

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4445198号
(P4445198)

(45) 発行日 平成22年4月7日(2010.4.7)

(24) 登録日 平成22年1月22日(2010.1.22)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/40	(2006.01)	C07D 213/40
A61K 31/4418	(2006.01)	A61K 31/4418
A61K 31/444	(2006.01)	A61K 31/444
A61K 31/505	(2006.01)	A61K 31/505
A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/506

請求項の数 18 (全 43 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-547901 (P2002-547901)
(86) (22) 出願日	平成13年11月24日 (2001.11.24)
(65) 公表番号	特表2004-515493 (P2004-515493A)
(43) 公表日	平成16年5月27日 (2004.5.27)
(86) 國際出願番号	PCT/EP2001/013680
(87) 國際公開番号	W02002/046162
(87) 國際公開日	平成14年6月13日 (2002.6.13)
審査請求日	平成16年11月17日 (2004.11.17)
(31) 優先権主張番号	100 60 807.8
(32) 優先日	平成12年12月7日 (2000.12.7)
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)

前置審査

(73) 特許権者	397056695 サノフィー・アベンティス・ドイチュラント ・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク テル・ハフツング ドイツ連邦共和国デー-65929 フラン クフルト・アム・マイン、ブリュニングシ ユトラーセ 50
(74) 代理人	100127926 弁理士 結田 純次
(74) 代理人	100105290 弁理士 三輪 昭次
(74) 代理人	100140132 弁理士 竹林 則幸

最終頁に続く

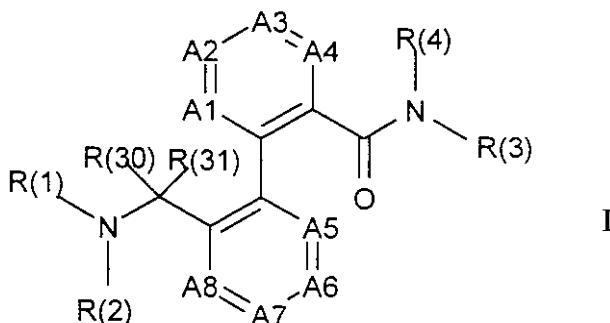
(54) 【発明の名称】カリウムチャンネルインヒビターとして使用するためのオルソ置換含窒素ビスアリール化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 I

【化 1】



10

の化合物またはその製薬上許容される塩。

上記式中：

A 1、A 2、A 4 および A 7 は、それぞれ独立して、窒素、C H または C R (5) であつて、これらの基のうち 1 つまたは 2 つは窒素であり、ただし、これらの基のうち 2 つが窒素である場合は、A 1 および A 4 が窒素であり；

A 3、A 5、A 6 および A 8 は、それぞれ独立して、C H または C R (5) であり；

20

ただし A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7 および A 8 のうち少なくとも 4 つは C H であり；

R (1) は、C (O) OR (9)、または COR (11) であり；

R (9)、および R (11) は、それぞれ独立して、 $C_xH_{2x} - R(14)$ であり；
x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R (14) は、炭素数 1、2、3、4、5 もしくは 6 のアルキルまたはフェニルであり、

ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、O CF₃、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、および炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシからなる群から選ばれる 1、2 または 3 つの置換基によって置換されたものであり；

R (2) は、水素であり；

R (3) は、 $C_yH_{2y} - R(16)$ であり；

ここで、y は 0、1、2、3 または 4 であるが、R (16) が OR (17) である場合、y は 0 であることはできず；

R (16) は、炭素数 1、2、3、4、5 もしくは 6 のアルキル、炭素数 3、4、5、6、7、8、9、10 もしくは 11 のシクロアルキル、OR (17)、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、および炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシからなる群から選ばれる 1、2 または 3 つの置換基によって置換されたものであり；

R (17) は、水素であり；

または、

R (3) は、CHR (18) R (19) であり；

ここで、R (18) は、 $C_zH_{2z} - R(16)'$ であり、ここで、

R (16)' は炭素数 1、2、3、4、5 もしくは 6 のアルキルであり；

z は 0、1、2 または 3 であり；

R (19) は、CONH₂ であり；

R (4) は、水素であり；

R (5) は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、または炭素数 1 もしくは 2 のアルコキシであり、ここで、ラジカル A 1 ないし A 8 の複数が、CR (5) の意味を有する場合には、基 R (5) はそれぞれ独立して定義され；

R (30) および R (31) は、水素である。

【請求項 2】

請求項 1 に記載の一般式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

式 I 中：

A 1、A 2、A 4 および A 7 は、それぞれ独立して、窒素、C H または CR (5) であって、これらの基のうち 1 つまたは 2 つは窒素であり、ただし、これらの基のうち 2 つが窒素である場合は、A 1 および A 4 が窒素であり；

A 3、A 5、A 6 および A 8 は、それぞれ独立して、C H または CR (5) であり；

ただし A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7 および A 8 のうち少なくとも 4 つは C H であり；

R (1) は C (O) OR (9)、または COR (11) であり、

ここで、R (9)、および R (11) はそれぞれ独立して、 $C_xH_{2x} - R(14)$ であり；

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R (14) は炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキルまたはフェニルであり、

ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、O CF₃、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、および炭素数 1、2、3 もしく

10

20

30

40

50

は4のアルコキシからなる群から選ばれる1、2または3つの置換基によって置換されたものであり；

R(2)は、水素であり；

R(3)は、 C_yH_{2y} -R(16)であり；

yは0、1、2、3または4であるが、R(16)がOR(17)である場合、yは0であることはできず；

R(16)は、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、OR(17)、フェニルまたはピリジルであり；

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、 CF_3 、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、および炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシからなる群から選ばれる1、2または3つの置換基によって置換されたものであり；

R(17)は、水素であり；

または、

R(3)は、 $CHR(18)R(19)$ であり；

R(18)は、 C_zH_{2z} -R(16)'であり、ここで、R(16)'は炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキルであり；

zは0、1、2または3であり；

R(19)は、 $CONH_2$ であり；

R(4)は、水素であり；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数1、2もしくは3のアルキル、または炭素数1もしくは2のアルコキシであり；

R(30)およびR(31)は、水素である。

【請求項3】

請求項1または2に記載の一般式Iの化合物またはその製薬上許容される塩。

式I中：

A1、A2、A4およびA7は、それぞれ独立して、窒素、CHまたはCR(5)であって、これらの基のうち1つまたは2つは窒素であり、ただし、これらの基のうち2つが窒素である場合は、A1およびA4が窒素であり；

A3、A5、A6およびA8は、それぞれ独立して、CHまたはCR(5)であり；

ただしA1、A2、A3、A4、A5、A6、A7およびA8のうち少なくとも4つはCHであり；

R(1)は、 $C(O)OR(9)$ 、またはCOR(11)であり；

R(9)、およびR(11)は、 C_xH_{2x} -R(14)であり；

xは0、1、2、3または4であり；

R(14)は炭素数1、2、3もしくは4のアルキルまたはフェニルであり、

ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、 CF_3 、O、 CF_3 、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、および炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシからなる群から選ばれる1、2または3つの置換基によって置換されたものであり；

R(2)は、水素であり；

R(3)は、 $CHR(18)R(19)$ であり；

R(18)は、 C_zH_{2z} -R(16)'であり、ここで、R(16)'は、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキルであり；

zは0、1、2または3であり；

R(19)は、 $CONH_2$ であり；

R(4)は、水素であり；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数1、2もしくは3のアルキル、または炭素数1もしくは2のアルコキシであり；

10

20

30

40

50

R (30) および R (31) は、水素である。

【請求項 4】

請求項 1 または 2 に記載の一般式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

式 I 中：

A 1、A 2、A 4 および A 7 は、それぞれ独立して、窒素、CH または CR (5) であつて、これらの基のうち 1 つまたは 2 つは窒素であり、ただし、これらの基のうち 2 つが窒素である場合は、A 1 および A 4 が窒素であり；

A 3、A 5、A 6 および A 8 は、それぞれ独立して、CH または CR (5) であり；

ただし A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7 および A 8 のうち少なくとも 4 つは CH であり；

10

R (1) は、C (O) OR (9)、または COR (11) であり；

R (9)、および R (11) は、それぞれ独立して、 $C_x H_{2x} - R (14)$ であり；

x は 0、1、2、3 または 4 であり；

R (14) は炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキルまたはフェニルであり、

ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、O CF₃、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、および炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシからなる群から選ばれる 1、2 または 3 つの置換基によって置換されたものであり；

R (2) は、水素であり；

R (3) は、 $C_y H_{2y} - R (16)$ であり；

20

y は 0、1、2、3 または 4 であるが、R (16) が OR (17) である場合、y は 0 であることはできず；

R (16) は、炭素数 1、2、3、4、5 もしくは 6 のアルキル、炭素数 3、4、5、6、7、8 もしくは 9 のシクロアルキル、OR (17)、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、および炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシからなる群から選ばれる 1、2 または 3 つの置換基によって置換されたものであり；

R (17) は、水素であり；

30

R (4) は、水素であり；

R (5) は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、または炭素数 1 もしくは 2 のアルコキシであり；

R (30) および R (31) は、水素である。

【請求項 5】

A 4 が窒素であり、A 1、A 2、A 3、A 5、A 6、A 7 および A 8 がそれぞれ独立して、CH または CR (5) であり、ここで、これらの基のうち少なくとも 5 つは CH であるという制限を有する、請求項 4 に記載の一般式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項 6】

40

式 I 中、

R (1) は、C (O) OR (9) または COR (11) であり；

R (9) および R (11) は、それぞれ独立して、 $C_x H_{2x} - R (14)$ であり；

x は、0、1、2 または 3 であり；

R (14) はフェニルであり、

ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、O CF₃、OH、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、または炭素数 1 もしくは 2 のアルコキシからなる群から選ばれる 1 または 2 つの置換基によって置換されたものであり；

R (2) は、水素であり；

R (3) は、 $C_y H_{2y} - R (16)$ であり；

50

y は 0、1 または 2 であり；

R (16) は、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、炭素数 3、4、5 もしくは 6 のシクロアルキル、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、および炭素数 1 もしくは 2 のアルコキシからなる群から選ばれる 1、2 または 3 つの置換基によって置換されたものであり；

R (4) は、水素であり；

R (5) は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキル、または炭素数 1 もしくは 2 のアルコキシであり；

R (30) および R (31) は、水素である、

請求項 5 に記載の一般式 I の化合物またはその製薬上許容される塩。

10

【請求項 7】

3 - [2 - (3 - フェニル - 5 - メチル - イソオキサゾール - 4 - イル - カルボニルアミノ - メチル) フェニル] ピリジン - 2 - カルボン酸 - シクロプロピルメチルアミド。

【請求項 8】

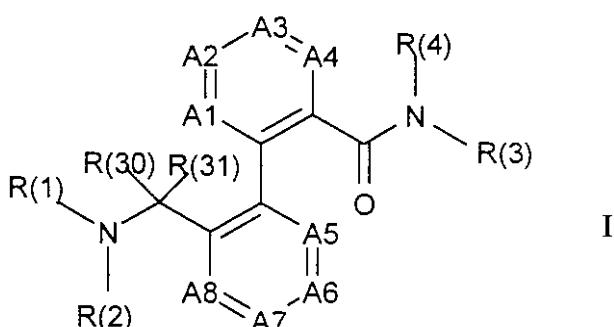
医薬として使用するための、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の一般式 I の化合物もしくはその医薬上許容される塩、または請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

活性化合物としての、一般式 I

【化 2】

20



30

(上記式中

A1、A2、A4 および A7 は、それぞれ独立して、窒素、CH または CR (5) であって、これらの基のうちのいずれか 1 つのみは窒素であり、

A3、A5、A6 および A8 は、それぞれ独立して、CH または CR (5) であり；

ただし A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7 および A8 のうち少なくとも 4 つは CH であり；

R (1)、R (2)、R (3)、R (4)、R (5)、R (30)、および R (31) は、請求項 1 で定義したとおりである] の少なくとも 1 つの化合物および / またはその医薬上許容される塩、または請求項 7 に記載の化合物の有効量を、医薬上許容される賦形剤および添加剤、ならびに、適切な場合、さらに 1 ないしそれ以上の他の医薬的に活性な化合物と共に含有する医薬製剤。

40

【請求項 10】

K⁺ (カリウムイオン) チャンネルが過剰に作用することに起因する疾患の治療および予防用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 11】

活動電位延長によって排除可能な不整脈の治療または予防用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 12】

再入不整脈の治療または予防用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 13】

50

上室性不整脈の治療または予防用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 14】

心房性細動または心房性粗動の治療または予防用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 15】

心房性細動または心房性粗動の除去（電気的除細動）用の請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 16】

さらに I K_r チャンネル遮断薬の有効量を含有する請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 17】

さらに I K_s チャンネル遮断薬の有効量を含有する請求項 9 に記載の医薬製剤。

【請求項 18】

さらにベータ遮断薬の有効量を含有する請求項 9 に記載の医薬製剤。

【発明の詳細な説明】

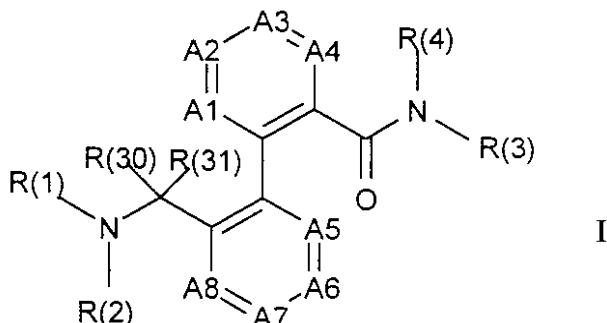
【0001】

オルソ、オルソ置換含窒素ビスアリル化合物、これらの製造方法、これらの薬剤としての使用、およびこれらを含有する薬理学製剤。

【0002】

本発明は、一般式 I :

【化2】



式中：

A 1、A 2、A 3、A 4、A 5、A 6、A 7 および A 8 は、それぞれ独立して、窒素、C H または C R (5) であって、これらの基のうち少なくとも 1 つは窒素であり、そしてこれらの基のうちの少なくとも 4 つは C H である；

R (1) は、C (O) OR (9)、SO₂R (10)、COR (11)、C (O) NR (12)R (13) または C (S) NR (12)R (13) である；

ここで、R (9)、R (10)、R (11) および R (12) は、それぞれ独立して、C_xH_{2x}-R (14) である；

ここで、x は 0、1、2、3 または 4 であるが、R (14) が OR (15) または SO₂Me である場合、x は 0 ではない；

【0003】

R (14) は、炭素数 1、2、3、4、5 もしくは 6 のアルキル、炭素数 3、4、5、6、7、8、9、10 もしくは 11 のシクロアルキル、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、CH₂F、CHF₂、OR (15)、SO₂Me、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルまたは、炭素数 1、2、3、4、5、6、7、8 もしくは 9 の含窒素ヘテロ芳香族であり、

ここで、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる 1、2 または 3 の置換基によって置換されたものであり；

10

20

30

40

50

R(15)は、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、または未置換もしくは、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたフェニルである；

【0004】

R(13)は水素、炭素数1、2、3もしくは4のアルキルまたはCF₃である；

R(2)は、水素、炭素数1、2、3もしくは4のアルキルまたはCF₃である；

R(3)は、C_yH_{2y}-R(16)である；

ここで、yは0、1、2、3または4であるが、R(16)がOR(17)またはSO₂Meである場合、yは0ではない；

R(16)は、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8、9、10もしくは11のシクロアルキル、CF₃、C₂F₅、C₃F₇、CH₂F、CHF₂、OR(17)、SO₂Me、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは炭素数1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9の含窒素ヘテロ芳香族である、

ここで、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

【0005】

R(17)は、水素、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、フェニルまたは2-、3-もしくは4-ピリジルであり、

ここで、フェニル、または2-、3-もしくは4-ピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

または、

R(3)は、CHR(18)R(19)である；

ここで、R(18)は、水素またはC_zH_{2z}-R(16)であり、ここで、

R(16)は上記したように定義されるものである；

zは0、1、2または3である；

【0006】

R(19)は、COOH、CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)またはCH₂OHである；

ここで、R(20)は水素、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、C_vH_{2v}-CF₃、またはC_wH_{2w}-フェニルである、

ここでフェニル環は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものであり；

vは0、1、2または3であり；

wは0、1、2または3である；

R(21)は、水素または炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキルである；

10

20

30

40

50

R(22)は、炭素数1、2、3、4または5のアルキルである；

R(4)は、水素、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、またはCF₃である；

または、

R(3)およびR(4)は、

一緒になって、4または5つのメチレン基の鎖であり、このうち、1つのメチレン基は-O-、-S-、-NH-、-N(メチル)-または-N(ベンジル)-によって置換されたものであり得る；

【0007】

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe 10
、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数
1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニ
ルまたはメチルスルホニルアミノである、なお、ラジカルA1ないしA8の複数が、CR
(5)の意味を有する場合には、基R(5)はそれぞれ独立して定義される；

R(30)およびR(31)は、それぞれ独立して、水素、または1、2もしくは3のアルキルである；

または、

R(30)およびR(31)は、一緒になって、酸素または2つのメチレン基の鎖である；

で表されるオルソ、オルソ置換含窒素ビスアリル化合物、並びにこれら化合物の薬理学的に許容される塩に関するものである。 20

【0008】

好み一般式Iの化合物は、前記一般式において、

A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7およびA8が、それぞれ独立して、窒素、CHまたはCR(5)であり、これらの基のうち少なくとも1つは窒素であり、そしてこれらの基のうちの少なくとも4つはCHであり；

R(1)はC(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(O)NR(12)R(13)であり、

ここで、R(9)、R(10)、R(11)およびR(12)はそれぞれ独立して、CxH_{2x}-R(14)である； 30

ここで、xは0、1、2、3または4であるが、R(14)がOR(15)である場合、xは0ではない；

R(14)は炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、CF₃、OR(15)、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルまたは、炭素数1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9の含窒素ヘテロ芳香族であり、

ここで、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものであり； 40

【0009】

R(15)は、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、または未置換もしくは、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたフェニルである；

R(13)は水素、炭素数1、2、3もしくは4のアルキルまたはCF₃である；

10

20

30

40

50

R(2)は、水素、炭素数1、2、3もしくは4のアルキルまたはCF₃である；

R(3)は、C_yH_{2y}-R(16)である；

ここで、yは0、1、2、3または4であるが、R(16)がOR(17)またはSO₂Meである場合、yは0ではない；

R(16)は、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、CF₃、OR(17)、SO₂Me、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは炭素数1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9の含窒素ヘテロ芳香族である；

ここで、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

【0010】

R(17)は、水素、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、フェニルまたは2-、3-もしくは4-ピリジルであり、

ここで、フェニル、または2-、3-もしくは4-ピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

または、

R(3)は、CHR(18)R(19)である；

ここで、R(18)は、水素またはC_zH_{2z}-R(16)であり、ここで、R(16)は上記したように定義されるものである；

zは0、1、2または3である；

【0011】

R(19)は、CONH₂、CONR(20)R(21)、COOR(22)またはCH₂OHである；

R(20)は水素、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、C_vH_{2v}-CF₃、またはC_wH_{2w}-フェニルである、

ここでフェニル環は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものであり；

vは0、1、2または3であり；

wは0、1、2または3である；

R(21)は、水素または炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキルである；

R(22)は、炭素数1、2、3、4または5のアルキルである；

R(4)は、水素、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、またはCF₃である；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノである；

R(30)およびR(31)は、それぞれ独立して、水素、または1、2もしくは3のア

10

20

30

40

50

ルキルである；

または、

R (30) および R (31) は、一緒になって、酸素または 2 つのメチレン基の鎖である；

となる化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0012】

特に好ましい一般式 I の化合物は、前記一般式において、A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7 および A8 が、それぞれ独立して、窒素、CH または CR (5) であり、これらの基のうち少なくとも 1 つで多くても 2 つが窒素であり、そしてこれらの基のうちの少なくとも 4 つは CH であるという化合物である。

10

【0013】

殊に特に好ましい一般式 I の化合物は、前記一般式において、

A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7 および A8 が、それぞれ独立して、窒素、CH または CR (5) であり、これらの基のうち少なくとも 1 つは窒素であり、そしてこれらの基のうちの少なくとも 4 つは CH である；

R (1) は、C (O) OR (9)、SO₂R (10)、COR (11) または C (O) NR (12) R (13) であり；

R (9)、R (10)、R (11) および R (12) は、それぞれ独立して、C_xH_{2x}-R (14) である；

x は 0、1、2、3 または 4 であるが、R (14) が OR (15) である場合、x は 0 ではない；

20

R (14) は炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、炭素数 3、4、5、6、7、8 もしくは 9 のシクロアルキル、CF₃、OR (15)、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルまたは、炭素数 1、2、3、4、5、6、7、8 もしくは 9 の含窒素ヘテロ芳香族であり、

ここで、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる 1、2 または 3 の置換基によって置換されたものであり；

30

【0014】

R (15) は、炭素数 1、2、3、4 もしくは 5 のアルキル、炭素数 3、4、5 もしくは 6 のシクロアルキル、CF₃、または未置換もしくは、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルキル、炭素数 1、2、3 もしくは 4 のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる 1、2 または 3 の置換基によって置換されたフェニルである；

R (13) は水素であり；

R (2) は、水素、または炭素数 1、2 もしくは 3 のアルキルであり；

40

R (3) は、CHR (18) R (19) であり；

R (18) は、水素または C_zH_{2z}-R (16) であり、R (16) は上記したように定義されるものであり；

z は 0、1、2 または 3 である；

【0015】

R (19) は、CONH₂、CONR (20) R (21)、COOR (22) または CH₂OH である；

R (20) は水素、炭素数 1、2、3、4 もしくは 5 のアルキル、C_vH_{2v}-CF₃、または C_wH_{2w}-フェニルである、

ここでフェニル環は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、C

50

N、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものであり；

vは0、1、2または3であり；

wは0、1、2または3である；

【0016】

R(21)は、水素または炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキルである；

R(22)は、炭素数1、2、3、4または5のアルキルである；

R(4)は、水素または炭素数1もしくは2のアルキルである；

10

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノである；

R(30)およびR(31)は、それぞれ独立して、水素またはメチルである；となる化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0017】

同様に、殊に特に好ましい一般式Iの化合物は、前記一般式において、

A1、A2、A3、A4、A5、A6、A7およびA8が、それぞれ独立して、窒素、CHまたはCR(5)であり、これらの基のうち少なくとも1つで多くとも2つが窒素であり、そしてこれらの基のうちの少なくとも4つはCHであり；

20

R(1)は、C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(ON)NR(12)R(13)であり；

R(9)、R(10)、R(11)およびR(12)は、それぞれ独立して、C_xH_{2x}-R(14)である；

xは0、1、2、3または4であり；

【0018】

R(14)は炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、CF₃、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルまたは、炭素数1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9の含窒素ヘテロ芳香族であり；

30

ここで、フェニル、ナフチル、ビフェニリル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものであり；

R(13)は水素であり；

R(2)は、水素またはメチルであり；

R(3)は、C_yH_{2y}-R(16)であり；

40

yは0、1、2、3または4であるが、R(16)がOR(17)である場合、yは0ではない；

【0019】

R(16)は、炭素数1、2、3、4、5もしくは6のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、CF₃、OR(17)、SO₂Me、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルまたは炭素数1、2、3、4、5、6、7、8もしくは9の含窒素ヘテロ芳香族である、

ここで、フェニル、ナフチル、フリル、チエニルおよび含窒素ヘテロ芳香族は、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOME、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、

50

2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

【0020】

R(17)は、水素、炭素数1、2、3、4もしくは5のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、フェニルまたは2-、3-もしくは4-ピリジルであり、

ここで、フェニル、または2-、3-もしくは4-ピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルおよびメチルスルホニルアミノからなる群から選ばれる1、2または3の置換基によって置換されたものである；

R(4)は、水素または炭素数1もしくは2のアルキルである；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、Br、I、CF₃、NO₂、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数1、2、3もしくは4のアルコキシ、ジメチルアミノ、スルファモイル、メチルスルホニルまたはメチルスルホニルアミノである；

R(30)およびR(31)は、それぞれ独立して、水素またはメチルである；となる化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0021】

一般式Iの特に好ましい化合物は、式中、A4が窒素であり、A1、A2、A3、A5、A6、A7およびA8がそれぞれ独立して、CHまたはCR(5)であり、かつ、これらの基のうち少なくとも5つはCHである化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0022】

殊に特に好ましい一般式Iの化合物は、前記一般式において、

R(1)は、C(O)OR(9)、SO₂R(10)、COR(11)またはC(=O)N
R(12)R(13)であり；

R(9)、R(10)、R(11)およびR(12)は、それぞれ独立して、C_xH_{2x}-
R(14)である；

xは、0、1、2または3であり；

R(14)は炭素数1、2、3もしくは4のアルキル、炭素数3、4、5、6、7、8もしくは9のシクロアルキル、CF₃、フェニル、ピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、CF₃、OCF₃、OH、炭素数1、2もしくは3のアルキル、および炭素数1もしくは2のアルコキシからなる群から選ばれる1または2の置換基によって置換されたものであり；

R(13)は水素である；

R(2)は、水素であり；

R(3)は、C_yH_{2y}-R(16)であり；

yは0、1または2であり；

【0023】

R(16)は、炭素数1、2もしくは3のアルキル、炭素数5もしくは6のシクロアルキル、CF₃、フェニルまたはピリジルであり、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、CF₃、OCF₃、炭素数1、2もしくは3のアルキル、および炭素数1もしくは2のアルコキシからなる群から選ばれる1または2の置換基によって置換されたものである；

R(4)は、水素である；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、CF₃、CN、COOMe、CONH₂、COMe、NH₂、OH、炭素数1、2もしくは3のアルキル、または炭素数1もしくは2の

10

20

40

50

アルコキシである；

R(30)およびR(31)は、それぞれ独立して、水素またはメチルである；
となる化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0024】

さらに、殊に特に好ましい一般式Iの化合物は、前記一般式において、

R(1)は、C(O)OR(9)またはCOR(11)である；

R(9)およびR(11)は、それぞれ独立して、 $C_xH_{2x}-R(14)$ である；

xは、0、1、2または3であり；

R(14)は炭素数5もしくは6のシクロアルキル、またはフェニルであり、ここで、フェニルは、未置換であるか、または、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCH_3 、OH、炭素数1、2もしくは3のアルキル、および炭素数1もしくは2のアルコキシからなる群から選ばれる1または2の置換基によって置換されたものであり；

R(2)は、水素であり；

R(3)は、 $C_yH_{2y}-R(16)$ であり；

yは0、1、または2であり；

【0025】

R(16)は、炭素数1、2もしくは3のアルキル、炭素数3、4、5もしくは6のシクロアルキル、フェニルまたはピリジルである、

ここで、フェニルおよびピリジルは、未置換であるか、または、F、Cl、 CF_3 、炭素数1、2もしくは3のアルキル、および炭素数1もしくは2のアルコキシからなる群から選ばれる1、2または3の炭素原子によって置換されたものである；

R(4)は、水素である；

R(5)は、それぞれ独立して、F、Cl、炭素数1、2もしくは3のアルキル、または炭素数1もしくは2のアルコキシである；

R(30)およびR(31)は、水素である；

となる化合物、並びにこの化合物の薬理学的に許容される塩である。

【0026】

本発明の化合物は、今日まで、未知のものである。

これらは、「Kv1.5カリウム・チャネル」において作用し、そして、ヒトの小室内での指定されたカリウム電流を阻害する、超高速で活性な遅延整流体として作用する。これら化合物は、したがって、新規な抗不整脈性の活性化合物として、特に、心房性不整脈、例えば、(心房性細動 AF)または心房性粗動の治療および予防において、好適である。

【0027】

心房性細動 (AF) および心房性粗動は、最も頻繁な持続性不整脈である。

発生は、年齢の増加と共に増加し、しばしば決定的結果、例えば、大脳発作に至るものである。AFは、年間約100万人の米国人に影響を及ぼし、そして、米国において80,000を超える大脳発作の症例に至っている。クラスIおよびIIIの現在慣用の抗不整脈薬は、AFの再発率を減らすが、これらの潜在的な前不整脈性の副作用ゆえに、限定された使用に止まっている。これゆえ、心房性不整脈を治療するためのより良い薬剤の開発に関する大きな医学的必要性が存在する(S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation")。

【0028】

多くの上室性不整脈が「再入(reentry)」興奮性波動によるものであることを示された。このような再入は、心臓組織が遅い伝導性を有し、かつ、同時に、非常に不応期を有する場合に生じる。活動電位を持続することによって心筋の不応期を増加させることは、不整脈を終息させるあるいはこれらの形成を防ぐ、認識されたメカニズムである(T. J. Colatsky et al., Drug Dev. Res. 19, 1990, 129-140; "Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action")。活動電位の長さは、細胞の外部に多様な K^+ チャネルから流れる K^+ 電流を再分極する範囲によって、本質的に決定される。ここには、特に重要

10

20

30

40

50

な点が、3つの異なる構成成分、 I_{K_r} 、 I_{K_s} および $I_{K_{ur}}$ から成る「遅延整流体」 I_K によるものであるとされている。

【0029】

最もよく知られるクラスIII抗不整脈薬（例えば、ドフェティライド(dofetilide)、E 4031およびd-ソタロール(d-sotalol)）、主として、または包括的に、迅速に活性化するカリウムチャネル I_K をブロックし、そして、このことはヒトの心室細胞および心房の双方において示されうる。しかし、これらの化合物は、トルサードドゥポワント(torsades de pointes：心室頻拍)が観察されるとして指定される、低いないしは正常な心拍数の不整脈で、増加した前不整脈性の危険性を有することが認められている (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy")。

この高い危険性、場合によっては低い確率での致命的な危険性に加えて、活性の減少が、このような作用が特に必要とされる（負の使用・依存性）、頻拍の条件下において I_{K_r} 遮断薬に関して見出されている。

【0030】

これらの欠点のいくつかは、遅活性化成分(I_{K_s})の遮断薬によっておそらく克服できることができるであろうが、これまでに I_{K_s} チャネル遮断薬を用いた臨床研究が知られていないゆえに、これらの活性は今日まで確認されていない。

【0031】

K_v 1.5チャネルに相当する、「特に急速に」活性化されかつ非常に遅く不活性化される成分である、遅延整流体 $I_{K_{ur}}$ (=超急速活性化遅延整流体)は、ヒトの心房における再分極期間において、特に大きな役割をする。従って、 $I_{K_{ur}}$ カリウム外方流の抑制は、 I_{K_r} または I_{K_s} の抑制と比較すると、心房の活動電位を持続させるための、そして、それゆえ不整脈を終息させるないしは予防するための特に有効な方法である。ヒトの活動電位の数学的モデルは、 $I_{K_{ur}}$ 遮断の正の効果が、特に、慢性の心房性細動の臨床条件下での効果が、特に言明されるべきであることを示唆している (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")。

【0032】

I_{K_r} および I_{K_s} （それは、また、ヒト心室で起こる）とは対照的に、実際、 $I_{K_{ur}}$ はヒト心房で重要な役割を演じ、心室ではこのような役割を演じない。この理由ゆえに、 I_{K_r} または I_{K_s} の遮断とは対照的に、 $I_{K_{ur}}$ 電流の阻害の場合、心室に及ぼす前不整脈性作用の危険性が、最初から排除される (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")。

【0033】

しかしながら、 $I_{K_{ur}}$ 電流または K_v 1.5チャネルの選択的な遮断を介して作用する抗不整脈薬は、今まで市場で入手可能ではなかった。多くの薬理学的に活性な化合物（例えばテディサミル(tedisamil)、ブピバカイン(bupivacaine)またはセルチンドール(sertindole)）に関して、 K_v 1.5チャネルにおける遮断作用は実際に述べられていたが、しかし、ここにおける K_v 1.5遮断は、各々の場合において、それら物質のその他の主作用以外の、副作用でしかなかった。

【0034】

WO 9804521およびWO 9937607は、 K_v 1.5チャンネルを遮断するカリウムチャンネル遮断薬としてのアミノインダン類(aminoindans)およびアミノテトラハイドロナフタレン類(aminotetrahydro-naphthalenes)をクレームしている。同様に、構造的

10

20

30

40

50

に関連するアミノクロマン類(aminochromans)が、WO 0 0 1 2 0 7 7において、Kv1.5遮断薬としてクレームしている。出願WO 9 9 9 2 8 9 1は、同様にカリウムチャンネルを遮断するチアゾリジノン類(thiazolidinones)をクレームしている。Ik_{ur}の遮断を介して作用すべきである抗不整脈薬として、出願WO 9 8 1 8 4 7 5およびWO 9 8 1 8 4 7 6は、種々のピリダジノン類(pyridazinones)およびホスフィンオキシド類の使用をクレームしている。しかしながら、同じ化合物群は、当初は、免疫抑制薬(WO 9 6 2 5 9 3 6)として記載されていた。上記した出願に記載された化合物群は、本出願の発明に係る化合物群と、構造的に全く異なるものである。上述された出願において主張される全ての化合物に関して、使用のための臨床データは全く知られていない。

【0035】

10

本明細書において述べられるオルソ、オルソ置換含窒素ビスアリル化合物群はヒトKv1.5チャネルの有力な遮断薬であることが、今回、驚くべきことに見出された。これらはそれゆえ、特に有利な安全性側面を有する新規な抗不整脈薬として用いられることができる。特に、これら化合物群は、上室性不整脈、例えば心房性細動または心房性粗動、の治療に適したものである。これら化合物群は、洞調律の回復のための、既存の心房性細動または粗動の終止(電気的除細動)のために用いることができる。さらにこれらの物質は、新たな細動事象の形成に対する感受性を低減する(洞調律の維持、予防)。

【0036】

本発明に係る化合物は、これまで知られていなかったものである。

【0037】

20

アルキル基およびアルキレン基は、直鎖または分岐したものであり得る。このことはまた、一般式C_xH_{2x}、C_yH_{2y}、C_zH_{2z}、C_vH_{2v}およびC_wH_{2w}のアルキレン基にも適用される。さらに、アルキル基およびアルキレン基は、それらが置換されている場合、または他の基において、例えば、アルコキシ基において若しくはフッ化アルキル基において、含まれている場合であっても、直鎖または分岐したものであり得る。アルキル基の例は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシリ、3,3-ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘプタデシル、オクタデシル、ノナデシル、エイコシルである。これらの基から誘導される二価の基、例えばメチレン、1,1-エチレン、1,2-エチレン、1,1-プロピレン、1,2-プロピレン、2,2-プロピレン、1,3-プロピレン、1,1-ブチレン、1,4-ブチレン、1,5-ペンチレン、2,2-ジメチル-1,3-プロピレン、1,6-ヘキシレンなどが、アルキレン基の例である。

30

【0038】

シクロアルキル基は、同様に分岐することができる。3~11の炭素原子を有するシクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、1-メチルシクロプロピル、2-メチルシクロプロピル、シクロペンチル、2-メチルシクロブチル、3-メチルシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、2-メチルシクロヘキシリ、3-メチルシクロヘキシリ、4-メチルシクロヘキシリ、メンチル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどである。

40

【0039】

1、2、3、4、5、6、7、8または9個の炭素原子を有する含窒素ヘテロ芳香族は、特に、1-、2-または3-ピロリル、1-、2-、4-または5-イミダゾリル、1-、3-、4-または5-ピラゾリル、1,2,3-トリアゾール-1-、-4-または5-イル、1,2,4-トリアゾール-1-、-3-または-5-イル、1-または5-テトラゾリル、2-、4-または5-オキサゾリル、3-、4-または5-イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾール-4-または-5-イル、1,2,4-オキサキアゾール-3-または-5-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イルまたは-5-イル、2-、4-または5-チアゾリル、3-、4-または5-イソチアゾリル、1,3,4-チアジ

50

アゾール - 2 - または - 5 - イル、1, 2, 4 - チアヂアゾール - 3 - または - 5 - イル、1, 2, 3 - チアヂアゾール - 4 - または - 5 - イル、2 - 、3 - または4 - ピリジル、2 - 、4 - 、5 - または6 - ピリミジニル、3 - または4 - ピリダジニル、ピリダジニル、1 - 、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インドリル、1 - 、2 - 、4 - または5 - ベンズイミダゾリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - または7 - インダゾリル、2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キノリル、1 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - イソキノリル、2 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キナゾリニル、3 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - シンノリニル、2 - 、3 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - キノキサリニル、1 - 、4 - 、5 - 、6 - 、7 - または8 - フタラジニルである。また、これらの化合物の対応するN - 酸化物、すなわち、例えば、1 - オキシ - 2 - 、10 - 3 - または - 4 - ピリジルも含まれる。

【0040】

特に好ましい含窒素複素環は、ピロリル、イミダゾリル、キノリル、ピラゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニルおよびピリダジニルである。

【0041】

ピリジルは、2 - 、3 - または4 - ピリジルのいずれかである。チエニルは、2 - または3 - チエニルのいずれかである。フリルは、2 - または3 - フリルのいずれかである。

【0042】

一置換フェニル基は、2 - 、3 - または4 - 位において置換されることができ、2, 3 - 、2, 4 - 、2, 5 - 、2, 6 - 、3, 4 - または3, 5 - 位において二置換されることができ、または2, 3, 4 - 、2, 3, 5 - 、2, 3, 6 - 、2, 4, 5 - 、2, 4, 6 - または3, 4, 5 - 位において三置換されることができる。これに相応するように、同様のことが、含窒素ヘテロ芳香族、チオフェンまたはフリル基にも適用される。

【0043】

基が二または三置換される場合、これら置換基は同一であっても異なるものであっても良い。

【0044】

R (3) およびR (4) が一緒になって、4または5つのメチレン基の鎖である（このメチレン基の1つは-O-、-S-、-NH-等によって置換されうる）場合に、これらの基は窒素原子と共に、例えばピロリジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン等のような、5員または6員の窒素複素環を形成する。

【0045】

一般式Iの化合物が一またはそれ以上の酸性若しくは塩基性基を含有する、または一またはそれ以上の塩基性複素環を含む場合、本発明はまた、対応する生理学的にまたは毒生物学的に許容できる塩、特に、薬理学的に利用できる塩を包含することができる。したがって、例えば、酸性基、例えば1つまたはそれ以上のCOOH基を有する一般式Iの化合物は、例えば、アルカリ金属塩、好ましくはナトリウムまたはカリウム塩として、または、アルカリ土金属塩、例えば、カルシウムまたはマグネシウム塩として、またはアンモニウム塩、例えばアンモニア、有機アミン若しくはアミノ酸の塩として、用いることができる。

1つまたはそれ以上の塩基性の、すなわち、プロトン化可能な、基を有する、または1つまたはそれ以上の塩基性複素環を有する一般式Iの化合物は、また、無機または有機の酸によって、これらの生理的に許容できる酸付加塩の形態、例えば塩酸塩、リン酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩など、として用いることができる。一般式Iの化合物が分子中に酸性基および塩基性基を同時に有する場合には、上記した塩形態に加えて、本発明はまた、内部塩、「ベタイン」を含む。塩類は、一般式Iの化合物から、一般的な方法によって、例えば、溶剤中もしくは分散媒中で酸もしくは塩基と組合わせることによって、または、これに代えて、アニオン交換によるその他の塩から、得られることができる。

【0046】

適切に置換される場合、一般式Iの化合物は立体異性体の形態で存在してもよい。一般式

10

20

30

40

50

I の化合物が非対称の一ないしそれ以上の中心を含む場合、これらはそれぞれ独立して、S 配位または R 配位を有することができる。本発明は全ての可能な立体異性体、例えば鏡像異性体またはジアステレオ異性体、並びに、任意の所望の比率における、2ないしそれ以上の立体異性体の形態、例えば、鏡像異性体および/またはジアステレオ異性体、の混合物を含む。本発明は、したがって、例えば鏡像異性の純粋な形態（左旋性および右旋性の対掌体の双方）として、並びに、種々の比率における2つの鏡像異性体の混合物の形態としてまたはラセミ化合物の形として、鏡像異性体を含む。それぞれの立体異性体は、所望する場合、一般的な方法によって混合物を分離することによって、または、例えば、立体選択的合成によって調製することができる。移動可能な水素原子が存在する場合、本発明は、一般式 I の化合物の全ての互変異性な形態も含むものである。

10

【0047】

一般式 I の化合物は、種々の化学的方法によって調製することができ、これらの方法はまた同様に本発明に包含されるものである。いくつかの代表的経路は、スキーム 1 ~ 4 として下記に示される反応シーケンスにおいて概説される。以下において特に言及しない場合、A 1 ~ A 8、並びに基 R (1) ~ R (4)、R (30) および R (31) は、それぞれの場合において、上記に定義されたものである。

【0048】

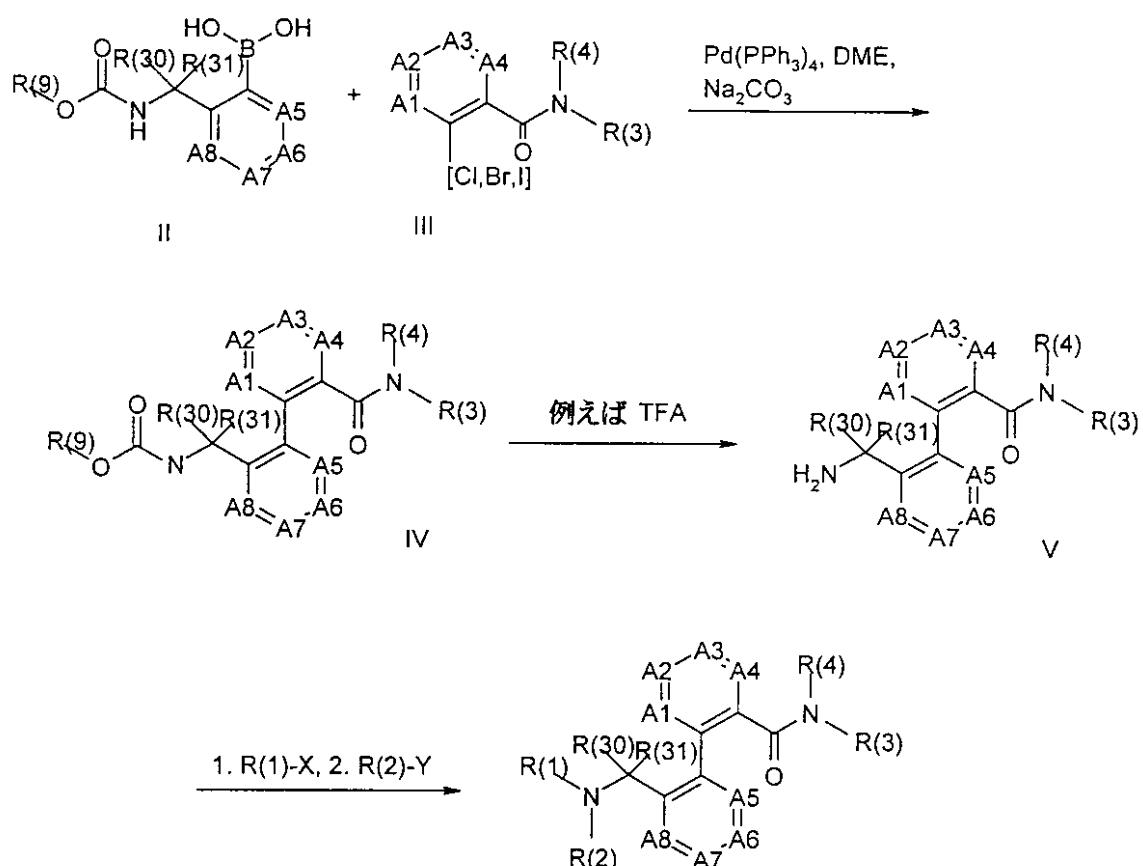
したがって、例えば、一般式 I の化合物は、スキーム 1 (方法 A) またはスキーム 2 (方法 B) において得られる。

【0049】

【化3】

20

スキーム 1



【0050】

環作用団 A 1 ~ A 8 のうちの少なくとも1つが窒素である一般式 IV のビスアリールは、一般式 III の芳香族ハロゲン化物と一般式 II の芳香族ホウ酸とのパラジウム触媒を用いるス

50

ズキカップリング(palladium-catalyzed Suzuki coupling)（これは、例えば、触媒としてPd[(PPh₃)₄]、塩基として炭酸ナトリウムおよび溶剤として1,2-ジメトキシエタンの存在下に、行うことができる。）によって調製されることができる。R(9)が、例えばtert-ブチルまたはベンジルのような、簡単に開裂可能な基である場合、一般式Vの化合物が得られることができ、そして、これは、次に、試薬R(1)-Xおよび/またはR(2)-Yとの反応によって一般式Iの化合物に転化することができる。一般式Vの化合物と、一般式R(1)-Xの化合物との反応は、アミンのカルボキサミド、スルフォンアミド、カルバメート、尿素またはチオ尿素誘導体への公知の転化に相当するものである。ここで基Xは、例えばF、Cl、Br、イミダゾール、O-スクシンイミド等のような、適当な離核性脱離基である。

10

【0051】

R(1)がC(O)OR(9)、すなわちカルバメートである一般式Iの化合物調製のためには、例えば、Xが塩素またはO-スクシンイミドである一般式R(1)-Xの化合物、すなわち、クロロ蟻酸エステルまたはスクシンイミドカーボネートが用いられる。

【0052】

R(1)がSO₂R(10)、すなわちスルфонアミドである一般式Iの化合物調製のためには、通例、Xが塩素である一般式R(1)-Xの化合物、すなわち、塩化スルフォニルが用いられる。

【0053】

R(1)がCOR(11)、すなわちカルボキサミドである一般式Iの化合物調製のためには、例えば、Xが塩素、イミダゾール、アセトキシである一般式R(1)-Xの化合物、すなわち、カルボン酸塩化物、カルボン酸イミダゾリド、または混成酸無水物が用いられる。しかしながら、例えば、カルボジイミドまたはTFHのような適切な縮合剤の存在下に、一般式R(1)-OHの遊離酸を使用することも可能である。

20

【0054】

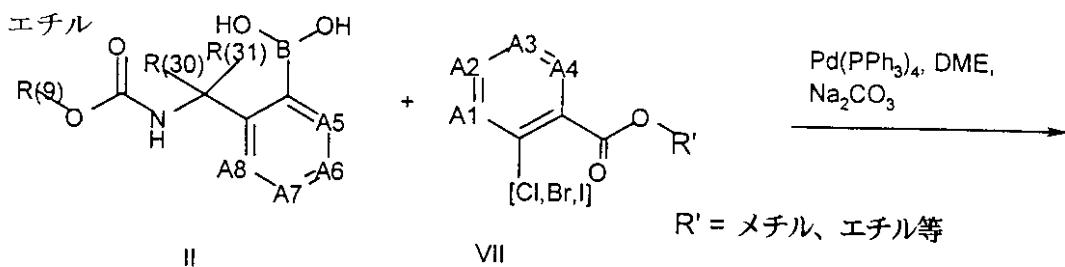
R(1)が一般式CONR(12)R(13)またはC(S)NR(12)R(13)、すなわち尿素またはチオ尿素である一般式Iの化合物調製のためには、一般式R(1)-Xの化合物に代えて、R(12)N(=C=O)またはR(12)N(=C=S)の化合物、すなわちイソシアネートまたはイソチオシアネートもまた、用いられることが可能である。

30

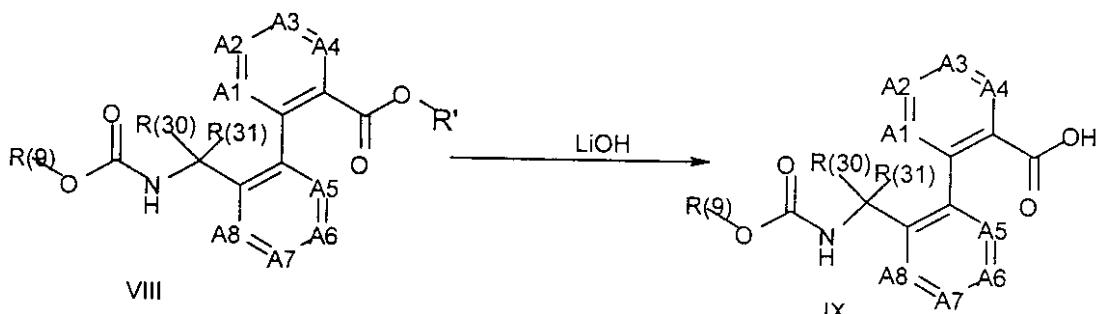
【0055】

【化4】

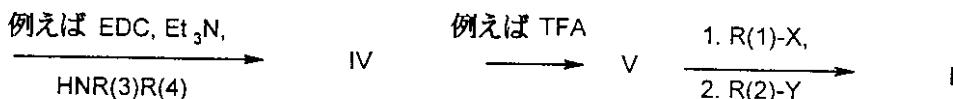
スキーム2



10



20



【0056】

環原子Aのうちの少なくとも1つが窒素である一般式VIIIのビスアリールは、一般式VIIの芳香族臭化物ないしはヨウ化物と一般式IIの芳香族ボロン酸とのパラジウム触媒を用いるスズキカップリングによって調製することができる。このエステルのLiOHを用いた加水分解で、一般式IXの遊離酸が作られ、そしてこの遊離酸は、さらにアミンHNR(3)R(4)とのカップリングによって一般式IVのビスアリールに転化することができる。スキーム1において説明したように、不安定な基R(9)の開裂は、一般式Vの化合物を生じ、これはさらに、一般式Iの化合物に転化されうる。

30

【0057】

一般式IXの化合物の一般式HNR(3)R(4)のアミンとの上記反応は、カルボキサミドへのカルボン酸の公知の転化に相当するものである。これらの反応を実行するための数多くの方法が文献において述べられている。これらは、カルボン酸の活性化、例えば、ジシクロヘキシリカルボジイミド(DCC)またはN-エチル-N-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDC)を用いた、さらに、場合によっては、ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBt)またはジメチルアミノピリジン(DMAP)を加えた、活性化によって、特に有利に実施することが可能である。しかしながら反応性の酸誘導体は、また、最初に公知の方法によって合成することができる、例えば、酸塩化物は、一般式IXのカルボン酸の反応によって、若しくは、SOC1₂のような無機酸のハロゲン化物を用いることによって、また、酸イミダゾール化物はカルボニルジイミダゾールとの反応によって合成することができ、そしてこれらは続いて、一般式一般式HNR(3)R(4)のアミンと(場合によっては、補助塩基をさらに加えて)反応させられる。

40

【0058】

【化5】

スキーム3



[0 0 5 9]

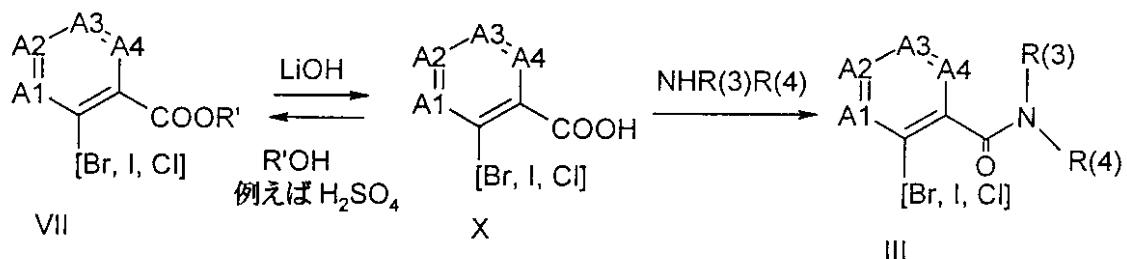
10

方法 A および B において必要とされる一般式IIの芳香族ボロン酸は、一般式VIの芳香族化合物または芳香族ハロゲン化物から、オルソリチウム化 (ortholithiation) またはハロゲン - 金属交換、並びにその後のトリメチルホウ酸エステル（または他のホウ酸トリエ斯特）での反応およびこれに続く酸性加水分解によって、合成することができる。

[0 0 6 0]

【化 6】

スキーム4



20

【 0 0 6 1 】

方法 B において使用される一般式VIIのハロゲン化物は、例えば、文献から公知の手順によって合成することができ、また、一般的なエステル化法によって文献から公知の一般式 X の酸から、容易に得ることができる。方法 A において使用される一般式IIIの芳香族オルソハロアミドは、スキーム 4 に従い、一般式VIIのエステルから、酸 X の加水分解の後、アミン NHR(3)R(4) とカップリングさせることによって、得ることができる。アミド結合の連結は、一般式IXの化合物の一般式IVの化合物への反応に関して上述した方法によって行うことができる。

30

[0 0 6 2]

すべての手順において、ある反応段階における分子中の官能基を一時的に保護することが適切である場合がある。このような保護基の技術は、当業者になじみのあるものである。可能な官能基のための保護基の選択並びにその導入および除去方法は、文献中に記載されており、もし適切であるならば、困難性なしに、個々の場合に適用することができる。

【 0 0 6 3 】

本発明に係る一般式 I の化合物およびこれらの生理学的に許容される塩は、それ自体で、あるいは他との混合物において、または製薬製剤の形態において、薬剤として、動物に、好ましくは哺乳類に、特にヒトに用いられることができる。本発明はまた、薬剤としての使用のための一般式 I の化合物およびこれらの生理学的に許容される塩、これらの上述した症候群の治療および予防における使用、並びに、これら症候群用の薬剤製造のためのこれらの使用、および K⁺ チャンネルプロック作用を有する薬剤製造のためのこれらの使用に関するものである。本発明はさらにまた、活性成分として、一般式 I の化合物および / またはその薬理学的に許容される塩の少なくとも 1 つの有効量を、一般的な薬理学的に許容される賦形剤および添加剤に加えて含有してなる薬理学製剤に関するものである。この薬理学製剤は、通常、0.1 ~ 90 質量 % の一般式 I の化合物および / またはその薬理学的に許容される塩を含有する。この薬理学製剤は、それ自体は公知の方法において調製す

40

ることができる。このために、一般式 I の化合物および / またはその薬理学的に許容される塩は、1 ないしそれ以上の固体もしくは液体の薬理学的賦形剤および / または添加剤と共に、そして、所望する場合、他の薬理学的に活発な化合物と組合わせて、適当な投与ないし服用形態へと加工され、そして、これらはその後、ヒト用医薬におけるまたは獣医学用の医薬における薬剤として用いられることができる。

【 0 0 6 4 】

本発明に係る一般式 I の化合物および / またはその生理学的に許容される塩を含有する薬剤は、経口的に、あるいは、例えば、静脈内的、直腸的、吸入もしくは局所的に、というような非経口的に、投与することができるが、好ましい投与方法は、個々の症例、例えば、処置すべき状態の特定の臨床状況に依存するものである。 10

【 0 0 6 5 】

当業者は、彼らの専門知識に基づき、所望の薬理学的処方に適した賦形剤に関して精通している。溶剤、ゲル形成剤、坐薬ベース、錠剤賦形剤および他の活性化合物担体に加えて、例えば、酸化防止剤、分散剤、乳化剤、脱泡剤、風味矯正剤、防腐剤、可溶化剤、蓄積効果をもたらすための薬剤、緩衝性物質または着色剤などを用いることが可能である。

【 0 0 6 6 】

一般式 I の化合物は、また有利な治療作用を達するために、他の薬理学的に活性な化合物と組み合わせられることがある。したがって、心臓血管の状態の治療において、心臓血管に活性な物質との有利な組合せが可能である。心臓血管の状態に有利であるこのタイプの適切な組合せパートナーは、例えば、他の抗不整脈薬、すなわち、I K_s または I K_r チャンネルブロッカー（例えば、ドフェティライド）のような、クラス I 、クラス II またはクラス III 抗不整脈薬、またはさらに、ACE 阻害剤（例えば、エナラブリル、カプトブリル、ラミブリル）のような血圧低下物質、アンギオテンシン拮抗薬、K⁺ チャネル活性化剤、更にまた、アルファ - およびベータ - 受容体ブロッカー、並びにこの他に、交感神経様作用化合物およびアドレナリン作用活性を有する化合物、さらに、Na⁺ / H⁺ 交換抑制剤、カルシウムチャネル拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害剤、およびその他の陽性の強心作用を有する物質、例えばジギタリス配糖体または利尿剤である。 20

【 0 0 6 7 】

経口投与の形態のためには、活性物質は、賦形剤、安定化剤、または不活性希釈剤のような、適当な添加剤と混合され、そして一般的な手法によって、例えば、錠剤、糖衣錠、硬質ゼラチンカプセル、水性、アルコール性または油性溶液のような、適当な投与形態へと加工される。使用可能な不活性担体は、例えば、アラビアゴム、マグネシア、炭酸マグネシウム、リン酸カリウム、ラクトース、グルコースまたは、澱粉、特にコーンスターチである。この場合、調製は、乾燥顆粒として、あるいは加湿顆粒として行うことができる。 30

【 0 0 6 8 】

例えば、用いることのできる油性の賦形剤ないし溶剤は、例えばヒマワリ油またはタラ肝臓油のような、野菜または動物の油である。水性またはアルコール性溶液のための可能な溶剤は、水、エタノールもしくは糖溶液、または、それらの混合物である。その他の賦形剤（これはまた他の投与形態用でもある。）には、例えば、ポリエチレングリコールおよびポリプロピレングリコールがある。 40

【 0 0 6 9 】

皮下あるいは静脈投与の形態のためには、活性物質は、所望する場合、例えば、可溶化剤、乳化剤またはさらなる賦形剤のような、これら形態用として一般的な物質と共に、溶液、懸濁液またはエマルジョンへと加工される。一般式 I の化合物および / またはその生理学的に許容される塩は、また凍結乾燥されることができ、そして、得られた凍結乾燥物は、例えば、注射または輸液製剤の製造のために用いられることができる。使用可能な溶剤は、水、生理食塩水溶液、例えばエタノール、プロピルアルコール、グリセロールのようなアルコール類、および、グルコースもしくはマンニトール溶液のような糖溶液、並びにこれら種々の溶剤の混合物である。

【 0 0 7 0 】

10

20

30

40

50

例えば、エアゾールまたはスプレーの形態での投与に適した薬理学的組成は、一般式 I の化合物および / またはその生理学的に許容される塩の、薬理学的に許容される溶剤、例えば、特に、エタノールもしくは水、またはこれらの溶剤の混合物中への、溶液、懸濁液またはエマルジョンである。必要に応じて、この組成は、他の薬理学的賦形剤、例えば界面活性剤、乳化剤および安定化剤、並びに噴射剤をも含むことができる。このような調製物は、一般的に、活性化合物を、約 0.1 ~ 10 質量%、特に 0.3 ~ 3 質量% の濃度で含有する。

【 0 0 7 1 】

投与すべき一般式 I の化合物またはその生理学的に許容される塩の服用量は、個々の症例に依存し、そして最適な作用のために一般的であるように、個々の症例の条件に適応される。したがって、もちろん、それは、投与の頻度に、および、治療または予防のために用いられる個々の症例における化合物の効力および作用期間に、そして、さらに治療すべき疾患の状態および重篤度に、また、治療されるべきヒト若しくは動物の性別、年齢、体重および個々の応答性に、並びに、療法が急速にまたは予防的に行われるかどうかの如何によるものである。一般的に、約 75 kg の体重の患者に投与された場合、一般式 I の化合物の一日当たりの投与量は、約 0.001 mg / kg 体重 ~ 約 100 mg / kg 体重、好ましくは、約 0.01 mg / kg 体重 ~ 約 20 mg / kg 体重である。この投与量は、1 回の投与量によって、あるは数回の投与量、例えば、2、3 または 4 回の投与量によって、投与することができる。特に、不整脈の急性症例を治療する場合には、例えば、集中治療室において、注射または輸液によって、例えば、静脈内的連続注液によって非経口投与することがまた、有利である。

【 0 0 7 2 】

【実施例】

略語のリスト

B o c t e r t - ブチルオキシカルボニル

C D I カルボニルジイミダゾール

D C C ジシクロヘキシリカルボジイミド

D M A P 4 - ジメチルアミノピリジン

D M F N, N - ジメチルホルムアミド

D M E 1, 2 - ジメトキシエタン

E D C N - エチル - N - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド 塩酸塩

e q . モル当量

H O B t 1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール

M e メチル

M e L i メチルリチウム (ヘキサン中)

B u L i ブチルリチウム (ペンタン中)

R T 室温

R P - H P L C 逆相高速クロマトグラフィ

T H F テトラヒドロフラン

T F F H テトラメチルフルオロアミジニウム ヘキサフルオロfosfate T F A

テトラフルオロ酢酸

【 0 0 7 3 】

一般式 II のボロン酸の合成

ボロン酸が、スキーム 3 に示されるように合成された - これらの合成は、複数の化合物を用いて示された :

2 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノメチル) フェニルボロン酸 (化合物 1)

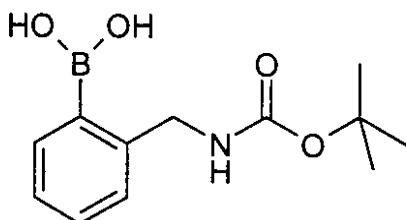
【化 7】

10

20

30

40



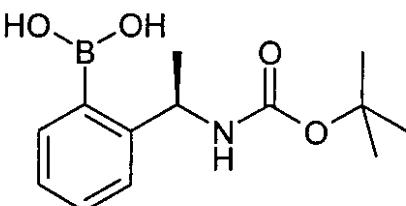
N - B o c - 2 - プロモベンジルアミン (5 . 7 2 g , 2 0 mmol) を、アルゴンの下に T H F に溶解し、溶液を、 - 7 8 に冷却し、13.75ml の M e L i (ヘキサン中 1 . 6 M , 2 2 mmol) で処理し、1時間後、28ml (ペンタン中 1 . 5 M , 4 2 mmol) の t e r t - B u L i で処理し、さらに1時間後に、トリメチルボーレート (9 . 0 ml , 8 0 mmol) を - 7 8 で添加した。室温まで加温の後、混合物を希塩酸で pH 6 へと処理し、ジクロロメタンで抽出し、そして、有機相を、饱和 N a C l 溶液で洗浄し、乾燥した。5 . 1 g (1 0 0 %) の淡黄色の固状発泡体が得られた。

M S (F A B 、グリセロールで処理された試料) : m / z = 3 0 8 (M + 5 7) 、 2 5 2 (M + 1) 。

【 0 0 7 4 】

(R) - 2 - (1 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノエチル) フェニルボロン酸 (化合物 2)

【 化 8 】

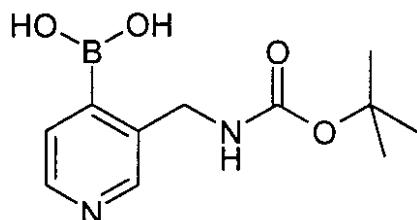


N - B o c - (R) - フェネチルアミン 2 . 2 g (1 0 mmol) を、無水 T H F 5 0 ml 中に溶解し、そして、溶液を - 7 8 に冷却し、 t e r t - ブチルリチウムの 1 4 ml (ペンタン中 1 . 5 M 溶液、 2 1 mmol) を滴下して処理した。混合物を、2時間かけて - 2 0 まで加温し、次いで、トリメチルボーレート 4 . 5 ml (4 0 mmol) を添加し、そして混合物を室温まで加温した。溶液を 0 に冷却し、10% H C l で pH 6 まで酸性化し、水相をジクロロメタンで抽出し、そして、合体した有機相を饱和 N a C l 溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。2 . 0 g (7 5 %) の淡黄色の固状泡状体が得られ、これは更なる精製なしに用いられた。M S (F A B 、グリセロールで処理された試料) : m / z = 3 2 2 (M + 5 7) 、 2 6 6 (M + 1) 。

【 0 0 7 5 】

3 - (t e r t - ブトキシカルボニルアミノメチル) ピリジン - 4 - ボロン酸 (化合物 3)

【 化 9 】



N - B o c - 3 - アミノメチルピリジン 5 . 5 g (2 6 . 4 mmol) を、 T H F に溶解し、 - 7 8 に冷却し、37ml の t e r t - B u L i (ペンタン中 1 . 5 M , 5 5 . 5 mmol) で処理し、そして深緑色の混合物をゆっくりと - 2 0 まで加温した。トリメチルボーレー

10

20

30

40

50

ト(12ml、105.6mmol)の添加の後、混合物を室温まで加温し、一晩攪拌した。希塩酸をpH6まで添加の後、溶液を、回転蒸発器で濃縮し、そして、クロロホルム/イソプロパノール(3/1)で抽出した。有機相を乾燥し、そして濃縮した。4.3g(65%)のオレンジ色の固体が得られ、これは更なる精製なしに用いられた。MS(FAB、グリセロールで処理された試料): m/z = 309(M+57)。

【0076】

一般式IIIおよびVIIの芳香族ハロゲン化物の合成

チオニル塩化物を用いた一般式Xの酸を、3mlのチオニル塩化物と4時間にわたり還流まで加熱し、その後濃縮した。粗反応生成物は、2回トルエンと共に蒸発し、そして、12.5mlのジクロロメタン中に取り出され、3mmolのアミンNHR(3)R(4)および5.5mmolのトリエチルアミンで処理した。混合物を一晩攪拌し、NaHCO₃溶液で洗浄し、乾燥し、濃縮した。1.5~2.5mmolの所望のアミドIIIが得られ、これは更なる精製なしに用いられた。

【0077】

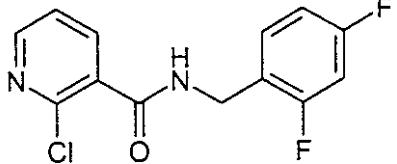
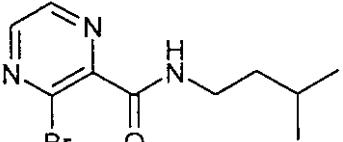
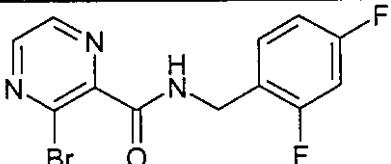
一般的操作手順によるアミドIII

【表1】

化合物	構造	質量(ES+): m/z =	
4		(Cl+): 270 (M+1)	20
5		325 (M+1)	
6		271 (M+1)	30
7		271 (M+1)	
8		327 (M+1)	40
9		227 (M+1)	

【0078】

【表2】

10		283 (M+1)
11		272 (M+1), 228 (M-43)
12		328 (M+1), 284 (M-43)

10

【0079】

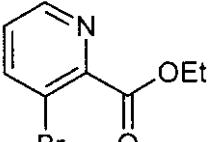
エステルVIIは、文献から公知の手順に従って合成されたが、いくつかの場合に、研究室において一般的な方法に従うエステル化によって酸Xから合成された。

20

【0080】

エステルハロゲン化物VII

【表3】

化合物	構造	質量 (ES+): m/z =
13	メチル 2-アブロモベンゾエート	市販品
14		217 (M+1)
14		244 (M+1)

30

【0081】

一般式IV(スキーム1)およびVIII(スキーム2)の化合物のためのパラジウム触媒スズキカップリングによるビアリールの合成

40

一般的操作手順:

0.05 eq. のテトラキストリフェニルホスフィンパラジウムおよび1 eq. の相応する臭化物IIIまたはVIIを、アルゴンを通気した1,2-ジメトキシエタン(10 ml / (臭化物IIIまたはVII) mmol)に添加した。10分後、1.5 eq. の対応するボロン酸を添加し、そして最後に2 eq. の2モル炭酸ナトリウム溶液を添加した。混合物を18時間、アルゴン還流下に加熱し、冷却し、塩化メチレンで希釈した。混合物は、水および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮化し、そしてクロマトグラフィによって精製した。R P - H P L C 精製において、塩基性化合物は、トリフルオロアセテートとして単離された。

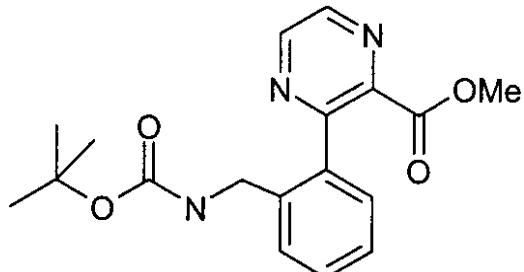
50

【0082】

一般式VIIIのビスアリル

メチル3-[2-(tert-ブトキカルボニルアミノメチル)フェニル]ピラジン-2-カルボキシレート(化合物15)

【化10】



10

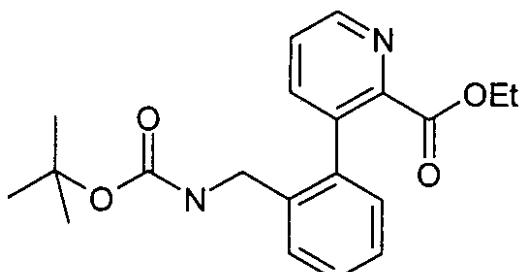
107mlの1,2-ジメトキシエタンにアルゴンを通気し、そして、597mg(0.51mmol)のPd(PPh₃)₄および2.24g(10.3mmol)のメチル3-ブロムピラジン-2-カルボキシレートを添加した。10分後、3.9g(15.45mmol)の2-(tert-ブトキカルボニルアミノメチル)-フェニルボロン酸、および最後に10.7mlの2M炭酸ナトリウム溶液を添加した。混合物を、18時間、アルゴン還流下に加熱し、冷却後ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上でクロマトグラフィによって精製した。661mg(19%)の粘性油が得られた。MS(EI): m/z = 344(M+1)、288(M-55)。¹H-NMR(CDCl₃): δ = 8.78(1H, d, J = 2.4Hz)、8.67(1H, d, J = 2.4Hz)、7.54~7.14(4H, m)、5.11(1H, br s)、4.22(2H, d, J = 5.9Hz)、3.79(3H, s)、1.38(9H, s)。

20

【0083】

エチル3-[2-(tert-ブトキカルボニルアミノメチル)フェニル]ピリジン-2-カルボキシレート(化合物16)

【化11】



30

150mlの1,2-ジメトキシエタンにアルゴンを通気し、そして、874g(0.75mmol)のPd(PPh₃)₄および3.45g(15mmol)エチル3-ブロモピリジン-2-カルボキシレートを添加した。10分後、5.53g(22.5mmol)の2-(tert-ブトキカルボニルアミノメチル)-フェニルボロン酸、および最後に15mlの2M炭酸ナトリウム溶液を添加した。混合物を、18時間、アルゴン還流下に加熱し、冷却後ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

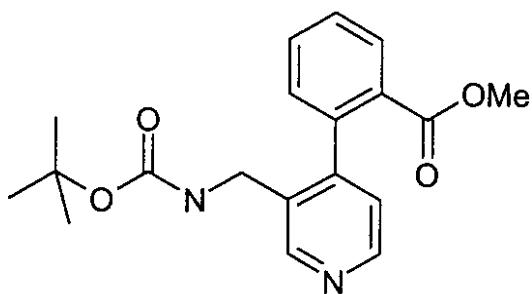
40

3.4g(66%)の粘性油が得られた。MS(EI): m/z = 357(M+1)。

【0084】

メチル2-[3-(tert-ブトキカルボニルアミノメチル)-ピリジン-4-イル]ベンゾエート(化合物17)

【化12】



20mlの1,2-ジメトキシエタンにアルゴンを通気し、そして、230mg(0.2mmol)のPd(PPh₃)₄および0.86g(4mmol)のメチル2-ブロモベンゾエートを添加した。10分後、1.51g(6mmol)の3-(tert-ブトキシカルボニルアミノメチル)ピリジン-4-ボロン酸、および最後に4mlの2M炭酸ナトリウム溶液を添加した。混合物を、13時間、アルゴン還流下に加熱し、冷却後ジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、シリカゲル上のクロマトグラフィによって精製した。

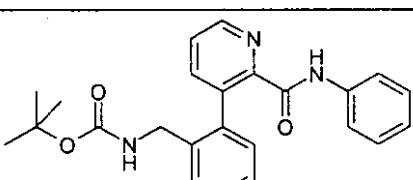
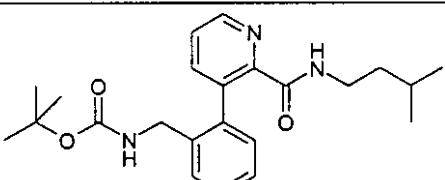
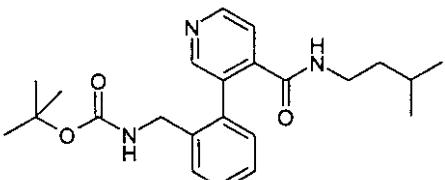
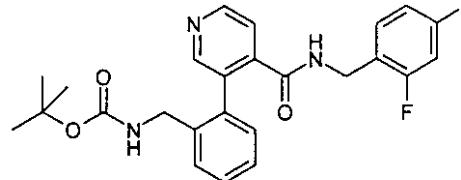
1.15g(84%)の淡黄色の粘性油が得られた。MS(ES+) : m/z = 343(M+1)。¹H-NMR(CDCl₃) : δ = 8.65(1H, s), 8.54(1H, d, J = 4.8Hz), 8.05(1H, d, J = 7.7Hz), 7.70~7.43(2H, m), 7.20(1H, d, J = 7.7Hz), 7.02(1H, d, J = 4.8Hz), 4.81(1H, br s, NH), 4.20(1H, dd, J = 14.7, 5.5Hz), 4.05(1H, dd, J = 14.7, 5.5Hz), 3.69(3H, s, Me), 1.38(9H, s)。

【0085】

一般式IVのビスアリール(方法Aによる)

以下の例は、上記に示した一般的な操作手順に従い合成された：

【表4】

実施例	構造	質量 (ES+) : m/z =
1		404 (M+1), 348 (M-55), 304 (M-99)
2		432 (M+1)
3		397 (M+1)
4		454 (M+1)

【0086】

【表5】

5		397 (M+1)	
6		454 (M+1)	10
7		399 (M+1), 299 (M-99)	
8		455 (M+1)	20
9		398 (M+1)	30

【0087】

一般式IXの酸へのビスアリール VIIIの加水分解（スキーム2）

一般的な操作手順

1 eq. のエステルVIIIを、メタノール / T H F (3 / 1, 5 ml / mmol) 中に溶解し、そして、2 eq. の1モル水酸化リチウム溶液で処理し、室温で一晩攪拌した。溶液は、次に水で希釈し、KHSO₄溶液を用いてpH 3に調整した。これをジクロロメタンを用いて数回抽出し、そして有機相を乾燥し、濃縮した。

【0088】

いくつかの例が、この手順に従って調製された：

【表6】

化合物	構 造	質量 (ES+): m/z =	
18		330 (M+1), 274 (M-55)	
19		329 (M+1), 273 (M-55)	10
20		329 (M+1) ES-: 327 (M-1)	20

【 0 0 8 9 】

酸IXへのアミドカップリングによるアミドIVの合成（スキーム2）

アミドカップリングに関する一般的な操作手順

1 eq. の酸IXを、ジクロロメタン (20 ml / mmol) に溶解し、2 eq. のトリエチルアミン、1.2 eq. のEDC、0.2 eq. のDMAP、および1.2 eq. の対応するアミンNH(R3)(R4)で処理し、そして室温で一晩攪拌した。反応溶液を、水で洗浄し、RP-HPLCによって精製した。塩基性化合物を、トリフルオロアセテートとして単離した。

【 0 0 9 0 】

以下の例は、この手順に従って合成された：

【表7】

30

実施例	構造	質量 (ES+): m/z =
10		482 (M+1)
11		442 (M+1)
12		435 (M+1), 379 (M-55), 335 (M-99)
13		433 (M+1)
14		419 (M+1)
15		382 (M+1)

【0091】

【表8】

10

20

30

40

16		386 (M+1)
17		386 (M+1)

10

【0092】

アミンVを与えるためのBoc保護基の除去（スキーム1および2）

一般的操作手順

1 eq. のN-Boc化合物を、ジクロロメタン / トリフルオロ酢酸（3 / 1、10 ml / mmol）に溶解し、室温で3時間攪拌した。この混合物を、次に、回転蒸発器上において濃縮し、そして残留物をトルエンと共に共蒸発させた。アミンVは、更なる精製を行うことなく、更なる反応のために用いられた。全ての化合物は、質量分析によって特徴づけられた。

20

【0093】

標的化合物Iを与えるためのアミンVの種々の試薬との反応

一般式Iのカルバメートを与えるための、一般的操作手順

1 eq. のアミンを、ジクロロメタン（約10 ml / mmol）に溶解し、そして、1.2 eq. のトリエチルアミン（トリフルオロアセテートを用いた場合は2.2 eq.）、および1.2 eq. のスクシンイミジルカーボネート（または代わりの対応するクロロ蟻酸エステル）で処理し、一晩攪拌した。混合物を、ジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃溶液で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、そして、必要に応じて、RP-HPLCによって精製した。

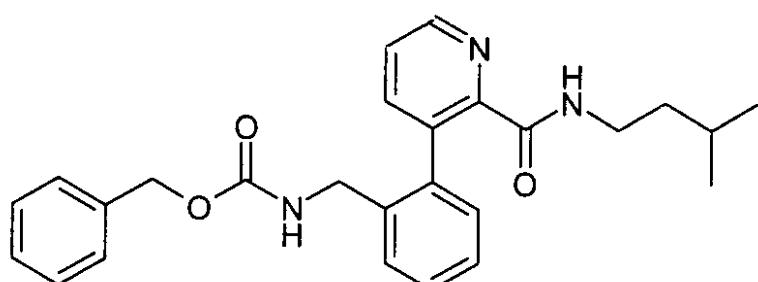
30

【0094】

実施例18

ベンジル{2-[2-(3-メチルブチルカルバモイル)ピリジン-3-イル]ベンジル}カルバメート

【化13】



40

4.6 mg (0.15 mmol) の3-(2-アミノメチルフェニル)ピリジン-2-カルボン酸(3-メチルブチル)アミドを、3 mlの乾燥ジクロロメタンに溶解し、そして、溶液を1.7 mg (0.17 mmol) のトリエチルアミンおよび4.1 mg (0.17 mmol) のベンジルオキシカルボニルスクシンイミドで処理した。18時間の反応時間の後、混合物は、20 mlのジクロロメタンで希釈し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、そして有機相を乾燥し、濃縮した。RP-HPLCによる精製の後、6.0 mg (73%) の無色の物質が、そのトリフルオ

50

ロアセテートの形で得られた。MS (ES+) : m/z = 432 (M+1)。¹H-NMR (CDCl₃) : δ = 8.57 (1H, d d, J = 4.8、1.5 Hz)、7.96 (1H, br s)、7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz)、7.47 ~ 7.26 (9H, m)、7.02 (1H, m)、5.73 (1H, br s)、4.98 (2H, s)、4.27 (1H, dd, J = 14.0、6.6)、3.98 (1H, dd, J = 14.0、3.7 Hz)、3.27 (2H, m)、1.58 (1H, m)、1.40 (1H, m)、0.86 (6H, d, J = 6.6 Hz)。

【0095】

前記操作手順に従って調製された更なる実施例：

【表9】

実施例	構 造	質量 (ES+): m/z =
19		481 (M+1)
20		489 (M+1)
21		482 (M+1)
22		465 (M+1)
23		430 (M+1)
24		430 (M+1)
25		430 (M+1)

【0096】
【表10】

26		432 (M+1)	
27		502 (M+1)	10
28		432 (M+1)	
29		488 (M+1)	20
30		482 (M+1)	
31		490 (M+1)	30
32		483 (M+1)	40

【0097】

【表11】

33		430 (M+1)
34		481 (M+1)
58		481 (M+1)

【0098】

20

一般式 I のアミドを与えるための反応の一般的手順

A) 1 eq. のアミン V を、ジクロロメタン（約 10 ml / mmol）に溶解し、1.2 eq. (トリフルオロアセテートを使用する場合は 2.2 eq.) のジイソプロピルエチルアミン、および 1.2 eq. の酸塩化物で処理し、一晩攪拌した。混合物を、ジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、そして、必要に応じて、RP - HPLC によって精製した。

B) 1 eq. のアミン V を、ジクロロメタン（約 10 ml / mmol）に溶解し、1.2 eq. (トリフルオロアセテートを使用する場合は 2.2 eq.) のジイソプロピルエチルアミンで処理し、さらに 1.2 eq. の当該酸および 1.2 eq. の TFFFH で処理し、一晩攪拌した。混合物を、ジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、そして、必要に応じて、RP - HPLC によって精製した。

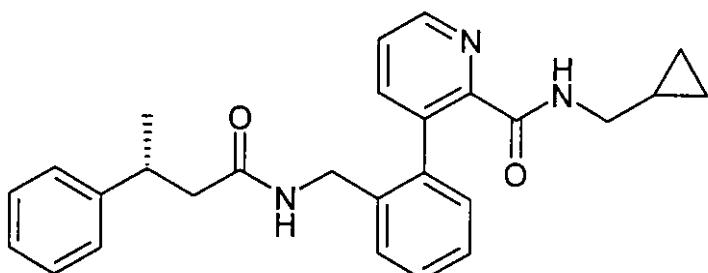
【0099】

30

実施例 3 5

3 - { 2 - (R) - [(3 - フェニルブチリルアミノ) メチル] フェニル } ピリジン - 2 - カルボン酸シクロプロピルメチルアミド

【化 1 4】



40

100 mg (0.35 mmol) の 3 - (2 - アミノメチルフェニル) ピリジン - 2 - カルボン酸シクロプロピルメチルアミドを、4 ml のジクロロメタンに溶解し、44 mg (0.43 mmol) のジイソプロピルエチルアミンで処理し、さらに、70 mg (0.43 mmol) の (R) - 3 - フェニル酪酸および 114 mg (0.43 mmol) の TFFFH で処理し、一晩攪拌した。混合物は、20 ml のジクロロメタンで希釈し、NaHCO₃ 溶液で洗浄した。有機相を、乾燥し、濃縮し、そして、RP - HPLC によって精製した。150 mg (77 %) の化合物

50

物が、そのトリフルオロアセテートの形態において単離された。MS (ES+) : m/z = 428 (M+1)。

【0100】

前記操作手順AまたはBに従った更なる実施例 :

【表12】

実施例	構造	質量 (ES+): m/z =
36		481 (M+1)
37		481 (M+1)
38		495 (M+1)
39		489 (M+1)
40		489 (M+1)
41		503 (M+1)

【0101】

【表13】

10

20

30

40

42		482 (M+1)	
43		482 (M+1)	10
44		496 (M+1)	
45		497 (M+1)	20
46		464 (M+1)	
47		446 (M+1)	30
48		467 (M+1)	

【 0 1 0 2 】

【表14】

49		479 (M+1)	
50		502 (M+1)	10
51		502 (M+1)	20
52		503 (M+1)	
53		482 (M+1)	30
54		446 (M+1)	40

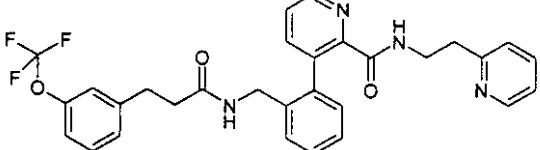
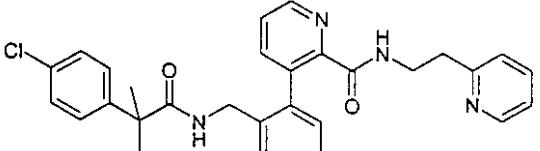
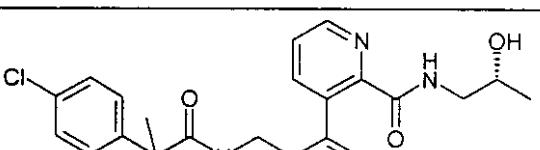
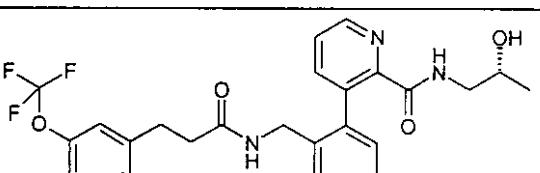
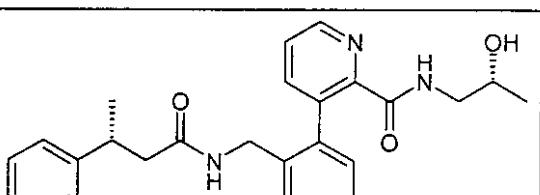
【0103】

【表15】

55		484 (M+1)
56		535 (M+1)
57		535 (M+1)
59		497 (M+1)
60		549 (M+1)
61		462 (M+1)
62		498 (M+1)

【 0 1 0 4 】

【表 1 6】

63		549 (M+1)	
64		513 (M+1)	10
65		466 (M+1)	
66		502 (M+1)	20
67		432 (M+1)	30

【0105】

薬理学的な調査

ヒトから得られたKv1.5チャンネルが、アフリカツメガエル卵母細胞において発現された。このために、クセノプス ラビス (Xenopus laevis:アフリカツメガエル)からの卵母細胞が、最初に単離され、脱小胞化 (defolliculate) された。

試験管内で合成されたKv1.5に関しコードするRNAが、次いで、卵母細胞に注入された。1~7日間のKv1.5蛋白発現の後、Kv1.5電流が、卵母細胞において、2-微小電極電圧クランプ法 (2-microelectrode voltage clamp technique) を用いて計測された。Kv1.5チャネルは、この場合500マイクロ秒持続する0mVおよび40mVへの電圧ジャンプを使用して、概して起動された。浴槽は、以下の成分の溶液を用いてリンスされた: 9.6 mM NaCl、2 mM KCl、1.8 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、HEPES 5 mM (NaOHでpH 7.4に滴定)。これらの実験は、室温で実行された。以下は、データ収集および分析のために使用されたものである: 遺伝子クランプ増幅器 (Axon Instruments、アメリカ合衆国フォスター・シティ) およびMacLab D/Aコンバータおよびソフトウェア (AD Instruments、オーストラリア国キャッスルヒル)。本発明に係る物質は、これらを種々の濃度で前記浴液に加えることによって試験

された。物質の効果は、物質が前記溶液に加えられないときと得られた K_v 1.5 制御電流のパーセンテージ抑制として算出された。データは、次いで、それぞれの物質に関する抑制濃度 IC_{50} を決定するためにヒル(Hill)の式を用いて外挿された。このような方法によって、以下の IC_{50} 値が、以下に述べる化合物に関して測定された：

【0106】

【表17】

実施例	IC_{50} [μM]						
1	10	2	10	3	<100	4	<100
5	<100	6	<100	7	<100	8	<100
9	<100	10	不活性	11	不活性	12	<100
18	2.6	19	0.6	20	1.2	21	2
22	0.6	23	0.4	24	2.5	25	2.5
26	<100	27	9	28	9	29	7.6
30	10	31	<100	32	10	33	1.7
34	4.7	35	0.4	36	<100	37	<100
38	5.6	39	<100	40	<100	41	<100
42	<100	43	<100	44	6.7	45	0.5
46	2.7	47	3.1	48	2.4	49	0.9
50	10	51	<100	52	10	53	不活性
54	<100	55	3.8	56	6.1	57	10
58	0.7	59	3.2	60	3.1	61	1.7
62	1.8	63	1.8	64	0.9	65	<100
66	<100	67	<100				

10

20

30

 フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/02 1 0 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 213/81 (2006.01)	C 0 7 D 213/81
C 0 7 D 213/82 (2006.01)	C 0 7 D 213/82
C 0 7 D 239/28 (2006.01)	C 0 7 D 239/28
C 0 7 D 401/12 (2006.01)	C 0 7 D 401/12
C 0 7 D 413/12 (2006.01)	C 0 7 D 413/12

- (72)発明者 シュテファン・トイケルト
ドイツ連邦共和国 6 0 3 1 3 フランクフルト・ハイリッヒクロイツガセ 9 アー
- (72)発明者 ヨアヒム・ブレンデル
ドイツ連邦共和国 6 1 1 1 8 バートフィルベル・ラントグラーベンシュトラーセ 2 3
- (72)発明者 ホルスト・ヘメリレ
ドイツ連邦共和国 6 5 8 1 2 バートゾーデン・オラーニエンシュトラーセ 1 1 アー
- (72)発明者 ハインツ・ヴェルナー・クレーマン
ドイツ連邦共和国 6 5 4 7 4 ビショフスハイム・マインシュトラーセ 2 9

審査官 井上 明子

- (56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 4 4 1 3 7 (WO , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 2 5 1 8 9 (WO , A 1)
国際公開第 0 1 / 0 4 8 1 3 1 (WO , A 1)
国際公開第 9 8 / 0 0 4 5 2 1 (WO , A 1)