

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-511787

(P2005-511787A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int. Cl.⁷

C07D 403/04
A61K 31/4709
A61P 9/04
A61P 9/10

F I

C07D 403/04 C S P
A61K 31/4709
A61P 9/04
A61P 9/10

テーマコード (参考)

4C063
4C086

審査請求有 予備審査請求有 (全23頁)

(21) 出願番号 特願2003-552731 (P2003-552731)
(86) (22) 出願日 平成14年10月10日 (2002.10.10)
(85) 翻訳文提出日 平成16年6月11日 (2004.6.11)
(86) 国際出願番号 PCT/IB2002/004191
(87) 国際公開番号 W02003/051845
(87) 国際公開日 平成15年6月26日 (2003.6.26)
(31) 優先権主張番号 60/342,888
(32) 優先日 平成13年12月19日 (2001.12.19)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 397067152
ファイザー・プロダクツ・インク
アメリカ合衆国コネチカット州グロトン市
イースタン・ポイント・ロード
(74) 代理人 100096666
弁理士 室伏 良信
(72) 発明者 フランク ロバート ブスク
アメリカ合衆国 06340 コネチカッ
ト州 グロトン市 イースタン・ポイント
・ロード (番地なし) ファイザー・グ
ローバル・リサーチ・アンド・デベロッ
メント内

最終頁に続く

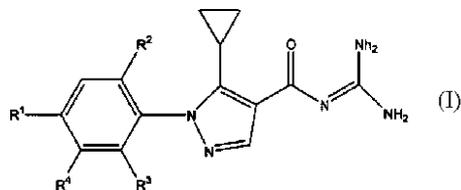
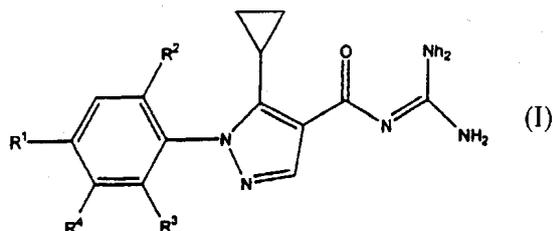
(54) 【発明の名称】 ナトリウム-水素交換1型阻害物質を調製する方法

(57) 【要約】

本発明は、式(I)のナトリウム-水素交換1型(NHE-1)阻害物質を製造する方法及びこのようなNHE-1阻害物質を含む医薬組成物を製造する方法に関する。

【化】

【化1】

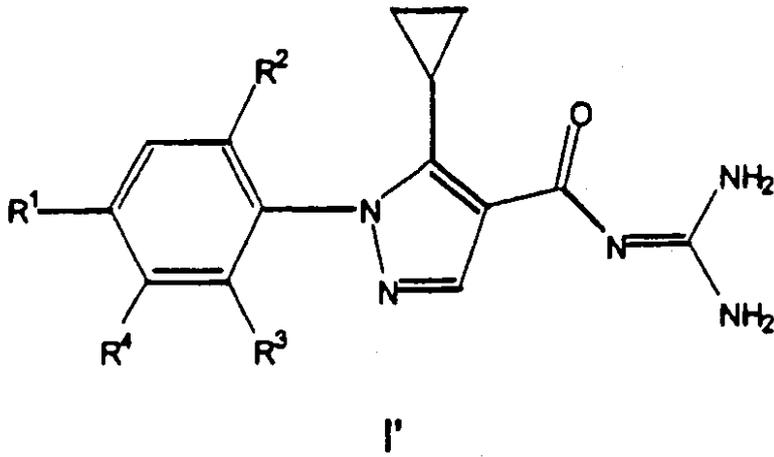


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

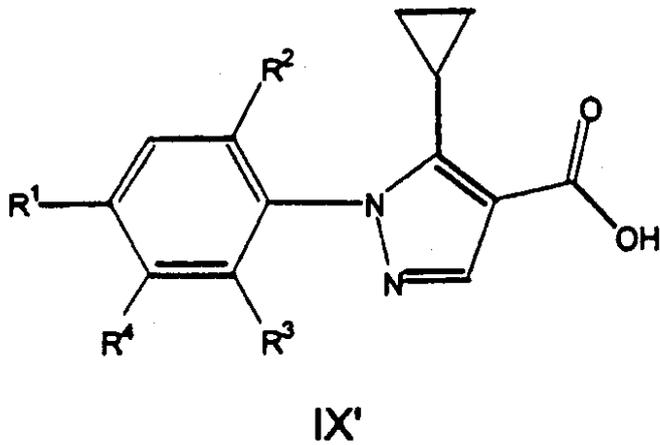
【化 1】



10

の化合物を製造する方法であって、
アセトニトリルおよび式 I X

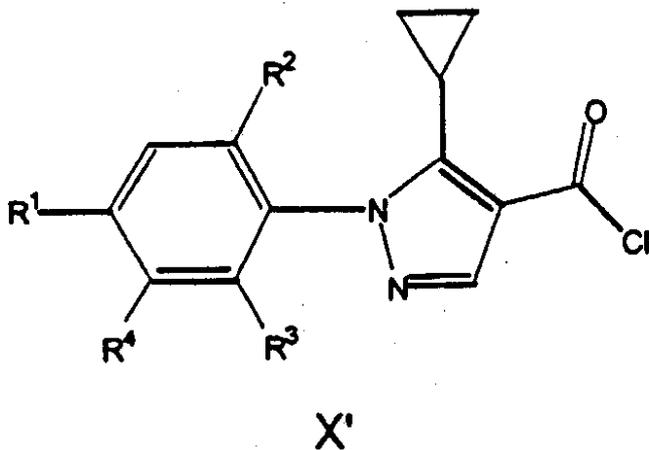
【化 2】



30

の化合物の混合物と塩化チオニルを合わせて式 X

【化 3】



40

50

の化合物を含む混合物を形成し；

当該混合物から余分の塩化チオニルを蒸発させて蒸発混合物を形成し；そして

当該蒸発混合物とグアニジンを含めて式 I' の化合物を形成する前記方法 [式中、R¹ は、メチルスルホニルまたは水素であり、R² は、水素またはハロゲンであり、R³ は、水素であり、R⁴ は、水素もしくはハロゲンであるか、または、R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素である 1 個のヘテロ原子を有する 6 員の完全に不飽和の環を形成する]。

【請求項 2】

式 I X' の当該化合物が、5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸であり；

10

式 X' の当該化合物が、塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルであり；そして

式 I' の当該化合物が、N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンである、請求項 1 の方法。

【請求項 3】

アセトニトリル中の当該 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、約 25 の温度で少なくとも約半時間、塩化チオニルと合せる、請求項 2 の方法。

【請求項 4】

アセトニトリル中の当該 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、約 25 の温度で少なくとも約 1 時間、塩化チオニルと合せる、請求項 3 の方法。

20

【請求項 5】

塩化チオニルの当該蒸発が、当該混合物の容量を約 10 % 減少させる、請求項 2 の方法。

【請求項 6】

塩化チオニルの当該蒸発が、減圧下で約 85 の温度で行われる、請求項 2 の方法。

【請求項 7】

アセトニトリル中の当該 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸が、約 25 の温度で少なくとも約 1 時間、塩化チオニルと合さり；

塩化チオニルの当該蒸発が、当該混合物の容量を約 10 % 減少させ；そして

蒸発による当該除去が、減圧下で約 85 の温度で行われる、請求項 2 の方法。

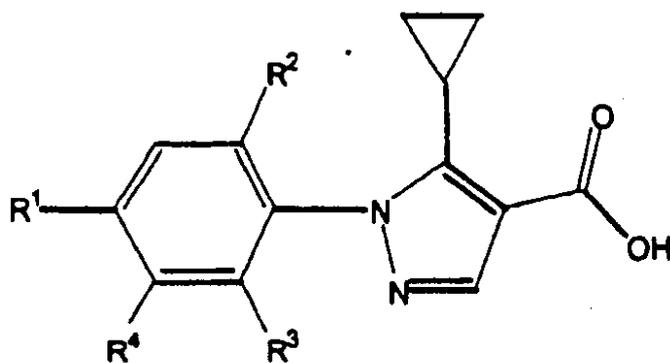
30

【請求項 8】

医薬組成物を製造する方法であって、

アセトニトリルおよび式 I X'

【化 4】



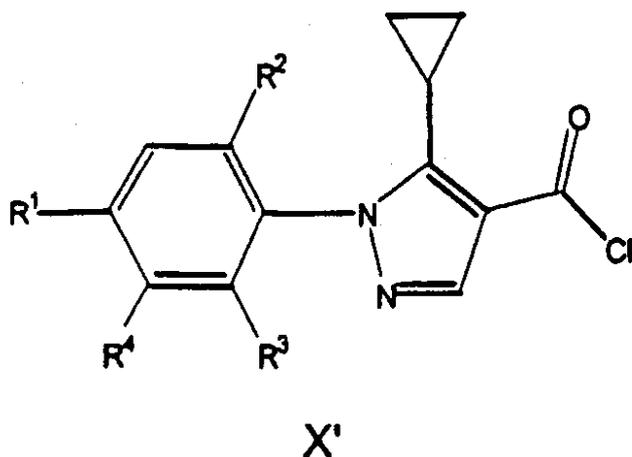
IX'

40

の化合物の混合物と塩化チオニルを含めて式 X'

50

【化5】



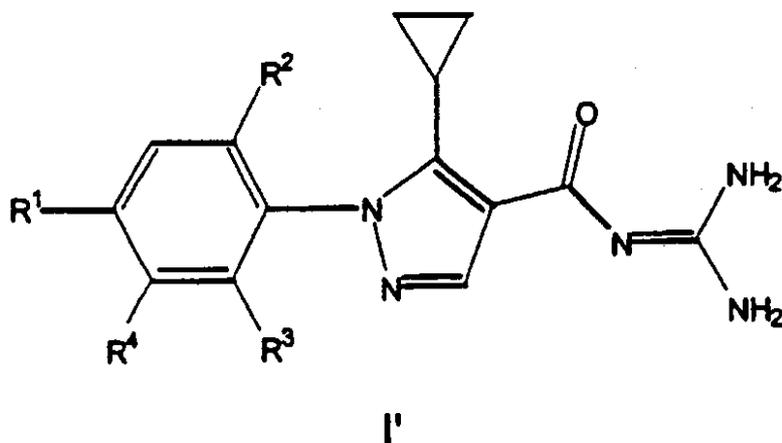
10

の化合物を含む混合物を形成し；

当該混合物から余分の塩化チオニルを蒸発させて蒸発混合物を形成し；

当該蒸発混合物とグアニジンを含めて式 I ' を形成し；

【化6】



20

の化合物を含む最終混合物を形成し；

当該最終混合物から式 I ' の当該化合物を単離し；そして

式 I ' の当該化合物または薬剤学的に許容することのできるその塩と薬剤学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を合せることを含む前記方法 [式中、 R^1 は、メチルスルホニルまたは水素であり、 R^2 は、水素またはハロゲンであり、 R^3 は、水素であり、 R^4 は、水素もしくはハロゲンであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素である 1 個のヘテロ原子を有する 6 員の完全に不飽和の環を形成する] 。

30

40

【請求項9】

式 I X ' の当該化合物が、5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸であり；

式 X ' の当該化合物が、塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルであり；そして

式 I ' の当該化合物が、N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンである、請求項 8 の方法。

【請求項10】

アセトニトリル中の当該 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、約 25 の温度で少なくとも約 1 時間、塩化チオニルと合せる、

50

請求項 8 の方法。

【請求項 1 1】

塩化チオニルの当該蒸発が、当該混合物の容量を約 10% 減少させる、請求項 8 の方法。

【請求項 1 2】

蒸発による当該除去が、減圧下で約 85 の温度で行われる、請求項 8 の方法。

【請求項 1 3】

アセトニトリル中の当該 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸が、約 25 の温度で少なくとも約 1 時間、塩化チオニルと合さり；そして

塩化チオニルの当該蒸発が、当該混合物の容量を約 10% 減少させ、且つ減圧下で約 85 の温度で行われる、請求項 8 の方法。 10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ナトリウム - 水素交換 1 型 (NHE - 1) 阻害物質を調製する方法および NHE - 1 阻害物質を含む医薬組成物を調製する方法に関する。

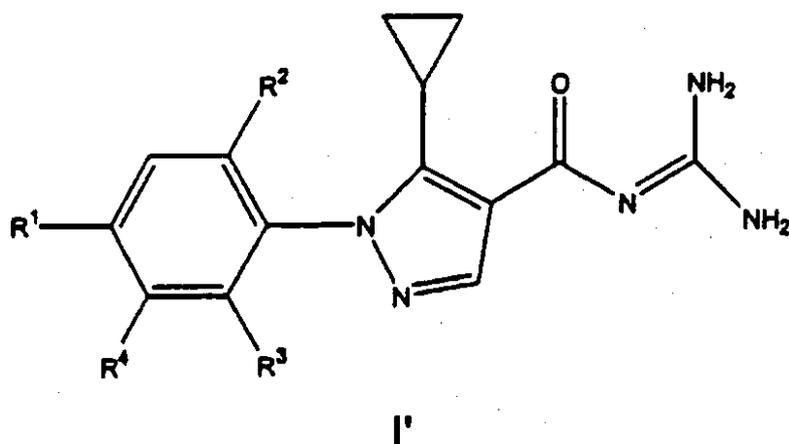
【背景技術】

【0002】

式 I'

【化 7】

20



30

のナトリウム - 水素交換 1 型 (NHE - 1) 阻害物質は、心筋虚血損傷の予防および治療に有用である。心筋虚血損傷は、外来患者および手術時の環境において起こり得、突然死、心筋梗塞またはうっ血性心不全の発症をもたらしかねない。式 I' の NHE - 1 阻害物質を用いる治療は、命を救い入院期間を短くし、生活の質を高め、ハイリスクの患者の保健医療コスト全体を減少させると予想される。

【0003】

普通に譲渡された WO 99 / 43663 A 1 は、本発明の方法に関係のある NHE - 1 阻害物質を含む種々の NHE - 1 阻害物質を開示する。 40

【0004】

バウムガルズ (Baumgarth) 等 (1997) J. Med. Chem. 40, 2017-2034 は、基質が芳香族単環式構造である酸塩化物およびグアニジンに加えエステルおよびグアニジンのカップリングによるアシルグアニジンの合成を開示している。

【0005】

フェルリン (Ferlin) 等 (1989) II Famraco 44:12, 1141-1156 は、キノリン - 5 - イルアミンと塩化第一スズおよび亜硝酸ナトリウムとの反応による 5 - ヒドラジノキノリンを合成する方法を開示する。

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

式 I' の NHE - 1 阻害物質 N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンが、前に知られている方法により調製される場合、着色不純物が生成される。例えば、前に知られている方法により製造された N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンの水溶液は、明確な黄色を有する。このような着色の原因である不純物は、同定されていない。

【0007】

商業および規制の見地から、N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンを含む医薬品の変色は望ましくない。患者に投与される医薬品、特に注射により投与されるものの場合、このような製品が実質的に無色でできるだけ純粋な形態であることが、商業的に有利であると考えられる。例えば、無色の製品は、プラシーボが活性な製品と視覚的に見分けがつかないことを保障することからプラシーボを用いる盲検臨床研究を行うのに役立つ。

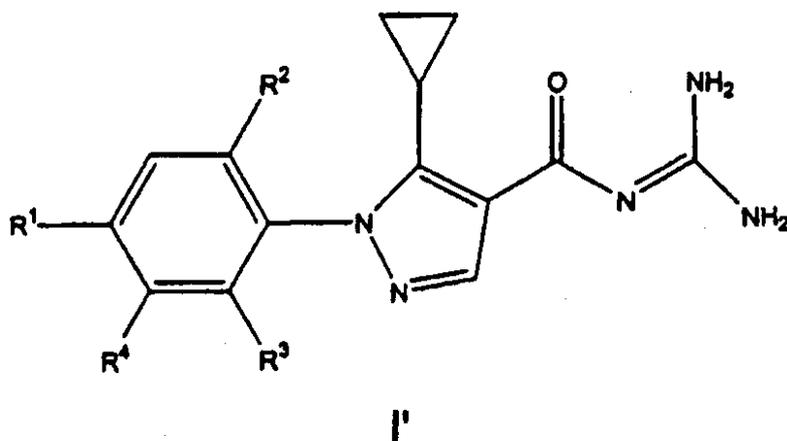
10

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、式 I'

【化 8】



20

30

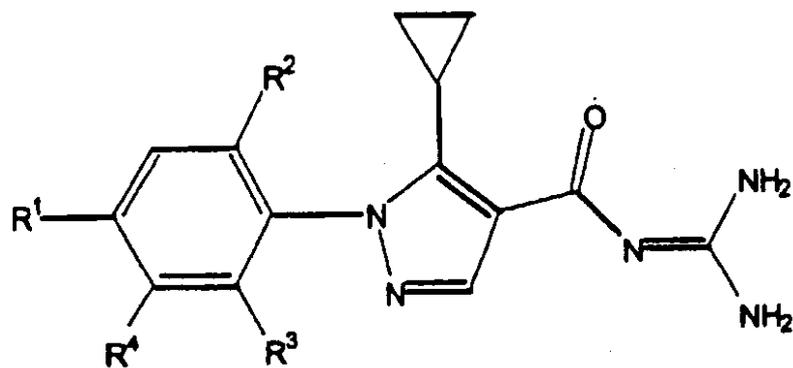
の NHE - 1 阻害物質を調製する改良された方法を提供する [式中、R¹ は、メチルスルホニルまたは水素であり、R² は、水素またはハロゲンであり、R³ は、水素であり、R⁴ は、水素もしくはハロゲンであるか、または、R³ および R⁴ は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素である 1 個のヘテロ原子を有する 6 員の完全に不飽和の環を形成する]。

【0009】

一つの態様において、本発明は、式 I'

40

【化9】

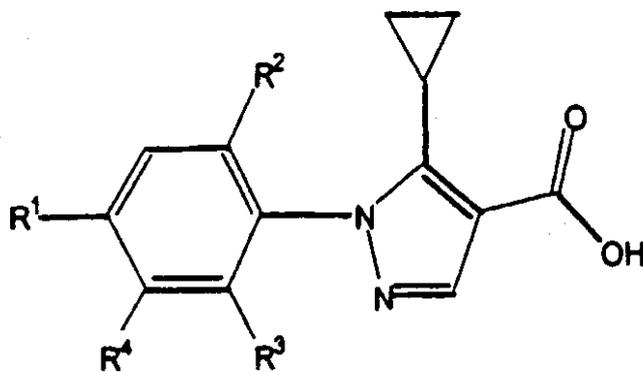


I'

10

の化合物を製造する方法であって、
アセトニトリルおよび式 I X

【化10】

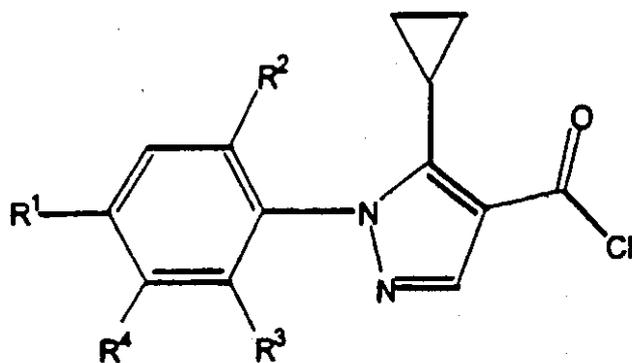


IX'

20

の化合物の混合物と塩化チオニルを合わせて式 X

【化11】



X'

30

40

の化合物を含む混合物を形成し；

この混合物から余分の塩化チオニルを蒸発させて蒸発混合物を形成し；そして

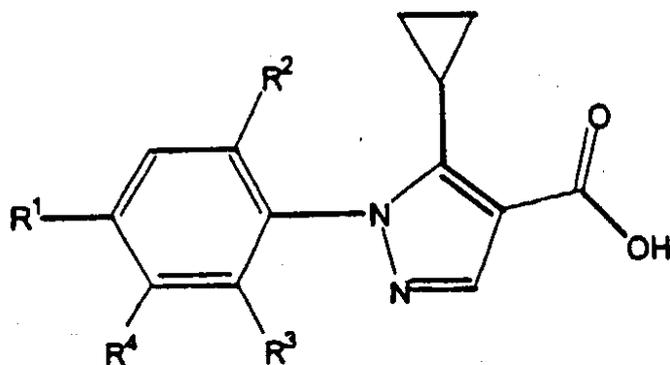
50

この蒸発混合物とグアニジンを含めて式 I' の化合物を形成する前記方法を提供する [式中、 R^1 は、メチルスルホニルまたは水素であり、 R^2 は、水素またはハロゲンであり、 R^3 は、水素であり、 R^4 は、水素もしくはハロゲンであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素である 1 個のヘテロ原子を有する 6 員の完全に不飽和の環を形成する]。

【 0 0 1 0 】

別の態様において、本発明は、医薬組成物を製造する方法であって、アセトニトリルおよび式 I X'

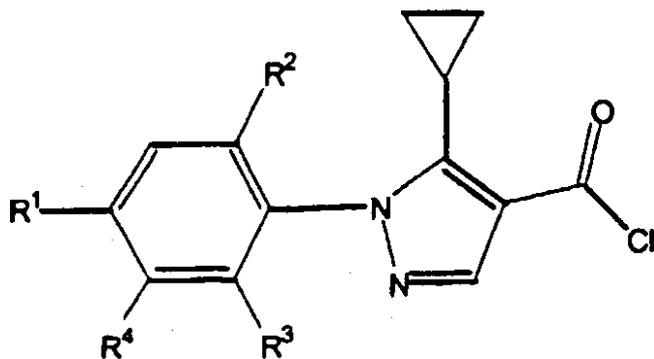
【 化 1 2 】



IX'

の化合物の混合物と塩化チオニルを含めて式 X'

【 化 1 3 】



の化合物を含む混合物を形成し；

この混合物から余分の塩化チオニルを蒸発させて蒸発混合物を形成し；

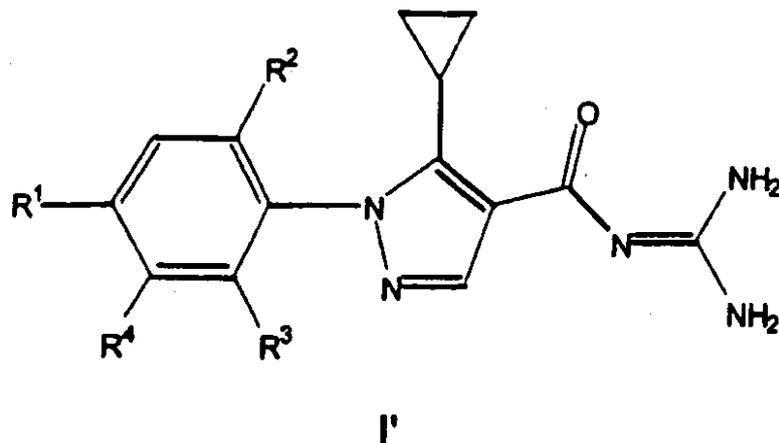
この蒸発混合物とグアニジンを含めて式 I'

10

20

30

【化 1 4】



10

の化合物を含む最終混合物を形成し；

この最終混合物から式 I' のこの化合物を単離し；そして

式 I' のこの化合物または薬剤学的に許容することのできるその塩と薬剤学的に許容することのできる賦形剤、希釈剤または担体を合せることを含む前記方法を提供する〔式中、 R^1 は、メチルスルホニルまたは水素であり、 R^2 は、水素またはハロゲンであり、 R^3 は、水素であり、 R^4 は、水素もしくはハロゲンであるか、または、 R^3 および R^4 は、それらが結合している炭素原子と共に、窒素である 1 個のヘテロ原子を有する 6 員の完全に不飽和の環を形成する〕。

20

【0011】

本発明の好ましい態様において、式 I X' の化合物は、5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸であり、式 X' の化合物は、塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルであり、そして式 I' の化合物は、N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンである。

【0012】

より好ましい態様において、アセトニトリル中の 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸を、約 25 の温度で少なくとも約 1 時間、そして好ましくは少なくとも約半時間、塩化チオニルと合せる。

30

【0013】

別の好ましい態様において、塩化チオニルの蒸発が、混合物の容量を約 10 % 減少させる。更に好ましくは、この蒸発が、減圧下約 85 の温度で行われる。

【0014】

下記で特に定義しない限り、本明細書で用いられる全ての技術および科学用語は、この発明が属する業界の当業者により普通に理解されるのと同じ意味を有する。

【0015】

“ハロゲン” は、元素の周期表の群 17 の元素の一つの原子を意味し、好ましくは、フッ素、臭素または塩素である。

40

【0016】

“薬剤学的に許容することのできる塩” は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩および 4 - トルエン - スルホン酸塩のような（しかし限定される訳ではない）アニオンを有する無毒のアニオン塩を表す。一つより多い塩基性部分が存在する場合、複数塩（例えば、二塩）が含まれる。この表現は、やはり、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウムまたはプロトン化ベンザチン（N, N' - ジベンジルエチレンジアミン）、コリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグラミン（N - メチル - グルカミン）、ベ

50

ネタミン（N - ベンジルフェネチルアミン）、ピペラジンもしくはトロメタミン（2 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - 1, 3 - プロパンジオール）のような（しかし限定される訳ではない）無毒のカチオン塩も表す。

【0017】

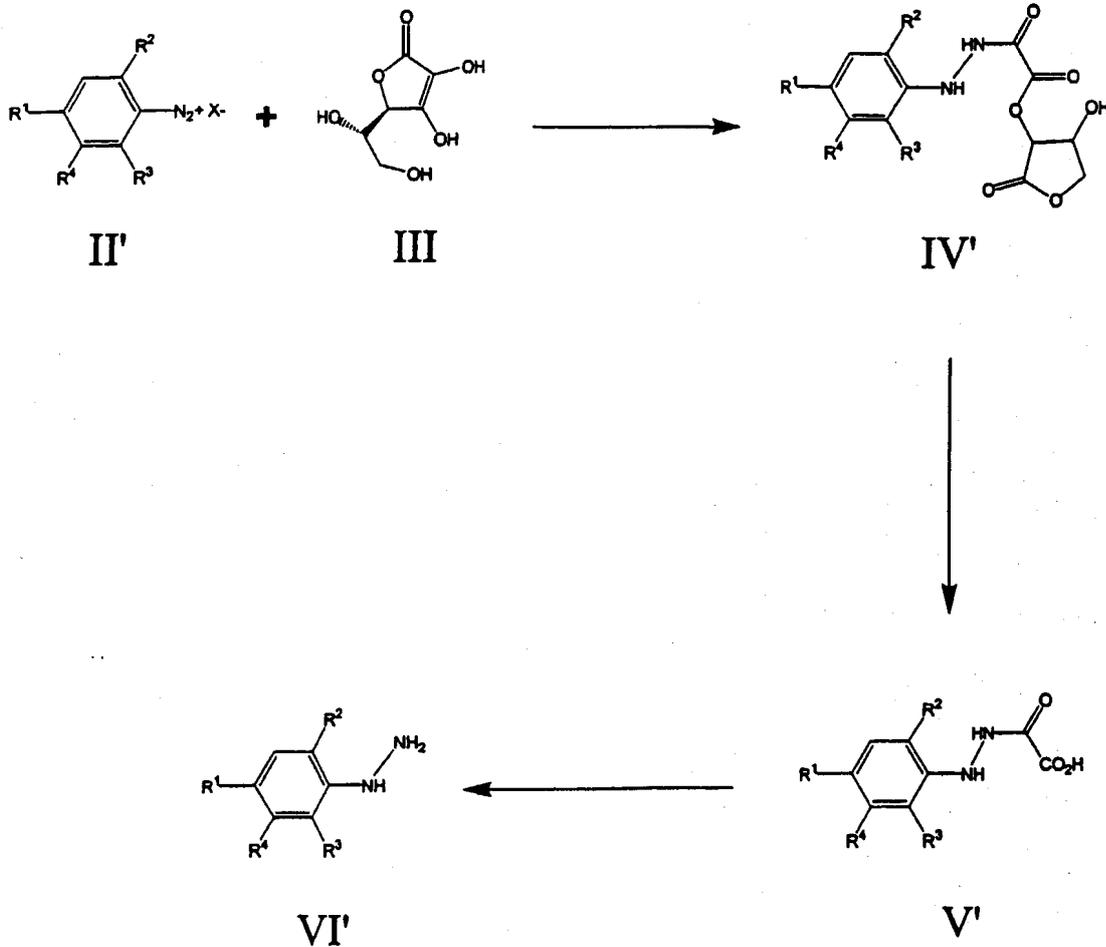
当業者等は、本発明の特定の化合物が、立体異性体および立体配置異性体を生じさせる特定の立体化学または幾何立体配置であってもよい一つ以上の原子を有するという本説明に基づいて認識するはずである。このような異性体及びその混合物の全てが、本発明に含まれる。

【0018】

反応模式図 A は、式 VI' の化合物を調製する方法を具体的に説明する。模式図 B は、模式図 A から得られる式 VI' の化合物を用いる式 I' の化合物を調製する方法を具体的に説明する。これらの方法は、例えば、N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンを含む NHE - 1 阻害物質を製造するのに用いられる。

【化15】

模式図 A



10

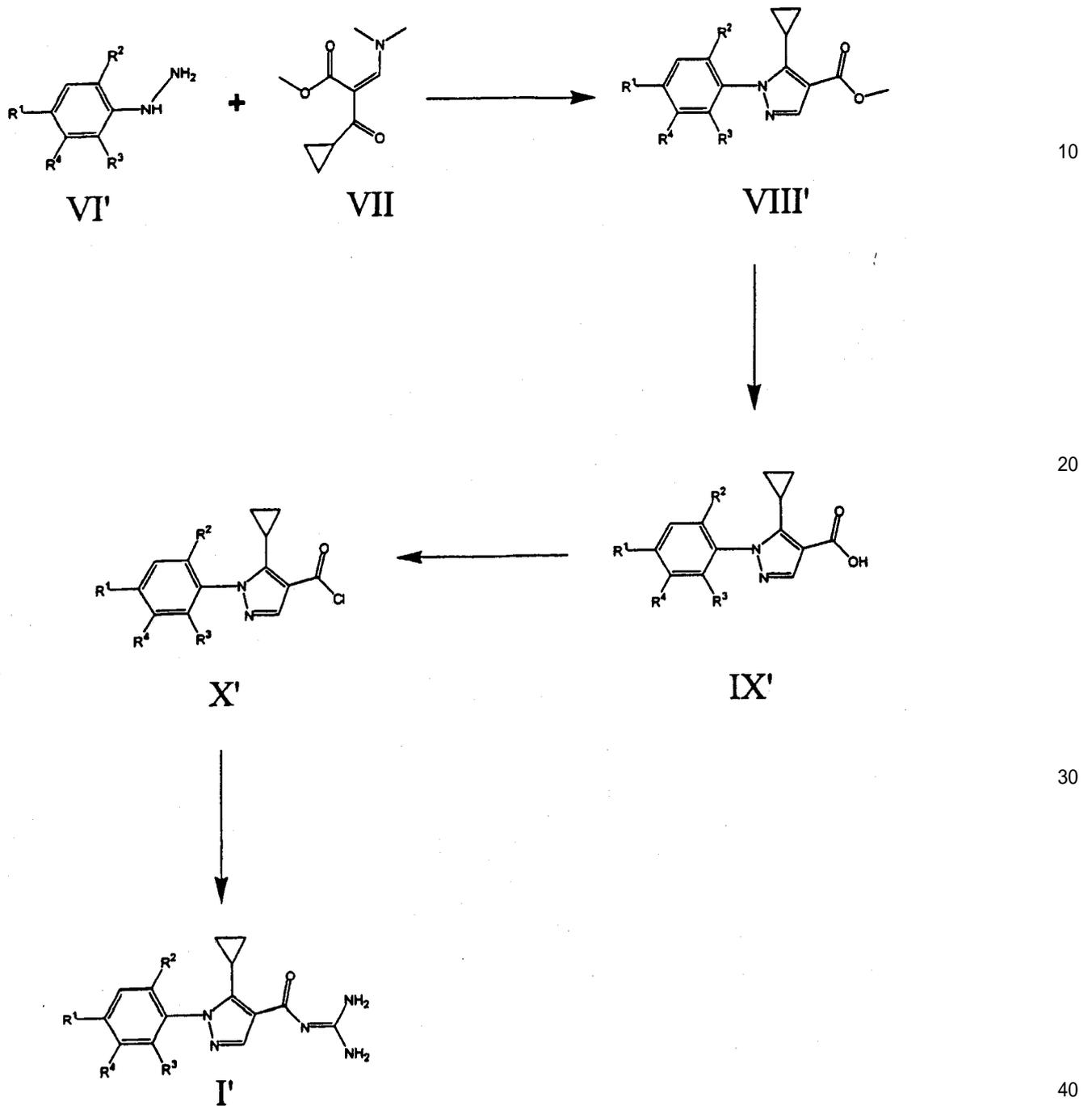
20

30

40

【化 1 6】

模式図 B



【0019】

模式図 A によれば、式 I I ' の化合物のジアゾニウム塩は、L - アスコルビン酸 (式 I I) と合わさり過渡的中間体としての式 I V ' のラクトン中間化合物を形成し、式 V ' のシュウ酸中間化合物へと分解する。高い反応温度、約 3 5 超、好ましくは約 5 0 超、そして最も好ましくは約 8 0 超で、式 I V ' の化合物は、ワン - ポット (one-pot) 反応として式 V I ' 化合物に変換される。より低い温度では、式 V ' のシュウ酸中間化合物は、式 V I ' の化合物に変換されない。式 V ' のシュウ酸化合物は、加水分解剤、好ましくは塩酸を用いて式 V I ' のヒドラジノ化合物に変換することができる。濃塩酸の使用は、塩酸塩としての式 V I ' の化合物の形成に帰する。

【 0 0 2 0 】

上記で指摘したように、式 I V ' のラクトン中間体は不安定であり、反応条件下で相当するシュウ酸誘導体へと分解する。しかしながら、式 I I ' のジアゾニウム塩が 2, 5 - ジクロロフェニルアニリンから誘導される場合、ラクトン中間体を単離することができる。

【 0 0 2 1 】

模式図 B は、式 I ' の化合物を調製する方法を具体的に説明する。式 V I ' のヒドラジノ化合物は、約 2 0 の温度で約 1 時間、例えば酢酸エチルのような不活性な溶媒中で式 V I I の化合物と混合し、続いて約 7 5 の温度に約 5 時間加熱して式 V I I I ' のピラゾール化合物を形成する。

10

【 0 0 2 2 】

式 V I I の化合物は、約 6 5 から約 7 5 の温度で約 4 時間、酢酸エチル中のメチル - 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパン酸エステルと N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを合せることにより調製することができる。

【 0 0 2 3 】

式 V I I I ' のピラゾール化合物は、次いで、室温または高温（例えば、還流）で約 1 時間から約 5 時間、水および/またはメタノールおよび/または T H F のような溶媒中で例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは水酸化カリウムのような塩基で加水分解されて式 I X ' の酸が調製される。

【 0 0 2 4 】

式 I X ' の酸は、約 2 5 の高温で約 1 時間塩化チオニルのようなカップリング剤で活性化されて式 X ' の酸塩化物化合物を形成する。当業者等は、この説明に基づいて、他の適切なカップリング剤を用いることができることが分かる筈である。適切なカップリング剤は、カルボン酸を反応性化学種に変えグアニジンとの反応によりアシルグアニジンを形成するものである。カップリング剤は、カルボン酸を、第一工程で単離および/または形成され第二工程でグアニジンと反応する活性化中間体に変えることができる。このようなカップリング剤および活性化中間体の例としては、酸塩化物を形成する塩化チオニルもしくは塩化オキサリル、酸フッ化物を形成するフッ化シアヌル、またはカルボン酸の混合無水物を形成するクロロギ酸イソブチルもしくはイソプロベニルのようなクロロギ酸アルキルもしくは無水プロパンホスホン酸、またはアシルイミダゾールを形成するカルボニルジイミダゾールが挙げられる。あるいは、カップリング剤は、ワン - ポット法でカップリングを達成する試薬であってもよい。典型的なカップリング剤は、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド ヒドロクロリド - ヒドロキシベンゾトリアゾール (E D C / H O B T)、ジシクロヘキシルカルボジイミド / ヒドロキシベンゾトリアゾール (D C C / H O B T)、2 - エトキシ - 1 - エトキシカルボニル - 2 - ジヒドロキノリン (E E D Q) およびジエチルホスホリル - シアニドである。カップリングは、過剰のグアニジンの存在下、不活性溶媒、好ましくは非プロトン性溶媒中で行う。典型的な溶媒としては、アセトニトリル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミドおよびクロロホルム又はその混合物が挙げられる。これらのカップリング剤の使用法ならびに溶媒および温度の適切な選択は、この説明に基づき当業者等に分かるか、又はこの開示に照らして文献から容易に決定することができる。カルボン酸のカップリングに有用なこれら及び他の典型的な条件は、例えば、ハウベン - ウェイル (Houben-Weyl), X V 巻, パート I I, E . ヴンシュ (E. Wunsch) 編, G . テイム出版社 (G. Theime Verlag), 1974, シュトゥットガルト (Stuttgart); M . ボダンスキー (M. Bodansky), プリンシプルズ オブ ペプチド シンセシス (Principles of Peptide Synthesis), シュプリングァ (Springer) 出版社, ベルリン 1984; およびザ ペプチド、アナリシス、シンセシス アンド バイオロジー (The Peptides, Analysis, Synthesis and Biology) (E . グロス (E. Gross) および J . マイエンホファー (J. Meienhofer) 編, 1 - 5 巻 (アカデミック出版社, NY 1979-1983) に説明されている。

20

30

40

50

【0025】

式X'の化合物は、好ましくは水、メタノール、テトラヒドロフランおよびアセトニトリルから選ばれる溶媒中で、式X'の化合物とグアニジン塩酸塩および無機塩基例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウムまたは水酸化カリウムと合せることにより、グアニジンと結合して式I'のNHE-1阻害物質を形成する。

【0026】

模式図Aおよび模式図Bの反応の好ましい態様において、式II'の化合物は、5-アミノキノリンのジアゾニウム塩である。5-アミノキノリンのジアゾニウム塩を、アスコルビン酸と合せて5-ヒドラジノキノリンである式VI'の化合物を形成する。形成される式VII'のピラゾール化合物は、5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルである。

10

【0027】

グアニジンとのカップリング工程に先立ち、5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルを、好ましくはクエン酸で処理して赤色不純物を除去する。この処理において、5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルを含有する溶媒溶液は、クエン酸の水溶液と合わさり、より暗い赤色水層および赤色有機層を形成する。水層を捨て、クエン酸精製した5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルを含有する有機層を残す。

【0028】

5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルを、イソプロパノール/水中で水酸化ナトリウムのような塩基で加水分解して式IX'の酸と類似した5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を形成する。

20

【0029】

5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を、次いで、塩化チオニルのようなカップリング剤で活性化して式X'の化合物と類似した塩化物化合物を形成する。活性化反応のために、5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を、乾燥アセトニトリルと合せてスラリーを形成する。塩化チオニルをスラリーに加え、混合物を、少なくとも約半時間、更に好ましくは少なくとも約1時間約25℃に加熱する。反応しなかった塩化チオニルおよび溶解したHClガスを、次いで、常圧蒸留により留去する。好ましくは、混合物の容量を、約10%減少させる。その結果できた式X'の塩化物活性化化合物を含有するスラリーは、次いで、グアニジンと結合してNHE-1阻害物質N-(5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-グアニジンを形成する。カップリング反応には、スラリーを、pH14の水溶性グアニジン溶液に加える。

30

【0030】

当業者等は、この開示に基づいて、塩化チオニルとの必要とする反応時間が比較的短い、即ちおよそ半時間から1時間であるという点で、塩化物活性化反応におけるアセトニトリルの使用が商業的製造法にとって特に有利であることを評価するはずである。同様に、塩化物化合物の形成後の蒸留による塩化チオニルの除去は、それが、NHE-1阻害物質を形成するグアニジンカップリング反応の前の活性化塩化物化合物を単離するというわずらわしい更なる工程を排除するという点で有利である。更に、蒸留工程は、やはり、グアニジンカップリング反応で使用するための回収した塩化物の再懸濁用第二溶媒を用いる必要性をも排除することは、評価されるだろう。

40

【0031】

本発明の方法により調製されたN-(5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-グアニジンは、薬剤学的に許容することのできる塩に変換することができる。例えば、N-(5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-グアニジンは、例えば、約40から約80

50

の温度で、好ましくは適切な極性非プロトン性溶媒中で本化合物とメタンスルホン酸を合せることにより、そのメシラート塩に変換することができる。適切な極性非プロトン性溶媒としては、好ましくはTHF/ジメチルスルホキシドの混合物が挙げられる。他の薬学的に許容することのできる塩への変換は、本説明に基づいて、当業界で公知の方法を用いて実施することができる。

【0032】

N-(5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-グアニジンモノメシラートは、上記で説明した化学的処理および方法により調製した場合、非常に小さい青色光吸収を有する1%水溶液を生ずる。例えば、450nmで、1%溶液の光吸収は、0.007-0.005の範囲にある。上記で指摘したように、以前の手法は、0.027-0.025の範囲の吸収水準を有する明確な黄色溶液を生ずる。光吸収は、式 $A = \log_{10} (I_0 / I)$ {ここで、 I_0 は、入射光であり、そして I は、透過光である} により算定される。

10

【0033】

別の好ましい態様において、式 I I' の化合物は、2-クロロ-4-メタンスルホニル-フェニルアミンのジアゾニウム塩である。ジアゾニウム塩をアスコルピン酸と合せて、2-クロロ-4-メタンスルホニル-2-フェニルヒドラジンである式 V I' の化合物を形成する。形成された式 V I I' ピラゾールは、5-シクロプロピル-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルである。

20

【0034】

5-シクロプロピル-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸メチルエステルを、水中で水酸化ナトリウムのような塩基で加水分解して式 I X' の酸に類似した5-シクロプロピル-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を形成する。カルボン酸ピラゾールを、次いで、塩化チオニルのようなカップリング剤で活性化して式 X' の化合物に類似した活性化化合物を形成する。活性化化合物は、次いで、グアニジンと結合してNH E-1阻害物質N-{5-シクロプロピル-1-(2-クロロ-4-メタンスルホニルフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボニル}-グアニジンを形成する。

【0035】

上記で説明した化合物のための出発物質および試薬は、商業的に入手可能であるか、または有機合成の従来法を用い当業者等により容易に合成することができる。

30

【0036】

本発明の方法により調製した化合物の投与は、本発明の化合物を所望の組織(例えば、肝および/または心組織)に優先的に送達するいずれの方法を経ても良い。これらの方法としては、例えば、経口経路、非経口および十二指腸内経路が挙げられる。通常、本発明の化合物は、1回(例えば、1日に1回)もしくは複数回量で又は持続輸注を通じて投与することができる。

【0037】

本発明の方法により調製した化合物は、例えば、虚血性事象(例えば、心筋梗塞)の結果として虚血/再灌流障害になりやすいかも知れないいずれかの組織(例えば、心臓、脳、肺、腎臓、肝臓、腸、骨格筋、網膜)に直接もたらされる損傷を軽減または最小にするのに有用である。本化合物を用いて、虚血(例えば、心筋虚血)の危険がある患者の組織損傷(例えば、心筋組織)を予防(即ち、将来的に又は予防的に)、軽減または阻止することができる。

40

【0038】

本発明の方法により調製した化合物は、例えば、経口または非経口(例えば、静脈、筋肉内、皮下もしくは髄内)を含むいずれの適切な方法でも投与することができる。この説明に基づき、例えば、患者が胃腸障害に罹患している場合、または医薬が、主治医により決められた通りに組織もしくは臓器の表面に最善に供される場合はいつでも、局所的投与

50

を適用することもできる。

【0039】

投与量および投与のタイミングは、この説明に基づき、治療される対象者、疾患の重篤度、意図される投与様式および処方する医師の判断に依存する。従って、患者間の変動のため、下記に示す用量は、指針であり、医師が患者にとって適切であると考えられる治療を達成するように、医師が薬物の量を斟酌することができる。所望する治療の程度を考えるに当たり、医師は、患者の年齢、以前かかった疾患の存在、および他の疾患（例えば、心血管疾患）の存在のような種々の因子の均衡をとらねばならない。

【0040】

例えば、投与の様式において、本発明の方法により調製した化合物は、心筋虚血の危険がある場合、手術の直前（例えば、手術、例えば心臓手術前24時間以内）、手術中または後（例えば、手術後24時間以内）に投与することができる。本化合物は、また、長期にわたり毎日投与することができる。

【0041】

虚血保護に効果的である量の本発明の方法により調製した化合物を用いる。好ましい用量は、本化合物約0.001から100mg/kg/日である。特に好ましい用量は、本化合物約0.01から50mg/kg/日である。

【0042】

本発明の化合物は、薬学的に許容することのできる賦形剤、担体または希釈剤と共に本発明の化合物の少なくとも1種を含む医薬組成物の形態で投与することができる。従って、本発明の化合物は、個別に又は共に、いずれの従来経口、非経口、経直腸または経皮剤形でも投与することができる。

【0043】

経口投与には、医薬組成物は、液剤、懸濁剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、散剤等の剤形をとることができる。デンプン、好ましくはバレイショまたはタピオカデンプンおよび特定の複合珪酸塩類のような種々の崩壊剤、ならびにポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチンおよびアラビアゴムのような結合剤と共にクエン酸ナトリウム、炭酸カルシウムおよびリン酸カルシウムのような種々の医薬品添加物を含有する錠剤が、用いられる。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような滑沢剤は、錠剤化目的にはしばしば非常に有用である。同様の型の固形組成物も、軟および硬ゼラチンカプセル剤に充填する賦形剤として用いられ、これに関連する好ましい材料としては、やはり、ラクトース即ち乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコール類が挙げられる。経口投与用に水性懸濁剤および/またはエリキシル剤を所望である場合、本発明の化合物を、種々の甘味剤、着香剤、着色剤、乳化剤および/または懸濁化剤、ならびに水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン及びそれらの種々の組み合わせのような希釈剤と組み合わせることができる。

【0044】

非経口投与の目的には、例えば、ゴマもしくは落花生油、または水性プロピレングリコールの液剤および相当する水溶性塩の滅菌水性液剤を用いることができる。このような水性液剤は、必要であれば適切に緩衝化することができる。液体希釈剤は、十分な生理食塩水またはグルコースで初めに等張にすることができる。これらの水性液剤は、静脈、筋肉内、皮下および腹腔内注射目的に特に好適である。これに関連して、用いる滅菌水性媒体は、当業者等に周知の標準技法により全て容易に得ることができる。

【0045】

経皮（例えば、局所的）投与の目的には、他の点では上記の非経口液剤に類似した、希釈滅菌水性または部分的に水性の液剤（通常、約0.1%から5%濃度）を調製する。

【0046】

特定の量の有効成分を有する種々の医薬組成物を調製する方法は、当業者等に公知であるか、または本開示物に照らして明白になる。医薬組成物の調製法の例は、レミングトン；ザ

サイエンス アンド プラクティス オブ ファーマシー (Remington: The Science and Practice

of Pharmacy), マック (Mack) 出版社, イーストン (Easton), Pa, 第 19 版 (1995) 参照。

【0047】

本発明による医薬組成物は、例えば、0.0001% - 95% の本発明の方法により調製した化合物を含有することができる。いずれにしろ、投与される組成物または処方物は、本発明により調製した一定量の化合物を、治療される対象者の疾患、症状または障害を治療するのに効果的な量で含有する。

【0048】

本明細書で引用した全ての特許、出願物、公開物および書類、例えばパンフレットまたは技術公報の開示物は、参照によりそれらの全体を特に本明細書に含めるものとする。 10

【実施例】

【0049】

実験手法

NMR スペクトルは、プロトンには 300 または 400 MHz で約 23 でバリアン (Varian) XL-300 (バリアン社, パロアルト (Palo Alto), カリフォルニア)、ブルーカー (Bruker) AM-300 分光計 (ブルーカー社, ビレリカ (BillERICA), マサチューセツ) またはバリアンユニティ (Varian Unity) 400 により記録した。化学シフトは、トリメチルシランからの下流磁場百万分率で表す。ピークの形状は、次の通りに表す: s = 一重線; d = 二重線; t = 三重線; q = 四重線; m = 多重線; bs = 幅広一重線。 20

【0050】

実施例 1

5 - ヒドラジノキノリン二塩酸塩

濃塩酸 (300 ml) を、窒素雰囲気下、1 リットルの丸底フラスコに加え、機械的攪拌器、温度計および還流冷却器を装備した。反応容器を 0 ± 2 に冷却し、5 - アミノキノリン (50 g) を一度に加えた。温度の上昇が、 0 ± 2 から 25 - 26 まで観察されピンク色の懸濁液に帰した。反応混合物を再度 0 ± 2 に冷却し、水 (50 ml) 中の亜硝酸ナトリウム (29 g) 溶液を、温度を 0 ± 2 で維持しながら 30 分にわたり反応容器に加えた。反応物を、 0 ± 2 で 1 時間攪拌した。次いで、L - アスコルビン酸 (50 g) を、30 分にわたり少しずつ加えた。L - アスコルビン酸の初めの添加部分 (1 - 2 グラム) は、泡立ちをもたらしたが、次からの部分 (それぞれ約 5 グラム) は、泡立ちが顕著ではないことから、より速く加えることができた。反応混合物 (茶 - 赤色懸濁液) を、 0 ± 2 で 5 - 10 分間攪拌し、次いで、約 40 分で自然に室温 (18 - 22) になるに任せた。最後に、38 - 42 に加熱し、この温度で約 3 時間攪拌した。38 - 42 で約 30 分後、オレンジ色の懸濁液の形成をもたらす生成物析出が観察された。38 - 40 で 3 時間後、反応は、面積パーセント: 90% (シュウ酸中間体および 5 - ヒドラジノキノリンの合計) により算定される HPLC 分析により完了したと考えられた。反応混合物を室温 (18 - 22) に冷まし、水 (100 ml) を加えた。スラリーを、 20 ± 2 で 16 時間攪拌し、次いで、0 - 2 に冷却し、0 - 2 で 1.5 時間攪拌した 40。生成物を濾過し、メタノール (2 x 30 ml) で洗浄し、このようにして 107 g のシュウ酸中間体を湿潤生成物として得た。一部の湿潤生成物 (97 g) を、窒素雰囲気下、機械的攪拌機、温度計および還流冷却器を装備した 1 リットルの丸底フラスコに加えた。水 (100 ml) および濃塩酸 (300 ml) を加えた。その結果できた黄色懸濁液を 90 ± 2 に加熱し、温度を 90 ± 2 で維持しながら 1.5 時間攪拌した。混合物を、次いで、室温 (20 ± 2) に冷まし、この温度で 2 時間攪拌した。その結果できた固形物を、濾過し、メタノール (3 x 30 ml) で洗浄し、40 のエアートレイドライヤー (air tray drier) 内で 16 時間乾燥して 61.3 g の 5 - ヒドラジノキノリン二塩酸塩を黄色結晶固形物として得た。

【0051】

実施例 25 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸

窒素下 200 リットルのガラス張りの反応容器に、酢酸エチル (51 リットル)、メチル - 3 - シクロプロピル - 3 - オキソプロパン酸エステル (4.90 kg) および N, N - ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (4.31 kg) を充填した。反応容器を、4 時間約 75 に加熱した。[(ジメチルアミノ)メチレン] - - オキソ - シクロプロパンプロパン酸, (Z) - メチルエステルへの変換の完了は、薄層クロマトグラフィ分析 (酢酸エチル/ヘキサン類、1/1) を用いて確認した。反応容器を約 20 に冷まし、容器に 5 - ヒドラジノキノリン二塩酸塩 (10.0 kg) を加えた。トリエチルアミン (15.0 リットル) を、約 1 時間にわたり反応容器に加えた。反応容器を、次いで、窒素下で約 75 に加熱し、その温度で 4 時間維持した。5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステルの形成の完了は、HPLC により確認した。反応容器を、次いで、約 20 に冷まし、活性炭 (500 g) および濾過助剤 (1.64 g) と共に酢酸エチル (17 リットル) を加えた。66 リットルの水およびクエン酸 (20.7 kg) から成る溶液を、次いで、加えた。その結果できた懸濁液を 1 時間攪拌し、次いで、濾過した。フィルターを、15 リットルの酢酸エチルですすいだ。濾液は、静置により、二つの液層を形成した。下層の暗赤色水層を他へ移して捨てた。上層の赤色有機層を、減圧蒸留用に配置した 200 リットルのガラス張り反応容器に移した。赤色有機層の容量を、減圧下蒸留により 25 リットルの容量に減少させた。プロパン - 2 - オール (31 リットル) を、蒸留ポットに加え、容量を減圧蒸留により 31 リットルに減らした。蒸留ポットへの 2 回目のプロパン - 2 - オール (31 リットル) 添加を行い、容量を、再度、減圧蒸留により 34 リットルに減らした。蒸留装置を約 20 に冷まし、還流のため再配置した。水性 NaOH (50% 溶液、6.90 kg) を、5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチルエステル/イソプロパノール溶液が入っている再配置した装置に加えた。反応容器を、次いで、窒素下で約 75 に加熱し、その温度で 4 時間維持した。反応溶液の HPLC 分析は、5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸への変換が完了したことを示した。反応容器を、次いで、約 20 に冷まし、内容物の pH を、濃塩酸を用いて約 pH 4 に調整した。pH を調整するにつれ、固形の黄褐色懸濁物を形成した。固形物を濾過により分離し、水ですすぎ、約 45 で減圧下で乾燥した。6.10 kg の褐色固形物としての 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸に帰した。

【0052】

実施例 35 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸の精製

ガラス張りの 100 リットルの反応容器に、56 リットルの H₂O および 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (5.60 kg) を加えた。その結果できたスラリーを、50% 水性水酸化ナトリウムを用いて約 pH 12 に調整した。pH を調整するにつれ、濁った赤色溶液を形成した。濾過助剤 (500 g) を反応容器に加え、懸濁液を約 20 で 1 時間超攪拌した。反応容器の内容物を、次いで、濾過し、フィルターを水 (約 15 L) ですすいだ。濾液を 100 リットルのガラス張りの反応容器に移し、塩酸 (約 37%) を用いて溶液の pH を約 4 に調整した。5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸が、pH 調整中に白色固形物として結晶化した。固形物を濾過により単離し、水ですすぎ、減圧乾燥して 5.30 kg の白色 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸に帰した。1H NMR (DMSO - d₆) δ 8.94 (dd, J = 1.6, 4.0, 1H), 8.15 (dd, J = 0.8, 8.4, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.85 - 7.83 (m, 1H), 7.71 (dd, J = 1.2, 7.2, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 1.79 (m, 1H), 0.69 (m, 2H), 0

. 51 - 0 . 47 (m , 2 H) .

【 0 0 5 3 】

実施例 4

塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル
5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (50 g) を、窒素雰囲気下室温で三つ首丸底フラスコ内のアセトニトリル (358 ml) 中にスラリー状にした。反応温度を 20 未満に維持しながら、塩化チオニル (23.4 g) を、添加漏斗により滴下した。約 60 分後、塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルへの変換が完了したことを、ジエチルアミンでクエンチしておいた反応混合物の一部の HPLC 分析により確認した。蒸留ヘッドおよび濃縮器を、次いで、フラスコに取り付け、反応物を、その最初の容量の 90 % へと 85 で常圧蒸留した。反応物を、次いで、0 に冷却した。混合物が冷えるにつれ、塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニルが溶液から沈殿した。

10

【 0 0 5 4 】

実施例 5

N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジン

反応フラスコ内で、グアニジン HCl (35.1 g) を水 (268 ml) および 50 % NaOH (114.6 g) に溶解した。添加の初めから終わりまで反応温度を 15 未満に維持しながら、グアニジン溶液を入れたフラスコに、実施例 4 のアセトニトリル / 塩化 5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル混合物を三等分にして加えた。反応混合物を室温にし、窒素雰囲気下で 2 時間攪拌した。反応は、HPLC により完了したことを確認した。蒸留ヘッドおよび濃縮器を、次いで、反応容器に取り付けた。生成物混合物を 85 で常圧蒸留して 400 - 450 ml の容量を有するスラリーに帰した。テトラヒドロフラン (THF) (720 ml) を反応フラスコに加え、全ての内容物が溶解するまで 45 分間 50 - 55 に温め、オレンジ色の二相混合物に帰した。混合物を分液漏斗に移し、層が分離するのを可能にした。層を分離し、水層を、更に 300 ml の THF で抽出した。その結果できた有機 THF 層を合せた。ダルコ (Darco) (登録商標) KB - B (5 g) (NORIT アメリカズ社 (NORIT Americas Inc.) , アトランタ, GA) およびセライト (Celite) (登録商標) (5 g) (セライト社 (Celite Corp.) , ロムボク (Lompoc) , CA) を、THF 層に加え、室温で 1 時間攪拌した。黒色混合物を、# 2 ワットマン濾紙 (ワットマン社 (Whatman Inc.) , クリフトン (Clifton) , NJ) を通じて減圧濾過し、炭ケーキを THF ですすいだ。次いで、濾液を集め、清浄なフラスコに移し、450 ml の容量へと 70 で常圧蒸留した。エタノール (500 ml) をフラスコに加え、混合物を、450 ml へと 85 で常圧蒸留した。エタノールの添加および続いている蒸留を、更に 3 回繰り返した。その結果できたスラリーを室温に冷まし、3 時間攪拌する間に顆粒化した。スラリーを、次いで、# 2 ワットマン濾紙上で濾過し、THF ですすいだ。その結果できた白色結晶固形物を、45 から 50 の減圧乾燥器内で約 48 時間乾燥して 52.2 g の N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジンに帰した。

20

30

40

【 0 0 5 5 】

実施例 6

N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジン メシラートの注射用処方物の調製

N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジン メシラートを、実質的に、その開示物を参照により本明細書に含めるものとするヨーロッパ特許出願第 EP 1 1 0 1 7 6 3 A 2 に従って調製した。下記の表 1 に提供されるような適切な容量の注射用水 (WFI) を、 25 ± 5 の温度で配合容器

50

に加えた。完全に溶解するまで攪拌しながら、適切な量のマンニトール（下記の表 1 に従い）を加えた。光露出を最小限にし、適切な量の N - (5 - シクロプロピル - 1 - キノリン - 5 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボニル) - グアニジン メシラートおよびメタンスルホン酸（下記の表 1 に従い）を加え、完全に溶解するまで攪拌した。10% NaOH または下記の表 1 により適切であることからメタンスルホン酸を用いて、pH を調整した。

【0056】

3 種の力価に適切な試薬量および pH を、下記の表 1 に提供する：

【表 1】

表 1

カ価	20 mg/ml	75 mg/ml	100 mg/ml
注射用水 (WFI)	90% 最終重量 (f.w.)	70% f.w.	70% f.w.
N-(5-シクロプロピル-1-キノリン-5-イル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)-グアニジンメシラート	26 mg/ml	97.5 mg/ml	130 mg/ml
マンニトール	40 mg/ml	120 mg/ml	150 mg/ml
メタンスルホン酸	4.56 mg/ml	22.61 mg/ml	30.14 mg/ml
最終 pH	2.8	1.7	1.7

10

20

【0057】

実施例 7

凍結乾燥した処方物の調製

上記実施例 6 により調製した溶液 31 mL ずつを 50 mL のガラスバイアルに詰め、FTS カイネティクス (Kinetics) 凍結乾燥機 (FTS システムズ (FTS Systems), ストーンリッジ (Stone Ridge), ニューヨーク) を用いて凍結乾燥した。凍結乾燥中、組成物を、一工程冷凍プロトコール (-45) を用いて冷凍した。温度を、アニーリングのため -10 に上げ、次いで、-45 で冷凍するよう下げ、続いて +25 で約 57 時間第一乾燥をし、続いて温度の階段を 50 に上げながら第二乾燥をした。第一および第二乾燥中の圧力を、80 ミリトールにセットした。

30

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PC1718 02/04191

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC 7 C07D231/14 C07D215/38 C07D401/04 A61K31/415 A61P9/00		
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)		
IPC 7 C07D A61K		
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 practical, search terms used)		
EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 101 763 A (PFIZER PROD INC) 23 May 2001 (2001-05-23) cited in the application scheme I p.4 page 5, line 10 - line 33 ---	1-13
X	WO 01 83470 A (CHEN WEICHAO GEORGE ;COX ERIC DAVID (US); PFIZER PROD INC (US); GU) 8 November 2001 (2001-11-08) scheme p.10 page 12, line 6 - line 33 ---	1-13
P, X	WO 02 44133 A (NORRIS TIMOTHY ;PFIZER PROD INC (US); LAMBERT JOHN FRANCIS (US)) 6 June 2002 (2002-06-06) scheme B p.13. page 15, line 1 -page 16, line 2 --- -/--	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document but 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. *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 December 2002		30/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Schuemacher, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/IB 02/04191

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	BAUMGARTH M ET AL: "(2-METHYL-5-(METHYLSULFONYL)BENZOYL)GUANIDINE NA ⁺ /H ⁺ ANTIporter INHIBITORS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 40, no. 13, 1997, pages 2017-2034, XP000907364 ISSN: 0022-2623 cited in the application scheme 8, p.2021. Method O, p.2032 ----	1-13
Y	GUZMAN-PEREZ A ET AL: "Discovery of zoniporide: A potent and selective sodium-hydrogen exchanger type 1 (NHE-1) inhibitor with high aqueous solubility" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 11, 2001, pages 803-807, XP002195531 ISSN: 0960-894X scheme 1, compounds 10 andf 3d. -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

patent family members

PCT/IB 02/04191

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 1101763	A	23-05-2001	AU 6133300 A	03-05-2001
			BR 0005122 A	19-06-2001
			CN 1295070 A	16-05-2001
			CZ 20004018 A3	17-04-2002
			EP 1101763 A2	23-05-2001
			HU 0004187 A2	28-11-2002
			JP 3342475 B2	11-11-2002
			JP 2001158784 A	12-06-2001
			PL 343542 A1	07-05-2001
			TR 200003143 A2	21-05-2001
			US 6441176 B1	27-08-2002
			ZA 200006007 A	26-04-2002
WO 0183470	A	08-11-2001	AU 3589601 A	12-11-2001
			WO 0183470 A1	08-11-2001
			US 2001051634 A1	13-12-2001
WO 0244133	A	06-06-2002	AU 1083902 A	11-06-2002
			WO 0244133 A1	06-06-2002
			US 2002082274 A1	27-06-2002

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 グレゴリー ジョン ウィズブロエ

アメリカ合衆国 06340 コネチカット州 グロトン市 イースタン・ポイント・ロード (番地なし) ファイザー・グローバル・リサーチ・アンド・デベロップメント内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC22 DD14 EE01

4C086 AA01 AA02 AA04 BC36 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA36 ZC42