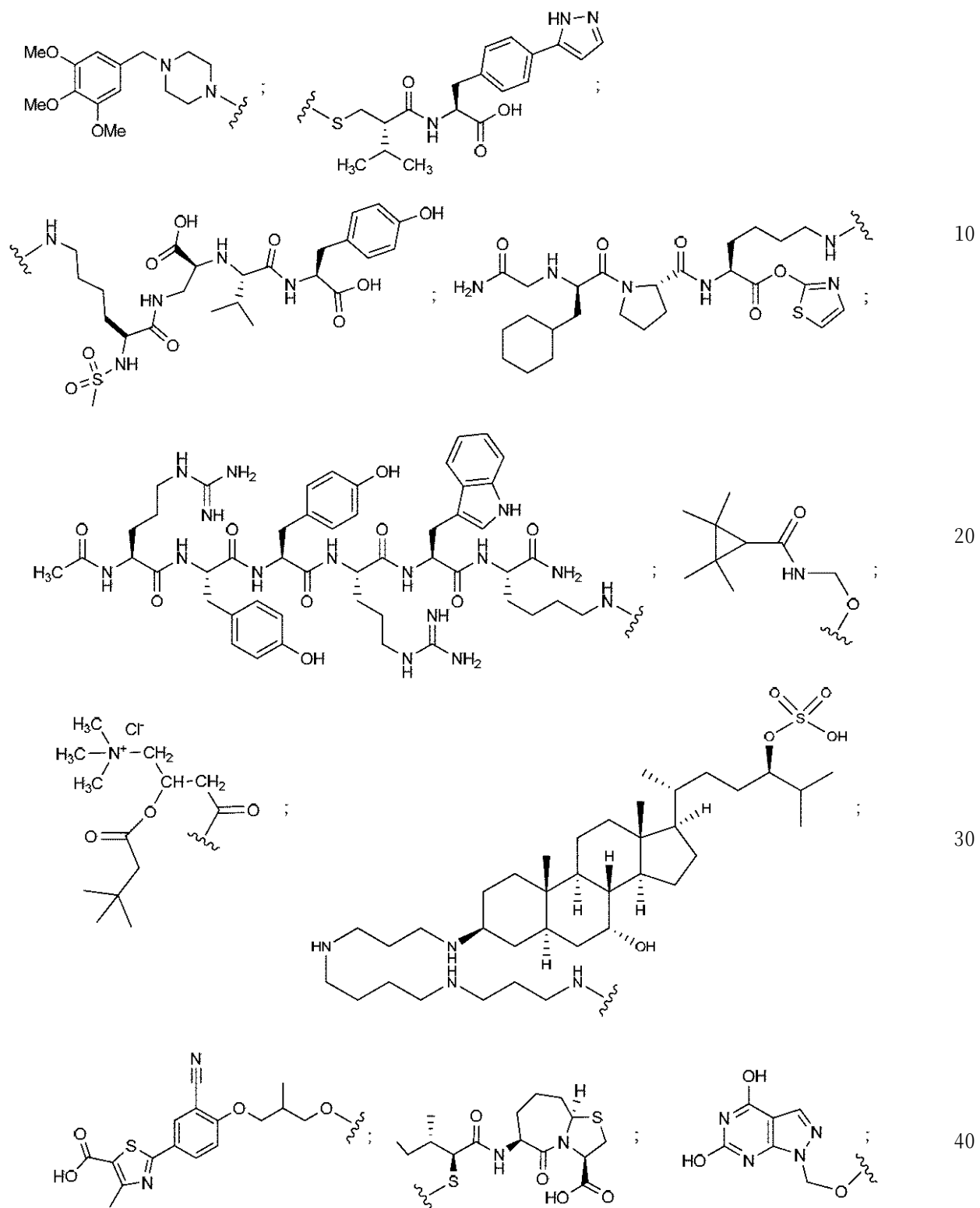
L は、コハク酸、セバチン酸ビス (N-スクシンイミジル) エステル、ピメリン酸、β-アラニン、1, 4-ジイソシアナトブタン、スクシンイミジル-4-ヨードアセチル-アミノベンゾエートまたはその水溶性スルホン酸塩、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ) プロピオネートまたはその水溶性スルホン酸塩、NHS ビニルスルホン、および 4-[4-(2, 5-ジオキソ-2, 5-ジヒドロピロール-1-イル) フェニル] 酪酸から選択される任意のリンカーであり；

DM は、

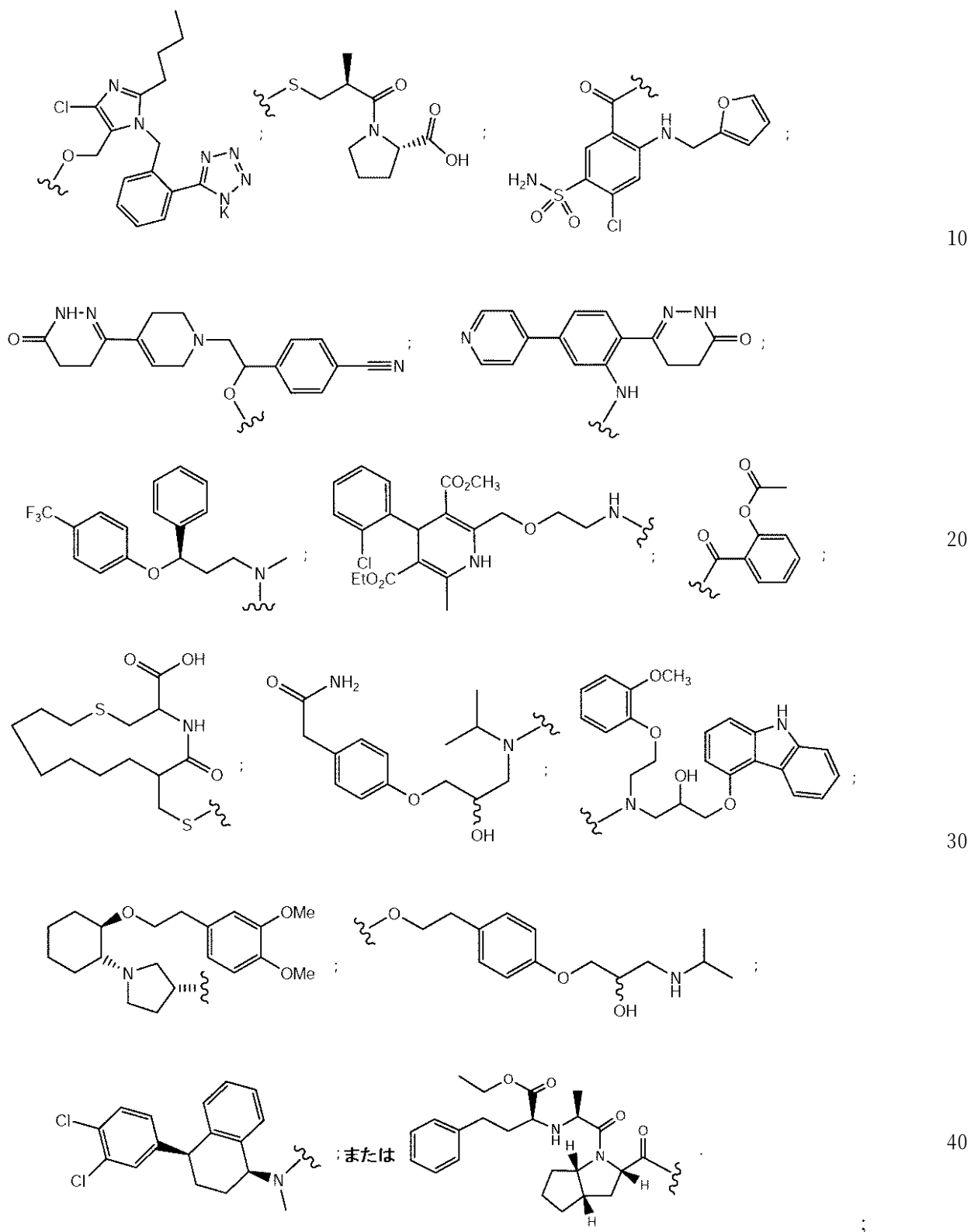
10

20

【化 4 2 A】



【化 4 2 B】



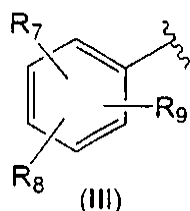
から選択される薬物部分であり；

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は、独立して、3 位、4 位、5 位または 6 位において式 (DC-I) に示されるシクロヘキサン環に結合され、それらは、水素であり；

R<sub>5</sub> は、水素であり；

A は、式 (III)、(IV)、(V)、および (VI) のいずれかから選択され；

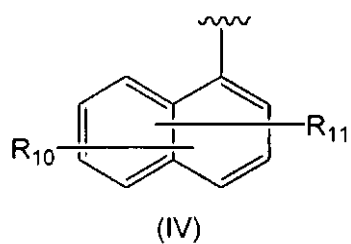
【化 4 3】



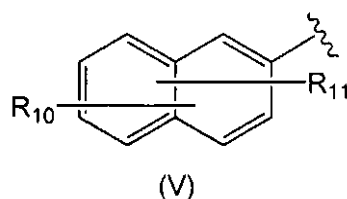
ここで、R<sub>7</sub> は、水素であり、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> は、独立して、臭素、塩素、フッ素、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、チオメチル、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、NH<sub>2</sub>、メタノイルオキシ、およびメトキシカルボニルから選択され、ただし、R<sub>8</sub> および R<sub>9</sub> のうちの少なくとも一方は水素ではなく；

10

【化 4 4】



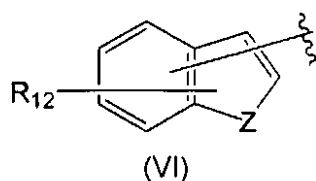
および



20

ここで、R<sub>10</sub> および R<sub>11</sub> は、水素であり；

【化 4 5】



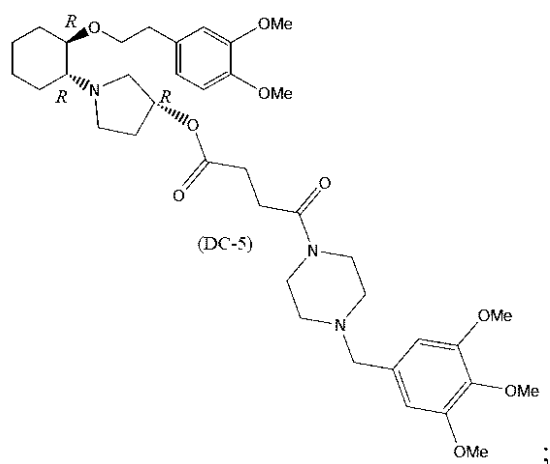
ここで、R<sub>12</sub> は、水素であり；そして Z は O および S から選択される、結合体。

30

【請求項 2】

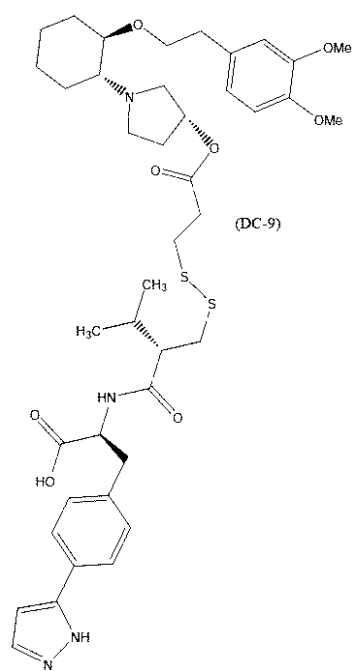
【化 4 6 A】

式 DC-5:



10

式 DC-9:

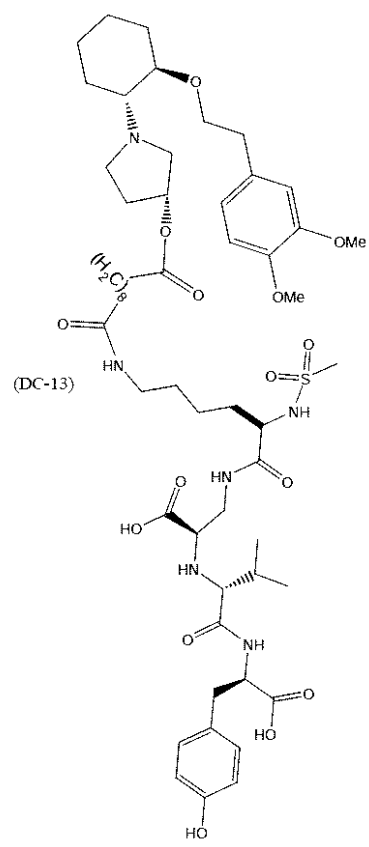


20

30

【化 4 6 B】

式 DC-13:

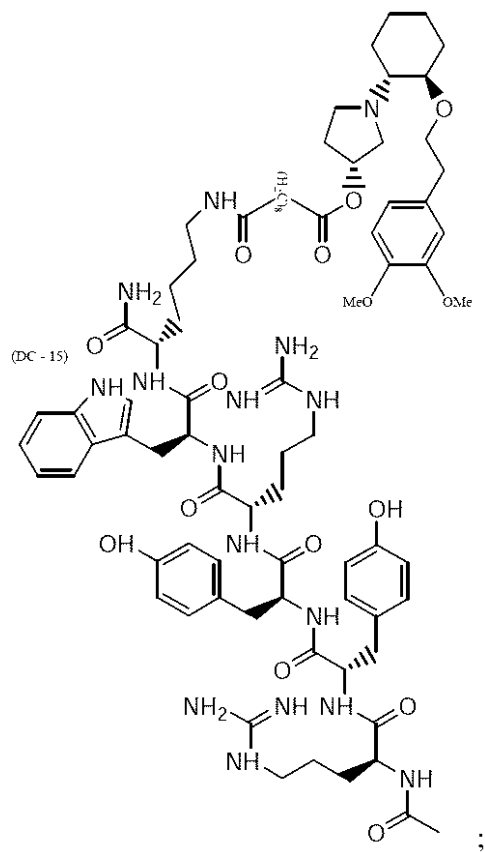


10

20

【化 4 6 C】

式 DC-15:



10

20

式 DC-19:



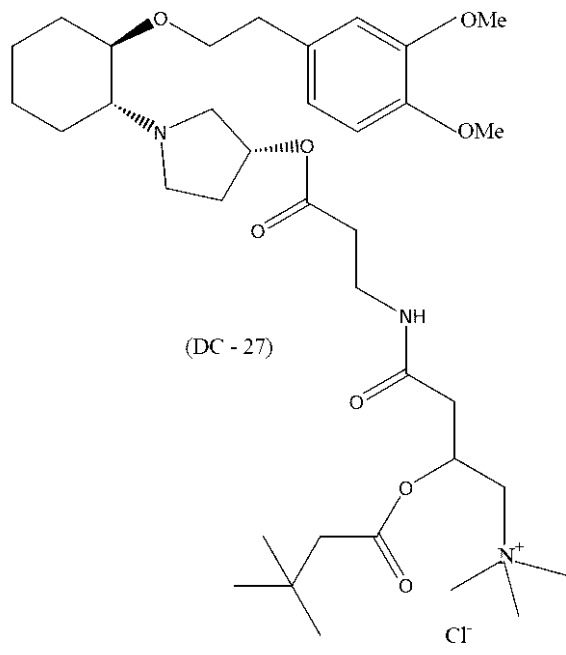
20

式 DC-23:



【化 4 6 E】

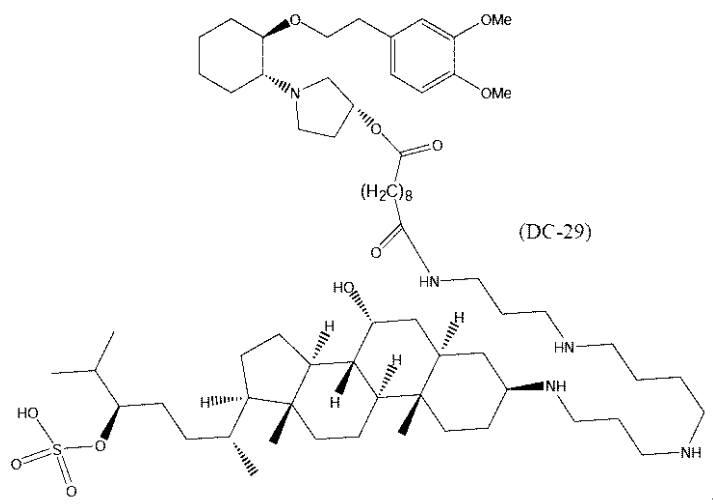
式 DC-27:



10

20

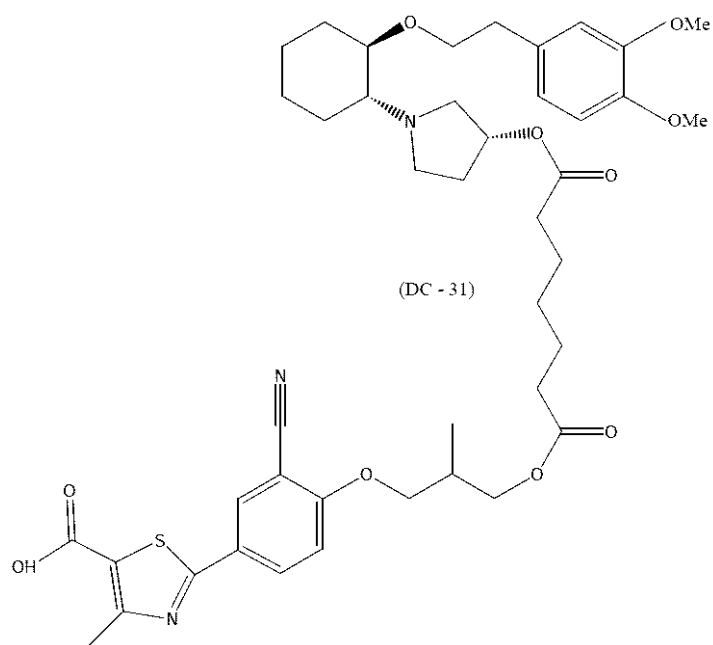
式 DC-29:



30

【化 4 6 F】

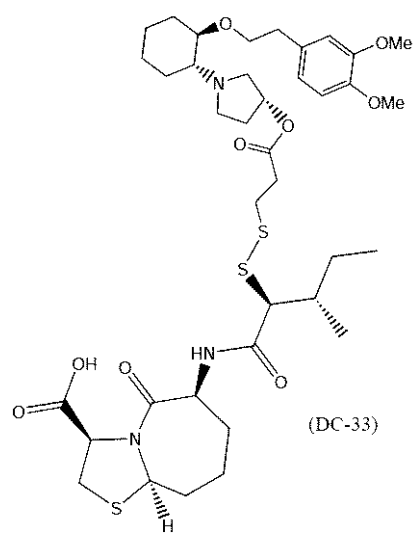
式 DC-31:



10

20

式 DC-33:



30

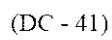
式 DC-37:

COc1cc(ccc1COC2(CCCC2)N3CCCC3)C(=O)NCCCCNC(=O)OC4C(=CN5C(=CC=C(C=C5)C6=NN=CN6)C7=CC=CC=C7)C(=C4)Cl

(DC-39)

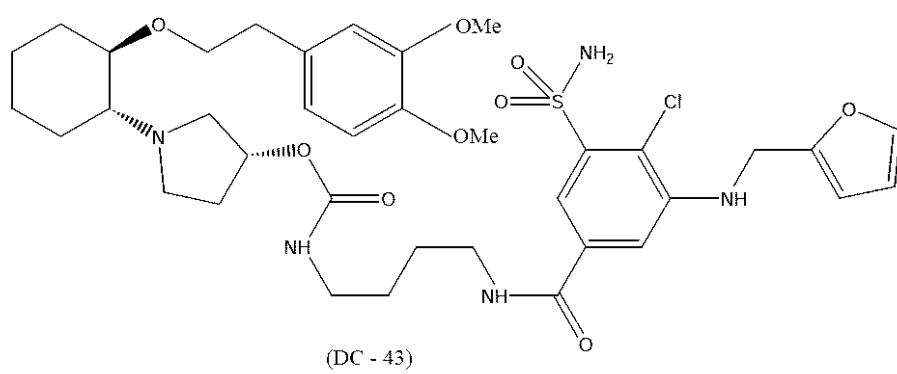
20

式 DC-41:



;

式 DC-43:

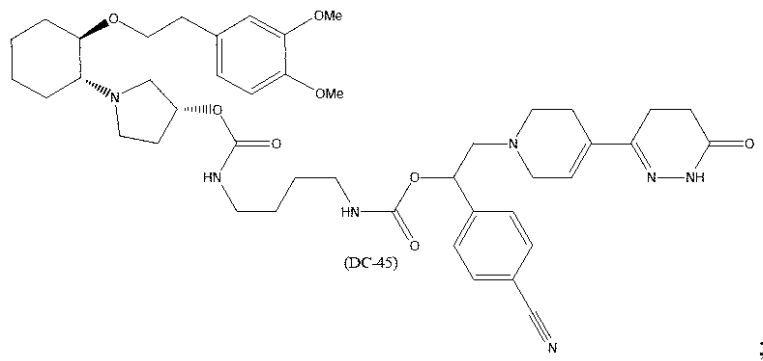


(DC - 43)

•

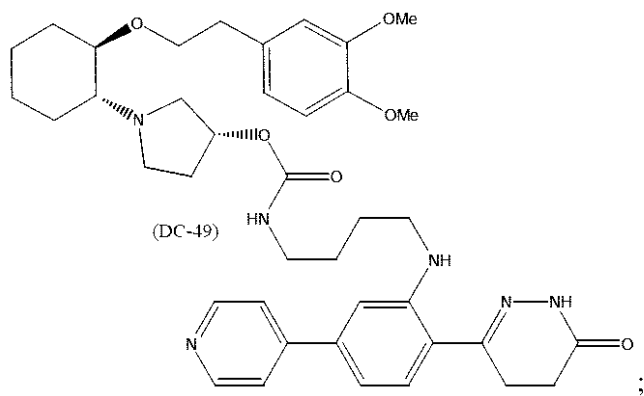
【化 4 6 I】

式 DC-45:



10

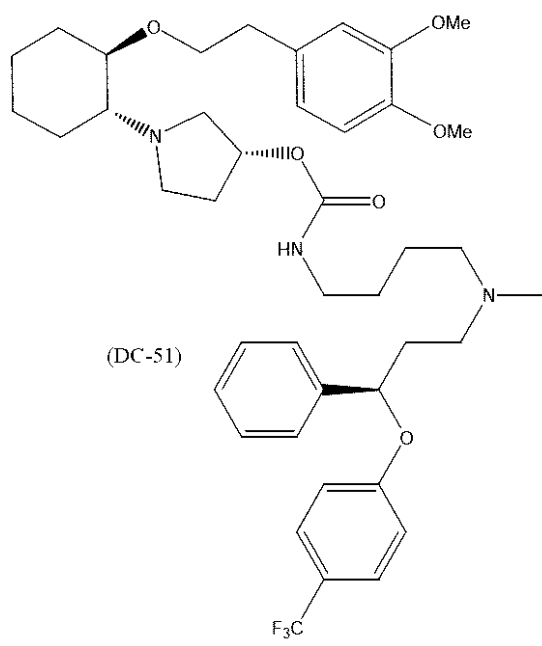
式 DC-49:



20

【化 4 6 J】

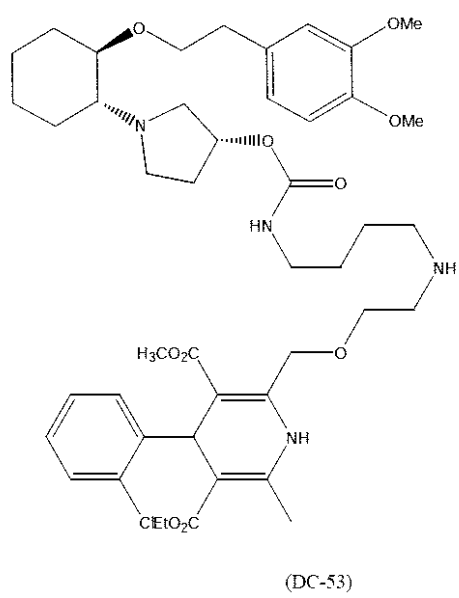
式 DC-51:



10

20

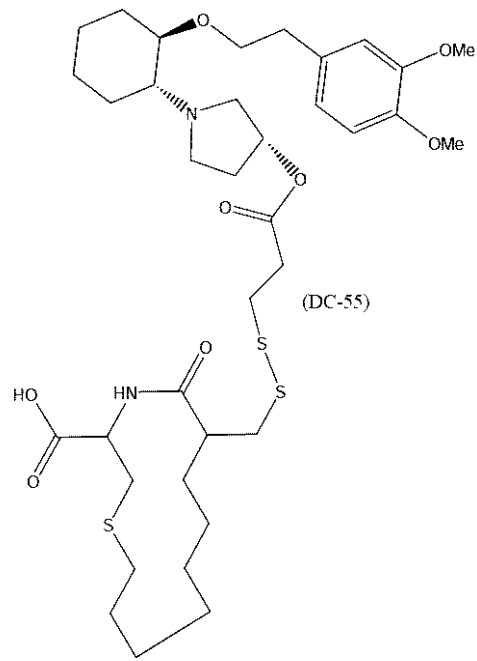
式 DC-53:



30

【化 4 6 K】

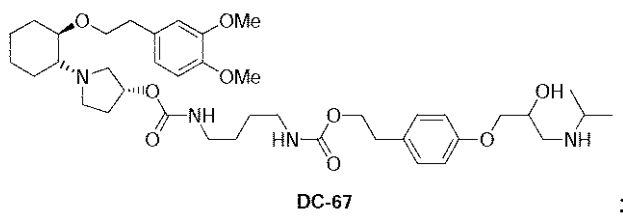
式 DC-55:



10

20

式 DC-67:

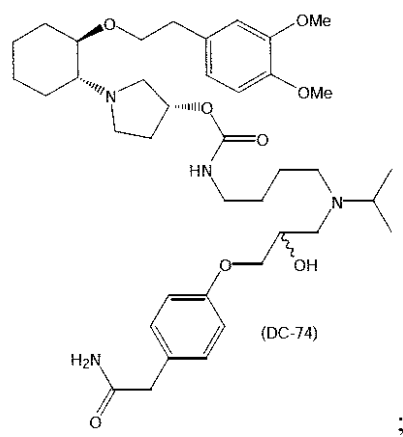


;

30

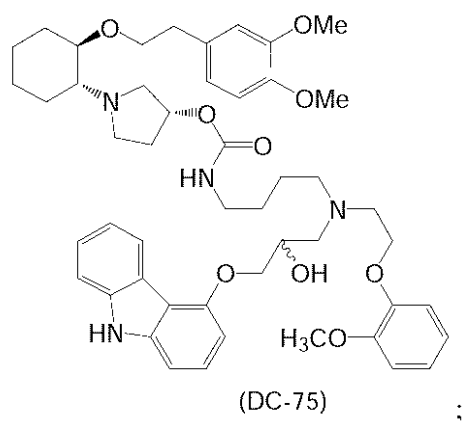
【化 4 6 L】

式 DC-74:



10

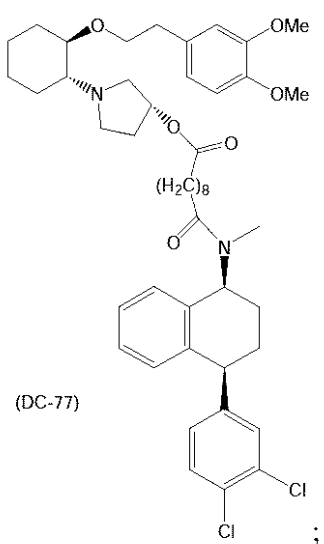
式 DC-75:



20

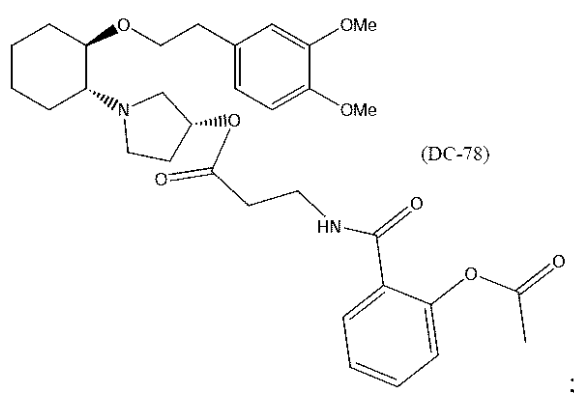
【化 4 6 M】

式 DC-77:



10

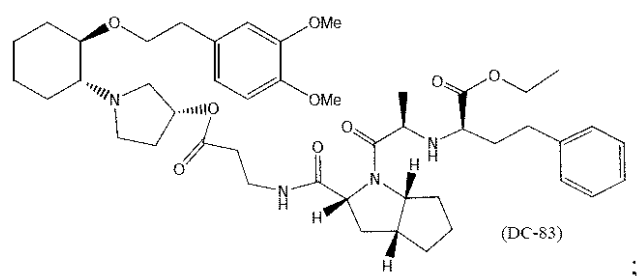
式 DC-78:



20

30

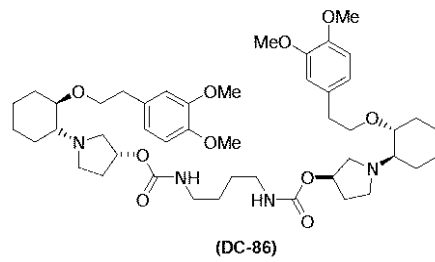
式 DC-83:



40

【化 4 6 N】

および 式 DC-86:



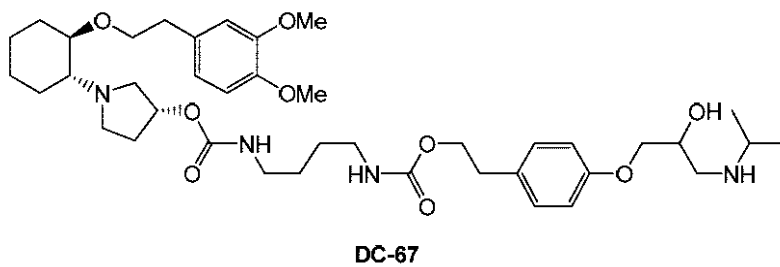
10

からなる群より選択される、請求項 1 に記載の薬物結合体。

【請求項 3】

前記薬物結合体が

【化 4 7】



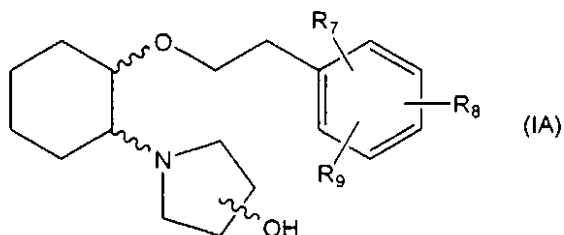
20

である、請求項 1 に記載の薬物結合体。

【請求項 4】

前記イオンチャネル調節化合物が、式 (I A) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩

【化 3 3】



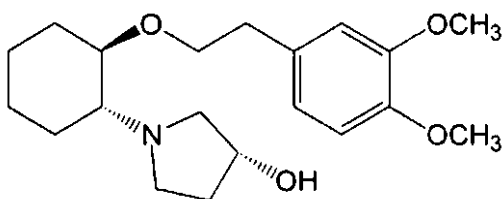
30

である、請求項 1 に記載の薬物結合体。

【請求項 5】

式 (I A) の化合物が、化合物 A :

【化 3 4】



化合物 A

;

40

またはその薬学的に受容可能な塩である、請求項 4 に記載の薬物結合体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

## 【0001】

(発明の分野)

本特許出願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、および特に心房細動（A F）の処置および／または予防のための、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】

(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、膜を横切った電位の制御、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。

10

## 【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。細胞膜を横切った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、細胞膜を通して孔を形成することができ、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することができる。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。

20

## 【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は、心室細動（V F）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（c o r o n a r y a t t a c k）（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。

30

## 【0005】

心房細動（A F）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）。A F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A F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）。A Fは稀にしか致命的でないが、A Fは心臓機能を損ない得、発作（s t r o k e）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4；非特許文献7）。

## 【0006】

40

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できる医薬療法はない。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 I I抗不整脈薬物は、最近開始したA Fを洞調律に変換し、

50

不整脈の再発を予防するのに用いられてきた（FuchおよびPodrid, 1992; 非特許文献8）。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9; 非特許文献10; 非特許文献11; 非特許文献12; 非特許文献13; 非特許文献14）。クラスI抗不整脈剤についての変換率は50~90%の間の範囲である（非特許文献15; 非特許文献16）。クラスIII抗不整脈剤は、AF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、AF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15; 非特許文献17）。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AFに対して30~50%の間の範囲であり（非特許文献17）、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（proarrhythmia）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18）。そのような事象は、AF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、稀には致死性であるからである。

【非特許文献1】Pritchett E. L., 「N. Engl. J. Med.」1992年10月, 第327巻(14):1031, discussion 1031-2

【非特許文献2】KannelおよびWolf, 「Am. Heart J.」1992年1月, 第123巻(1):264-7

【非特許文献3】Kannel W. B., Abbot R. D., Savage D. D., McNamara P. M., 「N. Engl. J. Med.」1982年, 第306巻(17):1018-22

【非特許文献4】Wolf P. A., Abbot R. D., Kannel W. B., 「Stroke」1991年, 第22巻(8):983-8

【非特許文献5】Hinton R. C., Kistler J. P., Fallon J. T., Friedlich A. L., Fisher C. M., 「Am. J. Cardiol.」1977年, 第40巻(4):509-13

【非特許文献6】Wolf P. A., Abbot R. D., Kannel W. B., 「Arch. Intern. Med.」1987年, 第147巻(9):1561-4

【非特許文献7】Cabin H. S., Clubb K. S., Hall C., Perlmuter R. A., Feinstein A. R., 「Am. J. Cardiol.」1990年, 第65巻(16):1112-6

【非特許文献8】Nattel S., Hadjis T., Talajic M., 「Drugs」1994年, 第48巻(3):345-71

【非特許文献9】Feld G. K., 「Circulation」1990年, 第83巻(6):2248-50

【非特許文献10】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11】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12】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13】CAST, 「N. Engl. J. Med.」1989年, 第321巻:406

【非特許文献14】Nattel S., 「Cardiovasc. Res.」1998年, 第37巻(3):567-77

10

20

30

40

50

【非特許文献15】Nattel S., Hadjis T., Talajic M., 「Drugs」1994年, 第48巻(3): 345-71

【非特許文献16】Steinbeck G., Remp T., Hoffmann E., 「J. Cardiovasc. Electrophysiol.」1998年, 第9巻(補遺8): S104-8

【非特許文献17】Capucci A., Aschieri D., Villani G. Q., 「Drugs Aging」1998年, 第13巻(1): 51-70

【非特許文献18】Kowey P. R., Vander Lugt J. T., Luderer J. R., 「Am. J. Cardiol.」1996年, 第78巻(8A): 46-52

10

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

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】

【0009】

(関連文献)

本発明に対して興味深い、特定のイオンチャネル調節化合物は、以下において開示され、記載される: 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 2004/099137; 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US 2005002693 (これらの開示は、本明細書においてその全体が参考として援用される)。

20

【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に結合された1つまたは複数のPEG部分を含むイオンチャネル調節化合物のPEG化誘導体に関する。

【0011】

30

別の局面において、本発明は、本発明のPEG化誘導体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物に関する。

【0012】

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関し、ここで、上記方法は、治療有効量の本発明のPEG化誘導体、または本発明のPEG化誘導体を含む薬学的組成物を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関し、ここで、上記方法は、治療有効量の本発明のPEG化誘導体、または本発明のPEG化誘導体を含む薬学的組成物を被験体に投与する工程を包含する。

40

【0014】

別の局面において、本発明はインビトロにてイオンチャネル活性を調節するための方法に関し、ここで、上記方法は、本発明のPEG化誘導体を利用する工程を包含する。

【0015】

別の局面において、本発明は、イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分を含む薬物結合体に関する。

【0016】

別の局面において、本発明は、本発明の薬物結合体および薬学的に受容可能な賦形剤を含む薬学的組成物に関する。

【0017】

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関し、ここで、上記方法は、治療有効量の本発明の薬物結合体、または本発明の薬物結合体を含む薬学的組成物を被験体に投与する工程を包含する。

【0018】

別の局面において、本発明は、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関し、ここで、上記方法は、有効量の本発明の薬物結合体、または本発明の薬物結合体を含む薬学的組成物を被験体に投与する工程を包含する。

【0019】

別の局面において、本発明は、インビトロにてイオンチャネル活性を調節するための方法に関し、ここで、上記方法は、本発明の薬物結合体を利用する工程を包含する。

10

【0020】

別の局面において、本発明は、イオンチャネル調節化合物を含む同位体イオンチャネル調節化合物に関し、ここで、上記イオンチャネル調節化合物の少なくとも1つの原始はその安定な同位体で置換されている。

【発明を実施するための最良の形態】

【0021】

(発明の詳細な説明)

本発明内に開示されるように、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することができ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

【0022】

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  $I_{to1}$ 、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 ( $I_{to2}$ ) もまた記載されてきた。

30

【0023】

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。

【0024】

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 2004/099137；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US 2005002693（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

【0025】

(A. 定義)

本発明に関連し、かつ本明細書中で使用される場合、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。

【0026】

「アシル」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 [ $CH_3(C=O)-$ 、 $C_2$  アシル] およびプロピオニル [ $CH_3CH_2(C=O)-$ 、 $C_3$

50

アシル] が挙げられる。

【0027】

「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 [ $(\text{CH}_3\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})-\text{O}-, \text{C}_3$  アルカノイルオキシ] およびエタノイルオキシ [ $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-\text{O}-, \text{C}_2$  アルカノイルオキシ] が挙げられる。

【0028】

「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 [ $-\text{OCH}_3, \text{C}_1$  アルコキシ] をいう。

【0029】

「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 [ $\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ] およびエトキシメチル [ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2-$ ] は共に  $\text{C}_3$  アルコキシアルキル基である。

【0030】

「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 [ $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}(\text{C}=\text{O})-, \text{C}_3$  アルコキシカルボニル] およびメトキシカルボニル [ $\text{CH}_3\text{O}(\text{C}=\text{O})-, \text{C}_2$  アルコキシカルボニル] が挙げられる。

【0031】

「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 ( $\text{C}_3$  アルキル)、イソプロピル (これもまた、 $\text{C}_3$  アルキル)、および *t*-ブチル ( $\text{C}_4$  アルキル) が挙げられる。

【0032】

「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 [ $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-, \text{C}_3$  アルキレン] が挙げられる。

【0033】

「アルキルカルボキシ」とは、カルボン酸基 [ $-\text{COOH}$ ] 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 [ $\text{HOOC}-\text{CH}_2-, \text{C}_2$  アルキルカルボキシ] およびカルボキシエチル [ $\text{HOOC}-\text{CH}_2\text{CH}_2-, \text{C}_3$  アルキルカルボキシ] が挙げられる。

【0034】

「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。

【0035】

「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 [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-, \text{C}_7$  アラルキル基] である。

【0036】

「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 ( $\text{C}_5\text{H}_7-$ ) であり、これは5炭素 ( $\text{C}_5$ ) の不飽和シクロアルキル基である。

【0037】

「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。

【0038】

「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。

10

20

30

40

50

炭素環アリール基は、フェニルのような単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。

【0039】

「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。

【0040】

「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、「Handbook 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

【0041】

「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(—CH<sub>2</sub>OH、C<sub>1</sub>ヒドロキシアルキル)および1-ヒドロキシエチル(—CHOHCH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>ヒドロキシアルキル)が挙げられる。

【0042】

20

「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(CH<sub>3</sub>S—、C<sub>1</sub>チオアルキル)をいう。

【0043】

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ตอบสนอง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。

【0044】

本特許出願で使用される場合、「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

【0045】

本特許出願で使用される場合、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、好ましくは、臨床的結果を得るためのアプローチである。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

【0046】

本特許出願で使用される場合、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」などのような同様な用語は、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。本明細書中で使用される場合、「予防

50

」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。

【0047】

本特許出願で使用される場合、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。

【0048】

本特許出願で使用される場合、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  $IC_{50}$  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  $IC_{50}$  を有するということができる。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

【0049】

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、「 $IC_{50}$ 」または「 $IC_{50}$  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。

【0050】

本特許出願で使用される場合、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。

20

【0051】

本特許出願で使用される場合、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。

【0052】

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

【0053】

「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ルアルキルアミン、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

40

50

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、「Handbook 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。

**【0054】**

10

「プロドラッグ」とは、インビボ投与に際して、1つまたは複数の工程またはプロセスによって代謝され、またはそうでなければ、上記化合物の生物学的、薬学的または治療的に活性な形態に変換される化合物をいう。プロドラッグを生成するために、活性化化合物が代謝プロセスによって再生されるように薬学的に活性化化合物が改変される。プロドラッグは、薬物の代謝安定性または輸送特性を変更し、副作用または毒性をマスクし、薬物の香味を改良し、または薬物の他の特徴または特性を変更するように設計され得る。インビボでの薬物動態学的プロセスおよび薬物代謝の知識によって、一旦薬学的に活性な化合物が公知になった場合、当業者はその化合物のプロドラッグを設計し得る（例えば、Nogardy (1985) Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York, 388頁－392頁を参照のこと）。

20

**【0055】**

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。

**【0056】**

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 $\alpha$ -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、dAla、dSer、dVal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「dl」（例えば、dlPip）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。

30

40

**【0057】**

本発明の目的では、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。

**【0058】**

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。

50

## 【0059】

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。

## 【0060】

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。

10

## 【0061】

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ロ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／またはジアステロマーの混合物、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ロ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。

20

## 【0062】

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。

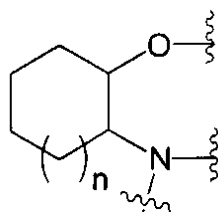
30

## 【0063】

本発明の化合物は、「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：

## 【0064】

## 【化62】



40

(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ル基である化合物を含み、本明細書中に開示される式(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。

## 【0065】

50

本特許出願で使用される場合、「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。

【0066】

本特許出願で使用される場合、「迅速に会合および解離した」は、化合物が、CarmelietおよびMubagwa (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CarmelietおよびMubagwaによって定義される「ファストオン、ファストオフ」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。

10

【0067】

本特許出願で使用される場合、「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变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Kv1チャネルを阻害するイオンチャネル調節化合物は、Kv1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。

20

【0068】

本特許出願で使用される場合、「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。

【0069】

本特許出願で使用される場合、「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。

【0070】

本特許出願で使用される場合、「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。

30

【0071】

本特許出願で使用される場合、「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。

40

【0072】

本特許出願で使用される場合、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。

【0073】

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。

【0074】

50

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。

【0075】

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。

【0076】

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。

10

【0077】

(B. 式 (I)、(IA)、(IX) の化合物および化合物 A)

本発明はイオンチャネル調節化合物を利用する。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。

【0078】

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、細胞外の箇所からの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ブロックを呈する。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することができる。「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。

20

30

【0079】

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の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。

40

【0080】

1つの変形において、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 ( $I_{to}$ ) および／または超迅速遅延整流電流 ( $I_{Kur}$ ) を含み得る。心臓一過性外向きカリウム電流 ( $I_{to}$ ) および／または超迅速遅延整流電流 ( $I_{Kur}$ ) は、 $K_{v4.2}$ 、 $K_{v4.3}$ 、 $K_{v2.1}$ 、 $K_{v1.4}$  および  $K_{v1.5}$  の電流

50

のうちの少なくとも1つを含み得る。

【0081】

イオンチャネル調節化合物は、一般には、いずれかの $pK_a$ を有することができるが、イオンチャネル調節化合物は、代表的には、4～9の間の $pK_a$ 値を有し、5～7.5の間の $pK_a$ 値を含む、8未満である $pK_a$ 値を有し得る。 $pK_a$ 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 $pK_a$ 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

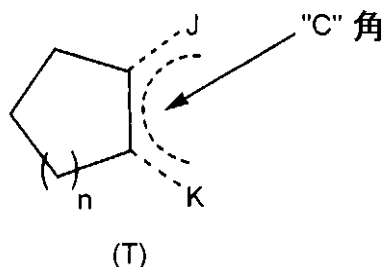
【0082】

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。

【0083】

【化63】

20



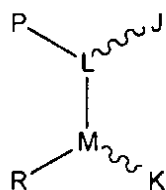
代表的には、JおよびKの1つは、限定されるものではないが、アルキルおよび／またはアリール部分を含む部分のような疎水性部分を含む。1つの変形において、JおよびKの一方は疎水性芳香族部分を含み、これは、エーテル結合を介して構造Tのシクロアルカン環に結合され得る。代表的には、JおよびKの一方は、限定されるものではないが、第四級塩および／またはヒドロキシル部分を形成するために利用可能な窒素含有部分を含む、ヘテロ原子含有部分のような親水性部分を含む。1つの変形において、JおよびKの一方は、ピロリジニル部分のような、ヒドロキシル部分などで置換された窒素含有部分を含む。構造T、 $n=2$ の特別な変形において、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：

30

40

【0084】

【化64】



50

(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。

#### 【0085】

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。

10

#### 【0086】

別の局面において、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することができる。

20

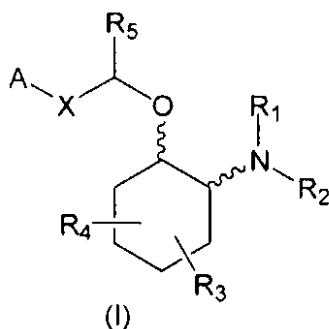
#### 【0087】

1つの局面において、本発明は、その単離されたそのエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体、およびその混合物を含めた、式(I)のイオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を利用する：

#### 【0088】

#### 【化65】

30



式中、各出現において独立して、

40

Xは直接的結合、 $-C(R_6, R_{14})-Y-$ および $-C(R_{13})=CH-$ 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、 $R_7$ 、 $R_8$ および $R_9$ 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 $C_1-C_4$ アルキレンから選択され；

$R_{13}$ は水素、 $C_1-C_6$ 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；

$R_1$ および $R_2$ は、独立して、水素、 $C_1-C_8$ アルキル、 $C_3-C_8$ アルコキシアルキル、 $C_1-C_8$ ヒドロキシアルキル、および $C_7-C_{12}$ アラルキルから選択されるか；あるいは

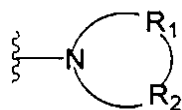
$R_1$ および $R_2$ は式(I)において直接的にそれらが結合する窒素原子と一緒にになった

50

場合、式 (I I) によって示される環を形成し；

【0089】

【化66】



(II)

ここで、式 (I I) 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、 $C_1-C_3$  ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2-C_4$  アシル、 $C_1-C_3$  アルキル、 $C_2-C_4$  アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$  アルコキシ、 $C_1-C_{20}$  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 $C_3-C_8$  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、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_4$  アシル、 $C_2-C_4$  ヒドロキシアルキルおよび $C_3-C_8$  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した場合、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；

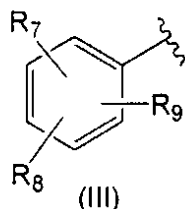
$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、3位、4位、5位または6位において式 (I) に示されたシクロヘキサン環に結合し、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$  アルキルおよび $C_1-C_6$  アルコキシから選択され、そして $R_3$  および  $R_4$  の両方が同一のシクロヘキサン環原子に結合する場合、酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員の複素環と一緒に形成し得；

$R_5$ 、 $R_6$  および  $R_{14}$  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  $R_{14}$  は、それらが結合する炭素と一緒にした場合、スピロ $C_3-C_5$  シクロアルキルを形成し得；

Aは $C_5-C_{12}$  アルキル、 $C_3-C_{13}$  炭素環、ならびに式 (I I I)、(I V)、(V)、(V I)、(V I I) および (V I I I) から選択される環系から選択され；

【0090】

【化67】

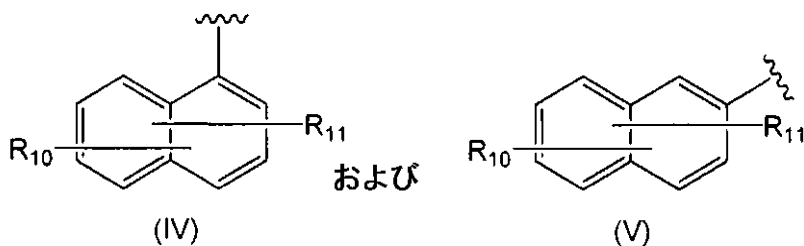


(III)

ここで、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  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、 $C_1-C_9$  チオアルキル、および $R_{15}$  および  $R_{16}$  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 ( $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ) から選択され；

【0091】

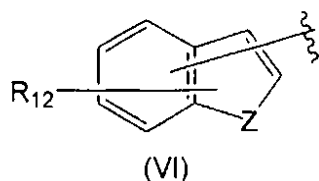
## 【化 6 8】



ここで、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  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、ならびに  $R_{15}$  および  $R_{16}$  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  $N(R_{15}, R_{16})$  から選択され；

## 【0092】

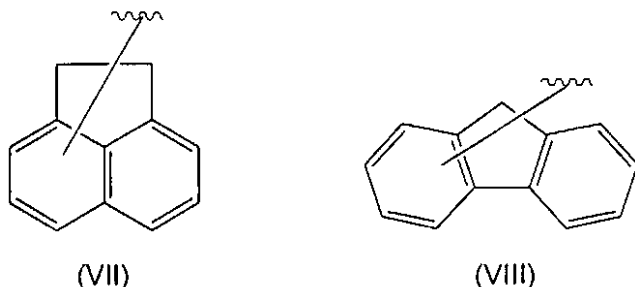
## 【化 6 9】



ここで、 $R_{12}$  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  $R_{15}$  および  $R_{16}$  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  $N(R_{15}, R_{16})$  から選択され；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  $R_{17}$  に直接結合され得、そして  $R_{17}$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_8$  シクロアルキル、アリーールおよびベンジルから選択される。

## 【0093】

## 【化 7 0】



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：

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - [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；

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - [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；

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

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - [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；

10

20

30

40

50

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

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

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

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

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

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

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

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - [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)] シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - [2 - [ビス (2 - メトキシエチル) アミノ] - 1 - (2 - ナフテンエトキシ)] シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - (3, 4 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (1 - アセチルピペラジニル) - 1 - (2 - ナフテンエトキシ) シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキササン;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 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) シクロヘキササン;

(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 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] シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - [3 - (シクロヘキシル) プロポキシ] シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - アセトキシピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (4 - モルホリニル) - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メトキシ] シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - [(2, 6 - ジクロロフェニル) メトキシ] シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 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) シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (2, 2 - ジフェニルエトキシ) シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - (3 - チアゾリジニル) - 1 - (2, 6 - ジクロロフェネトキシ) シクロヘキササン - 塩酸塩;

(1 R, 2 S) / (1 S, 2 R) - 2 - (3 - ケトピロリジニル) - 1 - (1 - ナフテンエトキシ) シクロヘキササン - 塩酸塩; および

(1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 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) シクロヘキササン - 塩酸塩。

#### 【0094】

別の局面において、本発明は、式 (I A) のイオンチャネル調節化合物、またはその溶

10

20

30

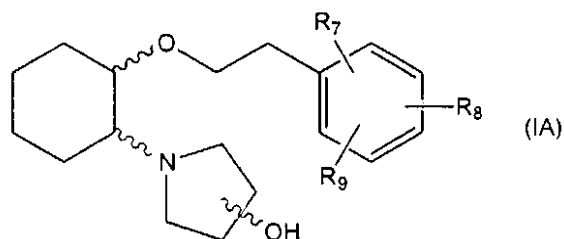
40

50

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、代謝前駆体またはプロドラッグを利用する：

【0095】

【化71】



10

式中、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は、独立して、水素、ヒドロキシおよび  $C_1 - C_6$  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、およびその混合物を含み、但し、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は全てが水素ではあり得ない。

【0096】

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；

20

(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；

30

(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。

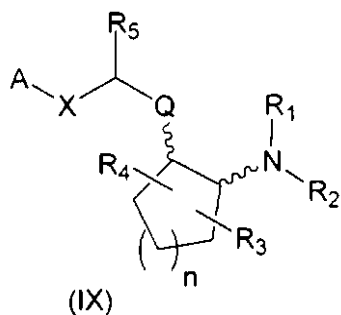
40

【0097】

別の局面において、本発明は、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、およびその混合物を含む、式 (IX) のイオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩を利用する：

【0098】

## 【化 7 2】



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、 $-C(R_6, R_{14})-Y-$ 、および  $-C(R_{13})=CH-$  から選択され；

$Y$  は直接的結合、 $O$ 、 $S$ 、および  $C_1-C_4$  アルキレンから選択され；

$R_{13}$  は水素、 $C_1-C_6$  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；

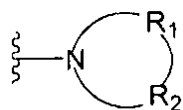
$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、 $C_1-C_8$  アルキル、 $C_3-C_8$  アルコキシアルキル、 $C_1-C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7-C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

20

$R_1$  および  $R_2$  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なった場合、式 (II) によって示される環を形成し：

## 【0099】

## 【化 7 3】



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 つまたは複数水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_3$  ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2-C_4$  アシル、 $C_1-C_3$  アルキル、 $C_2-C_4$  アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$  アルコキシ、 $C_1-C_{20}$  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  $C_3-C_8$  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 つまたは複数水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_2-C_4$  アシル、 $C_2-C_4$  ヒドロキシアルキル、および  $C_3-C_8$  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

40

$R_1$  および  $R_2$  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；

$R_3$  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 (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、 $C_1-C_6$  アルキルおよ

50

び  $C_1-C_6$  アルコキシから選択され、 $R_3$  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 員の複素環を一緒に形成し得；

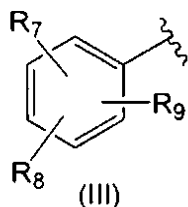
$R_5$ 、 $R_6$  および  $R_{14}$  は、独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、アリールおよびベンジルから選択されるか、あるいは  $R_6$  および  $R_{14}$  は、それらが結合する炭素と一緒になった場合、スピロ  $C_3-C_5$  シクロアルキルを形成し得；

A は  $C_5-C_{12}$  アルキル、 $C_3-C_{13}$  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；

【0100】

【化 7 4】

10

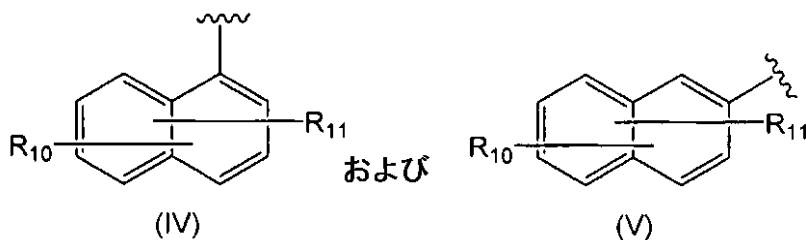


ここで、 $R_7$ 、 $R_8$  および  $R_9$  は、独立して、臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2-C_7$  アルカノイルオキシ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_2-C_7$  アルコキシカルボニル、 $C_1-C_6$  チオアルキル、および  $R_{15}$  および  $R_{16}$  が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよび  $C_1-C_6$  アルキルから選択される N ( $R_{15}$ ,  $R_{16}$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

【0101】

【化 7 5】

20



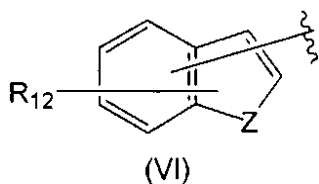
30

ここで、 $R_{10}$  および  $R_{11}$  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  $R_{15}$  および  $R_{16}$  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 ( $R_{15}$ ,  $R_{16}$ ) から選択され；

【0102】

【化 7 6】

40



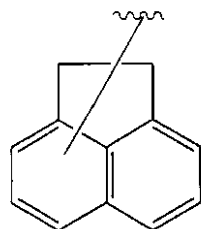
ここで、 $R_{12}$  は臭素、塩素、フッ素、カルボキシ、水素、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、メタンスルホンアミド、ニトロ、スルファミル、トリフルオロメチル、 $C_2-C_7$  アルカノイルオキシ、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_1-C_6$  アルコキシ、 $C_2-C_7$  アルコキ

50

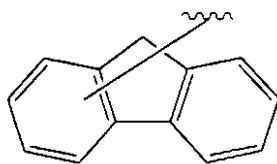
シカルボニル、 $C_1-C_6$ チオアルキル、および $R_{15}$ および $R_{16}$ が独立して水素、アセチル、メタンスルホニルおよび $C_1-C_6$ アルキルから選択される $N(R_{15}, R_{16})$ から選択され；そして $Z$ は $CH$ 、 $CH_2$ 、 $O$ 、 $N$ および $S$ から選択され、ここで、 $Z$ は、 $Z$ が $CH$ または $N$ である場合、式(IX)に示される「X」に直接結合され得るか、あるいは $Z$ は、 $Z$ が $N$ である場合には $R_{17}$ に直接結合され得、そして $R_{17}$ は水素、 $C_1-C_6$ 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。

【0103】

【化77】



(VII)



(VIII)

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-塩酸塩；および

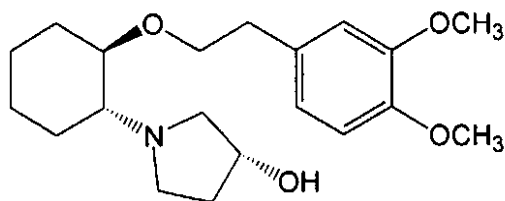
(1R, 2R) / (1S, 2S) - 2 - (3-ケトピロリジニル) - 1 - (2, 6-ジクロロフェネトキシ)シクロプロパン-塩酸塩。

【0104】

本明細書中に記載される本発明の特に興味深いのは、以下の式：

【0105】

【化78-1】



を有する式(IA)の化合物である。

【0106】

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。

【0107】

(B. 式(I)、(IA)、(IX)の化合物、および化合物Aの調製)

本発明で用いられる式(I)、(IA)および／もしくは(IX)の化合物、ならびに／または化合物(A)は、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2004/099137；PCT公開特許出願番号2005/018635；および米国公開特許出願番号2005002693に記載されたように調製され得るか；あるいは当業者に公知の方法によって調製され得る。

【0108】

(C. イオンチャネル調節化合物のポリエチレングリコール誘導体の調製)

ポリエチレングリコール (PEG) のようなポリアルキレングリコールは、治療剤に結合させ得ることが当該分野で周知である。ポリアルキレングリコール化 (PAG化) 治療剤、特に、PEG化治療剤は、溶解度、循環寿命、安全性を増加させ、腎臓排出を減少させ、免疫原性を減少させ、かくして、潜在的に改良された薬物送達の方法を提供すると報告されている。PEG化治療剤は (a) 対応する非PEG化化合物と比較して増大したインビボ血漿循環半減期、(b) 対応する非PEG化化合物と比較して増強された治療指数、および (c) 対応する非PEG化化合物と比較して増大した溶解度を呈し得、可能な改良された薬物送達を達成する。

【0109】

PEG化を用いて薬物送達を達成する例は、例えば、以下に開示される：米国特許第6,623,729号；米国特許第6,517,824号；米国特許第6,515,017号；米国特許第6,217,869号；米国特許第6,191,105号；米国特許第5,681,811号；米国特許第5,455,027号；米国公開特許出願番号20040018960；米国公開特許出願番号20030229010；米国公開特許出願番号20030229006；米国公開特許出願番号20030186869；米国公開特許出願番号20030026764；および米国公開特許出願番号20030017131。米国特許第6,214,966号、米国公開特許出願番号2003000447、および米国公開特許出願番号2001021763は、溶液への結合分子の制御された放出のための可溶性の分解可能なポリ(エチレングリコール)誘導体を記載する。

【0110】

PEG化についての最近の概説は、例えば、Greenwald R. B., Choe Y. H., McGuire J., Conover C. D. Adv. Drug Del. Rev. 2003, 55, 217, Molineux G. Pharmacotherapy 2003, (8 Pt 2), 3S-8S, Roberts M. J., Bentley, M. D., Harris J. M. Adv. Drug Deliv. Rev. 2002, 54, 459, Bhadra D., Bhadra S., Jain P., Jain N. K. Pharmazie 2002, 57, 5, Greenwald R. B. J. Controlled Release 2001, 74, 159, Veronese F. M., Morpurgo M. Farmaco. 1999, 54, 497およびZalipsky S. Adv. Drug Deliv. Rev. 1995, 16, 157に提供される。

【0111】

イオンチャネル調節化合物、特に、上記した式(I)、(IA)および(IX)の化合物および化合物Aは、以下に記載するようにPEG化され得る。

【0112】

イオンチャネル調節化合物へのPEG部分の結合(「PEG化」として知られている)は、以下により詳細に記載される公知の化学合成技術によって達成され得る。PEGを含むいずれかの部分をイオンチャネル調節化合物に結合させて、イオンチャネル調節化合物のPEG化誘導体を提供し得る。一般に、イオンチャネル調節化合物のPEG化誘導体は、それに対して反応する化合物上のいずれかの部位においてイオンチャネル調節化合物に結合されるPEG部分を含む。

【0113】

PEG化誘導体は、1を超えるイオンチャネル調節化合物を含み得る。1を超えるイオンチャネル調節化合物を含むPEG化誘導体は、1または1を超えるタイプのイオンチャネル調節化合物を含み得る。イオンチャネル調節化合物のタイプは、異なる化学構造を持つイオンチャネル調節化合物が異なるタイプであるように、その化学的構造によって決定される。従って、PEG化誘導体における単一イオンチャネル調節化合物の高負荷は、1を超える同一イオンチャネル調節化合物を単一PEG部分に結合させることによって達成され得る。代替的に、単一PEG化誘導体が異なるイオンチャネル調節化合物を含み得る

ように、異なるイオンチャネル調節化合物は単一 P E G 部分に結合され得る。

【0114】

P E G 化誘導体は、P E G 部分の負荷能力によって許容されるいずれかの量でイオンチャネル調節化合物を含有し得る。P E G 部分の負荷能力とは、P E G 部分に結合され得るイオンチャネル調節化合物の数をいう。負荷能力は P E G 部分上の利用可能な官能基（すなわち、「結合部位」）の数によって決定され得、これは当業者に容易に明らかである。例えば、P E G 部分の各末端の利用可能な官能基を持つ二官能性 P E G 部分は 2 の負荷能力を有し、但し、P E G 部分上の他の部位は結合部位として利用できないものとする。通常 P E G 部分の末端に存在するが、結合部位は、イオンチャネル調節化合物の結合を可能とする P E G 部分上のいずれかの官能基であり得る。本明細書中に記載された P E G 化誘導体は、少なくとも 1 つのイオンチャネル調節化合物を含有し、P E G 部分の負荷能力によって決定される最大数を含めそれまでの、いずれかの数のさらなるイオンチャネル調節化合物を含有し得る。

10

【0115】

他の場合において、1 を超える P E G 部分を単一イオンチャネル調節化合物に結合させることができる。例えば、P E G 化誘導体は、イオンチャネル調節化合物上の異なる部位に結合した 2 つの P E G 部分を持つイオンチャネル調節化合物を含み得る。別の例において、P E G 化誘導体は、イオンチャネル調節化合物に結合される 3 以上の P E G 部分を含む。P E G 部分は、以下の「結合部位」セクションに詳細に記載されるように、そのような結合に可能なイオンチャネル調節化合物上のいずれかの部位に結合され得る。

20

【0116】

いくつかの変形において、P E G 化誘導体は、イオンチャネル調節化合物：P E G 部分の 1：1 モル比にて、イオンチャネル調節化合物および P E G 部分を含む。他の変形において、P E G 化誘導体は、イオンチャネル調節化合物：P E G 部分の 2：1 モル比にてイオンチャネル調節化合物および P E G 部分を含む。さらに他の変形において、P E G 化誘導体は、約 1：1，000～約 1，000：1 のイオンチャネル調節化合物：P E G 部分のモル比にてイオンチャネル調節化合物および P E G 部分を含み、あるいは、なお別の変形において、約 1：100～約 100：1 のモル比、またはなおさらなる変形において、約 1：10～約 10：1 のモル比にてイオンチャネル調節化合物および P E G 部分を含む。

30

【0117】

2 以上のタイプのイオンチャネル調節化合物を含む P E G 化誘導体は、第二のイオンチャネル調節化合物に対する第一のイオンチャネル調節化合物の任意のモル比にて P E G 化誘導体に存在するイオンチャネル調節化合物を有し得、ここで、第一および第二のイオンチャネル調節化合物は同一ではない。いくつかの例において、P E G 化誘導体は、第二のイオンチャネル調節化合物に対する第一のイオンチャネル調節化合物の 1：1 モル比にて 2 つの異なるイオンチャネル調節化合物を含む。他の例において、P E G 化誘導体は 2 つの異なるイオンチャネル調節化合物を含み得、ここで、第一のイオンチャネル調節化合物は、第二のイオンチャネル調節化合物よりも P E G 化誘導体において約 2 倍豊富である。

40

【0118】

P E G 化誘導体の P E G 部分は、任意のサイズまたは長さのものであってよい。本明細書中で使用される場合、P E G 部分のサイズとは、P E G 部分の全分子量をいう。本明細書中で使用される場合、P E G 部分の長さとは、その P E G 部分が由来するエチレングリコール単位の数をいう。P E G 部分は「P E G 部分」と題されたセクションにて後により詳細に記載される。

【0119】

イオンチャネル調節化合物の P E G 化誘導体の例は、後のセクションに見出され得る。

【0120】

P E G 化誘導体の P E G 部分は、少なくとも 2 つのエチレングリコール単位（すなわち、 $-OCH_2CH_2OCH_2CH_2O-$ 基）を含む任意の基であり得る。P E G 部分は P

50

EGのみから構成されてもよいし、ポリオキシエチレン化グリセロール（「POG」）、およびポリオキシエチレン化ソルビトールまたはポリオキシエチレン化グルコースのような他のポリオキシエチレン化ポリオールのようなより大きな構造の一部であってもよい。

#### 【0121】

PEG部分は、限定されるものではないが、アルカン、アルケン、アルキン、アレン、ハライド、アルコール、エーテル、アミン、ニトリル、ニトロ、スルフィド、スルホキシド、スルホン、チオール、カルボニル、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、エステル、アミド、カルボン酸塩化物、カルボン酸無水物など、あるいは前記のいずれかの組合せを含めた1つまたは複数のさらなる官能基でさらに置換され得る。

#### 【0122】

PEG部分は2以上のエチレングリコールモノマー単位のポリマーとして存在することができ、そのいずれかが直鎖もしくは分岐鎖の置換ポリマーまたは非置換ポリマーであり得るホモポリマーまたはヘテロポリマーであり得る。PEG部分がヘテロポリマーの一部である場合、それはランダムコポリマーまたはブロックコポリマー中に存在し得る。

#### 【0123】

上記PEG部分は、任意の長さまたは分子量のものであってよく、これらの特徴はPEG化誘導体の生物学的特性に影響し得る。インビボでクリアランス速度を減少させるのに有用であり得るPEG部分平均分子量は、一般には、2,000~35,000ダルトンの範囲にある。加えて、2つのイオンチャネル調節化合物が二官能性PEG部分、例えば、各末端に1つ連結した場合、そのPEG部分の長さは、2つのイオンチャネル調節化合物の間の効果的な距離、および他の空間的關係に影響し得る。従って、当業者であればPEG部分の長さを変化させて、所望の生物学的活性を最適化するか、またはそれを付与することができる。

#### 【0124】

Zがモノマーエチレングリコール単位である $(Z)_n$ によって表されるPEG部分の長さは、nが1を超えるいずれかの正の整数であるようにすることができる。これらの長さは変形を含み、ここで、nは約2~約1000の範囲から選択され；別の例において、nは約50~約500の範囲から選択され；別の例において、nは約400~600の範囲から選択され、別の例において、nは約500~約1,000の範囲から選択され；なお別の例において、nは約50~約250の範囲から選択され；さらに別の例において、nは約2~約50の範囲から選択される。特定の例において、nは10を超え、他の例において、nは10よりも大きい。さらに別の例において、nは約1,000~約5,000の整数である。

#### 【0125】

イオンチャネル調節化合物へのPEG部分の結合は、限定されるものではないが、直接結合、または以下の「リンカー」セクションに詳細に記載されるようなリンカーを介するものを含めたいずれかの手段によることができる。PEG部分は、直接的に、あるいはそのような結合に可能なPEG部分上のいずれかの部位からのリンカーを介してイオンチャネル調節化合物に結合され得る。

#### 【0126】

代表的には、PEG部分上の結合部位は、PEGポリマー鎖の末端における反応性部位である。反応性部位は、イオンチャネル調節化合物またはリンカーへのPEG部分の結合で利用され得る官能基である。反応性部位の例は、エステル、アルコールおよびイソシアネートを含む。二官能基内に埋められるPEG部分は、単一のPEG部分への2つのイオンチャネル調節化合物の結合で用いられ得る。

#### 【0127】

上記したように、いずれかの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PEG化誘導体を形成するように改変され得る。PEG化誘導体に対して改変されるべきイオンチャネル調節化合物は、イオンチャネル活性を増加させても、減少させてもよい。いくつかの例において、イオンチャネル調節化合物は、不整脈の処置で用いられ得る。

なお他の例において、イオンチャネル調節化合物は、心房細動の処置で用いられ得る。P E G化誘導体で用いる特異的イオンチャネル調節化合物は、上記した式 (I)、(I A) および (I X) の化合物および化合物 A である。

#### 【0128】

1つの変形において、上記した式 (I) の化合物は、P E G部分への結合での式 (I) の化合物のいずれかの原子価の置換によって、P E G部分またはリンカーに、あるいはP E G部分に結合したリンカーに結合される。

#### 【0129】

別の変形において、上記した式 (I A) の化合物は、P E G部分に対する結合での式 (I A) の化合物のいずれかの原子価の置換によって、P E G部分またはリンカーに、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに結合される。1つの例において、P E G化誘導体が提供され、ここで、式 (I A) の化合物は、P E G部分に結合した

10

#### 【0130】

#### 【化78-2】

#### ~~~~~OH部分

基における水素によって占められる原子価の置換によってP E G部分に、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに結合される。

#### 【0131】

別の変形において、上記に記載された式 (I X) の化合物は、P E G部分に対する結合での式 (I X) の化合物のいずれかの原子価の置換によって、P E G部分またはリンカーに、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに結合される。

20

#### 【0132】

なお別の変形において、上記した化合物 A は、P E G部分に対する結合での化合物のいずれかの原子価の置換によって、P E G部分またはリンカーに、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに結合される。1つの例において、P E G化誘導体が提供され、ここで、化合物 A は、P E G部分に対する結合での

#### 【0133】

#### 【化78-3】

#### .....OH部分

30

における水素によって占められる原子価の置換によって、P E G部分に、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに結合される。この変形に対するなお別の変形において、第二のP E G部分が、第二のP E G部分に対する結合での-O M e基のメチル基の1つによって占められる原子価の置換によって化合物 A に結合される。

#### 【0134】

上記したように、イオンチャネル調節化合物は、P E G部分、あるいはこのような結合に可能なイオンチャネル調節化合物上のいずれかの部位からP E G部分に結合したリンカーに結合され得る。すなわち、イオンチャネル調節化合物上のいずれかの原子は、P E G部分またはリンカーに対する共有結合で置換され得る。例えば、イオンチャネル調節化合物上のヒドロキシル基またはアミノ基を改変して、イオンチャネル調節化合物をP E G部分またはリンカーに結合させ得る。別の変形において、イオンチャネル調節化合物の上のアルコキシ基は、酸素含有官能性がP E G部分へのイオンチャネル調節化合物の結合で用いられるように改変される。

40

#### 【0135】

一般に、イオンチャネル調節化合物がP E G化誘導体を形成するように改変される場合、イオンチャネル調節化合物の少なくとも1つの原子価は、P E G部分に対する結合で、あるいは次にP E G部分に結合したリンカーに対する結合で置換される。原子価が結合で置換されるといわれる場合、イオンチャネル調節化合物に存在するいずれかの原子、不対電子、孤立電子対、または空の電子軌道が、P E G部分またはリンカーに対する結合で置

50

換され得ることを意味する。例えば、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、O—H基の水素原子のPEG部分に対する結合での置換によってPEG化誘導体を形成し得る。従って、O—PEG部分を持つPEG化誘導体が提供される。

#### 【0136】

イオンチャネル調節化合物は、可能ないずれかの方法によってPEG部分に結合させることができる。PEG部分に結合したとは、イオンチャネル調節化合物が、PEG部分に対する直接的結合を介してか、あるいは次にPEG部分に結合したリンカーを介して結合されることを意味する。イオンチャネル調節化合物は、限定されるものではないが、共有結合、イオン結合、水素結合、供与結合、ファンデルワールス結合、または他の化学結合、あるいは化学結合の任意の組合せを含めたいずれかの手段によって、リンカーまたはPEG部分に結合され得る。特別なバージョンにおいて、イオンチャネル調節化合物は、共有結合を介してPEG部分に結合される。

10

#### 【0137】

PEG部分およびイオンチャネル調節化合物上の相互に反応性の基を用いて、その結合を達成し得る。相互に反応性の基は、当業者によって認識され、相互に反応性の基の例は、特に、以下の実施例セクションにおいて本明細書中において記載される。

#### 【0138】

上記したように、イオンチャネル調節化合物は、直接的に（すなわち、直接的結合によって）またはリンカーを介してPEG部分に結合され得る。代表的には、イオンチャネル調節化合物は、限定されるものではないが、エステル、エーテル、アミド、カルバメート、尿素、N—ヒドロキシイミドまたはボロネート結合基を含む結合基を介して、PEG部分またはリンカーに結合される。さらなる原子が結合基を形成するのに必要である場合、リンカーを用いることができ、ここで、上記リンカーは、結合基の形成を容易にするために使用され得る。

20

#### 【0139】

リンカーは、連結結合の形成を容易とするために用いられるに過ぎない小さな部分から、コネクタおよび／またはスペーサー基として使用されるより大きな基までのいずれのサイズであってもよい。これらの基は集合的に「リンカー」といわれる。1つの変形において、リンカーはアルキル基、アリール基またはアルコキシ基から選択される基を含む。

#### 【0140】

リンカーをスペーサー分子として用いて、イオンチャネル調節化合物とPEG部分との間の分離を生じさせ得、そして／または望まない立体相互作用を回避し得る。空間的分離は、PEG化誘導体の改変された機能、増強された機能、または最適な機能で望ましくあり得る。リンカーはまた、PEG化誘導体の調製または使用を容易にし得る。

30

#### 【0141】

代替的に、PEG部分がPEG化誘導体の末端基ではないように、PEG部分をリンカーに埋もれさせることができる。埋もれたPEG部分の例は、限定されるものではないが、アルキル、置換アルキル、アルケン、置換アルケンを含めた末端官能基を含むリンカーであり得るか、またはここで、PEG包埋リンカーは、ヒト血清アルブミンを含めた血清タンパク質のようなさらなる末端基を含む。

40

#### 【0142】

リンカーは、天然では主として疎水性であっても、天然では主として親水性であってもよく、従って、結合体全体の疎水性または親水性に寄与し得る。

#### 【0143】

リンカーは、切断可能であっても、切断可能でなくてもよい。切断可能なリンカーは、限定されるものではないが、酵素を介する切断、非酵素的切断または加水分解性切断を含めてインビボで切断され得る結合を含む。切断可能なリンカーの例としては、エステル結合を含むリンカーが挙げられる。

#### 【0144】

リンカーを含むPEG化誘導体の合成において、少なくとも2つの官能基（1つはイオ

50

ンチャンネル調節化合物へのリンカーの結合のためのものであり、もう1つはPEG部分へリンカーを結合させるためのものである)を有するリンカーを使用することは有用であり得る。

【0145】

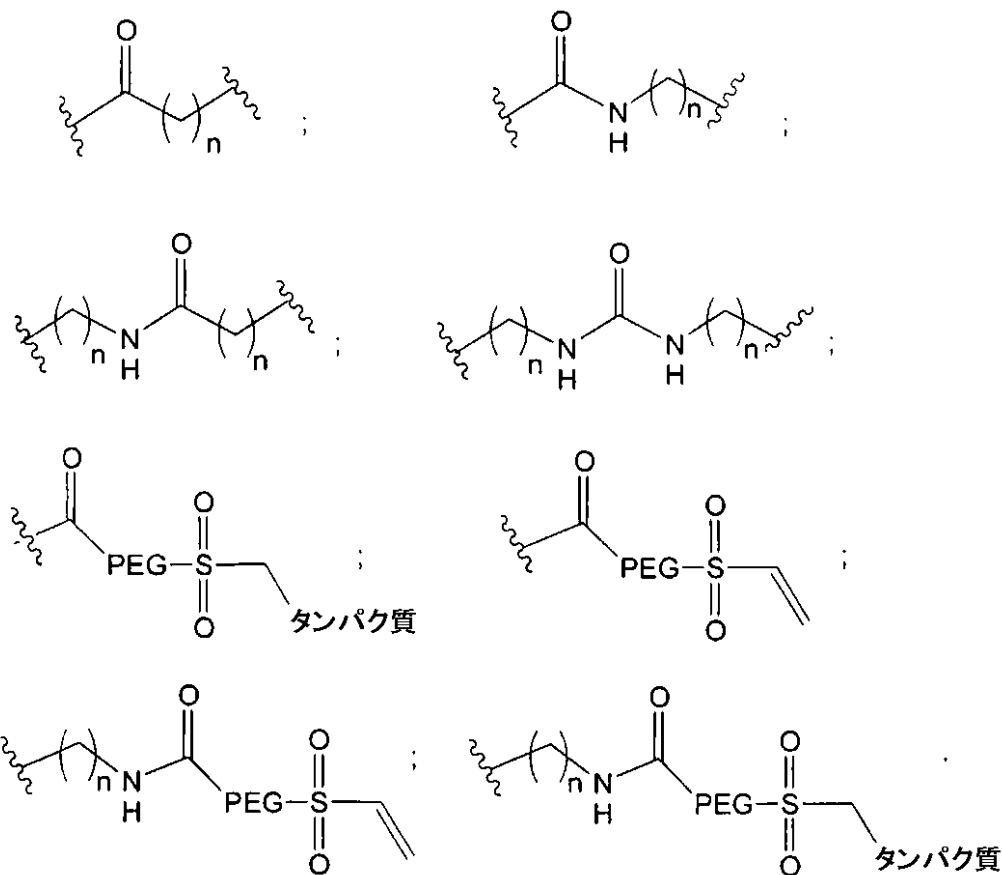
1つの変形において、リンカー分子は二官能的リンカー分子である。二官能性リンカー分子は、2つの反応性末端を含み、その1つはイオンチャンネル調節化合物への結合のために利用可能であり、もう1つはPEG部分への結合で利用可能である。反応性末端上の官能基は、同一であっても異なってもよい。

【0146】

特別な変形において、PEG化誘導体が提供され、それにより、PEG部分がそこに埋もれるリンカーを含む、リンカーの使用は、

【0147】

【化79-1】



からなる群より選択されるPEG化誘導体においてPEG部分を生じ、式中、各nは1～10であり、記号

【0148】

【化79-2】

~~~~~

は、この記号が上記構造において唯一度のみ存在する場合イオンチャンネル調節化合物への結合点を示し、記号

【0149】

【化79-3】

~~~~~

10

20

30

40

50

が上記構造で2回存在する場合、それはPEG部分への1つの結合点およびイオンチャネル調節化合物への別の結合点を示す。

【0150】

上記式の1つの変形において、PEGは $(CH_2CH_2O)_n$ であり、ここで、 $n$ は1～1,000,000; 1～100,000; 1～10,000; 1～1,000; 1～100; 100～1,000; 100～10,000; 200～500; 200～800; 500～800; 800～1,000; 500～1,000; 500～10,000; 5,000～10,000; 5,000～100,000; 100～100,000; 1～8; 1～5; 2～10および4～10の範囲のうちの任意の1つから選択される整数である。別の変形において、上記式のPEG部分は、分子量が約20Kである。別の変形において、上記式のPEG部分は分子量が約10Kである。別の変形において、上記式のPEG部分は分子量が約5Kである。

10

【0151】

いずれのイオンチャネル調節化合物も、そのPEG化誘導体に対して改変され得るが、式(I)、(IA)および(IX)のPEG化化合物、ならびにPEG化化合物Aの例が以下に提供される。

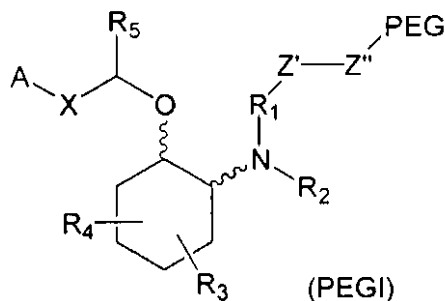
【0152】

従って、1つの局面において、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、およびその混合物を含む、式(I)の化合物のPEG化誘導体(PEGI)、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供され、

20

【0153】

【化80】



30

式中、

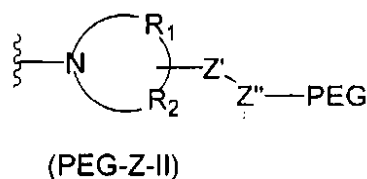
$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7 - C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、 $C_3 - C_8$  アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7 - C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、式(PEGI)においてそれらが直接的に結合した窒素原子と一緒に、式(PEG-Z-II)：

【0154】

【化81】



40

によって示される環を形成し、

ここで、式(PEG-Z-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

50

いずれかの2つの隣接する環原子は、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、 $C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$ アルコキシ、 $C_1-C_{20}$ 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、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、 $C_3-C_8$ 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、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_2-C_4$ ヒドロキシアルキルおよび $C_3-C_8$ 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

10

$R_1$ および $R_2$ は、式(PEG I)において直接的に結合した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の環系を形成し得、ここで、上記二環の環は $-Z'-Z''-PEG$ で置換され；

$Z'$ は連結基であり；

$Z''$ は任意のリンカーであり；

$R_3$ 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(PEG I)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、 $C_1-C_6$ アルキルおよび $C_1-C_6$ アルコキシから選択され、 $R_3$ 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員の複素環と一緒に形成し得；

20

$X$ 、 $Y$ 、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{14}$ および $A$ は、式(I)の化合物について上記した通りである。

#### 【0155】

本発明の目的のために、 $-Z'-Z''-PEG$ ラジカルは、式(I)の化合物のいずれかの原子価の置換によって式(I)の化合物に結合されて、式(PEG I)の化合物を調製し得、そして $-Z'-Z''-PEG$ ラジカルにより本明細書中に示される具体的な式は、説明目的のためだけのものであり、本発明の範囲に対して限定を提供することは意図されない。

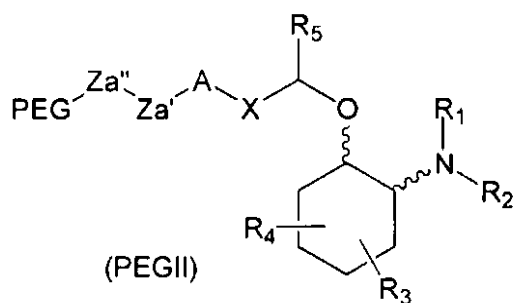
30

#### 【0156】

別の局面において、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およびその混合物を含む、式(I)の化合物の他のPEG化誘導体(PEG II)、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供され、

#### 【0157】

#### 【化82】



40

式中、

$X$ は直接的結合、 $-C(R_6, R_{11})-Y-$ および $-C(R_{13})=CH-$ から選択され；

$Y$ は直接的結合、 $O$ 、 $S$ および $C_1-C_4$ アルキレンから選択され；

$R_{13}$ は水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ シクロアルキル、アリールおよびベン

50

ジルから選択され；

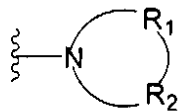
$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7 - C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、 $C_3 - C_8$  アルコキシアルキル、 $C_1 - C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7 - C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、式 (PEG I I) においてそれらが直接結合した窒素原子と一緒にあって、式 (I I)：

【0158】

【化83】



(II)

によって示される環を形成し、

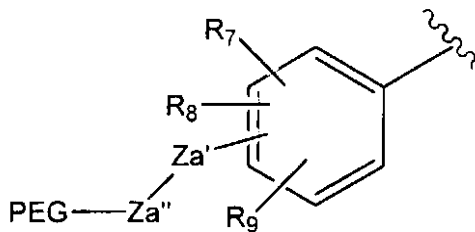
ここで、式 (I I) の環は、示された窒素、ならびに炭素、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される3個～9個のさらなる環原子から形成され；ここで、いずれかの2つの隣接する環原子は単結合または二重結合によって一緒に連結され得、そしてさらなる炭素環原子のいずれかの1つまたは複数は、水素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2 - C_4$  アシル、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルキルカルボキシ、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $C_1 - C_{20}$  アルカノイルオキシから選択される1個または2個の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、 $C_3 - C_8$  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、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アシル、 $C_2 - C_4$  ヒドロキシアルキルおよび  $C_3 - C_8$  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 (PEG I I) においてそれらが直接結合した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の環系を形成し得；

A は式 (PEG-Z-A)：

【0159】

【化84】



(PEG-Z-A)

から選択され、

ここで、 $R_7$  および  $R_9$  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

10

20

30

40

50

、 $C_2-C_7$  アルコキシカルボニルから選択され、  
 ここで、 $R_8$  はヒドロキシ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであり；  
 $Za'$  は連結基であり；  
 $Za''$  は任意のリンカーである。

## 【0160】

本発明の目的では、 $-Za'-Za''-PEG$  ラジカルは、式 (I) の化合物のいずれかの原子価の置換によって式 (I) の化合物に結合されて、式 (PEGII) の化合物を調製し得、 $-Za'-Za''-PEG$  ラジカルによって本明細書に示される特定の式は説明目的のためのものであり、本発明の範囲に対して制限を提供することは意図されないことが理解される。

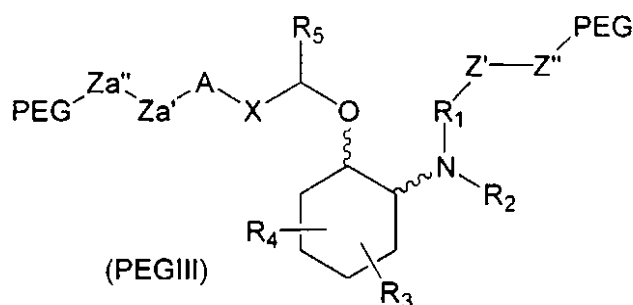
10

## 【0161】

別の局面において、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およびその混合物を含む、式 (I) の化合物のさらに他の PEG 化誘導体 (PEGII I)、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供され、

## 【0162】

## 【化85】



20

式中、

$X$  は直接的結合、 $-C(R_6, R_{14})-Y-$  および  $-C(R_{13})=CH-$  から選択され；

$Y$  は直接的結合、 $O$ 、 $S$  および  $C_1-C_4$  アルキレンから選択され；

30

$R_{13}$  は水素、 $C_1-C_6$  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；

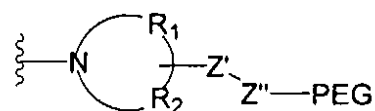
$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、 $C_3-C_8$  アルコシアルキル、 $C_1-C_8$  ヒドロシアルキル、および  $C_7-C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、 $C_3-C_8$  アルコシアルキル、 $C_1-C_8$  ヒドロシアルキル、および  $C_7-C_{12}$  アラルキルから選択されるか；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は式 (PEGIII) においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒にあって、式 (PEG-Z-II)：

## 【0163】

## 【化86】



## (PEG-Z-II)

40

によって示される環を形成し、

ここで、式 (PEG-Z-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

50

いずれかの2つの隣接する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、 $C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、オキシ、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$ アルコキシ、 $C_1-C_{20}$ 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、 $C_3-C_8$ 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、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_2-C_4$ ヒドロキシアルキル、および $C_3-C_8$ 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 (PEG I I I) においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒に becoming、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、ここで、上記二環の環は  $-Z'-Z''-PEG$  で置換され；

$Z'$  は連結基であり；

$Z''$  は任意のリンカーであり；

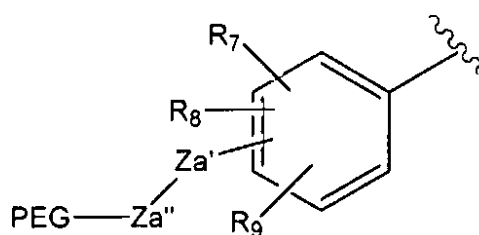
$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、3位、4位、5位または6位において式 (PEG I I I) に示されるシクロヘキサン環に結合され、独立して、水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_6$ アルキルおよび $C_1-C_6$ アルコキシから選択され、 $R_3$  および  $R_4$  の両方が同一のシクロヘキサン環原子に結合される場合、酸素および硫黄から選択される1個または2個のヘテロ原子を含有するスピロ5員または6員の複素環と一緒に形成し得；

$R_5$ 、 $R_6$  および  $R_{14}$  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  $R_{14}$  は、それらが結合する炭素と一緒に becoming、スピロ $C_3-C_5$ シクロアルキルを形成し得、

Aは、式 (PEG-Z-A)：

【0164】

【化87】



(PEG-Z-A)

から選択され、

ここで、 $R_7$  および  $R_9$  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から選択され、そしてここで、 $R_8$  はヒドロキシ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであり；

$Za'$  は連結基であり；そして

$Za''$  は任意のリンカーである。

【0165】

本発明の目的では、 $-Z'-Z''-PEG$ ラジカルまたは $-Za'-Za''-PEG$ ラジカルは、式 (I) の化合物のいずれかの原子価の置換によって式 (I) の化合物に結合されて、式 (PEG I I I) の化合物を形成し得、そして $-Z'-Z''-PEG$ ラジカルおよび $-Za'-Za''-PEG$ ラジカルの両方を含有する、本明細書に示され

る具体的な式は説明の目的ためだけのものであって、本発明の範囲に対して制限を提供することは意図されない。

【0166】

P E G部分を化合物に結合させる種々の方法は当該分野で周知であり、当業者によって容易に認識される。そのような方法の例は、以下の実施例に見出され得る。

【0167】

P E G部分はイオンチャネル調節化合物に直接結合され得、それにより、連結基または結合が形成される。リンカーを用いる場合、そのリンカーは、連結基を介してイオンチャネル調節化合物に結合され得、引き続いて、P E G部分をリンカーに付加させ得る。この段階的様式は、公知の合成方法によって行われ得る。代替的に、P E G部分をリンカーに結合させ、次いで、P E G部分ーリンカー化合物としてイオンチャネル調節化合物に結合させることができる。

10

【0168】

1つの変形において、アミノシクロヘキシルエーテル部分のようなアミノシクロアルキルエーテル部分を含むイオンチャネル調節化合物へのP E G部分の結合は、連結基(Z')および任意のリンカー(Z'')を介して提供される。上記され、かつ以下の一般的反応スキームP E G-1に記載されるように調製された化合物(P E G I)、(P E G I I)または(P E G I I I)のようなP E G化誘導体が提供される。一般に、P E G化誘導体は、イオンチャネル調節化合物の連結基を介しての、そして必要に応じてリンカーを使用しての、P E G部分への結合体化によって提供され得る。以下のスキームは、一般には、式(I)、(I A)および(I X)の化合物および化合物Aに記載されたアミノシクロアルキルエーテル基を含むイオンチャネル調節化合物に適用可能である。以下のスキームにおいて、Z'およびZ a'は、イオンチャネル調節化合物と、P E G部分またはリンカー/P E G部分複合体(すなわち、Z''-P E GおよびZ a''-P E G)との反応の際に形成され得る連結基を表す。

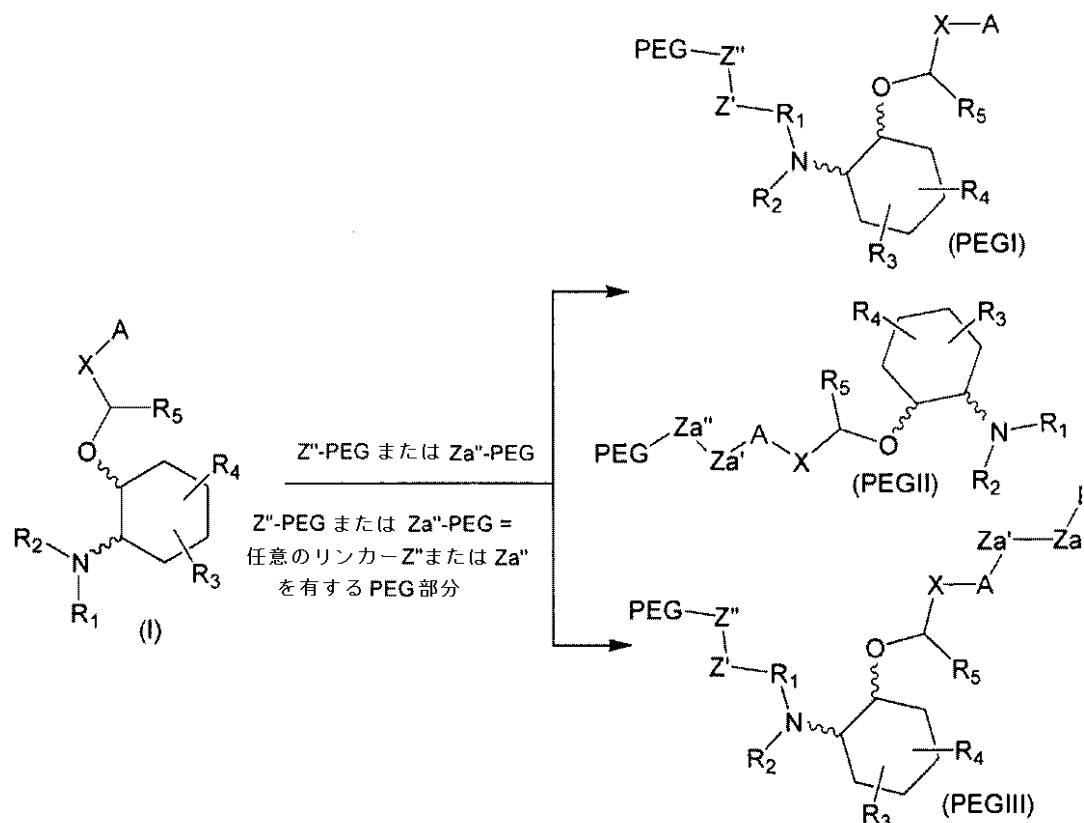
20

【0169】

(P E G化誘導体の一般的反応スキームP E G-1合成)

【0170】

【化 8 8】



PEG化誘導体を調製するためのさらなる方法は、以下の具体的実施例 P 1 ~ P 8 に従って見出され得る。

【0171】

以下の例は、本明細書中に記載された PEG化誘導体を調製するための方法を記載する。以下に記載する反応工程は誘導体の調製で用いることができ、あるいは代替的な反応工程を用いることもできる。代替的な反応工程は、当業者によって容易に認識され、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」, Richard C. Larock, Wiley-VCH: 1999 および「March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, Jerry March & Michael Smith, John Wiley & Sons Inc: 2001 に記載された反応工程を包含する。

【0172】

多くの異なるタイプおよび分子量の市販の PEG は、Nektar Therapeutics, SunBio, Serva (Crescent Chemical Co.) および Fluka (Sigma-Aldrich) から得ることができ、それは、限定されるものではないが、活性化された PEG-NHS エステル試薬および NHS-PEG ビニルスルホンのような例を含む。これらの活性化された PEG 試薬の例は、アミノシクロアルキルエーテル化合物との直接的に結合体化のために使用され得る。Polypure AS, Norway は、実質的に 1 つのオリゴマーのみからなる単分散 PEG および PEG 誘導体を供給する。適切であれば、これらの単分散 PEG および PEG 誘導体は、本発明のより良く定義された PEG 誘導体を形成するのに有利に利用され得る。

【0173】

本発明の PEG 誘導体はまた、市販の出発物質から標準的な方法によって合成され得る。例えば、PEG (40 kDa) ジカルボン酸は、市販の PEG ジオールから合成され得る。代表的な反応において、適当な溶媒 (例えば、トルエン) 中の PEG ジオールの溶液

10

20

30

40

50

を、所定量の蒸留物を除去しながら共沸させることができる。反応混合物は、30℃まで冷却され得、続いて、tert-ブチルアルコール中の1Mカリウムtert-ブトキシドを添加し得る。得られた混合物は、周囲温度にてほぼ1時間攪拌され得、続いてブromo酢酸エチルを添加し得る。溶液を加熱して還流し得、周囲温度にて18時間攪拌し得る。次いで、反応混合物は濾過され得、溶媒が除去され得る。得られた残渣は、精製／再結晶され得て、純粋なPEG(40kDa)ジカルボン酸を得ることができる(例えば、Greenwald R. B., Gilbert C. W., Pendri A., Conover C. D., Xia J., Martinez J. Med. Chem. 1996, 39, 424を参照のこと)。

【0174】

10

以下の実施例は本発明のPEG化誘導体の説明であり、ここで、化合物Aは反応スキームにおいて化合物(A)として示される。

【実施例】

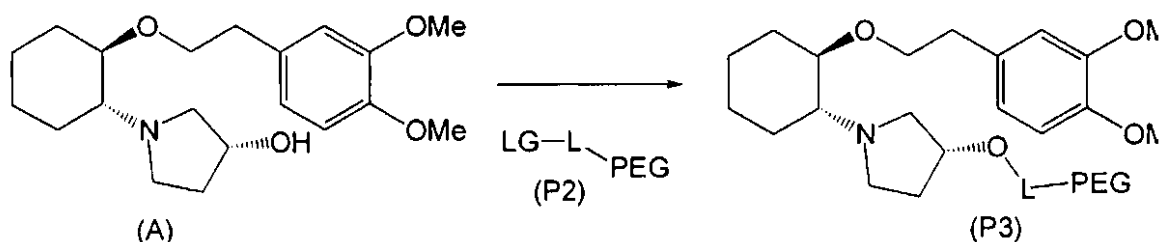
【0175】

(実施例P1)

(化合物Aおよび(P2)からのPEG-化合物A誘導体(P3)の合成)

【0176】

【化89】



20

LG = ヒドロキシ官能基との反応に適する遊離基  
L = 任意のリンカー基

代表的な反応において、適当な溶媒(例えば、無水DMF)中のPEGリンカー(P2)の溶液に、化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を適当な温度にて約12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体(P3)の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間保存することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに形成して、(P3)を得ることができる。

30

【0177】

(実施例P2)

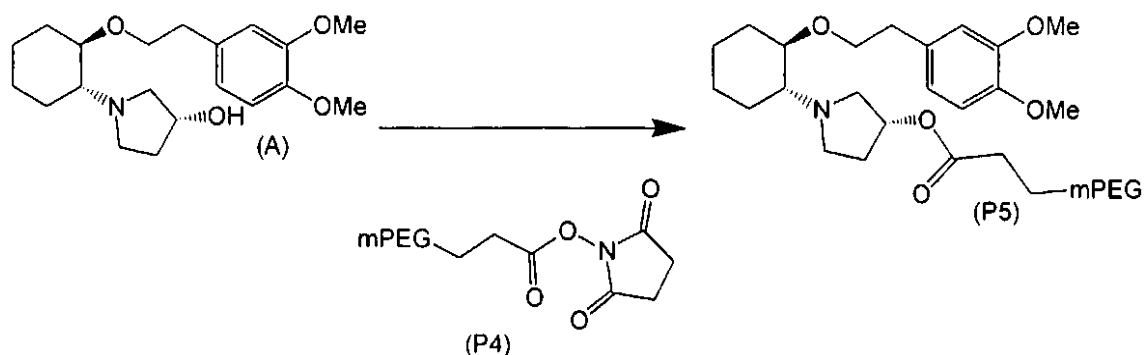
(化合物Aおよび(P4)からのエステル-連結PEG-化合物A誘導体(P5)の合成)

(MPPEG-スクシンイミジルプロピオネート; MW 2K, 20K)

【0178】

40

【化 9 0】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P4）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P5）の沈殿を行うことができる。混合物を約−20℃にて約12時間保存することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。その生成物を再結晶によってさらに精製して、（P5）を得ることができる。

【0179】

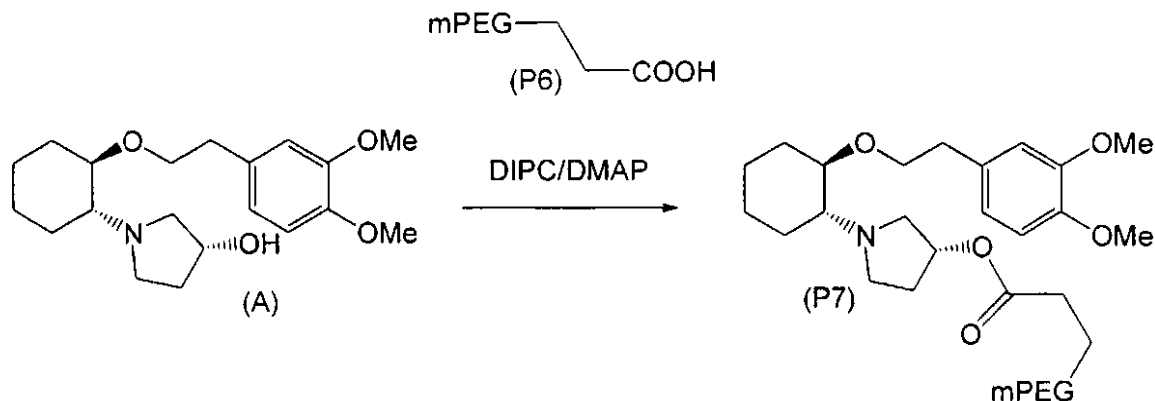
（実施例P3）

（化合物Aおよび（P6）からのエステル連結PEG-化合物A誘導体（P7）の合成）（MPEG-コハク酸MW 2K, 20K）（DIPC=ジイソプロピルカルボジイミドおよびDMAP=ジメチルアミノピリジン）

20

【0180】

【化 9 1】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P6）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P7）の沈殿を行うことができる。混合物を約−20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。その生成物を再結晶によってさらに精製して、（P7）を得ることができる。

40

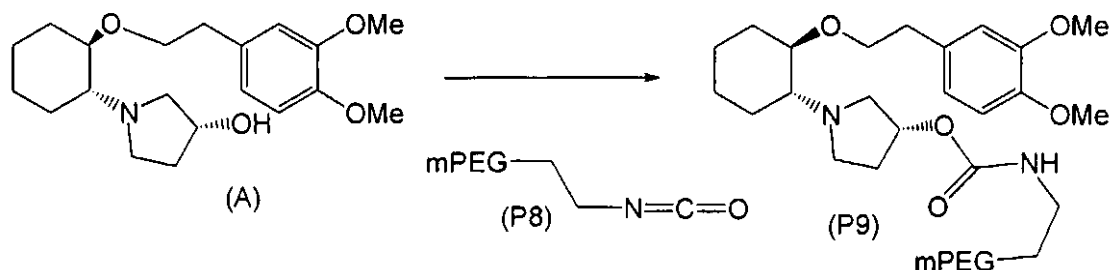
【0181】

（実施例P4）

（化合物Aおよび（P8）からのカルバメート連結PEG-化合物A誘導体（P9）の合成）（MPEG-イソシアネート MW 2K, 20K）

【0182】

## 【化 9 2】



代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P8）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P9）の沈殿を行うことができる。混合物を約−20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。その生成物を再結晶によってさらに精製して、（P9）を得ることができる。

10

## 【0183】

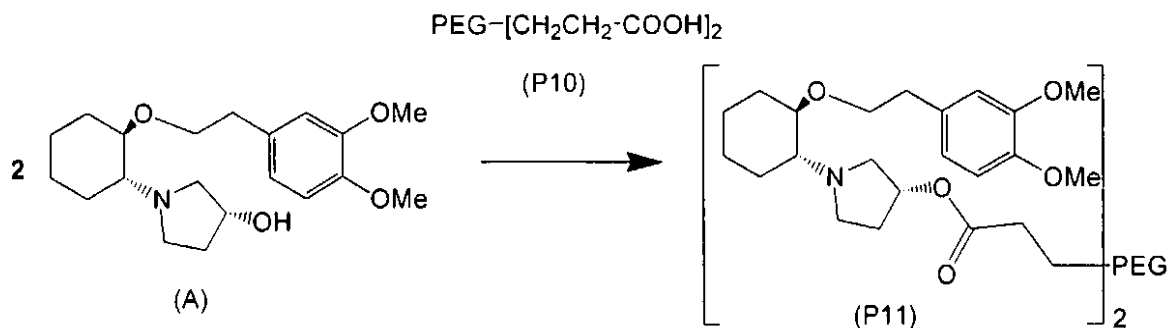
（実施例P5）

（化合物Aおよび（P10）からのエステル連結PEG-化合物A誘導体（P11）の合成）（PEG-（コハク酸）<sub>2</sub>-MW 10K）

## 【0184】

20

## 【化 9 3】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P10）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P11）の沈殿を行うことができる。混合物を約−20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。その生成物を再結晶によってさらに精製して、（P11）を得ることができる。

## 【0185】

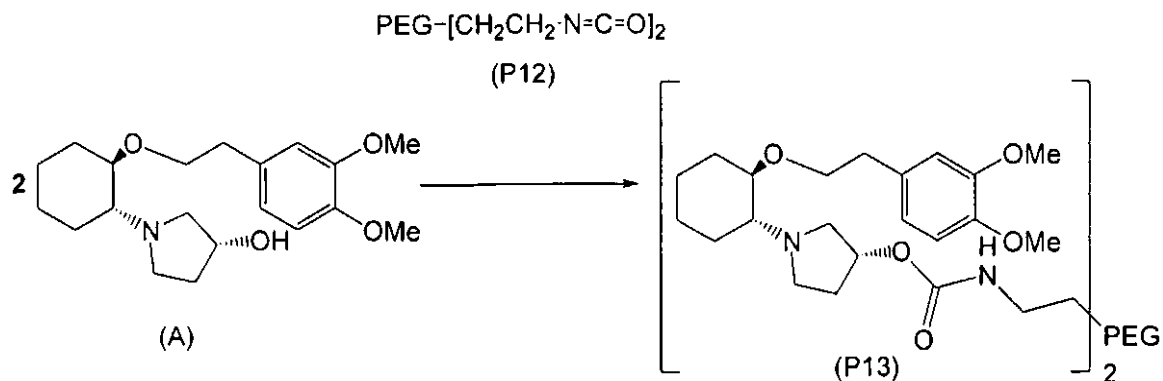
（実施例P6）

（化合物Aおよび（P12）からのカルバメート連結PEG-化合物A誘導体（P13）の合成）（PEG-（イソシアネート）<sub>2</sub>-MW 10K）

40

## 【0186】

【化 9 4】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P12）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P13）の沈殿を行う。混合物を約−20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。その生成物を再結晶によってさらに精製して、（P13）を得ることができる。

【0187】

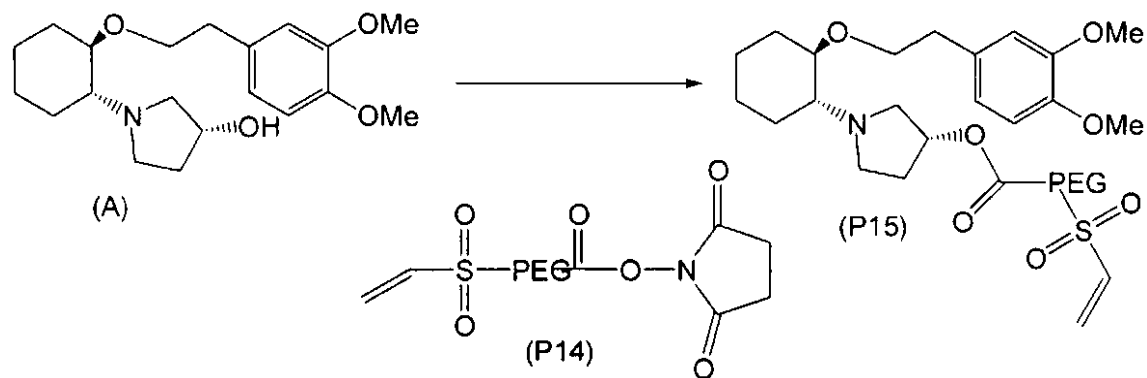
20

（実施例P7）

（化合物Aおよび（P14）からのエステル連結PEG-チオール反応性誘導体（P15）の合成）（NHSビニルスルホンNHS PEG VS.）

【0188】

【化 9 5】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水DMF）中のPEGリンカー（P14）の溶液に化合物AおよびDMAPを加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（P15）の沈殿を行うことができる。混合物を約−20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（P15）を得ることができる。

40

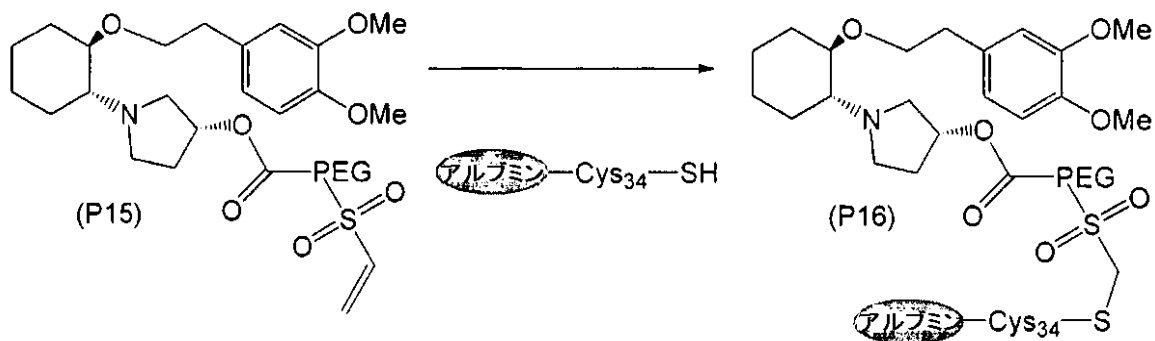
【0189】

（実施例P8）

（PEG-化合物A-アルブミン誘導体（P16）を生じさせるためのPEG-チオール反応性誘導体（P15）とアルブミンのチオール機能との結合体化）

【0190】

## 【化 9 6】



10

アルブミン誘導体 (P16) を生じさせるためのチオール反応性誘導体 (P15) とアルブミンのチオール官能性との結合体化。種の間で高度に保存されたアルブミンの単一遊離チオール基は、アミノ酸残基  $\text{Cys}_{34}$  に位置する。アルブミンの  $\text{Cys}_{34}$  は他の遊離チオール含有タンパク質上の遊離チオールに対して増大した反応性を有することが最近示されている。これは、部分的には、アルブミンの  $\text{Cys}_{34}$  に対する非常に低い  $\text{pK}_a$  値 (5.5) に起因する。これは、一般には、システイン残基についての代表的な  $\text{pK}$  値 (代表的には、約 8 である) よりもかなり低い。この低い  $\text{pK}$  のため、正常な生理学的条件下で、アルブミンの  $\text{Cys}_{34}$  は、主にイオン化形態であり、これは、その反応性を劇的に増加させる。 $\text{Cys}_{34}$  の低い  $\text{pK}$  値に加えて、 $\text{Cys}_{34}$  の反応性を増強する別の

因子は、アルブミンの領域 V の 1 つのループの表面に近い裂け目の位置である (例えば、Sugio S., Kashima A., Mochizuki S., Noda M., Kobayashi K., Prot. Eng. 1999, 12, 439 およびそこで引用される参考文献を参照のこと)。この位置は、 $\text{Cys}_{34}$  を全ての種類のリガンドに対して接近可能とし、これは、フリーラジカルトラップ (例えば、Davies M. J., Gilbert B. C., Haywood R. M., Free Radic. Res. Commun. 1993, 18, 353) および遊離チオールスカベンジャー (例えば、Soriani M., Pietraforte D., Minetti M., Arch. Biochem. Biophys. 1994, 312, 180) としての  $\text{Cys}_{34}$  の生物学的役割において重要な因子である。結果として、反応速度の加速は、他の

20

30

## 【0191】

別の変形において、一般的反応スキーム PEG2 および PEG3 および実施例 P9 ~ P14 に従う以下の反応工程を含む PEG-アミノシクロアルキルエーテル化合物を調製するための方法が、提供される。

## 【0192】

本発明に記載されるアミノエーテルを、以下に記載する一般的方法および具体的実験手法に従って、アミノアルコールおよびアルコールから調製することができる。

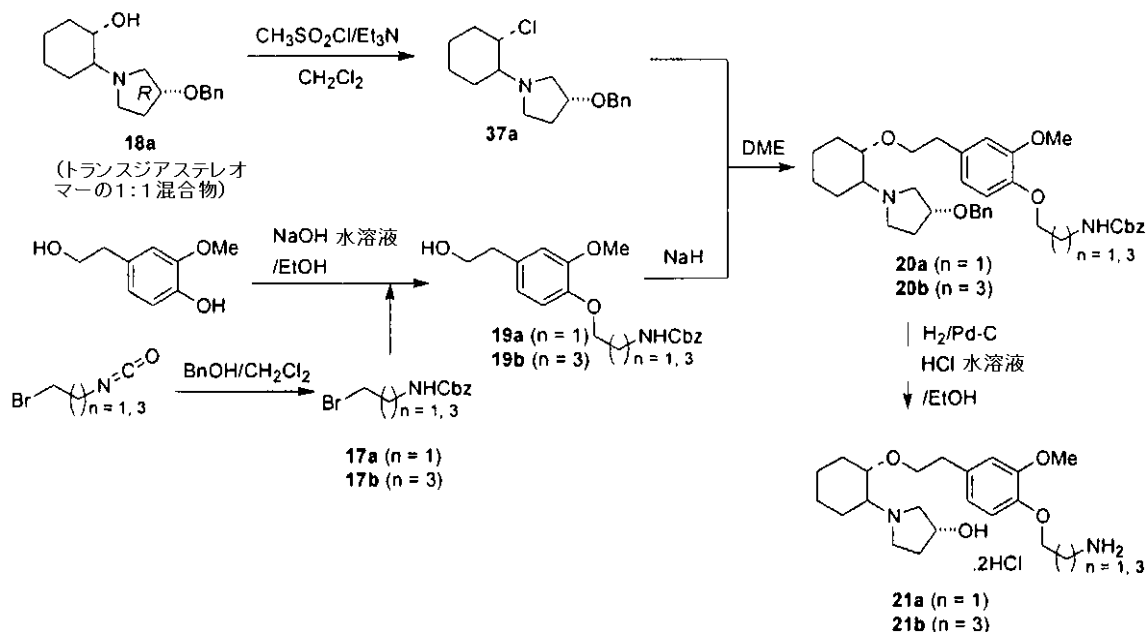
## 【0193】

(化合物 21 (A) および 21 (B) の一般的反応スキーム PEG-2 調製)

40

## 【0194】

## 【化 9 7】



10

DME (一般的反応スキーム PEG 2) のような極性溶媒中でのアミノアルコール (18a) の活性化された塩化物形態 (37a) と適当なフェニルアルコール (19a) または (19b) のアルコキシドとの間の Williamson エーテル合成 (例えば、Feuer, H.; Hooz, J. *Methods of Formation of the Ether Linkage*, In Patai, Wiley: New York, 1967; pp 445-492 を参照のこと) により、対応するアミノエーテルが高い収率で提供される。(20a) または (20b) の引き続いての水素分解により (21a) または (21b) が提供される。

20

## 【0195】

周囲温度におけるジクロロメタン中でのベンジルアルコールと 2-ブロモメチルイソシアネートまたは 4-ブロモブチルイソシアネートとの反応 (Minin, Patricia L. および Walton, John C. J. *Org. Chem.* 2003, 68, 2960-2963 を参照のこと) により、それぞれ、中間体 (17a) および (17b) が得られる (一般的反応スキーム PEG-2)。ホモバニルアルコールと中間体 (17a) および (17b) との、炭酸ナトリウムの存在下での、DMF のような極性溶媒中での引き続いての反応により、それぞれ、前駆体 (19a) および (19b) が得られる。

30

## 【0196】

以下の実施例は、化合物 (37a) の調製についての具体的な詳細を提供する。

## 【0197】

((1R, 2R) / (1S, 2S) - 1 - [(3R) - ベンジルオキシピロリジニル] - 2 - クロロシクロヘキサン (37a))

40

最近の研究は、18a の塩化メタンスルホニルでの活性化が対応する塩化物 37a を与えることを確立している。無水  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (250 mL) 中の 18a (16.151 g、58.7 mmol) および  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.25 当量、10.2 mL、73.4 mmol) の冷却 (0 °C) 溶液に、希釈しない (neat) 塩化メタンスルホニル (5.65 mL、73.4 mmol) を滴下した。この反応混合物を 0 °C にて 30 分間攪拌し、次いで、周囲温度にて 20 時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られた残渣を  $\text{H}_2\text{O}$  - 2 M  $\text{NaHCO}_3$  溶液 (1:1, v/v, 150 mL) とジエチルエーテル (150 mL) との混合物の間で分配した。水層を分離し、ジエチルエーテル (2 × 150 mL) で 2 回以上抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。真空中で

50

の有機層の濃縮、および高真空下での残存する揮発性物質のさらなる除去により、粗製塩化物 37a を粘性油状物 (15.25 g) として得た。

【0198】

【化98】

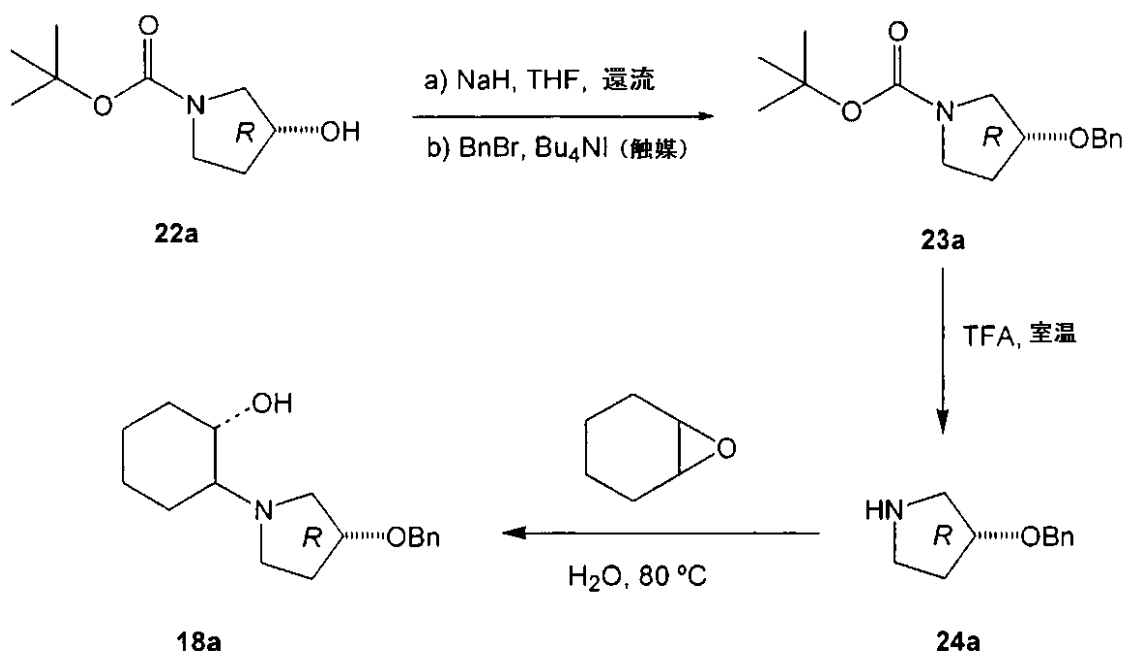
$R_f$  0.81 (EtOAc-*i*PrNH<sub>2</sub>, 95:5, v/v); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.36-7.22 (m, 5H, Ar), 4.53-4.41 (m, 2H, ABカップリング), 4.19-4.02 (m, 2H), 3.14-2.97 (m, 1H), 2.92-2.53 (m, 4H), 2.38-2.18 (m, 1H), 2.18-1.80 (m, 3H), 1.79-1.60 (m, 3H), 1.52-1.20 (m, 3H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT) δ 138.36(+), 128.26(-), 127.54(-), 127.44(-), 77.81/77.70(-), 70.92/70.83(+), 65.04/64.91(-), 61.32/61.16(-), 56.39/56.29(+), 54.96(+), 48.86(+), 47.54/47.36(+), 33.36/33.18(+), 31.21(+), 24.76/24.68(+), 23.19/23.06(+), 22.48/22.40(+); MS (ES) [M+H, Cl<sup>35</sup>]<sup>+</sup> 294.0 [M+H, Cl<sup>37</sup>]<sup>+</sup> 296.0

10

(化合物 18 (A) の一般的反応スキーム PEG-3 調製)

【0199】

【化99】



20

30

一般的反応スキーム PEG-2 で用いるアミノアルコールを、シクロヘキサン環に対する抗関係 (anti relationship) を持つアミノアルコールを提供する水の存在下で、選択された第二級アミンでの代表的な S<sub>N</sub>2 シクロヘキサンオキサイド開環によって調製した。より詳細には、アミノアルコール (18a) (一般的反応スキーム PEG-3) はアミン (24a) の調製を必要とした。N-Boc-3-(R)-ピロリジノール (22a) を臭化ベンジルでベンジル化して、(23a) を得、トリフルオロ酢酸の存在下でのカルバメート保護基の加水分解により (24a) を得た。水中での (24a) でのシクロヘキセンオキサイド環の開環によりアミノアルコール (18a) を得た。

40

【0200】

以下の実施例は、化合物 (23a)、(24a) および (18a) の調製についての具体的詳細を提供する。

【0201】

(N-tert-ブトキシカルボニル-3R-ベンジルオキシピロリジン (23a))

50

無水THF (100 mL) 中の水素化ナトリウム (8.08 g, 269 mmol, 80%) の懸濁液を攪拌し、沈降させ、上清を捨てた。灰色の残渣をTHF (2×50 mL) で洗浄し、次いで、THF (700 mL) に再懸濁させた。水素化ナトリウムの冷 (0℃) 攪拌懸濁液にTHF (200 mL) 中の22a (41.7 g, 223 mmol) の溶液を滴下し、得られた混合物を1時間還流した。反応混合物を周囲温度まで冷却した後、臭化ベンジル (26.5 mL, 223 mmol) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (8.20 g, 22.3 mmol) を順次加えた。混合物を周囲温度にて18時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣にブライン (300 mL) および水 (50 mL) を加え、得られた混合物のpHを1M塩酸で中性に調製した。この混合物をヘキサン (100 mL) で抽出し、ヘキサン抽出物を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub> 無水物)、減圧下で濃縮して、64.3 g (>98% 収率) の黄色の油状物を得、これは、GC分析によると、ほとんど専ら所望の生成物からなることが示された。この油状物の少量をヘキサン-酢酸エチル (3:1) で溶出するシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーに供して、23a を無色の油状物として得、これを放置すると結晶化した。

【0202】

【化100】

$R_f$  0.58 (CHCl<sub>3</sub>-MeOH, 4:1, v/v), <sup>1</sup>H

NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.35-7.25 (m, 5H), 4.58-4.47 (m, 2H), 4.12 (br s, 1H), 3.55-

3.40 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.48 (s, 9H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz,

CDCl<sub>3</sub>) δ 154.5, 138.0, 128.3, 127.6, 79.1, 77.7, 76.8, 70.8, 51.4, 50.7, 44.0, 43.6,

31.4, 30.4, 28.4; IR (フィルム) 2975, 1691, 1410 cm<sup>-1</sup>; HRMS m/z 計算値 C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>)

277.16779, 実測値 277.16790.

(3R-ベンジルオキシピロリジン (24a))

トリフルオロ酢酸 (50 mL) および23a (20 g, 72 mmol) の混合物を周囲温度にて1時間攪拌し、次いで、減圧下で濃縮した。残渣を水 (250 mL) に取り、得られた酸性水溶液をEt<sub>2</sub>O (2×150 mL) で抽出した。酸性水層に飽和するまで固体NaHCO<sub>3</sub>を何回かに分けて注意深く加えた。次いで、塩基性水溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×150 mL) で抽出し、合わせた有機抽出物を乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 無水物)。真空中での溶媒の蒸発により8.0 gの24a (62% 収率) を得た。 $R_f$  0.24 (CH<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>-MeOH, 9:1, v/v),

【0203】

【化101】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40-7.17 (m, 5H), 4.43 (s, 2H),

4.09-4.03 (m, 1H), 3.10-2.98 (m, 2H), 2.85-2.70 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 1.90-1.78 (m,

2H); IR (フィルム) 3400, 1452, 1100, 1068 cm<sup>-1</sup>.

((1R, 2R)/(1S, 2S)-1-[(3R)-ベンジルオキシピロリジニル]シクロヘキサン-2-オール (18a))

シクロヘキセンオキサイド (12.5 mL, 120.9 mmol)、24a (14.3 g, 80.6 mmol) および水 (6 mL) の混合物を80℃にて9.5時間加熱し、その後、GC分析により24aの完全な消費が明らかになった。反応混合物を周囲温度まで冷却し、水 (140 mL) で希釈した。1M HCl水溶液 (55 mL) の添加によって、pHを4.6に調製し、混合物をEt<sub>2</sub>O (2×200 mL) で抽出した。水性層を40% NaOH水溶液の添加によってpH12.5に調製した後、(NaClを加えて2つの明瞭な層に分けることができる)、それをEt<sub>2</sub>O (1×400 mL, 1×200 mL) で抽出した。(塩基性水層からの) 合わせたEt<sub>2</sub>O抽出物を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

無水物)、減圧下で濃縮し、次いで、真空下で攪拌しながら 55℃にて濃縮して、18a を 96% 純度 (GC) のオレンジ色の油状物 (15.9 g, 72%) として得た。R<sub>f</sub> 0.24 (EtOAc-iPrNH<sub>2</sub>, 98:2, v/v);

【0204】

【化102】

<sup>1</sup>H NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.4-7.2 (m, 5H),

4.5 (s, 2H), 4.2-4.0 (m, 1H), 3.9 (br s, 1H), 3.4-3.2 (m, 1H), 3.0-2.5 (m, 4H), 2.4 (t, J 10

Hz, 1H), 2.2-1.9 (m, 2H), 1.9-1.6 (m, 4H), 1.3-1.1 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

138.30, 128.35, 127.61, 127.55, 77.98, 77.71, 71.07, 71.01, 70.52, 70.45, 64.96,

64.89, 54.16, 52.74, 46.83, 45.43, 33.24, 31.53, 31.34, 25.20, 24.13, 21.40, 21.33; IR

(フィルム) 3450 (広幅) cm<sup>-1</sup>.

10

誘導した化合物 A (46a, b) は、化合物 (25a, b ~ 30a, b) の調製のために望ましくあり得る。代替的な経路を一般的反応スキーム PEG 4 および PEG 5 で以下に例示する。

【0205】

以下の反応スキーム PEG 4 および PEG 5 において、DME (一般的反応スキーム PEG 4) のような極性溶媒中での上記塩化物 (44) と適当なフェネチルアルコール (19a) または (19b) のアルコキシドとの間の Williamson エーテル合成により、対応するアミノエーテルを高い収率で得る。(45a) または (45b) の引き続いての水素化分解により (46a) または (46b) を得る。

20

【0206】

アミノアルコール (43) (一般的反応スキーム PEG 5) は、アミン (42) の調製を必要とする。N-ベンジル-3-(R)-ピロリジノール (40) を DMF 中で塩化 tert-ブチルジメチルシリルおよびイミダゾールでシリル化し、(41) を得、ベンジル保護基の水素化分解により (42) を得る。水中での (42) でのシクロヘキセンオキサイド開環により、アミノアルコール (43) を得る。

【0207】

代表的な反応において、適当な溶媒 (例えば、無水 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) 中の PEG リンカー (一般的反応スキーム PEG-4) の溶液に、誘導した化合物 A (46a, b) および Et<sub>3</sub>N を加え、混合物を周囲温度にて 12 時間攪拌する。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、シリル化保護中間体の沈殿を行う。上記シリル基のフッ化テトラブチルアンモニウム (TBAF) での引き続いての脱保護により、PEG 誘導体 (25a, b) を得る。混合物を約 -20℃にて約 12 時間貯蔵し、粗製固形物を濾過によって収集する。生成物を再結晶によってさらに精製して、純粋な (25a, b) を得ることができる。

30

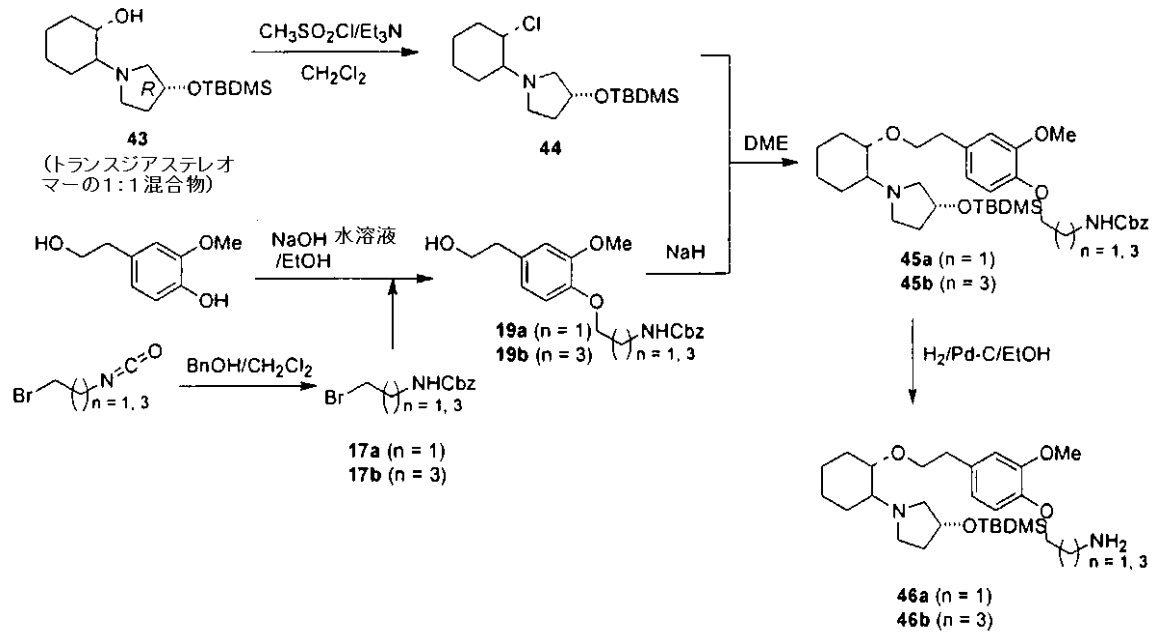
【0208】

(化合物 (46A) および (46B) の一般的反応スキーム PEG-4 調製)

40

【0209】

## 【化 1 0 3】



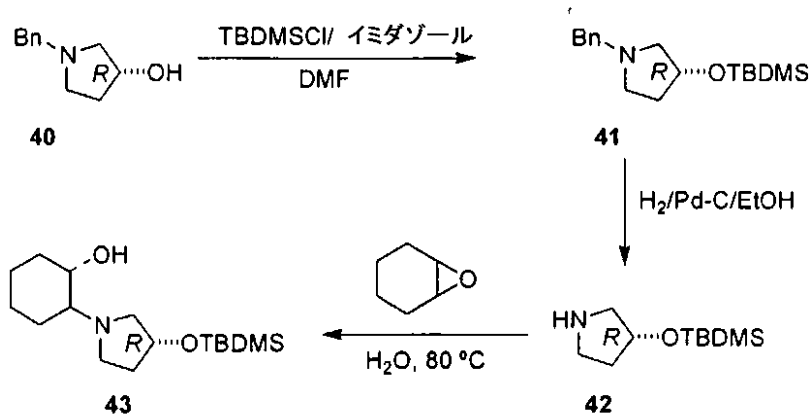
10

(化合物 4 3 の一般的反応スキーム P E G - 5 調製)

20

## 【 0 2 1 0】

## 【化 1 0 4】



30

以下の実施例は、本発明の P E G 化誘導体の調製についての具体的詳細を提供する。

## 【 0 2 1 1】

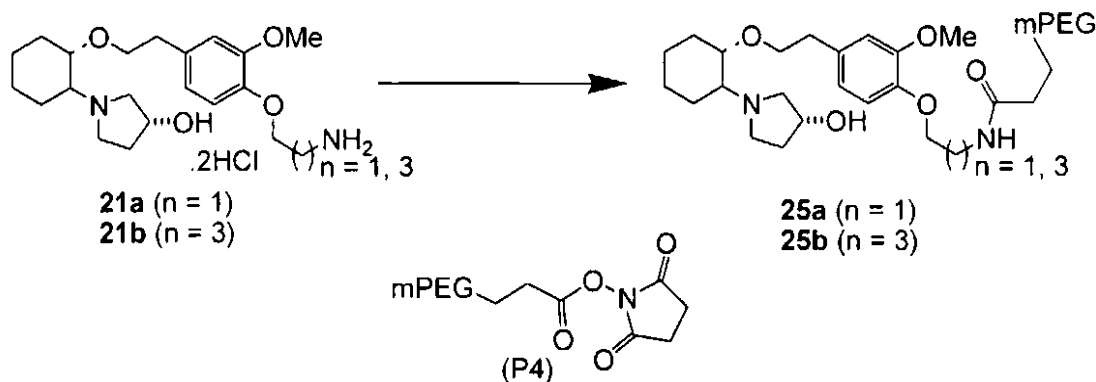
(実施例 P 9)

誘導した化合物 A (2 1 A, B) および (P 4) からのアミド連結 P E G - 化合物 A 誘導体 (2 5 A, B) の合成 (M P E G - スクシンイミジルプロピオネート MW 2 K, 2 0 K)

40

## 【 0 2 1 2】

## 【化 1 0 5】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中のPEGリンカー（**P4**）の溶液に誘導された化合物A（**21a**, **b**）および $\text{Et}_3\text{N}$ を加えることができ、その混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（**25a**, **b**）の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約12時間保存することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（**25a**, **b**）を得ることができる。

## 【0 2 1 3】

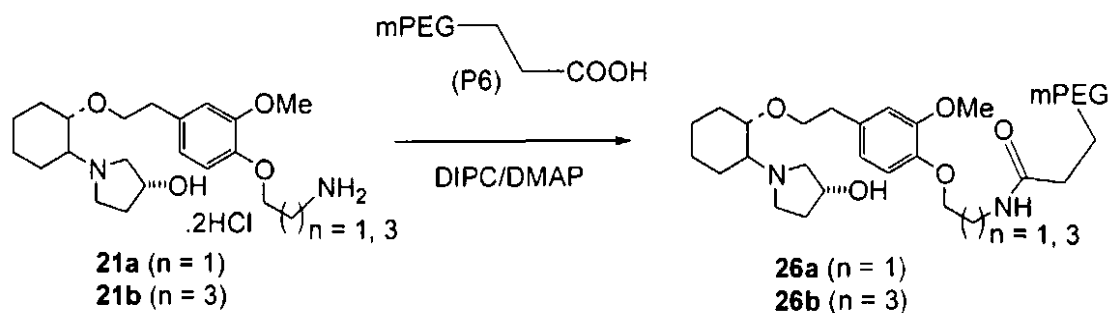
20

（実施例P10）

（誘導した化合物A（**21A**, **B**）および（**P6**）からのアミド連結PEG-化合物A誘導体（**26A**, **B**）の合成）（MPEG-コハク酸 MW 2K, 20K）（DIPC=ジイソプロピルカルボジイミドおよびDMA P=ジメチルアミノピリジン）

## 【0 2 1 4】

## 【化 1 0 6】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中のPEGリンカー（**P6**）の溶液に誘導した化合物A（**21a**, **b**）およびDIPC/DMA Pを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（**26a**, **b**）の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して（**26a**, **b**）を得ることができる。

40

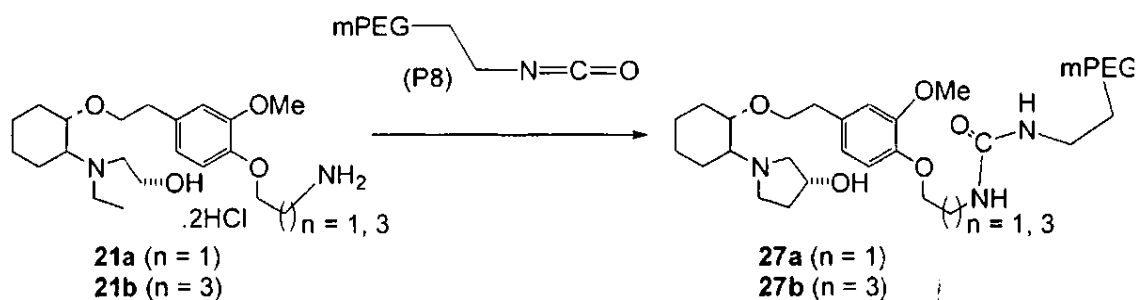
## 【0 2 1 5】

（実施例P11）

（誘導された化合物A（**21A**, **B**）および（**P8**）からの尿素連結PEG-化合物A誘導体（**27A**, **B**）の合成）（MPEG-イソシアネート MW 2K, 20K）

## 【0 2 1 6】

## 【化 1 0 7】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中のPEGリンカー（P8）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）および $\text{Et}_3\text{N}$ を加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（27a, b）の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して（27a, b）を得ることができる。

## 【0 2 1 7】

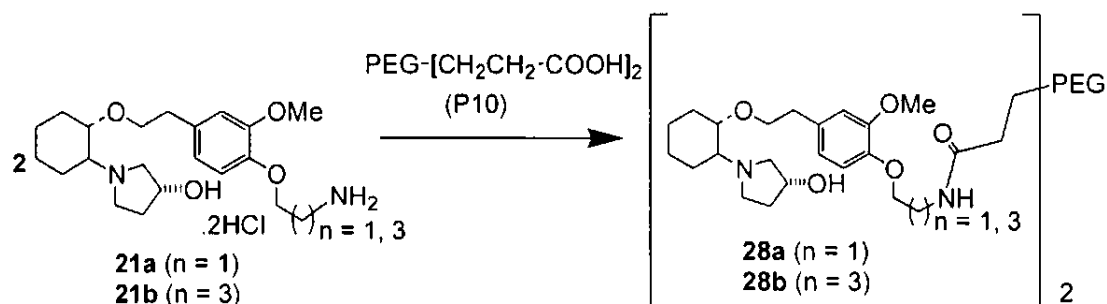
（実施例 P 1 2）

20

（誘導した化合物A（21A, B）および（P10）からのアミド連結PEG-二化合物A誘導体（28A, B）の合成）（PEG-（コハク酸）<sub>2</sub> MW 10K）

## 【0 2 1 8】

## 【化 1 0 8】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中のPEGリンカー（P10）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）および $\text{Et}_3\text{N}$ を加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（28a, b）の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（28a, b）を得ることができる。

40

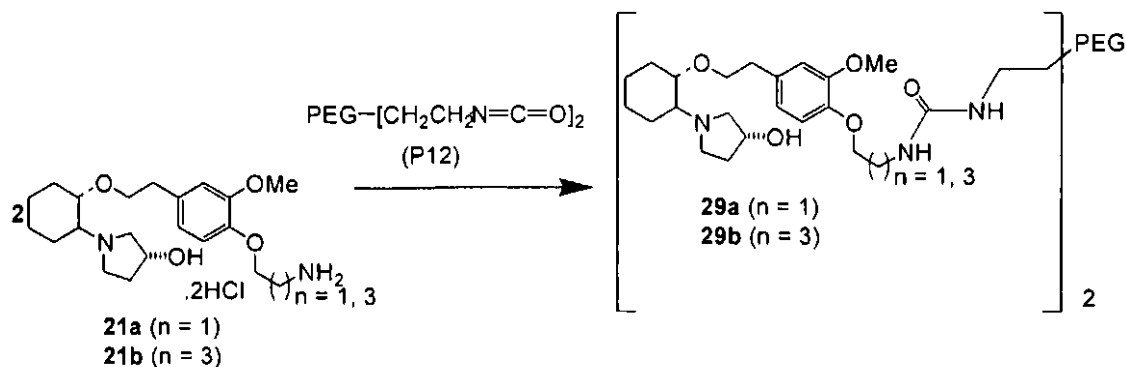
## 【0 2 1 9】

（実施例 P 1 3）

（誘導した化合物A（21A, B）および（P12）からの尿素連結PEG-二化合物A誘導体（29A, B）の合成）（PEG-（イソシアネート）<sub>2</sub> MW 10K）

## 【0 2 2 0】

【化 1 0 9】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中のPEGリンカー（P12）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（29a, b）の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（29a, b）を得ることができる。

20

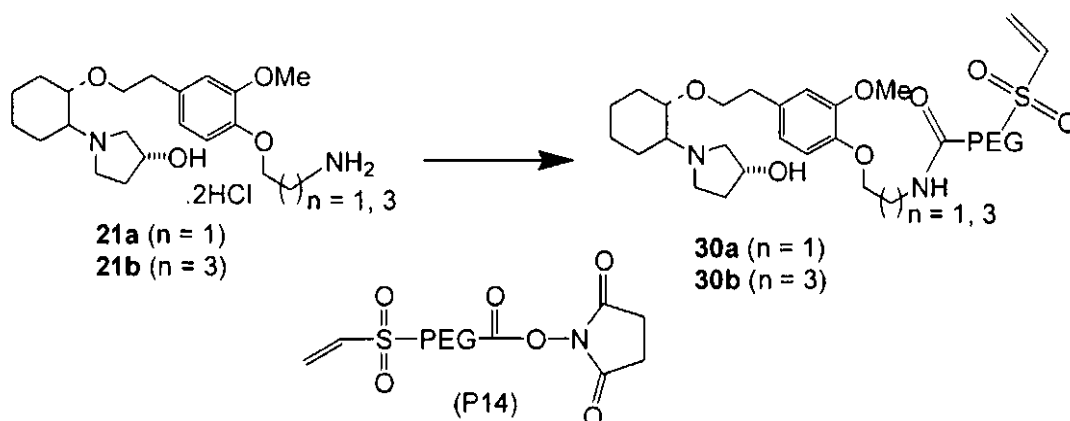
【0221】

（実施例P14）

（誘導した化合物A（21A, B）および（P14）からのアミド連結PEG-チオール-反応性誘導体（30A, B）の合成）（NHS ビニルスルホン NHS PEG VS.）

【0222】

【化 1 1 0】



30

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中のPEGリンカー（P14）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（30a, b）の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（30a, b）を得ることができる。

40

【0223】

別の変形において、本発明は実施例P15～P20に従う以下の反応工程を包含する、PEG-アミノシクロアルキルエーテル化合物を調製するための方法を提供する。

【0224】

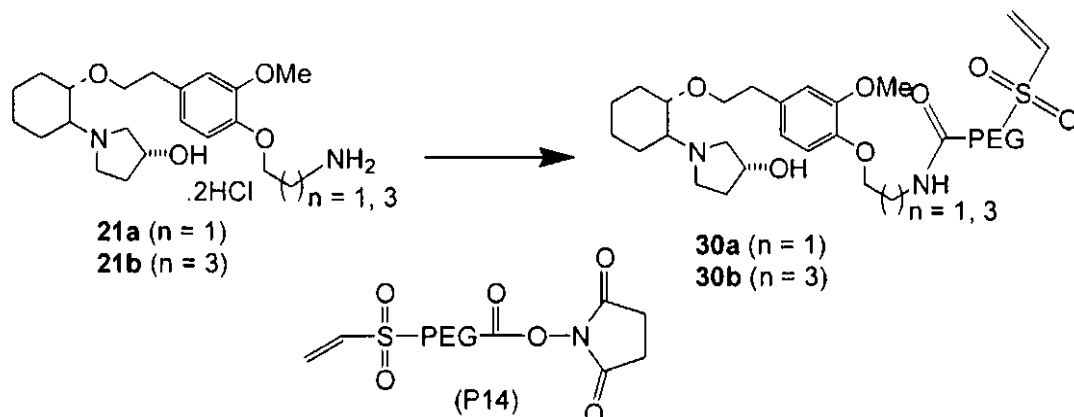
50

(実施例 P 1 5)

(誘導した化合物 A (2 1 A, B) および過剰の (P 4) からのジ-PEG-化合物 A 誘導体 (3 1 A, B) の合成) (MPEG-スクシンイミジルプロピオネート MW 2 K, 2 0 K)

【0 2 2 5】

【化 1 1 1】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中の過剰のPEGリンカー（P 4）の溶液に誘導した化合物 A (2 1 a, b) および $\text{Et}_3\text{N}$ を加えることができ、混合物を周囲温度にて1 2時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体 (3 1 a, b) の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約1 2時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、(3 1 a, b) を得ることができる。

20

【0 2 2 6】

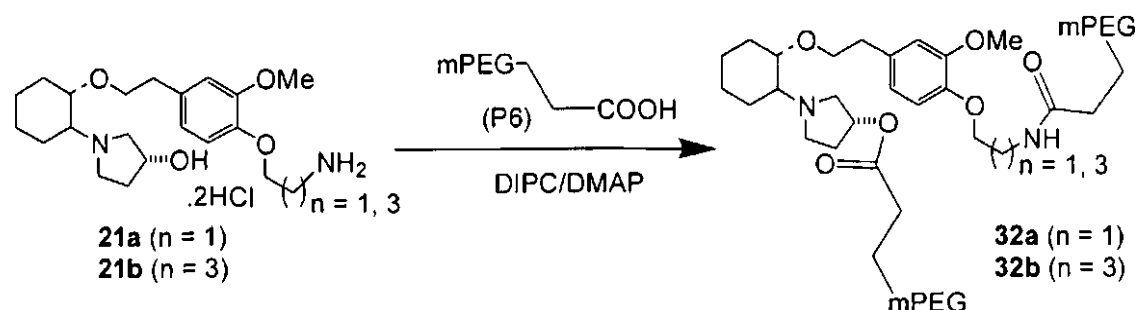
(実施例 P 1 6)

(誘導した化合物 A (2 1 A, B) および過剰の (P 6) からのジ-PEG-化合物 A 誘導体 (3 2 A, B) の合成) (MPEG-コハク酸 MW 2 K, 2 0 K) (DIPC = ジイソプロピルカルボジイミドおよびDMA P = ジメチルアミノピリジン)

30

【0 2 2 7】

【化 1 1 2】



40

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）中の過剰のPEGリンカー（P 6）の溶液に誘導した化合物 A (2 1 a, b) およびDIPC / DMA Pを加えることができ、混合物を周囲温度にて1 2時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体 (3 2 a, b) の沈殿を行うことができる。混合物を約 $-20^\circ\text{C}$ にて約1 2時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、(3 2 a, b) を得ることができる。

【0 2 2 8】

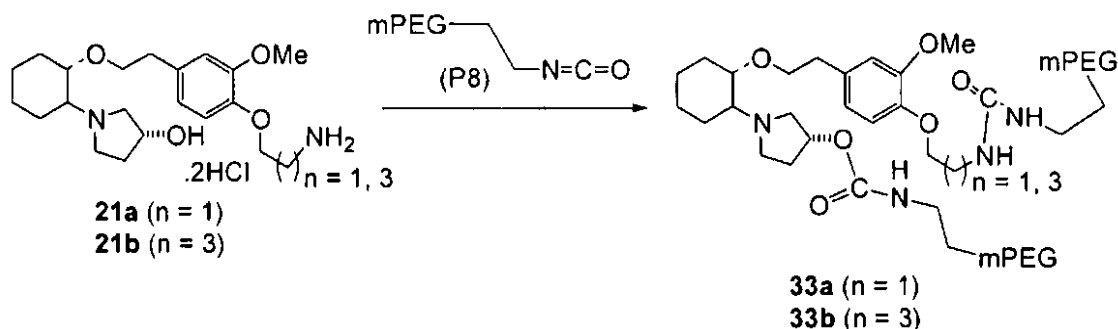
50

(実施例 P 1 7)

(誘導した化合物 A (2 1 A, B) および過剰の (P 8) からのジ-PEG-化合物 A 誘導体 (3 3 A, B) の合成) (MPEG-イソシアネート MW 2 K, 2 0 K)

【0 2 2 9】

【化 1 1 3】



10

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中の過剰のPEGリンカー（P 8）の溶液に誘導した化合物 A (2 1 a, b) およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体 (3 3 a, b) の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、(3 3 a, b) を得ることができる。

20

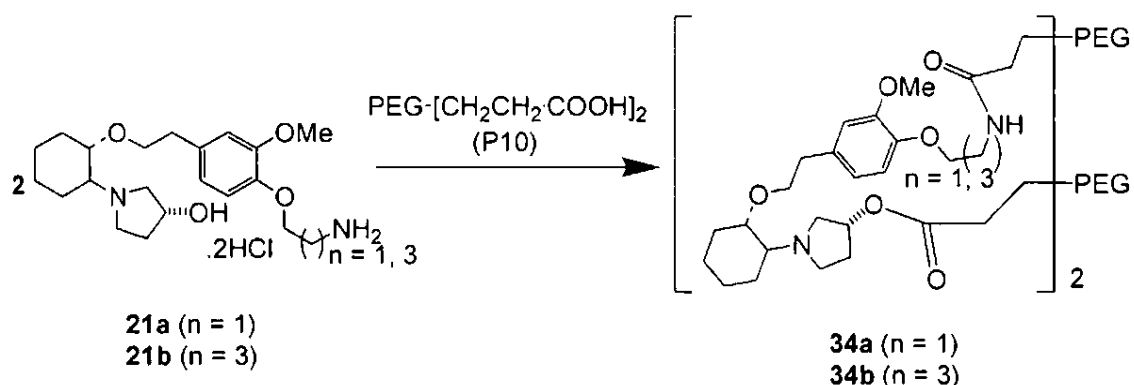
【0 2 3 0】

(実施例 P 1 8)

(誘導した化合物 A (2 1 A, B) および過剰の (P 1 0) からのジ-PEG-二化合物 A 誘導体 (3 4 A, B) の合成) (PEG-(コハク酸)<sub>2</sub> MW 1 0 K)

【0 2 3 1】

【化 1 1 4】



30

40

代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中の過剰のPEGリンカー（P 1 0）の溶液に誘導した化合物 A (2 1 a, b) およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体 (3 4 a, b) の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、(3 4 a, b) を得ることができる。

【0 2 3 2】

(実施例 P 1 9)

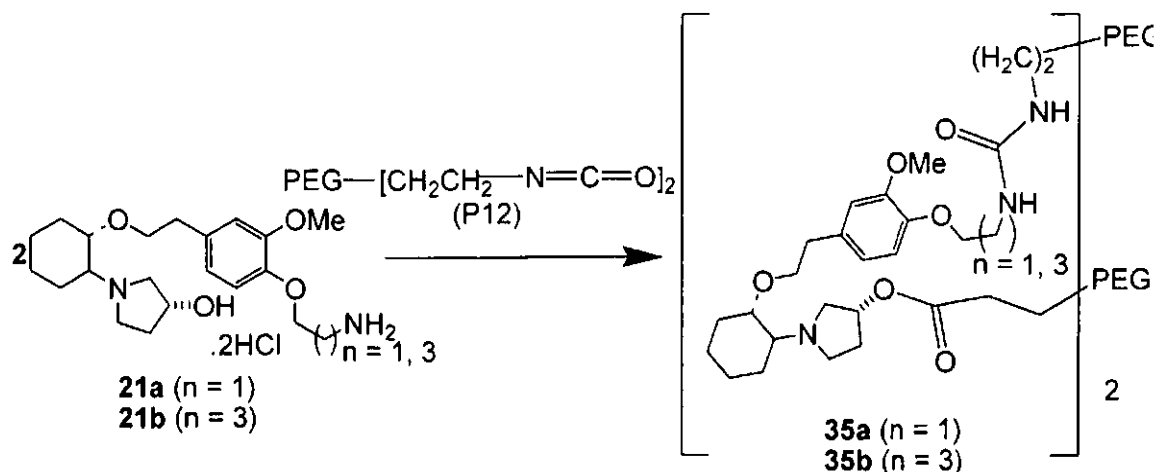
(誘導した化合物 A (2 1 A, B) および (P 1 2) からのジ-PEG-二化合物 A 誘

50

導体 (35 A, B) の合成) (PEG-(イソシアネート)<sub>2</sub> MW 10K)

【0233】

【化115】



代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中の過剰のPEGリンカー（P12）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（35a, b）の沈殿を行うことができる。混合物を約-20℃にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、（35a, b）を得ることができる。

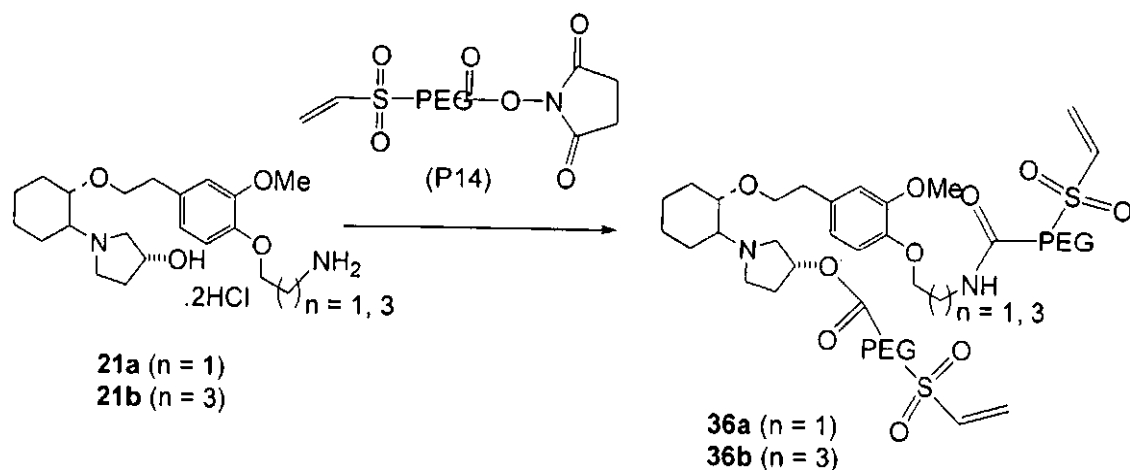
【0234】

（実施例P20）

（誘導した化合物A（21A, B）および（P14）からのジ-PEG-チオール反応性誘導体（36A, B）の合成）(NHS ビニルスルホネート NHS PEG VS)

【0235】

【化116】



代表的な反応において、適当な溶媒（例えば、無水CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>）中の過剰のPEGリンカー（P14）の溶液に誘導した化合物A（21a, b）およびEt<sub>3</sub>Nを加えることができ、混合物を周囲温度にて12時間攪拌することができる。次いで、エチルエーテルを攪拌しながら反応溶液に加えて、PEG誘導体（36a, b）の沈殿を行うことができ

る。混合物を約 $-20^{\circ}\text{C}$ にて約12時間貯蔵することができ、粗製固形物を濾過によって収集することができる。生成物を再結晶によってさらに精製して、(36a, b)を得ることができる。

#### 【0236】

(D. さらに薬物部分に結合体化されたイオンチャネル調節化合物)

このセクションにおける記載は、一般には、イオンチャネル調節化合物、特に、式(I)、(IA)または(IX)の化合物および化合物A、ならびに(本明細書において「薬物結合体」として既知)さらなる薬物基の薬物結合体に関する。一般には、本明細書中に記載される薬物結合体は、イオンチャネル調節化合物および少なくとも1つのさらなる薬物部分を含み、ここで、さらなる薬物基は、直接的にか、またはリンカーを介してイオンチャネル調節化合物に結合され、ここで、イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分は、同一または異なる生物学的効果および/または治療的効果を示し得る。例えば、式(I)、(IA)または(IX)のイオンチャネル調節化合物および化合物Aを、心血管剤、 $\beta$ ブロッカー、ACEインヒビター、抗高血圧剤、利尿剤、抗精神病薬、抗凝固剤(抗血小板)、抗鬱剤、イノトロプ(inotrope)、Ca増感剤、Caチャネルブロッキング剤、アドレナリン作動性ブロッキング剤、アンジオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、キサンチンオキシダーゼインヒビター(XOI)、心房ナトリウム排泄増加性ペプチド(ANP)のようなナトリウム排泄増加性ペプチド、代謝モジュレーター、脂質/コレステロール調節剤、抗炎症剤、血管拡張剤、抗痙攣剤、抗酸化剤、抗脂質剤、ジギタリスグリコシド、速度制御薬物、抗ヒスタミン剤、鎮痙剤、抗生物質、拒絶薬物、免疫モジュレーター、化学療法剤、および抗不整脈剤のようなさらなる薬物部分に結合体化させることができる。さらなる薬物部分のイオンチャネル調節化合物への結合体化は、(さらなる薬物部分からイオンチャネル調節化合物への直接的結合を介して)直接的に、あるいは限定されるものではないが、以下の「リンカー」セクションにおいて記載されるリンカーを含むリンカーの使用によって行うことができる。薬物結合体は、少なくとも1つのさらなる薬物部分を含み、いくつかの変形においては、1を超えるさらなる薬物部分を含むことができる。1を超えるさらなる薬物部分が薬物結合体に存在する場合、さらなる薬物部分は、同一であっても異なってもよいが、あるいは同様または異なる生物学的活性を呈してもよい。1つの変形において、さらなる薬物部分：イオンチャネル調節化合物の2：1モル比にてイオンチャネル調節化合物および1を超えるさらなる薬物部分を含む薬物結合体が提供され；なお別の変形において、このモル比は約2：1～約5：1であり；なおさらなる別の変形において、このモル比は約5：1～約10：1であり；なおさらなる変形において、このモル比は10：1よりも大きい。

#### 【0237】

また、本明細書中において、イオンチャネル調節化合物をさらなる薬物基に結合させるための方法が提供される。不整脈および/または高血圧のような他の状態の処置および/または予防でのそれらの使用のような、上記結合体の治療的使用のための方法も記載される。

#### 【0238】

いずれのイオンチャネル調節化合物もさらなる薬物部分に結合させて、その薬物結合体を提供することができる。薬物結合体で用いられるイオンチャネル調節化合物は、イオンチャネル活性を増加または減少させることができる。いくつかの例において、イオンチャネル調節化合物は、不整脈の処置で用いることができる。なお他の例において、イオンチャネル調節化合物は、心房細動の処置で用いることができる。薬物結合体で用いられる具体的なイオンチャネル調節化合物は、上記した、式(I)、(IA)、(IX)の化合物および化合物Aのような本特許を通じて記載される。

#### 【0239】

1つの変形において、上記した式(I)の化合物が、薬物結合体で用いられ、ここで、式(I)の化合物は、さらなる薬物部分に対する結合での式(I)の化合物のいずれかの原子価の置換によって、さらなる薬物部分またはリンカーに、あるいはさらなる薬物部分

に次に結合したリンカーに結合される。

【0240】

別の変形において、上記した式 (I A) の化合物が薬物結合体で用いられ、ここで、式 (I A) の化合物は、さらなる薬物部分に対する結合での式 (I A) の化合物のいずれかの原子価の置換によってさらなる薬物部分またはリンカーに、あるいはさらなる薬物基に次に結合したリンカーに結合される。1つの例において、薬物結合体が提供され、ここで、式 (I A) の化合物は、さらなる薬物基に対する結合での

【0241】

【化117】



部分における水素によって占められる原子価の置換によってさらなる薬物部分に、あるいはさらなる薬物基に次に結合したリンカーに結合される。

【0242】

もう別の変形において、上記した式 (I X) の化合物が薬物結合体で用いられ、ここで、式 (I X) の化合物は、さらなる薬物部分に対する結合での式 (I X) の化合物のいずれかの原子価の置換によってさらなる薬物基またはリンカーに、あるいは次にさらなる薬物基に結合したリンカーに結合される。

【0243】

別の変形において、上記した化合物 A が薬物結合体で用いられ、ここで、化合物 A は、さらなる薬物基に対する結合での化合物 A のいずれかの原子価の置換によってさらなる薬物部分またはリンカーに、または次にさらなる薬物部分に結合したリンカーに結合される。1つの変形において、化合物 A は、さらなる薬物部分に対する結合での

【0244】

【化118】



部分における水素によって占められる原子価の置換によってさらなる薬物部分に結合される。

【0245】

さらなる薬物基の、式 (I)、(I A) および (I X) の化合物、および化合物 A への結合体の本明細書での表示は、本発明の範囲を限定することは意図されない。さらなる薬物部分は、所定の化合物のいずれかの原子価の置換によって分子の残りに結合され得ることが理解される。

【0246】

(イオンチャネル調節化合物上のさらなる薬物部分結合部位)

もしイオンチャネル調節化合物が薬物結合体を形成するように修飾されれば、イオンチャネル調節化合物の少なくとも1つの原子価はさらなる薬物部分に対する結合で、あるいはさらなる薬物部分に結合したリンカーに対する結合で置換される。すなわち、原子、電子の孤立対、または空の軌道によって占められたイオンチャネル調節化合物のいずれの原子価も、さらなる薬物部分に対する結合、あるいはさらなる薬物部分に結合したリンカーに対する結合で置換することができる。

【0247】

さらなる薬物部分またはリンカーは、一般には、このような結合を可能とするイオンチャネル調節化合物上のいずれかの部位においてイオンチャネル調節化合物に結合させることができる。

【0248】

1つのバージョンにおいて、イオンチャネル調節化合物上の官能基を、さらなる薬物部分またはリンカーに対する結合部位として用いることができる。結合部位は分析可能な化学によって修飾して、さらなる薬物部分またはリンカーの結合を容易とすることができる

10

20

30

40

50

。この修飾は、第一の官能基の第二のまたはさらなる官能基への変換であってよく、ここで、この第二のまたはさらなる官能基は、さらなる薬物部分またはリンカーに対する結合部位として用いられる。結合部位はリンカーまたはさらなる薬物部分上の官能基と反応して、イオンチャネル調節化合物をさらなる薬物部分またはリンカーに結合させる連結結合を形成することができる。イオンチャネル調節化合物上の結合部位は、典型的には、付加または置換反応を受けるのに十分に反応性である。さらなる薬物部分またはリンカーの結合を容易とするのに用いることができる官能基の例は、限定されるものではないが、アミノ、ヒドロキシル、メルカプト、カルボキシ、アルケニル、ニトリル、アリル、ビニル、アミド、ハロ、尿素、オキシラニル、アジリジニル、オキサゾリニル、イミダゾリニル、スルホナト、ホスホナト、ビピリジンおよびイソシアナト基を含む。

10

#### 【0249】

結合体を合成において、さらなる薬物部分のイオンチャネル調節化合物への結合は段階的様式で起こり得る。すなわち、結合は、インタクトなイオンチャネル調節化合物で出発して順次の反応工程で行うことができる。段階的合成は、イオンチャネル調節化合物のリンカーへの第一の結合、およびイオンチャネル調節化合物／リンカー複合体のさらなる薬物部分への第二の結合を含むことができる。これらの工程は、例えば、まずさらなる薬物部分をリンカーに結合させ、次いで、さらなる薬物部分／リンカー複合体をイオンチャネル調節化合物に結合させることによって変更することができる。段階的合成は、単一の反応、あるいはそれによりさらなる薬物部分が無傷イオンチャネル調節化合物に直接会合する一連の反応であり得る。さらなる薬物部分のイオンチャネル調節化合物への結合は、さらなる薬物部分の直接的結合によって、あるいはリンカーの使用によって、イオンチャネル調節化合物それ自体の合成の間に行うこともできる。合成は「ワンポット手法」であってよく、あるいは一連の異なる合成工程を行うことができ、ここで、中間体化合物が反応媒体から単離され、精製され、抽出され、結晶化され、またはそうでなければ取り出される。

20

#### 【0250】

さらなる薬物部分をイオンチャネル調節化合物に結合させる合成プロトコルは、イオンチャネル調節化合物の性質、さらなる薬物部分の性質、およびリンカーの所望の使用に依存するであろう。具体的なプロトコルは、結合体化合物の選択に際して当業者によって容易に認識されるであろう。

30

#### 【0251】

一般に、さらなる薬物部分またはリンカーは、2つの相補的官能基を反応させ、それにより、連結結合を形成することによってイオンチャネル調節化合物に結合され、ここで、第一の官能基はさらなる薬物部分またはリンカーに存在し、およびここで、第二の官能基はイオンチャネル調節化合物に存在する。イオンチャネル調節化合物およびさらなる基またはリンカー上の相補的反応性官能基は当業者によって容易に認識される。相補的反応性官能基の例は、限定されるものではないが、「相補的反応性官能基」と題された以下の表1に示されたものを含む。以下のこの表中の第一または第二の官能基は、上記の1つが第一の官能基を含み、もう1つが相補的 second の官能基を含む限り、イオンチャネル調節化合物に、またはさらなる薬物部分またはリンカーに存在させることができる。これらおよび他の官能基はイオンチャネル調節化合物、さらなる薬物部分またはリンカーに存在させることができ、あるいは公知の合成技術を用いて上記のいずれかに導入することができる。例えば、「Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations」, Richard C. Larock, Wiley-VCH: 1999または「March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure」, Jerry March & Michael Smith, John Wiley & Sons Inc: 2001参照。

40

#### 【0252】

50

## 【化 1 1 9】

表 1: 相補的反応性官能基

| 第一の反応基     | 第二の反応基                    | 形成される連結結合         |
|------------|---------------------------|-------------------|
| ヒドロキシル     | イソシアナート                   | ウレタン              |
| アミン        | エポキシド                     | $\beta$ -ヒドロキシアミン |
| ハロゲン化スルホニル | アミン                       | スルホンアミド           |
| カルボン酸      | アミン                       | アミド               |
| ヒドロキシル     | アルキル / ハロゲン化アリール          | エーテル              |
| アルデヒド      | アミン / NaCNBH <sub>4</sub> | アミン               |
| ケトン        | アミン / NaCNBH <sub>4</sub> | アミン               |
| アミン        | イソシアナート                   | 尿素                |
| アミン        | NHS-エステル                  | アミド               |

イオンチャネル調節化合物上の種々の官能基は、リンカーまたはさらなる薬物部分の結合を容易とするように修飾することができる。例えば、イオンチャネル調節化合物上のヒドロキシル基を結合を容易とするように修飾することができる。修飾されたヒドロキシル基は、ヒドロキシシクロアルキルまたはヒドロキシヘテロシクロアルキル環のような、イオンチャネル調節化合物のより大きな構造的特徴の一部とすることができる。いくつかの変形において、修飾されたヒドロキシル基は3-ヒドロキシル-ピロリジニル部分のヒドロキシル部分である。いくつかの変形において、アルコキシ基は結合を容易とするように修飾される。修飾されたアルキル基はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基であり得る。いくつかの変形において、修飾されたアルコキシ基はメトキシである。修飾されたアルコキシ基は、アルコキシアリール、アルコキシフェニルまたは上記の置換された誘導体のいずれか1つのアルコキシ基のような、イオンチャネル調節化合物のより大きな構造的特徴の一部であり得る。いくつかの変形において、修飾されたアルコキシ基は置換されたまたは置換されていないメトキシベンゼン基のメトキシ基である。修飾されたアルコキシ基はイオンチャネル調節化合物上の3, 4-ジメトキシベンゼン基の4-メトキシ基であり得る。

## 【0 2 5 3】

(薬物結合体のための連結結合)

イオンチャネル調節化合物上の官能基がリンカーまたはさらなる薬物部分上の相補的官能基と反応する場合、連結結合が形成される。イオンチャネル調節化合物およびリンカーまたはさらなる薬物部分の間で形成される結合は、イオンチャネル調節化合物上の結合部位として用いられる官能基、およびリンカーまたはさらなる基上の相補的官能基に依存する。いくつかの変形において、連結結合は切断可能な共有結合である。切断可能な共有結合は、通常、酵素的または加水分解的切断によって切断される。いくつかの変形において、イオンチャネル調節化合物上の官能基、およびリンカーまたはさらなる薬物部分上の相補的官能基の間の反応は、上記した表1にリストした連結結合を形成する。1つの変形において、連結結合はアミド、カーバメート、カーボネート、尿素、ジスルフィド、スルホンアミド、スルホネート、チオスルホネート、チオエーテル、チオエステル、エーテル、エステル、およびアミン結合から選択することができる。別の変形において、連結結合はエステル、エーテル、またはアミド結合から選択される。別の変形において、ウレタン結合が形成される。典型的には、イオンチャネル調節化合物およびリンカーまたはさらなる部分の間に形成させる結合は切断可能である。

## 【0 2 5 4】

(薬物結合体についてのさらなる薬物部分)

イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分の薬物結合体は、さらなる薬物部分としていずれの薬物部分を含むこともできる。さらなる薬物部分は、イオンチャネル調節化合物と縦並びに処方することができる薬物であり得る。本明細書中で用いる「さらなる薬物部分」は全薬物であり得るか、あるいはさらなる薬物のいずれかの部分であり得、ここで、さらなる薬物の部分はそのファルマコフォアを含有する。さらなる薬物部分の例は心血管剤、βブロッカー、ACEインヒビター、抗高血圧剤、利尿剤、抗精神病剤、抗凝固剤（抗血小板）、抗鬱剤、イノトロプ、Ca増感剤、Caチャネルブロッカー、アドレナリン作動性ブロッキング剤、アンジオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、キサンチンオキシダーゼインヒビター（XOI）、心房ナトリウム利尿性ペプチド（ANP）のようなナトリウム利尿性ペプチド、代謝モジュレーター、脂質／コレステロール調節剤、抗炎症剤、血管拡張剤、抗痙攣剤、抗酸化剤、抗脂質剤、ジギタリスグリコシド、速度制御薬物、抗ヒスタミン、抗鎮痙剤、抗生物質、抗拒絶薬物、免疫モジュレーター、化学療法剤、および抗不整脈剤のような薬物部分を含む。

10

#### 【0255】

（薬物結合体のためのリンカー）

イオンチャネル調節化合物のさらなる薬物部分への結合は、1つまたは複数のリンカー、コネクターおよび／またはスペーサー基を使用することができる。これらの基は集合的に「リンカー」と言われる。リンカーをスペーサー分子として用いて、イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分の間の分離を作り出し、および／または望まない立体的相互作用を回避することができる。空間的分離は結合体の修飾された、増強されたまたは最適機能で望ましいであろう。リンカーは結合体の調製または使用を容易とすることもできる。

20

#### 【0256】

リンカーは天然において主として疎水性であってよく、あるいは主として天然で親水性であってよく、かくして、結合体の総じての疎水性または親水性に寄与することができる。単一のリンカーは疎水性領域および親水性領域を共に含むこともできる。

#### 【0257】

リンカーは切断可能または切断不能であってよい。切断可能なリンカーは、限定されるものではないが、酵素的、非酵素的または加水分解的切断を介する切断を含めて、インビボまたはエキソビボで切断することができるイオンチャネル調節化合物に対する連結結合を含み、またはこの連結結合を形成するであろう。切断可能なリンカーの例は、イオンチャネル調節化合物への結合に際してエステル結合を含み、またはエステル結合を形成するであろう。1つのバージョンにおいて、薬物結合体は、イオンチャネル調節化合物およびリンカーの間のエステルまたはアミド連結結合を形成するリンカーを含む。

30

#### 【0258】

リンカーを含む薬物結合体を合成するにおいて、少なくとも2つの官能基、1つはイオンチャネル調節化合物へのリンカーの結合用のもの、および1つはさらなる薬物部分へのリンカーの結合用のもの、を有するリンカーを使用するのが有用であろう。リンカーの官能基は、通常、イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分上の官能基を補充するように選択されるであろう。1つのバージョンにおいて、薬物結合体は二官能性リンカー分子を含む。二官能性リンカー分子は2つの反応性末端を有し、その1つはイオンチャネル調節化合物に対する連結で利用でき、その1つはさらなる薬物部分への連結で利用できる。反応性末端の官能基は同一または異なっても良い。適当な二官能性リンカーは、米国公開特許出願US2003/0044845（Jenkinsら）によってのみならず広く報告されている。

40

#### 【0259】

リンカーは、限定されるものではないが、二官能性リンカー、ヘテロ二官能性リンカーおよび／または多官能性リンカーから選択することができる。本明細書中で用いるように、「ヘテロ二官能性リンカー」は、イオンチャネル調節化合物のさらなる薬物部分へのより選択的結合体化で用いることができる2つの異なる官能基（例えば、SIA P、S

50

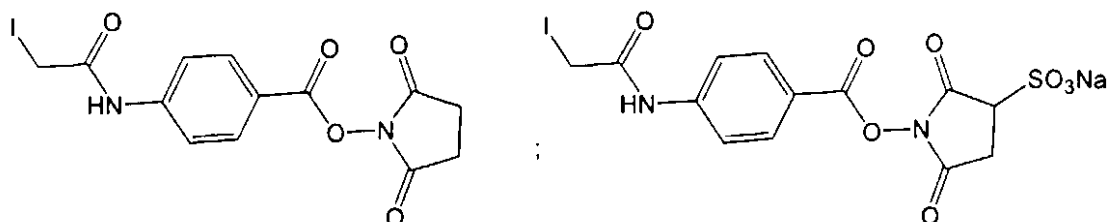
PDP等)を持つリンカーである。本明細書中で用いるように、「多官能性リンカー」は、2を超える官能基(ホモまたはヘテロ)を持つリンカーであって、これを用いて、イオンチャネル調節化合物を2以上のさらなる薬物部分に連結させることができる。リンカーの商業的および非商業的例は以下に、および実験セクションに記載される。

#### 【0260】

商業的に入手可能なヘテロ二官能性リンカーはInterchimまたはNektar Therapeuticsから入手することができ、限定されるものではないが、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネートおよびNHS-PEGビニルスルホンを含む。チオール反応性リンカーはBiotium, Inc. から入手可能である。二官能性リンカーは、限定されるものではないが、アミン反応性リンカー、チオール反応性リンカー、あるいはアミンおよびチオール反応性リンカー双方を含む。アミン反応性とは、リンカーが、アミン基を含む化合物(イオンチャネル調節化合物またはさらなる薬物部分)とで連結結合を形成できる官能基を含むことを意味する。チオール反応性とは、リンカーが、チオール部分を含む化合物(イオンチャネル調節化合物またはさらなる薬物部分)とで連結結合を形成できる官能基を含むことを意味する。アミノおよびチオール両反応性とは、リンカーが、少なくとも1つのチオール反応性基および少なくとも1つのアミノ反応性基を含むことができる。チオール反応性である官能基はブロモアセチルおよびヨードアセチルのようなハロアセチルおよびマレイミドを含む。アミノおよびチオール両反応性であるリンカーの例はN-スクシンイミジル(4-ヨードアセチル)アミノベンゾエート(SIAB)であり、これは、アミン反応性およびスルフヒドリル反応性末端を有する。SIABのNHSエステルは、アミン含有分子にカップリングして、安定なアミド連結を形成することができる。ヨードアセチル基は安定なチオエーテル結合を作り出す。SIABは水不溶性であって、それは、水性反応媒体への付加に先立って、(DMFおよびDMFのような)有機溶媒にまず溶解されなければならない。あるいは、SIABのような水不溶性リンカーの水溶性誘導体は、水不溶性リンカーのスルホネート塩誘導体によって提供されるように、水溶性官能基の水不溶性リンカーへの結合によって提供することができる。1つの変形において、二官能性リンカーはアルキレン単位によって分離された2つのカルボン酸部分を含み、ここで、カルボン酸基のいずれか、または双方は、所望により、N-コハク酸エステル誘導体を含めたエステルに変換することができる。例示的な二官能性リンカーは、限定されるものではないが、コハク酸、セバチン酸ビス(N-スクシンイミジル)エステル、ピメリン酸、β-アラニンおよびSigma-Aldrichからの1,4-ジオイソシアナトブタン、および以下の図面に示すリンカーを含む。

#### 【0261】

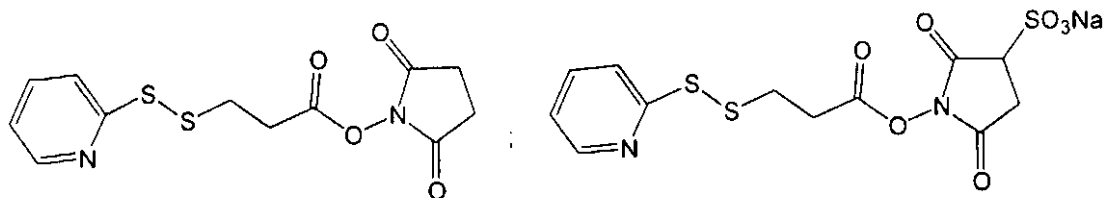
#### 【化120】



SIAB: スクシンイミジル-4-ヨードアセチル-アミノベンゾエート または その水溶性スルホン酸塩。

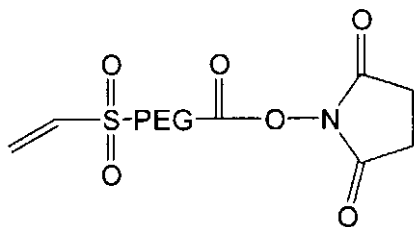
#### 【0262】

【化 1 2 1】

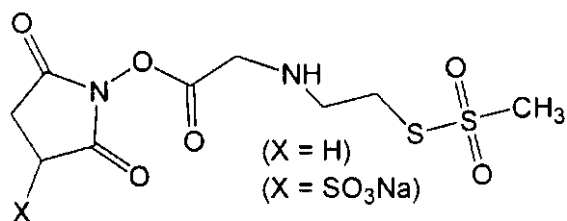


SPDP: *N*-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート または その水溶性スルホン酸塩。

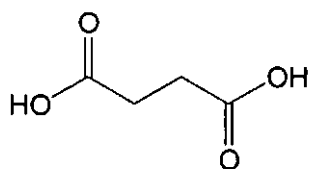
10



NHS ビニルスルホン (NHS PEG VS)

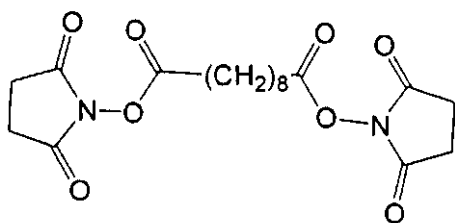


20



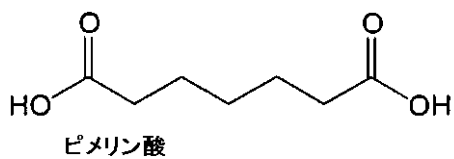
コハク酸

30



セバシン酸 ビス (*N*-スクシンイミジル) エステル

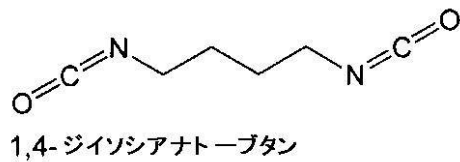
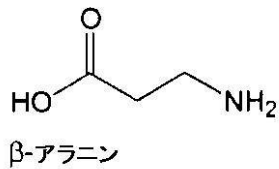
40



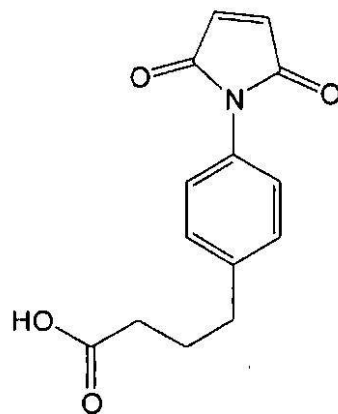
ピメリン酸

【 0 2 6 3】

## 【化 1 2 2】



10



20

4-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロピロール-1-イル)フェニル]酪酸

イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分を含む具体的な薬物結合体を本明細書中で提供する。例えば、上記した式 (I)、(IA)、(IX) のイオンチャネル調節化合物、および化合物 A を含む薬物結合体が提供される。

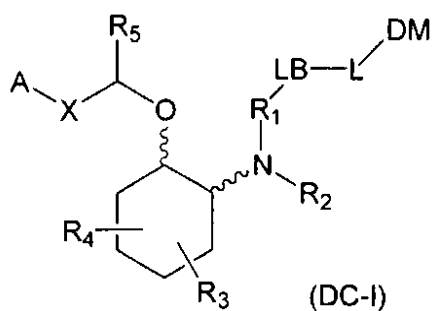
30

## 【0264】

1 つの変形において、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、およびその混合物を含めた、式 (I) の薬物結合体化合物 (DC-I)、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供される：

## 【0265】

## 【化 1 2 3】



40

ここで、

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、独立して、水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルコキシアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>8</sub> ヒドロキシアルキル、および C<sub>7</sub> - C<sub>12</sub> アラルキルから選択され；あ

50

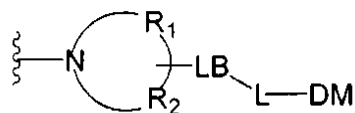
るいは

$R_1$  および  $R_2$  は、独立して、 $C_3 - C_8$  アルコシアルキル、 $C_1 - C_8$  ヒドロキシアルキル、および  $C_7 - C_{12}$  アラルキルから選択され；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は式 (DC-I) においてそれらが直接結合した窒素原子と一緒にあって、式 (DC-II-Z) :

【0266】

【化124】



(DC-II-Z)

10

によって示される環を形成し、

ここで、式 (DC-II-Z) 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 3～9 のさらなる環原子で形成され；ここで、いずれかの 2 つの隣接する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、およびここで、さらなる炭素環原子のいずれかの 1 つまたは複数が水素、ヒドロキシ、 $C_1 - C_3$  ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2 - C_4$  アシル、 $C_1 - C_3$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アルキルカルボキシ、 $C_1 - C_3$  アルコキシ、 $C_1 - C_{20}$  アルカノイルオキシから選択される 1 または 2 の置換基で置換されていてもよく、あるいは酸素および硫黄から選択される 1 または 2 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ように置換することができ；いずれかの 2 つの隣接するさらなる炭素環原子は  $C_3 - C_8$  炭素環に縮合させることができ、および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、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_2 - C_4$  アシル、 $C_2 - C_4$  ヒドロキシアルキル、および  $C_3 - C_8$  アルコキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく、あるいは

20

$R_1$  および  $R_2$  は式 (DC-I) においてそれらが直接結合した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の環系を形成することができ、ここで、この二環の環は  $-LB-L-DM$  で置換されており；

30

LB は連結基であり；

L は任意のリンカーであり；

DM はさらなる薬物部分であり；

$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、3-、4-、5-または 6-位置において式 (DC-I) に示す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、 $R_3$  および  $R_4$  が共に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 または 2 のヘテロ原子を含有するスピロ 5 または 6 員複素環と一緒に形成してもよく；

X、Y、 $R_5$ 、 $R_6$ 、 $R_{14}$  および A は式 (I) の化合物について上記した通りである。

40

【0267】

本発明の目的では、 $-LB-L-DM$  基は、式 (I) の化合物のいずれかの原子価の置換によって、式 (DC-I) の化合物を調製して式 (I) の化合物に結合することができ、および  $-LB-L-DM$  基を持つここに示す具体的な式は説明目的のためだけのものであり、本発明の範囲に対して制限を設ける意図はないことが理解される。

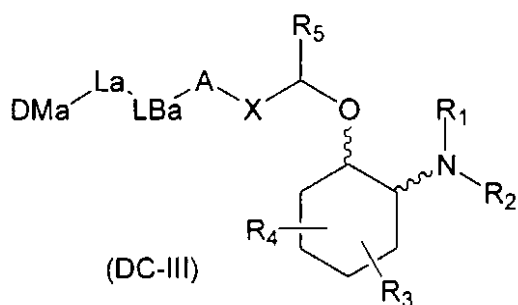
【0268】

別の局面において、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、およびその混合物を含めた、式 (I) の化合物の他の薬物結合体 (DC-II-I)、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供される；

50

【0269】

【化125】



10

ここで、

Xは直接的結合、 $-C(R_6, R_{11})-Y-$ および $-C(R_{13})=CH-$ から選択され；

Yは直接的結合、O、Sおよび $C_1-C_6$ アルキレンから選択され；

$R_{13}$ は水素、 $C_1-C_6$ 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；

$R_1$ および $R_2$ は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ アルコキシアルキル、 $C_1-C_8$ ヒドロキシアルキル、および $C_7-C_{12}$ アラルキルから選択され；あるいは

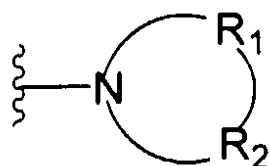
20

$R_1$ および $R_2$ は、独立して、 $C_3-C_8$ アルコキシアルキル、 $C_1-C_8$ ヒドロキシアルキル、および $C_7-C_{12}$ アラルキルから選択され；あるいは

$R_1$ および $R_2$ は、式(DC-III)においてそれらが直接結合する窒素原子と一緒にあって、式(II)：

【0270】

【化126】



(II)

30

によって示される環を形成し、

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3～9のさらなる環原子で形成され；ここで、いずれかの2つの隣接する環原子は単結合または二重結合によって一緒に連結でき、およびここで、さらなる炭素環原子のいずれかの1つまたは複数水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_3$ ヒドロキシアルキル、オキソ、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$ アルコキシ、 $C_1-C_{20}$ アルカノイルオキシから選択される1または2の置換基で置換されていてもよく、あるいは酸素および硫黄から選択される1または2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ように置換することができ；およびいずれかの2つの隣接するさらなる炭素環原子は $C_3-C_8$ 炭素環に縮合することができ、およびさらなる窒素環原子のいずれかの1つまたは複数水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_2-C_4$ ヒドロキシアルキル、および $C_3-C_8$ アルコキシアルキルから選択される置換基で置換されていてもよく；あるいは

40

$R_1$ および $R_2$ は式(DC-III)においてそれらが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

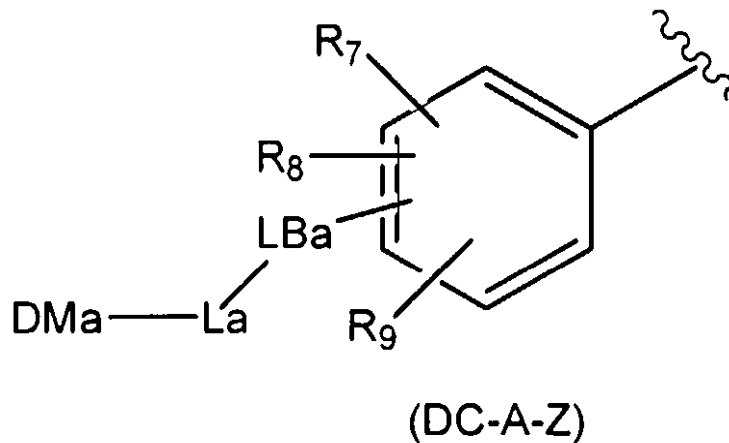
50

〕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することができ；

Aは式(DC-A-Z)：

【0271】

【化127】



10

から選択され、

20

ここで、 $R_7$  および  $R_9$  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から選択され、

ここで、 $R_8$  はヒドロキシ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであり；

$LBa$  は連結基であり；

$La$  は任意のリンカーで有り；および

$DMa$  はさらなる薬物部分である。

【0272】

本発明の目的では、 $-LBa-La-DMa$  基は式(I)の化合物のいずれかの原子価の置換によって式(I)の化合物に結合して、式(DC-III)の化合物を調製することができ、および $-LBa-La-DMa$  基を持つここに示した具体的な式は説明目的のためであり、本発明の範囲に対して制限を設ける意図ではないと理解される。

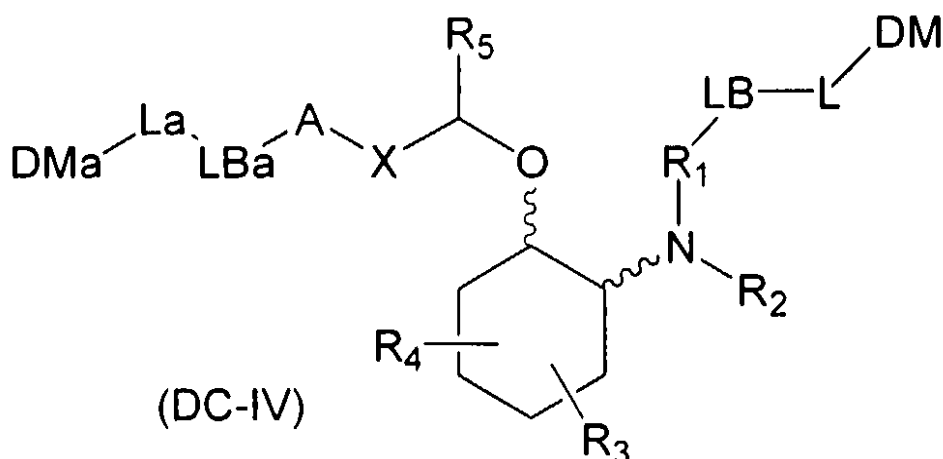
30

【0273】

別の局面において、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、およびその混合物を含めた、式(I)の化合物の薬物結合体(DC-IV)またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩が提供される：

【0274】

【化 1 2 8】



10

ここで、

Xは直接的結合、 $-C(R_6, R_{14})-Y-$ および $-C(R_{13})=CH-$ から選択され；

Yは直接的結合、O、Sおよび $C_1-C_4$ アルキレンから選択され；

20

$R_{13}$ は水素、 $C_1-C_6$ 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；

$R_1$ および $R_2$ は、独立して、水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_3-C_8$ アルコシアルキル、 $C_1-C_8$ ヒドロシアルキル、および $C_7-C_{12}$ アラルキルから選択され；あるいは

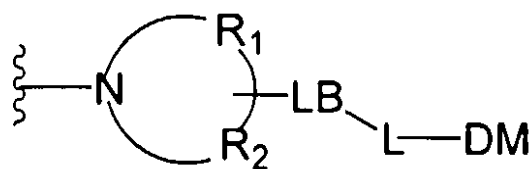
$R_1$ および $R_2$ は、独立して、 $C_3-C_8$ アルコシアルキル、 $C_1-C_8$ ヒドロシアルキル、および $C_7-C_{12}$ アラルキルから選択され；あるいは

$R_1$ および $R_2$ は式(DC-I V)においてそれらが直接結合した窒素原子と一緒にあって、式(DC-I I-Z)：

【0 2 7 5】

30

【化 1 2 9】



(DC-II-Z)

によって示される環を形成し、

40

ここで、式(DC-I I-Z)の環は、示された窒素並びに炭素、窒素、酸素および硫黄から独立して選択さえる3~9のさらなる環原子で形成され；ここで、いずれかの2つの隣接する環原子は単結合または二重結合によって一緒に連結でき、およびここで、さらなる炭素環原子のいずれかの1つまたは複数水素、ヒドロキシ、 $C_1-C_3$ ヒドロシアルキル、オキソ、 $C_2-C_4$ アシル、 $C_1-C_3$ アルキル、 $C_2-C_4$ アルキルカルボキシ、 $C_1-C_3$ アルコキシ、 $C_1-C_{20}$ アルカノイルオキシから選択される1または2の置換基で置換されていてよく、あるいは酸素および硫黄から選択される1または2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ように置換でき；およびいずれかの2つの隣接するさらなる炭素環原子は $C_3-C_8$ 炭素環に縮合でき、およびさらなる窒素環原子のいずれかの1つまたは複数水素、 $C_1-C_6$ アルキル、 $C_2-C_4$

50

アシル、 $C_2-C_4$  ヒドロキシアシルおよび  $C_3-C_8$  アルコキシアシルから選択される置換基で置換されていてもよく；あるいは

$R_1$  および  $R_2$  は式 (DC-I V) においてそれらが直接結合した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の環系を形成でき、ここで、この二環の環は  $-LB-L-DM$  で置換され；

$LB$  は連結結合であり；

$L$  は任意のリンカーであり；

$DM$  はさらなる薬物部分であり；

10

$R_3$  および  $R_4$  は、独立して、3-、4-、5-または6-位置において式 (DC-I V) に示されたシクロヘキサン環に独立して結合し、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、 $R_3$  および  $R_4$  が共に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または2のヘテロ原子を含有するスピロ5または6員複素環と一緒に形成でき；

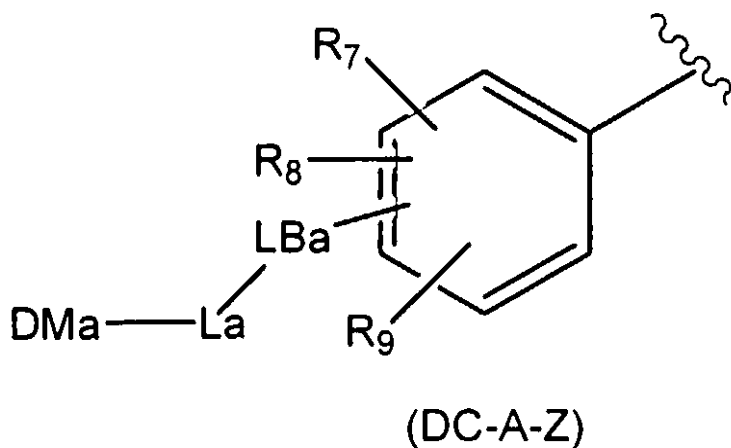
$R_5$ 、 $R_6$  および  $R_{14}$  は、独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキル、アリールおよびベンジルから選択され、あるいは  $R_6$  および  $R_{14}$  は、それらが結合する炭素と一緒にあって、スピロ  $C_3-C_5$  シクロアルキルを形成でき；

$A$  は式 (DC-A-Z)：

【0276】

20

【化130】



30

から選択され、

ここで、 $R_7$  および  $R_9$  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から選択され、

ここで、 $R_8$  はヒドロキシ、ヒドロキシメチルまたはカルボキシであり；

40

$LBa$  は連結基であり；

$La$  は任意のリンカーであり；および

$DMa$  はさらなる薬物部分である。

【0277】

本発明の目的では、 $-LB-L-DM$  基および  $-LBa-La-DMa$  基は式 (I) の化合物のいずれかの原子価の置換によって式 (I) の化合物に結合して、式 (DC-I V) の化合物を調製でき、および  $-LB-L-DM$  および  $-LBa-La-DMa$  基を持つここに示した具体的な式は説明目的のためだけであり、本発明の範囲に対して制限を設ける意図はないと理解される。

【0278】

50

別の局面において、式 (DC-I)、(DC-III) および (DC-IV) のそのような薬物結合体を調製する方法は、反応スキーム DC-1 および以下の実施例セクションに示されるように提供される。該方法はリンカーを介してイオンチャネル調節化合物をさらなる薬物部分に結合体化することを含むことができる。以下のスキームは、一般には、本明細書中に記載された、式 (I)、(IA)、(IX) の化合物および化合物 A のような、アミノシクロアルキルエーテル基を含むイオンチャネル調節化合物に適用できる。以下のスキームにおいて、LB および LBa は、イオンチャネル調節化合物と二官能性リンカー／さらなる薬物部分複合体（すなわち、L-DM および La-DMa）との反応に際して形成できる連結結合を表す。

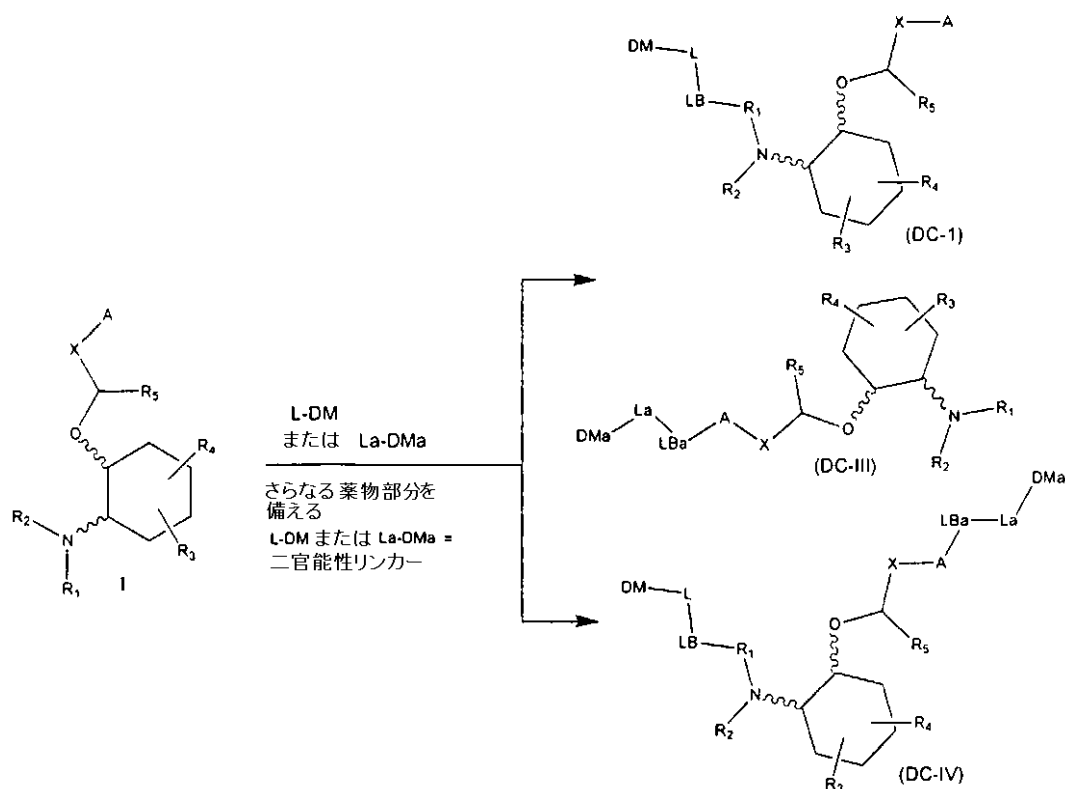
【0279】

(反応スキーム DC-1)

(アミノー連結 (DC-I)、芳香族ー連結 (DC-III) またはアミノおよび芳香族連結 (DC-IV) 薬物結合体アミノシクロアルキルエーテルの合成)

【0280】

【化131】



スキーム DC-1 はアミノー連結 (DC-I)、芳香族ー連結 (DC-III) またはアミノおよび芳香族連結 (DC-IV) 薬物結合体アミノシクロアルキルエーテルの合成を示す。

【0281】

式 (DC-I)、(DC-III) および (DC-IV) のアミノシクロアルキルエーテル化合物の薬物結合体の例、およびそれらの調製のための方法を以下の反応スキーム DC-2～DC-33 においてさらに説明する。反応スキームは、一般に、アミノシクロアルキルエーテル部分を含むイオンチャネル調節化合物に適用できる。

【0282】

商業的に入手可能なヘテロ二官能性リンカーは Interchim または Nektar Therapeutics から入手でき、限定されるものではないが、N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネートおよび NHS-PEG ビニルスルホンのような例を含む。チオール反応性リンカーは Biotium, Inc. から入手することもできる。セバチン酸ビス (N-スクシンイミジル) エステルおよびピメリン酸は

Sigma-Aldrichから得られる。

【0283】

代表的な反応において、2-(アミノエチル)メタンチオスルホネート臭化水素酸塩を適当な溶媒に溶解させ、N-ヒドロキシスクシンイミドブロモアセテートまたは所望により水溶性であってよいスルホネート誘導体と反応させて、チオール反応性ヘテロ二官能性リンカーまたは水溶性誘導体を形成する。得られたチオール反応性ヘテロ二官能性リンカーを単離し、標準的な仕上げ処理手法を用いて精製する。

【0284】

ヘテロ二官能性リンカーは、商業的に入手可能な出発物質から、当該分野で公知の標準的な方法によって合成することもできる。例えば、4-[4-(2,5-ジオキソ-2,5-ジヒドロピロール-1-イル)-フェニル]-酪酸は商業的に入手可能な4-(4-アミノフェニル)酪酸および無水マレイン酸から縮合される(例えば、Booth C. A. および Philp D. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 6987 および Rich D. H., Gesellchen P. D., Tong A., Cheung A., Buckner C. K. J. Med. Chem. 1975, 18, 1004)。

10

【0285】

1-ブromo-4-イソシアナト-ブタンは対応する4-イソシアナトブチルアミン臭化水素酸塩およびホスゲンまたはホスゲン等価物から合成することができる。

【0286】

20

以下の反応スキームおよび実施例で用いられるアミノシクロアルキルエーテル化合物は、本明細書中に記載される、式(I)、(IA)、(IX)の化合物または化合物Aである。

【0287】

ACEインヒビターの例はPCT公開特許出願WO-03104200に記載されており、抗高血圧剤はPCT公開特許出願WO-09403481に記載されており、選択的水利尿剤はPCT公開特許出願WO-00228412に記載されており、精神病障害のためのグリシン切断系インヒビター(GCS)化合物はPCT公開特許出願WO-00066110に記載されており、抗凝固剤化合物はEP-00884325に記載されており、抗鬱剤はPCT公開特許出願WO-03064374に記載されており、イノトロピック剤は米国特許第4859698号に記載されており、カルシウムチャネル増感剤はPCT公開特許出願WO-09819682に記載されており、キサンチンオキシダーゼインヒビターは日本国特許出願JP-2002105067に記載されており、ANPモジュレーターはPCT公開特許出願WO-09428901に記載されており、血管拡張剤はEP-00544620に記載されている。

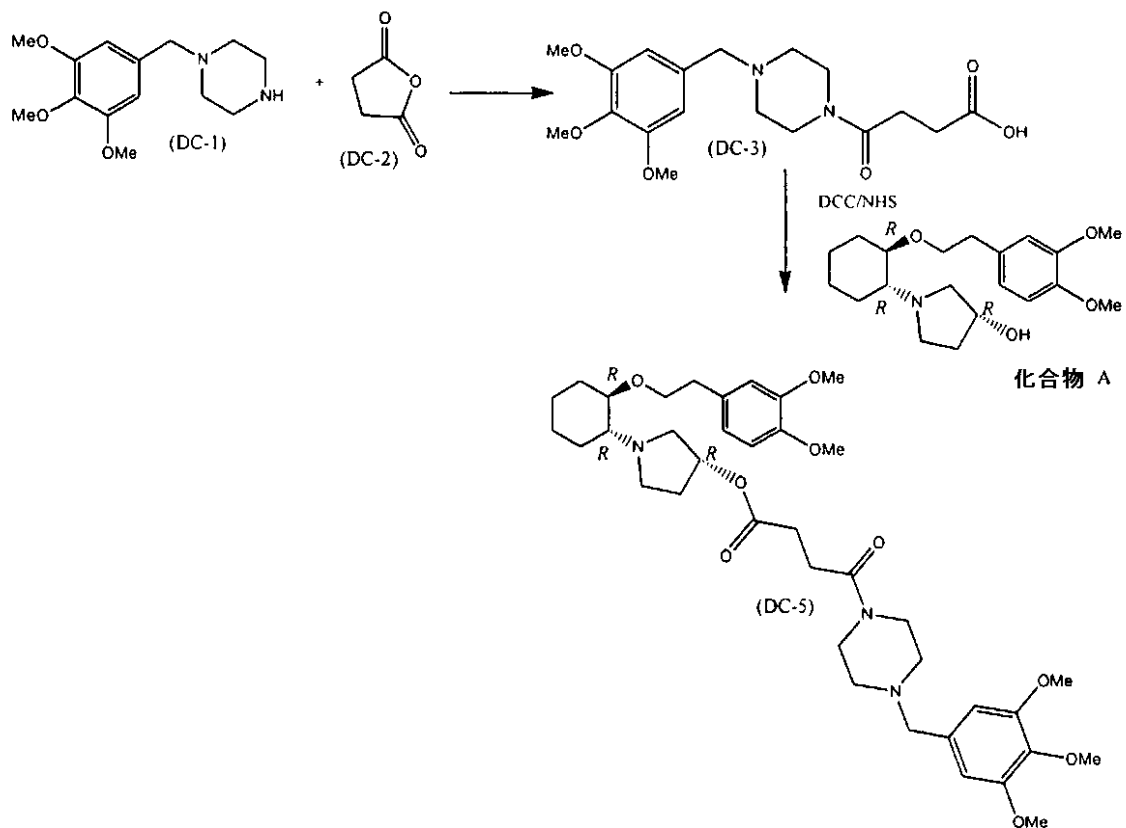
30

【0288】

(反応スキームDC-2)

【0289】

## 【化 1 3 2】



反応スキームDC-2は、トリメタジジン (DC-1) および (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 (化合物A) からの薬物結合体 (DC-5) の合成を示す。

## 【0290】

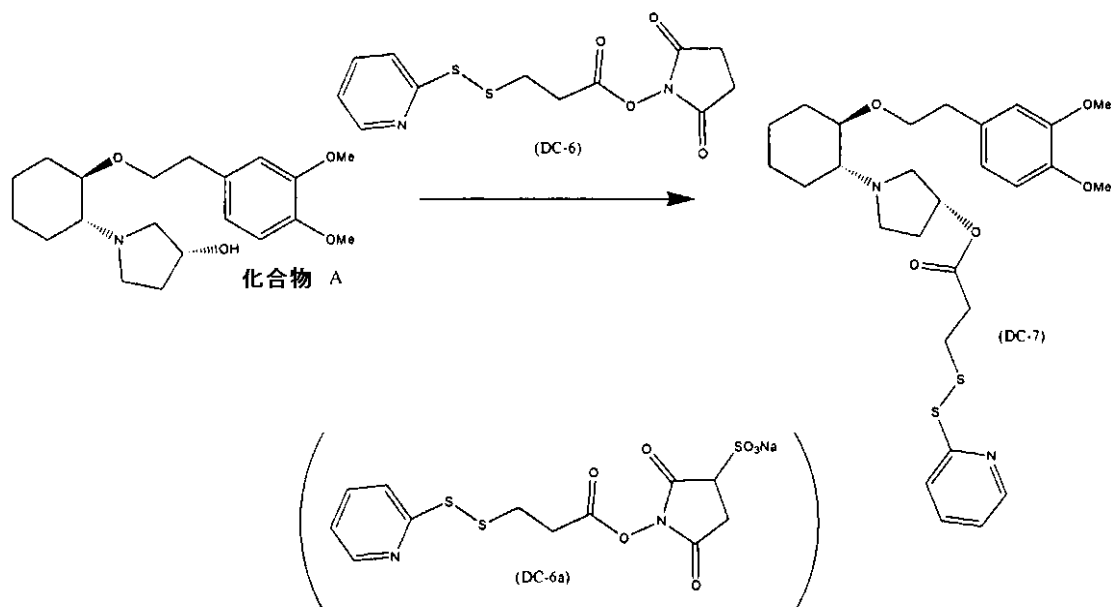
代表的な反応において、トリメタジジン (TMZ) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させることができ、無水コハク酸、DCC/NHSと反応させて、TMZのコハク酸誘導体を生じさせることができる。中間体 (DC-3) を単離し、精製し、引き続いて適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させることができ、(1R, 2R)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-[(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキサン (化合物A) と反応させて、薬物結合体 (DC-5) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体 (DC-5) を単離し、精製することができる。

## 【0291】

(反応スキームDC-3)

## 【0292】

## 【化 1 3 3】



10

反応スキーム DC-3 は、チオール反応性誘導体 (DC-7) を形成するための、(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 (化合物 A) の、二官能性リンカー 3-(ピリジン-2-イルジスルファニル)-プロピオン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (または N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート) (DC-6) (Interchim) またはこの二官能性リンカーの水溶性スルホネート誘導体 (DC-6a) での誘導体化を示す。

20

## 【0293】

代表的な反応において、(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 (1当量) (化合物 A) を適当な溶媒 (例えば、DMF) に溶解させ、標準的なカップリング反応において、3-(ピリジン-2-イルジスルファニル)-プロピオン酸 2,5-ジオキソ-ピロリジン-1-イルエステル (または N-スクシンイミジル-3-(2-ピリジルチオ)プロピオネート) (1当量) (DC-6) または水溶性スルホネート誘導体 (DC-6a) と反応させることができる。標準的な仕上げ処理手法を用い、得られたチオール反応性アミノシクロアルキルエーテル (DC-7) を単離し、精製することができる。

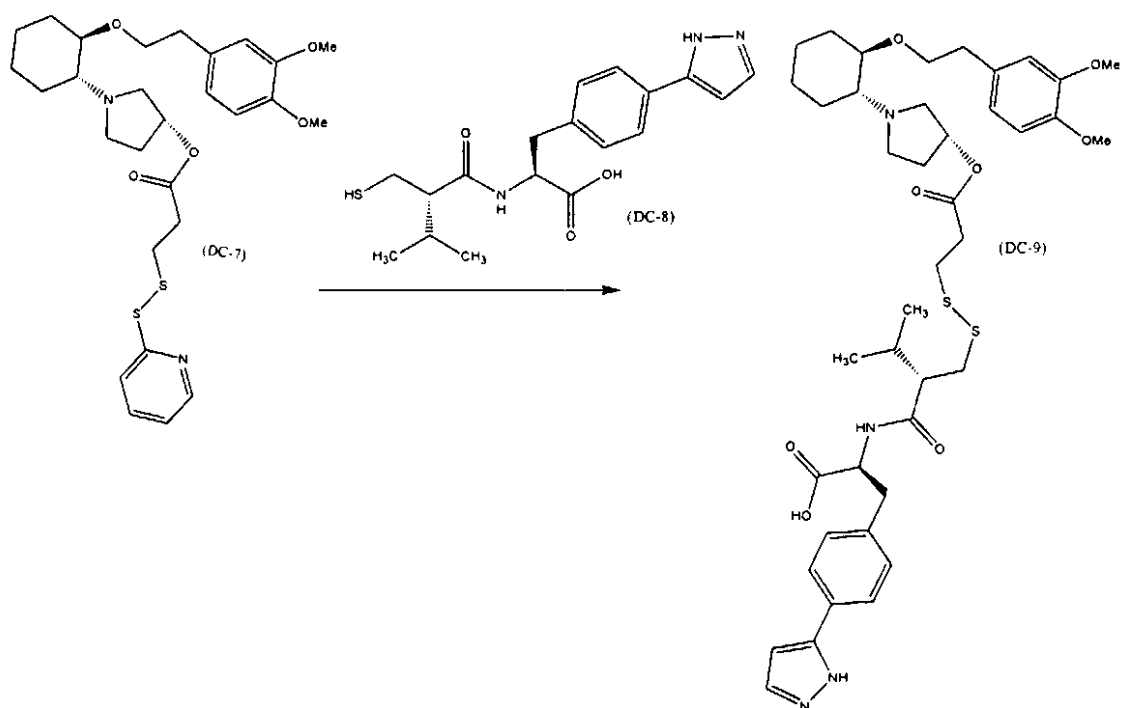
30

## 【0294】

(反応スキーム DC-4)

## 【0295】

## 【化 1 3 4】



反応スキームDC-4は、チオール反応性誘導体（DC-7）およびACEインヒビター、N-（3-メルカプト-2-アルキルプロピオニル）-4-ヘテロアリール-L-フェニルアラニン（DC-8）の誘導体からの薬物結合体（DC-9）の合成を示す（WO-03104200 2003年12月18日, Glaxo Group Ltd. を参照のこと）。

## 【0296】

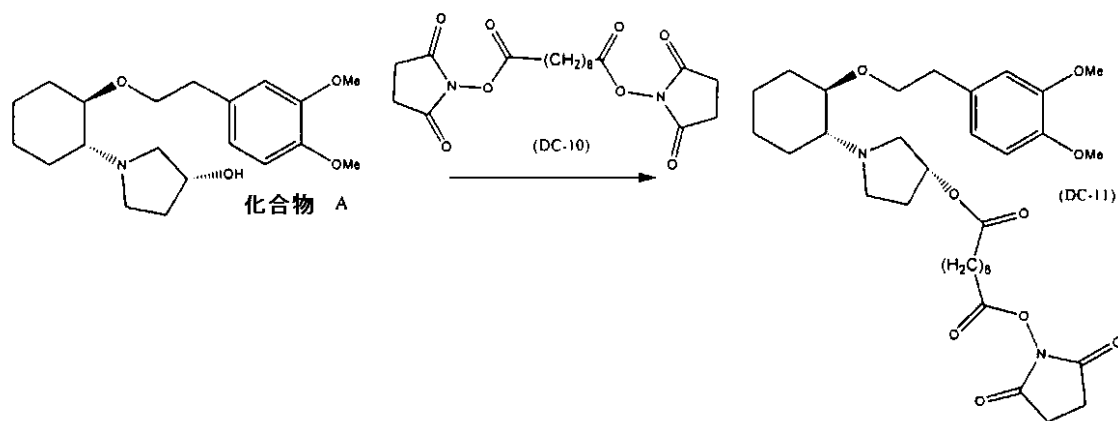
代表的な反応において、チオール反応性中間体（DC-7）を適当な溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に溶解させ、N-（3-メルカプト-2-アルキルプロピオニル）-4-ヘテロアリール-L-フェニルアラニン（DC-8）の誘導体と反応させて、薬物結合体（DC-9）を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体（DC-9）を単離し、精製することができる。

## 【0297】

（反応スキームDC-5）

## 【0298】

## 【化 1 3 5】



反応スキームDC-5は、セバチン酸ビス（N-スクシンイミジル）エステル（DC-10）（Sigma-Aldrich）および（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 (化合物 A) からのアミン反応性誘導体 (DC-11) の合成を示す。

【0299】

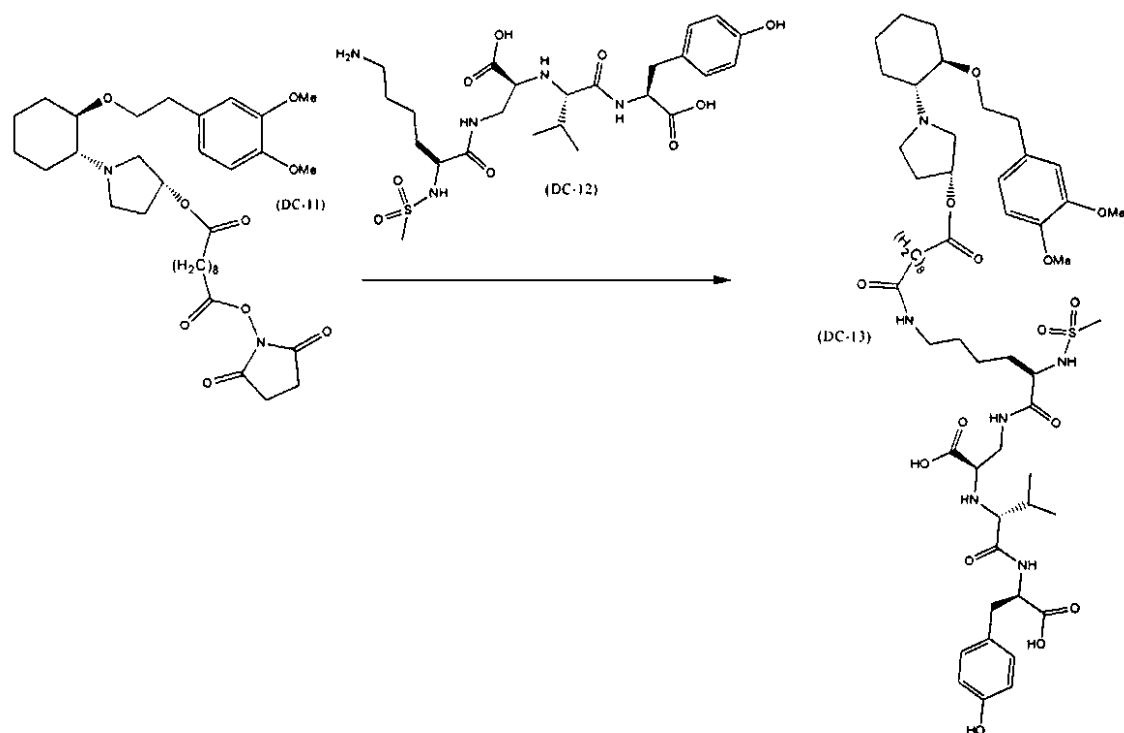
代表的な反応において、(1R, 2R) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] - 1 - (3, 4-ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサン (化合物 A) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、セバチン酸ビス (N-スクシンイミジル) エステルと反応させて、アミン反応性中間体 (DC-11) を得ることができる。公知の標準的な方法によって、中間体 (DC-11) を単離し、精製することができる。

【0300】

(反応スキーム DC-6)

【0301】

【化136】



反応スキーム DC-6 は、アミン反応性誘導体 (DC-11) および抗高血圧剤 (DC-12) からの薬物結合体 (DC-13) の合成を示す (WO-09403481 1994年2月17日, SCHERING CORPORATIONを参照のこと)。

【0302】

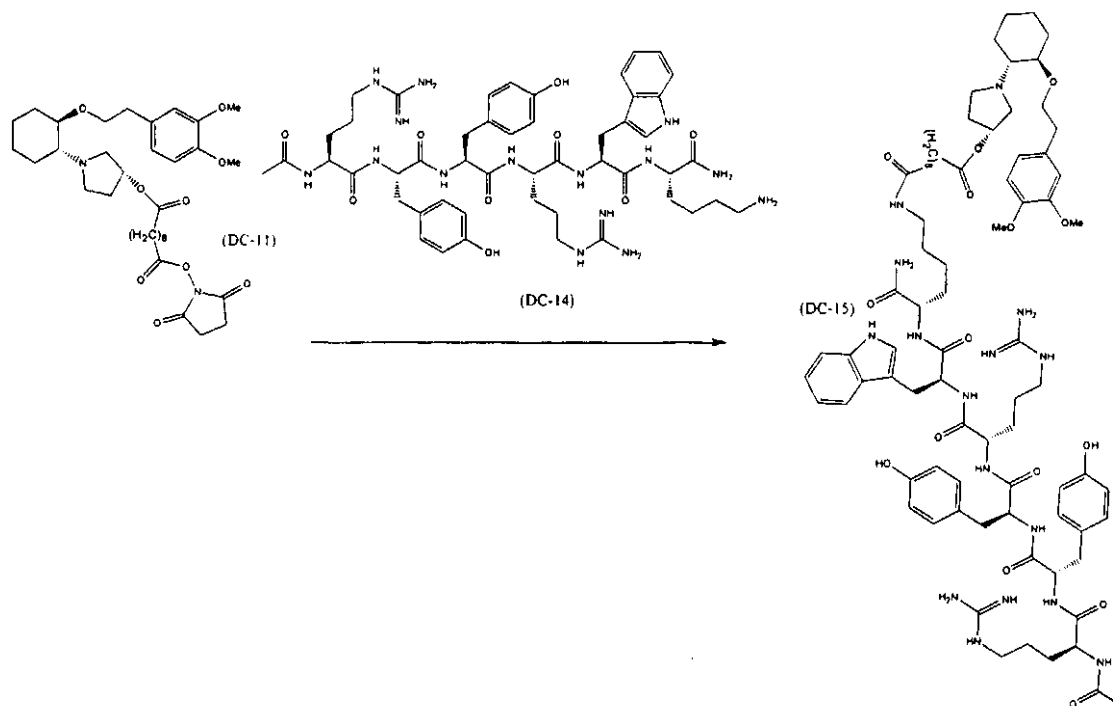
代表的な反応において、アミン反応性中間体 (DC-11) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、抗高血圧剤 (DC-12) と反応させて、薬物結合体 (DC-13) を得ることができる。公知の標準的な方法によって、次いで、薬物結合体 (DC-13) を単離し、精製することができる。

【0303】

(反応スキーム DC-7)

【0304】

【化 1 3 7】



反応スキームDC-7は、アミン反応性誘導体(DC-11)および選択的利尿剤(DC-14)からの薬物結合体(DC-15)の合成を示す(WO-00228412 2002年4月11日, Zealand Pharmaceuticals A/Sを参照のこと)。

【 0 3 0 5 】

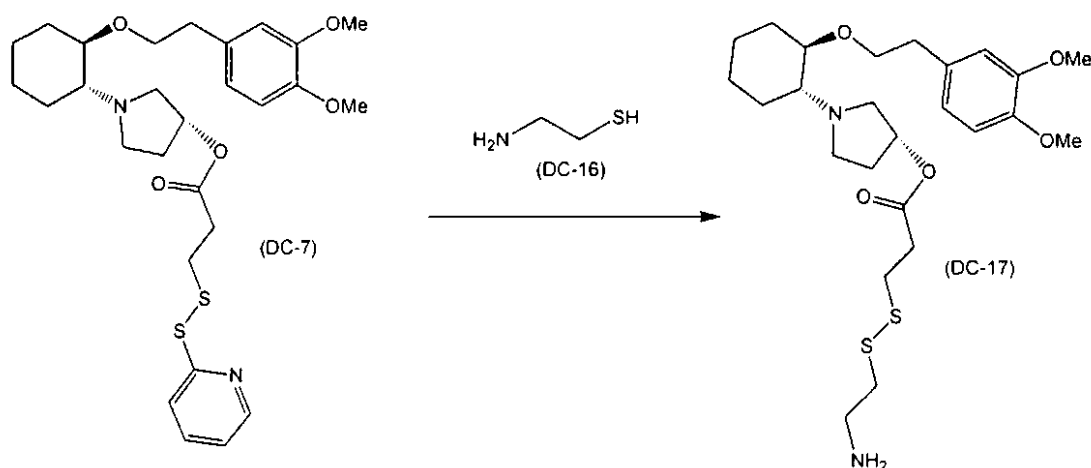
代表的な反応において、アミン-反応性中間体（DC-11）を適当な溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に溶解させ、選択的水利尿剤（DC-14）と反応させて、薬物結合体（DC-15）を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体（DC-15）を単離し、精製することができる。

【 0 3 0 6 】

(反応スキーム DC-8)

【 0 3 0 7 】

【化 1 3 8】



反応スキーム D C - 8 は、チオール反応性誘導体 (D C - 7) および精神障害 (D C - 16) のためのグリシン切断系インヒビター (G C S) 化合物からの薬物結合体 (D C - 17) の合成を示す (W O - 00066110 2000年11月9日 M E R C K

10

20

30

40

50

PATENT GMBHを参照のこと)。

【0308】

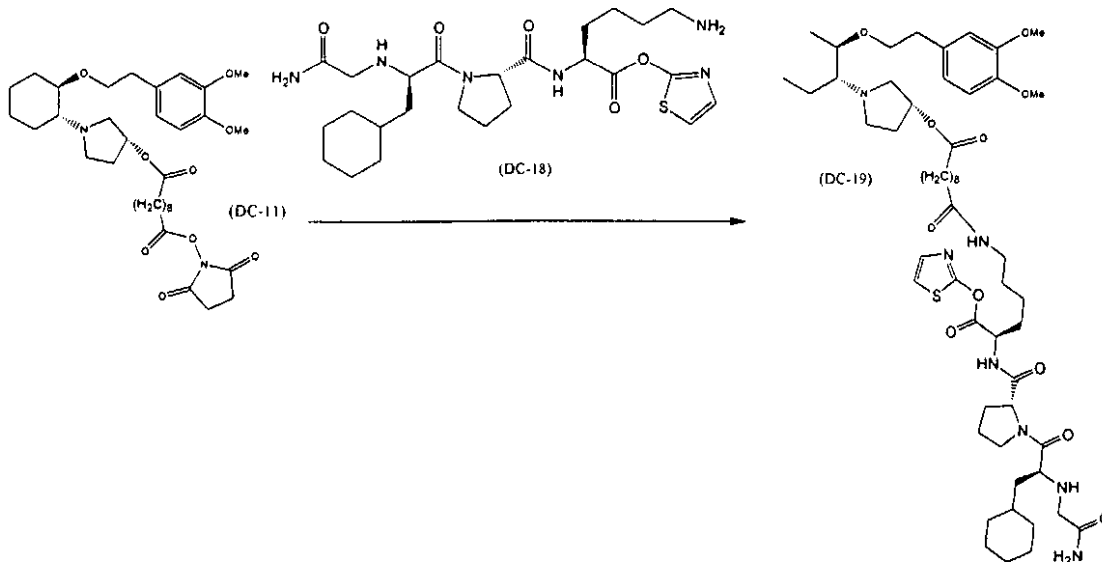
代表的な反応において、チオール反応性中間体 (DC-7) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、精神病障害のためのグリシン切断系インヒビター (GCS) 化合物 (DC-16) と反応させて、薬物結合体 (DC-17) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体 (DC-17) を単離し、精製することができる。

【0309】

(反応スキーム DC-9)

【0310】

【化139】



反応スキーム DC-9 は、アミン反応性誘導体 (DC-11) および抗凝固剤化合物 (DC-18) からの薬物結合体 (DC-19) の合成を示す (EP-00884325 1998年12月16日, AKZO NOBEL N. V. を参照のこと)。

【0311】

代表的な反応において、アミン反応性中間体 (DC-11) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、抗凝固剤化合物 (DC-18) と反応させて、薬物結合体 (DC-19) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体 (DC-19) を単離し、精製することができる。

【0312】

(反応スキーム DC-10)

【0313】

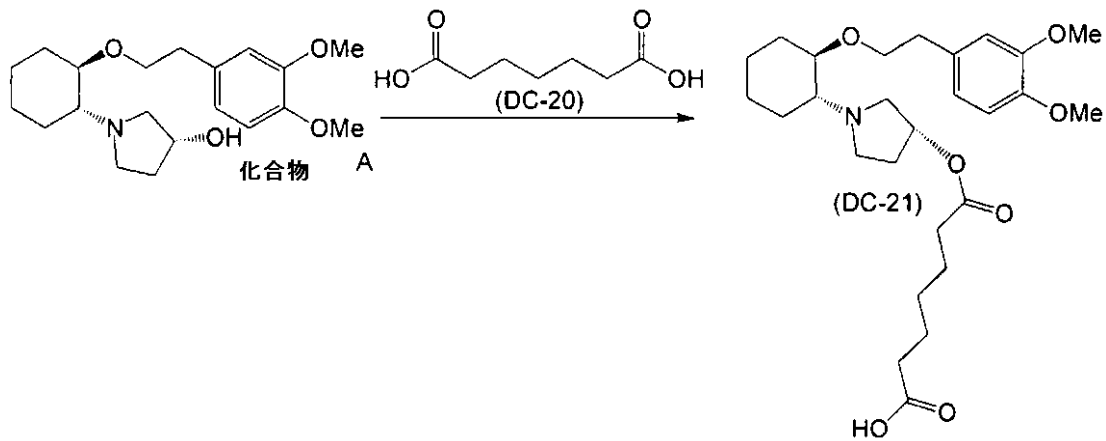
10

20

30

40

## 【化 1 4 0】



10

反応スキームDC-10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(化合物A)およびピメリン酸(DC-20)(Sigma-Aldrich)からのアルコール反応性誘導体(DC-21)の合成を示す。

## 【0314】

代表的な反応において、(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(1当量)(化合物A)を適当な溶媒(例えば、DMF)に溶解させ、ピメリン酸(1当量)(DC-20)と反応させることができる。得られたアルコール反応性アミノシクロアルキルエーテル(DC-21)は、標準的な仕上げ処理手法を用いて単離し、精製することができる。

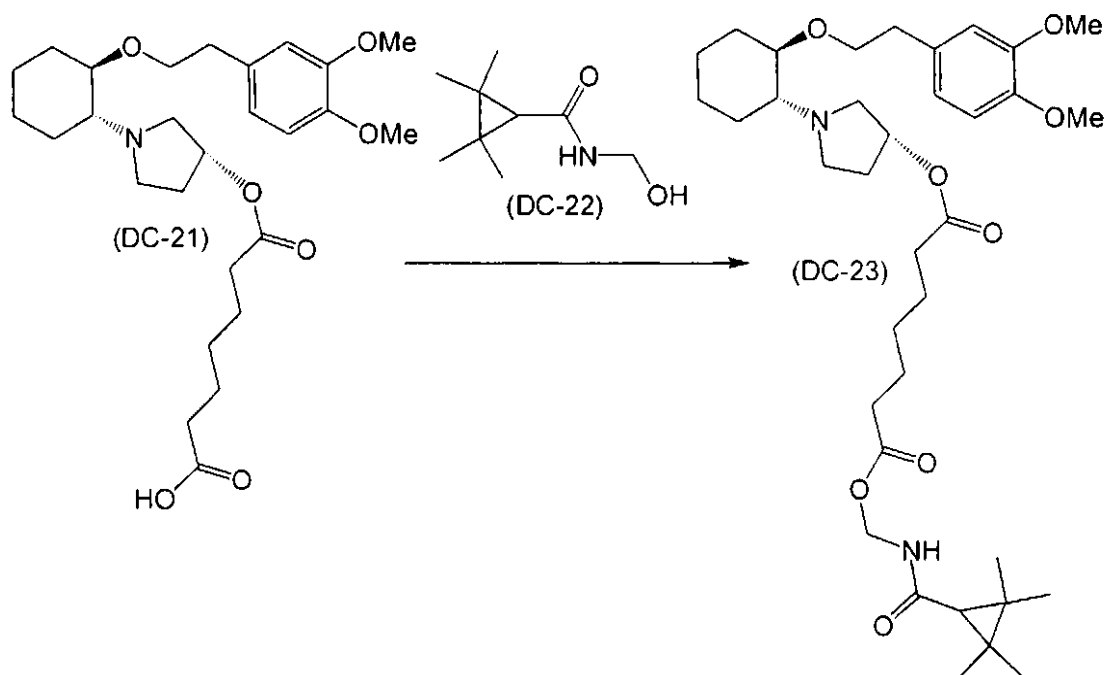
20

## 【0315】

(反応スキームDC-11)

## 【0316】

## 【化 1 4 1】



30

40

反応スキームDC-11は、アルコール誘導体(DC-21)および鬱病の処置のためのN-ヒドロキシアルキル-テトラメチルシクロプロパンカルボキサミド誘導体(DC-22)からの薬物結合体(DC-23)の合成を示す(WO-03064374 200

50

3年8月7日, Yissum Research Development Company of The Hebrew University Of Jerusalem を参照のこと)。

【0317】

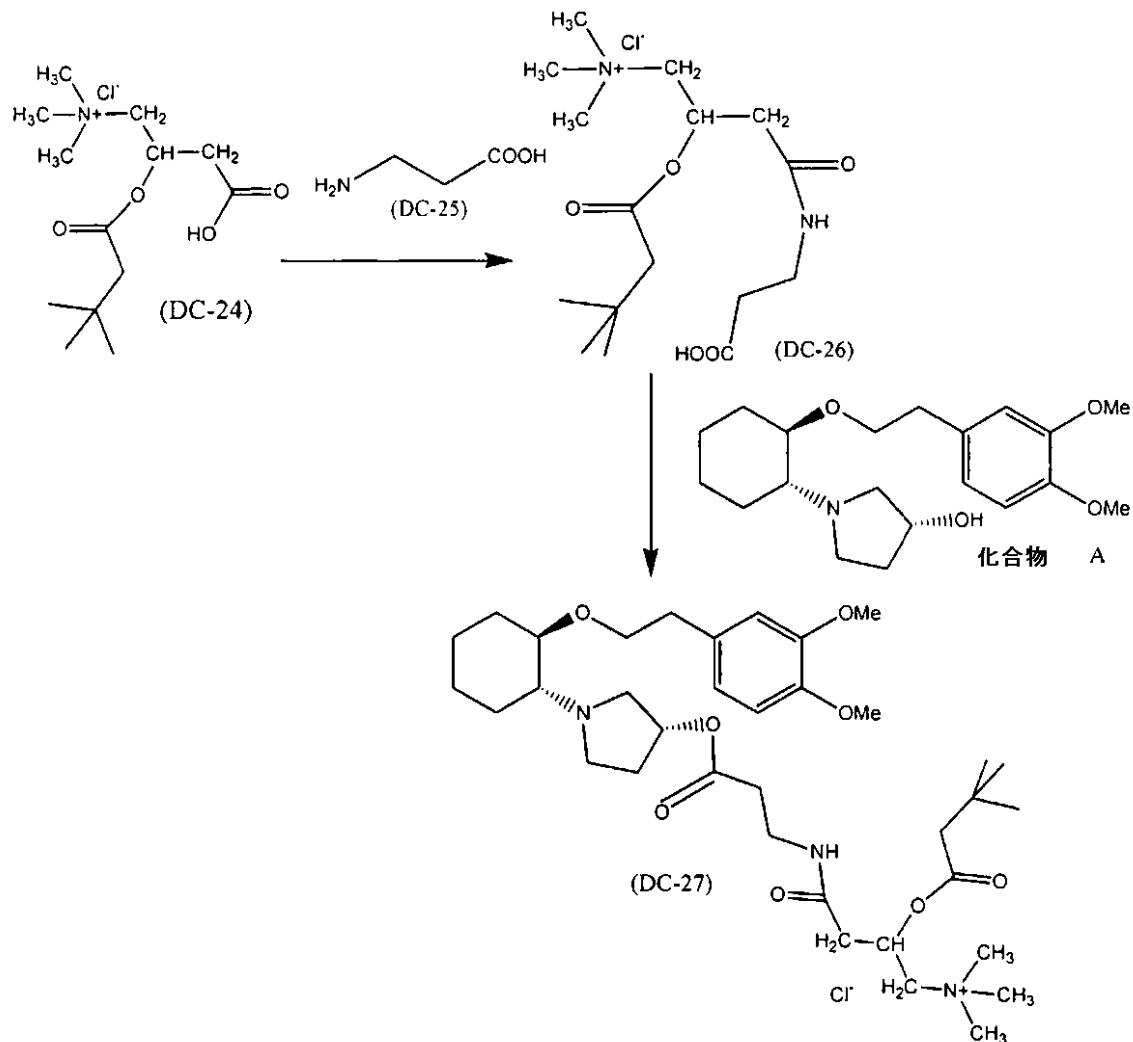
代表的な反応において、アルコール反応性中間体 (DC-21) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、抗凝固剤化合物 (DC-22) と反応させて、薬物結合体 (DC-23) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体 (DC-23) を単離し、精製することができる。

【0318】

(反応スキーム DC-12)

【0319】

【化142】



反応スキーム DC-12 は、イノトロピック剤 (DC-24)、適当なリンカーおよび (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 (化合物 A) からの薬物結合体 (DC-27) の合成を示す (US-4859698 1989年8月22日, SIGMA-TAU INDUSTRIE FARMACEUTICHE RIUNITE S. P. A. を参照のこと)。

【0320】

代表的な反応において、イノトロピック剤を  $\beta$ -アラニンおよびカップリング剤 (例えば、テトラメチルウロニウム塩) と反応させて、アルコール反応性イノトロピック中間体 (DC-26) を得ることができる。この中間体を公知の標準的な方法によって単離し、

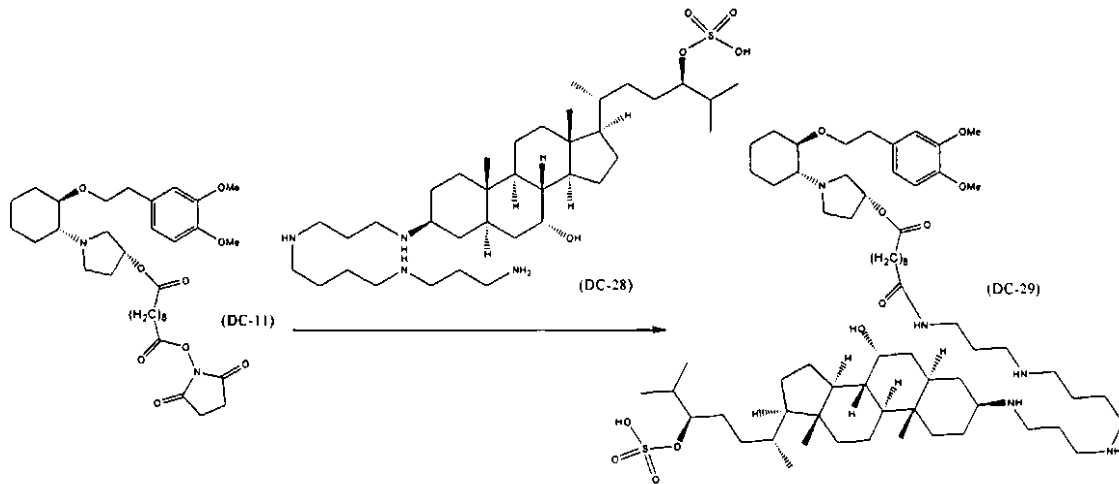
精製し、引き続いて、適当な溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に溶解させ、（1R, 2R）-2-〔（3R）-ヒドロキシピロリジニル〕-1-（3, 4-ジメトキシフェネトキシ）シクロヘキサン（化合物A）と反応させて、薬物結合体（DC-27）を得ることができる。

【0321】

（反応スキームDC-13）

【0322】

【化143】



反応スキームDC-13は、アミン反応性誘導体（DC-11）およびカルシウムチャネル増感剤（DC-28）からの薬物結合体（DC-29）の合成を示す（WO-09819682 1998年5月14日, MAGAININ PHARMACEUTICALS INC. を参照のこと）。

【0323】

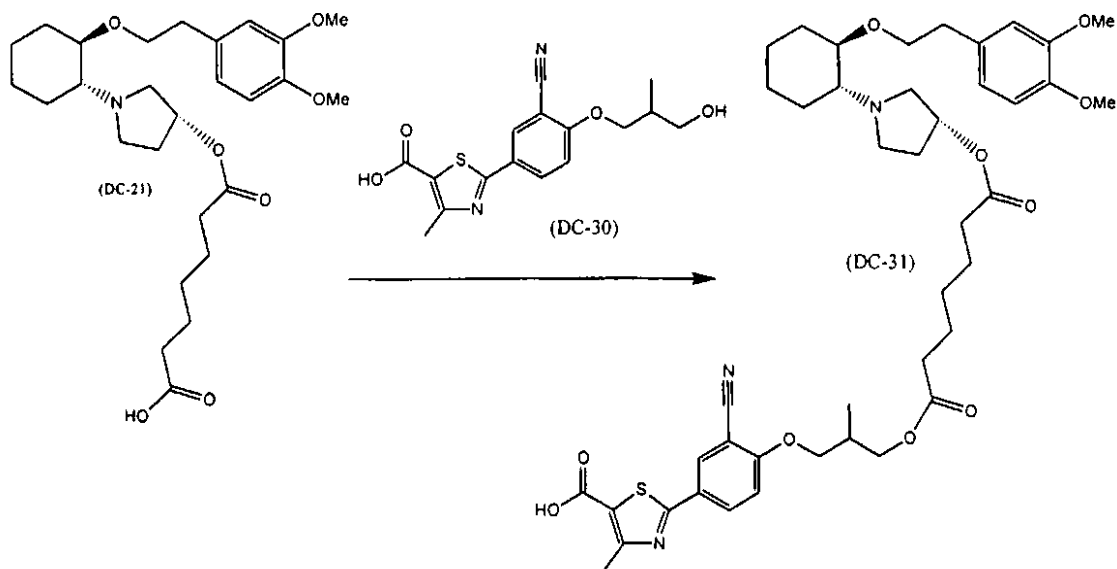
代表的な反応において、アミン-反応性中間体（DC-11）を適当な溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に溶解させ、カルシウムチャネル増感剤（DC-28）と反応させて、薬物結合体（DC-29）を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって薬物結合体（DC-29）を単離し、精製することができる。

【0324】

（反応スキームDC-14）

【0325】

## 【化 1 4 4】



10

反応スキームDC-14は、アルコール反応性誘導体 (DC-21) およびキサンチンオキシダーゼインヒビター (DC-30) からの薬物結合体 (DC-31) の合成を示す (JP-2002105067 2002年4月10日, I j i n L t d. を参照のこと)。

20

## 【0326】

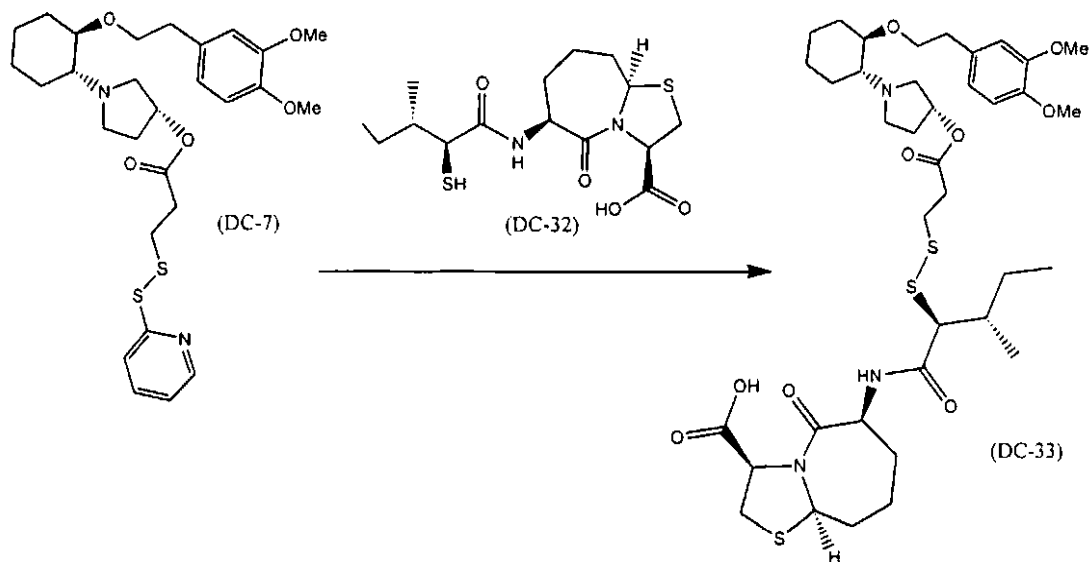
代表的な反応において、アルコール反応性中間体 (DC-21) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、キサンチンオキシダーゼインヒビター (DC-30) と反応させて、薬物結合体 (DC-31) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体 (DC-31) を単離し、精製することができる。

## 【0327】

(反応スキームDC-15)

## 【0328】

## 【化 1 4 5】



30

40

反応スキームDC-15は、チオール反応性誘導体 (DC-7) およびANPモジュレーター (DC-32) からの薬物結合体 (DC-33) の合成を示す (WO-09428901 1994年12月22日, E I S A I C O. , L T D. を参照のこと)。

## 【0329】

50

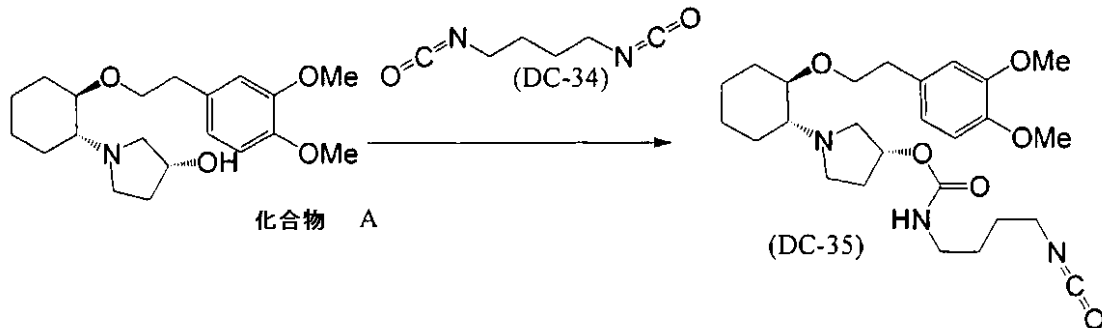
代表的な反応において、チオール反応性中間体（DC-7）を適当な溶媒（例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ）に溶解させ、ANPモジュレーター（DC-32）と反応させて、薬物結合体（DC-33）を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって、薬物結合体（DC-33）を単離し、精製することができる。

【0330】

（反応スキームDC-16）

【0331】

【化146】



10

反応スキームDC-16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（化合物A）および1, 4-ジイソシアナトブタン（DC-34）（Sigma-Aldrich）からのアルコール反応性誘導体（DC-35）の合成を示す。

20

【0332】

代表的な反応において、周囲温度でのジクロロメタン中での過剰の（少なくとも2当量）の1, 4-ジイソシアナトブタン（DC-34）との（化合物A）の反応により、当該分野で周知の標準的な仕上げ処理の後、アルコール反応性中間体（DC-35）を得ることができる。

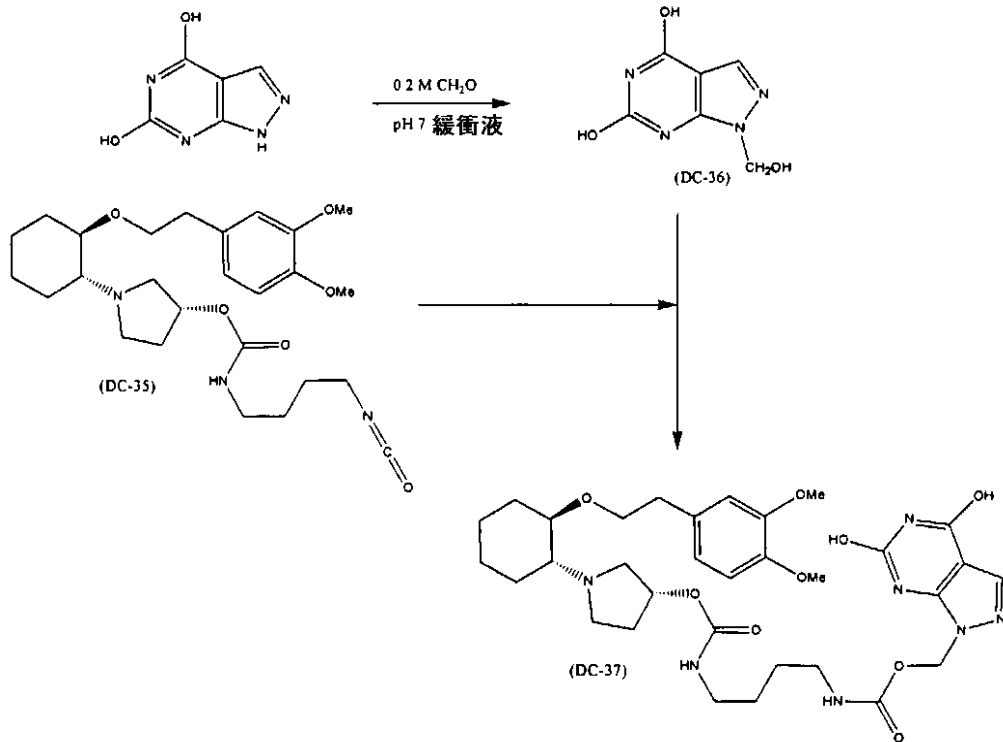
【0333】

（反応スキームDC-17）

【0334】

30

## 【化 1 4 7】



反応スキーム DC-17 は、アルコール反応性誘導体 (DC-35) およびキサンチンオキシダーゼインヒビター誘導体 1-ヒドロキシメチルオキシプリノール (DC-36) からの薬物結合体 (DC-37) の合成を示す。

## 【0335】

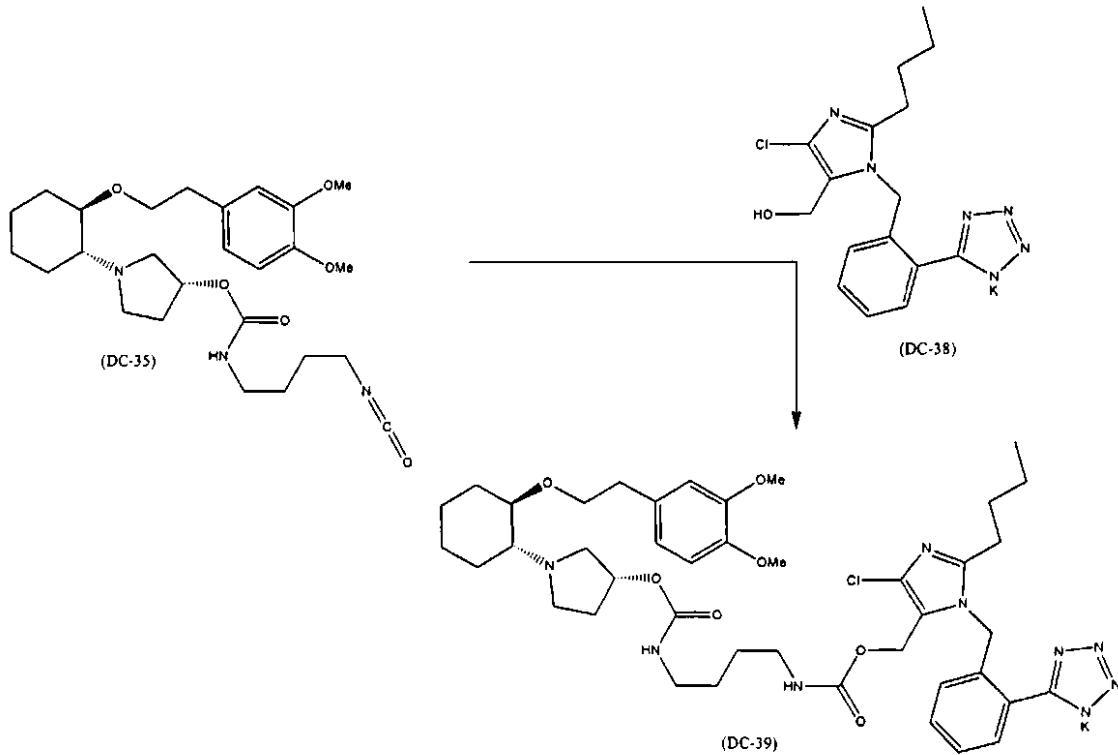
代表的な反応において、1-ヒドロキシメチルオキシプリノール (DC-36) は Bansal, P. C. ; Pitman, I. H. ; Higuchi, T. *N-Hydroxymethyl derivatives of nitrogen heterocycles as possible pro-drugs II: Possible prodrugs of Allopurinol, Glutethimide, and Phenobarbital*. J. Pharm. Sci. 1981, 70 (8), 855-857 の適合した手法に従い、商業的に入手可能なオキシプリノール (4, 6-ジヒドロピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン, Lancaster) から調製することができる。より具体的には、オキシプリノールを緩衝液 pH 7 中のホルムアルデヒドの 0.2 M 溶液で処理して、所望のヒドロキシメチル化生成物 (DC-36) を得ることができる。次いで、アルコール反応性中間体 (DC-35) を (DC-36) と反応させて、薬物結合体 (DC-37) が得られ、これを、公知の標準的な方法によって単離し、精製することができる。

## 【0336】

(反応スキーム DC-18)

## 【0337】

【化 1 4 8】



反応スキーム DC-18 は、アルコール反応性誘導体 (DC-35) および抗高血圧剤 2-ブチル-4-クロロ-1-〔p-(o-1H-テトラゾール-5-イルフェニル)ベンジル〕イミダゾール-5-メタノール-カリウム塩 (DC-38) からの薬物結合体 (DC-39) の合成を示す。

【0338】

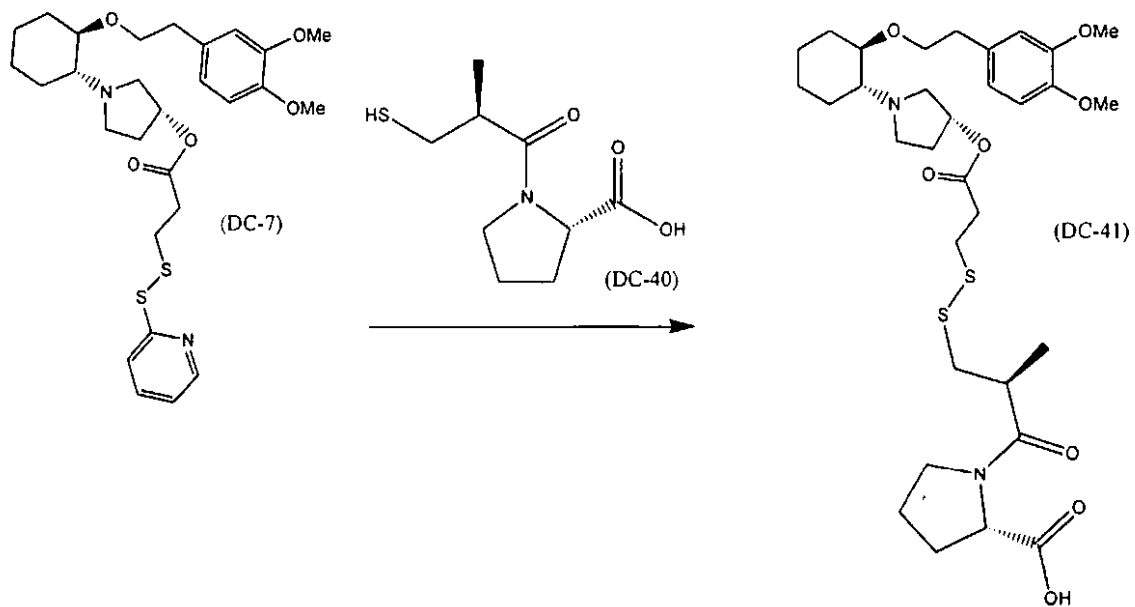
代表的な反応において、アルコール反応性誘導体 (DC-35) および抗高血圧剤 2-ブチル-4-クロロ-1-〔p-(o-1H-テトラゾール-5-イルフェニル)ベンジル〕イミダゾール-5-メタノール-カリウム塩 (DC-38) の間の、適当な温度におけるジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中での反応により、当該分野で周知の標準的な仕上げ処理手法の後に、薬物結合体 (DC-39) を得ることができる。

【0339】

(反応スキーム DC-19)

【0340】

【化 1 4 9】



反応スキーム DC-19 は、チオール反応性誘導体 (DC-7) および ACE インヒビターカプトプリル、1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリン (DC-40) からの薬物結合体 (DC-41) の合成を示す。

【0341】

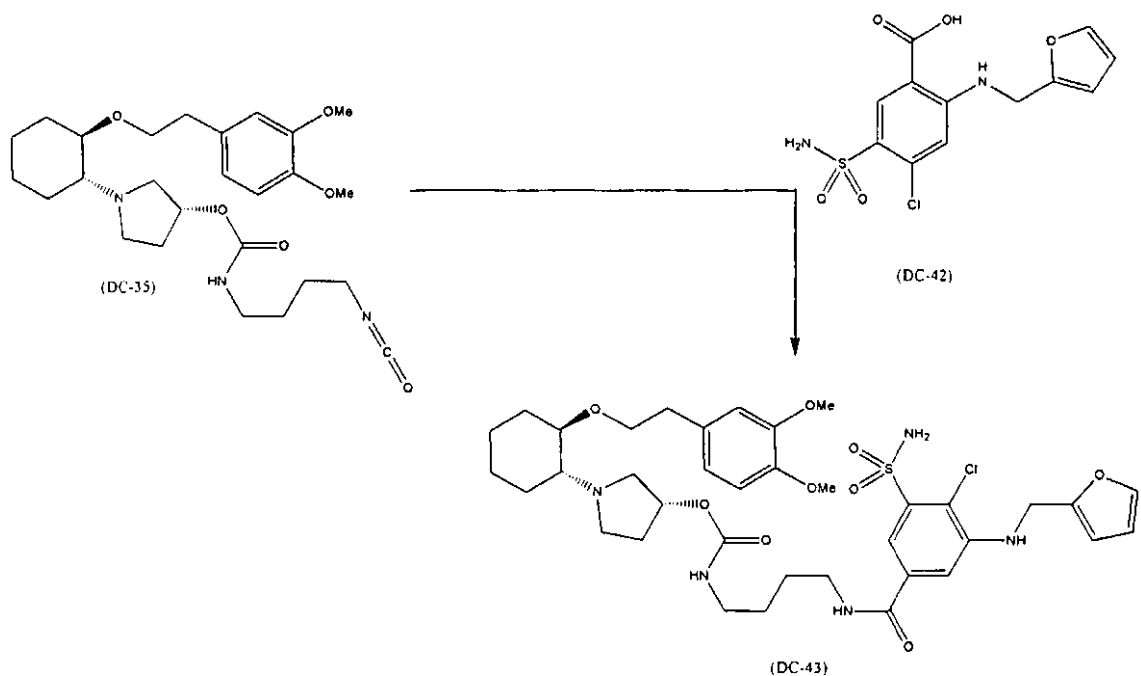
代表的な反応において、適当な温度でのジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中でのチオール反応性誘導体 (DC-7) および ACE インヒビターカプトプリル、1-[(2S)-3-メルカプト-2-メチルプロピオニル]-L-プロリン (DC-40) の反応により、当該分野で周知の標準的な仕上げ処理の後に、薬物結合体 (DC-41) を得ることができる。

【0342】

(反応スキーム DC-20)

【0343】

【化 1 5 0】



10

20

30

40

50

反応スキームDC-20は、アルコール反応性誘導体(DC-35)および利尿剤フロセミド4-クロロN-フルフリル-5-スルファモイルアントラニル酸(DC-42)からの薬物結合体(DC-43)の合成を示す。

【0344】

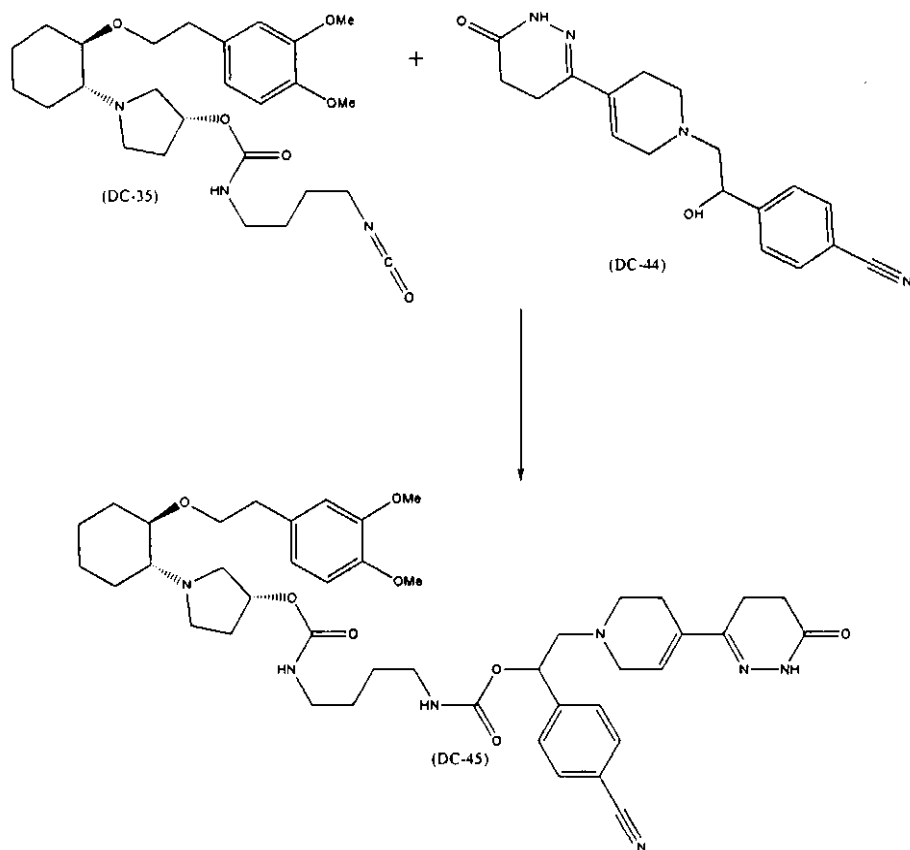
代表的な反応において、適当な温度にてジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中、アルコール反応性誘導体(DC-35)を利尿剤フロセミド4-クロロN-フルフリル-5-スルファモイルアントラニル酸(DC-42)と反応させて、当該分野で周知の標準的な仕上げ処理手法の後に、薬物結合体(DC-43)を得ることができる。

【0345】

(反応スキームDC-21)

【0346】

【化151】



反応スキームDC-21は、アルコール反応性誘導体(DC-35)およびカルシウム増感剤、SCH00013(4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-シアノフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン)(DC-44)からの薬物結合体(DC-45)の合成を示す(Hino, M. ら, *Arzneimittel-Forschung* (1999), 49(5), 398-406を参照のこと)。

【0347】

代表的な反応において、適当な温度にてジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中、アルコール反応性誘導体(DC-35)をカルシウム増感剤4,5-ジヒドロ-6-[1-[2-ヒドロキシ-2-(4-シアノフェニル)エチル]-1,2,5,6-テトラヒドロピリド-4-イル]ピリダジン-3(2H)-オン(DC-44)と反応させて、薬物結合体(DC-45)を得ることができる。

【0348】

(反応スキームDC-22)

【0349】

10

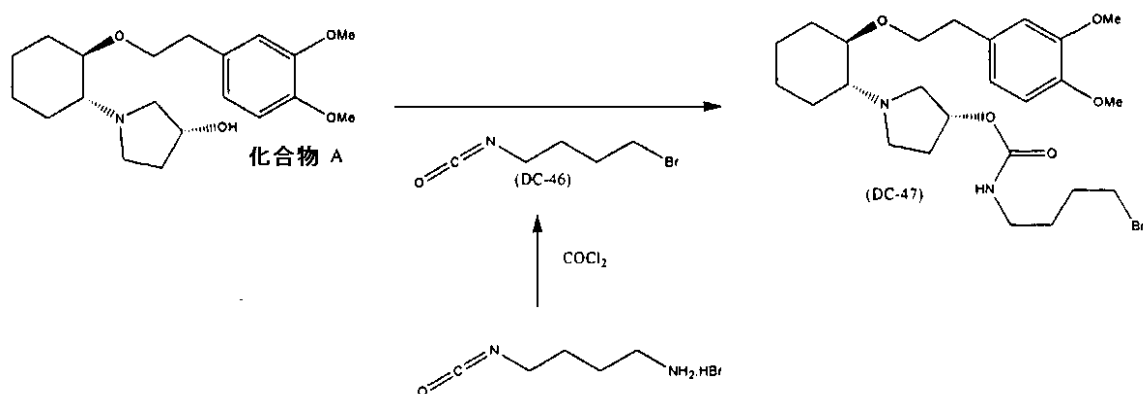
20

30

40

50

## 【化 1 5 2】



10

反応スキーム DC-22 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 (化合物 A) および 4-ブロモブチルイソシアネート (DC-46) からのアミノ反応性誘導体 (DC-47) の合成を示す。

## 【0350】

代表的な反応において、(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 (化合物 A) を、適当な温度にてジクロロメタンのような適当な溶媒中、4-ブロモブチルイソシアネート (DC-46) (Minin, P. ら, J. Org. Chem. (2003), Vol. 68, pp. 2960-2963 参照のこと) と反応させて、アミノ反応性誘導体 (DC-47) を得ることができる。

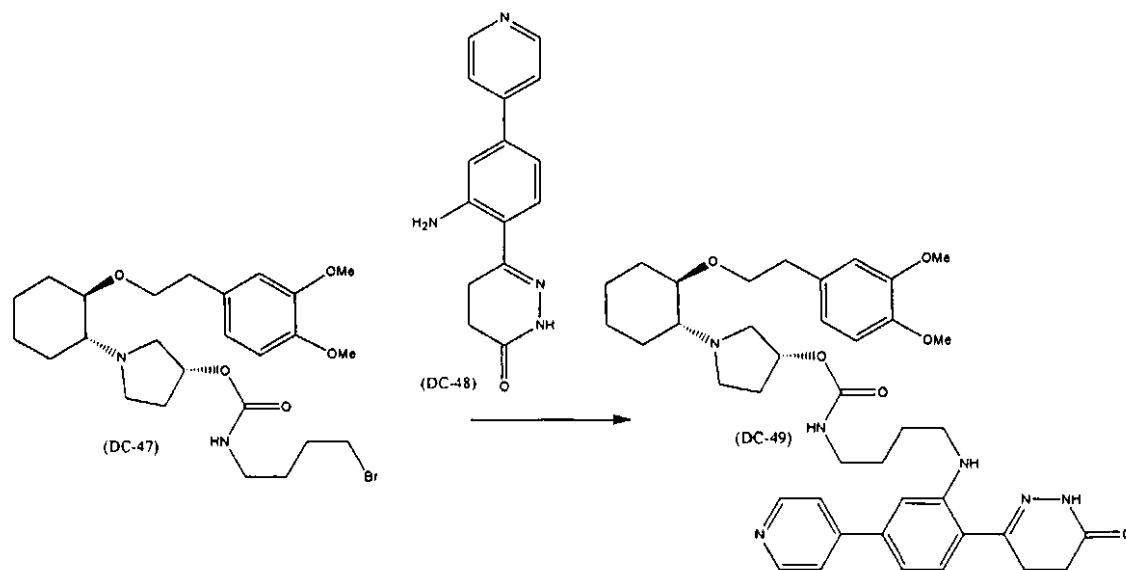
20

## 【0351】

(反応スキーム DC-23)

## 【0352】

## 【化 1 5 3】



30

40

反応スキーム DC-23 は、アミノ反応性誘導体 (DC-47) およびカルシウム増感剤 (MCI-154 6-[4-(4'-ピリジル)アミノフェニル]-4, 5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン (DC-48) からの薬物結合体 (DC-49) の合成を示す (JP 2003113084; Mitsubishi Welfarma Co., 日本)。

50

## 【0353】

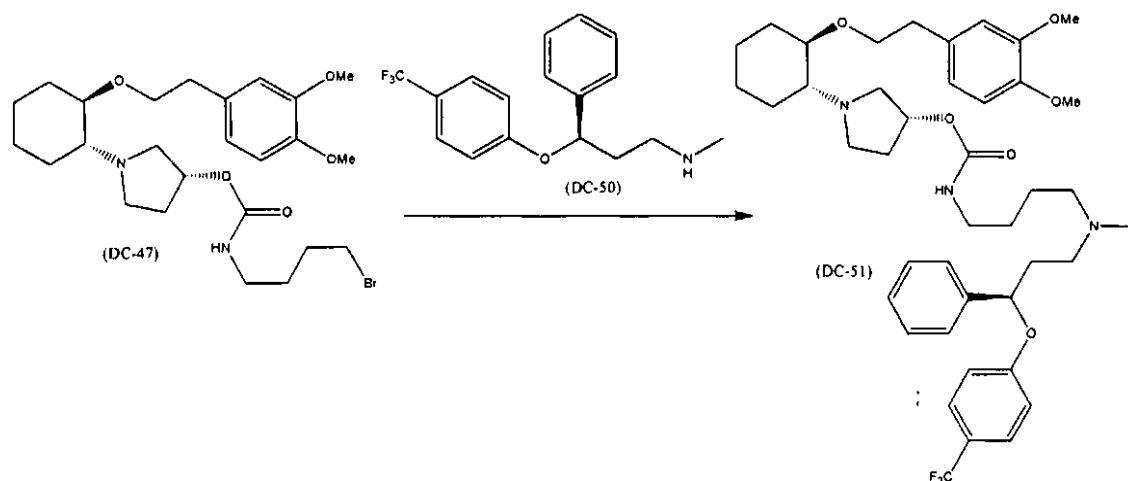
代表的な反応において、アミノ反応性誘導体（DC-47）および6-[4-(4'-ピリジル)アミノフェニル]-4,5-ジヒドロ-3(2H)-ピリダジノン（DC-48）を適当な温度にてジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で反応させて、標準的な仕上げ処理手法の後に、薬物結合体（DC-49）を得ることができる。

## 【0354】

（反応スキームDC-24）

## 【0355】

## 【化154】



反応スキームDC-24は、アミノ反応性誘導体（DC-47）および抗鬱剤フルオキセチン（±）-N-メチル-3-フェニル-3-[(α, α, α-トリフルオロ-p-トリル)オキシ]プロピルアミン（DC-50）からの薬物結合体（DC-51）の合成を示す。

## 【0356】

代表的な反応において、適当な温度でのジメチルホルムアミドのような溶媒中でのアミノ反応性誘導体（DC-47）および（±）-N-メチル-3-フェニル-3-[(α, α, α-トリフルオロ-p-トリル)オキシ]プロピルアミン（DC-50）の反応により、薬物結合体（DC-51）を得ることができる。

## 【0357】

（反応スキームDC-25）

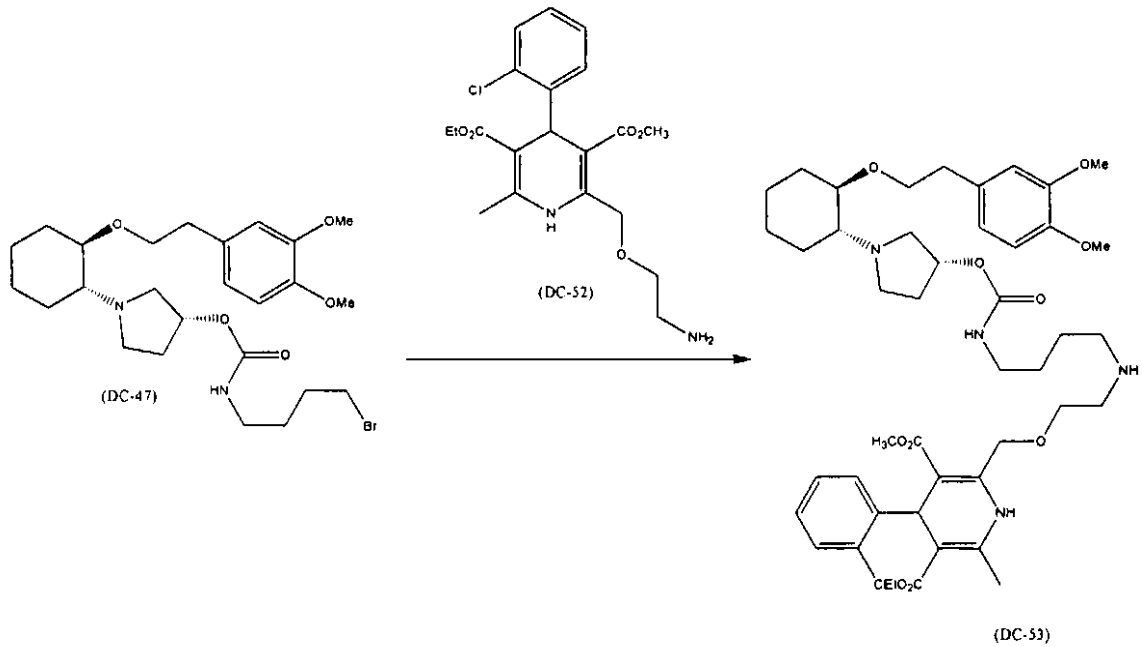
## 【0358】

10

20

30

【化 1 5 5】



10

反応スキーム DC-25 は、アミノ反応性誘導体 (DC-47) および抗高血圧剤／抗狭心症剤アムロジピン 3-エチル-5-メチル (±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(4-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシレート (DC-52) からの薬物結合体 (DC-53) の合成を示す。

20

【0359】

代表的な反応において、アミノ反応性誘導体 (DC-47) および 3-エチル-5-メチル (±)-2-[(2-アミノエトキシ)メチル]-4-(4-クロロフェニル)-1,4-ジヒドロ-6-メチル-3,5-ピリジンジカルボキシレート (DC-52) をジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中で反応させて、公知の方法による単離および精製の後、薬物結合体 (DC-53) を得ることができる。

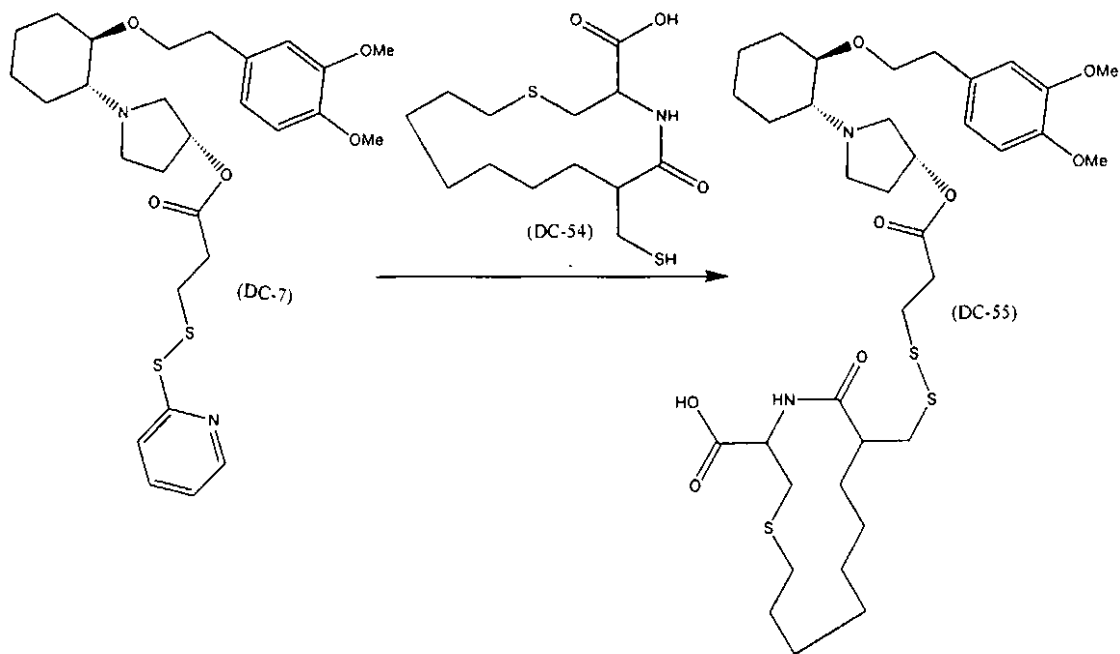
【0360】

30

(反応スキーム DC-26)

【0361】

## 【化 1 5 6】



反応スキーム DC-26 は、チオール反応性誘導体 (DC-7) および血管拡張剤 (DC-54) からの薬物結合体 (DC-55) の合成を示す (EP-00544620 1993年6月2日, CIBA-GEIGY AGを参照のこと)。

## 【0362】

代表的な反応において、チオール反応性中間体 (DC-7) を適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、血管拡張剤 (DC-54) と反応させて、薬物結合体 (DC-55) を得ることができる。次いで、公知の標準的な方法によって薬物結合体 (DC-55) を単離し、精製することができる。

## 【0363】

( $\beta_1$ -遮断用の薬物結合体の調製)

1つの局面において、上記したさらなる薬物部分は  $\beta$  ブロッカーである。さらなる薬物部分は本特許出願に記載された薬物部分、例えば、PCT公開特許出願番号 WO 2005/018635 に記載されたさらなる薬物部分のいずれかから選択することができる。

## 【0364】

別の局面において、さらなる薬物部分は  $\beta_1$ -遮断活性を持つ薬物またはファルマコフォアであり得る。 $\beta_1$ -遮断活性を持つ薬物またはファルマコフォアは「心臓選択性  $\beta$  ブロッカー」といわれている。

## 【0365】

(さらなる薬物部分としてのメトプロロール)

心房細動 (AF) は AF エピソードの持続時間および電氣的除細動についての難治性に基づいて3つの群に分けることができる。3つの群は；処置に対する受容性のオーダーを減少させるにおける発作性、持続性および永続性である。永続性 AF は薬理的処置および電氣的除細動のいずれの形態に対しても抵抗性であり、従って、永続性 AF を持つ患者は MAZE 手法のような療法の候補と考えられることができ、カルシウムチャネルブロッカーまたは  $\beta$ -ブロッカーいずれかで処置して、心室速度を制御することができる。

## 【0366】

発作性および持続性 AF の残りの2つのカテゴリーにおいては、処置は二重の目的を有する。第一には、患者が AF であった場合、医師は正常な洞調律を回復させたいであろう (AF 変換)。第二には、患者が首尾よく洞調律を達成した後に、医師は洞調律を維持し、AF の再発を予防しようと試みるであろう。

## 【0367】

もし患者がAFにある場合、医師は化合物Aのような薬理学的リズム制御剤の使用によって洞調律を回復させ、あるいは代替的に、AFを継続させ、心室速度を制御することを確認とするのを選択することができる（頻脈－誘導心筋障害の補正）。

## 【0368】

AFFIRM (Atrial Fibrillation Follow-up Investigation in Rhythm Management, 2001) 試験およびRACE (リズム制御と同等の速度制御) 試験は、リズム制御または速度制御薬物を用いてAF患者の群の間で比較効率および死亡率を調べた。これらの実験の結果は、速度およびリズム制御は、心房細動を持つ比較的無症状内症状患者において効率は同等であることを示した。AFFIRM試験は、心房リズムを回復させるか、または心室心拍を制御するかのいずれかの医療的治療に対して患者を無作為化して、他方、RACEは、リズムの電氣的除細動と心拍を制御するための医学的療法とを比較した。AFFIRM試験の第一の実験の終点である、全死亡率は、速度－制御群においてわずかに低かったが、傾向は統計学的に有意ではなかった。結果は、第二の終点である、虚血症発作において2つの群でほぼ同一であった。RACE研究においては、第一の終点の間の差もまた小さかった。高血圧を持つ患者は、特に、リズム制御につき電気除細動では良くなかったと報告された。死亡率、血栓塞栓症、または他の重篤な合併症は速度－制御療法ではほぼ19%であり、それに対して、リズム制御ではほぼ31%であった。

## 【0369】

リズム制御を通じて洞調律を回復し維持する2つのクラスの抗不整脈剤がある；クラスIおよびクラスIII抗不整脈剤。それらのイオンチャネルブロッキングプロフィールおよび作用メカニズムの要約は以下の通りである：

クラスIA：キニジン、プロカインアミド、ジソピラミドを含む、心室再分極を延長するナトリウムチャネルブロッカー

クラスIB：リドカイン、メキシレチン、トカイニド、フェニトインを含む、心室再分極を短縮するナトリウムチャネルブロッカー

クラスIC：エンカイニド、フレカイニド、プロパフェノンを含む、心室再分極に対してほとんど効果を持たないナトリウムチャネルブロッカー

クラスIII：アミオダロン、ブレチリウム、d，l－ソタロール、イブチリド、アジミリドを含めた、主として心室再分極を延長するカリウムチャネルブロッカー。

## 【0370】

SWORD研究 (Waldo, ALら、Effect of d-sotalol on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent and remote myocardial infarction. Lancet 1996, 348, 7-12を参照のこと) は、光学的に純粋なd-スタロールがプラセボと比較して65%だけ死亡率を増加させたことを示した。それらの結果に照らして、K. Stoschitzkyら (Stoschitzki, K. ら、Racemic beta-blockers—fixed combinations of different drugs. J. Clin. Cardiol. 1998, 1, 14-18を参照のこと) は、現在使用されるラセミ混合物を光学的に純粋なl-エナンチオマーで置き換えることを示唆している。

## 【0371】

速度制御を通じて洞調律を回復し維持する抗不整脈剤の2つのクラスがある；クラスIおよびIV抗不整脈剤。それらのイオンチャネルプロフィールおよびメカニズムの要約は以下の通りである：

クラスII：プロプラノロール、アテノロール、メトプロロール、エスモロール、チモロールを含む、SAおよびAV節においてIC<sub>a-L</sub>電流を直接的に低下させるβ-アドレナリン作動性ブロッキング薬物

クラスⅣ：ベラパミル、ジルチアゼムを含む、 $I_{Ca-L}$ 電流をブロックし、かくして、SAおよびAV節において伝導を遅延させ、全ての心筋細胞において収縮を抑制するカルシウムチャネルブロッカー

VERDICT（ベラパミル－対－ジゴキシン電気除細動試験）（Van Noord, T. ら、VERDICT: The Verapamil versus Digoxin Cardioversion Trial: A Randomized Study on the Role of Calcium Lowering for Maintenance of Sinus Rhythm after Cardioversion of Persistent Atrial Fibrillation. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2001, 12, 766-769を参照のこと）は、カルシウム－降下薬物単独の使用はプレーECV（電気除細動）を開始させ、亜急性再発を妨げるに不十分であるように見えるポスト－ECVを継続させたことを示した。

#### 【0372】

AF患者は、一般的に、 $\beta$ ブロッカーのような薬剤で処理して、心室速度を制御する（例えば、Van Gelder, I. C. ら、A comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Recurrent Persistent Atrial Fibrillation. N. Engl. J. Med. 2002, 347 (23), 1834-1840; Basler, J. R. ら、 $\beta$ -Adrenergic Blockade Accelerates Conversion of Postoperative Supraventricular Tachyarrhythmias. Anesthesiology 1998. 89 (5), 1052-1059; および Yahalom, J. Beta-Adrenergic Blockade as Adjunctive Oral Therapy in Patients with Chronic Atrial Fibrillation. Chest, 1977, 71 (5), 592-596を参照のこと）。 $\beta$ -アドレナリンレセプターブロッキング剤は洞節自動性を抑制し、難治性を延長し、伝導を遅延させることによって心房心室節機能を阻害する（Sung, R. J. ら、Beta-Adrenoceptor Blockade: Electrophysiology and Antiarrhythmic Mechanisms. Am. Heart J. 1984, 108, 1115-1120; および Kowey, P. R. ら、Electrophysiology of Beta Blockers in Supraventricular Arrhythmias. Am. J. Cardiol. 1987, 60, 32D-38Dを参照のこと）。複数の薬物を用いるよりはむしろ、抗不整脈活性および $\beta_1$ -遮断のためのファルマコフォアを単一薬物分子中に組み合わせることができる。よって、そのような薬剤は、メトプロロール、 $\beta_1$ -選択的アンタゴニスト（心臓選択的を（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)シクロヘキサンまたは（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)シクロヘキサンに結合させることによって誘導することができる。

#### 【0373】

1つの変形において、イオンチャネル調節化合物は（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)シクロヘキサニウム塩酸塩（化合物A）であり、さらなる薬物部分は、S立体配置を有することができる $\beta_1$ -ブロッカーである。

#### 【0374】

メトプロロールはAFの処置で用いることができる（Page, R. L. Beta-Blockers for Atrial Fibrillation: Must We Consider Asymptomatic Arrhythmias? J. Am Coll. Cardiol. 2000, 36 (1), 147-150を参照のこと）。し

かしながら、他の心臓選択性 $\beta$ -アドレナリン作動性レセプターブロッキング剤は、薬物結合体で用いるために標的化された薬理学的プロファイルのタイプ（すなわち、短時間作用-対-長時間作用、効力-対-感受性）に従って薬局方から選択することができよう（例えば：エスモロール、アセブトロール、プラクトロール、アテノロール、セレプロロール、ベタキソロール、セタモロール、ビソプロロールおよびベバントロール）。

### 【0375】

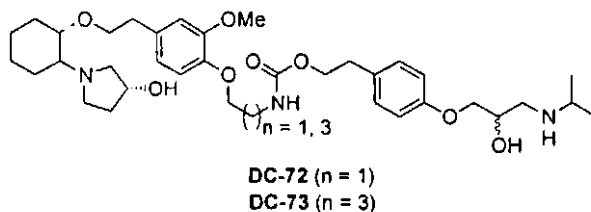
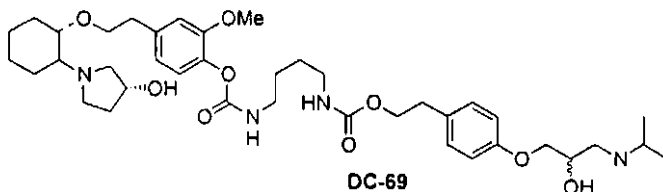
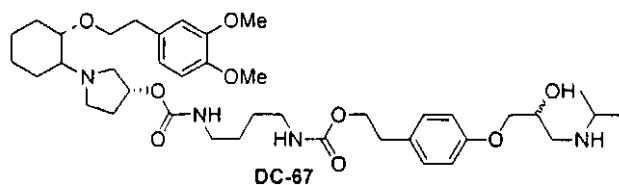
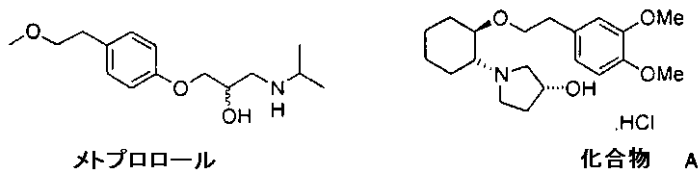
イオンチャネル調節化合物およびメトプロロールの結合体の例は、限定されるものではないが、表2の薬物結合体（すなわち、化合物DC-67、DC-69、DC-72およびDC-73）が提供されるように、イオンチャネル調節化合物およびさらなる薬物部分のための補充的機能を持つリンカーを介して（1R, 2R）/（1S, 2S）-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキサンをメトプロロールに共有結合させることを含む。

### 【0376】

（表2：メトプロロール、化合物Aおよび薬物結合体DC-67、DC-69、DC-72、DC-73の構造）

### 【0377】

### 【化157】



化合物DC-67、DC-69、DC-72およびDC-73は、反応スキームDC-27~DC-31にて以下により詳細に説明されるような化学反応を用いて調製される。化合物のジアステレオマー混合物または純粋なエナンチオマー形態は、当該分野で公知の方法によって調製することができる。

### 【0378】

適当な二価リンカーは、化合物のみを例示すると、表2に例示されるように、ジハライドおよびジイソシアネートまたはハライドおよびイソシアネートの混合物に由来するもの

を含む。そのような場合、二価リンカーをリガンド上の相補的官能性と反応させて、連結結合を形成させる。そのような相補的官能性は当該分野で周知であり、化合物DC-67、DC-69、DC-72およびDC-73によって例示される。メトプロロール ( $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = -0.60$  (Pallas 2.1)) は1,4-ジイソシアナトブタンを介して化合物A ( $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = 1.87$  (Pallas 2.1)) (DC-67,  $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = 1.80$ , Pallas 2.1) のピロリジノール環に共有結合される。同一の二価リンカーを用いて、メトプロロールを、化合物Aのフェニル環の4-位置に結合させる (DC-69,  $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = 0.37$ , Pallas 2.1)。あるいは、2-ブロモメチルイソシアネートまたは4-ブロモブチルイソシアネートのような混合二価リンカーの使用は、各々、化合物DC-72 ( $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = 0.34$ , Pallas 2.1) およびDC-73 ( $\text{Log } D_{\text{pH } 7.4} = 1.19$ , Pallas 2.1) を提供する。

#### 【0379】

反応スキームDC-27~DC-31は、 $\beta_1$ -ブロッキング剤メトプロロールを(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)シクロヘキサンと連結させる薬物結合体 (DC-67)、(DC-69)、(DC-72) および (DC-73) の合成を示す。

#### 【0380】

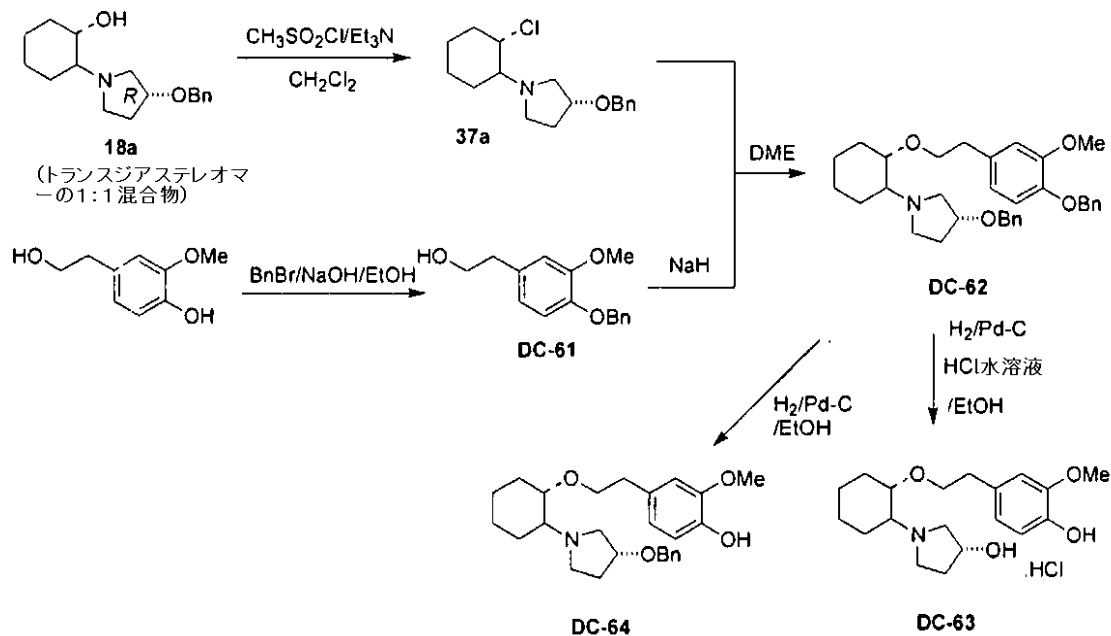
本特許出願に記載されたアミノシクロアルキルエーテルは、上記引用の文献に記載された一般的方法および特定の実験手法、および以下に示した反応スキームおよび実施例に従うことによってアミノアルコールおよびアルコールから調製することができよう。

#### 【0381】

(反応スキームDC-27)

#### 【0382】

#### 【化158】



5

エチレングリコールジメチルエーテル (DME) のような極性溶媒中でのアミノアルコール (18a) の活性化された形態 (37a) と適当なフェネチルアルコール (DC-61) のアルコキシド (DC-61) との間のWilliamsonエーテル合成 (Feuer, H.; Hooz, J. Methods of Formation of the Ether Linkage. In Patai, Wiley: New York, 1967; pp 445-492) (反応スキームDC-27) は、高い収率で対応するアミ

10

20

30

40

50

ノエーテルを与える。Pd-Cの存在下での(DC-62)の引き続いての水素化分解により、各々、強酸性条件で化合物(DC-63)を、および中性条件で化合物(DC-64)を与える。

#### 【0383】

化合物(DC-61)は以下のように調製した：ホモバニルアルコールを、EtOH中の水性NaOHの存在下で臭化ベンジルと反応させて、中間体(DC-61)を得た。本明細書中にて先に記載したような、塩化物(37a)を与えるメシル化を介する(18a)の活性化に続いて、(DC-61)のアルコキシドと反応させて、(DC-62)を得た。濃塩酸の存在下での(DC-62)の水素化分解により(DC-63)が得られ、他方、中性条件での部分的水素化分解により(DC-64)が得られる。

10

#### 【0384】

以下の実施例は化合物(DC-61、DC-62、およびDC-63)の調製について具体的詳細を提供する。

#### 【0385】

(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェネチルアルコール(DC-61))

エタノール(200 mL)中のホモバニルアルコール(100ミリモル, 17.0 g)、臭化ベンジル(105ミリモル, 18.33 g)および5 M水性NaOH(24 mL)の混合物を6時間還流した。有機溶媒を真空中で蒸発させた。残渣をブライン(200 mL)およびジエチルエーテル(200 mL)の間に分配した。水性層を有機層から分離し、エーテルで再度抽出した。合わせた有機層をMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で蒸発させた。酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 1:3, v/v)の混合物での乾燥-カラムクロマトグラフィーによる精製により、20.66 g(80%収率)の(DC-61)を淡黄色油として得た。R<sub>f</sub> 0.25(EtOAc-ヘキサン, 1:1, v/v)；

20

#### 【0386】

#### 【化159】

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.44-7.25 (m, 5H, Ar), 6.84-6.67 (m, 3H, Ar), 5.12 (s, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 3.88 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.81 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 2.79 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH), 1.54 (s, 1H, OH); <sup>13</sup>C-NMR(75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT) δ 149.63 (+), 146.75 (+), 137.21 (+), 131.60 (+), 128.43 (-), 127.70 (-), 127.17 (-), 120.84 (-), 114.25 (-), 112.74 (-), 71.07 (+), 63.58 (+), 55.90 (-), 38.67 (+).

30

((1R, 2R)/(1S, 2S)-1-(4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェネトキシ)-2-[(3R)-ベンジルオキシピロリジニル]シクロヘキサン(DC-62))

無水エチレングリコールジメチルエーテル(100 mL)中のNaHの懸濁液(2.07 g, 鈹油中80%分散液, 69ミリモル)に、エチレングリコールジメチルエーテル(100 mL)中の4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェネチルアルコール(DC-61)(17.05 g, 66ミリモル)の溶液を加えた。次いで、得られた混合物を、ナトリウムアルコキシドの完全な形成まで、室温にて30分間攪拌した。

40

#### 【0387】

無水エチレングリコールジメチルエーテル(50 mL)中の塩化物(37a)(19.4 g, 66ミリモル)を(DC-61)のアルコキシ度を含有する混合物に素早く加え、得られた混合物をアルゴン下で16時間還流した。反応混合物を室温まで放冷し、次いで、水(250 mL)でクエンチし、続いて、減圧下で濃縮した。得られた水性溶液を、H<sub>2</sub>O(28 mL)で希釈した37% HCl水溶液(22 mL)を加えることによってpH 0.6に調製した。未反応の4-ベンジルオキシ-3-メトキシフェネチルアルコール(DC-61)を除去するために、酸性水性層をエーテル(3×300 mL, 350 mL)で抽出した。次いで、40%水性NaOH(24 mL)を加えることによって水性溶液を

50

pH 13 に調製し、エーテル (2 × 300 mL) で抽出した。pH 13 におけるエーテル抽出物を合わせ、乾燥した (無水 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。真空中での溶媒の除去により、25.7 g (83% 収率) の化合物 (DC-62) をオレンジ色油として得た。R<sub>f</sub> 0.44 (EtOAc-iPrNH<sub>2</sub>, 98:2, v/v);

【0388】

【化160】

4.45 (d, 2H, PhCH<sub>2</sub>O), 4.05 (m, 1H), 3.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>O), 3.75-1.18 (m, 20H); <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, APT) δ 149.45 (+), 146.53 (+), 138.56 (+), 137.41 (+), 132.72 (+), 128.46 (-), 128.32 (-), 127.70 (-), 127.63 (-), 127.46 (-), 127.24 (-), 120.80 (-), 114.20 (-), 112.99 (-), 79.26 (-), 77.88 (-), 71.18 (+), 70.95 (+), 70.89 (+), 69.74 (+), 64.00 (-), 57.57 (+), 56.94 (+), 55.96 (-), 49.88 (+), 49.26 (+), 36.52 (+), 31.29 (+), 28.73 (+), 27.02 (+), 23.16 (+), 22.82 (+).

10

((1R, 2R) / (1S, 2S) - 1 - (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェネトキシ) - 2 - [(3R) - ヒドロキシピロリジニル] シクロヘキサン - 塩酸塩 (DC-63))

(a) エタノール (12 mL) 中の (DC-62) (1.25 g, 2.42 ミリモル) の溶液を充填した 100 mL シュレンク-フラスコに、Pd-C 触媒 (400 mg) および 6 M 塩酸 (0.8 mL) を加えた。反応混合物を H<sub>2</sub> の陽圧下で室温にて一晩 (20 時間) 激しく攪拌した。TLC および GC 分析は、基質の全消費および所望の生成物への明瞭な変換を示した。反応混合物をシリンジフィルター (PTFE, ポアサイズ: 0.2 μm; 直径: 25 mm, VWR # 28195-868) で濾過し、メタノールでリンスした。

20

【0389】

(b) 酸性アルコール性溶液を減圧下で濃縮して、標記化合物を吸湿性固体 (840 mg, 93% 収率) として得た。ジエチルエーテル中の 0.38 g の化合物 (DC-63) のさらなる粉碎により、0.34 g の非吸湿性白色固体を得た。R<sub>f</sub> 0.10 (EtOAc-iPrNH<sub>2</sub>, 98:2, v/v)

30

【0390】

【化161】

<sup>1</sup>H NMR (遊離アミン, 300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.81-

6.66 (m, 3H, Ar), 4.21-4.17 (m, 1H, OH), 3.84 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.75-1.18 (m, 20H); <sup>13</sup>C NMR (遊離アミン, 75 MHz, APT, CDCl<sub>3</sub>) δ 146.28 (+), 143.95 (+), 131.24 (+), 121.49 (-), 114.17 (-), 111.67 (-), 79.42/79.18 (-), 71.27/71.03 (-), 69.80/69.65 (+), 63.28 (-), 59.79/59.28 (+), 55.89 (-), 48.63/48.33 (+), 36.55 (+), 34.43/34.27 (+), 28.93 (+), 27.36/27.14 (+), 23.43/23.35 (+), 23.04/22.98 (+); MS (ESI) [M+H]<sup>+</sup> 336.4 (100).

40

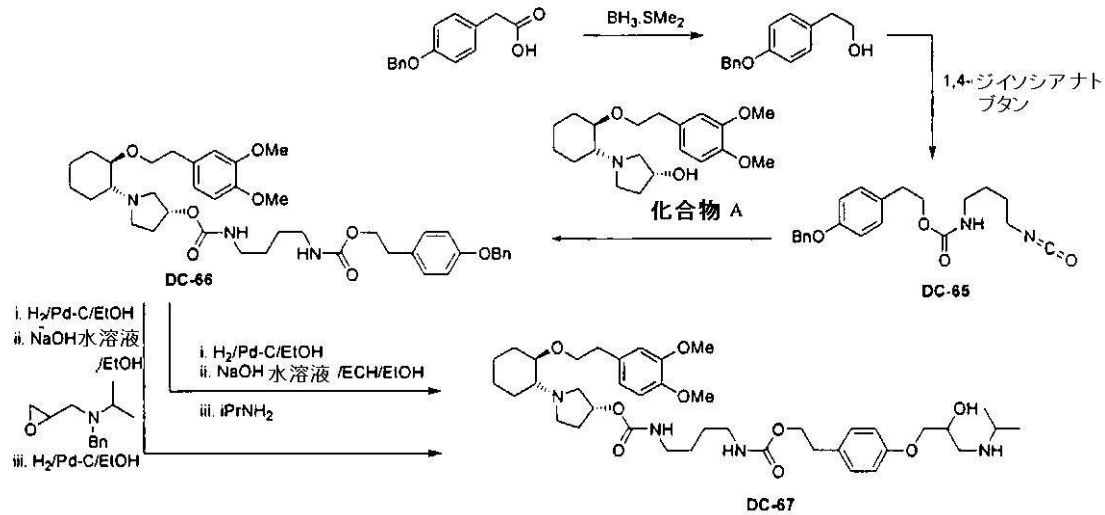
以下の反応スキーム DC-29 および DC-30 においては、化合物 (DC-67) および (DC-69) は同一のシアネート中間体 (DC-65) を必要とし、これは、室温でのジクロロメタン中の 1, 4-ジイソシアナトブタンおよび 4-ベンジルオキシフェネチルアルコールの間の反応から得られる。

【0391】

(反応スキーム DC-29)

【0392】

## 【化 1 6 2】



10

室温でのジクロロメタン中での反応スキーム DC-29 における中間体 (DC-65) と (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-塩酸塩 (化合物 A) との反応により、(DC-66) が得られる。EtOH 中のパラジウム木炭の存在下でのベンジルオキシ基の水素化分解に続いて、オキシプロパノールアミン側鎖を付着させた (反応スキーム DC-29)。本発明の 1 つの局面において、プロパノールアミン側鎖の合成は、EtOH 中の NaOH 水溶液の存在下でエピクロロヒドリン (ECH) を (DC-66) からの水素化分解生成物と反応させることによって達成された。過剰なエピクロロヒドリンの除去の後、粗製物質をイソプロピルアミン中で 18 時間還流させて、化合物 (DC-67) を得た。本発明の別の局面において、N-ベンジル-N-イソプロピル-2,3-エポキシプロピルアミンを用いてプロパノールアミン側鎖を付着させる。一旦反応が TLC 分析によって完了したと判断されると、最終水素化分解工程を行って、化合物 (DC-67) を得る。N-ベンジル-N-イソプロピル-2,3-エポキシプロピルアミンは、Steckらによって記載されているようにエピクロロヒドリンと共に N-ベンジル-N-イソプロピルアミンを 70℃ まで加熱することによって調製される (Steck Edgar A., Hallock Louis L. および Suter C. M. Quinolines VI. Some 4-Aminoquinoline Derivatives. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 4063-4065)。あるいは、N-ベンジル-N-イソプロピル-2,3-エポキシプロピルアミンは、N-ベンジル-N-イソプロピルアミンの臭化アルキルでのアルキル化、続いての、Houらに従ったエポキシ化によって調製される (Xue-Long Hou, Bin-Feng Li および Li-Xin Dai Synthesis of novel and enantiomerically pure epoxypyrrolamine: a divergent route to chiral  $\beta$ -adrenergic blocking agents. Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 2319-2326 を参照のこと)。

20

30

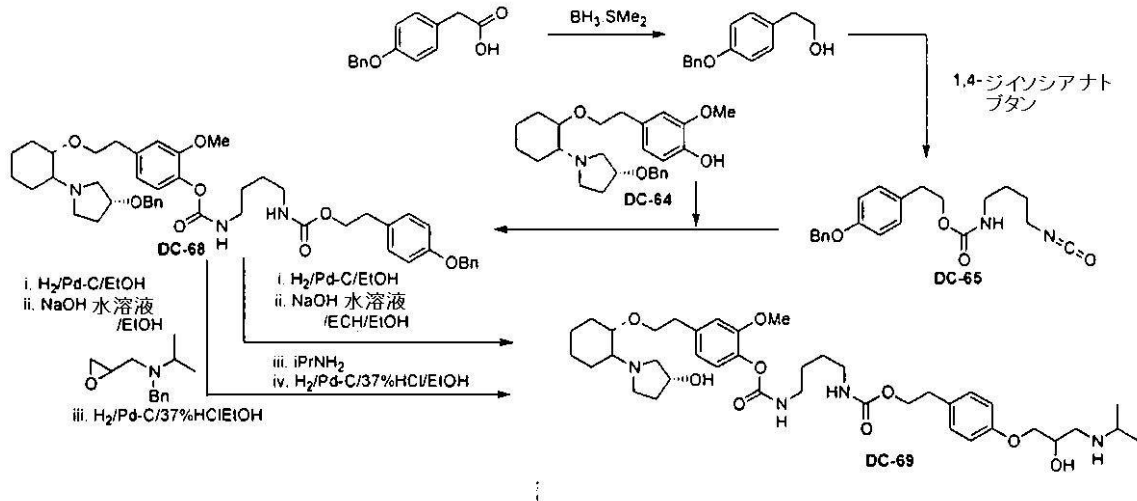
40

## 【0393】

(反応スキーム DC-30)

## 【0394】

## 【化 1 6 3】



10

化合物 (DC-69) の調製 (反応スキーム DC-30) は、化合物 (DC-67) に記載されたのと同様な条件で中間体 (DC-64) および (DC-65) を反応させることによって達成される。(DC-68) からのプロパノールアミン側鎖の工夫は、好ましくは、N-ベンジル-N-イソプロピル-2,3-エポキシプロピルアミンを用いること

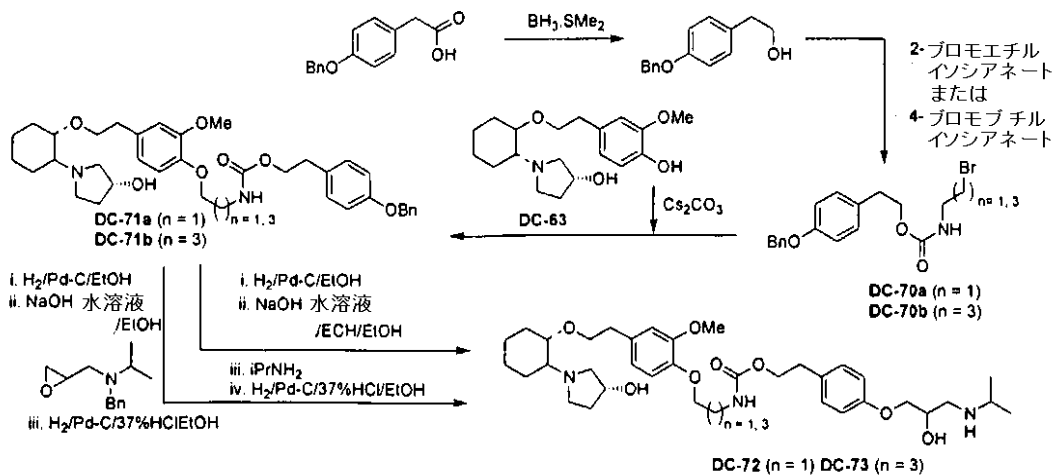
20

## 【0 3 9 5】

(反応スキーム DC-31)

## 【0 3 9 6】

## 【化 1 6 4】



30

化合物 (DC-72) および (DC-73) は、各々、(DC-70a) および (DC-70b) を形成するための、周囲温度でのジクロロメタン中での4-ベンジルオキシフェネチルアルコールと2-ブロモエチルイソシアネートまたは4-ブロモブチルイソシアネートとの反応を必要とする (Minin, Patricia L. および Walton, John C. J. Org. Chem. 2003, 68, 2960-2963を参照のこと) (反応スキーム DC-31)。DMFのような極性溶媒中、炭酸ナトリウムの存在下で中間体 (DC-70a) および (DC-70b) を (DC-63) と反応させて、各々、前駆体 (DC-71a) および (DC-71b) を得る。最後に、化合物 (DC-72) および (DC-73) で報告されたように、プロパノールアミン側鎖は、好ましくは、N-ベンジル-N-イソプロピル-2,3-エポキシプロピルアミンを用いて合成した

40

50

【0397】

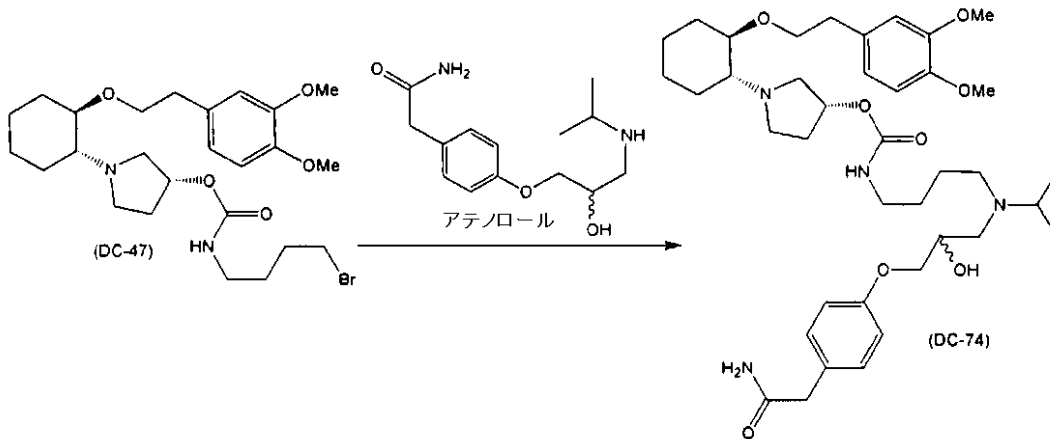
本発明のこれまでの薬物結合体に加えて、以下の薬物結合体は反応スキームDC-32～38に記載したように調製することができる。

【0398】

(反応スキームDC-32)

【0399】

【化165】



反応スキームDC-32は、アミノ反応性誘導体(DC-47)およびβブロッカーアテノロールからの薬物結合体(DC-74)の合成を示す。

【0400】

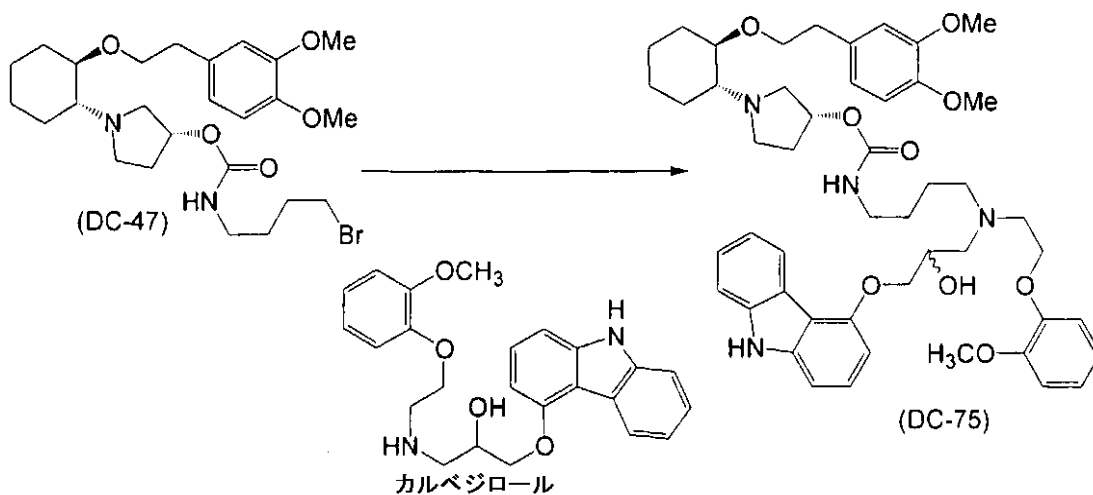
代表的な反応において、アルコール反応性誘導体(DC-47)を適当な温度にてジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中でアテノロールと反応させて、薬物結合体(DC-74)を得ることができ、これは、当該分野で公知の一般的な標準方法によって単離し、精製することができる。

【0401】

(反応スキームDC-33)

【0402】

【化166】



反応スキームDC-33は、アミノ反応性誘導体(DC-47)およびβブロッカーカルベジロールからの薬物結合体(DC-75)の合成を示す。

【0403】

代表的な反応において、アルコール反応性誘導体(DC-47)を適当な温度にてジメチルホルムアミドのような適当な溶媒中でカルベジロールと反応させて、薬物結合体(D

10

20

30

40

50

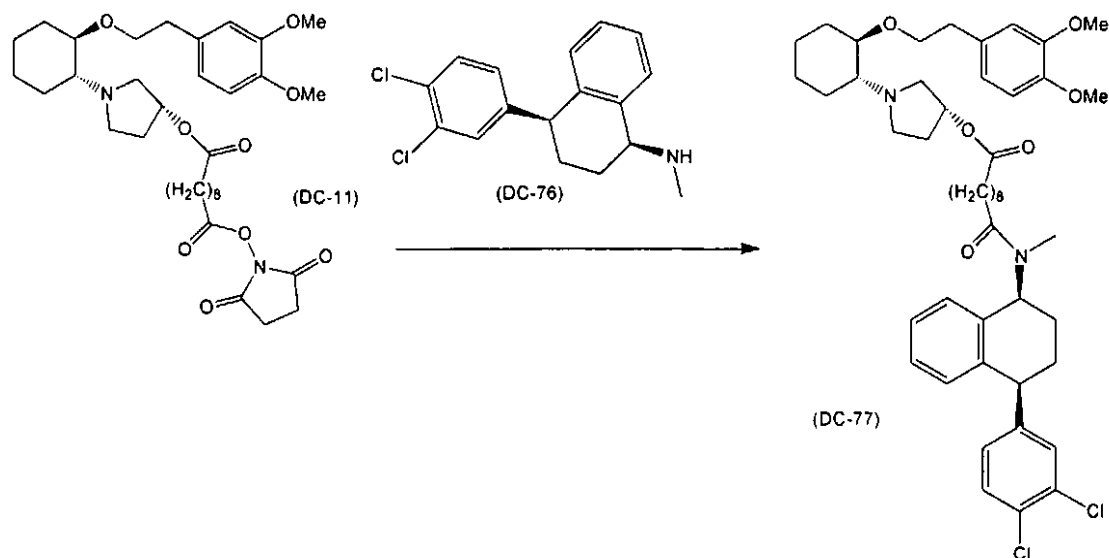
C-75)を得ることができ、これは、当該分野で公知の一般的な標準方法によって単離し、精製することができる。

【0404】

(反応スキームDC-34)

【0405】

【化167】



反応スキームDC-34は、アミノ反応性誘導体(DC-11)およびゾロフト(DC-76)(抗鬱剤)からの薬物結合体(DC-77)の合成を示す。

【0406】

代表的な反応において、アミン-反応性中間体(DC-11)を適当な溶媒(例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )に溶解させ、ゾロフト(DC-76)(抗鬱剤)と反応させて、薬物結合体(DC-77)を得る。次いで、薬物結合体(DC-77)は公知の標準的な方法によって単離し、精製する。

【0407】

(反応スキームDC-35)

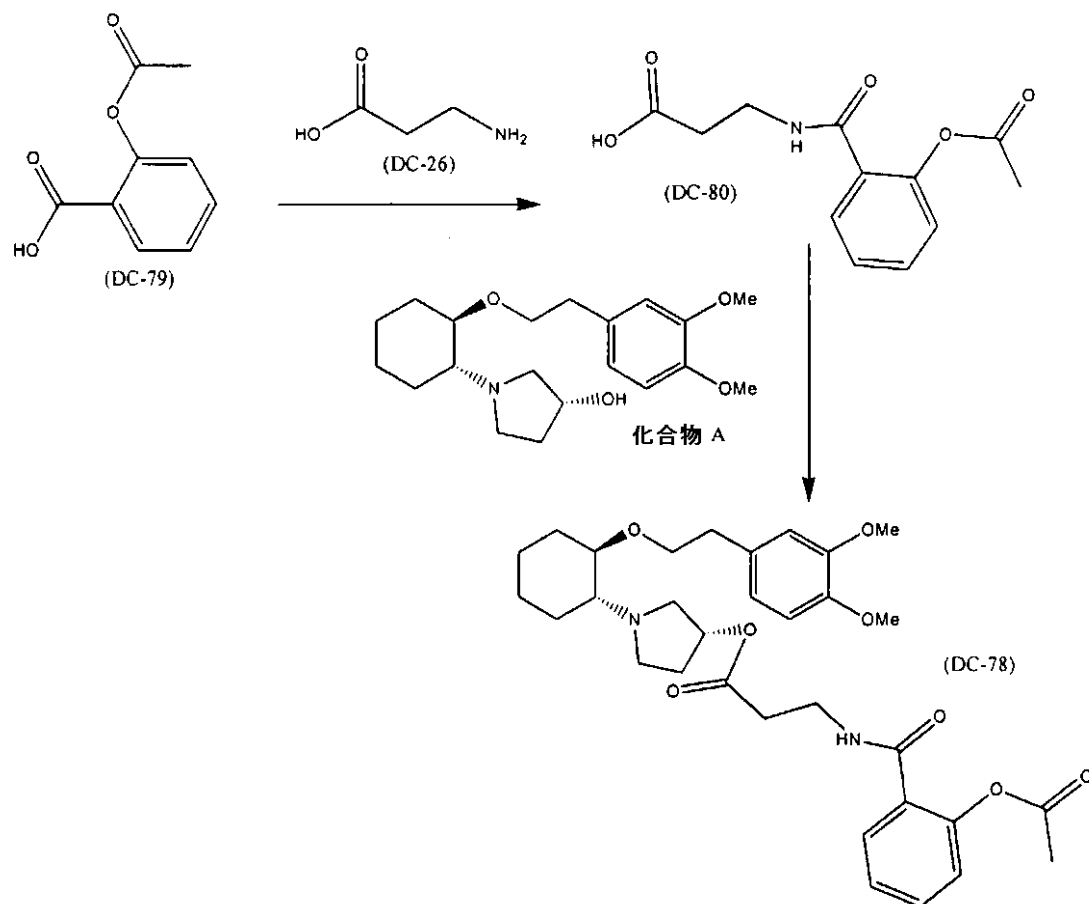
【0408】

10

20

30

## 【化 1 6 8】



反応スキーム DC-35 は、アセチルサリチル酸 (DC-79)、適当なリンカーおよび (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 (化合物 A) からの薬物結合体 (DC-78) の合成を示す。

## 【0409】

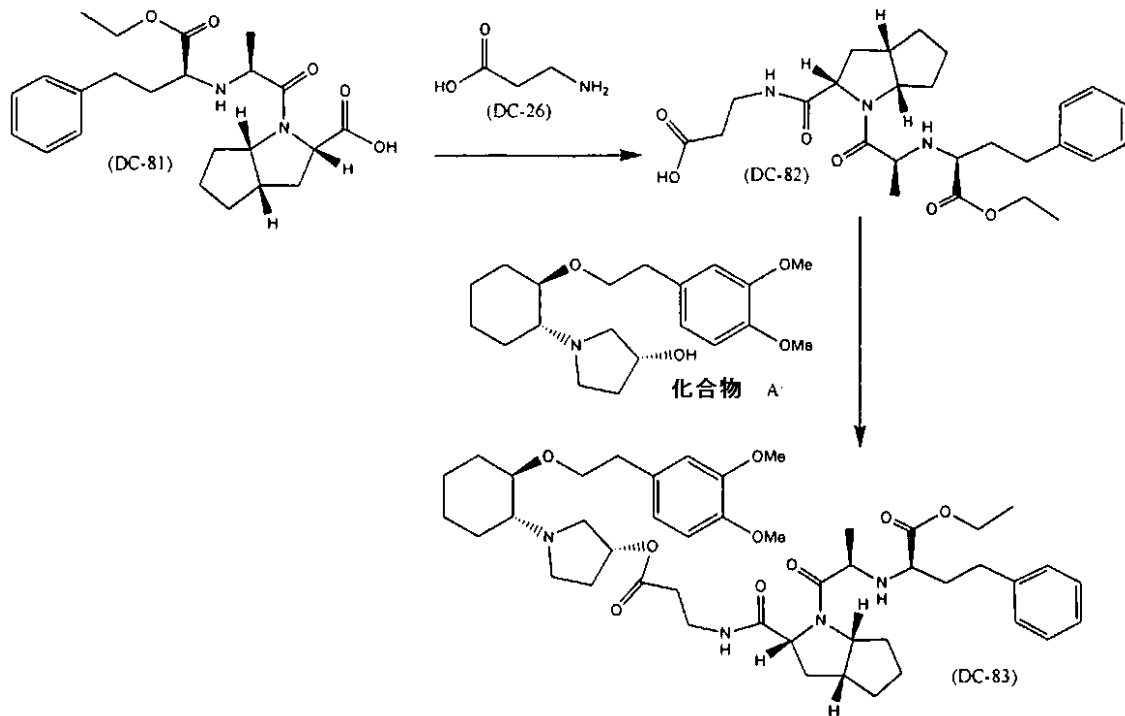
代表的な反応において、アセチルサリチル酸を β-アラニン (DC-26) およびカップリング剤 (例えば、テトラメチルウロニウム塩) と反応させて、アルコール反応性中間体 (DC-80) を得る。この中間体は、公知の標準的方法によって単離し、精製し、引き続いて、適当な溶媒 (例えば、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) に溶解させ、(1R, 2R)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3, 4-ジメトキシフェネトキシ) シクロヘキサン (化合物 A) と反応させて、薬物結合体 (DC-78) を得る。

## 【0410】

(反応スキーム DC-36)

## 【0411】

## 【化 1 6 9】



反応スキーム DC-36 は、ラミプリル (DC-81)、適当なリンカーおよび (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 (化合物 A) からの薬物結合体 (DC-83) の合成を示す。

## 【0412】

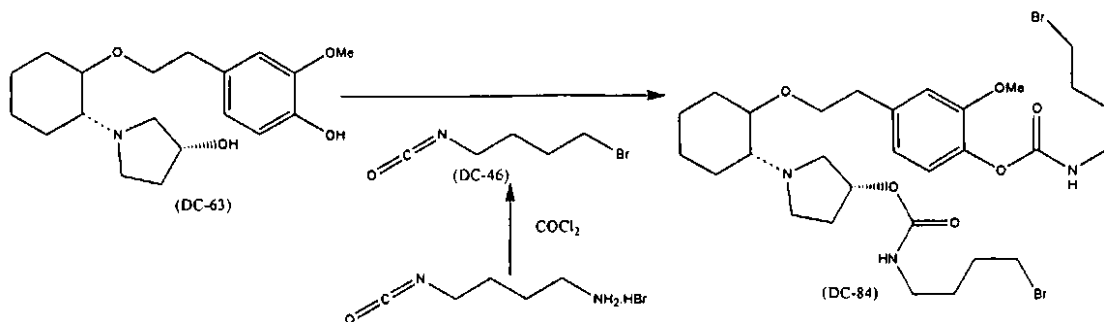
代表的な反応において、ラミプリル (DC-81) を  $\beta$ -アラニン (DC-26) およびカップリング剤 (例えば、テトラメチルブロンニウム塩) と反応させて、アルコール反応性中間体 (DC-82) を得る。この中間体は公知の標準的方法によって単離し、精製し、引き続いて、適当な溶媒 (例えば、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) に溶解させ、(1R, 2R)-2-[(3R)-ヒドロキシピロリジニル]-1-(3,4-ジメトキシフェネトキシ)シクロヘキサン (化合物 A) と反応させて、薬物結合体 (DC-83) を得る。

## 【0413】

(反応スキーム DC-37)

## 【0414】

## 【化 1 7 0】



反応スキーム DC-37 は化合物 (DC-63) および 4-ブロモブチルイソシアネート (DC-46) からのアミノ反応性誘導体 (DC-84) の合成を示す。

## 【0415】

代表的な反応において、アミノ反応性誘導体 (DC-84) は、適当な温度でのジクロロメタンのような適当な溶媒中での化合物 (63) と 4-ブロモブチルイソシアネート (

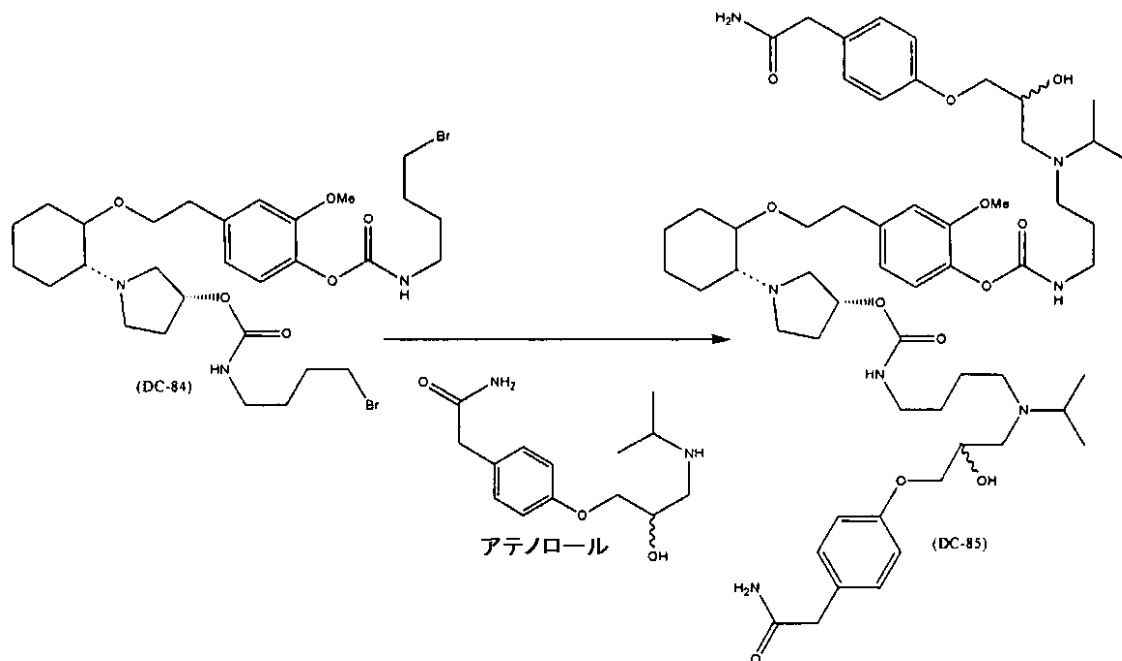
DC-46) との反応によって調製することができる。生成物は当業者に公知の標準的方法によって単離し、精製することができる。

【0416】

(反応スキーム DC-38)

【0417】

【化171】



反応スキーム DC-38 は、アミノ反応性誘導体 (DC-84) およびアテノロールからの薬物結合体 (DC-85) の合成を示す。

【0418】

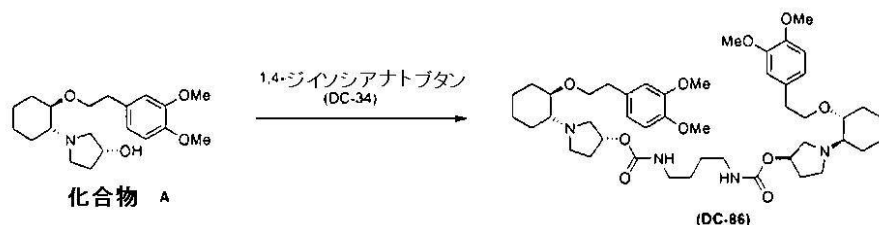
代表的な反応において、薬物結合体 (DC-85) は、適当な温度でのジクロロメタンのような適当な溶媒中でのアミノ反応性誘導体 (DC-84) と過剰のアテノロールとの反応によって調製することができる。生成物は、当業者に公知の標準的方法によって単離し、精製することができる。

【0419】

(反応スキーム DC-39)

【0420】

【化172】



反応スキーム DC-39 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 (化合物 A) および 1, 4-ジイソシアナトブタン (DC-34) (Sigma-Aldrich) からの薬物結合体 (DC-86) の合成を示す。

【0421】

代表的な反応において、薬物結合体 (DC-86) は、1, 4-ジイソシアナトブタン (100  $\mu$ L, 0.76 ミリモル) を加えたジクロロメタン (5 mL) 中での、1-[(

10

20

30

40

50

1 R, 2 R) / (1 S, 2 S) - 2 - [2 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) エトキシ] シクロヘキシル] - 3 - ピロリジニル塩酸塩 (0.59 g, 1.53 ミリモル) およびトリエチルアミン (223  $\mu$ L, 1.6 ミリモル) の反応によって調製することができる。次いで、得られた混合物を18時間還流した。冷却した反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を1M HCl (30 mL) 水溶液およびジエチルエーテル (2  $\times$  30 mL) の間に分配した。次いで、水性層を収集し、ジクロロメタン (2  $\times$  30 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機層を2M NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (50 mL) で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮して、粗製物質を遊離塩基として得た。EtOAc - iPrNH<sub>2</sub> (98 : 2, v/v) の混合物を用いるカラムクロマトグラフィーによる精製により、0.52 g の精製された物質を得た。次いで、この物質を1M HCl (20 mL) およびジクロロメタン (20 mL) の間に分配した。有機層を収集し、無水MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮した。次いで、残渣を凍結乾燥して、化合物 # 1 を得た。MS (ES+) [M/2 + H]<sup>+</sup> 420.3。

#### 【0422】

(E. 同位体イオンチャネル調節化合物)

一般に、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中の1つまたは複数の原子のその適当な同位体での置換によって修飾することができ、ここで、安定な同位体は、化合物の合成、貯蔵および使用に必要なタイムスケールにわたって安定である。例えば、1つまたは複数の水素原子を1つまたは複数のジュートリウム原子によって置換して、イオンチャネル調節化合物のジュートリウム化アナログを得ることができる。イオンチャネル調節化合物の1つまたは複数の原子のその同位体での置換により、本明細書中においては、「同位体イオンチャネル調節化合物」というものが得られる。同位体イオンチャネル調節化合物は、置き換えられた原子または複数原子の標準同位体よりも重いまたは軽い同位体である原子を含むことができる（「同位体誘導体」）。

#### 【0423】

(同位体イオンチャネル調節化合物の生物学的重要性)

イオンチャネル調節化合物の持続放出は、イオンチャネル調節化合物の1つまたは複数の原子のその安定な同位体での置換によって達成することができ、ここで、安定な同位体は問題とする原子の通常豊富な同位体よりも1つまたは複数のさらなる中性子を含む（すなわち、「重い原子」）。また、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1つまたは複数の原子のその安定な同位体での置換によって修飾することもでき、ここで、安定な同位体は問題とする原子の通常豊富な同位体よりも少ない中性子を含む（すなわち、「軽い原子」）。重い原子の取り込み、特に、水素の代わりにジュートリウムの置換は、その物理化学的特性、代謝、薬物動態学応答および薬物動態を改変できるイオンチャネル調節化合物の同位体効果を生起させることができる。例えば、ジュートリウム化は、ジュートリウム化ラパマイシン（米国特許第6,503,921号を参照のこと）、シクロスポリン（米国特許第6,613,739号参照）またはニフェジピン（米国特許第5,846,514号を参照のこと）によって例示されるように、薬物の薬物動態を改変すると報告されている。Forsterら (Isotech, AB) は、ジュートリウム化が作用の持続を増強できることを示している。

#### 【0424】

イオンチャネル調節化合物は、1つまたは複数の原子または原子の混合物のその安定な同位体での置換によって修飾することができる。本発明のイオンチャネル調節化合物におけるいずれの原子もその同位体誘導体で置換することができるが、C、N、OおよびHの通常の同位体置換は、これらの原子を、イオンチャネル調節化合物における同位体置換のための天然候補とする。かくして、一般的には、本発明の同位体イオンチャネル調節化合物は、C、N、OおよびHの重い原子の同位体の1つまたは複数または混合物を含むことができる。原子のいずれの同位体を用いて、同位体イオンチャネル調節化合物を提供することもできる。重い原子の同位体アナログ、軽い原子の同位体アナログ、および重いおよび軽い原子の同位体誘導体の混合物を含むアナログが考えられる。同位体が豊富となった

いずれのイオンチャネル調節化合物も、同位体イオンチャネル調節化合物と考えることができる。

【0425】

本発明のイオンチャネル調節化合物は、ジューテリウムに代えてのイオンチャネル調節化合物中のいずれかの水素の置換によってジューテリウム化することができる。モノジューテリウム化（1つの水素原子に代えての1つのジューテリウム原子の置換）同位体アナログ、ポリジューテリウム化（1を超える水素に代えてのジューテリウムの置換）同位体アナログ、および過ジューテリウム化（全ての利用可能な水素原子に代えてのジューテリウムの置換）同位体アナログが考えられる。

【0426】

1つの変形において、イオンチャネル調節化合物における単一基は、そのモノジューテリウム化、ポリジューテリウム化、または過ジューテリウム化基で置き換えることができる。例えば、同位体イオンチャネル調節化合物は $-CH_2D$ 、 $-CD_2H$ 、または $CD_3$ 基を含むことができる。

【0427】

同位体イオンチャネル調節化合物において、イオンチャネル調節化合物の単一原子はその同位体誘導体で置換することができる。別の変形において、イオンチャネル調節化合物の1を超える同一または異なる原子をその同位体誘導体で置換することができる。例えば、1つの変形において、イオンチャネル調節化合物の単一水素原子をジューテリウムで置き換えて、モノジューテリウム化同位体イオンチャネル調節化合物を得ることができる。別の変形において、イオンチャネル調節化合物の水素および少なくとも1つの他の原子をその対応する安定な同位体で置き換えて、同位体イオンチャネル調節化合物を得る。なお別の変形において、イオンチャネル調節化合物における複数水素原子をジューテリウム原子で置き換えて、ポリジューテリウム化同位体イオンチャネル調節化合物を得る。なお別の変形において、水素同位体で置き換えることができるイオンチャネル調節化合物における全ての水素をジューテリウムで置き換えて、過ジューテリウム化同位体イオンチャネル調節化合物を得る。

【0428】

本明細書中に記載されたいずれのイオンチャネル調節化合物も、同位体イオンチャネル調節化合物を供するように修飾することができる。修飾すべきイオンチャネル調節化合物はイオンチャネルの活性を増加または減少させることができる。いくつかの例において、イオンチャネル調節化合物は不整脈の処置で用いることができる。なお他の例において、イオンチャネル調節化合物は心房細動の処置で用いることができる。同位体イオンチャネル調節アナログを供するように修飾することができる特別なイオンチャネル調節化合物は本明細書中を通じて記載されており、式（I）、（IA）または（IX）の化合物、化合物A、イオンチャネル調節化合物のポリエチレングリコール誘導体、およびさらなる薬物部分に結合体されたイオンチャネル調節化合物を含み、ここで、そのような化合物は「抗不整脈化合物」または「抗不整脈剤」ということもできる。本明細書中を通じて列挙され、または記載された、各イオンチャネル調節化合物またはその誘導体を修飾して、あたかも個々のイオンチャネル調節化合物または全てのイオンチャネル調節化合物あるいはその誘導体が、個々にかつ特異的に同位体イオンチャネル調節化合物としての使用が示されるのと同じ同位体イオンチャネル調節化合物を提供することができる。

【0429】

1つの変形において、同位体イオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物は1つまたは複数の標準的原子置換を含み、ここで、単一同位体置換原子または複数同位体置換原子は非放射性である。別の変形において、同位体イオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物は $^{13}C$ 、 $^{15}N$ 、 $^{18}O$ および $^2H$ （またはD）よりなる群から選択される原子を含む。

【0430】

別の変形において、同位体イオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物

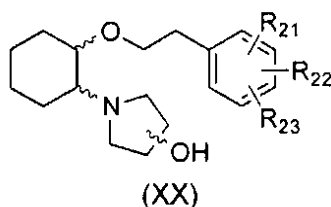
は本明細書中に記載されたイオンチャネル調節化合物、特に、式 (I)、(IA)、(IX) の化合物または化合物 A から誘導される。この化合物は  $^{13}\text{C}$ 、 $^{15}\text{N}$ 、 $^{18}\text{O}$  および  $^2\text{H}$  (または D) よりなる群から選択される 1 つまたは複数の原子を含むことができる。

【0431】

別の変形において、同位体イオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物はアミノシクロアルキルエーテル部分を含む。特別な変形において、式 (XX) の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態、およびその混合物が提供される：

【0432】

【化173】



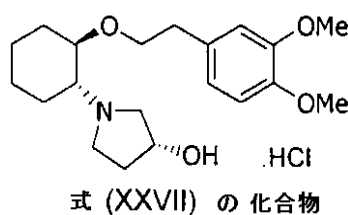
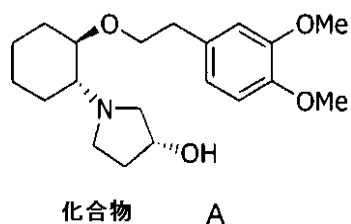
ここで、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は、独立して、水素、ジューテリウム、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルコキシ、および H、C または O 原子の同位体誘導体を含む  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルコキシから選択され、但し、 $R_{21}$ 、 $R_{22}$  および  $R_{23}$  は全てが水素になり得ず、およびここで、式 (XX) における原子の少なくとも 1 つはその同位体誘導体で置き換えられるものとする。別の変形において、式 (XX) の重いイオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物は炭素-13 ( $^{13}\text{C}$ ) の少なくとも 1 つの原子を含む。別の変形において、式 (XX) の重いイオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物は窒素-15 ( $^{15}\text{N}$ ) の少なくとも 1 つの原子を含む。別の変形において、式 (XX) の重いイオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物は酸素-18 ( $^{18}\text{O}$ ) の少なくとも 1 つの原子を含む。別の変形において、式 (XX) の同位体イオンチャネル調節化合物が提供され、ここで、この化合物はジューテリウム ( $^2\text{H}$  または D) の少なくとも 1

【0433】

別の変形において、同位体化合物 A または (式 (XXVII) の化合物として以下に示される) その塩酸塩、またはその溶媒和物、他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、立体異性体混合物、幾何異性体、結晶性またはアモルファス形態、およびその混合物が提供される：

【0434】

【化174】



ここで、化合物 A における、または式 (XXVII) の化合物における原子の少なくとも 1 つはその同位体誘導体で置き換えられている。別の変形において、同位体化合物 A または式 (XXVII) の同位体化合物が提供され、ここで、この化合物は炭素-13 の少なくとも 1 つの原子を含む。別の変形において、同位体化合物 A または式 (XXVII) の同位体化合物が提供され、ここで、この化合物は窒素-15 の少なくとも 1 つの原子を含

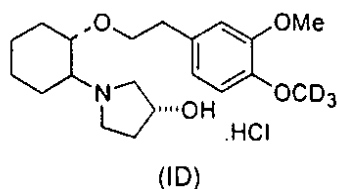
む。別の変形において、同位体化合物 A または式 (X X V I I) の同位体化合物が提供され、ここで、この化合物は酸素-18 の少なくとも 1 つの原子を含む。別の変形において、同位体化合物 A または式 (X X V I I) の同位体化合物が提供され、ここで、この化合物はジューテリウム の少なくとも 1 つの原子を含む。

【0435】

別の変形において、式 (I D) の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、化合物 A のフェニル環の 4-位置のメトキシ基の水素原子は式 (I D) :

【0436】

【化175】



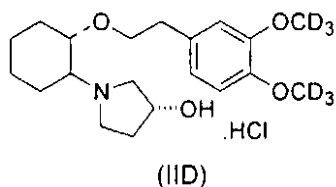
に示されるように、ジューテリウムによって置換されている。

【0437】

別の変形において、式 (I I D) の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の 3-および 4-位置の 2 つのメトキシ基の水素原子は、式 (I I D) :

【0438】

【化176】



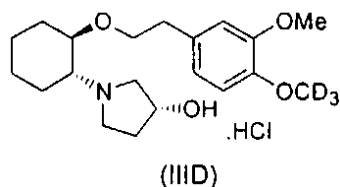
に示されるように、ジューテリウムによって置換されている。

【0439】

別の変形において、式 (I I I D) の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の 4-位置のメトキシ基の水素原子は、式 (I I I D) :

【0440】

【化177】



に示されるように、ジューテリウムによって置き換えられている。

【0441】

別の変形において、式 (I V D) の同位体イオンチャネル調節化合物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の 3

10

20

30

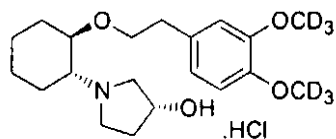
40

50

ーおよび４－位置の２つのメトキシ基の水素原子は、式（ＩＶＤ）：

【０４４２】

【化１７８】



(IVD)

に示されるように、ジューテリウムによって置き換えられている。

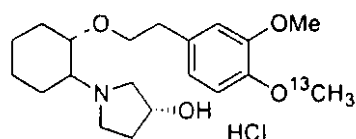
10

【０４４３】

別の変形において、式（ＶＤ）の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の４－位置のメトキシ基の炭素原子は、式（ＶＤ）：

【０４４４】

【化１７９】



(VD)

20

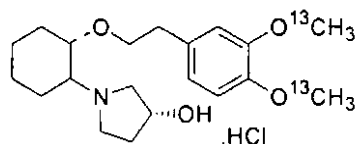
に示されるように、炭素－１３によって置き換えられている。

【０４４５】

別の変形において、式（ＶＩＤ）の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の３－および４－位置の２つのメトキシ基の炭素原子は、式（ＶＩＤ）：

【０４４６】

【化１８０】



(VID)

30

に示されるように、炭素－１３によって置き換えられている。

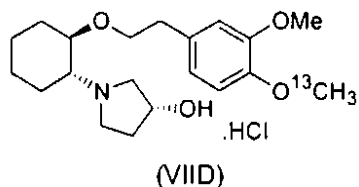
【０４４７】

別の局面において、式（ＶＩＩＤ）の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の４－位置のメトキシ基の炭素原子は、式（ＶＩＩＤ）：

40

【０４４８】

## 【化 1 8 1】



に示されるように、炭素－13によって置き換えられている。

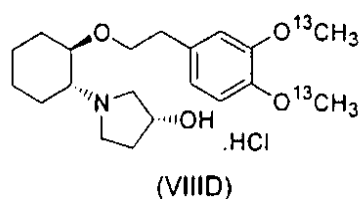
## 【0449】

別の変形において、式(VIID)の同位体イオンチャネル調節化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態が提供され、ここで、フェニル環の3-および4-位置の2つのメトキシ基の炭素原子は、式(VIID)：

10

## 【0450】

## 【化 1 8 2】



20

に示されるように、炭素－13によって置き換えられている。

## 【0451】

(同位体イオンチャネル調節化合物代謝産物)

同位体イオンチャネル調節化合物代謝産物も本明細書中に記載される。すなわち、イオンチャネル調節化合物の代謝産物の1つまたは複数の原子はその同位体誘導体で置換することができる。イオンチャネル調節化合物のいずれの代謝産物も、いずれかの原子または複数の原子のその同位体での置換によって同位体誘導体に変換して、同位体イオンチャネル調節化合物代謝産物を得ることができる。いずれの同位体イオンチャネル調節化合物もインビボ、インビトロまたはエキソビボのいずれかにてその代謝産物まで分解して、同位体イオンチャネル調節化合物代謝産物を得ることができる。図I-1に示された代謝経路は、ヒトにおける、1つのイオンチャネル調節化合物、化合物A、またはそのHCl塩(式(XVII)の化合物)の主な代謝産物を示す。(a)代謝産物Aを形成するためのフェニル環の4-位置におけるO-脱メチル化(相I生物変換)、続いて、代謝産物I-Cを形成するための速グルクロニド形成が続くことができる；ここで、グルクロニド基は代謝産物Bのフェノール基に結合している；および(b)式(XVII)の化合物からの直接的な代謝産物Cのグルクロニド形成；ここで、グルクロニド基は式(XVII)の化合物のピロリジニル環上のヒドロキシル基に結合している(ゆっくりとした)(相I生物変換)から代謝産物は得られる。

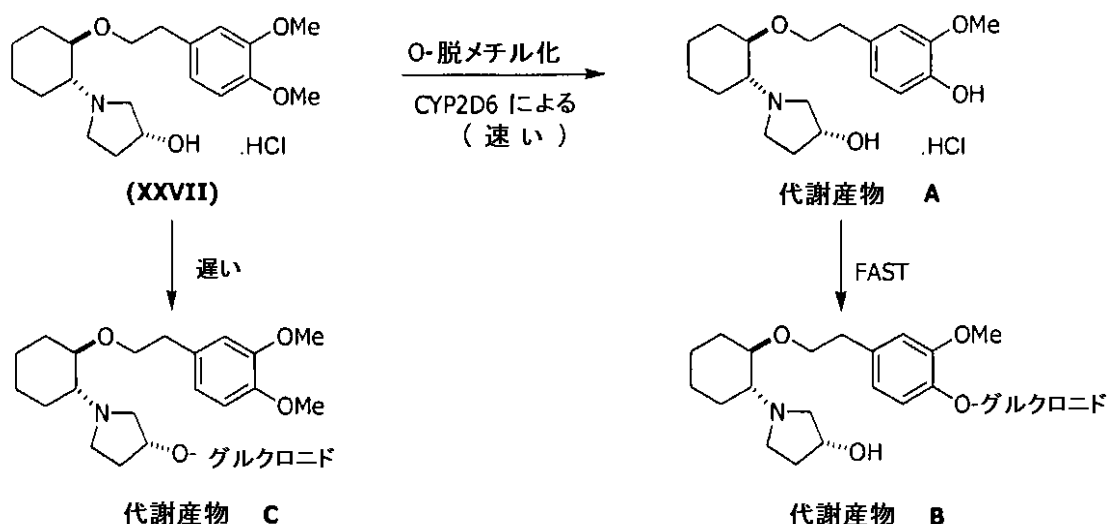
30

## 【0452】

40

## 【化 1 8 3】

図 1-1. 式 (XXVII)の代謝産物経路 .



10

(同位体イオンチャネル調節化合物と他の変形との組合せ)

本明細書中に記載された同位体イオンチャネル調節化合物は、本明細書中に開示されたイオンチャネル調節化合物のいずれかの他の修飾と一緒に行うことができる。同位体イオンチャネル調節化合物の投与形態、投与の経路、および処方、イオンチャネル調節化合物または抗不整脈化合物または剤のための、本明細書中のセクションのいずれかにおよび、特に、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2004/099137；PCT公開特許出願番号2005/018635；および米国公開特許出願番号2005002693に記載されたのと同じである。しかしながら、同位体イオンチャネル調節化合物のいずれの効果的な投与形態、投与経路、および処方、一般には、本特許出願に記載されたいずれのおよび全ての他の局面で用いることもできる。用いることができる投与形態、投与の経路および処方の例は、限定されるものではないが、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 第17版(1985)に記載されたものを含む。同位体イオンチャネル調節化合物は、PEG化イオンチャネル調節化合物の同位体化合物、またはイオンチャネル調節化合物を含む薬物結合体の同位体化合物などのような、本明細書中の他のセクションに記載された修飾されたイオンチャネル調節化合物の一部であっても良い。

20

30

## 【0453】

(同位体原子置換方法)

原子のその同位体誘導体での置換は、その全てをここに引用してその全体を援用する、米国特許第6,503,921号、米国特許第6,613,739号、米国特許第5,846,514号、およびそこに引用された特許および刊行物に記載されたもののような当該分野で公知の方法によって行うことができる。さらなる実験方法は直後のセクションに記載される。

40

## 【0454】

(同位体イオンチャネル調節化合物の調製)

本特許出願に記載されたアミノエーテルは、本明細書中に記載された一般的方法および特定の実験的手法に従うことによってアミノアルコールおよびアルコールから調製することができる。本発明の同位体イオンチャネル調節化合物は、以下の反応スキームおよび実施例に記載されたように調製することができる。

## 【0455】

標準的な化学文献の記載プラクティスに従い、かつ本特許出願に用いられるように、完

50

全なクサビ結合は環平面の上方を意味し、ダッシュ線のクサビ結合は環平面下方を意味し；1つの完全な結合および1つのダッシュ線の結合（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つのダッシュ線結合はシス立体配置を意味する。

【0456】

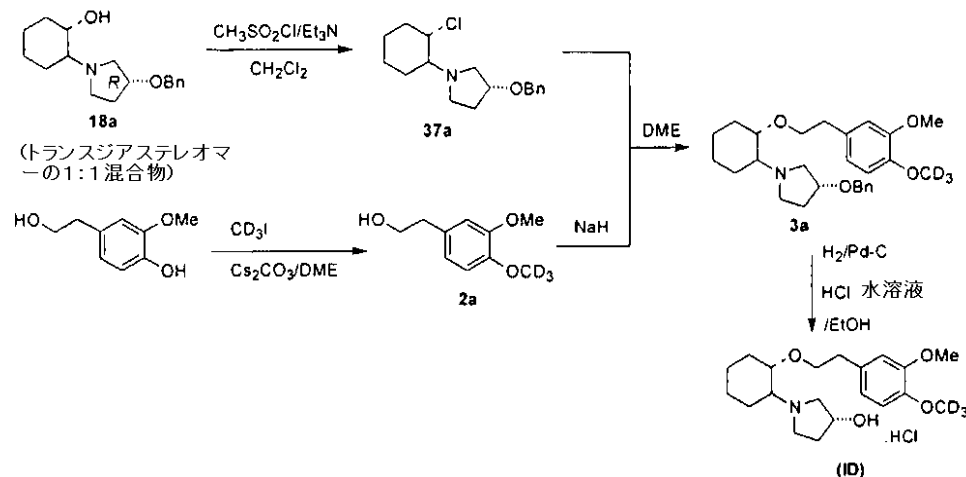
式（ID）の化合物は以下に記載した方法に従って調製することができる。

【0457】

（反応スキーム I-1 化合物（ID）の調製）

【0458】

【化184】



上記反応スキームにおいて、DMEのような極性溶媒中での、アミノアルコール（18a）の活性化された塩化物形態（37a）と適当なフェネチルアルコールのアルコキシド（例えば、化合物（2a））との間のWilliamsonエーテル合成（Feuer, H.; Hooz, J. Methods of Formation of the Ether Linkage, In Patat, Wiley: New York, 1967; pp 445-492を参照のこと）（反応スキームI-1）により、高い収率で、対応するアミノエーテル、例えば、化合物（3a）が得られた。後により詳細に記載するように、化合物（3a）の引き続いての水素化分解により化合物（ID）が得られた。

【0459】

より具体的には、エチレングリコールジメチルエーテル（DME）のような溶媒中、炭酸セシウムの存在下で、ホモバニルアルコールをジューテリウム化ヨウ化メチルと反応させて、中間体（2a）を得ることができる。メシル化を介する（18a）の活性化により、本明細書中において先に記載したように塩化物（37a）が得られる。次いで、（37a）を（2a）のアルコキシドと反応させて、（3a）を得ることができる。（3a）から（ID）への脱ベンジル化は、EtOHのようなプロトン性溶媒中での木炭上のパラジウムおよび濃HClの存在下での水素化分解によって行うことができる。

【0460】

（式（ID）の化合物の調製）

ホモバニルアルコール（1.0 g, 5.95ミリモル）を無水DME（25 mL）に溶解させ、続いて、炭酸セシウム（3.87 g, 11.89ミリモル）を加えた。混合物をアルゴン下で1時間攪拌し、ジューテリウムヨードメタン（1.29 g, 8.92ミリモル, 555  $\mu$ L）を加えた。反応混合物を2.5時間還流し、濃縮した。酢酸エチルに溶解させた残渣を飽和NaHCO<sub>3</sub>、水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、濃縮して淡黄色油（2a）（1.03 g, 93%）を得た。

【0461】

【化 1 8 5】

<sup>1</sup>H NMR (300

MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 6.82-6.74 (m, 3H, 芳香族), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.82 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 1.47 (s, 1H).

アルゴンを充填したオープン乾燥丸底フラスコ (100 mL) に NaH (197 mg, 8.2 ミリモル) を加えた。水性 DME (20 mL) 中の (2a) (690 mg, 4.09 ミリモル) の溶液をゆっくりと反応混合物に加え、1 時間攪拌し、次いで、DME (20 mL) 中の (37a) (1.0 g, 3.41 ミリモル) の溶液を加え、得られた混合物を 18 時間で 80~85 °C まで加熱した。冷却した混合物に 2 M NaHCO<sub>3</sub> (10 mL)、水 (30 mL) および酢酸エチル (40 mL) を加えた。有機層を収集し、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥し、真空中で濃縮して、(3a) (1.4 g, 93% 収率) を得た。

10

【0 4 6 2】

無水エタノール (40 mL) 中の (3a) (1.3 g, 2.94 ミリモル) の溶液にパラジウム、10 重量% 活性炭 (520 mg)、6 M HCl (2 mL) を加えた。得られた反応混合物を正の水素雰囲気下で 18 時間攪拌した。反応混合物をセライト 545 を通して濾過し、濃縮して、1.06 g の (IID) (92.6%) を得た。

20

【0 4 6 3】

【化 1 8 6】

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.9-10.34 (m, 1H, NH), 6.86-6.73 (m, 3H), 5.49 (s, 1H), 4.33 (s, 1H), 4 (q, 1H), 3.73 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57-3.02 (m, 6H), 2.78 (d, 2H, J 5.06), 2.18-1.62 (m, 6H), 1.39-1.05 (m, 4H); MS (ES+) [M + H]<sup>+</sup> 353.10.

式 (IID) の化合物は以下に記載したように調製することができる。

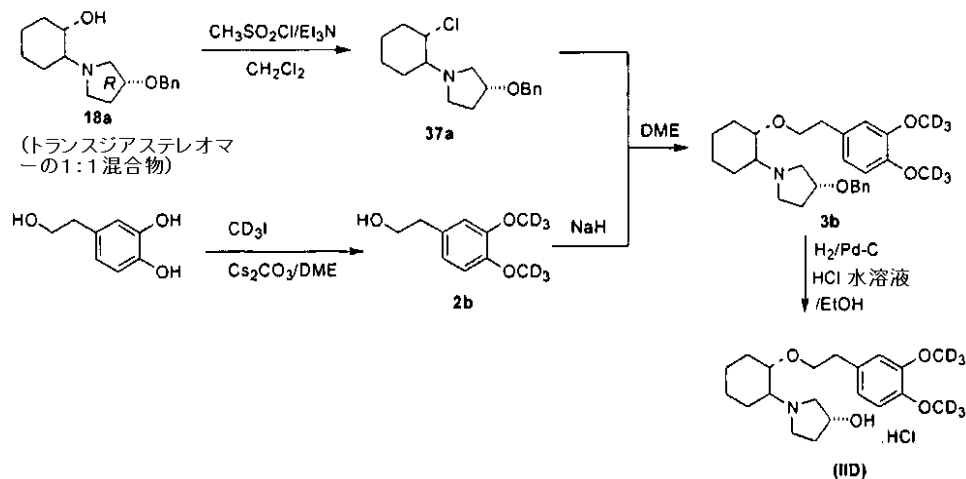
【0 4 6 4】

(反応スキーム I-2 化合物 (IID) の調製)

【0 4 6 5】

30

【化 1 8 7】



40

反応スキーム I-2 にて上記したように、化合物 (IID) は、3,4-ジヒドロキシフェネチルアルコールを出発物質として用いる以外は、反応スキーム I-1 における化合物 (ID) と同一の合成方法に従う。化合物 IID:

【0 4 6 6】

【化 1 8 8】

<sup>1</sup>H NMR

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.77-6.74 (m, 3H), 4.21-4.16 (m, 1H), 3.83-3.67 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 1H), 3.04-2.90 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 3H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.50-2.42 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 3H), 1.37-1.19 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 148.70 (+), 147.40 (+), 131.80 (+), 120.71 (-), 112.36 (-), 111.16 (-), 79.28/79.14 (-), 70.92/70.59 (-), 69.59/69.47 (+), 63.80/63.69 (-), 59.78/59.58 (+), 50.62 (-),

同様に、式 (VD) および (VID) の化合物は、各々、反応スキーム I-3 および I-4 に従って合成することができる。

【0 4 6 7】

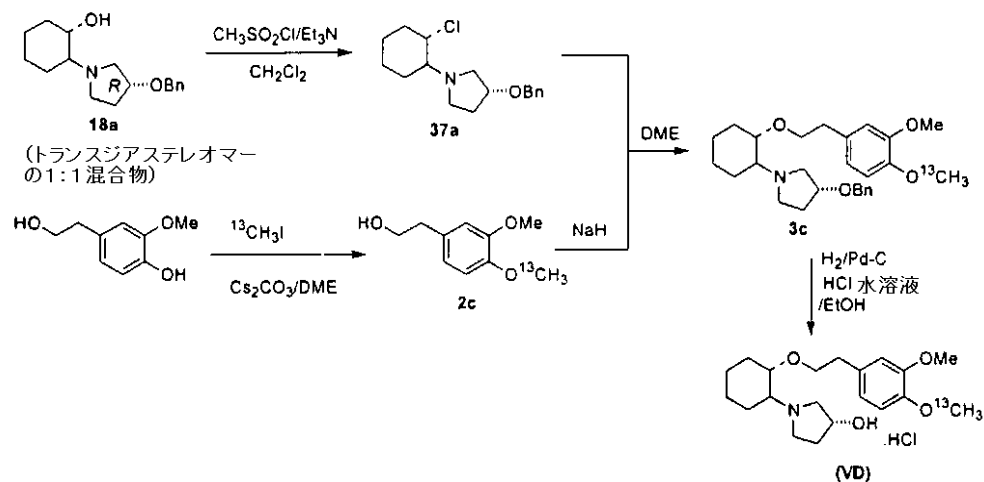
式 (VD) の化合物は以下に記載するように調製することができる。

【0 4 6 8】

(反応スキーム I-3 化合物 (VD) の調製)

【0 4 6 9】

【化 1 8 9】



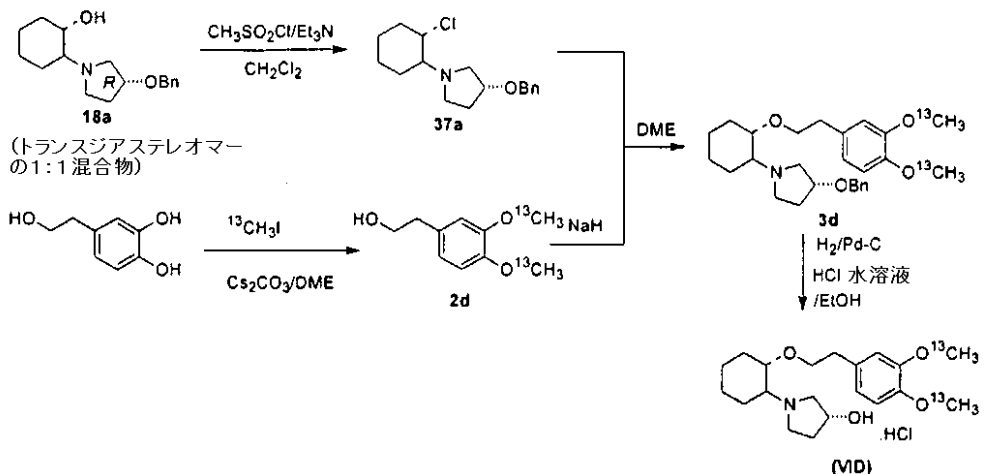
式 (VID) の化合物は以下に記載するように調製することができる。

【0 4 7 0】

(反応スキーム I-4 化合物 (VID) の調製)

【0 4 7 1】

【化 1 9 0】



化合物 (18a) および (37) は、本明細書中に記載するように、あるいは公開特許

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2004/099137; PCT公開特許出願番号2005/018635; および米国特許出願番号2005002693に記載されたのと同様な方法によって調製することができる。

#### 【0472】

化合物(IIID)および(IVD)は、各々、標準的な単離技術によって、当業者に公知の方法によって、またはPCT公開特許出願WO 2004/099137に開示された方法によって化合物(ID)および(IIID)から単離することができる。同様に、化合物(VIID)および(VIID)は、各々、標準的な単離技術によって、当業者に公知の方法によって、あるいはPCT公開特許出願WO 2004/099137に開示された方法によって化合物(VD)および(VIID)から単離することができる。

#### 【0473】

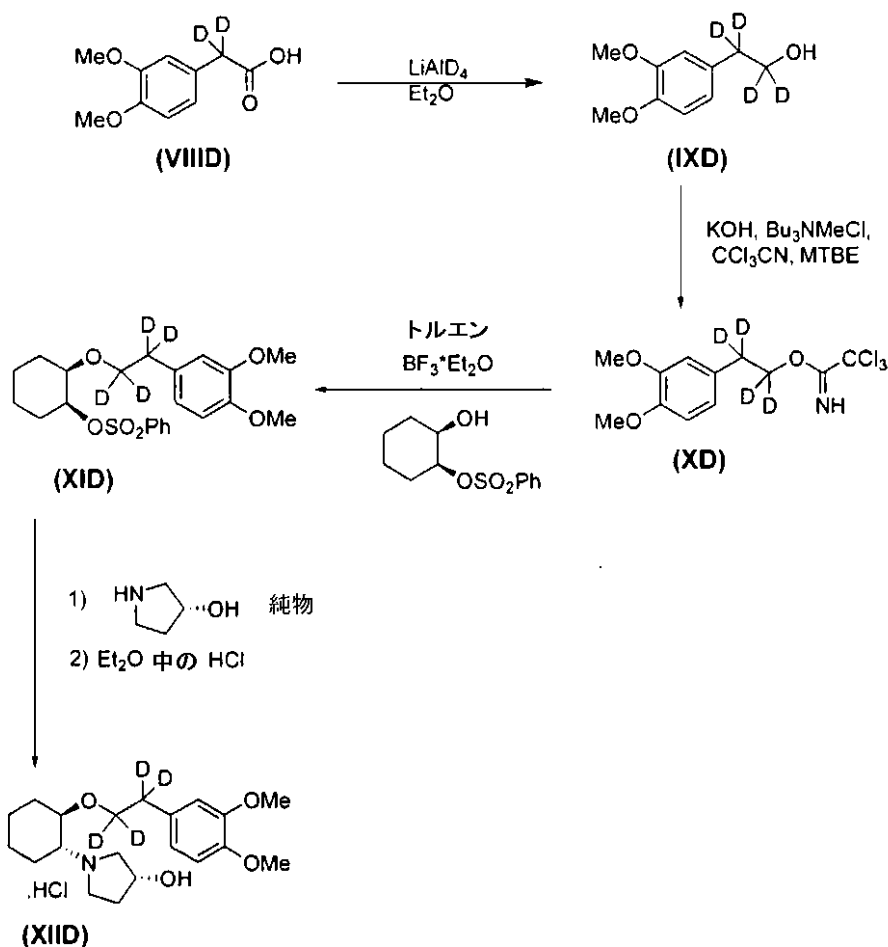
式(VIIID)、(IXD)、(XD)、(XID)および(XIID)の化合物は以下に記載するように調製することができる。

#### 【0474】

(反応スキームI-5 化合物(XIID)の調製)

#### 【0475】

#### 【化191】



(式(VIIID)および(IXD)の化合物の調製)

1リットルの二頸丸底フラスコにジューテリウム化アルミニウムリチウム(2.86g, 68.1ミリモル)を充填し、これにゆっくりと無水エーテルを加えた。温度計を1つの首に入れて、温度が定常のままであることを確認した。これに滴下漏斗を介して無水エーテル(300mL)中の(3,4-ジメトキシフェニル)-酢酸-d<sub>2</sub>(6.00g, 30.3ミリモル, CDN同位体, Cat #D-1941, Cas #19031-58

ー 4) の溶液を加えた。反応混合物を室温にて 6 時間攪拌した。次いで、発泡が停止するまで水を加えることによってそれをクエンチした。次いで、5 % HCl (75 mL) を加えた。この混合物を室温にて一晩攪拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、濃縮した。次いで、残渣を酢酸エチルに溶解させ、順次水および炭酸水素ナトリウムで洗浄した。水性層をさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をスルホン酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、淡黄色固体 (4.01 g, 71.1 % 収率) を得た。TLC (EtOAc : ヘキサン) :  $R_f = 0.20$  における式 (VIIID) の化合物 ;  $R_f = 0.33$  における式 (IXD) の化合物 ;

【0476】

【化192】

$R_f = 0.33$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6.71-6.80

(m, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.81 (s, 3H);  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 148.95, 147.61,

130.91, 120.81, 112.21, 111.40, 62.76 (五重項, Dにカップリングする), 55.84, 55.75, 37.73

(五重項, Dにカップリングする), MS (ES): 計算値 = 186.24  $[\text{M}]^+$ ; 実測値 = 187.0  $[\text{M}+\text{H}_2\text{O}]^+$

(2, 2, 3-トリクロロアセトイミド酸 2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エチルエステル-d<sub>4</sub> (XD) の調製)

温度計および滴下漏斗に連結された二頸 500 mL 丸底フラスコに 3, 4-ジメトキシフェネチルアルコール-d<sub>4</sub> (IXD) (10.63 g, 57.1 ミリモル) およびメチル tert-ブチルエーテル [MTBE] (50 mL) を充填した。温度を 12 °C に調整し、次いで、粉碎した固体水酸化カリウム (5.1 g, 91.0 ミリモル) および塩化メチルトリブチルアンモニウム (水中 75 % 重量) (0.45 g, 1.24 ミリモル) をフラスコに導入した。ゆっくりと攪拌しつつ、MTBE (10 mL) 中のトリクロロアセトニトリル (10.25 g, 71.0 ミリモル) の溶液を滴下漏斗を通じて加えた。反応が完了するまでそれを 12 °C で攪拌した。一旦完了すれば、反応混合物を MTBE (10 mL) で希釈し、氷浴中に冷却した。溶液を順次水 (3 × 30 mL) および 0.4 M KOH で洗浄した。有機層を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥し、濾過し、35 °C の最大浴温度で濃縮した。残渣をエタノール (50 mL) に溶解させ、周囲温度にて 1 時間攪拌した。溶液を一晩フリーザー中に放置して、結晶化させた。水 (50 mL) を加え、0 °C にて 1 時間攪拌した。次いで、それをビュヒナー漏斗を通して濾過し、30 分間風乾した。得られた結晶を丸底フラスコに移し、真空下で乾燥して、灰色がかった白色結晶 (18.43 g, 97.7 % 収率) を得た。NMR スペクトルデータは、この生成物が E-異性体であることを示唆した。TLC (EtOAc : ヘキサン) :  $R_f = 0.76$  における式 (XD) の化合物

【0477】

【化193】

$^1\text{H-}$

NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 8.24 (bs, 1H), 6.75-6.77 (m, 3H), 3.80-3.82 (m, 6H);  $^{13}\text{C-}$

NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 162.58, 148.71, 147.64, 130.02, 120.84, 112.32, 111.19,

91.32, 69.50 (五重項, Dにカップリングする), 55.73, 55.66, 33.56 (五重項, Dにカップリングする),

MS (ES): 計算値 = 330.63  $[\text{M}]^+$ ; 実測値 = 330.9  $[\text{M}]^+$

((1R, 2S)-ベンゼンスルホン酸 2-[2-(3, 4-ジメトキシフェニル)-エトキシシクロヘキシルエステル-d<sub>4</sub> (XID) の調製)

滴下漏斗に連結された窒素下の 500 mL 丸底フラスコに、無水トルエン (25 mL) 中の (1R, 2S) ジオールモノスルホネート (XD) (13.0 g, 51.0 ミリモル) の溶液を充填した。この溶液に、フッ化ホウ素エーテレート (7.3 g) を加えた。反応混合物を周囲温度にて 30 分間攪拌した。無水トルエン (25 mL) 中の DMPE エステル-d<sub>4</sub> (XD) (18 g, 54.4 ミリモル) の溶液を滴下漏斗を介して添加し、次

10

20

30

40

50

いで、窒素下で、周囲温度にて24時間攪拌した。次いで、反応混合物を塩／氷浴中で $-10^{\circ}\text{C}$ まで冷却した。冷却した溶液をビュヒナー漏斗を通して濾過し、冷( $-10^{\circ}\text{C}$ )トルエンで洗浄した。次いで、 $\text{NaOH}$  (4%, 100 mL)をトルエン溶液に加え、周囲温度にて1時間攪拌した。次いで、有機層を分離し、続いて、8%  $\text{NaOH}$  (100 mL)を加え、 $40^{\circ}\text{C}$ にて3時間攪拌した。次いで、有機層を分離し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、濃縮した。次いで、油をさらに真空下で乾燥して茶色油が得られ、次いで、これをカラムクロマトグラフィー(グラジエント溶出、4:1~8:1ヘキサン:酢酸エチル)によって精製した。黄色の油が(14.4グラム, 67%収率)で得られた。TLC (EtOAc:ヘキサン): $R_f = 0.5$ において(XID);

【0478】

【化194】

10

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ 1.2-1.77 (m, 6H),

2.00 (s, 1H), 2.65 (t,  $J = 7$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 7$  Hz, 3H), 3.82 (m, 7H), 4.68 (m, 1H),

6.72 (m, 3H), 7.53 (m, 3H), 7.89 (m, 2H); MS(ES): 計算値 = 424.24 [M] $^{+}$ ; 実測値 = 425.3

[M+H] $^{+}$

((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-d<sub>4</sub>、塩酸塩(XIID)の調製)

(1R, 2S)エーテルモノスルホネート(XI) (13.5 g, 31.8ミリモル)のトルエンストック溶液を減圧下で $45^{\circ}\text{C}$ の最大浴温度にて濃縮乾固した。3-(R)-ピロリジノール(13.9 g, 159ミリモル, 5.0モル当量)をフラスコに加え、ポットの内容物を $62^{\circ}\text{C}$  ( $60\sim 64^{\circ}\text{C}$ )に調製した。反応がTLC分析によって完了したと判断されるまで、反応混合物を $62^{\circ}\text{C}$  ( $60\sim 64^{\circ}\text{C}$ )で攪拌した。フラスコを反応の最初の6時間で真空下に維持して、全ての痕跡量のトルエンを除去した。還流に際して、反応混合物を $40^{\circ}\text{C}$  ( $37\sim 43^{\circ}\text{C}$ )まで冷却し、次いで、3M  $\text{HCl}$ 溶液(約30 mL, 3.5モル当量)で希釈した。水溶液を $22^{\circ}\text{C}$  ( $19\sim 25^{\circ}\text{C}$ )まで冷却し、pHペーパーによってpH 3~4となるまで、1M  $\text{HCl}$ 溶液(約1容量, 0.5モル当量)でさらに希釈した。水溶液を $22^{\circ}\text{C}$  ( $19\sim 25^{\circ}\text{C}$ )にて酢酸イソプロピル( $3\times 30$  mL)で3回洗浄した。温度を $22^{\circ}\text{C}$  ( $19\sim 25^{\circ}\text{C}$ )に維持しつつ、pH 12 (11.5~12.5)まで、酸性水性層を12%  $\text{NaOH}$ 溶液(約40 mL, 5.3モル当量)で中和した。水性層を $22^{\circ}\text{C}$  ( $19\sim 25^{\circ}\text{C}$ )にて酢酸イソプロピル( $2\times 30$  mL)で2回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、明るい茶色シロップ(5.8 g)を得た。残渣をアセトニトリル(無水物)に溶解させ、減圧下で濃縮して、アセトニトリルの容量を減少させた。温度を添加の間 $<15^{\circ}\text{C}$ に維持しつつ、pH約2~4 (pHペーパー)まで、内容物に $\text{HCl}/\text{CH}_3\text{CN}$ 溶液(20~30%)を充填した。アセトニトリルを除去し、高真空下で乾燥して、ベージュ色のガム状固体を得た。ガム状固体に $\text{CH}_3\text{CN}$ を充填し、溶液を $40^{\circ}\text{C}$ まで過熱した。フラスコを冷却媒体を使わずに周囲温度まで冷却した。 $-10^{\circ}\text{C}$ にて2時間冷却した後、スラリーは観察されず、内容物を冷蔵庫( $4\sim 6^{\circ}\text{C}$ )中に24時間放置した。これはいずれのスラリーも生じさせず、 $\text{CH}_3\text{CN}$ を真空下で除去し、高真空下で乾燥して、吸湿性ベージュ色固体が得られた。この固体をアセトン(15 mL)で $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ で洗浄した(すなわち、 $50\sim 60^{\circ}\text{C}$ にてアセトン中で固体を2~3時間攪拌した)。内容物を周囲温度まで冷却し、濾過して、非吸湿性の灰色がかった白色固体(3.9 g, 33%)を得た。純度: HPLCにて96%, 98.1 CE;  $R_f = 0.50$  (1:1, v/v, EtOAc:5% iPrNH<sub>2</sub>を含むMeOH); MS(ES): 計算値 = 353 [M] $^{+}$ ; 実測値 = 354.1 [M] $^{+}$ 。MSおよびNMRデータは15~20%の非ジューテリウム化合物を示唆した。元素分析:  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{D}_4\text{ClNO}_4$ についての計算値、C 61.06, N 3.59, Cl 9.09, H 8.27; 実測値、C 61.25, N 3.57, H 8.02, Cl 9.82.

50

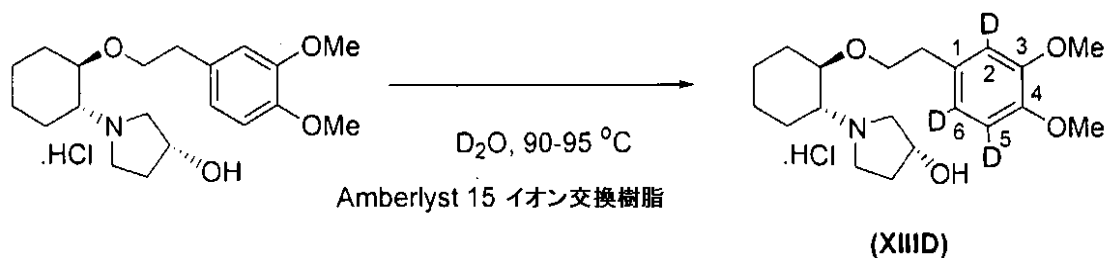
式 (X I I I D) の化合物は以下のように調製することができる。

【0479】

(反応スキーム I - 6 化合物 (X I I I D) の調製)

【0480】

【化195】



10

( (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-d<sub>3</sub> 塩酸塩 (X I I I D) の調製)

化合物 (X I I I D) は、Tuckら (K. L. Tuck, Tan, H-W, Hayball, P. J. ; J. Labelled Cpd. Radiopharma. 2000, 43, 817-823) の手法を用いて反応スキーム I - 6 に従って合成した。D<sub>2</sub>O (2.0 mL, 99% D 豊富化, Aldrich) 中の出発化合物 (0.6 g, 1.6 ミリモル) の溶液に Amberlyst 15 イオン交換樹脂 (0.6 g, Sigma-Aldrich, CAS # 39389-20-3) を加えた。混合物を密閉容器中で 24 時間加熱した。完了に際して、容器を冷却し、溶液を濾過して樹脂を除去し、H<sub>2</sub>O (2 × 5 mL) で洗浄した。濾過した溶液にブライン溶液 (15 mL) を加え、水溶液を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、フォーム状固体 (0.5 g) が得られ、これをさらにイソプロピルアルコールから再結晶して、白色固体 (0.4 g) を得た。R<sub>f</sub> = 0.51 (1:1, v/v, EtOAc:5% iPrNH<sub>2</sub> を含む MeOH) ; MS (ES) 実測値 = 351.1 [M]<sup>+</sup>, 352.1 [M]<sup>+</sup>, 353.1 [M]<sup>+</sup> (比率、MS により ~66% : 100% : 33%)。

20

【0481】

式 (X I V D) の化合物は以下のように調製することができる。

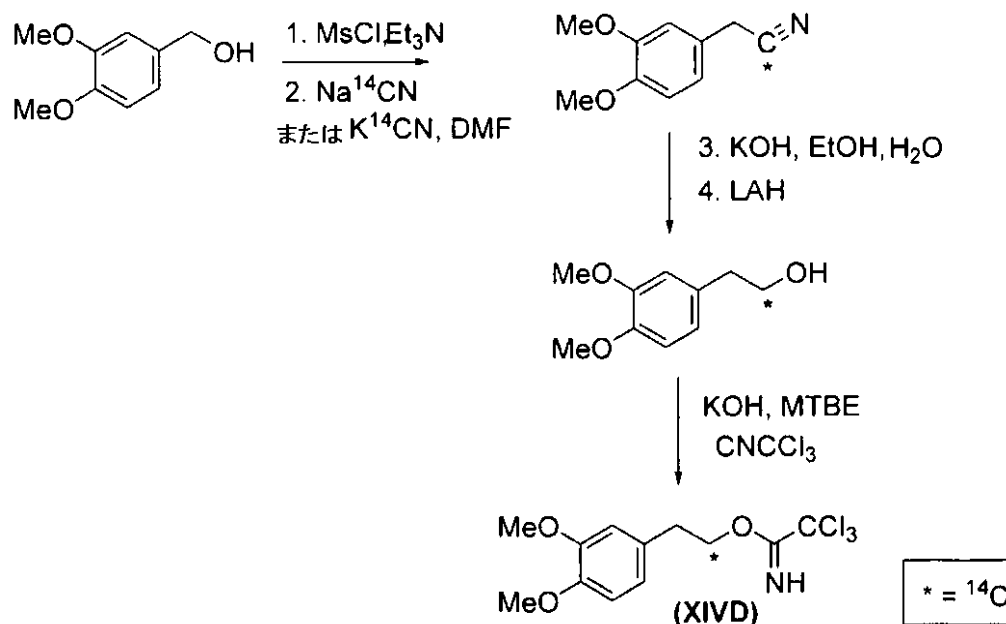
【0482】

(反応スキーム I - 7 化合物 (X I V D) の調製)

【0483】

30

【化 1 9 6】



10

(3, 4-ジメトキシフェニル)メタノールにDMF中の $\text{Na}^{14}\text{CN}$ または $\text{K}^{14}\text{CN}$ いずれかを加えて、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)アセトニトリルの $^{14}\text{C}$ アナログを得た。アセトニトリルのLAHでの還元により、 $^{14}\text{C}$ 標識2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エタノールを得た。

20

【0484】

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 中の $^{14}\text{C}$ 標識2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エタノールの溶液を室温にて45分間攪拌し、次いで、トリクロロアセトニトリルの滴下前に $0^\circ\text{C}$ まで冷却した。反応がTLCおよびGCによって完了したと判断されるまで、反応混合物を攪拌した。化合物(XIV D)を標準単離技術により、当業者に公知の方法により単離することができる。

【0485】

30

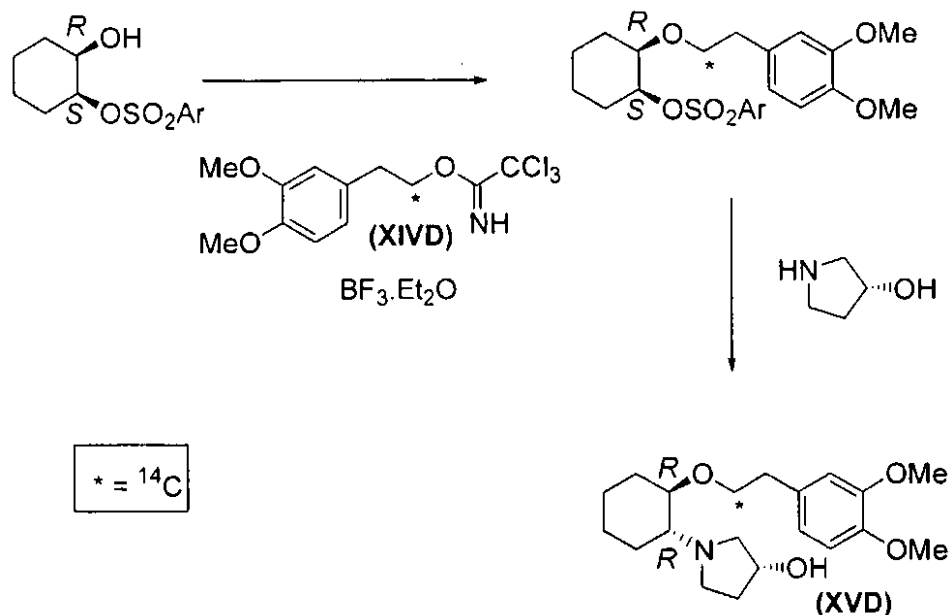
式(XIV D)の化合物は以下のように調製することができる。

【0486】

(反応スキームI-8 化合物(XIV D)の調製)

【0487】

【化 1 9 7 - 1】



10

ベンゼンスルホン酸（1S，2R）-2-ヒドロキシシクロヘキシルはルイス酸条件下で3，4-ジメトキシフェネチルアルコールの $^{14}\text{C}$ 標識トリクロロアセトイミデート（XIVD）誘導体と反応して、活性化されたスルホネートを与える。活性化されたスルホネートの3-（R）-ピロリジノールでの求核置換は $^{14}\text{C}$ 標識（XVD）を与える。化合物（XVD）は当業者に公知の方法により、標準的単離技術によって単離することができる。

20

【0488】

（F．本発明の好ましい実施形態）

上記したように、本発明の特定の実施形態は好ましい。

【0489】

本発明の1つの実施形態は、PEG部分がリンカーを介してイオンチャネル調節化合物に結合した本明細書中に記載されたPEG化誘導体である。

30

【0490】

本発明の別の実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式（I）の化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である本明細書中に記載されたPEG化誘導体である。

【0491】

この実施形態のうち、さらなる実施形態は、式（I）の化合物が、式（I）の化合物のいずれかの原子価のPEG部分に対する結合での置換によってPEG部分に結合し、ここで、PEG部分に対する結合はPEG部分に対する式（I）の化合物からの直接的結合であるか、あるいはPEG部分に結合したリンカーに対する式（I）の化合物からの結合であるPEG化誘導体である。

40

【0492】

別の実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式（IA）の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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であるPEG化誘導体である。

【0493】

この実施形態のうち、さらなる実施形態は、式（IA）の化合物が、式（IA）の化合物のいずれかの原子価のPEG部分に対する結合での置換によってPEG部分に結合し、ここで、PEG部分に対する結合はPEG部分に対する化合物（IA）の化合物からの直接的結合であるか、あるいはPEG部分に結合したリンカーに対する式（IA）の化合物

50

からの結合である P E G 化誘導体である。

【0494】

この実施形態のうち、別の実施形態は、式 ( I A ) の化合物が、上記したような、化合物 A、またはその溶媒和物、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、結晶性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である P E G 化誘導体である。

【0495】

この特別な実施形態のうち、さらなる実施形態は、化合物 A が、化合物 A のいずれかの原子価の P E G 部分に対する結合での置換によって P E G 部分に結合し、ここで、P E G 部分に対する結合が、化合物 A からの直接的結合であるか、あるいは P E G 部分に結合したリンカーからの結合であるものである。

10

【0496】

この特別な実施形態のうち、さらなる実施形態は、化合物 A が、化合物 A における

【0497】

【化197-2】



部分中の水素によって占められた原子価の、P E G 部分に対する結合での置換によって P E G 部分に結合しているものである。

【0498】

20

この特別な実施形態のうち、さらなる実施形態は、第二の P E G 部分が、化合物 A における  $-OCH_3$  基のメチル基の 1 つによって占められた原子価の、第二の P E G 部分に対する結合での置換によって化合物 A に結合しているものである。

【0499】

本発明の別の実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式 ( I X ) の化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である P E G 化誘導体である。

【0500】

この実施形態のうち、さらなる実施形態は、式 ( I X ) の化合物が、式 ( I X ) の化合物のいずれかの原子価の P E G 部分に対する結合での置換によって P E G 部分に結合し、ここで、P E G 部分に対する結合が、P E G 部分に対する式 ( I X ) の化合物からの直接的結合であるか、あるいは P E G 部分に結合したリンカーに対する式 ( I X ) の化合物からの結合であるものである。

30

【0501】

本発明の別の実施形態は、上記したような、式 ( P E G I ) の P E G 化誘導体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

【0502】

本発明の別の実施形態は、上記したような、式 ( P E G I I ) を有する P E G 化誘導体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

【0503】

40

本発明の別の実施形態は、上記したような、式 ( P E G I I I ) を有する P E G 化誘導体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

【0504】

本明細書中に記載された本発明の薬物結合体のうち、1 つの実施形態はさらにリンカーを含む薬物結合体である。

【0505】

本明細書中に記載された本発明の薬物結合体のうち、1 つの実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式 ( I ) の化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩であるものである。

【0506】

50

本明細書中に記載された本発明の薬物結合体のうち、別の実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式（I A）の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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であるものである。

【0507】

この実施形態のうち、さらなる実施形態は、式（I A）の化合物が、本明細書中に記載したような、化合物A、またはその溶媒和物、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、結晶性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であるものである。

10

【0508】

本明細書中に記載された本発明の薬物結合体のうち、別の実施形態は、イオンチャネル調節化合物が、上記したような、式（I X）の化合物、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩であるものである。

【0509】

本発明の別の実施形態は、上記したような、式（DC-I）を有する薬物結合体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

【0510】

本発明の別の実施形態は、上記したような、式（DC-III）を有する薬物結合体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

20

【0511】

本発明の別の実施形態は、上記したような、式（DC-IV）を有する薬物結合体、またはその溶媒和物または薬学的に受容可能な塩である。

【0512】

本発明の別の実施形態は、さらなる薬物部分が心血管剤、βブロッカー、ACEインヒビター、抗高血圧剤、利尿剤、抗精神病剤、抗凝固剤（抗血小板剤）、抗鬱剤、イノトロープ、カルシウム増感剤、カルシウムチャネルブロッカー、アドレナリン作動性ブロッキング剤、アンジオテンシンIIレセプターアンタゴニスト、キサンチンオキシダーゼインヒビター（XOI）、ナトリウム利尿性ペプチド、代謝モジュレーター、脂質／コレステロール調節剤、抗炎症剤、血管拡張剤、抗痙攣剤、抗酸化剤、抗脂質剤、ジギタリスグリコシド、速度制御薬物、抗ヒスタミン剤、抗鎮痙薬、抗生物質、抗拒絶薬物、免疫モジュレーター、化学療法剤および抗不整脈剤よりなる群から選択される薬物結合体である。

30

【0513】

本明細書中に記載された同位体イオンチャネル調節化合物のうち、1つの実施形態は、安定な同位体がC、N、OまたはHの重い原子の同位体から選択される化合物である。

【0514】

この実施形態のうち、1つの好ましい実施形態は、安定な同位体が<sup>2</sup>H（ジューテリウム）であるものである。

【0515】

別の好ましい実施形態は、同位体イオンチャネル調節化合物が過ジューテリウム化されているものである。

40

【0516】

別の好ましい実施形態は、同位体イオンチャネル調節化合物が-CD<sub>3</sub>基を含むものである。

【0517】

別の好ましい実施形態は、同位体イオンチャネル調節化合物が- OCD<sub>3</sub>基を含むものである。

【0518】

本明細書中に記載された同位体イオンチャネル調節化合物のうち、別の実施形態は安定な同位体が<sup>13</sup>Cである化合物である。

50

## 【0519】

この実施形態のうち、好ましい実施形態は、化合物が $-^{13}\text{CH}_3$ 基であるものである。

## 【0520】

別の好ましい実施形態は、化合物が $-O^{13}\text{CH}_3$ 基であるものである。

## 【0521】

本明細書中に記載された同位体イオンチャネル調節化合物のうち、1つの実施形態は、上記したような、式(X X)の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態、またはその混合物である。

10

## 【0522】

式(X X)のこれらの化合物のうち、1つの実施形態は少なくとも1つの $^{13}\text{C}$ 原子を含む化合物である。

## 【0523】

式(X X)のこれらの化合物のうち、別の実施形態は少なくとも1つの $^{15}\text{N}$ 原子を含む化合物である。

## 【0524】

式(X X)のこれらの化合物のうち、別の実施形態は少なくとも1つの $^{18}\text{O}$ 原子を含む化合物である。

20

## 【0525】

式(X X)のこれらの化合物のうち、別の実施形態は、少なくとも1つの $^2\text{H}$ （ジューテリウム）原子を含む化合物である。

## 【0526】

本明細書中に記載された同位体イオンチャネル調節化合物のうち、他の実施形態は、上記したような、式(I D)、式(I I D)、式(I I I D)、式(I V D)、式(V D)、式(V I D)、式(V I I D)または式(V I I I D)の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性またはアモルファス形態、またはその混合物である。

## 【0527】

(G. 本発明の化合物の薬学的組成物、投与形態および投与)

30

イオンチャネル調節化合物のPEG化誘導体；イオンチャネル調節化合物を含む薬物結合体、およびイオンチャネル調節化合物の同位体誘導体を含めた、本明細書中に記載された本発明の化合物は薬学的組成物で用いることができる。そのような薬学的組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、希釈剤または賦形剤と組み合わせた、本明細書中に記載された化合物のいずれか、またはその溶媒和物、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、結晶性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から選択される本発明の1つまたは複数の化合物を含む。これらの薬学的組成物は、その関連する開示をここに引用して全体を援用する、公開された特許出願番号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 2004/099137；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US 2005002693における式(I)、(I A)および(I X)の化合物、および化合物Aに記載されたのと同様な方法で調製することができる。

40

## 【0528】

本発明の薬学的組成物は、組成物を患者に投与するのを可能とするいずれかの形態にすることができる。例えば、組成物は固体、液体またはガス（エアロゾル）の形態とすることができる。代表的な投与経路は、限定されるものではないが、経口、局所、非経口、舌下、直腸、膣および鼻内を含む。本明細書中で用いる用語、非経口は皮下注射、静脈内、筋肉内、硬膜上、胸骨内注射または注入技術を含む。本発明の薬学的組成物は、その中に

50

含まれる活性成分が患者への組成物の投与に際して生物学的に利用可能とするように処方される。患者に投与される組成物は1つまたは複数の投与単位の形態を取り、例えば、錠剤、カプセルまたはカシェ剤は単一投与単位とすることができ、エアロゾル形態における化合物の容器は複数の投与単位を保持することができる。

#### 【0529】

薬学的組成物を調製するのに用いられる物質は、用いる量において医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、特に望ましい効果について公知の1つまたは複数の化合物（活性成分）を含むことができる。薬学的組成物中の活性成分の最適な投与は、種々の因子に依存するであろうことは当業者に明らかであろう。関連する因子は、限定されるものではないが、被験体（例えば、ヒト）のタイプ、活性成分の特別な形態、投与の方法、および使用する組成物を含む。

10

#### 【0530】

一般に、本発明の薬学的組成物は、1つまたは複数のキャリアと混合した、本明細書中に記載した本発明の化合物を含む。キャリアは、組成物が例えば錠剤または粉末形態であるように粒状であり得る。キャリアは液体であってよく、薬学的組成物は、例えば、経口シロップまたは注射液体である。加えて、キャリアは、例えば、吸入投与で有用なエアロゾル組成物を供するようにガス状であり得る。

#### 【0531】

経口投与を意図した場合、本発明の薬学的組成物は、好ましくは、固体または液体形態いずれかであり、ここで、半固体、半液体、懸濁液およびゲル形態は、固体または液体いずれかとしてここに考えられる形態内に含まれる。

20

#### 【0532】

経口投与用の固体組成物として、本発明の薬学的組成物は粉末、顆粒、圧縮錠剤、丸剤、カプセル、カシェ剤、チューインガム、オブラート剤、トローチ剤などの形態に処方することができる。そのような固体組成物は、代表的には、1つまたは複数の不活性希釈剤または食用キャリアを含有するであろう。加えて、以下のアジュバントの1つまたは複数存在させることができる：シロップ、アカシア、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、微晶質セルロース、トラガカントガムまたはゼラチン、およびその混合物のような結合剤；澱粉、ラクトースまたはデキストリンのような賦形剤、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリムゲル（Primogel）、トウモロコシ澱粉などのような崩壊剤；ステアリン酸マグネシウムまたはStearotexのような滑沢剤；ラクトース、マンニトール、澱粉、リン酸カルシウム、ソルビトール、メチルセルロース、およびその混合物のような充填剤；ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコールのような高分子量ポリマー、ステアリン酸のような高分子量脂肪酸、シリカのような潤滑剤、ラウリル硫酸ナトリウムのような湿潤剤、コロイド状に酸化ケイ素のようなグライダント、スクロースまたはサッカリンのような甘味剤、ペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジフレーバーのような着香剤、および着色剤。

30

#### 【0533】

本発明の薬学的組成物がカプセル、例えば、ゼラチンカプセルの形態である場合、それは、上記タイプの物質に加えて、ポリエチレングリコールまたは脂肪油のような液体キャリアを含有することができる。

40

#### 【0534】

薬学的組成物は液体形態（例えば、エリキシル、シロップ、溶液、水性または油性エマルジョンまたは懸濁液）あるいは使用に先立って水および／または他の液体媒体で再構成することができる乾燥粉末の形態であり得る。液体は、2つの例として、経口投与または注射による送達のためのものとするすることができる。経口投与を意図した場合、好ましい薬学的組成物は、本発明の化合物に加えて、甘味剤、増粘剤、保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸アルキル）、色素／着色剤およびフレーバー増進剤（フラボラント）の1つまたは複数を含む。注射によって投与されることが意図される薬学的組成物において、界面活性剤、保存剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸アルキル）、湿潤剤、分散剤、

50

懸濁化剤（例えば、ソルビトール、グルコース、または他の糖シロップ）、緩衝液、安定化剤および等張剤の1つまたは複数を含めることができる。乳化剤はレシチンまたはソルビトールモノオレエートから選択することができる。

#### 【0535】

本発明の液体薬学的組成物は、それが溶液、懸濁液または他の形態であるか否かを問わず、以下のアジュバントの1つまたは複数を含むことができる：注射用水、食塩水、好ましくは生理食塩水、リンゲル液、等張塩化ナトリウム、溶媒または懸濁化媒体として働くことができる合成モノまたはジグリセリドのような揮発性油、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のような滅菌希釈剤；ベンジルアルコールまたはメチルパラベンのような抗菌剤；アスコルビン酸または亜硫酸ナトリウムのような抗酸化剤；エチレンジアミンテトラ酢酸のようなキレート剤；酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および塩化ナトリウムまたはデキストロースのような等張性の調製用の剤のような緩衝液。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチックで作成されたアンプル、デイスポーザブルシリンジまたは複数用量バイアルに包むことができる。生理食塩水は好ましいアジュバントである。注射可能な薬学的組成物は好ましくは滅菌されている。

#### 【0536】

非経口または経口投与いずれかが意図された本発明の液体薬学的組成物は、適当な用量が得られるような本発明の化合物の量を含むべきである。代表的には、この量は組成物中の本発明の化合物の少なくとも0.01%である。経口投与を意図する場合、この量は組成物の0.1および約70重量%の間で変化させることができる。好ましい経口組成物は、約4%および約50%の間の活性なアミノシクロアルキルエーテル化合物を含む。本発明による好ましい組成物および調製物は、非経口投与形態が0.01~10重量%の間の活性化化合物を含むように調製される。

#### 【0537】

本発明の薬学的組成物は局所投与を意図することができ、その場合、キャリアは適切には溶液、エマルジョン、軟膏、クリームまたはゲル基剤を含むことができる。この基剤は、例えば、以下の：ペテロラタム、ラノリン、ポリエチレングリコール、ミツロウ、鉱油、水およびアルコールのような希釈剤、および乳化剤および安定化剤の1つまたは複数を含むことができる。増粘剤は局所投与用の薬学的組成物に存在させることができる。もし経皮投与を意図する場合、本発明の薬学的組成物は経皮パッチまたはイオントフォoresis デバイスを含むことができる。局所処方は約0.1~約25%w/v（単位容量当たりの質量）の濃度の本発明の化合物を含むことができる。

#### 【0538】

本発明の薬学的組成物は、例えば、直腸で融解し、薬物を放出するであろう坐薬の形態の直腸投与を意図することができる。直腸投与のための本発明の薬学的組成物は適当な非刺激性賦形剤としての油性基剤を含むことができる。そのような基剤は、限定されるものではないが、ラノリン、カカオバターおよびポリエチレングリコールを含む。低融解ワックスは坐薬の調製物で好ましく、ここで、脂肪酸グリセリドおよび／またはカカオバターの混合物が適当なワックスである。ワックスは融解させることができ、アミノシクロアルキルエーテル化合物は攪拌することによってその中に均質に分散する。次いで、融解した均質混合物を便宜なサイズの型に注入し、冷却し、それにより固化する。

#### 【0539】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体投与単位の物理的形態を修飾する種々の物質を含むことができる。例えば、本発明の薬学的組成物は、コーティングシェルを活性成分の周りに形成する物質を含むことができる。コーティングシェルを形成する物質は、典型的には、不活性であり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶性コーティング剤から選択することができる。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包むことができる。

#### 【0540】

固体または液体形態の本発明の薬学的組成物は、アミノシクロアルキルエーテル化合物

に結合し、それにより、活性化化合物の送達を助ける剤を含むことができる。この能力において作用できる適当な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。

#### 【0541】

本発明の薬学的組成物は、ガス状投与単位よりなることができ、例えば、それはエアロゾルの形態とすることができる。用語エアロゾルは、コロイド的性質のものから、圧縮パッケージよりなる系までの範囲の種々のシステムを示すのに用いられる。送達は、液化または圧縮ガスにより、または活性成分を分注する適当なポンプ系によることができる。本発明の化合物のエアロゾルは単一相、二相、または三相系で送達して、活性成分を送達することができる。エアロゾルの送達は、一緒になって、キットを形成することができる、

10

#### 【0542】

固体、液体またはガス状形態であるかを問わず、本発明の薬学的組成物は、温血動物においてイオンチャネル活性を調節するための、またはインビトロでイオンチャネル活性を調節するための方法で用いる、または心房／超心室不整脈および心室不整脈、心房細動、心室細動、心房粗動、心室粗動を含めた不整脈、中枢神経系の障害、痙攣、心疾患（例えば、上昇した血中コレステロールまたはトリグリセリドレベルによって引き起こされる障害）、脳または心筋虚血症、高血圧、長-QT症候群、発作、狭心症、眼病、真性糖尿病、筋肉障害、ミオトニン、重症筋無力症、先天性パラミオトニア、悪性高熱、高カリウム血性周期性麻痺、トムセンミオトニン、自己免疫疾患、器官移植または骨髄移植における移植片拒絶、心不全、心房収縮機能障害、低血圧、アルツハイマー病、痴呆症および他の精神的障害、脱毛症、性的機能不全、性的不能、脱ミエリン化病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、癲癇性痙攣、鬱病、不安症、精神分裂症、パーキンソン病、呼吸器系障害、嚢胞性線維症、喘息、風邪、炎症、関節炎、アレルギー、失禁、刺激性腸症候群、および胃腸炎症および潰瘍のような胃腸障害、または他の障害の処置および／または予防で用いられる1つまたは複数の公知の薬理学的剤を含有することができる。リビド増強、痛覚脱失または局所的感覚脱失を引き起こすことが知られている他の剤を本発明の化合物と組み合わせることができる。

20

#### 【0543】

本発明の薬学的組成物は医薬分野で周知の方法によって調製することができる。本発明のアミノシクロアルキルエーテル化合物は、水または生理食塩水のような薬学的に受容可能な溶媒中の溶媒和物の形態とすることができる。あるいは、化合物は遊離塩基の形態、または塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、乳酸塩、マンデル酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩および当該分野で公知の他の塩のような薬学的に受容可能な塩の形態とすることができる。適当な塩は、使用する適当な局面（例えば、経口または非経口投与経路）のための化合物の生物学的利用性または安定性を増強するように選択されるであろう。

30

#### 【0544】

注射によって投与されることが意図される本発明の薬学的組成物は、本発明のアミノシクロアルキルエーテル化合物を水、好ましくは、緩衝剤と組み合わせて、溶液を形成することによって調製することができる。水は好ましくは発熱物質を含まない滅菌水である。界面活性剤を加えて、均質な溶液または懸濁液の形成を容易とすることができる。界面活性剤は、アミノシクロアルキルエーテル化合物と非共有結合相互作用して、アミノシクロアルキルエーテル化合物の水性送達系の溶解または均質な懸濁を容易とする化合物である。界面活性剤は望ましくは本発明の水性組成物に存在させる。なぜならば、本発明によるアミノシクロアルキルエーテル化合物は疎水性であり得るためである。注射用の他のキャリアは、限定されるものではないが、滅菌過酸化物を含まないオレイン酸エチル、脱水されたアルコール、プロピレングリコール、ならびにその混合物を含む。

40

#### 【0545】

50

注射溶液のための適当な医薬アジュバントは安定化剤、可溶化剤、緩衝液および粘度レギュレーターを含む。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（EDTA）、酒石酸緩衝液、クエン酸緩衝液、および高分子量ポリエチレンオキサイド粘度レギュレーターを含む。これらの医薬処方は筋肉内、硬膜上、腹腔内または静脈内注射することができる。

#### 【0546】

本明細書中で用いるように、「不整脈を処置する」とは不整脈に対する療法をいう。有効量の本発明の組成物を用いて、ヒトのような温血動物において不整脈を処置する。有効量の抗不整脈剤を投与するための方法は当該分野でよく知られており、経口または非経口投与形態の投与を含む。そのような投与形態は、限定されるものではないが、非経口投与形態を含む。そのような投与形態は、限定されるものではないが、非経口溶液、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。一般には、経口または静脈内投与がいくつかの処置で好ましい。投与量および頻度は、有害な効果を伴わずに薬剤の効果的なレベルを作り出すように選択される。それは、一般的には、抗不整脈効果または他の処置的適用のために経口または静脈内投与する場合に、約0.01～約100mg/kg/日、典型的には、約0.1～10mg/kgの用量の範囲であろう。

10

#### 【0547】

本発明の組成物の投与は、他の剤の投与と組み合わせて行うことができる。例えば、もし化合物がそのような活性が望まれないであろう場合にオピオイド活性を呈する場合、ナロキソンのようなオピオイドアンタゴニストを投与するのが望ましいであろう。ナロキソンは、抗不整脈活性と有害に干渉することなく投与された化合物のオピオイド活性に拮抗することができる。別の例として、本発明のアミノシクロアルキルエーテル化合物はエピネフリンと共に投与して、局所的感覚脱失を誘導することができる。

20

#### 【0548】

（H. 本発明の化合物の用途およびテスト）

本発明は、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を含めた、1つまたは複数の化合物、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、結晶性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、およびその混合物；または温血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方法で用いられる、この化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬を提供する。本発明の1つのバージョンにおいて、イオンチャネル活性が調節される温血動物は哺乳動物であり；1つのバージョンにおいて、温血動物はヒトであり；1つのバージョンにおいて、温血動物は農場動物である。この実施形態の1つのバージョンにおいて、インビトロでイオンチャネル活性を調節するための方法は、所望の活性を測定するために本発明の化合物を利用する。

30

#### 【0549】

本発明内に開示されるものとして、種々の心臓病理学的疾患は、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を含めた、本発明の1つまたは複数の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の使用によって処置および／または予防することができる。本発明の化合物は、単独で、または1つまたは複数のさらなる化合物と共にある種のイオン電流を選択的に調節することができるイオンチャネル調節化合物である。本明細書中で言及されるイオン電流は、一般には、心臓電流であり、より具体的には、ナトリウム電流および初期再分極電流である。

40

#### 【0550】

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

50

が、 $K_v 4.2$ および $K_v 4.3$ のような一過性外向き電流 $I_{to1}$ 、および $K_v 1.5$ 、 $K_v 1.4$ および $K_v 2.1$ のような超迅速遅延整流電流( $I_{Kur}$ )を含む。超迅速遅延整流電流( $I_{Kur}$ )は $I_{sus}$ としても記載されてきた。第二のカルシウム依存性一過性外向き電流( $I_{to2}$ )もまた記載されてきた。

#### 【0551】

本発明によって処置および／または予防することができる病理学的疾患は、限定されるものではないが、種々の心疾患を含むことができる。

#### 【0552】

本発明によって処置および／または予防することができる心臓病理学的疾患は、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不整脈、例えば、心房細動、心房粗動、心室細動、心室粗動のような不整脈を含むことができる。

10

#### 【0553】

1つの実施形態において、本発明は、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するのに用いることができるイオンチャネル調節化合物を提供する。

#### 【0554】

別の実施形態において、本発明は、「不整脈形成基質」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するのに用いることができるイオンチャネル調節化合物を提供する。「不整脈形成基質」は、心臓作用電位持続の低下および／または作用電位形態の変化、未成熟な作用電位、高心拍によって特徴付けられ、また、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よる心臓媒体酸性の増大も含むことができる。これらのような変化は心筋虚血症または炎症の疾患、および心房細動のような不整脈の開始に先立つ疾患の間に観察される。

20

#### 【0555】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、本発明の1つまたは複数の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む温血動物においてイオンチャネル活性を調節する方法を提供する。

30

#### 【0556】

他の実施形態において、本発明は、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量をインビトロで投与することを含むインビトロ状況においてイオンチャネル活性を調節する方法を提供する。

#### 【0557】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む温血動物においてイオンチャネルの活性／コンダクタンスをブロック／阻害する方法を提供する。

40

#### 【0558】

他の実施形態において、本発明は、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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

50

物、幾何異性体、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量をインビトロにて投与することを含むインビトロ状況においてイオンチャンネルの活性／コンダクタンスをブロック／阻害する方法を提供する。

【0559】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む温血動物においてカリウムイオンチャンネル活性を調節する方法を提供する。

10

【0560】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において電圧型カリウムイオンチャンネル活性を調節する方法を提供する。

20

【0561】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含み、温血動物において心臓ナトリウム電流活性を調節する方法を提供する。

【0562】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含み、温血動物において心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャンネル活性を調節する方法を提供する。

30

【0563】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含み、温血動物において心臓初期再分極電流および心臓ナトリウム電流イオンチャンネル活性をブロック／阻害する方法を提供する。

40

【0564】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、薬学的に受容可能な塩、エステル、アミド、錯体、キレート

50

、立体異性体、立体異性体混合物、幾何異性体、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心臓初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の原因となる心臓イオンチャネルをブロック／阻害する方法を提供する。

**【0565】**

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、その単離されたエナントチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、この温血動物の心臓に不整脈形成基質が存在する条件下で、温血動物において心臓初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をブロック／阻害する方法を提供する。

10

**【0566】**

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、その単離されたエナントチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、この温血動物の心臓において不整脈形成基質が存在する条件下で、温血動物において心臓初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の原因となる心臓イオンチャネルをブロック／阻害する方法を提供する。

20

**【0567】**

他の実施形態において、本発明で言及する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、細胞の再分極を行うイオン電流を含む。

**【0568】**

他の実施形態において、本発明で言及する心臓初期再分極電流は、心臓一過性外向きカリウム電流 ( $I_{to}$ ) および／または超迅速遅延整流電流 ( $I_{Kur}$ ) を含む。

30

**【0569】**

他の実施形態において、本発明で言及する心臓一過性外向きカリウム電流 ( $I_{to}$ ) および／または超迅速遅延整流電流 ( $I_{Kur}$ ) は  $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Kv2.1$ 、 $Kv1.4$  および  $Kv1.5$  電流の少なくとも1つを含む。

**【0570】**

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、その単離されたエナントチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において不整脈を処置および／または予防する方法を提供する。

40

**【0571】**

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、その単離されたエナントチオマー、ジアステレオマーおよび幾何異性体を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心房不整脈を処置および／または予防する方法を提供する。

50

## 【0572】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心室不整脈を処置および／または予防する方法を提供する。

## 【0573】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心房細動を処置および／または予防する方法を提供する。

10

## 【0574】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心室細動を処置および／または予防する方法を提供する。

20

## 【0575】

別の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心房粗動を処置および／または予防する方法を提供する。

30

## 【0576】

他の実施形態において、本発明は、それを必要とする温血動物に、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を含めた、1つまたは複数の本発明の化合物、またはその溶媒和物、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、結晶性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、およびその混合物；またはこの化合物または上記した化合物を含む混合物を含む組成物または医薬の有効量を投与することを含む、温血動物において心室粗動を処置および／または予防する方法を提供する。

40

## 【0577】

上記したように、本発明は、上記した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提供する。1つの実施形態において、心臓カリウムチャネルのようなイオンチャネルはインビトロまたはインビボでブロックされる。

## 【0578】

イオンチャネルは哺乳動物のような温血動物の細胞で普遍的な膜タンパク質である。それらの臨界的な生理学的役割は膜を通過する電位の制御、イオンおよび流体バランスの媒介、神経筋肉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。

## 【0579】

50

従って、適当なイオンチャネルの活性または機能を調節することができる化合物は、イオンチャネルの欠乏したまたは不適切な機能によって引き起こされた種々の障害または疾患を処置および／または予防するのに有用であろう。本発明の化合物は、インビボおよびインビトロ双方において種々のイオンチャネル活性を調節するにおいて重要な活性を有することが判明している。

#### 【0580】

1つの実施形態において、本発明は、温血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方法で用いられる、本発明の化合物またはこの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いくつかは種々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（電圧型としても公知の）電圧一活性化または（リガンド型としても公知の）リガンド一活性化でき、心臓および／またはニューロン系に存在し得る。

10

#### 【0581】

1つの実施形態において、本発明は、温血動物においてイオンチャネルの活性を調節するための方法、またはインビトロでイオンチャネルの活性を調節する方法のいずれかの方法で用いられる、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を提供し、ここで、このイオンチャネルは、膜再分極後に迅速に活性化し、細胞の再分極を行うものを含めた1つまたは複数の初期再分極電流の原因である心臓および／またはニューロンイオンチャネルのいくつかに対応する。

20

#### 【0582】

本発明の別の実施形態において、上記した初期再分極電流は一過性外向きカリウム電流（心臓についての  $I_{to}$ 。またはニューロンについての  $I_A$ ）および／または超迅速遅延整流電流（ $I_{Kur}$ ）を含み；および  $Kv4.2$ 、 $Kv4.3$ 、 $Kv2.1$ 、 $Kv1.3$ 、 $Kv1.4$  および  $Kv1.5$  電流の少なくとも1つを含む。

#### 【0583】

別の実施形態において、本発明は、温血動物においてイオンチャネルの活性を調節する方法、またはインビトロでイオンチャネルの活性を調節する方法のいずれかの方法で用いられる、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を提供し、ここで、このイオンチャネルは、 $Kv1.5$  電流の原因である心臓またはニューロンいずれかのイオンチャネルに対応する。

30

#### 【0584】

なお別の実施形態において、本発明は、温血動物においてイオンチャネルの活性を調節する方法、またはインビトロでイオンチャネルの活性を調節する方法のいずれかの方法で用いられる、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する組成物を提供し、ここで、このイオンチャネルは、 $Kv4.2$  電流の原因であるカリウムチャネルに対応する。

#### 【0585】

さらに、電圧一活性化ナトリウムイオンチャネルは  $Nav1$ 、 $Nav2$  または  $Nav3$  シリーズを含み、心臓、ニューロン、骨格筋、中枢神経および／または末梢神経系に存在し得る（例えば、 $hH1Na$ ）。

40

#### 【0586】

心臓ナトリウムチャネルでは、単離されたヒト心房筋細胞におけるイオンチャネルについての研究において、本発明の化合物は、心臓ナトリウムチャネルの周波数一依存性遮断を生じることが示されている。これらの研究において、心臓ナトリウムチャネルの増強された遮断は、迅速な刺激速度の間に数倍増加するナトリウムブロックと共に刺激のより速い速度で観察された。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きた。

#### 【0587】

上記したように、上記で用いたイオンチャネルの活性の調節は、イオンチャネルを通じた電流のコンダクタンスをブロックまたは阻害することを意味し得るが、それらに限定

50

されるものではない。

#### 【0588】

かくして、本発明は、障害または疾患に罹った、またはそれを有する温血動物においてこの障害または疾患を処置し、および／または温血動物において生起する障害または疾患を予防する方法を提供し、ここで、本発明の化合物、または本発明の化合物を含有する組成物の治療有効量がそれを必要とする温血動物に投与される。本発明の化合物、組成物および方法が適用できる障害および疾患のいくつかは以下の通りである：心房／超心室不整脈および心室不整脈、心房細動、心室細動、動脈粗動、心室粗動を含めた不整脈、中枢神経系の障害、痙攣、心疾患（例えば、上昇した血中コレステロールまたはトリグリセリドレベルによって引き起こされる障害）、脳または心筋虚血症、高血圧、長-Q T症候群、発作、狭心症、眼病、真性糖尿病、心筋障害、ベッカーミオトニン、重症筋無力症、先天性パラミオトニア、悪性高熱、高カリウム血性周期性麻痺、トムセンミオトニン、自己免疫疾患、器官移植または骨髄移植における移植片拒絶、心不全、心房収縮機能障害、低血圧、アルツハイマー病、痴呆症および他の精神的障害、脱毛症、性的機能不全、性的不能、脱ミエリン化病、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、癲癇性痙攣、鬱病、不安症、精神分裂症、パーキンソン病、呼吸器系障害、嚢胞性線維症、喘息、風邪、炎症、関節炎、アレルギー、失禁、刺激性腸症候群、および胃腸炎症および潰瘍のような胃腸障害。

10

#### 【0589】

さらに、本発明は、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する薬学的組成物の有効量をそれを必要とする温血動物に投与することを含む、温血動物において痛覚脱失または局所的感覚脱失を生じさせる方法を提供する。これらの方法を用いて、温血動物における疼痛の感覚を軽減または先んじて制することができる。

20

#### 【0590】

本発明は、さらに、それを必要とする温血動物に、本発明の化合物、またはこの化合物を含有する薬学的組成物の有効量を投与することを含む、温血動物においてリビドを増強する方法を提供する。これらの組成物および方法は、例えば、男性において性的機能不全、例えば、性的不能を処置し、および／または性的機能不全がない患者の性的欲望を増強させることができる。別の例として、治療有効量を雄牛（または他の育種家畜）に投与して、精液射精を促進し、ここで、射精された精液は収集され、育種プログラムの促進において雌牛を妊娠させるのに必要な時に用いるために貯蔵する。

30

#### 【0591】

さらに、本発明は、インビトロ状況における方法を提供し、ここで、イオンチャネルを含有する調製物を有効量の本発明のアミノシクロアルキルエーテル化合物と接触させる。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当な調製物は心臓組織ならびに培養した細胞系から単離された細胞を含む。接触させる工程は、例えば、化合物によるチャネルの活性の調節を可能とする条件下で、かつ可能とするのに十分な時間の間のイオンチャネルと化合物とのインキュベーションを含む。

#### 【0592】

本発明の組成物の投与は、他の剤の投与と組み合わせて行うことができる。例えば、もし化合物が活性が望まれないであろうオピオイド活性を呈するならば、ナロキソンのようなオピオイドアンタゴニストを投与するのが望まれるであろう。ナロキソンは、抗不整脈活性と有害に干渉することなく投与された化合物のオピオイド活性に拮抗し得る。別の例として、本発明のアミノシクロアルキルエーテル化合物はエピネフリンと共に投与して、局所的感覚脱失を誘導することができる。

40

#### 【0593】

化合物が本発明での所望の薬理的活性を有するか否かを評価するためには、それは一連のテストに付すことができる。使用する正確なテストは注目する生理学的応答に依存するであろう。公開された文献は潜在的治療剤の効力をテストするための多数のプロトコルを含み、これらのプロトコルは本発明の化合物および組成物で使用するすることができる。

#### 【0594】

50

例えば、不整脈の処置または予防との関係では、一連の4つのテストを行うことができる。これらのテストの最初において、本発明の化合物は意識があるラットへ5分毎に増大する（各用量で2倍）静脈注入として与えられる。化合物の血圧、心拍およびECGに対する効果を継続的に測定する。用量の増加は、重篤な有害事象が起こるまで行われる。薬物が関連する有害事象は、呼吸器系、中枢神経系、または心血管系起源のものが同定される。このテストは、化合物がナトリウムチャンネルおよび／またはカリウムチャンネルの活性を調節するか否かに関する指標を与え、加えて、急性毒性についての情報を与える。ナトリウムチャンネル遮断の指標はP-R間隔の増加、およびECGのQRSの広がりである。カリウムチャンネル遮断の結果、ECGのQ-T間隔延長がもたらされる。

#### 【0595】

10

第二のテストは、さらなる詳細は後に記載される予め設定されたプロトコルに従って行われる電氣的方形波刺激に左心室が付されるベントバルビタール麻酔ラットへの注入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の誘導のための閾値の決定を含む。加えて、電氣的難治性に対する効果は単一の過剰拍動技術によって評価される。加えて、血圧、心拍およびECGに対する効果が記録される。このテストにおいて、ナトリウムチャンネルブロック剤は第一のテストから予期されるECG変化を生じる。加えて、ナトリウムチャンネルブロック剤は期外収縮および心室細動の誘導についての閾値も生起する。カリウムチャンネル遮断は、難治性の増加およびECGのQ-T間隔の広がりによって明らかにされる。

#### 【0596】

20

第三のテストは、単離されたラット心臓を増大させる濃度の化合物に暴露することを含む。心室圧力、心拍、伝導速度およびECGは、変化させる濃度の化合物の存在下で単離された心臓において記録される。このテストは心筋に対する直接的毒性効果についての証拠を提供する。加えて、化合物の作用の選択性、能力および効力は虚血症をシミュレートする条件下で確認することができる。このテストで効果的であることが判明した濃度は、出に生理学的実験において有効であると予測される。

#### 【0597】

第四のテストは、麻酔ラットにおける冠動脈閉塞によって誘導された不整脈に対する化合物の抗不整脈活性の見積もりである。良好な抗不整脈化合物は、通常の条件下でECG、血圧または心拍いずれかに対して最小の効果を有する用量において抗不整脈活性を有するであろうと予測される。

30

#### 【0598】

上記したテストの全てはラット組織を用いて行うことができる。化合物がラット組織に対して特異的に過ぎない効果を有しないことを確認するために、さらなる実験をイヌおよび霊長類で行うことができる。イヌにおいてインビボにて可能なナトリウムチャンネルおよびカリウムチャンネル遮断作用を評価するために、化合物を、ECG、心室心外膜伝導速度および電氣的刺激に対する応答に対する効果につきテストする。麻酔したイヌを開胸手法に付して、左心室心外膜を露出させる。心臓周囲を心臓から摘出した後、記録／刺激電極を左心室の心外膜表面に縫合する。このアレイおよび適当な刺激プロトコルを用い、心外膜を横切る伝導速度ならびに電氣的刺激に対する応答性を評価することができる。ECGの測定とカップリングさせたこの情報により、ナトリウムおよび／またはカリウムチャンネル遮断が起こるか否かを評価するのが可能となる。ラットにおける第一のテストにおけるように、化合物は増大するボーラス用量のシリーズとして与える。同時に、イヌ心血管系に対する化合物の可能な毒性効果を評価する。

40

#### 【0599】

ECGおよび電氣的刺激に対する応答に対する化合物の効果もまた無傷の麻酔したサル（*Macaca fascicularis*）で評価する。この調製において、血圧カニューレおよびECG電極を麻酔したサルに適切に入れる。加えて、刺激電極を右心房および／または心室に単相作用電位電極と共に位置させる。上記したテストにおけるように、ECGおよび化合物に対する電氣的刺激応答は、ナトリウムおよび／またはカリウムチャ

50

ネル遮断の可能な存在を明らかとする。单相作用電位は、化合物が作用電位、カリウムチャンネルブロック剤の予測される作用を広げるか否かも明らかとする。

#### 【0600】

別の例として、疼痛の感覚の緩和または予防との関係では、以下のテストを行うことができる。鋭い疼痛感覚に対する動物の応答に対する本発明の化合物の効果を測定するために、モルモット (*Cavia porcellus*) の剃毛した背中に適用される23G針を嵌合させた7.5gの重量のシリンジからのわずかな刺傷の効果を、皮膚上の目で見える泡を生起させる生理食塩水中の十分な(50μL, 10mg/mL)溶液の皮下投与に続いて評価する。各テストは泡の中央面積について、また、投与点からのテスト溶液の拡散についてチェックするためにその周辺について行う。もしテスト動物が刺激に対する応答でたじろぎ生じるならば、これは、疼痛感覚の遮断の不存在を示す。テストは、投与後8時間以上までの間の間隔で行うことができる。泡形成の部位は24時間後に調べて、テスト物質の、またはテスト溶液の調製で用いたビヒクルの局所的投与に引き続いて皮膚異常につきチェックする。

10

#### 【0601】

(生物学的実施例1)

(抗不整脈効率の評価)

抗不整脈効率は、冠動脈閉塞に供した麻酔ラットにおいて、心臓不整脈の発生に対する本発明の化合物の効果を調べることによって評価することができる。200~300gmの体重のラットを調製外科的処置に供し、ランダムブロックデザインにて群に振り分ける。各場合において、動物を外科的調製の間にペントバルビタールで麻酔する。左頸動脈に、平均動脈血圧の測定および血液試料の取り出しのためにカニユーレを入れる。左頸静脈もまた薬物の注入のためにカニユーレを入れる。胸腔を開き、ポリエチレンオクルーダーを左前下行冠動脈の周りに緩く位置させる。次いで、胸腔を閉じる。心臓の解剖学的軸に沿って位置させた電極の挿入によってECGを記録する。ランダムかつ二重盲検様式にて、ビヒクルまたはテストすべき化合物の注入を外科的処置から約15分後に与える。5分間の注入の後、オクルーダーを引っ張って、冠動脈閉塞を生じさせる。ECG、不整脈、血圧、心拍および死亡率を閉塞後15分間モニターする。不整脈は心室頻拍(VT)および心室細動(VF)として記録し、Curtis, M. J. およびWalker, M. J. A., *Cardiovasc. Res.* 22:656 (1988)に従ってスコア取り

20

30

#### 【0602】

ラットが2.9~3.9mMの範囲内で閉塞前の血清カリウム濃度を呈しない場合、ラットを実験から除く。閉塞はR-波高および「S-T」セグメントの上昇の増加；および全左心室重量の25%~50%の範囲の(心臓緑色染料灌流(cardiogreen dye perfusion))によって死亡後に測定された)閉塞された領域に関連付けられる。

#### 【0603】

テスト化合物の結果は、テスト化合物を溶解したビヒクルのみで処置した動物によって示されたものの50%まで、処置した動物で不整脈スコアを低下させるマイクロモル/kg/分で表した所定の注入速度の値(ED<sub>50</sub>AA)として表すことができる。

40

#### 【0604】

(生物学的実施例2)

(心血管および挙動効果の測定)

調製外科的処置は、体重が200~300gmで、65mg/kg(i.p.)ペントバルビタールで麻酔したSprague Dawleyラットで行う。大腿動脈および静脈にポリエチレン(PE)-10チューブを用いてカニユーレを入れる。外科的処置に先立って、このPE-10チューブは外部化のためにより広いゲージ(PE-50)チューブにアニールしてあった。カニユーレ処理したPE-10/PE-50チューブをトロカールに通し、3つの(リードII)四肢ECGリードと共に体外に出す(以下を参照のこ

50

と)。トロカールは背中の皮膚の下に、かつ中央一肩領域における小さな切開を通して外へ通す。接地したECG電極を、それを通るリードワイヤーを備えた20ゲージ針を用いて皮下に挿入する。他のECG電極を設置するために、小さな切開を心臓上方の前胸領域で作製し、ECGリードを20ゲージ針を用いて心臓の領域中の皮下筋肉層に挿入する。他のECGリードを、首および肩（右側）のベース近くの領域における皮下筋肉層に挿入する。動物を清潔な回復ケージに戻し、食物および水に自由に接近させる。各動物についての処置および観察期間は24時間の回復期間の後に開始した。

#### 【0605】

15分の観察期間を記録し、続いて、2.0マイクロモル/kg/分の初期用量にて（1ml/時間にて）テスト化合物の静脈内注入レジメを行う。以下の効果のうちの1つが観察されるまで、この速度は5分毎に2倍とする：

- a) 部分的または完全な痙攣
- b) 重篤な不整脈
- c) 120拍/分未満の徐脈
- d) 50mmHg未満の低血圧
- e) 初期出発用量（すなわち、64マイクロモル/kg/分）の32倍を用量が超える。

#### 【0606】

血圧（BP）、心拍（HR）およびECG変動を持続的に記録し、他方、挙動応答もモニターし、その応答（例えば、痙攣、立毛、運動失調、情動不安、強迫性の咀嚼、唇を鳴らすこと（lip-smacking）、禁断症状による激しい震え（wet dog shake））が起こった合計累積薬物用量および薬物注入速度を記録する。

#### 【0607】

テスト化合物の血漿濃度の見積もりを、実験の最後に0.5mL血液試料を取り出すことによって決定する。血液試料は、4600×gにて5分間遠心分離し、血漿を捨てる。脳組織試料もまた抽出し、化学的分析のために血漿試料と共に凍結して保存する（-20℃）。

#### 【0608】

心電計（ECG）パラメーター：PR、QRS、QT<sub>1</sub>（T波のピーク）、QT<sub>2</sub>（T波偏向の midpoint）、および血行力学パラメーター：BPおよびHRを、特注自動分析ソフトウェア（Nortran Pharmaceuticals）と共にLabView（National Instruments）における自動分析機能を用いて分析する。全ての記録されたECG変数について、対照（D<sub>25</sub>）から25%を生じる注入された用量を決定する。

#### 【0609】

テストの結果は、測定したECGパラメーターの25%増加を生じるのに必要な用量であるD<sub>25</sub>（マイクロモル/kg）として表すことができる。P-R間隔およびQRS間隔の増加は、心臓ナトリウムチャンネル遮断を示し、他方、Q-T間隔の増加は心臓カリウムチャンネル遮断を示す。

#### 【0610】

（生物学的実施例3）

（電気生理学的テスト（インビボ））

体重が250～350gの範囲の雄Sprague-Dawleyラットを用いる。それらを単一の群からランダムに選択し、ペントバルビタール（65mg/kg, ip.）で麻酔する。必要であれば、更なる麻酔剤を与える。

#### 【0611】

気管にカニューレを装着し、ラットを10mL/kg、60ストローク/分のストローク容量にて人工呼吸させる。右外側頸静脈および左頸動脈に、それぞれ、化合物の静脈注射および血圧（BP）記録のためにカニューレを入れる。

#### 【0612】

針電極を、ECG測定のために、心臓の疑われる解剖学的軸（先端に対する右心房）に沿って皮下挿入する。上電極は正中から約0.5cmに右側鎖骨のレベルに入れ、他方、下電極は正中から0.5cmにて、かつ第9番目の肋骨のレベルにて胸郭の左側に入れる。

#### 【0613】

ガイドとして27G針を用いて胸壁を通じて2つのテフロン（登録商標）被覆銀電極を挿入し、左心室の心外膜にインプラントする（4～5mm離れて）。コンピュータによって制御されるシミュレーターによって、方形パルスシミュレーションを提供する。インーハウスプログラムソフトウェアを用いて、以下の：過剰収縮の誘導のための閾値電流（iT）、最大追従周波数（maximum following frequency）（MFF）、有効不応期（ERP）および心室粗動閾値（VTt）を決定する。簡単に述べると、iTは、7.5Hzの周波数および0.5ミリ秒のパルス幅において心臓を捕獲し、整調するのに必要な方形波刺激の最小電流（ $\mu$ A単位）として測定され；ERPは、7.5Hzの周波数（ $1.5 \times iT$ および0.2ミリ秒パルス幅）にて決められる心臓での過剰収縮を引き起こすのに必要な第二の刺激に対する最小遅延（ミリ秒単位）であり、MFFは、心臓が刺激（ $1.5 \times iT$ および0.2ミリ秒パルス幅）に追従できない最大刺激周波数（Hz単位）であり；VTtはVT（0.2ミリ秒パルス幅、および50Hz）の保持されたエピソードを誘導するための最小パルス電流（ $\mu$ A単位）である（Howard, P. G. およびWalker, M. J. A., Proc. West. Pharmacol. Soc. 33:123-127 (1990)）。

#### 【0614】

血圧（BP）および心電計（ECG）パラメーターを記録し、特注自動分析ソフトウェア（Nortran Pharmaceuticals Inc.）と共にLabView（National Instruments）を用いて分析して、平均BP（mmHg, 2/3弛緩+1/3収縮血圧）、HR（bpm, 60/R-R間隔）；PR（ミリ秒、P波の開始からR波のピークまでの間隔）、QRS（ミリ秒、ラットECGにおけるQ波の欠如に起因するR波の開始から、S波のピークまでの間隔）、QT（ミリ秒、R波の開始からT波のピークまでの間隔）を計算する。

#### 【0615】

初期注入用量を、意識のあるラットにおけるテスト化合物の以前の毒物学的研究に基づいて選択する。これは、血液動力学またはECGパラメーターにおけるプレ薬物レベルからの10%変化を生じない注入用量である。

#### 【0616】

動物を、所定のランダムな盲検表に従う注入処置に先立って安定化させる。初期注入処置は、0.5mL/時間/300gの速度で開始する（すなわち、0.5マイクロモル/kg/分）。各注入用量は5分毎に（速度を）倍とする。全ての実験は32mL/時間/300gで停止させる（すなわち、32マイクロモル/kg/分）。電気的刺激プロトコルは、各注入レベルの最後の2分間の間に開始する。

#### 【0617】

テスト化合物に対する応答を、プレ注入値からのパーセント変化として計算し；この正規化を用いて、個々の変動を低下させる。電気的刺激期間（すなわち、注入後3分）の直前でのBPおよびECGパラメーターの平均値を用いて、累積用量-応答曲線を作成する。データ点を、最小の残差平方和との最良フィットの線を用いてフィットさせる（最小自乗；SlideWriteプログラム；Advanced Graphics Software, Inc.）。D<sub>25</sub>（プレ注入値からの25%変化を生じた注入用量）を個々の累積用量-応答曲線から挿入し、これを、本発明の化合物の効力を決定するためのインジケーターとして用いる。

#### 【0618】

（生物学的実施例4）

（ラットへの<sup>14</sup>C化合物Aの経口投与または静脈内投与に続いての放射能の吸収

、分布および排出)

150～275gの間の体重のSprague DawleyラットおよびLong Evansラットを用いる。体重に基づいての動物の数および群の割り当てのためのコンピュータによって生じさせたランダムな数を介してそれらをランダムに選択する。

【0619】

実験設計は以下の表1に示す：

(表1：群表示および用量レベルを示す実験設計)

【0620】

【化198】

| グループ | 動物の数 |   | 株  | 投薬経路 | 標的用量レベル<br>(mg/kg) | 標的用量容積<br>(mL/kg) | 収集された試料   |
|------|------|---|----|------|--------------------|-------------------|-----------|
|      | 雄    | 雌 |    |      |                    |                   |           |
| 1    | 8    | 8 | SD | 経口   | 25                 | 2                 | WABのための死体 |
| 2    | 6    | 0 | LE | 経口   | 25                 | 2                 | WABのための死体 |
| 3    | 3    | 3 | SD | 経口   | 25                 | 2                 | 尿および顔     |
| 4    | 8    | 8 | SD | IV   | 25                 | 2                 | WABのための死体 |
| 5    | 6    | 0 | LE | IV   | 25                 | 2                 | WABのための死体 |
| 6    | 3    | 3 | SD | IV   | 25                 | 2                 | 尿および顔     |

IV 静脈内

LE Long Evans

SD Sprague Dawley

WBA 全身オートラジオグラフィー

注意：各動物はほぼ100  $\mu$ Ci/kgの標的用量を受ける。

【0621】

放射性標識テスト品の適当な量を適当なビヒクル中で組み合わせて、用量処方物を調整した。各放射性標識用量処方物のプレ用量試料およびポスト用量試料を用量投与の時点で採取して、放射能の濃度および均一性を決定した。プレ用量およびポスト用量の試料を、分析するまでほぼ-20℃で貯蔵した。

【0622】

各動物に投与された放射性標識用量処方物の容量は、用量投与の日に測定した体重に基づいて計算した。投与した現実の量は、用量投与の前および後に用量シリンジの重量を測定することによって決定した。経口投与した動物を投与からほぼ4時間一晩絶食させた。静脈内投与した動物は絶食させなかった。経口用量は球状先端 (ball-tipped) の栄養針を介して投与した。静脈内用量を、尾静脈を介してゆっくりとしたボーラス注射として投与した。投与装置は、ほぼ0.5mLの投与ビヒクルをフラッシュした。用量およびフラッシュを、2分間にわたって投与した。用量およびフラッシュを投与した後であるが、針を動物から取り出す前に、ガーゼパッドを注射部位の上に置き、針が取り出されるときに、僅かな圧力を加えた。ガーゼパッドおよび投与装置を、放射能分析のために保存した。

【0623】

静脈内投与した動物では(群4および群5)、全ての投与後の収集は、静脈内投与の最後から時間を置いた。群1および群4については、投与後、0.25時間、0.5時間、

2時間、4時間、8時間、24時間、72時間および168時間にて（群1）、そして投与後0.083時間、0.5時間、2時間、4時間、8時間、24時間、72時間および168時間ポスト用量にて（群4）、過剰用量のハロタン麻酔を介して1匹の動物／性別／時点を犠牲にした。群2および群5については、投与後0.25時間、0.5時間、2時間、24時間、72時間および168時間にて（群2）、そして投与後0.083時間、0.5時間、2時間、12時間、72時間および168時間にて（群5）、過剰用量のハロタン麻酔を介して1匹の動物／時点を犠牲にした。血液（ほぼ2mL）を、シリンジおよび針を介して右側頸静脈から収集し、犠牲に先立ってナトリウムEDTA抗凝固剤を含有するチューブに移した。試料は冷却したKryorack中の湿った氷上で維持するか、あるいは等分するまでほぼ5℃で貯蔵し、遠心分離して、血漿を得た。血液収集の直後に、WBAのために動物を調製した。死体を直ちにヘキサソール／ドライアイス浴中でほぼ5分間で直ちに凍結させた。死体を取り出し、乾燥ブロットし、ドライアイス上に置き、少なくとも2時間ほぼ-70℃にて貯蔵した。次いで、各死体を適切な標識のバッグに入れ、ほぼ-20℃にて貯蔵した。凍結した死体を冷却したカルボキシメチルセルロース中に包埋し、凍結してブロックとした。オートラジオグラフィ分析のための調製において、包埋した死体をほぼ-20℃で貯蔵した。

10

#### 【0624】

尿および糞を収集した（群3および群6）。以下の試料を、放射能の排出の分析のために収集した。投与後、168時間を通じて0～8時間、8～24時間、および24時間間隔で、ドライアイスによって囲んだプラスチック容器中に尿を収集した。各試料の重量を記録した。投与後、168時間を通じて24時間間隔で、ドライアイスによって囲んだプラスチック容器中に糞を収集した。各試料の重量を記録した。最後の排出物を収集した後に、ケージを洗浄し、水中の1%リン酸三ナトリウムの溶液およびガーゼパッドで拭いた。ケージ洗浄試料およびガーゼを、別々のプラスチック容器中に収集し、各ケージの洗浄試料の重量を記録した。過剰用量のハロタン麻酔を介して動物を犠牲にし、各動物からの残りの死体を、可能な放射能分析のために保持した。

20

#### 【0625】

試料を、起源および収集時間を示すためにユニークに同定した。血液を除く全ての試料を、分析の前および後にほぼ-20℃で貯蔵した。血液を等分にするまでほぼ5℃に貯蔵し、遠心分離した。血漿を収集し、等分にし、ほぼ-20℃にて貯蔵した。血液の細胞画分を捨てた。

30

#### 【0626】

試料を、液体シンチレーション計数（LSC）によって放射能の含有量について分析した。全試料を分析する予定がない限り、各試料を放射線分析の前に均質化させた。試料のサイズを考慮に入れて、少なくとも5分間または100,000カウントをカウントする場合、全ての試料を二連で分析した。

#### 【0627】

<sup>14</sup>C放射能で強化した質制御標準を、死体を含む凍結したブロックに入れ、切片の厚みの均一性をモニタリングするために用いた。Leica CM3600クリオミクローム（cryomicrotome）を用い、適当な切片を接着テープ上に収集した。主な組織、器官および生物学的流体の全てを提示した。乾燥の後、所定の各レベルから代表的な切片を標本にし、マイラーフィルムでしっかりと包んだ。American Radiolabeled Chemicals, Inc. から購入したプラスチック包埋ARCオートラジオグラフィ標準を、Amersham Biosciencesホスホリメーキングスクリーニング（phosphorimaging screen）に対して切片と共に暴露した。Amersham Biosciences Stormを用いて暴露されたスクリーンをスキャンした。Imaging Research Inc. AISソフトウェアを用いてオートラジオグラフィ標準をサンプリングして、校正された標準曲線を作成した。この標準曲線を用い、最も低い読み取り可能な濃度に基づいて検出の下限を計算した（これを、平均に基づいた定量の下限として報告した）。AISソフ

40

50

トウェアを用い、組織濃度をナノキュリー／gとして各標準曲線から内挿し、次いで、テスト品特異的活性に基づいてpg当量／g（または、適切な場合、ng 当量／g）に変換した。オートラジオグラフィーは、Adobe Pagemakerソフトウェアを用いて注釈し、FUJIX Pictrography 3000デジタルイメージプリンターで印刷した。

【0628】

前述のアッセイに加えて、本発明の化合物は、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 2004／099137；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US 2005002693に詳細に記載されたアッセイのいずれかでテストすることができる。

10

【0629】

本明細書中で言及される米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物の全ては、その全体が、本明細書において参考として援用される。

【0630】

上記したことより、本発明の特別な実施形態が、例示目的で本明細書に記載されているが、本発明の精神および範囲を逸脱することなく種々の改変がなされ得ることが認識される。従って、本発明は、添付される特許請求の範囲を除いて限定されない。

20

フロントページの続き

|                 |           |                     |
|-----------------|-----------|---------------------|
| (51)Int.Cl.     |           | F I                 |
| A 6 1 K 31/56   | (2006.01) | A 6 1 K 31/56       |
| A 6 1 K 31/429  | (2006.01) | A 6 1 K 31/429      |
| A 6 1 K 31/519  | (2006.01) | A 6 1 K 31/519      |
| A 6 1 K 31/4178 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4178     |
| A 6 1 K 31/4025 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4025     |
| A 6 1 K 31/501  | (2006.01) | A 6 1 K 31/501      |
| A 6 1 K 31/4439 | (2006.01) | A 6 1 K 31/4439     |
| A 6 1 K 31/403  | (2006.01) | A 6 1 K 31/403      |
| A 6 1 K 38/00   | (2006.01) | A 6 1 K 37/02       |
| C 0 7 D 207/12  | (2006.01) | C 0 7 D 207/12      |
| 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 1 2 3 |
|                 |           | A 6 1 P 43/00 1 2 1 |

- (72)発明者 チュー, エリザベス エル. エス.  
カナダ国 ブイ5ピー 4エイチ1 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, グラッド  
ストーン ストリート 7526
- (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 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 ダビドフ, アレン ダブリュー.  
カナダ国 ブイ6ケー 2エックス7 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 3057
- (72)発明者 エズリン, アラン エム.  
アメリカ合衆国 フロリダ 33133-4007, マイアミ, サウス ベイショア レーン  
1827
- (72)発明者 ユング, グレース  
カナダ国 ブイ3エル 5ブイ6 ブリティッシュ コロンビア, ニュー ウェストミンスター  
, カルバン ストリート 713
- (72)発明者 プルーヴィア, バートランド 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 イーフル, アレガヘン  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ, サマービル, マードック ストリート 14 アパート  
メント 2-7

審査官 福井 悟

- (56)参考文献 特表2002-509908 (JP, A)  
最新 創薬化学 上巻 第1版, 株式会社 テクノミック, 1998年, p.318-327

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
A61K 31/00-33/44  
C07D 207/00-207/50