

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第3770947号

(P3770947)

(45) 発行日 平成18年4月26日(2006.4.26)

(24) 登録日 平成18年2月17日(2006.2.17)

(51) Int. Cl. F I
C07C 323/65 (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/425 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

C07C 323/65
A61K 31/41
A61K 31/425
A61P 9/06
A61P 9/10

請求項の数 7 (全 18 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-35848
(22) 出願日 平成8年1月31日(1996.1.31)
(65) 公開番号 特開平8-245560
(43) 公開日 平成8年9月24日(1996.9.24)
審査請求日 平成15年1月31日(2003.1.31)
(31) 優先権主張番号 19502895.3
(32) 優先日 平成7年1月31日(1995.1.31)
(33) 優先権主張国 ドイツ(DE)

(73) 特許権者 591032596
メルク パテント ゲゼルシャフト ミット
ベシュレンクテル ハフトング
Merck Patent Gesell
schaft mit beschræ
nkte r Haftung
ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
ルムシュタット フランクフルター シュ
トラーセ 250
Frankfurter Str. 25
0, D-64293 Darmstadt
, Federal Republic o
f Germany

(74) 代理人 100102842
弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

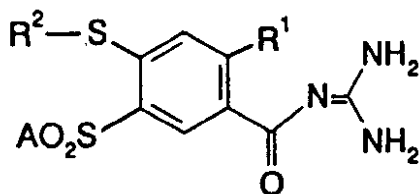
(54) 【発明の名称】 4-メルカプトベンゾイルグアニジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式 I

【化1】



式中、

R¹は、Aであり、R²は、A、PhまたはHetであり、Hetは、窒素原子1個を含有する未置換の一環状芳香族複素環状基であり、Aは、炭素原子1~6個を有するアルキル基であり、そしてPhは、未置換のフェニル基、あるいはF、ClまたはBrにより単置換されているフェニル基である、で表わされる、4-メルカプトベンゾイルグアニジン誘導体およびその生理学的に許容される塩。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の、

(a) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(b) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - メチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(c) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - イソプロピルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(d) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(e) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - シクロヘキシルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(f) N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (3 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

(g) N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル - チオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド ;

およびそれらの生理学的に許容される塩。

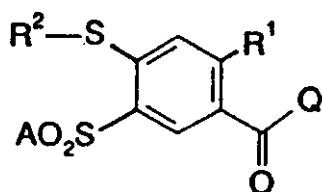
10

【請求項 3】

請求項 1 に記載の式 I で表わされるアミノベンゾイルグアニジン誘導体およびそれらの塩の製造方法であって、式 I I

20

【化 2】



II

式中、 R^1 、 R^2 およびAは前記の意味を有し、そして

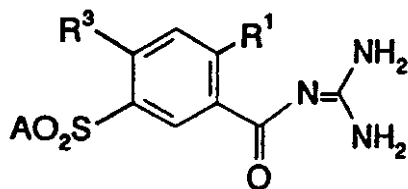
Qは、Cl、Br、OA、O-CO-A、O-CO-PhまたはOHであるか、あるいはもう一種の反応性にエステル化されているOH基であり、あるいはまたQは、求核置換を容易に受けることができる脱離性基である、

30

で表わされる化合物をグアニジンと反応させる、あるいは

式 I I I

【化 3】



III

式中、 R^1 およびAは、前記の意味を有し、そして

R^3 は、F、Cl、Br、Iまたは別の適当な脱離性基である、
で表わされるベンゾイルグアニジン化合物を、式 I V

$$R^2 - S - H$$

I V

式中、 R^2 は、前記の意味を有する、

で表わされる化合物と、あるいはこの化合物から誘導できる塩様の化合物と、あるいはまたチオレートと、反応させる、あるいは

40

その分子中に存在する1個または2個以上の水素原子の代わりに、1個または2個以上の還元可能な基および(または)1個または2個以上の追加のC-C結合および(または)

50

) C - N結合を有する以外は式 I に相当する化合物を、還元剤により処理する、あるいはその分子中に存在する 1 個または 2 個以上の水素原子の代わりに、1 個または 2 個以上の加溶媒分解性基を有する以外は式 I に相当する化合物を、加溶媒分解剤により処理する、および(または)

得られる式 I で表わされる塩基を、酸により処理することによって、その塩の 1 種に変換する、

ことを特徴とする製造方法。

【請求項 4】

医薬製剤の製造方法であって、請求項 1 に記載の式 I で表わされる化合物および(または)その生理学的に許容される塩の 1 種を、少なくとも 1 種の固体、液体または半液体の賦形剤あるいは助剤と一緒にして、適当な剤型に変換することを特徴とする製造方法。

10

【請求項 5】

少なくとも 1 種の請求項 1 に記載の一般式 I で表わされる化合物および(または)その生理学的に許容される塩の 1 種を含有することを特徴とする医薬製剤。

【請求項 6】

請求項 1 に記載の式 I で表わされる化合物またはそれらの生理学的に許容される塩の医薬製造における使用。

【請求項 7】

請求項 1 に記載の式 I で表わされる化合物の、不整脈、狭心症、梗塞症の処置、およびまた上記疾患の予防的処置のための医薬の製造における使用。

20

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は、新規な 4 - メルカプトベンゾイルグアニジン誘導体およびその生理学的に許容される塩、それらの製造方法、それらを含む医薬製剤、特に不整脈、狭心症、梗塞症の治療または予防処置に有用な医薬製剤ならびにその医薬を製造する方法に関するものである。

【0002】

【従来技術】

最も良く知られているアシルグアニジン群の活性化化合物は、アミロライド (amiloride) である。この物質は、主として血圧降下作用および塩分排泄作用を示すが、これらの作用は心拍障害を処置する場合には望ましくなく、特にその抗不整脈作用は非常に弱く現れるのみである。

30

これに加えて、構造上で類似する化合物が、例えば EP 04 16 499 に記載されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、有用な性質を有する新規化合物、特に医薬の製造に使用することができる新規化合物を提供することにある。

また本発明の課題は、良好な心臓保護効果を示し、従って梗塞症の処置に、梗塞症の予防に、およびまた狭心症の処置に適する新規化合物を提供することにある。

40

さらにまた、本発明の課題は、あらゆるタイプの病因性低酸素障害および虚血性障害に対抗し、このような障害によって一次的にまたは二次的に生じる障害を処置することができる、また予防用にも良好に適した医薬を提供することにある。

さらに本発明の課題は、細胞増殖から発現する疾患、例えば動脈硬化症、糖尿病の後発合併症、腫瘍疾患、線維症疾患、特に肺、肝臓および腎臓の線維症、およびまた臓器の肥大および過形成における治療剤として使用することもでき、これに加えて、 Na^+ / H^+ 対向輸送体、例えば赤血球、血小板または白血球における当該対向輸送体の活性増大に関連する疾患の診断において、診断検査に使用することにも適した医薬を提供することにある。

さらにまた本発明の課題は、別の医薬活性化化合物を製造するための中間体を提供することにある。

50

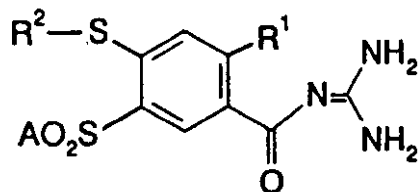
【0004】

【課題を解決するための手段】

本発明による下記式 I で表わされる、オルト - 置換 4 - メルカプトベンゾイルグアニジン誘導体およびその生理学的に許容される塩により前記課題が解決される。

本発明によるオルト - 置換 4 - メルカプトベンゾイルグアニジン誘導体およびその生理学的に許容される塩は下記式 I で表わされる：

【化 4】



I

10

【0005】

式中、

R^1 は、A、 CF_3 、 CH_2F 、 CHF_2 または C_2F_5 であり、

R^2 は、H または A であるか、あるいは炭素原子 3 ~ 7 個を有するシクロアルキル、Ph または Het であり、

Het は、N または C により結合しており、1 ~ 4 個の窒素、酸素および (または) 硫黄原子を含有する一環状または二環状の飽和、不飽和または芳香族複素環状基であり、この基は未置換であるか、または置換基として 1 個、2 個または 3 個の Hal、 CF_3 、A、OH、OA、SH、SA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、CN、 NO_2 および (または) カルボニル酸素を有することができ、

A は、炭素原子 1 ~ 6 個を有するアルキル基であり、

Hal は、F、Cl、Br または I であり、そして

Ph は、未置換のフェニル基であるか、または置換基として 1 個、2 個または 3 個の A、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 、F、Cl、Br および (または) CF_3 を有するフェニル基である。

【0006】

本発明により有用な性質を有する新規化合物、特に医薬の製造に使用することができる新規化合物が提供される。

式 I で表わされる化合物およびそれらの生理学的に許容される塩は、良好な耐容性と組み合わせられている、価値ある薬理的性質を有することが見出された。

これらの新規化合物は、細胞 Na^+ / H^+ 対向輸送体 (antiporter) の抑制薬である。すなわち細胞 Na^+ / H^+ 交換メカニズム (Duesing 等による、Med.Klin., 87, 378-384 (1992)) を抑制する活性を有する化合物であり、従って良好な抗不整脈薬であって、特に酸素不足の結果として発症する不整脈の処置に適している。

本発明の新規物質は良好な心臓保護効果を示し、従って梗塞症の処置に、梗塞症の予防に、およびまた狭心症の処置に適している。さらにまた、これらの物質はあらゆるタイプの病理性低酸素障害および虚血性障害に対抗し、このような障害によって一次的にまたは二次的に生じる障害を処置することができる。これらの活性化化合物はまた、予防用にも良好に適している。

【0007】

これらの物質は病理性低酸素状態または虚血状態において予防効果を有することから、これらの化合物はまた、外科手術に関連して、時間経過にしたがい良好な状態での供給が困難になる臓器の保護に、臓器移植に関連して、取り除かれる臓器の保護に、血管形成または心臓外科手術に関連して、神経系の虚血に関連して、ショック状態の治療に関連して、およびまた本態性高血圧症の予防的防止に使用することができる。

さらにまた、これらの化合物は、細胞増殖から発現する疾患、例えば動脈硬化症、糖尿病

50

の後発合併症、腫瘍疾患、線維症疾患、特に肺、肝臓および腎臓の線維症、およびまた臓器の肥大および過形成における治療剤として使用することもできる。これに加えて、 Na^+/H^+ 対向輸送体、例えば赤血球、血小板または白血球における当該対向輸送体の活性増大に関連する疾患の診断において、診断検査に使用するのもも適している。

【0008】

本発明による化合物の効果は、それ自体公知の方法、例えばN. EscobalesおよびJ. FigueroaによりJ. Membrane Biol., 120, 41-49(1991)に、あるいはL. Counillon, W. Scholz, H. J. LangおよびJ. PouyssegurによりMol. Pharmacol., 44, 101041-1045(1993)に記載されている方法を使用して確認することができる。

適当な実験動物の例には、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、サルまたはブタがある。

10

従って、本発明に係る化合物は、ヒトおよび動物の医療において、医薬活性化合物として使用することができる。さらにまた、これらの化合物は、別の医薬活性化合物を製造するための中間体として使用することもできる。

【0009】

前記式において、Aは、炭素原子1~6個、好ましくは1~4個、特に1個、2個または3個を有する直鎖状または分枝鎖状のアルキル基であり、特に好ましくはメチルであり、さらにまたエチル、プロピル、イソプロピル、ブチルおよびイソブチルもまた好ましく、さらにsec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル(3-メチルブチル)、ヘキシルおよびイソヘキシル(4-メチルペンチル)もまた好ましい。

20

R^1 は好ましくは、Aであり、特にメチルまたはエチルである。

R^2 は、A、フェニル、2-、3-または4-クロロフェニル、2-、3-または4-フルオロフェニルまたはHetである。特に好ましいものとして、Hetは、以下に定義されている基に加えて、ピリジル、ピリミジル、トリアゾリル、チアゾリル、あるいはこれらの基の部分的にまたは完全に水素添加されている誘導体であり、これらの基は前記したとおりにもまた、置換されていてもよい。

【0010】

Phは好ましくは、フェニルであり、この基は未置換であるか、または1個のF、Cl、Br、A、OA、 NH_2 、NHA、 NA_2 または CF_3 により置換されている。

Halは好ましくは、F、ClまたはBrある。

30

Hetは好ましくは、2-または3-フリル、2-または3-チエニル、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソオキサゾリル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、2-、3-または4-ピリジル、2-、4-、5-または6-ピリミジニルであり、

【0011】

およびまた好ましくは、1, 2, 3-トリアゾール-1-、-4-または-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-、-3-または-5-イル、1-または-5-テトラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-または-5-イル、1, 3, 4-チアジアゾール-2-または-5-イル、1, 2, 4-チアジアゾール-3-または-5-イル、1, 2, 3-チアジアゾール-4-または-5-イル、2-、3-、4-、5-または6-2H-チオピラニル、2-、3-または4-4H-チオピラニル、3-または4-ピリダジニル、ピラジニル、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフリル、2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾチエニル、1-、2-、3-、4-、5-、6-または7-インドリル、1-、2-、4-または5-ベンズイミダゾリル、1-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾピラゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズオキサゾリル、3-、4-、5-、6-または7-ベンズイソオキサゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズチアゾリル、2-、4-、5-、6-または7-ベンズイソチアゾリル、4-、5-、6-または7-ベンズ-2, 1, 3-オキサジアゾリル、2-、3-、4-、5-、6-、

40

50

7 - または 8 - キノリル、1 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - イソキノリル、1 -、2 -、3 -、4 - または 9 - カルバゾリル、1 -、2 -、3 -、4 -、5 -、6 -、7 -、8 - または 9 - アクリジニル、3 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - シンノリニル、2 -、4 -、5 -、6 -、7 - または 8 - キナゾリニルである。

【0012】

この複素環状基はまた、部分的にまたは完全に水素添加されていてもよい。従って H e t はまた、例えば 2, 3 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、- 4 - または - 5 - フリル、2, 5 - ジヒドロ - 2 -、- 3 -、- 4 - または - 5 - フリル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - フリル、1, 3 - ジオキサラン - 4 - イル、テトラヒドロ - 2 - または - 3 - チエニル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 - または - 5 - ピロリル、2, 5 - ジヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 - または - 5 - ピロリル、1 -、2 - または 3 - ピロリジニル、テトラヒドロ - 1 -、- 2 - または - 4 - イミダゾリル、2, 3 - ジヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 - または - 5 - ピラゾリル、テトラヒドロ - 1 -、- 3 - または - 4 - ピラゾリル、1, 4 - ジヒドロ - 1 -、2 -、- 3 - または - 4 - ピリジル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 -、- 5 - または - 6 - ピリジル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 -、- 5 - または - 6 - ピリジル、1 -、2 -、3 - または 4 - ペリリル、2 -、3 - または 4 - モルホリニル、テトラヒドロ - 2 -、- 3 - または - 4 - ピラニル、1, 4 - ジオキサニル、1, 3 - ジオキサソ - 2 -、- 4 - または - 5 - イル、ヘキサヒドロ - 1 -、- 3 - または - 4 - ピリダジニル、ヘキサヒドロ - 1 -、- 2 -、- 4 - または - 5 - ピリミジニル、1 -、2 - または 3 - ピペラジニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 -、- 5 -、- 6 -、- 7 - または - 8 - キノリル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 -、- 2 -、- 3 -、- 4 -、- 5 -、- 6 -、- 7 - または - 8 - イソキノリルであることもできる。

【0013】

分子中に 2 個または 3 個以上が存在する全ての基について、例えば基 A の場合に、これらの基は一般に、同一または相違していてもよく、すなわち相互に独立しているものとする。

従って、本発明は特に、式 I において、その分子中に存在する基の少なくとも 1 個が上記の好適な意味の一つを有する化合物に関する。好適化合物の若干の群は、下記の式 I a ~ I h で表わすことができる。これらの式 I a ~ I h は、式 I に相当し、下記に正確に記載されていない基は式 I の場合について与えられている意味を有する：

【0014】

式 I a において、R¹ はメチルまたはエチルである；

式 I b において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² は A である；

式 I c において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² は 2 - チアゾリル、4, 5 - ジヒドロ - チアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イルまたは 1, 2, 4 - (4 - メチルトリアゾール - 3 - イル) である；

式 I d において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² はイミダゾリル、ピリジルまたはピリミジニルである；

式 I e において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² はピリジルまたはピリミジニルである；

式 I f において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² はフェニル、フルオロフェニルまたはクロロフェニルである；

式 I g において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² はメチル、エチル、プロピル、イソプロピルまたはブチルである；

式 I h において、R¹ はメチルまたはエチルであり、そして R² はシクロヘキシルまたはシクロペンチルである。

【0015】

さらにまた、特に好ましい化合物として、式 I a ~ I h について前記した好適な意味を有

10

20

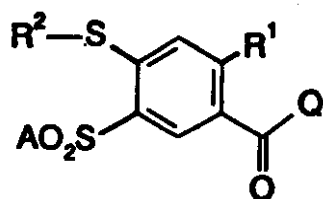
30

40

50

することに加えて、さらに -SO₂A がメチルスルホニルである化合物が挙げられる。
本発明はまた、請求項 1 に記載の式 I で表わされる化合物およびその塩の製造方法に関し、この方法は、式 I I :

【化 5】



II

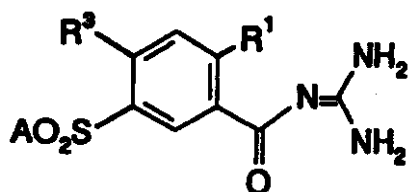
10

式中、R¹、R²およびAは前記の意味を有し、そして
Qは、Cl、Br、OA、O-CO-A、O-CO-PhまたはOHであるか、あるいはもう一種の反応性にエステル化されているOH基であり、あるいはまたQは、求核置換を容易に受けすることができる脱離性基である、
で表わされる化合物をグアニジンと反応させる、あるいは

【0016】

式 I I I :

【化 6】



III

20

式中、R¹およびAは、前記の意味を有し、そして
R³は、F、Cl、Br、Iまたは別の適当な脱離性基である、
で表わされる化合物を、式 I V



30

式中、R²は、前記の意味を有する、
で表わされる化合物と、あるいはこの化合物から誘導できる塩様の化合物と、あるいはまたチオレートと、反応させる、あるいは

【0017】

式 I において、1個または2個以上の水素原子の代わりに1個または2個以上の還元可能な基および(または)1個または2個以上の追加のC-C結合および(または)C-N結合を有する化合物を、還元剤により処理する、あるいは

式 I において、1個または2個以上の水素原子の代わりに1個または2個以上の加溶媒分解性基を有する化合物を、加溶媒分解剤により処理する、および(または)

得られる式 I で表わされる塩基を、酸により処理することによって、その塩の1種に変換する、

40

ことを特徴とする方法である。

【0018】

別法として、式 I で表わされる化合物は刊行物(例えば、Houben-WeylによるMethoden der Organischen Chemie(有機化学の方法)、Georg-Thieme出版社、Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; および上記特許出願書)に記載の方法などのそれ自体公知の方法により、当該反応に適する、公知の反応条件の下に製造される。この態様に関して、それ自体公知であるが、ここでは詳細に説明されていない変法を使用することもできる。

所望により、出発物質はまた、これらを反応混合物から単離することなく、直ちにさらに

50

反応させて式 I で表わされる化合物を生成させるような方法により、その場で生成させることもできる。

【0019】

好ましくは、式 I で表わされる化合物は、式 II で表わされる活性化されているカルボン酸誘導体（ここで、Q は特に好ましくは、Cl または $-O-CH_3$ である）をグアニジンと反応させることにより製造される。この反応には、遊離のカルボン酸化合物 II（ $Q = OH$ ）をそれ自体公知の方法により特定の活性誘導体に変換し、この誘導体を次いで、直接に中間体を単離することなく、グアニジンと反応させる変法が特に適当である。中間体単離を省略できる方法の例には、カルボニルジイミダゾールまたはジシクロヘキシルカルボジイミドを用いる活性化、あるいは Mukayama の変法（*Angew. Chem.*, 91, 788-812 (1979)）がある。

10

【0020】

式 II で表わされるカルボン酸化合物は、例えば相当する安息香酸誘導体から出発して、この誘導体を相当するチオール化合物またはチオフェノール化合物と反応させることによって製造される。この反応は、以下で示す化合物 III と化合物 V との反応と同様に行うことができる。

式 II で表わされる反応性カルボン酸誘導体とグアニジンとの反応は、それ自体公知の方法で、好ましくは中性またはプロトン放出性の極性または無極性不活性有機溶媒中で行う。

化合物 III と化合物 V との反応に適する溶媒は以下で挙げる溶媒である。しかしながら、特に好適な溶媒は、メタノール、THF、ジメトキシエタン、ジオキサン、水またはこれらの溶媒から調製できる混合物である。適当な反応温度は、例えば 20° から溶媒の沸点までの温度である。反応時間は 5 分ないし 12 時間である。この反応には、酸捕獲剤を使用すると有利である。この目的に適する化合物の例には、反応それ自体を干渉しない、あらゆるタイプの塩基がある。しかしながら、炭酸カリウムなどの無機塩基またはトリエチルアミンまたはピリジンなどの有機塩基、あるいはまた過剰量のグアニジンを使用すると特に適当である。

20

【0021】

請求項 1 に記載の式 I で表わされる化合物はまた、式 III で表わされるベンゾイルグアニジン化合物を式 V で表わされる化合物と反応させることによって製造することもできる。式 III で表わされる出発化合物は、相当して置換されている安息香酸化合物、またはこれらの酸化合物から誘導することができる反応性酸誘導体、例えば酸ハライド、エステルまたは無水物などを、アミド製造に係わりそれ自体公知であって、一般に慣用されている反応条件の下に、グアニジンと反応させることによって、簡単な方法で製造することができる。特に好適な変法は、化合物 II とグアニジンとの反応に係わり前記した方法である。

30

【0022】

式 V で表わされるチオール化合物またはチオフェノール化合物およびチオレート化合物は、それらの製造方法とともに、それ自体公知である。これらの化合物が未知である場合に、これらの化合物は、それ自体公知の方法により製造することができる。

40

式 II で表わされる化合物の製造、およびまた化合物 III と式 V で表わされる化合物との反応は、それ自体公知の方法で、特にプロトン放出性または中性の極性不活性有機溶媒中に行うと好ましい。

しかしながら、好適な変法は、溶媒を添加することなく、反応剤を相互に直接反応させることからなる。

化合物 II の製造、または化合物 III と化合物 V との反応において、これらの反応は塩基の存在の下で、または過剰量の塩基成分を用いて行うことが同様に推奨される。適当な塩基の例には、好ましくはアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物、炭酸塩あるいはアルコレート、あるいはまた有機塩基、例えばトリエチルアミンまたはピリジンがあり、これはまた過剰量で使用することができ、これらを同時に溶媒として使用すること

50

もできる。

【0023】

適当な不活性溶媒は特に、メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノールまたはtert-ブタノールなどのアルコール類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、THFまたはジオキサンなどのエーテル類；エチレングリコールモノメチルエーテルまたはエチレングリコールモノエチルエーテル（メチルグリコールまたはエチルグリコール）あるいはエチレングリコールジメチルエーテル（ジグリム）などのグリコールエーテル類；アセトンまたはブタノンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；ニトロメタンまたはニトロベンゼンなどのニトロ化合物；酢酸エチルなどのエステル類；ヘキサメチルホスホン酸トリアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシド（DMSO）などのスルホキシド類；ジクロロメタン、クロロホルム、トリクロロエチレン、1,2-ジクロロエタンまたは四塩化炭素などの塩素化炭化水素類；ベンゼン、トルエンまたはキシレンなどの炭化水素類である。これに加えて、前記溶媒の相互混合物もまた適当である。

10

【0024】

さらにまた、式Iで表わされる化合物は加溶媒分解、特に加水分解により、あるいは水素添加分解により、それらの官能性誘導体から遊離させることによって得ることもできる。加溶媒分解あるいは水素添加分解に好適な出発化合物は、1個または2個以上の遊離アミノ酸および（または）ヒドロキシル基の代わりに、相当する保護アミノ基および（または）ヒドロキシル基を含有する以外は式Iに相当する化合物、好ましくは窒素原子に結合している水素原子の代わりにアミノ保護基を有する化合物、特にHN基の代わりにR'-N基（式中R'はアミノ保護基である）を有する化合物および（または）ヒドロキシル基の水素原子の代わりにヒドロキシル保護基を有する化合物、例えばOH基の代わりにOR'-基（式中R''はヒドロキシル保護基である）を有する以外は式Iに相当する化合物である。

20

【0025】

出発化合物の分子中には、同一または相違していてもよい1個または2個以上の保護されているアミノ酸および（または）ヒドロキシル基が存在することがある。存在する保護基が相互に相違している場合に、これらの基は、かなりの場合に、選択的に分離することができる。

30

「アミノ保護基」の用語は一般に周知であり、アミノ基を化学反応から保護（ブロック）するのに適し、かつまた所望の化学反応が分子中の別の部位で行われた後に、容易に分離することができる基に関する用語である。この種の基の代表的な例には、特に未置換の、または置換基を有する、アシル基、アリール基 [例えば、2,4-ジニトロフェニル（DNF）]、アラルコキシメチル基 [例えば、ベンジルオキシメチル（BOM）] あるいはアラルキル基（例えば、ベンジル、4-ニトロベンジルまたはトリフェニルメチル）がある。

【0026】

アミノ保護基は、所望の反応（または一連の反応）の後に分離されるから、それらの性質および大きさに格別の制限はない。しかしながら、好ましい基としては、炭素原子1~20個、特に1~8個を有する基が挙げられる。当該反応に係わり、「アシル基」の用語は、最も広い意味で解釈されるべきである。「アシル基」の用語には、脂肪族、芳香族脂肪族、芳香族または複素環状のカルボン酸またはスルホン酸から誘導されるアシル基が含まれ、およびまた特に、アルコキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、およびまた特にアラルコキシカルボニル基が含まれる。

40

【0027】

この種のアシル基の例には、アルカノイル、例えばアセチル、プロピオニルまたはブチリル；アラルカノイル、例えばフェニルアセチル；アロイル、例えばベンゾイルまたはトルオイル；アリールオキシアルカノイル、例えばフェノキシアセチル；アルコキシカルボニル、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシ

50

カルボニル、イソプロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル(BOC)または2-ヨウドエトキシカルボニル; アラルキルオキシカルボニル、例えばベンジルオキシカルボニル(CBZ)、4-メトキシベンジルオキシカルボニルまたは9-フルオレニルメトキシカルボニル(FMOC)がある。好適アミノ保護基は、BOC、DNPおよびBOMであり、さらにまたCBZ、ベンジルおよびアセチルである。

【0028】

「ヒドロキシル保護基」の用語は同様に、周知の用語であり、ヒドロキシル基を化学反応から保護するのに適し、かつまた所望の化学反応が分子中の別の部位で行われた後に、容易に分離される基に関する用語である。この種の基の代表的な例には、前記の未置換の、または置換基を有する、アリール基、アラルキル基またはアシル基があり、およびまたアルキル基がある。このヒドロキシル保護基は、所望の化学反応または一連の反応が行われた後にまた分離されるから、これらのヒドロキシル保護基の性質および大きさに格別の制限はない; 好ましい基としては、炭素原子1~20個、特に1~10個を有する基が挙げられる。ヒドロキシル保護基の例には、tert-ブチル、ベンジル、p-ニトロベンゾイル、p-トルエンシルホニルおよびアセチルがあり、ベンジルおよびアセチルは特に好ましい。

10

【0029】

出発化合物として使用される、式Iで表わされる化合物の官能性誘導体は、例えば前記標準的学術書および特許出願書に記載されているような慣用の方法を使用して、例えば式I Iに相当する化合物および式I I Iに相当する化合物であって、これらの化合物の少なくとも一方が水素原子の代わりに保護基を有する化合物を反応させることにより製造することができる。

20

使用されている保護基に依存して、式Iで表わされる化合物は、それらの官能性誘導体から、例えば強酸を使用することにより、有利にはトリフルオロ酢酸または過塩素酸を使用することにより、あるいはまたその他の強無機酸、例えば塩酸または硫酸、あるいは強有機カルボン酸、例えばトリクロロ酢酸、あるいはスルホン酸、例えばベンゼンスルホン酸またはp-トルエンシルホン酸を使用して、遊離させることができる。この反応は、追加の不活性溶媒を存在させて行うこともできるが、これは常時必須ではない。

【0030】

適当な不活性溶媒は好ましくは、有機溶媒、例えば酢酸などのカルボン酸類、テトラヒドロフラン(THF)またはジオキサンなどのエーテル類、ジメチルホルムアミド(DMF)などのアミド類、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類であり、およびまたメタノール、エタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール類、さらにまた水を使用することもできる。前記溶媒の混合物もまた適当である。トリフルオロ酢酸は、追加の溶媒を使用することなく、過剰量で好ましく使用され、また過塩素酸は、9:1の割合の酢酸と70%過塩素酸からなる混合物の形態で使用すると好ましい。この開裂に適する反応温度は、有利には約0~約50°である; この反応は、15~30°(室温)で行うと好ましい。

30

【0031】

BOC基は好ましくは、例えばジクロロメタン中の40%トリフルオロ酢酸を用いて、あるいはジオキサン中の約3~5N HClを用いて、15~60°において、分離することができる。またFMOC基はジメチルアミン、ジエチルアミンあるいはピペリジンのDMF中ほぼ5~20%溶液を用いて、15~50°において分離することができる。DNP基の分離はまた、例えばDMF/水中の2-メルカプトエタノールのほぼ3~10%溶液を使用して、15~30°において成功裏に達成することができる。

40

【0032】

水素添加分解により分離することができる保護基(例えば、BOM、CBZまたはベンジル)は、例えば触媒(例えばパラジウム、有利には木炭などの支持体上のパラジウムなどの貴金属触媒)の存在の下に、水素により処理することによって分離することができる。この場合に適当な溶媒は、前記した溶媒であり、特別の例としては、メタノールまたはエ

50

タノールなどのアルコール類、あるいはDMFなどのアミド類を挙げることができる。一般に、この水素添加分解は、約0～100°の温度および約1～200バールの圧力において、好ましくは20～30°の温度および約1～10バールの圧力において、行われる。CBZ基の水素添加分解は、例えばメタノール中で5～10% Pd-C上において20～30°で成功裏に達成される。

【0033】

さらにまた、式Iで表される塩基化合物は、酸を用いて相当する酸付加塩に変換することができる。この反応に適する酸は特に、生理学的に許容される塩を生成させる酸である。従って、無機酸、例えば硫酸、硝酸、ヒドロハロ酸（例えば塩酸または臭化水素酸）、リン酸（例えばオルトリン酸）、あるいはスルファミン酸、およびまた有機酸、特に脂肪族、脂環族、芳香族-脂肪族、芳香族または複素環状の一塩基性または多塩基性カルボン酸またはスルホン酸あるいはまた硫酸、例えばギ酸、酢酸、プロピオン酸、ピバリン酸、ジエチル酢酸、マロン酸、コハク酸、ピメリン酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、安息香酸、サリチル酸、2-または3-フェニルプロピオン酸、クエン酸、グルコン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンモノスルホン酸およびナフタレンジスルホン酸、およびまたラウリル硫酸を使用することができる。

10

【0034】

式Iで表わされる化合物およびそれらの生理学的に許容される塩は、特に非化学的経路により、医薬製剤の製造に使用することができる。この態様に関して、これらの化合物は、少なくとも1種の固体、液体および（または）半液体の賦形剤または助剤とともに、所望により1種または2種以上の別の活性成分と組合わせて、適当な剤型に変えることができる。

20

本発明はまた、製剤、特に式Iで表される化合物および（または）それらの生理学的に許容される塩の1種の少なくとも1種を含有する医薬製剤に関する。

これらの製剤は、ヒトまたは動物医療における医薬として使用することができる。使用できる賦形剤は、経腸（例えば経口）、非経口または局所投与に適しており、かつまた本発明の新規化合物と反応しない、有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチレングリコール、グリセロールトリアセテート、ゼラチン、炭水化物（例えば乳糖またはデンプン）、ステアリン酸マグネシウム、タルク、ラノリンおよび石油ゼリーがある。

30

【0035】

錠剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ、ジュースまたは滴剤は、特に経口投与に使用され、座薬は直腸投与に使用され、溶液、好ましくは油性または水性溶液およびまた懸濁液、エマルジョンまたはインプラントは非経口投与に使用され、そして軟膏、クリーム、ペースト、ローション、ゲル、スプレイ、フォーム、エアゾル、溶液（例えばエタノールまたはイソプロパノールなどのアルコール、アセトニトリル、DMF、ジメチルアセトアミド、1,2-プロパンジオールまたはその相互の、および（または）水との混合物中の溶液）あるいはまた粉末は局所投与に使用される。本発明の新規化合物はまた、凍結乾燥させることができ、得られる凍結乾燥物は、例えば注射製剤の製造に使用することができる。

40

【0036】

リポソーム製剤はまた、特に局所用途に適している。上記製剤は、殺菌することができ、そして（または）助剤、例えば滑剤、保存剤、安定化剤および（または）湿潤剤、乳化剤、浸透圧に影響する塩類、緩衝物質、着色剤、味覚調整剤および（または）芳香付与剤を含有することができる。所望により、これらの製剤はまた、1種または2種以上の別の活性成分、例えば1種または2種以上のビタミン類を含有することができる。

【0037】

式Iで表わされる化合物およびそれらの生理学的に許容される塩は、ヒトまたは動物、特

50

にサル、イヌ、ネコ、ラットまたはマウスなどの哺乳動物に投与することができ、ヒトまたは動物身体の治療的処置におよび病気の制御に、特に心臓血管系の障害の治療および（または）予防に関連して使用することができる。従って、これらの製剤は、不整脈の処置に、特に酸素不足により発症した不整脈の処置に、狭心症、梗塞症、神経系の虚血、例えば卒中または脳浮腫に、さらにまたショック状態の処置に、およびまた予防的処置に適している。

【0038】

本発明による物質はまた、細胞増殖が役割を演じる疾患、例えば動脈硬化症、糖尿病の後発合併症、腫瘍疾患、線維症および臓器の過形成および肥大に対して、特に前立腺疾患に対する治療薬として使用することができる。

この態様に関して、本発明による物質は一般に、公知抗不整脈薬、例えばアプ・リンジン（apriidine）と同様に投与され、好ましくは投与単位あたりで約0.01～5mg、特に0.02～0.5mgの用量で投与される。一日薬用量は、好ましくは、約0.0001～0.1mg/体重kg、特に0.0003～0.01mg/体重kgである。しかしながら、各特定の患者に対する特定の薬用量は、非常に広く種々の因子、例えば使用される特定の化合物の活性、年齢、体重、一般健康状態、性別、食事、投与の時機および方法、排泄速度、使用医薬の組み合わせおよび治療しようとする特定の疾患の重篤度に依存する。経口投与が好ましい。

【0039】

【実施例】

以下の例において、「慣用の仕上げ処理」の用語は、下記の意味を有するものとする：必要に応じて、水を添加し、酢酸エチルなどの有機溶剤を用いる抽出を行い、相を分離させ、この有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、次いで蒸発濃縮させ、この残留物をクロマトグラフィおよび（または）結晶化により精製する。

【0040】

例1

エチレングリコールジメチルエーテル20ml中に溶解した、2-メチル-4-(4-ピリジルチオ)-5-メチルスルホニルベンゾイルクロライド1.8g[この化合物は、2-メチル-4-クロロ-5-メチルスルホニル安息香酸を180°でNaOCH₃の存在の下に4-メルカプトピリジンと反応させ、次いでSOCl₂により塩素化することによって得られる]を、室温において、エチレングリコールジメチルエーテル20ml中のグアニジン1.5gの溶液中に滴下して添加し、この混合物を25°で3時間攪拌する。この混合物を慣用の仕上げ処理に付し、次いでシリカゲル上でのクロマトグラフィ（酢酸エチル+15%メタノール）により精製する。N-ジアミノメチレン-2-メチル-4-(4-ピリジルチオ)-5-メチルスルホニルベンズアミドが粘性油状物の形態で得られる、 $M^+ + 1(FAB) = 365$ 。

【0041】

同様に、グアニジンとの反応により下記の化合物が得られる：

2-メチル-4-(4-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N-ジアミノメチレン-2-メチル-4-(4-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：245～247°（メタンスルホネートの融点：>250°）；

2-メチル-4-(3-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N-ジアミノメチレン-2-メチル-4-(3-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：198～202°；メタンスルホネートの融点：213～215°；

2-メチル-4-(2-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N-ジアミノメチレン-2-メチル-4-(2-クロロフェニルチオ)-5-メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：184～187°；メタンスルホネートの融点：>250°；

10

20

30

40

50

【 0 0 4 2 】

2 - メチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：125 ~ 130°；

2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - (3 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (3 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - (2 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

【 0 0 4 3 】

2 - メチル - 4 - (3 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (3 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - (2 - ピリミジニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - ピリミジニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

【 0 0 4 4 】

2 - メチル - 4 - [2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジニルチオ)] - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - [2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジニルチオ)] - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - (4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル - チオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル - チオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - メチル - 4 - [2 - (4 - N - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ)] - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - [2 - (4 - N - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ)] - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る。

【 0 0 4 5 】

例 2

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド 0.9 g [この化合物は、例 1 と同様にして得られる] を、H₂O 100 ml 中に懸濁し、1 モル量の HCl 水溶液を用いて溶解させ、次いでこの溶液を凍結乾燥させ、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、二塩酸塩を得る、融点：> 250°。

【 0 0 4 6 】

同様に、水性 HCl を用いて処理し、次いで凍結乾燥させることによって、下記の化合物が得られる：

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、塩酸塩を得る、融点：> 260°；

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニル

10

20

30

40

50

ベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 -
- メチルスルホニルベンズアミド、二塩酸塩を得る；

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (3 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルス
ルホニルベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (3 - フルオロフ
ェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、塩酸塩を得る；

【 0 0 4 7 】

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルス
ルホニルベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - フルオロフ
ェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、塩酸塩を得る；

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスル
ホニルベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (4 - クロロフェニ
ルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、塩酸塩を得る；

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - メチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミ
ドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - メチルチオ - 5 - メチルスルホニルベ
ンズアミド、塩酸塩を得る、融点：> 2 6 0 ° ；

N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスル
ホニルベンズアミドから、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - (2 - クロロフェニ
ルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミド、塩酸塩を得る。

【 0 0 4 8 】

例 3

D M F 3 0 m l 中の N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - クロロ - 5 - メチルスルホ
ニルベンズアミド 2 . 9 g [この化合物は、例 1 にしたがって、2 - メチル - 4 - クロロ -
5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドをグアニジンと反応させることによって得ら
れる] およびナトリウムチオメタノレート 7 0 0 m g を、9 0 ° で 2 時間攪拌する。次い
で氷 - 水 3 0 m l を添加し、この反応混合物を、1 N H C l 2 0 m l により酸性にする。
生成された沈殿を吸引濾過し、この粗製生成物をシリカゲル上でのクロマトグラフィ
(酢酸エチル + 1 0 % メタノール) により精製し、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル -
4 - メチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：2 2 0 ~ 2 2 2 ° 。

【 0 0 4 9 】

同様にして、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - クロロ - 5 - メチルスルホニルベ
ンズアミドとの反応により下記の化合物が得られる：

N a チオプロパノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - プロピ
ルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：2 1 5 ~ 2 1 8 ° ；メタン
スルホネートの融点：1 9 5 ~ 1 9 7 ° ；

N a チオイソプロパノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - イ
ソプロピルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：1 8 5 ~ 1 8 6 ° (
メタンスルホネート) ；

N a チオエタノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 - エチルチ
オ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：2 3 8 ~ 2 4 0 ° ；メタン
スルホネートの融点：1 5 2 ~ 1 5 4 ° ；

N a チオ - t e r t - ブタノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル -
4 - t e r t - ブチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る、融点：1 1 0 ~
1 1 5 ° ；メタンスルホネートの融点：2 0 0 ~ 2 0 2 ° ；

N a シクロヘキシルチオレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 -
シクロヘキシルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

N a シクロペンチルチオレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - メチル - 4 -
シクロペンチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る。

【 0 0 5 0 】

同様にして、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - クロロ - 5 - メチルスルホニルベ
ンズアミドとの反応により下記の化合物が得られる：

Naチオメタノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - メチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

Naチオプロパノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - プロピルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

Naチオイソプロパノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - イソプロピルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

Naチオエタノレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - エチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

Naシクロヘキシルチオレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - シクロヘキシルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

Naシクロペンチルチオレートと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - シクロペンチルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る。

【 0 0 5 1 】

例 4

例 1 と同様にして、2 - エチル - 4 - (4 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライド [この化合物は、2 - エチル - 4 - クロロ - 5 - メチルスルホニル安息香酸と 4 - メルカプトピリジンとを、 180° で NaOCH_3 の存在の下に反応させ、次いで SOCl_2 を用いて塩素化することによって得られる] とを反応させ、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (4 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る。

【 0 0 5 2 】

同様に、グアニジンとの反応により下記の化合物が得られる：

2 - エチル - 4 - (4 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (4 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (3 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (3 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (2 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (2 - クロロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - フェニルチオ - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

【 0 0 5 3 】

2 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (4 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (3 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (3 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (2 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (2 - フルオロフェニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (3 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (3 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

【 0 0 5 4 】

2 - エチル - 4 - (2 - ピリミジニルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドと反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (2 - ピリミジニルチオ) -

10

20

30

40

50

5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (2 - ピリジルチオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - [2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジニルチオ)] - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - [2 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジニルチオ)] - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

【 0 0 5 5 】

2 - エチル - 4 - (4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル - チオ) - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - (4 , 5 - ジヒドロチアゾール - 2 - イル - チオ) - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る；

2 - エチル - 4 - [2 - (4 - N - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ)] - 5 - メチルスルホニルベンゾイルクロライドを反応させて、N - ジアミノメチレン - 2 - エチル - 4 - [2 - (4 - N - メチル - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - イル - チオ)] - 5 - メチルスルホニルベンズアミドを得る。

【 0 0 5 6 】

以下の例は、医薬製剤に関するものである。

例 A : 注射バイアル

二重蒸留水 3 リットル中の式 I で表わされる活性化合物 1 0 0 g およびリン酸水素二ナトリウム 5 g の溶液の pH を、2 N 塩酸により 6 . 5 に調整し、殺菌濾過し、注射バイアルに分配し、次いで無菌条件の下に凍結乾燥させ、これらのバイアルを、無菌条件の下に封鎖する。各注射バイアルは活性化合物 5 m g を含有する。

例 B : 座薬

式 I で表わされる活性化合物 2 0 g の混合物を、大豆レシチン 1 0 0 g およびカカオ脂 1 4 0 0 g とともに熔融し、この混合物を型中に注入し、次いで冷却させる。各座薬は活性化合物 2 0 m g を含有する。

【 0 0 5 7 】

例 C : 溶液

二重蒸留水 9 4 0 m l 中で、式 I で表わされる活性化合物 1 g、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 9 . 3 8 g、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 2 8 . 4 8 g およびベンザルコニウムクロライド 0 . 1 g の溶液を調製する。この溶液の pH を 6 . 8 に調整し、全量を 1 リットルにし、次いで照射により殺菌する。この溶液は、点眼剤の形態で使用することができる。

例 D : 軟膏

式 I で表わされる活性化合物 5 0 0 m g を、無菌条件の下に石油ゼリー 9 9 . 5 g と混合する。

【 0 0 5 8 】

例 E : 錠剤

式 I で表わされる活性化合物 1 k g、乳糖 4 k g、ジャガイモデンプン 1 . 2 k g、タルク 0 . 2 k g およびステアリン酸マグネシウム 0 . 1 k g の混合物を、慣用の方法で圧縮して、各錠剤が活性化合物 1 0 m g を含有する錠剤を得る。

例 F : 被覆錠剤

例 E と同様に錠剤を圧縮成形し、次いで慣用の方法で、ショ糖、ジャガイモデンプン、タルク、トラガカントゴムおよび着色剤からなる被膜により被覆する。

【 0 0 5 9 】

例 G : カプセル剤

硬質ゼラチンカプセルに、式 I で表わされる活性化合物 2 k g を慣用の方法で充填し、各カプセルが活性化合物 2 0 m g を含有するカプセル剤を得る。

例 H : アンプル

10

20

30

40

50

二重蒸留水 60 リットル中の式 I で表わされる活性化合物 1 kg の溶液を、殺菌濾過し、アンプルに分配し、無菌条件の下に凍結乾燥させ、次いで無菌シールする。各アンプルは活性化合物 10 mg を含有する。

フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I
C 0 7 C 319/20	(2006.01)	C 0 7 C 319/20
C 0 7 D 213/70	(2006.01)	C 0 7 D 213/70
C 0 7 D 239/10	(2006.01)	C 0 7 D 239/10
C 0 7 D 239/38	(2006.01)	C 0 7 D 239/38
C 0 7 D 249/12	(2006.01)	C 0 7 D 249/12 5 1 2
C 0 7 D 277/16	(2006.01)	C 0 7 D 277/16

- (72)発明者 ロルフ・ゲリッケ
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 マンフレート・パウムガルト
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 クラウス - オットー・ミンク
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0
- (72)発明者 ノルベルト・バイエル
ドイツ連邦共和国 デー - 6 4 2 9 3 ダルムシュタット フランクフルター シュトラーセ 2
5 0

審査官 吉良 優子

- (56)参考文献 特開平06 - 239828 (J P , A)
特開平06 - 228082 (J P , A)
特開平06 - 009545 (J P , A)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B名)

C07C323/65
A61K 31/41
A61K 31/425
A61P 9/06
A61P 9/10
C07C319/20
C07D213/70
C07D239/10
C07D239/38
C07D249/12 512
C07D277/16
CA(STN)
REGISTRY(STN)