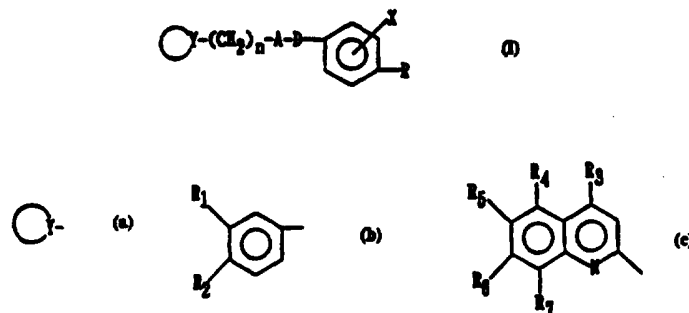




<p>(51) 国際特許分類6</p> <p>C07D 207/00, 211/56, 215/38, 295/096, 295/135, 401/06, 401/12, A61K 31/40, 31/445, 31/47, 31/495 // C07M 7:00</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO96/05174</p> <p>(43) 国際公開日 1996年2月22日(22.02.96)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP95/01134</p> <p>(22) 国際出願日 1995年6月7日(07.06.95)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平6/192499 1994年8月16日(16.08.94) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) シー・アンド・シー・リサーチ・ラブズ (C&C RESEARCH LABS.)[KR/KR] キョンギド、ファソングン、テアンウブ、アンニヨリ 146-141 Kyunggi-do, (KR)</p> <p>(72) 発明者：および</p> <p>(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) チョン ユウ ソプ(CHUNG, You Sup)[KR/KR] キョンギドスウォンシ パルタルグ メタンドン 810-1 ヒョンデアパート105-806 Kyunggi-do, (KR) パク ソン デ(PARK, Sung Dae)[KR/KR] ソウルトッピョルシ ソチョグ ジャンウオンドン ジャンウオンフェーミリアパート1-1006 Seoul, (KR) クオン レー ソン(KWON, Lao Sung)[KR/KR] キョンギドスウォンシ クオンソング クオンソンドン 1199-1 トウサンアパート104-406 Kyunggi-do, (KR)</p>	<p>シン ホン ソプ(SHIN, Hong Sub)[KR/KR] キョンギドスウォンシ クオンソング セリュ2ドン1137-16 Kyunggi-do, (KR) 田辺 秀(TANABE, Shigeru)[JP/JP] 〒412 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyozo et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AM, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KE, KG, KZ, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TT, UA, US, UZ, VN, 欧州特許(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許(KE, MW, SD, SZ, UG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>	

(54) Title : NOVEL AMINE DERIVATIVE, PROCESS FOR PRODUCING THE SAME, AND USE THEREOF AS ANTIARRHYTHMIC

(54) 発明の名称 新規なアミン誘導体、その製造方法及び抗不整脈剤としての用途

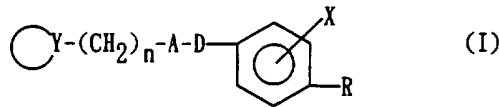


(57) Abstract

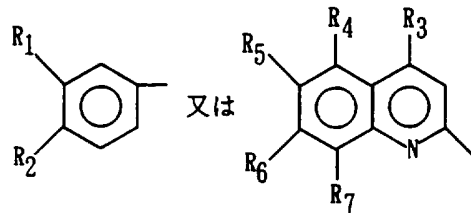
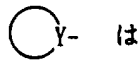
A novel amine derivative represented by general formula (I) and a salt thereof, both being useful as an antiarrhythmic, wherein (a) represents (b) or (c); A represents $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_n-$ (5- or 6-membered nitrogenous heterocycle)- or a 6-membered nitrogenous heterocycle, wherein R_8 represents lower alkyl or hydroxylated lower alkyl, and a represents 0 or 1; D represents $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m\text{-O-}$, $-\text{CO-}$ or $-\text{SO}_2-$; R_1 and R_2 represent each independently hydrogen, halogen, lower alkoxy or lower alkylsulfonylamino; R_3 represents lower alkyl; R_4 , R_5 , R_6 and R_7 represent each independently hydrogen or halogen; and m and n represent each an integer of 0 to 3.

(57) 要約

一般式 (I) の新規なアミン誘導体及びその塩。



(上記式中、



の基を示し、

Aは一般式 $-\text{NR}_8-(\text{CH}_2)_a-$ (5又は6員の窒素原子含有ヘテロ環) - の基又はN-含有6員ヘテロ環を示し、ここでR₈は低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、aは0又は1であり、

Dは一般式 $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-\text{CO}-$ 又は $-\text{SO}_2-$ の基を示し、

R₁及びR₂は各々独立に水素、ハロゲン、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R₃は低級アルキル基を示し、

R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立に水素又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

m及びnは0~3の整数を示す。) の新規なアミン誘導体及びその塩は抗不整脈剤として有用である。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願をパンフレット第一頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

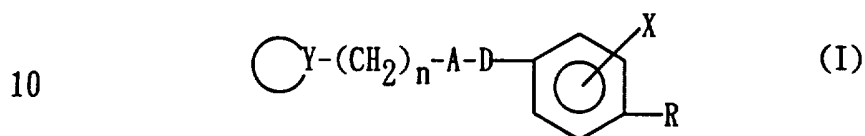
AL	アルバニア	DK	デンマーク	LK	スリランカ	PT	ポルトガル
AM	アルメニア	EE	エストニア	LR	リベリア	RO	ルーマニア
AT	オーストリア	ES	スペイン	LS	レソト	RU	ロシア連邦
AU	オーストラリア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SE	スウェーデン
AZ	アゼルバイジャン	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SG	シンガポール
BB	バルバドス	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	SI	スロヴェニア
BE	ベルギー	GB	イギリス	MC	モナコ	SK	スロヴァキア共和国
BF	ブルキナ・ファソ	GE	グルジア	MD	モルドバ	SN	セネガル
BG	ブルガリア	GN	ギニア	MG	マダガスカル	SR	スリナム
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴ	SZ	スワジランド
BR	ブラジル	HU	ハンガリー		スラヴィア共和国	TD	チャド
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	ML	マリ	TG	トジギスタン
CA	カナダ	IS	アイスランド	MN	モンゴル	TJ	タジキスタン
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	MR	モリタニア	TM	トルクメニスタン
CG	コンゴ	JP	日本	MW	マラウイ	TR	トルコ
CH	スイス	KE	ケニア	MX	メキシコ	TT	トリニダード・トバゴ
CI	コート・ジボアール	KG	キルギスタン	NE	ニジェール	UA	ウクライナ
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	NL	オランダ	UG	ウガンダ
CN	中国	KR	大韓民国	NO	ノルウェー	US	米国
CZ	チェコ共和国	KZ	カザフスタン	NZ	ニュージーランド	UZ	ウズベキスタン共和国
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	PL	ポーランド	VN	ヴェトナム

明 細 書

新規なアミン誘導体、その製造方法及び抗不整脈剤としての用途

技術分野

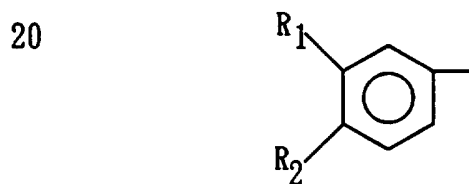
5 本発明は抗不整脈剤として有用なアミン誘導体に関するものである。更に具体的には本発明はカリウムチャンネルに対する遮断作用を有する抗不整脈剤として有用に使用することができる次の一般式 (I) のアミン誘導体及びその塩に関するものである。



上記式中、



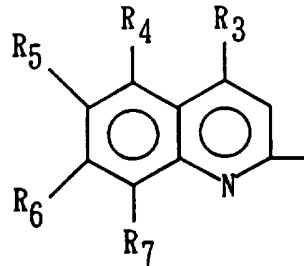
は一般式



又は

25

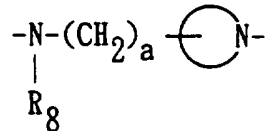
5



の基を示し、

Aは一般式

10



の基又は窒素原子含有6員ヘテロ環

を示し、ここでR₈は低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、a

15

は0又は1であり、



20

は5又は6員窒素原子含有ヘテロ環であり、

Dは一般式 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ 、 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---}$ 、 ---CO--- 又は $\text{---SO}_2\text{---}$ の基を示し、

R₁及びR₂は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

25

R₃は低級アルキル基を示し、

R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立して、水素原子又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

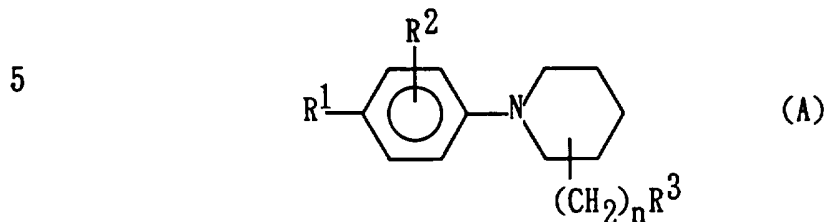
5 m及びnは0乃至3の整数を示す。

なお、本発明は上記一般式(I)のアミン誘導体及びその塩の製造方法並びにその抗不整脈剤としての用途を包含するものである。

背景技術

10 全身的な生理作用を調節するメカニズム中の一つであるカリウムチャンネルは
膵臓のβ-細胞、心筋等を含む全身の細胞系に分布されていて、従って、カリウ
ムチャンネルを調節する薬理作用を現す薬剤等は色々の循環器系疾患の治療に用
いられているが、例えば糖尿病治療剤、抗不整脈剤等に用いられている。このよ
うなカリウムチャンネル遮断薬剤等は先行技術で多数の化合物等が知られている。
15 例えば膵臓のβ-細胞に存在するカリウムチャンネルを遮断する経口用糖尿病治
療剤であるグリベンクラマイドは膵臓β-細胞のATP依存性カリウムチャンネル
を遮断し、それによって誘導されるインシュリンの放出によって血糖降下作用
を現すと報告されており、この作用はスルホニルウレア構造を基本骨格に有する
経口用糖尿病治療剤に共通する作用メカニズムであることと見られる。なお、文
20 献 [European Journal of Pharmacology, 141, 243-251 (1987); British Journal of
Pharmacology, 93, 61-68 (1988)] には4-位が置換された安息香酸誘導体が同一の作用を現すことが知られている。一方、心筋のカ
リウムチャンネルを遮断する化合物は抗不整脈作用を現し、バウガンウイリアム
25 sの分類 [参照: Anti-Arrhythmic Action, E. M. Vaughan Williams, Academic Press, 1980]

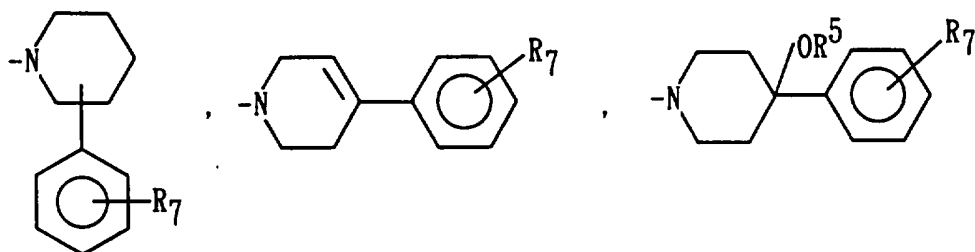
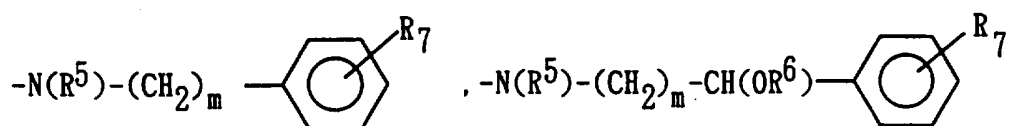
によればクラスIIIに属する抗不整脈剤に分類される。このような化合物の例として最近、ヨーロッパ公開特許第0503411号等には次の一般式(A)で表示される化合物が抗不整脈剤として提示されている。

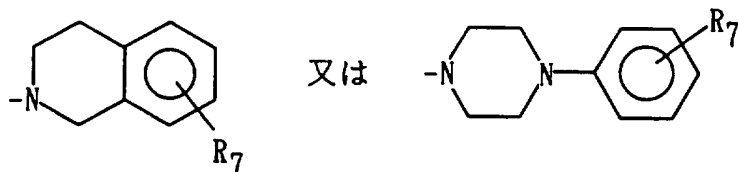


10 上記式において、

R¹はH, NO₂, CN, ハロゲン, C₁-C₄アルキル, CF₃, OCF₃, OH, CH₂OH, COOH, CHO, NH-CHO, NH₂, CO-NH₂, テトラジン-5-イル, R⁴-O-, R⁴-O-CH₂-, R⁴-O-CO-, R⁴-CO-, R⁴-NH-CO-, R⁴-CO-NH-, R⁴-SO₂-NH-であり、

15 R²は水素、ニトロ、ハロゲン、C₁-C₄アルキル又はR⁴-O-であり、
R³は





5

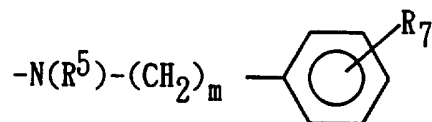
R^4 は C_1-C_4 アルキル又はフェニルであり、これらは残基 R^2 を含まれるし、

R^5 及び R^6 は水素又は残基 R^4 であり、

R^7 は残基 R^1 を示し、

10 n は0又は1であり、 m は1又は2であり、

但し、 R^3 が



15

である場合は n は1である。

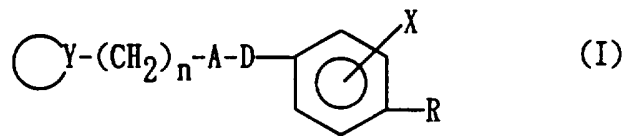
しかし、上記化合物を含み今まで明らかになった先行技術のカリウムチャンネル遮断性抗不整脈剤等はその作用が必ずしも満足のいくものではなく、ある程度
20 の活性を現すものも深刻な副作用を有する等の問題を有しているものもあり、優れたカリウムチャンネル遮断作用を有し、副作用が少ない強力な抗不整脈剤の開発が切実に要求されている実情である。

従って本発明者等は多様な化合物種に対してそれらのカリウムチャンネル遮断作用及びそれにより抗不整脈剤としての有用性を検索した結果、上記定義したよ
25 うな一般式(I)の特定な新規のアミン誘導体及びその塩が副作用が少なく、強

力なカリウムチャンネル遮断作用を現すことを確認し、本発明を完成するに至った。

発明の開示

従って、本発明は一般式 (I) の新規なアミン誘導体及びその塩に関するもの
5 である。

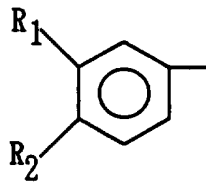


10

上記式中、



15 は一般式

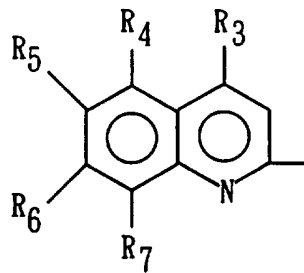


20

又は

25

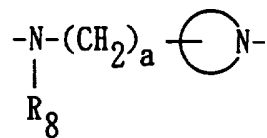
5



の基を示し、

Aは一般式

10



のグループ又は窒素原子含有6員ヘテロ環を示し、ここでR₈は低級アルキル基

15

又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、

aは0又は1であり、



20

は5又は6員窒素原子含有ヘテロ環であり、

Dは一般式 $-(\text{CH}_2)_m-$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 又は SO_2 の基を示し、

し、

R₁及びR₂は各々独立に水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級ア

25

ルキルスルホニルアミノ基を示し、

R₃は低級アルキル基を示し、

R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立して、水素原子又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

5 Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

m及びnは0乃至3の整数を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明における種々の置換基の表現において、特に限定がない場合は以下の意味を示す。

10 窒素原子含有の5または6員ヘテロ環とは、異項原子として少なくとも1つの窒素原子を含み、さらに酸素原子、イオウ原子を含んでいてもよい飽和または不飽和の5または6員環の基を意味し、例えばピロリジニル基、ピロリル基、ピロリニル基、イミダゾリル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリル基、ピラゾリジニル基、ピラゾリニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ピリジル基、ピラリジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、チアジアニル基、モルホリニル基等が挙げられる。望ましくは、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示す。

20 低級アルキル基とは、炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基等が挙げられる。

25 低級アルコキシ基とは、炭素数1～6、好ましくは炭素数1～4の直鎖または分枝鎖状のアルコキシ基を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキ

シ基、i-プロポキシ基、n-ブトキシ基、i-ブトキシ基、s-ブトキシ基、t-ブトキシ基等が挙げられる。

5 ヒドロキシ低級アルキル基とは、低級アルキル基の任意の水素原子が少なくとも1個の水酸基で置換された基で、例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1,2-ジヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、3-ヒドロキシプロピル基、1,2-ジヒドロキシプロピル基、2,3-ジヒドロキシプロピル基、1,2,3-トリヒドロキシプロピル基等が挙げられる。

10 低級アルキルスルホニルアミノ基とは、炭素数1~6、好ましくは炭素数1~4のアルキルスルホニルアミノ基を意味し、例えばメチルスルホニルアミノ基、エチルスルホニルアミノ基、n-プロピルスルホニルアミノ基、i-プロピルスルホニルアミノ基、n-ブチルスルホニルアミノ基、i-ブチルスルホニルアミノ基、s-ブチルスルホニルアミノ基、t-ブチルスルホニルアミノ基等が挙げられる。

15 本発明に於ける上記一般式(I)の化合物は上記言及したようにクラスIIIに属する抗不整脈剤として強力なカリウムチャンネル遮断作用を有しており、心筋及び伝導組織における活動電位の持続期間を延長させ、従って期外刺激(premature stimuli)に対する不応性を増加させる。これらは試験管内及び生体内全てにおいて心房、心室及び伝導組織に対して効果があり、従って心房及び心室細動を含む多様な種類の心室性及び上室性不整脈の予防及び治療に有用である。これら化合物はイムパルス(impulse)が伝導される速度を変化させないので現在慣用的に用いられている他の抗不整脈剤(大部分クラスI)等に比べて不整脈を促進させるか悪化させる傾向が少ないし、更に神経性副作用の発生も少ない。又これら化合物の一部の化合物は若干の陽性変力活性を有しているため、心臓ポンプ機能が損傷された患者の場合に特に有用である。

20

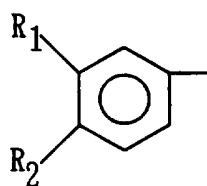
25

本発明の一般式 (I) の化合物で望ましい化合物は、



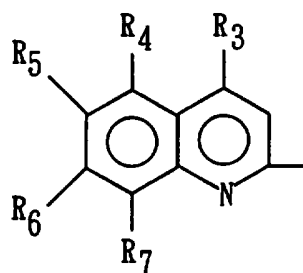
5

は一般式



10

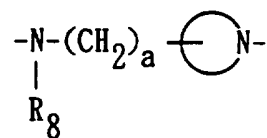
又は



15

20 の基を示し、

Aは一般式



25

の基を又は窒素原子 1 又は 2 個を含有する 6 員飽和ヘテロ環を示し、ここで R_8 は C_1-C_6 低級アルキル基又はヒドロキシ- C_1-C_6 低級アルキル基を示し、 a は 0 又は 1 であり、

5



は一つの窒素原子を含有する 5 又は 6 員ヘテロ環であり、

10

D は一般式 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-CO-$ 又は $-SO_2-$ の基を示し、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、 C_1-C_6 低級アルコキシ基又は C_1-C_6 低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R_3 は C_1-C_6 低級アルキルを示し、

15

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は各々独立して、水素原子又は C_1-C_6 低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R はニトロ基又は C_1-C_6 低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

X は水素原子又はハロゲン原子を示し、

m 及び n は 0 ~ 2 の整数を示す化合物である。

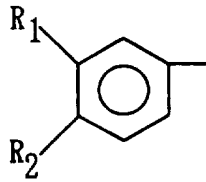
上記の望ましい化合物中で特に望ましい一般式 (I) の化合物は

20



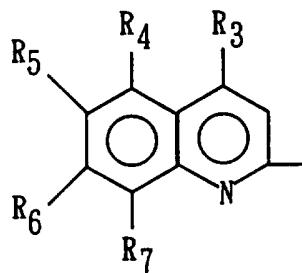
は一般式

25



5

又は

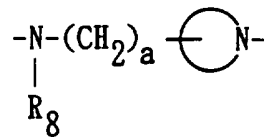


10

の基を示し、

Aは一般式

15



20

の基を又はピペリジノ基又はピペラジノ基を示し、ここでR₈はメチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基を示し、aは0又は1であり、



25

は3-ピペリジニル基又は2-ピロリジニル基であり、

Dは一般式 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ の基を示し、

R_1 及び R_2 は各々独立して、水素原子、塩素原子、メトキシ基又はメチルスルホニルアミノ基を示し、

5 R_3 はメチル基を示し、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は各々独立して、水素原子又はメチルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又はメチルスルホニルアミノ基を示し、

Xは水素原子、塩素原子又はフッ素原子を示し、

10 m及びnは0乃至2の整数を示す化合物である。

本発明に於ける一般式(I)の化合物は更に薬剤学的に許容される塩を形成することもできる。このような薬剤学的に許容される塩には薬剤学的に許容される陰イオンを含有する無毒性酸付加塩を形成する酸、例えば塩酸、硫酸、硝酸、磷酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のような無機酸、酒石酸、ギ酸、クエン酸、酢酸、トリクロロ酢酸又はトリフルオロ酢酸、グルコン酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、マレイン酸等のような有機カルボン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸又はナフタレンスルホン酸等のようなスルホン酸等によって形成された酸付加塩が含まれる。この様な塩の具体的な例としては塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩もしくは硫酸水素塩、磷酸塩もしくは磷酸水素塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩又はp-トルエンスルホン酸塩等を挙げることができる。

本発明は更に上記一般式(I)の新規なアミン誘導体及びその塩の製造方法も包含する。本発明の方法によれば一般式(I)のアミン誘導体及びその塩は

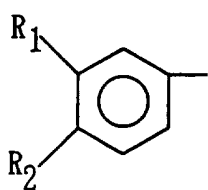
25 (A) 下記一般式(II)の化合物又はその塩を下記一般式(III)の化合物又は

上記の反応図式において、



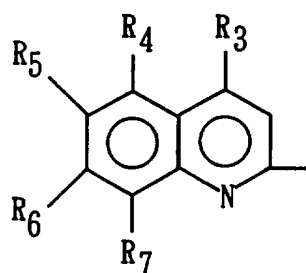
5

は一般式



10

又は



15

20 の基を示し、

He tは窒素原子含有6員ヘテロ環を示し、

R_aは低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、

aは0又は1であり、

25



は5又は6員窒素原子含有ヘテロ環であり、

Dは一般式 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ の基を示し、

5 R_1 及び R_2 は各々独立して、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R_3 は低級アルキル基を示し、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は各々独立して、水素原子、低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

10 Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

m及びnは0乃至3の整数を示し、

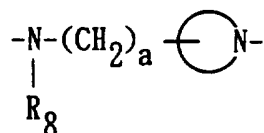
Lは反応性離脱基、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のようなハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基の様なアルカンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基又はトルエンスルホニルオキシ基等の基である。

15 以下では本発明による一般式(I)の化合物を製造する上記方法A乃至B各々に対して更に具体的に説明する。

方法A

本発明の方法Aによれば一般式(II)の化合物又はその塩を一般式(III)の化合物又はその塩と反応させAが一般式

20



25

の基を表す一般式(I)の化合物、即ち一般式(Ia)の化合物又はその塩を製造することができる。

方法Aの反応は一般に水溶性塩基の存在又は非存在下で、有機溶媒中で望ましく行うことができる。本反応で有機溶媒としては反応に悪影響を及ぼさない有機溶媒であれば特に制限はなく、望ましくはメタノール、エタノール等のアルコール溶媒、クロロホルム、メチレンクロライド等のハロゲン化炭化水素溶媒、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、アセトン等を使用して反応を行うことができる。本反応は更に酸受容体の存在下で行うこともでき、特に反応性離脱基Lがハロゲン原子、即ち塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である場合には酸受容体の存在下で反応を行うことが有利であることがある。反応を水溶性塩基の存在下で行う場合には水溶性塩基としてはピリジン、トリエチルアミン、炭酸カリウム、重炭酸カリウム、ヨウ化カリウム、ナトリウムメトキシド、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデク-7-エン (DBU) 等の様な通常の水溶性塩基を望ましく利用することができる。

方法Aの反応は比較的広い温度範囲で行うことができるが、一般には室温乃至昇温下で、望ましくは使用された溶媒の還流温度又は50乃至150℃の温度で行う。反応は一般に0.5乃至24時間、望ましくは1乃至15時間行う。

反応が完結された後に反応生成物は必要によって当該技術分野で通常的な後処理方法、例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶化等の方法によって分離及び精製することができる。

方法B

本発明の方法Bによれば一般式(IV)の化合物又はその塩を一般式(V)の化合物又はその塩と反応させAが窒素原子含有6員ヘテロ環、例えばピペリジノ又はピペラジノ基を現す一般式(I)の化合物、即ち一般式(Ib)の化合物又はその塩を製造することができる。

この方法Bの反応は上記方法Aでの反応条件と実質的に同一の反応条件下で行われる。

反応が完結された後に反応生成物は必要によって当該技術分野で通常的な後処理方法、例えばカラムクロマトグラフィ、再結晶化等の方法によって分離及び精製することができる。

5 本発明による一般式 (I) のアミン誘導体及びその薬剤学的に許容される塩は上記言及したように強力なカリウムチャンネル遮断作用を有しているので臨床に有用な抗不整脈剤として使用することができる。この化合物を臨床に利用しようとする場合にこれらは薬剤学的分野において通常な製剤に剤型化させ使用することができる。従って本発明は更に一般式 (I) の新規なアミン誘導体又はその薬剤学的に許容される塩を活性成分として含有する抗不整脈剤組成物を提供する。

10 本発明に従う薬剤学的組成物は更に薬剤学的に許容される通常の担体を用いて通常の方法によって薬剤学的分野で通常な製剤、例えば錠剤、カプセル剤、トローチ剤、液剤、懸濁剤等の経口投与用製剤、注射用溶液又は懸濁液、又は注射の際に注射用蒸留水によって再調製して使用するようになっている即時使用型の注射用乾燥粉末等の形態である注射剤に剤型化させることができる。

15 このような目的のために使用される担体は医薬分野で通常なもので、例えば経口投与用製剤の場合には結合剤、滑沢剤、崩解剤、賦形剤、可溶化剤、分散剤、安定化剤、懸濁化剤、色素、香料等があり、注射剤の場合には保存剤、無痛化剤、可溶化剤、安定化剤、等張化剤等がある。このように製造された医薬製剤は経口的に投与するか、非経口的に、例えば静脈内、筋肉内又は皮下に投与することができる。

20 本発明による一般式 (I) のアミン誘導体を不整脈の治療及び予防目的に投与する場合に投与用量は患者の状態及び体重、年齢等によって変化させることができるが、一般に成人 (平均体重 70 kg) に 1 日 1 乃至 60 mg を 1 乃至 3 回分割して投与する。

25 【実施例】

本発明は以下の実施例及び実験例によって更に具体的に説明されるが、本発明がこれらによって何ら制限されるのではない。

【実施例1】 (光学活性) - 3 - [N - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) - N - メチルアミノ] - 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン二塩酸塩の製造

5 (1) (±) - 3 - ヒドロキシピペリジン 10.1 g (99.9 ミリモル) をアセトン 400 ml に溶解させ、(1S) - (+) - 10 - カンファースルホン酸 30.2 g (130 ミリモル) をアセトン 400 ml に溶解させた溶液と混合させ室温で 14 時間攪拌した後に約 12 日間冷蔵庫で保管した。生成された結晶を濾過して真空中で乾燥させた後に 4N - H₂SO₄ 25 ml に溶解させた。結
10 晶を溶解させた 4N - H₂SO₄ 溶液をクロロホルム 10 ml で 5 回抽出し、4N - H₂SO₄ 水溶液は 0 乃至 5℃ で 50% 水酸化ナトリウム水溶液で塩基性に調節した後にクロロホルム 10 ml で 5 回抽出した。抽出されたクロロホルム層を全て合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させて濃縮させ、オイル状残留物を得て、これを少量のジエチルエーテルから結晶化させ目的化合物 (R) - 3 - ヒドロキ
15 シピペリジン 1.681 g を得た (融点: 80 - 85℃)。

(2) 上記 (1) で製造された (R) - 3 - ヒドロキシピペリジン 1.5 g (14.9 ミリモル)、4 - ニトロベンジルブロマイド 3.2 g (14.9 ミリモル) 及び炭酸カリウム 2.06 g (14.9 ミリモル) をメタノール 20 ml 中で 2 時間還流温度で加熱した。その後反応混合物から溶媒を蒸発させて残留物を重炭酸ナトリウム水溶液で希釈してエチルアセテートで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させ残留物を n - ヘキサン (25%) を含有するエチルアセテートを溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付し精製した。生成物を含有する分画を合わせて、蒸発させオイル状の目的化合物 (R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペ
20 リジン 3 g を得た。
25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.18 (d, 2H), 7.5 (d, 2H),
3.8 (s, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.6–2.15 (m, 5
H), 1.85–1.45 (m, 4H)

(3) 上記(2)で製造された(R)-3-ヒドロキシー-1-(4-ニトロベン
5 ジル)ピペリジン1g(4.3ミリモル)及びトリエチルアミン0.59ml
(4.3ミリモル)をメチレンクロライド20mlに加えた混合物にメタンスル
ホニルクロライド0.39ml(5.2ミリモル)を徐々に加えて室温で3時間
攪拌した。その後、反応混合物から溶媒を蒸発させ除去して残留物を飽和重炭酸
ナトリウム水溶液で希釈してクロロホルムによって抽出した。有機抽出物を硫酸
10 マグネシウムで乾燥させて蒸発させ目的化合物(R)-3-メタンスルホニルオ
キシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン0.91gを得た。

(4) 上記(3)で製造された(R)-3-メタンスルホニルオキシ-1-
(4-ニトロベンジル)ピペリジン0.91g(2.89ミリモル)をメタノー
ル10mlに溶解させた後に室温で2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-
15 メチルエチルアミン1.6ml(8.67ミリモル)を加えた。反応混合物を室
温で24時間攪拌した後に溶媒を蒸発させて残留物を飽和重炭酸ナトリウムで希
釈させ、エチルアセテートで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾
燥させ蒸発させた後に残留物をn-ヘキサン(25%)を含有するエチルアセテ
ートを溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付し精
20 製した。目的生成物を含有する分画を合わせて蒸発させ残留物をメタノー
ル10mlに溶解させた。その溶液にHClガスを加え生成物を塩酸塩に転換させて減
圧蒸発させ標題化合物である(光学活性)-3-[N-(3,4-ジメトキシフェ
ネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸
塩0.85gを得た。

25 $[\alpha]_D = -4.9^\circ$

融点：77-79°C (二塩酸塩形態)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 8.05 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.5 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.65 (m, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H, ArH), 4.25 (d, $J=14.1\text{ Hz}$, 1H, ArCH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 3.75 (s, 3H, OCH₃), 3.25 (d, $J=14.0\text{ Hz}$, 1H, ArCH₂), 2.8 (m, 1H, N(CH₃)CH), 2.7-2.3 (m, 8H, ピペリジン H+NCH₂CH₂), 2.25 (s, 3H, N-CH₃), 2.15-1.8 (m, 2H, ピペリジン H), 1.65 (m, 2H, ピペリジン H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1530, 1360 (N=O)

MS : 414 (MH⁺)

【実施例2】 2-[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]メチル-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン二塩酸塩の製造

(1) 3,4-ジメトキシベンジルアルコール100g (0.060モル)をベンゼン200mlに溶解させチオニルクロライド21.2g (0.179モル)を10分間掛けて滴加し、ジメチルホルムアミド2滴を加えた後に混合物を5時間還流させた。その後、反応混合物を水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗滌した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。残留物を減圧下で蒸溜して淡黄色物質の目的化合物3,4-ジメトキシベンジルククロライド10.4gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.95-6.77 (m, 3H, ArH), 4.56 (s, 2H, -CH₂Cl), 3.89 (s, 3H, CH₃O-), 3.87 (s, 3H, CH₃O-)

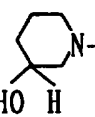
(2) 上記(1)で製造された3,4-ジメトキシベンジルククロライド3.0

g (0.016モル) をジオキサン100mlに溶解させて40%メチルアミン/水100mlを加えて室温で0.5時間攪拌した。その後反応混合物を減圧下で蒸溜させジオキサンを除去し、エチルアセテートで抽出した。抽出物を水と飽和食塩水で洗滌し、無水硫酸マグネシウムによって乾燥させた後に減圧下で蒸溜させ淡黄色オイル状の目的化合物N-(3,4-ジメトキシベンジル)メチルアミン2.80gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.88-6.80 (m, 3H, ArH), 3.88 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3.86 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O-}$), 3.69 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{NH-}$), 2.45 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{NHCH}_3$)

(3) 3-ヒドロキシピペリジン塩酸塩19.1g (0.139モル) 及び4-ニトロベンジルブロマイド10.0g (0.463モル) をメタノール300mlに溶解させ微細の無水炭酸カリウム25.6g (0.185モル) を加えた後に約30分間還流させた。反応混合物を濾過して炭酸カリウムを除去し、メタノールを減圧下で蒸溜させ除去した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてエチルアセテートで抽出した。抽出物を水及び飽和食塩水で洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後に減圧下で蒸溜させ淡黄色オイル状の目的化合物3-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン10.7gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.18 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, ArH), 7.49 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H, ArH),

3.82 (bs, 1H, ) , 3.59

(s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$), 2.55-

-2.15 (m, 5H, ピペリジン H), 1.90-1.50

(m, 3H, ピペリジン H)

(4) 上記(3)で製造された3-ヒドロキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン10.4g(0.044モル)及びトリエチルアミン13.4g(0.132モル)をメチレンクロライド300mlに溶解させ温度を0乃至5℃に低下させた。0乃至5℃で反応混合物にメタンスルホニルクロライド5.1ml(0.066モル)を10分間掛けて滴加し、温度を室温に上昇させ30分間攪拌した。その後反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及び飽和食塩水で洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で蒸溜させ黄色オイル状の目的化合物3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン12.8gを得た。


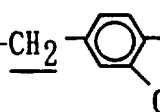
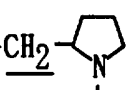
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.19 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 4.78 (m, 1H), 3.63 (dd, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (d, 1H), 2.52 (bs, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 2.01 (bs, 1H), 1.80 (bs, 1H), 1.63 (m, 2H)

(5) 上記(4)で製造された3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン310mg(0.99ミリモル)及び上記(2)で製造されたN-(3,4-ジメトキシベンジル)メチルアミン536mg(2.96ミリモル)をメタノール30mlに溶解させた後に室温で24時間攪拌させた。反応混合物を減圧下で蒸溜してメタノールを除去し、残留物に飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、エチルアセテートで抽出して抽出物を水と飽和食塩水によって洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸溜させた後に残留物をエチルアセテートを溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付し、精製して淡黄色で遊離塩基状態の目的化合物50mgを得て、これをHClガスによって塩酸化させ標題化合物2-[N-(3,4-ジメトキ

シベンジル) -N-メチルアミノ] メチル-1-(4-ニトロベンジル) ピロリジン二塩酸塩 53 mg を得た。

融点: 64°C (分解)

¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.78 (d, J=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.13 (s, 1H, ArH), 7.01-6.90 (m, 2H, ArH), 4.46 (s, 2H,

-CH₂-, 4.35 (bs, 2H, -CH₂-, 3.81 (s, 1H, ピロリジン H), 3.42 (m, 2H, -CH₂-) ,

3.77 (s, 3H, CH₃O-), 3.75 (s, 3H, CH₃O-), 3.01 (m, 1H, ピロリジン H), 2.70 (s, 3H, -CH₂-N(CH₃)-CH₂-), 2.26-1.87 (m, 5H, ピロリジン H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1540, 1260 (-NO₂)

MS : 400 (MH⁺)

【実施例3】 2-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]メチル-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン二塩酸塩の製造

上記実施例2の(4)で製造された3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン6.0g(0.019モル)及び2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-メチルエチルアミン11.18g(0.057モル)をメタノール200mlに溶解させて室温で24時間攪拌した。メタノールを減圧下で蒸溜させ除去し、エチルアセテートを加え、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗滌して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残留物を減圧


下で蒸留させエチルアセテートを除去し、メタノール（10%）を含有するエチルアセテートを溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付し精製して遊離塩基状態の標題化合物1. 5gを得てHClガスで塩を形成させ固体状態の標題化合物2 - [N - (3, 4 - ジメトキシフェネチル) - N -


5 メチルアミノ] メチル - 1 - (4 - ニトロベンジル) ピロリジン二塩酸塩1. 5gを得た。

融点：94 - 97°C


¹H-NMR (CD₃OD) : δ 8.37 (d, J=8.7 Hz, 2H, ArH), 7.97 (d, J=8.8 Hz, 2H, ArH),

10 7.01 - 6.85 (m, 3H, ArH), 4.63

(bs, 2H, -CH₂--NO₂), 4.11 - 3.91

(m, 2H, -CH₂-), 3.87 (s, 3H,

15 CH₃O-), 3.83 (s, 3H, CH₃O-),

3.54 (m, 4H, CH₃O--CH₂CH₂N<),

3.10 (m, 3H, ピロリジン H), 3.00 (s, 3H, -CH₂N(CH₃)-CH₂-), 2.32 - 2.00 (m, 4H, ピロリジン H)

20

IR (KBr, cm⁻¹) : 1520, 1350 (-NO₂)

MS : 413 (M⁺)

【実施例4】 3 - [N - (4 - メタンスルホンアミドフェネチル) - N - メチルアミノ] - 1 - (4 - ニトロベンジル) ピペリジン二塩酸塩の製造

25

(1) 4-アミノフェニルエチルアルコール6.86g(0.05モル)をピリジン100mlに溶解させて氷水浴中で冷却させた。ここにメタンスルホニルクロライド15.5ml(0.2モル)を滴加し、常温で2.5時間攪拌した。反応混合物にメタノール20mlを滴加し、減圧下で蒸発させた。残留物に飽和重炭酸ナトリウム水溶液を加えてエチルアセテートによって3回抽出した。有機抽出物を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮させた。残留物にクロロホルム230mlを加えて更に濃縮させ生成された固体にジエチルエーテルを加えて攪拌した。生成された固体を濾過し乾燥させて目的化合物4-メタンスルホンアミドフェニルメタンスルホネート12.6gを得た。

5
10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 9.20 (bs, 1H), 7.25 (d, 2H), 7.18 (d, 2H), 4.39 (t, 2H), 3.01 (t, 2H), 2.92 (s, 6H)

(2) 上記(1)で製造された4-メタンスルホンアミドフェニルメタンスルホネート1.47g(5ミリモル)を40%メチルアミン/メタノール溶液60mlに加えて常温で一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮させエタノール30mlを加えて攪拌して生成された固体を濾過して除去し、濾液を減圧下で濃縮させた。残留物にエーテルを加えて攪拌し濾過して無水硫酸マグネシウムで乾燥させて固体状態の目的化合物2-(4-メタンスルホンアミドフェニル)-N-メチルエチルアミン0.98gを得た。

15
20 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.22 (s, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.84 (s, 4H), 2.46 (s, 3H)

(3) 3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン0.5g(1.6ミリモル)と上記(2)で製造された2-(4-メタンスルホンアミドフェニル)-N-メチルエチルアミン0.34g(1.5ミリモル)をメタノール10ml及びクロロホルム10mlの混合溶媒に懸濁させた。この反応混合物

25

を還流温度で6時間加熱し常温に冷却させ減圧下で濃縮させた。残留物をクロロホルムとメタノールの15:1混合溶媒を溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付して精製した。目的生成物を含有する分画を合わせて減圧下で蒸発させた。残留物をメタノール10mlに溶解させて塩化水素ガスを加えて塩酸化し溶媒を減圧下で蒸発させた。イソプロピルアルコールを加えて固体を生成させて減圧下で蒸発させた後エチルエーテルを加えて攪拌し濾過して固体状態の標題化合物3-[N-(4-メタンサルホンアミドフェネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩0.16gを得た。

10 融点: >133°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.11 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.76 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.12 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.03 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H, ArH), 4.74 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂-Ar), 4.23 (d, $J=11.8\text{ Hz}$, 1H, N-CH₂-Ar), 4.03 (bs, 1H, ピペリジン H), 3.74 (bs, 1H, ピペリジン H), 3.54 (bs, 1H, ピペリジン H), 3.24 (bs, 3H, ArCH₂CH₂N+ピペリジン H), 2.92 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H, ArCH₂CH₂N), 2.84 (s, 3H, NCH₃), 2.75 (s, 3H, SO₂CH₃), 2.42 (bs, 1H, ピペリジン H), 1.91-2.01 (m, 4H, ピペリジン H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3440 (NH), 1160 (S=O)

MS: 447 (M^++1)

25 【実施例5】 (光学活性) -3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-エチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩の製造

(1) 3, 4-ジメトキシフェネチルアルコール5 g (27.5ミリモル) 及びトリエチルアミン7.66 ml (55ミリモル) をメチレンクロライド50 ml に加えた後にこの混合物に0°Cでメタンスルホニルクロライド3.18 ml (41.3ミリモル) を徐々に加え、室温で3時間攪拌した。その後、溶媒を蒸発させて残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈しクロロホルムによって抽出した。有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて目的化合物3, 4-ジメトキシフェネチルメタンスルホネート6.6 gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 6.8 (m, 3H), 4.4 (t, 2H), 3.85 (s, 6H), 3.0 (t, 2H), 2.9 (s, 3H)

(2) 上記(1)で製造された3, 4-ジメトキシフェネチルメタンスルホネート5 g (19.3ミリモル) 及び70%エチルアミン3.26 ml (57.9ミリモル) をメタノール50 ml 中で6時間還流温度で加熱した。その後残留する溶媒を蒸発させて減圧下で濃縮して残余水分を除去し、粗目的化合物N-(3, 4-ジメトキシフェネチル)エチルアミンを得た。生成物はそれ以上精製せずそのまま次の段階の反応に使用した。

(3) (R)-3-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン1.22 g (4.3ミリモル) をメタノール15 ml に溶解させて、ここに室温で上記(2)で製造されたN-(3, 4-ジメトキシフェネチル)エチルアミン2.66 g (12.9ミリモル) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌した後に溶媒を蒸発させて残留物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、エチルアセテートで抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させて蒸発させて残留物をn-ヘキサン(25%)を含有するエチルアセテートを溶出剤として使用してシリカゲル上でカラムクロマトグラフィーに付して精製した。目的生成物を含有する分画を合わせて蒸発させ残留物をメタノール10 ml に溶かし、HClガスを加え塩酸塩を作って蒸発させ泡状物質として標題化合物であ

る (光学活性) -3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-エチルア
ミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩 0.23 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.2 (bs, 2H, ArH), 7.95 (b
s, 2H, ArH), 6.7 (m, 3H, ArH), 3.7-3.95
5 (m, 8H, $\text{OCH}_3 \times 2 + \text{Ar-CH}$), 2.0-3.45 (m, 12H
, Ar-CH + Ar- CH_2 - CH_2 -N(CH_2CH_3)-CH + ピペリジ
ン H), 1.35-1.65 (m, 7H, CH_2 -N(CH_2CH_3)-
CH $_2$ + ピペリジン H)

IR (KBr, cm^{-1}) : 1358, 1522 (N=O)

10 MS : 428 (MH^+)

【実施例6】 (光学活性) -3-[N-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェ
ネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸
塩の製造

(1) 2-(4,5-ジメトキシ-2-ニトロフェニル)-N-メチルエチル
15 アミン 2.74 g (0.011 mol) をエチルアセテート 100 ml 及びメタノ
ール 100 ml の混合溶媒に溶解させてここに 10% Pd/C 0.685 g を
徐々に加えた。反応混合物を水素大気下で室温で 4 時間攪拌した。この混合物を
セライトを通じて濾過し、溶媒を減圧下で蒸溜させ黄色オイル状の目的化合物 2
20 39 g を得た。得られた化合物はそれ以上精製せず次の段階の反応にそのまま使
用した。

(2) 上記 (1) から製造された 2-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェ
ニル)-N-メチルエチルアミン 2.0 g (9.51 mmol) 及び (S)-3
-メタンスルホニルオキシ-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン 1.93 g
25 (2.95 mmol) をメタノール 50 ml に溶解させて室温で 3 時間攪拌した

後にメタノールを減圧下で蒸溜した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液によってアルカリ化し、エチルアセテートで3回抽出した。抽出物を水と食塩水によって洗滌し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で蒸溜してエチルアセテートを除去し残留物をメタノール(7%)を含有するクロロホルムを溶出剤として使用してシリカゲル状でカラムクロマトグラフィーに付して精製しHClで塩を形成させ泡状物質として標題化合物(光学活性)-3-[N-(2-アミノ-4,5-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩160mg(収率:12.7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.21 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, Ar H), 7.86 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, Ar H), 7.02 (s, 1H, Ar H), 6.85 (s, 1H, Ar H), 4.90 (d, $J=12.9\text{ Hz}$,

1H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$), 4.37 (d, $J=12.9\text{ Hz}$,

15 1H, $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{NO}_2$),

4.18 (bs, 1H, ピペリジン H), 3.92 (d, 1H, ピペリジン H), 3.80 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.75 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{O}-$), 3.59-3.11 (m, 6H, ピペリジン

20 $\text{H} + \text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} <$), 2.95 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$),

2.55 (m, 1H, ピペリジン H), 2.19-1.88 (m, 4H, ピペリジン H)

IR (KBr, cm^{-1}): 3400 ($-\text{NH}_2$), 1620, 1290 ($-\text{NO}_2$)

25 MS: 429 (MH^+)

【実施例7】

上記実施例1乃至6で記述された方法によって次の化合物等を製造することができる。

(1) 3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩

融点: 93.6-96.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ 8.33 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.93 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, ArH), 6.99 (s, 1H, ArH), 6.91 (m, 2H, ArH), 4.23 (m, 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.02 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_4$), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 3.49 (bs, 4H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH})$), 3.25 (bs, 1H, ピペリジン H), 3.08 (m, 2H, Ar $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$), 2.61 (bs, 1H, ピペリジン H), 2.12 (m, 3H, ピペリジン H), 1.35 (m, 3H, ピペリジン H), 0.97 (m, 1H, ピペリジン H)

IR (KBr , cm^{-1}): 3450 (OH), 1520及び1350 (芳香族 N=O)

MS: 444 (MH^+)

(2) 3-[N-(4-メタンスルホンアミドベンジル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩 (泡状物質)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.1 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.4 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.18 (d, $J=8.7\text{ Hz}$, 2H, ArH), 7.0 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H, ArH), 4.25 (d, $J=13\text{ Hz}$, 1H, Ar CH_2), 3.36 (s,

2H, Ar CH₂), 3. 29 (d, J=13Hz, 1H, Ar CH₂),
 2. 9 (s, 3H, SO₂CH₃), 2. 81 (m, 1H, ピペリジン H
), 2. 65 (m, 1H, ピペリジン H), 2. 57 (m, 1H, ピペ
 リジン H), 2. 32 (m, 1H, ピペリジン H), 2. 13 (s,
 5 3H, N-CH₃), 2. 1 (m, 1H, ピペリジン H), 1. 9 (m
 , 1H, ピペリジン H), 1. 65 (m, 3H, ピペリジン H)

IR (KBr, cm⁻¹) : 1360, 1540 (N=O)

MS : 433 (MH⁺)

(3) 1-(4-メタンスルホンアミドベンジル)-4-(3,4-ジメトキシ
 10 シフェネチル) ピペラジン二塩酸塩

融点 : >120°C (分解)

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7. 56 (d, J=8. 3Hz, 2H, A
 r H), 7. 27 (d, J=8. 3Hz, 2H, Ar H), 6. 91 (m
 , 2H, Ar H), 6. 79 (d, J=8. 2Hz, 1H, Ar H), 4
 15 . 22 (bs, 2H, NCH₂Ar), 3. 77 (s, 3H, OCH₃),
 3. 74 (s, 3H, OCH₃), 3. 20-

3. 64(bs, 10H+H₂O, ピペラジンH+CH₂CH₂-NC1CCNCC1),

3. 04(s, 3H, SO₂CH₃), 2. 97(m, 2H, CH₂CH₂-NC1CCNCC1)

20

IR (KBr, cm⁻¹) : 3430 (NH), 1160 (S=O)

MS : 433 (M⁺)

(4) 4-(4-メタンスルホンアミドベンゾイル)-1-[2-(4-メチ
 25 ル-2-キノリル)エチル]ピペリジン

融点：135.5-137.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7.1-8.3 (m, 9H, キノリン $\underline{\text{H}}$ +ArH), 3.0-3.5 (m, 10H, ピペリジン $\underline{\text{H}}$ +キノリン- $\underline{\text{CH}_2}$ + SO_2CH_3), 2.3-2.9 (m, 5H, キノリン- $\underline{\text{CH}_3}$ + CH_2
5 $\underline{\text{CH}_2}$ -ピペリジン), 1.7-2.1 (m, 4H, ピペリジン $\underline{\text{H}}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400 (NH), 1660 (C=O)

MS : 169 (M^+-282), 282 (M^+-169)

(5) 4-(4-メタンスルホンアミドベンゾイル)-1-(6-メタンスルホンアミド-4-メチル-2-キノリルメチル)ピペリジン

10 融点：>199.5°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.18 (bs, 2H, SO_2NHX_2), 7.94 (m, 3H, キノリン $\underline{\text{H}}$ +ArH), 7.78 (s, 1H, キノリン $\underline{\text{H}}$), 7.58 (m, 1H, キノリン $\underline{\text{H}}$), 7.47 (s, 1H, キノリン $\underline{\text{H}}$), 7.29 (m, 2H, ArH), 3.70 (s, 2H, NCH_2 -キノリン), 3.08 (m, 6H, $\text{SO}_2\text{CH}_3\text{X}_2$), 2.87 (m, 2H, ピペリジン $\underline{\text{H}}$), 2.62 (s, 3H, キノリン $\underline{\text{CH}_3}$), 2.23 (m, 2H, ピペリジン $\underline{\text{H}}$), 1.60-1.76 (m, 4H, ピペリジン $\underline{\text{H}}$)

IR (KBr, cm^{-1}) : 3270 (NH), 1150 (S=O)

20 MS : 420 (M^+-110), 341 (M^+-189)

(6) 3-[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン二塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 8.06 (d, 2H, ArH), 7.73 (s, 1H, ArH), 6.92 (d, 2H, ArH), 6.48 (d, 2H, ArH), 4.42 (s, 2H, N- $\underline{\text{CH}_2}$), 4.0 (d, 1H, ピ

25

ペリジン H), 3. 91 (s, 6H, CH₃OX₂), 3. 49 (bs, 2H, ピペリジン H), 3. 28 (bs, 2H, ピペリジン H), 2. 93 (bs, 3H, N-CH₃), 2. 16-2. 36 (m, 4H, ピペリジン H)

5 IR (KBr, cm^{-1}) : 1120, 1320 (S=O)

MS : 386 (M+1)

(7) 3-[N-(3, 4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-メタンスルホンアミドベンジル)ピペリジン二塩酸塩 (泡状物質)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7. 3 (d, 2H, $J=8. 3\text{Hz}$, ArH), 7. 15 (d, $J=8. 4\text{Hz}$, 2H, ArH), 6. 75 (m, 3H, ArH), 4. 15 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H, Ar-CH₂), 3. 86 (s, 3H, OCH₃), 3. 84 (s, 3H, OCH₃), 3. 2 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H, Ar-CH₂), 2. 95 (s, 3H, SO₂CH₃), 2. 0-2. 9 (m, 12H, ArCH₂CH₂N+NCH₃+ピペリジン H), 1. 65-1. 9 (m, 4H, ピペリジン H)

15

IR (KBr, cm^{-1}) : 1150, 1340 (S=O)

MS : 462 (MH⁺)

(8) 1-(4-メタンスルホンアミドベンジル)-3-[N-(6-メタン
スルホンアミド-4-メチル-2-キノリルメチル)-N-メチルアミノ]ピペ
リジン

20

融点 : 78-80°C

25 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : δ 7. 85 (d, $J=9\text{Hz}$, 1H, キノリン H), 7. 8 (d, $J=2. 4\text{Hz}$, 1H, キノリン H), 7. 55 (d, $J=2. 1\text{Hz}$, 1H, キノリン H), 7. 5 (d, 1H, キノリン H), 6. 85 (d, $J=8. 8\text{Hz}$, 2H, ArH), 6. 35

(d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 3.69 (d, $J = 6$ Hz, 2H, キノリン- CH_2), 2.95 (m, 5H, N- CH_3 +Ar- CH_2),
 2.71 (s, 3H, SO_2CH_3), 2.65 (s, 3H, SO_2CH_3),
 2.47 (d, 1H, $J = 2.9$ Hz, ピペリジン H), 2.35 (s,
 5 3H, キノリン CH_3), 2.3-1.7 (m, 5H, ピペリジン H)

IR (KBr, cm^{-1}): 1160, 1340 (S=O)

MS: 532 (MH^+)

(9) 3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]-
 1-(4-ニトロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩(泡状物質)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 8.25 (m, 2H, ArH), 7.8 (m,
 2H, ArH), 6.7 (m, 3H, ArH), 3.79 (s, 3H, O
 CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 2.9-3.65 (m, 12
 H, Ar $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N} + \text{NCH}_3$ +ピペリジン H), 1.8-2.5
 (m, 4H, ピペリジン H)

15 IR (KBr, cm^{-1}): 1520, 1360 (N=O), 1640 (C=O)

MS: 428 (MH^+)

【実施例8】

上記実施例1乃至6で記述された方法によって更に次の化合物等を製造するこ
 ともできる。

20 (1) 3-[N-(6-メタンスルホンアミド-4-メチル-2-キノリルメ
 チル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン

融点: 88-90°C

(2) 1-(3,4-ジメトキシフェネチル)-4-(4-メタンスルホンア
 ミドフェネチル)ピペラジン

25 融点: 131-132°C

- (3) 4-(4-メタンズルホンアミドベンゼンスルホニル)-1-(6-メタンズルホンアミド-4-メチル-2-キノリル)ピペラジン
MS: 554 (M+1)
- 5 (4) 3-[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン二塩酸塩
MS: 400 (MH⁺)
- (5) 2-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノメチル]-1-(4-メタンズルホンアミドベンジル)ピロリジン二塩酸塩
融点: 113°C (分解)
- 10 (6) 2-[N-(3,4-ジメトキシベンジル)-N-メチルアミノメチル]-1-(4-メタンズルホンアミドベンジル)ピロリジン二塩酸塩
MS: 448 (MH⁺)
- (7) 1-(2-クロロ-4-ニトロベンジル)-(光学活性)-3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]ピペリジン二塩酸塩
15 MS: 449 (M+1)
- (8) 1-(2-クロロ-4-メタンズルホンアミドベンジル)-3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]ピペリジン二塩酸塩
MS: 497 (M+1)
- 20 (9) 1-[4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジノ]-2-(4-メタンズルホンアミドフェノキシ)エタン二塩酸塩
MS: 463 (M⁺)
- (10) 3-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロフェニル)ピペリジン二塩酸塩
MS: 400 (M⁺)
- 25 (11) (S)-3-[N-(3,4-ジクロロフェネチル)-N-メチルア

ミノ] -1- (4-ニトロベンジル) ピペリジン二塩酸塩

MS : 422 (M⁺)

(12) 3- [N- (3, 4-ジクロロフェネチル) -N-メチルアミノ] -
1- (4-メタンスルホンアミドベンジル) ピペリジン二塩酸塩

5 MS : 470 (M⁺)

(13) 3- [N- (3, 4-ジメトキシフェネチル) -N-メチルアミノ] -
1- (4-ニトロフェネチル) ピペリジン二塩酸塩

MS : 428 (M⁺⁺¹)

10 (14) 3- [N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -N-メチルアミノ] -
1- (4-ニトロフェネチル) ピペリジン二塩酸塩

MS : 414 (M⁺⁺¹)

(15) 3- [N- (3, 4-ジメトキシベンジル) -N-メチルアミノメチ
ル] -1- (4-ニトロベンジル) ピペリジン二塩酸塩

MS : 414 (M⁺⁺¹)

15 (16) 3- [N- (3, 4-ジメトキシフェネチル) -N-メチルアミノ] -
1- (4-ニトロベンゼンスルホニル) ピペリジン塩酸塩

¹H-NMR (CDC1₃) : δ (有機塩基として) 8.37 (d, 2H), 8.
.02 (d, 2H), 6.75 (m, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.
.69 (bs, 1H), 3.45 (bs, 1H), 3.10 (m, 1H)
20 ., 2.70 (m, 5H), 2.40 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)
., 1.66 (m, 2H)

(17) 3- (4-メタンスルホンアミドフェノキシメチル) -1- (4-メ
チル-2-キノリルメチル) ピペリジン

融点 : 73-75°C

25 (18) 1- (6-メタンスルホンアミド-4-メチル-2-キノリルメチル)

— 3 — (4-メタンスルホンアミドフェノキシメチル) ピペリジン

MS : 533 (M+1)

(19) 1-(3, 4-ジエトキシフェニル) - 4-(4-メタンスルホンアミドフェネチル) ピペラジン

5 融点 : 132.5 - 133.9 °C

(20) 4-(2-フルオロ-4-メタンスルホンアミドベンゾイル) - 1-[2-(4-メチル-2-キノリル) エチル] ピペリジン

融点 : 160 - 161 °C

10 (21) 1-[4-(3, 4-ジメトキシフェニル) - 1-ピペラジニル] - 2-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ) エタン

融点 : 100 - 102 °C

(22) 1-[4-(3, 4-ジメトキシベンジル) - 1-ピペラジニル] - 2-(4-メタンスルホンアミドフェノキシ) エタン二塩酸塩

MS : 450 (M+1)

15 実験例 1

モルモットから摘出された乳頭筋における収縮力を利用する有効不応期 (E R P c) 延長作用

20 体重 400 ~ 600 g の雄性モルモットの右心室乳頭筋を摘出して、温度が 34 °C で維持され、混合ガス (95% : 5% = O₂ : CO₂) で飽和させたクレップス-リンガー溶液を入れたオルガンバス (organ bath) に懸垂させた。一側は変換器 (transducer) に連結させ、他側は固定させ 0.5 g の初期張力を与えた。摘出乳頭筋に電気刺激 (周波数 : 1 Hz, 振動幅 : 4 msec, 電圧 : 閾値 x 1.5) を与えて、15 分間隔で洗浄しながら 2 時間以上安定化させた。安定化させた摘出乳頭筋に早期刺激 (extra stimulus、

25 周波数 : 1 Hz、振動幅 : 4 msec、電圧 : 閾値 x 1.5) を与えて、収縮力

を利用する有効不応期 (ERPc) を測定した。3 Hz の実験時は 1 Hz と同じ
 条件下で周波数だけを転換させ、同一の方法で実験した。各々の実験化合物は、
 100%ジメチルスルホキシド (DMSO) で 10^{-2} M の濃度に溶解させた後、
 クレップスーリンガー溶液で希釈して使用した。 10^{-6} M の濃度 (最終 DMSO
 5 濃度: 0.1%) で実験化合物を投与した後 1 時間迄の ERPc を測定した。デ
 ータは薬物投与前に対する薬物投与後の変化率 (%) で示した。実験結果は表 1
 及び表 2 に記載した。

表 1. 本発明における化合物の ERPc 延長率

10

化合物番号 (実施例)	Hz	濃度 (M)
		10^{-6}
実施例1	3	127.9±1.15
実施例2	3	127.2±2.20
実施例3	3	126.1±3.08
実施例4	3	130.0±2.84
15 実施例5	3	137.9±2.18
実施例6	3	133.4±2.34

15

20

25

表2. 本発明における化合物のERPcの変化率

(平均±標準誤差)

化合物番号 (実施例)	Hz	濃度 (M)	3 Hz / 1 Hz
		10 ⁻⁶	
5 実施例1	3	127.9±1.15	86.4
	1	132.3±2.30	
実施例2	3	127.2±2.20	140.2
	1	119.4±1.47	
実施例3	3	126.1±3.08	112.5
	1	123.2±2.00	
10 実施例4	3	130.0±2.84	123.5
	1	124.3±2.18	
10 実施例5	3	137.9±2.18	177.1
	1	121.4±3.05	
10 実施例6	3	133.4±2.34	91.5
	1	136.5±2.61	
E-4031*	3	128.1±2.26	72.0
	1	139.3±2.40	

15 註) *E-4031 = 4' - [[1 - [2 - (6-メチル-2-ピリジル) エチル] - 4-ピペリジル] カルボニル] メタンスルホンアニリド

上記実験結果から、本発明の化合物は既存に抗不整脈剤として開発されている E-4031 化合物に比べて数等に高い 3 Hz / 1 Hz 比率を現すので、公知のクラス III 抗不整脈剤の短所であるリバース・ユース・ディペンダンシー (reverse use dependency) によるプロアリスミック効果 (proarrhythmic effect) を改善させた優れた抗不整脈剤である事が分かる。

20 実験例 2

モルモットから摘出された乳頭筋に対する活動電位持続時間 (APD₉₀) 延長作用

25 用

体重 400 ~ 600 g の雄性モルモットの右心室乳頭筋を摘出して、アクリル

製オルガンバスに固定させた。オルガンバス内に、温度が34℃で維持された混合ガス（95%：5%=O₂：CO₂）で飽和させたクレップスーリンガー溶液を灌流させた。固定された摘出乳頭筋に電気刺激（周波数：1Hz又は3Hz，振幅：2msec、電圧：閾値×1.5）を与えて、約2時間安定化させた後に、
 5 3M・KCl溶液が充電された硝子マイクロ電極（20～30MΩ）を利用し、活動電位持続時間（APD₉₀）を測定した。各々の実験化合物は、100%ジメチルスルホキシド（DMSO）で溶解させた後、クレップスーリンガー溶液で10⁻⁶Mの濃度（最終DMSO濃度：0.1%）まで希釈して使用した。薬物投与後1時間程度観察した活動電位持続時間の延長効果を薬物投与前に対する変化率
 10 (%)で示した。実験結果は表3及び表4に記載した。

表3. 本発明における化合物のAPD₉₀延長率

化合物番号 (実施例)	Hz	濃度 (M)	N
		10 ⁻⁶	
実施例7-4	1	139.6	1
7-5	1	126.0	1

表4. 本発明における化合物のAPD₉₀の変化率
(平均±標準誤差)

化合物番号 (実施例)	Hz	濃度 (M)	N	3Hz / 1Hz
		10 ⁻⁶		
実施例1	3	132.7±2.50	3	108.3
	1	130.2±3.50	2	
E-4031*	3	118.4±2.66	4	37.6
	1	149.0±1.67	3	

25 註) *E-4031=4'-[[1-[2-(6-メチル-2-ピリジル)エチル]-4-ピペリジル]カルボニル]メタンスルホンアニリド

産業上の利用可能性

上記実験結果から、本発明の化合物は既存に抗不整脈剤として開発されている E-4031 化合物に比べて数等に高い 3 Hz / 1 Hz 比率を現すので、公知のクラス III 抗不整脈剤の短所であるリバース・ユース・ディペンダンシー (r e
5 v e r s e u s e d e p e n d e n c y) によるプロアリスミック効果 (p
r o a r r h y t h m i c e f f e c t) を改善させた優れた抗不整脈剤である事が分かる。

10

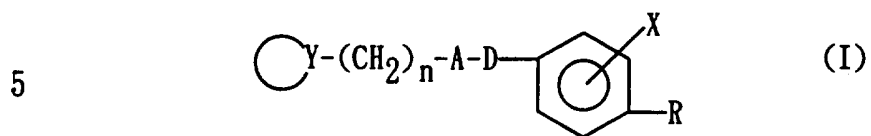
15

20

25

請求の範囲

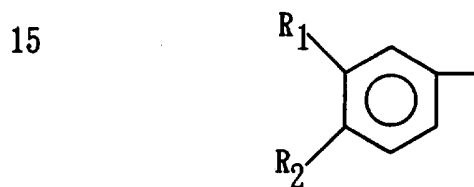
1. 一般式 (I)



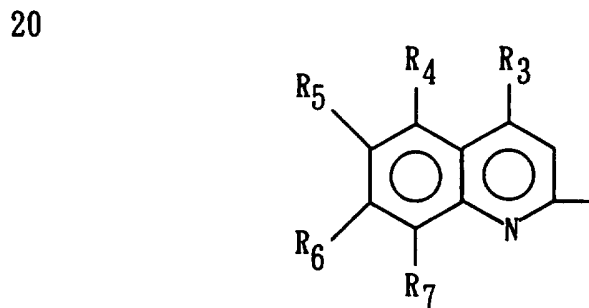
上記式中、



は一般式



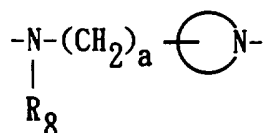
又は



25

の基を示し、

Aは一般式



5

の基又は窒素原子含有の6員ヘテロ環を示し、ここでR₈は低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、aは0又は1であり、

10



は窒素原子含有の5又は6員ヘテロ環であり、

Dは一般式 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ 、 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---}$ 、 ---CO--- 又は $\text{---SO}_2\text{---}$ の基を示し、

15

R₁及びR₂は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R₃は低級アルキル基を示し、

R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立して、水素原子、又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

20

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

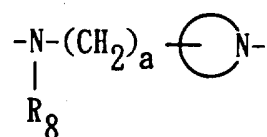
Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

m及びnは0～3の整数を示す)で表される化合物又はその塩。

2.

25

Aが一般式



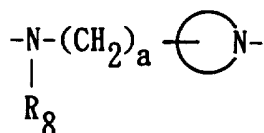
- 5 の基又は1～2個の窒素原子を含有する6員飽和ヘテロ環であり、ここでR₈は炭素数1～6の低級アルキル基又は炭素数1～6のヒドロキシ低級アルキル基を示し、aは0又は1であり、



- 10 は1個の窒素原子を含有する5又は6員ヘテロ環であり、
R₁及びR₂が各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、炭素数1～6の低級アルコキシ基又は炭素数1～6の低級アルキルスルホニルアミノ基であり、
15 R₃が炭素数1～6の低級アルキル基であり、
R₄、R₅、R₆及びR₇が各々独立して、水素原子又は炭素数1～6の低級アルキルスルホニルアミノ基であり、
Rがニトロ基又は炭素数1～6の低級アルキルスルホニルアミノ基であり、
m及びnが0～2の整数である請求項1記載の化合物又はその塩。

- 20 3.

Aが一般式



の基又はピペリジニル基又はピペラジニル基であり、ここでR₈はメチル基、エチル基又はヒドロキシエチル基を示し、aは0又は1であり、



5

は3-ピペリジニル基又は2-ピロリジニル基であり、

R₁及びR₂が各々独立して、水素原子、ハロゲン原子又はメチルスルホニルアミノ基であり、

10 R₃がメチル基であり、

R₄、R₅、R₆及びR₇が各々独立して、水素原子又はメチルスルホニルアミノ基であり、

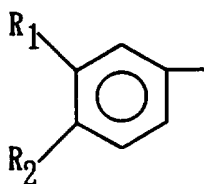
Rがニトロ基又はメチルスルホニルアミノ基であり、

m及びnが0～2の整数である請求項1記載の化合物又はその塩。

15 4.



20 が一般式



25

であり、

R_1 及び R_2 が低級アルコキシ基であり、

R がニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその塩。

5 5.

R_1 及び R_2 がメトキシ基であり、 R がニトロ基であり、 X が水素原子である請求項4記載の化合物又はその塩。

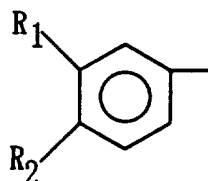
6.

10



が一般式

15



であり、

20 R_1 が水素原子であり、 R_2 が低級アルキルスルホニルアミノ基であり、

R がニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基である請求項1～3のいずれかに記載の化合物又はその塩。

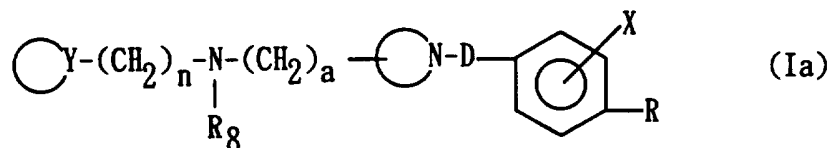
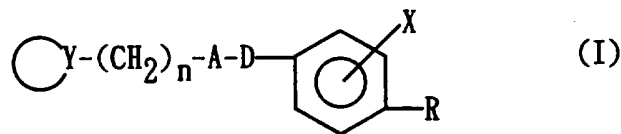
7.

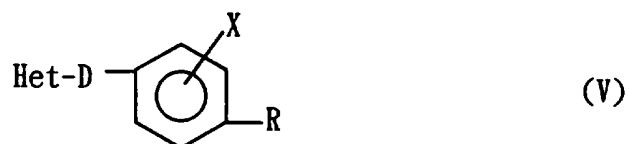
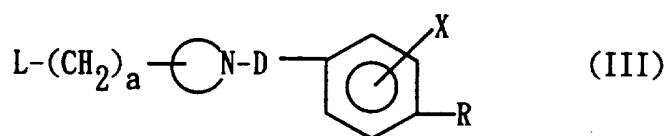
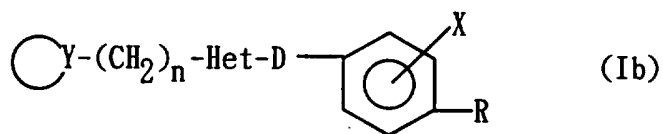
25 R_2 がメチルスルホニルアミノ基であり、 R がニトロ基であり、 X が水素原子である請求項6記載の化合物又はその塩。

8. 3-[N-(4-メタンスルホンアミドフェネチル)-N-メチルアミノ]-1-(4-ニトロベンジル)ピペリジン又はその塩である請求項1記載の化合物。

5 9. 2-[N-(3,4-ジメトキシフェネチル)-N-メチルアミノ]メチル-1-(4-ニトロベンジル)ピロリジン又はその塩である請求項1記載の化合物。

10. (A) 下記一般式 (II) の化合物又はその塩を下記一般式 (III) の化合物又はその塩と反応させ一般式 (I a) の化合物又はその塩を製造するか、
(B) 下記一般式 (IV) の化合物又はその塩を下記一般式 (V) の化合物又はその塩と反応させ下記一般式 (I b) の化合物又はその塩を製造することを特徴とする一般式 (I) の化合物及びその塩を製造する方法。



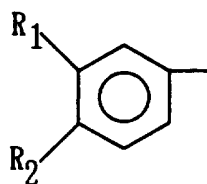


15 (上記式中、



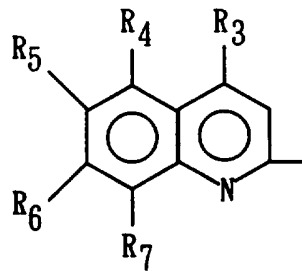
は一般式

20



25 又は

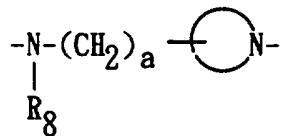
5



の基を示し、

Aは一般式

10



15

の基又は窒素原子含有の6員ヘテロ環を示し、ここでR₈は低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、aは0又は1であり、



20

は窒素原子含有の5又は6員ヘテロ環であり、

Dは一般式 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---}$ 、 $\text{---(CH}_2\text{)}_m\text{---O---}$ 、 ---CO--- 又は $\text{---SO}_2\text{---}$ の基を示し、

25

R₁及びR₂は各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R_3 は低級アルキル基を示し、

R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は各々独立して、水素原子、又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R はニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

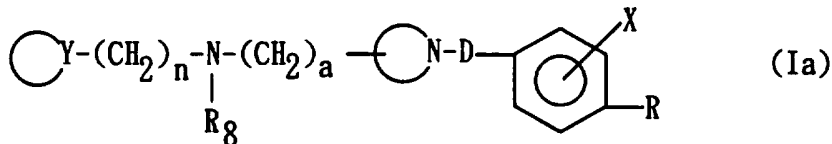
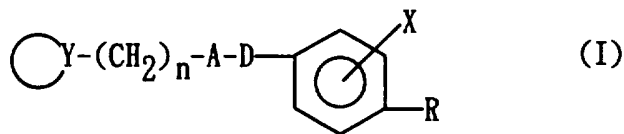
5 X は水素原子又はハロゲン原子を示し、

m 及び n は0～3の整数を示す。

L は反応性離脱基を示し、

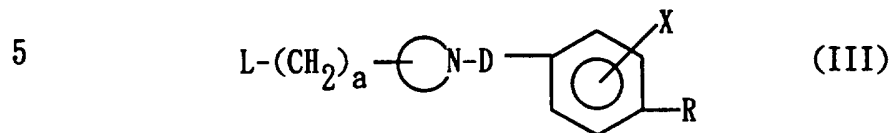
$H e t$ は窒素原子含有6員ヘテロ環を示す。)

11. 下記一般式 (II) の化合物又はその塩を下記一般式 (III) の化合物
 10 又はその塩と反応させ一般式 (I a) の化合物又はその塩を製造することを特徴とする一般式 (I) の化合物及びその塩を製造する方法。



25

25



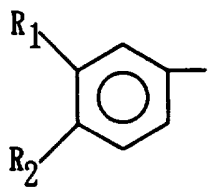
(上記式中、

10



は一般式

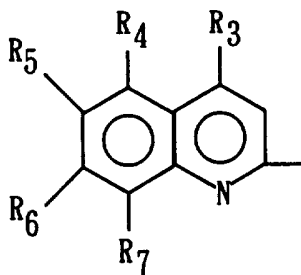
15



20

又は

25



の基を示し、

R_8 は低級アルキル基又はヒドロキシ低級アルキル基を示し、

a は0又は1であり、



は5又は6員窒素原子含有ヘテロ環であり、

10 D は一般式 $-(CH_2)_m-$ 、 $-(CH_2)_m-O-$ 、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ の基を示し、

R_1 及び R_2 は各々独立して、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R_3 は低級アルキル基を示し、

15 R_4 、 R_5 、 R_6 及び R_7 は各々独立して、水素原子、又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

R はニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

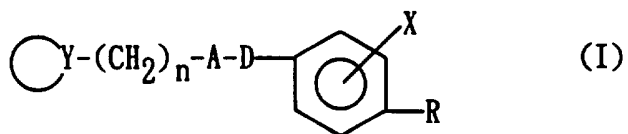
X は水素原子又はハロゲン原子を示し、

m 及び n は0乃至3の整数を示し、

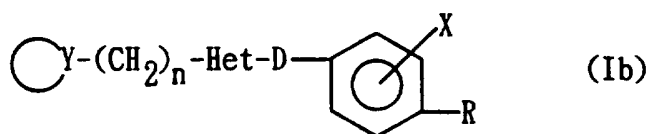
L は反応性離脱基を示す。))

20 12. 下記一般式(IV)の化合物又はその塩を下記一般式(V)の化合物又はその塩と反応させ下記一般式(Ib)の化合物又はその塩を製造することを特徴とする一般式(I)の化合物及びその塩を製造する方法。

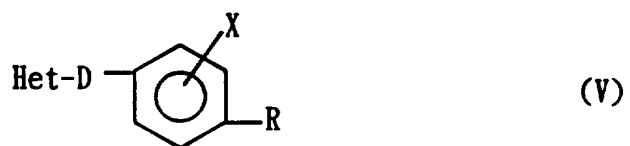
5



10



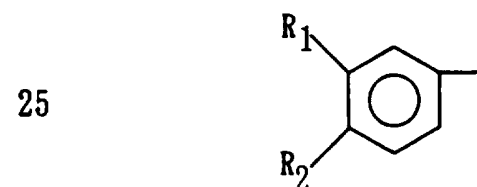
15



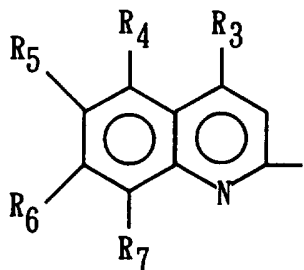
(上記式中、



は一般式



又は



の基を示し、

10 H e t は窒素原子含有6員ヘテロ環を示し、

Dは一般式 $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-CO-$ 又は $-SO_2-$ の基を示し、

R₁及びR₂は各々独立して、ハロゲン原子、低級アルコキシ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

15 R₃は低級アルキル基を示し、

R₄、R₅、R₆及びR₇は各々独立して、水素原子、又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Rはニトロ基又は低級アルキルスルホニルアミノ基を示し、

Xは水素原子又はハロゲン原子を示し、

20 m及びnは0乃至3の整数を示し、

Lは反応性離脱基を示す。))

13. 薬剤学的に許容される担体とともに請求項1乃至9のいずれかの1項による化合物又はその塩を活性成分に含有することを特徴とする抗不整脈剤組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int. Cl⁶ C07D207/09, 211/56, 215/38, 295/096, 295/135, 401/06, 401/12, A61K31/40, 31/445, 31/47, 31/495 // C07M7:00
 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
 Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int. Cl⁶ C07D207/00-50, 211/00-98, 215/00-60, 295/00-32, 401/00-14, A61K31/395-55

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 practicable, search terms used)
 CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y A	JP, 5-500660, A (SCHERING AG), February 12, 1993 (12. 02. 93) & WO, 91-4250, A & US, 5051422, A & EP, 491709, A & US, 5223623, A	1 - 4, 6, 13 10 - 12 5, 7-9
X Y A	JP, 1-52756, A (Eisai Co., Ltd.), February 28, 1989 (28. 02. 89) & EP, 304888, A & CA, 1263658, A & US, 4977165, A & US, 5082850, A & US, 5246946, A & JP, 1-52752, A	1-3, 13 10 - 12 4 - 9
X	JP, 4-356462, A (DU PONT MERK PHARM), December 10, 1992 (10. 12. 92) & EP, 449187, A & CA, 2038692, A & US, 5169855, A	1 - 3
X	Indian J. Chem., Sect. B, <u>19B</u> (11), 1003-5 (1980)	1 - 3
X	Indian J. Chem., Sect. B, <u>20B</u> (8), 680-2 (1981)	1 - 3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
 August 29, 1995 (29. 08. 95)
 Date of mailing of the international search report
 September 19, 1995 (19. 09. 95)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office
 Facsimile No.
 Authorized officer
 Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP95/01134

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP, 62-281858, A (Eisai Co., Ltd.), December 7, 1987 (07. 12. 87) & US, 4876262, A & US, 4996215, A & US, 5118689, A & US, 5179095, A & EP, 235752, A	1 - 13
A	JP, 4-290878, A (CIBA-GEIGY AG), October 15, 1992 (15. 10. 92) & EP, 489690, A & CA, 2056874, A & US, 5321027, A	1 - 3

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸ C07D207/09, 211/56, 215/38, 295/096, 295/135,
 401/06, 401/12, A61K31/40, 31/445, 31/47,
 31/495 // C07M7:00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
Int. Cl.⁸ C07D207/00-50, 211/00-98, 215/00-60,
 295/00-32, 401/00-14, A61K31/395-55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X Y A	JP, 5-500660, A (SCHERING AG), 12. 2月, 1993 (12. 02. 93) & WO, 91-4250, A & US, 5051422, A & EP, 491709, A & US, 5223623, A	1-4, 6, 13 10-12 5, 7-9
X Y A	JP, 1-52756, A (エーザイ株式会社), 28. 2月, 1989 (28. 02. 89) & EP, 304888, A & CA, 1263658, A & US, 4977165, A & US, 5082850, A	1-3, 13 10-12 4-9

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日 29. 08. 95
 国際調査報告の発送日 19.09.95

名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 星野 紹英
 電話番号 03-3581-1101 内線 3454

4 C 8 2 1 7

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	&US, 5246946, A & JP, 1-52752, A JP, 4-356462, A (DU PONT MERK PHARM), 10. 12月. 1992 (10. 12. 92) &EP, 449187, A & CA, 2038692, A &US, 5169855, A	1-3
X	Indian J. Chem., Sect. B, <u>19B</u> (11), 1003-5 (1980)	1-3
X	Indian J. Chem., Sect. B, <u>20B</u> (8), 680-2 (1981)	1-3
A	JP, 62-281858, A (エーザイ株式会社), 7. 12月. 1987 (07. 12. 87) &US, 4876262, A & US, 4996215, A &US, 5118689, A & US, 5179095, A &EP, 235752, A	1-13
A	JP, 4-290878, A (CIBA-GEIGY AG), 15. 10月. 1992 (15. 10. 92) &EP, 489690, A & CA, 2056874, A &US, 5321027, A	1-3