

(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2008-510708

(P2008-510708A)

(43) 公表日 平成20年4月10日(2008.4.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 241/30 (2006.01)	C O 7 D 241/30 C S P	4 C O 6 3
A61K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C O 8 6
A61P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A61P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A61P 15/02 (2006.01)	A 6 1 P 15/02	
審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 69 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-527998 (P2007-527998)	(71) 出願人	504314627 マイケル・アール・ジョンソン
(86) (22) 出願日	平成17年8月18日 (2005. 8. 18)		アメリカ合衆国・ノースカロライナ・27
(85) 翻訳文提出日	平成19年4月13日 (2007. 4. 13)		517・チャペル・ヒル・ピケット・53
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/029345		524
(87) 国際公開番号	W02006/023617	(74) 代理人	100064908 弁理士 志賀 正武
(87) 国際公開日	平成18年3月2日 (2006. 3. 2)	(74) 代理人	100089037 弁理士 渡邊 隆
(31) 優先権主張番号	60/602, 312	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(32) 優先日	平成16年8月18日 (2004. 8. 18)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 環式アミド及びエステルピラジノイルグアニジンナトリウムチャンネル遮断薬

(57) 【要約】

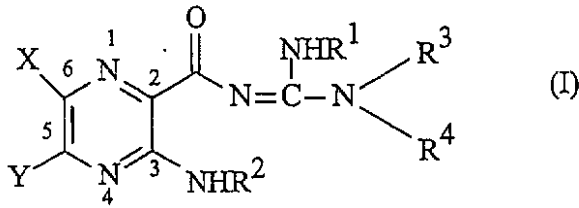
本発明は、ナトリウムチャンネル遮断薬に関する。本発明はまた、これら本発明のナトリウムチャンネル遮断薬を用いる種々の治療方法を含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 (1) により表されるピラジノイルグアニジン化合物：

【化 1】



10

[式中、

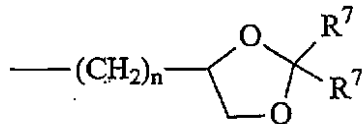
- Xは、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換若しくは置換フェニル、低級アルキル-チオ、フェニル-低級アルキル-チオ、低級アルキル-スルホニル、又はフェニル-低級アルキル-スルホニルであり；

- Yは、水素、ヒドロキシル、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルキル-チオ、ハロゲン、低級アルキル、非置換若しくは置換単核アリアル、又は $-N(R^2)_2$ であり；

- R^1 は、水素又は低級アルキルであり；

- R^2 の各々は、独立して、 $-R^7$ 、 $-(CH_2)_m-OR^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 、又は

【化 2】



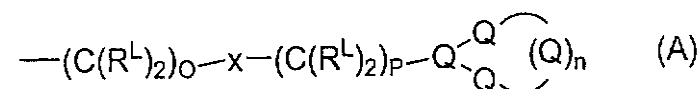
30

であり、

[式中、2つの $-CH_2OR^8$ 基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキソランを形成してもよい]；

- R^3 及び R^4 は、各々独立して、水素、式 (A) により表される基、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、フェニル-低級アルキル、(ハロフェニル)-低級アルキル、低級-(アルキルフェニルアルキル)、低級(アルコキシフェニル)-低級アルキル、ナフチル-低級アルキル、又はピリジル-低級アルキルであるが、ただし、 R^3 及び R^4 の少なくとも1つは、下記式 (A)：

【化 3】



40

により表される基である：

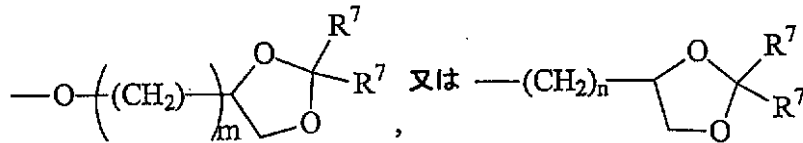
式中、

- R^L の各々は、独立して、 $-R^7$ 、 $-(CH_2)_n-OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-NR^7R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、 $-O-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、

50

$(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m - \text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{Z})_g - \text{R}^7$ 、 $-\text{O} - (\text{CH}_2)_m - (\text{Z})_g - \text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{10} - \text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n - \text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{NR}^{10} - \text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n - \text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{O} - (\text{CH}_2)_m - \text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O} - \text{グルクロニド}$ 、 $-\text{O} - \text{グルコース}$ 、

【化4】



10

であり、

{式中、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が、互いに関して1,2 - 位又は1,3 - 位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ - 又はジ - 置換1,3 - ジオキサン又は1,3 - ジオキサランを形成してもよい};

各連続鎖におけるo及びpの合計が、1~10であるという条件で、

- oの各々は、独立して、0~10の整数であり;
- pの各々は、0~10の整数であり;
- xの各々は、独立して、0、 NR^{10} 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 CHOH 、 $\text{C}(=\text{N} - \text{R}^{10})$ 、 $\text{CHNR}^7\text{R}^{10}$ であるか、又は単結合を表し;
- R^5 の各々は、独立して、

20

【化5】

$-(\text{CH}_2)_n - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_m - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_m - \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{10} - (\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_m - \text{NR}^{10} - (\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{CHOR}^8)_m - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_m - (\text{CHOR}^8)_m - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - (\text{CHOR}^8)_m \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_n - (\text{CHOR}^8)_m - \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g - (\text{CH}_2)_m - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g(\text{CHOR}^8)_m - \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g - (\text{CHOR}^8)_m - \text{Z}_g - \text{CO}_2\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{CONH} - \text{C}(=\text{NR}^{13}) - \text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_n - \text{CO} - \text{NH} - \text{C}(=\text{NR}^{13}) - \text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g - \text{CONH} - \text{C}(=\text{NR}^{13}) - \text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $\text{Het} - (\text{CH}_2)_n - \text{Z}_g - \text{CONH} - \text{C}(=\text{NR}^{13}) - \text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n - \text{NR}^{10} -$

30

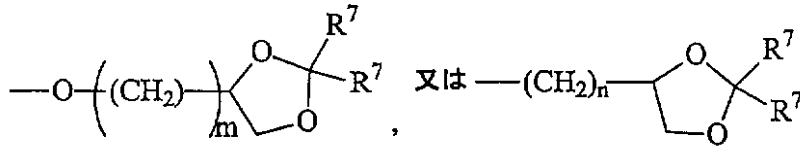


であり、

{式中、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が、互いに関して1,2 - 位又は1,3 - 位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ - 又はジ - 置換1,3 - ジオキサン又は1,3 - ジオキソランを形成してもよい};

R^6 の各々は、独立して、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^8$ 、 $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_m\text{-OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-$ $(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n\text{(CHOR}^8)_n\text{(CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{(CHOR}^8)_n\text{-CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-R}^8$ 、 $-\text{O}-$
 $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-$ $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{NR}$ 50

R^{10} 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-O-(CH_2)_m-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-(Z)_g-R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m-(Z)_g-R^7$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-O-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 、 $-O-(CH_2)_m-CO_2R^7$ 、 $-OSO_3H$ 、 $-O$ -グルクロニド、 $-O$ -グルコース、
【化6】



10

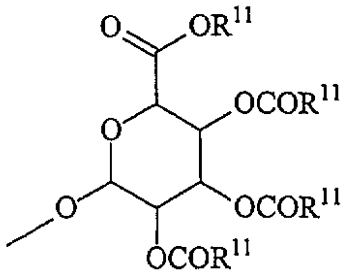
であり、

{式中、2つの R^6 が、 $-OR^{11}$ であり、フェニル環上に互いに隣接して位置する場合には、2つの R^6 のアルキル部分を共に結合して、メチレンジオキシ基を形成してもよく、かつ
式中、2つの $-CH_2OR^8$ 基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキサランを形成してもよい};

- R^7 の各々は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、又は $-CH_2(CHOR^8)_m-R^{10}$ であり;
- R^8 の各々は、独立して、水素、低級アルキル、 $-C(=O)-R^{11}$ 、グルクロニド、2-テトラヒドロピラニル、又は

20

【化7】



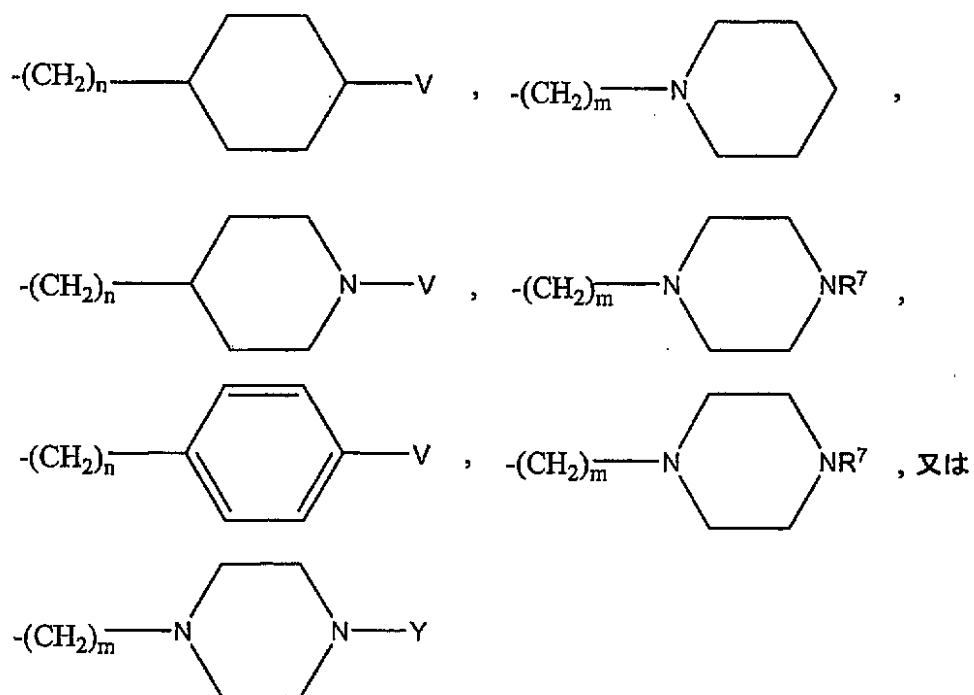
30

であり;

- R^9 の各々は、独立して、 $-CO_2R^7$ 、 $-CON(R^7)_2$ 、 $-SO_2CH_3$ 、又は $-C(=O)R^7$ であり;
- R^{10} の各々は、独立して、 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、又は $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり;
- Z の各々は、独立して、 $CHOH$ 、 $C(=O)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $CHNR^7R^{10}$ 、 $C=NR^{10}$ 、又は NR^{10} であり;
- R^{11} の各々は、独立して、低級アルキルであり;
- R^{12} の各々は、独立して、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、又は $-CH_2-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり;
- R^{13} の各々は、独立して、 R^7 、 R^{10} 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-N^+R^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mN^+R^{11}R^{11}R^{11}$ 、

40

【化8】



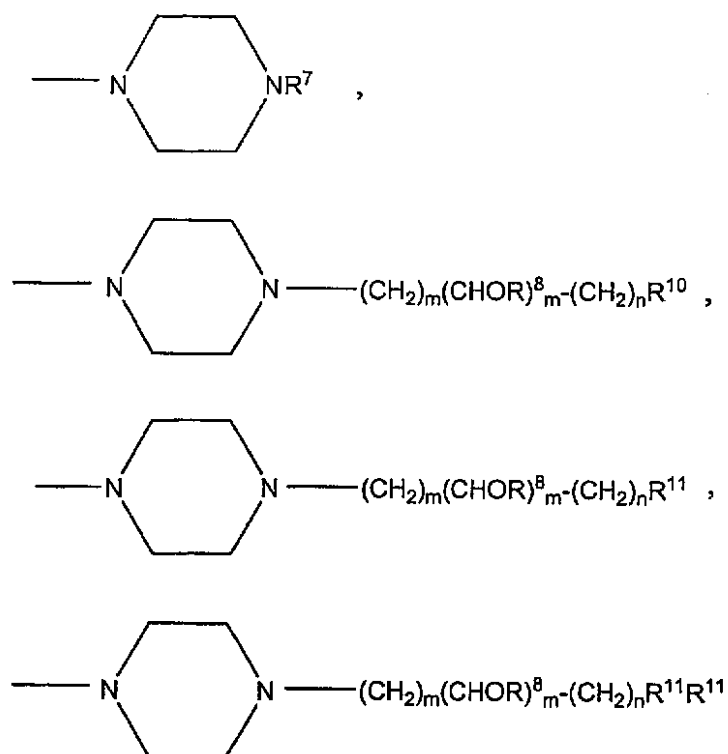
10

20

であるが、ただし、少なくとも1つのR¹³が、水素、R⁷、又はR¹⁰以外の基でなければならず；

さらに、NR¹³R¹³は、下記式：

【化9】



30

40

の1つを含む環を形成するために、それ自身で結合されることができ；

- Hetの各々は、独立して、-NR⁷、-NR¹⁰、-S-、-SO-、-SO₂-、-O-、-SO₂NH-
- 、-NHSO₂-、-NR⁷CO-、又は-CONR⁷-であり；
- gの各々は、独立して、1~6の整数であり；

50

- mの各々は、独立して、1~7の整数であり；
 - nの各々は、独立して、0~7の整数であり；
 - Qの各々は、独立して、-CR⁶R⁵、-CR⁶R⁶、-NR⁵、-NR⁷、-NR¹⁰、-NR¹³、-S-、-SO-、又は-SO₂-であり、
- {式中、環上の多くて3つのQはヘテロ原子を含み、少なくとも1つのQは、-CR⁵R⁶又は-NR⁵でなければならない}；
- Vの各々は、独立して、-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_m-NR⁷R⁷、-(CH₂)_m-N⁺R¹¹R¹¹R¹¹、-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-NR¹⁰R¹⁰、-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_mNR⁷R⁷、-(CH₂)_n-(CHOR⁸)_m-(CH₂)_m-N⁺R¹¹R¹¹R¹¹であるが、ただし、Vが窒素原子に直接結合している場合には、Vはまた、独立して、R⁷、R¹⁰、又は(R¹¹)₂であることもでき；
 - 上記化合物のいずれについても、2つの-CH₂OR⁸基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、R⁸基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキサランを形成してもよく；
 - 上記化合物のいずれも、医薬として許容可能なその塩であることができ、かつ上記化合物は、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、及びそのラセミ混合物を包含する]

【請求項2】

Yが-NH₂である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R²が水素である、請求項2記載の化合物。

【請求項4】

R¹が水素である、請求項3記載の化合物。

【請求項5】

Xが塩素である、請求項4記載の化合物。

【請求項6】

R³が水素である、請求項5記載の化合物。

【請求項7】

R¹の各々が水素である、請求項6記載の化合物。

【請求項8】

oが4である、請求項7記載の化合物。

【請求項9】

pが0である、請求項8記載の化合物。

【請求項10】

xが単結合を表す、請求項9記載の化合物。

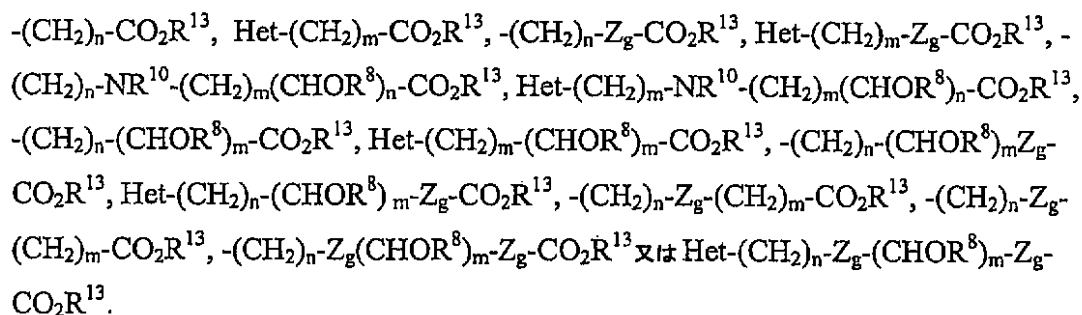
【請求項11】

R⁶の各々が水素である、請求項10記載の化合物。

【請求項12】

R⁵が、独立して、

【化10】

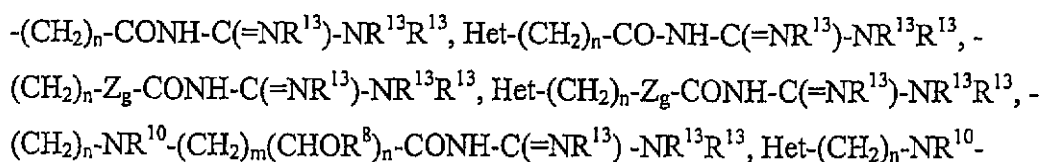


である、請求項11記載の化合物。

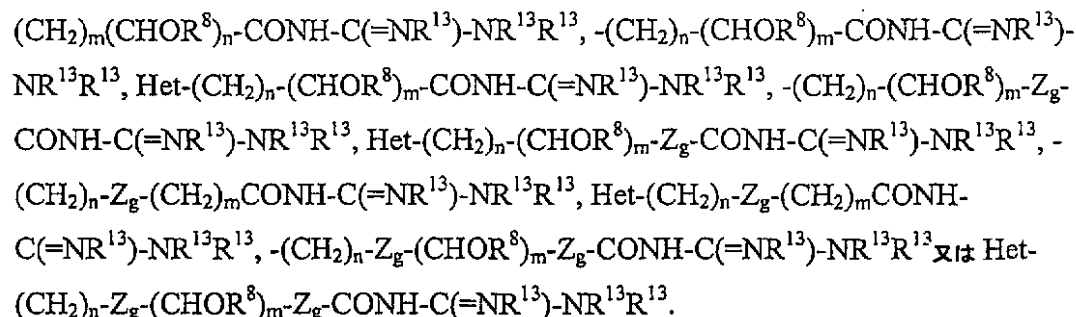
【請求項 1 3】

R⁵ が、独立して、

【化 1 1】



10



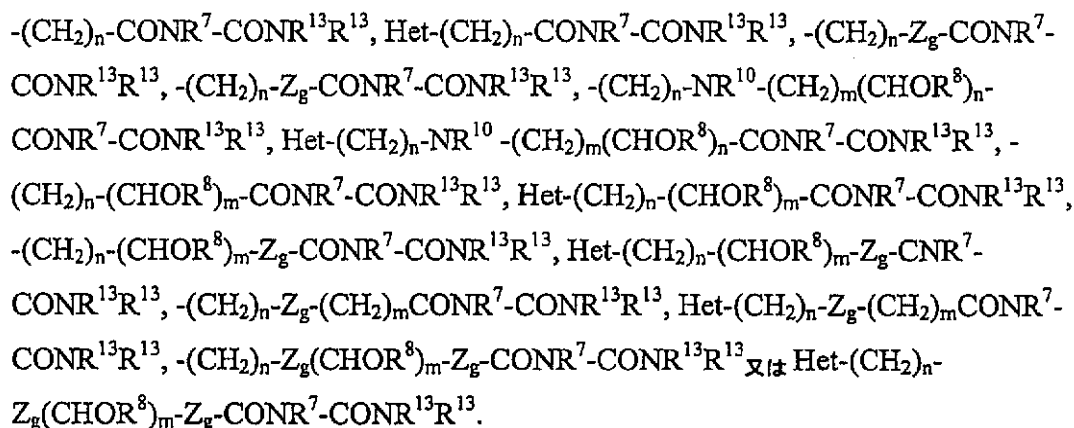
20

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 4】

R⁵ が、独立して、

【化 1 2】



30

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 5】

R⁵ が、独立して、

40

【化 1 3】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$.

10

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 6】

R⁵ が、独立して、

【化 1 4】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-SO}_2\text{NR}^{13}\text{R}^{13}$.

20

30

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 7】

R⁵ が、独立して、

【化 1 5】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m\text{(CHOR}^8)_n\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$.

40

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 8】

R⁵ が、独立して、

【化 1 6】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{COR}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{COR}^{13}$ 又は $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{COR}^{13}$.

10

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 1 9】

R^5 が、独立して、

【化 1 7】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$ 又は $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^7\text{CO}_2\text{R}^{13}$.

20

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 2 0】

R^5 が、独立して、

【化 1 8】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2)_m\text{NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het}-(\text{CH}_2)_m\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)_n\text{-C(=NR}^{13})\text{-NR}^{13}\text{R}^{13}$.

30

40

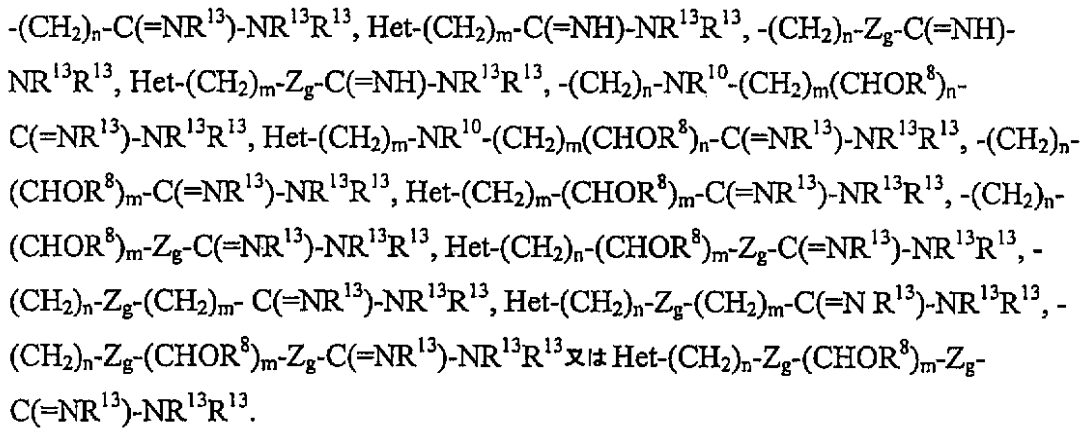
である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 2 1】

50

R⁵が、独立して、

【化 1 9】



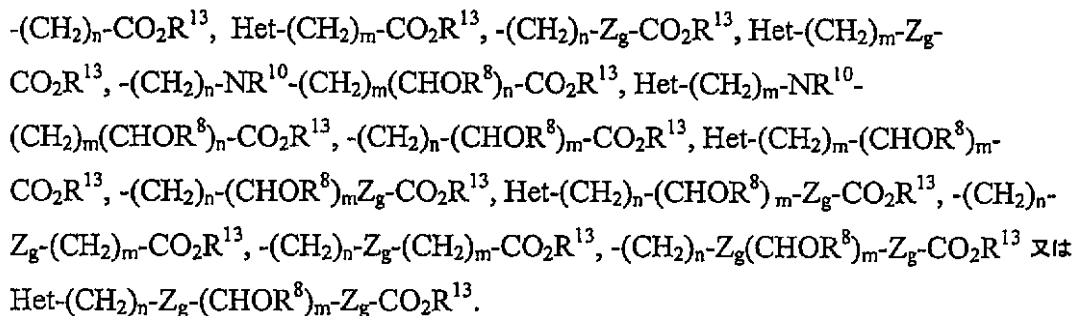
10

である、請求項 1 1 記載の化合物。

【請求項 2 2】

R⁵が、以下：

【化 2 0】



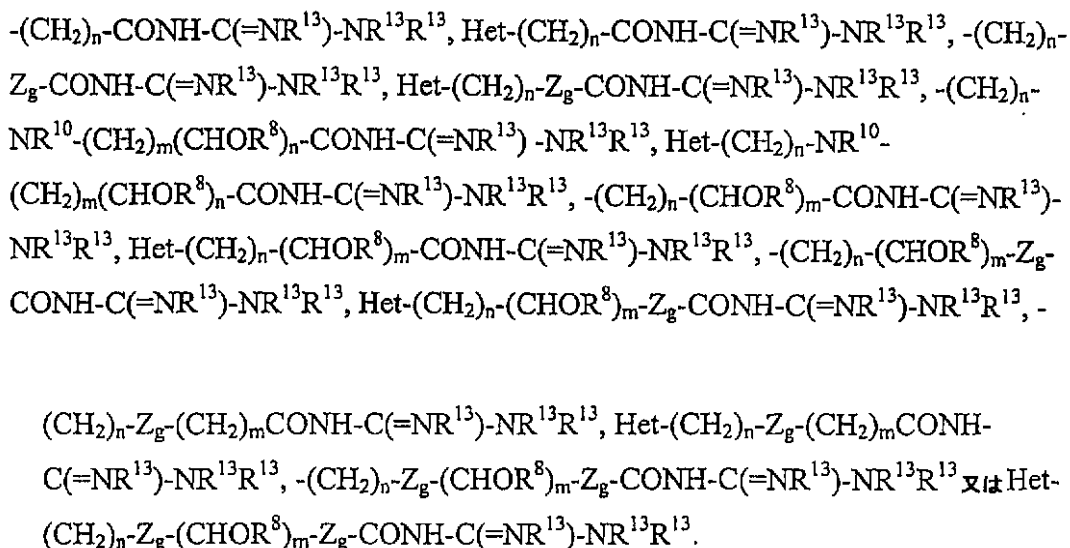
20

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 3】

R⁵が、以下：

【化 2 1】



40

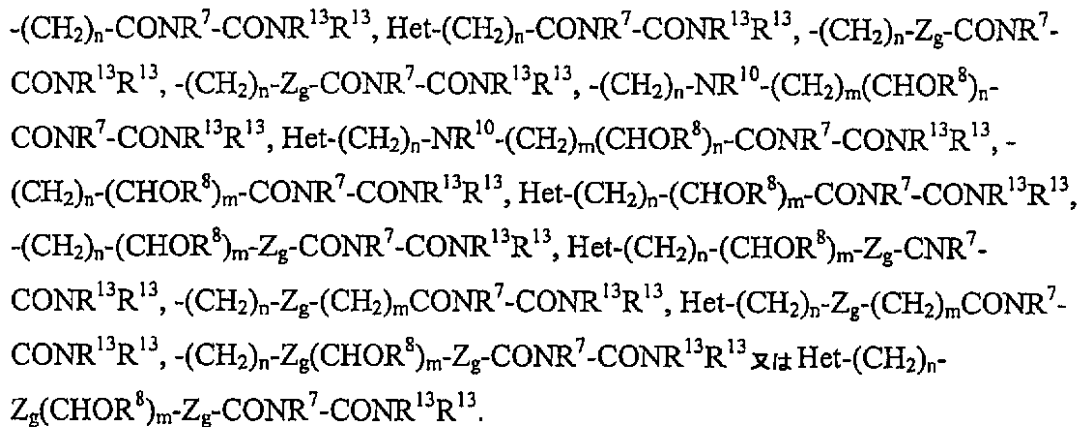
から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 4】

50

R⁵ が、以下：

【化 2 2】



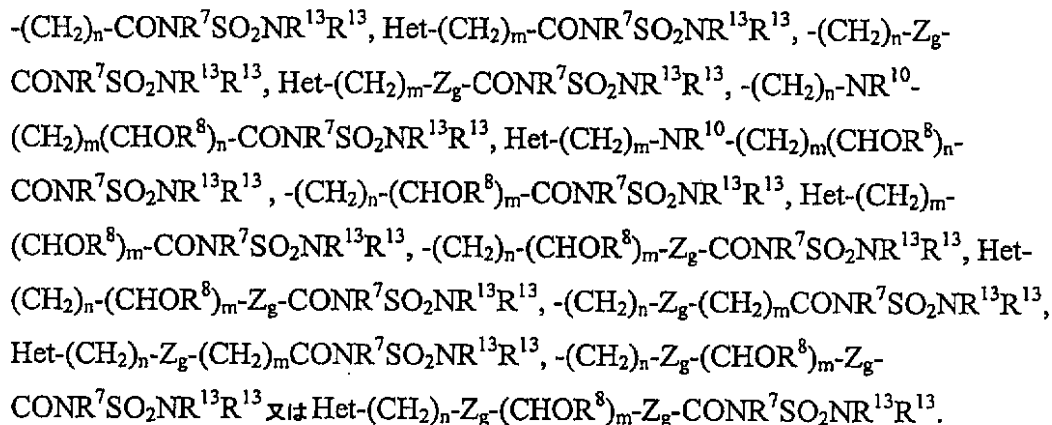
10

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 5】

R⁵ が、以下：

【化 2 3】



20

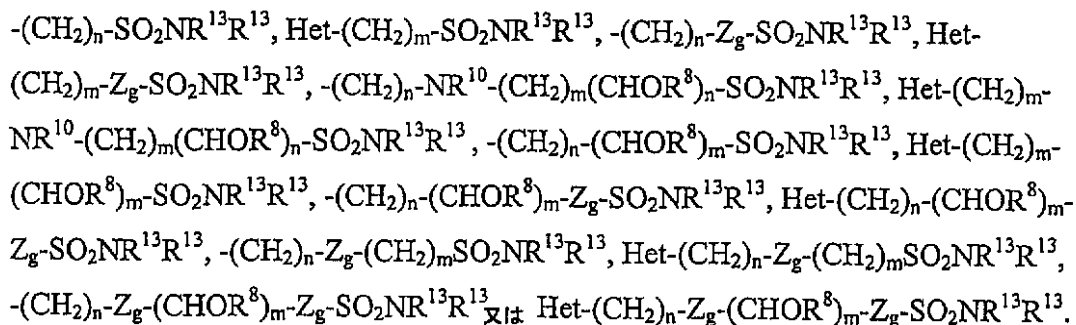
30

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 6】

R⁵ が、以下：

【化 2 4】



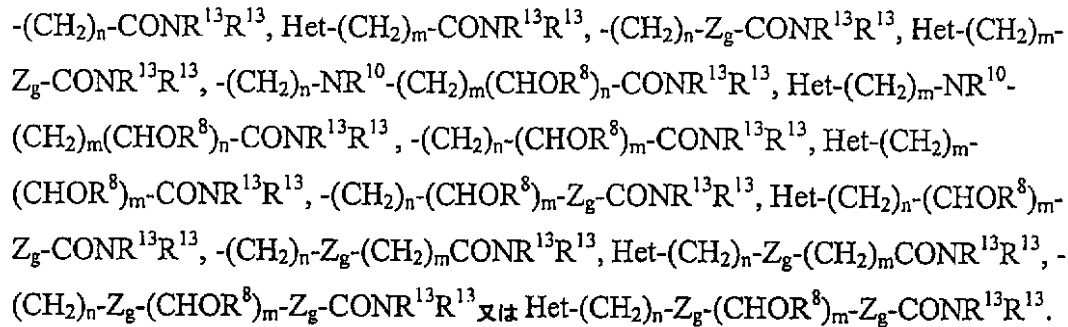
40

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 7】

R⁵ が、以下：

【化 2 5】



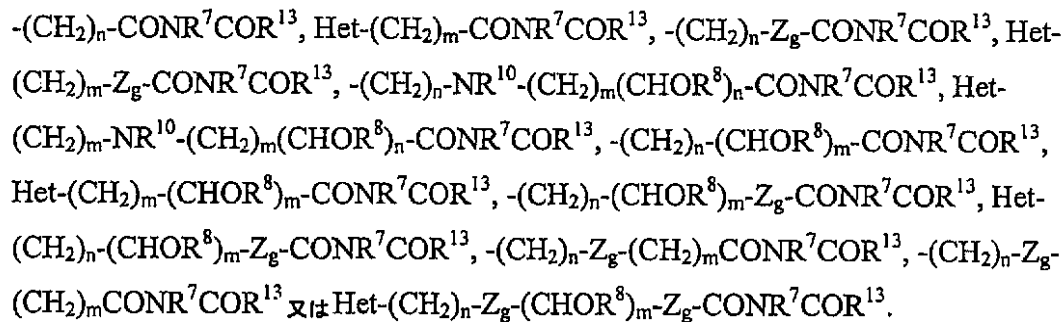
10

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 8】

R⁵ が、以下：

【化 2 6】



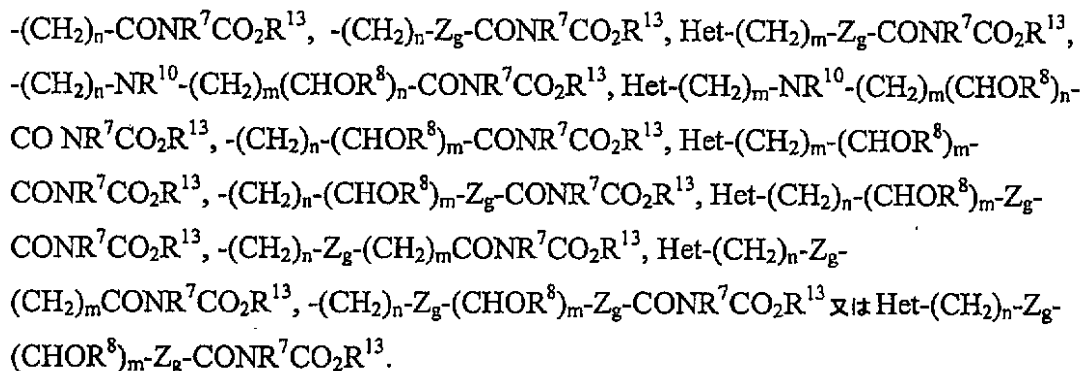
20

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 2 9】

R⁵ が、以下：

【化 2 7】



30

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 0】

R⁵ が、以下：

40

【化 2 8】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHOR}^8\text{)}_n\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHOR}^8\text{)}_n\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-NH-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, -

10

$(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHOR}^8\text{)}_n\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$.

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

20

【請求項 3 1】

R⁵ が、以下：

【化 2 9】

$-(\text{CH}_2)_n\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHOR}^8\text{)}_n\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-NR}^{10}\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{(CHOR}^8\text{)}_n\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_m\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=NH)-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z}_g\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$ 又は $\text{Het-(CH}_2\text{)}_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8\text{)}_m\text{-Z}_g\text{-C(=NR}^{13}\text{)-NR}^{13}\text{R}^{13}$.

30

から選択される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 2】

X が、クロロ又はプロモであり；

Y が、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ であり；

R¹ が、水素又は C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R² が、水素又は C₁ ~ C₃ アルキルであり；

R³ が、式 (A) により表される基であり；

R⁴ が、水素、式 (A) により表される基、又は低級アルキルであり；

多くて3つの R⁶ が、先に定義したとおり水素以外であり；

多くて3つの R¹ が、先に定義したとおり水素以外であり；かつ

多くて2つの Q が、窒素原子である、

請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3 3】

R⁴ が、水素であり；

50

多くて1つのR¹が、先に定義したとおり水素以外であり；
 多くて2つのR⁶が、先に定義したとおり水素以外であり；かつ
 多くて1つのQが、窒素原子である、

請求項32記載の化合物。

【請求項34】

Xが、クロロ又はプロモであり；
 Yが、-N(R⁷)₂であり；
 R¹が、水素又はC₁~C₃アルキルであり；
 R²が、水素又はC₁~C₃アルキルであり；
 R³が、式(A)により表される基であり；
 R⁴が、水素、式(A)により表される基、又は低級アルキルであり；
 多くて3つのR⁶が、先に定義したとおり水素以外であり；
 多くて3つのR¹が、先に定義したとおり水素以外であり；かつ
 多くて2つのQが、窒素原子である、

10

請求項33記載の化合物。

【請求項35】

R⁴が、水素であり；
 多くて1つのR¹が、先に定義したとおり水素以外であり；
 多くて2つのR⁶が、先に定義したとおり水素以外であり；
 多くて1つのQが、窒素原子である、

20

請求項34記載の化合物。

【請求項36】

xが単結合である、請求項1記載の化合物。

【請求項37】

医薬として許容可能な塩の形態である、請求項1記載の化合物。

【請求項38】

請求項1記載の化合物；及び
 P2Y2受容体アゴニスト
 を含む、組成物。

30

【請求項39】

請求項1記載の化合物；及び
 気管支拡張剤
 を含む、組成物。

【請求項40】

請求項1記載の化合物と医薬として許容可能な担体とを含む、医薬組成物。

【請求項41】

請求項1記載の化合物の有効量を、対象の粘膜表面に投与することを含む、粘膜表面の水分補給を促進する方法。

【請求項42】

請求項1記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の粘膜表面に局所投与することを含む、粘膜防御を回復する方法。

40

【請求項43】

ナトリウムチャンネルを請求項1記載の化合物の有効量と接触させることを含む、ナトリウムチャンネルを遮断する方法。

【請求項44】

請求項1記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性気管支炎を治療する方法。

【請求項45】

請求項1記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、嚢胞性線維症を治療する方法。

50

- 【請求項 4 6】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、静脈洞炎を治療する方法。
- 【請求項 4 7】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の膈管に投与することを含む、膈乾燥を治療する方法。
- 【請求項 4 8】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の眼に投与することを含む、ドライアイを治療する方法。
- 【請求項 4 9】 10
請求項 1 記載の化合物の有効量を、対象の眼に投与することを含む、眼の水分補給を促進する方法。
- 【請求項 5 0】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、対象の眼に投与することを含む、角膜の水分補給を促進する方法。
- 【請求項 5 1】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、対象の粘膜表面に投与することを含む、粘膜表面における粘液クリアランスを促進する方法。
- 【請求項 5 2】 20
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、シェーグレン症候群を治療する方法。
- 【請求項 5 3】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、遠位腸閉塞症候群を治療する方法。
- 【請求項 5 4】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の皮膚に投与することを含む、乾燥皮膚を治療する方法。
- 【請求項 5 5】 30
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、食道炎を治療する方法。
- 【請求項 5 6】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の口腔に投与することを含む、口内乾燥（口腔乾燥症）を治療する方法。
- 【請求項 5 7】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象の鼻腔に投与することを含む、鼻腔乾燥を治療する方法。
- 【請求項 5 8】
前記鼻腔乾燥が、乾燥酸素を対象に投与することにより引き起される、請求項 5 7 記載の方法。
- 【請求項 5 9】 40
請求項 1 記載の化合物の有効量を、人工呼吸器をつけている対象に投与することを含む、人工呼吸器誘導肺炎を予防する方法。
- 【請求項 6 0】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、喘息を治療する方法。
- 【請求項 6 1】
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、原発性線毛運動障害を治療する方法。
- 【請求項 6 2】 50
請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、中耳

炎を治療する方法。

【請求項 6 3】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、診断目的で痰を誘発する方法。

【請求項 6 4】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性閉塞性肺疾患を治療する方法。

【請求項 6 5】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、気腫を治療する方法。

【請求項 6 6】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、肺炎を治療する方法。

【請求項 6 7】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、便秘を治療する方法。

【請求項 6 8】

前記化合物が、経口で、又は坐薬若しくは浣腸を介して投与される、請求項 6 7 記載の方法。

【請求項 6 9】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性憩室炎を治療する方法。

【請求項 7 0】

請求項 1 記載の化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、鼻副鼻腔炎を治療する方法。

【請求項 7 1】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、高血圧を治療する方法。

【請求項 7 2】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、血圧を低下させる方法。

【請求項 7 3】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、浮腫を治療する方法。

【請求項 7 4】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、利尿を促進する方法。

【請求項 7 5】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、ナトリウム利尿を促進する方法。

【請求項 7 6】

請求項 1 記載の化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、塩排泄を促進する方法。

【請求項 7 7】

下記式：

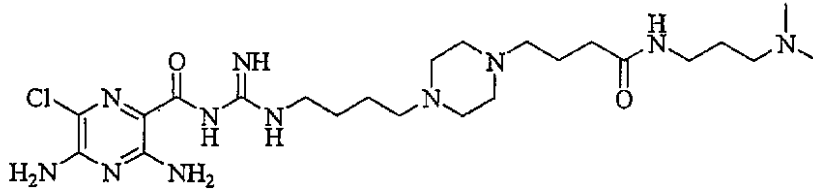
10

20

30

40

【化 3 0】



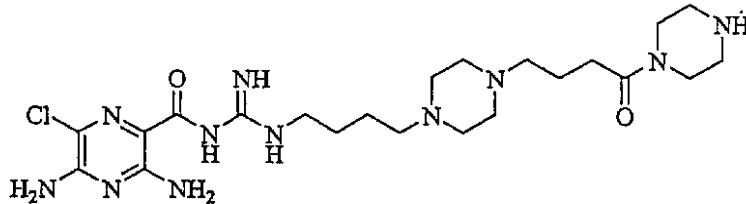
により表される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7 8】

下記式：

10

【化 3 1】



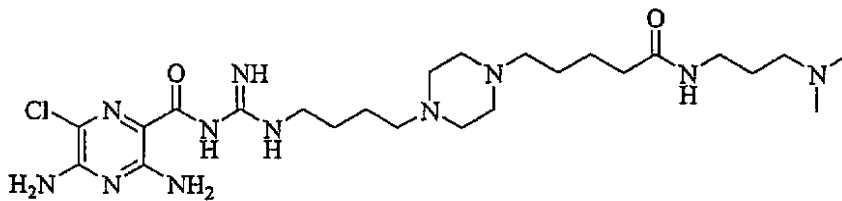
により表される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 7 9】

下記式：

20

【化 3 2】



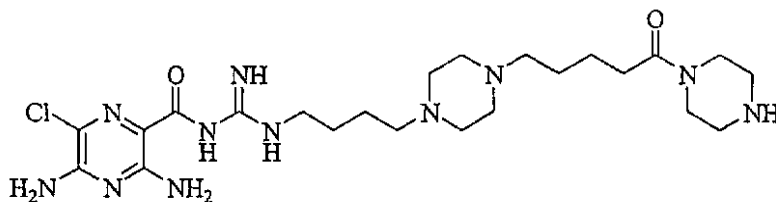
により表される、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8 0】

下記式：

30

【化 3 3】



により表される、請求項 1 記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナトリウムチャンネル遮断薬に関する。本発明はまた、これら本発明のナトリウムチャンネル遮断薬を用いる種々の治療方法を含む。

【背景技術】

【0002】

環境と身体との間の境界面における粘膜表面は、多くの「先天的防御」、すなわち、防御機構を導き出している。このような先天的防御の主要形態は、液体によりこれらの表面

40

50

を清浄にすることである。典型的には、粘膜表面の液体層の量は、往々にして水（及びカチオンカウンターイオン）と結合したアニオン（ Cl^- 及び/又は HCO_3^- ）分泌を反映している上皮液体分泌と、往々にして水及びカウンターアニオン（ Cl^- 及び/又は HCO_3^- ）と結合した Na^+ 吸収を反映している上皮液体吸収とのバランスを反映している。粘膜表面の多くの疾患は、分泌（少なすぎる）と吸収（相対的に多すぎる）との間の不均衡により生じる、これらの粘膜表面の保護的液体が少なすぎることによって引き起される。これらの粘膜機能不全を特徴とする不完全な塩輸送プロセスが、粘膜表面の上皮層に存在する。

【0003】

粘膜表面の保護的液体層を補給する1つの試みは、 Na^+ チャネル及び液体吸収を遮断することによりその系を「再均衡化」させることである。 Na^+ 及び液体吸収の律速段階を媒介する上皮タンパク質は、上皮性 Na^+ チャネル（ENaC）である。ENaCは、上皮の先端表面、すなわち、粘膜表面-環境境界面に配置されている。従って、ENaCに媒介される Na^+ 及び液体吸収を阻害するために、アミロライドクラス（ENaCの細胞外ドメインから遮断する）のENaC遮断薬が、治療的有用性を達成するために、粘膜表面にデリバリーされなければならない。重要なことには、この部位で維持されなければならない。本発明は、粘膜表面上の液体が少なすぎることを特徴とする疾患、並びにこれらの疾患の治療に必要な、高い効力、低い粘膜吸収、及びENaCからの緩徐な解離（「非結合」又は脱離）を示すようにデザインされた「局所的」ナトリウムチャネル遮断薬を記載する。

【0004】

慢性気管支炎（CB）の最もよく見られる致死性遺伝性形態である嚢胞性線維症（CF）を含む慢性気管支炎（CB）は、通常は、肺からの粘液を清浄化する身体的機能不全を反映する疾患であり、最終的には慢性的気道感染を引き起こす。正常な肺においては、慢性的肺内気道感染（慢性気管支炎）に対する主要な防御は、気管支気道表面からの粘液の連続的クリアランスにより媒介される。健康状態においてはこの機能により、潜在的に有害な毒素及び病原体が効果的に肺から除去される。最近のデータは、CB及びCFの双方における初期問題、すなわち「基本的欠損」は、気道表面からの粘液清浄化の機能不全であることを示している。粘液清浄化の機能不全は、気道表面の液体量とムチン量との間の不均衡を反映している。この「気道表面の液体」（ASL）は、血漿（すなわち、等張性）と同様の比率の塩と水とから主として構成されている。ムチン高分子類は、吸入された細菌を通常は捕捉し、「線毛周囲（periciliary）の液体」（PCL）と呼ばれる水様の低粘性溶液中にたたき出す線毛作用を経て肺から輸送される、十分に規定された「粘液層」に組織化される。疾患状態においては、気道表面のASLとしての粘液量における不均衡がある。このことは、粘液濃縮を導くASLにおける相対的減少、PCLの潤滑活性減少、及び線毛活動による粘液の口腔への清浄化機能不全をもたらす。肺からの粘液の機械的クリアランスの減少により、気道表面に接着した粘液の慢性的細菌コロニー化が導かれる。これは、細菌の慢性的保持であり、局所的抗菌物質が慢性的基盤（basis）上の粘液捕捉細菌を殺す機能の不全であり、その結果として、このタイプの表面感染に対する身体の慢性的炎症反応であり、これによりCB及びCFの症候群が導かれる。

【0005】

現在、米国における罹患人口としては、1200万人の患者が慢性気管支炎の後天的（主としてタバコ煙曝露から）形態を有し、ほぼ3万人の患者が遺伝的形態の嚢胞性線維症を有する。ほぼ等しい数の双方の人口がヨーロッパに存在する。アジアにおいては、CFは少数ではあるが、CBの発生率が高く、世界の他の地域と同様に増加しつつある。

【0006】

現在、これらの疾患を引き起こす基本的障害のレベルで、CB及びCFを特異的に治療する製品に対する医療的必要性は大きい、未だかなえられていない。慢性気管支炎及び嚢胞性線維症に関する現在の療法は、これらの疾患の症状及び/又は後期作用を治療することに焦点を当てている。従って、慢性気管支炎に関しては、 β_2 -アゴニスト類、吸入ステロイド類、抗コリン剤、経口テオフィリン及びホスホジエステラーゼ阻害剤が開発されている全てである。しかしながら、これらの薬物のいずれも、肺からの粘液清浄化機能不全の

10

20

30

40

50

基本的問題を有効に治療していない。同様に、嚢胞性線維症においても、薬剤の同じスペクトルが用いられている。これらの戦略は、接着粘液塊（mass）において増殖する細菌を殺そうとして不首尾に終わった好中球により肺内に付着したDNAのCF肺を清浄化するためにデザインされたごく最近の戦略（「Pulmozyme」；Genentech）により、また細菌の接着粘液プラークを除去するために肺自体の死滅機構（killing mechanism）を増強するためにデザインされた吸入抗生物質（「TOBI」）の使用を介して、補完されている。身体の一般的原理として、初期病巣が治療されなければ、この場合、粘液滞留／閉塞、細菌感染が慢性的になり、抗菌療法に対する耐性が増してくる。従って、CB及びCF双方の肺疾患に対して未だかなえられていない治療上必要な主なものは、気道粘液に再水分補給（すなわち、ASL容量の回復／拡大）し、肺から細菌とともにそのクリアランスを促進する有効な手段である。

10

【0007】

米国特許第6,264,975号において、R.C. Boucherは、粘膜表面に水分補給するためのピラジノイルグアニジンナトリウムチャンネル遮断薬の使用を記載している。周知の利尿薬のアミロライド、ベンザミル、及びフェナミルにより代表されるこれらの化合物は、有効である。しかしながら、これらの化合物は、（1）比較的効力が低い（肺に吸入できる薬物量が限定されていることから、これは重要なことである）；（2）急速に吸収される（粘膜表面上の薬物半減期を限定する）；（3）ENaCから自由に解離し得る、という重大な不利益を有する。これらの周知の利尿薬において具体化されるこれらの不利益の全てが合わさって、粘液表面に水分補給するという治療的有用性を得るには不十分な効力及び／又は有効半減期を粘液表面で有する化合物がもたらされる。

20

【特許文献1】米国特許第6264975号明細書

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

必要とされるものが、CB／CF患者の肺からの粘液クリアランスを回復させる点で有効な薬物であることは明らかである。これらの新規療法の価値は、CF及びCB双方の集団での生活の質及び寿命の改善に反映されるであろう。

【0009】

身体内及び身体上の他の粘膜表面は、それらの表面上の保護的表面液体の正常な生理機能においてわずかな違いを示すが、疾患の病態生理学は、共通の主題、すなわち保護的表面液体が少なすぎることを反映している。例えば、口腔乾燥症（口内乾燥）においては、口腔からの連続的 Na^+ （ENaC）輸送媒介液体吸収にもかかわらず、液体を分泌する耳下腺舌下腺及び顎下腺の機能不全により口腔の液体が枯渇する。同様に、乾性角結膜炎（ドライアイ）は、結合（conjunctival）表面上の連続的 Na^+ 依存性液体吸収にもかかわらず、液体を分泌する涙腺の機能不全により引き起される。鼻副鼻腔炎においては、CBでのようにムチン分泌と相対的ASL枯渇との間に不均衡がある。最後に、胃腸管において、末端回腸における Na^+ （及び液体）吸収増加と組み合わせられた近位小腸における Cl^- （及び液体）の分泌不全は、遠位腸閉塞症候群（DIOS）を導く。高齢の患者においては、下行結腸における過剰の Na^+ （及び容量）吸収が、便秘及び憩室炎を引き起こす。

30

40

【0010】

5千万人のアメリカ人及び世界中の他の地域の数億人の人々が、高血圧を患っており、それに引き続く後遺症として、うっ血性心不全となり、死亡率の増加に至る。これは、西欧世界の主要な死因であり、これらの疾患を治療するための新規な医薬品が必要である。従って、さらに、本発明のいくつかの新規ナトリウムチャンネル遮断薬を、腎臓を標的とするようにデザインでき、そのままこれらを、高血圧、うっ血性心不全（CHF）及び他の心血管疾患の治療用利尿薬として使用してよい。これらの新規薬剤は、単独で、又はベータ-遮断薬、ACE阻害剤、HMGCoAレダクターゼ阻害剤、カルシウムチャンネル遮断薬及び他の心血管剤と併用して使用してよい。

【課題を解決するための手段】

50

【0011】

本発明の目的は、公知化合物と比較して、より効力があり、及び/又は粘膜表面からの吸収がより遅く、及び/又は可逆性が低い化合物を提供することである。

【0012】

本発明の別の側面は、アミロライド (amilorde)、ベンザミル、及びフェナミルなどの化合物と比較して、より効力があり、及び/又は吸収がより遅く、及び/又は低い可逆性を示す式(1)の化合物を提供することである。従って、式(1)の化合物は、公知化合物と比較して、粘膜表面上の長期にわたる薬力学的半減期を提供する。

【0013】

本発明の別の側面は、噴霧器、スプレー (spay)、ミスト又は液滴 (droplet) などの適した手段により患者の粘膜表面に都合よく投与され得るように、水溶液、特に0.12~0.9%食塩水により溶けやすい式(1)の化合物を提供することである。従って、式(1)の化合物は、式(1)の化合物に含まれる追加のプロトン化可能な (proanatable) 窒素を欠く公知化合物と比較して、水溶液により溶けやすい。

【0014】

本発明の別の目的は、(1)公知化合物と比較して、粘膜表面、特に気道表面からの吸収がより遅く；(2)粘膜表面に投与された後、粘膜表面から吸収された場合に、投与された親化合物と比較して、ナトリウムチャンネルを遮断する有効性が低減されたその代謝誘導体に *in vivo*において変換される、式(1)の化合物を提供することである。

【0015】

本発明の別の目的は、アミロライド、ベンザミル、及びフェナミルなどの化合物と比較して、より効力があり、及び/又は吸収がより遅く、及び/又は低い可逆性を示す式(1)の化合物を提供することである。従って、式(1)の化合物は、前記化合物と比較して、粘膜表面上の長期にわたる薬力学的半減期を提供する。

【0016】

本発明の別の目的は、心血管疾患の治療に使用するための、腎臓を標的とする式(1)の化合物を提供することである。

【0017】

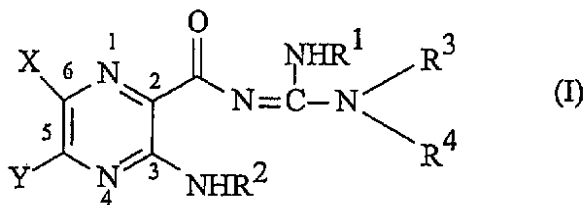
本発明の別の目的は、上記特性を利用する治療方法を提供することである。

【0018】

本発明の目的は、下記式(1)により表されるピラジノイルグアニジン化合物のクラスにより達成されてよい：

【0019】

【化1】



式中、

- Xは、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、非置換若しくは置換フェニル、低級アルキル-チオ、フェニル-低級アルキル-チオ、低級アルキル-スルホニル、又はフェニル-低級アルキル-スルホニルであり；
- Yは、水素、ヒドロキシル、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルキル-チオ、ハロゲン、低級アルキル、非置換若しくは置換単核アリール、又は-N(R²)₂であり；
- R¹は、水素又は低級アルキルであり；
- R²の各々は、独立して、-R⁷、-(CH₂)_m-OR⁸、-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、

10

20

30

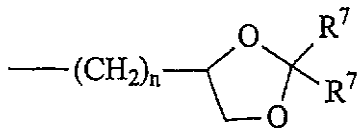
40

50

- (CH₂)_n - C(=O)NR⁷R¹⁰、 - (CH₂)_n - Z_g - R⁷、 - (CH₂)_m - NR¹⁰ - CH₂(CHOR⁸) (CHOR⁸)_n - CH₂OR⁸、 - (CH₂)_n - CO₂R⁷、又は

【0020】

【化2】



10

であり、

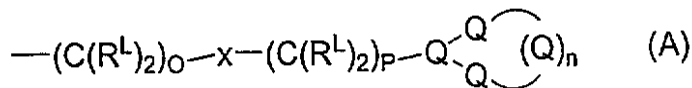
[式中、2つの -CH₂OR⁸基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、R⁸基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキサランを形成してもよい];

- R³及びR⁴は、各々独立して、水素、式(A)により表される基、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、フェニル-低級アルキル、(ハロフェニル)-低級アルキル、低級-(アルキルフェニルアルキル)、低級(アルコキシフェニル)-低級アルキル、ナフチル-低級アルキル、又はピリジル-低級アルキルであるが、ただし、R³及びR⁴の少なくとも1つは、下記式(A):

【0021】

【化3】

20



により表される基である:

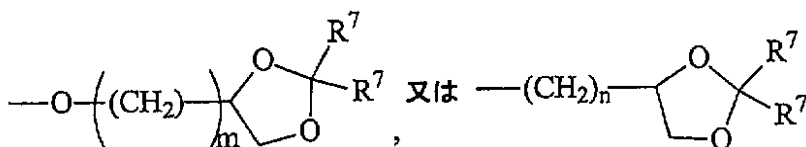
式中、

- R^Lの各々は、独立して、-R⁷、-(CH₂)_n-OR⁸、-O-(CH₂)_m-OR⁸、-(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-(Z)_g-R⁷、-O-(CH₂)_m-(Z)_g-R⁷、-(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂)_n-CO₂R⁷、-O-(CH₂)_m-CO₂R⁷、-OSO₃H、-O-グルクロニド、-O-グルコース、

【0022】

【化4】

40



であり、

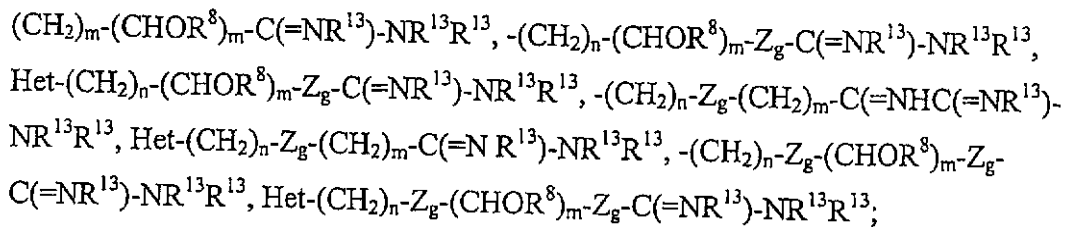
{式中、2つの -CH₂OR⁸基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、R⁸基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキサランを形成してもよい};

各連続鎖におけるo及びpの合計が、1~10であるという条件で、

- oの各々は、独立して、0~10の整数であり;

50

- p の各々は、 $0 \sim 10$ の整数であり；
 - x の各々は、独立して、 0 、 NR^{10} 、 $C(=O)$ 、 $CHOH$ 、 $C(=N - R^{10})$ 、 $CHNR^7R^{10}$ であるか、又は単結合を表し；
 - R^5 の各々は、独立して、
- 【 0 0 2 3 】



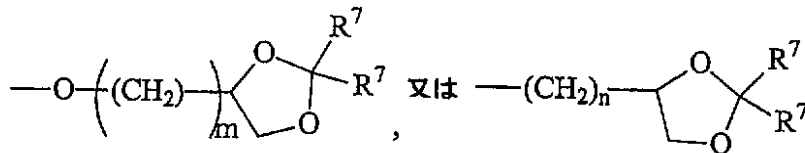
であり、

{式中、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が、互いに関して1,2 - 位又は1,3 - 位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ - 又はジ - 置換1,3 - ジオキサン又は1,3 - ジオキソランを形成してもよい};

- R^6 の各々は、独立して、 $-\text{R}^5$ 、 $-\text{R}^7$ 、 $-\text{OR}^8$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{R}^8$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_m-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{10}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-(\text{Z})_g-\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-(\text{Z})_g-\text{R}^7$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{10}-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)(\text{CHOR}^8)_n-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{O}-(\text{CH}_2)_m-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{OSO}_3\text{H}$ 、 $-\text{O}-$ グルクロニド、 $-\text{O}-$ グルコース、

【0024】

【化6】



であり、

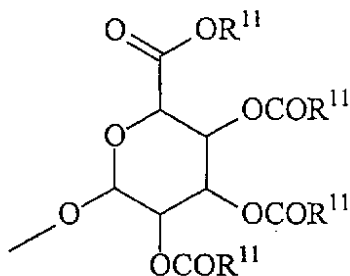
{式中、2つの R^6 が、 $-\text{OR}^{11}$ であり、フェニル環上に互いに隣接して位置する場合には、2つの R^6 のアルキル部分を共に結合して、メチレンジオキシ基を形成してもよく、かつ
 式中、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が、互いに関して1,2 - 位又は1,3 - 位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ - 又はジ - 置換1,3 - ジオキサン又は1,3 - ジオキソランを形成してもよい};

- R^7 の各々は、独立して、水素、低級アルキル、フェニル、置換フェニル、又は $-\text{CH}_2(\text{CHOR}^8)_m-\text{R}^{10}$ であり;

- R^8 の各々は、独立して、水素、低級アルキル、 $-\text{C}(=\text{O})-\text{R}^{11}$ 、グルクロニド、2 - テトラヒドロピラニル、又は

【0025】

【化7】



であり;

- R^9 の各々は、独立して、 $-\text{CO}_2\text{R}^7$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^7)_2$ 、 $-\text{SO}_2\text{CH}_3$ 、又は $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^7$ であり

;

- R^{10} の各々は、独立して、 $-H$ 、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、
又は $-(CH_2)_m-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり；

- Z の各々は、独立して、 $CHOH$ 、 $C(=O)$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $CHNR^7R^{10}$ 、 $C=NR^{10}$ 、又は NR^{10}
であり；

- R^{11} の各々は、独立して、低級アルキルであり；

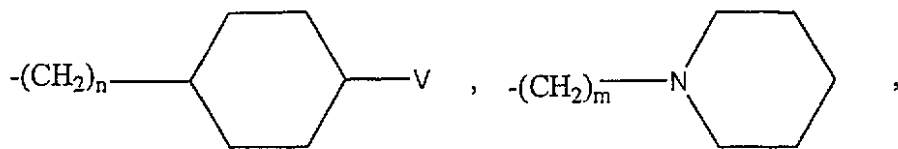
- R^{12} の各々は、独立して、 $-SO_2CH_3$ 、 $-CO_2R^7$ 、 $-C(=O)NR^7R^9$ 、 $-C(=O)R^7$ 、又は
 $-CH_2-(CHOH)_n-CH_2OH$ であり；

- R^{13} の各々は、独立して、 R^7 、 R^{10} 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^7$ 、 $-(C$
 $H_2)_m-N^+R^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}R^{10}$
、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mN^+R^{11}R^{11}R^{11}$ 、

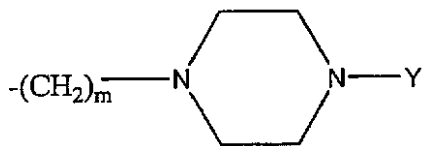
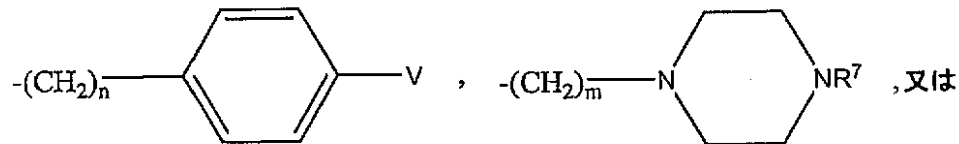
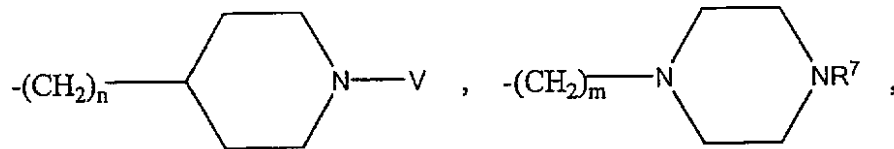
10

【 0 0 2 6 】

【 化 8 】



20



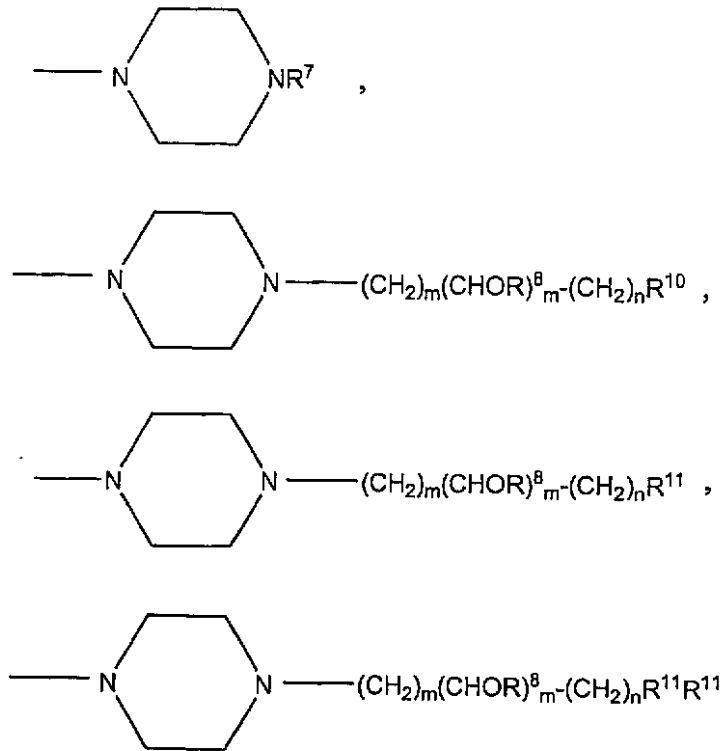
30

であるが、ただし、少なくとも1つの R^{13} が、水素、 R^7 、又は R^{10} 以外の基でなければなら
ず；

さらに、 $NR^{13}R^{13}$ は、下記式：

【 0 0 2 7 】

【化9】



の1つを含む環を形成するために、それ自身で結合されることができ；

- Hetの各々は、独立して、 $-NR^7$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-O-$ 、 $-SO_2NH$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NR^7CO-$ 、又は $-CONR^7-$ であり；
- gの各々は、独立して、1~6の整数であり；
- mの各々は、独立して、1~7の整数であり；
- nの各々は、独立して、0~7の整数であり；
- Qの各々は、独立して、 $-CHR^5$ 、 $-CHR^6$ 、 $-NR^5$ 、 $-NR^7$ 、 $-NR^{10}$ 、 $-NR^{13}$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、又は $-SO_2-$ であり、

{式中、環上の多くて3つのQはヘテロ原子を含み、少なくとも1つのQは、 $-CR^5R^6$ 又は $-NR^5$ でなければならない}；

- Vの各々は、独立して、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_m-N^+R^{11}R^{11}R^{11}$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{10}R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_mNR^7R^7$ 、 $-(CH_2)_n-(CHOR^8)_m-(CH_2)_m-N^+R^{11}R^{11}R^{11}$ であるが、ただし、Vが窒素原子に直接結合している場合には、Vはまた、独立して、 R^7 、 R^{10} 、又は $(R^{11})_2$ であることもでき；

- 上記化合物のいずれについても、2つの $-CH_2OR^8$ 基が、互いに関して1,2-位又は1,3-位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ-又はジ-置換1,3-ジオキサン又は1,3-ジオキサランを形成してもよく；

- 上記化合物のいずれも、医薬として許容可能なその塩であることができ、かつ上記化合物は、全ての鏡像異性体、ジアステレオマー、及びそのラセミ混合物を包含する。

【0028】

好ましい実施態様において、 $-(CH_2)_n-Z_g-C(=NH)-NR^{13}R^{13}$ の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0029】

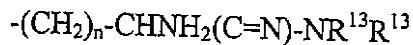
10

20

30

40

【化10】



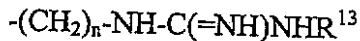
である。

【0030】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_m - NH - C(=NH) - NR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0031】

【化11】



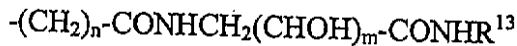
である。

【0032】

別の好ましい実施態様において、- (CH₂)_n - Z_g - (CHOR⁸)_m - Z_g - CONR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0033】

【化12】



である。

【0034】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_n - Z_g - (CHOR⁸)_m - Z_g - CONR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0035】

【化13】



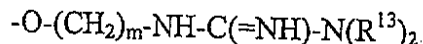
である。

【0036】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_m - Z_g - C(=NH) - NR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0037】

【化14】



である。

【0038】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_m - Z_g - CONR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0039】

【化15】



である。

【0040】

別の好ましい実施態様において、R⁵の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0041】

10

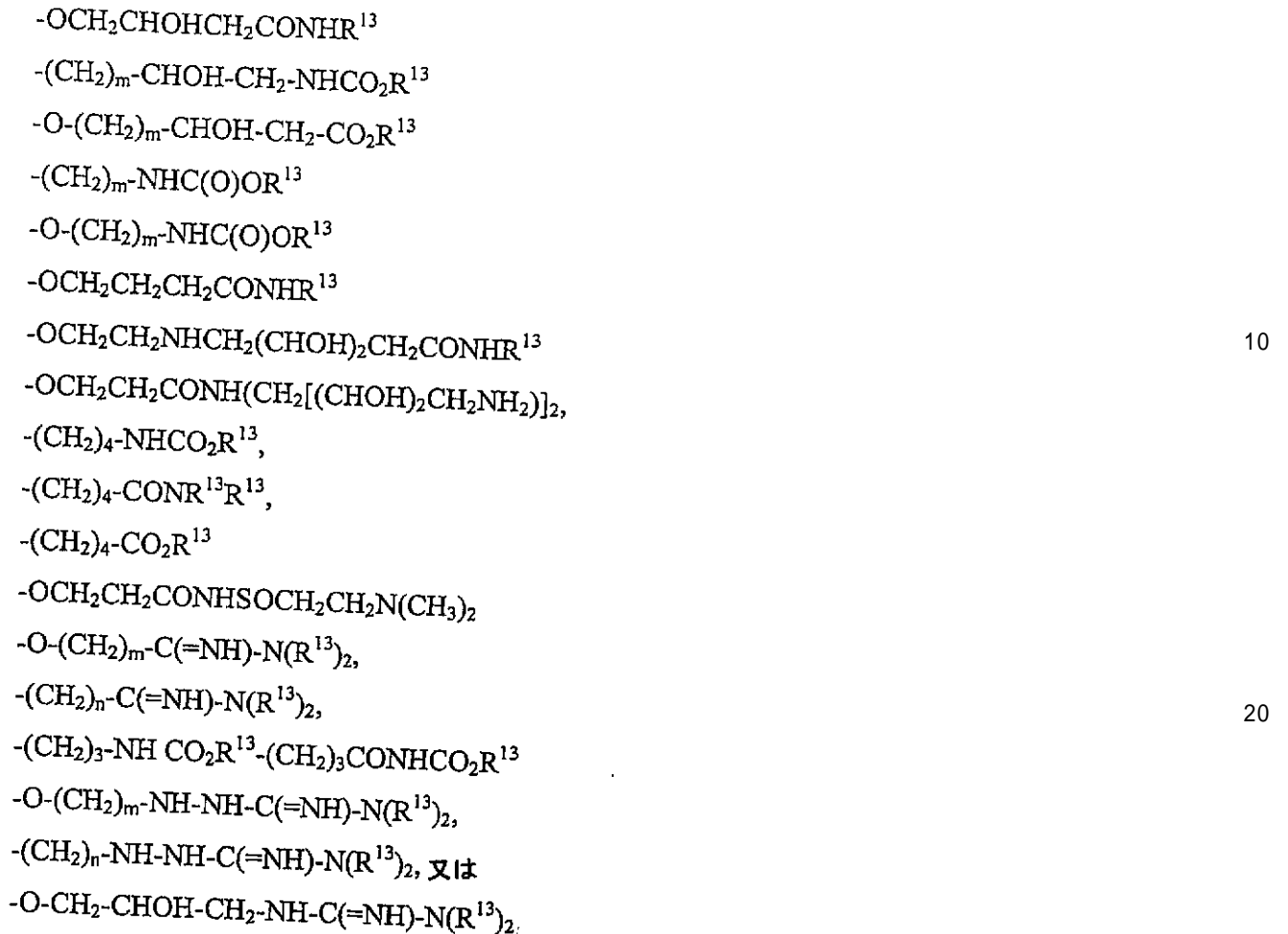
20

30

40

【化 1 6】

- O-CH₂CHOHCH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CHOHCH₂CO₂R¹³ OCH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂NHCOR¹³
- CH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂CONR¹³R¹³ O-(CH₂)_m-CO₂R¹³
- (CH₂)_m-CO₂R¹³ 10
- OCH₂CH₂CO₂R¹³
- OCH₂CO₂R¹³
- O-(CH₂)_m-NH-C(=NH)-N R¹³)₂,
- (CH₂)_n-NH-C(=NH)-N(R¹³)₂,
- NHCH₂(CHOH)₂-CCONR¹³R¹³
- OCH₂CO₂R¹³
- NHCO₂(CH₂)₂CONR¹³R¹³
- (CH₂)_m-NH-C(=O)-OR¹³ 20
- O-(CH₂)_m-NH-C(=O)-OR¹³,
- (CH₂)_n-NH-C(=O)-R¹³,
- O-(CH₂)_m-NH-C(=O)-R¹³,
- O-CH₂C(=ONR¹³R¹³)
- CH₂NCO₂R¹³
- NHCO₂R¹³
- OCH₂CH₂CH₂CH₂CONR¹³R¹³ 30
- SO₂CH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂CHOHCH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂NHCO₂R¹³
- NH-C(=NH₂)-NR¹³R¹³
- OCH₂-(α-CHOH)₂-CONR¹³R¹³



10

20

30

40

50

である。

【0042】

本発明はまた、上記化合物を含む医薬組成物を提供する。

【0043】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、対象の粘膜表面に投与することを含む、粘膜表面の水分補給を促進する方法を提供する。

【0044】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の粘膜面に局所投与することを含む、粘膜防御を回復する方法を提供する。

【0045】

本発明はまた、ナトリウムチャネルを式(1)により表される化合物の有効量と接触させることを含む、ENaCを遮断する方法を提供する。

【0046】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、対象の粘膜表面に投与することを含む、粘膜表面における粘液クリアランスを促進する方法を提供する。

【0047】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性気管支炎を治療する方法を提供する。

【0048】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、嚢胞性線維症を治療する方法を提供する。

【0049】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、鼻副鼻腔炎を治療する方法を提供する。

【0050】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の鼻腔に投与することを含む、鼻腔乾燥(nasal dehydration)を治療する方法を提供する。

【0051】

特定の実施態様において、前記鼻腔乾燥は、乾燥酸素を対象に投与することによって引き起こされる。

【0052】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、静脈洞炎を治療する方法を提供する。

【0053】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、肺炎を治療する方法を提供する。

10

【0054】

本発明はまた、式(1)により表される有効な化合物を、人工呼吸器を用いている対象に投与することを含む、人工呼吸器誘導肺炎を予防する方法を提供する。

【0055】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、喘息を治療する方法を提供する。

【0056】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、原発性線毛運動障害を治療する方法を提供する。

20

【0057】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、中耳炎を治療する方法を提供する。

【0058】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、診断目的で痰を誘発する方法を提供する。

【0059】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性閉塞性肺疾患を治療する方法を提供する。

30

【0060】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、気腫を治療する方法を提供する。

【0061】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の眼に投与することを含む、ドライアイを治療する方法を提供する。

【0062】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、対象の眼に投与することを含む、眼の水分補給を促進する方法を提供する。

【0063】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、対象の眼に投与することを含む、角膜の水分補給を促進する方法を提供する。

40

【0064】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、シェーグレン症候群を治療する方法を提供する。

【0065】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の腔管に投与することを含む、腔乾燥を治療する方法を提供する。

【0066】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の皮

50

膚に投与することを含む、乾燥皮膚を治療する方法を提供する。

【0067】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象の口腔に投与することを含む、口内乾燥(口腔乾燥症)を治療する方法を提供する。

【0068】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、遠位腸閉塞症候群を治療する方法を提供する。

【0069】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、食道炎を治療する方法を提供する。

10

【0070】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、便秘を治療する方法を提供する。この方法の一実施態様において、前記化合物は、経口で、又は坐薬若しくは浣腸を介して投与される。

【0071】

本発明はまた、式(1)により表される化合物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、慢性憩室炎を治療する方法を提供する。

【0072】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、高血圧を治療する方法を提供する。

20

【0073】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、血圧を低下させる方法を提供する。

【0074】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、浮腫を治療する方法を提供する。

【0075】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、利尿を促進する方法を提供する。

【0076】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、ナトリウム利尿を促進する方法を提供する。

30

【0077】

本発明はまた、式(1)により表される化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む、塩排泄を促進する方法を提供する。

【0078】

[発明の詳細な説明]

本発明は、アミロライド、ベンザミル、及びフェナミルなどの化合物と比較して、式(1)の化合物が、より効力があり、及び/又は粘膜表面、特に気道表面からの吸収がより遅く、及び/又はENaCとの相互作用の低い可逆性を示すという発見に基づいている。従って、式(1)の化合物は、これらの化合物と比較して、粘膜表面上により長い半減期を有する。

40

【0079】

本発明はまた、式(1)により包含されるある種の化合物が、投与後に粘膜表面から吸収された後、投与された親化合物と比較して、ナトリウムチャンネルを遮断する有効性が低減されたその代謝誘導体にin vivoで変換されるという発見に基づいている。この重要な特性は、前記化合物が、レシピエントの体内、例えば腎臓において、標的とされない位置に配置されているナトリウムチャンネルを遮断することにより所望しない副作用を引き起こす傾向をより低下させることを意味する。

【0080】

50

本発明はまた、式(1)により包含されるある種の化合物が、噴霧器、スプレー、ミスト又は液滴などの適した手段により患者の粘膜表面に都合よく投与され得るように、水溶液、特に0.12~0.9%食塩水により溶けやすいという発見に基づいている。従って、式(1)の化合物は、追加のプロトン化可能な(protonateable)窒素を欠く公知化合物と比較して、水溶液により溶けやすい。

【0081】

式(1)により表される化合物において、Xは、水素、ハロゲン、トリフルオロメチル、低級アルキル、低級シクロアルキル、非置換若しくは置換フェニル、低級アルキル-チオ、フェニル-低級アルキル-チオ、低級アルキル-スルホニル、又はフェニル-低級アルキル-スルホニルであってよい。ハロゲンが好ましい。

10

【0082】

ハロゲンの例には、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素が含まれる。塩素及び臭素は好ましいハロゲンである。塩素が特に好ましい。この記載は、本開示を通して用いられる「ハロゲン」という用語に適用可能である。

【0083】

本明細書で用いられる「低級アルキル」という用語は、8個未満の炭素原子を有するアルキル基を意味する。この範囲には、炭素原子の全ての具体的な値及びその間の部分範囲が含まれ、例えば、1、2、3、4、5、6、及び7個の炭素原子である。「アルキル」という用語は、このような基、例えば、直鎖、分枝鎖、及び環式アルキル基の全てのタイプを包含する。この記載は、本開示を通して用いられる「低級アルキル」という用語に適用可能である。適切な低級アルキルの例には、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチルなどが含まれる。

20

【0084】

フェニル基に対する置換基には、ハロゲンが含まれる。特に好ましいハロゲン置換基は、塩素及び臭素である。

【0085】

Yは、水素、ヒドロキシル、メルカプト、低級アルコキシ、低級アルキル-チオ、ハロゲン、低級アルキル、低級シクロアルキル、単核アリアル、又は $-N(R^2)_2$ であってよい。低級アルコキシ基のアルキル部分は、上記と同じものである。単核アリアルの場合には、フェニル基が含まれる。フェニル基は、上記のとおり非置換であっても、又は置換されていてもよい。Yの好ましいアイデンティティは $-N(R^2)_2$ である。R²の各々が水素であるような化合物が特に好ましい。

30

【0086】

R¹は、水素又は低級アルキルであってよい。R¹には、水素が好ましい。

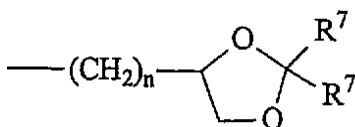
【0087】

R²の各々は、独立して、 $-R^7$ 、 $-(CH_2)_m-OR^8$ 、 $-(CH_2)_m-NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-R^8$ 、 $-(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-C(=O)NR^7R^{10}$ 、 $-(CH_2)_n-Z_g-R^7$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{10}-CH_2(CHOR^8)(CHOR^8)_n-CH_2OR^8$ 、 $-(CH_2)_n-CO_2R^7$ 、又は

40

【0088】

【化17】



であってよい。

【0089】

R²には、水素及び低級アルキル、特にC₁~C₃アルキルが好ましい。水素が特に好ましい。

50

【0090】

R³及びR⁴は、独立して、水素、式(A)により表される基、低級アルキル、ヒドロキシ低級アルキル、フェニル、フェニル-低級アルキル、(ハロフェニル)-低級アルキル、低級-(アルキルフェニルアルキル)、低級(アルコキシフェニル)-低級アルキル、ナフチル-低級アルキル、又はピリジル-低級アルキルであってよいが、ただし、R³及びR⁴の少なくとも1つは、式(A)により表される基である。

【0091】

好ましい化合物は、R³及びR⁴の1つが水素であり、他方が式(A)により表されるものである。

【0092】

式(A)において、-(C(R^L)₂)_o-x-(C(R^L)₂)_p-部分は、芳香族環に結合したアルキレン基を定義する。鎖中のo及びpの合計が1~10であるという条件で、変数o及びpの各々は、0~10の整数であってよい。従って、o及びpの各々は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10であってよい。好ましくは、o及びpの合計は2~6である。特に好ましい実施態様において、o及びpの合計は4である。

10

【0093】

アルキレン鎖中の連結基xは、独立して、O、NR¹⁰、C(=O)、CHOH、C(=N-R¹⁰)、CHNR⁷R¹⁰であってよく、又は単結合を表す；

【0094】

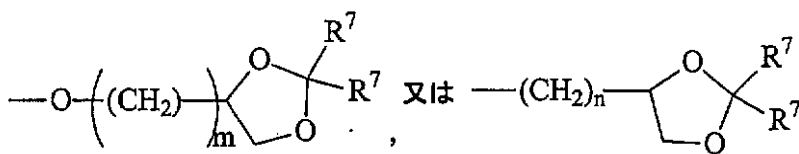
従って、xが単結合を表す場合には、環に結合されたアルキレン鎖は、o+pの合計が1~10である式-(C(R^L)₂)_{o+p}-により表される。R^Lの各々は、独立して、-R⁷、-(CH₂)_n-OR⁸、-O-(CH₂)_m-OR⁸、-(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-(Z)_g-R⁷、-O-(CH₂)_m-(Z)_g-R⁷、-(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂)_n-CO₂R⁷、-O-(CH₂)_m-CO₂R⁷、-OSO₃H、-O-グルクロニド、-O-グルコース、

20

【0095】

【化18】

30



であってよい。

【0096】

好ましいR^L基には、-H、-OH、-N(R⁷)₂が含まれ、ここで、特に、R⁷の各々は水素である。

40

【0097】

式(A)におけるアルキレン鎖において、炭素原子に結合した1つのR^L基が水素以外である場合には、その炭素原子に結合した他のR^Lが水素、すなわち、式-CHR^L-であることが好ましい。また、アルキレン鎖において多くて2つのR^L基が水素以外であり、ここで、前記鎖における他のR^L基が水素であることが好ましい。アルキレン鎖において1つだけのR^L基が水素以外であり、ここで、前記鎖における他のR^L基が水素であることがさらに好ましい。これらの実施態様において、xが単結合を表すことが好ましい。

【0098】

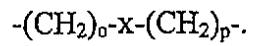
本発明の別の特定の態様において、アルキレン鎖におけるR^L基の全てが水素である

50

。これらの実施態様において、アルキレン鎖は、下記式：

【 0 0 9 9 】

【 化 1 9 】

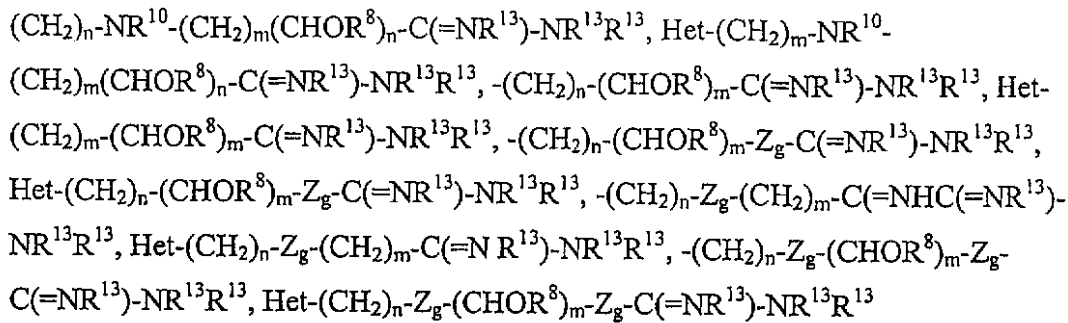


により表される。

【 0 1 0 0 】

式 (A) における環上には1つのR⁵が存在する。R⁵の各々は、独立して、以下であってよい：

【 0 1 0 1 】



10

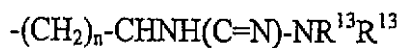
[ただし、2つの $-\text{CH}_2\text{OR}^8$ 基が、互いに関して1,2 - 位又は1,3 - 位にある場合には、 R^8 基を結合して、環式モノ - 又はジ - 置換1,3 - ジオキサン又は1,3 - ジオキソランを形成してもよい]。

【0102】

好ましい実施態様において、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$ の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0103】

【化21】



20

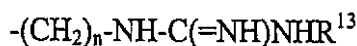
である。

【0104】

別の好ましい実施態様において、 $\text{Het-(CH}_2)_m\text{-NH-C(=NH)-NR}^{13}\text{R}^{13}$ の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0105】

【化22】



30

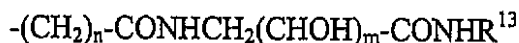
である。

【0106】

別の好ましい実施態様において、 $-(\text{CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$ の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0107】

【化23】



40

である。

【0108】

別の好ましい実施態様において、 $\text{Het-(CH}_2)_n\text{-Z}_g\text{-(CHOR}^8)_m\text{-Z}_g\text{-CONR}^{13}\text{R}^{13}$ の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【0109】

【化24】



である。

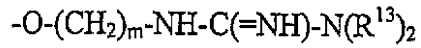
50

【 0 1 1 0 】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_m - Z_g - C(=NH) - NR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【 0 1 1 1 】

【 化 2 5 】



である。

【 0 1 1 2 】

別の好ましい実施態様において、Het - (CH₂)_m - Z_g - CONR¹³R¹³の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

【 0 1 1 3 】

【 化 2 6 】



である。

【 0 1 1 4 】

別の好ましい実施態様において、R⁵の各々は、上記構造の範囲内であり、独立して、

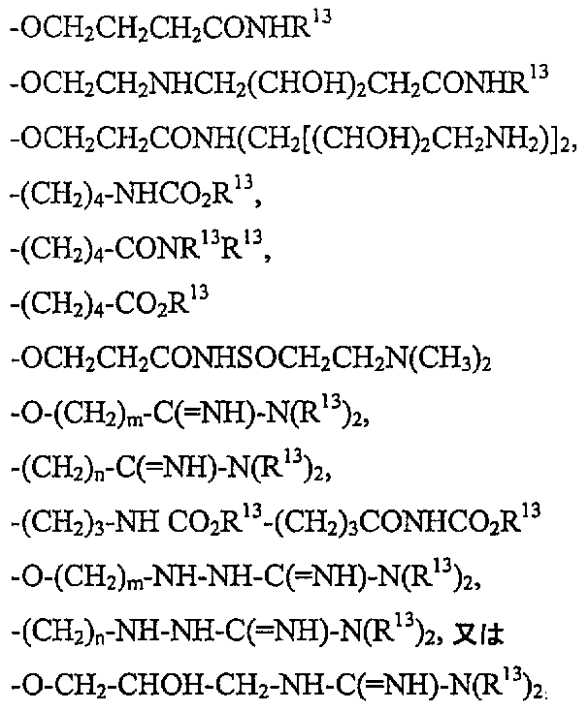
【 0 1 1 5 】

10

20

【化 2 7】

- O-CH₂CHOHCH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CHOHCH₂CO₂R¹³ OCH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂NHCOR¹³
- CH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂CONR¹³R¹³ O-(CH₂)_m-CO₂R¹³
- (CH₂)_m-CO₂R¹³ 10
- OCH₂CH₂CO₂R¹³
- OCH₂CO₂R¹³
- O-(CH₂)_m-NH-C(=NH)-N R¹³)₂,
- (CH₂)_n-NH-C(=NH)-N(R¹³)₂,
- NHCH₂(CHOH)₂-CONR¹³R¹³
- OCH₂CO₂R¹³
- NHSO₂(CH₂)₂CONR¹³R¹³ 20
- (CH₂)_m-NH-C(=O)-OR¹³
- O-(CH₂)_m-NH-C(=O)-OR¹³,
- (CH₂)_n-NH-C(=O)-R¹³,
- O-(CH₂)_m-NH-C(=O)-R¹³,
- O-CH₂C(=ONR¹³R¹³
- CH₂NCO₂R¹³
- NHCO₂R¹³
- OCH₂CH₂CH₂CH₂CONR¹³R¹³ 30
- SO₂CH₂CH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂CHOHCH₂CONR¹³R¹³
- OCH₂CH₂NHCO₂R¹³
- NH-C(=NH₂)-NR¹³R¹³
- OCH₂-(α-CHOH)₂-CONR¹³R¹³
- OCH₂CHOHCH₂CONHR¹³
- (CH₂)_m-CHOH-CH₂-NHCO₂R¹³ 40
- O-(CH₂)_m-CHOH-CH₂-CO₂R¹³
- (CH₂)_m-NHC(O)OR¹³
- O-(CH₂)_m-NHC(O)OR¹³



10

20

である。

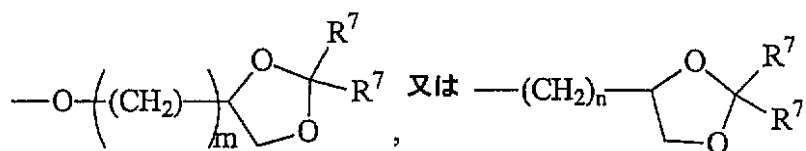
【 0 1 1 6 】

式 (A) における環上には4つのR⁶基が存在する。R⁶の各々は、各々独立して、-R⁷、-OR¹¹、-N(R⁷)₂、-(CH₂)_m-OR⁸、-O-(CH₂)_m-OR⁸、-(CH₂)_n-NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-O-(CH₂CH₂O)_m-R⁸、-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂CH₂O)_m-CH₂CH₂NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-C(=O)NR⁷R¹⁰、-O-(CH₂)_m-C(=O)NR⁷R¹⁰、-(CH₂)_n-(Z)_g-R⁷、-O-(CH₂)_m-(Z)_g-R⁷、-(CH₂)_n-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-O-(CH₂)_m-NR¹⁰-CH₂(CHOR⁸)(CHOR⁸)_n-CH₂OR⁸、-(CH₂)_n-CO₂R⁷、-O-(CH₂)_m-CO₂R⁷、-OSO₃H、-O-グルクロニド、-O-グルコース、又は

30

【 0 1 1 7 】

【 化 2 8 】



40

であってよい。

【 0 1 1 8 】

さらに、複数のR⁶基の1つが、上記のR⁶の広範な定義の範囲内にあるR⁵基の1つであり得る。

【 0 1 1 9 】

2つのR⁶が、-OR¹¹であり、かつフェニル環上に互いに隣接して位置する場合には、2つのR⁶基のアルキル部分は、メチレンジオキシ基、すなわち-O-CH₂-O-の基を形成するために共に結合されていてよい。

【 0 1 2 0 】

上述のとおり、R⁶は水素であってよい。従って、1つ、2つ、3つ、又は4つのR⁶基は、水

50

素以外であってよい。R⁶基のうち多くて3つは、水素以外であることが好ましい。

【0121】

gの各々は、独立して、1~6の整数である。従って、gの各々は、1、2、3、4、5、又は6であってよい。

【0122】

mの各々は、独立して、1~7の整数である。従って、mの各々は、1、2、3、4、5、6、又は7であってよい。

【0123】

nの各々は、独立して、0~7の整数である。従って、nの各々は、0、1、2、3、4、5、6、又は7であってよい。

10

【0124】

Qの各々は、独立して、-CHR⁵、-CHR⁶、-NR⁵、-NR⁷、-NR¹⁰、-NR¹³、-S-、-SO-、又は-SO₂-であり、式中、環上の多くて3つのQはヘテロ原子を含み、少なくとも1つのQは、-CR⁵R⁶又は-NR⁵でなければならない。

【0125】

従って、環上に1、2、又は3つの窒素原子が存在してよい。好ましくは、少なくとも2つのQは、窒素原子である。

【0126】

本発明の好ましい実施態様において、Yは、-NH₂である。

【0127】

別の好ましい実施態様において、R²は、水素である。

20

【0128】

別の好ましい実施態様において、R¹は、水素である。

【0129】

別の好ましい実施態様において、Xは、塩素である。

【0130】

別の好ましい実施態様において、R³は、水素である。

【0131】

別の好ましい実施態様において、R^Lは、水素である。

【0132】

別の好ましい実施態様において、oは、4である。

30

【0133】

別の好ましい実施態様において、pは、0である。

【0134】

別の好ましい実施態様において、o及びpの合計は、4である。

【0135】

別の好ましい実施態様において、xは、単結合を表す。

【0136】

別の好ましい実施態様において、R⁶は、水素である。

【0137】

別の好ましい実施態様において、少なくとも1つのQは、窒素原子である。

40

【0138】

別の好ましい実施態様において、いずれのQも窒素原子ではない。

【0139】

本発明の好ましい実施態様において：

Xは、ハロゲンであり；

Yは、-N(R⁷)₂であり；

R¹は、水素又はC₁~C₃アルキルであり；

R²は、-R⁷、-OR⁷、CH₂O⁷、又は-CO₂R⁷であり；

R³は、式(A)により表される基であり；かつ

50

R⁴は、水素、式(A)により表される基、又は低級アルキルである。

【0140】

本発明の別の好ましい実施態様において：

Xは、クロロ又はプロモであり；

Yは、-N(R⁷)₂であり；

R²は、水素又はC₁~C₃アルキルであり；

多くて3つのR⁶は、上記のとおり水素以外であり；

多くて3つのR¹は、上記のとおり水素以外であり；かつ

多くて2つのQは、窒素原子である。

【0141】

本発明の別の好ましい実施態様において：

Yは、-NH₂である。

【0142】

本発明の別の好ましい実施態様において：

R⁴は、水素であり；

多くて1つのR¹は、上記のとおり水素以外であり；

多くて2つのR⁶は、上記のとおり水素以外であり；

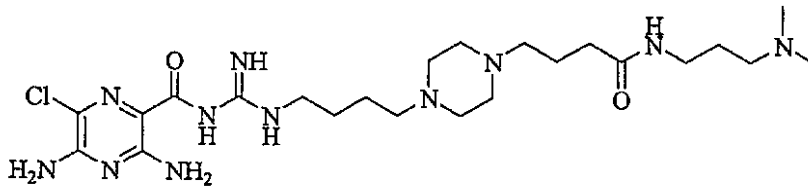
多くて1つのQは、窒素原子である。

【0143】

本発明の別の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、下記式：

【0144】

【化29】



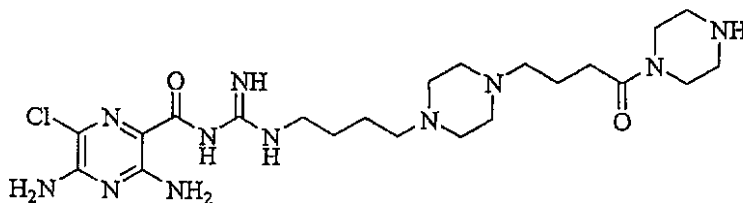
により表される。

【0145】

本発明の別の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、下記式：

【0146】

【化30】



により表される。

【0147】

本発明の別の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、下記式：

【0148】

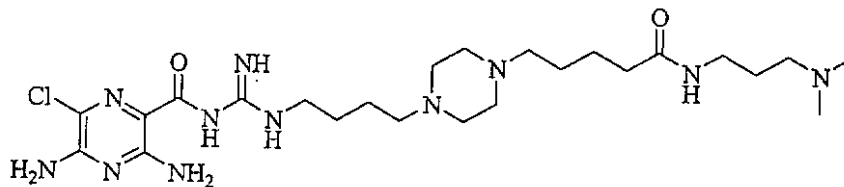
10

20

30

40

【化 3 1】



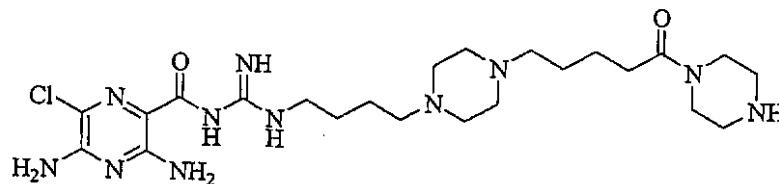
により表される。

【 0 1 4 9】

本発明の別の好ましい実施態様において、式(1)の化合物は、下記式：

【 0 1 5 0】

【化 3 2】



により表される。

【 0 1 5 1】

式(1)の化合物を遊離塩基として調製し、使用してよい。別法として、前記化合物を医薬として許容可能な塩として調製し、使用してよい。医薬として許容可能な塩は、親化合物の所望の生物学的活性を保持又は増強し、所望しない毒性学的作用を与えない塩である。このような塩の例としては、(a)無機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸などと形成される酸付加塩；(b)有機酸、例えば、酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、グルコン酸、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルミチン酸、アルギニン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、ポリガラクトロン酸、マロン酸、スルホサリチル酸、グリコール酸、2-ヒドロキシ-3-ナフトエート、パモエート、サリチル酸、ステアリン酸、フタル酸、マンデリン酸、乳酸などと形成される塩；及び(c)元素アニオン、例えば、塩素、臭素及びヨウ素から形成される塩である。

【 0 1 5 2】

式(1)の範囲内にある化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー、及びラセミ混合物は全て、本発明に包含されることに注意すべきである。このような鏡像異性体及びジアステレオマーの混合物は全て、本発明の範囲内にある。

【 0 1 5 3】

いずれの特定の理論にも限定されないが、式(1)の化合物は、in vivoでナトリウムチャンネル遮断薬として機能すると考えられる。粘膜表面に存在する上皮性ナトリウムチャンネルを遮断することにより、式(1)の化合物は、粘膜表面による水の吸収を低減する。この作用により、粘膜表面上の保護的液体の容量が増加し、そのシステムが再均衡化され、従って疾患が治療される。

【 0 1 5 4】

本発明はまた、上記の式(1)の化合物の特性を利用する治療法を提供する。従って、本発明の方法により治療され得る対象には、これに限定されないが、嚢胞性線維症、原発性線毛運動障害、慢性気管支炎、慢性閉塞性気道疾患の罹患患者、人工呼吸器をつけている患者、急性肺炎患者などが含まれる。前記活性化合物を患者の少なくとも1つの肺に投与し、ついでその患者から痰サンプルを誘発又は採取することにより患者から痰サンプル

10

20

30

40

50

を得るために、本発明を用いてよい。典型的には、本発明は、エアロゾル（液体又はドライパウダー）又は洗浄（lavage）を介して、呼吸粘膜表面に投与される。

【0155】

本発明の方法により治療され得る対象にはまた、補助酸素を経鼻的に投与されている患者（気道表面を乾燥させる傾向のある療法）；鼻気道表面に影響を及ぼすアレルギー疾患又はアレルギー応答（例えば、花粉、ダスト、動物の毛又は粒子、昆虫又は昆虫粒子などへのアレルギー応答）の罹患者；鼻気道表面の細菌感染、例えば、黄色ブドウ球菌感染などのブドウ球菌感染、ヘモフィルスインフルエンザ感染、肺炎連鎖球菌感染、緑膿菌感染などの罹患者；鼻気道表面に影響を及ぼす炎症性疾患の罹患者；又は静脈洞炎（1種以上の活性剤が、静脈洞内のうっ血した液体の排液を促進するのに有効な量を投与することにより、静脈洞内のうっ血した粘液分泌物の排液を促進するために投与される）若しくは複合鼻副鼻腔炎の罹患者が含まれる。本発明は、エアロゾル及び小滴（drop）を含む局所的デリバリーにより副鼻腔（rhino-sinal）表面に投与されてよい。

10

【0156】

本発明は、気道表面以外の粘膜表面に水分補給するために用いられてよい。このような他の粘膜表面には、胃腸表面、口腔表面、尿生殖器表面、眼球表面又は目の表面、内耳及び中耳が含まれる。例えば、本発明の活性化合物は、局部/局所、経口、又は経直腸を含む任意の適した手段により、有効量で投与されてよい。

【0157】

本発明の化合物はまた、心臓血管系に関する種々の機能の治療にも有用である。従って、本発明の化合物は、抗高血圧剤としての使用に有用である。前記化合物はまた、血圧を低下させ、浮腫を治療するために使用されてよい。さらに、本発明の化合物はまた、利尿、ナトリウム利尿、及び塩排泄を促進するためにも有用である。前記化合物は、高血圧、うっ血性心不全を治療し、心血管性死亡率を下げるために、単独で、又はベータ遮断薬、ACE阻害剤、HMGCoA、レダクターゼ阻害剤、カルシウムチャネル遮断薬、及び他の心血管剤と組み合わせて使用してよい。

20

【0158】

本発明は主に、ヒト対象の治療に関するが、獣医学的目的のために、イヌやネコなどの他の哺乳動物対象の治療に使用してもよい。

【0159】

上述のとおり、本発明の組成物を調製するために使用される上記化合物は、医薬として許容可能な遊離塩基の形態であってよい。前記化合物の遊離塩基は、一般に、その塩よりも水溶液における溶解性が低いため、遊離塩基組成物は、肺に対する活性剤のより持続的な放出を提供するために用いられる。溶液に溶解しない粒子形態で肺に存在する活性剤は、生理学的応答を誘導するために利用できるのではなく、溶液に徐々に溶解する生物学的に利用可能な薬剤の貯蔵所（depot）として役立つ。

30

【0160】

本発明の別の側面は、医薬として許容可能な担体（例えば、担体水溶液）中に式（1）の化合物を含む医薬組成物である。一般に、式（1）の化合物は、粘膜表面による水の再吸収を阻害するのに有効な量で前記組成物内に含まれる。

40

【0161】

本発明の化合物はまた、P2Y2受容体アゴニスト、又は医薬として許容可能なその塩（本明細書において、場合により「活性剤」とも称される）と併用して用いられてよい。前記組成物には、P2Y2受容体アゴニスト、又は医薬として許容可能なその塩（本明細書において、場合により「活性剤」とも称される）をさらに含めてよい。前記P2Y2受容体アゴニストは、典型的には、気道表面、特に鼻気道表面による塩化物及び水の分泌を刺激するのに有効な量で含まれる。適したP2Y2受容体アゴニストは、米国特許第6,264,975号、米国特許第5,656,256号及び米国特許第5,292,498号の9~10欄に記載されており、その各々は参照として本明細書に援用される。

【0162】

50

気管支拡張剤もまた、本発明の化合物と組み合わせて使用できる。これらの気管支拡張剤には、限定はしないが、エピネフリン、イソプロテレノール、フェノテロール、アルブテレオール (albutereol)、テルブタリン、ピルブテロール、ビトルテロール、メタプロテレノール、イオセタリン (iosestharine)、キシナホ酸サルメテロールを含む - アドレナリンアゴニスト、並びに、限定はしないが、臭化イプラトロピウムを含む抗コリン剤、並びにテオフィリン及びアミノフィリンなどの化合物が含まれる。これらの化合物は、公知の方法に従って、本明細書に記載された活性化合物の前、又は同時に投与されてよい。

【0163】

本発明の別の側面は、医薬として許容可能な担体 (例えば、担体水溶液) 中に上記の活性化合物を含む医薬製剤 (pharmaceutical formulation) である。一般に、前記活性化合物は、気道及び他の表面を含む粘膜表面による水の再吸収を阻害するなど、粘膜表面を治療するのに有効な量で前記組成物中に含まれる。

10

【0164】

本明細書に開示されている活性化合物は、局所、経口、経直腸、経膈、経眼及び経皮などの任意の適した手段によって粘膜表面に投与されてよい。例えば、便秘の治療のため、前記活性化合物を経口又は経直腸で胃腸粘膜表面に投与してよい。経口投与には、液滴、錠剤などとして、直腸又は尿生殖器投与には坐薬としてなど、前記活性化合物を、滅菌生理的又は希釈食塩水又は局所溶液などの、任意の適した形態における医薬として許容可能な担体と組み合わせてよい。所望のとおり前記活性化合物の溶解度を増強するために、賦形剤を前記製剤に含めてよい。

20

【0165】

本明細書に開示されている活性化合物は、生理的又は希釈食塩水溶液又は蒸留水などの医薬として許容可能な担体中の、活性化合物のスプレー、ミスト、又は液滴を含む任意の適した手段により、患者の気道表面に投与されてよい。例えば、前記活性化合物は、Jacobusに対する米国特許第5,789,391号 (その開示は、参照としてその全体が本明細書に援用される) に記載されているとおりの製剤として調製され、投与されてよい。

【0166】

本発明を実施するために調製される固体又は液体粒子活性剤は、上記のように、吸入可能又は吸入不可能なサイズの粒子を含み; すなわち、吸入可能な粒子は、吸入時に、口腔及び喉頭を通過し、気管支及び肺胞内へ達するのに十分に小さなサイズの粒子であり、吸入不可能な粒子は、喉頭を通過し、気管支及び肺胞内へ達するよりもむしろ、鼻気道内に保持されるのに十分に大きな粒子である。一般に、サイズが約1ミクロン~5ミクロン (とりわけ、サイズが約4.7ミクロン未満) の範囲にある粒子は吸入可能である。吸入吸入不可能なサイズの粒子は、サイズが約5ミクロンよりも大きく、目に見える小滴のサイズまでである。従って、経鼻投与では、鼻腔内保持を確実にするため、10 µm ~ 500 µm の範囲の粒子サイズを用いてよい。

30

【0167】

本発明による製剤の製造において、活性剤又は生理学的に許容できるその塩若しくは遊離塩基は、典型的には、とりわけ許容可能な担体と混合される。もちろん、前記担体は、前記製剤中の他のいずれの成分とも適合性でなければならず、患者にとって有害であってはならない。前記担体は、固体若しくは液体、又はその両方でなければならず、0.5重量% ~ 99重量% の前記活性化合物を含有してよい単位用量製剤として、例えば、カプセル剤として、前記化合物と共に製剤化されることが好ましい。1種以上の活性化合物を本発明の製剤に組み入れてよく、前記製剤は、本質的には、成分を混合することからなる任意の周知の薬学製法により調製されてよい。

40

【0168】

微粉化活性剤の吸入可能又は吸入不可能な乾燥微粒子を含む組成物は、乾燥活性剤を、乳鉢と乳棒で粉碎し、微粉化した組成物を400メッシュのスクリーンに通して、大きな凝集物を砕くか、又は分離することにより調製されてよい。

50

【0169】

粒子活性剤組成物は、エアロゾルの製剤化を容易にするのに役立つ分散剤を任意選択で含んでもよい。適した分散剤は、任意の適した割合で（例えば、1：1の重量比）、活性剤とともに混合されてよい乳糖である。

【0170】

本明細書に開示されている活性化合物は、鼻用液滴、ミストなどの当分野で公知の適した手段により、対象の鼻道、静脈洞、及び肺を含む気道表面に投与されてよい。本発明の一実施態様において、本発明の活性化合物は、経気管支鏡洗浄（transbronchoscopic lavage）によって投与される。本発明の好ましい実施態様において、本発明の活性化合物を、対象が吸入する活性化合物からなる吸入可能な粒子のエアロゾル懸濁液を投与することにより、肺気道表面に付着させる。前記吸入可能な粒子は、液体又は固体であってよい。エアロゾル粒子を対象の肺に投与するための多数の吸入器が公知である。

【0171】

限定されないが、参照としてその全てが本明細書に援用される米国特許第5,740,794号；米国特許第5,654,007号；米国特許第5,458,135号；米国特許第5,775,320号；及び米国特許第5,785,049号に開示されているものを含む、Inhale Therapeutic Systems（米国カリフォルニア州パロアルト）により開発されているような吸入器を用いてよい。本出願者は、本明細書に引用された全ての特許文献の開示は、参照として本明細書にその全てが援用されることを意図している。限定されないが、参照としてその全てが本明細書に援用される米国特許第5,622,166号；米国特許第5,577,497号；米国特許第5,645,051号；及び米国特許第5,492,112号に開示されているものを含む、Dura Pharmaceuticals, Inc.（米国カリフォルニア州サンディエゴ）により開発されているような吸入器もまた用いてよい。さらに、限定されないが、参照としてその全てが本明細書に援用される米国特許第5,826,570号；米国特許第5,813,397号；米国特許第5,819,726号；及び米国特許第5,655,516号に開示されているものを含む、Aradigm Corp.（米国カリフォルニア州ヘイワード）により開発されているような吸入器を用いてよい。これらの器具は、乾燥粒子吸入器として特に適している。

【0172】

活性化合物を含む液体粒子のエアロゾルは、圧力駆動エアロゾル噴霧器又は超音波噴霧器などの、任意の適した手段によりもたらされてよい。例えば、参照としてその内容が本明細書に援用される米国特許第4,501,729号を参照されたい。噴霧器は、活性成分の溶液又は懸濁液を、狭いベンチュリ開口部を介して、圧縮ガス、典型的には空気又は酸素を加速する手段により、又は超音波攪拌により、治療的なエアロゾルミストに変換する、市販の装置である。噴霧器における使用に適した製剤は、液体担体中の活性成分からなり、前記活性成分は、前記製剤の40%w/wまでを含むが、好ましくは20%w/w未満を含む。前記担体は、典型的には水（最も好ましくは、滅菌した発熱物質を含まない水）、又は希釈アルコール水溶液である。パーフルオロカーボン担体もまた用いてよい。任意選択の添加剤には、前記製剤が滅菌されていない場合に防腐剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルが含まれ、抗酸化剤、着色料（flavoring agent）、揮発性油、緩衝剤、及び界面活性剤が含まれる。

【0173】

活性化合物を含む固体粒子のエアロゾルもまた同様に、任意の固体粒子薬剤エアロゾル発生器によってもたらされてよい。固体粒子薬剤を対象に投与するためのエアロゾル発生器は、上記で説明したとおり、吸入可能な粒子をもたらし、ヒト投与に適した速度で、所定の定量の薬剤を含むエアロゾル量を発生させる。固体粒子エアロゾル発生器の1つの例示的タイプは注入器である。注入による投与に適した製剤は、注入器によりデリバリーされてよい、又は嗅剤の要領で鼻腔に摂取されてよい、微粉碎された粉末を含む。前記注入器において、前記粉末（例えば、本明細書に記載の治療を実施するのに有効なその定量）が、in situで穴を開けられるか、又は開封される、典型的にはゼラチン又はプラスチックで作製されたカプセル又はカートリッジに含まれ、前記粉末は、吸入時に前記装置を介

して引き込まれる空気により、又は手動操作ポンプによりデリバリーされる。注入器に使用される粉末は、活性成分単独からなるか、又は活性成分と、乳糖などの適した粉末希釈剤と、任意選択の界面活性剤とを含む粉末混合物からなる。活性成分は、典型的には、製剤の0.1%w/w~100%w/wからなる。例示としてのエアロゾル発生器の第2のタイプは、定量吸入器を含む。定量吸入器は、典型的には、液体推進剤中に活性成分の懸濁液製剤又は溶液製剤を含む加圧エアロゾルディスペンサーである。使用の間、これらの装置は、測定された容量、典型的には10 μ l~150 μ lをデリバリーするために適合させたバルブを介して前記製剤を排出し、活性剤を含む微粒子スプレーを生じさせる。適した推進剤には、ある種のクロロフルオロカーボン化合物、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン及びそれらの混合物が含まれる。前記製剤は、複数の共溶媒 (co-solvent) の1種、例えば、エタノール、オレイン酸又はトリオレイン酸ソルビタンなどの界面活性剤、抗酸化剤、及び適した着香料などをさらに含んでよい。

10

【0174】

固体粒子又は液体粒子から形成されるかどうかに関わらず、エアロゾルも、1分当たり約10リットル~150リットル、より好ましくは1分当たり30リットル~150リットル、最も好ましくは1分当たり約60リットルの速度でエアロゾル発生器によりもたらされてよい。より多量の薬剤を含有するエアロゾルは、より迅速に投与されてよい。

【0175】

本明細書に開示されている活性化化合物の用量は、治療されている病態及び対象の状態によって変わるが、通常は、約0.01、0.03、0.05、0.1~1、5、10、又は20 mgの薬剤が気道表面に付着されてよい。日用量は、1回又は複数回の単位用量投与に分割されてよい。目標は、肺気道表面に、 10^{-9} M~ 10^4 Mの前記薬剤濃度を達成することである。

20

【0176】

別の実施態様において、それらは、対象が鼻を介して吸入する、活性化化合物からなる吸入可能又は吸入不可能な粒子 (好ましくは、吸入不可能な粒子) のエアロゾル懸濁液を投与することにより投与される。前記吸入可能又は吸入不可能な粒子は、液体又は固体であってよい。含まれる活性剤の量は、対象の気道表面に約 10^{-9} 、 10^{-8} 、又は 10^{-7} モル/リットルから、約 10^{-3} 、 10^{-2} 、 10^{-1} モル/リットル、より好ましくは約 10^{-9} モル/リットル~約 10^{-4} モル/リットルの溶解活性剤濃度を達成するのに十分な量であってよい。

30

【0177】

活性化化合物の用量は、治療されている病態及び対象の状態によって変わるが、通常は、対象の鼻腔表面上に約 10^{-9} 、 10^{-8} 、 10^{-7} モル/リットルから、約 10^{-3} 、 10^{-2} 、又は 10^{-1} モル/リットル、より好ましくは約 10^{-7} モル/リットル~約 10^{-4} モル/リットルの溶解活性化化合物濃度を達成するのに十分な量であってよい。投与される活性化化合物の特定の製剤の溶解度に応じて、日用量は、1回又は複数回の単位用量投与に分割されてよい。日用量の重量は、ヒト対象に対して、対象の年齢及び病態に応じて、活性剤粒子の約0.01ミリグラム、0.03ミリグラム、0.1ミリグラム、0.5ミリグラム、又は1.0ミリグラムから、10ミリグラム又は20ミリグラムの範囲であってよい。現行の好ましい単位用量は、1日当たり2回~10回の投与療法で与えられる、約0.5ミリグラムの活性剤である。前記用量は、任意の適した手段 (例えば、ゼラチンカプセルのカプセル化) により予めパッケージングされた単位として提供されてよい。

40

【0178】

本発明の一実施態様において、粒子活性剤組成物は、鼻の粘液分泌物への溶解のために、活性剤の早期放出と持続放出の双方を提供する目的で、活性剤の遊離塩基及び医薬として許容可能な塩の両方を含んでいてよい。このような組成物は、患者への早期放出と経時的な持続放出の両方を提供するのに役立つ。持続放出は、必要とされる1日の投与回数を減らすことによって、活性剤治療過程での患者のコンプライアンスを高めることが期待される。

50

【0179】

気道投与に適した医薬製剤には、溶液、エマルション、懸濁液、及び抽出液の製剤が含まれる。一般的には、参照として本明細書に援用される、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、86章（第19版1995年）におけるJ. Nairn、Solutions, Emulsions, Suspensions and Extractsを参照されたい。経鼻投与に適した医薬製剤は、その開示全体が参照として本明細書に援用されるSchorに対する米国特許第4,389,393号；Illumに対する米国特許第5,707,644号；Suzukiに対する米国特許第4,294,829号；及びSuzukiに対する米国特許第4,835,142号に記載のとおり調製してよい。

【0180】

前記活性化化合物を含む液体粒子のミスト又はエアロゾルは、滅菌食塩水又は滅菌水などの医薬として許容可能な水性担体中に活性剤を有する簡便な鼻用スプレーなどによる任意の適した手段によってもたらされてよい。投与は、圧力駆動エアロゾル噴霧器又は超音波噴霧器によって行われてよい。例えば、各々が参照として本明細書に援用される米国特許第4,501,729号及び米国特許第5,656,256号などを参照されたい。鼻用液滴若しくはスプレーボトル、又は噴霧器での使用に適した製剤は、液体担体中の活性成分からなり、前記活性成分は、前記製剤の40%w/wまでを含むが、好ましくは20%w/w未満を含む。前記担体は、典型的には、水（最も好ましくは、滅菌した発熱物質を含まない水）、又は希釈アルコール水溶液であり、好ましくは、0.12%～0.8%の塩化ナトリウム溶液中で作製されたものである。任意選択の添加剤には、前記製剤が滅菌されていない場合に防腐剤、例えば、ヒドロキシ安息香酸メチルが含まれ、抗酸化剤、着色料、揮発性油、緩衝剤、浸透活性剤（osmotically active agent：例えば、マンニトール、キシリトール、エリスリトール）及び界面活性剤が含まれる。

10

20

【0181】

微粉化活性剤の吸入可能又は吸入不可能な乾燥粒子を含む組成物は、乾燥活性剤を、乳鉢と乳棒で粉碎し、微粉化した組成物を400メッシュのスクリーンに通して、大きな凝集物を砕くか、又は分離することにより調製されてよい。

【0182】

粒子組成物は、エアロゾルの製剤化を容易にするのに役立つ分散剤を任意選択で含んでもよい。適した分散剤は、任意の適した割合で（例えば、1:1の重量比）、活性剤とともに混合されてよい乳糖である。

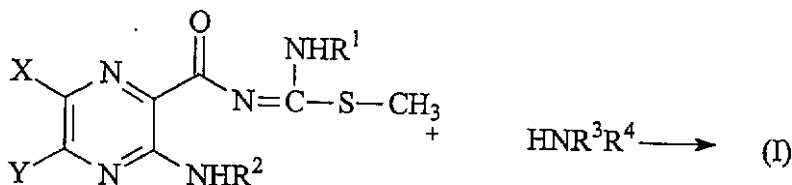
30

【0183】

式(1)の化合物を、当分野で公知の方法に従って合成してよい。代表的な合成方法を、以下の図式：

【0184】

【化33】



40

に示す。

【0185】

これらの方法は、例えば、参照として本明細書に援用される、E.J.Cragoe、Amiloride and Its Analogsにおける25～36頁「The Synthesis of Amiloride and Its Analogs」（3章）に記載されている。前記化合物を調製する他の方法は、例えば、参照として本明細書に援用される、米国特許第3,313,813号に記載されている。特に、米国特許第3,313,813号に記載されている方法A、B、C、及びDを参照されたい。これらの化合物、特に新規HNR³R⁴フラグメントを調製するのに有用な他の方法は、例えば、参照として本明細書に援用され

50

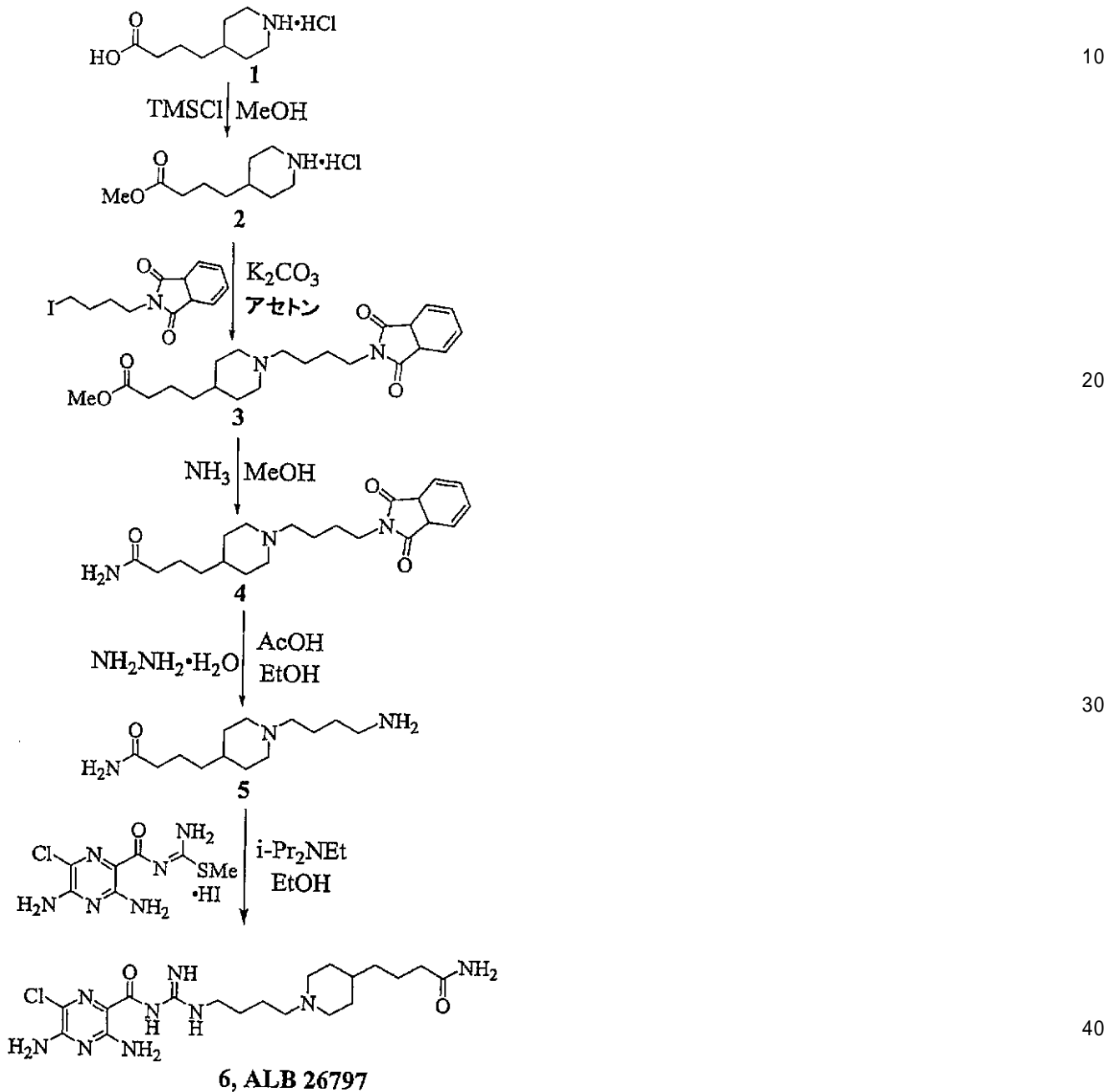
る、米国特許第6,858,614号、米国特許第6,858,615号、及び米国特許第6,903,105号に記載されている。スキーム1~3は、限定はしないが、本明細書に記載のナトリウムチャンネル遮断薬を調製するために用いられる代表的な手順である。

【0186】

スキーム1：ALB 26797の合成

【0187】

【化34】

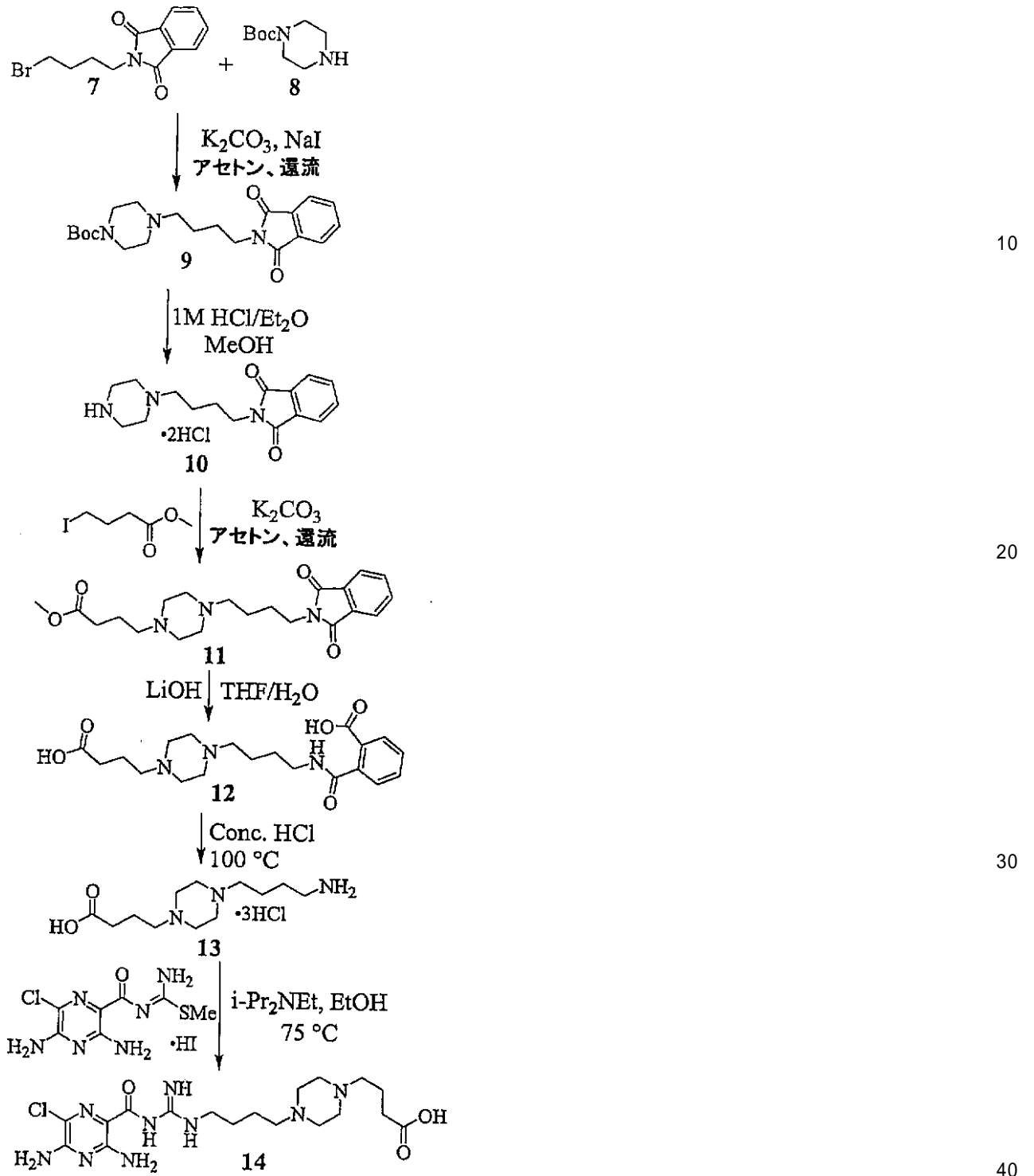


【0188】

スキーム2：化合物14の合成

【0189】

【化35】

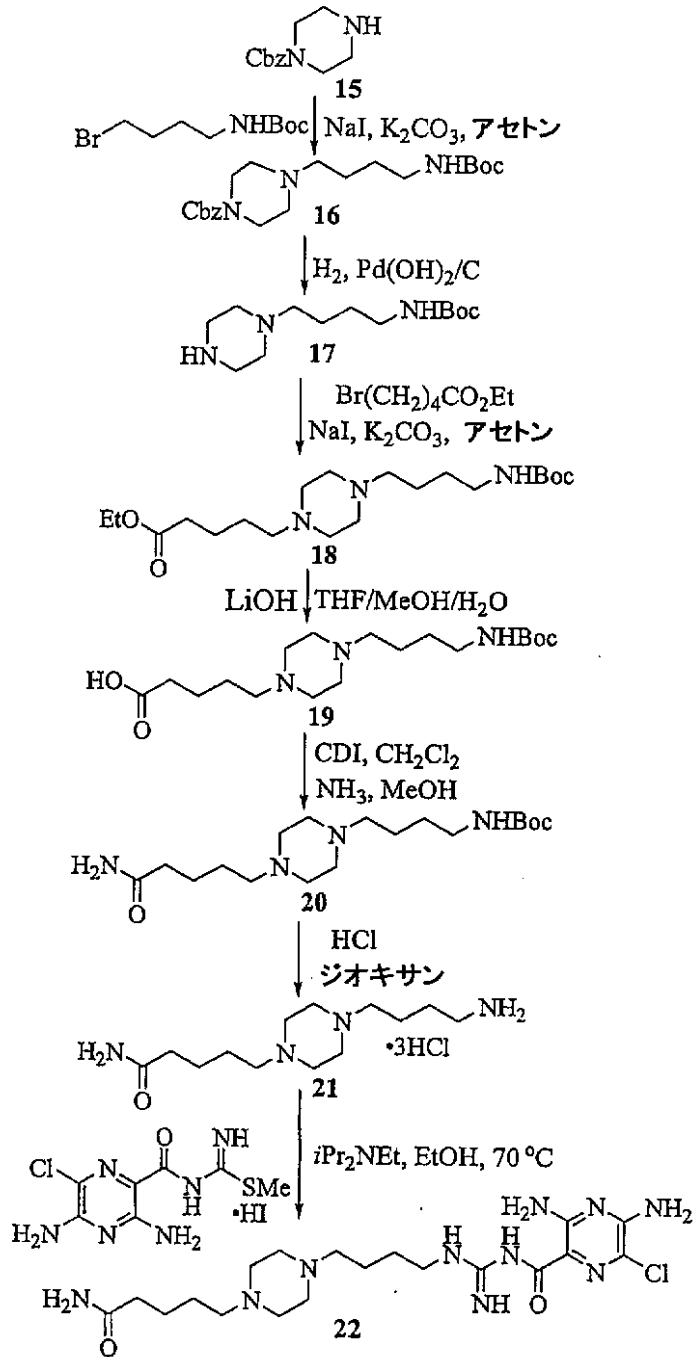


【0190】

スキーム3：化合物22の合成

【0191】

【化 3 6】



10

20

30

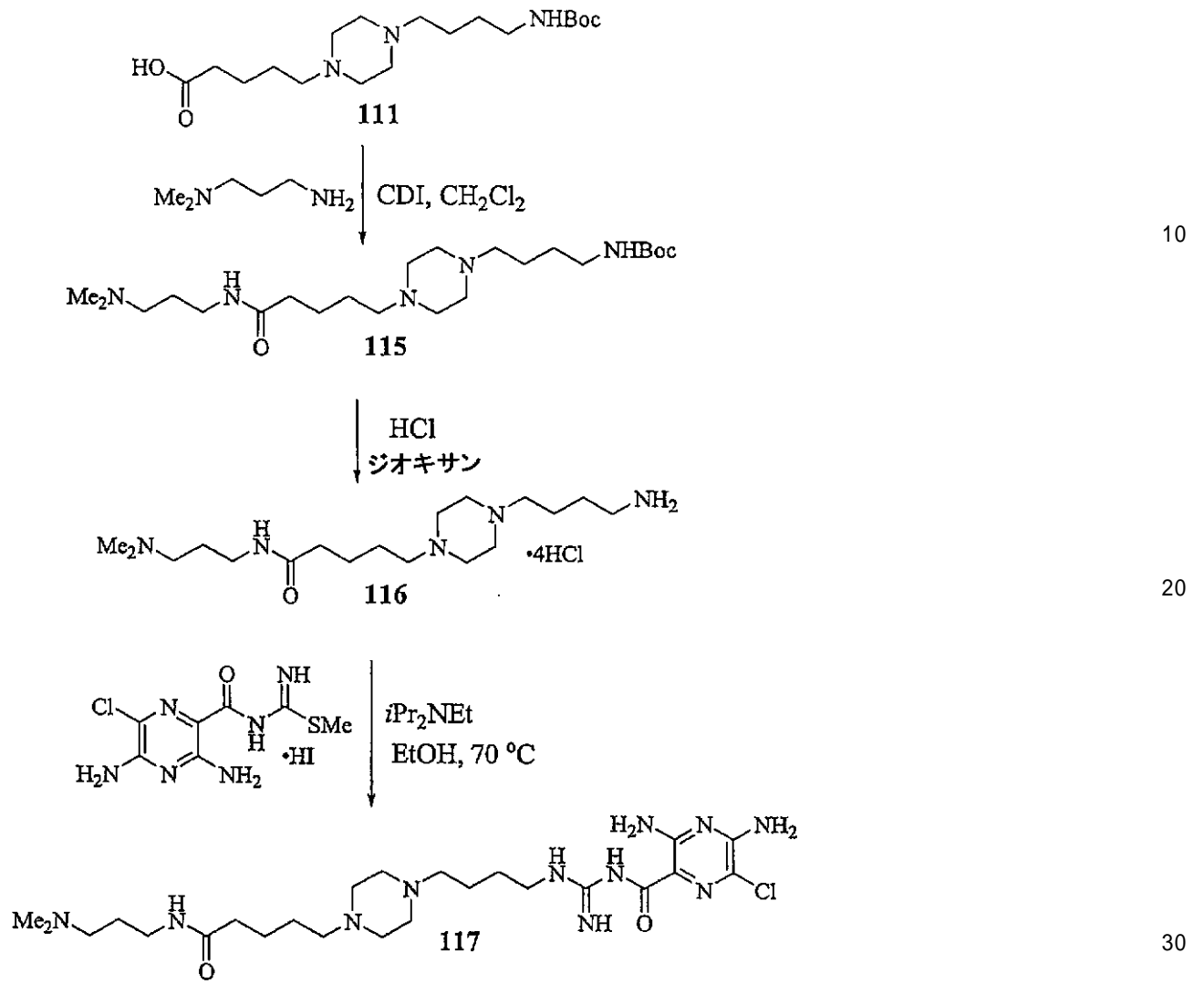
【 0 1 9 2 】

スキーム 4

【 0 1 9 3 】

40

【化 3 7】



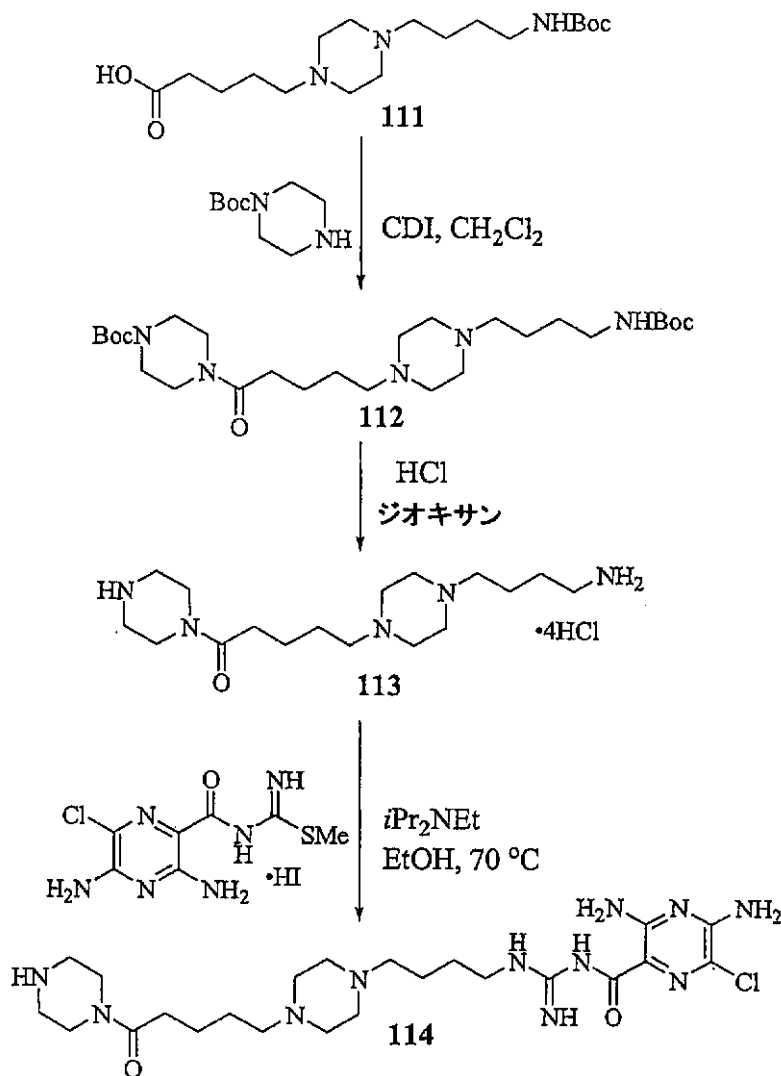
【 0 1 9 4 】
 スキーマ 5
 【 0 1 9 5 】

10

20

30

【化 3 8】



10

20

30

【0196】

本発明の化合物を特性化するために、いくつかのアッセイを用いてよい。代表的なアッセイを以下に記載する。

【0197】

[ナトリウムチャンネル遮断活性及び可逆性のin vitro測定]

本発明の化合物の作用機構及び/又は効力を評価するために用いられる1つのアッセイは、ウッシング (Ussing) チャンバー中に置いた気道上皮単層を用いて、短絡回路電流 (I_{SC}) 下で測定される気道上皮ナトリウム電流のルーメン (luminal) 薬剤阻害の測定を含む。新鮮摘出されたヒト、イヌ、又はヒツジの気道から得られた細胞を、多孔性の0.4ミクロンSnapwell (商標) Inserts (CoStar) 上へ播種し、ホルモンの規定された培地中で、気液界面 (ALI) 条件で培養し、ウッシングチャンバー中のKrebs Bicarbonate Ringers (KBR) に浸しながら、ナトリウム輸送活性 ($\mu A/cm^2$ での I_{SC}) に関してアッセイする。全ての試験薬剤を、半ログ用量添加プロトコルを用いてルーメン浴 (luminal bath) に加え ($1 \times 10^{-11} M \sim 3 \times 10^{-5} M$)、 I_{SC} の累積変化 (阻害) を記録する。全ての薬剤を、ジメチルスルホキシド中で、 $1 \times 10^{-2} M$ 濃度の原液として調製し、 $-20^\circ C$ で貯蔵する。典型的には、6つの調製物を並行して処理し、1処理当たり1つの調製物を、ポジティブコントロールとして組み込む。電圧固定からの全てのデータは、コンピュータインターフェースを介して回収し、オフ-ラインで解析する。

40

50

【0198】

全化合物に関する用量 - 効果関係を考察し、Prism 3.0プログラムにより分析する。EC₅₀値及び最大効果濃度を計算し、ポジティブコントロールと比較する。

【0199】

[ナトリウムチャンネル遮断薬のin vitroにおける持続性：表面液体吸収、輸送、及び代謝プロフィール]

気道気管支上皮は、吸収上皮（積極的にナトリウムを吸収する）であり、従って、水がルーメン（luminal）から漿膜へと向けられる。重量分析（計量（weighing））法を用いて、ルーメンの表面液体の重さを量り、変化を36時間まで記録する。選択する新規又は市販のナトリウムチャンネル遮断薬の等モル濃度を加えたものと、加えていないものの、適用される開始容量のバッファー（修正Krebs - Henseleit Bicarbonateバッファー溶液）を開始バッファーに添加し、選択した時点でルーメンの表面液体の質量を量り、質量をmg単位で記録する。さらに、アッセイの間、表面液体と漿膜コンパートメントの両方からサンプルを回収し、この後、ウェルの重さを再び量り、重量を記録する。回収サンプルをHPLC及び/又は質量分析を用いて分析し、いずれの複合体又は代謝体にも留意しながら、ナトリウムチャンネル遮断薬の濃度を計測する。

10

【0200】

[水又は塩化ナトリウム溶液における化合物溶解度]

化合物の溶解度を、水、0.12%又は0.9%塩化ナトリウム溶液において、常温で10日間まで測定した。UV/Visible分光光度計を使用し、計測されたアミロライド（18.6 mM、D. Mazzo 1986から得られた吸光度362 nm）の吸光度係数を用いたベールの法則（Beer's Law）を適用して、溶液中の遊離塩基濃度を規定の時点で計測した。実験の継続期間中、ストッパー - トップ型の閉じるもの（closure）を有するガラスバイアルからなる単一/密閉システム内に全てのサンプルを保存した。暗所、常温、直立状態でバイアルを保持した。逆相高速液体クロマトグラフィーを用いて、最終的にろ過し取り出したサンプル（10日目）の化合物安定性を測定した。

20

【0201】

[アミロライド同族体（congener）取り込みの共焦点顕微鏡アッセイ]

試験する実質的に全ての分子は、紫外線領域で蛍光を発する。x - z共焦点顕微鏡を用いて細胞取り込みを直接測定するために、これらの分子のこの特性を用いてよい。等モル濃度の実験化合物、並びにアミロライド及び細胞コンパートメントへの迅速な取り込みを示す化合物（ベンザミル及びフェナミル）を含むポジティブコントロールを、共焦点顕微鏡のステージ上の気道培養物の先端表面に置く。連続的なx - z像を経時的に得て、細胞コンパートメントに蓄積する蛍光の大きさを定量化し、時間に対する蛍光の変化としてプロットする。

30

【0202】

[動物における薬物の薬理学的効果及び作用機序]

参照として本明細書に援用される、Sabaterら、Journal of Applied Physiology、1999年、2191 - 2196頁に記載されたin vivoモデルを用いて、粘膜毛様体クリアランス（MCC）を増強する化合物の効果を測定できる。

40

【0203】

[ヒツジにおけるin vivoアッセイ]

【0204】

（方法）

動物の準備：成体雌ヒツジ（体重25 - 35kg）を、変形ショッピングカートに合わせた特殊なボディハーネスに直立姿勢で拘束した。動物の頭を固定し、2%リドカインを用いて鼻道の局所麻酔を誘発した。ついで、動物に、内径7.5 mmの気管内チューブ（ETT）を鼻から挿管した。ETTの先端部（cuff）を声帯の真下に設置し、その位置を柔軟な気管支鏡で確かめた。挿管の後に、動物を、粘膜毛様体クリアランスの測定を開始する前の約20分間、平衡化させた。

50

【0205】

放射性エアロゾルの投与：空気動力学的中央径 $3.6\mu\text{m}$ を有する液滴を生じるRaindrop Nebulizerを使用して、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒト血清アルブミン (3.1 mg/ml ；およそ 20 mCi 含有)のエアロゾルを生じさせた。この噴霧器を、ソレノイドバルブ及び圧縮空気 (20 psi) 源からなる用量測定系に接続した。噴霧器の出口を、プラスチック製Tコネクターに直結させた；その一方の末端を、気管内チューブに接続し、他方をピストン呼吸装置に接続した。呼吸装置の吸気サイクルの開始時に1秒間、この系を活性化した。呼吸装置を1回呼吸気量 500 mL 、吸気-呼気比 $1:1$ 、及び1分当たり呼吸20回の速度に設定して、中心気道付着を最大化した。ヒツジは、放射性標識されたエアロゾルを5分間呼吸した。ガンマカメラを使用して、気道からの $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒト血清アルブミンのクリアランスを測定した。カートに支持されている自然な直立姿勢のヒツジで、動物の背中の上にカメラを設置して、画像フィールドを動物の脊髄に対して直角にした。外部放射性標識マーカをヒツジに置き、ガンマカメラ下での正確な配置を保証した。全ての画像をガンマカメラと一体化したコンピュータに保存した。該当領域を、ヒツジの右肺に対応する画像でトレーシングし、カウントを記録した。減衰に関してカウントを補正し、最初の基準画像 (initial baseline image) に存在する放射能のパーセンテージとして表した。左肺は、分析から除外した。なぜなら、その輪郭が、胃の上に重なっており、カウントが嚥下されて、放射性標識された粘液として胃に入ることがあるためである。

10

【0206】

処理プロトコル ($t-0$ での活性評価)：基準付着画像を放射性エアロゾル投与の直後に得た。0時点では、基準画像を得た後に、ビヒクルコントロール (蒸留水)、ポジティブコントロール (アミロライド)、又は実験用化合物を 4 ml 容量から、Pari LC JetPlus噴霧器を使用して自由呼吸動物へとエアロゾル化した。1分当たり8リットルの流速で、圧縮空気により噴霧器を作動させた。溶液をデリバリーする時間は、 $10\sim 12$ 分であった。全用量をデリバリーした直後に、動物から抜管し、ETTからの過剰な放射性トレーサーの吸引により生じるカウントの誤った上昇を防いだ。肺の連続画像を、投与後の最初の2時間は15分間隔で、投与後のそれに続く6時間は1時間ごとに、全部で8時間の観察期間にわたって得た。少なくとも7日間の洗い出し期間を隔てて、別の実験薬剤での投与期間を設けた。

20

【0207】

処理プロトコル ($t-4$ 時間での活性評価)：標準プロトコルの以下の変形を使用して、ビヒクルコントロール (蒸留水)、ポジティブコントロール化合物 (アミロライド又はベンザミル)、又治療薬剤に1回暴露した後の効果持続性を評価した。0時点で、ビヒクルコントロール (蒸留水)、ポジティブコントロール (アミロライド)、又は治療化合物を 4 ml 容量から、Pari LC JetPlus噴霧器を使用して自由呼吸動物へとエアロゾル化した。1分当たり8リットルの流速で、圧縮空気により噴霧器を作動させた。溶液をデリバリーする時間は、 $10\sim 12$ 分であった。動物を、特殊なボディハーネスに直立姿勢で4時間拘束した。4時間の終了時に、Raindrop Nebulizerからの1回量のエアロゾル化 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒト血清アルブミン (3.1 mg/ml ；およそ 20 mCi 含有)を動物に投与した。全用量の放射性トレーサーをデリバリーした直後に、動物から抜管した。放射性エアロゾル投与の直後に、基準付着画像を得た。肺の連続画像を、放射性トレーサーの投与後の最初の2時間 (薬物投与の4~6時間後を表す) は15分間隔で、投与後のそれに続く2時間は1時間ごとに、全部で4時間の観察期間にわたって得た。少なくとも7日間の洗い出し期間を隔てて、別の実験薬剤での投与期間を設けた。

30

40

【0208】

統計：SYSTAT for Windows (登録商標)、version5を使用して、データを分析した。二元配置反復分散分析法 (two-way repeated ANOVA：全体作用を評価するため) を使用して、データを分析し、続いて、対 t 検定を行い、特定の対での差異を同定した。Pが 0.05 以下である場合に、有意性が認められた。平均MCC曲線でのスロープ値 ($t-0$ 評価での投与後、最初の45分間に集められたデータから算出) を、線形最小二乗回帰を使用して算出し、迅速なクリアランス段階 (phase) の間の初期速度 (initial rate) の差異を評価した

50

【0209】

[実施例]

本発明を一般的に説明してきたが、例示目的のみでここに提供され、特記のない限り限定することを意図しない、一定の具体的実施例を参照することにより、さらなる理解を得ることができる。

【0210】

[ナトリウムチャンネル遮断剤の調製]

(材料及びと方法)

全ての試薬及び溶媒は、Aldrich Chemical Corp.から購入し、さらに精製することなく用いた。NMRスペクトルは、Bruker WM 360 (360 MHzでの ^1H NMR及び90 MHzでの ^{13}C NMR)、又はBruker AC 300 (300 MHzでの ^1H NMR及び75 MHzでの ^{13}C NMR)上で得られた。フラッシュクロマトグラフィーは、90 gシリカゲルカートリッジ (40M FSO - 0110 - 040155、32~63 μm)を20 psi (N_2)で充填したElution SolutionのFlash Elute (商標)システム (PO Box 5147, Charlottesville, Virginia 22905)で実施した。GC - 分析は、Heliflex Capillary Column (Alltech); 相: AT - 1、長さ: 10メートル、ID: 0.53 mm、フィルム: 0.25マイクロメートルを備えたShimadzu GC - 17で実施した。GCパラメータ: 320 でのインジェクター、320 での検出器、FIDガスフロー: 40 ml / 分の H_2 、400ml / 分の空気 (Air)。担体ガス: スプリット比16:1、15 ml / 分の N_2 フロー、18 cm / 秒の N_2 速度。温度プログラムは、70 度で0~3分、70~300 度で3~10分、300 度で10~15分である。

10

20

【0211】

HPLC分析は、Microsorb MV C8カラム、100 A、25 cmを備えたGilson 322ポンプ、360 nmでの検出器UV / Vis - 156で実施した。移動相: A = 0.1% TFAを有するアセトニトリル、B = 0.1% TFAを有する水。勾配プログラム: 95:5 B:Aで1分、ついで20:80 B:Aで7分超、ついで100% Aで1分超、ついで100% Aで11分間洗い流し、流速: 1ml / 分。

【0212】

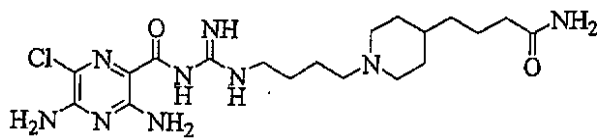
[実施例1]

4 - (1 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル}ピペリジン - 4 - イル) ブチルアミド (ALB 26797) の合成 (スキーム1)

【0213】

30

【化39】



ALB 26797

【0214】

40

4 - ピペリジン - 4 - イル - 酪酸メチルエステル (2)

トリメチルシリルクロリド (9.2 mL、72.46 mmol) を、無水メタノール (100 mL) に溶解した4 - ピペリジン - 4 - イル - 酪酸 (1) (5.00 g、24.15 mmol) の溶液に添加した。得られた溶液を室温で48時間攪拌し、完全に乾燥するまで真空濃縮して、白色固体として2 (4.50 g、97%) を得て、これを、さらに精製することなく次の工程に直接用いた:

【0215】

【化40】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 1.20-1.46 (m, 4H), 1.52-1.74 (m, 3H), 1.96 (d, 2H), 2.35 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.68 (s, 3H); ESI MS m/z 186 [$\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}$] $^+$.

【0216】

4 - {1 - [4 - (1,3 - ジオキソ - 1,3,3a,7a - テトラヒドロイソインドール - 2 - イル) ブチル]ピペリジン - 4 - イル} 酪酸メチルエステル (3)

2 (1.96 g, 8.86 mmol)、 K_2CO_3 (2.82 g, 17.72 mmol)、及びアセトン (100 mL) の懸濁液に、2 - (4 - ヨードブチル) - 3a,7a - ジヒドロイソインドール - 1,3 - ジオン (2.93 g, 8.86 mmol) を添加した。新たに形成された懸濁液を、常温で48時間攪拌した。固体を真空ろ過し、ろ液を真空濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにかけ、ヘキサン中0~100%酢酸エチルで溶出して、白色固体として所望の生成物3 (0.63 g, 40%) を得た:

10

【0217】

【化41】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz; CDCl_3) δ 1.16-1.28 (m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.60-1.72 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.32 (t, 2H), 2.88 (d, 2H) 3.64 (s, 3H), 3.70 (t, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.72 (d, 2H).

20

【0218】

4 - {1 - [4 - (1,3 - ジオキソ - 1,3,3a,7a - テトラヒドロイソインドール - 2 - イル) ブチル]ピペリジン - 4 - イル} - ブチルアミド (4)

7.0 Mメタノール性アンモニア (50 mL) 及び化合物3 (0.90 g, 2.33 mmol) を含む溶液を、シールされたチューブ中、70 で72時間加熱した。ついで、溶液を常温に冷却し、真空濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中0~3%メタノールで溶出して、無色で粘性のあるオイルとして所望の生成物4 (0.5 g, 40%) を得た:

30

【0219】

【化42】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (m, 3H), 1.55 (m, 2H), 1.62-1.80 (m, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.18 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.90 (d, 2H) 3.68 (s, 3H), 5.40 (br, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.82 (d, 2H).

【0220】

4 - [1 - (4 - アミノブチル) ピペリジン - 4 - イル]ブチルアミド (5)

化合物4 (0.30 g, 0.76 mmol) をエタノール (5 mL) に溶解した。溶液に、ヒドラジン一水和物 (0.11 mL, 2.28 mmol) を添加し、それに続いて、触媒量の酢酸 (0.1 mL) を添加した。混合物を2時間加熱還流し、室温に冷却し、真空濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィーにかけ、ジクロロメタン中0~20% (20:80水酸化アンモニウム/メタノール) で溶出して、無色で粘性のあるオイルとして所望の生成物5 (0.24 g, 80%) を得た:

40

【0221】

【化43】

¹H

NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 1.25 (m, 4H), 1.55 (m, 6H), 1.72 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 2.36 (t, 2H), 2.74 (t, 2H), 2.96 (d, 2H), 3.28 (br, 4H).

【0222】

4 - (1 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル}ピペリジン - 4 - イル) ブチルアミド (6, ALB 26797)

ジイソプロピルエチルアミン (0.20 mL, 1.16 mmol) 及び 1 - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) - 2 - メチルイソチオウレアヒドリオダイド (0.15 g, 0.39 mmol) を、エタノール (2 mL) 中、アミン5 (0.09 g, 0.39 mmol) の溶液に連続的に添加した。反応混合物を75 °Cで6時間加熱し、その後、反応物を冷却し、真空濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィーにより、ジクロロメタン中0~15% (10 : 90水酸化アンモニウム / メタノール) で溶出して第一の精製をし、ついで同一溶媒系を用いたprep TLCによりさらに精製して、黄色固体として所望の生成物6 (0.07 g, 43%) を得た :

【0223】

【化44】

¹H

NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.22-1.32 (m, 4H), 1.45 (m, 4H), 1.55 (m, 4H), 1.65 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 2.02 (t, 2H), 2.80-3.06 (m, 3H), 3.32 (m, 2H), 7.50 (br, 2H), 8.83-8.97 (m, 2H), 9.20-9.22 (br, 2H), 10.44 (br, 1H); mp 143-147 °C; ESI MS *m/z* 454 [C₁₉H₃₂ClN₉O₂ + H]⁺.

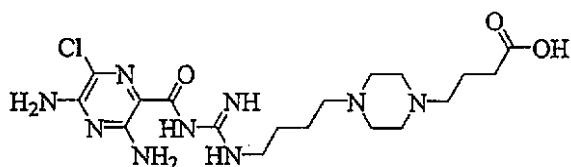
【0224】

【実施例2】

4 - (4 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル}ピペラジン - 1 - イル) 酪酸 (14) の合成 (スキーム2)

【0225】

【化45】



【0226】

4 - [4 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) ブチル]ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (9)

N - (4 - プロモブチル) フタルイミド7 (9.70 g, 34.40 mmol) を、アセトン (125 mL) 中、炭酸カリウム (8.20 g, 59.30 mmol) 及びピペラジン - 1 - カルボン酸 - tert - ブチルエステル8 (5.00 g, 26.80 mmol) の懸濁液に添加した。混合物を14時間加熱還流した。常温に冷却後、反応混合物をろ過し、ろ液をろう質 (waxy) 黄色固体まで濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、勾配70 : 30 ~ 0 : 100ヘキサン / 酢酸エチル、v / v) により精製して、黄色固体として化合物9 (8.69 g, 84%) を得た :

【0227】

10

20

30

40

50

【化46】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (s, 9H), 1.46–1.59 (m, 2H), 1.63–1.76 (m, 2H), 2.32–2.40 (m, 6H), 3.38–3.44 (m, 4H), 3.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 7.71–7.73 (m, 2H), 7.82–7.84 (m, 2H); ESI MS m/z 388 [$\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}$] $^+$.

【0228】

2 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ブチル) イソインドール - 1,3 - ジオンジヒドロクロリド塩 (10)

10

Boc保護ピペラジン9 (4.00 g, 10.30 mmol) をメタノール (45 mL) に溶解した。溶液を氷浴中で冷却した。エーテル性塩化水素 (30 mL) を3回に分けて徐々に添加した。反応物として形成された沈殿を室温で14時間撹拌した。白色固体を真空ろ過により回収し、真空乾燥して、ピペラジンジヒドロクロリド塩10 (3.35 g, 90%) を得た:

【0229】

【化47】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.62–1.71 (m, 4H), 3.11–3.17 (m, 5H), 2.39–3.41 (m, 2H), 3.48–3.77 (m, 4H), 7.83–7.91 (m, 4H), 9.33 (br, 2H), 11.54 (br, 1H); ESI MS m/z 288 [$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

20

【0230】

4 - {4 - [4 - (1,3 - ジオキソ - 1,3 - ジヒドロイソインドール - 2 - イル) ブチル] ピペラジン - 1 - イル} 酪酸メチルエステル (11)

化合物10 (3.30 g, 9.30 mmol) を、アセトン (120 mL) 中、炭酸カリウム (4.10 g, 9.7 mmol) の撹拌懸濁液に徐々に添加した。0.5時間後、ヨードブチレート (4.0 mL, 29.60 mmol) を添加し、反応物を14時間撹拌還流した。反応混合物を濃縮乾燥し、残留物を水 (50 mL) に溶かし、ジクロロメタン (3×50 mL) で抽出した。混合 (combined) 有機抽出物を、水及びブラインで連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して、オイルに濃縮した。カラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン/メタノール、 v/v) により精製し、橙色オイルとして11 (3.27 g, 91%) を得た:

30

【0231】

【化48】

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.62–1.71 (m, 4H), 3.11–3.17 (m, 5H), 2.39–3.41 (m, 2H), 3.48–3.77 (m, 4H), 7.83–7.91 (m, 4H), 9.33 (br, 2H), 11.54 (br, 1H); ESI MS m/z 288 [$\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}$] $^+$.

40

【0232】

N - {4 - [4 - (3 - カルボキシプロピル) ピペラジン - 1 - イル] ブチル} フタルアミド酸 (12)

水酸化リチウム水溶液 (4 M溶液5 mL) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 中、撹拌しながら、11 (2.50 g, 6.50 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を常温で4時間撹拌した。溶媒を真空下で除去し、残留物を水 (25 mL) に溶解して、ジクロロメタン (1×25 mL) で抽出した。水溶液を、pH紙により示されるとおり、pH6に酸性化し、酢酸エチル (3×25 mL) で抽出した。酸性水溶液を蒸発乾固し、真空乾燥して、黄色泡状物質 (foam) としてカルボン酸12 (3.58 g, 定量的収率) を得た:

【0233】

50

【化49】

¹H NMR (300 MHz,

CD₃OD) δ 1.61–1.89 (m, 6H), 2.27–2.38 (m, 2H), 2.75–3.09 (m, 10H), 3.33–3.35 (m, 6H),
3.41 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 7.38–7.47 (m, 3H), 7.62–7.65 (m, 1H); ESI MS *m/z* 392
[C₂₀H₂₉N₃O₅ + H]⁺.

【0234】

4 - [4 - {4 - アミノブチル}ピペラジン - 1 - イル]酪酸トリ - ヒドロクロリド塩 (13) 10
シール可能な容器中、酸 - アミド12 (0.22 g、0.55 mmol) を濃塩酸 (5 mL) に溶解した。反応容器をシールし、100 °C で9時間加熱し、ついで0 °C に冷却した。沈殿物を真空ろ過により回収した。回収した固体を真空乾燥し、オフホワイト固体として13 (0.19 g、95%) を得た:

【0235】

【化50】

¹H NMR (300

MHz, CD₃OD) δ 1.78–2.15 (m, 8H), 2.45–2.56 (m, 3H), 3.01 (t, J = 7.30 Hz, 2H), 3.31–3.42
(m, 6H), 3.57–4.51 (m, 6H). 20

【0236】

実施例1のカップリング法 (スキーム1) の後、13を、4 - (4 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル}ピペラジン - 1 - イル)酪酸 (14) に変換した。

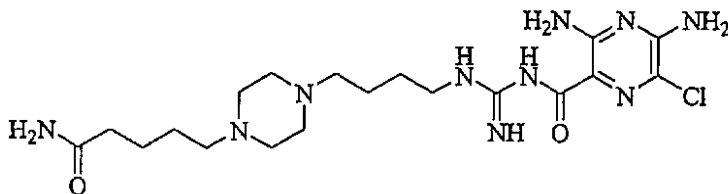
【0237】

[実施例3]

5 - (4 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル}ピペラジン - 1 - イル)ペンタン酸アミド (22) の合成 (スキーム3) 30

【0238】

【化51】



40

【0239】

4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (16)

アセトン (10 mL) 中、(4 - ブロモブチル)カルバミン酸tert - ブチルエステル (3.75 g、90%、13.38 mmol) を、アセトン (100 mL) 中、ピペラジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル15 (2.68 g、12.16 mmol)、ヨウ化ナトリウム (1.82 g、12.16 mmol)、及び炭酸カリウム (5.04 g、36.47 mmol) の混合物に添加した。反応混合物を24時間攪拌還流した。混合物を真空濃縮し、得られた残留物をジクロロメタンで希釈し、不溶性無機物をろ過により除去した。ろ液を真空濃縮し、得られた残留物を、メタノール/ジクロロメタン (勾配0% ~ 5%) を用いたBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し 50

て、粘性のある褐色オイルとして4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(16)(3.26 g、68%)を得た：

【0240】

【化52】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (s, 9H), 1.51 (m, 4H), 2.49 (m, 6H), 3.10 (m, 2H), 3.51 (m, 4H), 5.10 (s, 2H), 5.25 (br, 1H), 7.32 (m, 5H); ESI MS m/z 392 $[\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

【0241】

10

(4-ピペラジン-1-イル-ブチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(17)メタノール(15 mL)中、4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(16)(3.26 g、8.33 mmol)、酢酸(0.5 mL)、及び炭素担持水酸化パラジウム(60%湿潤、0.98 g)の混合物を水素雰囲気下、16時間撹拌した。Celite上での吸引る過により触媒を除去した。ろ液を真空濃縮し、得られた残留物を、濃水酸化アンモニウム/メタノール/ジクロロメタンを用いたBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色オイルとして17(1.94 g、収率91%)を得た：

【0242】

【化53】

20

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.53 (m, 4H), 2.35 (m, 6H), 2.45 (br, 1H), 2.94 (t, 4H), 3.12 (m, 2H), 5.32 (br, 1H); ESI MS m/z 258 $[\text{C}_{13}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2 + \text{H}]^+$.

【0243】

5-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-イル]ペンタン酸エチルエステル(18)

アセトン(60 mL)中、(4-ピペラジン-1-イル-ブチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル(17)(1.94 g、7.54 mmol)、ヨウ化ナトリウム(1.13 g、7.54 mmol)、炭酸カリウム(3.13 g、22.61 mmol)、及び5-プロモペンタン酸エチルエステル(1.55 mL、9.80 mmol)の混合物を、24時間撹拌還流した。ロータリーエバポレーションにより溶媒を除去した後、得られた残留物をジクロロメタンで希釈し、不溶性無機物をろ過により除去した。液体ろ液を真空濃縮し、得られた残留物を、メタノール/ジクロロメタン(勾配0%~5%)を用いたBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して黄色オイルを得て、これを、酢酸エチル/ジクロロメタン(勾配30%~99%)を用いたBiotageクロマトグラフィーによりさらに精製して、黄色オイルとして18(1.62 g、56%)を得た：

30

【0244】

【化54】

40

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

CDCl_3) δ 1.27 (t, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.52 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 2.34 (m, 6H), 2.48 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 4.12 (q, 2H), 5.21 (br, 1H); ESI MS m/z 386 $[\text{C}_{20}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4 + \text{H}]^+$.

【0245】

5-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-イル]ペンタン酸(19)

50

メタノール (12 mL) / THF (10 mL) 中、5 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノブチル) ピペラジン - 1 - イル] ペンタン酸エチルエステル (18) (1.62 g, 4.20 mmol) の溶液に、水 (4 mL) 中、水酸化リチウム (0.35 g, 8.40 mmol) の溶液を添加した。反応混合物を室温で20時間攪拌し、ついで真空濃縮した。得られた残留物を水 (5 mL) で希釈し、1 N HCl水溶液を用いてpH ~ 5に酸性化した。水溶液をクロロホルム / 2 - プロパノール (3 : 1, 3 × 10 mL) で抽出した。混合抽出物を真空下、濃縮乾燥した。得られた残留物を、トルエンを用いてさらに共蒸発し、高真空下で乾燥して、無色で粘度が高いオイルとして所望の酸19 (1.42 g, 95%) を得た :

【 0 2 4 6 】

【 化 5 5 】

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.63 (m, 8H), 2.30 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.92 (m, 8H), 3.12 (m, 2H), 4.92 (br, 1H); ESI MS m/z 358 [$\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{H}$] $^+$.

【 0 2 4 7 】

実施例1のカップリング法 (スキーム1) の後、19を、5 - (4 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル} ピペラジン - 1 - イル) ペンタン酸アミド (22) に変換した。

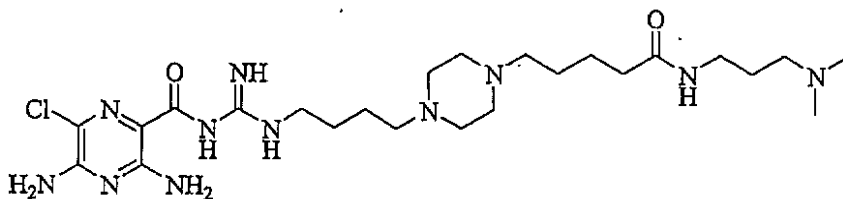
【 0 2 4 8 】

[実施例 4]

5 - (4 - {4 - [N' - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) グアニジノ] - ブチル} ピペラジン - 1 - イル) ペンタン酸 (3 - ジメチルアミノプロピル) アミド (117) の合成 (スキーム4)

【 0 2 4 9 】

【 化 5 6 】



【 0 2 5 0 】

(4 - {4 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロピルカルバモイル) ブチル] ピペラジン - 1 - イル} ブチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル (115)

1,1' - カルボニルジイミダゾール (224 mg, 1.38 mmol) を、無水ジクロロメタン (10 mL) 中、5 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノブチル) ピペラジン - 1 - イル] ペンタン酸 (111) (352 mg, 0.985 mmol) の溶液に添加し、混合物を、室温で2時間攪拌した。ついで、1,1' - ジメチルアミノプロピルアミン (174 μL , 1.38 mmol) を添加し、反応混合物を室温でさらに16時間攪拌した。ついで、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、メタノール / ジクロロメタン (勾配0% ~ 5%)、ついでメタノール / ジクロロメタン / 濃水酸化アンモニウム (10 / 100 / 1, v/v) を用いたBiotageシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体として (4 - {4 - [4 - (3 - ジメチルアミノプロピルカルバモイル) ブチル] ピペラジン - 1 - イル} ブチル) カルバミン酸 tert - ブチルエステル115 (383 mg, 88%) を得た :

【 0 2 5 1 】

10

20

30

40

【化57】

 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H),

1.53 (m, 6H), 1.66 (m, 4H), 2.17 (t, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.35 (m, 4H), 2.41 (t, 2H), 2.49 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 3.33 (q, 2H), 5.21 (br, 1H), 6.99 (br, 1H). m/z (ESI) 442 [$\text{C}_{23}\text{H}_{47}\text{N}_5\text{O}_3 + \text{H}$] $^+$.

【0252】

化合物115を、先の実施例で述べた方法を用いたスキーム4に従って、5-(4-{4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボニル)グアニジノ]-ブチル}ピペラジン-1-イル)ペンタン酸(3-ジメチルアミノプロピル)アミド(117)に変換した。

10

【0253】

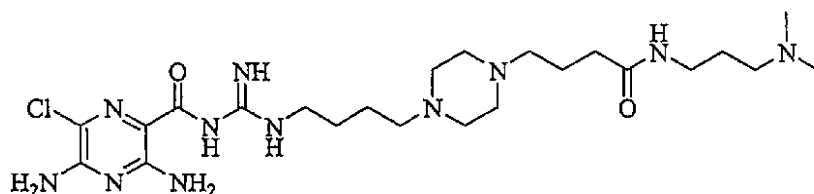
[実施例5]

5-(4-{4-[N'-(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボニル)グアニジノ]-ブチル}ピペラジン-1-イル)酪酸(3-ジメチルアミノプロピル)アミド(119)の合成

【0254】

【化58】

20



【0255】

その同族体に関する実施例4の方法を用いて、118を調製した。

【0256】

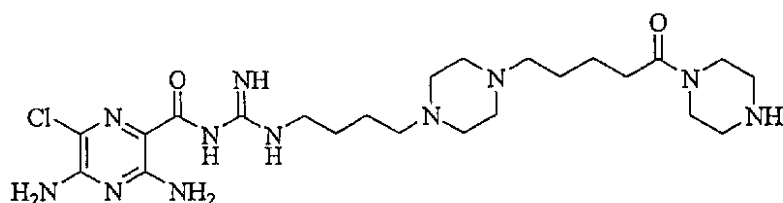
[実施例6]

N-(3,5-ジアミノ-6-クロロピラジン-2-カルボニル)-N'-{4-[4-(5-オキソ-5-ピペラジン-1-イル)ブチル}グアニジン(114)の合成(スキーム5)

30

【0257】

【化59】



40

【0258】

4-{5-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-イル]ペンタノイル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(112)

1,1'-カルボニルジイミダゾール(129 mg, 0.796 mmol)を、無水ジクロロメタン(8 mL)中、5-[4-(4-tert-ブトキシカルボニルアミノブチル)ピペラジン-1-イル]ペンタン酸(111)(219 mg, 0.613 mmol)の溶液に添加し、混合物を室温で2時間撹拌した。ついで、N-Bocピペラジン(148 mg, 0.796 mmol)を一度に添加し、反応混合物を室温でさらに16時間撹拌した。ついで、混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を、メタノール/ジクロロメタン(勾配0%~2%)を用いたBiotageシリカゲルカラムクロマトグラ

50

フィーにより精製して、粘性のある黄色オイルとして4 - {5 - [4 - (4 - tert - ブトキシカルボニルアミノブチル) ピペラジン - 1 - イル]ペンタノイル}ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル112 (309 mg、96%) を得た：

【0259】

【化60】

$^1\text{H NMR}$ (500

MHz, CDCl_3) δ 1.44 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.55 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 2.35 (m, 8H), 2.48 (m, 6H), 3.11 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.44 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 5.30 (br, 1H). m/z (ESI) 526
 $[\text{C}_{27}\text{H}_{51}\text{N}_5\text{O}_5 + \text{H}]^+$.

10

【0260】

化合物112を、先の実施例で述べた方法を用いたスキーム5に従って、N - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) - N' - {4 - [4 - (5 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル]ブチル}グアニジン (114) に変換した。

【0261】

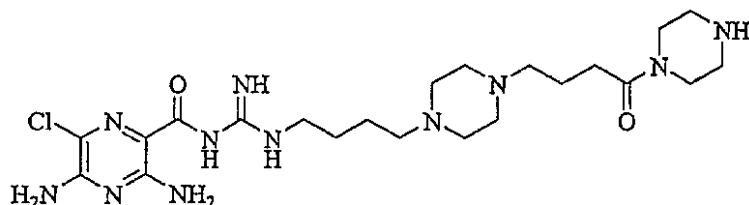
[実施例7]

N - (3,5 - ジアミノ - 6 - クロロピラジン - 2 - カルボニル) - N' - {4 - [4 - (5 - オキソ - 5 - ピペラジン - 1 - イル]ブチル}グアニジン (118) の合成

20

【0262】

【化61】



【0263】

その同族体に関する実施例6の方法を用いて、118を調製した。

30

【0264】

上記の教示を考慮して、本発明の多くの修正及び変更が可能であることが明らかである。従って、添付の請求項の範囲内で、本発明を、本明細書に具体的に記載した方法以外の方法で実施してよいことが理解されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US05/29345												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC: A61K 31/497(2006.01);31/4965(2006.01);C07D 241/02(2006.01) USPC: 514/252.11,255.05;544/407 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. : 514/252.11, 255.05; 544/407 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) STN: structure search in file Registry, and answer set cross-referenced into file CAPLUS.														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;">Category *</th> <th style="width: 70%;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="width: 20%;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>✓ DE 26 56 374 (CRAGOE, JR. et al), 16 June 1977 (16.06.1977), examples 36 (page 34), 40 (page 35), 44 (page 36), 46 (page 37).</td> <td style="text-align: center;">1-80</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>✓ BICKING et al, "Pyrazine Diuretics. I. N-Amidino-3-amino-6-halopyrazinecarboxamides" Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 8, pages 638-642, especially page 639, compound No. 14 (September 1965).</td> <td style="text-align: center;">1-80</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">A</td> <td>✓ YIN et al, "Conversion of the 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine Moiety to a 2,2-dimethylpyrrolidine by Cytochrome P450: Evidence for a Mechanism Involving Nitroxide Radicals and Heme Iron" Biochemistry, Vol. 43, No. 18, pages 5455-5466, especially pages 5456 and 5462 (April 2004).</td> <td style="text-align: center;">1-80</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	✓ DE 26 56 374 (CRAGOE, JR. et al), 16 June 1977 (16.06.1977), examples 36 (page 34), 40 (page 35), 44 (page 36), 46 (page 37).	1-80	A	✓ BICKING et al, "Pyrazine Diuretics. I. N-Amidino-3-amino-6-halopyrazinecarboxamides" Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 8, pages 638-642, especially page 639, compound No. 14 (September 1965).	1-80	A	✓ YIN et al, "Conversion of the 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine Moiety to a 2,2-dimethylpyrrolidine by Cytochrome P450: Evidence for a Mechanism Involving Nitroxide Radicals and Heme Iron" Biochemistry, Vol. 43, No. 18, pages 5455-5466, especially pages 5456 and 5462 (April 2004).	1-80
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
A	✓ DE 26 56 374 (CRAGOE, JR. et al), 16 June 1977 (16.06.1977), examples 36 (page 34), 40 (page 35), 44 (page 36), 46 (page 37).	1-80												
A	✓ BICKING et al, "Pyrazine Diuretics. I. N-Amidino-3-amino-6-halopyrazinecarboxamides" Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 8, pages 638-642, especially page 639, compound No. 14 (September 1965).	1-80												
A	✓ YIN et al, "Conversion of the 2,2,6,6-Tetramethylpiperidine Moiety to a 2,2-dimethylpyrrolidine by Cytochrome P450: Evidence for a Mechanism Involving Nitroxide Radicals and Heme Iron" Biochemistry, Vol. 43, No. 18, pages 5455-5466, especially pages 5456 and 5462 (April 2004).	1-80												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> 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 17 February 2006 (17.02.2006)		Date of mailing of the international search report 21 MAR 2006												
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. (571) 273-3201		Authorized officer Zachary C. Tucker Telephone No. (571) 272-1600												

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P	27/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/04
A 6 1 P	27/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/04
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/02
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	11/02
A 6 1 P	11/04 (2006.01)	A 6 1 P	11/04
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	11/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/12
A 6 1 P	11/10 (2006.01)	A 6 1 P	11/10
A 6 1 P	1/10 (2006.01)	A 6 1 P	1/10
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	9/12
A 6 1 P	7/10 (2006.01)	A 6 1 P	7/10
A 6 1 P	13/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/00
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 マイケル・アール・ジョンソン

アメリカ合衆国・ノースカロライナ・27517・チャペル・ヒル・ピケット・53524

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB09 CC34 DD10 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC50 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA33 ZA34

ZA36 ZA42 ZA59 ZA66 ZA67 ZA72 ZA81 ZA83 ZA89 ZC02