

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-520343

(P2006-520343A)

(43) 公表日 平成18年9月7日(2006.9.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)	
C07D 213/64 (2006.01)	C07D 213/64	CSP	4C055
A61K 31/44 (2006.01)	A61K 31/44		4C086
A61P 9/06 (2006.01)	A61P 9/06		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号	特願2006-504553 (P2006-504553)	(71) 出願人	397056695
(86) (22) 出願日	平成16年3月5日 (2004.3.5)		サノフィーアベンティス・ドイチュラント
(85) 翻訳文提出日	平成17年9月16日 (2005.9.16)		・ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレンク
(86) 国際出願番号	PCT/EP2004/002247		テル・ハフツング
(87) 国際公開番号	W02004/083157		ドイツ連邦共和国デー
(87) 国際公開日	平成16年9月30日 (2004.9.30)		65929フラン
(31) 優先権主張番号	10312073.4		クフルト・アム・マイン, プリュニングシ
(32) 優先日	平成15年3月18日 (2003.3.18)	(74) 代理人	100091731
(33) 優先権主張国	ドイツ (DE)		弁理士 高木 千嘉
		(74) 代理人	100127926
			弁理士 結田 純次
		(74) 代理人	100105290
			弁理士 三輪 昭次

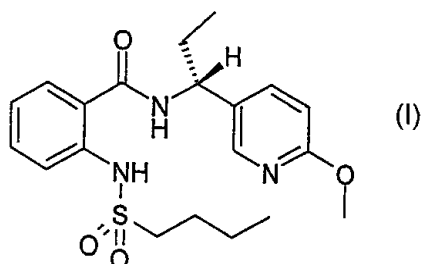
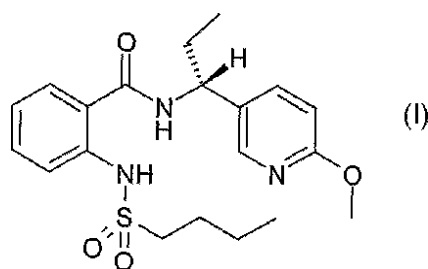
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 2-(ピチル-1-スルホニルアミノ)-N-[1(R)-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピル]ベンズアミド、医薬としてのその使用及び該化合物を含有する医薬製剤

(57) 【要約】

本発明は、式(I)の2-(ピチル-1-スルホニルアミノ)-N-[1(R)-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-プロピル]-ベンズアミド、及びその製薬的に受容できる塩に関する。該発明はまた本発明の化合物又はその製薬的に受容できる塩の製造及び使用、特に心房性不整脈、例えば心耳性細動(心房性細動)又は心耳性粗動(心房性粗動)の治療と予防にも関している。

【化1】

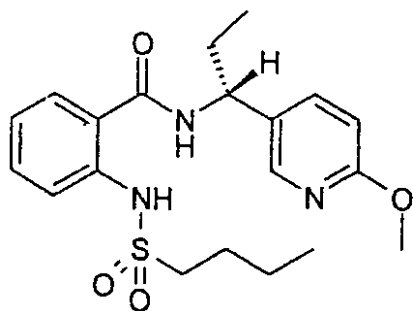


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



I

10

の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及びその製薬的に受容できる塩。

【請求項 2】

請求項 1 記載の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド。

20

【請求項 3】

請求項 1 又は 2 記載の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及び / 又はその製薬的に受容できる塩の、医薬品としての使用。

【請求項 4】

請求項 1 又は 2 記載の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及び / 又はその製薬的に受容できる塩の、心臓性不整脈、上室性不整脈、心房性細動及び / 又は心房性粗動の治療又は予防のための医薬品の製造における使用。

30

【請求項 5】

請求項 1 及び / 又は 2 記載の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及び / 又はその製薬的に受容できる塩の有効量を、製薬的に受容可能なビヒクル及び添加物と共に含有する医薬製剤。

【請求項 6】

請求項 1 又は 2 記載の、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及び / 又はその製薬的に受容できる塩の有効量と、製薬的に受容可能なビヒクル及び添加物、並びに、場合によっては、さらに 1 又はそれ以上の薬理学的活性化合物を共に含有する医薬製剤。

40

【請求項 7】

1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン。

【請求項 8】

2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド及び / 又はその製薬的に受容できる塩の製造のための、1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミンの、中間体としての使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

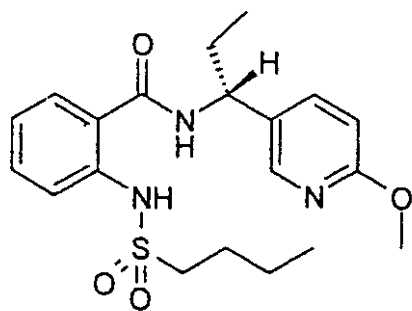
【0001】

本発明は、式 (I) の 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6

50

-メトキシピリジン-3-イル)プロピル]ベンズアミド、及びその製薬的に受容できる塩、その製造、及び、特に医薬としての使用に関する。

【化1】



I

10

【0002】

式(I)の化合物及びその製薬的に受容できる塩は、心室への作用や他の副作用を生じさせることなく、心房性不整脈の発症を減少させることができる。そのために、本発明の化合物及びその製薬的に受容できる塩は、新規な抗不整脈活性を有する化合物として、特に、心房性不整脈、例えば、心房性細動(AF)又は心房性粗動の治療及び予防のために、特に適切である。

20

【背景技術】

【0003】

心房性細動及び心房性粗動は、最も頻度が高く、長期にわたる心臓性不整脈である。その発症は、年齢が進むにつれて増加し、そして、しばしば、致死的な付随症状、例えば、脳梗塞をもたらす。AFには、毎年約100万人のアメリカ人が罹患し、そして、米国で毎年8万人を超える卒中をもたらしている。現在慣用のクラスI及びIIIの抗不整脈剤はAFの再発の割合を減少させるが、それらに催不整脈性(proarrhythmic)の副作用の可能性があることから、ごく限定的に使用されているに過ぎない。それゆえに、心房性不整脈の治療のためのより優れた医薬品の開発に対する大きな医学上の必要性が存在している(S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094-1106; "Newer developments in the management of atrial fibrillation")。

30

【0004】

大部分の上室性不整脈は、「リエントリー(reentry)」興奮波の支配下にあることが示されてきた。そうしたリエントリーは、心臓組織が遅い伝導性を有し、そして同時に非常に短い不応期を有する場合に発生する。活動電位の延長による心筋不応期の増加は、不整脈を終結させ、又は、それらの発生を防止するための機構であると認識されている(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、本質的に、種々のK⁺チャンネルを介して細胞から流出する再分極したK⁺電流の程度から決定される。ここで特に非常に重要なのは、「遅延整流体(delayed rectifier)」IKであり、これは三つの異なった成分: IK_r、IK_s及びIK_{ur}から構成されている。

40

【0005】

最も良く知られたクラスIII抗不整脈剤(例えば、ドフェチリド(dofetilide)、E4031及びd-ソタロール(d-sotalol))は、ヒトの心室の細胞内及び心房内で検出できる、急速活性化型カリウムチャンネルIK_rを、主に又は排他的に、遮断する。しかしながら、それらの化合物は、低い又は正常の心拍数において増加した催不整脈性の危険性を有することが示されており、それは「トルサード・ド・ポアンツ(torsades de pointes)」と記載される不整脈であり、特に、D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B-49B; "Current status of class III antiarrhythmic drug therapy"にて観察されたものである。この低心拍数での高いそして場合によっては致死的な危険性の他にも、特にその作用が必

50

要とされる頻脈の症状下での活性の減少が、 IK_r 遮断剤について観察された（「使用依存性陰性（negative use dependence）」）。

【0006】

遅延整流体 IK_{ur} （＝超急速に活性化された遅延整流体）の「特に急速な」活性化及び非常に緩慢な不活性化を担う成分は、 $Kv1.5$ チャネルに対応し、ヒト心房の再分極化時間に関して特に大きな役割を担っている。したがって、 IK_{ur} の外向きカリウム電流の阻害は、 IK_r 及び IK_s の阻害と比較したとき、心房の作用電位を延長させそして心房性不整脈を終結又は防止するための特に有効な方法を示している。

【0007】

IK_r 及び IK_s とは対照的に、これはヒト心室でも発生することであるが、 IK_{ur} は実際に、心室ではなく、ヒト心房において、重要な役割を果たしている。このために、 IK_r 及び IK_s の遮断とは対照的に、 IK_{ur} の電流の阻害の場合は、心室における催不整脈作用の危険性が、最初から除外されているはずである（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”）。

10

【0008】

しかしながら、 IK_{ur} の電流又は $Kv1.5$ チャネルの選択的遮断を介して作用する抗不整脈剤は、現在までのところ、市場では利用できない。

20

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本願においてクレームされたエナンチオマーの2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミドは、これまで記載されてはいない。この対応するラセミ体は、特許出願W00288073において実施例として記載されている。式(I)の化合物は驚くべき利点によって区別される。

【0010】

驚くべきことに、本発明の式(I)の2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミドの抗不整脈作用が、麻酔されたブタのモデルにおいて顕著であり、その一方、対応する1 (S) エナンチオマーがより弱い効果しか有していないことが見出された。さらに、式(I)の化合物がQTc間隔に対しては作用がなく、そして負の変力的 (inotropic) 又は血行動態的 (hemodynamic) な副作用を有しないことが判明した。

30

【0011】

実験により、化合物(I)が、特に有利な安全性プロファイルを有する新規な抗不整脈剤として使用できることが確かめられた。特に、この化合物は、上室性不整脈、例えば心房性細動又は心房性粗動の治療に適している。この化合物は、洞調律 (電氣的除細動) を回復するための、存在する心房性細動又は粗動を終結させるために用いることができる。さらに、新しい細動症状の発生しやすさに対する感受性を減少させる (洞調律の保持、予防)。

40

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明は、式(I)の2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド及びその製薬的に受容できる塩に関する。

【0013】

化合物(I)は塩基性のピリジン基を含んでいるので、製薬的に受容できる、無機又は有機酸との酸付加塩、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

50

、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、グルコン酸塩等の形態で用いることもできる。スルホンアミド基の存在はさらにアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩の生成を可能にし、好ましくは、ナトリウム若しくはカリウム塩、又はアンモニウム塩、例えば有機アミン若しくはアミノ酸との塩が挙げられる。製薬的に受容できる塩は、式(I)の化合物から慣用の方法により得ることができ、例えば、溶媒若しくは分散媒中の酸若しくは塩基との組み合わせによって、又は、別法として他の塩からのアニオン若しくはカチオン交換によって、得ることができる。

【0014】

遊離化合物である式(I)の2-(ブチル-1-スルホニルアミノ)-N-[1(R)-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピル]ベンズアミドが好ましい。

10

【0015】

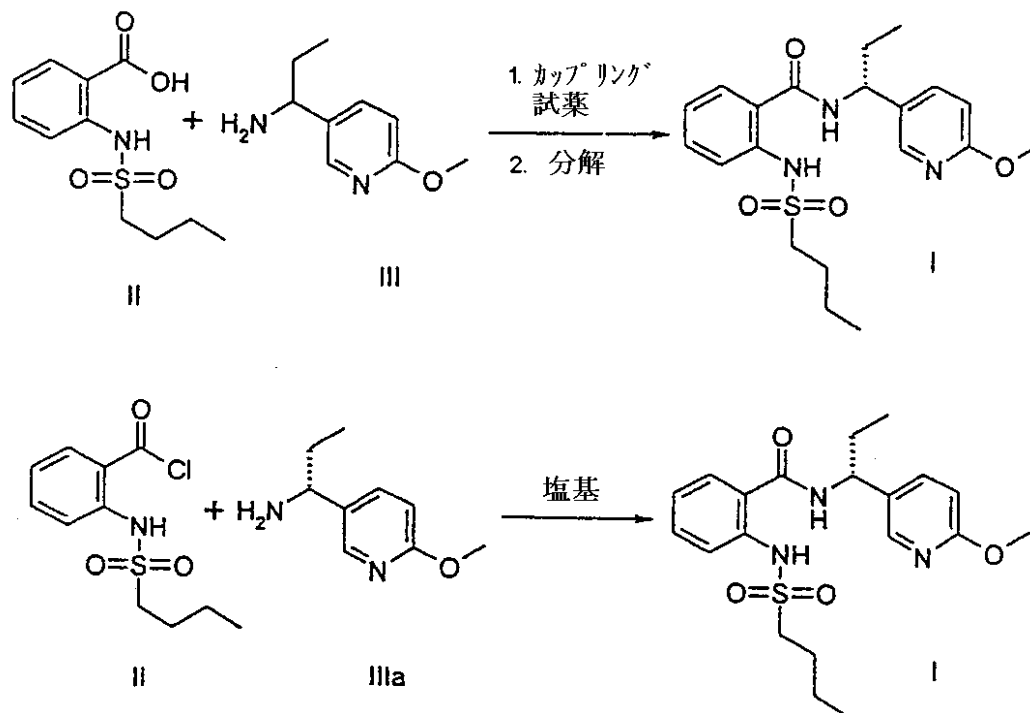
式(I)の化合物は、異なった化学的方法によって製造することができ、その内の2つの可能な製造方法をスキーム1に略述する。式(II)のスルホニルアミノ安息香酸と、式(III)のアミンのカップリング反応は、慣用のカップリング剤の存在下で酸から直接に行うか、又は、例えば、酸塩化物のような活性化酸誘導体から行われる。式(III)のラセミ体の1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピルアミンを用いる場合は、エナンチオマーへの分離は最終段階で、例えば、キラルクロマトグラフィー又は慣用の分割方法で行われる。別法として、所望のエナンチオマーは、直接、式(IIIa)の、1(R)-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピルアミンを用いて行うことができる。式(II)のスルホニルアミノ安息香酸は、商業的に入手可能な物質、アミノ安息香酸及び塩化ブチルスルホニルから、当業者に知られた方法で製造される。

20

【0016】

【化2】

スキーム1:



30

40

【0017】

同様に、本出願は、中間体として用いられる、式(III)の化合物、1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピルアミン、及び、そのエナンチオマー、特に、式(IIIa)の1(R)-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピルアミン、及び、その製薬的に活性な化合物、例えば、2-(ブチル-1-スルホニルアミノ)-N-[1(R)-(

50

6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド製造のためのその使用を包含している。

【0018】

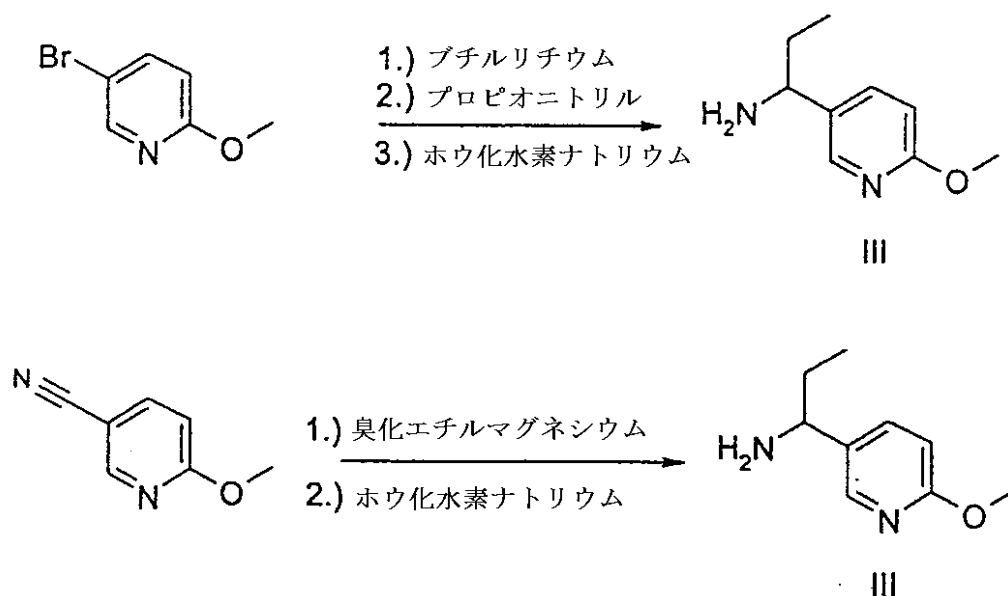
式(III)の1-(6-メトキシピリジン-3-イル)プロピルアミンは、市販で入手可能な化合物から、異なった化学的方法で製造することができ、2つの可能な製造法が例としてスキーム2に略記されている。一方では、5-ブロモ-2-メトキシピリジンが最初にブチルリチウムを用いて金属化され(metalate)、次にプロピオニトリルと反応し、続いてホウ化水素ナトリウムを用いて式(III)の化合物へと還元される。別法として、3-シアノ-6-メトキシピリジンを臭化エチルマグネシウムと反応させ、次いでホウ化水素ナトリウムを用いて還元する。エナンチオマーへの分離は、慣用法、例えば、キラル相上のクロマトグラフィー、キラル酸を用いた従来の分割法、又は酵素法によって行うことができる。

10

【0019】

【化3】

スキーム2:



20

30

【0020】

本発明の式(I)の化合物及びその生理学的に受容できる塩は、動物、好ましくは哺乳類、及び特にヒトにおいて、それ単独の医薬として又は医薬製剤の形態で、用いることができる。本発明はまた、式(I)の化合物及びその生理学的に受容できる塩の医薬品としての使用、その心臓性不整脈、上室性不整脈、心房性細動及び/又は心房性粗動の治療及び予防のための使用、並びに、そのための医薬品の製造における使用に関する。更に、本発明は活性成分として式(I)の化合物及び/又はその生理学的に受容できる塩の有効量に加えて、慣用の製薬上無害の媒体及び賦形剤を含む医薬製剤に関する。この医薬製剤は、式(I)の化合物及び/又はその生理学的に受容できる塩を、通常、0.1質量%~90質量%を含んでいる。この医薬製剤は、当業者に知られた方法で製造される。このために、式(I)の化合物及び/又はその生理学的に受容できる塩は、1又はそれ以上の固形又は液体製薬用媒体及び/又は賦形剤と共に、必要ならば、他の製薬的に活性な化合物と組み合わせて、適切な投与形態又は剤形にされて、続いて、ヒトの医学分野又は獣医分野で医薬品として用いることができる。

40

【0021】

本発明の式(I)の化合物及び/又は生理学的に受容できる塩を含有する医薬品は、例えば、経口、非経口(例えば、静脈内、直腸内、吸入又は局所的に)で投与でき、好まし

50

い投与は、個別のケース、例えば、治療すべき疾患の特定の臨床上の特徴に基づいている。

【0022】

当業者は、彼/彼女の専門知識に基づいて、所望の医薬製剤に適切な賦形剤には精通している。溶媒、ゲル形成剤、坐薬基材、錠剤用添加剤及び他の活性化合物担体に加えて、例えば、抗酸化剤、分散剤、乳濁剤、消泡剤、矯味剤、保存剤、可溶化剤、デポー（depo t）効果を達成するための薬剤、緩衝剤又は着色剤を用いることができる。

【0023】

有利な治療的効果を得るために、式（I）の化合物はまた他の製薬的に活性な化合物と組み合わせることができる。そうして、心血管系疾患の治療において、心血管系に活性を有する物質と有利に組み合わせることが可能である。心血管系疾患のための、このタイプの有利性を有する可能な組み合わせの相手は、例えば、他の抗不整脈剤、すなわち、クラス1、クラス2若しくはクラス3の抗不整脈剤（例えば、ドフェチリドのような IK_s 若しくは IK_r チャンネル遮断剤、又は更に血圧降下物質、例えばACE阻害剤（例えば、エナラプリル、カプトプリル、ラミプリル）、アンジオテンシン拮抗剤及び K^+ チャンネル活性化剤、並びに、アルファ受容体遮断剤のみならず、交感神経興奮化合物及びアドレナリン作動活性を有する化合物、及び Na^+ / H^+ 交換阻害剤、カルシウムチャンネル拮抗剤、ホスホジエステラーゼ阻害剤、並びに他の正の変力作用を有する物質、例えばジギタリスグリコシド、又は利尿剤である。

10

【0024】

経口投与形態のためには、活性化合物をそのために適切な添加物、例えばビヒクル、安定化剤又は不活性希釈剤と混合し、常用の方法を用いて適切な投与形態、例えば、錠剤、被覆錠剤、硬質ゼラチンカプセル剤、水性、アルコール性若しくは油性溶液とする。使用できる不活性担体は、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、乳糖、グルコース又はデンプン、特にトウモロコシ澱粉である。製造は、ここでは、乾燥及び湿潤顆粒剤の両方で、行うことができる。

20

【0025】

適切な油性ビヒクル又は溶媒は、例えば、植物又は動物油（例えばヒマワリ油またはタラ肝油）である。水性の、又は、アルコール液体のための適当な溶媒は、水、エタノールまたは糖溶液又はそれらの混合物である。他の投与形態のための更なる添加剤はまた、ポリエチレン及びポリプロピレングリコールである。

30

【0026】

皮下、筋肉内又は静脈内の投与のためには、活性化合物から、必要ならば、例えば可溶化剤、乳化剤または更なる添加剤のような慣用の物質と共に、溶液、懸濁液又は乳濁液とする。式（I）の化合物及びその生理学的に受容できる塩は、また、凍結乾燥することができ、得られた凍結乾燥物は、注射、輸液製剤のために使用される。適切な溶媒は、例えば、水、生理食塩水又はアルコール（例えば、エタノール、プロパノール、グリセロール）、さらに、糖溶液（例えば、グルコース又はマンニトール溶液）、又は、別法として前述の種々の溶媒の混合物である。

【0027】

エアロゾルまたはスプレーの形態の投与のための適当な医薬製剤は、例えば、製薬上無害の溶媒（例えば、特にエタノール若しくは水、又はそうした溶媒の混合物）中の式（I）の化合物及びその生理学的に受容できる塩の、溶液、懸濁液又は乳濁液である。必要ならば、この製剤は、追加的に他の製薬添加剤、例えば、界面活性剤、乳化剤及び安定剤、並びに噴射剤を含んでいる。そうした製剤は、慣用的に、約0.1質量%～10質量%、特に約0.3質量%～3質量%の活性化合物を含んでいる。

40

【0028】

投与される式（I）の活性化合物又はその生理学的に受容できる塩の用量は、個別のケースに依存し、そして、適切な作用を得るための定法に従って、個別のケースの症状に適合させる。そのために、当然、投与の頻度だけでなく、治療される疾患の性質及び重症度

50

、並びに、性別、年齢、体重及び治療されるヒト又は動物の個々の感受性、並びに、治療が急性若しくは慢性であるか、又は、予防が行われるのか、に依存している。慣習的に、式(I)の化合物の一日用量は、体重約75kgの患者に投与する場合、体重kg当たり0.01mg～体重kg当たり100mgであり、好ましくは、体重kg当たり0.1mg～体重kg当たり20mgである。投与は、個別の投与、又は、いくつかの、例えば2、3若しくは4の別々の投与の形態で投与することができる。特に、心臓性不整脈の急性のケースの治療(例えば、集中治療室)においては、注射又は輸液による(例えば、静脈内連続注入)非経口的投与が有利に行える。

【0029】

実験部分：

10

2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミドの製造

a) 2 - (ブチル - スルホニルアミノ) 安息香酸

炭酸ナトリウム20g (188mmol)を、水250ml中の2 - アミノ安息香酸20g (146mmol)の懸濁液に添加した。次に、塩化ブチルスルホニル11.4g (72.8mmol)を滴下して加え、そして、反応混合液を室温で2日間攪拌した。濃塩酸で酸性化した後、室温で3時間攪拌し、沈殿生成物を吸引濾過した。減圧下で乾燥後、2 - (ブチル - スルホニルアミノ) 安息香酸9.6gを得た。

【0030】

b) 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン

20

方法1

5 - プロモ - 2 - メトキシピリジン3ml (23.2mmol)を、-70 で、ジエチルエーテル50ml中のn - ブチルリチウム10.2ml (ヘキサン中2.5M溶液; 25.5mmol)を含む溶液に加えた。10分後、プロピオニトリル1.4ml (19.5mmol)を加えた。-70 で、2時間後、反応混合液をゆっくりと室温まで戻し、次に、硫酸ナトリウム10水和物2.2gを加え、混合液を1時間攪拌した。続いて硫酸マグネシウム5gを加えた後、簡単に攪拌し塩を濾過して除き、濾液を濃縮した。残留物をメタノール70mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム1.1g (28mmol)を0 で加えた。終夜攪拌の後、反応混合液は濃塩酸を用いてpH2に調整し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。残留物を水10mlで処理し、そして、ジエチルエーテルで一度抽出した。水相を炭酸水素ナトリウムで飽和させ、減圧下濃縮し、残留物を酢酸エチルで抽出した。ラセミ体の1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン1.4gを得た。

30

【0031】

エナンチオマーを、ChiralpakADHカラム(250×4.6mm)を用いる分取HPLCで分離した；溶離液：ヘプタン/エタノール/メタノール50：1：1(0.1%ジエチルアミンを含む)；温度：30；流速1ml/分。最初に、1(S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン0.45gを保持時間18.4分で溶離した。次に、1(R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン0.42gを保持時間21.0分で得た。

【0032】

方法2

40

テトラヒドロフラン中の臭化エチルマグネシウムの1M溶液170ml(170mmol)を、無水テトラヒドロフラン125ml中の6 - メトキシニコチノニトリル20g(150mmol)及びヨウ化銅(I)0.62g(3.3mmol)含む溶液に、アルゴン下、0 で、30分かけて、滴下して加えた。30分後、反応混合物を室温に戻し、さらに3時間攪拌した。次に、メタノール200mlを5～10 で滴下して加え、次に、水素化ホウ素ナトリウム11.3g(299mmol)小分けにして加えた。終夜室温で攪拌後、水300mlを加え、混合液を各々酢酸エチル250mlで3回抽出した。有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥し、次いで濃縮し、残留物をクロマトグラフィで精製した。ラセミ体の1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン5.5gを得た。

【0033】

50

c) 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド、及び、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド

方法 1

1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール 4.4 g (32.7mmol) 及び 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 6.3 g (32.7mmol) を、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) 安息香酸 8.0 g (31.1mmol) をテトラヒドロフラン 250ml に溶解した溶液に加え、反応混合物を 90 分間撹拌した。ラセミ体の 1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン 5.4 g (32.7mmol) をテトラヒドロフラン 20ml に溶解した溶液を、次に、滴下して加え、混合液を終夜撹拌した。反応混合液を水 250ml で処理し、そして酢酸エチル 300ml で抽出した。有機相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液の各々 100ml で 5 回抽出し、次に硫酸マグネシウム上で乾燥した。2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 9.0 g を得た。

10

【0034】

エナンチオマーを、ChiralpakADHカラム (250 × 4.6mm) を用いる分取HPLCで分離した；溶離液：ヘプタン/エタノール/メタノール 10 : 1 : 1；温度：30；流速 1 ml / 分。最初に、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 4.0 g が保持時間 5.9 分で溶離した。混合物のフラクションの後で、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 3.0 g を保持時間 7.2 分で得た。

20

【0035】

方法 2

2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 0.9 g を、1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピルアミン 0.41 g (2.46mmol) 及び 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) 安息香酸 0.64 g (2.47mmol) から、1 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾトリアゾール及び 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の存在下で、方法 1 と類似の方法でカップリング反応により得た。

【0036】

d) 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド

30

方法 1 又は方法 2 によって得られた、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 2 g を加熱下、イソプロパノール 9 ml に溶解し、次に、温水 8 ml を加え、反応混合物を終夜ゆっくり冷却させた。0 で吸引濾過した後、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド 1.5 g を無色の針状結晶として得た：融点 97。絶対配位は、適当な単結晶から、X - 線構造解析で確認した。

【0037】

薬理学的実験

40

ヒトの Kv1.5 チャンネルをアフリカツメガエル卵母細胞で発現させた。このために、卵細胞は最初にアフリカツメガエルの laevis から単離し、脱濾胞化 (defolliculated) した。Kv1.5 をコードし、インビトロで合成した RNA を次にそれらの卵細胞に注入した。Kv1.5 タンパク質の発現後 1 ~ 7 日間、Kv1.5 の流れを、二個のマイクロ電極電圧クランプ技法を用いて、卵細胞で測定した。この Kv1.5 チャンネルは、この場合、通例の 0 mV から 40 mV への 500 m 秒続く電圧ジャンプを用いて活性化した。槽を下記の組成を有する溶液で洗浄した：NaCl 96 mM、KCl 2 mM、CaCl₂ 1.8 mM、MgCl₂ 1 mM、ヘプス 5 mM (NaOH を用いて pH 7.4 に調整した)。これらの実験は室温で行われた。以下のものを、データ集めおよび分析のために使用した：Geneclamp 増幅器 (Axon Instruments, Foster City, 米国)、並びに、MacLab D/A コンバーター及びソフトウェア (AD Instruments, Castle Hill, オーストラ

50

リア)。本発明による物質を、異なる濃度で、水槽の溶液に添加して実験した。この物質の効果は、物質を溶液に加えなかった時に得られたKv1.5対照電流に対する阻害%として算出された。データは次に、それぞれの物質の阻害濃度 IC_{50} を測定するためにHillの式により外挿された。

【0038】

この方法で、以下の IC_{50} 値が以下の化合物について算出された。

2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド : $IC_{50} = 2.4 \mu M$

式(I)の2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド : $IC_{50} = 10 \mu M$

2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド : $IC_{50} = 2.4 \mu M$

【0039】

ブタにおける不応期及び左心房の創傷治癒性(vulnerability)の実験

二つのエナンチオマー、式(I)の2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド、及び、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミドを試験し、そして、不応期及び抗不整脈活性を、麻酔をかけたブタの心房で比較した。この間に、左心房の不応期を測定し、抗不整脈作用を文献に記載しているように記録した(Knobloch et al. 2002. Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol . 366; 482-487)。ここで云う、抗不整脈作用は、左心房に期外(premature)で付された期外刺激(extra-stimulus)(S2)によって誘導された不整脈症状発現の抑制(=左心房の創傷治癒性)に関してしている。2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミド、及び、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (S) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミドを3 mg/kgのボラス投与した後、麻酔ブタの左心房での不応期及び抗不整脈活性への効果の比較を表1に示す。不応期値は注射10分後の基礎値に対するパーセントで記載されている。不応期の平均値は3個の速度(150、200及び250/分)から示されている。表1にまとめられた結果から、Rエナンチオマーが、Sエナンチオマーに比べて著しく延長された不応期をもたらすことが示されている。Rエナンチオマーにより、誘導された不整脈の73.9%を防止することが可能であって、他方、Sエナンチオマーを用いた場合は不整脈の出現は27%しか阻害されなかった。

【0040】

【表1】

表 1:

	S エナンチオマー		R エナンチオマー	
	平均値	SEM	平均値	SEM
不応期の増加%	8.8%	3.4%	19%	4%
不整脈の阻害%	27.3%	2.4%	73.9%	11%
	n = 4		n = 6	

【0041】

物質の投与後、繰り返し測定によって、不応期への物質の作用の持続期間がこの実験方法で測定できた。Rエナンチオマーは静脈内に、1 mg/kgの投与量で100分かけて注入され、ついで、その薬理学的作用が280分かけて測定された。図1に示したように、2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル)プロピル]ベンズアミドは、左心房の不応期への長期持続作用をもたらし、注入終了後180分間未変化のまま継続した。

10

20

30

40

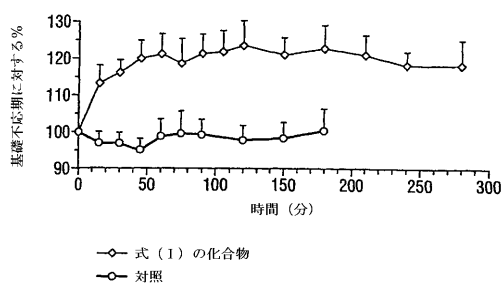
50

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1】 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミドを 1 mg/kgの投与量で100分かけて静脈内に注入した時の、左心房の不応期への作用の持続； Y軸：基礎不応期に対する%； X軸：分で表す時間； 2 - (ブチル - 1 - スルホニルアミノ) - N - [1 (R) - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) プロピル] ベンズアミド：活性物質を含有しない対照

【図1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No PCT/EP2004/002247
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C311/08 C07D213/64 A61K31/18 A61P9/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WD 02/088073 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7 November 2002 (2002-11-07) cited in the application page 19, lines 9-20 example 137	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 27 May 2004		Date of mailing of the international search report 22/06/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5816 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 840-2040, Tx. 81 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Goetz, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP2004/002247

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 02088073	A	07-11-2002	DE 10121003 A1	19-12-2002
			CA 2445341 A1	07-11-2002
			CZ 20032921 A3	14-01-2004
			EE 200300529 A	16-02-2004
			WO 02088073 A1	07-11-2002
			EP 1385820 A1	04-02-2004
			HR 20030871 A2	30-04-2004
			NO 20034751 A	13-11-2003
			SK 13262003 A3	02-03-2004
			US 2003187033 A1	02-10-2003

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/002247

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C07C311/08 C07D213/64 A61K31/18 A61P9/06		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE		
Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) IPK 7 C07C C07D A61K A61P		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 02/088073 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 7. November 2002 (2002-11-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 19, Zeilen 9-20 Beispiel 137	1-6
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :		
A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist		*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		*X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)		*Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
C Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht		*Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist
P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts	
27. Mai 2004	22/06/2004	
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5018 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Goetz, G	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/002247

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 02088073 A	07-11-2002	DE 10121003 A1	19-12-2002
		CA 2445341 A1	07-11-2002
		CZ 20032921 A3	14-01-2004
		EE 200300529 A	16-02-2004
		WO 02088073 A1	07-11-2002
		EP 1385820 A1	04-02-2004
		HR 20030871 A2	30-04-2004
		NO 20034751 A	13-11-2003
		SK 13262003 A3	02-03-2004
		US 2003187033 A1	02-10-2003

 フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ヨーアヒム・ブレンデル

ドイツ連邦共和国 6 1 1 1 8 パートフィルベル . ラントグラーベンシュトラッセ 2 3

(72) 発明者 ハイッツ・ゲーゲライン

ドイツ連邦共和国 6 0 5 2 8 フランクフルト . アーロイス - エッケルト - シュトラッセ 3 1 3 1

(72) 発明者 クラウス・ヴィルト

ドイツ連邦共和国 6 5 8 3 0 クリフテル . ローベルト - シューマン - リング 1 0 4

(72) 発明者 ゲルト・ウルリッヒ・キュルツェル

ドイツ連邦共和国 6 5 7 9 5 ハッテルスハイム . イム・ハイデック 3 9

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA42 BB02 CA02 CA28 CB10 DA01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA13 GA16 NA14 ZA38