

(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2010-513387**(P2010-513387A)**(43) 公表日 **平成22年4月30日 (2010.4.30)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 C 233/44 (2006.01)	C O 7 C 233/44 C S P	4 C O 5 6
C O 7 C 311/08 (2006.01)	C O 7 C 311/08	4 C O 8 4
C O 7 C 311/21 (2006.01)	C O 7 C 311/21	4 C O 8 6
C O 7 C 233/29 (2006.01)	C O 7 C 233/29	4 C 2 0 6
C O 7 C 233/55 (2006.01)	C O 7 C 233/55	4 H O 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 47 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2009-542019 (P2009-542019)	(71) 出願人	505377201
(86) (22) 出願日	平成19年12月17日 (2007.12.17)		ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(85) 翻訳文提出日	平成21年8月5日 (2009.8.5)		デンマーク国 デイケイ - 2750
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/064015		バレラップ, ペレルストラップベユ 93
(87) 国際公開番号	W02008/074755	(74) 代理人	110000855
(87) 国際公開日	平成20年6月26日 (2008.6.26)		特許業務法人浅村特許事務所
(31) 優先権主張番号	PA200601657	(74) 代理人	100066692
(32) 優先日	平成18年12月18日 (2006.12.18)		弁理士 浅村 皓
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)	(74) 代理人	100072040
(31) 優先権主張番号	60/870,781		弁理士 浅村 肇
(32) 優先日	平成18年12月19日 (2006.12.19)	(74) 代理人	100102897
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 池田 幸弘
(31) 優先権主張番号	PA200700481	(74) 代理人	100088926
(32) 優先日	平成19年3月28日 (2007.3.28)		弁理士 長沼 暉夫
(33) 優先権主張国	デンマーク (DK)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 イオンチャネルモジュレーターとして有用な新規なケイ皮酸アミド誘導体

(57) 【要約】

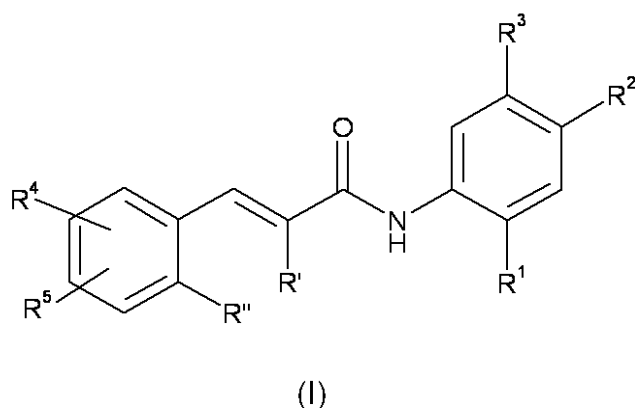
本発明は、イオンチャネルの強力なモジュレーターであり、したがってイオンチャネルの調節に反応するものまで様々な疾患又は障害の治療に対する貴重な候補であることが判明した、新規なケイ皮酸アミド誘導体に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I のケイ皮酸アミド誘導体、そのエナンチオマー若しくはそのエナンチオマーの混合物、又は医薬として許容可能なその付加塩

【化 1】



10

(式中、

R¹ は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、スルファモイル、アセトアミド、メチル・スルホニル・アミノ、フェニル・スルホニル・アミノ、N・メチル・スルホニル・カルボキサミド（メチル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、N・フェニル・スルホニル・カルボキサミド（フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、トリフルオロメチル・スルホニル・アミノ、トリフルオロメチル・アセチル・アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル・エチル、テトラゾリル、テトラゾリル・メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及び N - シアノ・カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表し、

20

R² 及び R³ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルはハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよく、

30

R⁴ 及び R⁵ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は

R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成し、

R¹ 及び R² は、水素を表すか、又はそれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい。

40

【請求項 2】

R¹ が、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、スルファモイル、アセトアミド、メチル・スルホニル・アミノ、フェニル・スルホニル・アミノ、N・メチル・スルホニル・カルボキサミド（メチル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、N・フェニル・スルホニル・カルボキサミド（フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、トリフルオロメチル・スルホニル・アミノ、トリフルオロメチル・アセチル・アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル・エチル、テトラゾリル、テトラゾリル・メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及び N - シアノ・カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す、請求項 1 に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 3】

50

R¹ が、ニトロ、アミノ、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、フェニル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル - メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す、請求項 2 に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 4】

R² 及び R³ が、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい、請求項 1 から 3 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

10

【請求項 5】

R⁴ 及び R⁵ が、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は

R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成する、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

20

【請求項 6】

R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成する、請求項 1 から 4 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 7】

R' 及び R'' が、水素を表すか、又はそれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒にあって、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成してもよい、請求項 1 から 6 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

30

【請求項 8】

R¹ がテトラゾリルを表し、

R² が、水素、ハロ、4 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - フェニルを表し、

R³ が、水素又はハロを表す、

請求項 1 に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 9】

R¹ がテトラゾリルを表し、

R² が、水素、ハロ又は 4 - フルオロ - フェニルを表し、

R³ が、水素又はハロを表し、

R⁴ が水素を表し、

R⁵ がハロを表し、

40

R' 及び R'' が、それらが結合している炭素原子及び芳香環と一緒にあって、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい、請求項 1 に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 10】

R¹ がテトラゾリルを表し、

R² が、水素又はハロを表し、

R³ が、水素又はハロを表し、

R⁴ 及び R⁵ が、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成し、

50

R' 及び R'' が両方とも水素を表す、
請求項 1 に記載のケイ皮酸アミド誘導体。

【請求項 11】

6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - N - [4 - ブロモ - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [4' - フルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - アミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4' - クロロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - ヨード - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド ;

(E) - N - [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - 安息香酸 ;

(E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - N - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - フェニル] - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - [(E) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイルアミノ] - 安息香酸 ;

(E) - N - (2 - アセチルアミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (2 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - スルファモイル - フェニル) - 3 - ナ

10

20

30

40

50

フタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

2 - ((E) - 3 - ビフェニル - 4 - イル - アクリロイルアミノ) - 4 - クロロ - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - トリフルオロメタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノカルボニル - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

6 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルアミノカルボニル - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゾイルシアナミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸メチルエステル ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ; 又は

(E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - N - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド

である、請求項 1 に記載のケイ皮酸アミド誘導体又は医薬として許容可能なその付加塩。

【請求項 1 2】

治療有効量の請求項 1 から 1 1 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体、又は医薬として許容可能なその付加塩、又はそのプロドラッグを、1 種又は複数の補助剤、賦形剤、担体及び / 又は希釈剤と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 1 3】

医薬組成物製造のための、請求項 1 から 1 1 までに記載のケイ皮酸アミド誘導体又は医薬として許容可能なその付加塩の使用。

【請求項 1 4】

カリウムチャネルの調節に反応する、ヒトを含めた哺乳動物の疾患、障害又は状態を、治療、予防又は緩和するための医薬組成物 / 薬物を製造するための、請求項 1 から 1 1 までに記載のケイ皮酸アミド誘導体、又は医薬として許容可能なその付加塩の使用。

【請求項 1 5】

疾患、障害又は状態が、呼吸器疾患、てんかん、けいれん、てんかん発作、欠神発作、血管れん縮、冠動脈れん縮、運動ニューロン疾患、筋波動症、腎障害、多発性嚢胞腎、膀胱過剰興奮、膀胱けいれん、尿性生殖器障害、尿失禁、膀胱出口部閉塞、勃起不全、消化器障害、消化器運動性低下障害、消化管運動不全、手術後のイレウス、便秘、胃食道逆流障害、分泌型下痢、虚血、脳虚血、虚血下の心疾患、狭心症、冠動脈心疾患、失調、外傷性脳損傷、脳卒中、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、自閉症、不安、気分障害、うつ、躁うつ病、精神病性障害、認知症、学習障害、年齢に関連した記憶喪失、記憶及び注意不足、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S)、月経困難症、ナルコレプシー、就眠障害、睡眠時無呼吸、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、口内乾燥、不整脈、循環器障害、高血圧、筋緊張性ジストロフィー、筋強直性筋肉ジストロフィー、けいれん、口内乾燥、I I 型糖尿病、高インスリン血症、早産、癌、脳腫、

10

20

30

40

50

炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、大腸炎、大腸のクローン病、免疫抑制、聴覚損失、偏頭痛、疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、三叉神経痛、視力損失、鼻漏、高眼圧症（緑内障）、禿頭症、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、又は例えば心筋虚血、心筋梗塞、心肥大若しくは心筋症などによって引き起こされる他の任意の異常なリズムである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

性的機能不全の治療又は緩和のための薬物の製造のための、
(A) 請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体と、
(B1) ホスホジエステラーゼ阻害剤又は
(B2) 内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤と
の組合せ又は医薬として許容可能なその付加塩の使用。

10

【請求項 17】

性的機能不全が、男性の性的機能不全、女性の性的機能不全又は男性の勃起不全である、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

ホスホジエステラーゼ阻害剤が、シルデナフィル、タダラフィル又はバルデナフィルであり、内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤がドベシル酸カルシウムである、請求項 16 又は 17 に記載の使用。

20

【請求項 19】

少なくとも 2 つの別個の単位剤形
(A) 請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体と、
(B1) ホスホジエステラーゼ阻害剤、又は
(B2) 内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤と、任意選択で
(C) ケイ皮酸アミド誘導体 A 及びホスホジエステラーゼ阻害剤 B1 又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤 B2 の同時、逐次又は別々の投与に対する、それを必要とする患者への指示と
を含むパーツキット。

【請求項 20】

それを必要とするヒトを含めた動物生体に、請求項 1 から 11 までのいずれか一項に記載のケイ皮酸アミド誘導体の治療有効量を投与するステップを含む、カリウムチャネルの調節に反応する、動物生体の疾患又は障害又は状態の治療、予防又は緩和の方法。

30

【請求項 21】

それを必要とする動物生体に、
(A) 請求項 1 から 11 までに記載のケイ皮酸アミド誘導体と、
(B1) ホスホジエステラーゼ阻害剤、又は
(B2) 内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤
の組合せ又は医薬として許容可能なその付加塩の治療有効量を投与するステップを含む、性的機能不全の治療又は緩和の方法。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、イオンチャネルの強力なモジュレーターであることが判明した新規なケイ皮酸アミド誘導体に関し、したがってイオンチャネルの調節に反応するものまで様々な疾患又は障害の治療に対する貴重な候補である。

【背景技術】

【0002】

イオンチャネルは、すべての細胞の細胞膜を介してイオンの流れを制御する細胞タンパク質であり、異なるイオン（カリウム、クロライド、ナトリウムなど）に対する選択的浸透性により分類される。カリウムチャネルは、イオンチャネルの中で最も大きく、最も多

50

様な下位集団を代表するものであるが、カリウムイオンを選択的に透過させ、これにより主に細胞の静止膜電位を制御及び／又は励起の度合いを調節する。さらなる例としてクロライドチャンネルを挙げると、クロライドチャンネルは、選択的透過による細胞の静止膜電位の設定に重要であり、さらに他の様々な重要な生理的及び細胞的役割を示し、これらは、pH制御、容積恒常性維持、有機溶質の輸送、細胞遊走、細胞増殖及び細胞分化を含む。

【0003】

カリウムチャンネル及びクロライドチャンネル並びに他のイオンチャンネルの機能不全は、細胞の制御を不能にし、生理機能の変化及び疾患状態をもたらす。イオンチャンネルの遮断薬及び開放薬は、イオンチャンネル機能を調節し、及び／又は後天性又は遺伝性のチャンネル病におけるイオンチャンネル活性を回復させることができるので、広範囲の病理学的疾患の薬理的治療に使用されており、さらにより多様な治療適応症を示す可能性を秘めている。例えば、カリウムチャンネル開口薬に対する主な適応症は、糖尿病、動脈高血圧、循環器疾患、尿失禁、心房細動、てんかん、疼痛及び癌など様々な状態を包含する。

10

【0004】

カリウムチャンネルの多くの種類の中で、透過性の大きな、カルシウム活性化型カリウムチャンネルのサブタイプは、薬理的介入に対して明白な部位であり、新しいカリウムチャンネルモジュレーターの開発にとって最も面白い標的の一つである。カリウムチャンネルは、カリウムチャンネルがニューロン興奮性及び神経伝達物質の放出の重要なレギュレーターである神経系において、並びに血管、気管支 - 気管、尿道、子宮又は胃 - 腸の筋肉組織の調子を調節するのにカリウムチャンネルが不可欠である平滑筋において、その生理的役割が特に研究されてきた。

20

【0005】

このような意味を考慮に入れると、BK開口特性を有する、すなわちBK開口薬又はBK活性剤と名前付けられた小さな薬剤でも、筋肉及びニューロンの過剰興奮性をもたらす数多くの結果、例えば喘息、尿失禁及び膀胱れん縮、胃腸運動過剰、精神病、脳卒中後の神経保護、けいれん及び不安などの調節及び制御に与える潜在的影響は強力なものとなる。循環器に関する限り、このようなイオンチャンネルの生理機能は、基本的な定常状態の機序、血管の脱分極、血管収縮、血管内圧力の増加の調節を意味する。

【0006】

いくつかの循環器疾患における血管のBKチャンネルの役割及び／又は発現における機能不全に関連する膨大な文書が存在することを考慮すると、BKチャンネルの選択性活性化剤の開発は、高血圧、勃起不全、冠疾患、及び糖尿病又は高コレステロール血症に伴う血管の合併症を含めた血管系疾患の薬物療法に対して有望な研究分野と見なされている。

30

【0007】

WO 99 / 07669、US 6046239及びUS 6127392は、カリウムチャンネル及びクロライドチャンネルのモジュレーターとして有用なアントラニル酸類似体について記載している。しかし本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、開示されていない。

【発明の概要】

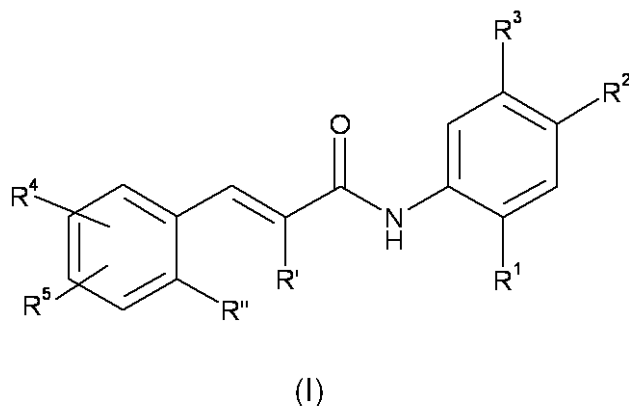
【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の目的は、イオンチャンネルモジュレーターとして有用な、新規なケイ皮酸アミド誘導体を提供することである。本発明のケイ皮酸アミド誘導体、そのエナンチオマー若しくはこのエナンチオマーの混合物、又は医薬として許容可能なその付加塩は、式I

40

【化 1】



10

(式中、

R^1 は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、スルファモイル、アセトアミド、メチル・スルホニル・アミノ、フェニル・スルホニル・アミノ、N・メチル・スルホニル・カルボキサミド（メチル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、N・フェニル・スルホニル・カルボキサミド（フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル）、トリフルオロメチル・スルホニル・アミノ、トリフルオロメチル・アセチル・アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル・エチル、テトラゾリル、テトラゾリル・メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及びN・シアノ・カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表し、

20

R^2 及び R^3 は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよく、

R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は

R^4 及び R^5 は、これらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成し、

30

R' 及び R'' は、水素を表すか、又はこれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと2H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この2H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより2 - オキソ - 2H - クロメニル誘導体を形成していてもよい) を特徴としてもよい。

【0009】

別の態様において、本発明は、本発明のケイ皮酸アミド誘導体の治療有効量を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

第3の態様において、本発明は、医薬組成物の製造のための本発明のケイ皮酸アミド誘導体の使用に関する。

40

【0011】

第4の態様において、本発明は、少なくとも2つの別個の単位剤形(A)及び(B1)又は(B2)：(A)本発明によるケイ皮酸アミド誘導体と、(B1)ホスホジエステラーゼ阻害剤又は(B2)内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤と、任意選択で、(C)それを必要とする患者への、ケイ皮酸アミド誘導体A及びホスホジエステラーゼ阻害剤B1又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤B2の同時、逐次又は別々の投与に対する指示とを含むパーツキットを提供する。

【0012】

さらなる態様において本発明は、障害、疾患又は状態がイオンチャネルの調節に反応し

50

、これを必要とするそのような動物生体に本発明のケイ皮酸アミド誘導体の治療有効量を投与するステップを含む、ヒトを含めた動物生体の疾患又は障害又は状態を治療、予防又は緩和する方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

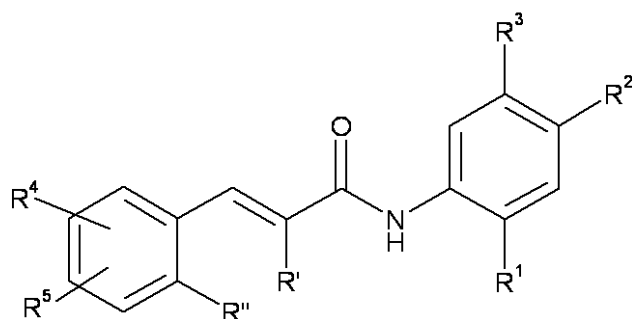
本発明の他の目的は、以下の詳細な記述及び例から当業者に明らかとなるであろう。

【 発明を実施するための形態 】

【 0 0 1 4 】

第 1 の態様において、本発明は、式 I

【 化 2 】



(I)

(I)

(式中、

R¹ は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、フェニル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル、テトラゾリル - メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表し、

R² 及び R³ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよく、

R⁴ 及び R⁵ は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は

R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環を形成し、

R' 及び R'' は、水素を表すか、又はそれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい) の新規なケイ皮酸アミド誘導体、そのエナンチオマー若しくはそのエナンチオマーの混合物、又は医薬として許容可能なその付加塩を提供する。

【 0 0 1 5 】

より好ましい実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 II

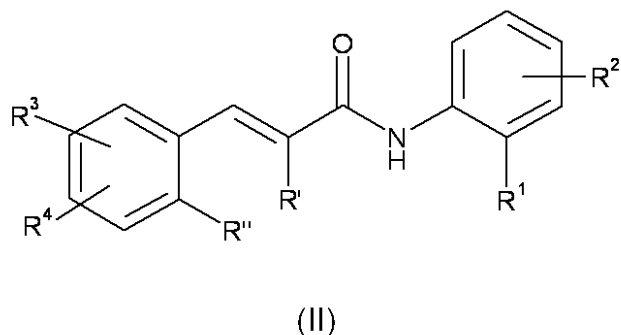
10

20

30

40

【化 3】



10

(I I)

(式中、

R¹ は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル、テトラゾリル - メトキシ、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル) 及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表し、

20

R² は、水素、ハロ (特にクロロ、ブロモ又はヨード)、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ (特にフルオロ又はクロロ) 及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよく、

R³ 及び R⁴ は、互いに、水素、ハロ (特にフルオロ、クロロ又はブロモ)、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は

R³ 及び R⁴ は、それらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環 (特にナフチル) を形成し、

R⁵ 及び R⁶ は、水素を表すか、又はそれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい) の化合物、エナンチオマー若しくはこのエナンチオマーの混合物又は医薬として許容可能なその付加塩である。

30

【 0 0 1 6 】

好ましい実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は式 II (式中、R¹ は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、フェニル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル、テトラゾリル - メトキシ、5 - オキソ - 4, 5 - ジヒドロ - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 3 - イル及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す) の化合物である。

40

【 0 0 1 7 】

さらに好ましい実施形態において、R¹ は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、カルボキシ、スルホン酸、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル、

50

テトラゾリル - メトキシ、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル) 及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す。

【 0 0 1 8 】

別のより好ましい実施形態において、 R^1 は、カルボキシ、スルホン酸、スルホン酸アルキルエステル、ヒドロキシ、テトラゾリル及び 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルからなる群から選択される置換基を表す。

【 0 0 1 9 】

第 3 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、カルボキシ、スルホン酸、ヒドロキシ及びテトラゾリルからなる群から選択される置換基を表す。

10

【 0 0 2 0 】

第 4 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、カルボキシを表す。

【 0 0 2 1 】

第 5 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、スルホン酸を表す。

【 0 0 2 2 】

第 6 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、スルホン酸アルキルエステルを表す。

【 0 0 2 3 】

第 7 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、ヒドロキシルを表す。

【 0 0 2 4 】

第 8 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、テトラゾリルを表す。

20

【 0 0 2 5 】

第 9 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、1 H - テトラゾール - 5 - イル又は 2 H - テトラゾール - 5 - イルを表す。

【 0 0 2 6 】

第 10 のより好ましい実施形態において、 R^1 は、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イルを表す。

【 0 0 2 7 】

別の好ましい実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (式中、 R^1 は、ニトロ、アミノ、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル - メトキシ、5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル、フェニル - スルホニル - アミノ、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル) 及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す) の化合物である。

30

【 0 0 2 8 】

より好ましい実施形態において、 R^1 は、ニトロ、アミノ、スルファモイル、アセトアミド、メチル - スルホニル - アミノ、N - メチル - スルホニル - カルボキサミド (メチル - スルホニル - アミノ - カルボニル)、トリフルオロメチル - スルホニル - アミノ、トリフルオロメチル - アセチル - アミノ、2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル、テトラゾリル - メトキシ、N - フェニル - スルホニル - カルボキサミド (フェニル - スルホニル - アミノ - カルボニル) 及び N - シアノ - カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す。

40

【 0 0 2 9 】

別のより好ましい実施形態において、 R^1 は、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ及びカルボキシからなる群から選択される置換基を表す。

【 0 0 3 0 】

より好ましい第 3 の実施形態において、 R^1 はニトロを表す。

【 0 0 3 1 】

50

より好ましい第4の実施形態において、 R^1 はアミノを表す。

【0032】

より好ましい第5の実施形態において、 R^1 は、スルホン酸、スルファモイル、 CH_3CONH 、メチル・スルホニル・アミノ及びメチル・スルホニル・アミノ・カルボニルからなる群から選択される置換基を表す。

【0033】

より好ましい第6の実施形態において、 R^1 はスルホン酸を表す。

【0034】

より好ましい第7の実施形態において、 R^1 はスルファモイルを表す。

【0035】

より好ましい第8の実施形態において、 R^1 は CH_3CONH を表す。

【0036】

より好ましい第9の実施形態において、 R^1 はメチル・スルホニル・アミノを表す。

【0037】

より好ましい第10の実施形態において、 R^1 はメチル・スルホニル・アミノ・カルボニルを表す。

【0038】

より好ましい第11の実施形態において、 R^1 は、トリフルオロメチル・スルホニル・アミノ、トリフルオロメチル・アセチル・アミノ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル・エチル、テトラゾリル、テトラゾリル・メトキシ、5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イル、フェニル・スルホニル・アミノ、N-フェニル・スルホニル・カルボキサミド(フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル)及びN-シアノ・カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す。

【0039】

より好ましい第12の実施形態において、 R^1 は、トリフルオロメチル・スルホニル・アミノ、トリフルオロメチル・アセチル・アミノ、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル・エチル、テトラゾリル、テトラゾリル・メトキシ、N-フェニル・スルホニル・カルボキサミド(フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル)及びN-シアノ・カルボキサミドからなる群から選択される置換基を表す。

【0040】

より好ましい第13の実施形態において、 R^1 はトリフルオロメチル・アセチル・アミノを表す。

【0041】

より好ましい第14の実施形態において、 R^1 は、2, 2, 2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル・エチルを表す。

【0042】

より好ましい第15の実施形態において R^1 はテトラゾリルを表す。

【0043】

より好ましい第16の実施形態において R^1 はテトラゾリル・メトキシを表す。

【0044】

より好ましい第17の実施形態において、 R^1 は5-オキソ-4, 5-ジヒドロ-[1, 2, 4]オキサジアゾール-3-イルを表す。

【0045】

より好ましい第18の実施形態において、 R^1 はフェニル・スルホニル・アミノを表す。

【0046】

より好ましい第19の実施形態において、 R^1 はN-フェニル・スルホニル・カルボキサミド(フェニル・スルホニル・アミノ・カルボニル)を表す。

【0047】

10

20

30

40

50

より好ましい第 20 の実施形態において、 R^1 は N - シアノ - カルボキサミドを表す。

【0048】

好ましい第 3 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (式中、 R^2 及び R^3 は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい) の化合物である。

【0049】

より好ましい実施形態において、 R^2 は水素を表し、 R^3 は水素、ハロ又はトリフルオロメチルを表す。

【0050】

別のより好ましい実施形態において、 R^2 は水素を表し、 R^3 は水素、又はハロ、特にクロロを表す。

【0051】

より好ましい第 3 の実施形態において、 R^2 及び R^3 は両方とも水素を表す。

【0052】

より好ましい第 4 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 は水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい。

【0053】

より好ましい第 5 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 は水素、ハロ、トリフルオロメチル、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい。

【0054】

より好ましい第 6 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 は水素、ハロ又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい。

【0055】

より好ましい第 7 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 はハロ又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい。

【0056】

より好ましい第 8 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 は水素、ハロ又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで置換されている。

【0057】

より好ましい第 9 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 はハロ又はフェニルを表し、このフェニルはハロ及び / 又はトリフルオロメチルで置換されている。

【0058】

より好ましい第 10 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 はハロ又はトリフルオロメチルを表す。

【0059】

より好ましい第 11 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されている。

【0060】

より好ましい第 12 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^2 はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ、特にフルオロ又はクロロで置換されている。

【0061】

より好ましい第 13 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (式中、 R^2 は、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、又はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい) の化合物である。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 2 】

より好ましい第 1 4 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^2 は水素、ハロ、トリフルオロメチル又はヒドロキシルを表す) の化合物である。

【 0 0 6 3 】

より好ましい第 1 5 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^2 は水素、クロロ、プロモ、ヨード、トリフルオロメチル又はヒドロキシルを表す) の化合物である。

【 0 0 6 4 】

より好ましい第 1 6 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^2 は水素を表す) の化合物である。

10

【 0 0 6 5 】

より好ましい第 1 7 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^2 はフェニルを表し、このフェニルは、ハロ、特にフルオロ若しくはクロロ、及び / 又はトリフルオロメチルで場合によって置換されていてもよい) の化合物である。

【 0 0 6 6 】

より好ましい第 1 8 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^2 はフェニルを表し、このフェニルは、場合によってフルオロ又はクロロで置換されていてもよい) の化合物である。

20

【 0 0 6 7 】

好ましい第 4 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は I I (式中、 R^4 及び R^5 は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表すか、又は R^4 及び R^5 は、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環 (ナフチル) を形成する) の化合物である。

【 0 0 6 8 】

より好ましい実施形態において、 R^4 は水素を表し、 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ又はフェニルを表す。

【 0 0 6 9 】

別のより好ましい実施形態において、 R^4 は水素を表し、 R^5 はクロロ、プロモ、トリフルオロメチル、ニトロ又はフェニルを表す。

30

【 0 0 7 0 】

より好ましい第 3 の実施形態において、 R^4 は、ハロ、特にフルオロ若しくはクロロ、又はトリフルオロメチルを表し、 R^5 は、ハロ、特にクロロ、又はトリフルオロメチルを表す。

【 0 0 7 1 】

より好ましい第 4 の実施形態において、 R^4 は、フルオロ、クロロ又はトリフルオロメチルを表し、 R^5 は、クロロ又はトリフルオロメチルを表す。

【 0 0 7 2 】

より好ましい第 5 の実施形態において、 R^4 及び R^5 は両方とも水素を表す。

40

【 0 0 7 3 】

より好ましい第 6 の実施形態において、 R^3 及び R^4 は、互いに独立して、水素、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ及び / 又はフェニルを表す。

【 0 0 7 4 】

より好ましい第 7 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^4 は、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ又はフェニルを表す。

【 0 0 7 5 】

より好ましい第 8 の実施形態において、 R^3 は水素を表し、 R^4 は、クロロ、プロモ、トリフルオロメチル、ニトロ又はフェニルを表す。

【 0 0 7 6 】

50

より好ましい第 9 の実施形態において、 R^3 は、ハロ、特にフルオロ若しくはクロロ、又はトリフルオロメチルを表し、 R^4 は、ハロ、特にクロロ、又はトリフルオロメチルを表す。

【0077】

より好ましい第 10 の実施形態において、 R^3 は、フルオロ、クロロ又はトリフルオロメチルを表し、 R^4 は、クロロ又はトリフルオロメチルを表す。

【0078】

第 11 のより好ましい実施形態において、 R^3 及び R^4 は両方とも水素を表す。

【0079】

好ましい第 5 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (10
式中、 R^4 及び R^5 は、それらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環 (ナフチル) を形成する) の化合物である。

【0080】

より好ましい実施形態において、 R^3 及び R^4 は、それらが結合している芳香環と一緒に、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環 (ナフチル) を形成する。

【0081】

好ましい第 6 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (20
式中、 R' 及び R'' は、水素を表すか、又はそれらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい) の化合物である。

【0082】

より好ましい実施形態において、 R' 及び R'' は両方とも水素を表す。

【0083】

別のより好ましい実施形態において、 R' 及び R'' は、それらが結合している芳香環の炭素原子と一緒に、インドリルと 2 H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この 2 H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより 2 - オキソ - 2 H - クロメニル誘導体を形成していてもよい。

【0084】

好ましい第 7 の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式 I 又は II (30
式中、 R^1 は、テトラゾリルを表し、 R^2 は水素、ハロ、4 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - フェニルを表し、 R^3 は水素又はハロを表す) の化合物である。

【0085】

より好ましい実施形態において、 R^4 は水素を表し、 R^5 は、ハロ、トリフルオロメチル、ニトロ又はフェニルを表すか、又は R^4 はハロ、特にフルオロ若しくはクロロ、又はトリフルオロメチルを表し、 R^5 はハロ、特にクロロ、又はトリフルオロメチルを表す。

【0086】

別のより好ましい実施形態において、 R^4 は、ハロ、特にフルオロ又はクロロを表し、 R^5 は、ハロ、特にクロロ、又はトリフルオロメチルを表す。

【0087】

より好ましい第 3 の実施形態において、 R^4 は、ハロ、特にフルオロを表し、 R^5 はトリフルオロメチルを表す。

【0088】

より好ましい第 4 の実施形態において、 R^4 及び R^5 は両方ともハロ、特にクロロを表す。

【0089】

より好ましい第 5 の実施形態において、 R^4 及び R^5 の両方は、トリフルオロメチルを表す。

【0090】

より好ましい第 6 の実施形態において、

10

20

30

40

50

R¹ はテトラゾリルを表し、

R² は、ハロ、4 - フルオロ - フェニル、4 - クロロ - フェニルを表す

R³ は水素を表し、R⁴ はトリフルオロメチルを表すか、又は

R³ は、ハロ若しくはトリフルオロメチルを表し、R⁴ は、ハロ、特にクロロ、若しくはトリフルオロメチルを表し、R' 及び R'' は両方とも水素を表す。

【0091】

好ましい第8の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式I又はII（式中、

R¹ はテトラゾリルを表し、

R² は、水素、ハロ、特にブロモ、又は4 - フルオロ - フェニルを表し、

R³ は、水素、又はハロ、特にクロロを表し、

R⁴ は水素を表し、

R⁵ は、ハロ、特にクロロ又はブロモを表し、

R' 及び R'' は、それらが結合している炭素原子と、及び芳香環と一緒にあって、インドリルと2H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この2H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより2 - オキソ - 2H - クロメニル誘導体を形成していてもよい）の化合物である。

【0092】

より好ましい実施形態において本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式I又はII（式中、

R¹ はテトラゾリルを表し、

R² はハロ、特にクロロ又はブロモ、4 - フルオロ - フェニルを表し、

R³ は水素を表し、

R⁴ はハロ、特にクロロ又はブロモを表し、

R' 及び R'' は、それらが結合している炭素原子と、及び芳香環と一緒にあって、インドリルと2H - クロメニルとから選択される二環式炭素環又は複素環を形成し、この2H - クロメニルは、オキソで場合によって置換されることにより2 - オキソ - 2H - クロメニル誘導体を形成していてもよい）の化合物である。

【0093】

好ましい第9の実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式I又はII（式中、

R¹ はテトラゾリルを表し、

R² は水素、又はハロ特にブロモを表し、

R³ は水素、又はハロ特にクロロを表し、

R⁴ 及び R⁵ は、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環（ナフチル）を形成し、

R' 及び R'' は両方とも水素を表す）の化合物である。

【0094】

より好ましい実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体は、式I又はII（式中、

R¹ はテトラゾリルを表し、

R² は、ハロ、特にクロロ又はブロモを表し、

R³ 及び R⁴ は、それらが結合している芳香環と一緒にあって、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環（ナフチル）を形成し、

R' 及び R'' は両方とも水素を表す）の化合物である。

【0095】

最も好ましい実施形態において、本発明のケイ皮酸アミド誘導体又は医薬として許容可能なその付加塩は、以下の通りである。

6 - クロロ - 2H - クロメン - 3 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - N - [4 - ブロモ - 2 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [4 ' - フルオロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - アミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 ' - クロロ - 3 - (2 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - ヨード - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド ;

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド ;

(E) - N - [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - 安息香酸 ;

(E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - N - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - ヒドロキシ - 1 - トリフルオロメチル - エチル) - フェニル] - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - [(E) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイルアミノ] - 安息香酸 ;

(E) - N - (2 - アセチルアミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - ニトロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - アセチルアミノ) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (2 - アミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 4 - フルオロ - 2 - スルファモイル - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

2 - ((E) - 3 - ビフェニル - 4 - イル - アクリロイルアミノ) - 4 - クロロ - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - トリフルオロメタンスルホニルアミノ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

10

20

30

40

50

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメトキシ) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノカルボニル - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

6 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド ;

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルアミノカルボニル - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸 ;

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゾイルシアナミド ;

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸メチルエステル ;

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロ - [1 , 2 , 4] オキサジアゾール - 3 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド ; 又は

(E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - N - [2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アクリルアミド。

【 0 0 9 6 】

本明細書に記載された実施形態の 2 つ以上の任意の組合せは、本発明の範囲内と考える。

【 0 0 9 7 】

置換基の定義

本発明の文脈において、ハロは、フルオロ、クロロ、ブロモ又はヨードを表す。

【 0 0 9 8 】

本発明の文脈において、ベンゾ縮合した炭素環式芳香環はナフチル基を含む。

【 0 0 9 9 】

医薬として許容可能な塩

本発明の化学物質は、意図する投与に適切な任意の形態で提供し得る。適切な形態は、本発明の化学物質の、医薬として（すなわち生理学的に）許容可能な塩及びプロドラッグ又はプロドラッグの形態を含む。

【 0 1 0 0 】

医薬として許容可能な付加塩の例は、非毒性の無機酸及び有機酸の付加塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコン酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、ケイ皮酸塩、クエン酸塩、エンボネート、エナンテート、フマル酸塩、グルタメート、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデレート、メタンスルホン酸塩、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩由来のフタル酸塩、サリチレート、ソルベート、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエン - p - スルホン酸塩などを制限なしで含む。そのような塩は、当技術分野で公知な、記載された手順により形成されてもよい。

【 0 1 0 1 】

本発明の化学物質の医薬として許容可能なカチオン性の塩の例は、アニオン性基を含有する本発明の化学物質のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リチウム塩及びアンモニウム塩などを制限なしで含む。そのようなカチオン性の塩は、当技術分野で公知な、記載された手順により形成されてもよい。

【 0 1 0 2 】

調製方法

10

20

30

40

50

本発明の化合物は、従来の化学合成の方法、例えば実施例に記載の方法で調製し得る。

【0103】

生物活性

本発明の化合物は、標準的な電気生理学的方法で測定した通り、イオンチャネル調節の活性を所有することが判明した。イオンチャネル、特にカリウム及びクロライドチャネルのモジュレーターとしてのその活性のため、本発明の化合物は、広範囲な疾患及び状態の治療に有用であると考えられている。

【0104】

特別な実施形態において、本発明の化合物は、骨代謝性疾患、例えば溶骨細胞関連の骨疾患、オステオポロシス、閉経後骨粗鬆症、第2のオステオポロシス、乳癌の溶骨性骨転移、溶骨性癌の浸潤若しくは骨パジェット病；又は血管形成の阻害に反応する疾患、例えば腫瘍細胞の増殖、癌、転移性癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、膀胱癌、腎癌、大腸癌、胃癌、膵癌、卵巣癌、メラノーマ、肝癌、肉腫、リンパ腫を含む疾患；又は眼の血管形成に関連する疾患、例えば浸出性の黄斑変性症、加齢黄斑変性（AMD）、網膜症、糖尿病性網膜症、増殖性糖尿病性網膜症、糖尿病性黄斑浮腫（DME）、虚血性網膜症（例えば網膜静脈閉塞又は網膜動脈閉塞）、未熟児網膜症、新生血管緑内障及び角膜血管新生；又は眼内圧の減少に反応する疾患、障害若しくは状態、例えば高眼圧症、開放隅角緑内障、慢性開放隅角緑内障、閉塞隅角緑内障及び閉塞隅角緑内障によって生じる毛様体充血；又は関節リウマチ、乾癬及び鎌状赤血球貧血症などの治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

10

20

【0105】

別の特別な実施形態において、本発明の化合物は、呼吸器疾患、てんかん、けいれん、てんかん発作、欠神発作、血管れん縮、冠動脈れん縮、運動ニューロン疾患、筋波動症、腎障害、多発性嚢胞腎、膀胱の過剰興奮、膀胱けいれん、尿性生殖器障害、尿失禁、膀胱流出閉塞、勃起不全、消化器障害、消化器運動低下障害、消化器運動不全、手術後の腸閉塞、便秘、胃食道逆流障害、分泌型下痢、虚血、脳虚血、虚血下の心疾患、狭心症、冠動脈心疾患、失調、外傷性脳損傷、脳卒中、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、自閉症、不安、気分障害、うつ病、躁うつ病、精神病性障害、認知症、学習障害、年齢に関連した記憶喪失、記憶欠損及び注意欠損、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、月経困難症、睡眠発作、睡眠障害、睡眠時無呼吸、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、口内乾燥、不整脈、循環器障害、高血圧、筋緊張性ジストロフィー、筋緊張性筋肉ジストロフィー、痙直、口腔乾燥症、II型糖尿病、高インスリン血症、早産、癌、脳腫、炎症性腸疾患、過敏性大腸症候群、大腸炎、大腸のクローン病、免疫抑制、聴覚損失、偏頭痛、疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、三叉神経痛、視力損失、鼻漏、高眼圧症（緑内障）、禿頭症、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房の頻脈性不整脈、心室の頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、又は例えば心筋虚血、心筋梗塞、心肥大若しくは心筋症などによって引き起こされる他の任意の異常なリズムの治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

30

【0106】

より好ましい実施形態において、本発明の化合物は、呼吸器疾患、尿失禁、勃起不全、不安、てんかん、精神病、統合失調症、双極性障害、うつ病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、パーキンソン病又は疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

40

【0107】

別のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、精神病、統合失調症、双極性障害、うつ病、てんかん、パーキンソン病若しくは疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

【0108】

第3のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、軽痛若しくは中等度の疼痛若しくは激痛、急性、慢性若しくは再発性の性質を有する疼痛、偏頭痛によって生じる疼痛、術後痛、幻肢痛、炎症性疼痛、神経因性疼痛、慢性頭痛、中枢性疼痛、糖尿病性ニュー

50

ー口パチーに伴う疼痛、治療後の神経痛に伴う疼痛、若しくは末梢神経傷害に伴う疼痛の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

【0109】

第4のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、心不整脈、心房性不整脈、心室性不整脈、心房細動、心室細動、頻脈性不整脈、心房の頻脈性不整脈、心室の頻脈性不整脈、徐脈性不整脈、又は例えば、心筋の虚血、心筋梗塞、心肥大、心筋症又は遺伝性疾患などによって引き起こされる他の任意の異常なリズムの治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

【0110】

第5のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、心虚血、虚血性心疾患、肥厚性心臓、心筋症又は不全の心臓の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

10

【0111】

第6のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、心不整脈、心房細動及び/又は心室の頻脈性不整脈の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

【0112】

第7のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、統合失調症、うつ病又はパーキンソン病の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

【0113】

第8のより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、男性の性的機能不全及び女性の性的機能不全を含めた、並びに男性の勃起不全を含めた性的機能不全の治療、予防又は緩和に有用であると考えられている。

20

【0114】

さらにより好ましい実施形態において、本発明の化合物は、ホスホジエステラーゼ阻害剤、特にホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害剤、例えばシルденаフィル、タダラフィル、バルденаフィル及びジピリダモールと共に、又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤、特にドベシル酸カルシウム又は同様の2, 5 - ジヒドロキシベンゼンスルホネート類似体と共に共投与してもよい。

【0115】

最も好ましい実施形態において、本発明の化合物は、シルденаフィル、タダラフィル、バルденаフィル又はドベシル酸カルシウムと一緒に併用療法で使用される。

30

【0116】

医薬品有効成分 (API) の適切な投与量は、1日あたり約0.1 ~ 約1000 mg のAPI、より好ましくは1日あたり約10 ~ 約500 mg のAPI、最も好ましくは1日あたり約30 ~ 約100 mg のAPIの範囲内であるが、その正確な投与方法、投与する形態、考えている適応症、その対象者、特に関与している対象者の体重、さらに担当する内科医又は獣医の選択及び経験により左右されると現在は考えられている。

【0117】

本発明の好ましい化合物は、 μM 以下の及び μM の範囲、すなわち1未満から約100 μM において生物活性を示す。

【0118】

40

医薬組成物

別の態様において、本発明は、本発明の化合物の治療有効量を含む新規な医薬組成物を提供する。

【0119】

治療に使用するための本発明の化学物質は、未加工の化学物質の形態で投与してもよいが、活性成分は、場合によっては生理学的に許容可能な塩の形態で、1種又は複数の補助剤、賦形剤、担体、緩衝剤、希釈剤及び/又は他の通例の医薬助剤と共に医薬組成物中に導入されるのが好ましい。

【0120】

好ましい実施形態において、本発明は、1種又は複数の医薬として許容可能な担体、し

50

たがって場合によっては、当技術分野では既知で、使用されている他の治療用及び／又は予防用の成分と共に、本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。これらの担体（複数可）は、配合物の他の成分と相容性であり、その受給者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。

【0121】

本発明の医薬組成物は、所望の治療に適した任意の便利な経路で投与されてもよい。投与の好ましい経路は、経口投与、特に錠剤、カプセル剤、糖衣錠、粉末で、又は液体の形態、及び非経口投与、特に皮膚注射、皮下注射、筋肉内注射若しくは静脈内注射を含む。本発明の医薬組成物は、当業者であれば誰でも、所望の配合物に適した標準的な方法及び従来の技法を使用することによって製造することができる。必要に応じ活性成分の徐放性が得られるように適合させた組成物を使用し得る。

10

【0122】

配合及び投与の技法に関するさらなる詳細は、「レミントンの薬学書（Remington's Pharmaceutical Sciences）」（Maack Publishing Co.、Easton、PA）の最新版に見出すことができる。

【0123】

実際の投与量は、治療している疾患の性質及び重症度に依存し、内科医の判断によるが、本発明の特定の状況に対する投与量の滴定により変化させることによって、所望する治療効果を得ることができる。しかし、個々の投与につき約0.1～約500mgの活性成分、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgを含有する医薬組成物が、治療のための処置に適切であると現在考えられている。

20

【0124】

活性成分は、1日あたり1回又は数回の投与回数で投与し得る。0.1µg/kg i.v.及び1µg/kg p.o.まで低い投与量で満足な結果を得ることができる場合もある。現在考えられている投与量範囲の上限は、約10mg/kg i.v.及び100mg/kg p.o.である。好ましい範囲は、約0.1µg/kg～約10mg/kg/日i.v.及び約1µg/kg～約100mg/kg/日p.o.である。

【0125】

医薬品パーツキット

本発明に従い、少なくとも2つの別個の単位剤形（A）及び（B）を含むパーツキットも提供する。

30

（A）本発明のケイ皮酸アミド誘導体、及び

（B1）ホスホジエステラーゼ阻害剤、又は

（B2）内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤、及び任意選択で

（C）それを必要とする患者への、ケイ皮酸アミド誘導体A及びホスホジエステラーゼ阻害剤B1又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤B2の、同時、逐次又は別々の投与に対する指示。

【0126】

より好ましい実施形態において、本発明による使用のためのホスホジエステラーゼ阻害剤（B1）は、ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害剤であり、さらにより好ましい実施形態において、本発明による使用のためのホスホジエステラーゼ阻害剤は、シルデナフィル、タダラフィル又はバルデナフィルである。

40

【0127】

別のより好ましい実施形態において、本発明による使用のための、内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤（B2）はドベシル酸カルシウムである。

【0128】

本発明のケイ皮酸アミド誘導体及び本発明による使用のための、ホスホジエステラーゼ阻害剤又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤は、好ましくは、他方と組み合わせでの投与に適切な形態で提供してもよい。これは、2つの配合物のうちの一方又は他方を、もう一方の成分の投与前、投与後及び／又は同時に投与してもよい（任意選択

50

で繰り返して)例を含むことを意図している。

【0129】

本発明のケイ皮酸アミド誘導体、及び本発明による使用のための、ホスホジエステラーゼ阻害剤又は内皮由来の過分極因子媒介による反応を高める薬剤はまた、組み合わせた形態で、又は別々に、又は別々で逐次的に投与することができ、この場合の逐次投与は、投与する時間の間隔が短い、又は長い。これは特に、患者に有利な効果が得られるのに十分短い時間間隔で2種の配合物が投与される場合(任意選択で繰り返し)であり、問題とされる状態の治療経過の間に得る効果が、同じ治療経過の間に2種の配合物のうちのいずれかが他方の配合物の存在なしに単独で投与される場合(任意選択で繰り返し)と比べ、より大きい場合を含み得る。特定の状態の治療経過の間に、及び特定の状態の観点から、組合せによって有利な効果が得られるかどうかの判定は、治療又は予防する状態によるであろうが、当業者が日常的に実施してもよい。

10

【0130】

この文脈で使用する場合、「同時投与する」及び「同じ時間に投与する」という用語は、正アロステリックニコチン性受容体のモジュレーター及び向知性薬の個々の投与量が、互いに48時間内、例えば24時間以内に投与されることを含む。

【0131】

2つの成分を互いに組み合わせるということは、成分(A)及び(B)を別個の配合物(すなわち互いに独立して)として提供し、これらをその後一緒にして併用療法において互いに組み合わせて使用するか、又は「組合せパック」の別個の成分として包装し、一緒に提供することによって、併用療法において互いに組み合わせて使用することを含む。

20

【0132】

治療方法

別の態様において、本発明は、イオンチャネル、特にカリウムチャネル又はクロライドチャネルの活性化に反応する、ヒトを含めた動物生体の疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する方法であって、それを必要とする動物生体に、イオンチャネルの活性化が可能な化合物又は医薬として許容可能なその付加塩の有効治療量を投与するステップを含む方法を提供する。

【0133】

本発明に従い考えられた好ましい医療適用は、上に記載の通りである。

30

【0134】

活性医薬成分(API)の適切な投与量は、1日あたり約0.1~約1000mgのAPI、より好ましくは1日あたり約1~約500mgのAPI、最も好ましくは1日あたり約1~約100mgのAPIの範囲内であるが、その正確な投与方法、投与する形態、考えている適応症、その対象者、特に関与している対象者の体重、さらに担当する内科医又は獣医の選択及び経験により左右されると現在は考えられている。

【0135】

本発明は、付随する図を参照することによってさらに例示される。

【図面の簡単な説明】

【0136】

40

【図1】本発明の代表的な3種のケイ皮酸アミド誘導体、すなわち化合物22(A)、化合物9(B)及び化合物19(C)のBKチャネル開口活性(電流(μ A)対時間(s))を示しており、これらは、アフリカツメガエルの卵母細胞に異種的に発現したBKチャネルを用いて、標準的な電気生理学的方法で求めている。

【実施例】

【0137】

本発明は、以下の実施例を参照することによってさらに例示されるが、これら実施例は、請求された本発明の範囲を限定することを決して意図するものではない。

【0138】

(実施例1)

50

調製例

本明細書中に使用されている略語

A c O E t : 酢酸エチル

C F M : クロロホルム

D C M : ジクロロメタン

D M A : ジメチルアセトアミド

D M F : N , N - ジメチルホルムアミド

D M A P : 4 - ジメチルアミノピリジン

D M S O : ジメチルスルホキシド

E D C ・ H C l : 1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミドハイ
ドロクロライド

E t O H : エタノール

H e x : ヘキサン

M E K : メチルエチルケトン

M e O H : メタノール

M g S O 4 : 硫酸マグネシウム

P E : 石油エーテル (留分は 4 0 ~ 6 0 で沸騰)

P y : ピリジン

T H F : テトラヒドロフラン

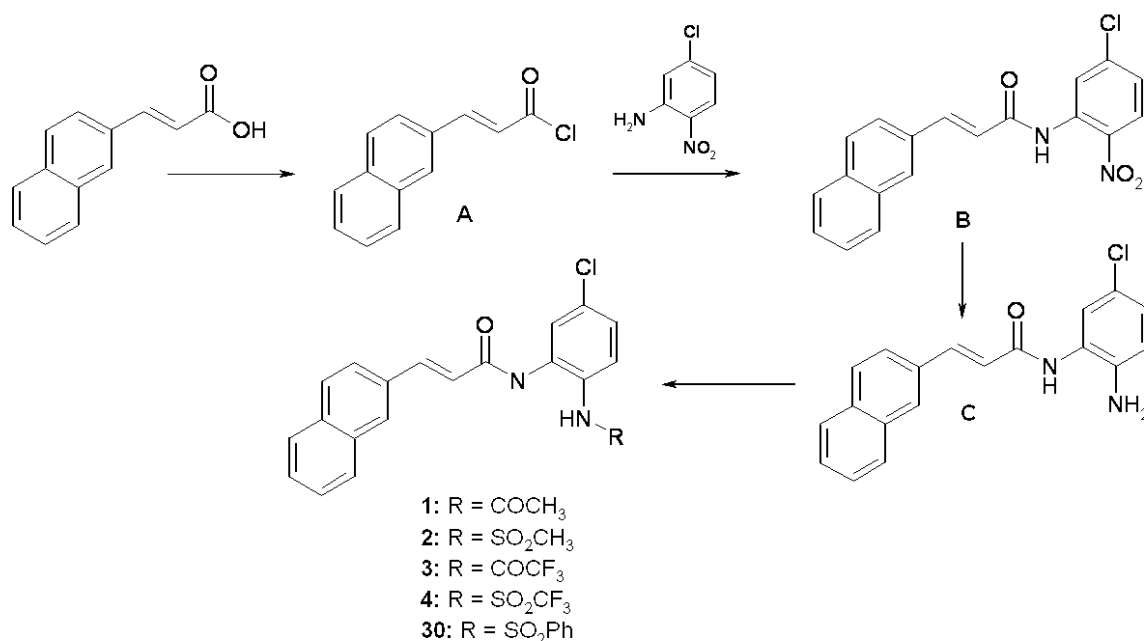
T O L : トルエン

【 0 1 3 9 】

中間体化合物の合成

スキーム 1

【 化 4 】



【 0 1 4 0 】

(E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルクロライド (A 、 スキーム 1)

3 - (2 - ナフチルアクリル酸) (2 . 2 7 g 、 1 . 1 当量) の攪拌した D C M 中懸濁液に、塩化オキサリル (1 . 3 m l 、 1 . 3 当量) を 0 で滴加し、続いて乾燥 D M F を 1 ~ 2 滴加える。この生成した黄色の溶液を、自然に室温に到達するまで放置し、次いで T L C 上の出発物質が完全に消えるまで室温で攪拌する (約 1 時間) 。この混合物を次いで真空下で蒸発乾固させ、残留物を D C M に取り、水性の N a H C O ₃ で洗浄する。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥、蒸発乾固させると、 2 . 4 8 g (収率約 1 0 0 %) の表

題化合物が生じた。これをさらなる精製なしで次のステップにそのまま使用する。

【0141】

(E)-N-(5-クロロ-2-ニトロ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド (B、スキーム1)

DCM (20 ml) 中に溶解した中間体 A (2.48 g、1 当量) の溶液に、1 当量の Py (約 0.9 ml) 及び 5-クロロ-2-ニトロアニリン (2 g、1 当量) を加える。直ちに Py をもっと加え (1.8 ml)、生成した溶液を一晩室温で窒素下で撹拌する。この反応物混合物を DCM (150 ml) で希釈し、1.5 N HCl (50 ml)、水 (50 ml) 及びブライン (50 ml) で洗浄し、乾燥させ、真空下で濃縮することによって、黄色の固体として表題化合物を得る (3.4 g、収率 94%)。この粗原料を、AcOEt からの結晶化により精製する。

10

【0142】

(E)-N-(2-アミノ-5-クロロ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド (C、スキーム1)

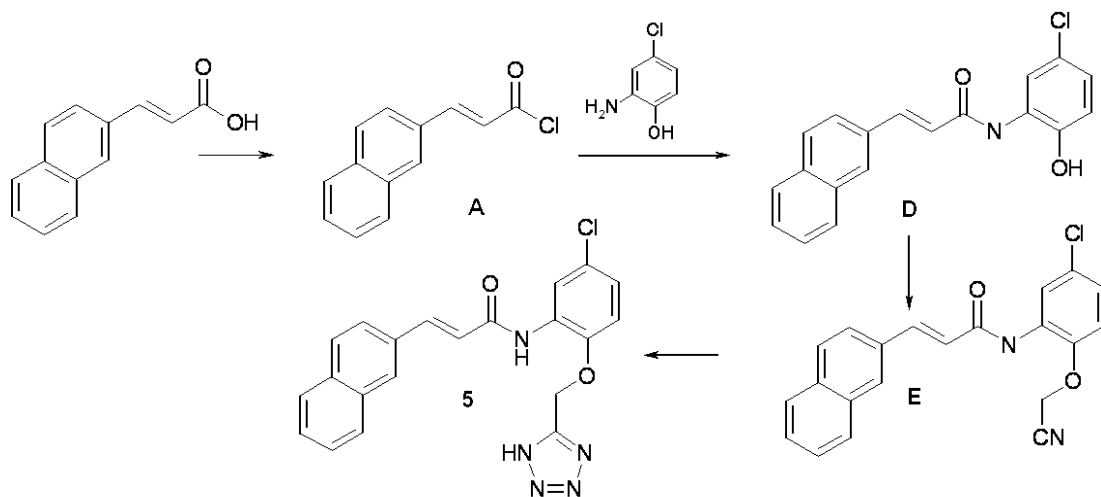
中間体 C (2 g、1 当量) の撹拌した MeOH (75 ml) 中懸濁液に、亜鉛粉末を加え (3.60 g、10 当量)、この懸濁液を 0 に冷却する。この懸濁液に、部分に分けてギ酸アンモニウムを加える (3.467 g、10 当量)。この反応混合物を、自然に室温に到達するまで放置し、さらに 2 時間室温で撹拌し、最後に THF (100 ml) で希釈する。この混合物を、セリットを介して濾過し、濾液を蒸発乾固させ、生成した茶色の油性の液体を、シリカゲル (230 ~ 400 メッシュ) 及び Hex 中の 5% ~ 20% AcOEt を溶出剤として用いて、フラッシュクロマトグラフィーで精製すると、茶色がかった固体として表題化合物が産出する (1.3 g、73%)。

20

【0143】

スキーム 2

【化5】



30

【0144】

(E)-N-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド (D、スキーム2)

THF (10 ml) 中の中間体 A (1.09 g、1 当量) の氷冷却及び撹拌した溶液に、2-アミノ-4-クロロフェノール (0.72 g、1 当量) の 1 N NaOH (10 ml) 中溶液を加える。1 N NaOH の添加により、氷冷却した混合物の pH は、30 分の間、7.5 ~ 8.5 の間で維持され、次いでさらにもう 1 時間、室温での撹拌を行う。溶媒を減圧下で蒸発させ、水 (15 ml) を残留物に加える。生成した溶液を 1 N HCl (pH 約 5) で酸性化し、固体沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥することによって、茶色の固体を得る (1.3 g、収率 81%)。この粗原料を、シリカゲル (60 ~ 120 メッシュ) 及び Hex 中の AcOEt (0 ~ 40%) を用いて、フラッシュクロマトグラ

40

50

フィーで精製する。

【0145】

(E)-N-(5-クロロ-2-シアノメトキシ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(E、スキーム2)

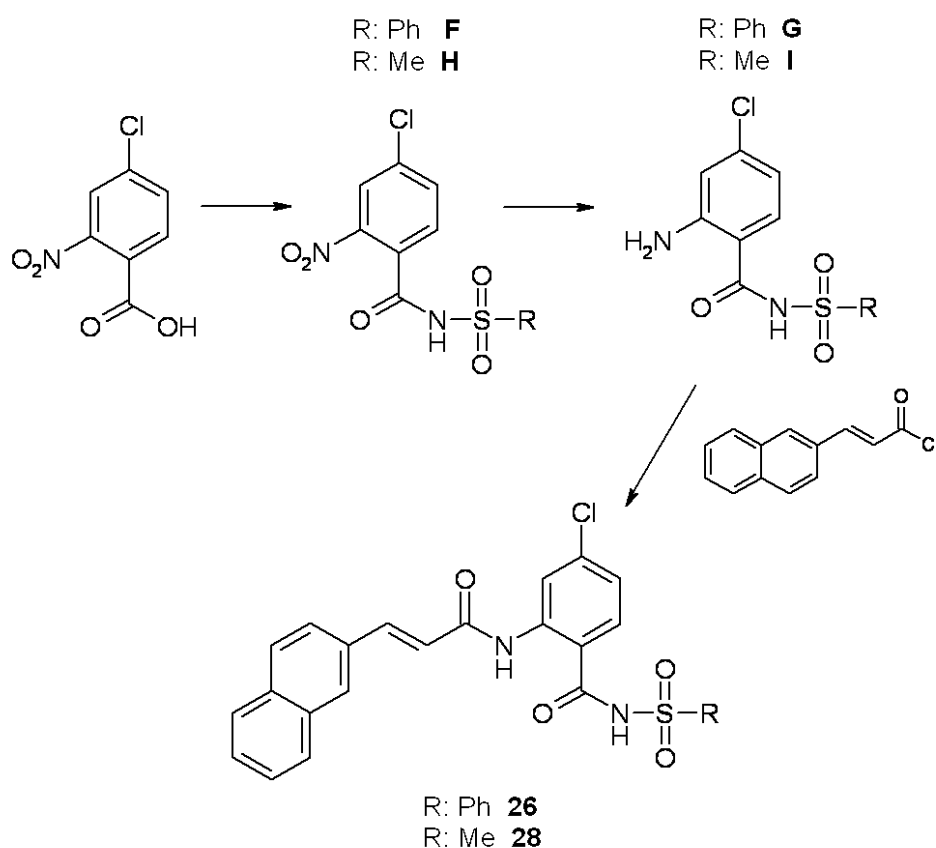
中間体D(0.4g、1当量)、ヨウ化ナトリウム(0.22g、1.2当量)、炭酸カリウム(0.205g、1.2当量)及びクロロアセトニトリル(0.112g、1.2当量)のMEK中混合物を2日間還流させる。反応混合物をAcOEt(40ml)で希釈し、1.5N HCl(20ml)、水(20ml)及びブライン(20ml)で洗浄し、乾燥及び蒸発乾固させ、茶色の固体を得る(0.31mg、収率69%)。この粗原料を、230~400メッシュシリカゲルを用いて、Hex(0.07g)中のAcOEt(22%)での溶出により、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。

10

【0146】

スキーム3

【化6】



20

30

【0147】

N-(2-アミノ-4-クロロ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド(F、スキーム3)

40

市販の4-クロロ-2-ニトロ安息香酸(2g、1当量)を、ベンゼンスルホンアミド(1.56g、1当量)、DMAP(3.64g、3当量)及びEDC·HCl(3.80g、2当量)の乾燥DCM(70ml)中の撹拌した溶液に加える。室温で一晩撹拌した後、反応物混合物をDCM(150ml)で希釈し、1.5HCl(50ml)、水(50ml)及びブライン(50ml)で洗浄し、乾燥、蒸発乾固させることによって、オフホワイト色の固体として表題化合物が産出する(3.1g、収率93%、HPLCでの純度93%)。

【0148】

N-(2-アミノ-4-クロロ-ベンゾイル)-ベンゼンスルホンアミド(G、スキーム3)

50

ラネーニッケル(0.15 g)を、中間体F(1 g、1当量)のMeOH(40 ml)中溶液に慎重に加える。反応物混合物を一晩水素化し、セリットを介して濾過し、この濾液を蒸発乾固させることによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得る(0.8 g、94%)。

【0149】

N-(4-クロロ-2-ニトロ-ベンゾイル)-メタンスルホンアミド(H、スキーム3)

4-クロロ-2-ニトロ安息香酸(5 g、1当量)のDCM(100 ml)中懸濁液に、EDC・HCl(9.5 g、2当量)及びDMAP(9 g、3当量)を加える。この生成した茶色の溶液を10分間攪拌し、次いでメタンスルホンアミド(2.35 g、1当量)を加える。赤色がかった溶液を室温で一晩攪拌し、DCM(100 ml)で希釈し、1.5N HCl(2×50 ml)及び水(50 ml)で洗浄し、乾燥、蒸発乾固させることにより、黄色がかった固体を得る(4.6 g、収率67%)。この粗原料をDCM(15 ml)中に懸濁し、15分間攪拌し、濾過し、乾燥することによって、白色固体として表題化合物が産出し(2 g、29%、純度98%)、これを次のステップでそのまま使用する。

【0150】

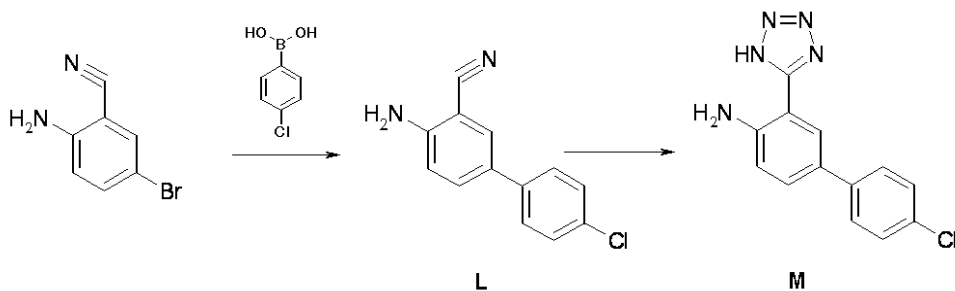
N-(2-アミノ-4-クロロ-ベンゾイル)-メタンスルホンアミド(I、スキーム3)

中間体H(1 g、1当量)のMeOH(80 ml)中溶液に、ラネーニッケル(0.2 g)を慎重に加える。この反応物混合物を7時間の間水素化し、次いでセリットを介して濾過する。セリットをMeOH(50 ml)で洗浄し、濾液を蒸発させることによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得る(0.8 g、収率90%、純度84%)。この化合物をさらなる精製なしで次のステップにそのまま使用する。

【0151】

スキーム4

【化7】



【0152】

4-アミノ-4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボニトリル(L、スキーム4)

2-アミノ-5-プロモ-ベンゾニトリル⁴(5.5 g、1当量)、4-クロロベンゼンボロン酸(4.8 g、1.1当量)、炭酸カリウム(12.7 g、3.3当量)、ジメトキシエタン(80 ml)及び水(40 ml)の混合物に、ビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)クロライド(0.2 g)を加える。この生成した混合物を24時間還流させ、次いで蒸発乾固させる。DCMを溶出剤として用いて、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する(5.32 g、収率83%)。

【0153】

4'-クロロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルアミン(M、スキーム4)

4-アミノ-4'-クロロ-ビフェニル-3-カルボニトリル(5.3 g、1当量)、アジ化ナトリウム(2.3 g、1.5当量)、トリエチルアミン塩酸塩(4.9 g、1.5当量)の混合物をトルエン40 ml中で懸濁し、一晩加熱する(60℃)。室温まで冷却したこの反応混合物へ、水及び4M HClを加えると、白色沈殿物として表題化合物

が産出する。これを濾過によって採取し（4.83 g、収率77%）、さらなる精製なしで次のステップに使用した。

【0154】

本発明の化合物の合成

(E)-N-(2-アセチルアミノ-5-クロロ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(1、スキーム1)

中間体B(0.35 g、1当量)のPy(5 ml)中の撹拌及び氷冷却した懸濁液に、無水酢酸(0.10 ml、1当量)を滴加し、この生成した混合物をまず自然に室温に到達するまで放置し、次いで室温で一晩撹拌する。この生成した混合物を蒸発乾固することによって固体残留物を得たら、水を用いてこれをまず粉末にし、濾過し、最後に乾燥させ、黄色固体として表題化合物を得る(0.34 g、収率86%)。この粗生成物をCFM/MeOHからの結晶化により精製することによって、黄色の結晶性固体を得る(0.15 mg)。M.p. 240.1~247.3。

10

【0155】

(E)-N-(5-クロロ-2-メタンスルホニルアミノ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(2、スキーム1)

中間体B(0.35 g、1当量)のPy(5 ml)中の撹拌及び氷冷却した懸濁液に、メタンスルホニルクロライド(0.086 ml、1当量)を滴加する。この反応混合物を自然に室温に到達するまで放置し、次いで室温で一晩撹拌し、最後に減圧下で蒸発乾固させる。水(10 ml)を用いて、残留物を粉末にし、20分間撹拌し、濾過し、乾燥させることによって、茶色固体を得る(0.355 g、収率82%)。新しい残留物は、CFM/MeOHの混合物からの結晶化により精製される。M.p. 179.4~184.1。

20

【0156】

(E)-N-[5-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロ-アセチルアミノ)-フェニル]-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(3、スキーム1)

中間体B(0.5 g、1当量)のPy(10 ml)中の撹拌及び氷冷却した懸濁液に、トリフルオロ無水酢酸(0.22 ml、1当量)を滴加する。この生成した混合物を自然に室温に到達するまでまず放置し、次いで室温で一晩撹拌する。生成した混合物を蒸発乾固することによって、固体残留物を得たら、これをまず水(10 ml)を用いて粉末にし、20分間撹拌し、濾過し、最後に乾燥することによって、茶色の固体として粗原料化合物を得る(0.6 g、収率約92%)。Hex中8%AcOEtを溶出剤として用いて、この粗原料化合物をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、黄色の固体として表題化合物を得る(0.06 g、Rf:0.31)。M.p. 179.3~185.3。

30

【0157】

(E)-N-(5-クロロ-2-トリフルオロメタンスルホニルアミノ-フェニル)-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(4、スキーム1)

DMA P(0.28 g、3当量)及びDCM(15 ml)中の、中間体B(0.25 g、1当量)の撹拌及び氷冷却した懸濁液へ、トリフルオロメタンスルホニルクロライドを滴加する。この混合物を自然に室温に到達するまで放置し、次いでさらに5時間室温で撹拌する。反応物混合物を次いでDCM(50 ml)で希釈し、水(25 ml)及びブライン(25 ml)で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過及び蒸発乾固することによって、茶色の固体を得る(0.3 g、収率85%)。Hex中の酢酸エチル(10~40%)を溶出剤として用いて、この茶色の固体をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、茶色がかった固体として表題化合物を得る(0.05 g)。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、455.045 Da、計算値455.044401 Da、偏差1.3 ppmを示す。

40

【0158】

(E)-N[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イルメトキシ)-フェニル]

50

- 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド (5、スキーム 2)

中間体 E (0 . 1 2 5 g、1 当量)、 NaN_3 (0 . 0 4 4 8 g、2 当量)、塩化アンモニウム (0 . 0 3 7 6 g、2 当量) の、DMF (2 m l) 中懸濁液を 6 時間 1 2 0 ° で加熱する。この反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を真空下で蒸発させることによって、茶色のゴム状残留物を得る。この残留物を水 (4 m l) 及び 1 . 5 N HCl (1 m l) の混合物中で懸濁し、この懸濁液を室温で 3 0 分撹拌する。この固体を次いで濾過により採取し、水及びジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することによって、茶色の固体として表題化合物を得る (0 . 1 1 g、収率 7 2 %)。M . p . 2 1 8 ~ 2 2 3 °。

【 0 1 5 9 】

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - 3 - (3 - ニトロ - フェニル) - アクリルアミド (6)

市販の 3 - ニトロケイ皮酸 (1 . 1 9 g、1 当量) の乾燥 TOL (4 0 m l) 中溶液に、塩化オキサリル (5 . 3 7 m l、1 0 当量) を慎重に加え、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した黄色の溶液を 3 時間還流させ、次いで蒸発乾固することによって、固体残留物として 3 - ニトロシンナモイルクロライドを得る (1 . 3 g、収率約 1 0 0 %)。市販の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシアニリン (0 . 8 8 g、1 当量) の乾燥 TOL (3 0 m l) 中溶液に、上記酸塩化物の乾燥 TOL (1 0 m l) 中溶液を滴加し、混合物を撹拌しながら 2 4 時間加熱する。次の日、懸濁液を蒸発乾固し (1 . 9 g、収率 9 7 %)、生成した固体残留物を、EtOH からの結晶化により精製する。[M + H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、3 1 9 . 0 4 8 7 D a、計算値 3 1 9 . 0 4 8 5 6 1 D a、偏差 0 . 4 p p m を示す。

【 0 1 6 0 】

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシ - フェニル) - アクリルアミド (7)

市販の 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) ケイ皮酸 (0 . 4 5 g、1 当量) の乾燥 TOL (2 0 m l) 中溶液に、塩化オキサリル (1 . 4 m l、1 0 当量) を慎重に加え、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した黄色の溶液を 3 時間還流させ、次いで蒸発乾固することによって、黄色のオイルとして 3 , 5 - ビス (トリフルオロメチル) シンナモイルクロライドを得る (0 . 4 8 g、収率約 1 0 0 %)。市販の 5 - クロロ - 2 - ヒドロキシアニリン (0 . 2 2 7 g、1 当量) の乾燥 TOL (2 0 m l) 中溶液に、上記酸塩化物の乾燥 TOL (5 m l) 中溶液を滴加し、混合物を室温で一晩撹拌する。次の日懸濁液を蒸発乾固し (0 . 6 2 g、収率約 9 7 %)、生成した固体残留物を EtOH からの結晶化により精製する。[M - H]⁻ の LC - ESI - HRMS は、4 0 8 . 0 2 3 1 D a、計算値 4 0 8 . 0 2 2 6 D a、偏差 1 . 2 p p m を示す。

【 0 1 6 1 】

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (4 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド (8)

市販の 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) ケイ皮酸 (0 . 4 5 g、1 当量) の乾燥 TOL (2 0 m l) 中溶液に、塩化オキサリル (1 . 7 m l、1 0 当量) を慎重に加え、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した黄色の溶液を 3 時間還流させ、次いで蒸発乾固することによって、固体残留物として 4 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) シンナモイルクロライドを得る (0 . 4 8 g、収率約 1 0 0 %)。Valgeirsson らによって Journal of Medicinal Chemistry 2 0 0 4 年 4 7 (2 7) 6 9 4 8 ~ 6 9 5 7 頁に記載された通りに調製した 5 - (2 - アミノ - 4 - クロロフェニル) テトラゾールの乾燥 TOL (3 0 m l) 及び Py (1 . 5 m l) 中溶液 (0 . 3 4 g、1 当量) に、上記酸塩化物の乾燥 TOL (5 m l) 中溶液を滴加し、混合物を室温で一晩撹拌する。次の日懸濁液を蒸発乾固し (0 . 7 g、収率 8 9 %)、生成した固体残留物を、DMSO と水の混合物からの結晶化により精製する。[M + H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、4 1 2 . 0 5 7 8 D a、計算値 4 1 2 . 0 5 8 8 2 5 D a、偏差 - 2 . 5 p p m を示す。

10

20

30

40

50

【0162】

(E) - N - [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド (9)

中間体 A (0.22 g、収率約 100%) の乾燥 TOL (10 ml) 中溶液を、Valgeirssonらによって Journal of Medicinal Chemistry 2004 年 47 (27) 6948 ~ 6957 頁に記載された通りに調製した 5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミン (0.199 g、1 当量) の Py (1 ml) 及び乾燥 TOL (5 ml) 中混合物に滴加し、撹拌を一晩室温で続ける。次いで溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を希釈した HCl 中に懸濁する。残留物を濾過で採取し、水で洗浄し、乾燥させ (0.30 g、約 80%)、EtOH / DMSO からの結晶化により精製する。[M - H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、374.0805 Da、計算値 374.080863 Da、偏差 - 1 ppm を示す。

10

【0163】

(E) - N [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリルアミド (10)

市販の 3 , 4 - ジクロロケイ皮酸 (1 g、1 当量) を、過剰な塩化チオニル (3.3 ml) 及び乾燥 TOL (25 ml) 中に溶解し、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した黄色の溶液を出発物質が完全に消えるまで還流させ、次いで蒸発乾固させる。残留物を DCM 中に取り、水性 NaHCO₃ で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させ、蒸発乾固させることによって、黄色のオイルとして (E) - 3 - (3 , 4 - ジクロロ - フェニル) - アクリロイルクロライドを得る (1.08 g、収率約 100%)。これを再び乾燥 TOL (10 ml) 中に溶解し、この溶液を、Valgeirssonらによって Journal of Medicinal Chemistry 2004 年 47 (27) 6948 ~ 6957 頁に記載された通りに調製した 5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミン (0.440 g、1 当量) の乾燥 TOL (15 ml) 及び Py (1 ml) 中混合物に滴加し、撹拌を一晩続ける。この溶媒を最後に真空中で蒸発させ、残留物を希釈した HCl 中に懸濁する。残留物を濾過で採取し、水で洗浄し、乾燥し (1.80 g、約 100%)、DMSO と水の混合物からの結晶化によって精製する。[M + H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、394.0024 Da、計算値 394.002919 Da、偏差 - 1.3 ppm を示す。

20

30

【0164】

(E) - N - [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - 3 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリルアミド (11)

US 2002037905 に記載の通り調製した 5 - (2 - アミノ - 5 - ブロモフェニル) テトラゾール (0.5 g、1 当量) の Py (6 ml) 中の氷冷却した溶液に、市販のトランス - 3 - (トリフルオロメチル) シンナモイルクロライド (0.5 g、1 当量) を加え、撹拌を室温で 24 時間継続する。生成した溶液を蒸発乾固させ、生成した粗原料の淡黄色の固体 (収率約 100%) を AcOEt と PE の混合物からの結晶化により精製することによって、0.13 g (収率 15%) の表題化合物を得る。[M - H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、436.0018 Da、計算値 436.002082 Da、偏差 - 0.6 ppm を示す。

40

【0165】

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - N - [4' - クロロ - 3 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - ビフェニル - 4 - イル] - アクリルアミド (12)

(E) - 3 - (3 , 5 - ビス - トリフルオロメチル - フェニル) - アクリロイルクロライド (7 に対して記載の通りに調製) (0.426 g、1 当量) の TOL (10 ml) 中溶液を、等モル量の中間体 M (0.38 g、1 当量) の乾燥 TOL (15 ml) 及び Py (1 ml) 中溶液に加え、反応物混合物を 4 時間還流させる。冷却後、溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を希釈した HCl 中で懸濁する。固体残留物を濾過で採取し、水で洗浄し

50

、最後にEtOH(0.63g、83%)からの結晶化により精製する。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、538.0882Da、計算値538.086931Da、偏差2.4ppmを示す。

【0166】

(E)-3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-ブromo-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アクリルアミド(13)

(E)-3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロイルクロライド(7に対して記載の通りに調製)(0.5g、1当量)のTOL(15ml)中溶液を、US2002037905の記載の通りに調製した4-ブromo-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン(0.39g、1当量)の、乾燥TOL(15ml)とPy(2ml)の混合物中溶液に加え、撹拌を一晩続ける。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を希釈した水性HCl中に懸濁する。固体残留物を濾過により採取し、水で洗浄し、乾燥(0.76g、80%)し、DMA/水から結晶化することによって精製する。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、503.9894Da、計算値503.989466Da、偏差-0.1ppmを示す。

【0167】

(E)-N-[4-ブromo-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-3-ナフタレン-2-イル-アクリルアミド(14)

中間体A(0.49g、1当量)の乾燥TOL(15ml)中溶液を、US2002037905に記載の通りに調製した、等モル量の4-ブromo-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン(0.545g)の乾燥TOL(15ml)とPy(2ml)の混合物中溶液に加え、撹拌を一晩続ける。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を希釈した水性HCl中に懸濁する。残留物を濾過で採取し、水で洗浄し、乾燥させ(0.76g、80%)及びDMA/水からの結晶化で精製する。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、418.0294Da、計算値418.030348Da、偏差-2.3ppmを示す。

【0168】

4-クロロ-2-((E)-3-ナフタレン-2-イル-アクリロイルアミノ)-安息香酸(15)

中間体A(0.38g、1当量)の乾燥TOL(10ml)中溶液を、市販の2-アミノ-4-クロロ安息香酸(0.30g、1当量)の乾燥TOL(10ml)及びPy(1.5ml)中混合物に滴加し、撹拌を一晩継続する。この懸濁液にHCl 1Nを加え(pH約5)、撹拌を10分継続する。2相に分離するので、有機相を水で繰り返し洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固させる。生成した固体残留物をPEで洗浄し、真空下で一晩乾燥させる(0.16g、26%)。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、352.0723Da、計算値352.074047Da、偏差-5ppmを示す。

【0169】

4-クロロ-2-((E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイルアミノ)-安息香酸(16)

市販の(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリル酸(0.56g、1当量)を過剰の塩化オキサリル(2ml)及び乾燥DCM(20ml)中に溶解し、続いて1~2滴の乾燥DMFを加える。生成した黄色の溶液を、出発物質が完全に消えるまで還流させ、次いで蒸発乾固させる。残留物をDCM中に取り、水性NaHCO₃で洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固させることによって、(E)-3-(3,4-ジクロロ-フェニル)-アクリロイルクロライド(収率約100%)を得る。これを再び乾燥DCM(5ml)に溶解し、この溶液を、氷冷却した市販の2-アミノ-4-クロロ安息香酸(0.44g、1当量)の、乾燥DCM(3ml)及びPy(2ml)中溶液に滴加し、一晩撹拌を続ける。生成した懸濁液に、等容量の希釈したHCl 1Nを加え(pH約5)、撹拌を10分続ける。2相に分離するので、有機相を水で繰り返し洗浄し、硫

10

20

30

40

50

酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固させる。生成した固体残留物をPEで洗浄し、真空下で一晩乾燥させ(0.72 g、75%)、AcOEt/PEの混合物から再結晶させる。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、367.9636 Da、計算値367.964803 Da、偏差-3.3 ppmを示す。

【0170】

(E)-3-ナフタレン-2-イル-N-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシ-1-トリフルオロメチル-エチル)-フェニル]-アクリルアミド(17)

中間体A(0.2 g、1当量)の乾燥DCM(2 ml)中溶液を、市販の2-(ヘキサフルオロ-2-ヒドロキシイソプロピル)アニリン(0.74 g、1当量)の乾燥DCM(3 ml)及びPy(2 ml)中の氷冷却した溶液に滴加し、混合物を一晩室温で攪拌する。次いでpH4~5になるまで水及びHCl 1 Nを加えると、有機相が分離するので、これを再び水で洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固させる。生成した固体をPEで洗浄し、乾燥させ(約0.7 g、収率70%)、DCM/PE溶液から再結晶させる。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、440.1096 Da、計算値440.108522 Da、偏差2.4 ppmを示す。

10

【0171】

(E)-3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-N-[4-ヨード-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アクリルアミド(18)

0.5 g(1当量)の(E)-3-(3,5-ビス-トリフルオロメチル-フェニル)-アクリロイルクロライド(7に対して記載の通りに調製)の乾燥TOL(15 ml)中溶液に、WO2004018461に記載の通りに調製した4-ヨード-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミン(0.47 g、1当量)のTOL(15 ml)及びPy(1 ml)中溶液を滴加する。攪拌を室温で5時間続け、生成した懸濁液を蒸発乾固させる。固体残留物を水で洗浄し、乾燥させ(0.749 g、収率82%)、分取LCMSで精製する。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、551.9746 Da、計算値551.975628 Da、偏差-1.9 ppmを示す。

20

【0172】

4-クロロ-2-((E)-3-ナフタレン-2-イル-アクリロイルアミノ)-ベンゼンスルホン酸(19)

中間体A(0.27 g、1当量)のTHF(5 ml)中の氷冷却した溶液に、ValgeirssonらによつてJournal of Medicinal Chemistry 2004年47(27)6948~6957頁に記載された通りに調製した2-アミノ-4-クロロ-ベンゼンスルホン酸(0.235 g、0.9当量)の1 N NaOH(5 ml)中溶液を加える。溶液を0 で15分間、さらにpH7.5~8.5で、一晩室温で攪拌し続ける。THFを蒸発させ、生成した水溶液をpH約5に酸性化することによって、白色沈殿物を得る。これを濾過によって採取し、乾燥させる(0.26 g、収率56%)。CFM中の8%MeOHを溶出剤として用いて、TLC(Rf=0.13)上の中央スポットをフラッシュクロマトグラフィーで単離することによって、白色固体として表題化合物を得る(0.05 g)。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、388.0421 Da、計算値388.041033 Da、偏差2.7 ppmを示す。

30

40

【0173】

2-((E)-3-ビフェニル-4-イル-アクリロイルアミノ)-4-クロロ-ベンゼンスルホン酸(20)

市販の4-フェニルケイ皮酸(0.25 g、1当量)のDCM中の攪拌及び氷冷却した懸濁液に、過剰の塩化オキサリル(0.5 ml)を滴加し、続いて2滴のDMFを加える。反応物混合物を自然に室温に到達するまで放置し、次いでさらに1時間室温で攪拌し、出発物質を完全にTLC上から消滅させる。上記反応混合物に、Py(0.1 ml)を加え、続いて2-アミノ-4-クロロ-ベンゼンスルホン酸(19に対して記載の通りに調製)を加える。直ちに別の0.2 mlのPyを加え、生成した混合物を室温で一晩攪拌し、次いで蒸発乾固させる。水(20 ml)を用いてこの残留物を粉末にし、20分間攪拌

50

し、濾過する。濾過した塊を水で数回洗浄し、乾燥することによって、オフホワイト色の固体を得る(0.35 g、76%)。CFM中の0~6% MeOHを溶出剤として用いて、この粗原料をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物が産出する(0.13 mg)。[M+H]⁺のLC-ESI-HRMSは、414.0573 Da、計算値414.056683 Da、偏差1.5 ppmを示す。

【0174】

(E)-N-(5-クロロ-4-フルオロ-2-スルファモイル-フェニル)-3-ナフトレン-2-イル-アクリルアミド(21)

中間体A(0.55 g、1当量)のTHF(10 ml)中溶液に、BierbaumらによってJournal of Medical Chemistry 1963年6(3)272~275頁に記載された通りに調製した2-アミノ-4-クロロ-5-フルオロ-ベンゼンスルホンアミド(0.566 g、1当量)と1N NaOH(5 ml)の混合物を加える。攪拌した混合物を氷冷却しながら、30分間1N NaOHを用いてpH 7.5~8.5に、さらにもう1時間室温で維持する。THFを減圧下で蒸発させ、残留物を水(5 ml)で希釈し、HCl 1N(pH約5)で酸性化する。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、乾燥させることによって、紫色の固体を得る(0.41 g、収率約40%)。Hex中の20% AcOEtを溶出剤として用いて、この粗原料をフラッシュクロマトグラフィーで精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物が産出する(0.075 g)。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、403.031 Da、計算値403.031945 Da、偏差-2.3 ppmを示す。

10

20

【0175】

6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボン酸[5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニル]-アミド(22)

市販の5-クロロ(2H)-1-ベンゾピラン-3-カルボン酸(0.40 g、1当量)の乾燥TOL(20 ml)中溶液に、塩化チオニル(2.77 ml、20当量)を加え、続いて1~2滴の乾燥DMFを加える。生成した黄色の溶液を3時間還流させ、蒸発乾固させることによって、相当する6-クロロ-2H-クロメン-3-カルボニルクロライド(収率約100%)を得る。ValgeirssonらによってJournal of Medicinal Chemistry 2004年47(27)6948~6957頁に記載された通りに調製された5-クロロ-2-(1H-テトラゾール-5-イル)-フェニルアミンの乾燥TOL(15 ml)及びPy(1.5 ml、約10当量)の溶液に、上記酸塩化物誘導体(1当量)の乾燥TOL中溶液を滴し、生成した混合物を室温で一晩攪拌する。次の日、懸濁液を蒸発乾固させる(-0.73 g、収率約100%)。粗化合物はEtOHから結晶化させることによって容易に精製される。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、386.0197 Da、計算値386.021156 Da、偏差-3.8 ppmを示す。

30

【0176】

5-クロロ-1H-インドール-2-カルボン酸[4'-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イル]アミド(23)

市販の5-クロロインドール-2-カルボン酸(0.5 g、1当量)の乾燥TOL(10 ml)中溶液に、塩化チオニル(1.86 ml、10当量)を慎重に加え、続いて1~2滴の乾燥DMFを加える。生成した黄色の溶液を4時間還流させ、次いで蒸発乾固させることによって、黄色の残留物として5-クロロ-1H-インドール-2-カルボニルクロライドを得る(収率100%)。WO2006064015に記載の通り調製した4'-フルオロ-3-(1H-テトラゾール-5-イル)-ビフェニル-4-イルアミン(0.65 g、1当量)の乾燥TOL(20 ml)及びPy(3 ml)中溶液に、上記酸塩化物の乾燥TOL(5 ml)中溶液を滴加し、この混合物を一晩加熱する(60℃)。次の日、懸濁液を蒸発乾固し(0.79 g、収率約72%)、生成した固体残留物をEtOHからの結晶化により精製する。[M-H]⁻のLC-ESI-HRMSは、431.08

40

50

4 Da . 計算値 431.08234 Da、偏差 3.9 ppm を示す。

【0177】

6 - クロロ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド (24)

市販の 5 - クロロ (2 H) - 1 - ベンゾピラン - 3 - カルボン酸 (0.5 g、1 当量) と過剰の塩化チオニル (5.6 ml) の乾燥 TOL (20 ml) 中混合物を、出発物質が完全に消えるまで加熱する (60 ~ 70)。次いで混合物を蒸発乾固させ、残留物を DCM 中に取り、水性 NaHCO₃ で洗浄する。有機相の残留物に、硫酸マグネシウム上で乾燥し、蒸発乾固させた TOL 及び US 2002037905 に記載の通り調製した、無水 TOL (20 ml) と Py (2 ml) の混合物中の、等モル量の 4 - ブロモ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミン (0.95 g) を加え、一晚撹拌を続ける。溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を希釈した HCl 中に懸濁する。残留物を濾過で採取し、水で洗浄し、乾燥させ (0.80 g、収率約 80 %)、EtOH からの結晶化により精製する。[M + H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、431.9869 Da . 計算値 431.986291 Da、偏差 1.4 ppm を示す。

10

【0178】

5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド (25)

市販の 5 - クロロインドール - 2 - カルボン酸 (0.50 g、1 当量) の乾燥 TOL (20 ml) 中溶液に、過剰の塩化オキサリル (0.9 ml) を加え、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した黄色の溶液を 3 時間加熱 (60) し、蒸発乾固させることによって、相当する 5 - クロロ - 1 H - インドール - 2 - カルボニルクロライド (収率 100 %) を得る。Valgeirsson らによって、Journal of Medicinal Chemistry 2004 年 47 (27) 6948 ~ 6957 頁に記載の通りに調製した 5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミンの乾燥 TOL (20 ml) 及び Py (2 ml) 中溶液に、上記酸塩化物誘導体の乾燥 TOL (10 ml) 中溶液を滴加し、室温で一晩撹拌する。次の日、懸濁液を蒸発乾固させ (約 0.73 g、収率約 100 %)、黄色の残留物を HCl 1 N 中に懸濁させ、20 分間撹拌し、濾過する。濾過器上の残留物を繰り返し水で洗浄し、最後に乾燥する (0.74 g、78 %)。粗原料化合物を、DMSO と水の混合物からの結晶化により容易に精製する。[M + H]⁺ の LC - ESI - HRMS は、373.0389 Da . 計算値 373.03714 Da、偏差 4.7 ppm を示す。

20

30

【0179】

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノカルボニル - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イルアクリルアミド (26)

3 - (2 - ナフチル) アクリル酸 (0.5 g、1 当量)、EDC · HCl (0.967 g、2 当量) 及び DMAP (0.924 g、3 当量) の DCM (20 ml) 中溶液に、中間体 G (0.78 g、1 当量) を加え、生成した混合物を一晩室温で撹拌する。次いでこれを DCM (30 ml) で希釈し、1.5 N HCl (2 × 20 ml)、水 (15 ml) 及びブライン (15 ml) で洗浄し、乾燥及び蒸発乾固することによって、茶色の固体を得る (1.1 g、収率 89 %)。シリカゲル (230 - 400 メッシュ) 及び Hex 中の 10 ~ 40 % AcOEt を溶出剤として用いて、この粗原料をフラッシュクロマトグラフィーで精製すると、白色固体 (0.4 g) が産出するので、これをさらに MeOH / CFM からの結晶化によって精製する。M.p. 328 ~ 332。

40

【0180】

6 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 [5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニル] - アミド (27)

6 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 3 - カルボン酸 (1.31 g、1 当量) の乾燥 TOL (20 ml) 中溶液に、過剰の塩化オキサリル (1.5 ml) を加え、続いて 1 ~ 2 滴の乾燥 DMF を加える。生成した溶液を 3 時間加熱 (60) し、蒸発乾固する

50

ことによって、相当する 6 - ブロモ - 2 - オキソ - 2 H - クロメン - 3 - カルボニルクロライド (1 . 4 g、収率 1 0 0 %) を得る。これを再び乾燥 T O L (1 0 m l) 中に溶解し、その溶液を液滴で、Valgeirssonらによって、Journal of Medicinal Chemistry 2 0 0 4 年 4 7 (2 7) 6 9 4 8 ~ 6 9 5 7 頁に記載された通りに調製した 5 - クロロ - 2 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) - フェニルアミン (0 . 9 5 g、1 当量) の乾燥 T O L (2 5 m l) 及び P y (4 m l) 中混合物に加え、撹拌を一晚 8 0 で続ける。最後に溶媒を真空中で蒸発させ、残留物を水中に懸濁させ、濾過で採取し、水で洗浄し、乾燥させ、MeOHからの結晶化により精製する (0 . 4 6 g、収率約 3 0 %) 。 [M + H] + の L C - E S I - H R M S は、4 4 5 . 9 6 4 6 D a . 計算値 4 4 5 . 9 6 5 5 5 6 D a、偏差 - 2 . 1 p p m を示す。

10

【 0 1 8 1 】

(E) - N - (5 - クロロ - 2 - メタンスルホニルアミノカルボニル - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イルアクリルアミド (2 8、スキーム 3)

市販の 3 - (2 - ナフチル) アクリル酸 (0 . 5 g、1 当量) の懸濁液に、E D C · H C l (0 . 9 7 g、2 当量) 及び D M A P (0 . 9 2 g、3 当量) を加える。生成した混合物を、室温で 1 0 分間撹拌し、中間体 I (0 . 6 2 7 g、1 当量) を加え、撹拌を一晚室温で続ける。反応混合物を D C M (1 0 0 m l) で希釈し、1 . 5 N H C l (2 × 5 0 m l) 及び水 (5 0 m l) で洗浄し、乾燥させ、蒸発乾固することによって、黄色がかった固体を得る (0 . 9 5 g、収率 8 8 %) 。シリカゲル (2 3 0 ~ 4 0 0 メッシュ) 及び C F M 中 8 % M e O H を用いて、この粗原料をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。 [M + H] + の L C - E S I - H R M S は、4 2 9 . 0 6 9 1 D a . 計算値 4 2 9 . 0 6 7 5 8 2 D a、偏差 3 . 5 p p m を示す。

20

【 0 1 8 2 】

4 , 5 - ジクロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゼンスルホン酸 (2 9)

中間体 A (0 . 5 4 6 g) の乾燥 D C M (1 0 m l) 中溶液を、2 - アミノ - 4 , 5 - ジクロロ - ベンゼンスルホン酸 (0 . 7 0 3 g、1 当量) (D E 4 1 1 2 6 9 2 に記載の通り調製) の、P y (1 m l) 及び乾燥 D C M (1 5 m l) 中の撹拌した混合物に滴加する。撹拌を一晚室温で継続し、次いで混合物を 1 0 % 水酸化ナトリウム (2 × 1 5 m l) で抽出する。水層を 1 . 5 N H C l で酸性化し、沈殿物を濾過、分離し、C F M 中 6 % M e O H を溶出剤として用いて、フラッシュクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 メッシュシリカゲル) で精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得る (2 7 0 m g、収率約 2 5 %) 。M . p . 2 2 8 . 7 - 2 2 9 。

30

【 0 1 8 3 】

(E) - N - (2 - ベンゼンスルホニルアミノ - 5 - クロロ - フェニル) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリルアミド (3 0)

P y (5 m l) 中の中間体 C (0 . 2 5 g) の撹拌及び氷冷却した懸濁液に、ベンゼン塩化スルホニル (0 . 1 2 4 g、1 当量) を滴加し、生成した混合物をまず自然に室温に到達するまで放置し、次いで室温で一晩撹拌する。混合物を蒸発乾固することによって固体残留物が得られ、これをまず 1 . 5 N H C l (1 0 m l) で撹拌 (1 0 分) し、次いで水中 (1 0 m l) で撹拌する。C F M を溶出剤として用いて、この新しい固体残留物をフラッシュクロマトグラフィー (6 0 ~ 1 2 0 メッシュシリカゲル) で精製することによって、黄色の固体として表題化合物を得る (0 . 0 5 g、収率約 1 5 %) 。M . p . 2 2 0 ~ 2 2 3 。

40

【 0 1 8 4 】

4 - クロロ - 2 - ((E) - 3 - ナフタレン - 2 - イル - アクリロイルアミノ) - ベンゾイルシアナミド (3 1)

化合物 1 5 (0 . 2 5 g) の乾燥 D C M (1 0 m l) 中の撹拌された溶液に、E D C · H C l (0 . 2 7 g、2 当量)、D M A P (0 . 2 6 g、2 当量) 及びシアナミド (0 . 0 4 5 g、1 . 5 当量) を加える。この茶色がかった溶液を室温で一晩撹拌し、次いで D

50

ＣＭ（１０ｍｌ）で希釈する。この溶液を１．５Ｎ ＨＣｌ（３＊１５ｍｌ）、水（１５ｍｌ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、蒸発乾固する。ＣＦＭ中０～７％ＭｅＯＨを溶出剤として用いて、固体残留物（１００ｍｇ）をフラッシュクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル）で精製することによって、黄色の固体として表題化合物を得る（０．０２ｇ、収率約７％）。〔Ｍ＋Ｈ〕⁺のＬＣ－ＥＳＩ－ＨＲＭＳは、３７６，０８５３Ｄａ．計算値３７６，０８５２８Ｄａ、偏差０，１ｐｐｍを示す。

【０１８５】

４－クロロ－２－（（Ｅ）－３－ナフタレン－２－イル－アクリロイルアミノ）－ベンゼンスルホン酸メチルエステル（３２）

化合物１９（０．８ｇ）の、乾燥ＤＣＭ（２５ｍｌ）中の攪拌及び氷冷却した懸濁液に、メチルトリフルオロメタンスルホネート（０．３７ｇ、１．１当量）及びトリエチルアミン（０．３１ｍｌ、１．１当量）を加え、生成した混合物をまず自然に室温に到達するまで放置し、次いで室温で一晩攪拌する。反応混合物をＤＣＭ（４０ｍｌ）で希釈し、水（５０ｍｌ）、ブライン（５０ｍｌ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥させ、蒸発乾固することによって、オフホワイト色の固体を得る（０．５ｍｇ、物質収支６０％）。ＨＥＸ中５％ＡｃＯＥｔを溶出剤として用いて、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（中性アルミナ上）で精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得る（０．１ｇ、収率約１２％）。Ｍ．ｐ．１７８．２～１８０．４。

【０１８６】

（Ｅ）－Ｎ－〔５－クロロ－２－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－〔１，２，４〕オキサジアゾール－３－イル）フェニル〕－３－ナフタレン－２－イルアクリルアミド（３３）

窒素下の、市販の３－（２－ナフチル）アクリル酸（０．１ｇ）の乾燥ＤＣＭ（５ｍｌ）中懸濁液に、トリエチルアミンを加える（０．２ｍｌ、３当量）。この攪拌及び氷冷却した溶液に、ＥＤＣ・ＨＣｌ（０．１４５ｇ、１．５当量）及び１－ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物（０．００７ｇ、０．１当量）を加える。攪拌及び氷冷却を１５分継続し、次いで３－（２－アミノ－４－クロロ－フェニル）－４Ｈ－〔１，２，４〕オキサジアゾール－５－オン（０．１２５ｇ、１当量）（ValgeirssonらによってJournal of Medicinal Chemistry 2004年47(27)6948～6957頁に記載された通りに調製した）を加え、反応混合物を自然に室温に到達するまで放置する。室温での攪拌を４０時間続け、次いで反応混合物をＤＣＭ（１５ｍｌ）で希釈し、水（１５ｍｌ）及びブライン（１５ｍｌ）で洗浄し、ＭｇＳＯ４上で乾燥し、蒸発乾固することによって、黄色がかったガム状の物質を得る（０．１５ｇ）。ＨＥＸ及びＡｃＯＥｔ（２０％）を溶出剤として用いて、この粗原料をフラッシュクロマトグラフィー（２３０～４００メッシュシリカゲル）で精製することによって、７５ｍｇ（収率３８％）の純粋な表題化合物を得る。Ｍ．ｐ．２３０～２３２。

【０１８７】

（Ｅ）－３－ナフタレン－２－イル－Ｎ－〔２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）フェニル〕－アクリルアミド（３４）

中間体Ａ（０．２７３ｇ）の乾燥ＤＣＭ（１０ｍｌ）中溶液を、２－（１Ｈ－テトラゾール－５－イル）－フェニルアミン（０．２０３ｇ、１当量）（KoguroらによりSynthesis 1998年6910～914頁に記載の通りに調製）のＰｙ（１ｍｌ）及び乾燥ＤＣＭ（１５ｍｌ）中の攪拌した混合物に滴加する。攪拌を一晩室温で継続し、次いで混合物を１０％水酸化ナトリウム（２×１５ｍｌ）で抽出する。水層を１．５Ｎ ＨＣｌで酸性化し、その沈殿物を濾別し、ＤＭＳＯと水の混合物からの結晶化により精製することによって、オフホワイト色の固体として表題化合物を得る（３９０ｍｇ、収率約９１％）。Ｍ．ｐ．１８７～１９１。

【０１８８】

（実施例２）

生物活性

10

20

30

40

50

B K チャンネルの発現及び機能的特徴

【0189】

本実施例において、本発明の代表的な3種のケイ皮酸アミド誘導体、すなわち化合物22(A)、化合物9(B)及び化合物19(C)のBKチャンネル開口活性を、アフリカツメガエルの卵母細胞に異種的に発現したBKチャンネルを用いて求める。

【0190】

BKチャンネルを流れる電流を従来の2電極電位固定法により測定する。BK電流を、ステッププロトコルを繰り返すことで活性化する。簡単に言えば、このプロトコルは、5秒間持続する静止膜電位 - 40 mV から始まり、1秒間持続する脱分極したステップ + 30 mV に達する。このプロトコルを連続して繰り返した。

10

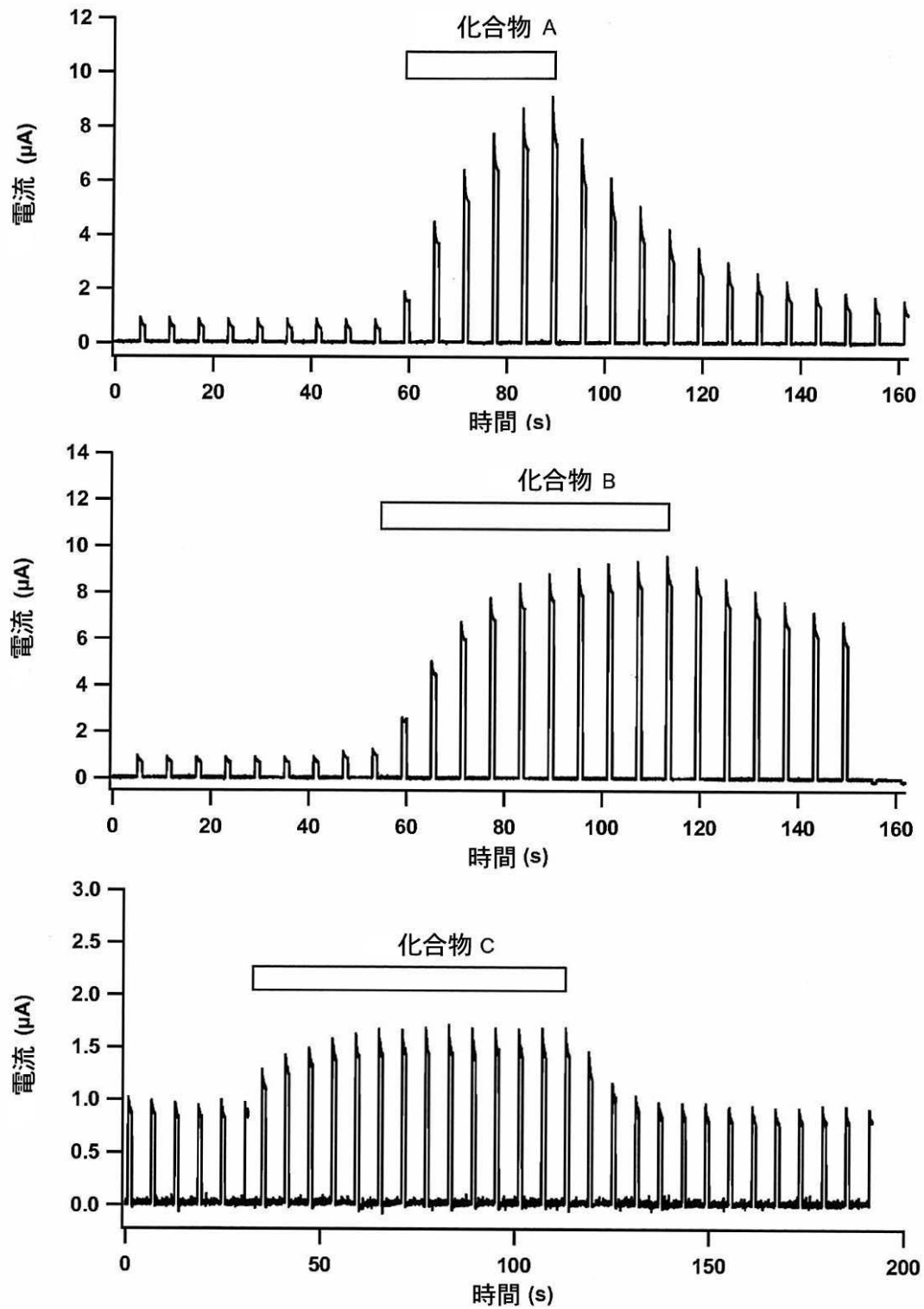
【0191】

安定した電流レベルに達したところで、化合物A(3 μ M)、化合物B(1 μ M)及び化合物C(30 μ M)を加えた。脱分極により活性化された電流の顕著な増加を観察することができた。

【0192】

結果を図1に示す。

【 図 1 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT					International application No PCT/EP2007/064015
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER					
INV.	C07C205/56	C07C233/29	C07C233/44	C07C233/55	C07C261/04
	C07C309/51	C07C309/76	C07C311/16	C07C311/46	C07C311/51
	A61K31/00	A61P15/00			
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) C07C					
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, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages				Relevant to claim No.
Y	US 6 127 392 A (LENNOX JOSEPH RICHARD [US] ET AL) 3 October 2000 (2000-10-03) cited in the application column 2, line 15 - line 51 column 13, line 35 - line 46 examples 3,4 column 22 - column 27				1-7, 11-21
Y	WO 2004/022525 A (NEUROSEARCH AS [DK]; DAHL BJARNE H [DK]; CHRISTOPHERSEN PALLE [DK]; EN) 18 March 2004 (2004-03-18) claims 1,3,4				1-7, 11-21
-/-					
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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 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 "&" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 15 May 2008			Date of mailing of the international search report 25/08/2008		
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 Grenouillat, N		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/064015

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	NARASIMHAN B ET AL: "Esters, amides and substituted derivatives of cinnamic acid: synthesis, antimicrobial activity and QSAR investigations" EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, EDITIONS SCIENTIFIQUE ELSEVIER, PARIS, FR, vol. 39, no. 10, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 827-834, XP004584645 ISSN: 0223-5234 compound IIIC	1-5,7, 12,13
X	DATABASE CHEMCATS [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 7 February 2006 (2006-02-07), XP002478863 retrieved from STN Order Number: VT-00124567, VT-00193862, STT-00248393, AKL-P-1813281 & "AKos Screening Library" 7 February 2006 (2006-02-07), AKOS-CONSULTING AND SOLUTIONS GMBH, AUSTR. 26, STEINEN, D-79585	1-5,7
X	KREUTZBERGER, STRATMANN: "Entzündungshemmende Wirkstoffe, IX [1] 1-substituierte 5-Fluorbenzotriazole" JOURNAL OF FLUORINE CHEMISTRY, vol. 16, 1980, pages 237-243, XP002478815 compounds 3A,4A	1-5,7
X	MOLCHANOV, KADYROV, AYUPOVA: "Synthesis and herbicidal activity of 4-chloro-2-nitroanilides of alpha,beta-unsaturated acids" CHEMISTRY OF NATURAL COMPOUNDS, vol. 17, 1981, pages 357-359, XP002478816 compound VI	1-5,7, 12,13
X	GB 1 244 762 A (HOECHST AG [DE]) 2 September 1971 (1971-09-02) compound XII	1-5,7
X	WO 03/091213 A (YAMANOUCHI PHARMA CO LTD [JP]; ONDA KENICHI [JP]; SUZUKI TAKAYUKI [JP]) 6 November 2003 (2003-11-06) compounds 6,34	1-5,7
X	US 2003/139404 A1 (HAAG RAINER [DE] ET AL) 24 July 2003 (2003-07-24) paragraph [0001] examples 15,34,49,64,101	1-7,12, 13
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/064015

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BEDAIR A H: "Synthesis of biologically active N-substituted 3-coumarincarboxamides" JOURNAL FUER PRAKTISCHE CHEMIE, LEIPZIG, DE, vol. 329, no. 2, 1 January 1987 (1987-01-01), pages 359-364, XP002442695 ISSN: 0021-8383 compound 2F	1-5,7, 12,13
X	KRAPCHO J ET AL: "Serotonin inhibitors. III. Compounds related to 2'-(3-dimethylaminopropylthio)cinnamanilide" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 9, 1 January 1966 (1966-01-01), pages 809-812, XP002441136 ISSN: 0022-2623 page 812	1,2,4,5, 7
X	EL ALI B ET AL: "Palladium(II)-catalyzed regioselective carbonylative coupling of aniline derivatives with terminal aryl acetylenes to give acrylamides under syngas conditions" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 30, 22 July 2000 (2000-07-22), pages 5761-5764, XP004209554 ISSN: 0040-4039 compound 4H	1,2,4,5, 7
X	US 3 158 610 A (GEORGE BUELL BENNETT) 24 November 1964 (1964-11-24) example 2	1,2,4,5, 7
X	JP 2003 305959 A (NIPPON SODA CO) 28 October 2003 (2003-10-28) paragraphs [0019], [0021] - [0023], [0028]	1,2,4,5, 7
X	BASSIGNANA P ET AL: "Spectre IR de quelques derives 3-acyl de la coumarine" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 20, 1 January 1964 (1964-01-01), pages 2859-2871, XP002441355 ISSN: 0040-4020 page 2868	1-5,7
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/064015

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SELIM, ABD ALLA, NOUR ELDEEN: "Some reactions with 3-ethoxycarbonyl-5,6-benzocoumarin" EGYPTIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, vol. 18, 1975, pages 305-313, XP009099442 compound (II)L	1,2,4-7
X	DATABASE CA [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; 1963, PAPPALARDO, GIOVANNI: "Action of alkali hydroxides on symmetrical bis(o-acylaminophenyl) disulfides" XP002478942 retrieved from STN Database accession no. 1963:448311 abstract & ANNALI DI CHIMICA (ROME, ITALY), 53(5), 630-40 CODEN: ANCRAI; ISSN: 0003-4592, 1963,	1,2,4,5,7
X	FEDENKO, SOLOMKO, AVRAMENKO: "Synthesis and structure of 1,1-dioxides of 3-allyl(styryl)-4H-1,2,4-benzothiadiazine" CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS, vol. 20, 1984, pages 735-739, XP002478817 compound IIC	1-5,7
X	TOPLISS, KONZELMAN, SHAPIRO, SPERBER, ROTH: "Antihypertensive agents. II. 3-substituted 2H,1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 7, 1964, pages 269-273, XP002478818 tables 1, entry, 54; compound II	1-5,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/064015**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 20 and 21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers allsearchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/EP2007/064015

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1(part)-7(part),11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I, wherein R1 represents substituted heteroatoms selected from nitro, amino, hydroxy, sulfonic acid, sulfonic acid alkyl ester, sulfamoyl, acetamido, methyl-sulfonyl-amino, phenyl-sulfonyl-amino, trifluoromethyl-sulfonyl-amino, trifluoromethyl-acetyl-amino, useful as modulators of ion channels

2. claims: 1(part),2(part),4(part)-7(part),11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I; wherein R1 represents a carboxy, useful as modulators of ion channels.

3. claims: 1(part)-7(part),11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I, wherein R1 represents a carboxamide derivatives selected from N-methyl-sulfonyl-carboxamide, N-phenyl-sulfonyl-carboxamide and N-cyano-carboxamide, useful as modulators of ion channels

4. claims: 1(part)-7(part),11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I, wherein R1 represents 2,2,2-trifluoro-1-hydroxy-1-trifluoromethyl-ethyl, useful as modulators of ion channels

5. claims: 1(part)-7(part),8-10,11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I, wherein R1 represents an heterocycle selected from tetrazoyl and 5-oxo-4,5-dihydro-[1,2,4]oxadiazol-3-yl, useful as modulators of ion channels

6. claims: 1(part)-7(part),11(part)-21(part)

cinnamic amide derivatives of formula I, wherein R1 represents tetrazoyl-methoxy, useful as modulators of ion channels

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/064015

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6127392	A	03-10-2000	NONE	
WO 2004022525	A	18-03-2004	AU 2003258491 A1	29-03-2004
GB 1244762	A	02-09-1971	BE 719584 A	17-02-1969
			CH 508772 A	15-02-1971
			CH 1221968 D	15-02-1971
			DE 1670908 A1	29-04-1971
			FR 1576989 A	01-08-1969
WO 03091213	A	06-11-2003	AU 2003227360 A1	10-11-2003
US 2003139404	A1	24-07-2003	WO 03013484 A2	20-02-2003
			JP 2005508311 T	31-03-2005
US 3158610	A	24-11-1964	NONE	
JP 2003305959	A	28-10-2003	JP 3835749 B2	18-10-2006

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード(参考)

C 0 7 C 309/51	(2006.01)	C 0 7 C 309/51	
C 0 7 C 311/46	(2006.01)	C 0 7 C 311/46	
C 0 7 C 311/51	(2006.01)	C 0 7 C 311/51	
C 0 7 C 261/04	(2006.01)	C 0 7 C 261/04	
C 0 7 C 309/76	(2006.01)	C 0 7 C 309/76	
A 6 1 K 31/167	(2006.01)	A 6 1 K 31/167	
C 0 7 D 257/04	(2006.01)	C 0 7 D 257/04	E
A 6 1 K 31/41	(2006.01)	A 6 1 K 31/41	
C 0 7 D 271/06	(2006.01)	C 0 7 D 271/06	
A 6 1 K 31/4245	(2006.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 3
A 6 1 P 11/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 9/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 13/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/10	(2006.01)	A 6 1 P 13/00	
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 1/14	(2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/14	
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/10	
A 6 1 P 1/12	(2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/12	
A 6 1 P 25/16	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/06	(2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 27/06	
A 6 1 P 11/16	(2006.01)	A 6 1 P 17/14	
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 11/16	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 37/04	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 27/16	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 37/04	
A 6 1 P 27/02	(2006.01)	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 K 31/519	(2006.01)	A 6 1 P 11/02	

A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/185 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985
	A 6 1 K 31/53
	A 6 1 K 31/185

(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, MT, 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, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100097870

弁理士 梶原 斎子

(74)代理人 100140556

弁理士 新村 守男

(74)代理人 100114719

弁理士 金森 久司

(74)代理人 100143258

弁理士 長瀬 裕子

(74)代理人 100124969

弁理士 井上 洋一

(74)代理人 100132492

弁理士 弓削 麻理

(72)発明者 ナルディー、アントニオ

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 グルネット、モルテン

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 デムニッツ、ヨアキム

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 イェンセン、トーマス、ディネス

デンマーク国、ケーベンハウン エスヴィ、 デクスター ゴードンズ ベユ 1 1、 2 . - 1 0
.

(72)発明者 クリストファーセン、パレ

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 ジョーンズ、デイヴィッド、スペンサー

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 ニールセン、エルセバート、エステルガード

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 ストレベイク、ドルテ

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

(72)発明者 マッドセン、ラルス、シーム

デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ 9 3、 ノイロサーチ アクティーゼルスカ
ブ 気付

F ターム(参考) 4C056 AA01 AB02 AC05 AD01 AE03
 4C084 AA19 MA02 NA14 NA15 ZA022 ZA062 ZA082 ZA112 ZA122 ZA152
 ZA162 ZA182 ZA222 ZA332 ZA362 ZA422 ZA592 ZA662 ZA682 ZA722
 ZA732 ZA812 ZA922 ZA942 ZB262 ZC352
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC62 NA14 NA15 ZA02 ZA06 ZA08 ZA11
 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA36 ZA42 ZA59 ZA66
 ZA68 ZA72 ZA73 ZA81 ZA92 ZA94 ZB26 ZC35
 4C206 AA01 AA02 AA03 GA07 GA31 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA02
 ZA06 ZA08 ZA11 ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA22 ZA33 ZA36
 ZA42 ZA59 ZA66 ZA68 ZA72 ZA73 ZA81 ZA92 ZA94 ZB26
 ZC35
 4H006 AA01 AB20 BJ50 BM10 BM30 BM71 BM72 BN30 BS30 BU26
 BV25 BV36