

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月26日(2006.1.26)

【公表番号】特表2002-501041(P2002-501041A)

【公表日】平成14年1月15日(2002.1.15)

【出願番号】特願2000-528531(P2000-528531)

【国際特許分類】

C 0 7 C 311/20 (2006.01)

A 6 1 K 31/18 (2006.01)

A 6 1 K 31/36 (2006.01)

A 6 1 K 31/381 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/472 (2006.01)

C 0 7 C 311/13 (2006.01)

C 0 7 C 311/28 (2006.01)

C 0 7 D 207/16 (2006.01)

C 0 7 D 213/34 (2006.01)

C 0 7 D 213/40 (2006.01)

C 0 7 D 217/26 (2006.01)

C 0 7 D 317/68 (2006.01)

C 0 7 D 333/40 (2006.01)

【F I】

C 0 7 C 311/20

A 6 1 K 31/18

A 6 1 K 31/36

A 6 1 K 31/381

A 6 1 K 31/4406

A 6 1 K 31/472

C 0 7 C 311/13

C 0 7 C 311/28

C 0 7 D 207/16

C 0 7 D 213/34

C 0 7 D 213/40

C 0 7 D 217/26

C 0 7 D 317/68

C 0 7 D 333/40

【手続補正書】

【提出日】平成17年11月30日(2005.11.30)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

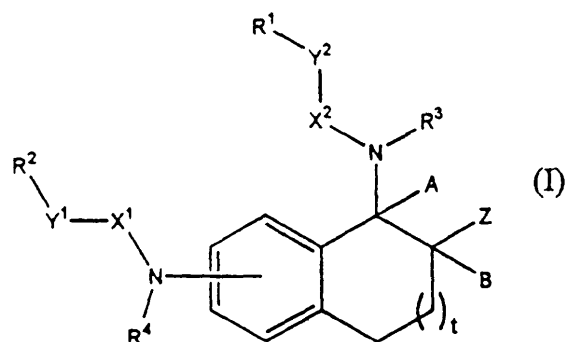
【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の化学式(I)の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ：



式中、 t は 1 または 2 であり；

A 及び B はそれぞれ H であるか、または置換した炭素の間で共に結合を形成し；

R^1 は H、アルキル、または任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、ただし R^1 が任意に置換されたアリールの場合は R^1 はジアルコキシフェニルではなく；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであり、 w は 0、1、または 2 であり、 q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(CH_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H ではなく；

X^2 は $C=O$ 、 $C=S$ 、または SO_2 であり、ただし Y^2 は $(CH_2)_wO$ の場合は X^2 は SO_2 ではなく；

R^3 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換アミノ) であり；

Z は H、アルキル、アルケニル、アルキレン (ヘテロサイクリル)、アルキレン (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (アルキル)、アルキレン - $NHC(O)$ (アリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロサイクリル)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ - (アルキレン - ヘテロサイクリル)、アルキレン - $NHC(O)$ - (ヘテロアラルキル)、アルキレン - $C(O)$ (アルキル)、アルキレン - $C(O)O$ (アルキル)、 OR^{14} 、 SR^{14} または $NR^{15}R^{16}$ であって、式中 R^{14} は H、 $(CH_2)_m - R^8$ 、または $C(O) - (CH_2)_r - R^8$ からなる群より選択され、 m は 1、2、3、または 4 であり、 r は 0、1、2、または 3 であり、 R^8 は $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 、または CO_2R^9 であり、それぞれの R^9 は H、またはアルキルから独立して選択され、 L は対イオンであり、 R^{15} は H、またはアルキルであり、かつ R^{16} は H、アルキルまたは CO_2R^{10} であって R^{10} が H、またはアルキルであり；

R^2 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、 $R^a - O -$ 、及び $R^bR^c - N -$ からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、 R^c は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択されるか、または R^b 及び R^c がそれらが結合している窒素とともにヘテロサイクリルを形成し；

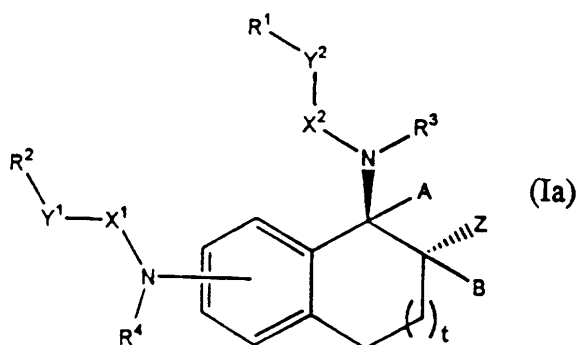
Y^1 は $(CH_2)_p$ 、 CHR^{17} 、 $(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであって、式中 R^{17} はアルキルまたは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、 p は 0、1、2 または 3 であり、かつ o は 0、1、または 2 であり；

X^1 は $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；

R^4 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換されたアミノ) であり；並びに、

(i) Y^1 が $(CH_2)_p$ 、 p が 0 であって、かつ X^1 が $(CH_2)_n$ でない場合、 R^2 は H ではなく、(ii) R^2 が R^a-O で Y^1 が $p=0$ となる $(CH_2)_p$ である場合、 X^1 は SO_2 ではなく、並びに (iii) Z が H、 OR^{14} 、 SR^{14} または NR^{15} 、 R^{16} でない場合、 X^2 は必ず SO_2 でなくてはならない。

【請求項 2】 A 及び B がそれぞれ H であり、化学式 (I) が下記の化学式 (Ia) に示すような置換基の立体化学的配置を有する請求項 1 記載の化合物：【化 1】



【請求項 3】 請求項 1 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグであって、

A 及び B はそれぞれ H であり；

R^3 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールであり；

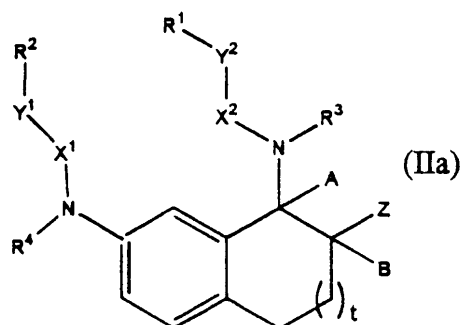
Z は H、 OR^{14} 、 SR^{14} または NR^{15} 、 R^{16} であって、式中 R^{14} は H、 $(CH_2)_m-R^8$ 、または $C(O)-(CH_2)_r-R^8$ からなる群より選択され、 m は 1、2、3、または 4 であり、 r は 0、1、2、または 3 であり、 R^8 は $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3$ 、 L 、または CO_2R^9 であり、それぞれの R^9 は H、またはアルキルから独立して選択され、 L は対イオンであり、 R^{15} は H、またはアルキルであり、かつ R^{16} は H、アルキルまたは CO_2R^{10} であって R^{10} が H、またはアルキルであり；

R^2 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、 R^a-O 、及び R^b-R^c-N からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、 R^c は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され；且つ

R^4 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、または任意に置換されたヘテロアリールである。

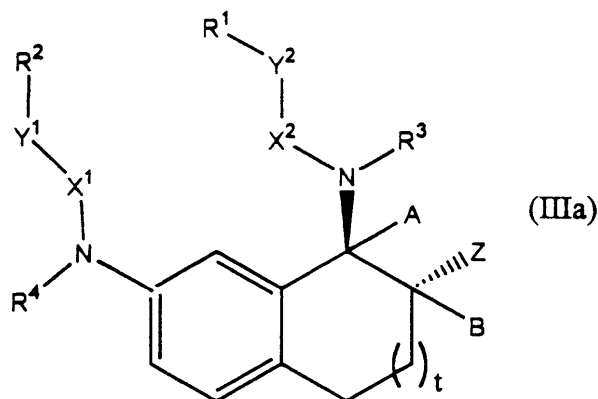
【請求項 4】 化学式 (I) が、下記の化学式 (I I a) に示すような置換基の配置を有する、請求項 1 記載の化合物：

【化 2】



【請求項 5】 A 及び B がそれぞれ H であり、化学式 (I I a) が下記の化学式 (I I I a) に示すような置換基の立体化学的配置を有する請求項 4 記載の化合物：

【化 3】



【請求項 6】 請求項 1 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ：

式中、A 及び B はそれぞれ H であり；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであり、q は 0、1、または 2 であり；

X^2 は SO_2 であり；

R^1 は任意に置換されたアリール及び任意に置換されたヘテロアリールからなる群より選択され；

X^1 は $C=O$ 、 $C=S$ 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；並びに、

Z は H または OR^{1-4} である。

【請求項 7】 請求項 1 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ：

式中、A 及び B はそれぞれ H であり；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、かつ q は 0、1、または 2 であり；

X^2 は SO_2 であり；

R^1 は H、またはフェニルおよびナフチルからなる群より選択される任意に置換されたアリールであり；

X^1 は $C=O$ 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；並びに、

Y^1 は $(CH_2)_p$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであって、式中 p は 0、1、2 または 3 である。

【請求項 8】 請求項 4 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ；

式中、 t は 1 であり；

A 及び B はそれぞれ H であり；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、かつ q は 0 であり；

X^2 は SO_2 であり；

R^1 はフェニルおよびナフチルからなる群より選択される任意に置換されたアリールであり；

X^1 は $C=O$ 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；

Z は H または OH であり；

並びに、

Y^1 は $HC=CH$ 、エチニル、または $(CH_2)_p$ であって、式中 p は 0、1、2 または 3 である。

【請求項 9】 式中 R^3 が H である、請求項 8 記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ。

【請求項 10】 R^1 が任意に置換されたフェニルである請求項 9 記載の化合物。

【請求項 11】 請求項 1 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 12】 請求項 2 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 13】 請求項 3 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 14】 請求項 4 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 15】 請求項 5 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 16】 請求項 6 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 17】 請求項 7 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル

、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

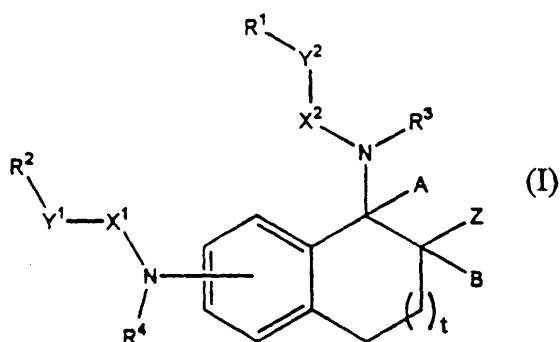
【請求項 18】 請求項 8 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 19】 請求項 9 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 20】 請求項 10 記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される希釈剤もしくはキャリアを含む薬学的組成物。

【請求項 21】 下記の化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグの存在下でカリウムチャンネルを有する細胞膜をさらす工程を含む、該チャンネルを有する細胞膜を通過するカリウム輸送を阻害する方法：

【化 4】



式中、 t は 1 または 2 であり；

A 及び B はそれぞれ H であるか、または置換した炭素の間で共に結合を形成し；

R^1 は H 、アルキル、または任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、エチニルまたは NH であり、 w は 0、1、または 2 であり、及び q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(CH_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H ではなく；

X^2 は $C=O$ 、 $C=S$ 、または SO_2 であり、ただし Y^2 は $(CH_2)_wO$ の場合は X^2 は SO_2 ではなく；

R^3 は H 、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換アミノ) であり；

Z は H 、アルキル、アルケニル、アルキレン (ヘテロサイクリル)、アルキレン (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (アルキル)、アルキレン - $NHC(O)$ (アリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロサイクリル)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ - (アルキレン - ヘテロサイクリル)、

アルキレン - $\text{NHC}(\text{O}) -$ (ヘテロアラルキル)、アルキレン - $\text{C}(\text{O})$ (アルキル)、アルキレン - $\text{C}(\text{O})\text{O}$ (アルキル)、 OR^{14} 、 SR^{14} または $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ であって、式中 R^{14} は H 、 $(\text{CH}_2)_m - \text{R}^8$ 、または $\text{C}(\text{O}) - (\text{CH}_2)_r - \text{R}^8$ からなる群より選択され、 m は 1、2、3、または 4 であり、 r は 0、1、2、または 3 であり、 R^8 は $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^9)_3\text{L}$ 、または CO_2R^9 であり、それぞれの R^9 は H 、またはアルキルから独立して選択され、 L は対イオンであり、 R^{15} は H 、またはアルキルであり、かつ R^{16} は H 、アルキルまたは CO_2R^{10} であって R^{10} が H 、またはアルキルであり；

R^2 は H 、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、 $\text{R}^a - \text{O} -$ 、及び $\text{R}^b\text{R}^c - \text{N} -$ からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、 R^c は H 、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択されるか、または R^b 及び R^c が結合している窒素とともにヘテロサイクリルを形成し；

Y^1 は $(\text{CH}_2)_p$ 、 $\text{CHR}^{17}(\text{CH}_2)_o$ 、 $\text{HC}=\text{CH}$ 、またはエチニルであって、式中 R^{17} はアルキルまたは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、 p は 0、1、2 または 3 であり、かつ o は 0、1、または 2 であり；

X^1 は $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ 、 SO_2 または $(\text{CH}_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；

R^4 は H 、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換されたアミノ) であり；並びに、

(i) Y^1 が $(\text{CH}_2)_p$ 、 p が 0 であって、かつ X^1 が $(\text{CH}_2)_n$ でない場合、 R^2 は H ではなく、(ii) R^2 が $\text{R}^a - \text{O}$ かつ Y^1 が $p = 0$ となる $(\text{CH}_2)_p$ である場合、 X^1 は SO_2 ではなく、並びに (iii) Z が H 、 OR^{14} 、 SR^{14} または $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ でない場合、 X^2 は必ず SO_2 でなくてはならない。

【請求項 22】 カリウムチャネルが電圧ゲート型カリウムチャネルである請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】 カリウムチャネルが心臓の I_{Kur} カリウム流に対して応答できるカリウムチャネルから選択される請求項 22 記載の方法。

【請求項 24】 カリウムチャネルが $\text{Kv}1.5$ である請求項 22 記載の方法。

【請求項 25】 カリウムチャネルを有する細胞膜を通過するカリウム輸送を阻害するための請求項 21 記載の方法であって、式 (I) の化合物において、

A 及び B はそれぞれ H であり；

Y^2 は $(\text{CH}_2)_q$ 、 $\text{HC}=\text{CH}$ 、またはエチニルであり、かつ q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(\text{CH}_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H であってはならず；

X^2 は SO_2 であり；

X^1 は $\text{C}=\text{O}$ 、 $\text{C}=\text{S}$ または $(\text{CH}_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 である。

【請求項 26】 カリウムチャネルが電圧ゲート型カリウムチャネルである請求項 25 記載の方法。

【請求項 27】 カリウムチャネルが心臓の I_{Kur} カリウム流に対して応答できる

カリウムチャネルから選択される請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】 カリウムチャネルが $K_v1.5$ である請求項 26 記載の方法。

【請求項 29】 カリウムチャネルを有する細胞膜を通過するカリウム輸送を阻害するための請求項 25 記載の方法であって、式 (I) の化合物においてさらに、

Y^2 は $(CH_2)_q$ であり、かつ q は 0、1、または 2 であり、ただし $q = 0$ の場合は R^1 は H であってはならず；

X^1 は $C=O$ 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 である。

【請求項 30】 カリウムチャネルが電圧ゲート型カリウムチャネルである請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】 カリウムチャネルが心臓の $I_{K_{ur}}$ カリウム流に対して応答できるカリウムチャネルから選択される、請求項 30 記載の方法。

【請求項 32】 カリウムチャネルが $K_v1.5$ である、請求項 30 記載の方法。

【請求項 33】 カリウムチャネルを有する細胞膜を通過するカリウム輸送を阻害するための請求項 29 記載の方法であって、式 (I) の化合物においてさらに、

t が 1 であり；

Y^2 が $(CH_2)_q$ 、かつ q は 0 である。

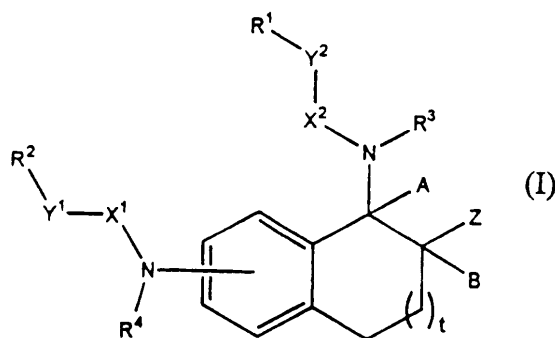
【請求項 34】 カリウムチャネルが電圧ゲート型カリウムチャネルである請求項 33 記載の方法。

【請求項 35】 カリウムチャネルが心臓の $I_{K_{ur}}$ カリウム流に対して応答できるカリウムチャネルから選択される請求項 34 記載の方法。

【請求項 36】 カリウムチャネルが $K_v1.5$ である請求項 34 記載の方法。

【請求項 37】 下記の化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグの薬学的有効量を、それを必要としている患者に投与する工程を含む、心臓不整脈を治療する方法；

【化 5】



式中、 t は 1 または 2 であり；

A 及び B はそれぞれ H であるか、または置換した炭素の間で共に結合を形成し；

R^1 は H、アルキル、または任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、エチニルまたは NH であり、 w は 0、1、または 2 であり、及び q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(CH_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H ではなく；

X^2 は $C=O$ 、 $C=S$ 、または SO_2 であり、ただし Y^2 は $(CH_2)_wO$ の場合は X^2 は SO_2 ではなく；

R^3 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアル

キル、またはアルキレン - (置換アミノ) であり；

Z は H、アルキル、アルケニル、アルキレン (ヘテロサイクリル)、アルキレン (ヘテロアリール)、アルキレン - NHC(O) (アルキル)、アルキレン - NHC(O) (アリール)、アルキレン - NHC(O) (ヘテロサイクリル)、アルキレン - NHC(O) (ヘテロアリール)、アルキレン - NHC(O) - (アルキレン - ヘテロサイクリル)、アルキレン - NHC(O) - (ヘテロアラルキル)、アルキレン - C(O) (アルキル)、アルキレン - C(O)O (アルキル)、OR^{1 4}、SR^{1 4} または NR^{1 5} R^{1 6} であって、式中 R^{1 4} は H、(CH₂)_m - R⁸、または C(O) - (CH₂)_r - R⁸ からなる群より選択され、m は 1、2、3、または 4 であり、r は 0、1、2、または 3 であり、R⁸ は CH₂N(R⁹)₂、CH₂N(R⁹)₃L、または CO₂R⁹ であり、それぞれの R⁹ は H、またはアルキルから独立して選択され、L は対イオンであり、R^{1 5} は H、またはアルキルであり、かつ R^{1 6} は H、アルキルまたは CO₂R^{1 0} であって R^{1 0} が H、またはアルキルであり；

R² は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、R^a - O -、及び R^b R^c - N - からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、R^c は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択されるか、または R^b 及び R^c が結合している窒素とともにヘテロサイクリルを形成し；

Y¹ は (CH₂)_p、CHR^{1 7} (CH₂)_o、HC = CH、またはエチニルであって、式中 R^{1 7} はアルキルまたは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、p は 0、1、2 または 3 であり、かつ o は 0、1、または 2 であり；

X¹ は C = O、C = S、SO₂ または (CH₂)_n であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；

R⁴ は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換されたアミノ) であり；並びに、

(i) Y¹ が (CH₂)_p、p が 0 であって、かつ X¹ が (CH₂)_n でない場合、R² は H ではなく、(ii) R² が R^a - O かつ Y¹ が p = 0 となる (CH₂)_p である場合、X¹ は SO₂ ではなく、並びに (iii) Z が H、OR^{1 4}、SR^{1 4} または NR^{1 5} R^{1 6} でない場合、X² は必ず SO₂ でなくてはならない。

【請求項 38】 化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグの薬学的有効量を、それを必要としている患者に投与する工程を含む心臓不整脈を治療するための請求項 37 記載の方法であって、

A 及び B はそれぞれ H であり；

Y² は (CH₂)_q、HC = CH、またはエチニルであり、かつ q は 0、1、または 2 であり、ただし Y² が (CH₂)_q かつ q = 0 の場合は R¹ は H であってはず；

X² は SO₂ であり；

X¹ は C = O、C = S または (CH₂)_n であって、式中 n は 0、1、または 2 である。

【請求項 39】 化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エス

テル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグの薬学的有効量を、それを必要としている患者に投与する工程を含む、心臓不整脈を治療するための請求項 3 8 記載の方法であって、式 (I) の化合物においてさらに

Y^2 は $(CH_2)_q$ であり、かつ q は 0、1、または 2 であり、ただし $q = 0$ の場合は R^1 は H であってはならず；

X^1 は $C=O$ 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 である。

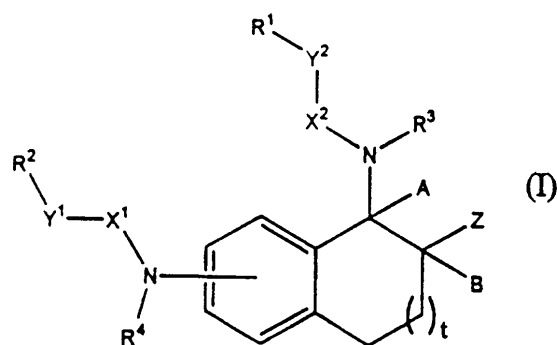
【請求項 4 0】 化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグの薬学的有効量を、それを必要としている患者に投与する工程を含む、心臓不整脈を治療するための請求項 3 9 記載の方法であって、式 (I) の化合物においてさらに

t が 1 であり；

Y^2 が $(CH_2)_q$ 、かつ q が 0 である。

【請求項 4 1】 下記の化学式 (I) の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶型もしくはアモルファス型、代謝物、代謝前駆体もしくはプロドラッグ：

【化 6】



式中、 t は 1 または 2 であり；

A 及び B はそれぞれ H であるか、または置換された炭素の間で共に結合を形成し；

R^1 は H、アルキル、または任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、但し R^1 が任意に置換されたアリールである場合、 R^1 はジアルコキシフェニルではなく；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $HC=CH$ 、エチニルまたは NH であり、 w は 0、1、または 2 であり、 q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(CH_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H ではなく；

X^2 は SO_2 であり；

R^3 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換アミノ) であり；

Z は H、アルキル、アルケニル、アルキレン (ヘテロサイクリル)、アルキレン (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (アルキル)、アルキレン - $NHC(O)$ (アリール)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロサイクリル)、アルキレン - $NHC(O)$ (ヘテロアリール)、アルキレン - $NHC(O)$ - (アルキレン - ヘテロサイクリル)、アルキレン - $NHC(O)$ - (ヘテロアラルキル)、アルキレン - $C(O)$ (アルキル)、アルキレン - $C(O)O$ (アルキル)、 OR^{14} 、 SR^{14} または $NR^{15}R^{16}$ であって、式中 R^{14} は H、 $(CH_2)_m - R^8$ 、または $C(O) - (CH_2)_r - R^8$ から

なる群より選択され、 m は1、2、3、または4であり、 r は0、1、2、または3であり、 R^8 は $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 、または CO_2R^9 であり、それぞれの R^9 はH、またはアルキルから独立して選択され、 L は対イオンであり、 R^{15} はH、またはアルキルであり、かつ R^{16} はH、アルキルまたは CO_2R^{10} であって R^{10} がH、またはアルキルであり；

R^2 はH、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、 R^a-O- 、及び R^bR^c-N- からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、 R^c はH、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択されるか、または R^b 及び R^c が結合している窒素とともにヘテロサイクリルを形成し；

Y^1 は $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{17}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであって、式中 R^{17} はアルキルまたは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、 p は0、1、2または3であり、かつ o は0、1、または2であり；

X^1 は $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 、または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は0、1、または2であり；

R^4 はH、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン-（置換されたアミノ）であり；並びに、

(i) Y^1 が $(CH_2)_p$ 、 p が0であって、かつ X^1 が $(CH_2)_n$ でない場合、 R^2 はHではなく、(ii) R^2 が R^a-O で Y^1 が $p=0$ となる $(CH_2)_p$ である場合、 X^1 は SO_2 ではない。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

機能的特徴、薬理学的特徴及び組織分布上の特徴を示すカリウムチャネルがクローン化されている。これらのクローン化したカリウムチャネルは、種々の病状の治療薬の候補となる化合物を確認する際のアッセイ法において有用な標的となる。例えば $K_v1.5$ -サブユニット遺伝子産物を含むと報告されている I_{Kur} または I_{sus} と命名された遅延整流性電位-ゲート型カリウムチャネルは通常、ヒトの心房電位が再分極する際に重要であると考えられており、したがって特に心房で発生する心房性不整脈の治療に際して候補となるカリウムチャネルの標的である(Wang et al., Circ. Res. 73: 1061, 1993, Fedida et al., Circ. Res. 73: 210, 1993, Wang et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 272: 184, 1995, Amos et al., J. Physiol., 491: 31, 1996)。

US-A-5631275号には、あるスルホニルウレアが、糖尿病の治療に有用となる低血糖効果を示し、ATP感受性カリウムチャネルの研究ツールとして用いられたことが記述されている。US-A-5631275号では特に、あるクラスの置換されたベンゼンスルホニルウレアおよびチオウレアが抗不整脈活性を有することが記載されている。GB-A-1479544号では、除草剤活性を有するとしてナフチルウレアの特定のクラスが記載されている。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

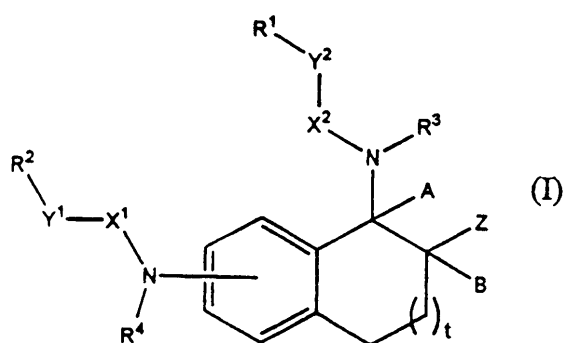
【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

従って本発明のこの局面は、化学式 (I) のカリウムチャネル阻害作用を持つそのような方法並びにそのような化合物及びそれらの薬学的に許容される塩、エステル、アミド、錯体、キレート、水和物、立体異性体、結晶形もしくはアモルファス形、代謝物、代謝前駆体またはプロドラッグに關与する。



式中、 t は 1 または 2 であり；

A 及び B はそれぞれ H であるか、または置換した炭素の間で共に結合を形成し；

R^1 は H、アルキル、または任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され；

Y^2 は $(CH_2)_q$ 、 $(CH_2)_wO$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであり、 w は 0、1、または 2 であり、 q は 0、1、または 2 であり、ただし Y^2 が $(CH_2)_q$ かつ $q = 0$ の場合は R^1 は H ではなく；

X^2 は $C=O$ 、 $C=S$ 、または SO_2 であり、ただし Y^2 は $(CH_2)_wO$ の場合は X^2 は SO_2 ではなく；

R^3 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン（置換アミノ）であり；

Z は H、アルキル、アルケニル、アルキレン（ヘテロサイクリル）、アルキレン（ヘテロアリール）、アルキレン - $NHC(O)$ （アルキル）、アルキレン - $NHC(O)$ （アリール）、アルキレン - $NHC(O)$ （ヘテロサイクリル）、アルキレン - $NHC(O)$ （ヘテロアリール）、アルキレン - $NHC(O)$ - （アルキレン - ヘテロサイクリル）、アルキレン - $NHC(O)$ - （ヘテロアラルキル）、アルキレン - $C(O)$ （アルキル）、アルキレン - $C(O)O$ （アルキル）、 OR^{14} 、 SR^{14} または $NR^{15}R^{16}$ であって、式中 R^{14} は H、 $(CH_2)_m - R^8$ 、または $C(O) - (CH_2)_r - R^8$ からなる群より選択され、 m は 1、2、3、または 4 であり、 r は 0、1、2、または 3 であり、 R^8 は $CH_2N(R^9)_2$ 、 $CH_2N(R^9)_3L$ 、または CO_2R^9 であり、それぞれの R^9 は H、またはアルキルから独立して選択され、 L は対イオンであり、 R^{15} は H、またはアルキルであり、かつ R^{16} は H、アルキルまたは CO_2R^{10} であって R^{10} が H、またはアルキルであり；

R^2 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘ

テロアラルキル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、 $R^a - O -$ 、及び $R^b R^c - N -$ からなる群より選択され、式中 R^a 及び R^b はアルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より独立して選択され、 R^c は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたヘテロアラルキル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択されるか、または R^b 及び R^c が結合している窒素とともにヘテロサイクリルを形成し；

Y^1 は $(CH_2)_p$ 、 $CHR^{1-7}(CH_2)_o$ 、 $HC=CH$ 、またはエチニルであって、式中、 R^{1-7} はアルキルまたは任意に置換されたアリール、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロサイクリル、及び任意に置換されたカルボシクロアルキルからなる群より選択され、 p は 0、1、2 または 3 であり、かつ o は 0、1、または 2 であり；

X^1 は $C=O$ 、 $C=S$ 、 SO_2 または $(CH_2)_n$ であって、式中 n は 0、1、または 2 であり；

R^4 は H、アルキル、任意に置換されたアリール、任意に置換されたアラルキル、任意に置換されたヘテロアリール、任意に置換されたヘテロアラルキル、任意に置換されたヘテロサイクリル、任意に置換されたカルボシクロアルキル、またはアルキレン - (置換されたアミノ) であり；並びに、

(i) Y^1 が $(CH_2)_p$ 、 p が 0 であって、かつ X^1 が $(CH_2)_n$ でない場合、そのときの R^2 は H ではなく、(ii) R^2 が $R^a - O$ で Y^1 が $p = 0$ となる $(CH_2)_p$ である場合、そのときの X^1 は SO_2 ではなく、並びに (iii) Z が H、 OR^{1-4} 、 SR^{1-4} または $NR^{1-5}R^{1-6}$ でない場合、そのときの X^2 は必ず SO_2 でなくてはならない。