



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 37 321 T4 2010.01.07**

(12) **Berichtigte Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 208 085 B2**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 37 321.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/21308**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 955 367.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2001/010380**

(86) PCT-Anmeldetag: **04.08.2000**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **15.02.2001**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.05.2002**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **05.12.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **07.01.2010**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 213/02 (2006.01)**

C07D 401/12 (2006.01)

A61K 31/34 (2006.01)

A61K 31/38 (2006.01)

A61K 31/40 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61K 31/42 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61K 31/425 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

147221 P 04.08.1999 US

(73) Patentinhaber:

Icagen, Inc., Durham, N.C., US

(74) Vertreter:

Koepe & Partner Patentanwälte, 80538 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**MCNAUGHTON-SMITH, Grant Andrew, Morrisville,
NC 27560, US; GROSS, Michael Francis, Durham,
NC 27713, US; WICKENDEN, Alan David, Cary, NC
27513, US**

(54) Bezeichnung: **BENZANILIDE ALS ÖFFNER DES KALIUMKANALS**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die berichtigte Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 4 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Bereich der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Benzaniliden als Kalium-Kanal-Öffner und betrifft die Behandlung von Krankheiten, die durch ein Öffnen von Kalium-Kanälen moduliert werden. Darüber hinaus betrifft die vorliegende Erfindung neue Verbindungen, die nützlich als Kalium-Kanal-Öffner sind.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Ionen-Kanäle sind zelluläre Proteine, die den Strom von Ionen einschließlich Calcium-, Kalium-, Natrium- und Chlorid-Ionen in Zellen und aus diesen heraus regulieren. Diese Kanäle sind in allen Human-Zellen zugegen und beeinflussen solche Prozesse wie Nervenleitung, Muskelkontraktion und Zell-Sekretion. Unter den Ionen-Kanälen sind Kalium-Kanäle am meisten verbreitet und verschieden und werden gefunden in einer Vielzahl von tierischen Zellen wie beispielsweise Nervenzellen, Muskelzellen, Drüsenzellen, Immunzellen, die Fortpflanzung betreffende Zellen und Epithelgewebe-Zellen. Diese Kanäle erlauben den Strom von Kalium in die Zelle und/oder aus der Zelle heraus unter bestimmten Bedingungen. Beispielsweise macht der nach außen gerichtete Strom von Kalium-Ionen bei Öffnen dieser Kanäle das Innere der Zelle mehr negativ, wodurch gegen-depolarisierende Spannungen gewirkt wird, die an die Zelle angelegt werden. Diese Kanäle werden reguliert z. B. durch Calcium-Empfindlichkeit, Öffnen bei Spannung, sekundäre Messenger, extrazelluläre Liganden und ATP-Empfindlichkeit.

[0003] Kalium-Kanäle wurden inzwischen mit einer Anzahl physiologischer Prozesse assoziiert, die eine Regulation des Herzschlags, eine Dilatation von Arterien, eine Freisetzung von Insulin, eine Anregbarkeit von Nervenzellen und eine Regulation des Nieren-Elektrolyt-Transports einschließen.

[0004] Kalium-Kanäle bestehen aus Alpha-Untereinheiten, die in wenigstens acht Familien fallen, basierend auf vorausgesagten strukturellen und funktionellen Ähnlichkeiten (Wei et al., *Neuropharmacology* 35, (7): 805–829, (1997)). Drei dieser Familien (Kv, eag-bezogen (eag-related), und KQT) teilen ein gemeinsames Motiv von sechs Transmembran-Domänen und werden vornehmlich durch Spannung geöffnet. Zwei andere Familien, CNG und SK/IK, enthalten auch dieses Motiv, werden jedoch geöffnet durch cyclische Nukleotide bzw. Calcium. Die drei anderen Familien von Kalium-Kanal-Alpha-Untereinheiten haben unterschiedliche Muster von Transmembran-Domänen. Kalium-Kanäle der Slo-Familie oder BK-Kanäle haben sieben Transmembran-Domänen (Meera et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94 (25): 14066–14071 (1997)) und werden geöffnet sowohl durch Spannung als auch durch Calcium oder den pH-Wert (Schreiber et al., *J. Biol. Chem.* 273: 3509–3516 (1998)). Eine weitere Familie, die Inward-Rectifier-Kalium-Kanäle (Kir), gehören zu einer Struktur-Familie, die zwei Transmembran-Domänen enthält, und eine achte, davon funktionell verschiedene Familie (TP oder „two-pore“) enthält zwei Tandem-Repeats dieses Inward Rectifier-Motivs. Kalium-Kanäle werden typischerweise durch vier Alpha-Untereinheiten gebildet und können homomer (bestehend aus identischen Alpha-Untereinheiten) oder heteromer sein (bestehend aus zwei oder mehr verschiedenen Typen von Alpha-Untereinheiten). Darüber hinaus wurde oft gefunden, dass Kalium-Kanäle, die aus Kv, KQT- und Slo- oder BK-Untereinheiten bestehen, zusätzliche, strukturell unterschiedliche Hilfs-Untereinheiten (oder Beta-Untereinheiten) enthalten.

[0005] Diese Untereinheiten bilden selbst keine Kalium-Kanäle, jedoch dienen sie stattdessen als Hilfs-Untereinheiten zum Modifizieren der funktionellen Eigenschaften von Kanälen, die durch Alpha-Untereinheiten gebildet werden. Beispielsweise sind die Kv-Beta-Untereinheiten cytoplasmatisch, und es ist bekannt, dass sie die Oberflächen-Expression von Kv-Kanälen erhöhen und/oder die Inaktivierungs-Kinetik des Kanals modifizieren (Heinemann et al., *J. Physiol.* 493: 625–633 (1996); Shi et al., *Neuron* 16(4): 843–852 (1996)). In einem anderen Beispiel ändert die KQT-Familien-Beta-Untereinheit, mink, vornehmlich die Aktivierungs-Kinetik (Sanguinetti et al., *Nature* 384: 80–83 (1996)).

[0006] Slo- oder BK-Kalium-Kanäle sind Kalium-Kanäle mit großem Leitwert, die in einer großen Vielzahl von Geweben gefunden werden, und zwar sowohl im zentralen Nervensystem als auch in der Peripherie. Sie spielen eine Schlüsselrolle bei der Regulierung von Prozessen wie der neuronalen Integration, der Muskelkontraktion und der Hormon-Sekretion. Sie können auch involviert sein in Prozessen wie beispielsweise die Lymphozyten-Differenzierung und die Zell-Proliferation, die Spermatozyten-Differenzierung und die Sperma-Beweglichkeit. Drei Alpha-Untereinheiten der Slo-Familie wurden geklont, d. h. Slo1, Slo2 und Slo3 (Butler et al., *Science* 261: 221–224 (1993); Schreiber et al., *J. Biol. Chem.* 273: 3509–3516 (1998); und Joiner et al., *Nature Neurosci.* 1: 462–469 (1998)). Diese Familienmitglieder der Slo-Familie werden – wie gezeigt wurde – durch

Spannung und/oder Calcium geöffnet und/oder werden durch den intrazellulären pH-Wert reguliert.

[0007] Bestimmten Mitgliedern der Kv-Familie von Kalium-Kanälen wurden jüngst neue Namen gegeben (siehe Bierwert et al., *Science* 279: 403–406 (1998)). KvLQT1 wurde der neue Name KCNQ1 gegeben, und den KVLQT1-verwandten Kanälen (KvLR1 und KvLR2) wurden die neuen Namen KCNQ2 und KCNQ3 gegeben. In noch jüngerer Zeit wurde ein viertes Mitglied der KCNQ-Unterfamilie identifiziert (KCNQ4), und zwar als Kanal, der in sensorischen äußeren Haar-Zellen exprimiert wird (Kubisch et al., *Cell* 96 (3): 437–446 (1999)). Es wurde gezeigt, dass KCNQ2 und KCNQ3 Nervensystemspezifische Kalium-Kanäle sind, die mit benignen familiären neonatalen Konvulsionen (benign familial neonatal convulsions; „BFNC“) assoziiert sind, einer Klasse von ideopathischer generalisierter Epilepsie (siehe Leppert et al., *Nature* 373: 647–648 (1989)). Diese Kanäle wurden mit M-Strom-Kanälen in Verbindung gebracht (siehe Wang et al., *Science* 282: 1890–1893 (1998)). Die Entdeckung und Charakterisierung dieser Kanäle und Ströme liefert nützliche Einsichten dahingehend, wie diese Spannungsabhängigen (K) Kalium-Kanäle in verschiedenen Umgebungen funktionieren und wie sie auf verschiedene Aktivierungs-Mechanismen antworten. Derartige Informationen haben nun zur Identifizierung von Modulatoren von KCNQ2- und KCNQ3-Kalium-Kanälen oder des M-Stroms geführt, sowie zur Verwendung solcher Modulatoren als therapeutische Mittel. Die Modulatoren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Bioaktive Verbindungen, die auf einem Benzanilid-Motiv basieren, sind für die Behandlung von Kreislauf-Störungen bekannt (Arita et al., U.S.-Patent Nr. 5,958,944), für die Behandlung von Pilz-Infektionen (Baker et al., U.S.-Patent Nr. 4,845,107), für die Behandlung von Entzündungen (Beeley et al., U.S.-Patent Nr. 5,340,827) sowie für die Behandlung von Magengeschwüren und bakteriellen Infektionen (Nishino et al., U.S.-Patent Nr. 5,859,032). Die vorher bekannten Benzanilide schließen nicht die 2-substituierte 5-Aminopyridin-Substruktur ein, die in den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung gefunden wird. Darüber hinaus ist keines der bekannten Benzanilid-Analoga dahingehend offenbart worden, Kalium-Kanäle zu modulieren oder von Nutzen zu sein bei Behandlung von Zuständen, die die Modulation von Kalium-Kanälen einschließen. Die Synthese von Bipiridyl-Verbindungen, die durch eine Amid-Bindung verknüpft sind, ist beschrieben in dem *Journal of Organic Chemistry*, Band 58, Seiten 6996–7000 (1993).

[0008] Die Synthese von Diazepinen durch thermische und photochemische Reaktionen ist beschrieben in der Druckschrift *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, Band 8, Seiten 3175–3181 (1987).

[0009] Biphenyl-Leukotrien- und -Thromboxan-Antagonisten sind beschrieben in der Druckschrift *European Journal of Pharmacology*, Band 362, Seiten 229–233 (1998).

[0010] Die Druckschrift U.S. 5,466,698 offenbart einen Genus von Verbindungen, in dem eine Aryl-Gruppe und ein nicht-aromatischer Amin-enthaltender Heterocyclus über eine Alkynyl-Verbindungs-Gruppe verbunden sind, die dopaminergische Aktivität aufweisen.

[0011] Die Druckschrift DE 3804346 offenbart eine Reihe von Verbindungen, die eine t-Butyl-substituierte Phenyl-Einheit enthalten, die über eine Amid-Bindung an verschiedene Pyridinyl-Einheiten verknüpft sind, einschließlich substituierter N-Pyridinylbenzamide und N-Phenylpyridinamide, und offenbart ihre Verwendung für kardiovaskuläre Störungen.

[0012] Die Druckschrift DE 3305569 offenbart eine Reihe von Phthalamid-Derivaten einschließlich Isophthalamide und Terephthalamide, die Aktivität für die Behandlung von Ischämie zeigen.

[0013] N-verknüpfte 6-substituierte 3-Pyridyle sind offenbart in der Druckschrift DE 2343787.

[0014] Die Druckschrift EP 0882726 beschreibt 3-Dimethylamino-substituierte Carbozol-Einheiten, die über einen Amid-Linker an eine substituierte Pyridinyl-Einheit verknüpft sind, zur Verwendung als 5-HT_{1F}-Rezeptor-Agonist.

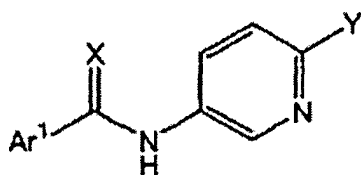
[0015] Die Druckschrift JP 57-131,719 offenbart Bispyridinyl-Verbindungen zur Senkung von Blutzucker-Konzentrationen. Die Druckschrift JP 59-175,467 offenbart auch Verbindungen zum Senken von Blutzucker-Konzentrationen in Form von N-Pyridinyl-3-ureidobenzamiden.

[0016] Die Druckschrift WO 98/29,135 (EP 0956866) offenbart Kalium-Kanal-öffnende Verbindungen, abgeleitet von substituierten Pyridylen, in Form von Ureido-Derivaten.

Zusammenfassung der Erfindung

[0017] Die vorliegende Erfindung stellt Verbindungen bereit, die nützlich in der Behandlung von Krankheiten durch die Modulation des Kalium-Ionen-Stroms durch Spannungsabhängige Kalium-Kanäle sind. Noch spezieller stellt die Erfindung Verbindungen, Zubereitungen und Verfahren bereit, die nützlich sind in der Behandlung von Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (z. B. Migräne, Ataxie, Parkinsonsche Krankheit, bipolare Störungen, trigeminale Neuralgie, Spastizität, Stimmungs-Störungen, Hirn-Tumore, psychotische Störungen, Myokymie, epileptische Anfälle, Epilepsie, Verlust des Hörens und Sehens, Alzheimerische Krankheit, Altersverbundener Gedächtnis-Verlust, Lernmängel, Angstzustände und motorische neuronale Krankheiten sowie als neuroprotektive Mittel (z. B. zum Verhindern eines Schlaganfalls und dergleichen).

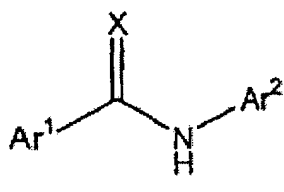
[0018] In einem Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen bereit, die eine Struktur gemäß Formel I aufweisen:



(I)

worin das Symbol Ar¹ steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl und substituiertes Heteroaryl. Der Buchstabe X steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O, S und N-R¹, worin R¹ steht für H, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl, substituiertes Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl, CN, -C(O)R², -OR³, -C(O)NR³R⁴ oder -S(O)₂NR³R⁴. Das Symbol R² steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄-)Alkyl und substituiertes Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl. R³ und R⁴ sind unabhängig voneinander jeweils Gruppen, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁- bis C₈-)Alkyl und substituiertes Aryl-(C₁- bis C₈-)Alkyl. Alternativ dazu können R³ und R⁴ mit dem Stickstoff, an den sie jeweils gebunden sind, unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Rings kombiniert sein, der gegebenenfalls weitere Hetero-atome an den Ring-Ecken aufweist. Der Buchstabe Y steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁- bis C₄-substituiertes Alkyl, -OCH₃ und -OCF₃.

[0019] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zubereitungen bereit, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine Verbindung umfassen, die eine Struktur gemäß der Formel (II) aufweist:



II

worin die Symbole Ar¹ und Ar² unabhängig voneinander stehen für Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl und substituiertes Heteroaryl. Der Buchstabe X steht für O, S oder N-R¹, worin R¹ steht für H, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl, substituiertes Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl, CN, -C(O)R², -OR³, -C(O)NR³R⁴ oder -S(O)₂NR³R⁴. Das Symbol R² steht für (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl oder substituiertes Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl. R³ und R⁴ sind jeweils Gruppen, die unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl und substituiertes Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl. Alternativ dazu können R³ oder R⁴ mit dem Stickstoff, an den jeder von Ihnen gebunden ist, unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Rings kombiniert sein, der gegebenenfalls weitere Heteroatome an den Ring-Ecken aufweist.

[0020] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zum Modulieren des lo-

nen-Flusses durch Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle bereit, das ein In-Kontakt-Bringen einer Zelle, die Ziel-Ionen-Kanäle enthält, mit einer Verbindung gemäß der obigen Formel (II) umfasst.

[0021] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Behandlung von Krankheiten durch Modulation des Ionen-Flusses durch Spannungsabhängige Kalium-Kanäle bereit, wobei das Verfahren ein Behandeln des Wirts mit einer wirksamen Menge einer Kalium-Kanal-Verbindung der obigen Formel (II) umfasst.

Kurze Beschreibung der Figuren

[0022] [Fig. 1](#) ist eine Auflistung von 100 repräsentativen Verbindungen gemäß der Erfindung.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung und der bevorzugten Ausführungsformen

Abkürzungen und Definitionen

[0023] Die Abkürzungen, die in der vorliegenden Beschreibung verwendet werden, haben die innerhalb des technischen Bereichs der Chemie und Biologie herkömmliche Bedeutung. Beispielsweise: CHO: Eierstöcke des chinesischen Hamsters (chinese hamster ovary); EBSS: Earl's Balanced Salt Solution; KCNQ: Kalium-Kanal Q; KCNQ2: Kalium-Kanal Q2; SDS: Natriumdodecylsulfat; Et₃N: Triethylamin; MeOH: Methanol; und DM-SO: Dimethylsulfoxid.

[0024] Der Begriff „Alkyl“ als solcher oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet – solange nichts anderes angegeben ist – einen geraden oder verzweigt-kettigen oder cyclischen Kohlenstoff-Rest oder eine Kombination daraus, der vollständig gesättigt sein kann, mono-ungesättigt sein kann oder poly-ungesättigt sein kann und zwei- und mehr-bindige Reste einschließen kann, die die angegebene Zahl von Kohlenstoff-Atomen aufweisen (d. h. „C₁- bis C₁₀“ bedeutet 1 bis 10 Kohlenstoff-Atome). Beispiele von gesättigten Kohlenstoff-Resten schließen Gruppen ein wie beispielsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, t-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, Cyclohexyl, (Cyclohexyl-)methyl, Cyclopropylmethyl, Homologe und Isomere von – beispielsweise – n-Pentyl, n-Hexyl, n-Heptyl und n-Octyl und dergleichen. Eine ungesättigte Alkyl-Gruppe ist eine Gruppe, die eine oder mehrere Doppel-Bindungen oder Dreifach-Bindungen aufweist. Beispiele ungesättigter Alkyl-Gruppen schließen ein: Vinyl, 2-Propenyl, Crotyl, 2-Isopentenyl, 2-(Butadienyl), 2,4-Pentadienyl, 3-(1,4-Pentadienyl-), Ethinyl, 1- und 3-Propinyl, 3-Butinyl und die höheren Homologen und Isomere. Der Begriff „Alkyl“ – solange nichts anderes angegeben ist – soll beabsichtigerweise auch diejenigen Derivate von Alkyl einschließen, die nachfolgend noch detaillierter als „Heteroalkyl“ definiert sind. Alkyl-Gruppen, die auf Kohlenwasserstoff-Gruppen beschränkt sind, werden mit „Homoalkyl“ bezeichnet.

[0025] Der Begriff „Alkylen“ als solcher oder als Teil eines anderen Substituenten bedeutet einen zweiwertigen Rest, der von einem Alkan abgeleitet ist, wie dies beispielhaft durch -CH₂CH₂CH₂CH₂- gezeigt wird, und schließt weiter diejenigen Gruppen ein, die nachfolgend als „Heteroalkylen“ bezeichnet werden. Typischerweise weist eine Alkyl-Gruppe (oder Alkylen-Gruppe) 1 bis 24 Kohlenstoff-Atome auf, wobei diejenigen Gruppen im Rahmen der vorliegenden Erfindung bevorzugt sind, die 10 oder weniger Kohlenstoff-Atome aufweisen. Der Begriff „Niederalkyl“ oder „Niederalkylen“ bezieht sich auf eine kürzer-kettige Alkyl- oder Alkylen-Gruppe, die allgemein acht oder weniger Kohlenstoff-Atome aufweist.

[0026] Die Begriffe „Alkoxy“, „Alkylamino“ und „Alkylthio“ (oder Thioalkoxy) werden in ihrem herkömmlichen Sinn verwendet und beziehen sich auf solche Alkyl-Gruppen, die an den Rest des Moleküls über ein Sauerstoff-Atom, eine Amino-Gruppe bzw. ein Schwefel-Atom gebunden sind.

[0027] Der Begriff „Heteroalkyl“ als solcher oder in Kombination mit irgendeinem anderen Begriff bedeutet – solange nichts anderes angegeben ist – eine stabile geradkettige oder verzweigt-kettige oder cyclischen Kohlenstoff-Rest oder Kombinationen daraus, der aus der angegebenen Zahl von Kohlenstoff-Atomen und ein bis drei Heteroatomen besteht, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O, N, Si und S, und worin die Stickstoff- und Schwefel-Atome gegebenenfalls oxidiert sein können und das Stickstoff-Heteroatom gegebenenfalls quaternisiert sein kann. Das/die Heteroatom(e) O, N und S kann/können an irgendeiner Innen-Position der Heteroalkyl-Gruppe angeordnet sein. Das Heteroatom Si kann an irgendeiner Position der Heteroalkyl-Gruppe angeordnet sein, einschließlich der Position, in der die Alkyl-Gruppe an den Rest des Moleküls gebunden ist. Beispiele schließen ein: -CH₂-CH₂-O-CH₃, -CH₂-CH₂-NH-CH₃, -CH₂-CH₂-N(CH₃)-CH₃, -CH₂-S-CH₂-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)-CH₃, -CH₂-CH₂-S(O)₂-CH₃, -CH=CH-O-CH₃, -Si(CH₃)₃, -CH₂-CH=N-OCH₃ und -CH=CH-N-(CH₃)-CH₃. Bis zu zwei Heteroatome können aufeinanderfolgend sein, wie beispielsweise

$-\text{CH}_2\text{-NH-OCH}_3$ und $-\text{CH}_2\text{-O-Si}(\text{CH}_3)_3$. In ähnlicher Weise bedeutet der Begriff „Heteroalkylen“ als solcher oder als Teil eines anderen Substituenten einen zweiwertigen Rest, der vom Heteroalkyl abgeleitet ist, die beispielhaft belegt werden durch $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2-$ und $-\text{CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2-$. Bei Heteroalkylen-Gruppen können Heteroatome auch entweder eine oder beide Positionen der Kettenenden einnehmen (z. B. Alkylenoxy-, Alkylendioxy-, Alkylenamino-, Alkylendiamino- und dergleichen). Noch weiter wird bei Alkylen- und Heteroalkylen-Linking-Gruppen keine Orientierung der Linking-Gruppe impliziert.

[0028] Die Begriffe „Cycloalkyl“ und „Heterocycloalkyl“ also solche oder in Kombination mit anderen Begriffen geben – solange nichts anderes angegeben ist – cyclische Versionen der Reste „Alkyl“ und „Heteroalkyl“ wieder. Darüber hinaus kann bei Heterocycloalkyl ein Heteroatom die Position einnehmen, an der der Heterocycloalkyl an dem Rest des Moleküls verbunden ist. Beispiele von Cycloalkyl schließen ein: Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-Cyclohexenyl, 3-Cyclohexenyl, Cycloheptyl und dergleichen. Beispiele von Heterocycloalkyl schließen ein: 1-(1,2,5,6-Tetrahydropyridyl), 1-Piperidinyl, 2-Piperidinyl, 3-Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 3-Morpholinyl, Tetrahydrofuran-2-yl, Tetrahydrofuran-3-yl, Tetrahydrothien-2-yl, Tetrahydrothien-3-yl, 1-Piperazinyl, 2-Piperazinyl und dergleichen.

[0029] Die Begriffe „Halo“ oder „Halogen“ als solche oder als Teil eines anderen Substituenten bedeuten – solange nichts anderes angegeben ist, ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-Atom. Darüber hinaus sollen Begriffe wie „Halogen-Alkyl“, „Mono-Halogen-Alkyl“ und „Poly-Halogen-Alkyl“ einschließen beispielsweise ist beabsichtigt, dass der Begriff „Halogen“ $-(\text{C}_1\text{- bis C}_4\text{-})\text{Alkyl}^m$ folgende Gruppen einschließen: Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 4-Chlorbutyl, 3-Brompropyl und dergleichen.

[0030] Der Begriff „Aryl“ bedeutet – solange nichts anderes angegeben ist – einen polyungesättigten, typischerweise aromatischen Kohlenwasserstoff-Substituenten, der ein einzelner Ring oder mehrere Ringe (bis zu drei Ringe) sein kann, die aneinander gebunden oder kovalent miteinander verbunden sind. Der Begriff „Heteroaryl“ bezieht sich auf Aryl-Gruppen (oder -Ringe), die von Null bis vier Heteroatome enthalten, gewählt aus N, O und S, worin die Stickstoff- und Schwefel-Atome gegebenenfalls oxidiert sein können und das/die Stickstoff-Atom(e) gegebenenfalls quaternisiert ist/sind. Eine Heteroaryl-Gruppe kann an den Rest des Moleküls über ein Heteroatom gebunden sein. Nicht-beschränkende Beispiele von Aryl- und Heteroaryl-Gruppen schließen ein: Phenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl, 4-Biphenyl, 1-Pyrrolyl, 2-Pyrrolyl, 3-Pyrrolyl, 3-Pyrazolyl, 2-Imidazolyl, 4-Imidazolyl, Pyrazinyl, 2-Oxazolyl, 4-Oxazolyl, 2-Phenyl-4-oxazyloyl, 5-Oxazolyl, 3-Isloxazolyl, 4-Isloxazolyl, 5-Isloxazolyl, 2-Thiazolyl, 4-Thiazolyl, 5-Thiazolyl, 2-Furyl, 3-Furyl, 2-Thienyl, 3-Thienyl, 2-Pyridyl, 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 2-Pyrimidyl, 4-Pyrimidyl, 5-Benzothiazolyl, Purinyl, 2-Benzimidazolyl, 5-Indolyl, 1-Isochinolyl, 5-Isochinolyl, 2-Chinoxalyl, 5-Chinoxalyl, 3-Chinolyl und 6-Chinolyl. Substituenten für jede der oben genannten Aryl- und Heteroaryl-Ring-Systeme sind gewählt ist aus der Gruppe annehmbarer Substituenten, wie sie nachfolgend beschrieben werden.

[0031] Aus Gründen der Kürze schließt der Begriff „Aryl“, wenn er in Kombination mit anderen Begriffen verwendet wird (z. B. Aryloxy, Arylthioxy, Arylalkyl) sowohl Aryl-Ringe als auch Heteroaryl-Ringe ein, wie sie oben definiert wurden. Damit schließt beabsichtigerweise der Begriff „Arylalkyl“ solche Reste ein, in denen eine Aryl-Gruppe an eine Alkyl-Gruppe gebunden ist (z. B. Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und dergleichen), einschließlich solcher Alkyl-Gruppen, in denen ein Kohlenstoff-Atom (z. B. eine Methylen-Gruppe) ersetzt wurde beispielsweise durch ein Sauerstoff-Atom (z. B. Phenoxymethyl, 2-Pyridyloxymethyl, 3-(1-Naphthyloxy-)propyl und dergleichen).

[0032] Jeder der obigen Begriffe (z. B. „Alkyl“, „Heteroalkyl“, „Aryl“ und „Heteroaryl“) soll beabsichtigerweise sowohl substituierte als auch unsubstituierte Formen des angegebenen Restes einschließen. Bevorzugte Substituenten für jeden Typ von Rest werden nachfolgend im Einzelnen angegeben.

[0033] Substituenten für die Alkyl- und Heteroalkyl-Reste (einschließlich solcher Gruppen, die oft bezeichnet werden als „Alkylen“, „Alkenyl“, „Heteroalkylen“, „Heteroalkenyl“, „Alkinyl“, „Cycloalkyl“, „Heterocycloalkyl“, „Cycloalkenyl“ und „Heterocycloalkenyl“) kann eine Vielzahl von Gruppen sein, die gewählt sind beispielsweise aus: $-\text{OR}'$, $=\text{O}$, $=\text{NR}'$, $=\text{N-OR}'$, $-\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{SR}'$, $-\text{Halogen}$, $-\text{SiR}'\text{R}''\text{R}'''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{CO}_2\text{R}'$, $-\text{CONR}'\text{R}''$, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{NR}'\text{-C}(\text{O})\text{NR}''\text{R}'''$, $-\text{NR}''\text{C}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NR}'\text{C}(\text{NH}_2)=\text{NH}$, $-\text{NH-C}(\text{NH}_2)=\text{NR}'$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}'\text{R}''$, $-\text{CN}$ und $-\text{NO}_2$ in einer Zahl, die im Bereich von 0 bis $(2m' + 1)$ liegt, worin m' die Gesamtzahl von Kohlenstoff-Atomen in einem solchen Rest ist. R' , R'' und R''' beziehen sich jeweils unabhängig voneinander auf Wasserstoff, unsubstituiertes $(\text{C}_1\text{- bis C}_8\text{-})\text{Alkyl}$ und Heteroalkyl, unsubstituiertes Aryl, Aryl substituiert mit 1 bis 3-Halogenen, unsubstituiertes Alkyl, Alkoxy- oder Thioalkoxy-Gruppen oder Aryl- $(\text{C}_1\text{- bis C}_4\text{-})\text{Alkyl}$ -Gruppen. Wenn die Reste R' und R'' an dasselbe Stickstoff-Atom gebunden sind, können sie mit dem Stickstoff-Atom unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Rings gebunden

sein. So wird davon ausgegangen, dass -NR'R'' beispielsweise einschließt: 1-Pyrrolidinyl und 4-Morpholinyl. Von der obigen Diskussion von Substituenten wird ein Fachmann mit technischem Sachverstand in diesem Bereich verstehen, dass davon ausgegangen wird, dass der Begriff „Alkyl“ Gruppen wie beispielsweise Halogenalkyl (z. B. -CF₃ und -CH₂CF₃) und Acyl (z. B. -C(O)CH₃, -C(O)CF₃, -C(O)CH₂OCH₃ und dergleichen) einschließt.

[0034] In ähnlicher Weise können Substituenten für die Aryl- und Heteroaryl-Gruppen variiert werden und sind gewählt ist aus beispielsweise: -Halogen, -OR', -OC(O)R', -NR'R'', -SR', -R', -CN, -NO₂, -CO₂R', -CONR'R'', -C(O)R', -OC(O)NR'R'', -NR''C(O)R', -NR''C(O)₂R', -NR''-C(O)NR''R''', -NH-C(NH₂)=NH, -NR'-C(NH₂)=NH', -NH-C(NH₂)=NR'', -S(O)R', -S(O)₂R', -S(O)₂NR'R'', -N₃, -CH(Ph)₂, Perfluor-(C₁- bis C₄-)Alkoxy und Perfluor-(C₁- bis C₄-)Alkyl, und zwar in einer Zahl, die im Bereich von Null bis zur Gesamtzahl offener Valenzen an dem aromatischen Ring-System liegt und worin R', R'' und R''' unabhängig voneinander gewählt sind beispielsweise aus Wasserstoff, (C₁- bis C₈-)Alkyl und -Heteroalkyl, unsubstituiertem Aryl und Heteroaryl, (unsubstituiertes Aryl)-(C₁- bis C₄-)Alkyl und (unsubstituiertes Aryl)-Oxy-(C₁- bis C₄-)Alkyl.

[0035] Zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Aryl- oder Heteroaryl-Rings können gegebenenfalls ersetzt sein durch einen Substituenten der Formel -T-C(O)-(H₂)_q-U- worin T und U unabhängig voneinander stehen für -NH-, -O-, -CH₂- oder eine Einfachbindung und q eine ganze Zahl von 0 bis 2 ist. Eine Alternative dazu können zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Aryl- oder Heteroaryl-Rings gegebenenfalls ersetzt sein durch einen Substituenten der Formel -A-(CH₂)_r-B-, worin A und B unabhängig voneinander stehen für -CH₂-, -O-, -NH-, -S-, -S(O)₂-, S(O)₂NR'- oder eine Einfachbindung, und r eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist. Eine der Einfachbindungen des so gebildeten neuen Rings kann gegebenenfalls ersetzt sein durch eine Doppelbindung. Alternativ können zwei der Substituenten an benachbarten Atomen des Aryl- oder Heteroaryl-Rings gegebenenfalls ersetzt sein durch einen Substituenten der Formel -(CH₂)_s-X-(CH₂)_t-, worin s und t unabhängig voneinander ganze Zahlen im Bereich von 0 bis 3 sind und X steht für -O-, -NR'-, -S-, -S(O)-, -S(O)₂- oder -S(O)₂NR'-. Der Substituent R' in -NR'- und -S(O)₂NR'- ist gewählt aus Wasserstoff oder unsubstituiertem (C₁- bis C₆-)Alkyl.

[0036] Der Begriff „Heteroatom“, wie er in der vorliegenden Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet wird, schließt der Absicht entsprechend Sauerstoff (O), Stickstoff (N), Schwefel (S) und Silicium (Si) ein.

[0037] Der Begriff „pharmazeutisch annehmbare Salze“ schließt der Absicht entsprechend Salze der aktiven Verbindungen ein, die hergestellt werden mit relativ nicht-toxischen Säuren oder Basen, abhängig von den besonderen Substituenten, die an den Verbindungen gefunden werden, die in der vorliegenden Anmeldung beschrieben sind. Wenn Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung relativ saure funktionelle Gruppen enthalten, können basische Additions-Salze erhalten werden durch In-Kontakt-Bringen der neutralen Form solcher Verbindungen mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base, entweder unverdünnt oder in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Beispiele pharmazeutisch annehmbarer Basen-Additions-Salze schließen Natrium-, Kalium-, Calcium-, Ammonium-, organische Amine- oder Magnesium-Salze oder ein ähnliches Salz ein. Wenn Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung relativ basische funktionelle Gruppen enthalten, können Säure-Additions-Salze erhalten werden durch In-Kontakt-Bringen der neutralen Form solcher Verbindungen mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure, entweder unverdünnt oder in einem geeigneten inerten Lösungsmittel. Beispiele pharmazeutisch annehmbarer Säure-Additions-Salze schließen solche ein, die abgeleitet sind von anorganischen Säuren wie Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Kohlensäure, Monohydrogenkohlenstoffsäure, Phosphorsäure, Monohydrogenphosphorsäure, Dihydrogenphosphorsäure, Schwefelsäure, Monohydrogenschwefelsäure, Iod-Wasserstoffsäure oder phosphorige Säuren und dergleichen sowie die Salze, die von relativ nicht-toxischen organischen Säuren abgeleitet sind, wie beispielsweise Essigsäure, Propionsäure, Isobuttersäure, Maleinsäure, Malonsäure, Benzoesäure, Bernsteinsäure, Suberinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Mandelsäure, Phthalsäure, Benzolsulfonsäure, p-Tolylsulfonsäure, Citronensäure, Weinsäure, Methansulfonsäure und dergleichen. Auch eingeschlossen sind Salze von Aminosäuren wie beispielsweise Arginat und dergleichen und Salze von organischen Säuren wie Glucuronsäure oder Galacturonsäure und dergleichen (siehe beispielsweise S. M. Berge et al. „Pharmaceutical salts“, Journal of Pharmaceutical Science (1977), 66, 1–19). Bestimmte spezielle Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten sowohl basische als auch saure funktionelle Gruppen, die es erlauben, dass die Verbindungen entweder in Basen- oder Säure-Additions-Salze umgewandelt werden.

[0038] Die neutralen Formen der Verbindungen können wieder gewonnen werden durch In-Kontakt-Bringen des Salzes mit einer Base oder Säure und Isolieren der Stamm-Verbindung in herkömmlicher Weise. Die Stamm-Form der Verbindung unterscheidet sich von den verschiedenen Salz-Formen in bestimmten physika-

lischen Eigenschaften wie beispielsweise Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, jedoch sind darüber hinaus die Salze äquivalent der Stamm-Form der Verbindung für Zwecke der vorliegenden Erfindung.

[0039] Zusätzlich zu Salz-Formen stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen bereit, die in Form eines Prodrugs vorliegen. Prodrugs der Verbindungen, die in der vorliegenden Anmeldung beschrieben sind, sind diejenigen Verbindungen, die leicht chemische Änderungen unter physiologischen Bedingungen eingehen und so die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung bereitstellen. Darüber hinaus können Prodrugs in die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung umgewandelt werden durch chemische oder biochemische Verfahrensweisen in einer ex-vivo-Umgebung. Beispielsweise können Prodrugs langsam in die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung umgewandelt werden, wenn sie in ein Reservoir eines transdermalen Pflasters zusammen mit einem geeigneten Enzym oder chemischen Reagenz gegeben werden.

[0040] Bestimmte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können in unsolvatisierten Formen wie auch in solvatisierten Formen vorliegen, einschließlich hydratisierter Formen. Allgemein sind die solvatisierten Formen äquivalent zu unsolvatisierten Formen, und es ist beabsichtigt, dass sie innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind. Bestimmte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können in mehreren kristallinen oder amorphen Formen vorliegen. Im Allgemeinen sind alle physikalischen Formen für die Zwecke äquivalent, die durch die vorliegende Erfindung in Betracht gezogen werden, und es ist beabsichtigt, dass diese innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung liegen.

[0041] Bestimmte Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung besitzen asymmetrische Kohlenstoff-Atome (optische Zentren) oder Doppelbindungen; es ist beabsichtigt, dass die Racemate, Diastereomere, geometrische Isomere und Einzelisomere alle innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen sind.

[0042] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können auch unnatürliche Mengenanteile von atomaren Isotopen an einem oder mehreren der Atome enthalten, die solche Verbindungen darstellen. Beispielsweise können die Verbindungen mit radioaktiven Isotopen radiomarkiert sein, wie beispielsweise Tritium (^3H), Iod-125 (^{125}I) oder Kohlenstoff-14 (^{14}C). Alle Isotopen-Varianten der Verbindungen der vorliegenden Erfindung, gleich ob radioaktiv oder nicht, sind beabsichtigterweise innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

Einführung

[0043] Die Entwicklung therapeutischer Mittel, die auf Kalium-Ionen-Kanäle wirken können, hat in jüngerer Zeit erhebliche Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Eine Gruppe hat eine Familie von N-Alkylbenzamidin beschrieben, die in der Weise wirken, dass sie I_{Ks} -Kalium-Kanäle blockieren (siehe PCT/US 98/02364; publiziert als WO 98/37,068). Überraschenderweise wirken die N-Arylbenzamide und verwandte Verbindungen, die darin bereitgestellt werden, durch Öffnen der KCNQ-Kalium-Kanäle.

[0044] Im Hinblick auf die oben angegebene Entdeckung stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen, Zubereitungen und Verfahrensweisen zum Erhöhen des Ionen-Flusses in Spannungs-abhängigen Kalium-Kanälen bereit, insbesondere in solchen Kanälen, die verantwortlich für den M-Strom sind. Der Ausdruck „M-Strom“, der Ausdruck „Kanäle, die für den M-Strom verantwortlich sind“ usw., wie sie in der vorliegenden Beschreibung und in den Patentansprüchen verwendet werden, beziehen sich auf ein langsames Aktivieren, Nicht-Inaktivieren, langsames Deaktivieren Spannungs-geöffneter K^+ -Kanäle. Der M-Strom ist aktiv bei Spannungen nahe der Schwellen-Spannung für eine Aktions-Potential-Erzeugung in einer großen Vielzahl neuronaler Zellen und ist damit ein wichtiger Regulator der neuronalen Anregbarkeit.

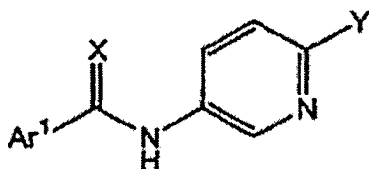
[0045] In jüngerer Zeit wurde gezeigt, dass Mitglieder der Spannungs-abhängigen Kalium-Kanal-Familie direkt in Krankheiten des zentralen oder peripheren Nervensystems involviert sind. Die in der vorliegenden Anmeldung bereitgestellten Benzanilide sind, wie nun gezeigt werden konnte, wirksam als KCNQ-Kanal-Öffner, insbesondere für KCNQ2 und KCNQ3, sowie für die Heteromultimer-Kanäle wie beispielsweise KCNQ2/3 oder den M-Strom.

Beschreibung der Ausführungsformen

I. Modulatoren von Spannungs-abhängigen Kalium-Kanälen

[0046] Im Hinblick auf die oben angegebene überraschende Entdeckung stellt die vorliegende Erfindung in

einem Aspekt Verbindungen gemäß Formel (I) bereit:



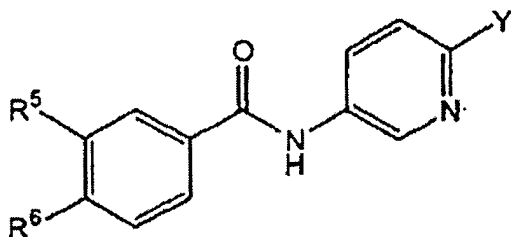
(I)

in der das Symbol Ar¹ für eine Gruppe steht, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl und substituiertes Heteroaryl. Der Buchstabe X steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O, S und N-R¹, worin R¹ steht für H, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl, substituiertes Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl, CN, -C(O)R², -OR³, -C(O)NR³R⁴ oder -S(O)₂NR³R⁴. Das Symbol R² steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl und substituiertes Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl. R³ und R⁴ sind jeweils Gruppen, die unabhängig voneinander gewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁- bis C₈-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₈-)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁- bis C₄-)Alkyl und substituiertes Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl. Alternativ dazu können R³ und R⁴ mit dem Stickstoff, an den jeder Rest von ihnen gebunden ist, unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Rings kombiniert werden, der gegebenenfalls weitere Heteroatome an den Ring-Ecken aufweist. Der Buchstabe Y steht für eine Gruppe, die gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, C₁- bis C₄-Alkyl, C₁ bis C₄-substituiertes Alkyl, -OCH₃ und -OCF₃.

[0047] In einer Gruppe von bevorzugten Ausführungsformen ist Ar¹-Phenyl, substituiertes Phenyl, Indolyl, substituiertes Indolyl, Benzofuranly, substituiertes Benzofuranly, Furanyl, substituiertes Furanyl, Thienyl, substituiertes Thienyl, Isothiazolyl, substituiertes Isothiazolyl, Pyrazolyl oder substituiertes Pyrazolyl. Noch weiter bevorzugt sind diejenigen Ausführungsformen, in denen Ar¹ substituiertes Phenyl, substituiertes oder unsubstituiertes 2-Indolyl und substituiertes oder unsubstituiertes 2-Thienyl ist. In noch einer weiteren Gruppe bevorzugter Ausführungsformen steht X für O.

[0048] In denjenigen bevorzugten Ausführungsformen, in denen Ar¹ substituiert ist, sind die Ar¹-Substituenten Halogen, Alkyl, Halogen-(C₁- bis C₄-)Alkyl, (C₁- bis C₄-)Alkoxy, Halogen-(C₁- bis C₄-)Alkoxy, Nitro, Cyano, -NR⁷C(O)R⁸, NR⁷R⁸, Phenyl und/oder substituiertes Phenyl. Die Symbole R⁷ und R⁸ stehen unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁- bis C₄-)Alkyl, substituiertes (C₁- bis C₄-)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl und substituiertes Aryl(C₁- bis C₄-)Alkyl. Alternativ dazu sind R⁷ und R⁸ mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, unter Bildung eines 5-, 6-, oder 7-gliedrigen Rings kombiniert, der gegebenenfalls weitere Heteroatome an den Ring-Ecken aufweist.

[0049] In noch einer weiteren Gruppe bevorzugter Ausführungsformen haben die Verbindungen gemäß der Erfindung eine Struktur gemäß Formel (III):



(III)

worin die Symbole R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander stehen für H, Halogen, Alkyl, Halogen-(C₁-C₄-)Alkyl, Nitro, Cyano oder Phenyl, mit der Maßgabe, dass nicht sowohl R⁵ als auch R⁶ für H stehen. In noch einer weiteren Gruppe bevorzugter Ausführungsformen stehen die Symbole R⁵ und R⁶ unabhängig voneinander für H, F und Cl.

[0050] Bestimmte Kombinationen der oben angegebenen bevorzugten Ausführungsformen bilden eine Gruppe von besonders bevorzugten Verbindungen. Dementsprechend ist eine Gruppe bestimmter bevorzugter Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung diejenige, die in der beigefügten [Fig. 1](#) angegeben ist.

[0051] Auch innerhalb des Umfangs der vorliegende Erfindung sind Verbindungen gemäß der Erfindung, die als polyvalente oder multivalente Spezies fungieren, einschließlich beispielsweise Spezies wie Dimere, Trimere, Tetramere und höhere Homologe der Verbindungen gemäß der Erfindung oder reaktiver Analoge davon. Die polyvalenten und multivalenten Spezies können aufgebaut sein aus einer einzigen Spezies oder aus mehr als einer Spezies gemäß der Erfindung. Beispielsweise kann ein dimeres Konstrukt „Homo-Dimer“ oder „Hetero-Dimer“ sein. Darüber hinaus sind polyvalente und multivalente Konstrukte, in denen eine Verbindung gemäß der Erfindung oder reaktive Analoge davon an ein oligomeres oder polymeres Netzwerk gebunden sind (z. B. Polylysin, Dextran, Hydroxyethyl-Stärke und dergleichen) innerhalb des Umfangs der vorliegenden Erfindung. Das Netzwerk ist vorzugsweise polyfunktionell (d. h. hat eine Anordnung reaktiver Stellen zum Binden von Verbindungen gemäß der Erfindung. Darüber hinaus kann das Netzwerk derivatisiert werden mit einer einzigen Spezies gemäß der Erfindung oder mit mehr als einer Spezies gemäß der Erfindung.

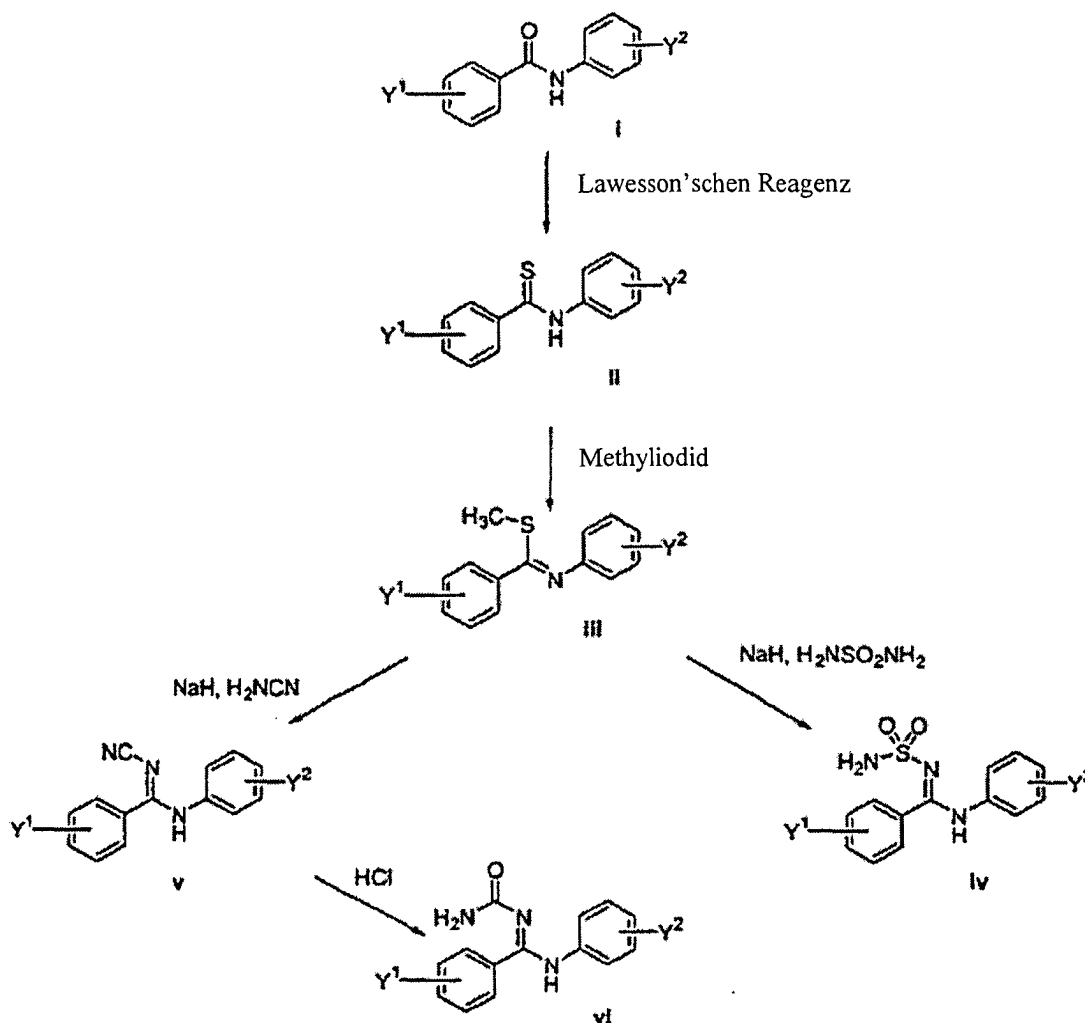
Herstellung von Kalium-Kanal-Öffnern

[0052] Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden unter Verwendung leicht erhältlicher Ausgangs-Materialien oder bekannter Zwischenstufen. Kurz gesprochen schließt die Synthese von N-Arylbenzamid eine Bildung einer einzigen Amid-Bindung von einer „Carbonyl-Komponente“ (typischerweise einer Carbonsäure, einem Carbonsäure-Chlorid, einem Carbonsäureester oder einer aktivierten Form einer Carbonsäure, beispielsweise einem symmetrischem oder gemischtem Anhydrid) und einer „Amin-Komponente“ (typischerweise einem Anilin, einem Anilin-Derivat, einem Amino-Heterocyclus und dergleichen) ein. Allgemeine und spezielle Verfahrensweisen für die Herstellung der vorliegenden Verbindungen sind in den nachfolgenden Beispielen angegeben.

[0053] Andere Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können hergestellt werden unter Verwendung von Standard-Verfahrensweisen, wie sie im nachfolgenden Schema 1 angegeben sind. In diesem Schema kann ein N-Phenylbenzamid (i, worin Y¹ und Y² für Substituenten stehen, einschließlich mehrerer Substituenten an den Aryl-Gruppen) mit Reagenzien wie beispielsweise dem Lawesson'schen Reagenz behandelt werden, wodurch Thioamide, ii, bereitgestellt werden. Eine Alkylierung von ii mit – beispielsweise – Methyljodid führt zur Herstellung von iii, das in Ziel-Strukturen iv, v und vi umgewandelt werden kann. So führt eine Behandlung von iii mit Natriumhydrid (oder einer anderen geeigneten Base) und einem Sulfamid zu einem Sulfamoylimino-Derivat, iv. In ähnlicher Weise führt eine Behandlung von iii mit Natriumhydrid oder einer anderen Base und anschließende Reaktion mit Cyanamid zu v. Eine Umwandlung von v zu vi kann mit HCl bewirkt werden.

[0054] Ein Fachmann mit technischem Sachverstand in diesem Bereich erkennt, dass andere Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung von Zwischenstufen wie beispielsweise iii hergestellt werden können. Beispielsweise führt eine Behandlung von iii mit einem primären oder sekundären Amin zu Amidin-Derivaten, die nützlich sind, wie beschrieben wurde, oder sie können weiter derivatisiert werden.

Schema 1



[0055] Verfahren zur Herstellung von Dimeren, Trimeren und höheren Homologen kleiner organischer Moleküle, wie beispielsweise derjenigen gemäß der vorliegenden Erfindung, sowie Verfahren zum Versehen eines polyfunktionellen Netzwerk-Moleküls mit funktionellen Gruppen („Funktionalisierung“) sind Fachleuten in diesem technischen Bereich wohlbekannt. Beispielsweise wird ein aromatisches Amin gemäß der Erfindung in das entsprechende Isothiocyanat durch Einwirkung von Thiophosgen umgewandelt. Das resultierende Isothiocyanat wird mit einem Amin gemäß der Erfindung gekoppelt, und dadurch wird entweder eine homo- oder eine hetero-dimere Spezies gebildet. Alternativ dazu wird das Isothiocyanat mit einem ein Amin enthaltenden Grundgerüst wie beispielsweise Polylysin gekoppelt, und dadurch wird ein Konjugat zwischen einem polyvalenten Netzwerk und einer Verbindung gemäß der Erfindung ausgebildet. Wenn es erwünscht ist, eine heterofunktionalisierte polyvalente Spezies herzustellen, wird das Polylysin mit dem ersten Isothiocyanat untermarkiert und anschließend mit einem oder mehreren davon verschiedenen Isothiocyanaten markiert. Alternativ dazu wird eine Mischung von Isothiocyanaten dem Grundgerüst zugesetzt. Eine Reinigung erfolgt beispielsweise durch Größen-Ausschluß-Chromatographie, Dialyse, Nanofiltration und dergleichen.

II. Tests für Modulatoren der KCNQ-Kanäle

[0056] KCNQ-Monomere sowie KCNQ-Allele und polymorphe Varianten sind Untereinheiten von Kalium-Kanälen. Die Aktivität eines Kalium-Kanals, der KCNQ-Untereinheiten umfasst, kann abgeschätzt werden unter Anwendung einer Vielzahl von in-vitro- und in-vivo-Assays(-Tests), z. B. Messen des Stroms, Messen des Membran-Potentials, Messen des Ionen-Flusses von z. B. Kalium oder Rubidium, Messung der Kalium-Konzentration, Messen von sekundären Messengern und von Transkriptions-Levels, beispielsweise unter Verwendung von Tests zur Messung des Wachstums von Kalium-abhängiger Hefe, und Verwenden von beispielsweise Spannungs-empfindlichen Farbstoffen, radioaktiven Tracern und „Patch-Clamp-Elektrophysiologie“.

[0057] Weiter können solche Tests (Assays) verwendet werden zum Testen von Inhibitoren und Aktivatoren

von Kanälen, die KCNQ umfassen. Solche Modulatoren eines Kalium-Kanals sind nützlich zum Behandeln verschiedener Störungen einschließlich Kalium-Kanal-Störungen, die einschließen, jedoch nicht beschränkt sind auf beispielsweise Störungen des zentralen und peripheren Nervensystems (z. B. Migräne, Ataxie, Parkinsonsche Krankheit, bipolare Störungen, Spastizität, Stimmungs-Störungen, Hirn-Tumore, psychotische Störungen, Myokymie, epileptische Anfälle, Epilepsie, Verlust des Hörens und Sehens, Alzheimerschen Krankheit, Alters-bezogener Gedächtnis-Verlust, Lern-Störungen und Motor-Neuron-Krankheiten, und sie können auch verwendet werden als neuroprotektive Mittel (z. B. zum Verhindern von Schlaganfällen und dergleichen).

[0058] Derartige Modulatoren sind auch nützlich zur Untersuchung der Kanal-Diversität, die durch KCNQ bewirkt wird, sowie für die Regulation/Modulation der Kalium-Kanal-Aktivität, die durch die KCNQ bereitgestellt wird.

[0059] Modulatoren der Kalium-Kanäle werden getestet unter Verwendung biologisch aktiver KCNQs, entweder rekombinanter oder natürlich vorkommender Art; oder durch Verwendung nativer Zellen, wie beispielsweise Zellen des Nervensystems, die den M-Strom exprimieren. KCNQ können isoliert, co-exprimiert oder exprimiert werden in einer Zelle oder können exprimiert werden in einer Membran, die von einer Zelle abgeleitet ist. In solchen Assays wird KCNQ2 exprimiert allein unter Bildung eines homomeren Kalium-Kanals oder wird co-exprimiert mit einer zweiten Untereinheit (z. B. einem anderen Familien-Mitglied der KCNQ-Familie, vorzugsweise KCNQ3) unter Bildung eines heteromeren Kalium-Kanals. Eine Modulation wird getestet unter Verwendung eines der oben angegebenen in-vitro- oder in-vivo-Tests. Proben oder Assays, die mit einem potentiellen Kalium-Kanal-Inhibitor oder -Aktivator behandelt werden, werden verglichen mit Kontroll-Proben ohne die Test-Verbindung, um das Ausmaß einer Modulation zu untersuchen. Kontroll-Proben (unbehandelt mit Aktivatoren oder Inhibitoren) wird ein relativer Kalium-Kanal-Aktivitäts-Wert von 100 zugeordnet. Eine Aktivierung von Kanälen, die KCNQ2 umfassen, wird dann erreicht, wenn der Kalium-Kanal-Aktivitäts-Wert relativ zu der Kontroll-Probe 110% höher ist, noch mehr bevorzugt 130% höher, noch mehr bevorzugt 170% höher. Verbindungen, die den Fluss von Ionen erhöhen, rufen eine nachweisbare Erhöhung der Ionen-Stromdichte durch Erhöhen der Wahrscheinlichkeit hervor, dass ein KCNQ2 umfassender Kanal offen ist, durch Erniedrigen der Wahrscheinlichkeit, dass ein solcher Kanal geschlossen ist oder durch Erhöhen der Leitfähigkeit durch den Kanal und Erhöhen der Zahl oder Expression von Kanälen.

[0060] Änderungen des Ionen-Flusses können abgeschätzt werden durch Bestimmen von Änderungen der Polarisierung (d. h. des elektrischen Potentials) der Zelle oder Membran, die den Kalium-Kanal exprimiert, der KCNQ2, KCNQ2/3 umfasst oder durch Exprimieren des M-Stroms. Ein bevorzugtes Mittel zum Bestimmen von Änderungen der Zell-Polarisierung ist durch Messen von Änderungen des Stroms oder der Spannung mit Spannungs-(Voltage-Clamp) und „Patch-Clamp“-Verfahren unter Verwendung des „Cell-Attached“-Modus, des „Inside-Out“-Modus, des „Outside-Out“-Modus, des „Perforated-Cell“-Modus, des „One or Two Electrode“-Modus oder des „Whole-Cell“-Modus (siehe z. B. Ackermann et al., *New Engl. J. Med.* 336: 1575–1595 (1997)). Gesamtzell-Ströme werden einfacherweise bestimmt unter Anwendung der Standard-Methode (siehe z. B. Hamil et al., *Pflugers Archiv* 391: 85 (1981)). Andere bekannte Tests (Assays) schließen ein: Radio-markierte Rubidium-Fluss-Assays und Fluoreszenz-Assays unter Verwendung von Spannungs-empfindlichen Farbstoffen (siehe z. B. Vestergaard-Bogind et al., *J. Membrane Biol.* 88: 67–75 (1988); Daniel et al., *J. Pharmacol. Meth.* 25: 185–193 (1991); Holevinsky et al., *J. Membrane Biology* 137: 59–70 (1994)). Assays für Verbindungen, die in der Lage sind, den Kalium-Fluss durch die Kanal-Proteine, die KCNQ2 oder Heteromultimere von KCNQ-Untereinheiten umfassen, zu inhibieren, können durchgeführt werden durch Anwendung der Verbindungen auf eine Bad-Lösung, die in Kontakt mit Zellen ist und Zellen umfasst, die einen Kanal gemäß der vorliegenden Erfindung aufweisen (siehe z. B. Blatz et al., *Nature* 323: 718–720 (1986); Park, *J. Physiol.* 481: 555–570 (1994)). Allgemein sind die zu testenden Verbindungen in einem Konzentrationsbereich von 1 pM bis 100 mM zugegen.

[0061] Die Wirkungen der Test-Verbindungen auf die Funktion der Kanäle kann gemessen werden durch Änderungen der elektrischen Ströme oder des Ionen-Flusses oder durch Messung der Konsequenzen von Änderungen der Ströme und des Ionen-Flusses. Änderungen des elektrischen Stroms oder des Ionen-Flusses werden gemessen entweder durch Erhöhungen oder Absenkungen des Flusses von Ionen wie beispielsweise Kalium- oder Rubidium-Ionen. Die Kationen können gemessen werden mit einer Vielzahl von Standard-Verfahren. Sie können gemessen werden direkt durch Messung von Konzentrations-Änderungen der Ionen oder indirekt durch Messungen des Membran-Potentials oder durch Radiomarkieren der Ionen. Konsequenzen der Test-Verbindungen auf den Ionen-Fluss können recht vielfältig sein. Dementsprechend kann irgendeine geeignete physiologische Veränderung verwendet werden, um den Einfluss einer Test-Verbindung auf die Kanäle gemäß der vorliegenden Erfindung abzuschätzen. Die Auswirkungen einer Test-Verbindung können gemessen werden mittels eines Toxin-Bindungs-Assays. Wenn die funktionellen Konsequenzen unter Verwendung

intakter Zellen oder Tiere bestimmt werden, kann man auch eine Vielzahl von Effekten wie beispielsweise die Transmitter-Freisetzung (z. B. Dopamin), die Hormon-Freisetzung (z. B. Insulin), Änderungen der Transkription im Hinblick auf sowohl bekannte als auch nicht-charakterisierte genetische Marker (z. B. Northern Blot), Änderungen des Zellvolumens (z. B. in roten Blut-Zellen), Immunantworten (z. B. T-Zell-Aktivierung), Änderungen des Zellmetabolismus wie beispielsweise des Zell-Wachstums oder pH-Wert-Änderungen und Änderungen bei intrazellulären Sekundär-Messengern wie beispielsweise Ca^{2+} oder cyclischen Nukleotiden messen.

[0062] Vorzugsweise hat das KCNQ2, das ein Teil des Kalium-Kanals ist, der in dem Test verwendet wird, die Sequenz, die offenbart wurde in der Druckschrift PCT/US 98/13,276, oder eine konservativ modifizierte Variante davon. Alternativ dazu ist die KCNQ2 des Assays abgeleitet von einem Eukaryonten.

[0063] KCNQ2-Orthologe übertragen allgemein im Wesentlichen ähnliche Eigenschaften auf einen Kanal, der KCNQ2 umfasst, wie oben beschrieben wurde. In einer bevorzugten Ausführungsform wird die Zelle, die in Kontakt mit einer Verbindung gebracht wird, von der angenommen wird, dass sie ein KCNQ2-Homolog ist, darauf getestet, ob sie den Ionen-Fluss in Eukaryonten-Zellen erhöht oder senkt, z. B. einer Oocyte von *Xenopus* (z. B. *Xenopus laevis*) oder eine Säuger-Zelle wie beispielsweise eine CHO-Zelle oder eine HeLa-Zelle. Kanäle, die von Verbindungen in einer Art beeinflusst werden, die ähnlich derjenigen für KCNQ2 ist, werden als Homologe oder Orthologe von KCNQ2 angesehen.

III. Pharmazeutische Zubereitungen von Kalium-Kanal-Öffnern

[0064] In einem weiteren Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zubereitungen bereit, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und eine Verbindung gemäß der obigen Formel (II) umfassen.

Formulierung der Verbindungen (Zubereitungen)

[0065] Die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können in einer großen Vielzahl von oralen, parenteralen und topischen Dosis-Formen hergestellt und verabreicht werden. Damit können die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung verabreicht werden durch Injektion, d. h. intravenös, intramuskulär, intrakutan, subkutan, intraduodenal oder intraperitoneal. Auch können die Verbindungen, die in der vorliegenden Beschreibung beschrieben sind, verabreicht werden durch Inhalation, beispielsweise intranasal. Weiter können die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung transdermal verabreicht werden. Dementsprechend stellt die vorliegende Erfindung auch pharmazeutische Zubereitungen bereit, die einen pharmazeutisch annehmbaren Träger oder ein pharmazeutisch annehmbares Vehikel und entweder eine Verbindung von Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz einer Verbindung von Formel (I) umfassen.

[0066] Zur Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen von den Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung können pharmazeutisch annehmbare Träger entweder fest oder flüssig sein. Zubereitungen in fester Form schließen Pulver, Tabletten, Pillen, Kapseln, Cachets (Kapseln), Zäpfchen und dispergierbare Körnchen ein. Ein fester Träger kann eine oder mehrere Substanzen sein, die auch als Streckmittel, Aromastoff, Bindemittel, Konservierungsmittel, Tabletten-desintegrierendes Mittel oder einkapselndes Material dienen kann/können.

[0067] In Pulvern ist der Träger ein feinteiliger Feststoff, der in einer Mischung mit der feinteiligen aktiven Komponente vorliegt. In Tabletten wird die aktive Komponente mit dem Träger, der die notwendigen Bindungs-Eigenschaften hat, in geeigneten Mengenanteilen gemischt, und die Mischung wird in die gewünschte Form und Größe kompaktiert.

[0068] Die Pulver und Tabletten enthalten vorzugsweise von 5% oder 10% bis 70% der aktiven Verbindung. Geeignete Träger sind Magnesiumcarbonat, Magnesiumstearat, Talkum, Zucker, Lactose, Pektin, Dextrin, Stärke, Gelatine, Tragacanth, Methylzellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, ein bei niedriger Temperatur schmelzendes Wachs, Kakaobutter und dergleichen. Der Begriff „Zubereitung“ soll der Intention nach die Formulierung der aktiven Verbindung mit einkapselndem Material als Träger einschließen, der eine Kapsel bereitstellt, in der die aktive Komponente mit oder ohne andere Träger von einem Träger umgeben ist, der damit in Assoziation mit dieser vorliegt. In ähnlicher Weise sind Cachets (Kapseln) und Pastillen eingeschlossen. Tabletten, Pulver, Kapseln, Pillen, Cachets (Kapseln) und Pastillen können als feste Dosierungsformen verwendet werden, die für eine orale Verabreichung geeignet sind.

[0069] Zur Herstellung von Zäpfchen wird ein bei niedriger Temperatur schmelzendes Wachs wie beispielsweise eine Mischung aus Fettsäureglyceriden oder Kakaobutter, zuerst geschmolzen, und die aktive Kompo-

nente wird darin homogen dispergiert, wie beispielsweise durch Rühren. Die geschmolzene homogene Mischung wird dann in passende große Formen gegossen, man lässt sie abkühlen und dadurch sich verfestigen.

[0070] Zubereitungen in flüssiger Form schließen Lösungen, Suspensionen und Emulsionen ein, beispielsweise Wasser- oder Wasser-Propylenglycol-Lösungen. Für eine parenterale Injektion können flüssige Zubereitungen in Lösung in wässriger Polyethylenglycol-Lösung formuliert werden.

[0071] Wässrige Lösungen, die geeignet für eine orale Verwendung sind, können hergestellt werden durch Lösen der aktiven Komponente in Wasser und Zusetzen geeigneter Färbemittel, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren und Verdickungsmittel, soweit erwünscht. Wässrige Suspensionen, die geeignet für eine orale Verwendung sind, können hergestellt werden durch Dispergieren der feinteiligen aktiven Komponente in Wasser mit viskosem Material wie beispielsweise natürlichen oder synthetischen Gummen, Harzen, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und anderen wohlbekanntem suspendierenden Mitteln.

[0072] Auch eingeschlossen sind Zubereitungen in fester Form, von denen beabsichtigt ist, dass sie kurz vor Gebrauch in Zubereitungen in flüssiger Form für eine orale Verabreichung umgewandelt werden. Solche flüssigen Formen können Lösungen, Suspensionen und Emulsionen einschließen. Diese Zubereitungen können zusätzlich zu der aktiven Komponente Färbemittel, Geschmacksstoffe, Stabilisatoren, Puffer, künstliche und natürlich Süßungsmittel, dispergierende Mittel, Verdicker, solubilisierende Mittel und dergleichen enthalten.

[0073] Die pharmazeutische Zubereitung liegt vorzugsweise in Einheits-Dosierungs-Form vor. In einer derartigen Form wird die Zubereitung in Einheits-Dosierungen unterteilt, die passende Mengen der aktiven Komponente enthalten. Die Einheits-Dosierungs-Form kann eine abgepackte Zubereitung sein, wobei die Packung diskrete Mengen an Zubereitung enthält, wie beispielsweise abgepackte Tabletten, Kapseln und Pulver in Gläschen oder Ampullen. Auch kann die Einheits-Dosierungs-Form eine Kapsel, Tablette, ein Cachet (Kapsel) oder eine Pastille selbst sein, oder sie kann die passende Zahl irgendeiner dieser Formen in abgepackter Form sein.

[0074] Die Menge an aktiver Komponente in einer Einheits-Dosis-Zubereitung kann schwanken oder eingestellt werden auf einen Wert von 0,1 mg bis 10.000 mg, noch typischer von 1,0 mg bis 1.000 mg, am meisten typisch zwischen 10 mg und 500 mg, entsprechend der speziellen Anwendung und der Potenz der aktiven Komponente. Die Zubereitung kann – sofern dies erwünscht ist – auch andere kompatible therapeutische Mittel enthalten.

IV. Verfahren zum Erhöhen des Ionen-Flusses in Spannungs-abhängigen Kalium-Kanälen

[0075] In einem noch anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung Verfahren zur Erhöhung des Ionen-Flusses durch Spannungs-abhängigen Kalium-Kanälen in einer Zelle bereit, die ein In-Kontakt-Bringen einer Zelle, die Ziel-Ionen-Kanäle enthält mit einer oben genannten Verbindung von Formel (II) umfassen.

[0076] Die in diesem Aspekt der Erfindung bereitgestellten Verfahren sind nützlich für die Diagnose von Zuständen, die behandelt werden können durch ein Modulieren des Ionen-Flusses durch Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle oder zur Bestimmung, ob ein Patient auf therapeutische Mittel reagiert, die unter Öffnen von Kalium-Kanälen wirken. Insbesondere kann eine Zell-Probe eines Patienten erhalten werden und in Kontakt gebracht werden mit einer Verbindung von Formel (II), und der Ionen-Fluss kann relativ zum Ionen-Fluss einer Zelle in Abwesenheit einer Verbindung von Formel (II) gemessen werden. Eine Erhöhung des Ionen-Flusses gibt typischerweise an, dass der Patient auf einen therapeutischen Behandlungsplan mit Ionen-Kanal-Öffnern reagieren wird.

V. Verfahren zum Behandeln von Zuständen, die durch Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle vermittelt werden

[0077] In noch einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung ein Verfahren für die Behandlung von Krankheiten oder Zuständen bereit, die wenigstens zum Teil durch Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle vermittelt werden. Bei diesem Verfahren wird einem Patienten, der unter einem derartigen Zustand oder einer entsprechenden Krankheit leidet, eine wirksame Menge einer Verbindung von Formel (II) verabreicht.

[0078] Die Verbindungen, die mit der vorliegenden Erfindung bereitgestellt werden, sind nützlich als Kalium-Kanal-Öffner und finden therapeutischen Gebrauch über eine Modulation von Spannungs-abhängigen Kalium-Kanälen bei der Behandlung von Krankheiten oder Zuständen. Die Kalium-Kanäle, die typischerweise ge-

öffnet werden, werden in der vorliegenden Beschreibung beschrieben als Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle wie beispielsweise KCNQ-Kalium-Kanäle. Wie oben angegeben, können diese Kanäle Homomultimere und Heteromultimere von KCNQ2, KCNQ3 und KCNQ4 einschließen. Ein Heteromultimer von zwei Proteinen, z. B. KCNQ2 und KCNQ3, wird beispielsweise bezeichnet als KCNQ2/3.

[0079] Die Zustände, die mit den Verbindungen und Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung behandelt werden können, können einschließen, sind jedoch nicht beschränkt auf Störungen des zentralen oder peripheren Nervensystems (z. B. Migräne, Ataxie, Parkinson'sche Krankheit, bipolare Störungen, Spastizität, Stimmungs-Störungen, Hirntumore, psychotische Störungen, Myokymie, epileptische Anfälle, Epilepsie, Verlust der Hör- und Seh-Fähigkeit, Alzheimer'sche Krankheit, Alters-bezogener Gedächtnis-Verlust, Lern-Störungen und Motor-Neuron Krankheiten und als neuroprotektive Mittel (z. B. zum Verhindern von Schlaganfällen und dergleichen).

[0080] Bei einer therapeutischen Verwendung zur Behandlung von Epilepsie oder anderen neurologischen Zuständen werden die Verbindungen, die in den pharmazeutischen Verfahren gemäß der Erfindung verwendet werden, verabreicht in einer Anfangs-Dosis von etwa 0,001 mg/kg bis zu etwa 1.000 mg/kg täglich. Ein Bereich einer täglichen Dosis von etwa 0,1 mg/kg bis etwa 100 mg/kg ist noch typischer. Die Dosierungen können jedoch in Abhängigkeit von den Erfordernissen bei einem Patienten, der Schwere des zu behandelnden Zustands und der verwendeten Verbindung schwanken. Eine Bestimmung der passenden Dosierung für eine spezielle Situation liegt innerhalb der Kenntnisse des praktischen Fachmanns. Allgemein wird eine Behandlung mit kleineren Dosierungen injiziert, die niedriger sind als die Optimal-Dosis der Verbindung. Danach wird die Dosierung in kleinen Schritten erhöht, bis die optimale Wirkung unter den Umständen erreicht wird. Der Einfachheit halber kann die Gesamt-Dosis pro Tag unterteilt und in Mengen-Anteilen während des Tages verteilt werden, sofern dies erwünscht ist.

[0081] Die Materialien, Verfahrensweisen und Vorrichtungen gemäß der vorliegenden Erfindung werden weiter durch die Beispiele, die folgen, veranschaulicht. Diese Beispiele werden zum Veranschaulichen angegeben, beschränken jedoch die beanspruchte Erfindung nicht.

Beispiele

[0082] Beispiel 1 gibt beispielhafte Verfahrensweisen zur Herstellung von 2-substituierten 5-Aminopyridinen zur Verwendung bei der Herstellung der Verbindungen gemäß der Erfindung an. Die beispielhaften Verfahren schließen die Reduktion von Nitropyridinen, die Umlagerung von Nikotinsäuren und die Verdrängungs-Reaktionen von 2-Halogenpyridinen ein.

[0083] Beispiele 2 und 3 beschreiben repräsentative Verfahrensweisen zur Herstellung der Benzanilide gemäß der Erfindung. Beispiel 2 liefert ein Verfahren zur Herstellung eines Benzanilids aus einem Säure-Chlorid. Beispiel 3 stellt ein Verfahren zur Herstellung eines Benzanilids aus einer Carbonsäure unter Erzeugung des Säurechlorids in situ bereit.

[0084] Die Beispiele 4, 5, 6 und 7 beschreiben Verfahrensweisen zum näheren Ausführen des Benzanilid-Kerns. Beispiel 4 stellt ein Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-substituierten Benzaniliden über eine nucleophile Verdrängung bereit. Beispiel 5 stellt ein Verfahren zum Reduzieren einer aromatischen Nitro-Gruppe zu dem entsprechenden Amin bereit. Beispiel 6 stellt ein Verfahren zur Herstellung von Hydroxylamino-Verbindungen bereit. Beispiel 7 stellt ein Verfahren zur Herstellung von Sulfonamiden bereit.

[0085] Die Beispiele 8 und 9 beschreiben die Charakterisierung einer Anzahl von repräsentativen Verbindungen gemäß der Erfindung. Beispiel 8 beschreibt die Ergebnisse der physikalischen Charakterisierung der Verbindungen. Beispiel 9 beschreibt die Bewertung der Aktivität gegenüber KCNQ2 der gewählten Verbindungen gemäß der Erfindung.

Allgemeines

[0086] In den nachfolgenden Beispielen sind – solange nichts anderes angegeben ist – Temperaturen in Grad Celsius (°C) angegeben; Verfahrensschritte wurden durchgeführt bei Raum- oder Umgebungstemperatur (typischerweise ein Bereich von etwa 18 bis 25°C), eine Verdampfung von Lösungsmittel wurde durchgeführt unter Verwendung eines Rotationsverdampfers unter reduziertem Druck (typischerweise 4,5 bis 30 mmHg) mit einer Bad-Temperatur von bis zu 60°C; der Ablauf der Reaktionen wurde typischerweise nachverfolgt mittels TLC (Dünnschichtchromatographie), und Reaktionszeiten sind nur zu Zwecken der Veranschaulichung ange-

geben. Schmelzpunkte sind unkorrigiert; Produkte zeigten zufriedenstellende $^1\text{H-NMR}$ - und/oder mikroanalytische Daten; Ausbeuten sind nur zu Zwecken der Veranschaulichung angegeben; und die folgenden herkömmlichen Abkürzungen werden ebenfalls verwendet: mp (melting point; Schmelzpunkt), l (Liter), ml (Milliliter), mMol (Millimol), g (Gramm), mg (Milligramm), min (Minuten) und h (Stunden).

Allgemeine experimentelle Angaben

[0087] Solange nichts anderes speziell angegeben ist, waren alle Lösungsmittel (Reinheit für HPLC geeignet) und Reagenzien von den Zulieferern erworben und wurden ohne weitere Reinigung verwendet. Die Reaktionen wurden durchgeführt unter einem Argon-Kissen, solange nichts anderes angegeben ist. Eine analytische Dünnschicht-Chromatographie (TLC) wurde durchgeführt auf Whatman Inc. 60 Silicagel-Platten (Dicke: 0,25 mm). Die Verbindungen wurden unter einer UV-Lampe (254 nm) visualisiert, oder dies geschah alternativ durch Entwickeln mit KMnO_4/KOH , Ninhydrin oder Hanessian's Lösung. Eine Flash-Chromatographie wurde durchgeführt unter Verwendung von Silicagel von der Firma Selcetro Scientific (Teilchengröße: 32 bis 63). $^1\text{H-NMR}$ -, $^{19}\text{F-NMR}$ - und $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren wurden aufgenommen auf einer Anlage Varian 300 bei 300 MHz, 282 MHz und 75,7 MHz. Schmelzpunkte wurden aufgezeichnet auf einer Vorrichtung mit der Bezeichnung Elektrothermal IA9100 und waren unkorrigiert.

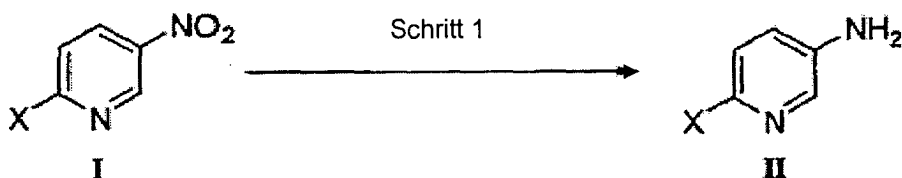
Beispiel 1

Herstellung von 2-substituierten 5-Aminopyridinen

1.1 Reduktion von Nitropyridinen

[0088] Es wird Bezug genommen auf Schema 2; die gewünschten Aminopyridine (II) wurden hergestellt durch Reduzieren der entsprechenden Nitropyridine (I). Ein Fachmann mit Sachverstand in diesem technischen Bereich erkennt, dass es verschiedene Methoden gibt, um Schritt 1 durchzuführen. Zinnchlorid in DMF, Hydrierung unter Verwendung von katalytisch aktivem Palladium und Natriumborhydrid in Gegenwart von katalytisch aktivem Nickelchlorid sind bekannte Verfahren.

Schema 2



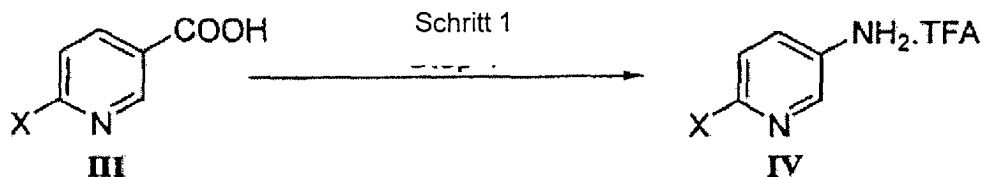
1.1a Synthese von 5-Amino-2-brompyridin

[0089] Zinn(II)-chlorid-hydrat (0,78 g, 3,5 mMol) wurde einer gerührten Lösung von 5-Nitro-2-brompyridin (0,24 g, 1,2 mMol) in DMF (5 ml) bei Raumtemperatur zugesetzt. Nach 2 h wurde 6 N NaOH (2 ml) zugesetzt, und die Suspension wurde kräftig 10 min lang gerührt. Die organischen Stoffe wurden mit Diethylether (2×10 ml) extrahiert, mit Kochsalz-Lösung gewaschen (2×10 ml) und getrocknet (Na_2SO_4). Die filtrierte Lösung wurde dann unter reduziertem Druck einkonzentriert und ergab das gewünschte Produkt in Form eines gelben Öls (0,178 g; 86%), das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

1.2 Umlagerung von Nikotinsäuren

[0090] Eine Umlagerung der entsprechenden Nikotinsäuren (III) (Schema 3) unter Anwendung einer modifizierten Schmidt-Reaktion und eine anschließende Entfernung von Schutzgruppen der Anilin-Gruppe erzeugte die gewünschten Aminopyridine (IV) als entsprechende TFA-Salze.

Schema 3



1.2a Synthese von 5-Amino-2-methylpyridin (TFA-Salz)

[0091] Eine Lösung von Diphenylphosphorylacid (430 μ l; 2 mMol), Triethylamin (278 μ l; 2 mMol) und 6-Methylnicotinsäure (274 mg; 2 mMol) in t-Butanol (30 ml) wurde unter Rückfluss 4 h lang erhitzt. Die Lösung wurde auf RT abgekühlt und in Wasser gegossen (50 ml). Die organischen Komponenten wurden mit Ether (3 \times 20 ml) extrahiert, mit Kochsalz-Lösung (2 \times 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Eine Säulenchromatographie (1:1 gleich Hexan/Ethylacetat) des boc-geschützten Aminopyridins ergab die Zwischenstufe in Form eines weißen Feststoffs (156 mg; 38%).

[0092] Das gewünschte TFA-Salz von 5-Amino-2-methylpyridin wurde in situ erzeugt durch Rühren in einer 20%igen TFA/DCM-Lösung (2 ml) für 4 h. Die Lösung wurde unter verringertem Druck einkonzentriert und ergab so einen Halb-Feststoff, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

1.2b Synthese von 5-Amino-2-(trifluormethyl-)pyridin (TFA-Salz)

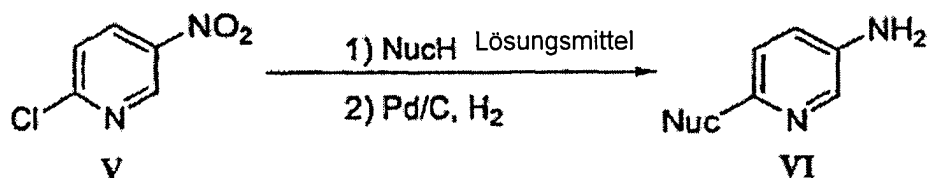
[0093] Eine Lösung von Diphenylphosphorylazid (644 μ l; 3 mMol), Triethylamin (417 μ l; 3 mMol) und 6-(Trifluormethyl-)nicotinsäure (573 mg; 3 mMol) in t-Butanol (50 ml) wurde auf Rückflusstemperatur 4 h lang erhitzt. Danach wurde die Mischung abgekühlt auf RT und in Wasser gegossen (50 ml). Die organischen Komponenten wurden mit Ether (3 \times 20 ml) extrahiert, mit Kochsalz-Lösung gewaschen (2 \times 10 ml) und getrocknet (Na_2SO_4). Eine Säulenchromatographie (1:1 gleich Hexan/Ethylacetat) des boc-geschützten Anilins ergab die Zwischenstufe in Form eines weißen Feststoffs (389 mg; 50%).

[0094] Das gewünschten TFA-Salz von 5-Amino-2-methylpyridin wurde in situ erzeugt durch Rühren in einer 20%igen TFA/DCM-Lösung (2 ml) für die Zeit von 4 h. Die Lösung wurde unter verringertem Druck einkonzentriert und ergab so einen Halb-Feststoff, der ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

1.3 Verdrängung von 2-Halogenpyridinen

[0095] Einige Aminopyridine, die nicht einfach über die Verfahren zugänglich sind, die in den Schemata 1 oder 2 aufgezeichnet sind, können synthetisiert werden über eine nukleophile Verdrängung von 2-Chlorpyridinen, wie dies in Schema 4 abgebildet ist.

Schema 4



1.3a Synthese von 5-Amino-2-fluorpyridin

[0096] Eine Mischung von 5-Nitro-2-chlorpyridin (2,0 g; 12,6 mMol) und wasserfreiem Kaliumfluorid (2,2 g; 38 mMol) in einer Kombination aus Sulfolan (6 ml) und Benzol (4 ml) wurde bei RT für die Zeit von 20 min gerührt. Das Benzol wurde dann durch Destillation entfernt. Die resultierende Mischung wurde für die Zeit von 12 h auf 150°C erhitzt. Die Mischung wurde auf RT abgekühlt, worauf Wasser (60 ml) zugesetzt wurde. Das gewünschte Produkt wurde aus der Lösung über Dampf-Destillation abgetrennt. Eine Extraktion des Destillats mit Diethylether (2 \times 10 ml) und anschließendes Trocknen (Na_2SO_4) und Aufkonzentrieren ergab 5-Nitro-2-fluorpyridin als wasserweißes Öl (1,3 g; 73%).

[0097] 10% Palladium auf Aktivkohle (20 mg; cat) wurde einer gerührten Lösung von 5-Nitro-2-fluorpyridin

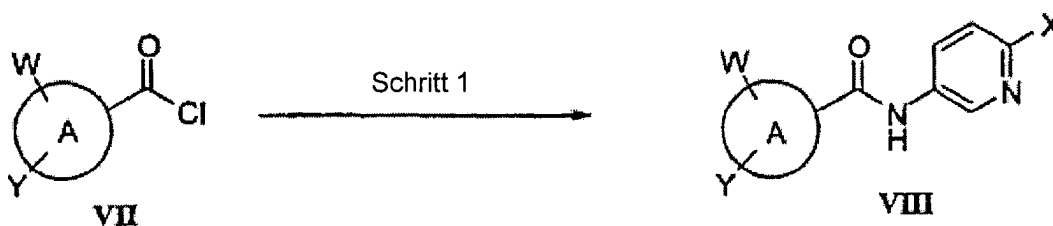
(100 mg; 0,7 mMol) in Dichlormethan (3 ml) bei RT zugesetzt. Eine Atmosphäre Wasserstoff-Gas wurde dann auf die Lösung aufgebracht, und die Mischung wurde bei RT für die Zeit von 1 h gerührt. Die Mischung wurde dann durch einen kurzen „Stopfen“ aus Celite gegeben, und die resultierende Lösung, die das gewünschte 5-Amino-2-fluorpyridin enthielt, wurde ohne weitere Reinigung verwendet.

Beispiel 2

Herstellung von 5-Benzaniliden aus Säurechloriden

[0098] Benzanilide (z. B. VIII) wurden hergestellt durch Umsetzen von Säurechloriden (z. B. VII) mit Aminopyridinen (z. B. II, IV und VI), und zwar so, wie dies in Schema 5 gezeigt ist. Die Reaktion wurde typischerweise durchgeführt in Gegenwart eines tertiärenamins als Base wie beispielsweise Triethylamin in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan oder Tetrahydrofuran und bei Raumtemperatur.

Schema 5



A = Aryl oder Heteroaryl

2.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 5

[0099] Eine Lösung eines Säurechlorids (VII) (1 mMol) in einem trockenen Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, THF, DCM) (3 ml) wurde tropfenweise einer gerührten Lösung eines Aminopyridins (II oder VI) (1 mMol) und N,N-Diisopropylethylamin (1,2 mMol) in einem trockenen Lösungsmittel (z. B. Acetonitril, THF, DCM) (5 ml) bei RT zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde für eine weitere Stunde gerührt. Wenn eine TLC-Analyse das Vorhandensein von Ausgangs-Anilin angab, wurde die Lösung für eine weitere Stunde auf 55°C erwärmt. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (10 ml) zugesetzt, und die Lösung wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und das Roh-Material wurde durch Säulenchromatographie (Hexane/Ethylacetat) oder durch Kristallisation (Hexan/Dichlormethan) gereinigt. Die Produkte waren typischerweise weiße Feststoffe (50 bis 98%).

[0100] Verbindungen, die mittels dieser Verfahrensweise hergestellt wurden, schließen die Verbindungen 1 bis 15, 25, 27, 29 und 42 ein.

2.1a Herstellung von N-[2-Chlor-5-pyridyl]-3-(trifluormethyl-)benzamid (3)

[0101] Einer gerührten Lösung von 5-Amino-2-chlorpyridin (129 mg; 1 mMol) und N,N-Diisopropylethylamin (209 µl, 1,2 mMol) in trockenem Acetonitril (5 ml) wurde 3-(Trifluormethyl-)benzoylchlorid (151 µl; 1 mMol) zugesetzt. Die resultierende Lösung wurde für die Zeit von 3 h auf 55 °C erhitzt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Ethylacetat (10 ml) zugesetzt, und die Lösung wurde mit Wasser (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und das Roh-Material wurde durch Säulenchromatographie gereinigt (4:1; Hexan/Ethylacetat) und ergab so das gewünschte Produkt in Form eines weißen Feststoffs (284 mg; 94%).

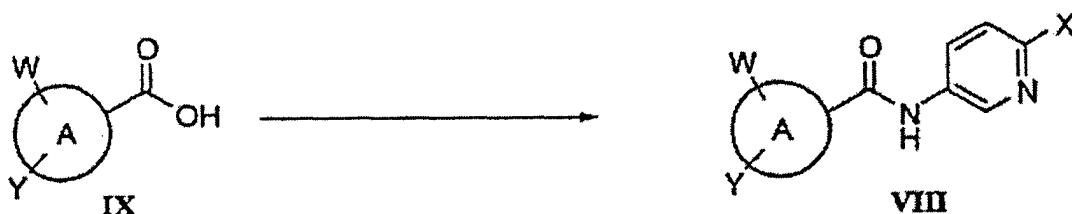
Beispiel 3

Herstellung von Benzaniliden aus Säuren

[0102] Benzanilide (VIII) können auch hergestellt werden aus Säuren (IX) durch anfängliches Umwandeln der Säuren in ihre Säurechloride (VII). Säuren (IX) wurden mit Oxalylchlorid in Gegenwart von katalytisch aktivem N,N-Dimethylformamid in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan oder Tetrahydrofuran vorzugsweise bei 0°C behandelt. Das in situ erzeugte Säurechlorid wurde dann mit Aminopyridinen (II, IV oder VI) in Gegenwart eines tertiärenamins als Base wie beispielsweise Triethylamin in einem organischen Lösungsmittel wie beispielsweise Dichlormethan oder Tetrahydrofuran umgesetzt. Die Reaktionen wur-

den typischerweise bei RT durchgeführt.

Schema 6



3.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 6

[0103] Oxalylchlorid (1,05 mMol) wurde tropfenweise einer gerührten Suspension von Säure (IX) (1 mMol) und DMF (0,1 mMol) in trockenem DCM (5 ml) bei 0 °C zugesetzt. Sobald die Zugabe abgeschlossen war, ließ man die Reaktionsmischung sich auf RT erwärmen und rührte für weitere 45 min, worauf die Reaktion eine klare Lösung war. Diese Lösung wurde tropfenweise einer gerührten Lösung von Aminopyridin (II oder VI) (0,95 mMol) und N,N-Diisopropylethylamin (2,2 mMol) in DCM (5 ml) bei RT zugesetzt. Nach 30 min wurden die organischen Komponenten mit wässriger 1 N NaOH (10 ml), Kochsalz-Lösung (10 ml) gewaschen und getrocknet (Na_2SO_4). Die filtrierte Lösung wurde unter verringertem Druck aufkonzentriert, und das Roh-Produkt wurde durch Säulenchromatographie (Hexane/Ethylacetat) oder durch Kristallisation (Hexan/Dichlormethan) gereinigt.

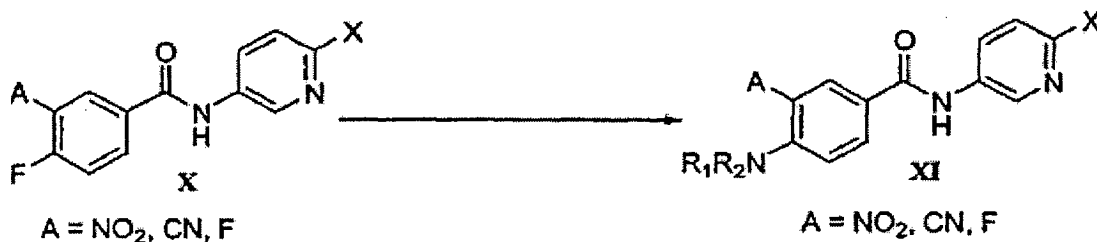
[0104] Die auf diesem Weg hergestellten Verbindungen schließen die Verbindungen 16 bis 24, 26, 28 und 37 ein.

Beispiel 4

Herstellung von 4-Amino-substituierten Benzamiden über nucleophile Verdrängung

[0105] Arylfluoride (X) (Schema 7), die stark Elektronen-abziehende Gruppen entweder in der Ortho-Position oder in der Para-Position aufweisen, wurden einer Verdrängung mit primären oder sekundären Aminen unter erhöhten Temperaturen in einem polaren organischen Lösungsmittel wie beispielsweise DMSO oder NMP unter Erhalt von Verbindungen der Formel (XI) unterworfen.

Schema 7



4.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 7

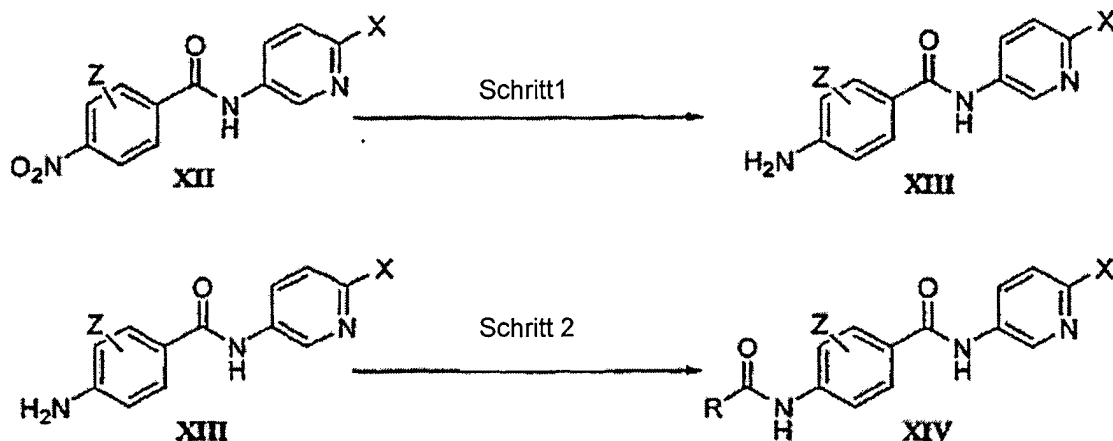
[0106] Eine Lösung von Amin (1,1 mMol) und (X) (1 mMol) entweder in trockenem NMP oder in DMSO (3 ml) wurde für 12 h auf 120°C erhitzt. Nach einem Abkühlen RT wurden Wasser (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) zugesetzt. Nach intensivem Rühren für einige Minuten wurde die organische Schicht entfernt und getrocknet (Na_2SO_4). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexane/Ethylacetat oder Aceton/Chloroform) gereinigt. Die Produkte (XI) wurden in Form weißer Feststoffe erhalten (30 bis 50%). Verbindungen, die über diese Verfahrensweise hergestellt wurden, schließen die Verbindungen 30 bis 34 ein.

Beispiel 5

Reduktion von aromatischer Nitro-Verbindung zu Amin

[0107] Schema 8 beschreibt einen allgemeinen Syntheseweg zu Verbindungen der Formeln (XIII) und (XIV)

Schema 8



5.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 8

[0108] Verbindungen von Struktur (XII) wurden hergestellt unter Anwendung entweder der allgemeinen Verfahrensweise B oder der allgemeinen Verfahrensweise C. Zinn(II)-chlorid-hydrat (22 mMol) wurde einer gerührten Lösung von (XII) in DMF (20 ml) bei RT zugesetzt. Nach 14 h wurde 6 N NaOH (6 ml) zugesetzt, und die Suspension wurde kräftig 10 min lang gerührt. Die organischen Stoffe wurden mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert, mit Kochsalz-Lösung gewaschen (2 × 10 ml) und getrocknet (Na₂SO₄). Die filtrierten Lösungen wurden unter verringertem Druck einkonzentriert, und die Roh-Produkte wurden durch Säulenchromatographie (Hexane/Ethylacetat; 1:2) gereinigt und ergaben so die gewünschten Zwischenstufen (XIII) in Form weißer Feststoffe (60 bis 90%).

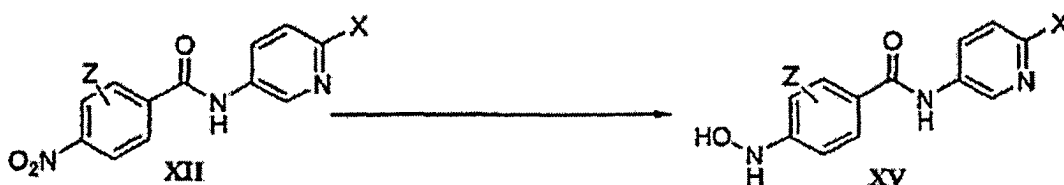
[0109] Die Zwischenstufen (XIII) (0,2 mMol) wurden entweder mit Säurechloriden (VI) oder Säuren (0,2 mMol) unter Anwendung der Verfahrensweisen gekoppelt, die in den allgemeinen Verfahrensweisen A und B beschrieben sind. Die gewünschten Produkte (XIV) wurden als gelb-braune Feststoffe erhalten (20 bis 60%). Verbindungen, die über diese Verfahrensweise hergestellt wurden, schließen Verbindung 35 ein.

Beispiel 6

Herstellung von 4-Hydroxyamino-Verbindungen (XV)

[0110] Hydroxyamine (XV) wurden hergestellt gemäß der Synthese-Route, die in Schema 9 angegeben ist.

Schema 9



6.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 9

[0111] Zinn(II)-chlorid-hydrat (3 mMol) wurde einer gerührten Lösung eines Nitrobenzamids (XII) (1 mMol) in DMF (5 ml) bei RT zugesetzt. Nach 3 h wurde 6 N NaOH (6 ml) zugesetzt, und die Suspension wurde kräftig für die Zeit von 10 min gerührt. Die organischen Komponenten wurden mit Ethylacetat (2 × 20 ml) extrahiert, mit Kochsalz-Lösung (2 × 10 ml) gewaschen und getrocknet (Na₂SO₄). Die filtrierte Lösung wurde dann unter verringertem Druck aufkonzentriert und ergab das Roh-Produkt. Eine Reinigung durch Säulenchromatogra-

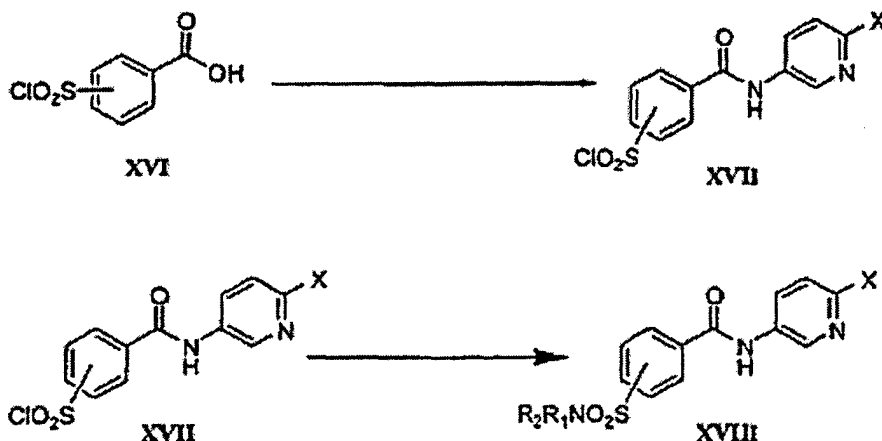
phie (Ethylacetat) ergab die gewünschten Produkte (XV) als beige-farbene Feststoffe (50 bis 70%).

Beispiel 7

Herstellung von Sulfonamiden

[0112] Sulfonamide (z. B. XVIII) wurden hergestellt unter Anwendung der chemischen Verfahrensweisen, die in Schema 10 angegeben sind. Zwischenstufen (XVII) wurden erzeugt durch Koppeln eines Aminopyridins (II oder IV) mit einer aktivierten Form von (XVI). Ein anschließendes Koppeln der Sulfonyl-Gruppe mit einem Amin erzeugte die gewünschten Sulfonamide (XVIII).

Schema 10



7.1 Allgemeine experimentelle Angaben für Schema 10

[0113] Oxalylchlorid (175 μ l; 2 mMol) wurde tropfenweise einer gerührten Lösung von (XVI) (440 mg; 2 mMol) und DMF (20 μ l; cat) in THF (8 ml) bei 0°C zugesetzt. Nachdem die Zugabe abgeschlossen war, ließ man sich die Reaktionsmischung auf RT erwärmen. Nach 30 min wurde die Reaktionsmischung zurück nach 0°C gekühlt, worauf eine Lösung von (II oder IV) (1,9 mMol) und N,N-Diisopropylethylamin (700 μ l; 4 mMol) in THF (2,3 ml) zugesetzt wurde. Nach Rühren für 30 min bei RT wurde diese Lösung von (XVII) (0,18 M) direkt ohne weitere Manipulation verwendet.

[0114] Eine Lösung von (XVII) (5,5 ml; 1 mMol) in THF wurde einer gerührten Lösung einesamins (1 mMol) und von N,N-Diisopropylethylamin (3 mMol) in THF (2 ml) bei RT zugesetzt. Nach 1 h wurden Wasser (10 ml) und Ethylacetat (10 ml) zugesetzt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser (5 ml), wässriger 1 N NaOH (5 ml), wässriger 1 N HCl (5 ml) gewaschen und danach getrocknet (Na₂SO₄). Das Lösungsmittel wurde unter verringertem Druck entfernt, und der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie (Hexane/Ethylacetat; 1:2) gereinigt. Die Produkte wurden erhalten als weiße Feststoffe (60 bis 80%). Verbindungen, die über diese Verfahrensweise hergestellt wurden, schließen Verbindungen 36 und 40 ein.

Beispiel 8

[0115] Die Verbindungen gemäß der Erfindung wurden unter Anwendung einer Kombination von Schmelzpunkt, ¹H-NMR und Massenspektrometrie charakterisiert. Die Ergebnisse der Charakterisierung werden nachfolgend angegeben. Die Strukturen für die Verbindungen, die nachfolgend angegeben sind, sind in [Fig. 1](#) aufgezeigt.

3,4-Dichlor-N-pyridin-3-yl-benzamid (1): mp 165–166°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,58 (1H, brs), 8,87 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 4,7, 1,4 Hz), 8,19 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,16–8,12 (1H, m), 7,91 (1H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,8 (1H, d, J = 8,5 Hz) und 7,38 (1H, dd, J = 8,4, 4,7 Hz); MS (ESI) m/z: 266,9 [M+H]⁺.

3,4-Dichlor-N-(6-chlor-pyridin-3-yl)-benzamid (2): mp 188–189°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 9,4, 2,0 Hz), 7,90 (1H, brs), 7,96 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz) und 8,48 (1H, d, J = 2,8 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 124,7, 128,6, 130,2, 131,4, 131,9, 134,8, 135,4, 142,0, 144,9 und 164,0; MS (ESI) m/z: 301,1 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-trifluormethyl-benzamid (3): mp 139–140°C; ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,82 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,06 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, brs), 8,25 (1H, dd, J = 8,7, 2,9 Hz), 8,36 (1H, s) und 8,50 (1H, d, J = 2,6 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -63,6; ¹³C-NMR

- (75 MHz, DMSO- d_6) δ 124,2, 124,2, 124,6, 129,0, 129,7, 130,6, 130,9, 133,7, 134,6, 141,2 und 164,8; MS (ESI) m/z: 301,2 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3,4-difluor-benzamid (4): mp 164°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,59-7,68 (1H, m), 7,84-7,88 (1H, m), 8,03 (1H, ddd, J = 11,3 Hz), 8,19-8,23 (1H, m), 8,25 (1H, d, J = 2,0 Hz) und 10,64 (1H, s); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112,9 (m), -115,2 (m); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 117,9 (Ödd, J = 18,3, 49,8 Hz), 124,7, 125,7 (dd, J = 3,4, 6,9 Hz), 131,5 (m), 131,9, 135,3, 142,1, 145,0, 149,3 (dd, J = 14,7, 201,0 Hz), 152,8 (dd, J = 12,6, 205,0 Hz), 164,6; MS (ESI) m/z: 269,1 [M+H]⁺.
- 3-Chlor-N-(6-chlor-pyridin-3-yl)-benzamid (5): mp 153–154°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,67 (1H, brs), 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 1,7 Hz), 7,90 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz) und 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 267,0 [M+H]⁺.
- Biphenyl-4-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (6): mp 227–229°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,62 (1H, brs), 8,81 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 8,06 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,75 (2H, d, J = 7,5 Hz), 7,53-7,47 (3H, m) und 7,42 (1H, q, J = 7,1 Hz); MS (ESI) m/z: 309,2 [M+H]⁺.
- 6-Chlor-N-(6-chlor-pyridin-3-yl)-nicotinamid (7): mp 228°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (1H, brs), 8,92 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 8,4, 2,4 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,71 (1H, d, J = 8,4 Hz), und 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 268,1 [M+H]⁺.
- 3,4-Difluor-N-(6-methyl-pyridin-3-yl)-benzamid (8): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,42 (1H, brs), 8,73 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,04-7,97 (2H, m), 7,86-7,82 (1H, m), 7,90 (1H, d, J = 10,4, 8,4 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz), und 2,42 (3H, s); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -133,1-133,3 (1H, m) und -137,1 (1H, q, J = 10,7 Hz); MS (ESI) m/z: 249,0 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-benzamid (9): mp 160°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,62-7,55 (1H, m), und 7,53-7,43 (2H, m); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -112,0 (q, 8,5 Hz); MS (ESI) m/z: 251,0 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-trifluormethyl-benzamid (10): mp 169–170°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,91 (2H, d, J = 8,4 Hz), und 7,52 (2H, d, J = 8,7 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -61,4(s); MS (ESI) m/z: 301,2 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-fluor-3-trifluormethyl-benzamid (11): mp 149–150°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (1H, brs), 8,76 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), und 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 319,1 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-trifluormethyl-benzamid (12): mp 182°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,78 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,37-8,32 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,73 (1H, m), und 7,54 (1H, d, J = 8,7 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -60,1 (3F, m) -110,7 (m), MS (ESI) m/z: 319,1 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-fluor-benzamid (13): mp 163–164°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (1H, brs), 8,76 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz) und 7,39 (2H, t, J = 8,8 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -107,7 (m); MS (ESI) m/z: 319,0 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-chlor-benzamid (14): mp 197–199°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,63 (1H, brs), 8,76 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,7 Hz) und 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 267,0 [M+H]⁺.
- 5,6-Difluor-N-(6-fluor-pyridin-3-yl)-nicotinamid (15): mp 135–137°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,58 (1H, brs), 8,52 (1H, s), 8,29–8,23 (1H, m), 8,03-7,97 (1H, m), 7,87-7,82 (1H, m), 7,65-7,56 (1H, m) und 7,19 (1H, dd, J = 8,9, 3,1 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -73,6 (1F, d, J = 6,5 Hz), -132,9 (1H, q, J = 10,7 Hz) und -137,1 (1H, q, J = 10,7 Hz); MS (ESI) m/z: 253,0 [M+H]⁺.
- N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-methyl-4-nitro-benzamid (16): mp 192–193°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,81 (1H, brs), 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,02 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 8,5, 1,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz) und 2,58 (3H, s); MS (ESI) m/z: 292,2 [M+H]⁺.
- 5-Fluor-1H-indol-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (17): mp 290°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,92 (1H, brs), 10,58 (1H, brs), 8,79 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 8,7 und 2,4 Hz), 7,53-7,41 (4H, m) und 7,10 (1H, t, J = 7,1 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -123,0 (m); MS (ESI) m/z: 290,0 [M+H]⁺.
- 5-Chlor-1H-indol-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (18): mp 296°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 12,03 (1H, brs), 10,62 (1H, brs), 8,80 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7 und 2,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, s) und 7,23 (1H, dd, J = 8,7, 1,9 Hz); MS (ESI) m/z: 306,0 [M+H]⁺.
- 5-Chlor-benzofuran-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (19): mp 222–223°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (1H, brs), 8,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,1 Hz), 7,76 (1H, s), 7,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), und 7,51 (2H, d, J = 8,9 Hz); MS (ESI) m/z: 306,9 [M+H]⁺.
- 5-Chlor-tiophen-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (20): mp 215–216°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,61 (1H, brs), 8,68 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,88 (1H, d, J = 4,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz) und 7,27 (1H, d, J = 4,0 Hz), ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 159,7, 144,8, 142,9, 138,5, 135,3,

135,2, 131,5, 130,4, 129,0 und 124,7; MS (ESI) m/z: 273,0 [M+H]⁺.

5-Chlor-furan-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (21): mp 143–144°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (1H, brs), 8,72 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 3,5 Hz) und 6,76 (1H, d, J = 3,7 Hz); MS (ESI) m/z: 257,1 [M+H]⁺.

4,5-Dichlor-isothiazol-3-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (22): mp 199–201°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,16 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), und 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 307,9 [M+H]⁺.

3-Methyl-1H-indol-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (23): mp 184–185°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,64 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,68 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (2H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, s), 7,31 (1H, t, J = 7,1 Hz), 7,13 (1H, t, J = 7,1 Hz) und 3,98 (3H, s); MS (ESI) m/z: 286,1 [M+H]⁺.

5-Ethyl-1H-indol-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (24): mp 270°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,67 (1H, brs), 10,49 (1H, brs), 8,80 (1H, s), 8,25 (1H, dd, J = 8,7 und 2,8 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,46 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,5 Hz), 2,66 (2H, q, J = 7,7, Hz) und 1,21 (1H, t, J = 7,7 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 160,6, 144,3, 141,7, 136,2, 136,0, 131,1, 127,6, 125,6, 124,7, 120,4, 112,8, 104,8, 28,8 und 16,8; MS (ESI) m/z: 300,2 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-benzamid (25): mp 163–164°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,59 (1H, brs), 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,94 (1H, s), 7,92 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,59 (1H, d, J = 7,1 Hz) und 7,55–7,49 (3H, m); MS (ESI) m/z: 233,0 [M+H]⁺.

1H-Indol-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-benzamid (26): mp 260–263°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,85 (1H, brs), 10,62 (1H, brs), 8,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,41–7,40 (1H, m), 7,23 (1H, t, J = 7,1 Hz) und 7,06 (1H, d, J = 7,3 Hz); MS (ESI) m/z: 272,0 [M+H]⁺.

Benzo[b]thiophen-2-carbonsäure(6-chlor-pyridin-3-yl)-amid (27): mp 226–227°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,86 (1H, brs), 8,75 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,34 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 8,06–7,99 (2H, m), und 7,54–7,48 (3H, m); MS (ESI) m/z: 289,1 [M+H]⁺.

5-Fluor-1H-indol-2-carbonsäure(6-methyl-pyridin-3-yl)-amid (28): mp 303–304°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,88 (1H, brs), 10,36 (1H, brs), 9,05 (1H, d, J = 1,9 Hz), 8,06 (1H, dt, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,45 (2H, m), 7,39 (1H, s), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,08 (1H, dt, J = 9,2, 2,4 Hz) und 2,43 (3H, s); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –123,2; MS (ESI) m/z: 270,2 [M+H]⁺.

3,4-Difluor-N-(6-trifluormethyl-pyridin-3-yl)-benzamid (29): mp 175–176°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,84 (1H, brs), 9,05 (1H, d, J = 1,8 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 8,5, 1,9 Hz), 8,07 (1H, ddd, J = 9,9, 7,6, 2,1 Hz), 7,93 (1H, d, J = 8,5 Hz), und 7,89–7,86 (1H, m); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –65,7 (3F, s), –132,5 (1F, m) und –137,0 (1F, m); MS (ESI) m/z: 303,1 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-pyrrolidin-1-yl-benzamid (30): mp 215–216°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,23 (1H, brs), 8,71 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 8,7, 2,4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,65 (1H, d, J = 3,1 Hz), 7,46 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,73 (1H, t, J = 8,5 Hz), 3,42–3,40 (4H, m) und 1,91–1,88 (4H, m); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –129,0 (s); MS (ESI) m/z: 320,2 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-morpholin-4-yl-benzamid (31): mp 228–229°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,41 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 7,79 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 7,71 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,13 (1H, t, J = 9,2 Hz), 3,74 (4H, m) und 3,12 (4H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 164,8, 155,7, 152,5, 144,4, 143,3 (d, J = 7 Hz), 142,0, 135,9, 131,4, 127,3 (d, J = 7 Hz), 125,5, 124,6, 118,7 (d, J = 3 Hz), 66,5 und 50,4 (d, J = 5 Hz); MS (ESI) m/z: 336,2 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-imidazol-1-yl-benzamid (32): mp 215–218°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,71 (1H, s), 8,78 (1H, s), 8,24 (1H, dt, J = 8,7, 1,6 Hz), 8,17 (1H, s), 8,07 (1H, dd, J = 12,0, 1,6 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,4, 1,7 Hz), 7,88 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,69 (1H, s), 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz) und 7,17 (1H, s); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –123,1 (t, J = 8,8 Hz); MS (ESI) m/z: 317,1 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4[(pyridin-2-yl-methyl)-amino]-benzamid (33): mp 210–211°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,20 (1H, brs), 8,69 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,15 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,75–7,64 (2H, m), 7,45 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,31 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 6,4, 5,1 Hz), 6,63 (1H, t, J = 8,7 Hz), und 4,49 (2H, d, J = 5,9 Hz); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –134,3 (m); MS (ESI) m/z: 357,0 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-dimethylamino-3-fluor-benzamid (34): mp 170–171°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,32 (1H, brs), 8,76 (1H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,75 (1H, s), 7,71 (1H, d, J = 5,8 Hz), 7,59 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz) und 2,92 (6H, s); ¹⁹F-NMR (282 MHz, DMSO-d₆) δ –122,6 (t, J = 10,7 Hz); MS (ESI) m/z: 294,2 [M+H]⁺.

Pyridin-2-carbonsäure[4-(6-chlor-pyridin-3-yl-carbamoyl)-phenyl]-amid (35): mp 258–260°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,92 (1H, s), 10,50 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,75 (1H, d, J = 4,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7 und 2,6 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,09 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,08 (1H, m), 7,98 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 6,4, 5,0 Hz) und 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165,8, 163,5, 150,0,

149,9, 144,4, 142,3, 141,9, 138,8, 136,1, 131,4, 129,4, 129,2, 127,7, 124,6, 123,1 und 120,1; MS (ESI) m/z: 353,2 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-(morpholin-4-sulfonyl)-benzamid (36): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (1H, s), 8,78 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 8,7 und 2,6 Hz), 8,19 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,90 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,50 (1H, d, J = 8,7 Hz) 3,62 (4H, m) und 2,90 (4H, m); ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-d₆) δ 165,3, 144,9, 142,1, 138,8, 137,9, 135,7, 131,5, 129,4, 128,3, 124,7, 65,8 und 46,8; MS (ESI) m/z: 382,1 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-nitro-benzamid (37): mp 205°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,87 (1H, brs), 8,69 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,6 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 11,8, 1,6 Hz), 7,96 (1H, d, J = 8,5 Hz) und 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 294,0 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-hydroxyamino-benzamid (38): Zers. 205°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,24 (1H, brs), 8,86 (1H, s), 8,75 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,61 (1H, s), 8,22 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,83 (2H, d, J = 8,5 Hz) und 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 261,9 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-4-hydroxyamino-benzamid (39): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (1H, brs), 8,74 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,19 (1H, dt, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 12,7, 1,7 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz) 7,47 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,80 (1H, t, J = 8,9 Hz) und 5,93 (2H, brs); MS (ESI) m/z: 280,0 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-methylsulfamoyl-benzamid (40): mp 186–189°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,78 (1H, brs), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,23 (1H, dt, J = 8,7, 2,8 Hz), 8,13 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,2 Hz) 7,63 (1H, q, J = 5,2 Hz); 7,53 (1H, d, J = 8,7 Hz) und 2,43 (3H, s); MS (ESI) m/z: 326,2 [M+H]⁺.

4-Amino-N-(6-chlor-pyridin-3-yl)-3-fluor-benzamid (41): mp 193°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,16 (1H, brs), 8,73 (1H, d, J = 2,6 Hz), 8,20 (1H, dd, J = 8,7, 2,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 12,7, 1,7 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 8,4, 1,9 Hz) 7,46 (1H, d, J = 8,7 Hz); 6,80 (1H, t, J = 8,7 Hz) und 5,94 (2H, s); MS (ESI) m/z: 266,0 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-4-nitro-benzamid (42): mp 193°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,88 (1H, brs), 8,77 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,39 (1H, s), 8,36 (1H, s), 8,23 (1H, dt, J = 8,7, 2,8 Hz) 8,20 (1H, s); 8,17 (1H, s) 7,63 (1H, q, J = 5,2 Hz) und 7,54 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 275,9 [M+H]⁺.

N-(6-Chlor-pyridin-3-yl)-3-chlor-4-fluor-benzamid (43): mp 173°C; ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,65 (1H, brs), 8,74 (1H, s), 8,23-8,18 (2H, m), 8,01-7,97 (1H, m), 7,61 (1H, t, J = 9,1 Hz) und 7,52 (1H, d, J = 8,7 Hz); MS (ESI) m/z: 285,0 [M+H]⁺.

Beispiel 9

[0116] Dieses Beispiel veranschaulicht ein KCNQ2-Screening-Protokoll zur Bewertung von Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung.

[0117] Zellen, die Spannungs-geöffnete K⁺-Kanäle wie beispielsweise KCNQ2-artige Kanäle exprimieren, wurden mit ⁸⁶Rb⁺ durch Kultivieren in Medien beladen, die ⁸⁶RbCl enthielten. Im Anschluss an ein Beladen wurden die Kulturmedien entfernt, und die Zellen wurden mit EBSS gewaschen, um Rest-Spuren von ⁸⁶Rb⁺ zu entfernen. Die Zellen wurden mit dem Mittel (0,01 bis 30 μM in EBSS) vorinkubiert, und danach wurde der ⁸⁶Rb⁺-Ausfluss stimuliert dadurch, dass man die Zellen einer EBSS-Lösung aussetzte, die mit einer sub-maximalen Konzentration von KCl (allgemein 7 bis 29 mM) bei weiterer Gegenwart des Mittels supplementiert war. Nach einer geeigneten Ausfluss-Periode wurde die EBSS-/KCl-Lösung von den Zellen entfernt, und der ⁸⁶Rb⁺-Gehalt wurde bestimmt durch Cherenkov-Zählung (Wallac Trilux). Die Zellen wurden dann mit einer SDS-Lösung lysiert, und der ⁸⁶Rb⁺-Gehalt des Lysats wurde bestimmt. Der prozentuale Ausfluss an ⁸⁶Rb⁺ wurde gemäß der folgenden Gleichung berechnet:

$$(\text{⁸⁶Rb⁺-Gehalt in EBSS} / (\text{⁸⁶Rb⁺-Gehalt in EBSS} + \text{⁸⁶Rb⁺-Gehalt des Lysats})) \times 100.$$

[0118] Der Ausfluss wurde auf den maximalen ⁸⁶Rb⁺-Ausfluss normalisiert (d. h. denjenigen, der induziert wurde durch eine hohe Konzentration an KCl, allgemein 30 bis 135 mM).

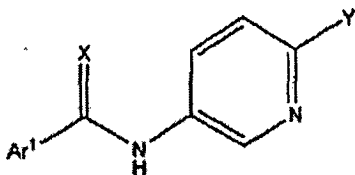
[0119] Verbindungen 1 bis 43 ([Fig. 1](#)) wurden nach den allgemeinen Verfahrensweisen, wie sie in den Beispielen angegeben sind, hergestellt, und sie wurden unter Anwendung des oben beschriebenen Verfahrens getestet. Die Aktivität der getesteten Verbindungen lag im Bereich von etwa 30% bis größer als etwa 70% Ausfluss.

[0120] Es versteht sich, dass die Beispiele und Ausführungsformen, die in der vorliegenden Beschreibung beschrieben sind, nur angegeben sind für veranschaulichende Zwecke, und dass verschiedene Modifikationen oder Änderungen im Lichte dieser Beispiele und Ausführungsformen Fachleuten in diesem technischen Bereich vorgeschlagen werden und diese im Umfang der angehängten Ansprüche eingeschlossen sind. Alle Publikationen, Patente und Patentanmeldungen, die in der vorliegenden Beschreibung zitiert sind, werden durch die In-Bezugnahme in ihrer Gesamtheit für alle Zwecke in den Offenbarungsgehalt der Beschreibung einge-

geschlossen.

Patentansprüche

1. Verbindung mit der Formel:



worin

Ar¹ wie in den folgenden Abschnitten (i), (ii), (iii) oder (iv) definiert ist:

(i) substituiertes Phenyl, das einen Substituenten trägt, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, Halogen-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, Halogen-(C₁-C₄)alkoxy, Nitro, Cyano, -NR^{7A}R^{8A}, Phenyl und substituiertes Phenyl, worin R^{7A} und R^{8A} Bestandteile sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus (C₁-C₈)Alkyl, substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl und substituiertes Aryl-(C₁-C₄)alkyl, oder R^{7A} und R^{8A} zusammengenommen mit dem Stickstoff, an den diese jeweils gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome an den Ring-Eckpunkten aufweist;

(ii) substituiertes oder unsubstituiertes Aryl-Mehrfachring oder Heteroaryl-Mehrfachring, worin Ar¹-Substituenten Bestandteile sind, die ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, substituiertes oder unsubstituiertes Alkyl, Halogen-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, Halogen-(C₁-C₄)alkoxy, Nitro, Cyano, -NR^{7B}C(O)R^{8B}, -NR^{7B}R^{8B}, Phenyl und substituiertes Phenyl;

(iii) substituiertes Phenyl, das einen NC(O)R^{7B}R^{8B}-Substituenten trägt, worin R^{7B} und R^{8B} Bestandteile sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl und substituiertes Aryl-(C₁-C₄)alkyl, oder R^{7B} und R^{8B} zusammengenommen mit dem Stickstoff, an den diese jeweils gebunden sind, einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring bilden, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome an den Ring-Eckpunkten aufweist;

(iv) ein Bestandteil, der gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Indolyl, substituiertes Indolyl, Benzofuranyl, substituiertes Benzofuranyl, Furanyl, substituiertes Furanyl, Thienyl, substituiertes Thienyl, Isothiazolyl, substituiertes Isothiazolyl, Pyrazolyl und substituiertes Pyrazolyl;

X ein Bestandteil ist, der gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus O, S und N-R¹, worin R¹ ein Bestandteil ist, der gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus H, (C₁-C₈)Alkyl, substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl, substituiertes Aryl-(C₁-C₄)alkyl, CN, -C(O)R², -OR³, -C(O)NR³R⁴ und -S(O)₂NR³R⁴, worin

R² ein Bestandteil ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus (C₁-C₈)Alkyl, substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl und substituiertes Aryl-(C₁-C₄)alkyl und

R³ und R⁴ jeweils Bestandteile sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, substituiertes (C₁-C₈)Alkyl, Cycloalkyl, substituiertes Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertes Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertes Heterocyclyl, Aryl, substituiertes Aryl, Heteroaryl, substituiertes Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl und substituiertes Aryl-(C₁-C₄)alkyl, oder R³ und R⁴ mit dem Stickstoff, an den diese jeweils gebunden sind, kombiniert werden können, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring zu bilden, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome an den Ring-Eckpunkten aufweist; und

Y ein Bestandteil ist, der gewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄) substituiertes Alkyl, -OCH₃ und -OCF₃;

oder ein pharmazeutisch annehmbares Säure- oder Basen-Additionssalz davon.

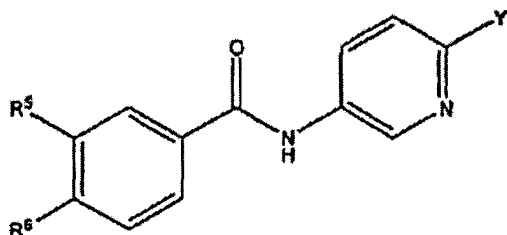
2. Verbindung nach Anspruch 1, worin X für O steht.

3. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin Ar¹ ein substituiertes Phenyl ist, das einen Substituenten trägt, der wie in Abschnitt (i) von Anspruch 1 definiert ist.

4. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin Ar¹ ein substituiertes Phenyl ist, das einen NC(O)R^{7B}R^{8B}-Substituenten trägt, worin R^{7B} und R^{8B} wie in Abschnitt (iii) von Anspruch 1 definiert sind.

5. Verbindung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin Ar¹ ein substituierter oder unsubstituierter Aryl-Mehrfachring oder ein Heteroaryl-Mehrfachring ist, worin die Ar¹-Substituenten wie in Abschnitt (ii) von Anspruch 1 definiert sind.

6. Verbindung nach Anspruch 1 mit der Formel:



worin

Y ein Bestandteil ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, (C₁-C₄)Alkyl, (C₁-C₄) substituiertes Alkyl, -OCH₃ und -OCF₃; und

R⁵ und R⁶ Bestandteile sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus H, Halogen, Halogen-(C₁-C₄)alkyl, Nitro, Cyano und substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl, mit der Maßgabe, dass sowohl R⁵ als auch R⁶ nicht H sind, wenn Y von Cl verschieden ist.

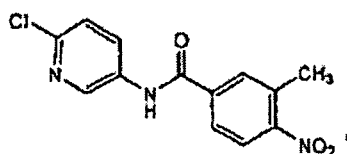
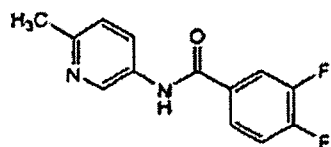
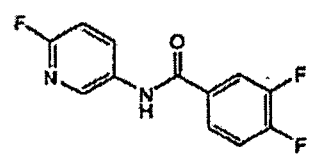
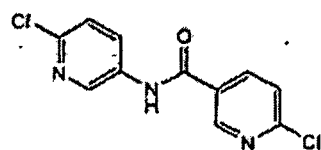
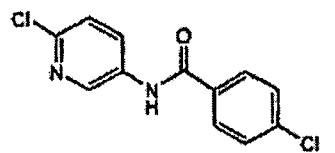
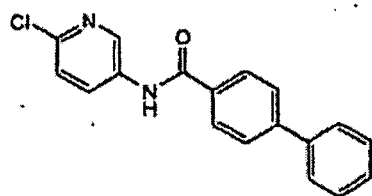
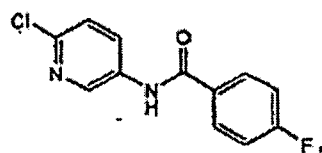
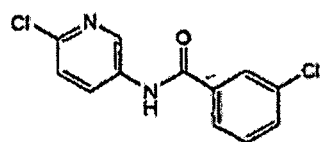
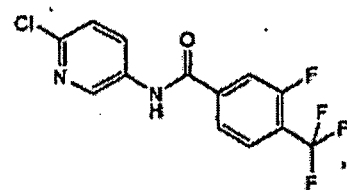
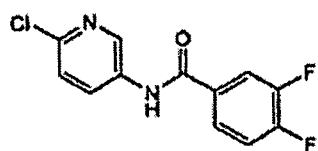
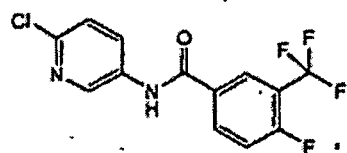
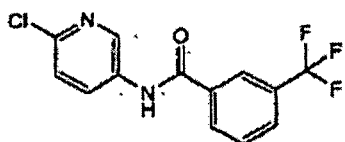
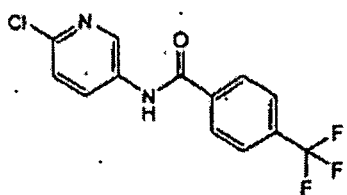
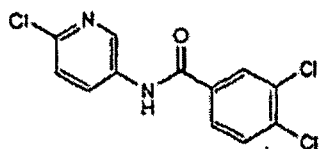
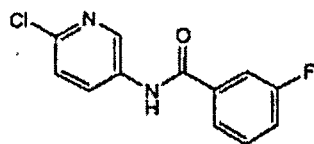
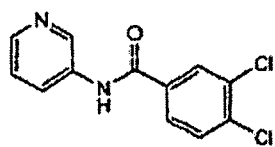
7. Verbindung nach Anspruch 6, worin R⁵ und R⁶ Bestandteile sind, die unabhängig voneinander ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus H, F und Cl, mit der Maßgabe, dass sowohl R⁵ und R⁶ nicht H sind, wenn Y von Cl verschieden ist.

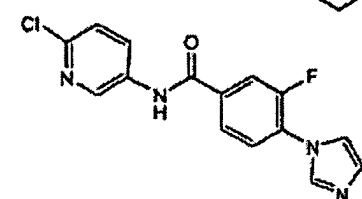
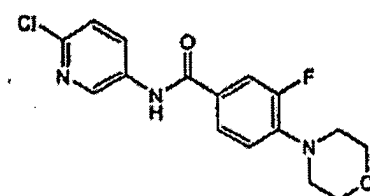
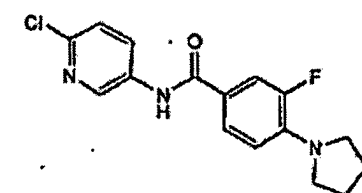
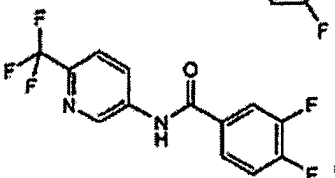
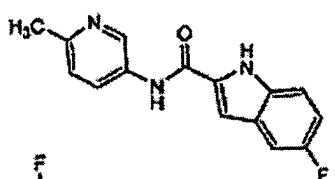
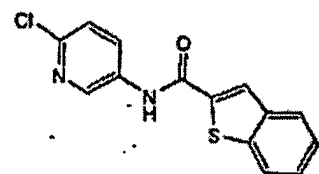
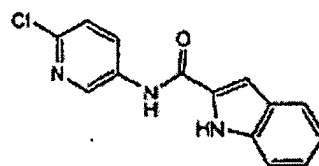
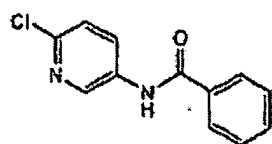
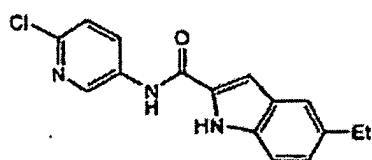
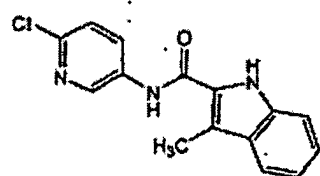
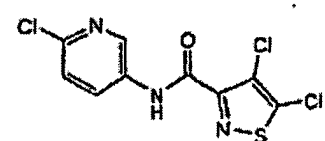
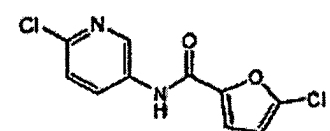
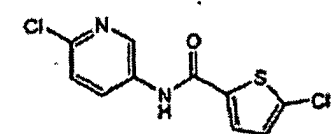
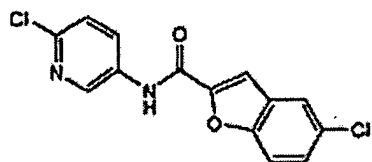
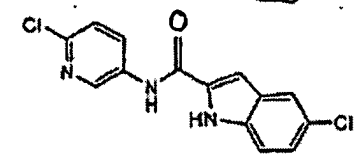
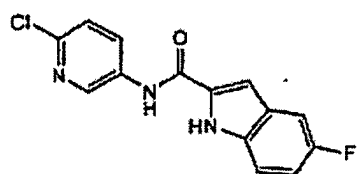
8. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar¹ ausgewählt ist aus substituiertem Phenyl, substituiertem oder unsubstituiertem 2-Indolyl und substituiertem oder unsubstituiertem 2-Thienyl.

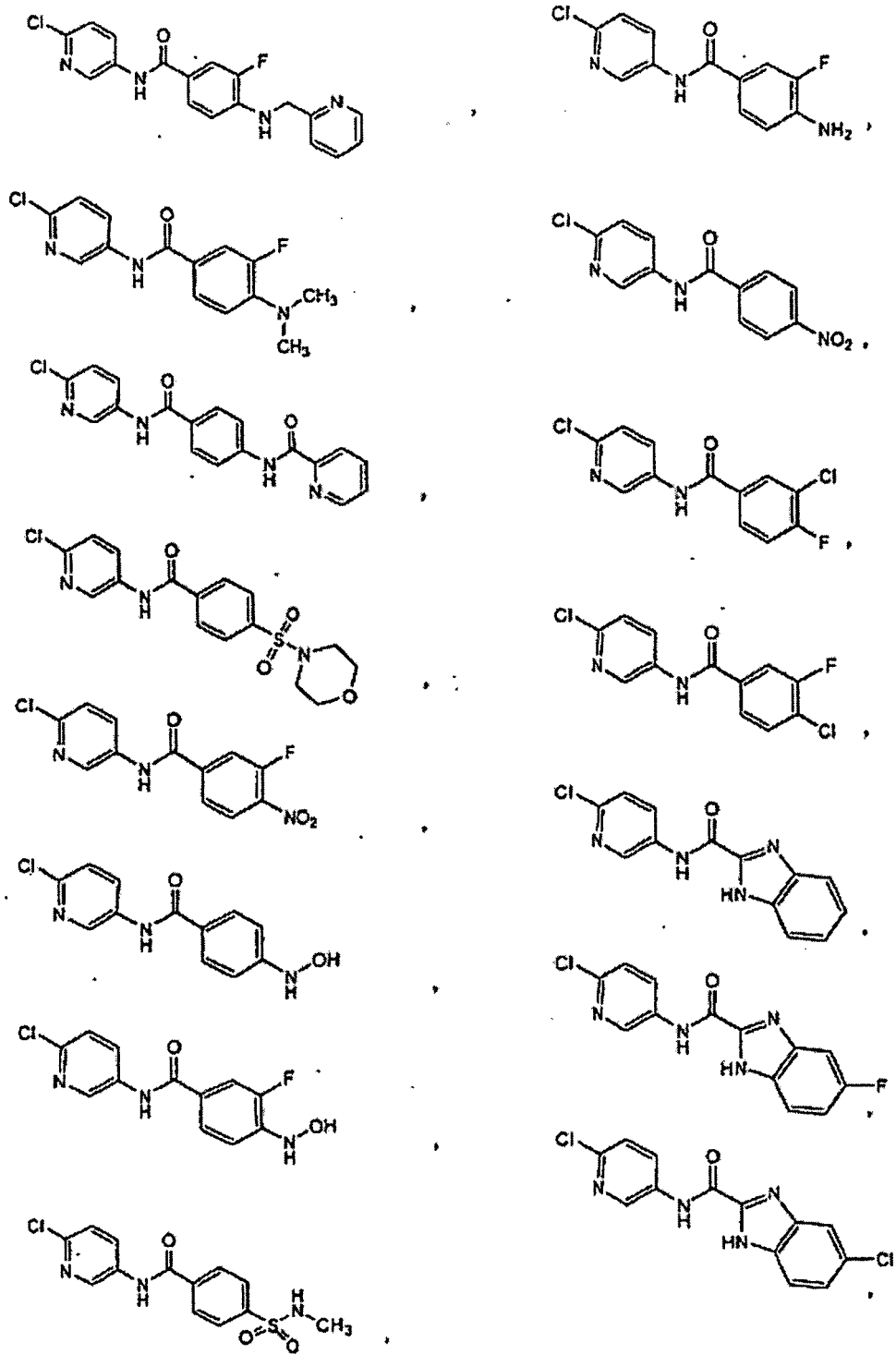
9. Verbindung nach Anspruch 1, worin Ar¹ ein substituiertes Phenyl ist, das einen oder mehrere Substituenten trägt, die ausgewählt sind aus Fluor, Chlor, Brom, Iod, Trifluormethyl, 2,2,2-Trifluorethyl, 4-Chlorbutyl und 3-Brompropyl.

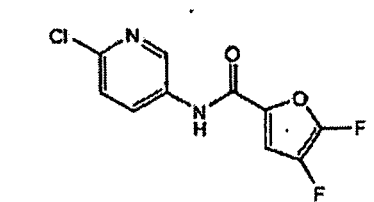
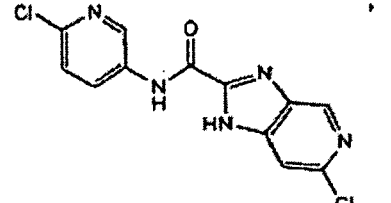
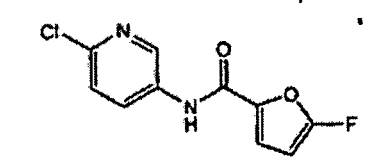
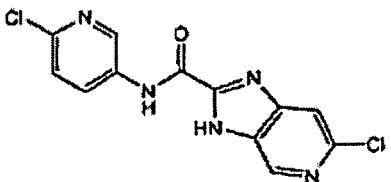
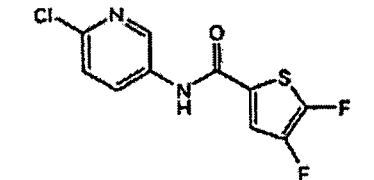
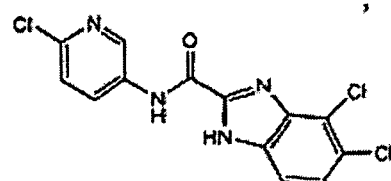
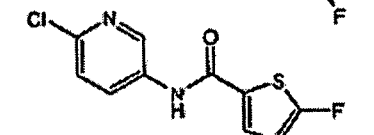
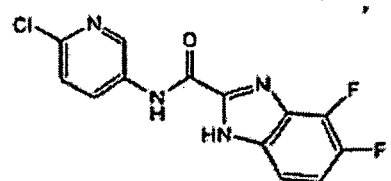
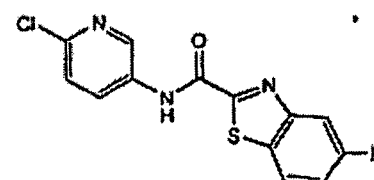
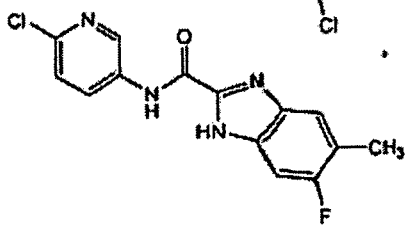
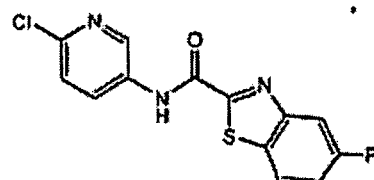
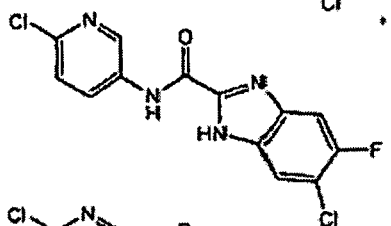
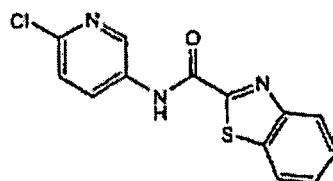
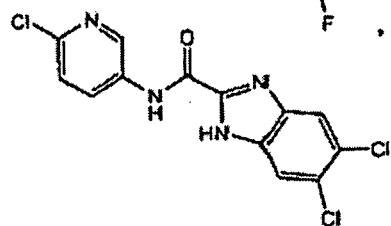
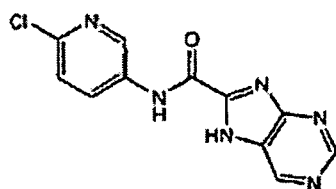
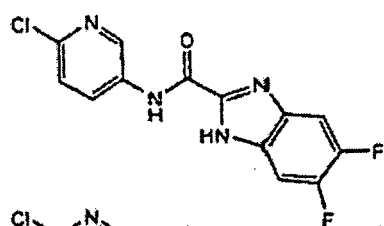
10. Verbindung nach Anspruch 1, worin Y gewählt ist aus Chlor oder Methyl.

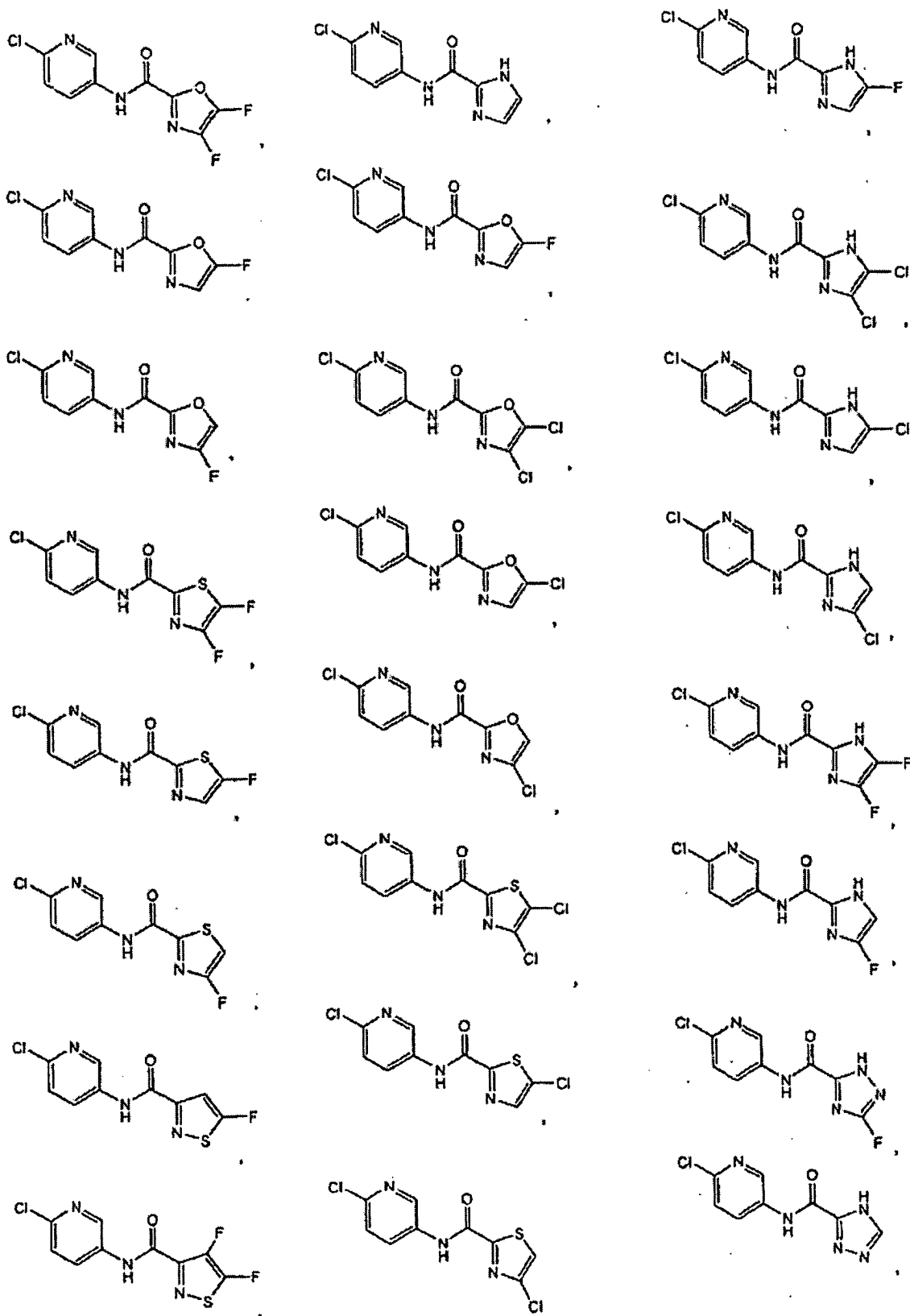
11. Verbindung nach Anspruch 1, worin die Verbindung eine Verbindung ist von:

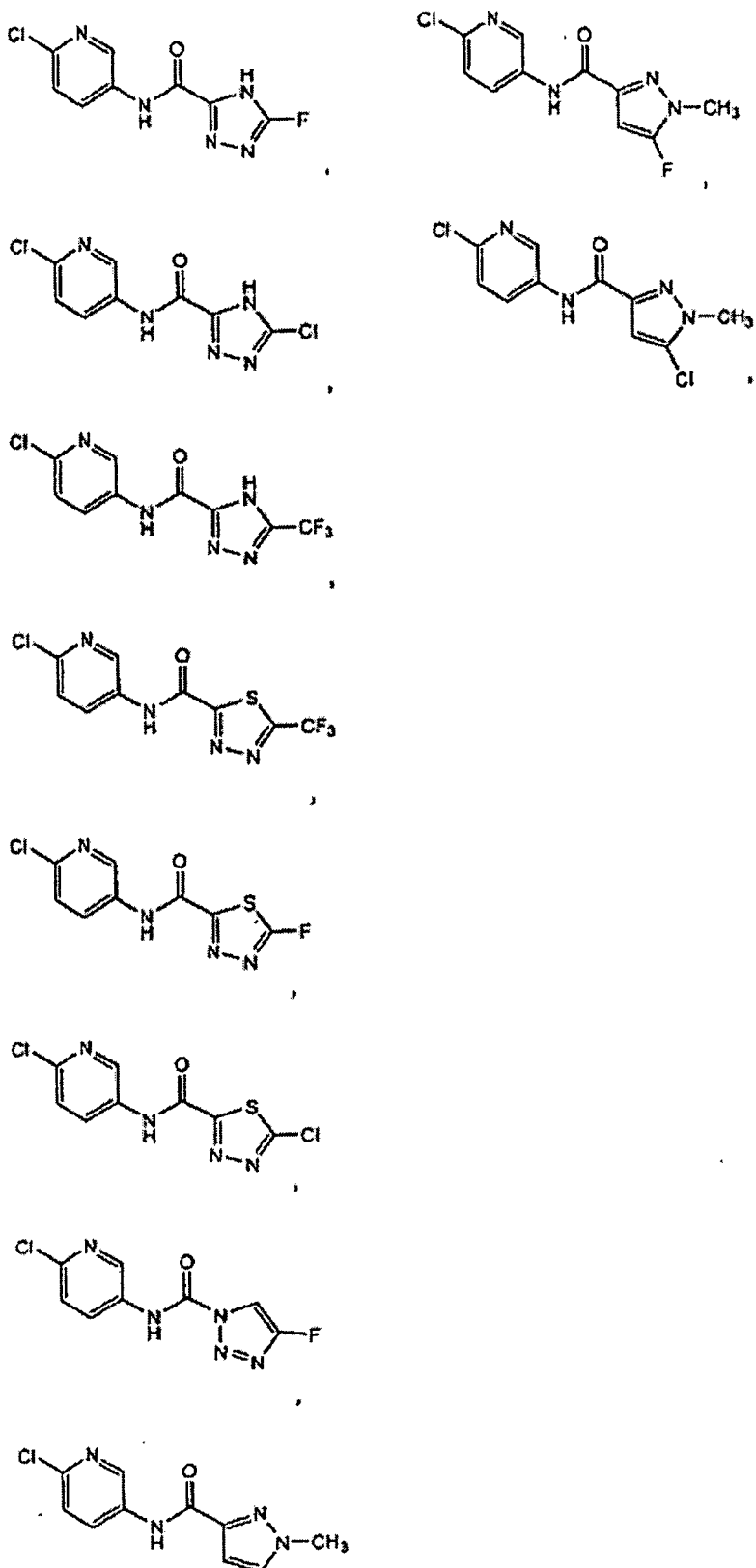












12. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11 für die Herstellung eines Medikaments zur Erhöhung des Ionen-Flusses durch Spannungs-abhängige Kalium-Kanäle in einer Zelle.

13. Verwendung nach Anspruch 12, worin der Spannungs-abhängige Kalium-Kanal verantwortlich ist für den M-Strom.

14. Verwendung nach Anspruch 12 oder Anspruch 13, worin der Spannungs-abhängige Kalium-Kanal KCNQ-Untereinheiten umfasst.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 14, worin Ar¹ ein Bestandteil ist, der ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Phenyl, substituiertem Phenyl, Indolyl, substituiertem Indolyl, Benzofuranyl, substituiertem Benzofuranyl, Furanyl, substituiertem Furanyl, Thienyl, substituiertem Thienyl, Isothiazolyl, substituiertem Isothiazolyl, Pyrazolyl und substituiertem Pyrazolyl.

16. Verwendung nach einem der Ansprüche 12 bis 15, worin die Ar¹-Substituenten ausgewählt sind aus der Gruppe, die besteht aus Halogen, Alkyl, Halogen-(C₁-C₄)alkyl, (C₁-C₄)Alkoxy, Halogen-(C₁-C₄)alkoxy, Nitro, Cyano, -NHC(O)R⁷, -NHR⁷, Phenyl und substituiertem Phenyl, worin R⁷ ein Bestandteil ist, der ausgewählt ist aus Wasserstoff, (C₁-C₈)Alkyl, substituiertem (C₁-C₈)Alkyl, Cycloalkyl, substituierten Cycloalkyl, Heteroalkyl, substituiertem Heteroalkyl, Heterocyclyl, substituiertem Heterocyclyl, Aryl, substituiertem Aryl, Heteroaryl, substituiertem Heteroaryl, Aryl-(C₁-C₄)alkyl und substituiertem Aryl-(C₁-C₄)alkyl, oder R⁷ mit dem Stickstoff, an den es gebunden ist, kombiniert werden kann, um einen 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ring zu bilden, der gegebenenfalls zusätzliche Heteroatome an den Ring-Eckpunkten aufweist.

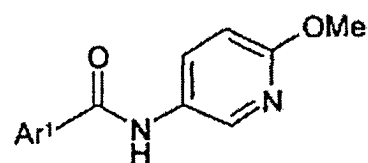
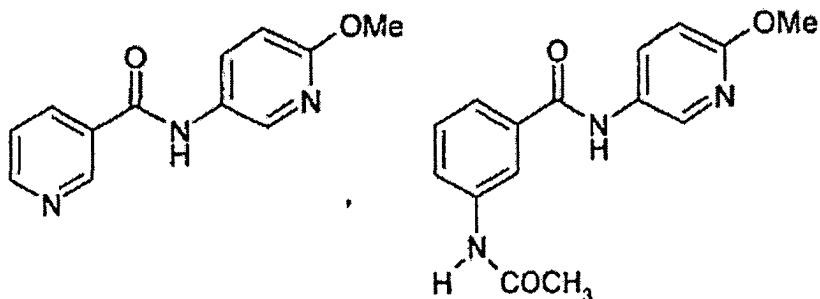
17. Verwendung einer Verbindung, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert wurde, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Störung oder eines Zustandes des zentralen oder peripheren Nervensystems durch Modulation eines Spannungs-abhängigen Kalium-Kanals.

18. Verwendung nach Anspruch 17, worin die Störung oder der Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe, die besteht aus Migräne, Ataxie, Parkinson-Krankheit, manisch-depressive Erkrankung, Spastizität, Gemütskrankheit, Gehirntumore, psychotische Störungen, Myokymie, Krämpfe, Epilepsie, Hörverlust, Sehverlust, Alzheimer-Krankheit, altersbedingter Gedächtnisschwund, Lernstörungen, motorische Nerven-Erkrankungen und Schlaganfall.

19. Verwendung nach Anspruch 18, worin die Störung oder der Zustand Hörverlust ist.

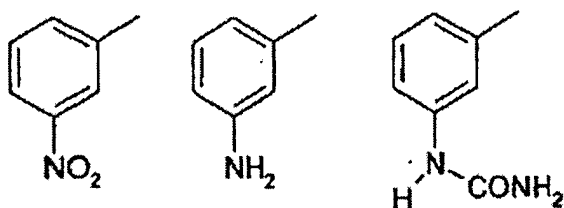
20. Verwendung nach Anspruch 18, worin die Störung oder der Zustand Epilepsie oder Krämpfe ist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, umfassend einen pharmazeutisch annehmbaren Arzneiträger und eine Verbindung, wie sie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definiert ist, vorausgesetzt, dass die Verbindung keine der folgenden Formeln ist:



oder

worin Ar¹ ist:



Es folgen 6 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

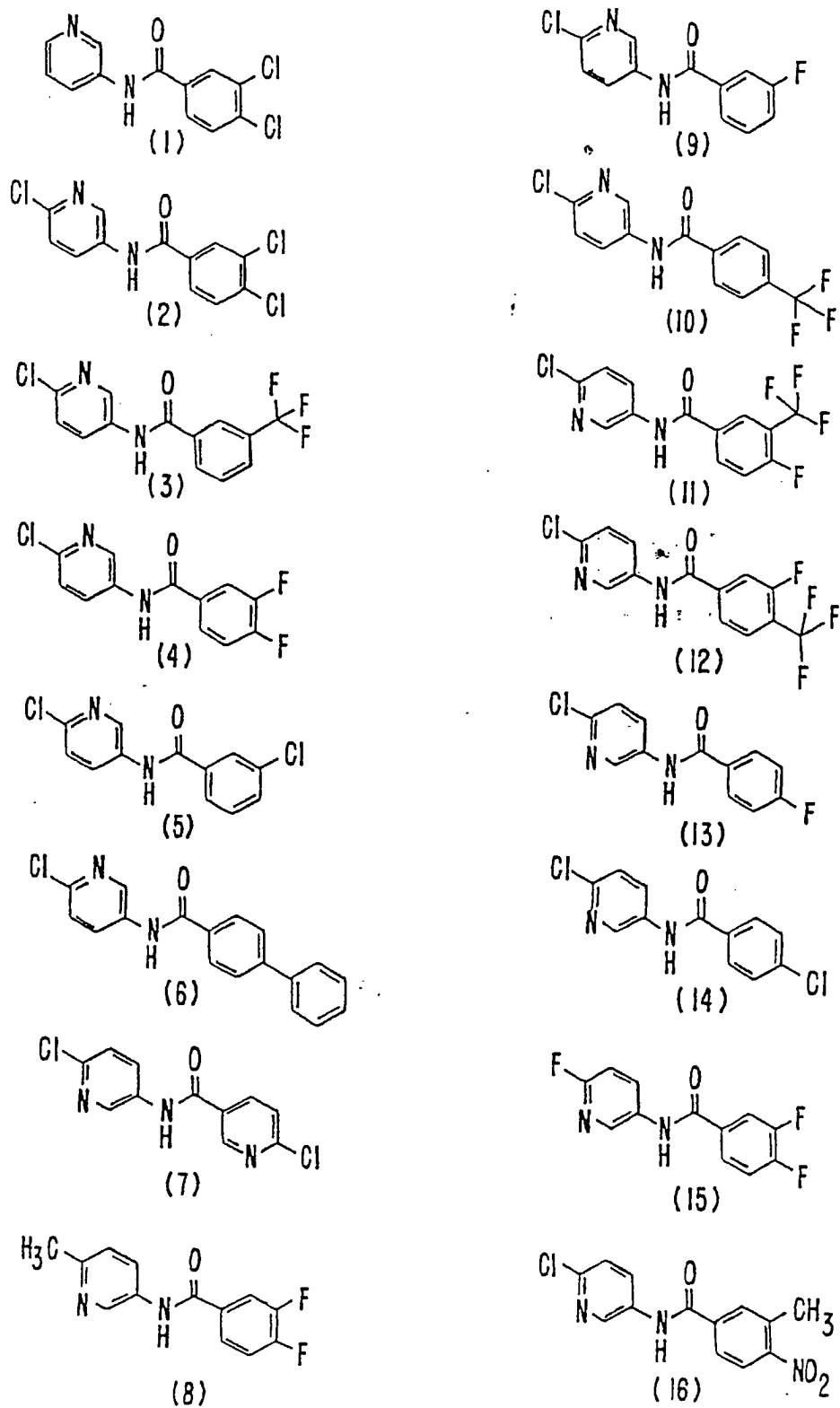


FIG. 1.

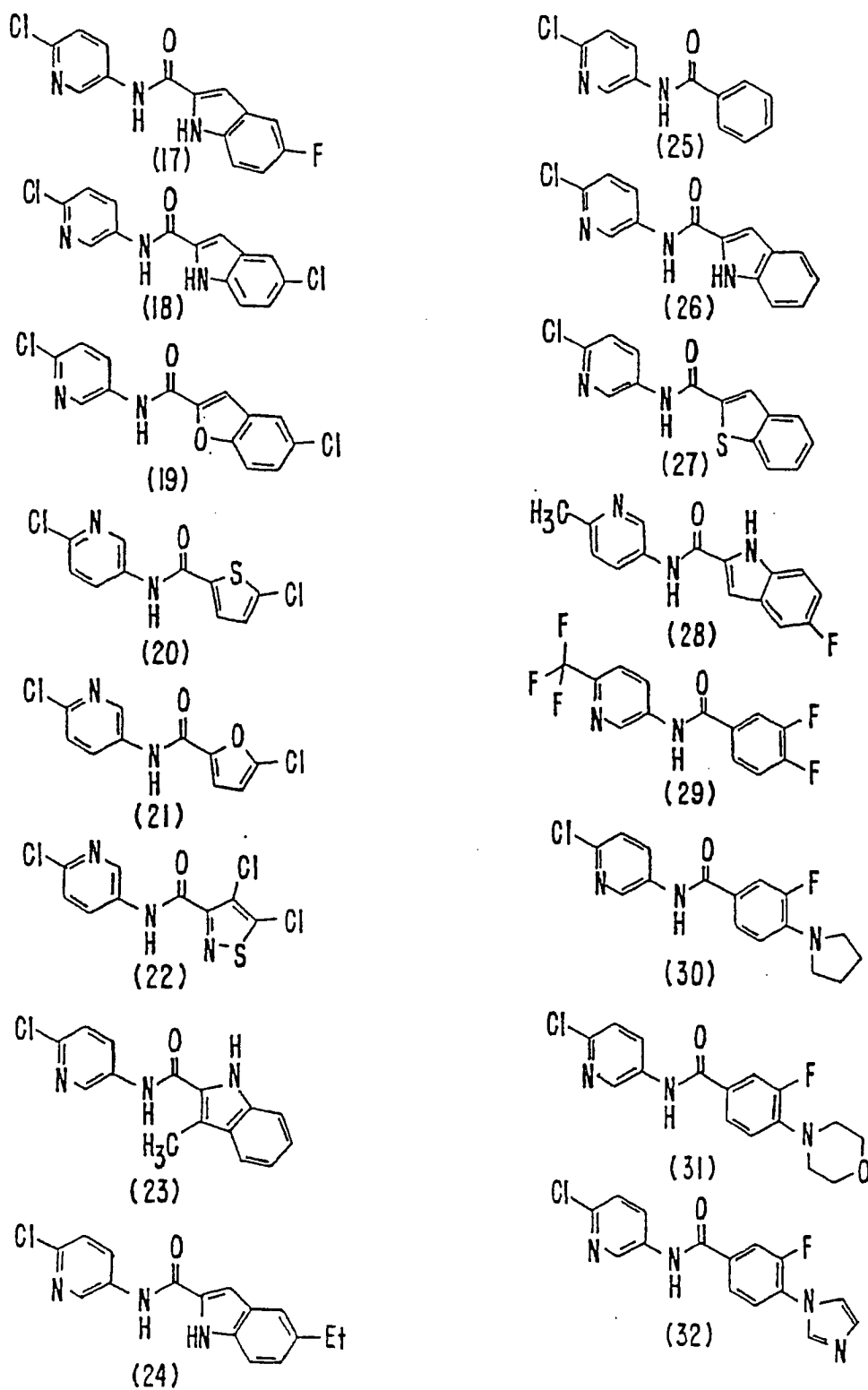


FIG. 1.

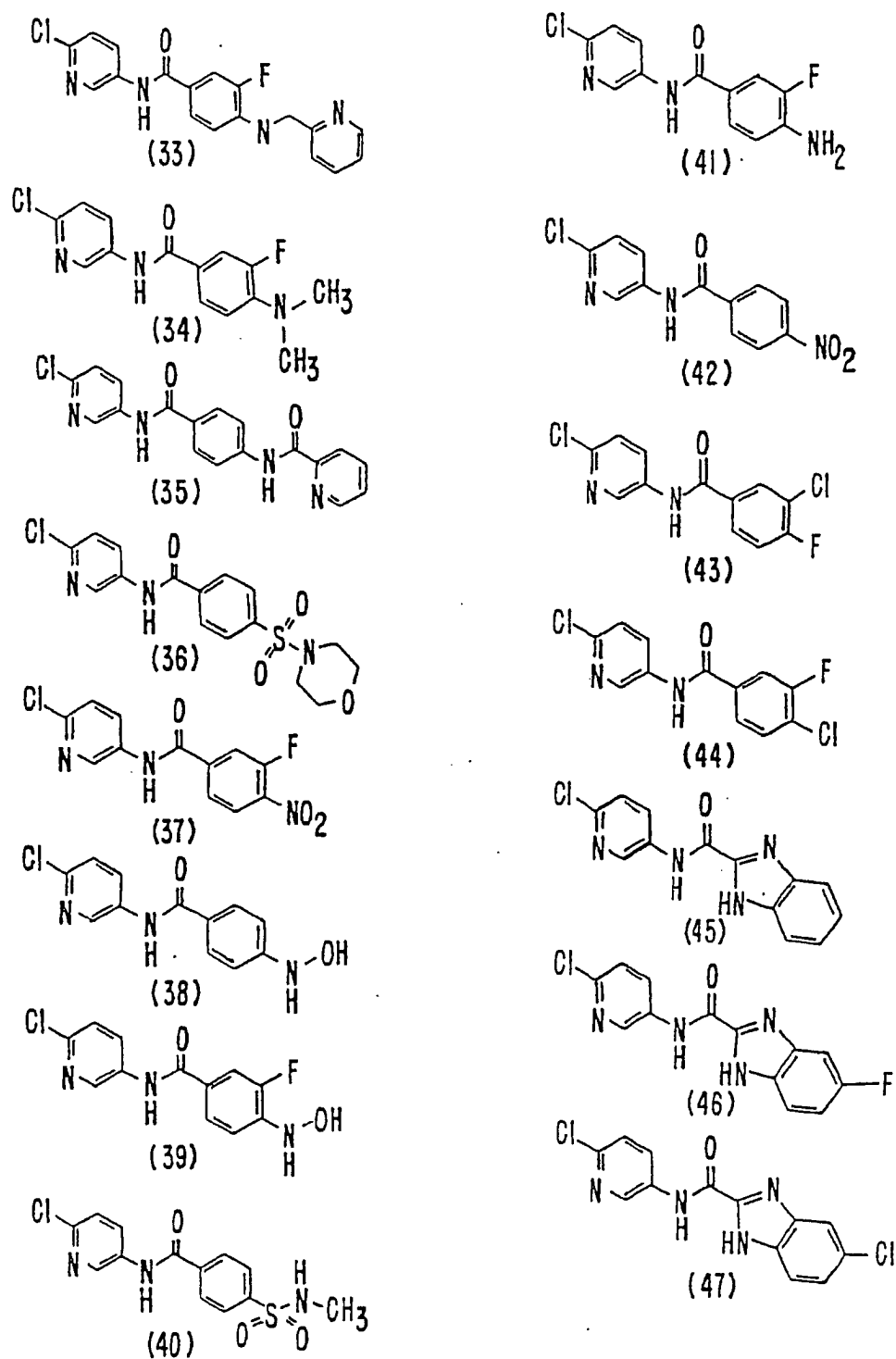


FIG. 1.

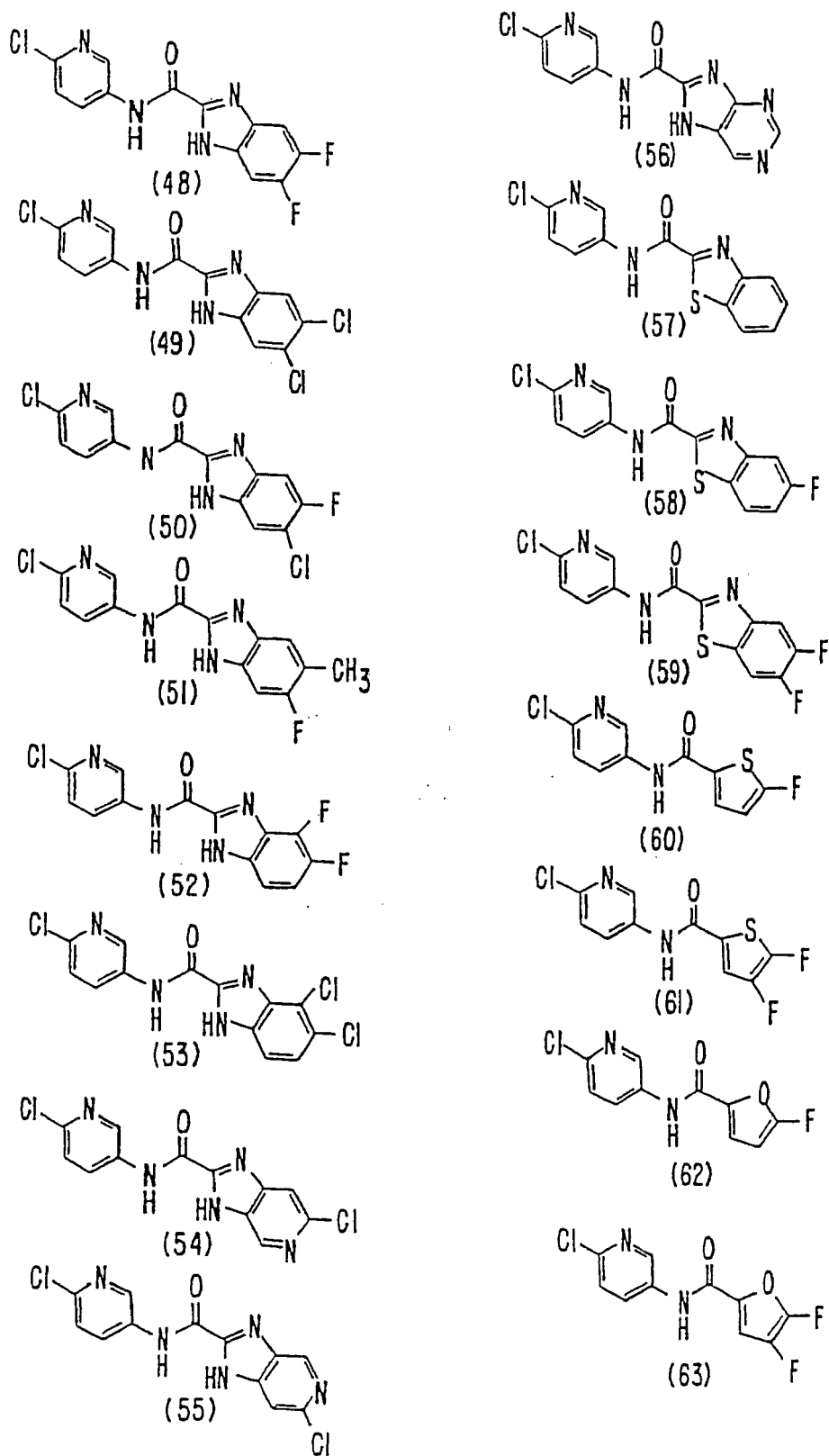


FIG. 1.

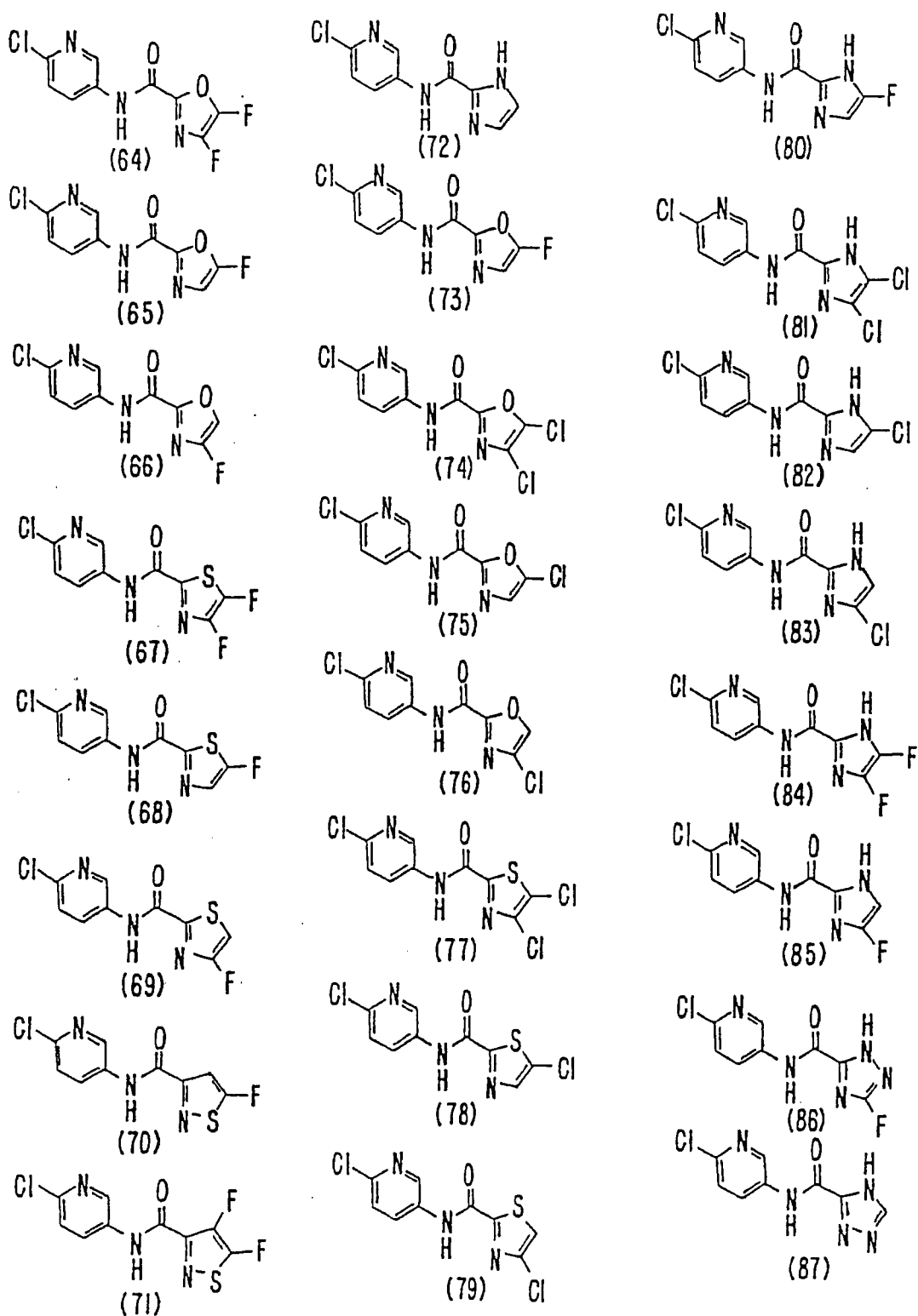


FIG. 1.

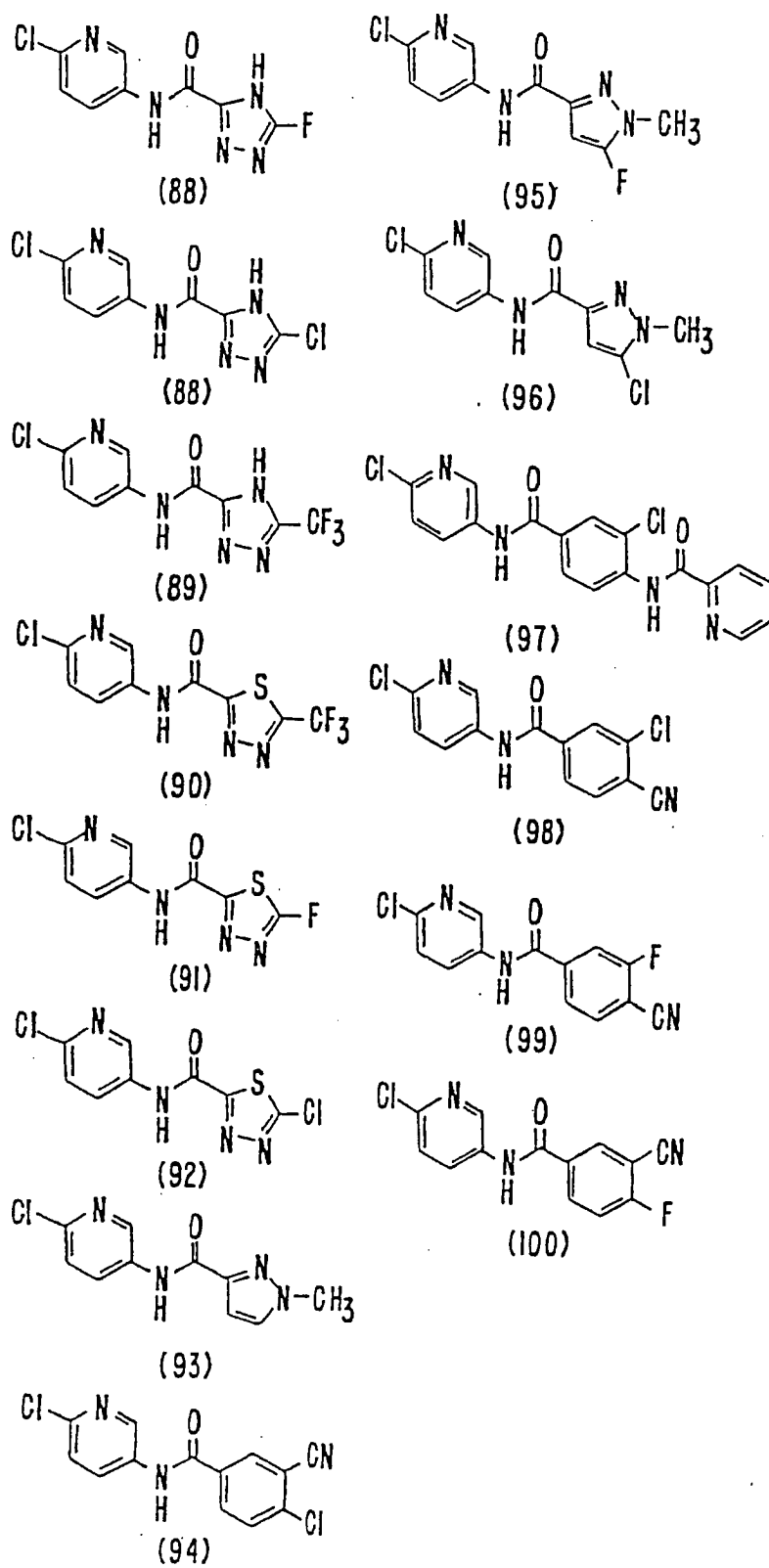


FIG. 1.