

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5684800号  
(P5684800)

(45) 発行日 平成27年3月18日 (2015. 3. 18)

(24) 登録日 平成27年1月23日 (2015.1.23)

(51) Int. Cl.		F I		
<b>C O 7 D 209/46</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	209/46	C S P
<b>C O 7 D 217/24</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	217/24	
<b>C O 7 D 401/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	401/12	
<b>C O 7 D 403/12</b>	<b>(2006. 01)</b>	C O 7 D	403/12	
<b>A 6 1 K 31/4725</b>	<b>(2006. 01)</b>	A 6 1 K	31/4725	

請求項の数 14 (全 37 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2012-513673 (P2012-513673)	(73) 特許権者	511290237
(86) (22) 出願日	平成22年6月4日 (2010. 6. 4)		ゼンション リミテッド
(65) 公表番号	特表2012-528839 (P2012-528839A)		英国, ケンブリッジ シービー2 4イー
(43) 公表日	平成24年11月15日 (2012. 11. 15)		エフ, パンピスフォード, ロンドン ロー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2010/001092		ード, イコニックス パーク
(87) 国際公開番号	W02010/139953	(74) 代理人	110000671
(87) 国際公開日	平成22年12月9日 (2010. 12. 9)		八田国際特許業務法人
審査請求日	平成25年5月31日 (2013. 5. 31)	(72) 発明者	ハムリン, リチャード, ジョン
(31) 優先権主張番号	0909671.0		英国, ケンブリッジ シービー2 4イー
(32) 優先日	平成21年6月4日 (2009. 6. 4)		エフ, パンピスフォード, ロンドン ロー
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(72) 発明者	マッジ, デーヴィッド
			英国, ケンブリッジ シービー2 4イー
			エフ, パンピスフォード, ロンドン ロー
			ード, イコニックス パーク
			最終頁に続く

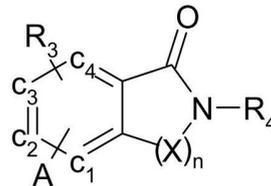
(54) 【発明の名称】 化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) の化合物またはその製薬上許容されうる塩：

【化 1】

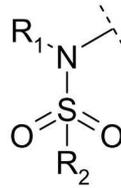


(I)

式中、

A は、一般式 ( I I ) で表される化学部分を表し；

## 【化2】



(II)

式中、

Xは、 $\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{CH}(\text{R}_5)$ 、 $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)$ または $\text{C}(\text{R}_5)(\text{R}_6)\text{CH}_2$ からなる群より選択され、

$\text{R}_1$ は、置換されていてもよいアリアルキル、および置換されていてもよいヘテロアリアルキルからなる群より選択され、

$\text{R}_2$ は、置換されていてもよいアリアルもしくは置換されていてもよいヘテロアリアルまたは $\text{NR}_7\text{R}_8$ からなる群から選択され、

$\text{R}_3$ は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アリアルオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニルまたはニトリルからなる群から選択され、

$\text{R}_4$ は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアリアル、置換されていてもよいアリアルアルキル、および置換されていてもよいヘテロアリアルからなる群から選択され、

$\text{R}_5$ および $\text{R}_6$ は、それぞれ置換されていてもよいアルキルであり、

$\text{R}_7$ および $\text{R}_8$ は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリアルアルキル、置換されていてもよいアリアル、または置換されていてもよいヘテロアリアルを表し、

nは、1または2である。

## 【請求項2】

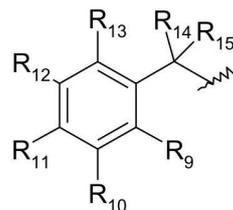
化学部分Aが、式(I)の化合物の $\text{C}_1$ 、 $\text{C}_2$ または $\text{C}_3$ に化学結合を介して結合し、Xは $\text{CH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ または $\text{CR}_2\text{R}_3\text{CH}_2$ であり、

nは1または2である、請求項1に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。

## 【請求項3】

$\text{R}_1$ が、式(III)を含む、請求項2に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩：

## 【化3】



(III)

式中、

$\text{R}_9$ 、 $\text{R}_{10}$ 、 $\text{R}_{11}$ 、 $\text{R}_{12}$ および $\text{R}_{13}$ は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、ニトリル、置換されていてもよい $\text{C}_{1-3}$ アルキル、または置換されていてもよいアルコキシを表し、

10

20

30

40

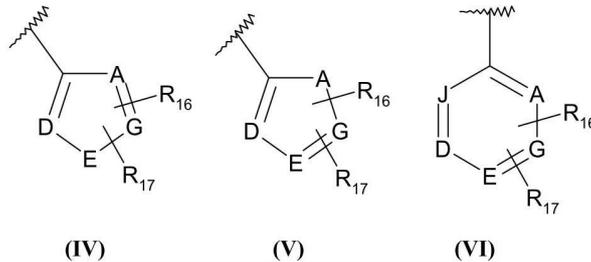
50

$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ヒドロキシル、および置換されていてよい  $C_{1-3}$  アルキルを表す。

【請求項 4】

$R_2$  が、式 (IV)、式 (V) または式 (VI) から選択される、請求項 2 に記載の化合物 またはその製薬上許容されうる塩：

【化 4】



10

式中、

A、D、E、G および J は、同一であるかまたは異なり、それぞれ C または N を表し（ただし、それぞれの場合において A、D、E、G または J の少なくとも 1 つは N である）

$R_2$  が式 (IV) の化合物から選択されるとき、E はさらに O または S であってもよく

$R_2$  が式 (V) の化合物から選択されるとき、A はさらに O または S であってもよく、

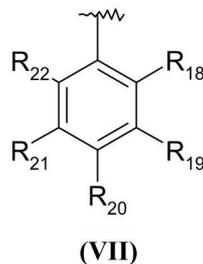
20

$R_{16}$  および  $R_{17}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいアシル、置換されていてよい  $C_{1-3}$  アルキル、置換されていてよいアリールアルキル、置換されていてよいアリールまたは置換されていてよいヘテロアリールを表すか、あるいは、一緒になって置換されていてよい飽和または部分飽和の 5 ~ 7 員のヘテロ環または炭素環を形成する。

【請求項 5】

$R_2$  が式 (VII) の化合物から選択された、請求項 2 に記載の化合物 またはその製薬上許容されうる塩：

【化 5】



30

式中、

$R_{18}$ 、 $R_{19}$ 、 $R_{20}$ 、 $R_{21}$  および  $R_{22}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてよいアミノ、置換されていてよいアシル、ニトリル、置換されていてよい  $C_{1-3}$  アルキルを表し、 $R_{18}$  および  $R_{19}$ 、または  $R_{19}$  および  $R_{20}$ 、または  $R_{20}$  および  $R_{21}$ 、または  $R_{21}$  および  $R_{22}$  の対のいずれかが、一緒になって置換されていてよい飽和または部分飽和の 5 ~ 7 員のヘテロ環または炭素環を形成してもよい。

40

【請求項 6】

$R_3$  は、H、F または  $CH_3$  である、請求項 2 に記載の化合物 またはその製薬上許容されうる塩。

【請求項 7】

$R_4$  は、水素、置換されていてよいアルキル、置換されていてよいシクロアルキル、置換されていてよいヘテロシクロアルキル、置換されていてよいアシル、置換され

50

ていてもよいアリールアルキル、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。

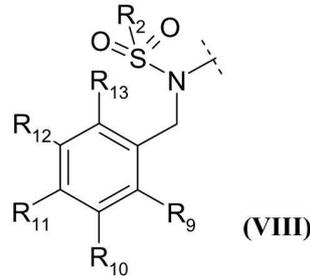
【請求項 8】

R<sub>5</sub> および R<sub>6</sub> は置換されていてもよいアルキルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。

【請求項 9】

A は式 (V I I I) の化学部分である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。

【化 6】



10

式中、

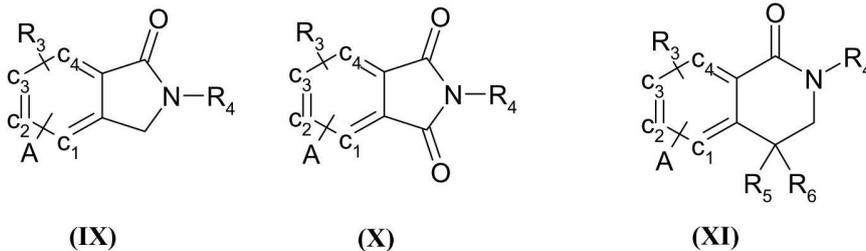
R<sub>2</sub> は式 (I V)、式 (V)、式 (V I) または式 (V I I) の化合物から選択され、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub> および R<sub>13</sub> は上記で定義された通りである。

20

【請求項 10】

式 (I) は、式 (I X)、式 (X) または式 (X I I) によって表される、請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。

【化 7】



30

式中、

A は式 (V I I I) の化学部分であり、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> は請求項 6 および請求項 7 でそれぞれ定義された通りである。

【請求項 11】

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド

ピリジン - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - アミド

40

N - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - シアノ - N - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - アミド

ピリジン - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - アミド

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 4, 4 - ジメチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (1 - オキ

50

- ソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - N - ( 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ] - アミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - n - ( 2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド 10  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - N - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) ベンゼンスルホンアミド  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4, 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4, 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド 20  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - イソプロピル - 1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸ベンジル ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4, 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド 30  
 ミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸ベンジル - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド  
 から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩。  
 【請求項 12】 40  
 請求項 1 ~ 11 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその製薬上許容されうる塩の少なくとも 1 つを含む、医薬組成物。  
 【請求項 13】  
 カリウムチャネルの阻害を必要とする障害の予防または治療に用いるための、請求項 12 に記載の医薬組成物。  
 【請求項 14】  
 前記障害が、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症若しくは他の免疫学的障害、または不整脈である、請求項 13 に記載の医薬組成物。  
 【発明の詳細な説明】  
 【技術分野】 50

## 【 0 0 0 1 】

## &lt; 発明の分野 &gt;

本発明は、カリウムチャンネル阻害剤である式 ( I ) の化合物に関する。この種の化合物は免疫修飾および、自己免疫、慢性炎症、代謝疾患などの治療のための  $K_v 1.3$  阻害剤として有用でありうる。また、この種の化合物は不整脈の治療または予防のための  $K_v 1.5$  阻害剤としても有用でありうる。上記化合物を含む薬剤組成物、並びに、自己免疫および炎症性疾患の治療や不整脈の治療におけるその用途もまた、提供される。

## 【 背景技術 】

## 【 0 0 0 2 】

## &lt; 背景 &gt;

イオンチャンネルは、細胞膜の脂質二重層にまたがり、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Ca^{2+}$  および  $Cl^-$  などの特定のイオンが通過できる水溶性の通路を提供するタンパク質である (Herbert, 1998)。カリウムチャンネルは、イオンチャンネルのうちで最大かつ最も多様なサブグループであり、膜電位の調節および細胞興奮性の制御において中心的な役割を担っている (Armstrong & Hille, 1998)。カリウムチャンネルはそのアミノ酸配列および生物物理学的特性に基づき、遺伝子ファミリー群に分類されている (命名法については Gutman et al., 2003 を参照)。

## 【 0 0 0 3 】

カリウムチャンネルを調節する化合物は、自己免疫疾患、炎症性疾患、心血管疾患、神経疾患、聴覚疾患、腎疾患および代謝介在疾患などの各種の疾患領域において複数の治療用途を有している (Shieh et al., 2000; Ford et al., 2002; Xie et al., 2004; Cahalan et al., 1997)。カリウムチャンネル  $K_v 1.3$  は、ニューロン、血球、破骨細胞、マクロファージ、上皮、並びに T リンパ球および B リンパ球などの多くの組織に見られる。さらに、 $K_v 1.3$  を阻害することで、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、肥満、糖尿病および炎症性腸疾患などの多くの自己免疫疾患に関与している T 細胞の機能が調節されることが明らかになっている (Beeton et al., 2006)。

## 【 0 0 0 4 】

自己免疫疾患のための  $K_v 1.3$  チャンネルブロッカー

乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、IBD などの種々の自己免疫疾患の発症における自己反応性後期メモリー T 細胞の役割は十分に確立されている。TEM 細胞の活性化によって  $K_v 1.3$  チャンネルの発現が相当程度アップレギュレートされ、その結果、 $K_v 1.3$  が細胞からのカリウム流出の主要な経路となる。よって、 $K_v 1.3$  を選択的にブロックすると細胞膜の脱分極および  $Ca^{2+}$  流入が引き起こされ、サイトカイン産生並びに細胞増殖および細胞機能の阻害がもたらされる。このように、 $K_v 1.3$  は自己免疫疾患の制御のための非常に興味深い新規な治療標的である。

## 【 0 0 0 5 】

## T 細胞および自己免疫

T 細胞は、細胞介在性免疫において中心的な役割を担っているリンパ球である。T 細胞の主要な形態の 1 つはヘルパー T 細胞 ( $T_H$ ) であり、この  $T_H$  は  $CD4^+$  細胞としても知られ、自己免疫疾患の進行に重要な役割を果たしている。サイトカインであるインターロイキン 2 ( $IL-2$ ) の産生を介して、 $CD4^+$  T 細胞は、細胞傷害性 T 細胞 ( $CD8^+$ ) として知られる T 細胞の第 2 の主要なタイプを生み出すことができる。ナイーブ (不活性) な  $CD4^+$  T 細胞および  $CD8^+$  T 細胞は両方のタンパク質 ( $CCR7^+CD45RA^+$ ) を発現し、リンパ節へ進入するための鍵としてケモカイン受容体  $CCR7$  を用いる。リンパ節内部において、ナイーブ T 細胞は抗原と接触し、活性化プロセスを通じて、サイトカイン類を産生し増殖する「エフェクター」T 細胞へと変化する。次の免疫応答が減弱すると、ほとんどのナイーブエフェクターは死滅するが、いくつかは長寿命のセントラルメモリー細胞 ( $T_{CM}$ ) へと分化する。 $T_{CM}$  細胞はナイーブ細胞と同様にリンパ節へ向かうのに  $CCR7$  を用い、そこで自身の同種抗原と遭遇する。抗原刺激によって  $T_{CM}$  細胞は、サイトカイン類を産生し増殖する「 $T_{CM}$  エフェクター」へと変化する。 $T_C$

10

20

30

40

50

Mエフェクターもまたナイーブエフェクターと同じ運命を辿り、その大多数は免疫応答が弱まった後に死滅し、さらなる抗原との接触のために長寿命の生存細胞をいくらか残すこととなる。抗原と繰り返し接触すると（自己免疫疾患または慢性感染で起こりうる）、 $T_{CM}$ 細胞は、短寿命の、CCR7およびCD45RAを発現していない「エフェクターメモリーT細胞」（ $T_{EM}$ ）へと分化し、抗原誘導活性化のためにリンパ節へ向かう必要がなくなる。CD8+ $T_{EM}$ 細胞の一部はCD45RAを再獲得してCCR7-CD45RA+ $T_{EMRA}$ 細胞となる。活性化によって、CD4+およびCD8+の双方の $T_{EM}$ 細胞は $T_{EM}$ エフェクターへと変化し、これが炎症部位へと迅速に移動して大量の炎症性サイトカイン類、インターフェロン-（IFN-）および腫瘍壊死因子（TNF）を産生する。また、CD8+ $T_{EM}$ エフェクターは大量のパーフォリンを有しており、よ

10

## 【0006】

T細胞および自己免疫疾患におけるKv1.3の機能的役割

ヒトT細胞は2つの $K^+$ チャネル（Kv1.3およびIKCa1）を発現しており、これによって遺伝子転写、増殖およびサイトカイン分泌に必要な細胞質 $Ca^{2+}$ レベルの持続的な上昇に必要なバランスのとれたカチオンの流出がもたらされる（Panyi et al, 2004, Chandy et al, 2004）。このKv1.3チャネルおよびIKCa1（KCa3.1としても知られている）チャネルは膜電位を調節しており、Tリンパ球における $Ca^{2+}$ シグナル伝達を促進する。Kv1.3は膜の脱分極に反応して開き、静止膜電位を維持する（初期段階）。これに対し、IKCa1は細胞質 $Ca^{2+}$ の増加に反応して開き、膜電位を過分極させる（Beeton et al, 2001）。 $K^+$ チャネルを選択的に封鎖すると膜の脱分極が起こり、これによって $Ca^{2+}$ の流入が阻害されてサイトカインの産生および細胞増殖が停止する。チャネルブロッカー毒素を用いた初期のインビトロでの研究によってKv1.3チャネルがT細胞活性化後のサイトカインIL-2の合成（遺伝子の活性化）および分泌に不可欠であることが明らかに示され（Price et al, 1989）、免疫不全における当該チャネルの阻害剤の潜在的な治療上の利用に理論的根拠が与えられている。自己免疫疾患の病態における自己反応性T細胞の役割は、動物モデルで明らかに示されている。他のいくつかの自己免疫疾患において疾患特異的な自己反応性T細胞がメモリー表現型を示すことも報告されている。自己反応性 $T_{EM}$ 細胞も乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、IBD、白斑、ブドウ膜炎、天疱瘡、炎症性筋疾患、橋本病および強皮症に

20

30

## 【0007】

Koo et al, 1999によれば、Kv1.3ブロッカーであるマルガトキシン（MgTX）がインビボでの遅延型過敏症（DTH）の応答を効果的に抑制することが観察された。また、MgTXは感作されていない動物での初期の抗体応答を阻害する（二次的な抗体応答はMgTXの影響を受けない）ことも示されている。これらの最近の結果は、休止Tリンパ球ではKv1.3チャネルが支配的でその機能を調節しているのに対し、IKCa1チャネルは活性化前のTリンパ球においてより重要であるとの考え方にも合致している。コレオリド（Correolide）（Koo et al, 1999）およびPAP-1（Schmitz et al, 2005）はKv1.3チャネルをブロックする新規な免疫抑制剤であり、DTHモデルにおいても有効である。DTH応答に関与する細胞構成成分は自己免疫疾患および同種移植片拒絶反応においてみられるものと類似していることから、上記の結果は新規な免疫抑制剤としてのKv1.3チャネルブロッカーの開発に非常に有望である。

40

## 【0008】

50

「薬剤ターゲットとしての電位依存性イオンチャネル (Voltage Gated Ion Channels as Drug Targets)」において Triggler et al. により記載されているように、1980年代の初めに多くの化合物が  $\mu\text{M} \sim \text{mM}$  の濃度で  $K_v 1.3$  チャネルをブロックすることが報告された。これらの化合物としては、4-アミノピリジンおよびテトラメチルアンモニウムなどの古典的な  $K_v$  チャネル阻害剤、並びに、カルシウム活性化カリウムチャネルブロッカーであるキニンおよびセテイジル (ceteidil)、フェノチアジン抗精神病薬であるクロルプロマジンおよびトリフルオロペラジン、古典的なカルシウムチャネル阻害剤であるベラパミル、ジルチアゼム、ニフェジピンおよびニトレンジピン、並びにブロッカーであるプロプラノロールなどの他の非特異的な化合物が挙げられる。

#### 【0009】

1980年代にはまた、サソリ、ヘビおよび他の海洋生物から抽出された天然産物が  $K_v 1.3$  チャネルの強力な阻害剤であることが見出されたが、これらは主に、複数のスルフィド結合によって安定化された短ペプチド (< 70 残基) であった。これらの強力な阻害剤のうち最初のもはサソリ (*Leiurus quinquestriatus hebraeus*) の毒から単離され、カリブドトキシシン (C h T X) と名付けられた (Sands et al., 1989) が、他のサソリ毒のスクリーニングによってより強力な  $K_v 1.3$  阻害毒が同定され、これらの毒としてはマルガトキシシン (M g T X) (Garcia et al., 1993)、アジトキシシン-2 (Garcia et al., 1994)、ホンゴトキシシン (Koshchak et al., 1998)、ダイオウサソリ毒2 (pandinus imperator toxin 2) (P i 2) (Peter et al., 2001) およびオーソキラス スクロビキユローサス (*Orthochirus scrobiculosus*) (O S K 1) (Mouhat et al., 2005) などが挙げられる。O S K 1 (最も近縁の関連チャネルに対して300倍選択的である) を除き、サソリ毒はいずれも  $K_v 1.3$  に対して選択的ではない。

#### 【0010】

これまでで最も強力な選択的な  $K_v 1.3$  ブロッカーの1つは、イソギンチャクから抽出された、スティコダクチラ ヘリアンサス (*stichodactyla helianthus*) 毒 (S h k) である (Pennington et al., 1996) が、これに関しては  $K_v 1.3$  の封鎖を介した自己免疫疾患の治療について報告されている (US 6,077,680)。S h k および、選択性プロファイルが改善されたその合成誘導体である S h k - D a p 2 は  $p\text{M}$  で活性を示す (Pennington et al., 1998) が、これらのペプチドはさらなる開発に対して好ましくない特性を有していることが判明した。

#### 【0011】

近年ではより新規で選択的な小分子である  $K_v 1.3$  チャネルブロッカーが自己免疫疾患の管理のために報告されている。これらの分子としては、イミノジヒドロキノリン類である W I N 1 7 3 1 7 3 および C P 3 3 9 8 1 8 (Nguyen et al., 1996)、ベンズヒドリルピペリジンである U K - 7 8 , 2 8 2 (Hanson et al., 1999)、コレオリド (Felix et al., 1999)、シクロヘキシル置換ベンズアミドである P A C (US-06194458, WO0025774)、スルファミドベンズアミドインダン (US-06083986)、ケリノン (Baeil et al., 2004)、ジクロロプレニルピラゾロピリミジン (WO-00140231) およびソラレン類 (Wulff et al., 1998., Vennekamp et al., 2004, Schmitz et al., 2005) が挙げられる。

#### 【0012】

置換アリアルスルホンアミド類が、さまざまな治療分野への介入のために有用な配位子であることが広く報告されており、その治療分野は、2型糖尿病などの疾患における高血糖の治療および予防のための11-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ タイプ1の阻害剤 (WO2004065351) から、有効な抗癌剤としての有糸分裂キネシン類の阻害剤 (WO2007056078)、動脈および静脈の血栓閉塞性疾患、炎症、癌および神経変性疾患の治療に有用である、因子 X a の阻害剤 (WO96/40100)、アルツハイマー病および - アミロイドの産生に起因する関連疾患を治療および予防するための有効な手段としての B A C E 阻害剤 (WO2005/030709) にまで至っている。置換アリアルスルホンアミド類は、肝臓 X 受容体 (L X R) の活性に関連した疾患の治療または予防に有用な L X R 調節剤 (WO2003082205) として、およびウイルス性疾患の治療または予防、特にC型肝炎の治療に有用であ

10

20

30

40

50

る L X R 調節剤 (W02007/110171) として特許請求もされている。

【 0 0 1 3 】

置換二環式第 3 級アリールスルホンアミド類は、特に、糖尿病などの代謝異常を予防するための、タンパク質ホスファターゼ 1 ( P P 1 ) が関与するグリコーゲンの阻害剤 (W02008113760); 緑内障、慢性疼痛、片頭痛、心臓障害や精神障害の治療のための、アルファ 2 C アドレナリン受容体の阻害剤 (W02007024944); 尿路疾患から疼痛、心疾患から悪性腫瘍と糖尿病といった細胞増殖性および代謝の異常までに至るさまざまな症状の治療のための、K v チャネルおよび K v ベータサブユニットの相互作用の阻害を介した K v 1 電位依存性カリウムチャネルの阻害剤 (W02008038053); 並びに、深部静脈血栓症の治療および脳卒中のような症状における閉塞の予防についての潜在的な用途を備えた抗血栓剤 (US63000 10 342) として有用であることが報告されている。

【 0 0 1 4 】

この度、驚くべきことに、後述する一般式 ( I ) の化合物がカリウムチャネルの阻害剤として機能することが見出された。これらの化合物は、カリウムチャネル K v 1 . 3 を阻害し、カリウムチャネル K v 1 . 3 の阻害に関連した疾患を治療するのに特に有用である。本発明は K v 1 . 3 介在性の疾患の治療に限られず、上記化合物は K v 1 . 5 カリウムチャネルの阻害を伴う疾患治療 (例えば、心房細動の治療) にも有用である (Marban, 200 2, Brendel and Peukert, 2002)。

【 発明の概要 】

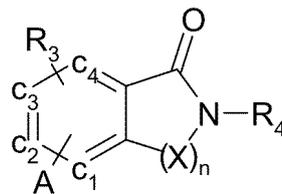
【 0 0 1 5 】

< 本発明の説明 >

すなわち、一形態において、本発明は式 ( I ) の化合物もしくはその塩またはこれらの製薬上許容されうる誘導体を提供する：

【 0 0 1 6 】

【 化 1 】



(I)

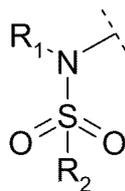
【 0 0 1 7 】

式中、

A は、一般式 ( I I ) で表される化学部分を表し；

【 0 0 1 8 】

【 化 2 】



(II)

【 0 0 1 9 】

式中、

X は、C H 2、C ( = O )、C H ( R 5 )、C ( R 5 ) ( R 6 ) または C ( R 5 ) ( R 6 ) C H 2 からなる群より選択され、

R 1 は、置換されていてもよいアリールアルキル、および置換されていてもよいヘテロ 50

アリーールアルキルからなる群より選択され、

$R_2$  は、置換されていてもよいアリーールもしくは置換されていてもよいヘテロアリーールまたは  $NR_7R_8$  からなる群から選択され、

$R_3$  は、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アリーールオキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニルまたはニトリルからなる群から選択され、

$R_4$  は、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアリーール、置換されていてもよいアリーールアルキル、および置換されていてもよいヘテロアリーールからなる群から選択され、

$R_5$  および  $R_6$  は、それぞれ置換されていてもよいアルキルであり、

$R_7$  および  $R_8$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリーールアルキル、置換されていてもよいアリーール、または置換されていてもよいヘテロアリーールを表し、

$n$  は、1または2である；

ただし、 $X$  が  $C(R_5)(R_6)CH_2$  であるとき、 $n$  は1である。

【0020】

本明細書で用いる場合、特記しない限り、以下の定義が適用されるものとする。

【0021】

「置換されていてもよい」との語は、ある基が、同一であるかまたは異なる1または2以上の置換基によって置換されていてもよいことを意味する。そうでないと特記しない限り、これらの置換基は、アルキル、シクロアルキル、 $-O-C$  (ハロゲン) $_3$  (好ましくは、 $-OCF_3$ )、ピアリール、炭素環アリーール、ヘテロ脂環、ヘテロアリーール、アシル、アミジノ、アミド、アミノ、アルコキシアミノ、カルバモイル、カルボキシ、シアノ、エーテル、ヒドロキシル、イミノ、ハロゲン、ニトロ、スルファモイル、スルホニル、スルフィニル、スルフェニル、スルホンアミドまたはウレアから選択される。

【0022】

本明細書で用いられる場合、「アルキル基」との語は通常、 $C_{1-4}$  のアルキル基またはアルキル部分 (例えば、メチル、エチル、 $n$ -プロピル、 $i$ -プロピル、ブチル、 $i$ -ブチルおよび  $t$ -ブチル) などの、直鎖または分枝鎖のアルキル基または1~6個の炭素原子 (好ましくは、2、3、4または5個の炭素原子) を含有する部分である。アルキル基またはアルキル部分は、非置換であってもよいし、任意の位置で置換されていてもよい。通常、アルキル基またはアルキル部分は、非置換であるか、または1、2もしくは3個の置換基を有している。適当な置換基としては、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アミド、アルキルアミド、ジアルキルアミド、アルカノイル、アルコキシ、スルホンアミド、ニトロ、アリーールおよびヘテロアリーールが挙げられる。アルキル部分はまた、「不飽和アルキル」部分であってもよく、これはアルキル部分が少なくとも1つのアルケンまたはアルキン部分を含有することを意味する。「アルケン」部分とは、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素二重結合からなる基を意味する。「アルキン」部分とは、少なくとも2つの炭素原子および少なくとも1つの炭素-炭素三重結合からなる基を意味する。

【0023】

本明細書で用いられる場合、「シクロアルキル」との語は、3~11個の炭素原子 (すなわち、3、4、5、6、7、8、9、10または11個の炭素原子) からなる単環または二環の環または環系を意味する。当該環系は「飽和環」であってもよく、これはその環がアルケンまたはアルキン部分を含有しないことを意味する。シクロアルキル基はまた、「不飽和環」であってもよく、これは当該環系が少なくとも1つのアルケンまたはアルキン部分を含有し、かつ、当該環系が芳香族ではないことを意味する。上記シクロアルキル

10

20

30

40

50

基は、本明細書で定義されるように、置換または非置換でありうる。上述した置換基に加えて、1または2以上の環炭素原子はまた、二重結合を介してNH、SおよびOから選択される基に結合してもよい。上記シクロアルキルの置換基は、追加の置換基がアルキルである場合を除き、C<sub>1-6</sub>アルキル基などの連結基を介して結合してもよい。連結基中のアルキル基の1または2以上の水素は、ヒドロキシ、ハロゲン、シアノ、アミノ、チオール、C<sub>1-6</sub>アルコキシ、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ、C<sub>1-6</sub>アルキルアミノおよびC<sub>1-6</sub>ジアルキルアミノからなる群から選択される部分により置換されうる。

【0024】

本明細書で用いられる場合、「アリール基」との語は通常、フェニルまたはナフチルなどのC<sub>6-10</sub>アリール基である。好ましいアリール基は、フェニルである。アリール基は、非置換であるか、または任意の位置で置換されうる。通常、アリール基は、1、2、3または4つの置換基を有する。適当な置換基としては、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトロ、トリフルオロメチル、アルキル、アルキルチオ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイル、アミド、N-アルキルアミド、NN-ジアルキルアミノ、スルホンアミド、アリールおよびヘテロアリールが挙げられる。

【0025】

「炭素環式」との語は、1または2以上の共有結合で閉じた環構造を含有し、かつ、当該環の骨格を形成する原子がすべて炭素原子である化合物を意味する。よってこの語により、炭素環式はヘテロ環と区別される。炭素環式基には、非芳香族の炭素環である「シクロアルキル基」と、芳香族の炭素環である「炭素環アリール」基との双方が含まれる。当該炭素環基は、本明細書で定義されるように、置換されていてもよい。

【0026】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロ環」または「ヘテロシクロ」との語は、N、SおよびOから選択される1または2以上のヘテロ原子を含む、単環または二環の環または環系を意味する。当該環または環系は、ヘテロ原子に加えて、1~6個の炭素原子を含む。ヘテロ環基との語は、非芳香族のヘテロ環を意味する「ヘテロ脂環式」基と、芳香族のヘテロ環を意味する「ヘテロアリール」基との双方を含む。当該ヘテロ環部分は、非置換であってもよいし、本明細書で定義されるように置換されたものであってもよく、置換基は、互いに隣接するように位置するときには結合してシクロアルキルまたはヘテロ脂環式の環系（例えば、メチレンジオキシまたはジフルオロメチレンジオキシ）を形成してもよい。

【0027】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリール」との語は、N、SおよびOから選択される1または2以上のヘテロ原子を含む、単環または二環の環または環系を意味する。当該環または環系は、ヘテロ原子に加えて、1~13個の炭素原子を含み、かつ、ヘテロ原子を含む少なくとも1つの芳香環を含有する。当該ヘテロアリール基はまた、窒素または硫黄が存在する場合には、窒素および硫黄の酸化物をも含む。単環のヘテロアリール基の例としては、以下に限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、イソキサゾリル、イソチアゾリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、およびトリアジニルが挙げられる。二環のヘテロ環の例としては、以下に限定されないが、インドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、インダゾリル、イソキノリニル、キノリニル、キノキサリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ベンゾトリアゾニルなどが挙げられる。三環のヘテロ環の例としては、以下に限定されないが、チアントレニル、キサントニル、フェノキサチニル、カルバゾリル、カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、ペリミジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、およびフェノキサジニルが挙げられる。当該ヘテロア

リール基は、非置換であってもよいし、本明細書で定義されるように置換されていてもよい。置換基は、互いに隣接するように位置するときには結合してシクロアルキルまたはヘテロ脂環式の環（例えば、メチレンジオキシおよびジフルオロメチレンジオキシ）を形成してもよい。上記ヘテロアリーの置換基は、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合しうる。

## 【0028】

本明細書で用いられる場合、「アリールアルキル」との語は、アリール - C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル - アリーの式の化学部分を意味し、これらの語は本明細書で定義されている。

## 【0029】

本明細書で用いられる場合、「ヘテロアリールアルキル」との語は、ヘテロアリール - C<sub>1-6</sub>アルキルまたはC<sub>1-6</sub>アルキル - ヘテロアリーの式の化学部分を意味し、これらの語は本明細書で定義されている。

## 【0030】

本明細書で用いられる場合、「アシル」との語は、(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>C(=O)R<sub>z</sub>（ここで、yは1～6である）の式の化学部分を意味する。

## 【0031】

「アミジノ」との語は、(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>C(=NH)NR<sub>z</sub>R'<sub>z</sub>（ここで、yは1～6である）の式を有する化学部分を意味する。

## 【0032】

「アミド」との語は、-C(=O)NR<sub>z</sub>R'<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する「C-アミド」基と、-NR<sub>z</sub>C(=O)R'<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する「N-アミド」基との双方を意味する。

## 【0033】

「アミン」または「アミノ」との語は、式-NR<sub>z</sub>R'<sub>z</sub>の化学部分を意味する。アミンの定義にはそのN-オキシドも含まれるものと理解される。

## 【0034】

「シアノ」基とは、式-CNの化学部分を意味する。

## 【0035】

本明細書で用いられる場合、「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」との語は、式-OHの化学部分を意味する。

## 【0036】

「ハロゲン」または「ハロ」との語は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素からなる群から選択される原子を意味する。

## 【0037】

本明細書で用いられる場合、「アルカノイル」との語は、-C(=O)R<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する。

## 【0038】

「スルホン」または「スルホニル」との語は、-S(=O)<sub>2</sub>R<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する。

## 【0039】

「スルフィニル」との語は、-S(=O)R<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する。

## 【0040】

「スルフェニル」との語は、-SR<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する。

## 【0041】

「スルファモイル」基は、-NR<sub>z</sub>-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>z</sub>R'<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する。

## 【0042】

「スルホンアミド」との語は、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sub>z</sub>R'<sub>z</sub>の式を有する化学部分を意味する「S-スルホンアミド」基と、-N-S(=O)<sub>2</sub>R'<sub>z</sub>の式を有する化学部分を

10

20

30

40

50

意味する「N - スルホンアミド」基との双方を意味する。

【0043】

「チオカルボニル」との語は、 $(CH_2)_y C(=S)R_z$  (ここで、 $y$  は 1 ~ 6 (すなわち、1、2、3、4、5 または 6) である) の式を有する化学部分を意味する。

【0044】

本明細書で用いられる場合、「チオ」または「チオール」との語は、式 - SH の化学部分を意味する。

【0045】

「チオアミド」との語は、 $(CH_2)_y C(=S)NR_z R'_z$  の式を有する化学部分を意味する「C - チオアミド」と、 $(CH_2)_y NR_z C(=S)R'_z$  の式を有する化学部分を意味する「N - チオアミド」との双方を意味する (ここで、 $y$  は 1 ~ 6 である)。

10

【0046】

「ウレア」基とは、式 -  $NR_z C(=O)NR_z R'_z$  の化学部分を意味する。

【0047】

$R_z$  および  $R'_z$  は、それぞれ独立して、水素、 $C_{1-6}$  アルキル、シクロアルキル、 $C_{1-6}$  アルコキシ、アリール -  $C_{1-6}$  アルキル、アリールおよびヘテロアリールからなる群から選択される。

【0048】

好ましい実施形態において； $X$  は  $CH_2$ 、 $C(=O)$  または  $C(R_5)(R_6)CH_2$  である。

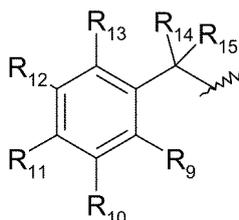
20

【0049】

化学部分 A は、式 (I) の化合物の  $C_1$ 、 $C_2$  または  $C_3$  に化学結合を介して結合している。好ましくは、 $R_1$  が、式 (III) の化学部分である。

【0050】

【化3】



(III)

30

【0051】

式中、

$R_9$ 、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$ 、 $R_{12}$  および  $R_{13}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、ニトリル、置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキル、または置換されていてもよいアルコキシを表す；

40

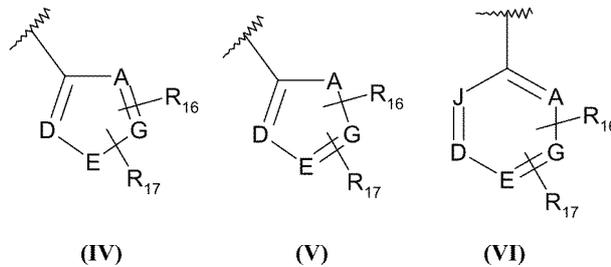
$R_{14}$  および  $R_{15}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ヒドロキシル、および置換されていてもよい  $C_{1-3}$  アルキルを表す。好ましくは、 $R_{10}$ 、 $R_{11}$  および  $R_{12}$  は、同一であるかまたは異なり、それぞれ H、Cl、F、または  $CH_3$  を表す。

【0052】

$R_2$  は、式 (IV)、式 (V) または式 (VI) から選択される。

【0053】

## 【化4】



## 【0054】

式中、

A、D、E、GおよびJは、同一であるかまたは異なり、それぞれCまたはNを表す(ただし、それぞれの場合においてA、D、E、GまたはJの少なくとも1つはNである)

;

R<sub>2</sub>が式(IV)の化合物から選択されるとき、EはさらにOまたはSであってもよい

;

R<sub>2</sub>が式(V)の化合物から選択されるとき、AはさらにOまたはSであってもよい

式(IV)、式(V)および式(VI)の好ましい部分は、イミダゾール、ピラゾール、ピロール、オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、およびトリアジンである。より好ましくは、R<sub>2</sub>は、イミダゾール、ピラゾール、またはピリジンである。

## 【0055】

R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、ニトリル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキル、置換されていてもよいアリールアルキル、置換されていてもよいアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールを表すか、あるいは、一

緒になって置換されていてもよい飽和または部分飽和の5~7員のヘテロ環または炭素環を形成する。

## 【0056】

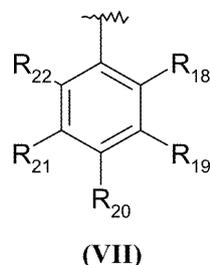
好ましくは、R<sub>16</sub>およびR<sub>17</sub>はアルキルであり、より好ましくはCH<sub>3</sub>である。

## 【0057】

あるいは、R<sub>2</sub>は式(VII)の化合物から選択される。

## 【0058】

## 【化5】



## 【0059】

式中、

R<sub>18</sub>、R<sub>19</sub>、R<sub>20</sub>、R<sub>21</sub>およびR<sub>22</sub>は、同一であるかまたは異なり、それぞれ水素、ハロゲン、ヒドロキシル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアシル、ニトリル、置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキルを表し、R<sub>18</sub>およびR<sub>19</sub>、またはR<sub>19</sub>およびR<sub>20</sub>、またはR<sub>20</sub>およびR<sub>21</sub>、またはR<sub>21</sub>およびR<sub>22</sub>の対のいずれかが、一緒になって置換されていてもよい飽和または部分飽和の5~7員のヘテロ環または炭素環を形成してもよい。

## 【0060】

10

20

30

40

50

式(VII)の好ましい部分としては、フェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、シアノフェニル、アミノフェニル、アセトアミドフェニル、テトラヒドロベンゾフラン、ベンゾピラン、ジヒドロベンゾジオキシン、ベンズオキサジノン、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾジオキソール、インドリン、インドール、インダゾール、およびベンゾモルホリンが挙げられる。より好ましい(VII)は、フェニル、フルオロフェニル、シアノフェニル、テトラヒドロベンゾフラン、ベンゾピラン、ジヒドロベンゾジオキシン、ベンズオキサジノン、ベンゾオキサジアゾール、ベンゾジオキソール、インドリン、およびベンゾモルホリンから選択される。

## 【0061】

R<sub>3</sub>は、H、FまたはCH<sub>3</sub>であると好ましく、R<sub>3</sub>がHであるとより好ましい。

10

## 【0062】

R<sub>4</sub>は、好ましくは、水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアシル、置換されていてもよいアリールアルキル、および置換されていてもよいヘテロアリールからなる群から選択される。好ましい例としては、水素、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルおよび2-ヒドロキシエチルが挙げられる。

## 【0063】

R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>は、置換されていてもよいアルキルである。より好ましくは、R<sub>5</sub>およびR<sub>6</sub>はCH<sub>3</sub>である。

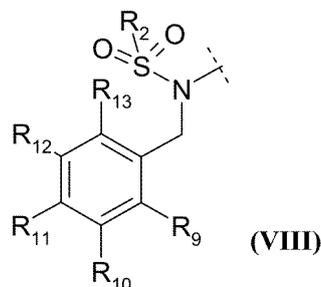
## 【0064】

より好ましい化合物はAが式(VIII)によって表されるものである；

20

## 【0065】

## 【化6】



30

## 【0066】

式中、

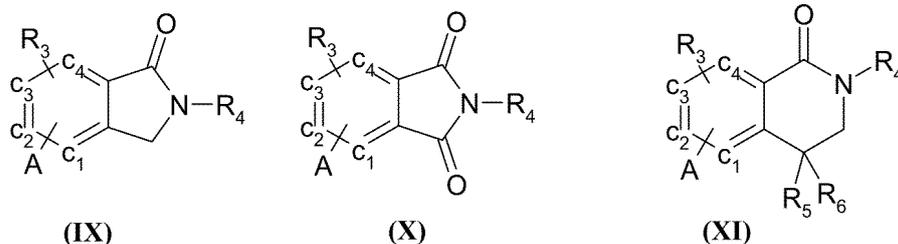
R<sub>2</sub>は式(III)、式(IV)、式(V)または式(VI)の化合物から選択され、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>およびR<sub>13</sub>は上記で定義された通りである。

## 【0067】

最も好ましい化合物は、主要構造が式(IX)、式(X)、式(XI)によって表される式(I)の化合物から選択されるものである。

## 【0068】

## 【化7】



40

## 【0069】

式中、

Aは式(VIII)の化学部分であり、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は上記で定義された通りである

50

。

## 【0070】

本発明の特に好ましい化合物としては：

- 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ] - アミド 10
- 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - N - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - メチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド 20
- 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - [ 2 - ( 2 - ヒドロキシ - エチル ) - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ] - アミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - n - ( 2 - エチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 N - ( 4 - クロロ - ベンジル ) - 3 - シアノ - N - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - ベンゼンスルホンアミド  
 ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 3 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド 30
- ピリジン - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - イソプロピル - 1 , 3 - ジオキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 - H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド
- 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド 40  
 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 ベンジル ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド  
 ミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 4 - イル ) - アミド  
 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル ) - アミド 50

1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸ベンジル - ( 2 - エチル - 1 - オキシ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド  
が挙げられる。

【 0 0 7 1 】

本明細書で用いられる場合、製薬上許容されうる塩は、製薬上許容されうる酸または塩基を有する塩である。製薬上許容されうる酸には、塩酸、硫酸、リン酸、ニリン酸、臭化水素酸または硝酸などの無機酸、および、クエン酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、コハク酸、酒石酸、安息香酸、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸または p - トルエンスルホン酸などの有機酸が含まれる。製薬上許容されうる塩基には、アルカリ金属（例えば、ナトリウムまたはカリウム）およびアルカリ土類金属（例えば、カルシウムまたはマグネシウム）の水酸化物、並びに、アルキルアミン類、アリールアルキルアミン類またはヘテロ環状アミン類などの有機塩基が含まれる。

10

【 0 0 7 2 】

本発明の化合物は、1または2以上の不斉中心を含みうる。疑いを避けるため、本明細書に記載の化学構造は、表記された化合物のすべての立体異性体（ラセミ混合物および非ラセミ混合物、並びに純粋なエナンチオマーおよび/またはジアステレオマー）を含むものとする。

【 0 0 7 3 】

本明細書に記載の通り、本発明の化合物は種々の症状の治療に有用である。よって、第2の形態として、本発明は、医薬として用いるための、本明細書で定義される式（I）の化合物を提供する。好ましくは、当該化合物は、免疫学的障害（乾癬、関節リウマチおよび多発性硬化症など）などの、カリウムチャンネルの阻害を必要とする症状の予防または治療に用いられる。

20

【 0 0 7 4 】

さらに他の形態として、本発明は、本明細書で定義される式（I）の化合物の少なくとも1つ、および、1または2以上の賦形剤、担体または希釈剤を含む医薬製剤を提供する。

【 0 0 7 5 】

本発明の組成物は、各活性成分の単回ごとの所定量を含有する単回用量の形態で提供されうる。かような単位は、化合物の5 ~ 100 mg / 日（好ましくは、5 ~ 15 mg / 日、10 ~ 30 mg / 日、25 ~ 50 mg / 日、40 ~ 80 mg / 日、または60 ~ 100 mg / 日のいずれか）を提供するように適用されうる。式Iの化合物については、100 ~ 1000 mg / 日（好ましくは、100 ~ 400 mg / 日、300 ~ 600 mg / 日、または500 ~ 1000 mg / 日のいずれか）の範囲の用量が提供される。かような用量は、単回の用量で、または、任意の回数用量として提供されうる。最終的な用量は、治療される症状、投与経路、並びに患者の年齢、体重および症状に依存すると思われ、医師の裁量に委ねられるであろう。

30

【 0 0 7 6 】

本発明の組成物は、任意の投与経路（例えば、経口（口腔内もしくは舌下など）、直腸、鼻、局所（口腔内、舌下もしくは経皮など）、腔、または非経口（皮下、筋肉内、静脈内または皮内など）の経路）による投与に適合しうる。かような製剤は、薬学の技術分野において公知の任意の手法により、例えば、活性成分を担体または賦形剤と組み合わせることにより、調製されうる。

40

【 0 0 7 7 】

経口投与に適した医薬製剤は、カプセルもしくは錠剤；粉末もしくは顆粒；水性液体もしくは非水性液体中の溶液もしくは懸濁液；食用のフォームもしくはホイップ；または、水中油型の液状乳剤もしくは油中水型の液状乳剤といった個別の単位として提供されうる。

【 0 0 7 8 】

50

経皮投与に適した医薬製剤は、所定の期間にわたって、受容者の表皮に直接接触したままとされることを予定された個別のパッチとして提供されうる。例えば、活性成分はPharmaceutical Research, 3(6), 318(1986)に一般的に記載されたイオントフォレシスによって当該パッチから送達されうる。

【 0 0 7 9 】

局所投与に適した医薬製剤は、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾルまたはオイルとして製剤化されうる。

【 0 0 8 0 】

眼または他の外部組織（例えば、口および皮膚）へ投与するためには、製剤は好ましくは局所の軟膏またはクリームとして塗布される。軟膏として製剤化される場合には、活性成分はパラフィン性または水混和性の軟膏基材とともに用いられうる。あるいは、活性成分は水中油型のクリーム基材または油中水型の基材を用いてクリーム中に製剤化されてもよい。

10

【 0 0 8 1 】

眼への局所投与に適した医薬製剤としては点眼剤が挙げられ、この場合に活性成分は、適当な担体、特に水性溶媒中に溶解または懸濁される。

【 0 0 8 2 】

口中への局所投与に適した医薬製剤としては、ドロップ、トローチ、および洗口剤が挙げられる。

【 0 0 8 3 】

直腸投与に適した医薬製剤は、坐剤または浣腸剤として提供されうる。

20

【 0 0 8 4 】

担体が固体である場合の鼻投与に適した医薬製剤としては、嗅ぐようにして服用される（すなわち、鼻に近づけて保持された粗粉末の容器からの鼻道を通した迅速な吸入による）、例えば20～500ミクロンの粒子径を有する粗粉末が挙げられる。経鼻スプレーまたは経鼻ドロップとして投与するための、担体が液体である場合の適当な剤形としては、活性成分の水性または油性の溶液が挙げられる。

【 0 0 8 5 】

吸入による投与に適した医薬製剤としては、種々のタイプの定量加圧式エアロゾル、ネブライザーまたは吸入器を用いることで生成しうる微粒子の粉末または霧が挙げられる。

30

【 0 0 8 6 】

経膣投与に適した医薬製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームまたはスプレーの製剤として提供されうる。

【 0 0 8 7 】

非経口投与に適した医薬製剤としては、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤および、製剤を予定された受容者の血液と等張にする溶質を含有してもよい水性または非水性の滅菌注射液；並びに、懸濁化剤および増粘剤を含有してもよい水性または非水性の滅菌懸濁液が挙げられる。上記製剤は、単回用量または複数回用量の容器（例えば、密封されたアンプルおよびバイアル）中で提供されることができ、滅菌された液状の担体（例えば、注射用水）を使用直前に添加するのみでよい凍結乾燥条件下で貯蔵されうる。即席注射用の溶液および懸濁液は、滅菌された粉末、顆粒および錠剤から調製されうる。

40

【 0 0 8 8 】

好ましい単回用量製剤は、活性成分の1日量または本明細書において上述したそれ未満の量を含むもの、あるいはその適当な画分である。

【 0 0 8 9 】

特に上述した成分の他にも、製剤は、当該製剤のタイプに関する技術分野において従来用いられている他の剤をも含むものとして理解されるべきである。例えば、経口投与に適した製剤は着香剤を含みうる。

【 0 0 9 0 】

本発明の組成物は、カリウムチャネルの阻害を必要とする症状の治療に（例えば、免疫

50

学的障害の治療に)用いられうる。よって、さらに他の形態として、本発明は、以下のものを提供する：

( i ) 本発明の化合物または医薬組成物の少なくとも1つの有効量を患者に投与することを含む、カリウムチャネルの障害を必要とする障害(例えば、免疫学的障害)を治療または予防する方法。

および

( i i ) カリウムチャネルの障害に用いるための医薬の製造における本発明の化合物の使用。

【 0 0 9 1 】

特に、上記医薬は、乾癬、関節リウマチ、多発性硬化症、他の免疫学的障害である および不整脈の治療または予防に用いられる。

10

【 0 0 9 2 】

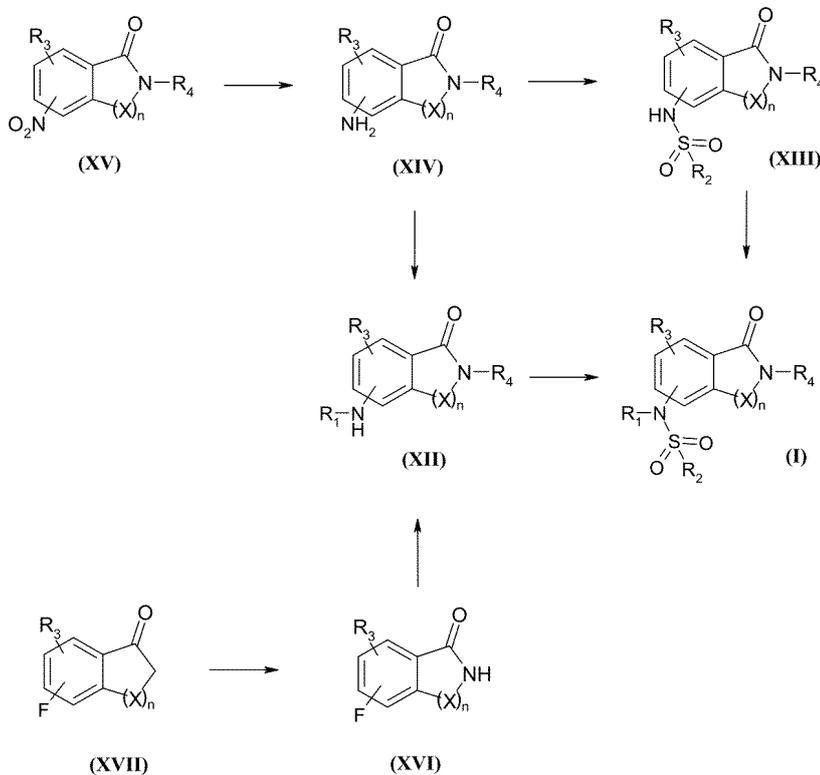
< 方法 >

式( I )の化合物は、公知の経路(例えば、以下のスキーム 1 ~ 4 に示すもの)により調製されうる。

【 0 0 9 3 】

【 化 8 】

スキーム1



20

30

40

【 0 0 9 4 】

式( I )の化合物(ここで、 $R_4$  はH、アルキルまたは置換されていてもよいアルキルであり、 $X$  はC=Oまたは $CH_2$ または $C(R_5)(R_6)CH_2$ であり、並びに $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、および $n$ は上記で定義されたものである)は、式(XIII)のスルホンアミド(ここで、 $X$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $n$ は上記で定義されたものである)から、例えば炭酸セシウムのような塩基およびテトラヒドロフラン、アセトニトリルまたはジクロロメタンのような溶媒の存在下、室温から還流温度までの温度範囲で、式 $R_1 - Y$ (ここで、 $R_1$ は上記で定義されたものであり、 $Y$ はClまたはBrである)で示される求電子試薬との反応といった常法を用いて、スキーム1に示されるように調製されうる。また、 $X$ 、 $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ および $n$ が上記で定義された式( I )の化合物は、 $X$ 、 $R_1$ 、 $R_3$

50

、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XII)のアミンから、例えば、ピリジン、トリエチルアミンまたは炭酸カリウムといった塩基、およびテトラヒドロラン、アセトニトリルまたはジクロロメタンといった溶媒の存在下、室温から還流温度までの温度範囲で、 $R_2$  が上記で定義された式  $R_2SO_2Cl$  を有する塩化スルホニルまたは塩化スルファモイルとの反応といった常法により調製されうる。 $R_4$  が H である式 (I) の化合物が、式  $R_4 - Y$  (ここで、 $R_4$  がアルキルまたは置換されていてもよいアルキルであり、 $Y$  が Cl または Br であると定義されている) の化合物と反応させることにより、 $R_4$  がアルキルまたは置換されていてもよいアルキルである式 (I) の化合物に変換されうることは明らかであり、当業者により理解される。一般的に、この反応は、例えば水素化ナトリウムといった強塩基、およびテトラヒドロランまたはジメチルホルムアミドといった溶媒の存在下、室温から還流温度までの温度範囲で、マイクロ波または通常の加熱によって行われる。

10

## 【0095】

$X$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XIII)の化合物は、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XIV)の化合物から、例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはピリジンといった塩基、並びにジクロロメタン、テトラヒドロランおよびアセトニトリルといった溶媒の存在下、室温から還流温度までの温度範囲で、 $R_2$  が上記で定義された式  $R_2SO_2Cl$  を有する塩化スルホニルまたは塩化スルファモイルとの反応といった常法により調製されうる。

## 【0096】

$X$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XII)化合物は、例えば炭酸カリウム、トリエチルアミンまたはピリジンといった塩基、並びにジクロロメタン、テトラヒドロランおよびアセトニトリルといった溶媒の存在下、室温から還流温度までの温度範囲で、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XIV)の化合物から、式  $R_1 - Y$  (ここで、 $R_1$  は上記で定義されたものであり、 $Y$  は Cl または Br である) を有する求電子試薬との反応によるアルキル化反応といった常法によって調製されうる。また、 $X$ 、 $R_1$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XII)の化合物は、例えばナトリウムトリアセトキシボロヒドリドのような還元剤、並びにジクロロメタン、テトラヒドロランおよびアセトニトリルといった溶媒の存在下、室温で、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XIV)の化合物から、 $R_1$  が上記で定義された式  $R_1C=O$  のアルデヒドとの反応による還元的アミノ化反応といった常法により調製されうる。また、 $R_4$  が H であり、 $X$ 、 $R_1$ 、 $R_3$  および  $n$  が上記で定義された式(XII)の化合物は、例えば炭酸カリウムといった塩基の存在下、マイクロ波または通常の加熱による高温下で、 $X$ 、 $R_3$  および  $n$  が上記で定義された式(XVI)の化合物から、 $R_1$  が上記で定義された式  $R_1NH_2$  で示される一級アミンを用いて、アミドなどの電子溜め (electron sink) を有するフッ素化アリール系の求核置換反応 ( $S_NAr$ ) といった常法により調製されうる。

20

30

## 【0097】

$X$  が  $CH_2$ 、 $n$  が 2、そして  $R_3$  が上記で定義された式(XVI)の化合物は、式(XVII) (ここで、 $X$  は  $CH_2$ 、 $n$  は 1、そして  $R_3$  は上記で定義されたものである) の化合物からシュミット (Schmidt) 反応の条件を用いて調製されうるものであり、通常、インダノン(XVII)はジクロロメタンなどの溶媒中、室温以下で、メタンスルホン酸およびアジ化ナトリウムと反応する。フッ素置換されたインダノン(XVII)は、公知のものであり、市販されている。

40

## 【0098】

$X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XIV)の化合物は、ジメチルホルムアミドまたはエタノールといった適当な溶媒中、室温で、 $X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XV)の化合物から、例えばパラジウム/炭素 (10% w t) およびギ酸アンモニウムまたは塩化スズ (II) などの還元剤を用いた還元反応といった常法によって調製されうる。

## 【0099】

$X$ 、 $R_3$ 、 $R_4$  および  $n$  が上記で定義された式(XV)の化合物は、以下のスキーム 2 ~ 4

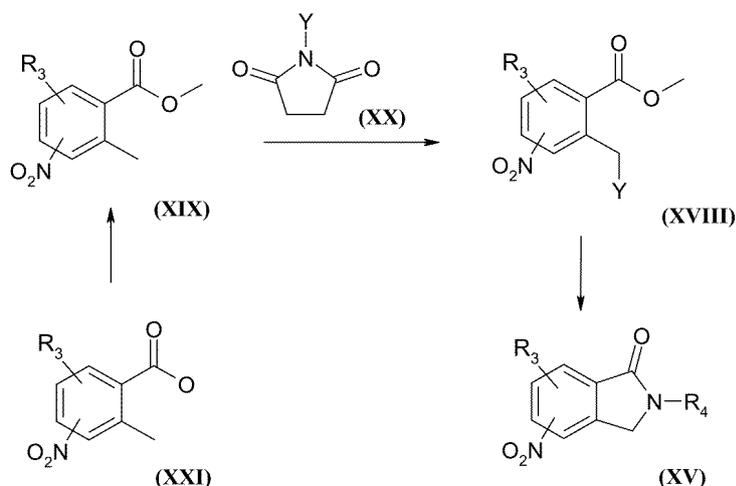
50

に記載された標準的な経路によって調製されうる。

【0100】

【化9】

スキーム2



10

【0101】

R<sub>3</sub>、R<sub>4</sub>が上記で定義された式(XV)の化合物は、例えば、テトラヒドロランなどの溶媒中、室温で、式(XVIII)（ここで、YはBr、Clまたは任意の適当な脱離基であり、そしてR<sub>3</sub>は上記で定義されたものである）の化合物から、R<sub>4</sub>が上記で定義された式R<sub>4</sub>NH<sub>2</sub>の一級アミンとの反応といった常法を用いて、スキーム2に示されるように調製されうる。

20

【0102】

R<sub>3</sub>およびYが上記で定義された式(XVIII)の化合物は、例えばABCNまたはAIBNなどのラジカル開始剤の存在下、四塩化炭素等の溶媒中、室温で、R<sub>3</sub>が上記で定義された式(XIX)の化合物から、YがBrまたはClである式(XX)のハロ - スクシニアミドを用いたハロゲン化反応といった常法を用いて調製されうる。

30

【0103】

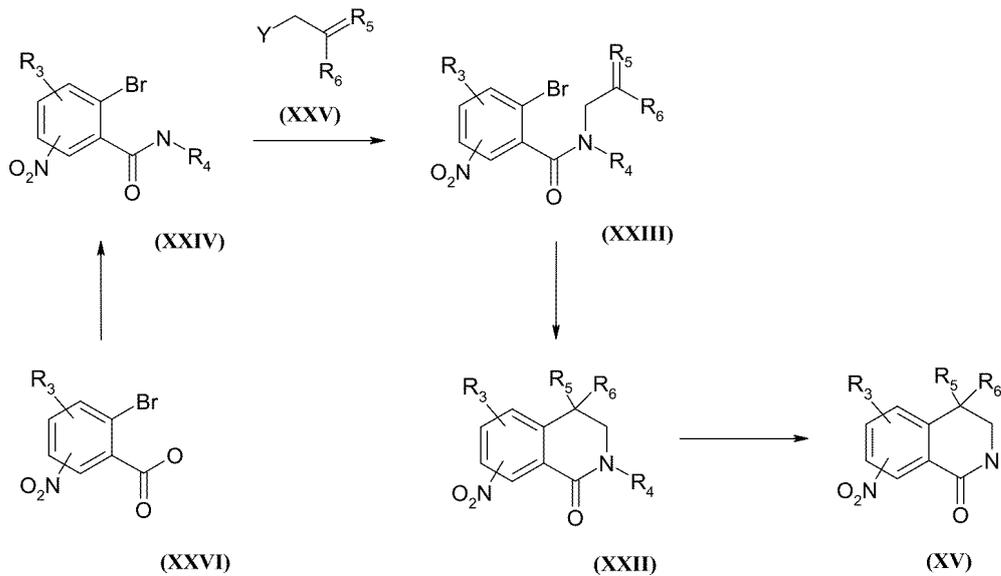
R<sub>3</sub>が上記で定義された式(XIX)の化合物は、例えば触媒量の硫酸の存在下、還流温度で、R<sub>3</sub>が上記で定義された式(XXI)の化合物から、メタノールを用いたエステル化反応といった常法により調製されうる。

【0104】

R<sub>3</sub>が上記で定義された式(XXI)の化合物は、市販または常法により調製されうる公知の化合物である。

【0105】

【化10】  
スキーム3



10

## 【0106】

$R_3$ 、 $R_5$  および  $R_6$  が上記で定義された式(XV)の化合物は、アセトニトリルおよび水の混合溶媒中、0 ~ 室温までの温度範囲で、式(XXII) (ここで、 $R_4$  は、例えば p - メトキシベンジル (PMB) のような保護基であり、 $R_3$ 、 $R_5$ 、および  $R_6$  は上記で定義されたものである) の化合物から、例えば硝酸アンモニウムセリウムのような脱保護材を用いた常法によって、スキーム3に示されるように調製されうる。

20

## 【0107】

式(XXII) (ここで、 $R_4$  は例えば PMB などの保護基であるか、または上記で定義されたものであり、 $R_3$ 、 $R_5$  および  $R_6$  は上記で定義されたものである) の化合物は、テトラエチルアンモニウムクロリド、ギ酸ナトリウムおよび酢酸ナトリウムの存在下、ジメチルホルムアミドなどの適当な溶媒中、高温で、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  が上記で定義された式(XXIII)の化合物から、例えば酢酸パラジウム (II) を用いて行う分子内のパラジウム触媒カップリング反応といった常法によって調製されうる。

30

## 【0108】

$R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  および  $R_6$  が上記で定義された式(XXIII)の化合物は、水素化ナトリウムなどの塩基の存在下、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、 $-78 \sim 0$  の温度範囲で、 $R_3$  および  $R_4$  が上記で定義された式(XXIV)の化合物から、例えば式(XXV) (ここで、 $R_5$  および  $R_6$  が上記で定義されたものであり、 $Y$  が Cl または Br である) の求電子試薬との反応といった常法により調製されうる。

## 【0109】

$R_3$  および  $R_4$  が上記で定義された式(XXIV)の化合物は、 $R_3$  が上記で定義された式(XXXVI)の化合物と、 $R_4$  が p - メトキシベンジルまたは上記で定義されたものである式  $R_4NH_2$  の一級アミンから調製されうる。一般的に、この反応は、テトラヒドロラン、アセトニトリルまたはジメチルホルムアミドといった溶媒中、室温から還流温度までの温度範囲で行われる反応といった常法を利用し、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - カルボジイミド (EDC) または 2 - (7 - アザ - 1 H - ベンズトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) といったカップリング剤を用いて行われる。

40

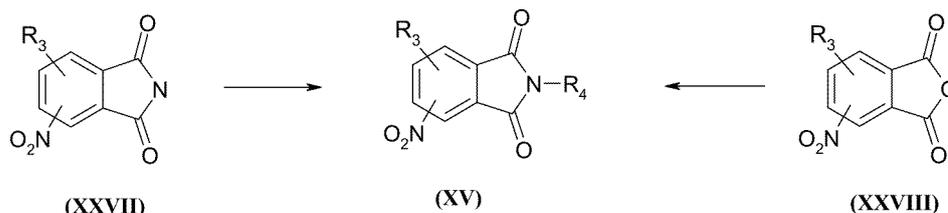
## 【0110】

式(XXVI)の化合物は、市販または常法により調製されうる公知の化合物である。

## 【0111】

50

【化 1 1】  
スキーム4



10

## 【 0 1 1 2 】

R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が上記で定義された式 (XV) の化合物は、R<sub>3</sub> が上記で定義された式 (XXVII) の化合物、および R<sub>4</sub> が上記で定義された式 R<sub>4</sub>-OH のアルコールから、光延 (Mitsunobu) 反応の条件を用いて、スキーム 4 に示されるように調製されるものであり、一般的に、この反応は、トリフェニルホスフィンおよびアゾジカルボン酸ジエチル (DEAD) またはアゾジカルボン酸ジイソプロピル (DIAD) といったアゾジカルボン酸の存在下、THF などの溶媒中、室温で行われる。また、R<sub>3</sub> および R<sub>4</sub> が上記で定義された式 (XV) の化合物は、R<sub>3</sub> が上記で定義された式 (XXVIII) の化合物および R<sub>4</sub> が上記で定義された式 R<sub>4</sub>-NH<sub>2</sub> の一級アミンからもまた調製される。

## 【 0 1 1 3 】

20

式 (XXVII) および式 (XXVIII) の化合物は、市販または常法により調製される公知の化合物である。

## 【実施例】

## 【 0 1 1 4 】

## &lt; 実験 &gt;

HPLC 分析は、1 以上の以下の方法を用いて実施した：

溶媒：[MeCN-0.05% HCO<sub>2</sub>H : H<sub>2</sub>O-0.1% HCO<sub>2</sub>H]，10-95% 勾配 3 分，95% 2.5 分；カラム：フェノメネックス ジェミニ (Phenomenex Gemini) 50x4.6 mm i.d.，C18 逆相；流速：0.75 mL/分 (別途記載のない場合)

溶媒：[MeCN-H<sub>2</sub>O/0.01% HCO<sub>2</sub>H]，5-95% 勾配 5 分，95% 3 分；カラム：フェノメネックス ジェミニ (Phenomenex Gemini) 50x4.6 mm i.d.，C18 逆相；流速：1.5 mL/分 (別途記載のない場合)

30

溶媒：[MeCN-H<sub>2</sub>O/0.1% HCO<sub>2</sub>H]，5-95% 勾配 3.5 分，95% 2 分；カラム：フェノメネックス ジェミニ (Phenomenex Gemini) 50x3 mm i.d.，C18 逆相；流速：1 mL/分 (別途記載のない場合)

溶媒：[MeCN-H<sub>2</sub>O/0.1% HCO<sub>2</sub>H]，5-95% 勾配 6 分，95% 3 分；カラム：フェノメネックス ジェミニ (Phenomenex Gemini) 50x4.6 mm i.d.，C18 逆相；流速：1 mL/分 (別途記載のない場合)

分取 HPLC による精製には、以下の方法を用いた：

溶媒：[MeCN-0.05% HCO<sub>2</sub>H:H<sub>2</sub>O-0.1% HCO<sub>2</sub>H]，5-95% 勾配 12 分，95% 3 分；ウォーターズ エックス - ブリッジ (Waters X-Bridge) 100x19 mm i.d.，C18 逆相；流速：16 mL/分 (別途記載のない場合)

40

実施例 1) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - アミド (方法 A)

i) 2 - メチル - 4 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

濃硫酸 (0.6 mL) およびメタノール (25 mL) 中、還流温度で 15 時間、2 - メチル - 4 - ニトロ安息香酸 (2.00 g, 11.00 mmol) を攪拌した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させた。得られた残渣を水およびジクロロメタンで分離し、有機層を分離した。ジクロロメタンで水層を抽出し (3 回)、合わせた有機層を飽和食塩水で洗

50

浄し、その後、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させて標記化合物を淡黄色固体として得た(1.89g, 96%)。HPLC保持時間 4.39分。

## 【0115】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した：

2 - メチル - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

ii) 2 - プロモメチル - 4 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

2 - メチル - 4 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル(2g, 10.25mmol)およびABCN(626mg, 2.56mmol)の四塩化炭素溶液(80mL)を攪拌しながら、室温で、N - プロモスクシンイミド(2.18g, 12.30mmol)を加えた。反応混合物を還流温度で2時間加熱し、その後、室温まで冷却して15時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣をシリカパッドで濾過した(ジクロロメタンで溶離させた)。溶媒を減圧下で蒸発させ、標記化合物を黄色固体として得た(2.70g, 96%)。HPLC保持時間 4.49分。マススペクトル (ES+) m/z 256 (M+H)。

10

## 【0116】

上記の方法に従って、適切な出発物質または市販の原料を用いて、以下の化合物を合成した；

2 - プロモメチル - 5 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

2 - プロモメチル - 3 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル

iii) 2 - エチル - 5 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

2 - プロモメチル - 4 - ニトロ - 安息香酸メチルエステル(1.0g, 3.64mmol)をエチルアミン(30mL, 2.0MのTHF溶液)中、室温で攪拌した。反応混合物を3時間攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗残渣をジエチルエーテルで混練した。得られたオレンジ色の固体を濾過し、減圧オープン(40)で乾燥させて、標記化合物を得た(634mg, 85%)。HPLC保持時間 3.56分。マススペクトル (ES+) m/z 207 (M+H)。

20

## 【0117】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

2 - エチル - 6 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

2 - エチル - 4 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

iv) 5 - アミノ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

2 - エチル - 5 - ニトロ - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン(634mg, 3.06mmol)およびギ酸アンモニウム(949mg, 15.31mmol)の無水DMF(12mL)溶液を室温で攪拌しながら、パラジウム/炭素(10%wt)(63mg, 0.30mmol)を加えた。得られた懸濁液を還流温度で1時間加熱し、その後、冷却してセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラム(5%メタノールを含むジクロロメタン)で精製し、標記化合物を淡黄色油状物として得た(530mg, 98%)。HPLC保持時間 0.95分。マススペクトル (ES+) m/z 177 (M+H)。

30

## 【0118】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

6 - アミノ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

4 - アミノ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

v) 5 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

5 - アミノ - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン(540mg, 3.05mmol), 4 - クロロベンズアルデヒド(854mg, 6.10mmol)および酢酸(183μL, 3.05mmol)の無水アセトニトリル(12mL)溶液を室温で攪拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.28g, 6.10mmol)を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水を添加してクエンチした。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。

40

50

得られた残渣をフラッシュカラム（0～20%の酢酸エチルを含むジクロロメタン）で精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た（148 mg, 16%）。HPLC保持時間 4.23分。マススペクトル (ES+) m/z 301 (M+H)。

【0119】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

6 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

4 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン

v i) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 1 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 5 - イル) - アミド

5 - (4 - クロロ - ベンジルアミノ) - 2 - エチル - 2, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 1 - オン (40 mg, 0.133 mmol) およびピリジン (23 μM, 0.29 mmol) の乾燥アセトニトリル (1 mL) 溶液を攪拌しながら、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリド (52 mg, 0.29 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波中、0.5時間150 に加熱した。反応混合物を濾過し、分取用HPLCで精製して（方法B）、標記化合物をオフホワイト色の固体として得た（17 mg, 25%）。HPLC保持時間 4.00分。マススペクトル (ES+) m/z 445 (M+H)。

【0120】

適当な出発物質を用いて、実施例1で記載された方法Aによって調製された他の化合物を表1に示す。

【0121】

実施例2) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド (方法B)

i) 7 - ベンジルアミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

7 - アミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (500 mg, 3.08 mmol), 4 - クロロベンズアルデヒド (431 mg, 3.08 mmol) および酢酸 (183 μL, 3.08 mmol) の無水ジクロロメタン (25 mL) 溶液を室温で攪拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.29 g, 6.16 mmol) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水を添加してクエンチした。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラム（50%酢酸エチルを含むジクロロメタン）で精製し、標記化合物を淡黄固体として得た（287 mg, 16%）。HPLC保持時間 4.09分。マススペクトル (ES+) m/z 287 (M+H)。

【0122】

i i) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド

7 - ベンジルアミノ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン (100 mg, 0.34 mmol) およびピリジン (63 μL, 0.77 mmol) の無水ジクロロメタン (2 mL) 溶液を攪拌しながら、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホニルクロリド (138 mg, 0.77 mmol) を加え、反応混合物を還流温度で15時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラム（50%酢酸エチルを含むジクロロメタン）で精製し、標記化合物を無職個体として得た（63 mg, 41%）。HPLC保持時間 4.16分。マススペクトル (ES+) m/z 431 (M+H)。

【0123】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

N - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - シアノ - N - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テト

10

20

30

40

50

ラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミド

ピリジン - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド

i i i) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド

無水 THF (1 mL) 中の 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸 (4 - クロロ - ベンジル) - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - アミド (20 mg, 0.046 mmol) および水素化ナトリウム (3 mg, 0.055 mmol) の懸濁液に、ヨードエタン (8  $\mu$ L, 0.055 mmol) を加え、反応混合物をマイクロ波中、0.5 時間 110 に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取用 HPLC (方法 B) で精製し、標記化合物を無色固体として得た (5 mg, 24%)。HPLC 保持時間 4.34 分。マスペクトル (ES+) m/z 459 (M+H)。

10

#### 【0124】

適当な出発物質を用いて、実施例 2 で記載された方法 B によって調製された他の化合物を表 1 に示す。

#### 【0125】

実施例 3) N - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - シアノ - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - ベンゼンスルホンアミド (方法 B)

20

N - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - シアノ - N - (1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル) - ベンゼンスルホンアミド (20 mg, 0.042 mmol) を、乾燥 DMF (5 mL) 中、窒素下、0 で攪拌した。水素化ナトリウム (8.8 mg, 0.022 mmol) を加え、混合物を 5 分間攪拌した。2 - (2 - プロモエトキシテトラヒドロピラン) (33  $\mu$ L, 0.022 mmol) を加え、反応混合物を 0 で 30 分間攪拌した。DMF を減圧下で除去し、残渣を分取用 HPLC で精製した。残渣をメタノール (5 mL) 中に溶解させ、この溶液に、2 M の HCl (0.5 mL) を加え、混合物を室温で 10 分間、出発物質が TLC (酢酸エチル) で観測されなくなるまで攪拌した。溶媒を除去し、残渣を分取用 TLC (酢酸エチル) で精製し、N - (4 - クロロ - ベンジル) - 3 - シアノ - N - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル] - ベンゼンスルホンアミドを無色油状物として得た (収量 11.7 mg)。LCMS: ES+; 4.28 分; 496;

30

適当な出発物質を用いて、実施例 2 a で記載された方法 B によって調製された他の化合物を表 1 に示す。

#### 【0126】

実施例 4) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸ベンジル (2 - エチル - 1 - オキソ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル) - アミド (方法 C)

i) 6 - フルオロ - 3, 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

40

5 - フルオロ - 1 - インダノン (1.5 g, 10 mmol) およびメタンスルホン酸 (6 mL, 90 mmol) の無水ジクロロメタン (6 mL) 溶液に、反応温度が 21 ~ 26 の間になるように維持してアジ化ナトリウム (1.30 g, 20 mmol) を加えた。反応混合物を 15 時間攪拌して、その後氷冷し、5 N の水酸化ナトリウム溶液を用いて塩基性とした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン (10 mL で 2 回) で抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラム (50% 酢酸エチルを含むジクロロメタン) で精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た (1.0 g, 61%)。HPLC 保持時間 3.18 分。マスペクトル (ES+) m/z 166 (M+H)。

#### 【0127】

50

ii) 6 - ベンジルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン  
6 - フルオロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 3 0 0 m g , 1 . 8 1 m m o l ) および炭酸カリウム ( 5 5 0 m g , 3 . 9 8 m m o l ) のベンジルアミン ( 1 . 5 m L ) 溶液を、1 8 0 でマイクロ波中、2 時間攪拌した。溶媒を蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル ( 1 0 m L ) および水 ( 1 0 m L ) で分離した。有機層を分離し、飽和食塩水 ( 1 0 m L ) で洗浄した後、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗残渣を分取用 H P L C ( 方法 A ) で精製し、標記化合物を無色固体として得た ( 8 0 m g , 1 8 % ) 。 H P L C 保持時間 3 . 8 1 分。マススペクトル ( E S + ) m / z 253 ( M + H ) 。

## 【 0 1 2 8 】

iii) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸ベンジル - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド

6 - ベンジルアミノ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 4 5 m g , 0 . 1 8 m m o l ) およびピリジン ( 3 1 μ L , 0 . 3 9 m m o l ) の無水アセトニトリル ( 1 m L ) 溶液に、1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホンニルクロリド ( 7 0 m g , 0 . 3 9 m m o l ) を加え、反応混合物をマイクロ波中、0 . 5 時間、1 5 0 に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣を分取用 T L C ( 5 % メタノールを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を黄色固体として得た ( 1 0 m g , 1 4 % ) 。 H P L C 保持時間 3 . 8 3 分。マススペクトル ( E S + ) m / z 397 ( M + H ) 。

## 【 0 1 2 9 】

vi) 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸ベンジル ( 2 - エチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド

1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - スルホン酸ベンジル - ( 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 6 - イル ) - アミド ( 9 m g , 0 . 0 2 2 m m o l ) および水素化ナトリウム ( 6 0 % ミネラルオイル懸濁液を 2 m g , 0 . 0 4 5 m m o l ) の無水 T H F ( 0 . 5 m L ) 中の懸濁液に、ヨードエタン ( 2 μ L , 0 . 0 4 5 m m o l ) を加え、反応混合物をマイクロ波中、0 . 5 時間、1 1 0 に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取用 H P L C ( 方法 B ) で精製し、標記化合物を無色固体として得た ( 4 m g , 2 4 % ) 。 H P L C 保持時間 4 . 1 4 分。マススペクトル ( E S + ) m / z 425 ( M + H ) 。

## 【 0 1 3 0 】

適当な出発物質を用いて、実施例 4 で記載された方法 C によって調製された他の化合物を表 1 に示す。

## 【 0 1 3 1 】

実施例 5 ) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド ( 方法 D )

i) 2 - プロモ - N - エチル - 5 - ニトロ - ベンズアミド

H A T U ( 5 0 1 m g , 1 . 3 2 m m o l ) , 2 - プロモ - 5 - ニトロ安息香酸 ( 3 2 5 m g , 1 . 3 2 m m o l ) およびジイソプロピルエチルアミン ( 6 4 2 μ L , 3 . 9 0 m m o l ) の無水アセトニトリル ( 2 0 m L ) 溶液を攪拌しながら、室温でエチルアミン ( 2 . 0 M の T H F 溶液を 7 2 5 μ L , 1 . 4 5 m m o l ) を加え、反応混合物を 1 5 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラム ( 2 0 % 酢酸エチルを含む石油エーテル ) で精製し、標記化合物を淡黄色固体として得た ( 1 5 5 m g , 4 3 % ) 。 H P L C 保持時間 3 . 7 2 分。マススペクトル ( E S + ) m / z 273 ( M + H ) 。

## 【 0 1 3 2 】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した ;

2 - プロモ - N - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 5 - ニトロ - ベンズアミド

ii) 2 - プロモ - N - エチル - N - ( 2 - メチル - アリル ) - 5 - ニトロ - ベンズアミド

10

20

30

40

50

2 - ブロモ - N - エチル - 5 - ニトロ - ベンズアミド ( 150 mg , 0.55 mmol ) の無水DMF ( 2 mL ) 溶液を、 - 78 で水素化ナトリウム ( 60 % ミネラルオイル懸濁液を 44 mg , 1.10 mmol ) の無水DMF ( 5 mL ) の懸濁液に滴下して加えた。反応混合物を 0.25 時間攪拌し、その後、昇温して 0 とした。その後、3 - ブロモ - 2 - メチルプロパン ( 111  $\mu$ L , 1.10 mmol ) を加え、反応混合物をさらに時間、 0 で攪拌した。その後、溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を水および酢酸エチルで分離した。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後  $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させ、標記化合物を無色固体として得た ( 150 mg , 84 % ) 。 HPLC 保持時間 4.46 分。マススペクトル (ES+) m/z 327 (M+H)。

## 【 0133 】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

2 - ブロモ - N - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - N - ( 2 - メチル - アリル ) - 5 - ニトロ - ベンズアミド

iii) 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

2 - ブロモ - N - エチル - N - ( 2 - メチル - アリル ) - 5 - ニトロ - ベンズアミド ( 150 mg , 0.46 mmol ) , テトラエチルアンモニウムクロリド ( 84 mg , 0.46 mmol ) , ギ酸ナトリウム ( 34 mg , 0.50 mmol ) および酢酸ナトリウム ( 82 mg , 1.01 mmol ) の無水DMF ( 10 mL ) 溶液に、酢酸パラジウム ( II ) ( 10 mg , 0.046 mmol ) を加え、反応混合物を 70 で 15 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、セライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させて、得られた残渣をフラッシュカラム ( 20 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を黄色固体として得た ( 110 mg , 96 % ) 。 HPLC 保持時間 4.21 分。マススペクトル (ES+) m/z 249 (M+H)。

## 【 0134 】

上記の方法に従って、適切な出発物質を用いて、以下の化合物を合成した；

2 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 4 , 4 - ジメチル - 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

iv) 7 - アミノ - 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 110 mg , 0.44 mmol ) およびギ酸アンモニウム ( 137 mg , 2.21 mmol ) の無水DMF ( 6 mL ) 溶液を攪拌しながら、パラジウム / 炭素 ( 10 % wt ) ( 12 mg , 0.04 mmol ) を室温に加えた。得られた懸濁液を還流温度で 1 時間加熱し、その後、冷却してセライトパッドで濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラム ( 60 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を淡黄色固体として得た ( 40 mg , 98 % ) 。 HPLC 保持時間 2.99 分。マススペクトル (ES+) m/z 219 (M+H)。

## 【 0135 】

v) 7 - ( 4 - クロロ - ベンジルアミノ ) - 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

7 - アミノ - 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 40 mg , 0.18 mmol ) , 4 - クロロベンズアルデヒド ( 31 mg , 0.22 mmol ) および酢酸 ( 11  $\mu$ L , 0.18 mmol ) の無水ジクロロメタン ( 6 mL ) 溶液を攪拌しながら、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 77 mg , 0.36 mmol ) を室温に加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水を添加してクエンチした。有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後  $MgSO_4$  で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。得られた残渣を分取用 TLC ( 20 % 酢酸エチルを含む石油エーテル ) で精製し、標記化合物を無色固体として得た ( 20 mg , 32 % ) 。 HPLC 保持時間 4.78 分。マススペクトル (ES+) m/z 343 (M+H)。

10

20

30

40

50

## 【0136】

v i) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド

7 - ( 4 - クロロ - ベンジルアミノ ) - 2 - エチル - 4 , 4 - ジメチル 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 17 mg , 0 . 05 mmol ) およびピリジン ( 9  $\mu$  L , 0 . 11 mmol ) の無水アセトニトリル ( 1 mL ) 溶液を攪拌しながら、1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホニルクロリド ( 20 mg , 0 . 11 mmol ) を加えた。反応混合物をマイクロ波中、0 . 5 時間、150 に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣を分取用 TLC ( 5 % メタノールを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を無色固体として得た ( 5 mg , 21 % ) 。 HPLC 保持時間 4 . 42 分。マススペクトル ( ES+ ) m/z 487 ( M+H ) 。

10

## 【0137】

実施例 6 ) 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - スルホン酸 ( 4 - クロロ - ベンジル ) - ( 4 , 4 - ジメチル 1 - オキソ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - イソキノリン - 7 - イル ) - アミド ( 方法 E )

i ) 2 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 4 , 4 - ジメチル 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

本化合物は、実施例 4 ( 方法 D ) のステップ i i i にしたがって合成した。

## 【0138】

i i ) 4 , 4 - ジメチル 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

2 - ( 4 - メトキシ - ベンジル ) - 4 , 4 - ジメチル 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 1 . 2 g , 3 . 52 mmol ) および硝酸アンモニウムセリウム ( 5 . 78 g , 10 . 56 mmol ) のアセトニトリル ( 30 mL ) および水 ( 15 mL ) の溶液を、0 で 1 時間攪拌した。その後、反応混合物を室温まで昇温させてさらに 15 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、ジクロロメタンを加えた。有機層を分離し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、その後、乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラム ( 15 % 酢酸エチルを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を得た ( 300 mg , 39 % ) 。 HPLC 保持時間 3 . 71 分。マススペクトル ( ES+ ) m/z 221 ( M+H ) 。

20

30

## 【0139】

i v ) 7 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

4 , 4 - ジメチル 7 - ニトロ - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 250 mg , 1 . 13 mmol ) およびギ酸アンモニウム ( 350 mg , 5 . 65 mmol ) の無水 DMF ( 10 mL ) 溶液を攪拌しながら、室温でパラジウム / 炭素 ( 10 % wt ) ( 25 mg , 0 . 13 mmol ) を加えた。その後、得られた懸濁液を還流温度で 1 時間加熱した後、冷却してセライトパッドで濾過した。溶媒を蒸発させ、粗残渣をフラッシュカラム ( 5 % メタノールを含むジクロロメタン ) で精製し、標記化合物を淡黄色固体として得た ( 210 mg , 98 % ) 。 HPLC 保持時間 1 . 00 分。マススペクトル ( ES+ ) m/z 191 ( M+H ) 。

40

## 【0140】

v ) 7 - ( 4 - クロロ - ベンジルアミノ ) - 4 , 4 - ジメチル - 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン

7 - アミノ - 4 , 4 - ジメチル 3 , 4 - ジヒドロ - 2 H - イソキノリン - 1 - オン ( 220 mg , 1 . 15 mmol ) , 4 - クロロベンズアルデヒド ( 324 mg , 2 . 31 mmol ) および酢酸 ( 69  $\mu$  L , 1 . 15 mmol ) の無水ジクロロメタン ( 10 mL ) 溶液を攪拌しながら、室温でナトリウムトリアセトキシボロヒドリド ( 800 mg , 3 . 79 mmol ) を加えた。反応混合物を一晩攪拌し、水を添加してクエンチした。有機層

50

を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラム(20%酢酸エチルを含むジクロロメタン)で精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た(140mg, 39%)。HPLC保持時間 4.40分。マススペクトル(ES+) m/z 315 (M+H)。

【0141】

vi) 1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸(4-クロロ-ベンジル)-(4,4-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミド

7-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-4,4-ジメチル3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン(20mg, 0.06mmol)およびピリジン(12μL, 0.14mmol)の無水アセトニトリル(1mL)溶液を撹拌しながら、1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド(25mg, 0.14mmol)を加え、反応混合物をマイクロ波中、0.5時間、150 に加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、粗残渣を分取用HPLC(方法A)で精製し、標記化合物を無色固体として得た(15mg, 21%)。HPLC保持時間 4.07分。マススペクトル(ES+) m/z 459 (M+H)。

10

【0142】

適当な出発物質を用いて、実施例6で記載された方法Eによって調製された他の化合物を表1に示す。

【0143】

実施例7) 1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸(4-クロロ-ベンジル)-(2-イソプロピル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-H-イソインドール-5-イル)-アミド(方法F)

20

i) 2-イソプロピル-5-ニトロ-イソインドール-1,3-ジオン

4-ニトロフタルイミド(2.0g, 10.41mmol), トリフェニルホスフィン(11.45mmol, 2.99g)およびイソ-プロパノール(11.45mmol, 0.73mL)の無水THF(40mL)溶液を撹拌しながら、ジイソプロピルアゾジカルボン酸(2.37g, 11.45mmol)を加え、反応混合物を16時間、室温で撹拌した。水および酢酸エチルを加え、有機層を分離し、飽和食塩水で洗浄し、その後MgSO<sub>4</sub>で乾燥させて、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗残渣をフラッシュカラム(30%酢酸エチルを含む石油エーテル)で精製し、標記化合物を淡黄色固体として得た(1.27g, 52%)。HPLC保持時間 4.60分。マススペクトル(ES+) m/z 235 (M+H)。

30

【0144】

ii) 5-アミノ-2-イソプロピル-イソインドール-1,3-ジオン

2-イソプロピル-5-ニトロ-イソインドール-1,3-ジオン(1.20g, 5.12mmol)および塩化スズ(II)無水物(3.47g, 15.36mmol)のエタノール(40mL)溶液を撹拌しながら、60 で、水素化ホウ素ナトリウム(193mg, 5.12mmol)のエタノール(4mL)溶液を滴下して加えた。得られた溶液を2時間撹拌した後、反応混合物を0 に冷却し、2Mの水酸化ナトリウムを用いて塩基性とした。水層をジクロロメタンで抽出し(20mLで3回)、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、その後MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗残渣を分取用HPLC(方法D)で精製し、標記化合物を黄色固体として得た(512mg, 49%)。HPLC保持時間 7.2分。マススペクトル(ES+) m/z 205 (M+H)。

40

【0145】

iii) 5-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-2-イソプロピル-イソインドール-1,3-ジオン

5-アミノ-2-イソプロピル-イソインドール-1,3-ジオン(0.50g, 2.69mmol), 4-クロロベンズアルデヒド(0.37g, 2.69mmol)および酢酸(160μL, 2.69mmol)の無水ジクロロメタン(10mL)溶液を撹拌しながら、室温で、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(1.03g, 4.90mmol)を加えた。反応混合物を一晩撹拌し、水を添加してクエンチした。有機層を分離し、

50

飽和食塩水で洗浄し、その後、 $MgSO_4$ で乾燥させ、減圧下で溶媒を蒸発させた。得られた残渣をフラッシュカラム（5%メタノールを含むジクロロメタン）で精製し、標記化合物を淡褐色固体として得た（160 mg, 20%）。HPLC保持時間 4.86分。マスペクトル (ES+) m/z 329 (M+H)。

【0146】

iv) 1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸(4-クロロ-ベンジル)-(2-イソプロピル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1-H-イソインドール-5-イル)-アミド

5-(4-クロロ-ベンジルアミノ)-2-イソプロピル-イソインドール-1,3-ジオン(50 mg, 0.15 mmol)およびピリジン(36  $\mu$ L, 0.45 mmol)の無水ジクロロメタン(2 mL)溶液を攪拌しながら、1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホニルクロリド(60 mg, 0.27 mmol)を加え、反応混合物を還流温度で15時間加熱した。反応混合物を冷却し、減圧下で溶媒を蒸発させた。粗残渣を分取用HPLC(方法D)で精製し、標記化合物を無色固体として得た(5 mg, 7%)。HPLC保持時間 8.14分。マスペクトル (ES+) m/z 473 (M+H)。

【0147】

【表 1 - 1】

表1

合成方法、特徴づけデータ、および生物活性のまとめ

試料番号	化合物名称	方法	LCMS 保持時間	(ES+) <i>m/z</i> (M+H)	hK <sub>v</sub> 1.3 %阻害 1uM	hK <sub>v</sub> 1.5 %阻害 300nM
1	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	C	4.34	459	99.6	82.4
2	ピリジン-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	B	4.28	442	97.2	65.0
3	N-(4-クロロ-ベンジル)-3-シアノ-N-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド	C	4.28	497	97.2	87.8
4	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	B	4.27	445	96.6	63.8
5	ピリジン-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-アミド	C	4	473	96.4	76.0
6	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-4,4-ジメチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	E	4.42	487	96.1	70.1
7	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	C	4.08	432	95.5	42.6
8	N-(4-クロロ-ベンジル)-3-シアノ-N-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド	C	2.9	452	94.6	91.2

10

20

30

40

【 0 1 4 8 】

【表 1 - 2】

9	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	C	4.28	445	94.5	76.4	
10	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-[2-(2-ヒドロキシ-エチル)-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル]-アミド	C	3.98	476	94.2	47.1	10
11	N-(4-クロロ-ベンジル)-3-シアノ-n-(2-エチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-ベンゼンスルホンアミド	B	4.53	466	93.8	86.9	
12	N-(4-クロロ-ベンジル)-3-シアノ-N-(2-エチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル) ベンゼンスルホンアミド	B	4.49	466	93.0	63.2	20
13	ピリジン-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	C	2.59	428	90.5	36.0	
14	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	B	4.04	445	89.7	27.1	
15	ピリジン-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(4,4-ジメチル 1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	F	4.29	456	88.9	70.0	30
16	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(4,4-ジメチル 1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-アミド	F	4.27	459	88.3	64.2	
17	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-イソフロピル-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	G	8.14	473	79.7	58.0	40

【 0 1 4 9 】

【表 1 - 3】

18	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	B	4.18	445	75.2	77.3
19	1-メチル-1H-ピラゾール-3-スルホン酸 ベンジル (2-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド	D	4.14	425	74.3	25.4
20	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(4,4-ジメチル 1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-7-イル)-アミド	F	4.07	459	72.6	34.06
21	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イル)-アミド	B	4.02	446	69.8	23.8
22	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 (4-クロロ-ベンジル)-(2-エチル-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)-アミド	B	4	445	67.9	30.6
23	1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホン酸 ベンジル-(2-エチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリン-6-イル)-アミド	D	3.91	425	58.0	26.5

## 【 0 1 5 0 】

## 参照文献

Herbert, "General principles of the structure of ion channels", Am. J. Med, 104, 87-98, 1998.

Armstrong & Hille, "Voltage-gated ion channels and electrical excitability", Neuron, 20, 371-380, 1998.

Gutman GA et al., "International Union of Pharmacology. XLI. Compendium of voltage-gated ion channels: potassium channels". Pharmacol Rev. Dec; 55(4):583-6, 2003.

Shieh et al., "Potassium Channels: Molecular Defects, Diseases, and Therapeutic Opportunities", Pharmacol Rev, 52(4), 557-594, 2000.

Ford et al., "Potassium Channels: Gene Family, Therapeutic Relevance, High-Throughput Screening Technologies and Drug Discovery", Prog Drug Res, 58, 133-168, 2002.

Xie M et al., "Ion Channel Drug Discovery Expands into New Disease Areas", Current Drug Discovery, 31-33, 2004.

Cahalan MD & Chandy KG, "Ion Channels in the Immune System as Targets for Immunosuppression", Current Opinion in Biotechnology, 8, 749-756, 1997.

Beeton et al., "Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases", Proceedings of the National Academy of Sciences, 46, 103, 17414

10

20

30

40

50

-17419, 2006

- Wulff H, Beeton C, Chandy KG: Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders. (2003) *Curr. Opin. Drug Dis.* 6(5):640-647
- Beeton C, Pennington MW, Wulff H, Singh S, Nugent D, Crossley G, Khaytin I, Calabresi PA, Chen CY, Gutman GA, Chandy KG. Targeting effector memory T cells with a selective peptide inhibitor of Kv1.3 channels for therapy of autoimmune diseases. (2005) *Mol Pharmacol.* 67(4):1369-81.
- Panyi G, Varga Z, Gaspar R. Abstract Ion channels and lymphocyte activation. (2004) *Immunology Lett.* 92:55-66.
- Chandy KG, Wulff H, Beeton C, Pennington M, Gutman G, Cahalan M: K<sup>+</sup> channels as targets for specific immunomodulation. *TIPS.* (2004) 25(5):280-289 10
- Beeton C, Barbaria J, Giraud P, Devaux J, Benoliel A, Gola M, Sabatier JM, Bernard D, Crest M, Beraud E: Selective blocking of voltage-gated K<sup>+</sup> channel improves experimental autoimmune encephalomyelitis and inhibits T cell activation. (2001) *J. Immunol.* 166:936-944
- Price MJ, Lee SC, Deutsch C: Charybdotoxin inhibits proliferation and interleukin-2 production of human peripheral blood lymphocytes. (1989) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 86:10171-10175
- Koo GC, Blake JT, Shah K, Staruch MJ, Dumont F, Wunderler DL, Sanchez M, Manus OB, Sirontina-Meisher A, Fischer P, Boltz RC, Goetz MA, Baker R, Bao J, Kayser F, Rupprecht KM, Parsons WH, Tong X, Ita IE, Pivnichny J, Vincent S, Cunningham P, Hora D, Feeney W, Kaczorowski G, Springer MS: Correolide and derivatives are novel immunosuppressants blocking the lymphocyte Kv1.3 potassium channels. (1999) *Cell. Immunol.*, 197:99-107 20
- Schmitz A, Sankaranarayanan A, Azam P, Schmidt-Lassen K, Homerick D, Hansel W, Wulff H: Design of PAP-1, a selective small molecule Kv1.3 blocker, for the suppression of effector memory cells in autoimmune diseases. (2005) *Mol. Pharmacol.*, 68:1254-1270
- Triggle D.J, Gopalakrishnan M, Rampe D, Zheng W: Voltage gated Ion channels as Drug Targets, Wiley, 2005) 30
- Sands et al,: Charybdotoxin blocks voltage-gated K<sup>+</sup> channels in human and murine T lymphocytes. *J. Gen. Physiol.* 1989, 93, 10061-1074.
- Garcia et al, Purification, characterisation and biosynthesis of margatoxin, a component of *Centruroides maragritatus* venom that selectively inhibits voltage-gated potassium channels, *J. Biol. Chem.* 1993, 268, 18866-1887
- Garcia et al,: Purification and characterisation of three inhibitors of voltage dependent K<sup>+</sup> channels from *Leiurus quinquestriatus* var. *hebraeus*. *Biochemistry*, 1994, 33, 6834-6839
- Koshchak et al., Subunit composition of brain voltage-gated potassium channels determined by hongotoxin-1, a novel peptide derived from *Centruroides limbatus* venom. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 2639-2644. 40
- Peter et al, Effect of toxins Pi2 and Pi3 on human T Lymphocyte kv1.3 channels: the role of Glu7 and Lys24. *J. Membr. Biol.* 2001, 179, 13-25
- Mouhat et al, K<sup>+</sup> channel types targeted by synthetic OSK1, a toxin from *Orthochirus scrobiculosus* scorpion venom *Biochem. J.* 2005, 385, 95-104
- Pennington et al, Identification of there separate binding sites on Shk toxin, a potent inhibitor of voltage dependent potassium channels in human T-lymphocytes and rat brain. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996, 219, 696-701
- Pennington et al, ShK-Dap<sup>22</sup>, a potent Kv1.3-specific immunosuppressive polypeptide. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 32697-35707 50

Nguyen A et al., "Novel Nonpeptide Agents Potently Block the C-Type Inactivated Conformation of Kv1.3 and Suppress T Cell Activation", *Mol. Pharmacol.*, 50, 1672-1679, 1996.

Hanson DC et al., "UK-78,282, a Novel Piperidine Compound That Potently Blocks the Kv1.3 Voltage-Gated Potassium Channel and Inhibits Human T Cell Activation", *Br. J. Pharmacol.*, 126, 1707-1716, 1999.

Felix JP et al., "Identification and Biochemical Characterization of a Novel Nonterpene Inhibitor of the Human Lymphocyte Voltage-Gated Potassium Channel, Kv1.3", *Biochemistry*, 38 (16), 4922-4930, 1999.

Baell JB et al., "Khellinone Derivatives as Blockers of the Voltage-Gated Potassium Channel Kv1.3: Synthesis and Immunosuppressive Activity" *J. Med. Chem.*, 47, 2326-2336, 2004. 10

Wulff H et al., "Alkoxyypsoralens, Novel Nonpeptide Blockers of Shaker-Type K<sup>+</sup> Channels: Synthesis and Photoreactivity", *J. Med. Chem.*, 41, 4542-4549, 1998.

Vennekamp J, Wulff H, Beeton C, Calabresi PA, Grissmer S, Hansel W, and Chandy K G. Kv1.3-blocking 5-phenylalkoxyypsoralens: a new class of immunomodulators. (2004) *Mol. Pharmacol.* 65, 1364-74.

Marban "Cardiac channelopathies", *Nature*, 415, 213-218, 2002

Brendel and Peukert 'Blockers of the Kv1.5 Channel for the Treatment of Atrial Arrhythmias', *Expert Opinion in Therapeutic Patents*, 12 (11), 1589-1598 (2002) 20

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4439 (2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/472 (2006.01)	A 6 1 K	31/472
A 6 1 K	31/4178 (2006.01)	A 6 1 K	31/4178
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	17/06
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	19/02
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00 1 0 1
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00
A 6 1 P	9/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/06

- (72)発明者 ムラ、ムスタク  
英国、ケンブリッジ シービー 2 4イーエフ、パンピスフォード、ロンドン ロード、イコニック  
クス パーク
- (72)発明者 ハルトゾウラキス、バジル  
英国、ケンブリッジ シービー 2 4イーエフ、パンピスフォード、ロンドン ロード、イコニック  
クス パーク
- (72)発明者 ジョーンズ、シモン、マーク  
英国、ケンブリッジ シービー 2 4イーエフ、パンピスフォード、ロンドン ロード、イコニック  
クス パーク
- (72)発明者 ジョン、デレク、エドワード  
英国、ケンブリッジ シービー 2 4イーエフ、パンピスフォード、ロンドン ロード、イコニック  
クス パーク

審査官 早川 裕之

- (56)参考文献 特表2012-500836(JP,A)  
特表2012-500835(JP,A)  
特表2012-500834(JP,A)  
特表2008-503594(JP,A)  
特表2007-506749(JP,A)  
国際公開第2007/109211(WO,A1)

## (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 2 0 9 / 4 6  
C 0 7 D 2 1 7 / 2 4  
C 0 7 D 4 0 1 / 1 2  
C 0 7 D 4 0 3 / 1 2  
A 6 1 K 3 1 / 4 1 7 8 ~ 4 7 2 5  
A 6 1 P 9 / 0 6  
A 6 1 P 1 7 / 0 6  
A 6 1 P 1 9 / 0 2  
A 6 1 P 2 5 / 0 0  
A 6 1 P 2 9 / 0 0  
A 6 1 P 3 7 / 0 0  
A 6 1 P 4 3 / 0 0  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )