(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2005-523314
(P2005-523314A)
(43)公表日　平成17年8月4日(2005.8.4)

(51)Int.Cl.[7]	F I		テーマコード（参考）
C07C 237/06	C07C 237/06	CSP	4C084
A61K 31/16	A61K 31/16		4C086
A61K 31/4166	A61K 31/4166		4C206
A61K 45/00	A61K 45/00		4H006
A61P 35/00	A61P 35/00		

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 37 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2003-585668 (P2003-585668)
(86)(22)出願日　平成15年4月18日 (2003.4.18)
(85)翻訳文提出日　平成16年11月30日 (2004.11.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2003/012162
(87)国際公開番号　WO2003/088915
(87)国際公開日　平成15年10月30日 (2003.10.30)
(31)優先権主張番号　60/373,440
(32)優先日　平成14年4月18日 (2002.4.18)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　60/373,784
(32)優先日　平成14年4月19日 (2002.4.19)
(33)優先権主張国　米国 (US)

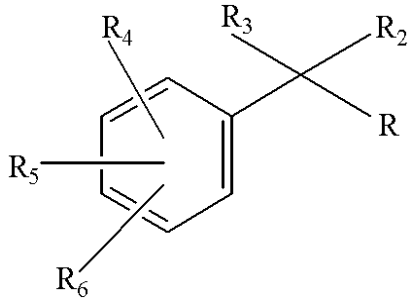
(71)出願人　501149684
ユニバーシティ　オブ　バージニア　パテント　ファウンデーション
アメリカ合衆国，バージニア　２２９０３－２４４２，シャルロッツビル，スイート　１－１１０，ウエスト　メイン　ストリート　１２２４
(74)代理人　100062144
弁理士　青山　葆
(74)代理人　100067035
弁理士　岩崎　光隆
(74)代理人　100064610
弁理士　中嶋　正二
(74)代理人　100072730
弁理士　小島　一晃

最終頁に続く

(54)【発明の名称】新規ナトリウムチャンネル遮断化合物

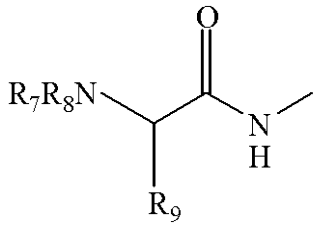
(57)【要約】
本発明は、新規フェニトイン誘導化合物およびナトリウムチャンネル遮断剤としてのかかる化合物の使用を指向する。かかる組成物は、抗ガン剤として利用し、ＰＣａ増殖および/または転移を制限または防止するために使用され得る。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
一般構造式
【化１】

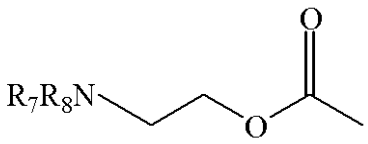


I

［式中、
Ｒは、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{9}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{9}$アルキニル、-(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＣＯＯＨ、-(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＮＨ$_{2}$、-(ＣＨ$_{2}$)$_{m}$ＣＯＮＨ$_{2}$、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｃ$_{3}$-Ｃ$_{6}$シクロアルキル、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$アリール、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$置換されたアリール、-(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$ＮＣＨ$_{3}$(ＣＨ$_{2}$)$_{p}$置換されたアリールおよび-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$－置換された複素環（式中、ｍは３-８の範囲の整数であり、ｎは０－４の範囲の整数であり、ｐは１-４の範囲の整数である。）からなる群から選択され、
Ｒ$_{2}$は、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$ＣＯＯＨ、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$ＮＨ$_{2}$および-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$ＣＯＮＨＲ$_{10}$からなる群から選択され、
Ｒ$_{3}$は、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルコキシ、-ＣＨ$_{2}$ＯＨおよび-ＣＯＮＨ$_{2}$からなる群から選択されるか、または
Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$は、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換された複素環式環を形成し、
Ｒ$_{4}$およびＲ$_{5}$は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルキニルおよびＣ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルコキシからなる群から選択され、そして
Ｒ$_{6}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{8}$アルキル、
【化２】

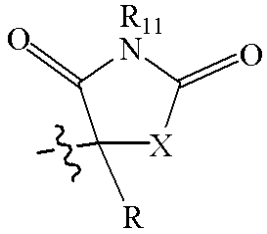


および



（式中、
Ｒ$_{7}$およびＲ$_{8}$は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルケニルおよびＣ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルキニルからなる群から選択され、
Ｒ$_{9}$はＨであるか、または
Ｒ$_{8}$およびＲ$_{9}$が、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換された複素環式環を形成する。）からなる群から選択され、そして
Ｒ$_{10}$は、Ｈ、ベンジルおよびＣ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択される、但し、Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$が、一体となって複素環式環を形成する場合、Ｒは-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$アリールはでない。］によって示されるナトリウムチャンネル遮断化合物。
【請求項２】
Ｒ$_{2}$が、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$ＣＯＮＨ$_{2}$であり、Ｒ$_{3}$がヒドロキシである、請求項１記載の該化合物。
【請求項３】
Ｒ$_{2}$およびＲ$_{3}$が、それらが結合している原子と一体となって、次の構造、

【化３】



［式中、Ｘは、-ＣＨＲ$_{12}$-、-Ｏ－および-ＮＲ$_{12}$-（式中、Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、独立して、Ｈ、ベンジルおよびＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択される。）からなる群から選択される。］を有する複素環式環を形成する、請求項１記載の該化合物。

【請求項４】

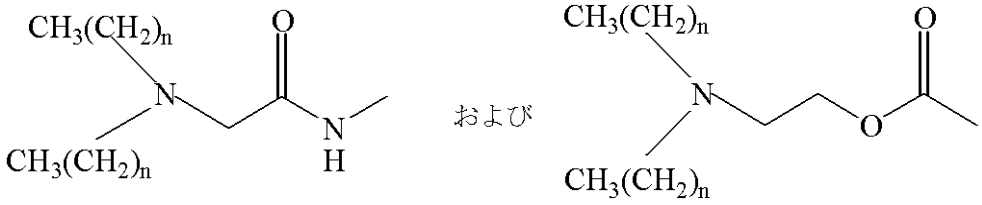
Ｒが、Ｃ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルケニルおよびＣ$_2$-Ｃ$_8$アルキニルからなる群から選択される、請求項２または３記載の該化合物。

【請求項５】

Ｒ$_4$およびＲ$_5$が、独立して、Ｈ、ハロおよびＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、そして

Ｒ$_6$が、Ｈ、

【化４】



（式中、ｎは０－２の範囲の整数である。）からなる群から選択される、請求項２または３記載の該化合物。

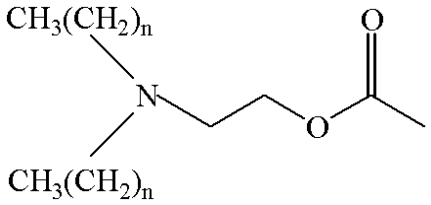
【請求項６】

Ｒ$_4$およびＲ$_6$が共にＨであり、Ｒ$_5$がＣｌまたはＦである、請求項５記載の該化合物。

【請求項７】

Ｒ$_4$およびＲ$_5$が共にＨであり、Ｒ$_6$が、

【化５】

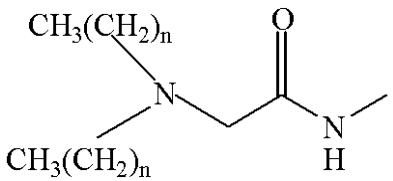


（式中、ｎは０－２の範囲の整数である。）である、請求項５記載の該化合物。

【請求項８】

Ｒ$_4$およびＲ$_5$が共にＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルであり、Ｒ$_6$が

【化６】

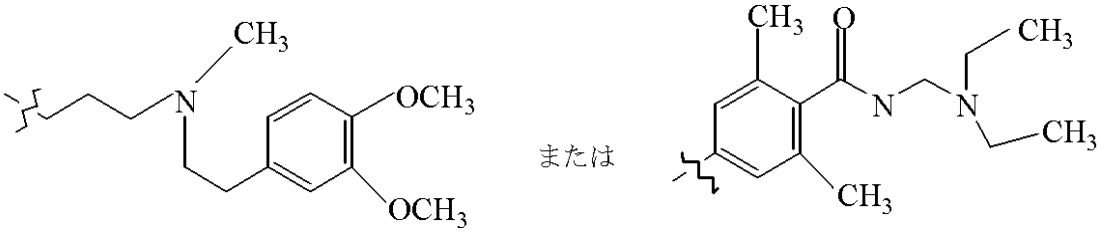


（式中、ｎは０－２の範囲の整数である。）である、請求項５記載の該化合物。

【請求項９】

Ｒが、

【化７】



であり、

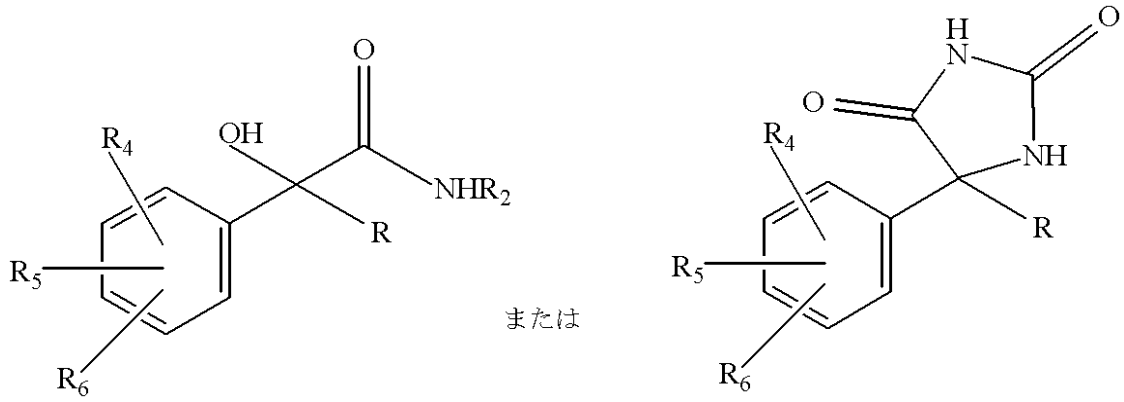
R_4およびR_5が、独立して、H、ハロおよびC_1-C_4アルコキシからなる群から選択され、そして、

R_6がHである、請求項２または３記載の該化合物。

【請求項１０】

一般構造式

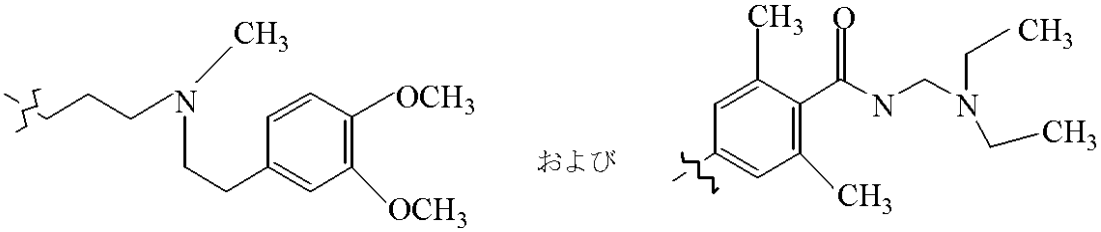
【化８】



［式中、

Rは、C_1-C_{12}アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニル、-$(CH_2)_n$$C_3$-$C_6$シクロアルキル、

【化９】



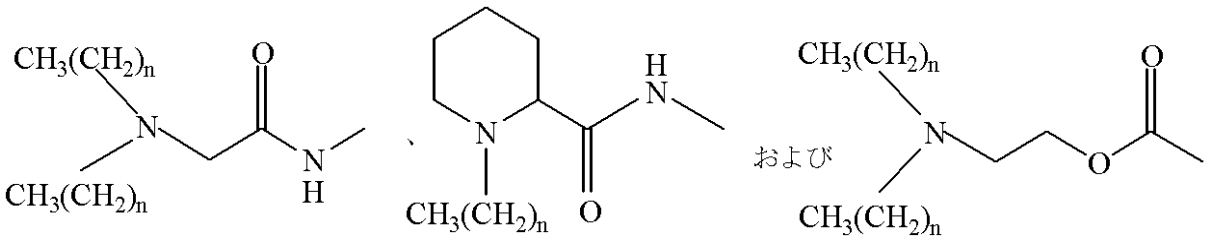
（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択され、

R_2は、Hであるか、またはC_1-C_4アルキルであり、

R_4およびR_5は、独立して、H、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、-COR_{11}および(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択され、

R_6は、H、ハロ、

【化１０】



（式中、Ｒ１１は、Ｈ、Ｃ１-Ｃ４アルキル、ＮＨ２およびＯＨからなる群から選択される。）からなる群から選択される。］によって示される化合物、および医薬的に許容し得る担体を含む医薬組成物。

【請求項１１】

抗腫瘍剤をさらに含む、請求項１０記載の該組成物。

【請求項１２】

該抗腫瘍剤が化学療法剤である、請求項１１記載の該組成物。

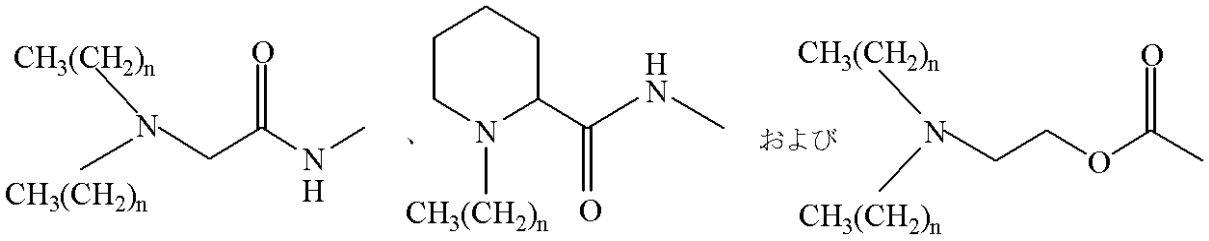
【請求項１３】

Ｒが、Ｃ１-Ｃ１２アルキルからなる群から選択され、

Ｒ４およびＲ５が、独立して、Ｈ、ハロおよびＣ１-Ｃ４アルキルからなる群から選択され、

Ｒ６が、Ｈ、

【化１１】



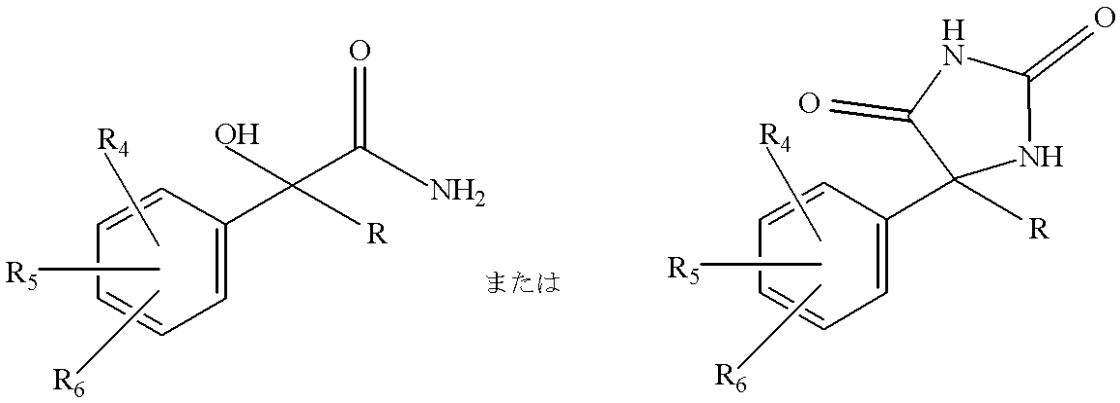
（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される、請求項１０記載の該組成物。

【請求項１４】

電位依存性ナトリウムチャンネル群を特異的に阻害する方法であって、

一般構造式

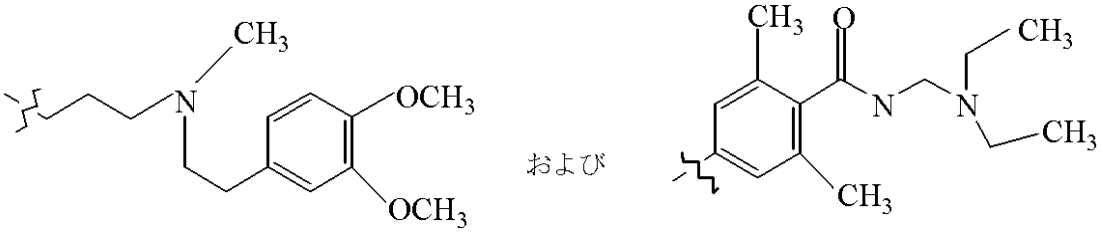
【化１２】



［式中、

Ｒは、Ｃ１-Ｃ１２アルキル、Ｃ２-Ｃ８アルケニル、Ｃ２-Ｃ８アルキニル、-(ＣＨ２)ｎＣ３-Ｃ６シクロアルキル、

【化１３】

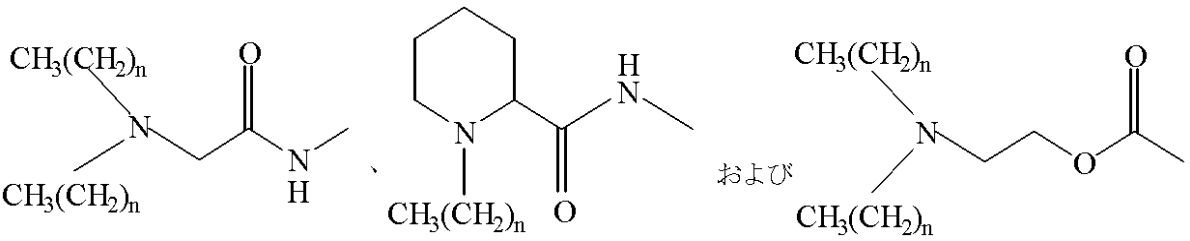


からなる群から選択され、

R_4およびR_5は、独立して、H、ハロ、C_1-C_4アルキル、C_2-C_4アルケニル、C_2-C_4アルキニル、-COR_{11}および(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択され、

R_6は、H、ハロ、

【化１４】



（式中、R_{11}は、H、C_1-C_4アルキル、NH_2およびOHからなる群から選択され、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される。］によって示される化合物と該ナトリウムチャンネルを接触させる過程を含む該方法。

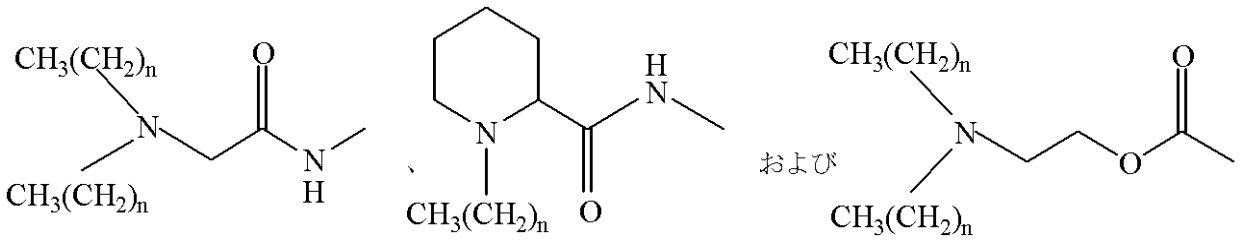
【請求項１５】

Rが、C_1-C_{12}アルキルからなる群から選択され、

R_4およびR_5が、独立して、H、ハロおよびC_1-C_4アルキルからなる群から選択され、

R_6が、H、

【化１５】



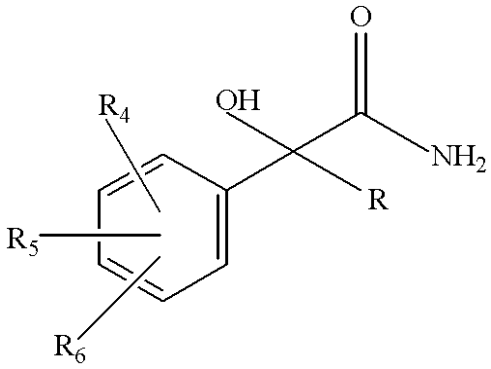
（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される、請求項１４記載の該方法。

【請求項１６】

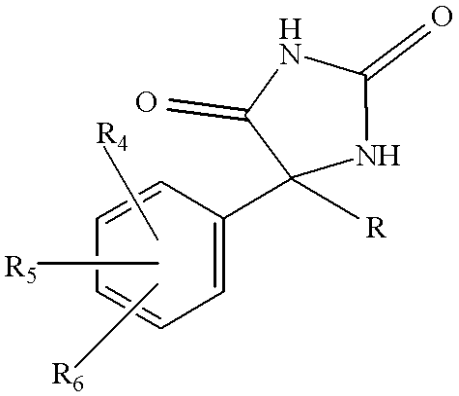
新生物疾患を処置するための方法であって、

一般構造式

【化１６】



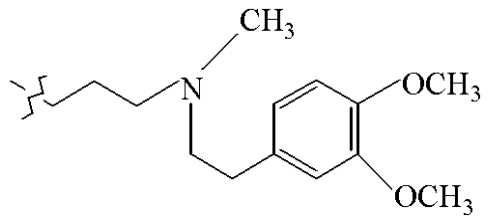
または



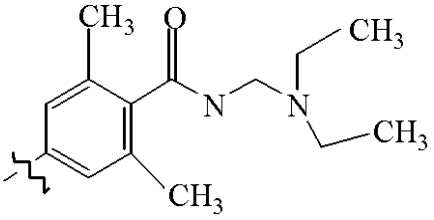
［式中、

Ｒは、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{8}$アルキニル、-(ＣＨ$_{2}$)$_{n}$Ｃ$_{3}$-Ｃ$_{6}$シクロアルキル、

【化１７】



および

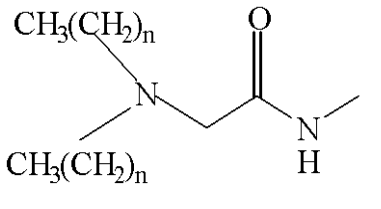


（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択され、

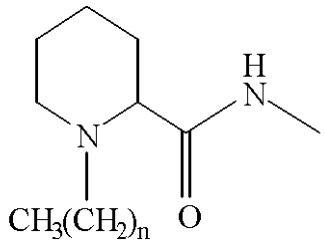
Ｒ$_{4}$およびＲ$_{5}$は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$-Ｃ$_{4}$アルキニル、-ＣＯＲ$_{11}$および(Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$)アルコキシからなる群から選択され、そして

Ｒ$_{6}$は、Ｈ、ハロ、

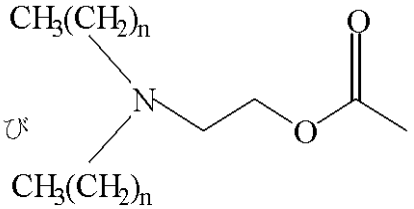
【化１８】



、



および



（式中、Ｒ$_{11}$は、Ｈ、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキル、ＮＨ$_{2}$およびＯＨからなる群から選択される。）からなる群から選択される。］によって示される化合物を含む組成物をそれを必要とする患者に投与する過程を含む該方法。

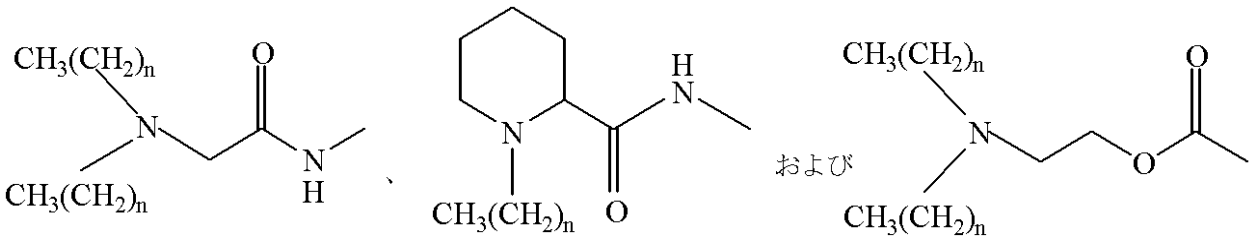
【請求項１７】

Ｒが、Ｃ$_{1}$-Ｃ$_{12}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_{4}$およびＲ$_{5}$が、独立して、Ｈ、ハロおよびＣ$_{1}$-Ｃ$_{4}$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_{6}$が、Ｈ、

【化１９】



（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される、請求項１６記載の方法。

【請求項１８】

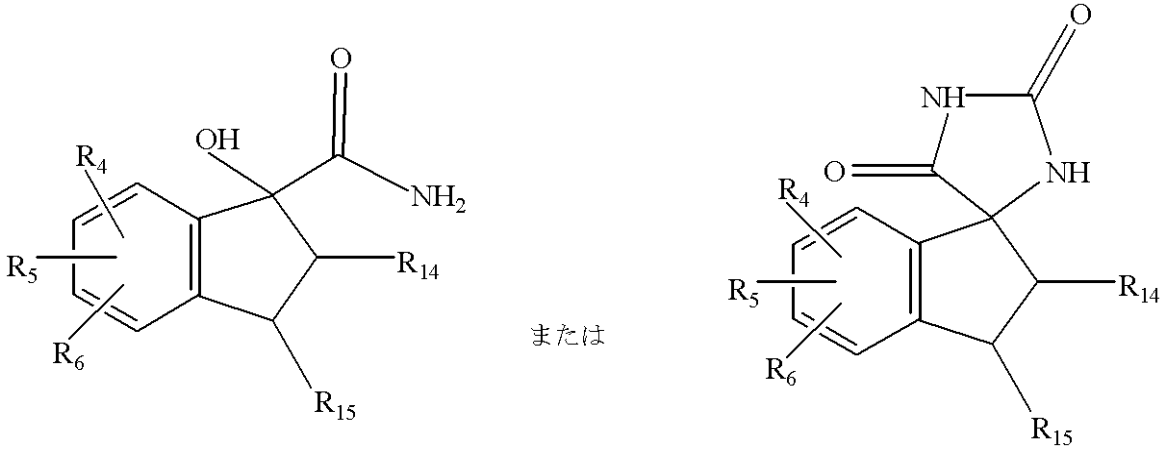
Ｒ４およびＲ５が、独立して、Ｈおよびハロからなる群から選択され、Ｒ６がＨである、

請求項１７記載の方法。

【請求項１９】

一般構造式

【化２０】

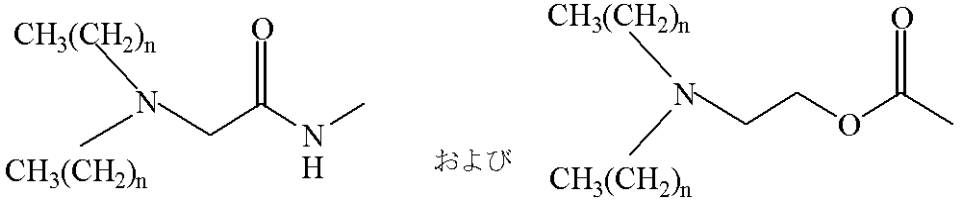


［式中、

Ｒ４およびＲ５は、独立して、Ｈ、ハロおよびＣ１-Ｃ４アルキルからなる群から選択され、

Ｒ６は、Ｈ、

【化２１】



（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）

からなる群から選択され、

Ｒ１４およびＲ１５は、独立して、Ｈおよびハロからなる群から選択されるか、または

Ｒ１４およびＲ１５は、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換されたＣ５-Ｃ６アリールを形成する。］によって示されるナトリウムチャンネル遮断化合物。

【請求項２０】

Ｒ４、Ｒ５およびＲ６が、独立して、Ｈまたはハロであり、そして

Ｒ１４およびＲ１５が、各々Ｈであるか、それらが結合している原子と一体となってフェニル環を形成する、請求項１９記載の化合物。

【発明の詳細な説明】
【発明の詳細な説明】
【０００１】
関連出願
本出願は、３５ＵＳＣ§１９９(e)の下で、２００２年４月１８日に提出した米国仮出願番号６０／３７３４４０および２００２年４月１９日に提出した米国仮出願番号６０／３７３７８４の優先権を主張し、その記載を本明細書の一部とする。
【０００２】
本発明の分野
本発明は、新規化合物およびかかる化合物のナトリウムチャンネル遮断剤としての使用を指向するものである。当該組成物は、不適当なナトリウムチャンネル活性に関連のある疾患群の処置において有用性を示し、そして抗ガン剤としてのこれらの化合物の使用を包含する。
【０００３】
本発明の従来技術
細胞の、その形態を変化させ、移動する能力は、ガン細胞の転移に必須のものである。転移中の細胞形態を形づくる精密な生物学的メカニズムは解明されていないが、このような変化には、細胞マトリクス相互作用(cell-matrix interactions)および細胞骨格要素が含まれることが知られている。細胞形態を形づくる際のＮａ$^{+}$チャンネルの関与が、ニューロンについて説明されてきた（Mattei et al., Journal of Neuroscience Research、55(6):666 73、1999)。まだ今のところ、Ｎａ$^{+}$チャンネル活性がガン細胞の形態を制御する細胞内メカニズムは明らかではないが、イオンチャンネルが、転移の様々な段階に関連し得るいくつかのタイプの細胞挙動に関係しているとされてきた。これらには、増殖、移動および細胞マトリクスとの接着/相互作用が包含される。
【０００４】
電位依存性イオンチャンネル（Voltage-gated ion channel）は、古典的には、興奮性組織におけるインパルス伝導と関連づけられたものであるが、様々な上皮細胞型においても見いだされ、それらの機能はよく知られていない。９つの哺乳類ナトリウムチャンネル遺伝子が同定されており、発現され、かつ機能性であることがわかった。これらの遺伝子は、膜内外および細胞外ドメイン中のアミノ酸配列の同一性が５０％を超える。近年、数種の電位依存性イオンチャンネルが、ラットおよびヒト前立腺ガン細胞において発見された。幾つかの独立して行われた研究が、前立腺の電位依存性ナトリウム(Ｎａ$^{+}$)チャンネルのαサブユニットを、ＬＮＣａＰおよびＰＣ-３を包含するヒト前立腺細胞系の侵襲性と関連づけた(参照、Diss、et al.,The plostate,48:165-178、2001およびSmith et al., FEBS Letters,423:19-24,1998.)。さらに、全細胞のパッチ・クランプを用いる電気生理学試験から、その同定された前立腺細胞ナトリウムチャンネルが、６００ｎＭでのテトラドトキシン(ＴＴＸ)に感受性であることが示唆され、該チャンネルを電位依存性のＴＴＸ感受性Ｎａ$^{+}$チャンネルタンパク質として同定した。
【０００５】
けっ歯類とヒトの前立腺ガン細胞系の比較により、Ｎａ$^{+}$チャンネルの発現レベルが、イン・ビトロの前立腺ガン細胞の侵襲性と正の相関があるという結論が導かれた。有望なことには、タンパク質および機能的試験の両方は、ＰＣａ細胞阻害に対して成立し得るメカニズムとしてのナトリウムチャンネル遮断を強く支持するものである。近年、ヒト前立腺ガン細胞系(ＬＮＣａＰ、ＤＵ－１４５およびＰＣ-３）による前立腺-特異的抗原(ＰＳＡ)およびインターロイキン-６(ＩＬ－６)の分泌に対する４種類の抗痙攣薬の効果が、各タンパク質についてのＥＬＩＳＡの特異性を用いて測定された。該結果は、電位依存性ナトリウムチャンネル群(ＮＶＳＣ)を不活性にするフェニトインおよびカルバマゼピンの両方が、ＬＮＣａＰおよびＩＬ－６、ＤＵ－１４５およびＰＣ-３細胞系(Abdul,M.およびHoosein, N., Anticancer Research,21(3B):2045-8,2001 May-Jun)によるＰＳＡの分泌を阻害するということを示した。さらに、該著者は、フェニトインによる処置後に、マトリゲ

ル（Matrigel）中でコロニーを形成する能力が低下することを明らかにした。これらのデータは、ナトリウムチャンネル遮断がＰＣａの有効な処置のための強力な候補であることをさらに示唆する。

【０００６】

トリチウム化したバトラコトキシン(ＢＴＸ)を用いる実験から、脳組織中のＢＴＸとフェニトイン結合部位との間のアロステリックな関係が明らかとなった。この関連性から、出願人は、脳内のニューロンヒダントイン受容体のコンフォメーションおよび脂肪親和性特性について研究することとなった。ＮＶＳＣ上のフェニトイン結合部位についての構造的データがほとんどないために、特定された一連の化合物が、設計、合成および評価され、新規Na^+チャンネル遮断化合物を同定した。かかる化合物は、高ナトリウムチャンネル活性と関連した疾患の処置に有用性を示し、これは、癲癇、疼痛、双極性障害、鬱病、筋萎縮性側索硬化症(ＡＬＳ)および新生物（neoplastic）疾患、例えば、アンドロゲン感受性およびアンドロゲン非依存性前立腺ガンの処置を包含する。

【０００７】

前立腺新生物は、最も一般的なガンの要因、アメリカ合衆国人のガンによる死亡に関する第２の主要原因である。２００２年においては、約１８９０００の人は、前立腺ガンとして診断されており、約３００００人がこの疾患により死亡している。ヒト前立腺ガン細胞は、電位依存性ナトリウムチャンネル、ニューロンのサブタイプと類似する２６０Ｋｄの膜内外タンパク質を発現する。全細胞のパッチクランプ実験は、前立腺電位ナトリウムチャンネル(ＰＶＳＣ)が、ニューロンのサブタイプと類似した機能であることを示唆する。顕著に、前立腺ガン細胞におけるNa^+チャンネルの発現は、高度な転移性の細胞系ＭＡＴ－ＬｙＬｕ(ラット)における侵襲性に対して正の相関を示していた。ＰＶＳＣは、テトラドトキシン（ＴＴＸ)に感受性であることが見いだされ、ＴＴＸがＰＣ-３細胞（ヒト)の侵襲性を３１％（Ｐ＝０.０２）阻害することを報告された（Laniado, et al. American Journal of Pathology,150(4):1213 21,1997）。さらに、ＴＴＸ（６ｍＭ）は、前立腺ガン細胞形態（細胞突起長および場直径の低下、細胞体直径および突起高の増加を包含する）の変化を生じた［S.P. Fraser,Y. Ding, A. Liu,C.S. Foster M.B.A. Djamgoz. Cell Tissue Research. 295: 505 512,1999およびGrimes JA. Djamgoz MB. Journal of Cell Physiology. 175(1):50 8,1998］。そのため、ＰＶＳＣは、潜在的な前立腺ガン治療のための有効な標的となり、そのため、このナトリウムチャンネルの新規阻害剤に対する必要性を示す。

【０００８】

（本発明の要旨）

本発明は、新規電位依存性ナトリウムチャンネル(ＶＧＳＣ)および前立腺電位ナトリウムチャンネル(ＰＶＳＣ)阻害化合物の設計および合成を目的とする。このような阻害化合物を含む組成物は、過剰なまたは高活性のＶＧＳＣ／ＰＶＳＣを特徴とする疾患を処置する際の有用性を示す。ひとつの実施態様において、前立腺において過剰なまたは高活性のＶＧＳＣを選択的に標的とするナトリウムチャンネル結合化合物／遮断化合物が、ＰＣａ増殖および／または転移を制限または防止するために使用される。

【０００９】

（図面の簡単な説明）

図１：ｒＮａｖ１.２に対するフェニトイン(ＤＨＰ)およびアナログ１、５および４４の効果。電流は、１５secのインターバルで５０msecの間に、保持電位１００ｍＶから＋１０ｍＶへの脱分極過程によって誘発される。各実施例において、対照のトレースは、最も高い薬物作用で記録されたものと重ね合わされる。全ての化合物は、１００μＭの濃度で試験された。

【００１０】

（本発明の詳細な説明）

定義

本発明を説明し、請求する際に、次の専門用語を下記定義のとおりに使用する。

【００１１】
本明細書中で使用される用語「精製される（された）」および類似の用語は、自然環境におけるその分子または化合物と普通に関連のある他の成分を実質的に含まない(少なくとも６０％含まない、好ましくは７５％含まない、そして最も好ましくは９０％含まない)形で存在する分子または化合物の単離に関する。
【００１２】
本明細書中で使用される用語「医薬的に許容し得る担体」は、任意の標準的な医薬担体、例えば、リン酸緩衝生理食塩水溶液、水、エマルジョン、例えば、油／水または水／油型エマルジョン、および様々な型の湿潤剤を包含する。該用語は、ＵＳ連邦政府の規制機関によって承認されているか、またはヒトを含む動物において使用するためにＵＳ薬局法に掲載されている、いずれかの薬剤を包含する。
【００１３】
本明細書中で使用される「有効量」とは、選択された効果を生み出すために十分な量を意味する。例えば、有効量のナトリウムチャンネル遮断化合物は、ナトリウムチャンネル活性の検出し得る阻害を起こさせるために十分な量の遮断化合物である。
【００１４】
本発明の化合物の説明において使用される一般的な技術用語は、それらの通常の意味を示す。例えば、用語「アルキル」は、それ自身、または他の置換基の一部として、記載した数の炭素原子を有する直鎖または分枝脂肪族鎖を意味する。
【００１５】
用語「ハロ」は、臭素、塩素、フルオロおよびヨウ素を包含する。
本明細書中で使用されるように、用語「ハロアルキル」は、少なくとも１つのハロゲン置換基をもつアルキル基、例えば、塩化メチル、フルオロエチルまたはトリフルオロメチルおよび類似物を指す。
【００１６】
本明細書中で使用される用語「C_1-C_nアルキル（式中、ｎは整数である。）」は、１～特定数の炭素原子を有する分枝または直鎖アルキル基を指す。一般的に、C_1-C_6アルキル基には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、ブチル、イソ-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルおよび類似物が包含される。
【００１７】
本明細書中で使用される用語「C_2-C_nアルケニル（式中、ｎは整数である。）」は、２～特定数の炭素原子および少なくとも１つの二重結合を有するオレフィン化した不飽和の分枝または直鎖の基を指す。かかる基の例には、これらに限定されないが、１-プロペニル、２-プロペニル、１,３-ブタジエニル、１-ブテニル、ヘキセニル、ペンテニルおよび類似物が含まれる。
【００１８】
用語「C_2-C_nアルキニル（式中、ｎは整数である。）」は、２～特定数の炭素原子および少なくとも１つの三重結合を有する不飽和の分枝または直鎖の基を指す。このような基の例には、これらに限定されないが、１-プロピニル、２-プロピニル、１-ブチニル、２-ブチニル、１-ペンチニルおよび類似物が含まれる。
【００１９】
本明細書中で使用される用語「所望により置換された」は、０～４つの置換基を指し、該置換基は独立して各々選択される。より好ましくは、該用語は、０～３つの独立して選択される置換基を指す。
【００２０】
本明細書中で使用される用語「アリール」は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、インデニルおよび類似物を包含する１または２つの芳香環を有する一または二環式炭素環式環系を指す。アリール基（二環型のアリール基群を包含する)は、低級アルキル、ハロアルキル、アルコキシ、アミノ、アルキル

アミノ、ジアルキルアミノ、ヒドロキシ、ハロ、およびニトロから独立して選択される１、２または３つの置換基によって、置換されていてもよい。用語(アルキル)アリールは、アルキル基を介して親部分と結合される全てのアリール基を指す。

【００２１】

用語「C_3-C_nシクロアルキル（式中、ｎは４－８である。）」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを指す。

【００２２】

用語「複素環式基」は、１～３つのヘテロ原子を含有するC_3－C_8シクロアルキル基を指し、ここでヘテロ原子は酸素、硫黄および窒素からなる群から選択される。

【００２３】

用語「二環式」は、不飽和または飽和で安定な７～１２員の架橋または縮合した二環式の炭素環のいずれかを指す。該二環式の環は、安定な構造を提供し得る任意の炭素原子で結合されてもよい。該用語は、これらに限定されないが、ナフチル、ジシクロヘキシル、ジシクロヘキセニルおよび類似物を含む。

【００２４】

本明細書中で使用される用語「低級アルキル」は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、ネオペンチルおよび類似物を包含する１～８つの炭素原子を含む分枝または直鎖アルキル群を指す。

【００２５】

用語「非経腸」は、消化管を通らずに、いくつかの他の経路、例えば、皮下、筋肉内、髄腔内または静脈内を通ることを意味する。

【００２６】

本明細書中で使用される用語「処置」は、特異的な疾患また病状と関連のある症状を緩和することおよび／または該症状の防止または除去することを包含する。

【００２７】

本明細書中で使用される用語「抗腫瘍剤」は、新生物疾患を処置するための有用性を持つことが証明された、当業者に既知の薬剤に関する。例えば、抗腫瘍剤には、これらに限定されないが、抗体、毒素群、化学療法剤、酵素、サイトカイン、放射性核種、光力学的剤および血管形成阻害剤が包含される。毒素には、レシチンＡ鎖、変異Pseudomonas菌体外毒素、ジフテリア変性毒素、ストレプトニグリン、ボアマイシン（boamycin）、サポリン（saporin）、ゲロニンおよびヨウシュヤマゴボウ抗ウイルスタンパク質が包含される。化学療法剤には、５-フルオロウラシル(５-ＦＵ)、ダウノルビシン、シスプラチン、ブレオマイシン、メルファラン、タキソール、タモキシフェン、マイトマイシン-Cおよびメトトレキサートが包含される。放射性核種には、放射性金属（radiometal）が包含される。光力学的薬剤は、ポルフィリンおよびそれらの誘導体を包含する。血管形成阻害剤は、当業者には既知であり、天然および合成バイオ分子、例えば、パクリタキセル、Ｏ－(クロロアセチル-カルボミル)フマジロール（fumagillol）(「ＴＮＰ－４７０」または「ＡＧＭ １４７０」)、トロンボスポンジン-１、トロンボスポンジン-２、アンギオスタチン、血管形成のヒト軟骨細胞-誘導阻害剤（塗ＣＨＩＡＭＰ 、軟骨誘導性血管新生阻害剤、血小板ファクター－４、グロベータ、ヒトインターフェロン誘導性タンパク質１０(「ＩＰ１０」)、インターロイキン１２、Ｒｏ318220、トリシクロデカン-９-イル、キサンタン(「Ｄ６０９」)、イルソグラジン（irsogladine）、８,９-ジヒドロキシ-７-メチル-ベンゾ[ｂ]キノリジウム臭化物(「ＧＰＡ １７３４」)、メドロキシプロゲステロン、ヘパリンおよびコルチゾンの組合せ、グルコシダーゼ阻害剤、ゲニステイン、サリドマイド、ジアミノ-アントラキノン、ハービマイシン（herbimycin）、ウルソール酸（ursolic acid）およびオレアノール酸を包含する。

【００２８】

本発明の新規ＶＧＳＣ遮断化合物は、該分子中に１以上の不斉中心を含有する。本発明において、該立体異性を指定しない構造は、全ての各種光学アイソマーに加えてそれらの

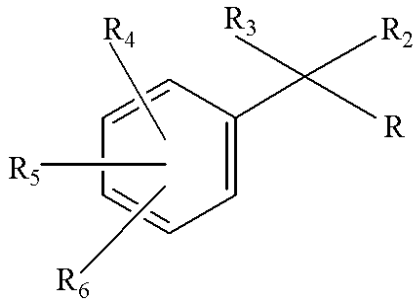
ラセミ混合物を含むものであると解されるべきである。

【００２９】

本願発明

本発明は、新規ナトリウムチャンネル遮断化合物の発見および過度の電位依存性ナトリウムチャンネル活性と関連した疾患を処置するためのそれらの化合物の使用に関する。本発明により、電位依存性ナトリウムチャンネル群のモジュレーターが提供され、該モジュレーターは、一般構造式

【化１】



I

［式中、

Ｒは、Ｃ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルキニル、-(ＣＨ$_2$)$_m$ＣＯＯＨ、-(ＣＨ$_2$)$_m$ＮＨ$_2$、-(ＣＨ$_2$)$_m$ＣＯＮＨ$_2$、-(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ$_3$-Ｃ$_6$シクロアルキル、-(ＣＨ$_2$)$_p$（ＣＨＯＨ）ＣＯＮＨ$_2$、-(ＣＨ$_2$)$_n$置換されたアリール、-(ＣＨ$_2$)$_p$ＮＣＨ$_3$(ＣＨ$_2$)$_p$置換されたアリール、-(ＣＨ$_2$)$_n$アリールおよび-(ＣＨ$_2$)$_n$－置換された複素環式（式中、ｍは３－８の範囲の整数であり、ｎは０－４の範囲の整数であり、ｐは１-４の範囲の整数である。）からなる群から選択される、

Ｒ$_2$は、Ｈ、Ｃ$_1$-Ｃ$_8$アルキル、-(ＣＨ$_2$)$_n$ＣＯＯＨ、-(ＣＨ$_2$)$_n$ＮＨ$_2$、-(ＣＨ$_2$)$_n$ＮＨ$_3$および-(ＣＨ$_2$)$_n$ＣＯＮＨＲ$_{10}$からなる群から選択され、

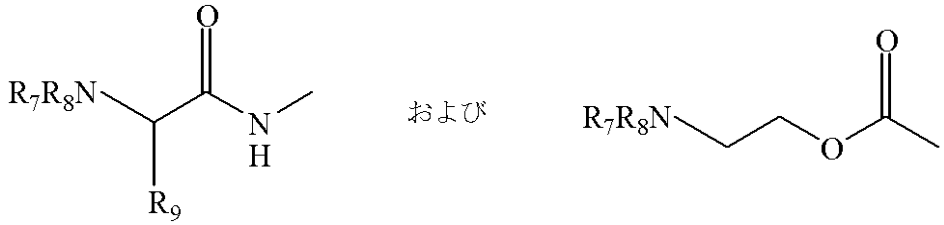
Ｒ$_3$は、Ｈ、ヒドロキシ、アミノ、（Ｃ$_1$-Ｃ$_4$）アルコキシ、-ＣＨ$_2$ＯＨおよび-ＣＯＮＨ$_2$、からなる群から選択されるか、または

Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換されたアリールまたは所望により置換された複素環式環を形成し、

Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルキニル、ＣＯＲ$_{11}$および（Ｃ$_1$-Ｃ$_4$）アルコキシからなる群から選択され、そして

Ｒ$_6$は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$-Ｃ$_8$アルキル、アミノ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$-Ｃ$_8$アルコキシ、

【化２】



（式中、

Ｒ$_7$およびＲ$_8$は、独立して、Ｈ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルケニルおよびＣ$_2$-Ｃ$_4$アルキニルからなる群から選択され、そして

Ｒ$_9$はＨであるか、または

Ｒ$_8$およびＲ$_9$は、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換された複素環式環を形成する。）からなる群から選択され、そして

Ｒ$_{10}$は、ＨおよびＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択され、

Ｒ$_{11}$は、Ｈ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、ＮＨ$_2$およびＯＨからなる群から選択される、

但し、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$が、各々Ｈであり、Ｒ$_2$およびＲ$_3$が一体となって複素環

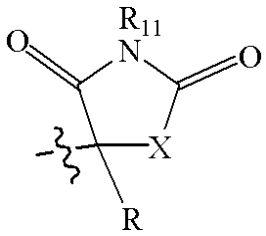
式環形成する場合、Ｒは-(ＣＨ$_2$)$_n$アリールでない。］によって示される。

【００３０】

ひとつの実施態様において、該化合物は、式Ｉの一般構造式を有し、

式中、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、それらが結合している原子と一体となって、次の構造

【化３】



［式中、Ｘは、-ＣＨＲ$_{12}$-、-Ｏ－および-ＮＲ$_{12}$-からなる群から選択され、

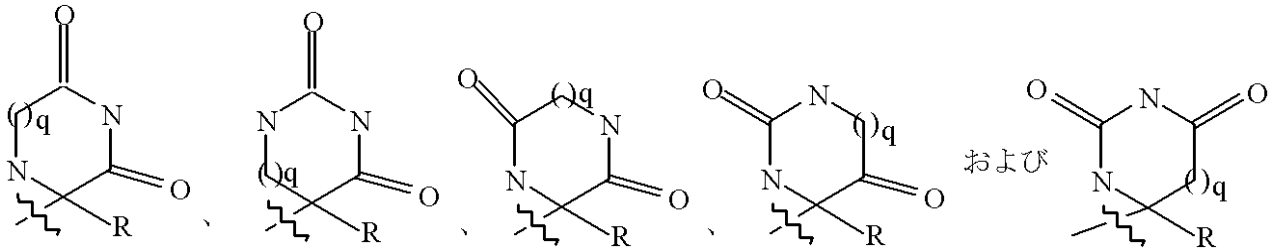
Ｒ$_{11}$およびＲ$_{12}$は、独立して、Ｈ、ベンジルおよびＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルからなる群から選択される、但し、Ｘが-ＮＨ$_2$-であり、Ｒ$_{11}$がＨである場合、Ｒはフェニルでない。］を有する複素環式環を形成する。ある好ましい実施態様において、Ｘは-ＮＲ$_{12}$-である。

【００３１】

ひとつの実施態様において、該化合物は、式Ｉの一般構造式を有し、

式中、ＲはＣ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルキニルからなる群から選択され、Ｒ$_2$およびＲ$_3$は、それらが結合している原子と一体となって、次の構造

【化４】

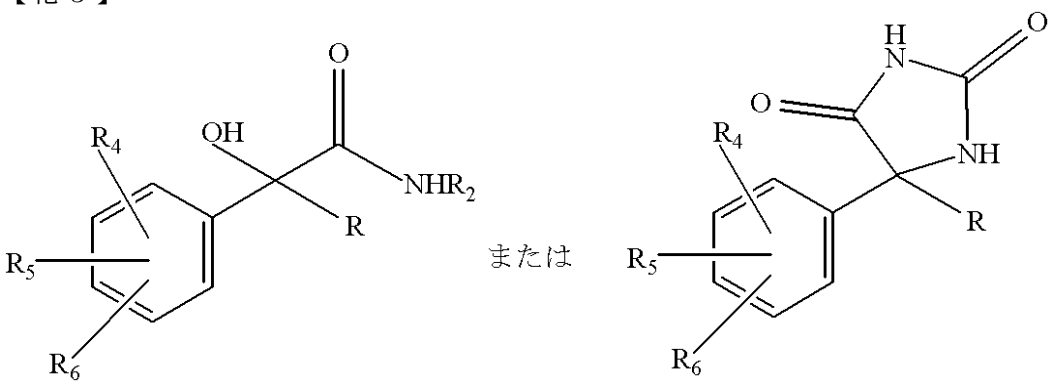


（式中、ｑは１～２の整数である。）を有する環を形成する。ある好ましい実施態様において、ＲはＣ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキルであり、ｑは１であり、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は、独立して、Ｈおよびハロからなる群から選択される。

【００３２】

ひとつの実施態様に従って、ナトリウムチャンネル遮断化合物が提供され、該遮断化合物は、次の一般構造式

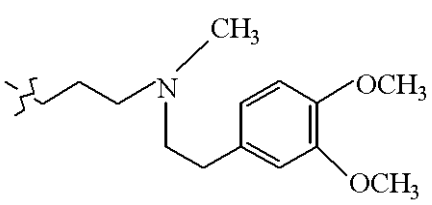
【化５】



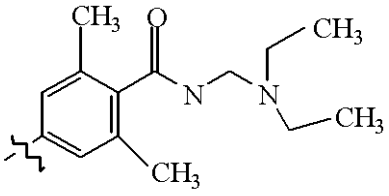
［式中、

Ｒは、Ｃ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルキニル、-(ＣＨ$_2$)$_n$Ｃ$_3$-Ｃ$_6$シクロアルキル、

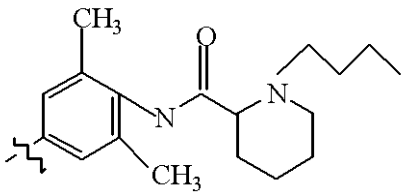
【化６】



、



および



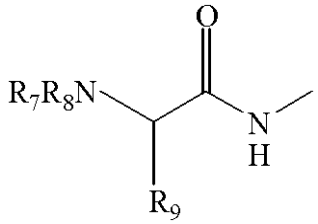
（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択され、

R_2 はＨまたは C_1 -C_4 アルキルであり、

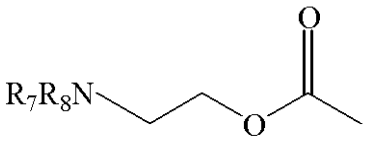
R_4 および R_5 は、独立して、Ｈ、ハロ、C_1 -C_4 アルキル、C_2 -C_4 アルケニル、C_2 -C_4 アルキニル、-COR_{10} および(C_1 -C_4)アルコキシからなる群から選択され、

R_6 は、Ｈ、ハロ、C_1 -C_8 アルキル、アミノ、ヒドロキシ、C_1 -C_8 アルコキシおよび

【化７】



および



,

（式中、R_7 および R_8 は、独立して、Ｈ、C_1 -C_4 アルキル、C_2 -C_4 アルケニルおよび C_2 -C_4 アルキニルからなる群から選択され、

R_9 はＨであるか、または

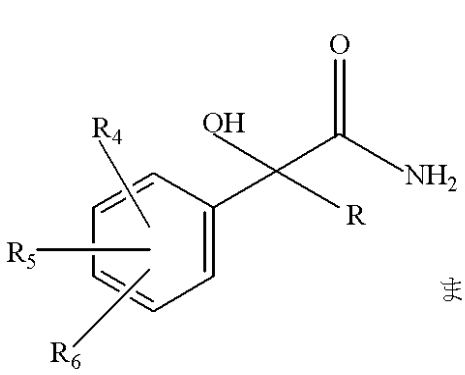
R_8 および R_9 が、それらが結合している原子と一体となって、所望により置換された複素環式環を形成する。）からなる群から選択され、そして

R_{10} は、Ｈ、C_1 -C_4 アルキル、NH_2 およびＯＨからなる群から選択される。］を有する。

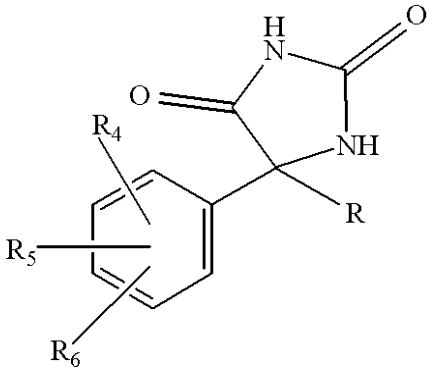
【００３３】

ひとつの実施態様において、ナトリウムチャンネル活性を調節する化合物が提供され、該化合物は、一般構造式：

【化８】

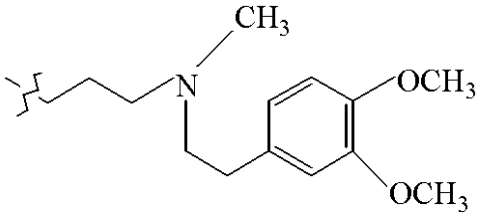


または

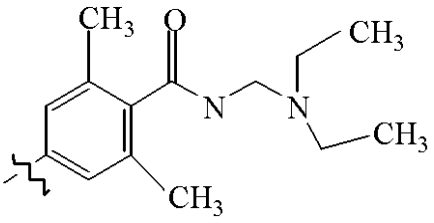


III　　IV

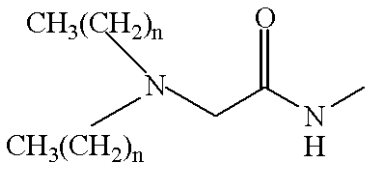
［式中、
Ｒは、Ｃ３-Ｃ１０アルキル、
【化９】



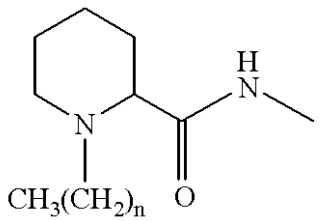
および



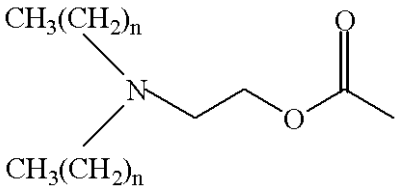
からなる群から選択され、
Ｒ４およびＲ５は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１-Ｃ４アルキルおよび-ＯＣＨ３からなる群から選択され、
Ｒ６は、Ｈ、
【化１０】



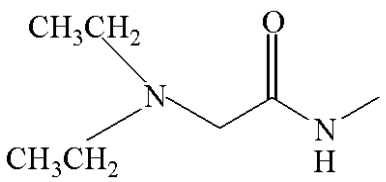
、



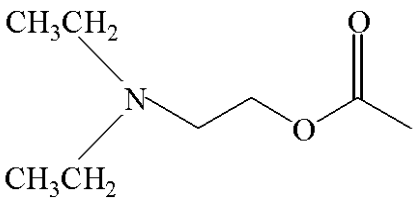
および



（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される。］によって示される。
【００３４】
ひとつの実施態様に従って、該化合物は式ＩＩＩまたはＩＶの一般構造式を有し、式中、ＲはＣ３－Ｃ９アルキルであり、Ｒ４およびＲ５は、独立してＨまたはメチルであり、Ｒ６は
【化１１】



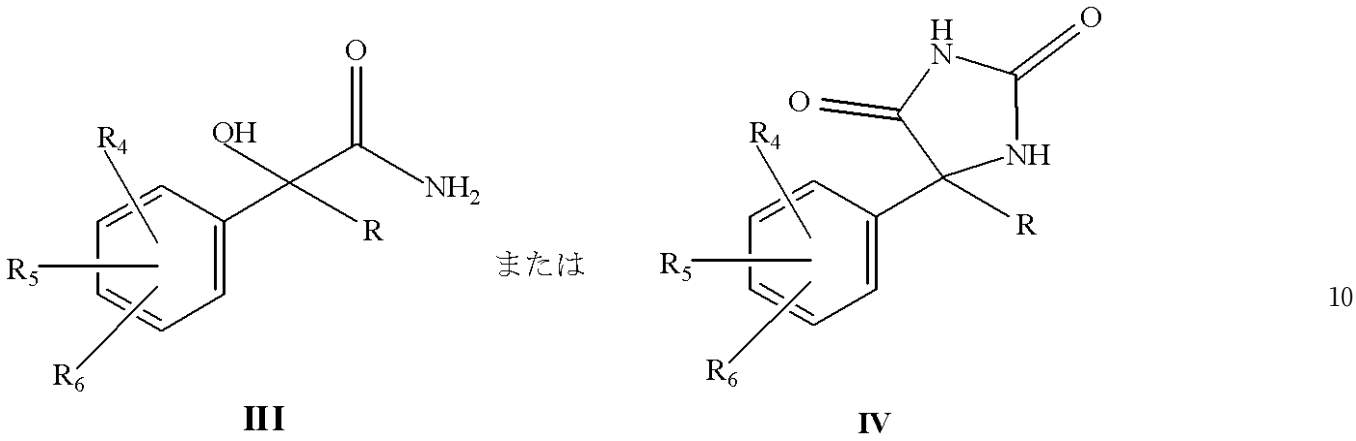
および



からなる群から選択される。
【００３５】

本発明のひとつの実施態様に従って、一般構造式：

【化１２】



III **IV**

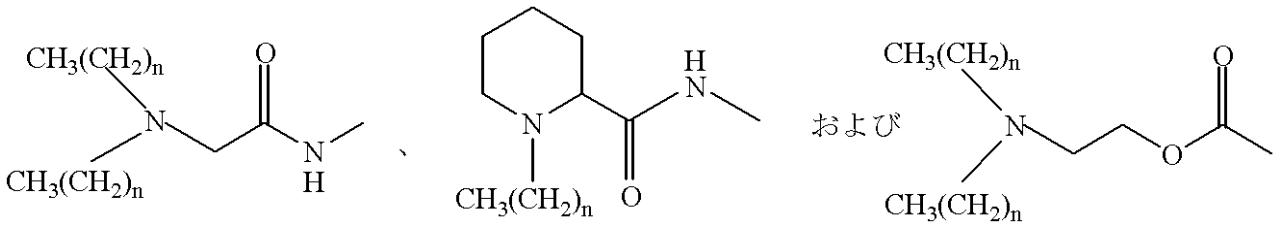
［式中、

Ｒは、Ｃ$_3$－Ｃ$_9$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_9$アルケニルおよびＣ$_2$-Ｃ$_9$アルキニルからなる群から選択され、

Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルキニルおよび-ＯＣＨ$_3$からなる群から選択され、および

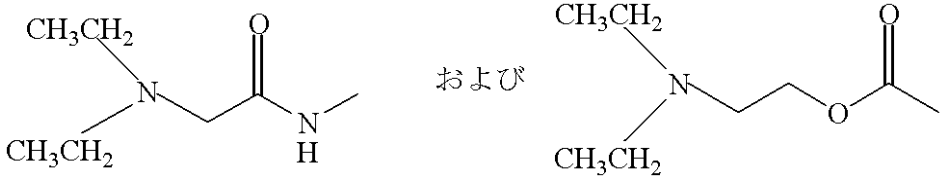
Ｒ$_6$は、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$-Ｃ$_8$アルキル、アミノ、ヒドロキシおよび

【化１３】



（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択される。］によって示される化合物が提供される。ひとつの実施態様に従って、該化合物は、式ＩＩＩまたはＩＶの一般構造式を有し、式中、ＲはＣ$_3$-Ｃ$_{12}$アルキルであり、Ｒ$_4$、Ｒ$_5$およびＲ$_6$は、独立して、Ｈおよびハロからなる群から選択される。別の実施態様において、該化合物は、式ＩＩＩまたはＩＶの一般構造式を有し、式中、Ｒは、Ｃ$_3$-Ｃ$_{12}$アルキルであり、Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、ＨまたはＣ$_1$-Ｃ$_4$アルキルであり、およびＲ$_6$は、

【化１４】



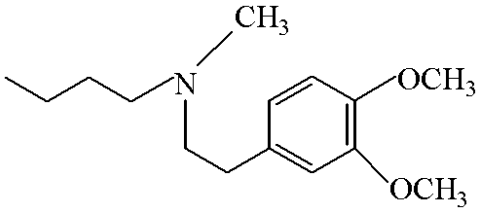
からなる群から選択される。

【００３６】

本発明の別の実施態様に従って、一般構造式ＩＩＩまたはＩＶの化合物が提供され、式中、

Ｒは、

【化１５】

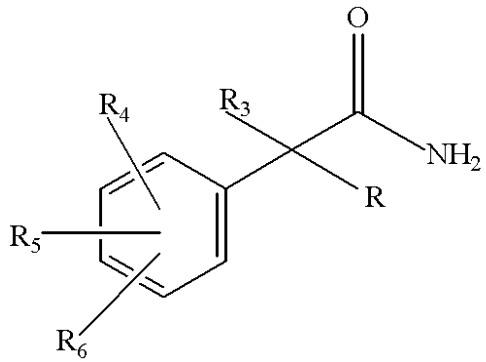


であり、R_4およびR_5は、独立して、H、ハロ、C_1-C_4アルキルおよび-OCH_3からなる群から選択され、R_6はHである。

【００３７】

別の実施態様に従って、本発明の該ナトリウムチャンネル遮断化合物は、一般構造式

【化１６】



II

［式中、

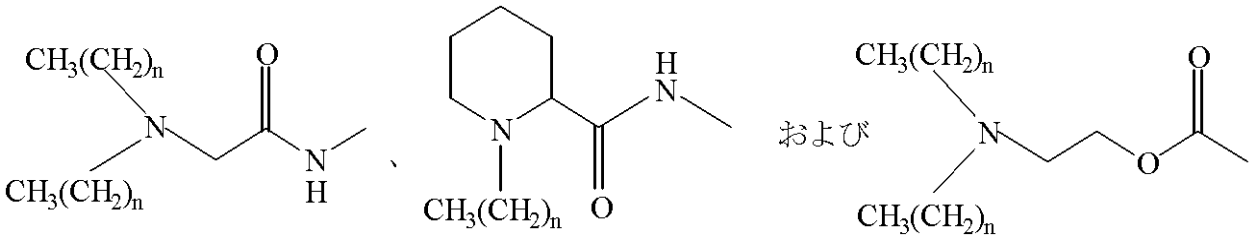
Rは、C_1-C_{12}アルキル、C_2-C_9アルケニルおよびC_2-C_9アルキニルからなる群から選択され、

R_3は、ヒドロキシ、アミノ、(C_1－C_4)アルコキシ、-CH_2OHまたは-$CONH_2$であり、

R_4およびR_5は、独立して、Hおよびハロからなる群から選択され、そして

R_6は、H、ハロおよび

【化１７】



（式中、ｎは０－４の範囲の整数であり、ひとつの実施態様においてｎは１または２である。）からなる群から選択される。］を有する。ある好ましい実施態様において、式ＩＩによって示されるナトリウムチャンネル遮断化合物が提供され、式中、Rは、C_1-C_{12}アルキルであり、R_3は、ヒドロキシルであり、R_4は、ハロであり、およびR_5およびR_6は共にハロまたはHであり、さらに好ましい実施態様において、該ハロ置換基は、FまたはＣｌのいずれかである。別の実施態様において、式ＩＩの一般構造式の化合物が提供され、式中、RはC_5-C_9であり、R_3はヒドロキシルであり、R_4およびR_5は共にHであり、R_6はハロであり、より好ましくはＦまたはＣｌである。ひとつの好ましい実施態様において、本発明は、式ＩＩの一般構造式の化合物を指向し、式中、Rは-(CH_2)$_6$ CH_3であり、R_3はヒドロキシルであり、R_4およびR_5は共にHであり、R_6はパラ-Fまたはメタ-Ｃｌである。

【００３８】

本発明のひとつの態様は、新生物細胞を標的とし、また転移を阻害する新規方法として、電位依存性ナトリウムチャンネル群の阻害を指向する。いくつかの研究が、前立腺ガン細胞においてナトリウムチャンネルアイソタイプの存在を同定した。２つの高転移性前立腺上皮腫瘍細胞系ＭＡＴ Ｌｙ Ｌｕ(ラット)およびＰＣ-３(ヒト)由来のナトリウムチャンネルｍＲＮＡが完全長の骨格筋型１(ＳｋＭ１)として同定された。イン・シチュ・ハイブリダイゼーションデータから、ｒＳｋＭ１ ｍＲＮＡ発現のレベルおよびパターンは、著しく異なる転移可能性を示すDunning 細胞において違っていることが示唆された。興味深いことに、ｍＲＮＡの同じ型が、ＡＴ ２(ラット)およびＬＮＣａＰ(ヒト)$_{p}$ Ｃａ細胞の低転移性対応細胞においても検出された。Dissら(The Prostate, 48:165-178、2001)は、いくつかの前立腺ガン(ＰＣａ)細胞系におけるナトリウムチャンネルｍＲＮＡの発現プロファイルを決定するために半定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応法(ＲＴ ＰＣＲ)を用いた。これらの結果は、ＬＮＣａＰ細胞において、４種の異なるＶＧＳＣ遺伝子が９種類の組換え変異体を発現し、一方ＰＣ-３が同じｍＲＮＡの１１種の組換え変異体を有するということを示す。これらの組換え変異体の多くは、ＶＧＳＣの胎児形態をコードする。最近、前立腺ガン細胞が、電位依存性ナトリウムチャンネル（ＶＧＳＣ）を発現し、そして該チャンネルタンパク質の活性が細胞の侵襲性と相関するということが報告された。

【００３９】

ウエスタンブロッティングおよびフローサイトメトリーによるＬＮＣａＰおよびＰＣ-３のヒト前立腺ガン細胞系におけるＶＧＳＣの研究から、このチャンネルがαサブユニットの代表的な２６０ｋｄのタンパク質であることが明らかとなった(Komuro, et al., Science,257:806-809,1992)。全細胞のパッチクランプ技術を用いた電気生理学試験で、このチャンネルによって励起された電流が、６００nmol/Lでテトラドトキシン(ＴＴＸ)によって阻害されたことが示され、このことから、Na^{+}チャンネルとして該サブユニットが同定された。さらに、ラット前立腺ガンのDunningモデルから誘導された高転移性（ラット）$_{m}$ＡＴ ＬｙＬｕのＰＣ細胞系はＶＧＳＣを発現し、一方低転移性(ラット)ＡＴ ２ＰＣ細胞系では発現しないことが報告された。ＴＴＸによるNa^{+}電流の遮断は、イン・ビトロでのＭＡＴ ＬｙＬｕ細胞の侵襲性を顕著に低下させ、そのことは発現されたチャンネルが転移において機能的役割を果たすことを示唆している。さらに、イン・ビトロでのＭＡＴ ＬｙＬｕ細胞の侵襲性は、特異的なＶＧＳＣ阻害剤であるＴＴＸ６μＭによって５０％まで阻害された。ＴＴＸ暴露(２４時間、６μＭ ＴＴＸ、ＭＡＴ ＬｙＬｕ のインキュベーション)は、また、攻撃的または大きな運動性表現型と関連のあるいくつかの形態的特徴を変化させた（特に、ＴＴＸへの暴露は、細胞突起長および場直径を低下させ、細胞体直径および突起高を増加させた）。

【００４０】

ＴＴＸを用いて得られた結果は、該Na^{+}チャンネルがＭＡＴ ＬｙＬｕ細胞の転移可能性を増強するような態様で、それらの形態学的展開を決定づける際に重要な役割を果たし得ることを示唆する。全細胞パッチクランプを用いて、これらチャンネルの電流についてのさらなる特性分析が行われ、該測定電流が多様な他の組織に見いだされるNa^{+}電流と比較された。ＭＡＴ ＬｙＬｕ細胞の流入電流は完全に阻止されたが、Na^{+}を含まない溶液において、可逆的であることが示された。このことから、Na^{+}が実際に浸透性イオンであったことを確認した。類似データがヒトＰＣａ細胞系から得られた。Boyden chamber アッセイを用いて、ＴＴＸで処理したＰＣ-３細胞は３１％(Ｐ=０.０２)のイン・ビトロの侵襲性の低下を示した。ＰＣ-３細胞の侵襲性におけるＴＴＸ媒介性の低下は、イオンチャンネル・モジュレーターがヒト腫瘍侵襲において重要な機能的役割を果たすことを強く示唆する。しかし、ＴＴＸ(フグ由来)は、生物に対して非常に有毒であるので、医薬組成物のための適当な候補ではない。

【００４１】

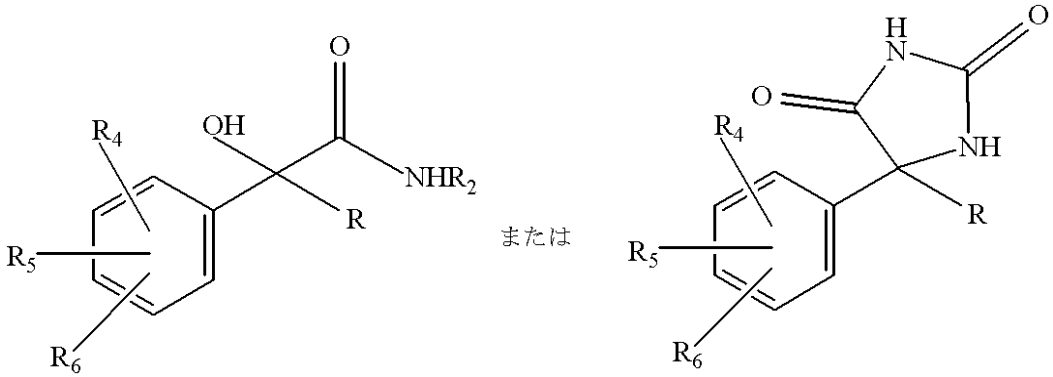
近年、Abdulらは、ＰＣａ試料が正常な前立腺と比較して非常に高レベルのナトリウムチャンネル発現を有することを示した(参照、Anticancer Research, 21(3B):2045-8, 2001)。さらに、彼らは、ＶＧＳＣ開放剤［ベラトリン]が増殖を増加させるのに対して、Ｖ

ＧＳＣ遮断剤［フルナリジンおよびリルゾール］がマイクロモル範囲でＰＣａ細胞増殖の用量依存的阻害を起こすことも示した。まとめると、これらの研究は、ラットおよびヒト由来の両方のＰＣ細胞系が、これらの細胞系の腫瘍発生挙動の一部分であるＶＧＳＣを発現することを確立している。

【００４２】

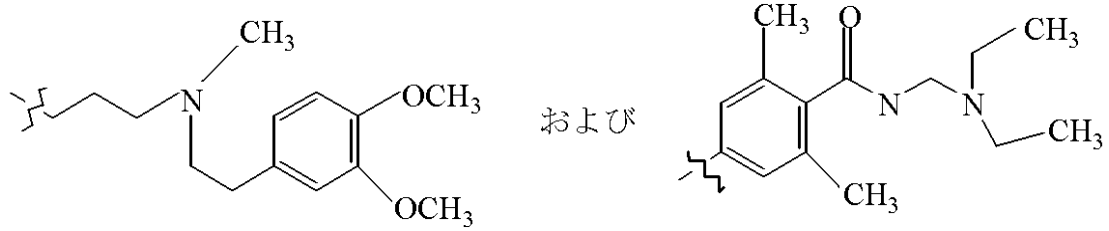
本発明のひとつの実施態様に従って、新生物疾患、例えば、前立腺ガンによる苦痛を受けているヒトを包含する恒温脊椎動物対象を処置するための方法を提供するものである。該方法は、一般構造式:

【化１８】



［式中、Ｒが、Ｃ１-Ｃ１２アルキル、Ｃ２-Ｃ８アルケニル、Ｃ２-Ｃ８アルキニル、-(ＣＨ２)ｎＣ３-Ｃ６シクロアルキル、

【化１９】



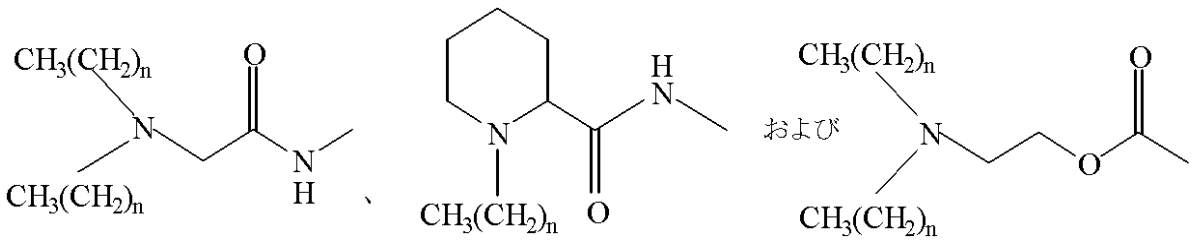
（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）からなる群から選択され、

Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１-Ｃ８アルキル、-(ＣＨ２)ｎＣＯＯＨ、-(ＣＨ２)ｎＮＨ２、-(ＣＨ２)ｎＮＨＣＨ３および-(ＣＨ２)ｎＣＯＮＨ２からなる群から選択され、

Ｒ４およびＲ５は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ１-Ｃ４アルキル、Ｃ２-Ｃ４アルケニル、Ｃ２-Ｃ４アルキニル、-ＣＯＲ１１および(Ｃ１-Ｃ４)アルコキシからなる群から選択され、そして

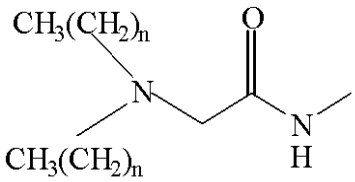
Ｒ６は、Ｈ、ハロ、

【化２０】

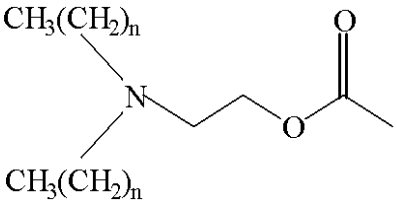


（式中、Ｒ１１は、Ｈ、Ｃ１-Ｃ４アルキル、ＮＨ２およびＯＨからなる群から選択される。）からなる群から選択される。］によって示されるナトリウムチャンネル遮断化合物を含む、有効量の組成物を、そのような患者に投与する過程を含む。ひとつの好ましい実施態様において、該患者は、式ＩＩＩまたはＩＶの一般構造式［式中、Ｒは、Ｃ１-Ｃ１２アルキルからなる群から選択され、Ｒ２はＨであり、Ｒ４およびＲ５は、独立して、Ｈ、ハロおよびＣ１-Ｃ４アルキルからなる群から選択され、そしてＲ６は、Ｈ、ハロ、

【化２１】



および



（式中、ｎは１または２である。）
からなる群から選択される。］によって示される化合物で処置される。

【００４３】

これらのナトリウムチャンネル遮断化合物は、ガン患者を効果的に処置するために、その他既知の抗腫瘍剤または治療法、例えば化学療法剤または照射治療と組合せ得るか、または連続（conjunction）させて使用され得る。

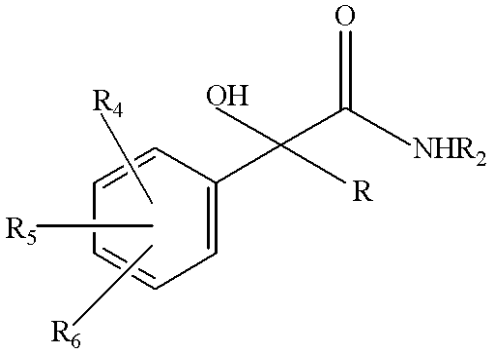
【００４４】

本発明のひとつの実施態様に従って、不適当なナトリウムチャンネル活性に関連した疾患を処置する手段として、患者における電位依存性ナトリウムチャンネル活性を阻害するための方法が提供される。不適当な活性とは、通常、チャンネル高活性を構成しているものか、または正常にそのチャンネルを発現しない細胞/組織における電位チャンネル変異体の発現を示し得る。現存するナトリウムチャンネル遮断剤は、癲癇、双極性障害、鬱病、疼痛、筋萎縮性側索硬化症および不整脈を包含する多くの疾患を処置するために使用されてきた。本発明のナトリウムチャンネル遮断剤は、神経保護剤(初期障害後の２次的なニューロンの死を防止することを包含する)としてだけでなく、さらにナトリウムチャンネル遮断剤で以前に処理された全ての疾患状態を処置するようなものとして、有用性を持つことが予想される。

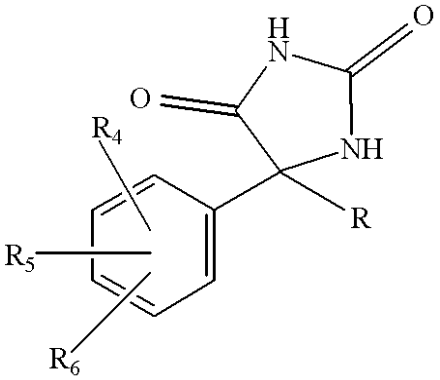
【００４５】

ひとつの実施態様に従って、不適当なナトリウムチャンネル活性を特徴とする疾患状態を処置する方法は、次の一般構造式：

【化２２】

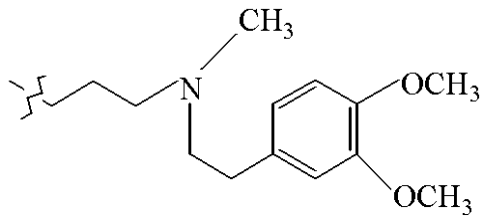


または

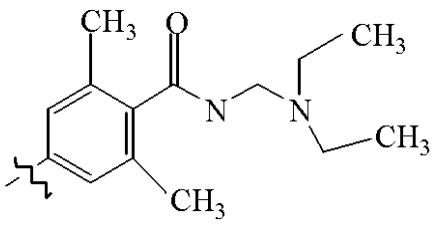


［式中、Ｒは、Ｃ１-Ｃ１２アルキル、Ｃ２-Ｃ８アルケニル、Ｃ２-Ｃ８アルキニル、-(ＣＨ２)ｎＣ３-Ｃ６シクロアルキル、

【化２３】

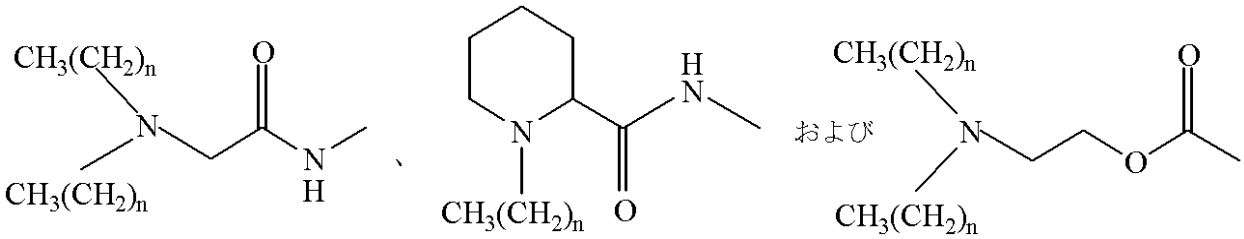


および

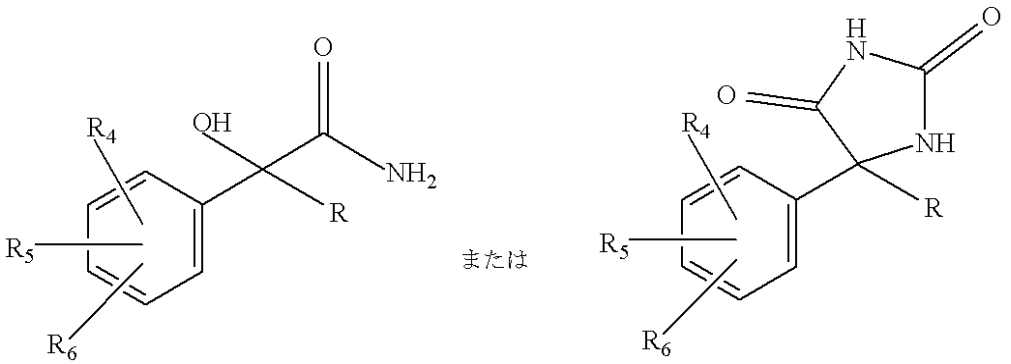


からなる群から選択され、
Ｒ２は、Ｈ、Ｃ１-Ｃ８アルキル、-(ＣＨ２)ｎＣＯＯＨ、-(ＣＨ２)ｎＮＨ２、-(ＣＨ２

)$_n$ＮＨＣＨ$_3$および-(ＣＨ$_2$)$_n$ＣＯＮＨ$_2$からなる群から選択され、
Ｒ$_4$およびＲ$_5$は、独立して、Ｈ、ハロ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルケニル、Ｃ$_2$-Ｃ$_4$アルキニル、-ＣＯＲ$_{11}$および(Ｃ$_1$-Ｃ$_4$)アルコキシからなる群から選択され、そして
Ｒ$_6$は、Ｈ、ハロ、
【化２４】



（式中、ｎは０－４の範囲の整数である。）
からなる群から選択され、そして、
Ｒ$_{11}$は、Ｈ、Ｃ$_1$-Ｃ$_4$アルキル、ＮＨ$_2$およびＯＨからなる群から選択される。］
によって示される化合物を含む組成物を投与する過程を含む。
【００４６】
本明細書中に開示しているように、２つのクラスのナトリウムチャンネル遮断剤は、前立腺ガン細胞増殖の有効な阻害剤であると示されてきた。一般構造式ＩＩＩのヒドロキシアミドおよび一般構造式ＩＶのヒダントインの両方は、イン・ビトロで、アンドロゲン依存性および非依存性細胞系を阻害することが示された。ヒダントインアナログ４４を使用したＰＣ-３細胞中のトリチウム化したチミジン取込みアッセイは、４０μＭ(参照、実施例４に記載の表３)でＤＮＡ合成５５％の阻害を示した。さらに、これらのアナログは、処置２４時間後の細胞生存性に対して、単に微小な影響を示したにすぎなかった(実施例４中の表４)。本発明のナトリウムチャンネル化合物は、数種以上の細胞系で長期増殖アッセイにおいて選択的な増殖阻害も示した。前立腺新生物の発達において、腫瘍初期時から侵襲性癌腫への転換期は、人生の４０および５０代の男性で開始することが多く、何十年にもわたって展開する。この疾患の遷延性進行のため、化学的予防ストラテジーまたは細胞増殖抑制ストラテジーは前立腺ガンの処置において理想的であろう。
【００４７】
本発明のひとつの実施態様に従って、新生物細胞、より具体的にはひとつの実施態様において前立腺ガン細胞、の増殖を阻害するための方法が提供される。該方法は、該細胞を一般構造式
【化２５】

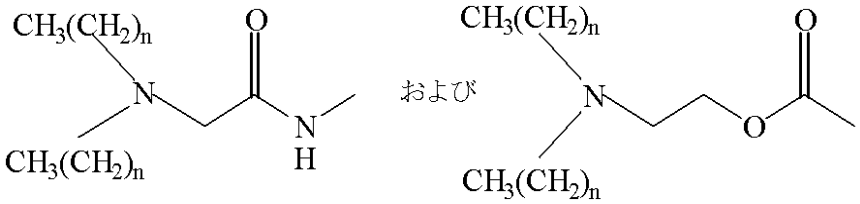


［式中、
Ｒは、Ｃ$_1$-Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_2$-Ｃ$_8$アルケニルおよびＣ$_2$-Ｃ$_8$アルキニルからなる群から選択され、

R_4およびR_5は、独立して、H、ハロ、C_1-C_4アルキル、-COR_{11}および(C_1-C_4)アルコキシからなる群から選択され、

R_6は、H、ハロ、

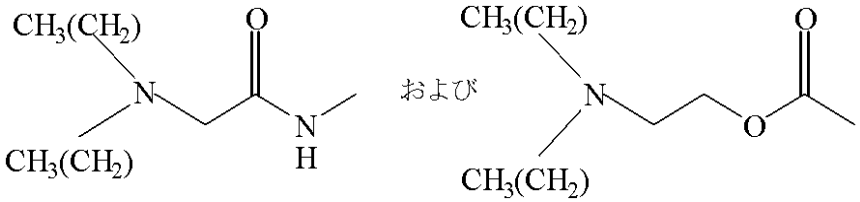
【化２６】



（式中、R_{11}は、H、C_1-C_4アルキル、NH_2およびOHからなる群から選択される。）からなる群から選択される。］によって示される化合物と接触することを含む。ひとつの実施態様において、Rは、C_1-C_{12}アルキルからなる群から選択され、R_4およびR_5は、独立して、H、ハロおよびC_1-C_4アルキルからなる群から選択され、そして

R_6は、H、

【化２７】



からなる群から選択される。

【００４８】

別の実施態様において、Rは、C_1-C_{12}アルキル、C_2-C_8アルケニル、C_2-C_8アルキニルからなる群から選択され、R_4およびR_5は、独立して、Hおよびハロからなる群から選択され、そしてR_6はHである。これらの化合物は、さらに医薬的に許容し得る担体および他の治療用化合物(例えば、抗腫瘍剤)を組合せて、乳癌、神経膠腫および前立腺ガンを包含する新生物疾患を処置するための治療用医薬組成物を提供することが可能である。

【００４９】

本発明の該ナトリウムチャンネル遮断剤組成物は、経口または非経腸のいずれかで投与されうる。ひとつの実施態様において、該組成物は、注射または移植し得る徐放性型デバイスによって局所投与される。経口的投与の場合、該化合物は、液体溶液、粉末、錠剤、カプセルまたはロゼンジとして投与され得る。該化合物は、１以上の従来の医薬添加物や、錠剤、カプセル、ロゼンジおよび他の経口投与し得る形態の製造の際に使用される賦形剤を組合せて使用され得る。非経腸、より好ましくは静脈注射によって投与される場合、本発明の該ナトリウムチャンネル遮断剤は、生理食塩水溶液および/または従来のＩＶ溶液と混合され得る。

【００５０】

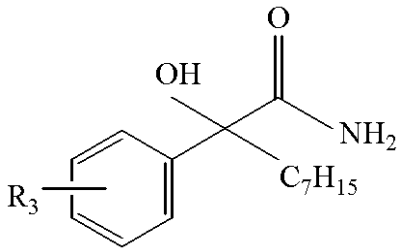
本発明のひとつの実施態様は、本発明の化合物および医薬的に許容し得る担体を含む医薬組成物を目的とする。該医薬的に許容し得る担体は、賦形剤、崩壊剤、結合剤および滑沢剤からなる群の中から選択され得る。投与に適当な医薬剤の量は、標準的な臨床的実務に従う。さらに、該医薬組成物は、既知の抗腫瘍剤をさらに組合せ、また既知の抗腫瘍治療法と連続的に、使用され得る。

【００５１】

実施例１

目的化合物の有機合成

【化２８】



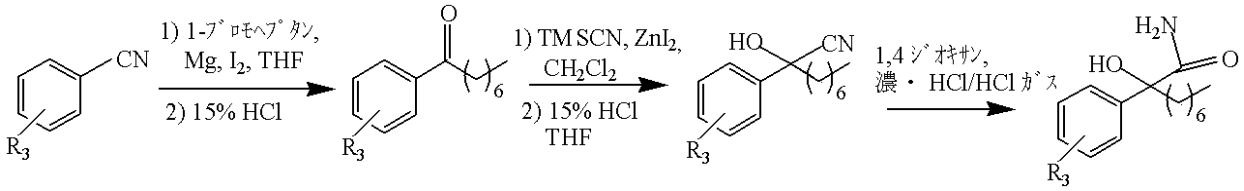
Cmp	R_3
1	3-Cl
2	4-Cl
3	2-Cl
4	4-OCH3
5	H
9	4-Fl

ヒドロキシアミド化合物１－５を、文献の方法に従い、スキームＩに概略を示したように合成した。一般的に、対応するニトリルを、グリニャール試薬の添加によってケトンに変換し、続いて該ケトンを、ＴＭＳＣＮを用いてＴＭＳエーテルに変換した。該ＴＭＳエーテルを、１％のＨＣｌを用いてシアノヒドリンに開裂し、対応するシアノヒドリンを濃ＨＣｌ/ＨＣｌガスを用いて、最終生成物に加水分解し、最終化合物を生成させた。ヒダントインアナログ４４および６６を、市販入手し得るケトンからのBucherer Berg反応によって製造した。

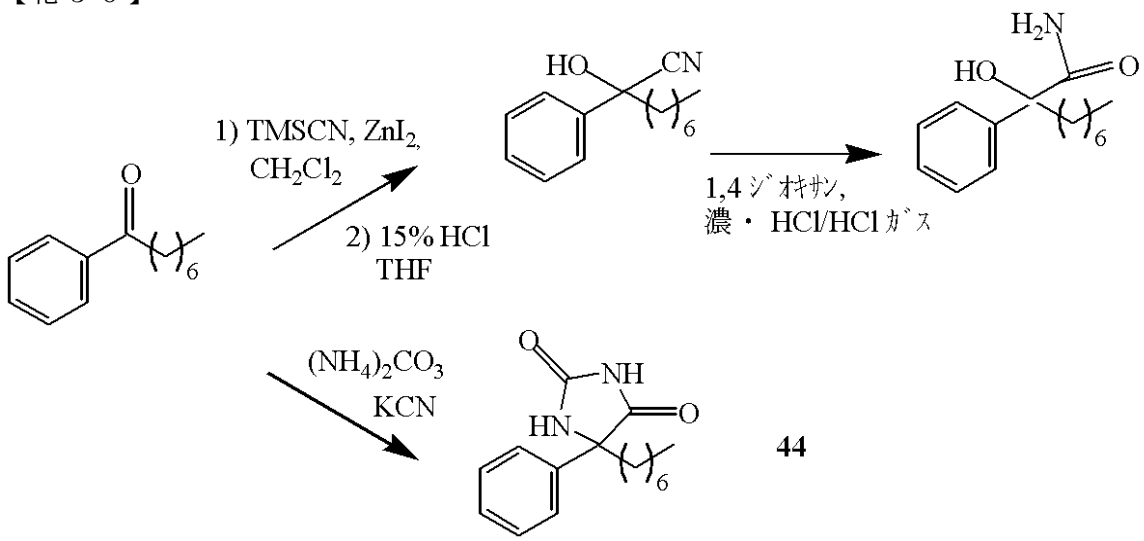
【００５２】

スキームＩ

【化２９】



【化３０】



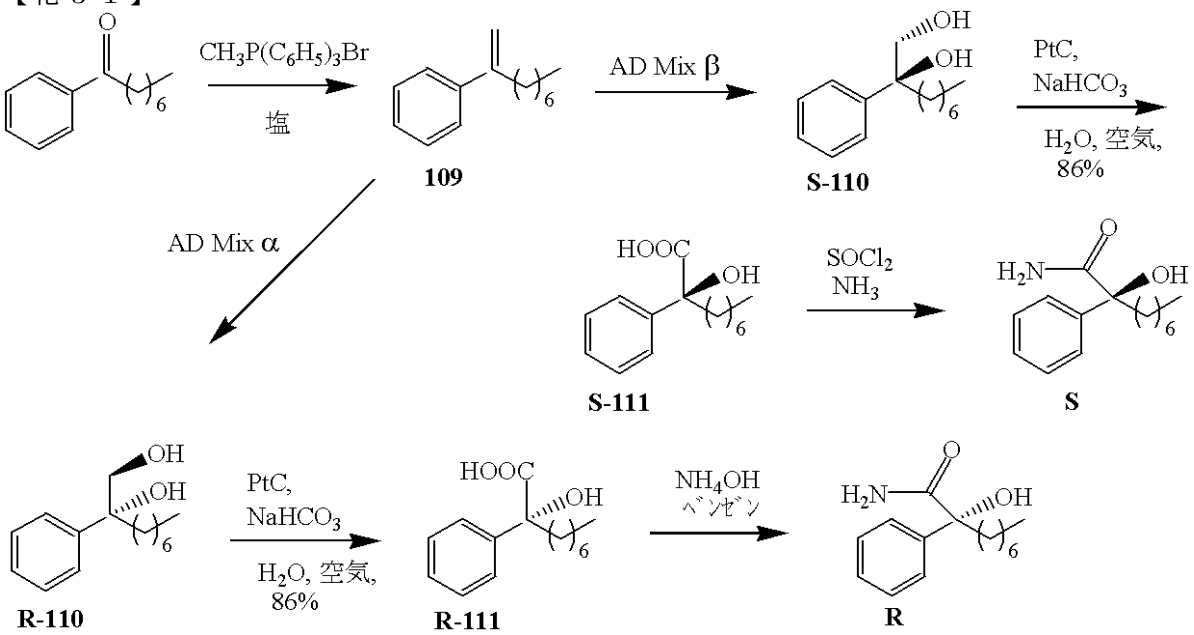
44

【００５３】

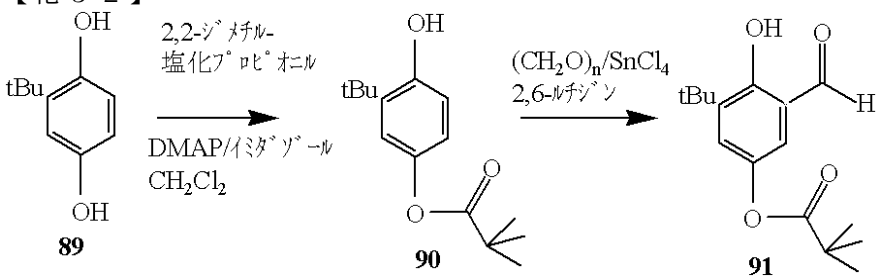
Sharplessジヒドロキシル化ストラテジーを用いるヒドロキシアミドのエナンチオ選択的合成

本発明の多くの化合物はキラルであり、そのため活性なアナログの多量の各エナンチオマーを製造するためのスキームが望ましい。そのことに留意して、一般的な合成スキーム(スキームＩＩ)を準備し、Ｓ（－)-２を首尾よく合成した。エナンチオ選択的Sharplessジヒドロキシル化ストラテジーを用いて、該アルケン１０９を、ＡＤ mixαまたはβの存在下でジオール１１０に変換した。該キラルジオール１１０を、キラルヒドロキシ酸１１１に酸化し、立体異性を保持したままキラルエナンチオマーに変換した。この方法が、前立腺ガン細胞増殖およびナトリウムチャンネル活性に対して有効性を有することが立証され、この試験において提案されているラセミヒドロキシアミドの全ての他のエナンチオマーを合成するのに適合し得る。

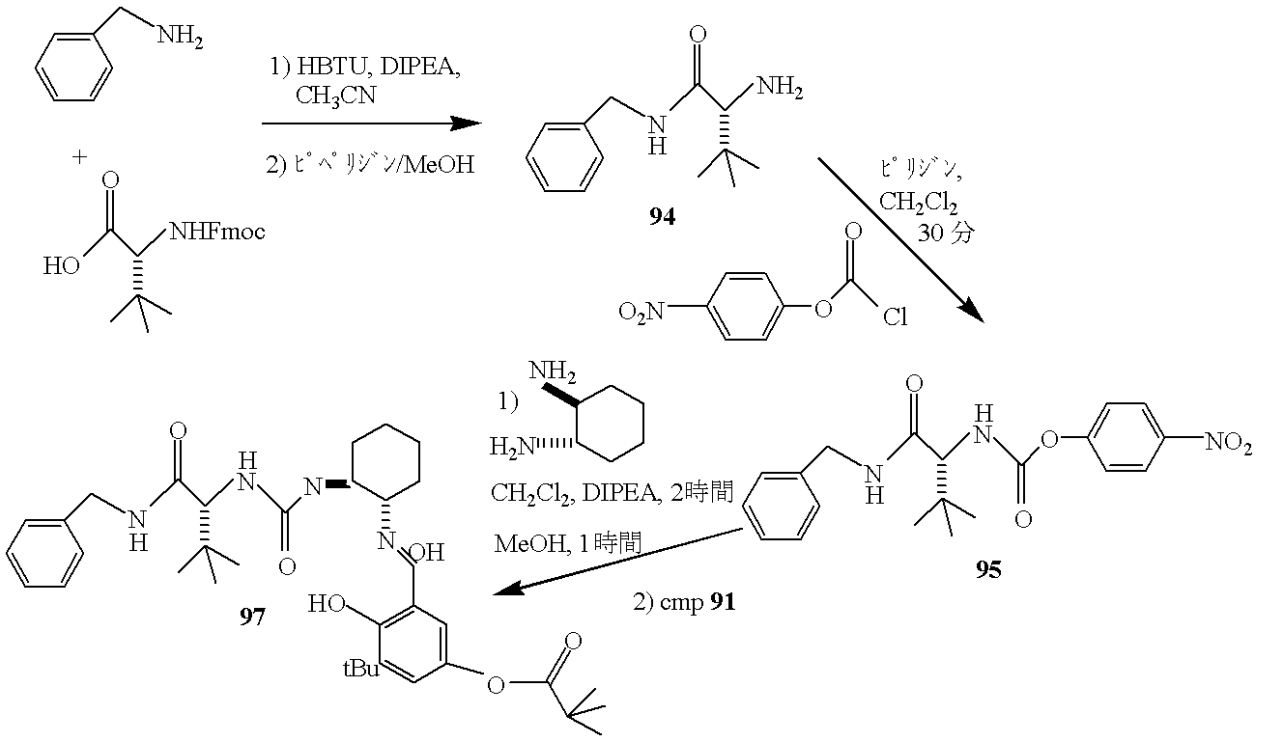
【００５４】
スキームＩＩ
【化３１】



【００５５】
Jacobsen Catalyst strategyを用いるヒダントインアナログのエナンチオ選択的合成
ほとんどのヒダントイン化合物もキラルでもあり、そのため、多量の活性なアナログの各エナンチオマーを製造するためのスキームが望ましい。そのことに留意しながら、一般的な合成スキーム(スキームＩＩＩ)を、Ｒ(＋)４４を合成するために準備した。Jacobsen触媒９７を用いて、出発物質としてイミン１３６を用いてキラルヒダントインを合成した。キラルヒダントインアナログを製造するためにJacobsenの触媒を準備するための合成経路およびその触媒の使用を、スキームＩＩＩに示した。この方法が、前立腺ガン細胞増殖およびナトリウムチャンネル活性に対する有効性を有することが立証され、この試験において提案されているラセミヒダントインの全ての他のエナンチオマーを合成するのに適合し得る。
スキームＩＩＩ
【化３２】



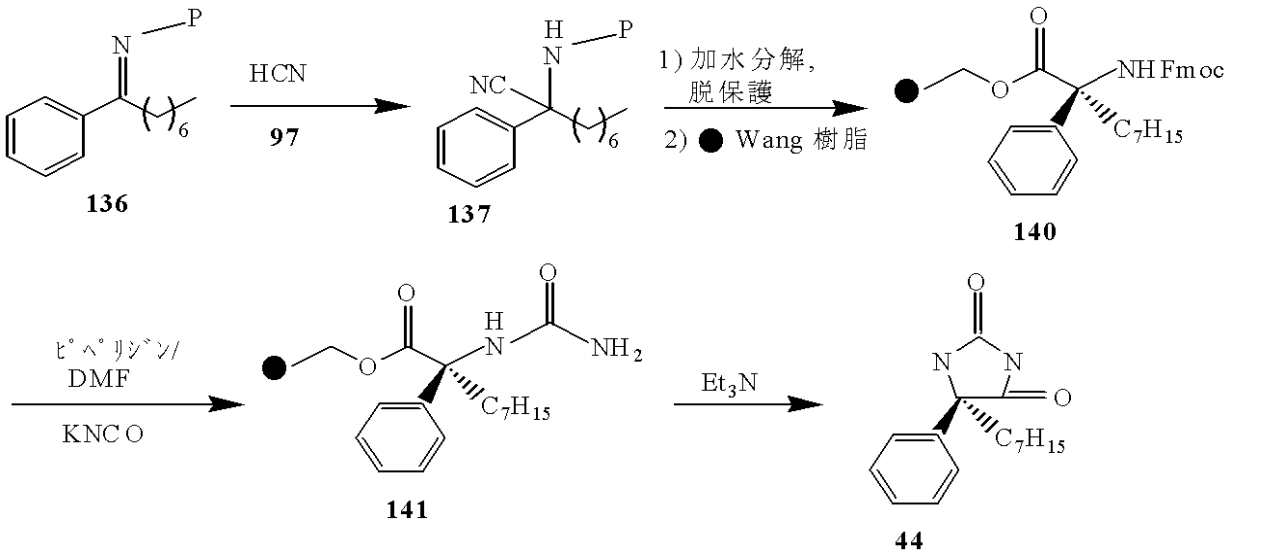
【化３３】



【００５６】

次いで、Jacobsen触媒９７を用いて、キラルヒダントイン(例えばcmp44)を合成した。出発物質はイミン１３６である。

【化３４】



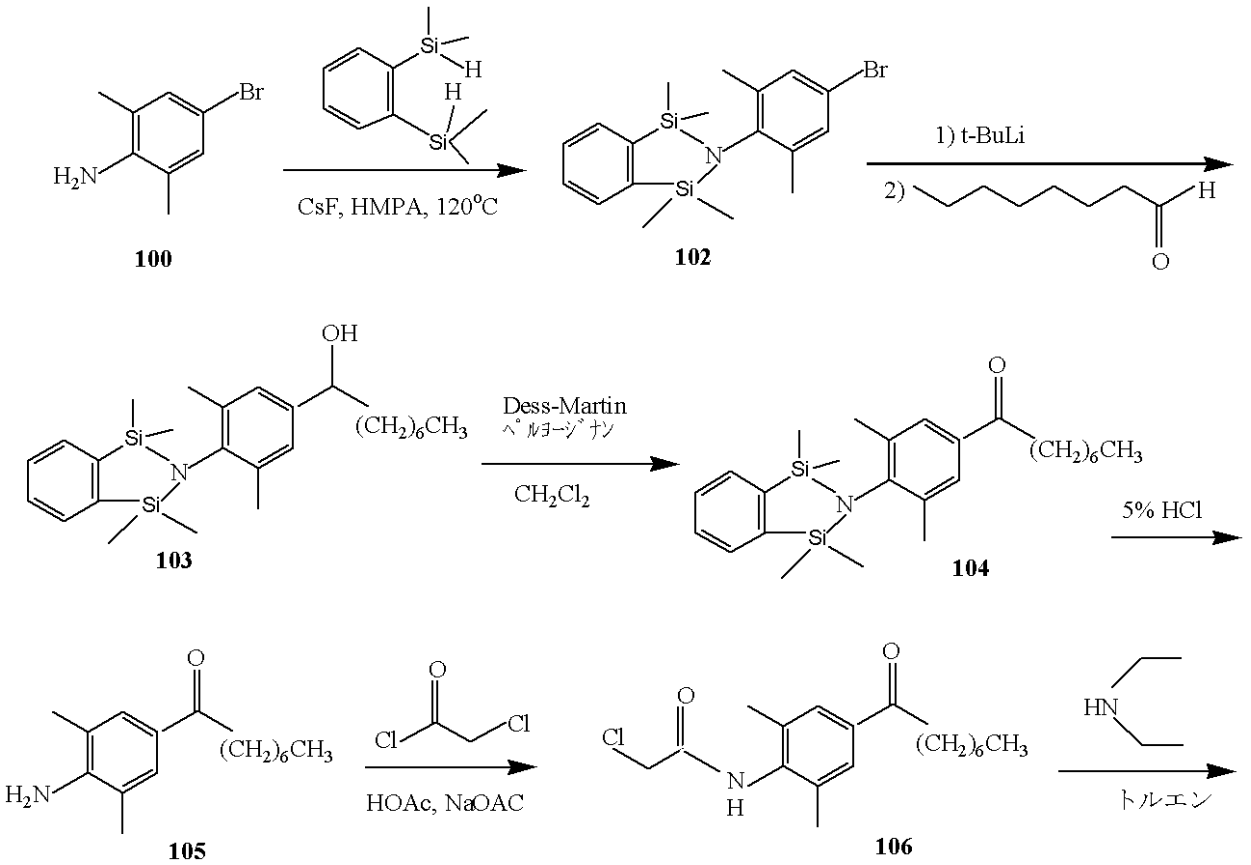
ＨＣＮを、Jacobsen触媒(９７)の存在下でエナンチオ選択的にイミン１３６に添加し、続いて１３７の加水分解および脱保護により、キラルアミノ酸１３８を得た。キラルアミノ酸１３８の保護は、Ｆｍｏｃ保護されたアミノ酸１３９を生成する。化合物１３９を、Ｗａｎｇ樹脂上に供し、１４０を得た。ＤＭＦ中でピペリジンによる脱保護およびＫＣＮＯの添加により、ウレイド１４１を生成した。該樹脂からの解離および閉環をＥｔ$_3$Ｎとの反応によって促進し、（＋)または(－)４４を形成する。

【００５７】

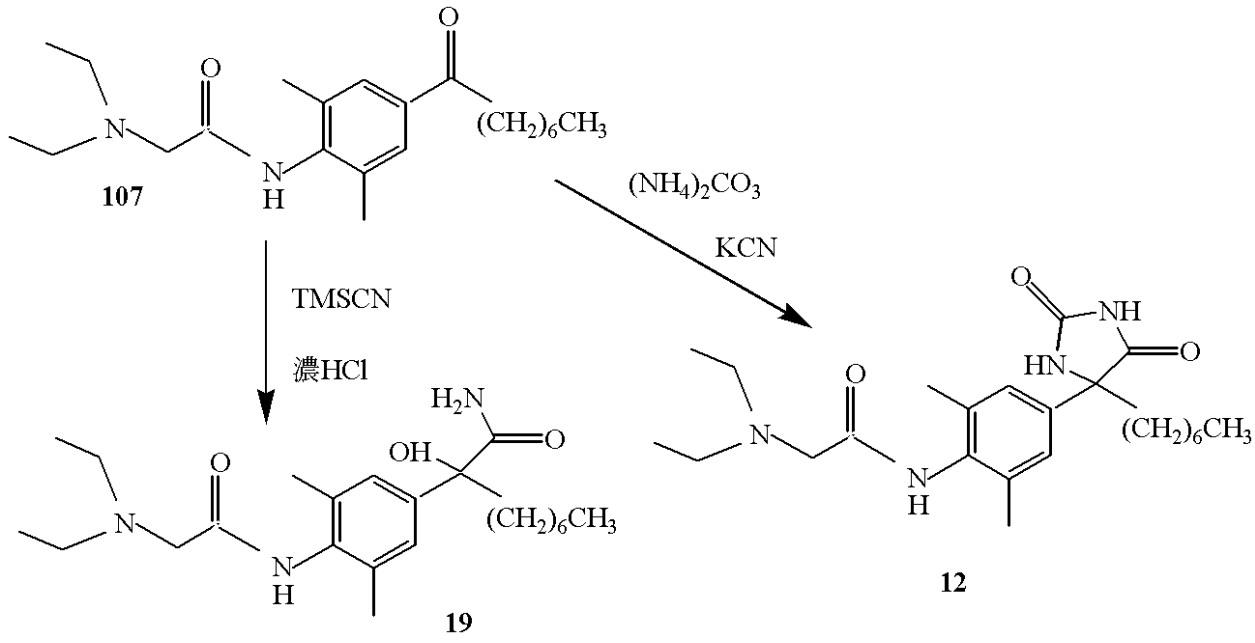
さらなる化合物は、次のスキームに従って製造した:

スキームＩＶ

【化３５】


Br
H2N
100
Si
H
H
Si
CsF, HMPA, 120°C
Br
Si
N
Si
102
1) t-BuLi
2)
H
O
OH
(CH2)6CH3
Si
N
Si
103
Dess-Martin
ペルヨージナン
CH2Cl2
O
(CH2)6CH3
Si
N
Si
104
5% HCl
O
(CH2)6CH3
H2N
105
O
Cl
Cl
HOAc, NaOAC
O
Cl
N
H
(CH2)6CH3
106
HN
トルエン

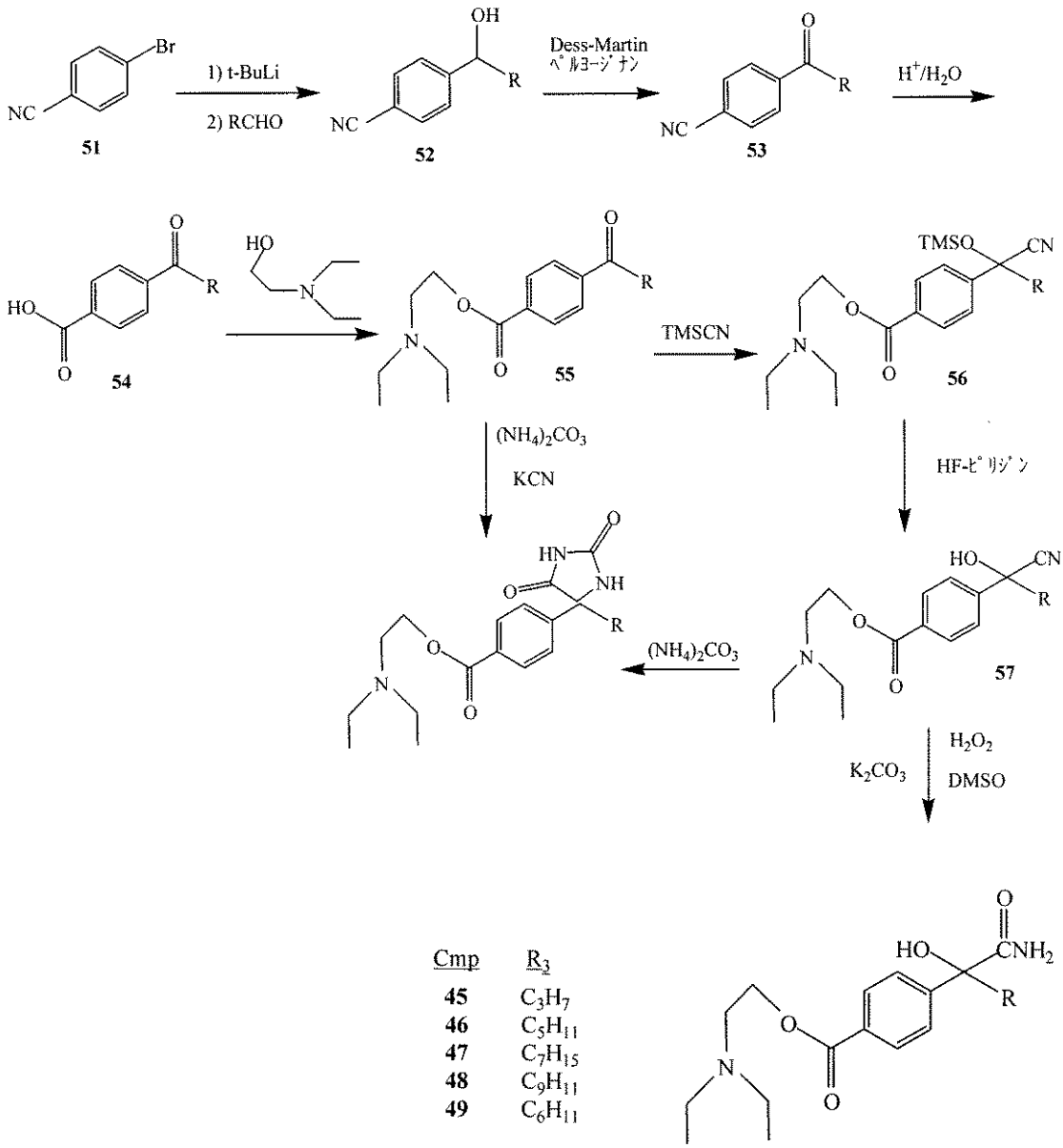
【化３６】


O
N
O
N
H
(CH2)6CH3
107
(NH4)2CO3
KCN
TMSCN
濃HCl
H2N
OH
O
(CH2)6CH3
19
O
NH
HN
O
(CH2)6CH3
12

【００５８】

【化３７】

スキームＶ

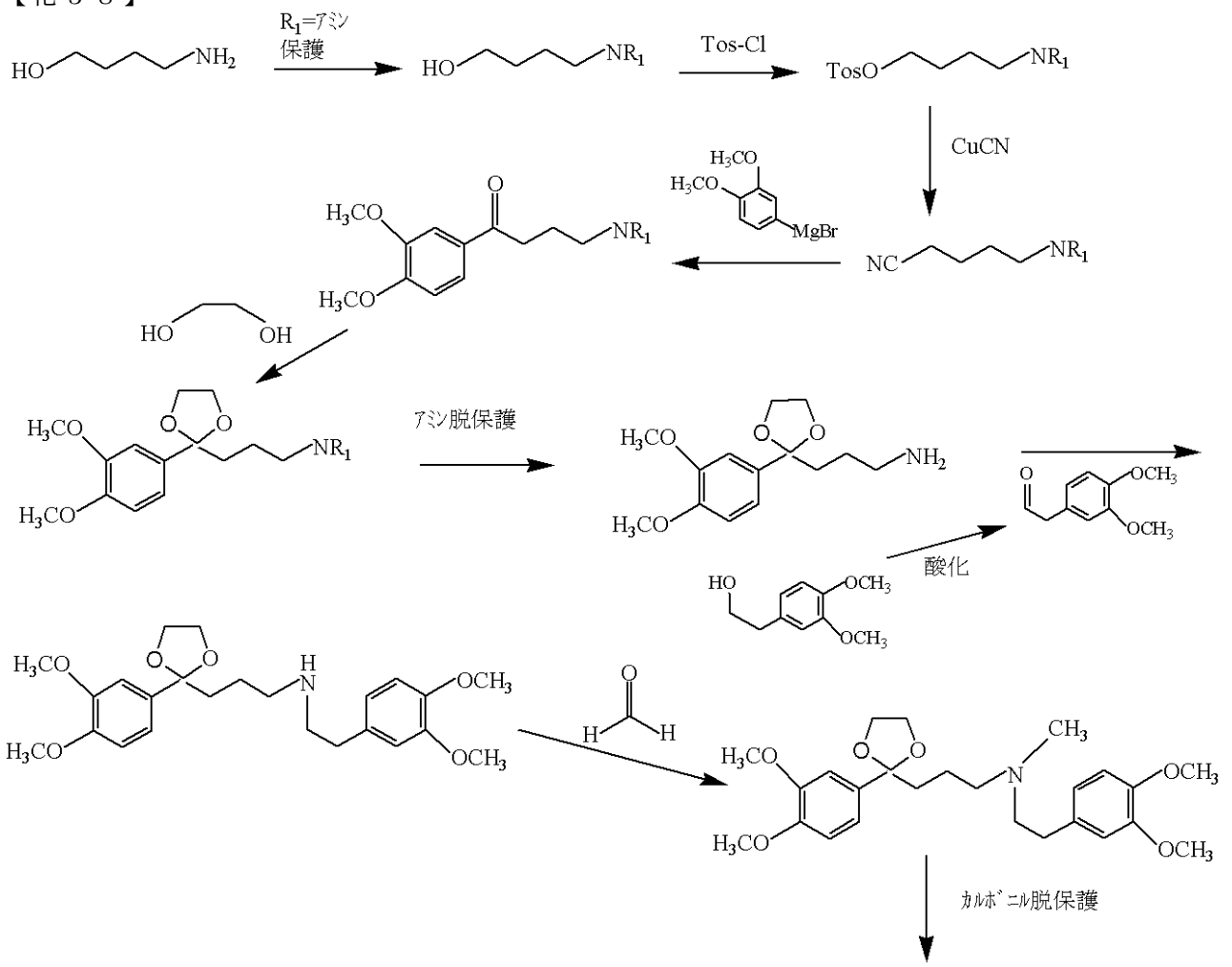


Cmp	R_3
45	C_3H_7
46	C_5H_{11}
47	C_7H_{15}
48	C_9H_{11}
49	C_6H_{11}

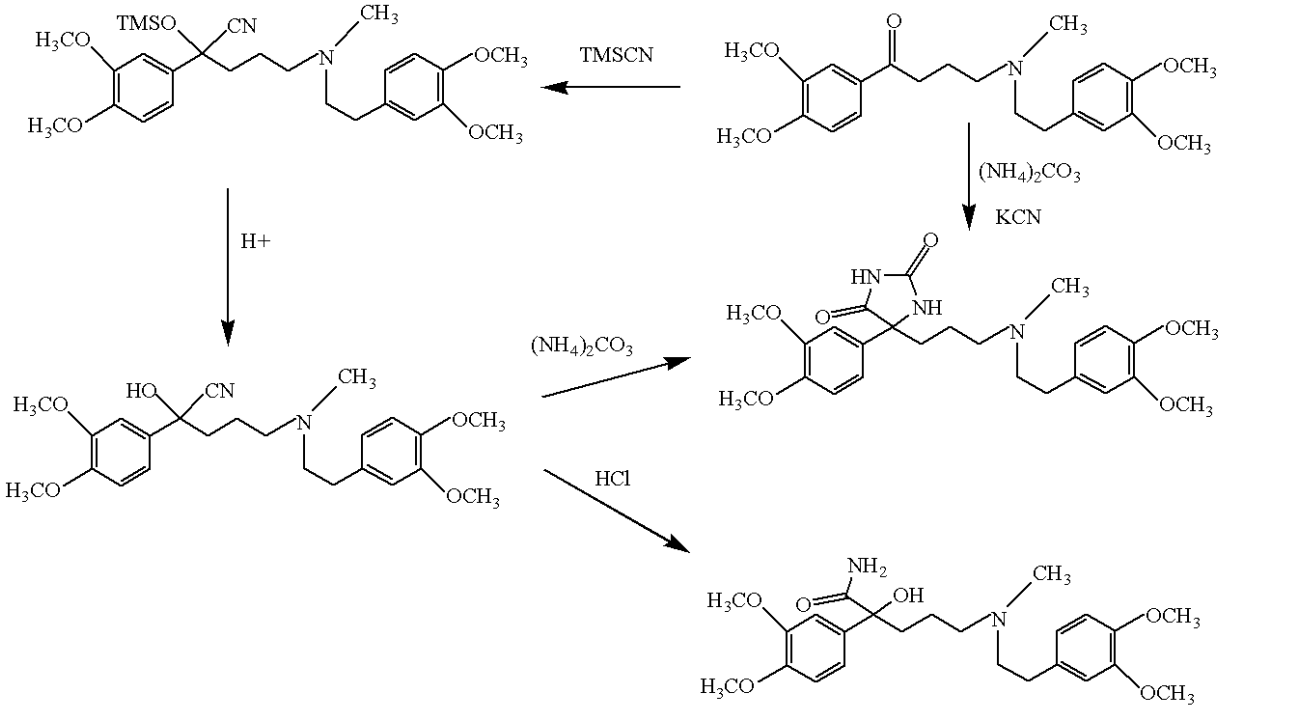
【００５９】

スキームＶＩ

【化３８】



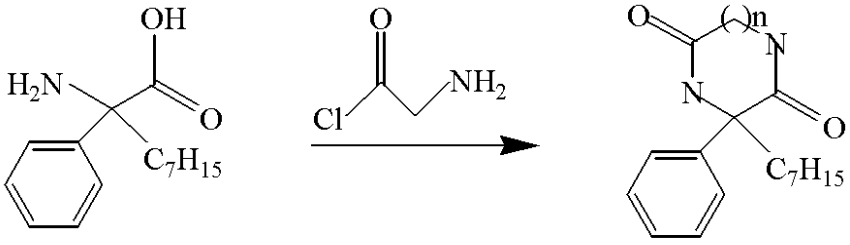
【化３９】



【００６０】

スキームＶＩＩ

【化４０】

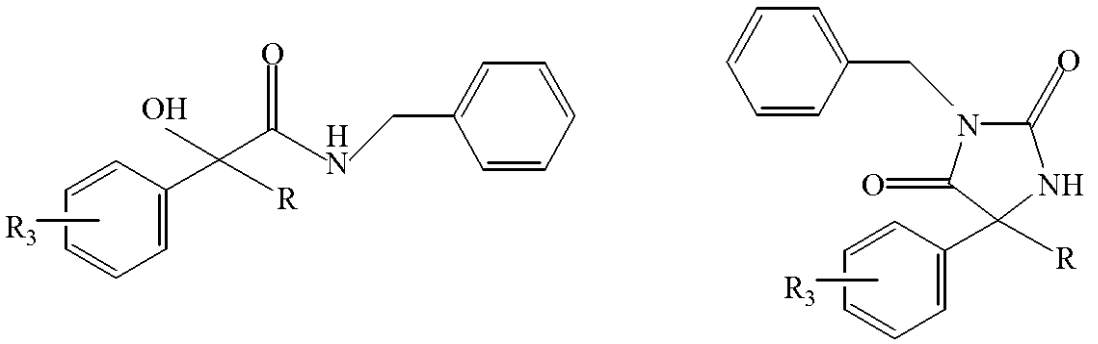


n		n	
153	1	**81**	1
152	2	**82**	2

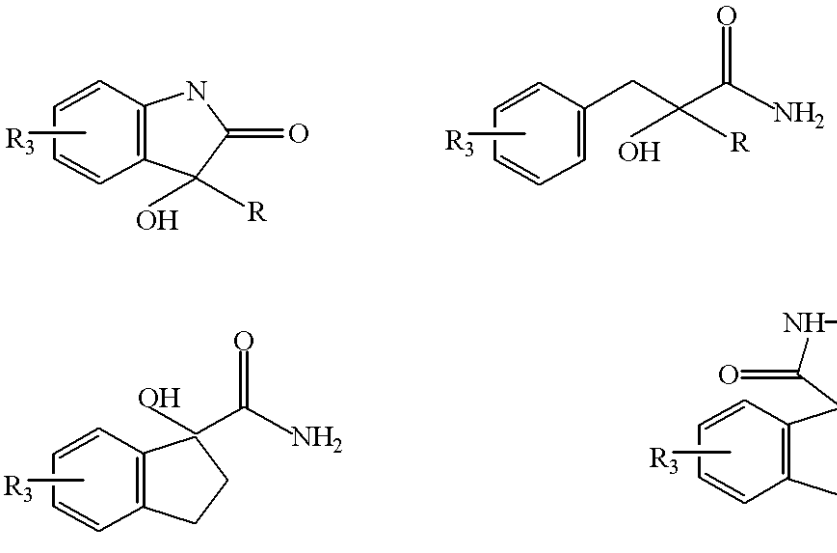
【００６１】

本発明において使用するのに適当なさらなる化合物には、次の化合物が包含される。

【化４１】



【化４２】



(式中、R_3はＨまたはハロであり、ＲはC_1-C_9アルキルである。)

【００６２】

実施例２

３Ｈ ＢＴＸ Ｂ結合に対する合成化合物の効果

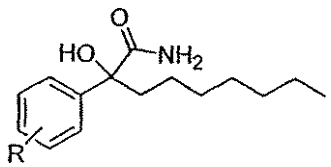
ナトリウムチャンネル活性のモジュレーターのための、化合物のスクリーニングに使用したアッセイは、放射性リガンド３[Ｈ] ＢＴＸ-Ｂアッセイの使用に基づく。ＢＴＸは、チャンネルタンパク質上のサイト２に結合し、その結果、ナトリウムチャンネルに結合するＢＴＸと競合するか、阻害し得る化合物が、潜在的なナトリウムチャンネル阻害剤である。このアッセイは、より厳格な機能的アッセイ、例えば電気生理学により化合物を評価する前にナトリウムチャンネルの結合をプレスクリーンするための有用な手段である。化合物２および４４は、フェニトインと比べて、３Ｈ-ＢＴＸ-Ｂ結合の効果的な阻害を示す

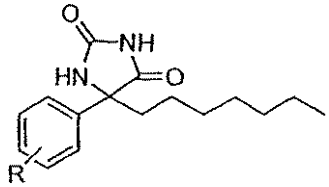
(表１を参照する)。

表１：３Ｈ-ＢＴＸ-Ｂ阻害データ

【表１】

化合物	3H-BTX-B (μM)
5	9±2
44	5±1
フェニトイン	40





α-ヒドロキシアミド

化合物名	R	BTX 阻害% (40 μM)
JDA-II-105	H	tbd
JDA-xx-xxx	2-Cl	tbd
JDA-III-145	3-Cl	46.14 ± 2.65
JDA-III-177	4-Cl	48.36 ± 1.18
JDA-IV-191	3,4-Cl	tbd
JDA-IV-069	2-F	37.88 ± 1.06
JDA-IV-111	3-F	47.96 ± 2.70
JDA-xx-xxx	4-F	tbd
SS-xx-xxx	2-OMe	tbd
JDA-IV-067	3-OMe	56.36 ± 4.33
JDA-III-271	4-OMe	52.55 ± 1.15
JDA-xx-xxx	2-Me	tbd
JDA-IV-093	3-Me	43.69 ± 0.51
JDA-IV-095	4-Me	25.37 ± 0.06

【表２】

ヒダントイン

化合物名	R	BTX 阻害% (40 μM)
JDA-I-073	H	tbd
JDA-III-105	2-Cl	41.61 ± 5.36
JDA-III-135	3-Cl	69.57 ± 3.34
SS-xx-xxx	4-Cl	tbd
JDA-III-113	3,4-Cl	9.25 ± 3.25
JDA-xx-xxx	2-F	tbd
JDA-xx-xxx	3-F	tbd
JDA-III-179	4-F	11.71 ± 4.51
JDA-II-053	2-OMe	35.29 ± 0.46
JDA-II-047	3-OMe	37.80 ± 0.64
JDA-IV-273	4-OMe	tbd
JDA-xx-xxx	2-Me	tbd
JDA-xx-xxx	3-Me	tbd
JDA-xx-xxx	4-Me	tbd

【００６３】

実施例３

電気泳動：ナトリウム電流に対する合成化合物の効果

いくつかの合成化合物の機能的ナトリウムチャンネル遮断能力を、電気生理学的に測定した。ナトリウムチャンネルアイソフォームを安定に発現するチャイニーズハムスターの

卵巣細胞(ＣＨＯ細胞)を用いて、Ｎａｖ１.５、ナトリウム電流を、２５ｍｓ、５ｍＶの過程で、－１２０ｍＶの保持電位から－８０ｍＶ～＋６０ｍＶの連続した電圧の範囲に励起した。これらの電流－電圧の記録を、薬物の非存在下および存在下および洗浄後において行った。全ての効果は、洗浄で完全に可逆的であり、これは、該化合物が細胞に毒性でなかったことを示唆するものである。表２に、全ての試験化合物について得られたIC_{50}を列記した。これらの試験結果は、本発明の化合物がＮａチャンネル電流を遮断することを直接的に示すものである。

表２

【表３】

化合物	EC_{50} (μM) n=5-7
1	14.7±0.4
2	12.7±2.7
5	166.4±44.1
9	34.2±7.4
44	29.8±4.2
フェニトイン	>200

【００６４】

実施例４

アンドロゲン依存性および非依存性細胞系に対するナトリウムチャンネル遮断剤の効果

該新規ナトリウムチャンネル遮断剤を、転移可能性増大細胞系、ＰＣ-３およびＰＣ-３Ｍ(すでにアンドロゲン非依存性、ＡＩ)、またはアンドロゲン非依存性が増強された転移可能性増大のＬＮＣａＰおよびＣ４-２の対をなす細胞系に対する活性についてアッセイした。ＬＮＣａＰ系およびＰＣ-３誘導体の中間的腫瘍特性を持つ、別のＡＩ細胞系を提供するためにＤＵ１４５を含めた。このストラテジーは、薬剤効果を比較するために、少なくとも３つの異なる遺伝子型の試験を可能にする。幾つかの生物学的アッセイが、これらのナトリウムチャンネルアナログの最初のスクリーニングに使用された。これらの化合物のスクリーニングに使用した最初のアッセイは、ＰＣ-３細胞における３Ｈチミジンの取込みであった。該細胞を、トリプシン処理し、同数の細胞を各ウェルに置き、終夜放置回復させた。次の日に該培地を交換し、該アナログを表３に示した濃度で添加した。アナログ２および該ヒダントインアナログ４４は、試験した全ての用量でフェニトインよりも良好にＤＮＡ合成を阻害した。実際、高濃度のフェニトインでは、試験した全ての用量でアナログ４と同様に刺激性であった。これらのデータから、上記概説した受容体を標的としたスキームによって導き出されたこの設計ストラテジーの期待された成功を確認した。

【００６５】

表３

ＰＣ-３細胞の阻害

【表４】

	濃度（μＭ）						化合物
	100	40	20	10	1	0	
%/阻害	30.75	-12.54	-21.78	-13.93	-23.77	0	フェニトイン
	81.99	55.09	32.70	26.64	12.75	0	44
	-13.36	-42.58	-71.62	-53.19	-41.03	0	4
	96.20	48.90	44.58	25.25	-3.61	0	2

【００６６】

新規ナトリウムチャンネル遮断剤が細胞増殖抑制性または細胞毒性阻害剤であるかを決定するために、ＭＴＴを用いて該アナログによるＰＣ-３細胞処置後に試験を行った。これらアッセイにおいて、該ＭＴＴ化合物は、培養物中の生存細胞に取り込まれ、機能的呼

吸ミトコンドリアによって不溶性ホルマザン結晶に変換された。次いで、これらの結晶を、ＤＭＳＯまたは酸ＥｔＯＨ中に溶解し、該吸収を５７０ｎＭで測定し、培養物中の生存細胞の相対数を決定した。これらの試験の結果は、該化合物が、２４時間の処置後の細胞の生存に対して殆ど影響しないことを示した。生存性の低下は、試験した最も高い用量の１００μＭで唯一見られた。この用量は、阻害性化合物に対する３０μＭの見かけのＩＣ$_{50}$を大幅に超えている。

【００６７】

長期増殖アッセイ(薬物処理７日間)は、観察した効果が安定か一過性かどうかを決定するために開始した。Ｃ４－２細胞を前もって確立された細胞密度に播種し、７日目で飽和に達した。該細胞を、該アナログ(全て４０μＭで)を有する培地交換の前に一晩回復するに任せた。該アッセイを、１、３、５および７日目で停止した。培地交換を、０、２、４および６日目に各時点で添加した新しいアナログを用いて行った。次いで、該細胞を、グルタルアルデヒドで固定し、クリスタルバイオレットで染色した。次いで、該染色を、Sorenson溶液中に溶出し、該吸収を５４０ｎＭで読んだ。Ｃ４－２細胞について代表的な増殖アッセイの結果を図１０に示した。これらの結果は、ヒドロキシアミド化合物１による増殖に関する顕著な阻害を示す。ヒダントインアナログ５は中間的効力を示したが、類似のアナログ６６は対照と効力が識別されず、リドカインの対照について観察されるような穏やかな刺激性であった。ＡＩ、ヒト前立腺ガン細胞系、Ｃ４－２によるこれらの結果は、Ｃ４－２に制限されたものではなかった。これらアッセイを、ＤＵ１４５、ＰＣ-３および対をなす転移細胞系ＰＣ-３Ｍで繰り返した。該データを、直接に細胞：細胞の比較ができるように各細胞系についての７日目のＤＭＳＯ対照について標準化した。これらのデータは、２つの重要な点を示した。第一に、該ヒドロキシアミドアナログ１は、細胞増殖を阻害する日まで試験した全てのＰＣａ細胞系の増殖を、対照の最高値の２０～２５％まで非常に有効に阻害した。第二に、該ヒダントインクラスのアナログ４４および６６は、増殖の細胞選択的阻害を示す。該ＩＣ$_{50}$を、ＰＣａ細胞系(表４)のマッチパネルに対していくつかの我々のチャンネル遮断剤について、５日目の化合物１、２、５および４４について測定した。驚くべきことに、該データは、最も活性なナトリウムチャンネル遮断(化合物１および２対５および４４)を示した化合物が、前立腺ガン細胞増殖の最良の阻害化合物であることを示した。

【００６８】

表４：前立腺ガン細胞増殖に対するナトリウムチャンネル遮断化合物の効果(５日目)

【表５】

細胞系ＩＣ$_{50}$(μＭ)±Ｓ.Ｅ.Ｍ.の５日目の効果						Na^+チャンネル遮断
化合物	C4-2	PC3	DU-145	PC-3M	LNCaP	EC^{50} (μM)
1	51.3±0.2	66.0±0.7	56.0±0.7	61.9±0.1	72.2±0.1	14.7±0.4
5	61.8±0.0	>100	84.3±2.2	69.9±1.3	81.3±0.5	166.4±44.1
2	61.1±0.1	66.8±1.2	67.2±0.1	50.0±0.0	64.1±4.3	12.7±2.7
44	67.4±1.3	66.0±0.1	35.6±2.6	58.4±0.0	71.8±1.8	29.8±4.2

【００６９】

実施例５

ＰＳＡ分泌および細胞移動に対するナトリウムチャンネル遮断の効果

ＰＳＡレベルは、腫瘍進行および負荷を追跡する際に臨床的に重要である。ナトリウムチャンネル遮断化合物１、２および４４(４０μＭで)およびフェニトイン(１００μＭで)を、ＰＣａＣ４－２細胞によってＰＳＡ分泌を抑制する能力について調べた。化合物１および２は、細胞あたり、各々４２.５％および４１.８％、顕著にＰＳＡ分泌を低下させた。フェニトインは、ＰＳＡ分泌（１００μＭで１７.８％)の阻害には有効性は低く、化合物４４は４０μＭで分泌を１４.９％阻害した。驚くべきことに、この傾向は、ナトリウ

ムチャンネルを遮断する能力と細胞増殖に対する効果を反映するものである。さらに、ＰＳＡの低下について化合物１の用量応答曲線から、約１０μＭのＩＣ$_{50}$が明らかになり、これは１４.７μＭのナトリウムチャンネルＥＣ５０と一致する。これは、ＰＳＡ分泌経路に対するイオンチャンネルの役割について非常に新しく興味深い問題を提起している。

【００７０】

ソフトアガロースコロニー形成(ＳＡＣＦ)は、３次元(３Ｄ)の半固体培地中に懸濁した細胞を増殖するための技術である。アガロースを用いるこの方法においては、増殖する単層細胞は、接着する基底から剥がれる。ガン細胞の１つの特徴は、基底非依存性の態様で増殖能力である。ソフトアガロース上のコロニー形成は、３Ｄの、基底非依存性の腫瘍増殖をシミュレートする。正常細胞を類似条件下で増殖させた場合、それらは急速なアポトーシスを起こす。これら化合物の腫瘍形成を阻害する潜在的な効果を測定するために、いくつかの化合物をＳＡＣＦによりスクリーニングした。該ナトリウムチャンネル遮断化合物は、フェニトインＩＣ$_{50}$のモル等量を用いて試験した場合に、２Ｄ増殖アッセイに見られるものに比べて３Ｄ増殖における阻害活性が増加した。２Ｄ増殖アッセイ(６６.３％および４２.３％阻害)において最良の化合物であった化合物１および２は、フェニトインと比較した場合、３Ｄ増殖において同濃度で約８７.２％および６２％の阻害に増加した。フェニトインと比較した場合に、試験化合物プレートよりも、形成するコロニーが小さいことを強調すべきであろう。ゆえに、コロニー形成の低下は、剪断数（shear numbers）単独で示されるよりも劇的であった。第二に、２Ｄにおいて細胞増殖に対する限界的影響を示した化合物、すなわち化合物２は、ＳＡＣＦを用いると、阻害(フェニトインの４１.５％)が劇的に増強した。これらのデータは、いくつかの化合物が、イン・ビボでの腫瘍増殖を阻害する可能性を示す。興味深いことに、フェニトインそれ自身は、これらの３Ｄアッセイにおいてある意味で阻害剤である。フェニトインは、ＤＭＳＯ／ＥｔＯＨ対照プレートと比較して２５.７％のＳＡＣＦを阻害した。

【００７１】

マウスにおける化合物１の毒性評価

ＮＩＨ（国立衛生研究所）の神経学的疾患および卒中部門との共同研究において、化合物１を、マウスでの急性毒性(表５）について評価した。該データは、化合物１が、この高用量で、短時間（０.５ hrs）のバランス障害を示す３／４の動物を用いて、３００mg/kgまで耐容性があることを明らかにした。化合物１の腹腔内投与による死亡、痙攣または呼吸窮迫症候群の報告はなかった。

【００７２】

まとめると、チミジン取込み、ＭＴＴ、クリスタルバイオレットアッセイ、ＰＳＡ、ソフトアガーコロニー形成およびパッチクランプ法を今日まで用い、本発明の化合物の活性に関する洞察的情報を提供する。さらに、マウスで得られた予備的毒性データから、化合物１は、３０分のバランス障害を伴って３００mg/kgまで耐容性があることが明らかとなった。急性の毒性効果［死亡、心臓発作、運動失調、心筋梗塞（cardiac arrest）または呼吸活動の喪失］は見られなかった。あわせて考えると、これらの予備試験は、２つのクラスの化合物、すなわちヒドロキシアミドおよびヒダントインに向けられ、これらはＰＣａ細胞増殖を活発に阻害する。

【００７３】

表５：回転棒（Rotorod）上のバランス障害についてのマウスにおける化合物１のＮＩＨ評価

【表６】

用量（mg/kg）b	時間（時）			
	0.25	0.5	1.0	4.0
30	-	0/4	-	0/2
100	0/4[a]	1/8	1/8	10/4
300	-	3/4	-	0/2

ａ．回転棒上でバランス障害を伴うマウス／試験動物の全数＃の数。死亡、痙攣または呼吸障害の報告はない。
ｂ．静脈投与
【図面の簡単な説明】
【００７４】
【図１】図１は、ｒＮａｖ１．２に対するフェニトイン(ＤＨＰ)およびアナログ１、５および４４の効果を示す。

【図１】

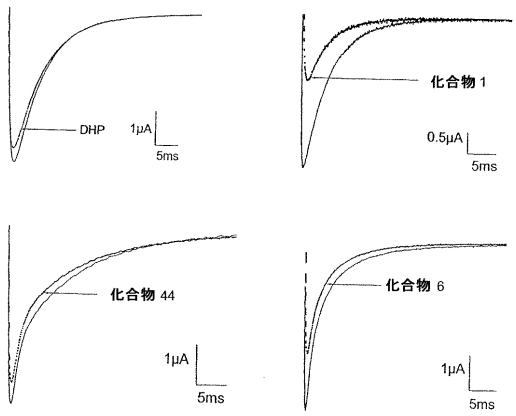


Fig. 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/12162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(7) : C07C 263/00; A61K 31/415
US CL : 514/398, 397; 560/345
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. : 514/398, 397; 560/345

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAS ONLINE : STRUCTURAL SEARCH AND TUMOR ,AND NA CHANNEL BLOCKER

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4,258,054 A (SARGES) 24 March 1981(24.03.1981), col. 1, lines 1-15.	10, 13, 15, 17, 18
Y	BROWN et al Effects of log P and Phenyl Ring Conformation on the Binding of 5-Phenylhydantoins to the Voltage-Dependent Sodium Channel. Journal of Medicinal Chemistry. 15 January 1997, Vol. 40, No. 4, pages 602-607, especially page 603.	1,3-5, 19-20

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 September 2003 (05.09.2003)	04 DEC 2003
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230	Authorized officer Taylor V. Oh Telephone No. 703-308-1235

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.[7]	FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 43/00	Ａ６１Ｐ 43/00	１１１	
Ｃ０７Ｃ 219/08	Ａ６１Ｐ 43/00	１２１	
Ｃ０７Ｃ 235/02	Ｃ０７Ｃ 219/08		
Ｃ０７Ｃ 235/06	Ｃ０７Ｃ 235/02		
Ｃ０７Ｃ 237/20	Ｃ０７Ｃ 235/06		
Ｃ０７Ｃ 275/22	Ｃ０７Ｃ 237/20		
Ｃ０７Ｄ 233/74	Ｃ０７Ｃ 275/22		
Ｃ０７Ｄ 233/76	Ｃ０７Ｄ 233/74		
Ｃ０７Ｄ 233/78	Ｃ０７Ｄ 233/76		
// Ｃ０７Ｍ 7:00	Ｃ０７Ｄ 233/78		
	Ｃ０７Ｍ 7:00		

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ミルトン・エル・ブラウン
アメリカ合衆国２２９０３バージニア州シャルロッツビル、ネトル・コート６１４番

Ｆターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA17 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA66 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 AA03 BC38 MA01 MA04 MA17 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA66 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 MA01 MA04 MA37 MA43 MA55 MA57 MA61 MA72 MA86 NA14 ZB26 ZC41 ZC75
4H006 AA01 AA03 AB21 AB28