

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Juni 2002 (20.06.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/48131 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 307/68,
333/38, A61K 31/38, 31/34, A61P 9/06

Horst; Oranienstraße 11a, 65812 Bad Soden (DE).
KLEEMANN, Heinz-Werner; Mainstraße 29, 65474
Bischofsheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13958

(22) Internationales Anmeldedatum:
29. November 2001 (29.11.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 61 876.6 12. Dezember 2000 (12.12.2000) DE

(71) Anmelder: AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND
GMBH [DE/DE]; Brüningstraße 50, 65929 Frankfurt
(DE).

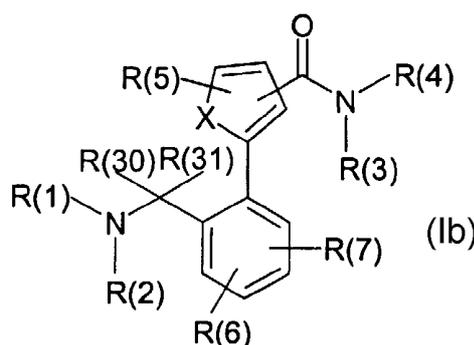
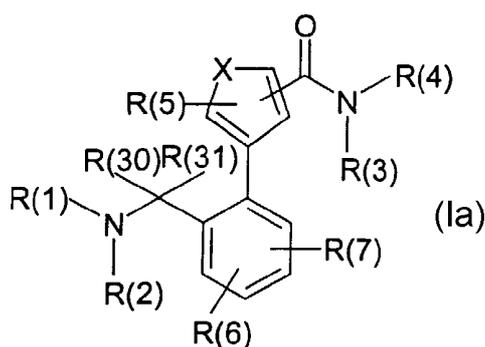
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Erfinder: PEUKERT, Stefan; Heiligkreuzgasse 9a,
60313 Frankfurt (DE). BRENDEL, Joachim; Land-
grabenstraße 23, 61118 Bad Vilbel (DE). HEMMERLE,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: ARYLATED FURANE AND THIOPHENE CARBOXYLIC ACID AMIDES WITH POTASSIUM CHANNEL
BLOCKING EFFECT

(54) Bezeichnung: ARYLIERTE FURAN- UND THIOPHENCARBONSÄUREAMIDE MIT KALIUM KANAL BLOCKIEREN-
DER WIRKUNG



(57) Abstract: The invention relates to arylated furane and thiophene carboxylic acid amides, a method for the production thereof, the use thereof as medicaments, in addition to pharmaceutical preparations containing the compounds of formula (Ia) and (Ib) wherein X, R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(30) and R(31) have the same meaning as cited in the claims. According to the invention, the compounds are particularly suitable as novel anti-arrhythmic active ingredients, particularly for the treatment and prophylaxis of atrial arrhythmia for example, atrial fibrillation, AF, or atrial flutter.

(57) Zusammenfassung: Arylierte Furan- und Thiophencarbonsäureamide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen Verbindungen der Formel (Ia) und (Ib) worin X, R(1), R(2), R(3), R(4), R(5), R(6), R(7), R(30) und R(31) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhoff-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhoff-Flattern (atriales Flattern).

WO 02/48131 A1



Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

- wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5
- R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10
- 15
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
- 20 y 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
- 25
- 30

oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino.

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

5

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10

oder

R(3) CHR(18)R(19);

15

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,

20

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

30

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

oder

R(3) und R(4)

5 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-
10 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino.

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

15 gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a und I b, in der bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

20 R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet

25 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

30 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt

- aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
- 10 aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- 15 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
 y 0, 1, 2, 3 oder 4,
 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- 20 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder
- 25 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 30 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-

Pyridyl,

5 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

10 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,

20 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

25 w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
oder

R(30) und R(31)

eine Kette von 2 Methylengruppen

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a und I b, in der bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

15 unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,

20

CHF₂, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl
oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder

25

substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,
OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,

30

Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3,

- 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5
- R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- 10 R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C_ZH_{2Z}-R(16),
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder
- 15 9 C-Atomen,
- wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
- 20 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-
- 25 Pyridyl,
- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,
- 30 OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2,

- 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- 5 R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
- R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10
- v 0, 1, 2 oder 3;
- 15 w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen
- R(5), R(6) und R(7)
- 20 unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- R(30) und R(31)
- 25 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a und I b, in der bedeuten:
- X Sauerstoff oder Schwefel;
- 30 R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);
- R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander $C_xH_{2x}-R(14)$;

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , SO_2Me , Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOMe$, $CONH_2$, $COMe$, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

R(3) $C_yH_{2y}-R(16)$;

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF_3 , C_2F_5 , C_3F_7 , CH_2F , CHF_2 , OR(17), SO_2Me , Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, $COOMe$, $CONH_2$, $COMe$, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

- R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5
- R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
 R(5), R(6) und R(7)
 unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 10 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
 R(30) und R(31)
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 15
- 20 Besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a oder I b, in der bedeuten:
- R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);
 R(9), R(10), R(11) und R(12)
 unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);
 25 x 0, 1, 2 oder 3;
 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl,
 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2, 3,
 30 Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

- R(13) Wasserstoff;
- R(2) Wasserstoff;
- R(3) $C_yH_{2y}-R(16)$;
 y 0, 1 oder 2;
- 5 R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen, CF_3 , Phenyl oder Pyridyl,
 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , OCF_3 , Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-
 10 Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff;
- R(5), R(6) und R(7)
 unabhängig voneinander F, Cl, CF_3 , CN, $COOMe$, $CONH_2$, $COMe$, NH_2 , OH,
 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
- 15 R(30) und R(31)
 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- Insbesondere speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I a und I b, in der
- 20 bedeuten:
- X Sauerstoff oder Schwefel;
- R(1) $C(O)OR(9)$ oder $COR(11)$;
 R(9) und R(11)
 unabhängig voneinander $C_xH_{2x}-R(14)$;
- 25 x 0, 1, 2 oder 3;
 R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,
 wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1
 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, Alkyl mit
 30 1, 2, 3 oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(2) Wasserstoff;

R(3) $C_yH_{2y}-R(16)$;

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,
Phenyl oder Pyridyl,

5 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert
mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
bestehend aus F, Cl, CF_3 , Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder
Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

10 R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit
1, 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff;

15 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-
20 rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof.
Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige
antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von
Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern
(atriales Flattern).

25

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden
Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu
fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen
Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den
30 USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die
Wiederauftrettsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen
Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe

medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106; „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

5 Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw.
10 deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 - 140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K^+ -Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" I_K
15 zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: I_{K_r} , I_{K_s} und $I_{K_{ur}}$.

Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal I_{K_r} , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im
20 Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum
25 Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die I_{K_r} -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden
30 Komponente (I_{K_s}) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren

Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit IK_S -Kanalblockern bekannt sind.

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier IK_{UR} (=ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des IK_{UR} -Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von IK_F bzw. IK_S eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, dass der positive Effekt einer Blockade des IK_{UR} gerade unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477 - 489; „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

15

Im Gegensatz zu IK_F und IK_S , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{UR} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des IK_{UR} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_F oder IK_S das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and subepicardial ventricular myocytes“).

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{UR} -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der

30

Substanzen dar.

In WO 98 04 521 und WO 99 37 607 werden Aminoindane und Aminotetrahydronaphtaline als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Ebenfalls als Kv1.5-Blocker werden strukturell verwandte Aminochromane in WO 00 12 077 beansprucht. In der Anmeldung WO 99 62 891 werden Thiazolidinone beansprucht die ebenfalls den Kaliumkanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des IK_{UR} wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Alle in oben genannten Anmeldungen beschriebenen Verbindungen sind strukturell völlig andersartig als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung. Von allen in den oben genannten Anmeldungen beanspruchten Verbindungen sind uns keine klinischen Daten bekannt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die hier beschriebenen arylierten Furan- und Thiophencarbonsäureamide potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.

Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

30

Ist von Verbindungen der Formel I in dieser Erfindung die Rede sind dabei stets Verbindungen der Formel I a und I b gemeint-

- Nach der Erfindung können Alkylreste und Alkylenreste geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , C_zH_{2z} , C_vH_{2v} und C_wH_{2w} . Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein,
- 5 wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl,
- 10 Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4- Butylen, 1,5- Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6- Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.
- 15 Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis 11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.
- 20 Als N-haltige Heteroaromaten mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-,
- 25 4- oder 5-Isythiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyll, 3-, 4-, 5-, 6-,
- 30 7- oder 8-Cinnolinyll, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxalinyll, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyll. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

Besonders bevorzugt sind die N-haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

5 Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in
10 der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position. Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N-haltigen Heteroaromaten, den Thiophen- oder die Furylrest.

Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder
15 verschieden sein.

Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5 oder 6-
20 gliedrigen Stickstoffheterocyclus, wie z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

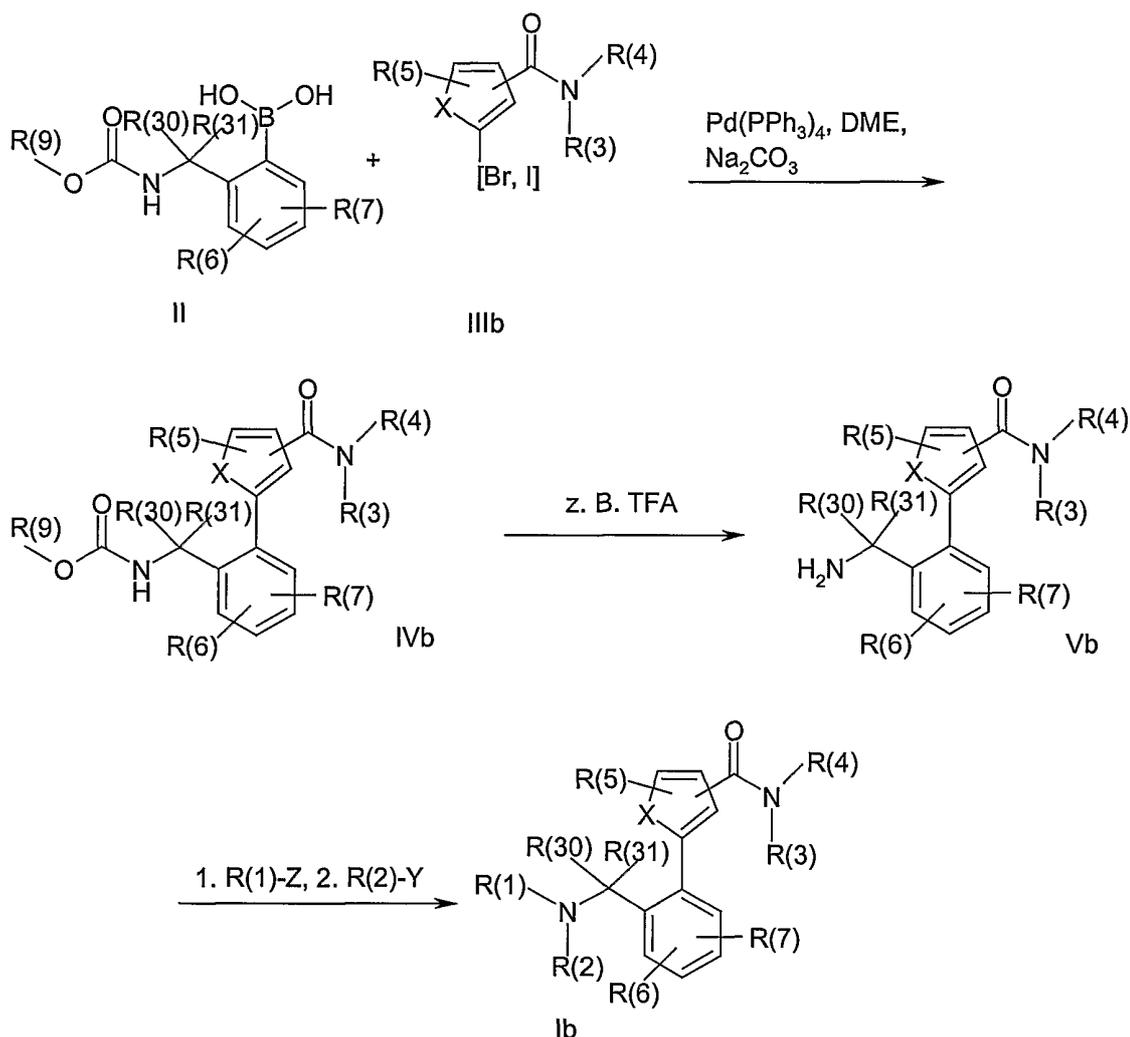
Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die
25 entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze,
30 z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische

Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I a und I b sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische Wege sind in den unten als Schemata 1 bis 4 bezeichneten Reaktionssequenzen skizziert. X und die Reste R(1) bis R(7), R(30) und R(31) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I b gemäß Schema 1 (Methode A) oder Schema 2 (Methode B). Auf analoge Weise lassen sich Verbindungen der Formel I a unter Verwendung der entsprechenden Halogenide III a 5 (Struktur siehe Schema 4) herstellen.



Schema 1

Arylierte Furan- und Thiophencarbonsäureamide der Formel IV b können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung (die z. B. in Gegenwart von $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)]_4$ als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und 1,2-Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt werden kann) eines aromatischen Halogenids der Formel III b mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Wenn R(9) für einen leicht

abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-Butyl oder Benzyl steht, können Verbindungen Formel V b erhalten werden, die dann durch Umsetzung mit Reagenzien R(1)-Z und/oder R(2)-Y in Verbindungen der Formel I überführt werden können.

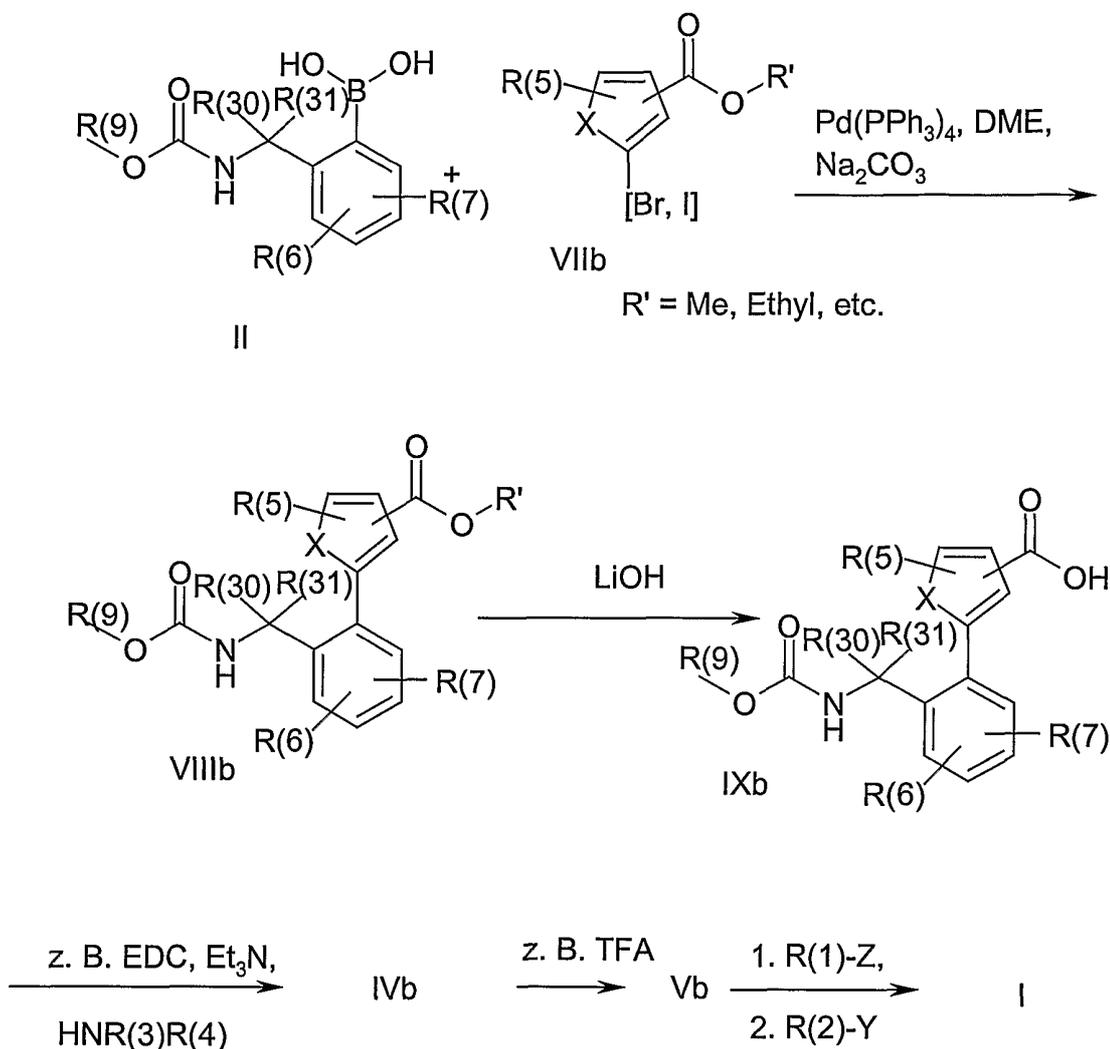
Die Umsetzungen der Verbindungen der Formel V b mit Verbindungen der Formel
5 R(1)-Z entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest Z steht hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z.B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

10 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I b in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-Z verwendet, bei denen Z für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I b in denen R(1) SO₂R(10) bedeutet,
15 also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-Z verwendet, bei denen Z für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I b in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-Z verwendet,
20 bei denen Z für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazolide oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder TFFH verwendet werden.

25 Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I b, in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-Z auch Verbindungen der Formel R(12)N(=C=O), bzw. R(12)N(=C=S), also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.



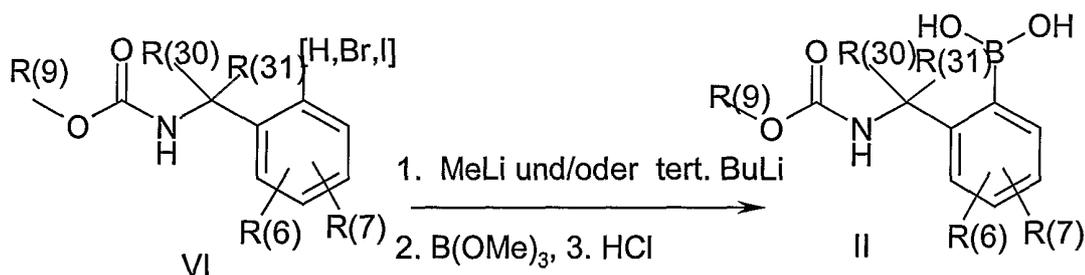
Schema 2

Arylierte Furan- und Thiophencarbonsäureamide der Formel VIII b können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung eines aromatischen Bromids oder Iodids der Formel VII b mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Hydrolyse des Esters mit LiOH ergibt die freien Säuren der Formel IX b die durch Kupplung mit Aminen NHR(3)R(4) in die Bisaryle der Formel IV b überführt werden können. Wie in Schema 1 beschrieben liefert Abspaltung der labilen Gruppe R(9) Verbindungen der Formel V b, die weiter in Verbindungen der Formel I b umgesetzt werden können. Auf analoge Weise lassen sich Verbindungen I a durch Verwendung der entsprechenden Halogenide VII a (Struktur in Schema 4) herstellen.

Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IX b mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch

5 Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC) gegebenfalls unter Zusatz von Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Dimethylaminopyridin (DMAP). Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IX oder mit

10 anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B. SOCl₂, oder Säureimidazolide durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend, gegebenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel HNR(3)R(4) umgesetzt werden.

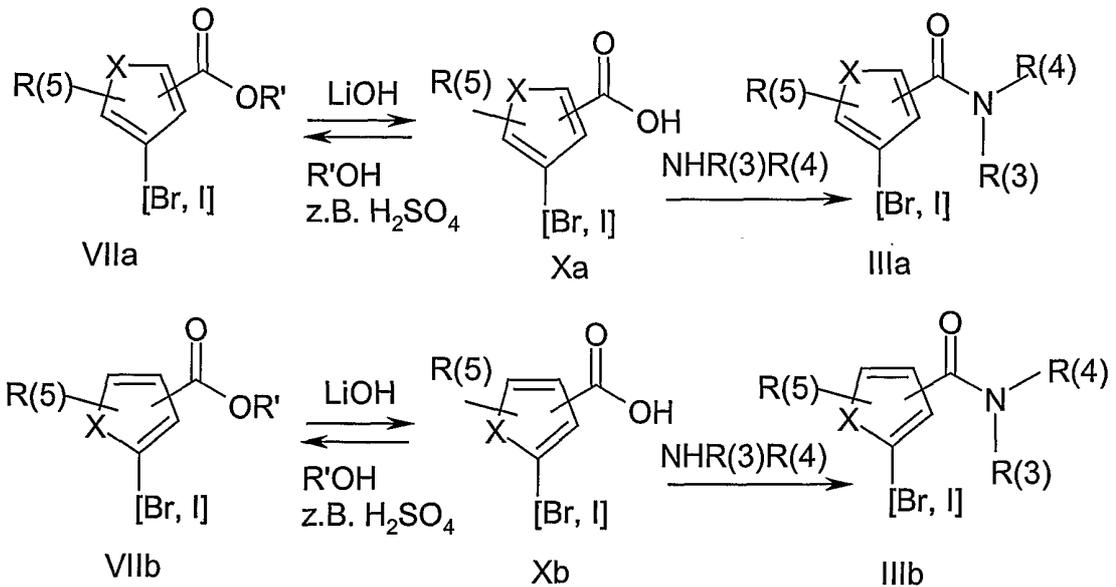


Schema 3

15

Die in Methode A und B benötigten aromatischen Boronsäuren der Formel II können aus den Aromaten oder aromatischen Halogeniden der Formel VI durch Ortholithierung bzw. Halogen-Metallaustausch gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretrimethylester (oder anderer Borsäuretriester) und anschließende saure

20 Hydrolyse synthetisiert werden.



Schema 4

Die in Methode B eingesetzten Halogenide der Formel VII a und VII b sind nach literaturbekannten Vorschriften synthetisierbar bzw. leicht durch gängige Veresterungsmethoden aus den literaturbekannten Säuren der Formel X erhältlich. Die in Methode A eingesetzten aromatischen ortho-Halogenamide der Formel III a und III b sind gemäss Schema 4 aus den Estern der Formel VII a und VII b nach Hydrolyse zu den Säuren X a und X b durch Kupplung mit Aminen NHR(3)R(4) erhältlich. Die Knüpfung der Amidbindung kann auf den oben für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IX b nach IV b beschriebenen Wegen erfolgen.

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende funktionelle Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I a und I b und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am

Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I a und I b und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in 5 der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K⁺-Kanalblockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I a und I b und/oder eines physiologisch 10 verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I a und I b und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu 15 werden die Verbindungen der Formel I a und I b und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder 20 Veterinärmedizin verwendet werden kann.

Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I a und I b und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte 25 Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, 30 Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung

eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I a und I b können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So sind in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III- Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise IK_S - oder IK_T -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE- Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.

Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum, Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

30

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen, gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern,

Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I a und I b und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als

5 Lösungsmittel kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

10 Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I a und I b oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach

15 Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

20 Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I a und I b bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber

25 auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I a und I b bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg

30 Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter

Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

5 Experimenteller Teil

Liste der Abkürzungen

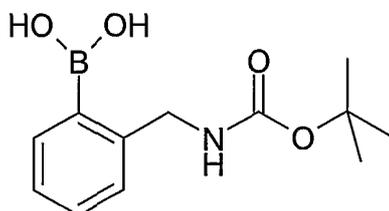
	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
10	CDI	Carbonyldiimidazol
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
	DMF	N,N-Dimethylformamid
	DME	1,2-Dimethoxyethan
15	EDC	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid
	Eq.	Moläquivalent
	HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
	Me	Methyl
	MeLi	Methylithium (in Hexan)
20	BuLi	Butyllithium (in Pentan)
	RT	Raumtemperatur
	RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie
	THF	Tetrahydrofuran
	TFFH	Tetramethylfluoroamidiniumhexafluorophosphat

25

Synthese der Boronsäuren der Formel II

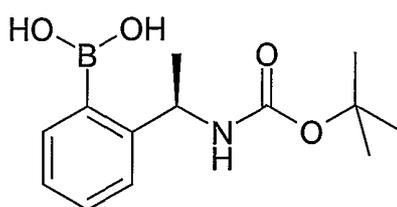
30 Die Boronsäuren wurden gemäss Schema 3 synthetisiert - ihre Synthese wird anhand mehrerer Verbindungen demonstriert:

2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure (Verbindung 1)



- 5 N-Boc-2-Brombenzylamin (5.72 g, 20 mmol) wurde in THF unter Argon gelöst, auf -78°C gekühlt, mit 13.75 ml MeLi (1.6 M in Hexan, 22 mmol) versetzt, nach 1 h mit 28 ml (1.5 M in Pentan, 42 mmol) tert. BuLi versetzt und nach einer weiteren Stunde bei -78°C erfolgte Zugabe von Borsäuretrimethylester (9.0 ml, 80 mmol). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit verdünnter Salzsäure bis pH 6 versetzt, mit
- 10 Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5.1 g (100%) eines hellgelben festen Schaumes. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): m/z = 308 (M + 57), 252 (M + 1).

15 (R)-2-(1-tert-Butoxycarbonylaminoethyl)-phenylboronsäure (Verbindung 2)



- 2.2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-Phenethylamin wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (1.5 M Lösung in Pentan, 21 mmol) tert. Butyllithium versetzt. Während 2 h wurde auf -20°C erwärmt, anschließend 4.5 ml (40 mmol) Borsäuretrimethylester zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit 10% HCl bis auf pH 6 angesäuert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit
- 25 gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 2.0 g

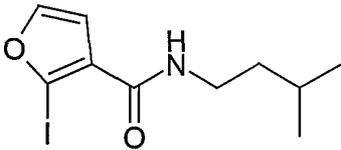
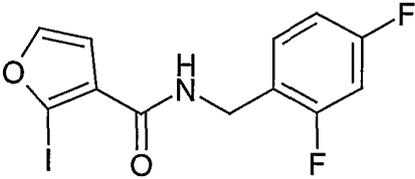
(75%) eines hellgelben festen Schaumes der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): $m/z = 322$ ($M + 57$), 266 ($M + 1$).

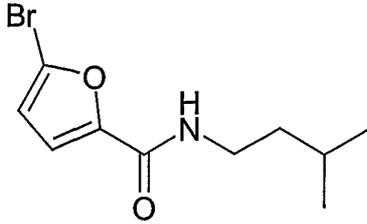
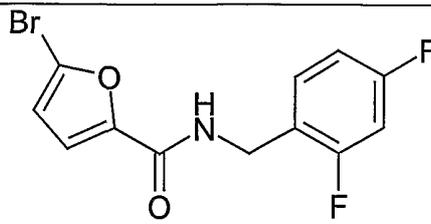
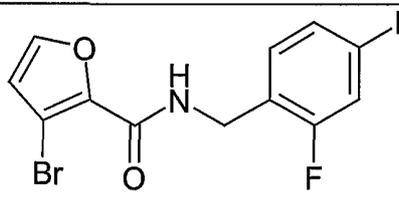
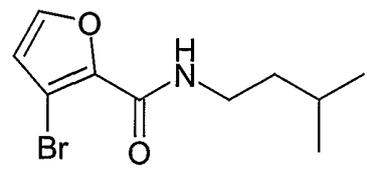
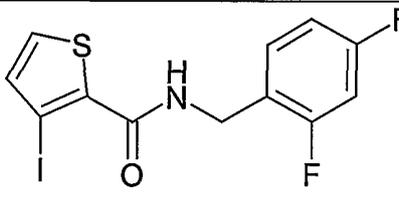
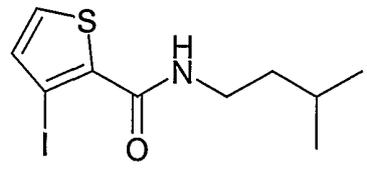
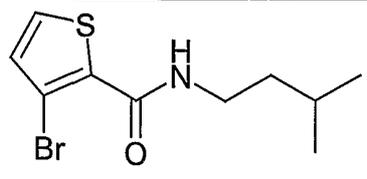
5 Synthese aromatischer Halogenide der Formeln III a, b

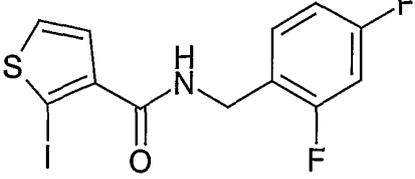
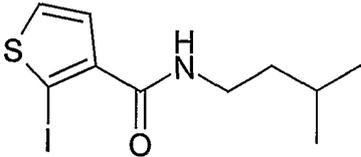
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Verbindungen der Formel VII a, b mit Thionylchlorid:

2.5 mmol Säure der Formel X werden mit 3 ml Thionylchlorid 4 h zum Rückfluss erhitzt und anschliessend eingengt. Das rohe Reaktionsprodukt wird zweimal mit Toluol koevaporiert, in 12.5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 3 mmol des Amins NHR(3)R(4) und 5.5 mmol Triethylamin versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt, mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingengt. Man erhält 1.5 bis 2.5 mmol des gewünschten Amids III das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

Amide III a, b gemäß allgemeiner Arbeitsvorschrift

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : $m/z =$
3		308 ($M+1$)
4		364 ($M+1$)

5		260 (M+1)
6		316 (M+1)
7		316 (M+1)
8		260 (M+1)
9		380 (M+1)
10		324 (M+1)
11		276 (M+1)

12		380 (M+1)
13		324 (M+1)

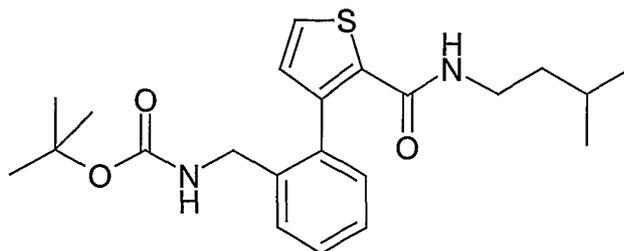
Aufbau der arylierten Furan- und Thiophencarbonsäureamide durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung zu den Verbindungen der Formeln IV a, b

5 Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu mit Argon begastem 1,2-Dimethoxyethan (10 ml/ mmol Bromid III a, b) wurden 0.05 eq. Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 1 eq. des entsprechenden Bromids III a, b zugegeben. Nach 10 min wurde 1.5 eq. der entsprechenden Boronsäure II zugesetzt und zuletzt 2 eq. einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung. Es wurde 18h zum Rückfluss unter Argon erhitzt, abgekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingengt und chromatographisch gereinigt. Bei der Reinigung per RP-HPLC wurden basische Verbindungen als Trifluoracetate isoliert.

15 Beispiel für ein aryliertes Thiophencarbonsäureamid der Formel IV a:

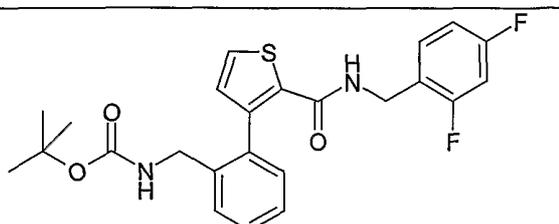
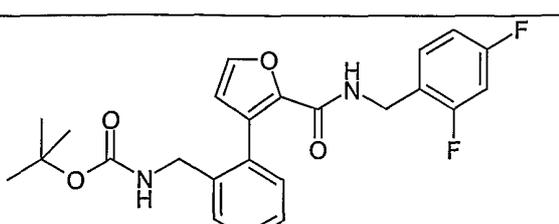
Beispiel 1: {2-[2-(3-Methylbutylcarbamoyl)-thiophen-3-yl]-benzyl}-carbaminsäure-tert-butylester

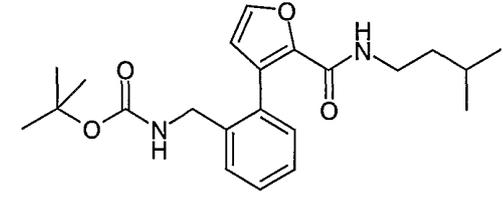
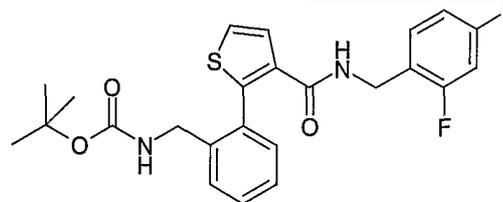
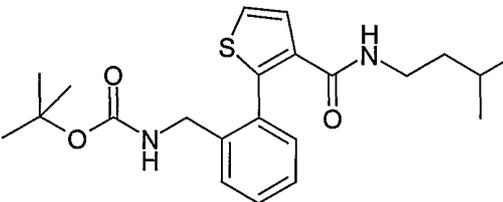
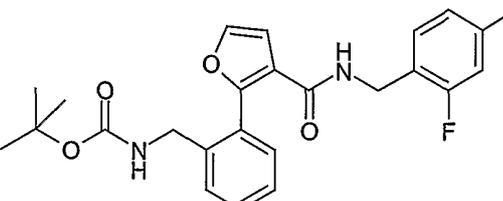
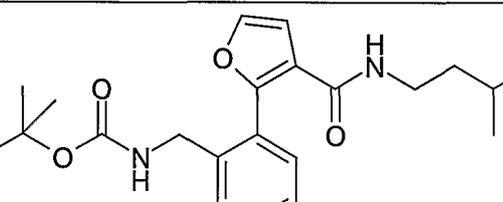
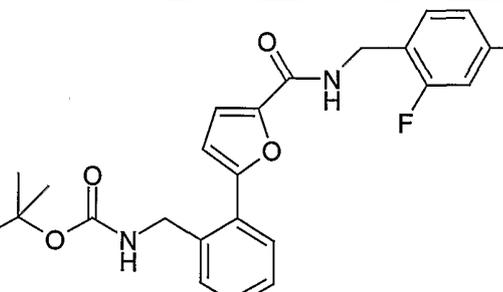


10 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 58 mg (0.05 mmol) Pd(PPh₃)₄ und 276 mg (1 mmol) 3-Bromthiophen-2-carbonsäure-3-methylbutylamid zugegeben. Nach 10 min wurden 377 mg (1.5 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure und zuletzt 1 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase (schwarzes, zähes Öl) wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch per RP-HPLC gereinigt. Man erhielt 51 mg (13 %) eines zähen farblosen Öls. MS (ES⁺): m/z = 403 (M + 1), 303 (M - 99). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.55 – 7.21 (5H, m), 6.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.58 (1H, br s), 4.82 (1H, br s), 4.10 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.18 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.16 (1H, m), 1.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 0.75 (6H, d, J = 6.2 Hz).

Weitere Beispiele für arylierte Furan- und Thiophencarbonsäureamide der Formel IV a und IV b (nach Methode A)

Entsprechend der oben angeführten allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
2		459 (M+1)
3		443 (M+1)

4		387 (M+1)
5		459 (M+1)
6		403 (M+1)
7		443 (M+1)
8		387 (M+1)
9		442 (M+1)

10		386 (M+1)
----	--	-----------

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu den Aminen V (Schema 1 und 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

5 1 eq. der N-Boc-Verbindung wird in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3/1, 10 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Toluol koevaporiert. Die Amine V werden ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet. Alle Verbindungen wurden durch Massenspektrometrie charakterisiert.

10

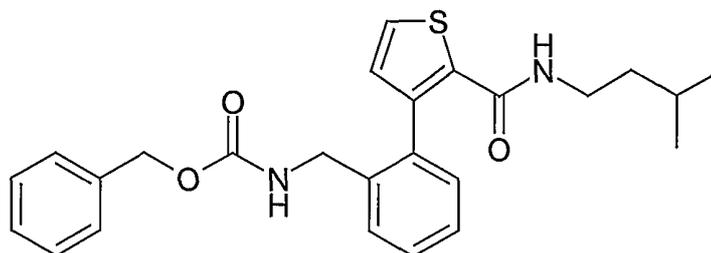
Umsetzung der Amine V mit verschiedenen Reagenzien zu den Zielverbindungen I

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Carbamaten der Formel I

15 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst und mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Triethylamin und 1.2 eq. des Succinimidylcarbonats (oder wahlweise des entsprechenden Chloroformiats) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

20

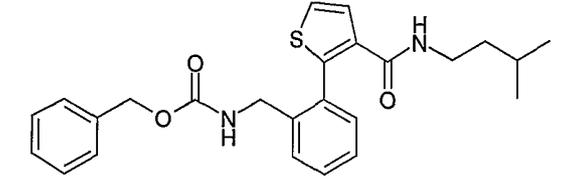
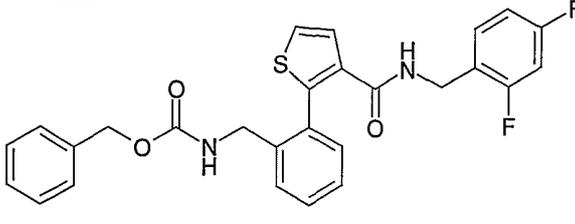
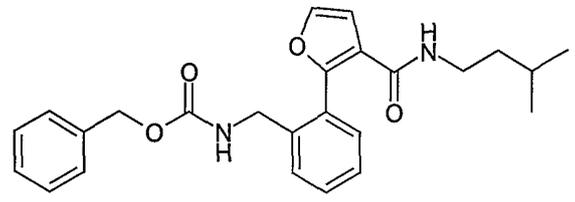
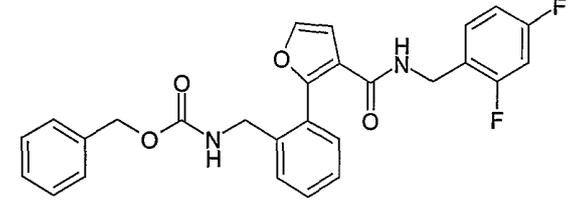
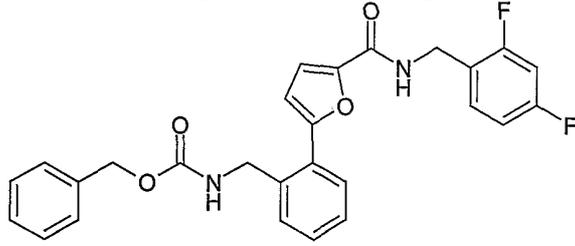
Beispiel 11: {2-[2-(3-Methyl-butylcarbamoyl)-thiophen-3-yl]-benzyl}-carbaminsäurebenzylester



27 mg (0.09 mmol) 3-(2-Aminomethylphenyl)-thiophen-2-carbonsäure (3-methyl-butyl)-amid wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 10 mg (0.1 mmol) 5 Triethylamin und 24 mg (0.1 mmol) Benzyloxycarbonyloxysuccinimid versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach der Reinigung per RP-HPLC erhielt man 27 mg (70%) einer farblosen Substanz. MS (ES⁺): m/z = 437 (M + 1). ¹H-NMR (CDCl₃): δ = 7.54 – 7.24 (10H, m), 6.90 (1H, d, J = 4.8 Hz), 5.52 (1H, br s), 5.05 (3H, br s), 4.17 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.16 (2H, m), 1.14 (1H, m), 1.07 (2H, q, J = 7.0 Hz), 0.73 (6H, d, J = 6.2 Hz).

Weitere Beispiele die entsprechend der Arbeitsvorschrift dargestellt wurden:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
12		493 (M+1)
13		421 (M+1)
14		477 (M+1)

15		437 (M+1)
16		493 (M+1)
17		421 (M+1)
18		477 (M+1)
19		477 (M+1)

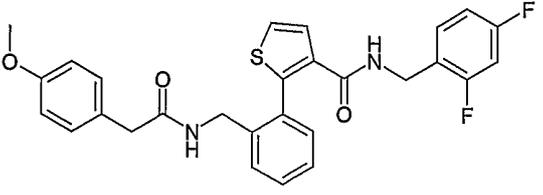
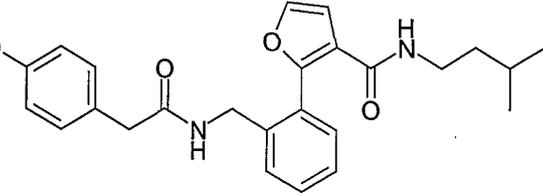
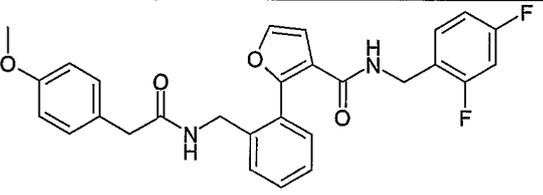
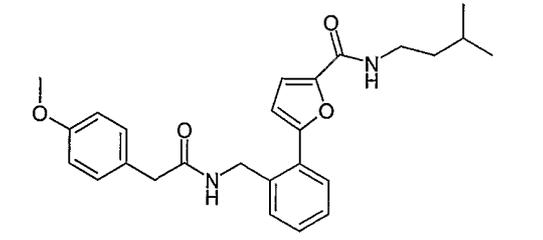
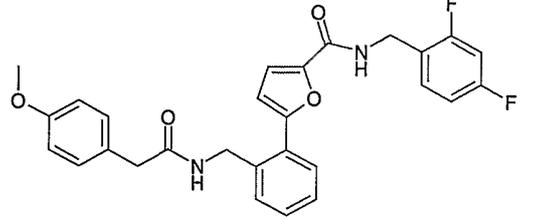
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Amiden der Formel I

A) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 5 eq. bei Verwendung des Trifluoacetates) Diisopropylethylamin und 1.2 eq. des Säurechlorids versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

B) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin, mit 1.2 eq. der Säure und 1.2 eq. TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, 5 eingengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

Beispiele gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift A oder B:

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
20		435 (M+1)
21		491 (M+1)
22		451 (M+1)
23		507 (M+1)
24		451 (M+1)

25		507 (M+1)
26		435 (M+1)
27		491 (M+1)
28		435 (M+1)
29		491 (M+1)

Pharmakologische Untersuchungen

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 codierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV, 10 und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden

Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-5 Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

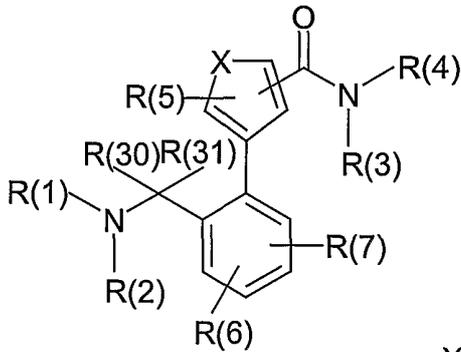
Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

15

Bsp.	IC ₅₀ [μM]						
1	4	2	5	3	9	4	10
5	3.1	6	<100	7	10	8	5.2
9	<100	10	<100	11	3	12	2
13	5.6	14	<100	15	1.2	16	1.9
17	2.2	18	5.2	19	<100	20	<100
21	3.9	22	1.7	23	1.2	24	2.2
25	1.5	26	3.9	27	6.6	28	<100
29	4.2						

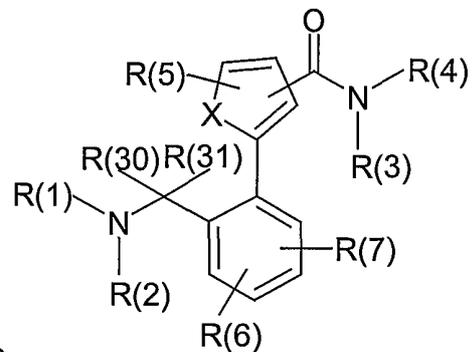
Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I a und I b,



Ia

X = S oder O



Ib

5

worin bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);
 R(9), R(10), R(11) und R(12)

10

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,
 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,

15

CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,
 Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
 8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und

der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder

substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt

aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3

20

- oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
- y 0, 1, 2, 3 oder 4,
- 15 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
- 20 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino.
- 25 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 30 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten

- ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 oder
R(3) CHR(18)R(19);
R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;
- 10 z 0, 1, 2 oder 3;
R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 15
20 v 0, 1, 2 oder 3;
w 0, 1, 2 oder 3;
R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- 25 R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;
oder
R(3) und R(4)
gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;
- 30

R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino.

5 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen;

10 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I a und I b nach Anspruch 1, in der bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

15 R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet

20 R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

25 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder

substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3

30 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- 10 R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
y 0, 1, 2, 3 oder 4,
wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- 15 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder
20 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten
30 ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂,

OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

5 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z} -R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) $CONH_2$, $CONR(20)R(21)$, $COOR(22)$ oder CH_2OH ;

10 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v} - CF_3 oder C_wH_{2w} -Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , NO_2 , CN, $COOMe$, $CONH_2$, $COMe$, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15

v 0, 1, 2 oder 3;

20

w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF_3 ;

R(5), R(6) und R(7)

25 unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF_3 , NO_2 , CN, $COOMe$, $CONH_2$, $COMe$, NH_2 , OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

30 oder

R(30) und R(31)

eine Kette von 2 Methylengruppen
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

5 3. Verbindungen der Formel I a und I b nach Ansprüchen 1 und 2 in der bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

10 unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,

15 CHF₂, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl
oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder
9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
20 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
25 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3,
4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das

unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend

30 aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂,
COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

5 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16),

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder

10

9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

15

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

20

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

30

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,

- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 v 0, 1, 2 oder 3;
w 0, 1, 2 oder 3;
- 10 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen
R(5), R(6) und R(7)
unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂,
15 COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder
Methylsulfonylamino;
R(30) und R(31)
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
20 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

4. Verbindungen der Formel I a und I b nach Ansprüchen 1 - 3, in der bedeuten:

X Sauerstoff oder Schwefel;

25 R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,

30 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,
CHF₂, SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl

oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

5 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, 10 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

15 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

20 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und 25 Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

30 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten

- ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
R(5), R(6) und R(7) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- 10 R(30) und R(31) unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 15 5. Verbindungen der Formel I a oder I b nach Ansprüchen 1 - 4, in der bedeuten:
R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);
R(9), R(10), R(11) und R(12) unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);
- 20 x 0, 1, 2 oder 3;
R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 c-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl, wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
- 25 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2, 3, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(13) Wasserstoff:
R(2) Wasserstoff;
R(3) C_yH_{2y}-R(16);
- 30 y 0, 1 oder 2;
R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen,

CF₃, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

5

R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6) und R(7)

unabhängig voneinander F, Cl, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

10 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

6. Verbindungen der Formel I a und I b nach Ansprüchen 1 - 5, in der bedeuten:

15 X Sauerstoff oder Schwefel;

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

R(9) und R(11)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

20

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl,

wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

25 R(2) Wasserstoff;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

30

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

bestehend aus F, Cl, CF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5), R(6) und R(7)

5 unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1, 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff;

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10

7. Verbindungen der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

8. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer
15 Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

20 9. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K⁺-Kanal mediierten Krankheiten.

25 10. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden können.

30

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur

Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-Arrhythmien.

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren
5 der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären Arrhythmien.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren
10 der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren
15 der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Terminierung von atrialer Fibrillation oder atrialem Flattern (Kardioversion).

15. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer
20 Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IK_r -Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

25 16. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IK_s -Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

30

17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I a und I b nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6

und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/13958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D307/68 C07D333/38 A61K31/38 A61K31/34 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 26709 A (YAMASAKI KUMI ;INOUE YOSHIKAZU (JP); KUNO ATSUSHI (JP); MIZUNO HIR) 24 November 1994 (1994-11-24) claim 1; examples 2,25 ---	1-17
A	DE 44 12 334 A (HOECHST AG) 19 October 1995 (1995-10-19) page 16, line 45; claim 3 ---	1-17
A	WO 99 07670 A (AMERICAN HOME PROD) 18 February 1999 (1999-02-18) claim 1; example 4 -----	1-17



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

19 April 2002

Date of mailing of the international search report

29/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Härtinger, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13958

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9426709	A	24-11-1994	AT 205191 T 15-09-2001
			AU 685457 B2 22-01-1998
			AU 6691294 A 12-12-1994
			CA 2163004 A1 24-11-1994
			CN 1123545 A , B 29-05-1996
			DE 69428198 D1 11-10-2001
			DE 69428198 T2 28-03-2002
			DK 699185 T3 12-11-2001
			EP 0699185 A1 06-03-1996
			ES 2159558 T3 16-10-2001
			HU 70206 A2 28-09-1995
			WO 9426709 A1 24-11-1994
			JP 8511243 T 26-11-1996
			PT 699185 T 30-01-2002
			RU 2141946 C1 27-11-1999
			US 5824691 A 20-10-1998
			ZA 9403388 A 23-01-1995
			<hr/>
DE 4412334	A	19-10-1995	DE 4412334 A1 19-10-1995
			AU 683722 B2 20-11-1997
			AU 1635495 A 19-10-1995
			CA 2146707 A1 12-10-1995
			CN 1117044 A , B 21-02-1996
			EP 0676395 A2 11-10-1995
			FI 951681 A 12-10-1995
			HU 71616 A2 29-01-1996
			IL 113310 A 29-06-2000
			JP 7291927 A 07-11-1995
			NO 951405 A 12-10-1995
			NZ 270894 A 22-09-1997
			US 5698581 A 16-12-1997
			ZA 9502930 A 26-01-1996
<hr/>			
WO 9907670	A	18-02-1999	AU 734786 B2 21-06-2001
			AU 8679598 A 01-03-1999
			BR 9811828 A 15-08-2000
			CN 1265643 T 06-09-2000
			EP 1003713 A1 31-05-2000
			JP 2001513527 T 04-09-2001
			WO 9907670 A1 18-02-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

In nationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13958

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07D307/68 C07D333/38 A61K31/38 A61K31/34 A61P9/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, BIOSIS		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 94 26709 A (YAMASAKI KUMI ;INOUE YOSHIKAZU (JP); KUNO ATSUSHI (JP); MIZUNO HIR) 24. November 1994 (1994-11-24) Anspruch 1; Beispiele 2,25	1-17
A	DE 44 12 334 A (HOECHST AG) 19. Oktober 1995 (1995-10-19) Seite 16, Zeile 45; Anspruch 3	1-17
A	WO 99 07670 A (AMERICAN HOME PROD) 18. Februar 1999 (1999-02-18) Anspruch 1; Beispiel 4	1-17
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 19. April 2002		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts 29/04/2002
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Härtinger, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13958

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9426709	A	24-11-1994	AT 205191 T	15-09-2001
			AU 685457 B2	22-01-1998
			AU 6691294 A	12-12-1994
			CA 2163004 A1	24-11-1994
			CN 1123545 A ,B	29-05-1996
			DE 69428198 D1	11-10-2001
			DE 69428198 T2	28-03-2002
			DK 699185 T3	12-11-2001
			EP 0699185 A1	06-03-1996
			ES 2159558 T3	16-10-2001
			HU 70206 A2	28-09-1995
			WO 9426709 A1	24-11-1994
			JP 8511243 T	26-11-1996
			PT 699185 T	30-01-2002
			RU 2141946 C1	27-11-1999
			US 5824691 A	20-10-1998
			ZA 9403388 A	23-01-1995
DE 4412334	A	19-10-1995	DE 4412334 A1	19-10-1995
			AU 683722 B2	20-11-1997
			AU 1635495 A	19-10-1995
			CA 2146707 A1	12-10-1995
			CN 1117044 A ,B	21-02-1996
			EP 0676395 A2	11-10-1995
			FI 951681 A	12-10-1995
			HU 71616 A2	29-01-1996
			IL 113310 A	29-06-2000
			JP 7291927 A	07-11-1995
			NO 951405 A	12-10-1995
			NZ 270894 A	22-09-1997
			US 5698581 A	16-12-1997
ZA 9502930 A	26-01-1996			
WO 9907670	A	18-02-1999	AU 734786 B2	21-06-2001
			AU 8679598 A	01-03-1999
			BR 9811828 A	15-08-2000
			CN 1265643 T	06-09-2000
			EP 1003713 A1	31-05-2000
			JP 2001513527 T	04-09-2001
			WO 9907670 A1	18-02-1999