(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3718240号
(P3718240)
(45)発行日　平成17年11月24日(2005.11.24)　(24)登録日　平成17年9月9日(2005.9.9)

(51)Int.Cl.[7]	F I
A61K 31/165	A61K 31/165
C07C 277/08	C07C 277/08
C07C 279/22	C07C 279/22
C07C 311/15	C07C 311/15
C07C 317/44	C07C 317/44

請求項の数 6　(全 15 頁)　最終頁に続く

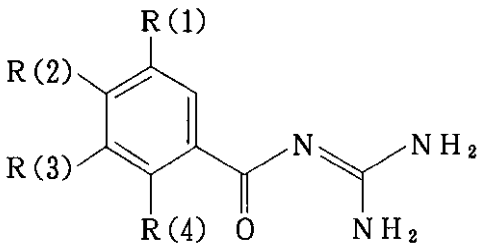
(21)出願番号　特願平6-121615
(22)出願日　平成6年6月3日(1994.6.3)
(65)公開番号　特開平6-345643
(43)公開日　平成6年12月20日(1994.12.20)
審査請求日　平成13年5月17日(2001.5.17)
(31)優先権主張番号　P4318658:0
(32)優先日　平成5年6月4日(1993.6.4)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　590000145
ヘキスト・アクチェンゲゼルシャフト
ドイツ連邦共和国、６５９２６　フランクフルト・アム・マイン（番地なし）
(74)代理人　100091731
弁理士　高木　千嘉
(74)代理人　100087930
弁理士　佐藤　辰男
(74)代理人　100080355
弁理士　西村　公佑
(72)発明者　ハンス－ヨーヘン・ラング
ドイツ連邦共和国デー－６５７１９ホーフハイム／タウヌス．リユーデスハイマーシユトラーセ７

最終頁に続く

(54)【発明の名称】置換ベンゾイルグアニジン、その製造方法およびそれを含有する医薬

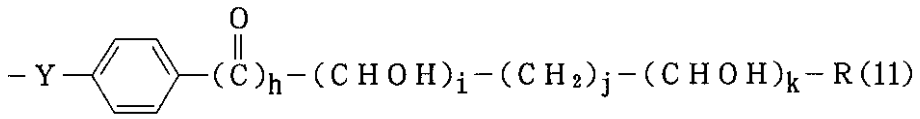
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
下記式Ｉ：
【化１】



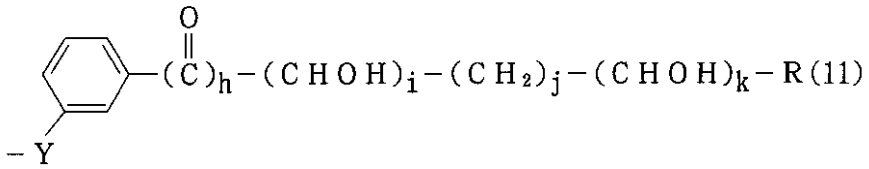
（Ｉ）

〔式中、Ｒ(1)は水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ≡Ｎ、Ｘ$_0$－(ＣＨ$_2$)$_p$－(ＣＦ$_2$)$_q$－ＣＦ$_3$、Ｒ(5)－ＳＯ$_m$、Ｒ(６)－ＣＯ－またはＲ(６)Ｒ(７)Ｎ－ＳＯ$_2$－であり、ここで
Ｘは酸素、ＳまたはＮＲ(14)であり、
ｍは０、１または２であり、
ｏは０または１であり、
ｐは０、１または２であり、

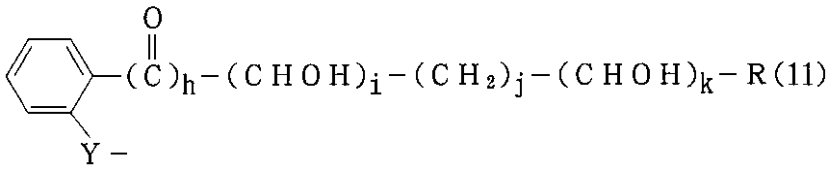
ｑは０、１、２、３、４、５または６であり、
R(5)およびR(6)は（C_1～C_8）－アルキル、(C_3～C_6)－アルケニル、C_nH_{2n}－R(8)またはCF_3であり、
ここでｎは０、１、２、３または４であり、
R(8)は（C_3～C_7）－シクロアルキル、または未置換か、Ｆ、Ｃｌ、CF_3、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)｛ただしここでR(9)およびR(10)はＨまたはC_1～C_4－アルキルである｝よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されたフェニルであり、
R(6)はまたＨの意味を有し、
R(7)はＨまたは（C_1～C_4）－アルキルであり、
ここでR(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基４～５つであることができ、そのうちの１つのCH_2は酸素、Ｓ、ＮＨ、Ｎ－CH_3またはＮ－ベンジルで置き換えられることができ、
R(2)は、下記式：
【化２】



または



または



｛式中Ｙは酸素、－Ｓ－またはNR(12)－であり、R(11)およびR(12)は水素または（C_1～C_3）－アルキルであり、そしてｈは０または１であり、そしてｉ、ｊおよびｋはそれぞれ独立して０、１、２、３または４であるが、ただしｈ、ｉおよびｋが同時に０であることはない｝の基であり、
R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または（C_1～C_6）－アルキルまたは－Ｘ－R(13)であり、
ここでＸは酸素、Ｓ、NR(14)であり、
R(14)はＨまたは（C_1～C_3）－アルキル、R(13)はＨ、（C_1～C_6）－アルキル、（C_3～C_8）－シクロアルキルまたは－C_bH_{2b}－R(15)であり、
ここでｂは０、１、２、３または４であり、そして
R(13)およびR(14)は一緒になって、メチレン基４～５個であることができ、そしてCH_2基は酸素、Ｓ、ＮＨ、Ｎ－CH_3またはＮ－ベンジルで置き換えられることができ、
R(15)はフェニルであるが、これは未置換か、または、Ｆ、Ｃｌ、CF_3、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10)｛ただしR(9)およびR(10)はＨまたは（C_1～C_4）－アルキルである｝よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されており、
R(4)は水素、－OR(16)または－NR(16)R(17)であり、
ここでR(16)およびR(17)はそれぞれ独立して水素または（C_1～C_3）－アルキルであ

る〕のベンゾイルグアニジンまたはその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

Ｒ(1)が水素、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｒ(5)－ＳＯ$_m$、Ｒ(6)－ＣＯ－またはＲ(6)Ｒ(7)Ｎ－ＳＯ$_2$であり、

ここでｍは０、１または２であり、

Ｒ(5)およびＲ(6)は（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_4$)－アルケニル、Ｃ$_n$Ｈ$_{2n}$－Ｒ(8)または－ＣＦ$_3$であり、

ｎは０または１であり、

Ｒ(8)は（Ｃ$_3$～Ｃ$_6$）－シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換かまたは、Ｆ、Ｃｌ、ＣＦ$_3$、メチル、メトキシおよびＮＲ(9)Ｒ(10)｛ただしＲ(9)およびＲ(10)はＨまたはメチルである｝よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されており、

Ｒ(6)はまたＨの意味を有し、

Ｒ(7)はＨまたはメチルであり、

Ｒ(3)は水素、メチル、シアノ、－ＣＦ$_3$、ＦまたはＣｌであり、

そして他の基は請求項１で定義した通りである請求項１記載の式Ｉの化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３】

Ｒ(1)が水素、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ≡Ｎ、－ＣＦ$_3$、Ｒ(5)－ＳＯ$_m$、Ｒ(6)－ＣＯ－またはＲ(6)Ｒ(7)Ｎ－ＳＯ$_2$－であり、

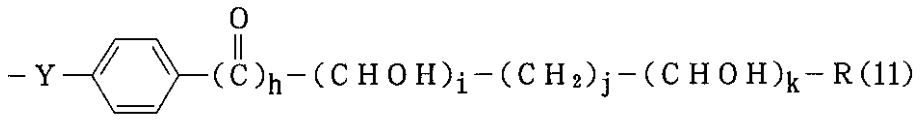
ここでｍは０、１または２であり、

Ｒ(5)はメチルまたはＣＦ$_3$であり、

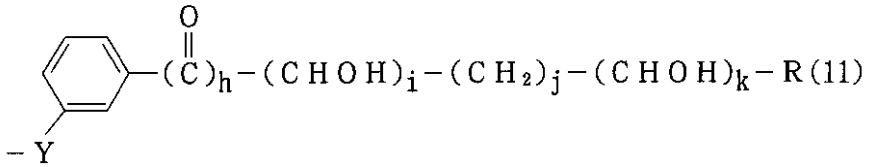
Ｒ(6)およびＲ(7)は互いに独立してＨまたはメチルであり；

Ｒ(2)は、下記式：

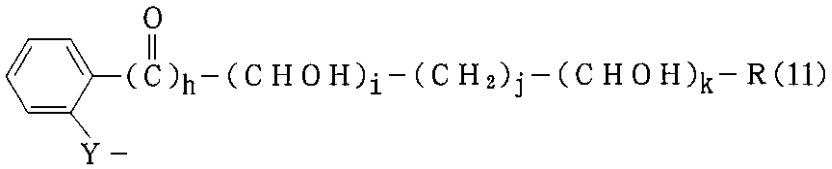
【化３】



または



または

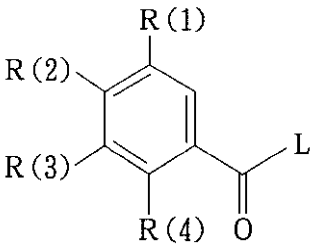


｛式中Ｙは酸素、Ｓまたは－ＮＲ(12)であり、Ｒ(11)およびＲ(12)は独立して水素またはメチルであり、ｈは０または１であり、ｉおよびｋは互いに独立して０、１、２または３であり、ｊは０または１であるがｈ、ｉおよびｋが同時に０であることはない｝の基であり、

Ｒ(3)はメチル、シアノ、トリフルオロメチル、Ｆ、Ｃｌまたは水素であり、

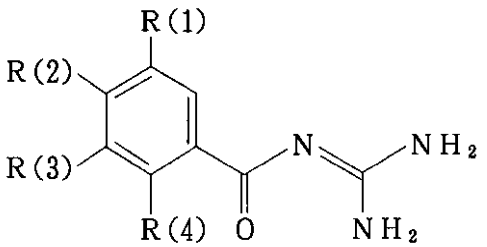
Ｒ(4)は水素、ＯＨまたはＮＨ$_2$である請求項１記載の式Ｉの化合物または薬学的に許容される塩。

【請求項４】
下記式II：
【化４】



(II)

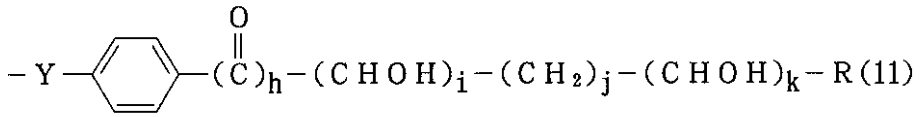
〔式中Ｒ(1)～Ｒ(4)は請求項１に定義した意味を有し、Ｌは容易に親核置換される離脱基である〕の化合物をグアニジンと反応させることからなる請求項１記載の化合物Ｉの製造方法。
【請求項５】
請求項１記載の化合物の有効量を含有する不整脈、心筋梗塞、狭心症、心臓の虚血症状、アテローム性動脈硬化症、または線維性疾患の治療のための医薬。
【請求項６】
請求項１記載の化合物を含有するＮａ$^{+}$／Ｈ$^{+}$交換抑制剤。
【発明の詳細な説明】
【０００１】
【産業上の利用分野】
本発明は下記式Ｉ：
【化５】



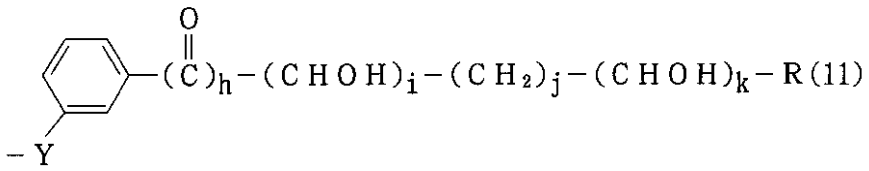
(Ｉ)

〔式中、Ｒ(1)は水素、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＮＯ$_2$、－Ｃ≡Ｎ、Ｘ$_0$－(ＣＨ$_2$)$_p$－(ＣＦ$_2$)$_q$－ＣＦ$_3$、Ｒ(5)－ＳＯ$_m$、Ｒ(６)－ＣＯ－またはＲ(６)Ｒ(７)Ｎ－ＳＯ$_2$－であり、ここで
Ｘは酸素、ＳまたはＮＲ(14)であり、
ｍは０、１または２であり、
ｏは０または１であり、
ｐは０、１または２であり、
ｑは０、１、２、３、４、５または６であり、
Ｒ(5)およびＲ(6)は（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$）－アルキル、(Ｃ$_3$～Ｃ$_6$)－アルケニル、Ｃ$_n$Ｈ$_{2n}$－Ｒ(8)またはＣＦ$_3$であり、
ここでｎは０、１、２、３または４であり、
Ｒ(8)は（Ｃ$_3$～Ｃ$_7$）－シクロアルキル、または未置換か、Ｆ、Ｃｌ、ＣＦ$_3$、メチル、メトキシおよびＮＲ(9)Ｒ(10)｛ただしここでＲ(9)およびＲ(10)はＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_4$－アルキルである｝よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されたフェニルであり、
Ｒ(6)はまたＨの意味を有し、
Ｒ(7)はＨまたは（Ｃ$_1$～Ｃ$_4$）－アルキルであり、

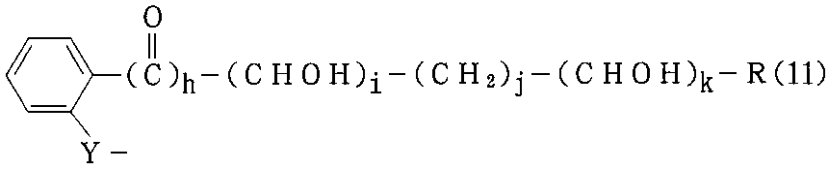
ここでR(6)およびR(7)は一緒になって、メチレン基４～５つであることができ、そのうちの１つのCH_2は酸素、S、NH、N－CH_3またはN－ベンジルで置き換えられることができ、
R(2)は、下記式：
【化６】



または



または



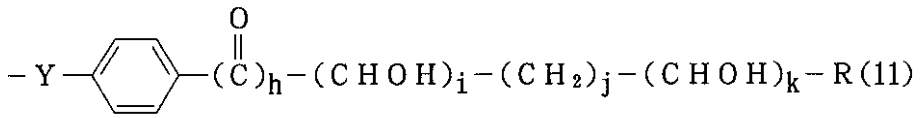
{式中Yは酸素、－S－またはNR(12)－であり、R(11)およびR(12)は水素または（C_1～C_3）－アルキルであり、そしてhは０または１であり、そしてｉ、ｊおよびｋはそれぞれ独立して０、１、２、３または４であるが、ただしｈ、ｉおよびｋが同時に０であることはない}の基であり、
R(3)はR(1)と同様に定義されるか、または（C_1～C_6）－アルキルまたは－X－R(13)であり、
ここでXは酸素、S、NR(14)であり、
R(14)はHまたは（C_1～C_6）－アルキル、（C_3～C_8）－シクロアルキルまたは－C_bH_{2b}－R(15)であり、
ここでｂは０、１、２、３または４であり、そして
R(13)およびR(14)は一緒になって、メチレン基４～５個であることができ、そしてCH_2基は酸素、S、NH、N－CH_3またはN－ベンジルで置き換えられることができ、
R(15)はフェニルであるが、これは未置換か、または、F、Ｃｌ、CF_3、メチル、メトキシおよびNR(9)R(10){ただしR(9)およびR(10)はHまたは（C_1～C_4）－アルキルである}よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されていてよく、
R(4)は水素、－OR(16)または－NR(16)R(17)であり、
ここでR(16)およびR(17)はそれぞれ独立して水素または（C_1～C_3）－アルキルである〕のベンゾイルグアニジンおよびその薬学的に許容される塩に関する。
【０００２】
式Ｉの好ましい化合物はR(1)が水素、F、Ｃｌ、－C≡N、－CF_3、R(5)－SO_m、R(6)－CO－またはR(6)R(7)N－SO_2であり、
ここでｍは０、１または２であり、
R(5)およびR(6)は（C_1～C_8）－アルキル、(C_3～C_4)－アルケニル、C_nH_{2n}－R(8)または－CF_3であり、
ｎは０または１であり、
R(8)は（C_3～C_6）－シクロアルキルまたはフェニルであり、これは未置換かまたは、

Ｆ、Ｃｌ、CF_3、メチル、メトキシおよびＮＲ(9)Ｒ(10)｛ただしＲ(9)およびＲ(10)はＨまたはメチルである｝よりなる群から選択される置換基１～３個で置換されていてよく、
Ｒ(6)はまたＨの意味を有し、
Ｒ(7)はＨまたはメチルであり、
Ｒ(3)は水素、メチル、シアノ、－CF_3、ＦまたはＣｌであり、
そして他の基は前記したものであるような化合物またはその薬学的に許容される塩である。

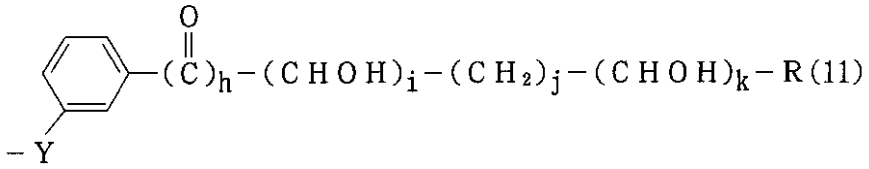
【０００３】

特に好ましい式Ｉの化合物は、Ｒ(1)が水素、Ｆ、Ｃｌ、－Ｃ≡Ｎ、－CF_3、Ｒ(5)－SO_m、Ｒ(6)－ＣＯ－またはＲ(6)Ｒ(7)Ｎ－SO_2－であり、
ここでｍは０、１または２であり、
Ｒ(5)はメチルまたはCF_3であり、
Ｒ(6)およびＲ(7)は互いに独立してＨまたはメチルであり；
Ｒ(2)は、下記式：

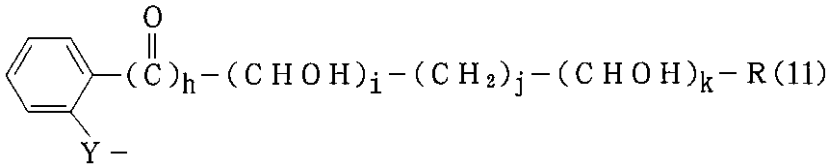
【化７】



または



または



｛式中Ｙは酸素、Ｓまたは－ＮＲ(12)であり、Ｒ(11)およびＲ(12)は独立して水素またはメチルであり、ｈは０または１であり、ｉおよびｋは互いに独立して０、１、２または３であり、ｊは０または１であるがｈ、ｉおよびｋが同時に０であることはない｝の基であり、
Ｒ(3)はメチル、シアノ、トリフルオロメチル、Ｆ、Ｃｌまたは水素であり、Ｒ(4)は水素、ＯＨまたはNH_2であるような化合物またはその薬学的に許容される塩である。

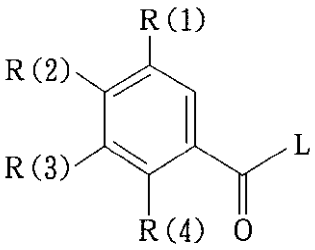
【０００４】

置換基Ｒ(1)～Ｒ(4)の１つが１つ以上の不斉中心を有する場合は、これらはＳ型およびＲ型の何れかを有することができる。化合物は光学異性体、ジアステレオマー、ラセメートまたはこれらの混合物として存在できる。
記載したアルキル基は直鎖または分枝鎖の何れかで存在できる。

【０００５】

本発明はまた、下記式II：

【化８】



(II)

〔式中Ｒ(1)～Ｒ(4)は上記した意味を有し、Ｌは容易に親核置換されるような離脱基である〕の化合物をグアニジンと反応させること、を包含する化合物Ｉの製造方法に関する。Ｌがアルコキシ基、好ましくはメトキシ基、フェノキシ基、フェニルチオ、メチルチオまたは２－ピリジルチオ基、または、窒素ヘテロ環、好ましくは１－イミダゾリルであるような式IIの活性化酸誘導体は、好都合には、もととなるカルボニルクロリド（式II，Ｌ＝Ｃｌ）からそれ自体知られた方法で得られ、そのカルボニルクロリドはその一部はそのもととなるカルボン酸（式II，Ｌ＝ＯＨ）からそれ自体知られた方法で、例えばチオニルクロリドを用いて、調製できる。

【０００６】

式II（Ｌ＝Ｃｌ）のカルボニルクロリドに加えて、その他の式IIの活性酸誘導体もまた、もととなる安息香酸誘導体（式II，Ｌ＝ＯＨ）から直接それ自体知られた方法で調製でき、例えばメタノール中のガス状塩酸により処理によりＬ＝OCH_3であるような式IIのメチルエステルから、カルボニルジイミダゾールによる処理により式（II）のイミダゾリドから〔Ｌ＝１－イミダゾリル、Staab, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1, 351-367 (1962)〕、不活性溶媒中のトリエチルアミンの存在下$ClCOOC_2H_5$またはトシルクロリドを用いて混合無水物IIから、そしてジシクロヘキシルカルボジイミド（ＤＣＣ）またはＯ－〔（シアノ（エトキシカルボニル）メチレン）アミノ〕－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムテトラフルオボレート（“ＴＯＴＵ"）を用いた安息香酸の活性化により〔Proceedings of the 21, Furopean Peptide Symposium, Peptides 1990, E. GiraltおよびD. Andreu片, Escom, Leiden, 1991〕調製できる。式IIの活性カルボン酸誘導体の調製のために適する多くの方法は、Ｊ MarchのAdvanced Organic Chemistry, 第３版（John Wiley & Sons, 1985), p.350に記載の文献に詳述されている。

【０００７】

式Ｉの活性カルボン酸誘導体とグアニジンとの反応は、プロトン性または非プロトン性の、極性ただし不活性の有機溶媒中、それ自体知られた方法で実施される。メタノール、イソプロパノールまたはＴＨＦは、それらの溶媒の２０℃～沸点の温度で、メチルベンゾエート（II，Ｌ＝ＯＭｅ）とグアニジンの反応において適することが解っている。化合物IIと塩非含有グアニジンとの反応の大部分は、反応は、ＴＨＦ、ジメトキシエタンまたはジオキサンのような非プロトン性の不活性溶媒中で好都合に行なった。しかしながら、塩基、例えば水酸化ナトリウムを使用する場合は、IIおよびIIIの反応における溶媒として水も使用できる。Ｌ＝Ｃｌである場合は、反応は、例えばハロゲン化水素酸に結合するための過剰のグアニジンの形態で、酸スカベンジャーを添加することにより好都合に行なわれる。

【０００８】

式IIのもととなる安息香酸誘導体の一部は知られたものであり、文献に記載されている。式IIの知られていない化合物は、例えば４－（または５－）ハロ－３－クロロスルホニル安息香酸を、アンモニアまたはアミンを用いて３－アミノスルホニル－４－（または５－）ハロ安息香酸に、または重炭酸ナトリウムのような弱い還元剤を用いて３－アルキルスルホニル－４－（または５）ハロ安息香酸に変換し、その後アルキル化し、そして、得られた安息香酸を上記した方法の何れかに従って反応させて本発明の化合物Ｉを得ることにより、文献記載の方法で調製できる。

４位および５位の置換基の一部の導入は、アリールハライドと、例えば有機すず、有機ホウ酸または有機ボランまたは有機銅または亜鉛化合物のパラジウム媒介交叉結合カップリングの文献記載の方法により行なう。

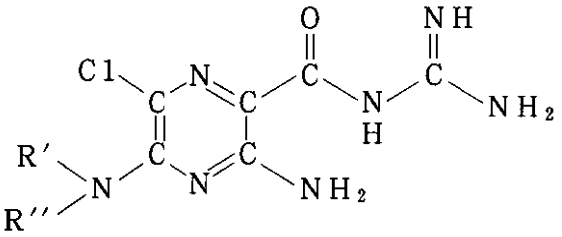
【０００９】

一般に、ベンゾイルグアニジンＩは弱塩基であり、塩の形成を伴って酸と結合できる。考えられる酸付加塩はすべての生理学的に寛容性を有する酸の塩であり、例えばハロゲン化物、特に塩酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メタンスルホン酸塩およびｐ－トルエンスルホン酸塩である。

化合物Ｉは置換アシルグアニジンである。アシルグアニジンの最も著名な代表例はピラジン誘導体アミロライドであり、これは、カリウム欠乏利尿剤として治療に用いられている。アミドライド型の多くのその他の化合物が文献に記載されており、例えばジメチルアミロライドまたはエチルイソプロピルアミロライドがある。

【００１０】

【化９】



アミロライド：Ｒ′，Ｒ′′＝Ｈ

ジメチルアミロライド：Ｒ′，Ｒ′′＝CH_3

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

【００１１】

アミロライドの抗不整脈特性を示す研究については更に報告されている〔Circulation 79, 1257-63 (1989)〕。しかしながら、その作用は僅かに認められるのみであり、高血圧および塩分排泄性の作用を伴って生じるため、これらの副作用が心臓不整脈の治療には望ましくないという、抗不整脈剤として広範に使用するための障害がある。

アミロライドの抗不整脈特性は単離動物心臓における実験でも示されている（Eur. Heart J.9 (Suppl. 1)：167 (1988): （アブストラクトの本)）。例えば、ラット心臓において人工的に誘発された心室細動がアミロライドにより完全に抑制されることが解った。上記したアミロライド誘導体エチルイソプロピルアミロライドはこのモデルにおいては、アミロライドよりもむしろ強力であった。

【００１２】

米国特許第５,０９１,３９４号（ＨＯＥ ８９／Ｆ ２８８）は基Ｒ(1)に相当する位置に水素原子を有するベンゾイルグアニジンを記載している。ドイツ国特許出願Ｐ４２０４５７５.４号（ＨＯＥ ９２／Ｆ ０３４）は３,５－置換ベンゾイルグアニジンを提案しているが、これにおいては、置換基Ｒ(2)は本発明の特許請求の範囲の意味を有さない。

米国特許第３,７８０,０２７号では、式Ｉの化合物と構造的に同様であり、ブメタニドのような市販のループ利尿剤から誘導されるアシルグアニジンが記載されている。この化合物については、強力な塩分排泄活性も同時に報告されている。

従って、本発明の化合物は望ましくなく不都合な塩分排泄特性を有さないが、例えば酸素欠乏症状の例において起こるような種類の不整脈に対抗する極めて良好な抗不整脈作用を有することは、予測されないことであった。

【００１３】

薬理学的特性の結果、心臓保護要素を有する抗不整脈剤として、化合物は心筋梗塞の予防および心筋梗塞の治療および狭心症の治療のために極めて適しており、それらはまた、虚血的に誘導された損傷の形成において、特に虚血的に誘導された心臓不整脈の発生におい

て、病理学的生理学的過程を予防的に抑制するか、または、大きく減少させる。病理学的に低酸素で虚血性の状況に対抗する保護作用を有するため、本発明の式Ｉの化合物は細胞Na^+/H^+交換機能の抑制により、虚血またはそれにより誘導された一次的または二次的な疾患により誘発される全ての急性または慢性の損傷の治療のための薬剤として使用できる。これは外科的介入のための薬剤としての使用にも関連し、例えば臓器移植においては、化合物は摘出前および摘出中のドナーにおける臓器の保護、そして、例えば生理学的バス液中での治療中または保存中そして受容者の身体への移植中の摘出臓器の保護のために使用できる。化合物はまた、例えば心臓および末梢欠陥における血管形成の外科的介入の実施中に有用な保護的薬剤となる。虚血的に誘発された損傷に対抗する保護作用により、化合物はまた、神経系、特にＣＮＳにおける虚血の治療のための薬剤として適しており、例えば卒中または脳水腫の治療に適している。更に、本発明の式Ｉの化合物は、ショック形態、例えばアレルギー性、心臓性、血液量減少性および細菌性のショックの治療のためにも適している。

【００１４】

更に、本発明の式Ｉの化合物は細胞の増殖、例えば線維芽細胞の増殖および血管平滑筋の増殖に対して強力な抑制作用を示すという特徴を有する。従って式Ｉの化合物は、細胞の増殖が一次的または二次的な原因であるような疾患のための有用な治療薬と考えることができ、そしてこのため、抗アテローム性動脈硬化剤、糖尿病後期合併症、癌、線維性疾患、例えば肺線維症、肝臓または腎臓の線維症、臓器肥大および過形成、特に前立腺過形成または前立腺肥大の治療薬として使用できる。

【００１５】

本発明の化合物は細胞内ナトリウムープロトン交互輸送物質（Na^+/H^+交換物質）の活性抑制剤であり、多くの疾患（本態性高血圧、アテローム性動脈硬化症、糖尿病等）において、容易に測定できる細胞、例えば赤血球、血小板および白血球で形成される。従って本発明の化合物は、例えば特定の形態の高血圧の測定および識別のための診断薬として使用する際等、優れた簡単な科学的手段として適しており、一方、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、増殖性疾患等にも用いることができる。更に、式Ｉの化合物は血圧の上昇の防止のための防止的治療に適しており、例えば本態性高血圧の治療に適する。

【００１６】

知られた化合物と比較して、本発明の化合物は有意に改良された水溶性を有する。従ってこれらは静脈内投与により適している。

化合物Ｉを含有する薬剤は、経口、非経腸、静脈内、肛門内または吸入により投与することができ、好ましい投与形態は特定の疾患の種類に応じて変化する。化合物Ｉは、それ自体で、または獣医用および医療用の薬剤で指定されている薬学的補助剤とともに使用できる。

所望の薬学的製剤に適する補助剤は専門家である当業者のよく知るものである。溶媒の外に例えば、ゲル化剤、坐薬基材、錠剤成形助剤およびその他の活性化合物賦形剤、抗酸化剤、分散剤、乳化剤、消泡剤、フレーバー調節剤、保存料、可溶化剤または着色料を使用できる。

【００１７】

経口投与剤型のためには、活性化合物をこの目的のために適する添加剤、例えば賦形剤、安定化剤または不活性希釈剤とともに混合し、常法に従って、適当な投与形態、例えば錠剤、コーティング錠剤、ハードゼラチンカプセル、または水性、アルコール性または油性の溶液とする。使用できる不活性の賦形剤は例えば、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、乳酸、グルコースまたは澱粉、特にコーンスターチである。調製は乾燥または湿性の顆粒として行なうことができる。適当な油性の賦形剤または溶媒は、例えば植物性または動物性の油、例えばヒマワリ油または魚肝油である。

【００１８】

皮下または静脈内への投与のためには、活性化合物は所望により、この目的のために慣用的な物質、例えば可溶化剤、乳化剤またはその他の助剤を用いて、溶液、懸濁液または乳

液の形態とする。適当な溶媒は、例えば水、生理食塩水またはアルコール類、例えばエタノール、プロパノール、グリセロールおよび糖、例えばグルコースまたはマンニトールの溶液、あるいは、記載した種々の溶媒の混合物である。

【００１９】

エアロゾルまたはスプレーの形態で投与するのに適する薬学的製剤は、例えば、薬学的に許容される溶媒、特にエタノールまたは水、またはこれらの溶媒の混合物中の式Ｉの活性化合物の溶液、懸濁液または乳液である。

必要に応じて、製剤はまた更に別の薬学的補助剤、例えば、界面活性剤、乳化剤および安定剤並びに高圧ガスを含有することができる。このような製剤は通常は、約０．１～１０重量％、特に約０．３～３重量％の濃度で活性化合物を含有する。

【００２０】

投与すべき式Ｉの活性化合物の用量および投与頻度は、使用する化合物の活性の強度および持続時間により異なり、また更に治療する疾患の種類および重症度、治療する哺乳類の性別、齢、体重および個体別の応答性により異なる。平均して、体重約７５kgの患者における式Ｉの化合物の一日当り容量は少なくとも０．００１mg／kg好ましくは０．０１mg／kgから多くとも１０mg／kg好ましくは１mg／kg体重である。疾患の急性の症状、例えば心筋梗塞直後においては、より高い用量およびより高い頻度で投与することが必要であり、例えば、一日当り４回まで個々の用量を用いてよい。例えば集中治療室の心筋梗塞患者に静脈内投与する場合は、２００mg／日以下を必要とする。

【００２１】

略号のリスト

ＭｅＯＨ	メタノール
ＤＭＦ	Ｎ,Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＡＩＢＮ	α,α－アゾビスイソブチロニトリル
ＥＩ	電子衝撃
ＤＣＩ	脱着化学イオン化
ＥＡ	酢酸エチル（ＥｔＯＡｃ）
ＤＩＰ	ジイソプロピルエーテル
ＭＴＢ	メチルｔ－ブチルエーテル
ＨＥＰ	ｎ－ヘプタン
ＤＭＥ	ジメトキシエタン
ＦＡＢ	高速原子衝突
CH_2Cl_2	ジクロロメタン
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＥＳ	電子スプレーイオン化

【００２２】

実験セクション

ベンゾイルグアニジン（Ｉ）の調製の一般的方法；変法Ａ：安息香酸原料（II，Ｌ＝ＯＨ）

式IIの安息香酸誘導体０．０１モルを無水ＴＨＦ　６０ml中に溶解または懸濁し、次にカルボニルジイミダゾール１．７８ｇ（０．０１１モル）で処理した。室温で２時間撹拌した後、グアニジン２．９５ｇ（０．０５モル）を反応溶液に導入した。一夜撹拌した後、ＴＨＦを減圧下（Rotavapor）に留去し、残存物を水で処理し、混合物を２Ｎ塩酸でpH６～７とし、相当するベンゾイルグアニジン（式Ｉ）を濾去した。このようにして得られたベンゾイルグアニジンを、水性、メタノール性またはエーテル性の塩酸またはその他の生理学的に許容される酸で処理して相当する塩に変換した。

【００２３】

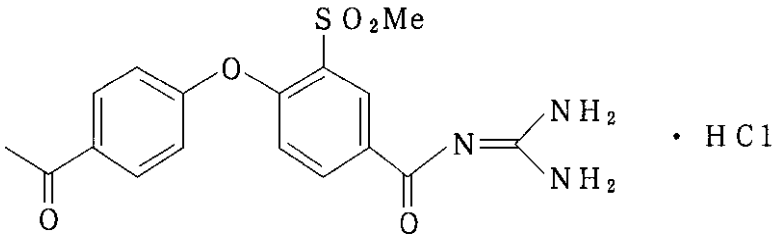
ベンゾイルグアニジン（Ｉ）の調製の一般的方法；変法Ｂ：アルキルベンゾエート原料（II，Ｌ＝Ｏ－アルキル）

式IIのアルキルベンゾエート５ミリモルおよびグアニジン（遊離塩基）２５ミリモルをイソプロパノール１５mlに溶解するか、またはＴＨＦ　１５mlに懸濁するかして、変換が完了（薄層により確認）するまで還流下に煮沸した（典型的な反応時間２～５時間）。溶媒を減圧下（Rotavapor）に蒸留することにより除去し、残存物をＥＡ　３００mlに溶解し、溶液を各々重炭酸ナトリウム溶液５０mlで３回洗浄した。硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に留去し、残存物を適当な溶離剤、例えばＥＡ／ＭｅＯＨ　５：１を用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーに付した（塩形成のためには変法Ａ参照）。

【００２４】

実施例１　４－（４－アセチルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

【化１０】



ａ）　メチル４－（４－アセチルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾエート

メチル４－クロロ－３－メチルスルホニルベンゾエート５ミリモル、炭酸カリウム１５ミリモルおよび４－ヒドロキシアセトフェノン５ミリモルを２時間無水ＤＭＦ　１０ml中、アルゴン下、１３０℃で撹拌した。次にＤＭＦを真空下に除去し、残存物を水５０mlおよびＥＡ　５０mlに溶解し、溶液をＥＡ　５０mlで２回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。ジエチルエーテルから結晶化させ、明茶色の固体１.２ｇを得た。融点１３５℃

R_f(ＭＴＢ)＝０.４１　ＭＳ(ＤＣＩ)：３４９(Ｍ＋１)

ｂ）　４－（４－アセチルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

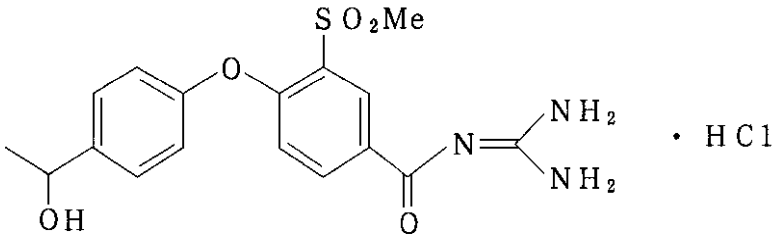
エステル１ａ）１.２ミリモルおよびグアニジン６.０ミリモルを一般的方法Ｂに従って反応させた。白色粉末１３０ｇ。融点＞２７０℃

R_f（ＥＡ／ＭｅＯＨ　５：１）＝０.４６　ＭＳ（ＤＣＩ）：３７６（Ｍ＋１）

【００２５】

実施例２　４－〔４－（２（Ｒ,Ｓ）－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩

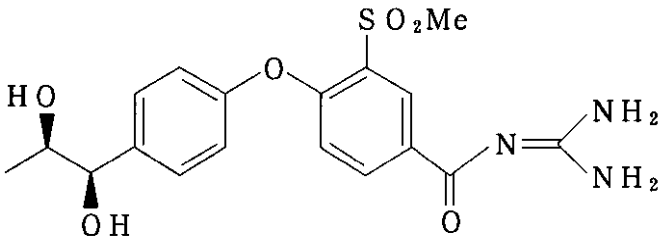
【化１１】



ａ）　エチル４－〔４－（２（Ｒ,Ｓ）－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕メチルスルホニルベンゾエート

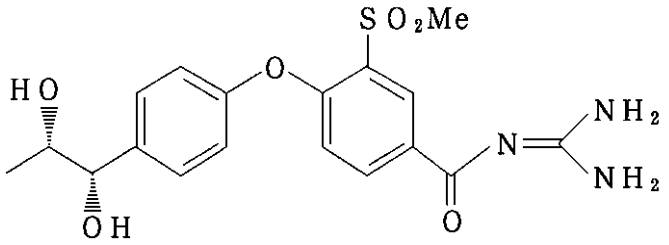
ケトン１ａ）２.４ミリモルおよび$NaBH_4$　２.４ミリモルを無水エタノール１０ml中に溶解し、混合物を２０時間アルゴン下室温で撹拌した。次に水１０mlを添加し、エタノールを真空下に除去した。飽和塩化ナトリウム水溶液１０mlを添加し、混合物をＥＡ　２０ml で３回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。淡黄

色の油状物７００mgが得られた。
R_f(ＭＴＢ)＝０.４１　ＭＳ(ＤＣＩ)：３６３(Ｍ＋１)
ｂ）　４－〔４－（２（Ｒ,Ｓ）－ヒドロキシエチル）フェノキシ〕メチルスルホニルベンゾイルグアニジン塩酸塩
エステル２ａ）１.９ミリモルおよびグアニジン９.６ミリモルを一般的方法Ｂに従って反応させた。白色粉末１３０ｇ。融点＞２７０℃
R_f(ＥＡ／ＭｅＯＨ　１０：１)＝０.２１　ＭＳ(ＤＣＩ)：３７９(Ｍ＋１)
【００２６】
実施例３　４－〔４－（１(Ｒ),２(Ｒ)－ジヒドロキシプロプ－１－イル）フェノキシ〕－３－メチルスルホニルベンゾイルグアニジン
【化１２】



ａ）　メチル４－（４－ホルミルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾエート
メチル４－フルオロ－３－メチルスルホニルベンゾエート３９ミリモル、４－ホルミルフェノール３９ミリモルおよび炭酸カリウム７８ミリモルを３.５時間無水ＤＭＦ　１００ml中アルゴン下１３０℃で撹拌した。次に混合物を水３００ml中に注ぎ込み、各々ＥＡ　３００mlで３回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。残存物をＭＴＢから再結晶させ、無色の固体１.６ｇを得た。
R_f(ＭＴＢ)＝０.５９　ＭＳ(ＥＳ)：３３５(Ｍ＋１)
【００２７】
ｂ）　メチル４－（４－プロペン－１－イルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾエート，Ｅ／Ｓ混合物
エチルトリフェニルホスホニウムブロミド７.２ミリモルを無水ＴＨＦ　５０ml中に懸濁し、カリウムｔ－ブトキシド６.７ミリモルで室温で処理した。混合物を３時間この温度で撹拌し、次に０℃に冷却し、そしてＴＨＦ　１５ml中のアルデヒド３ａ）４.８ミリモルの溶液を滴下添加した。混合物を１時間室温で撹拌し、次に飽和塩化ナトリウム水溶液５０ml中に注ぎ込み、ＥＡ　１００mlで３回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。ＤＩＰを用いたシリカゲル上のクロマトグラフィーにより、無色の油状物１.３ｇを得た。
R_f(ＤＩＰ)＝０.４０　ＭＳ(ＥＳ)：３４６(Ｍ＋１)
【００２８】
ｃ）　メチル（Ｅ）－４－（４－プロペン－１－イルフェノキシ）－３－メチルスルホニルベンゾエート
Ｅ／Ｚ混合物３ｂ）３.８ミリモルおよびヨウ素３.８ミリモルを塩化メチレン５０ml中５日間室温で放置した。混合物を硫酸ナトリウム溶液５０ml中に注ぎ込み、塩化メチレン５０mlで２回抽出した。抽出液を硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。無色油状物１.３ｇ
ｄ）　メチル４－〔４－（１(Ｒ),２(Ｒ)－ジヒドロキシプロプ－１－イル）フェノキシ〕－３－メチルスルホニルベンゾエート
オレフィン３ｅ）１.９ミリモルおよびＡＤ混合物α２.６ｇ（J. Org. Chem. 1992, 57, p.2769）をｔ－ブタノール９mlおよび水９ml中５時間室温で撹拌した。次に硫酸ナトリウム３ｇを添加し、混合物を更に３０分間室温で撹拌した。次に各々ＥＡ　５０mlで３回抽出し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、溶媒を真空下に除去した。ＭＴＢを用いたシリカゲル

上のクロマトグラフィーにより無色油状物１３０mgを得た。
R_f(ＭＴＢ)＝０.１４　ＭＳ(ＥＳ，＋ＬｉＣｌ)：３８７(Ｍ＋７)
【００２９】
ｅ）　４－〔４－（１(Ｒ),２(Ｒ)－ジヒドロキシプロプ－１－イル）フェノキシ〕－３－メチルスルホニルベンゾイルグアニジン
メチルエステル３ｄ）を０.２９ミリモル、およびグアニジン１.５ミリモルを一般的方法Ｂに従って反応させた。不定系固体２９mg
R_f(ＥＡ／ＭｅＯＨ　５：１)＝０.２３　ＭＳ(ＥＳ)：４０８(Ｍ＋１)
実施例４の標題化合物はＡＤ混合物βを用いて実施例３と同様にして合成した。
【００３０】
実施例４　４－〔４－（１(Ｒ),２(Ｓ)－ジヒドロキシプロプ－１－イル）フェノキシ〕－３－メチルスルホニルベンゾイルグアニジン
【化１３】



R_f(ＥＡ／ＭｅＯＨ　５：１)＝０.２３　ＭＳ(ＥＳ)：４０８(Ｍ＋１)
【００３１】
薬理学的データ
ウサギ赤血球のNa^+／H^+交換物質の抑制
ニュージーランド白ウサギ（Ivanovas）に６週間２％コレステロールを含有する標準食餌を与え、Na^+／H^+交換物質を活性化し、これにより、フレーム分析によるNa^+／H^+交換物質を介した赤血球へのNa^+の流入を測定することができた。血液は耳動脈から採取し、ヘパリンカリウム２５IUを用いて凝血防止した。各試料の一部を用いて二連で、遠心分離によりヘマトクリットを測定した。各場合において１００μｌずつを用いて赤血球のNa^+初期含有量を測定した。
【００３２】
アミロライド感受性ナトリウム流入を測定するために、各血液試料１００μｌを、高浸透圧塩－スクロース培地（mmol／リットル：１４０ ＮａＣｌ，３ＫＣｌ，１５０スクロース，０.１ウアバイン，２０トリスヒドロキシメチルアミノメタン）各々５ml中、pH７.４、３７℃でインキュベートした。次に赤血球を氷冷塩化マグネシウム－ウアバイン溶液（mmol／リットル：１１２mg $MgCl_2$，０.１ウアバイン）で３回洗浄し、蒸留水２.０ml中で溶血させた。細胞内ナトリウム含有量をフレーム分析で測定した。
【００３３】
実質Na^+流入を、ナトリウム初期値とインキュベート後の赤血球のナトリウム含有量との間の差から計算した。アミロライド抑制性のナトリウム流入は、アミロライド3×10^{-4}mol／リットルの存在下および非存在下のインキュベーション後の赤血球のナトリウム含有量における差として得られた。ナトリウム流入はまた、この方法により、本発明の化合物の場合にも測定した。
【００３４】

結　果

Na^+/H^+交換物質の抑制

実施例	IC_{50} μモル／リットル
1	0.4
2	0.4
3	0.3～0.5
4	0.1～0.5

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7] F I
C０７C 323/62 C０７C 323/62

(72)発明者 ハインツ－ヴエルナー・クレーマン
ドイツ連邦共和国デー－６１３５０バートホムブルク．アンデアホーレンアイヒエ３
(72)発明者 ヴオルフガング・シヨルツ
ドイツ連邦共和国デー－６５７６０エシユボルン．ウンターオルトシユトラーセ３０
(72)発明者 ウードー・アルブス
ドイツ連邦共和国デー－６１１９７フロールシユタト．アム・レーマーカステル９

審査官 八原 由美子

(56)参考文献 特開平３－１０６８５８（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
A61K 31/165
REGISTRY(STN)
CA(STN)