

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4719152号
(P4719152)

(45) 発行日 平成23年7月6日(2011.7.6)

(24) 登録日 平成23年4月8日(2011.4.8)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 217/26	(2006.01)	C 07 D 217/26	C S P
C07D 401/04	(2006.01)	C 07 D 401/04	
C07D 417/04	(2006.01)	C 07 D 417/04	
A61K 31/472	(2006.01)	A 61 K 31/472	
A61K 31/4725	(2006.01)	A 61 K 31/4725	

請求項の数 1 (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-528110 (P2006-528110)
(86) (22) 出願日	平成16年9月22日 (2004.9.22)
(65) 公表番号	特表2007-506748 (P2007-506748A)
(43) 公表日	平成19年3月22日 (2007.3.22)
(86) 國際出願番号	PCT/US2004/030944
(87) 國際公開番号	W02005/030727
(87) 國際公開日	平成17年4月7日 (2005.4.7)
審査請求日	平成19年6月13日 (2007.6.13)
(31) 優先権主張番号	60/505,138
(32) 優先日	平成15年9月23日 (2003.9.23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	390023526 メルク・シャープ・エンド・ドーム・コー ポレイション アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・O 7065-0907、ローウエイ、イース ト・リンカーン・アベニュー・126
(74) 代理人	100062007 弁理士 川口 義雄
(74) 代理人	100114188 弁理士 小野 誠
(74) 代理人	100140523 弁理士 渡邊 千尋
(74) 代理人	100119253 弁理士 金山 賢教

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 イソキノリノンカリウムチャネル阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - N , N , 2 - トリメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、
 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル)イソキノリン - 1 (2H) - オン、
 2 - アリル - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、
 メチル 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、
 メチル 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、
 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、
 メチル 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、および
 エチル 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート

からなる群から選択される化合物または医薬として許容できるその塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】**【0001】**

本発明は、広くカリウムチャネル阻害剤として有用である化合物に関する。このクラスの化合物は、心不整脈などの治療および予防のためのKv1.5アンタゴニストとして、ならびに免疫抑制、自己免疫疾患などの治療のためのKv1.3阻害剤として有用であり得る。

【背景技術】**【0002】**

電位作動型カリウムチャネル(Kv)は、4つのサブユニットからなる多量体膜蛋白質であり、アクセサリーサブユニットを伴うことが多い。Kvチャネルは、典型的には静止膜電位で閉じているが、膜の脱分極の際に開く。これは、作用電位の再分極に関与し、したがって神経線維と筋線維の電気的興奮に関与している。カリウムチャネルのKv1クラスは、Kv1.1、Kv1.3、Kv1.5などと命名される少なくとも7つのファミリーメンバーからなる。機能的電位作動型K⁺チャネルは、同一のサブユニットからなるホモオリゴマーまたは異なるサブユニット構成からなるヘテロオリゴマーのいずれかで存在し得る。この現象は、K⁺チャネルの多様性の理由であると考えられている。しかしながら、固有のK⁺チャネルのサブユニット構成および特定のチャネルが果たす生理的役割は、殆どの場合において、未だ不明瞭である。

【0003】

Kv1.3電位作動型カリウムチャネルは、ニューロン、血液細胞、破骨細胞およびTリンパ球に見られる。Kv1.3阻害による膜の脱分極は、T細胞増殖を防止するために有効な方法であることが示され、したがって多くの自己免疫状態に用途を有する。ヒトTリンパ球のプラズマ膜におけるK⁺チャネルの阻害は、T細胞活性化に重要であることが判っている、細胞内Ca⁺⁺ホメオスタシスを制御することによる免疫抑制応答を誘発する役割を果たしていると推定されている。Kv1.3チャネルの遮断は、免疫抑制応答を誘発するための新規な機構として提案されている(Chandyら、J. Exp. Med. 160:369頁、1984年; Decourseyら、Nature、307:465頁、1984年)。しかしながら、これらの早期研究に使用されたK⁺チャネル遮断剤は、非選択的であった。後の研究において、T細胞中のKv1.3だけを遮断するマルガトキシン(Margatoxin)は、インビトロおよびインビボモデルの双方で免疫抑制活性を示すことが示された。(Linら、J. Exp. Med.; 177:637頁、1993年)。しかしながら、この化合物の治療有用性は、その強い毒性により制限されている。最近、あるクラスの化合物が、上記の薬物の魅力的な代替物であり得ることが報告されている(米国特許第5,670,504号; 米国特許第5,631,282号; 米国特許第5,696,156号; 米国特許第5,679,705号; および米国特許第5,696,156号)。以前の薬物の活性/毒性問題の一部に対処するものであるが、これらの化合物は、分子量が大きく、一般に天然物の合成的手法により製造されるものであつて、その単離は面倒であり労力がかかる。

【0004】

心房細動(AF)は、臨床実務において最も一般的な持続心不整脈であり、集団の年齢增加と共に罹患率が増加しやすい。控えめな推定値において、AFは、2百万人以上のアメリカ人が影響を受けており、循環器病の全入院者の5%以上を表し、脳卒中の危険性を3倍から5倍増加させることを示している(Kannelら、AM. J. Cardiol. 82:2N~9N頁、1998年)。AFが致命的であることはまれであるが、これは心機能を損ない、うっ血性心不全、血栓塞栓症、または心室細動の発症などの合併症を導き得る。

【0005】

エントリー性興奮(リエントリー)は、人における上室性不整脈の基礎をなす顕著な機構であることが示されている(Nattel, S.、415:219~226、2002年)。エントリー性興奮は、遅い伝導速度と十分に短い不応期との間の重要なバランスを

10

20

30

40

50

要し、多重のリエントリー回路の開始と維持が同時に共存し、A Fを持続することを可能にする。活動電位持続時間（A P D）の延長による心筋不応状態延長により、エントリー性興奮不整脈が防止され、および／または終了する。活動電位持続時間は、再分極カリウム電流 I_{k_r} 、 I_{k_s} および $I_{k_u_r}$ ならびに一過性の外向き電流 I_t の寄与により決まる。したがって、これらの電流のいずれかの遮断剤は、A P Dを延長させ、抗不整脈効果を生じると予想し得る。

【0006】

現在利用できる抗不整脈剤は、心室性および心房性／上室性不整脈の治療用に開発されたものである。悪性心室不整脈は、直ちに生命を脅かすものであり、緊急治療を必要とする。心室性不整脈の薬物治療としては、催不整脈の重要な危険性を引き起こすクラスI a（例えば、プロカインアミド、キニジン）、クラスI c（例えば、フレカイニド、プロパフェノン）、およびクラスI I I（アミオダロン）薬剤が挙げられる。これらのクラスIおよびI I I薬物は、A Fを洞調律に変換し、A Fの再発を防止することが示されているが（Mounsey, J P, DiMarco, J P, Circulation, 102: 2665～2670頁）、潜在的に致命的心室催不整脈の許容できない危険性を引き起こし、したがって死亡率を増加させ得る（Pratt, C M, Moye, L A, Am J Cardiol., 65: 20B～29B頁、1990年；Waldoら、Lancet, 348: 7～12頁、1996年；Torp-Pedersonら、Expert Opin. Invest. Drugs, 9: 2695～2704頁、2000年）。これらの所見は、心房不整脈の治療のための、より安全でより有効な薬物を開発する、満足されていない明瞭な医薬的必要性を示している。10

【0007】

クラスI I Iの抗不整脈剤は、心伝導性または心収縮性機能の有意な低下なしでA P Dの選択的な延長を引き起こす。心室細動の臨床使用に承認された唯一の選択的なクラスI I Iの薬物は、ドフェチリドであり、人における心房および心室の双方に見られる I_k の迅速活性化成分である I_{k_r} を遮断することにより、その抗不整脈作用を媒介する（Mounsey, J P, DiMarco, J P, Circulation, 102: 2665～2670頁）。 I_{k_r} 遮断剤は、伝導自体に影響を与えることなく、心房および心室の双方におけるA P Dおよび不応状態を延長することから、理論上、A Fのような不整脈の治療に有用な薬剤となり得る（Torp-Pedersonら、Expert Opin. Invest. Drugs, 9: 2695～2704頁、2000年）。しかしながら、これらの薬剤は、低心拍数での催不整脈の危険性の増大の主要な要因となり得る。例えば、これらの化合物を用いた場合に、多形性心室頻拍が観察される（Rodden, D. M. 「Current Status of Class III antiarrhythmic Drug Therapy」、Am J. Cardiol., 72: 44B～49B頁、1993年）。低心拍数でのこの悪化された作用は、「逆頻度依存性」と名付けられており、頻度非依存作用または順頻度依存作用と対照的である（Hondeghe m, L. M. 「Development of Class III Antiarrhythmic Agents」、J. Cardiovasc. Cardiol., 20 (Suppl. 2): S17～S22頁）。アミオダロンは、興味深いクラスI I Iの性質を有することが示されているが（Singh, B. N., Vaughan Williams, E. M. 「A Third Class Of Anti-Arrhythmic Action: Effects On Atrial And Ventricular Intracellular Potentials And Other Pharmacological Actions On Cardiac Muscle」, of MJ 1999 and AH 3747 Br. J. Pharmacol., 39: 675～689頁、1970年；Singh, B. N., Vaughan Williams, E. M. 「The Effect Of Amiodarone, A New Anti-Anginal Drug, On Cardiac Muscle」 Br. J. Pharmacol., 39: 657～667頁、1970年）、これは複数のイオン204050

チャネルをもたらすことから、選択的なクラスⅢ薬剤ではない。さらにその使用は、その副作用プロフィールのため厳格に制限されている（Nadeemanee, K. 「The Amiodarone Odyssey」 J. Am. Coll. Cardiol., 20: 1063~1065頁、1992年；Fusterら、Circulation, 104: 2118~2150頁、2001年；Bril, A. Curr. Opin. Pharmacol., 2: 154~159頁、2002年）。したがって、アミオダロンおよびクラスⅢ薬物などの現在利用できる薬剤は、潜在的に致命的心室性不整脈の発症を含めて副作用の有意な危険性を与える。

【0008】

超速遅延整流K⁺電流I_{Kur}は、ヒトの心房に特異的に見られ、心室では見られない。ヒトの心房におけるI_{Kur}の分子的相関物は、Kv1.5と称されるカリウムチャネルである。Kv1.5 mRNA (Bertaso, Sharpe, Hendry, およびJames, Basic Res. Cardiol., 97: 424~433頁、2002年) および蛋白質 (Mays, Foose, Phillips, およびTamkun, J. Clin. Invest., 96: 282~292頁、1995年) が、ヒト心房組織に検出されている。無傷ヒト心房筋細胞において、持続性外向き電流I_{sus}またはI_s。としても知られている超速活性化遅延整流K⁺電流(I_{Kur})が同定されており、この電流は、ヒトK⁺チャネルクローニング(hKv1.5, HK2) [Wang, Ferrini およびNattel, Circ. Res., 73: 1061~1076頁、1993年；Fedidaら, Circ. Res., 73: 210~216頁、1993年；Snyders, Tamkun およびBennett, J. Gen. Physiol., 101: 513~543頁、1993年] およびラット脳からの類似のクローニング (Swansonら, Neuron, 4: 929~939頁、1990年) により発現されるものと同一の性質と動態を有する。さらに、活性化の迅速性および限定された緩徐な不活化のため、I_{Kur}は、ヒト心房における再分極にかなり寄与していると考えられる。その結果、Kv1.5を遮断する化合物であるI_{Kur}の特異的遮断剤は、現行のクラスⅢ薬物による治療中に見られる不整脈性後脱分極および後天性QT延長症候群の根拠となる心室再分極の遅延を引き起こすことなく、ヒト心房における再分極の遅延による不応状態を延長させることにより他の化合物の欠点を克服すると思われる。これらの性質を示すKv1.5遮断剤類が記載されている (Peukertら, J. Med. Chem., 46: 486~498頁、2003年；Knoblochら, Naunyn-Schmedemann's Arch. Pharmacol., 366: 482~287頁、2002年；Merck社, WO0224655, 2002年)。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明に記載された化合物は、Kv1.5アンタゴニストの新規な構造クラスを表している。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、一般構造式I

【0011】

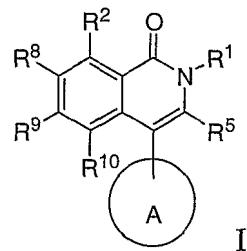
10

20

30

40

【化5】



のカリウムチャネル阻害剤に関する。

10

【0012】

本発明の化合物は、心不整脈などの予防と治療に有用である。また、式Iの化合物および医薬用担体を含む医薬製剤は、本発明の範囲内である。

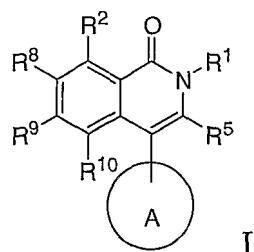
【0013】

発明の詳細な説明

本発明は、式Iの化合物、

【0014】

【化6】



または医薬として許容できる塩、結晶形態もしくは水和物 [式中、

A は、

a) アリール環であり、ここにおいて、任意の安定なアリール環原子は、独立して、非置換であるか、または

30

1) ハロゲン、

2) NO₂、

3) CN、

4) CR⁴⁻⁶ = C (R⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸)₂、

5) C CR⁴⁻⁶、

6) (CRⁱ R^j)_r OR⁴⁻⁶、

7) (CRⁱ R^j)_r N (R⁴⁻⁶ R⁴⁻⁷)、

8) (CRⁱ R^j)_r C (O) R⁴⁻⁶、

9) (CRⁱ R^j)_r C (O) OR⁴⁻⁶、

10) (CRⁱ R^j)_r R⁴⁻⁶、

40

11) (CRⁱ R^j)_r S (O)₀₋₂ R⁶⁻¹、

12) (CRⁱ R^j)_r S (O)₀₋₂ N (R⁴⁻⁶ R⁴⁻⁷)、

13) OS (O)₀₋₂ R⁶⁻¹、

14) N (R⁴⁻⁶) C (O) R⁴⁻⁷、

15) N (R⁴⁻⁶) S (O)₀₋₂ R⁶⁻¹、

16) (CRⁱ R^j)_r N (R⁴⁻⁶) R⁶⁻¹、

17) (CRⁱ R^j)_r N (R⁴⁻⁶) R⁶⁻¹ OR⁴⁻⁷、

18) (CRⁱ R^j)_r N (R⁴⁻⁶) (CR^k R^l)_s C (O) N (R⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸)、

19) N (R⁴⁻⁶) (CRⁱ R^j)_r R⁶⁻¹、

20) N (R⁴⁻⁶) (CRⁱ R^j)_r N (R⁴⁻⁷ R⁴⁻⁸)、

50

2 1) (C R ⁱ R ^j) _r C (O) N (R ⁴ ₇ R ⁴ ₈) 、または

2 2) オキソ

で置換されており、または

b) ヘテロアリール環であり、ここにおいて、このヘテロアリール環は、

N、OまたはSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子の環原子を有する5員不飽和单環式環、

N、OおよびSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子の環原子を有する6員不飽和单環式環、ならびに

N、OまたはSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子の環原子を有する9員または10員不飽和二環式環

10

からなる群から選択され、

任意の安定なSヘテロアリール環原子は、非置換であるか、またはオキソにより一置換もしくは二置換されており、

任意の安定なCまたはNヘテロアリール環原子は、独立して、非置換であるか、または

1) ハロゲン、

2) NO₂、

3) CN、

4) CR⁴₆ = C (R ⁴ ₇ R ⁴ ₈) ₂ 、

5) C CR⁴₆ 、

6) (CR ⁱ R ^j) _r OR ⁴ ₆ 、

20

7) (CR ⁱ R ^j) _r N (R ⁴ ₆ R ⁴ ₇) 、

8) (CR ⁱ R ^j) _r C (O) R ⁴ ₆ 、

9) (CR ⁱ R ^j) _r C (O) OR ⁴ ₆ 、

10) (CR ⁱ R ^j) _r R ⁴ ₆ 、

11) (CR ⁱ R ^j) _r S (O) _{0 ~ 2} R ⁶ ₁ 、

12) (CR ⁱ R ^j) _r S (O) _{0 ~ 2} N (R ⁴ ₆ R ⁴ ₇) 、

13) OS (O) _{0 ~ 2} R ⁶ ₁ 、

14) N (R ⁴ ₆) C (O) R ⁴ ₇ 、

15) N (R ⁴ ₆) S (O) _{0 ~ 2} R ⁶ ₁ 、

16) (CR ⁱ R ^j) _r N (R ⁴ ₆) R ⁶ ₁ 、

30

17) (CR ⁱ R ^j) _r N (R ⁴ ₆) R ⁶ ₁ OR ⁴ ₇ 、

18) (CR ⁱ R ^j) _r N (R ⁴ ₆) (CR ^k R ¹) _s C (O) N (R ⁴ ₇ R ⁴ ₈) 、

19) N (R ⁴ ₆) (CR ⁱ R ^j) _r R ⁶ ₁ 、

20) N (R ⁴ ₆) (CR ⁱ R ^j) _r N (R ⁴ ₇ R ⁴ ₈) 、

21) (CR ⁱ R ^j) _r C (O) N (R ⁴ ₇ R ⁴ ₈) 、または

22) オキソ

により置換されており、

R ¹ は、

1) 水素、

2) (CR ^a R ^b) _n R ⁴ ₀

40

3) (CR ^a R ^b) _n OR ⁴ ₀ 、

4) (CR ^a R ^b) _n N (R ⁴ ₀ R ⁴ ₁)

5) (CR ^a R ^b) _n N (R ⁴ ₀) C (O) OR ⁴ ₁ 、

6) (CR ^a R ^b) _n N (R ⁴ ₀) (CR ^c R ^d) ₂ N (R ⁴ ₁) C (O) R ⁴ ₉ 、

7) C _{3 ~ 8} シクロアルキル、

8) (CR ^a R ^b) _n C (O) OR ⁴ ₀ 、

9) (CR ^a R ^b) _n N (R ⁴ ₀) (CR ^c R ^d) _{1 ~ 3} R ⁴ ₁ 、

10) (CR ^a R ^b) _n S (O) _{0 ~ 2} R ⁶ 、

11) (CR ^a R ^b) _n S (O) _{0 ~ 2} N (R ⁴ ₀ R ⁴ ₁) 、

12) (CR ^a R ^b) _n N (R ⁴ ₀) R ⁶ OR ⁴ ₁ 、

50

13) ($\text{C R}^{\text{a}} \text{R}^{\text{b}}$)_n $\text{N}(\text{R}^{4\ 0})$ ($\text{C R}^{\text{c}} \text{R}^{\text{d}}$)_{0~6} $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\ 1}\text{R}^{4\ 2})$
からなる群から選択され、

R^5 は、

- 1) $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{5\ 5}\text{R}^{5\ 0})$ 、
- 2) $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{5\ 5}$ 、および
- 3) $\text{C}(\text{O})\text{R}^{8\ 2}$

からなる群から選択され、

R^2 、 R^8 、 R^9 および $\text{R}^{1\ 0}$ は、

1) 水素、

2) ハロゲン、

3) NO_2 、

4) CN 、

5) $\text{CR}^{4\ 3} = \text{C}(\text{R}^{4\ 4}\text{R}^{4\ 5})$ 、

6) $\text{C}=\text{CR}^{4\ 3}$ 、

7) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{OR}^{4\ 3}$ 、

8) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{N}(\text{R}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4})$ 、

9) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\ 3}$ 、

10) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{4\ 3}$ 、

11) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{R}^{4\ 3}$ 、

12) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{S}(\text{O})_{0~2}\text{R}^{6\ 0}$ 、

13) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{S}(\text{O})_{0~2}\text{N}(\text{R}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4})$ 、

14) $\text{OS}(\text{O})_{0~2}\text{R}^{6\ 0}$ 、

15) $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})\text{C}(\text{O})\text{R}^{4\ 4}$ 、

16) $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})\text{S}(\text{O})_{0~2}\text{R}^{6\ 0}$ 、

17) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})\text{R}^{6\ 0}$ 、

18) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})\text{R}^{6\ 0}\text{OR}^{4\ 4}$ 、

19) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})(\text{CR}^{\text{g}}\text{R}^{\text{h}})_q\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\ 4}\text{R}^{4\ 5})$ 、

20) $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_p\text{R}^{6\ 0}$ 、

21) $\text{N}(\text{R}^{4\ 3})(\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}})_p\text{N}(\text{R}^{4\ 4}\text{R}^{4\ 5})$ 、および

22) ($\text{CR}^{\text{e}}\text{R}^{\text{f}}$)_p $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{4\ 3}\text{R}^{4\ 4})$

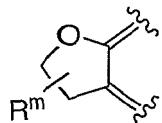
から独立して選択され、または

R^2 および R^8 は、独立して上記に定義される通りであり、

R^9 および $\text{R}^{1\ 0}$ は、これらが結合している原子と一緒にになって、環

【0015】

【化7】



を形成し、ここにおいて R^m は $\text{C}_{1~6}$ アルキルであり；

R^{a} 、 R^{b} 、 R^{c} 、 R^{d} 、 R^{e} 、 R^{f} 、 R^{g} 、 R^{h} 、 R^{i} 、 R^{j} 、 R^{k} および R^{l} は、

1) 水素、

2) $\text{C}_{1~6}$ アルキル、

3) ハロゲン、

4) アリール、

5) $\text{R}^{8\ 0}$ 、

6) $\text{C}_{3~10}$ シクロアルキル、および

7) OR^4

からなる群から独立して選択され、

前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、非置換であるか、R⁷により一置換されているか、R⁷およびR^{1~5}により二置換されているか、R⁷、R^{1~5}およびR^{1~6}により三置換されているか、またはR⁷、R^{1~5}、R^{1~6}およびR^{1~7}により四置換されており；

R⁴、R^{4~0}、R^{4~1}、R^{4~2}、R^{4~3}、R^{4~4}、R^{4~5}、R^{4~6}、R^{4~7}、R^{4~8}、R^{4~9}、R^{5~0}、R^{5~1}、R^{5~2}およびR^{5~5}は、

- 1) 水素、
- 2) C₁ ~ C₆ アルキル、
- 3) C₃ ~ C_{1~0} シクロアルキル、
- 4) アリール、
- 5) R^{8~1}、
- 6) CF₃、
- 7) C₂ ~ C₆ アルケニル、および
- 8) C₂ ~ C₆ アルキニル

からなる群から独立して選択され、

前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルは、非置換であるか、R^{1~8}により一置換されているか、R^{1~8}およびR^{1~9}により二置換されているか、R^{1~8}、R^{1~9}およびR^{2~0}により三置換されているか、またはR^{1~8}、R^{1~9}、R^{2~0}およびR^{2~1}により四置換されており；

R⁶、R^{6~0}、R^{6~1}およびR^{6~2}は、

- 1) C₁ ~ C₆ アルキル、
- 2) アリール、
- 3) R^{8~3}、および
- 4) C₃ ~ C_{1~0} シクロアルキル

からなる群から独立して選択され、

前記アルキル、アリールおよびシクロアルキルが、非置換であるか、R^{2~6}により一置換されているか、R^{2~6}およびR^{2~7}により二置換されているか、R^{2~6}、R^{2~7}およびR^{2~8}により三置換されているか、またはR^{2~6}、R^{2~7}、R^{2~8}およびR^{2~9}により四置換されており；

R⁷、R^{1~5}、R^{1~6}、R^{1~7}、R^{1~8}、R^{1~9}、R^{2~0}、R^{2~1}、R^{2~6}、R^{2~7}、R^{2~8}およびR^{2~9}は、

- 1) C₁ ~ C₆ アルキル、
- 2) ハロゲン、
- 3) OR^{5~1}、
- 4) CF₃、
- 5) アリール、
- 6) C₃ ~ C_{1~0} シクロアルキル、
- 7) R^{8~4}、
- 8) S(O)_{0~2}N(R^{5~1}R^{5~2})、
- 9) C(O)OR^{5~1}、
- 10) C(O)R^{5~1}、

- 11) CN、
- 12) C(O)N(R^{5~1}R^{5~2})、
- 13) N(R^{5~1})C(O)R^{5~2}、
- 14) S(O)_{0~2}R^{6~2}、
- 15) NO₂、および
- 16) N(R^{5~1}R^{5~2})

からなる群から独立して選択され、

R^{8~0}、R^{8~1}、R^{8~2}、R^{8~3}およびR^{8~4}は、N、OおよびSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子の環原子を有する4~6員の不飽和または

10

20

40

50

飽和単環式環からなる非置換または置換ヘテロ環式環、ならびにN、OまたはSからなる群から選択される1個、2個、3個または4個のヘテロ原子の還原子を有する9員または10員の不飽和または飽和の二環式環からなる群から独立して選択され；ならびにn、p、q、rおよびsは、独立して0、1、2、3、4、5または6である。】
に関する。

【0016】

本発明の化合物のクラスまたは医薬として許容できるそれらの塩類において、Aが、上記に定義された通りの非置換もしくは置換フェニルであり、またはピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、インドール、ピロロピリジン、ベンズイミダゾール、ベンゾキサゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾキサジアゾールからなる群から選択される上記に定義された通りの非置換もしくは置換ヘテロアリール環から選択されるアリール環であり；

R^2 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が、

1) 水素、

2) ハロゲン、

3) OR^{4-3} 、および

4) $(CR^eR^f)_pR^{4-3}$

からなる群から独立して選択され、または

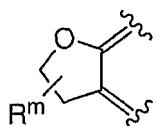
R^2 および R^8 が、独立して上記に定義される通りであり、 R^9 および R^{10} が、これらが結合している原子と一緒にになって、環

10

20

【0017】

【化8】



を形成し、ここにおいて R^m はC₁～₆アルキルであり；

R^1 が、

1) 水素、

30

2) $(CR^aR^b)_{1-2}R^{4-0}$

3) $(CR^aR^b)_{1-2}OR^{4-0}$ 、

4) $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{4-0}R^{4-1})$ 、

5) $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{4-0})C(O)OR^{4-1}$ 、

6) $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{4-0})(CR^cR^d)_2N(R^{4-1})C(O)R^{4-9}$ 、

7) $(CR^aR^b)_{1-2}C(O)OR^{4-0}$ 、

8) $(CR^aR^b)_{1-2}N(R^{4-0})(CR^cR^d)_{1-3}R^{4-1}$ 、および

9) シクロプロピル

からなる群から選択される。

【0018】

40

化合物のクラスのサブクラスまたは医薬として許容できるそれらの塩類において、

R^2 、 R^8 、 R^9 および R^{10} が、

1) 水素、

2) ハロゲン、および

3) $(CR^eR^f)_pR^{4-3}$

からなる群から独立して選択される。

【0019】

化合物のサブクラスのグループまたは医薬として許容できるそれらの塩類において、

R^1 が、

1) 水素

50

2) (C R ^a R ^b) _n R ^{4 0} 、および

3) (C R ^a R ^b) _n O R ^{4 0}

からなる群から選択される。

【0020】

化合物のグループのサブグループ、または医薬として許容できるそれらの塩類において、

A が、アリール環であり、このアリール環原子は非置換であるか、またはハロゲンで置換されており；

R ⁵ が、

1) C (O) N (R ⁵ ⁵ R ^{5 0}) 、

2) C (O) O R ⁵ ⁵ 、および

3) C (O) R ⁸ ²

からなる群から選択される。

【0021】

化合物のサブグループのファミリー、または医薬として許容できるそれらの塩類において、

R ¹ が、 - C H ₃ 、 - C H ₂ C H C H ₂ 、またはシクロプロピルであり；

R ² および R ^{1 0} が、水素であり；

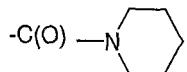
R ⁸ が、水素または - O C H ₃ であり；

R ⁹ が、水素または - O C H ₃ であり；ならびに

R ⁵ が、 - C (O) N (C H ₃) ₂ 、 - C (O) N H ₂ 、 - C (O) O C H ₃ 、 - C (O) O H 、 - C (O) O C H ₂ C H ₃ 、および

【0022】

【化9】



からなる群から選択される。

【0023】

好ましい実施形態は、

4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - n , n , 2 - トリメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、

4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 3 - (ピロリジン - 1 - イルカルボニル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン、

2 - アリル - 6 - メトキシ - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド、

6 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イルイソキノリン - 1 (2 h) - オン、

2 - シクロプロピル - 6 - メトキシ - 4 - フェニル - 3 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) イソキノリン - 1 (2 h) - オン、

メチル 4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、

メチル 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、

7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸、

メチル 7 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキシレート、および

エチル 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カ

ルボキシレート

からなる群から選択される化合物または医薬として許容できるその塩である。

【0024】

上記に掲げた化合物は、下記のKv1.5の1つまたは複数のアッセイにおいて活性である。

【0025】

本発明の他の実施形態は、哺乳動物における状態を治療または予防する方法であり、この治療または予防は、式Iの化合物のKv1.5を阻害するのに有効である量を投与することを含み、Kv1.5阻害により達成されるか、または促進される。

【0026】

好ましい実施形態は、式Iの化合物の治療的有効量を投与することを含む、哺乳動物における心不整脈、例えば、心房細動、心房粗動、心房不整脈および上室性頻拍、の治療または予防方法である。

【0027】

他の好ましい実施形態は、脳卒中などの血栓塞栓性事象を予防する方法である。

【0028】

他の好ましい実施形態は、うっ血性心不全を予防する方法である。

【0029】

他の好ましい実施形態は、AIDSなどの免疫抑制または免疫抑制を含めた障害、癌、老人性認知症、外傷（創傷治癒、手術およびショックを含む）、慢性細菌性感染、ある種の中核神経系障害、および臓器または組織の移植による抵抗性、骨髄移植によりもたらされる移植片対宿主疾患を含む障害を治療または予防する方法である。本発明の化合物を免疫抑制化合物と共に投与することにより免疫抑制を治療または予防する方法は、本実施形態の範囲内である。

【0030】

他の好ましい実施形態は、より低いおよびより高い悪性度のもの、好ましくは高い悪性度のものを含む神経膠腫を治療または予防する方法である。

【0031】

他の好ましい実施形態は、本発明の化合物により患者を治療することを含む、心房細動を有する患者に、患者と大きさおよび年齢特性が類似した個体にとって正常と考えられると思われる律動に相当する正常な洞調律の状態を誘導する方法である。

【0032】

他の好ましい実施形態は、請求項1に記載の化合物と組み合わせて抗頻拍装置（例えば、除細動器またはペースメーカー）により患者を治療することを含む、患者における頻拍（すなわち、急速心拍数、例えば1分間当たり100拍動）を治療する方法である。

【0033】

本発明はまた、医薬として許容できる担体および式Iの化合物または医薬として許容できるその結晶形あるいはその水和物を含む医薬製剤を包含する。好ましい実施形態は、さらに第2の薬剤を含む式Iの化合物の医薬組成物である。

【0034】

本発明の化合物は、不斎中心または不斎軸を有することができ、本発明は、すべての光学異性体およびそれらの混合物を含む。特に他に述べない限り、1つの異性体の言及は、両異性体に適用する。

【0035】

さらに炭素-炭素二重結合を有する化合物は、Z形およびE形を生じ得、これら化合物のすべての異性体が本発明に含まれる。

【0036】

特段の記載がある場合を除いて、本明細書に用いられる「アルキル」は、特定数の炭素原子を有するすべての異性体を含み、飽和脂肪族炭化水素基の分枝鎖および直鎖の双方を含むように意図されている。アルキル基に関して一般に使用される略号は、本明細書を通

10

20

30

40

50

して使用され、例えば、メチルは「M e」または CH_3 により表すことができ、エチルは「E t」または CH_2CH_3 により表すことができ、プロピルは「P r」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ により表すことができ、ブチルは「B u」または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ などにより表すことができ、例えば、「C₁ ~ C₆ アルキル」(または「C₁ ~ C₆ アルキル」)は、特定数の炭素原子を有するすべての異性体を含み、直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。C₁ ~ C₆ アルキルは、ヘキシリアルキルおよびペンチリアルキルの異性体のすべてならびにn-、イソ-、s-およびt-ブチル、n-およびイソプロピル、エチルおよびメチルを含む。「C₁ ~ C₄ アルキル」は、n-、イソ-、s-およびt-ブチル、n-およびイソプロピル、エチルおよびメチルを意味する。用語の「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合している指定数の炭素原子の直鎖または分枝鎖アルキル基を表す。

10

【0037】

用語の「アルケニル」は、二重結合により結合している少なくとも2個の炭素原子を有する分枝鎖または直鎖双方の不飽和炭化水素基を含む。例えばアルケンエチレンは、「 CH_2CH_2 」または代替的に「 $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ 」により表される。例えば「C₂ ~ C₅ アルケニル」(または「C₂ ~ C₅ アルケニル」)は、2個から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルケニル基を意味し、ペンテニル異性体のすべてならびに1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-プロペニル、2-プロペニルおよびエチニル(またはエチレニル)を含む。「C₂ ~ C₃ アルケニル」などの同様の用語は、類似の意味を有する。

20

【0038】

用語の「アルキニル」は、三重結合により結合している少なくとも2個の炭素原子を有する分枝鎖または直鎖双方の不飽和炭化水素基を含む。例えばアルキンアセチレンは、「 CHCH 」または代替的に「 $\text{HC}=\text{CH}$ 」により表される。例えば「C₂ ~ C₅ アルキニル」(または「C₂ ~ C₅ アルキニル」)は、2個から5個の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖アルキニル基を意味し、ペンチニル異性体のすべてならびに1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-プロピニル、2-プロピニルおよびエチニル(またはアセチレニル)を含む。「C₂ ~ C₃ アルキニル」などの同様の用語は、類似の意味を有する。

【0039】

他に特記しない限り、アルキル、アルケニルおよびアルキニル基は、非置換であるか、または各炭素原子上に、ハロ、C₁ ~ C₂₀ アルキル、CF₃、NH₂、N(C₁ ~ C₆ アルキル)₂、NO₂、オキソ、CN、N₃、-OH、-O(C₁ ~ C₆ アルキル)、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、(C₀ ~ C₆ アルキル)S(O)O ~ 2-、(C₀ ~ C₆ アルキル)S(O)O ~ 2-(C₀ ~ C₆ アルキル)-、(C₀ ~ C₆ アルキル)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、-O(C₁ ~ C₆ アルキル)CF₃、(C₀ ~ C₆ アルキル)C(O)-、(C₀ ~ C₆ アルキル)OC(O)-、(C₀ ~ C₆ アルキル)O(C₁ ~ C₆ アルキル)-、(C₀ ~ C₆ アルキル)C(O) ~ 2-(C₀ ~ C₆ アルキル)-、(C₀ ~ C₆ アルキル)OC(O)NH-、アリール、アラルキル、ヘテロ環、ヘテロシクリルアルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-ヘテロ環、ハロ-ヘテロシクリルアルキル、シアノ-アリール、シアノ-アラルキル、シアノ-ヘテロ環およびシアノ-ヘテロシクリルアルキルによる1つから3つの置換基により置換されている。

30

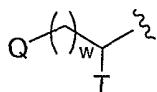
【0040】

「C₀ ~ C₆ アルキル」などの表現に使用される用語の「C₀」とは、直接の共有結合を意味する。同様に、基にある一定の原子数の存在を規定する整数がゼロに等しい場合、隣接する原子が結合により直接結合していることを意味する。例えば、wがゼロ、1または2に等しい整数である構造

40

【0041】

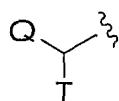
【化10】



において、この構造は、wがゼロである場合、

【0042】

【化11】



10

である。

【0043】

用語の「C₃ ~ C₈ シクロアルキル」（または「C₃ ~ C₈ シクロアルキル」）は、3個から8個の全炭素原子を有するアルカンの環式環（すなわち、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル、またはシクロオクチル）を意味する。用語の「C₃ ~ C₇ シクロアルキル」、「C₃ ~ C₆ シクロアルキル」、「C₅ ~ C₇ シクロアルキル」などは、類似の意味を有する。

20

【0044】

用語の「ハロゲン」（または「ハロ」）とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を称す（あるいは、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）およびヨード（I）と称される）。

【0045】

用語の「C₁ ~ C₆ ハロアルキル」（あるいは、C₁ ~ C₆ ハロアルキルまたは「ハロゲン化C₁ ~ C₆ アルキル」）とは、1つまたは複数のハロゲン置換基を有する上記に定義されたC₁からC₆の直鎖または分枝鎖アルキル基を意味する。用語の「C₁ ~ C₄ ハロアルキル」は、類似の意味を有する。用語の「C₁ ~ C₆ フルオロアルキル」は、ハロゲン置換基が、フルオロに限定されていること以外、類似の意味を有する。適切なフルオロアルキル類としては、一連の(C₂H₂)₀ ~ (CF₃)₄（すなわち、トリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、3,3,3-トリフルオロ-n-ブロピルなど）が挙げられる。

30

【0046】

本明細書に用いられる用語の「炭素環」（および「炭素環式」または「炭素シクリル」などその変化体）とは、他に指定しない限り、(i) C₃からC₈の単環式飽和環または不飽和環または(ii) C₇からC₁₀の二環式飽和または不飽和環系を称す。(ii)における各環は、独立しているか、または互いに縮合しており、各環は、飽和または不飽和である。この炭素環は、分子の残部の任意の炭素原子に結合して、安定な化合物を生成し得る。縮合二環式炭素環は、炭素環のサブセットである。すなわち、用語の「縮合二環性炭素環」とは、一般に各環が、飽和または不飽和であり、2つの隣接炭素原子が、環系における各々の環により分けられるC₇からC₁₀二環式環系を称す。1つの環が飽和であり、他の環が飽和である縮合二環式炭素環は、飽和二環式環系である。1つの環がベンゼンであり、他の環が飽和である縮合二環式炭素環は、不飽和二環式環系である。1つの環がベンゼンであり、他の環が不飽和である縮合二環式炭素環は、不飽和環系である。飽和炭素環式環はまた、シクロアルキル環、例えば、シクロプロピル、シクロブチルなどとして称される。他に特記されない限り、炭素環は、非置換であるか、またはC₁ ~ C₆アルキル、C₁ ~ C₆アルケニル、C₁ ~ C₆アルキニル、アリール、ハロゲン、NH₂またはOHにより置換されている。縮合二環式不飽和炭素環のサブセットは、1つの環がベンゼン環であり、他の環が、安定な化合物を生じる任意の炭素原子を介する結合により飽

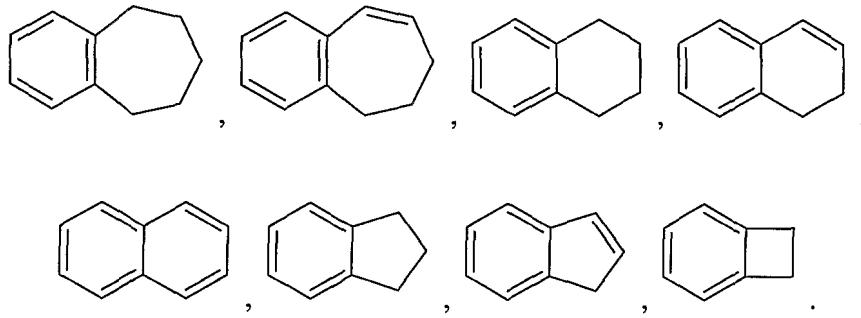
40

50

和または不飽和である、これらの二環式炭素環である。このサブセットの代表的な例としては、以下のもの：

【0047】

【化12】



10

が挙げられる。

【0048】

用語の「アリール」とは、芳香族モノ - およびポリ - 炭素環式環系を称し、多環系の個々の炭素環式環が、単結合を介して互いに縮合または結合している。適切なアリール基としては、フェニル、ナフチルおよびビフェニレニルが挙げられる。

【0049】

20

用語の「ヘテロ環」（および「ヘテロ環式」または「ヘテロシクリル」などのその変形）とは、広く（i）安定な4員から8員の飽和または不飽和单環式環、または（ii）安定な7員から12員の二環式環系を称し、（ii）の各環は、他の環もしくは複数環と独立しているかまたは縮合しており、各環は、飽和または不飽和である。单環式環または二環式環系は、N、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子（例えば、1個から6個のヘテロ原子、または1個から4個のヘテロ原子）と残りの炭素原子（单環式環は典型的に少なくとも1個の炭素原子を含有し、環系は典型的に少なくとも2個の炭素原子を含有する。）を含有する。任意の1個または複数の窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、酸化されていてもよく、任意の1個または複数の窒素ヘテロ原子は、四級化されてもよい。ヘテロ環式環は、結合によって安定な構造が生成されるという条件で、任意のヘテロ原子または炭素原子に結合してもよい。ヘテロ環式環が置換基を有する場合、この置換基は、安定な化学構造を生じるという条件で、ヘテロ原子でも炭素原子でも環の任意の原子に結合できることが理解される。

30

【0050】

本明細書に用いられる用語の「置換C₃～C₁₀シクロアルキル」、「置換アリール」および「置換ヘテロ環」は、化合物の残部への結合点に加えて1つから3つの置換基を含有する環式基を含むように意図されている。好ましくは、この置換基は、これらだけに限らないが、ハロ、C₁～C₂₀アルキル、CF₃、NH₂、N(C₁～C₆アルキル)₂、NO₂、オキソ、CN、N₃、-OH、-O(C₁～C₆アルキル)、C₃～C₁₀シクロアルキル、C₂～C₆アルケニル、C₂～C₆アルキニル、(C₀～C₆アルキル)S(O)_{0～2}、(C₀～C₆アルキル)S(O)_{0～2}(C₀～C₆アルキル)-、(C₀～C₆アルキル)C(O)NH-、H₂N-C(NH)-、-O(C₁～C₆アルキル)CF₃、(C₀～C₆アルキル)C(O)-、(C₀～C₆アルキル)OC(O)-、(C₀～C₆アルキル)O(C₁～C₆アルキル)-、(C₀～C₆アルキル)C(O)_{1～2}(C₀～C₆アルキル)-、(C₀～C₆アルキル)OC(O)NH-、アリール、アラルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクリルアルキル、ハロ-アリール、ハロ-アラルキル、ハロ-ヘテロ環、ハロ-ヘテロシクリルアルキル、シアノ-アリール、シアノ-アラルキル、シアノ-ヘテロ環およびシアノ-ヘテロシクリルアルキルを含む基から選択される。

40

【0051】

50

飽和ヘテロ環は、ヘテロ環のサブセットを形成する。すなわち、用語の「飽和ヘテロ環式」とは、一般に環系全体が（単環式または多環式であっても）、飽和されている上記に定義されたヘテロ環を称す。用語の「飽和ヘテロ環式環」とは、炭素原子ならびにN、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子からなる4員から8員の飽和单環式環、または安定な7員から12員の二環式環系を称す。代表的な例としては、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼパニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、およびテトラヒドロフリル（またはテトラヒドロフラニル）が挙げられる。

【0052】

10

ヘテロ芳香族は、ヘテロ環の他のサブセットを形成する。すなわち、用語の「ヘテロ芳香族」（あるいは「ヘテロアリール」）は、一般に環系全体が（単環式または多環式であっても）、芳香族環系である上記に定義されたヘテロ環を称す。用語の「ヘテロ芳香族環」とは、炭素原子ならびにN、OおよびSから選択される1個または複数のヘテロ原子からなる5員または6員の单環式芳香族環、または7員から12員の二環式環系を称す。ヘテロ芳香族環の代表例としては、ピリジル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、チエニル（またはチオフェニル）、チアゾリル、フラニル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、およびチアジアゾリルが挙げられる。

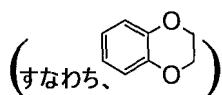
【0053】

20

二環式ヘテロ環の代表例としては、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリニル、イソインドリニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、クロマニル、イソクロマニル、テトラヒドロキノリニル、キノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、2,3-ジヒドロベンゾ-1,4-ジオキシニル

【0054】

【化13】

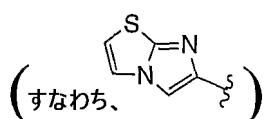


30

、イミダゾ(2,1-b)(1,3)チアゾール

【0055】

【化14】

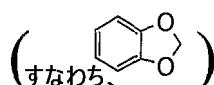


、およびベンゾ-1,3-ジオキソリル

【0056】

40

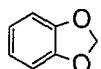
【化15】



が挙げられる。本明細書のある文脈において、

【0057】

【化16】



は、2個の隣接した炭素原子に結合している置換基メチレンジオキシを有するフェニルと別称される。

【0058】

明白にそれと反対に述べられない限り、「不飽和」環は、部分的または完全に不飽和環である。例えば、「不飽和単環式C₆炭素環」とは、シクロヘキセン、シクロヘキサジエンおよびベンゼンを称す。

10

【0059】

明白にそれと反対に述べられない限り、本明細書に言及されたすべての範囲は端を含んでいる。例えば、「1個から4個のヘテロ原子」を含有して記載されるヘテロ原子とは、ヘテロ環が1個、2個、3個または4個のヘテロ原子を含有できることを意味する。

【0060】

任意の可変因子が、本発明の化合物に記載されているいづれかの構成体またはいづれかの表示式において2回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他のすべての出現におけるその定義とは無関係である。また、置換基および/または可変因子の組合せは、このような組合せが安定な化合物を生成する場合にのみ許容できる。

【0061】

20

用語の「置換されている」（例えば、「1つまたは複数の置換基により置換されているともよいアリールにおいて」）は、指定置換基による一置換および多置換を、かかる单一または多置換（同じ部位における多置換を含む）が化学的に許容される程度に含む。

【0062】

ピリジルN-オキシド部分を有する本発明の化合物において、このピリジル-N-オキシド部分は、

【0063】

【化17】



30

のような従来の表現法を用いて構造的に示され、これらは、等しい意味を有する。

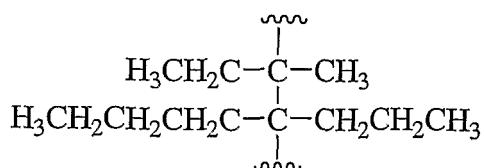
【0064】

繰り返しの用語を有する用語を含有する可変因子の定義に関して、例えば、rが整数2であり、Rⁱが規定された可変因子であり、R^jが規定された可変因子である(C Rⁱ R^j)_rにおいて、Rⁱの値は、これが出現する各々の場合において異なり得、R^jの値は、これが出現する各々の場合において異なり得る。例えば、RⁱおよびR^jが、メチル、エチル、プロピルおよびブチルからなる群から独立して選択される場合、(C Rⁱ R^j)₂は、

40

【0065】

【化18】



であり得る。

【0066】

50

医薬として許容できる塩類としては、これらだけに限らないが、金属(無機)塩類と有機塩類の双方が挙げられる。これらのリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences、第17版、1418頁(1985年)に記載されている。適切な塩形態は、物理化学的な安定性、流動性、吸湿性および溶解性に基づき選択されることが当業者によく知られている。当業者により理解されるように、医薬として許容できる塩類としては、これらだけに限らないが、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、ジリン酸塩、臭化水素酸塩および硝酸塩などの無機酸塩類、またはリンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、 p -トルエンスルホン酸塩またはパルモ酸塩、サリチル酸塩およびステアリン酸塩などの有機酸塩が挙げられる。同様に、医薬として許容できるカチオン類としては、これらだけに限らないが、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、リチウム塩、およびアンモニウム塩(特に第二級アミン類とのアンモニウム塩)が挙げられる。本発明の好ましい塩類としては、上に理由を述べたように、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩およびアンモニウム塩が挙げられる。式Iの化合物の結晶形態、水和物および溶媒和物も、本発明の範囲内に含まれる。

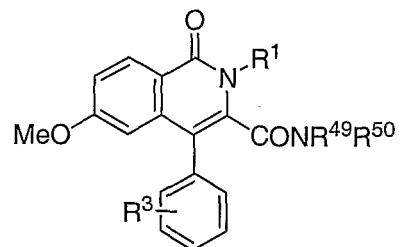
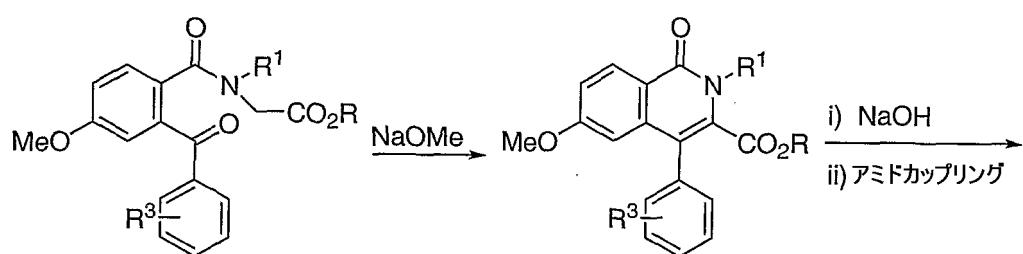
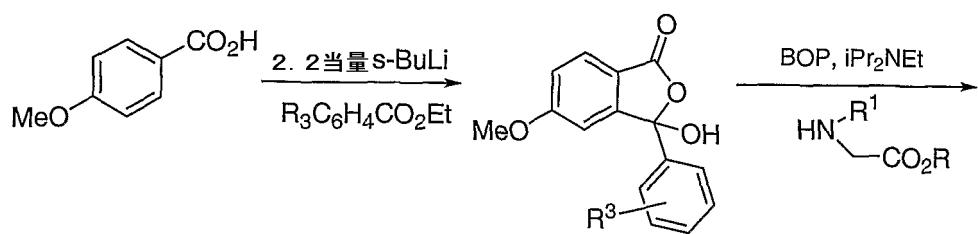
【0067】

本発明の化合物を調製する方法は、以下のスキームに示され、可変因子Rは、水素またはC₁~C₆アルキルであり、R¹、R^{4~9}およびR^{5~0}は、上記に定義された通りであり、可変因子R³は、Aが置換アリール環である場合の可能な置換基として上記に掲げた置換基群から選択される置換基である。他の合成プロトコルは、当業者にとって容易に明らかとなろう。

【0068】

【化19】

スキーム1

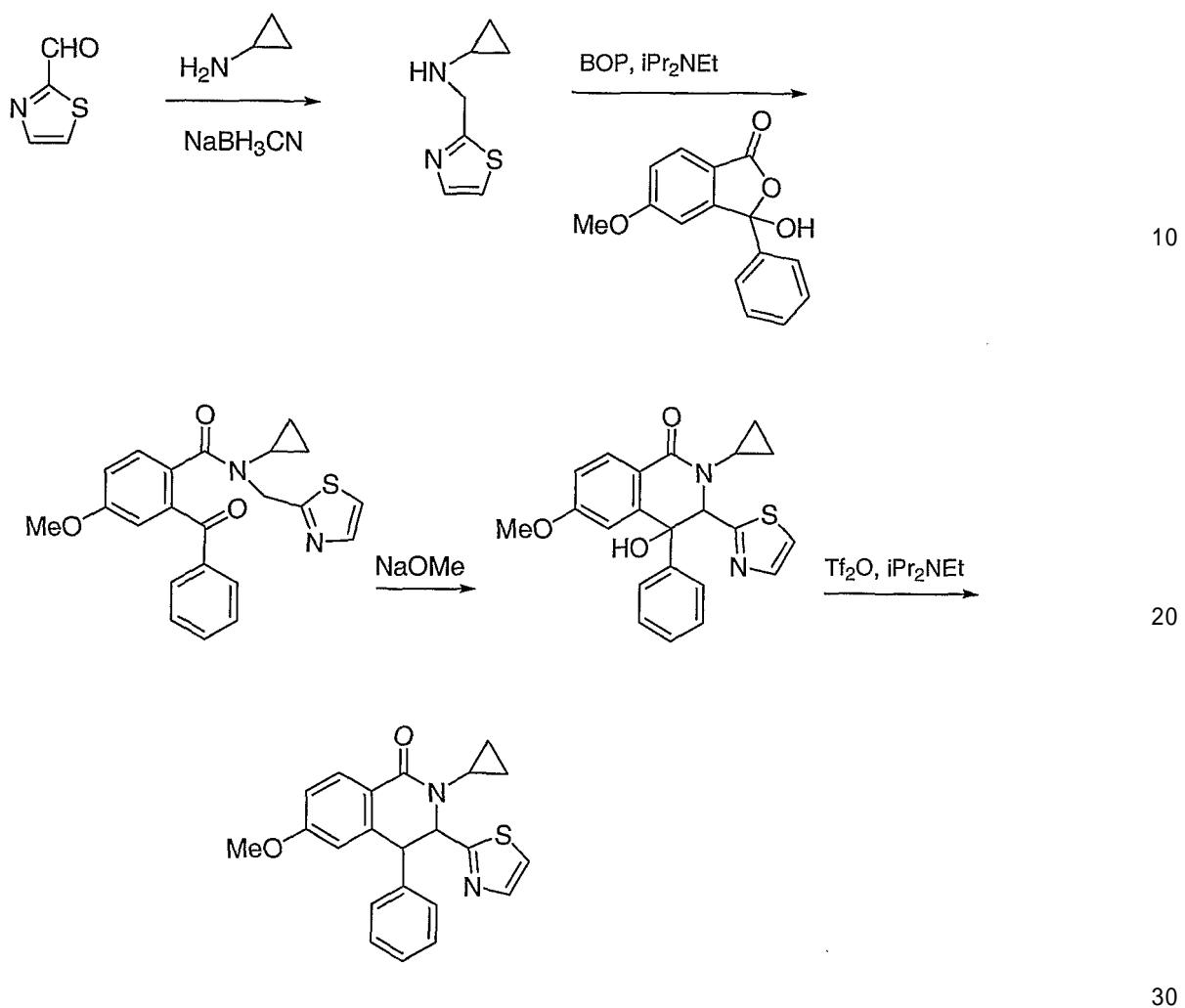


【0069】

30

【化 2 0】

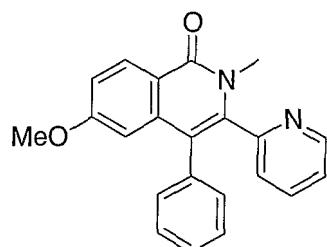
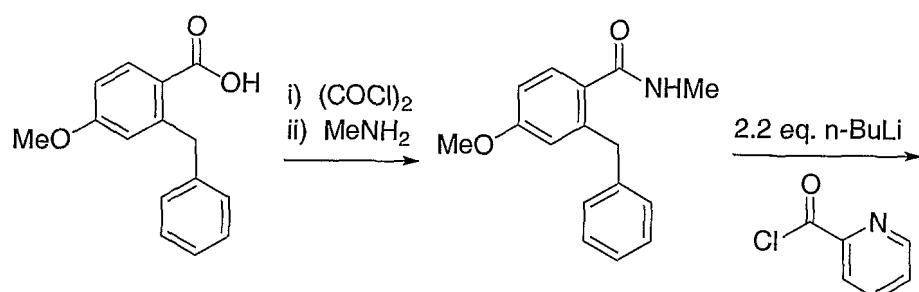
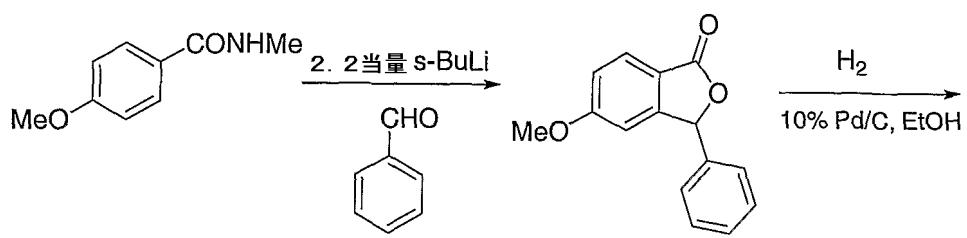
スキーム2



【 0 0 7 0 】

【化21】

スキーム3



【0071】

30

以下の実施例は、式Iの化合物の調製を例示するものであり、したがって、このように、本明細書に添付されている特許請求の範囲に記載された本発明を限定するものとして考慮してはならない。

【実施例】

【0072】

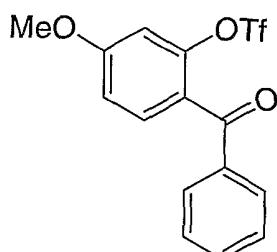
(実施例I)

メチル7-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート(5)の調製

【0073】

【化22】

40



【0074】

ステップA：トリフルオロメタンスルホン酸4-メトキシ-2-ベンゾイル-5-メトキ

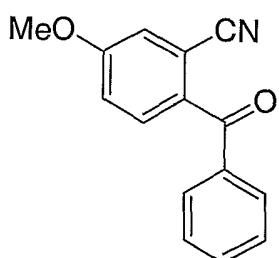
50

シフェニル(1)

トリフルオロメタンスルホン酸無水物(9.6ml、57mmol)を、(2-ヒドロキシ-4-メトキシフェニル)(フェニル)メタノン(10g、44mmol)およびトリエチルアミン(10.7ml、61mmol)のメチレンクロリド(200ml)溶液に0℃で加えた。この反応混合物を、徐々に室温に一晩温めて、一晩攪拌した。次いで混合物を氷に注ぎ、エーテル(500ml)で抽出した。抽出液を1N HClに次いで水に次いで10%Na₂CO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。ろ過および濃縮により暗褐色油を得た。4:1ヘキサン/EtOAc(クロマトグラフィー溶媒として意図された)の添加により白色結晶性固体を形成した。これをろ取し、少量のエーテル、次いで少しのヘキサンにより洗浄した。乾燥により7.27gの生成物を白色結晶性固体として得た。ろ液を合わせて蒸発させ、残渣をエーテルとヘキサンとで同様に処理し、さらに5.95gの生成物をクリーム色の結晶性固体を得た。全収量13.22g、84%。

【0075】

【化23】



10

20

【0076】

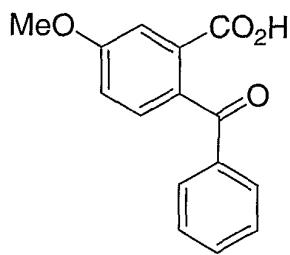
ステップB: 2-ベンゾイル-5-メトキシベンゾニトリル(2)

DMF(20ml)中、出発のトリフルオロメタンスルホン酸塩2(5.95g、16.5mmol)、Zn(CN)₂(1.36g、11.6mol)および(PPh₃)₄Pd(0.76g、0.6mmol)の混合物を、80℃で一晩加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、トルエンで希釈した。混合物を、20%アンモニア水で2回、ブラインで1回洗浄してから、乾燥(MgSO₄)した。濃縮により黄色油を得、フラッシュクロマトグラフィー(7:3ヘキサン類/EtOAc)により精製して生成物2を結晶性固体として得た。全収量3.48g、89%。

30

【0077】

【化24】



40

【0078】

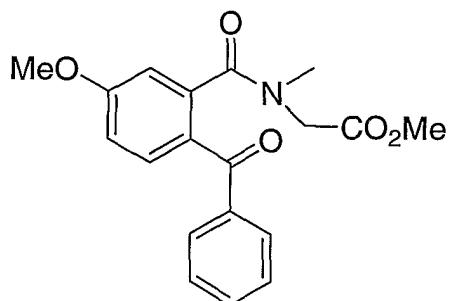
ステップC: 2-ベンゾイル-5-メトキシ安息香酸(3)

6M HCl(20ml)を、ジオキサン溶液に加えた。生じた無色混合物を、100℃で3時間加熱した。次いで反応混合物を室温に冷却し、ジオキサンを減圧留去して白色懸濁液を得た。この懸濁液を、氷中冷却し、2N NaOHで塩基性にした。これをメチレンクロリドで抽出し、氷中再冷却し、6M HClで酸性にした。生じた白色懸濁液を、メチレンクロリドに次いでクロロホルムに次いでEtOAcで抽出した。抽出液を合わせて、乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮して酸3を白色粉末(3.2g、99%)として得た。

50

【0079】

【化25】



10

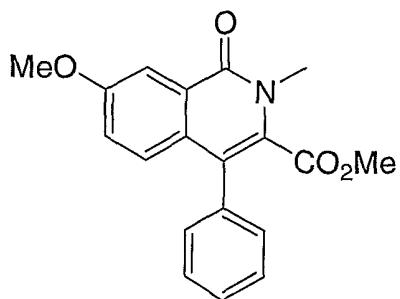
【0080】

ステップD：メチル[（2-ベンゾイル-5-メトキシベンゾイル）（メチル）アミノ]アセテート(4)

Hunig塩基(1.7ml、9.8mmol)を、酸(0.5g、2.0mmol)、アミンHCl(0.42g、3.9mmol)およびBOP試薬(1g、2.3mmol)のDMF(6ml)溶液に室温で加えた。1時間後、アミドに完全に変換した。反応混合物を氷に注ぎ、エーテルで抽出した。抽出液をNaHCO₃水、水、1N HCl、水、次いでブラインで洗浄した。乾燥(Na₂SO₄)し、濃縮によりアミド4を淡黄色粘着性固体として得た。

【0081】

【化26】



30

【0082】

ステップE：メチル7-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート(5)

前のステップのアミド4を、メタノール(10ml)に溶解し、メタノール(1ml)中25%NaOMEで処理した。次に、生じた黄色混合物を65℃で1時間加熱した。室温に冷却後、反応混合物を、ジオキサン中1M HClで酸性にした。生じた混合物をろ過し、NaClを除去した。ろ液を濃縮して、残渣を自動化フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

MS [M + H]⁺ 324.2。

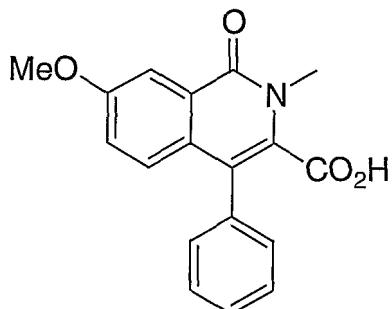
【0083】

(実施例II)

7-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-4-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボン酸(6)の調製

【0084】

【化27】



10

【0085】

エステル5 (180 mg、0.56 mmol) を、エタノール (5 ml) に懸濁させた。1 M KOH (1 ml) を加え、生じた混合物を80℃に加熱した。均一溶液が、数分以内で得られた。2時間後、反応混合物を冷却し、1 M HClで酸性にした。エタノールを減圧留去して、残渣に水を加えた。混合物をろ過し、残渣を水でよく洗浄し、乾燥して酸6を得た。

MS [M + H]⁺ 310.2.

【0086】

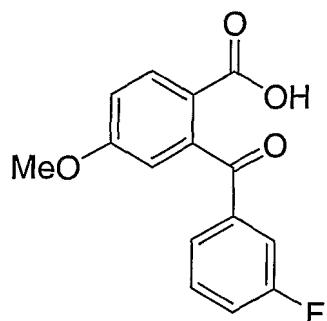
(実施例III)

20

メチル4-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート(8)の調製

【0087】

【化28】



30

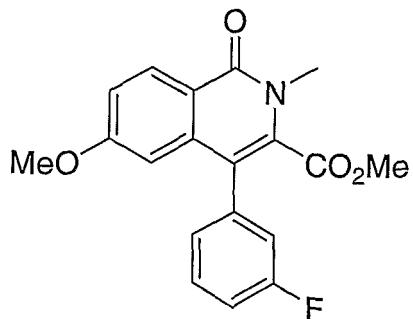
【0088】

ステップA：2-(3-フルオロベンゾイル)-5-メトキシ安息香酸(7)
s-ブチルリチウム(52 ml、ペンタン中1.4 M、72 mmol)を、p-アニス酸(5 g、33 mmol)およびTMEDA(11 ml、72 mmol)のTHF(80 ml)溶液に、-78℃で90分間かけて加えた。15分間攪拌後、3-フルオロ安息香酸エチル(5 mL、40 mmol)を一度に加えた。この反応混合物を、15分間攪拌してから、水(20 mL)でクエンチした。次いで反応混合物を室温に温めて水(1.5 L)に注ぎ、1 N NaOH(30 ml)を加えてから、反応混合物をEtOAcで抽出した。抽出物は廃棄した。次に水相を濃HClでpH1に酸性にし、EtOAcで抽出した。乾燥(Na₂SO₄)および濃縮により残渣を得、これをヘキサン類/EtOAcから再結晶して、標題化合物を白色固体として得た。

40

【0089】

【化29】



10

【0090】

ステップB：メチル4-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-1,2-ジヒドロイソキノリン-3-カルボキシレート(8)

エステル8は、実施例I、ステップDおよびEにおけるエステル5に記載された方法に本質的に従って酸7から調製された。

MS [M + H]⁺ 342.2.

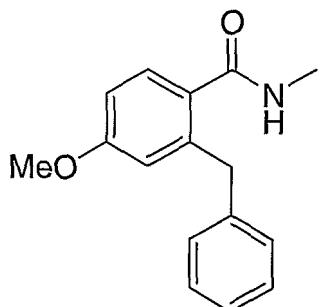
【0091】

(実施例IV)

6-メトキシ-2-メチル-4-フェニル-3-ピリジン-2-イルイソキノリン-1(2H)-オン(10)の調製

【0092】

【化30】



30

【0093】

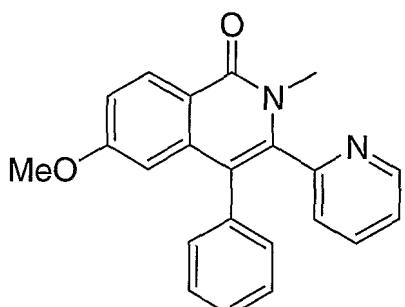
ステップA：2-ベンジル-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド(9)

アミド9は、公開された手法(WO 02/24655)に従って塩化p-アニソイルから調製された。

【0094】

【化31】

40



50

【0095】

ステップB：6 - メトキシ - 2 - メチル - 4 - フェニル - 3 - ピリジン - 2 - イルイソキノリン - 1 (2H) - オン (10)

n - ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6M、17.6mL、28mmol) を、アミド9 (3g、12mmol) の THF (70mL) 溶液に -78 で加えた。30分間攪拌後、塩化2 - ピコリル . HCl (3.1g、8.8mmol) を加えた。30分間攪拌後、反応混合物を水でクエンチしてから室温に温めた。反応混合物を濃縮して、残渣を水と EtOAc とに分配した。有機相を乾燥 (Na_2SO_4) し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

$C_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ に関する HRMS (ES)、理論値 343.1441、実測値 343.1449。 10

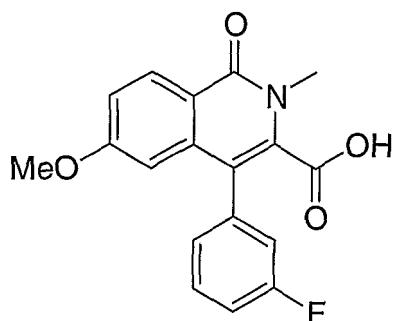
【0096】

(実施例V)

4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボン酸 (11) の調製

【0097】

【化32】



20

【0098】

酸11は、実施例IIにおける酸6の手法に本質的に従って調製された。

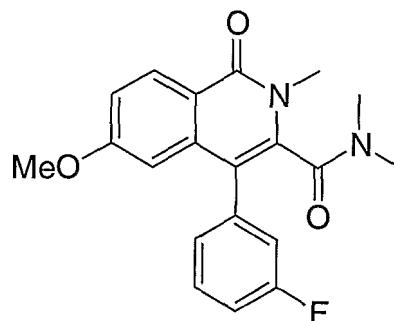
【0099】

(実施例VI)

4 - (3 - フルオロフェニル) - 6 - メトキシ - N, N, 2 - トリメチル - 1 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - カルボキサミド (12) の調製

【0100】

【化33】



40

【0101】

11 (80mg、0. mmol mmol) の酸クロリドを、触媒量の DMAP を含有するジクロロメタン中、過剰のジメチルアミン溶液に室温で加えた。30分間攪拌後、反応混合物を、1M HCl、次いでブラインで洗浄した。乾燥 (Na_2SO_4) および濃縮によりアミド12を得た。

50

C₂₀H₁₉N₂O₃Fに関するHRMS(ES)、理論値355.1453、実測値355.1476。

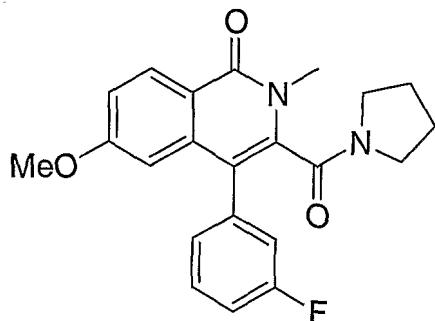
【0102】

(実施例VII)

4-(3-フルオロフェニル)-6-メトキシ-2-メチル-3-(ピロリジン-1-イルカルボニル)-イソキノリン-1(2H)-オン(13)の調製

【0103】

【化34】



10

【0104】

アミド13は、先の手法に本質的に従って調製された。

C₂₂H₂₁N₂O₃Fに関するHRMS(ES)、理論値381.1609、実測値381.1579。

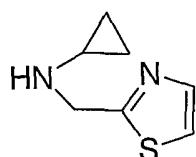
【0105】

(実施例VIII)

2-シクロプロピル-6-メトキシ-4-フェニル-3-(1,3-チアゾール-2-イル)イソキノリン-1(2H)-オン(17)の調製

【0106】

【化35】



20

【0107】

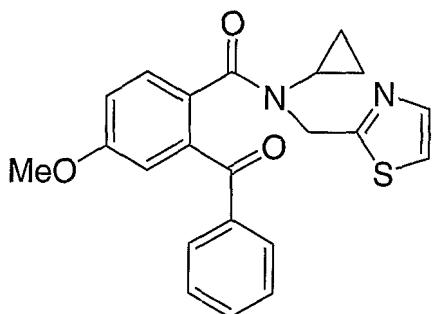
ステップA:N-(1,3-チアゾール-2-イルメチル)シクロプロパンアミン(14)

フラン-2-カルボキサルデヒド(0.37g、3.9mmol)を、シクロプロピルアミン(0.2g、3.5mmol)のメタノール(6mL)溶液に加えた。1時間攪拌後、反応混合物を0℃に冷却し、酢酸(2、3滴)とNaBH₃CN(1.5当量)を加えた。1時間攪拌後、反応混合物を濃縮し、残渣をEtOAcとNaHCO₃とに分配した。有機層を乾燥(MgSO₄)し、濃縮し、生成物をフラッシュクロマトグラフィー(10~25%EtOAc/ヘキサン類)により精製した。

40

【0108】

【化36】



10

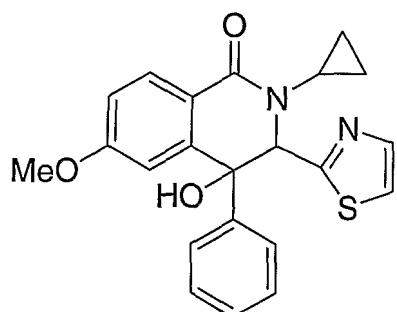
【0109】

ステップB：2 - ベンゾイル - N - シクロプロピル - 4 - メトキシ - N - (1,3 - チアゾール - 2 - イルメチル) - ベンズアミド(15)

アミド15は、対応する酸を用いて、実施例I、ステップDの手法に本質的に従ってアミン14から調製された。

【0110】

【化37】



20

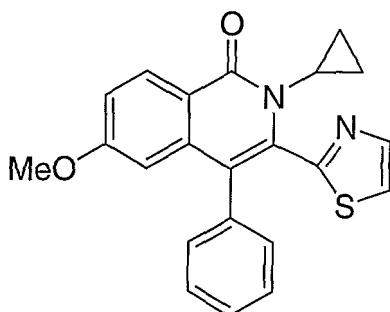
【0111】

ステップC：2 - シクロプロピル - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 4 - フェニル - 3 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル) - 3,4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2H) - オン(16)

化合物16は、実施例I、ステップEに記載された手法に本質的に従ってアミド15の環化により調製された。これらの条件下では、水の自然脱離は、見られなかった。

【0112】

【化38】



30

【0113】

ステップD：2 - シクロプロピル - 6 - メトキシ - 4 - フェニル - 3 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル)イソキノリン - 1 (2H) - オン(17)

化合物17は、化合物16から以下の通り調製された。ピリジン(1.2当量)および

40

50

トリフル酸無水物(1.2当量)を、17(75mg、0.19mmol)のメチレンクロリド溶液に-78で順次加えた。反応混合物を、室温まで徐々に温めた。次いで反応混合物を水洗し、乾燥(MgSO₄)した。濃縮により残渣を得、自動化フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

MS [M + H]⁺ 375.2。

【0114】

下記の方法論を用いて、本発明の代表的化合物が評価され、Kv1.5アッセイにおいて活性を示すことが判明した。このことによって、Kv1.5阻害剤および抗不整脈剤としての本発明の化合物の有用性が証明され、確認された。このタイプの化合物は、順方向の速度依存性を示し、脱分極速度もしくは心拍数が速いほど外向きK⁺電流をより大きくまたは優先的に遮断を示し得る。このような化合物は、下記の電気生理学的試験において特定できた。例えば1Hzおよび3Hzの周波数で送達された一連の脱分極化の間に、3Hzで10秒列の間に見られた遮断量が1Hzでの遮断量より多ければ、遮断は「速度依存的」である。Kv1.5遮断剤はまた使用依存性を示し得、使用と共に外向きK⁺電流の遮断が増大し、または心細胞の反復的な脱分極の間に増大する。遮断の使用依存性は、所与の速度または周波数の一連のまたは一続きのパルスまたは脱分極におけるそれぞれの連続的な脱分極と共に、より高程度に生じる。例えば、1Hzの周波数で10回の脱分極列の間において、10回目のパルスの遮断量が、その列の1回目のパルスの遮断量より多ければ、遮断は「使用依存的」である。Kv1.5遮断剤は、使用依存性と速度依存性の両方を示す。

10

【0115】

Kv1.5遮断剤はまた、ヒト、ラット、マウス、イヌ、サル、フェレット、ウサギ、モルモットまたはヤギなどの、これらだけに限らないが、種々の種からの心筋細胞または他の組織を用いて、天然IK_{ur}の電気生理学的試験によって特定できる。天然組織において、Kv1.5は、ホモオリゴマーとして、または他のKvファミリーメンバーとのヘテロオリゴマーとして存在し得るか、あるいは、サブユニットとの複合体とにおいて存在し得る。本発明の化合物は、Kv1.5ホモオリゴマーもしくはヘテロオリゴマーまたはサブユニットとの複合体のKv1.5を遮断できる。

20

【0116】

Kv1.5アッセイ

30

ハイスループットKv1.5平面パッチクランプアッセイは、系統的な一次スクリーンである。このアッセイは、Kv1.5カリウムチャネルに特異的に影響を与える薬剤の活性を確認し、薬剤の効力の機能的尺度を提供する。Kissela(Assay and Drug Dev. Tech., 1(1~2): 127~135頁、2003年)およびSchroederら(J. of Biomol. Screen., 8(1); 50~64頁、2003年)は、Kv1.5および他の電位作動型イオンチャネルについてこの機器の使用法を記載している。

【0117】

ヒト心臓からクローニングされたヒトKv1.5カリウムチャネルサブユニットを安定に発現するチャイニーズハムスター卵巣細胞(CHO)を、10%FBS、100U/mlのペニシリン、100μg/mlのストレプトマイシン、1000μg/mlのG-418硫酸塩が補足されたHam's F12培地中に、90%~100%集密度まで増殖させる。細胞は、ヴエルセン(Versene)により処理して継代培養し、次いで、リン酸緩衝生理食塩水(PBS)に懸濁化して、遠心分離する。この細胞ペレットをPBSに再懸濁し、生じた懸濁液を、IonWorks(商標)HT機器の細胞リザーバに入れる。

40

【0118】

電気生理学的記録は、K-グルコネート100、KC140、MgCl₂ 3.2、EGTA 3、N-2-ヒドロキシエチルピペラジン-N¹-2-エタンスルホン酸(HEPES)5を含有し(mM)、pH 7.3に調整した細胞内溶液を用いて、実施する。ア

50

ムホテリシン (Sigma) を、30 mg / ml の保存溶液として調製し、内部緩衝溶液中、0.1 mg / ml の最終使用濃度に希釈する。外部溶液はダルベッコの PBS (In vitro) であり、CaCl₂ 0.90、KCl 2.67、KPO₄ 1.47、MgCl₂ 0.50、NaCl 138、NaPO₄ 8.10を含有し (mM) 、pHは7.4である。すべての化合物は、DMSO中、10 mM 保存溶液として調製される。化合物は外部緩衝液中に希釈され、次いで実験時に、薬物プレートからパッチプレート (Patch plate) に移される (最終 DMSO 濃度 < 0.66 容量 %)。

【0119】

Kv1.5イオン電流は、室温で記録される。膜電流は増幅され (RMS ~ 10 pA) 10 kHzでサンプル採取される。試験パルス前に160 ms 過分極 (10 mV) 前20 ms パルスを印加することにより、すべての実験においてリーク減算を行って、リークコンダクタンスを測定した。

【0120】

パッチクランプ刺激プロトコルは以下の通りである。

1. パッチプレートウェルに3.5 μL の外部緩衝液を充填する。
2. 各ホールに10 mV、160 ms の電位差を適用することにより平面マイクロピペットホール抵抗 (Rp) を測定する (ホール試験)。
3. 細胞をピペットでパッチプレートに入れ、各パッチプレートウェルの底部に、1~2 μm のホールを有する高抵抗シールを形成する。シール試験走査を行って、どれだけ多くのパッチプレートウェルが、シールを形成した細胞を有するかを測定する。 20
4. 細胞への電気的アクセスを確保するため、アムホテリシンを含有する細胞内溶液をパッチプレートの底面に4分間循環させる。
5. 化合物添加前試験パルスを、パッチプレート上の各ウェルに印加する。プロトコル：15秒間、-80 mV の膜保持電位において、細胞を電圧固定する。これに引き続き、5 Hz の刺激列 (+40 mVまで、27 × 150 ms の脱分極化) を適用する。+40 mV までの膜電位ステップにより、外向き (正の) イオン電流が誘発される。
6. 化合物をパッチプレートの各ウェルに、添加する。化合物を5分間温置する。
7. 化合物添加後試験パルスプロトコルを適用する。プロトコル：15秒間 -80 mV の膜電位保持において、細胞を電圧固定する。これに引き続き、5 Hz の刺激列 (+40 mVまで、27 × 150 ms の脱分極) を適用する。 30

【0121】

データ解析はオフラインで行われる。薬物添加前と薬物添加後との間の一対比較を用いて、各化合物の阻害効果を決定する。+40 mV (5 Hz 列) までの27回目の脱分極化の間のピーク制御電流の阻害%を、アンタゴニスト濃度の関数としてプロットする。濃度応答データにヒル方程式を適合することにより、50%電流阻害 (IC₅₀) に必要な薬物濃度を決定する。制御% = 100 × (1 + ([薬物] / IC₅₀)^p)⁻¹。

【0122】

各細胞に関して、4つの算術測定値が得られる。

- 1) シール抵抗
- 2) ベースライン測定値 (+40 mVへの1回目の脱分極前の5 ms から45 ms の -70 mVにおける平均電流)
- 3) 電流到達測定値 ([+40 mVへの1回目の脱分極の間の化合物前平均電流強さ]から [+40 mVへの27回目の脱分極の間の化合物前平均電流強さ]を差引いたもの)
- 4) ピーク電流 (5 Hz 列時の、+40 mVへの27回目の脱分極の間の最大電流強さ)
- 。

【0123】

すべての測定値は、化合物添加前と添加後の双方の追跡の間に得られる。以下の場合、細胞はさらなる分析から除外される。

- 1) シール抵抗が < 50 M である。
- 2) 化合物前の時のベースライン測定値が > ± 100 pA である。 50

- 3) 電流到達測定値が > - 0 . 2 nA である。
 4) 読み取り前ピーク測定値が < 4 0 0 pA である。

【 0 1 2 4 】

上述のハイスループット K v 1 . 5 平面パッチクランプアッセイにおいて、上記に挙げた化合物は、 3 3 μM 以下の濃度で、 2 0 % 阻害を与える。

【 0 1 2 5 】

原子吸光分析プロトコル :

このアッセイは、 C H O 細胞において異種的に発現されたヒト K v 1 . 5 K + チャネルを特異的に遮断する薬剤を、フレーム原子吸光分析 (F A A S) を用い、 R b + 外向き電流により測定して特定する。イオンチャネル活性を測定する F A A S の利用は、 T e r s t a p p e n ら、 A n a l . B i o c h e m . 、 2 7 2 : 1 4 9 ~ 1 5 5 頁、 1 9 9 9 年からのものである。
10

【 0 1 2 6 】

ヒト K v 1 . 5 を発現する C H O 細胞を、上記の通り培養し、次いで、トリプシン - E D T A により採集して、培地で洗浄する。

1 . 1 ウェル当たり 4 0 , 0 0 0 個の細胞を 9 6 ウェルの細胞培養プレート (アッセイプレート) に播種し、細胞を、 3 7 ℃ で 4 8 時間増殖させる。

2 . 培地を除去し、 2 0 0 μl の R b ロードバッファ (Aurora Biomed 、ブリティッシュコロンビア州、バンクーバー) を、 5 % C O 2 下、 3 7 ℃ で 3 時間かけて加える。
20

3 . 細胞を、 2 0 0 μl のハンクス平衡塩類溶液 (H B S S) で 5 回洗浄した後、試験化合物または 0 . 5 % D M S O を含有する 1 0 0 μl の H B S S を加える。

4 . 1 0 分後、 1 4 0 mM K C l を含有する 1 0 0 μl の H E P E S 緩衝生理食塩水を加え、プレートを静かに振盪しながら、室温で 5 分間、温置する。

5 . その後直ちに、 1 5 0 μl の上澄み液を、新鮮な 9 6 ウェルプレートに移し、残存する上澄み液を吸引する。

6 . 1 2 0 μl の C e l l L y s i s B u f f e r (Aurora Biomed 、ブリティッシュコロンビア州、バンクーバー) を、アッセイプレートに加え、分析前に、 1 0 分間振盪する。

7 . I C R - 8 0 0 0 自動 A A S 機器 (Aurora Biomed 、ブリティッシュコロンビア州、バンクーバー) を用いて、上澄み液 (S U P) とライセート (L Y S) のサンプルにおける R b 含量を測定する。
30

% F L U X = 1 0 0 % * (S U P / (L Y S + S U P)) 。 % I N H = 1 0 0 % * (1 - (A - B) / (C - B)) 。式中、 A は、試験化合物存在下での % F L U X であり、 B は、 1 0 mM 塩化 (6 - メトキシ - 2 - メチル - 1 - オキソ - 4 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロイソキノリン - 3 - イル) - N , N - ジメチルメタンアミニウム存在下での % F L U X であり、 C は、 0 . 2 5 D M S O 存在下での % F L U X である。

【 0 1 2 7 】

上記 A A S アッセイにおいて、上記に挙げた化合物は、 2 5 μM 以下の濃度で、 2 5 % 阻害を提供する。
40

【 0 1 2 8 】

本発明の化合物は、有効成分化合物と、温血動物の体内における作用部位との接触に影響を与える任意の手段により、病気、疾病および疾患の、本発明による治療または予防のために投与できる。投与は、例えば、経口、(経皮を含む) 局所、眼内、頬側、鼻腔内、吸入、膣内、経直腸、囊内および非経口であり得る。本明細書に用いられている用語の「非経口」とは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内の注射または注入、胸骨内および腹腔内を含む投与様式を言う。

【 0 1 2 9 】

これらの化合物は、個々の治療薬として、または治療薬の組合せにおいて、医薬品に関連した使用に利用できる任意の従来の手段によって投与できる。これらは、単独で投与で
50

きるが、一般には、選択された投与経路および標準的な医薬慣例に基づいて選択される医薬担体と共に投与される。

【0130】

本開示の目的ための温血動物は、ホメオスタシス機構を有する動物界のメンバーであり、哺乳動物および鳥類が含まれる。

【0131】

投与される用量は、レシピエントの年齢、健康状態および体重、疾病の程度、存在する場合は併用治療の種類、治療の頻度および望まれる効果の性質に依る。通常は、有効成分化合物の1日の用量は、1日当たり、約1ミリグラム～500ミリグラムとなる。通常、所望の結果を得るためにには、1回または複数回の適用において、1日当たり、10ミリグラムから100ミリグラムが有効である。これらの用量は、上記の病気、疾病および疾患、例えば、心房細動、心房粗動、心房不整脈および上室性頻拍などの心不整脈、脳卒中およびうっ血性心不全などの血栓塞栓事象、および免疫抑制の治療および予防にとって有効な量である。10

【0132】

有効成分は、カプセル剤、錠剤、トローチ剤、糖衣剤、顆粒剤および散剤などの固体剤形、またはエリキシル剤、シロップ剤、乳剤、分散剤および懸濁剤などの液体剤形において、経口投与できる。また、有効成分は、分散剤、懸濁剤または液剤などの滅菌液体剤形において、非経口的に投与できる。有効成分を投与するために、局所投与に関しては、軟膏、クリーム、滴剤、経皮用パッチまたは粉末として、眼用投与に関しては、眼科用液剤または懸濁剤形成物として、すなわち、点眼剤として、吸入または鼻腔内投与に関しては、エアロゾルスプレーまたは粉体組成物として、経直腸または経膣投与に関しては、クリーム、軟膏、スプレーまたは坐剤として、他の剤形もまた、使用できる。20

【0133】

ゼラチンカプセル剤は、有効成分および乳糖、澱粉、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などの粉末担体を含有する。圧縮錠剤を作製するために、同様な希釈剤を用いることができる。数時間にわたる薬剤の継続的放出を提供するために、錠剤とカプセル剤の双方が、徐放製品として製造できる。圧縮錠剤は、不快な味を遮蔽するため、および環境空気から錠剤を保護するために、糖コーティングまたはフィルムコーティングできるか、あるいは胃腸管内における選択的崩壊のために、腸溶コーティングで30きる。

【0134】

経口投与のための液体剤形は、患者受容性を高めるために、着色料および着香料を含有し得る。

【0135】

一般に、水、好適な油、生理食塩水、水性デキストロース、(ブドウ糖)、および関連糖溶液ならびにプロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール類は、非経口液剤にとって好適な担体である。経口投与用液剤は、有効成分の水溶性の塩、好適な安定化剤、および必要ならば、緩衝物質を含有することが好ましい。重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、またはアスコルビン酸などの抗酸化剤は、単独で、または組合せにおいて、好適な安定化剤である。クエン酸およびその塩ならびにEDTAナトリウムもまた用いられる。また、非経口液剤は、塩化ベンザルコニウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベンおよびクロロブタノールなどの防腐剤を含有できる。40

【0136】

好適な医薬担体は、この分野における標準的な参考書であるRemington's Pharmaceutical Sciences, A. Osolに記載されている。

【0137】

吸入による投与に関して、本発明の化合物は、加圧容器またはネプライザーからエアロゾルスプレーの提供形態において、便利に送達され得る。化合物はまた、製剤化できる粉体として送達でき、粉体組成物は、吹送粉体吸入装置の補助により、吸入できる。吸入用50

の好ましい送達システムは、式 I の化合物の懸濁液または溶液として、炭化フッ素または炭化水素などの適した噴射剤中で製剤化できる計量吸入（M D I ）エアロゾルである。

【 0 1 3 8 】

眼用投与について、化合物が、眼表面との接触を十分な時間、維持され、化合物が、角膜および眼の内部領域まで浸透できるように、適切な眼科用ビヒクル中の式 I の化合物の適切な重量パーセントの溶液または懸濁液によって眼科用製剤が製剤化できる。

【 0 1 3 9 】

本発明の化合物投与のための有用な医薬剤形としては、これらだけに限らないが、ハードおよびソフトゼラチンカプセル、錠剤、非経口注射剤および経口懸濁剤が挙げられる。

【 0 1 4 0 】

標準的なツーピースハードゼラチンカプセル各々に、100ミリグラムの粉末化有効成分、150ミリグラムの乳糖、50ミリグラムのセルロース、および6ミリグラムのステアリン酸マグネシウムを充填することにより、多数の単位カプセル剤が調製される。

【 0 1 4 1 】

大豆油、綿実油またはオリーブ油などの消化可能な油中に有効成分の混合物を調製し、容量型ポンプにより、ゼラチン内へ注入して、100ミリグラムの有効成分を含有するソフトゼラチンカプセル剤が形成される。このカプセル剤を洗浄し、乾燥する。

【 0 1 4 2 】

多くの錠剤が、単位剤形が、100ミリグラムの有効成分、0.2ミリグラムのコロイド状二酸化ケイ素、5ミリグラムのステアリン酸マグネシウム、275ミリグラムの微結晶セルロース、11ミリグラムの澱粉および98.8ミリグラムの乳糖となるように、従来の手順により、調製される。嗜好性の増加または吸収遅延のために適切なコーティングを適用できる。

【 0 1 4 3 】

注射による投与のために好適な非経口組成物は、10容量%のプロピレングリコール中、1.5重量%の有効成分を攪拌することにより調製される。この溶液を、注射用の水により容量に作製し滅菌する。

【 0 1 4 4 】

経口投与用の水性懸濁液は、各5ミリリットルが、100ミリグラムの微細分割有効成分、100ミリグラムのカルボキシメチルセルロースナトリウム、5ミリグラムの安息香酸ナトリウム、1.0グラムのソルビトール溶液、U.S.P. および0.025ミリリットルのバニリンを含有するように調製される。

【 0 1 4 5 】

本発明の化合物が段階的に、または他の治療薬と共に投与される場合、一般に同一の剤形を用いることができる。薬物が、物理的組合せにおいて投与される場合、その剤形および投与経路は、組み合わされる薬物の適合性に依存して選択する必要がある。したがって、共投与と言う用語は、2種の薬剤の同時投与または逐次投与、あるいは、2種の有効成分の一定の用量組合せとしての投与を含むものとして理解される。

【 0 1 4 6 】

本発明の化合物は、単独有効成分として、あるいはキニジン、プロパフェノン、アンバシリド、アミオダロン、フレカイニド、ソタロール、プレチリウム、ドフェチリド、アルモカラント、ベブリジル、クロフィリウムなどのKv1.5の遮断活性を有する他の抗不整脈剤、クロトリマゾール、ケトコナゾール、ブピバカイン、エリスロマイシン、ベラパミル、ニフェジピン、ザテプラジン、ビスインドリルマレイミドなどのKv1.5の遮断活性を有する他の化合物、または、これらだけに限らないが、ベナゼピン、カプトプリル、エナラプリル、フォシノプリル、リシノプリル、モエキシプリル、ペルインドプリルエルブミン、キナプリル、ラミプリルおよびトランドラプリルなどのACE阻害剤などの他の心血管剤、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、ロサルタン、オルメサルタン、テルミサルタンおよびバルサルタンなどのアンジオテンシンIIアンタゴニスト類、ジゴキシンなどの強心配糖体類、Lタイプカルシウムチャネル遮断剤、Tタイプカル

10

20

30

40

50

シウムチャネル遮断剤、選択的および非選択的 遮断剤、免疫抑制化合物、エンドセリンアンタゴニスト、トロンビン阻害剤、アスピリン、ナプロキセンなどのアスピリン以外の非選択的N S A I D類、ワルファリン、X a 因子阻害剤、低分子量ヘパリン、非分画性ヘパリン、クロピドグレル、チクロピジン、チロフィバンなどのI I b / I I I a 受容体アンタゴニスト、5 H T受容体アンタゴニスト、インテグリン受容体アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト、T A F I 阻害剤およびP 2 T受容体アンタゴニストなどの第2の有効成分と組み合わせて投与できる。本発明の化合物はまた、単独有効成分として、あるいはペースメーカーまたは除細動装置と組み合わせて投与できる。

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
- | | | | |
|--------------|-----------|--------------|-------|
| A 61 P 43/00 | (2006.01) | A 61 P 43/00 | 1 1 1 |
| A 61 P 9/06 | (2006.01) | A 61 P 9/06 | |
| A 61 P 9/00 | (2006.01) | A 61 P 9/00 | |
| A 61 P 9/04 | (2006.01) | A 61 P 9/04 | |
- (74)代理人 100103920
弁理士 大崎 勝真
- (74)代理人 100124855
弁理士 坪倉 道明
- (72)発明者 アイザツクス, リチヤード
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 デインズモア, クリストファー・ジエイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 マツキンタイア, チャールズ・ジエイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 ペイン, リンダ・エス
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- (72)発明者 クレアモン, デイビッド・エイ
アメリカ合衆国、ニュー・ジャージー・07065-0907、ローウエイ、イースト・リンカーン・アベニュー・126
- 審査官 岡部 佐知子
- (56)参考文献 国際公開第03/068750 (WO, A1)
特表2007-506679 (JP, A)
特開平10-298164 (JP, A)
特表2007-516218 (JP, A)
特表2007-506740 (JP, A)
特表2007-506749 (JP, A)
- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D 217/26
C07D 401/04
C07D 417/04
A61K 31/472
A61K 31/4725
A61P 9/00
A61P 9/04
A61P 9/06
A61P 43/00
WPI
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)