

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
13. Juni 2002 (13.06.2002)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/46162 A1

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **C07D 213/81**,
213/82, 241/24, 213/56, 401/12, 413/12, A61K 31/497,
A61P 9/06

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/13680

(22) Internationales Anmeldedatum:
24. November 2001 (24.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 60 807.8 7. Dezember 2000 (07.12.2000) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: **AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH** [DE/DE]; Brüningstrasse 50, 95929 Frankfurt (DE).

(72) Erfinder: **PEUKERT, Stefan**; Heiligkreuzgasse 9a, 60313 Frankfurt (DE). **BRENDEL, Joachim**; Landgrabenstrasse 23, 61118 Bad Vilbel (DE). **HEMMERLE, Horst**; Oranienstrasse 11a, 65812 Bad Soden (DE). **KLEEMANN, Heinz-Werner**; Mainstrasse 29, 65474 Bischofsheim (DE).

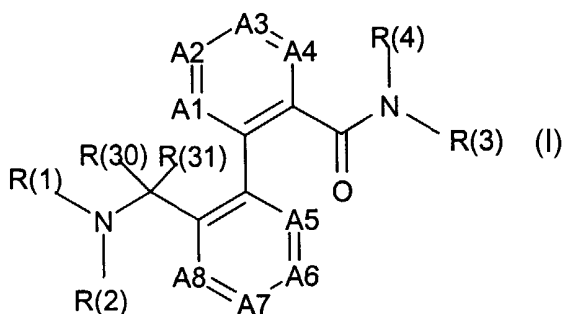
Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: ORTHO-SUBSTITUTED NITROGEN-CONTAINING BISARYL COMPOUNDS USED AS POTASSIUM CHANNEL INHIBITORS

(54) Bezeichnung: ORTHO-SUBSTITUIERTE STICKSTOFFHALTIGE BISARYLVERBINDUNGEN ZUR VERWENDUNG ALS KALIUM-KANAL-INHIBITOREN



(57) Abstract: Compounds of formula (I) wherein A1 - A8, R(1), R(2), R(3), R(4), R(30) and R(31) have the meanings cited in the claims. Said compounds are particularly suitable for use as novel antiarrhythmic substances, especially in the treatment and prophylaxis of atrial arrhythmia, for example, atrial fibrillation (AF) or atrial flutter.

(57) Zusammenfassung: Verbindungen der Formel (I) worin A1 bis A8, R(1), R(2), R(3), R(4), R(30) und R(31) die in den Ansprüchen angegebenen Bedeutungen haben, sind ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhoff-Arrhythmien, z.B. Vorhofflimmern (atriale Fibrillation,

AF) oder Vorhoff.Flattern (atriales Flattern).

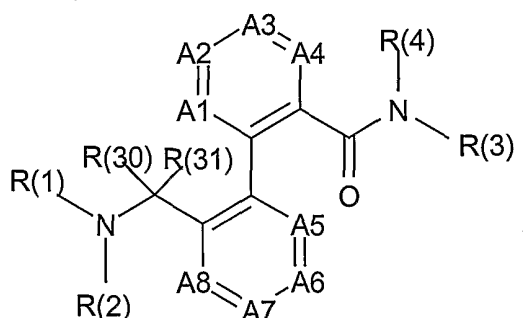
WO 02/46162 A1

ORTHO-SUBSTITUIERTE STICKSTOFFHALTIGE BISARYLVERBINDUNGEN ZUR VERWENDUNG ALS
KALIUM-KANAL-INHIBITOREN

Ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige Bisarylverbindungen, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung, ihre Verwendung als Medikament sowie sie enthaltende pharmazeutische
Zubereitungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ortho, ortho-substituierte stickstoffhaltige
Bisarylverbindungen der Formel I,

10



worin bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5),

15 wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4
dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

20

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me
bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,

25

CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,
Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,

- 8 oder 9 C-Atomen,
 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
 der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,
 OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3,
 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das
 unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂,
 COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
 y 0, 1, 2, 3 oder 4,
 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17),
 SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger
 Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
 Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder
 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
 Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,

NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

5 R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

oder

15 R(3) CHR(18)R(19);

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

20 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}- Phenyl,

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

v 0, 1, 2 oder 3;

30 w 0, 1, 2 oder 3;

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

oder

R(3) und R(4)

5 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein kann;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-

10 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind.

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

15 oder

R(30) und R(31)

gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen

sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

20 Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine dieser

Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13)

25 R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8

30 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4,

- 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,
 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenylyl, Furyl, Thienyl und
 der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
 aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,
 OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3,
 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das
 unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3
 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend
 aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂,
 15 COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- 20 R(3) C_yH_{2y}-R(16);
 y 0, 1, 2, 3 oder 4,
 wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl
 25 oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-
 Atomen,
 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
 Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder
 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
 30 Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,
 NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3

oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,

5

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10

oder

R(3) CHR(18)R(19);

15

R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;

z 0, 1, 2 oder 3;

R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;

R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}- Phenyl,

20

wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

25

v 0, 1, 2 oder 3;

w 0, 1, 2 oder 3;

30

R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

5 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

R(30) und R(31)

eine Kette von 2 Methylengruppen

10 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser

15 Gruppen CH bedeuten.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

20 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

C_xH_{2x}-R(14);

25 x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 30 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

- wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff
- R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
- R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,

- Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und
Methylsulfonylamino;
- v 0, 1, 2 oder 3;
w 0, 1, 2 oder 3;
- 5 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;
- R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,
NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-
- 10 Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
R(30) und R(31)
unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;
sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.
- 15 Ebenfalls ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:
A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8
unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine
und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4
dieser Gruppen CH bedeuten;
- 20 R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);
R(9), R(10), R(11) und R(12)
unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);
x 0, 1, 2, 3 oder 4;
- R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8
25 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,
Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8 oder 9 C-Atomen;
wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
30 substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
 Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl,
 Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

5 R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

10 R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9,
 C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl
 oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-
 Atomen,

15 wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige
 Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder
 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F,
 Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,
 NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3
 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl
 20 und Methylsulfonylamino;

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl
 mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-
 Pyridyl;
 wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind
 25 oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus
 der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN,
 COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-
 Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino,
 Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

30 R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,

NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino; R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl;

5 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze

Speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen A4 Stickstoff bedeutet und A1, A2, A3, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen
10 Salze.

Besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

15 C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;
20

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

25 R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl, oder Pyridyl

wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe
30

bestehend aus F, Cl, CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

5 Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atome;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl; sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

10 Ganz besonders speziell bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, in denen bedeuten:

R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

R(9) und R(11)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

15 x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl;

wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

20

R(2) Wasserstoff;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1 oder 2;

25 R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF₃, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

30

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff;

5 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

Sie wirken auf den sogenannten Kv1.5-Kalium-Kanal und inhibieren einen als „ultra-
10 rapidly activating delayed rectifier“ bezeichneten Kaliumstrom im humanen Herzvorhof.

Die Verbindungen sind deshalb ganz besonders geeignet als neuartige antiarrhythmische Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und Prophylaxe von Vorhof-Arrhythmien, z.B. Vorhof-Flimmern (atriale Fibrillation, AF) oder Vorhof-Flattern (atriales Flattern).

15

Vorhof-Flimmern (AF) und Vorhof-Flattern sind die häufigsten anhaltenden Herzarrhythmien. Das Auftreten erhöht sich mit zunehmenden Alter und führt häufig zu fatalen Folgeerscheinungen, wie zum Beispiel Gehirnschlag. AF betrifft ca. 1 Millionen Amerikaner jährlich und führt zu mehr als 80.000 Schlaganfällen jedes Jahr in den
20 USA. Die zur Zeit gebräuchlichen Antiarrhythmika der Klasse I und III reduzieren die Wiederauftrettsrate von AF, finden aber wegen ihrer potentiellen proarrhythmischen Nebenwirkungen nur eingeschränkte Anwendung. Deshalb besteht eine hohe medizinische Notwendigkeit für die Entwicklung besserer Medikamente zur Behandlung atrialer Arrhythmien (S. Nattel, Am. Heart J. 130, 1995, 1094 - 1106;
25 „Newer developments in the management of atrial fibrillation“).

Es wurde gezeigt, dass den meisten supraventrikulären Arrhythmien sogenannte „Reentry“ Erregungswellen unterliegen. Solche Reentries treten dann auf, wenn das Herzgewebe eine langsame Leitfähigkeit und gleichzeitig sehr kurze Refraktärperioden
30 besitzt. Das Erhöhen der myokardialen Refraktärzeit durch Verlängerung des Aktionspotentials ist ein anerkannter Mechanismus, um Arrhythmien zu beenden bzw. deren Entstehen zu verhindern (T.J. Colatsky et al, Drug Dev. Res. 19, 1990, 129 -

140; „Potassium channels as targets for antiarrhythmic drug action“). Die Länge des Aktionspotentials wird im wesentlichen bestimmt durch das Ausmaß repolarisierender K^+ - Ströme, die über verschiedene K^+ -Kanäle aus der Zelle herausfließen. Eine besonders große Bedeutung wird hierbei dem sogenannten "delayed rectifier" I_K zugeschrieben, der aus 3 verschiedenen Komponenten besteht: I_{K_r} , I_{K_s} und $I_{K_{ur}}$.

Die meisten bekannten Klasse III- Antiarrhythmika (z.B. Dofetilide, E4031 und d-Sotalol) blockieren überwiegend oder ausschließlich den schnell aktivierenden Kaliumkanal I_{K_r} , der sich sowohl in Zellen des menschlichen Ventrikel als auch im Vorhof nachweisen lässt. Es hat sich jedoch gezeigt, dass diese Verbindungen bei geringen oder normalen Herzfrequenzen ein erhöhtes proarrhythmisches Risiko aufweisen, wobei insbesondere Arrhythmien, die als "Torsades de pointes" bezeichnet werden, beobachtet wurden (D. M. Roden, Am. J. Cardiol. 72, 1993, 44B - 49B; „Current status of class III antiarrhythmic drug therapy“). Neben diesem hohen, zum Teil tödlichen Risiko bei niedriger Frequenz, wurde für die I_{K_r} -Blocker ein Nachlassen der Wirksamkeit unter den Bedingungen von Tachykardie, in der die Wirkung gerade benötigt wird, festgestellt („negative use-dependence“).

Während einige dieser Nachteile durch Blocker der langsam aktivierenden Komponente (I_{K_s}) möglicherweise überwunden werden können, wurde deren Wirksamkeit bisher nicht bewiesen, da keine klinischen Untersuchungen mit I_{K_s} -Kanalblockern bekannt sind.

Die „besonders schnell“ aktivierende und sehr langsam inaktivierende Komponente des delayed Rectifier $I_{K_{ur}}$ (= ultra-rapidly activating delayed rectifier), die dem Kv1.5-Kanal entspricht, spielt eine besonders große Rolle für die Repolarisationsdauer im menschlichen Vorhof. Eine Inhibierung des $I_{K_{ur}}$ Kaliumauswärtsstroms stellt somit im Vergleich zur Inhibierung von I_{K_r} bzw. I_{K_s} eine besonders effektive Methode zur Verlängerung des atrialen Aktionspotentials und damit zur Beendigung bzw. Verhinderung von atrialen Arrhythmien dar. Mathematische Modelle des menschlichen Aktionspotentials legen nahe, dass der positive Effekt einer Blockade des $I_{K_{ur}}$ gerade

unter den pathologischen Bedingungen einer chronischen atrialen Fibrillation besonders ausgeprägt sein sollte (M. Courtemanche, R. J. Ramirez, S. Nattel, Cardiovascular Research 1999, 42, 477 - 489: „Ionic targets for drug therapy and atrial fibrillation-induced electrical remodeling: insights from a mathematical model“).

5

Im Gegensatz zu IK_F und IK_S , die auch im menschlichen Ventrikel vorkommen, spielt der IK_{UR} zwar eine bedeutende Rolle im menschlichen Vorhof, jedoch nicht im Ventrikel. Aus diesem Grunde ist bei Inhibierung des IK_{UR} -Stroms im Gegensatz zur Blockade von IK_F oder IK_S das Risiko einer proarrhythmischen Wirkung auf den

- 10 Ventrikel von vornherein ausgeschlossen. (Z. Wang et al, Circ. Res. 73, 1993, 1061 - 1076: „Sustained Depolarisation-Induced Outward Current in Human Atrial Myocytes“; G.-R. Li et al, Circ. Res. 78, 1996, 689 - 696: „Evidence for Two Components of Delayed Rectifier K^+ -Current in Human Ventricular Myocytes“; G. J. Amos et al, J. Physiol. 491, 1996, 31 - 50: „Differences between outward currents of human atrial and
15 subepicardial ventricular myocytes“).

Antiarrhythmika, die über eine selektive Blockade des IK_{UR} -Stroms bzw. Kv1.5-Kanals wirken, sind auf dem Markt bisher jedoch nicht verfügbar. Für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe (z.B. Tedisamil, Bupivacaine oder Sertindole) wurde zwar
20 eine blockierende Wirkung auf den Kv1.5-Kanal beschrieben, doch stellt die Kv1.5-Blockade hier jeweils nur eine Nebenwirkung neben anderen Hauptwirkungen der Substanzen dar.

- In WO 98 04 521 und WO 9937607 werden Aminoindane und
25 Aminotetrahydronaphtaline als Kaliumkanalblocker beansprucht, die den Kv1.5-Kanal blockieren. Ebenfalls als Kv1.5-Blocker werden strukturell verwandte Aminochromane in WO 0012077 beansprucht. In der Anmeldung WO 9992891 werden Thiazolidinone beansprucht die ebenfalls den Kaliumkanal blockieren. In den Anmeldungen WO 98 18 475 und WO 98 18 476 wird die Verwendung verschiedener Pyridazinone und
30 Phosphinoxide als Antiarrhythmika beansprucht, die über eine Blockade des IK_{UR} wirken sollen. Die gleichen Verbindungen wurden ursprünglich jedoch auch als Immunsuppressiva beschrieben (WO 96 25 936). Die in diesen genannten

Anmeldungen beschriebenen Verbindungen sind strukturell völlig andersartig als die erfindungsgemäßen Verbindungen dieser Anmeldung. Von allen in den oben genannten Anmeldungen beanspruchten Verbindungen sind uns keine klinischen Daten bekannt.

5

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die hier beschriebenen ortho, ortho- substituierten stickstoffhaltigen Bisarylverbindungen potente Blocker des humanen Kv1.5-Kanals sind. Sie können deshalb verwendet werden als neuartige
10 Antiarrhythmika mit besonders vorteilhaftem Sicherheitsprofil. Insbesondere eignen sich die Verbindungen zur Behandlung supraventrikulärer Arrhythmien, z. B. Vorhof-Flimmern oder Vorhof-Flattern.

Die Verbindungen können eingesetzt werden zur Terminierung von bestehendem Vorhof-Flimmern oder -Flattern zur Wiedererlangung des Sinus-Rhythmus
15 (Kardioversion). Darüber hinaus reduzieren die Substanzen die Anfälligkeit zur Entstehung neuer Flimmer-Ereignisse (Erhalt des Sinus-Rhythmus, Prophylaxe).

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind bisher nicht bekannt.

20 Alkylreste und Alkylenreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch für die Alkylenreste der Formeln C_xH_{2x} , C_yH_{2y} , C_zH_{2z} , C_vH_{2v} und C_wH_{2w} . Alkylreste und Alkylenreste können auch geradkettig oder verzweigt sein, wenn sie substituiert sind oder in anderen Resten enthalten sind, z. B. in einem Alkoxyrest oder in einem fluorierten Alkylrest. Beispiele für Alkylreste sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-
25 Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, Isopentyl, Neopentyl, n-Hexyl, 3,3-Dimethylbutyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Tetradecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Octadecyl, Nonadecyl, Eicosyl. Die von diesen Resten abgeleiteten zweiwertigen Reste, z. B. Methylen, 1,1-Ethylen, 1,2-Ethylen, 1,1-Propylen, 1,2-Propylen, 2,2-Propylen, 1,3-Propylen, 1,1-Butylen, 1,4-Butylen, 1,5-
30 Pentylen, 2,2-Dimethyl-1,3-propylen, 1,6-Hexylen, usw. sind Beispiele für Alkylenreste.

Cycloalkylreste können ebenfalls verzweigt sein. Beispiele für Cycloalkylreste mit 3 bis

11 C-Atomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, 1-Methylcyclopropyl, 2-Methylcyclopropyl, Cyclopentyl, 2-Methylcyclobutyl, 3-Methylcyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methylcyclohexyl, 3-Methylcyclohexyl, 4-Methylcyclohexyl, Menthyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl usw.

5

Als N-haltige Heteroaromaten mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen gelten insbesondere 1-, 2- oder 3- Pyrrolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder 5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder 5-yl, 10 1,2,4-Oxadiazol-3-oder 5-yl, 1,3,4-Oxadiazol-2-yl oder -5-yl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder 5-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1- 15 , 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinoxaliny, 1-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Phthalazinyl. Umfasst sind weiterhin die entsprechenden N-Oxide dieser Verbindungen, also z.B. 1-Oxy-2-, 3- oder 4-pyridyl.

20 Besonders bevorzugt sind die N- haltigen Heterocyclen Pyrrolyl, Imidazolyl, Chinolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidinyl und Pyridazinyl.

Pyridyl steht sowohl für 2-, 3- als auch 4-Pyridyl. Thienyl steht sowohl für 2- als auch 3-Thienyl. Furyl steht sowohl für 2- als auch 3-Furyl.

25

Monosubstituierte Phenylreste können in der 2-, der 3- oder der 4-Position substituiert sein, disubstituierte in der 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Position, trisubstituierte in der 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,5-, 2,4,6- oder 3,4,5-Position. Entsprechendes gilt sinngemäß analog auch für die N- haltigen Heteroaromaten, den Thiophen- oder den 30 Furylrest.

Bei Di- bzw. Trisubstitution eines Restes können die Substituenten gleich oder

verschieden sein.

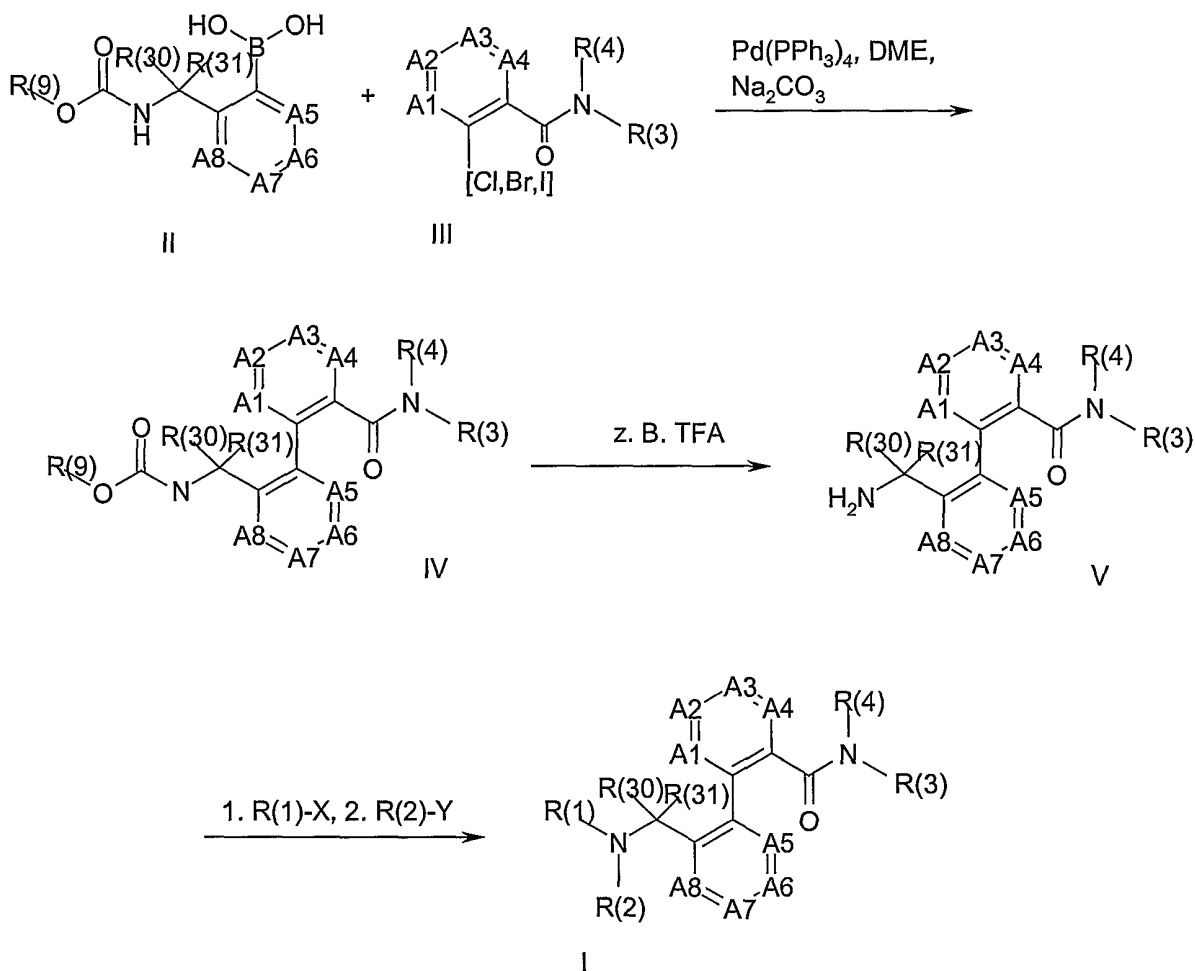
Wenn R(3) und R(4) gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen bedeuten, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH- etc. ersetzt sein kann, dann bilden diese Reste zusammen mit dem Stickstoffatom der Formel I einen 5 oder 6 gliedrigen Stickstoffheterocyclus, wie z.B. Pyrrolidin, Piperidin, Morpholin, Thiomorpholin etc.

- Enthalten die Verbindungen der Formel I eine oder mehrere saure oder basische Gruppen bzw. einen oder mehrere basische Heterocyclen, so gehören auch die entsprechenden physiologisch oder toxikologisch verträglichen Salze zur Erfindung, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren Salze. So können die Verbindungen der Formel I, die saure Gruppen, z. B. eine oder mehrere COOH-Gruppen, tragen, beispielsweise als Alkalimetallsalze, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumsalze, oder als Erdalkalimetallsalze, z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze, oder als Ammoniumsalze, z. B. als Salze mit Ammoniak oder organischen Aminen oder Aminosäuren, verwendet werden. Verbindungen der Formel I, die eine oder mehrere basische, d. h. protonierbare, Gruppen tragen oder einen oder mehrere basische heterocyclische Ringe enthalten, können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren verwendet werden, beispielsweise als Hydrochloride, Phosphate, Sulfate, Methansulfonate, Acetate, Lactate, Maleinate, Fumarate, Malate, Gluconate usw. Enthalten die Verbindungen der Formel I gleichzeitig saure und basische Gruppen im Molekül, so gehören neben den geschilderten Salzformen auch innere Salze, sogenannte Betaine, zu der Erfindung. Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer Säure bzw. Base in einem Lösungs- oder Dispergiermittel oder auch durch Anionenaustausch aus anderen Salzen.
- Die Verbindungen der Formel I können bei entsprechender Substitution in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-

Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, z. B. Enantiomere oder Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, z. B. Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in beliebigen Verhältnissen. Enantiomere z. B. gehören also in
5 enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, und auch in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in unterschiedlichen Verhältnissen oder in Form von Racematen zu der Erfindung. Die Herstellung von einzelnen Stereoisomeren kann gewünschtenfalls durch Auftrennung eines Gemisches nach üblichen Methoden oder z. B. durch stereoselektive Synthese erfolgen. Bei
10 Vorliegen von beweglichen Wasserstoffatomen umfasst die vorliegende Erfindung auch alle tautomeren Formen der Verbindungen der Formel I.

Die Verbindungen der Formel I sind durch unterschiedliche chemische Verfahren herstellbar, die ebenfalls zu der vorliegenden Erfindung gehören. Einige typische
15 Wege sind in den unten als Schemata 1 bis 4 bezeichneten Reaktionssequenzen skizziert. A1 bis A8 sowie die Reste R(1) bis R(4), R(30) und R(31) sind jeweils wie oben angegeben definiert, sofern nachfolgend nicht etwas anderes angegeben ist.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel I gemäß Schema 1
20 (Methode A) oder Schema 2 (Methode B).



Schema 1

Bisaryle der Formel IV bei denen mindestens eines der Ringatome A_1 bis A_8 Stickstoff ist können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung (die z. B. in Gegenwart von 5 $\text{Pd}[(\text{PPh}_3)]_4$ als Katalysator, Natriumcarbonat als Base und 1,2-Dimethoxyethan als Lösungsmittel durchgeführt werden kann) eines aromatischen Halogenids der Formel III mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Wenn $\text{R}(9)$ für einen leicht abspaltbaren Rest, wie z. B. tert.-Butyl oder Benzyl steht, können Verbindungen der Formel V erhalten werden, die dann durch Umsetzung mit 10 Reagenzien $\text{R}(1)\text{-X}$ und/oder $\text{R}(2)\text{-Y}$ in Verbindungen der Formel I überführt werden können.

Die Umsetzungen der Verbindungen der Formel V mit Verbindungen der Formel $\text{R}(1)\text{-X}$ entsprechen der bekannten Umwandlung eines Amins in ein Carbonsäureamid-, Sulfonsäureamid-, Carbamat-, Harnstoff- oder Thioharnstoffderivat. Der Rest X steht

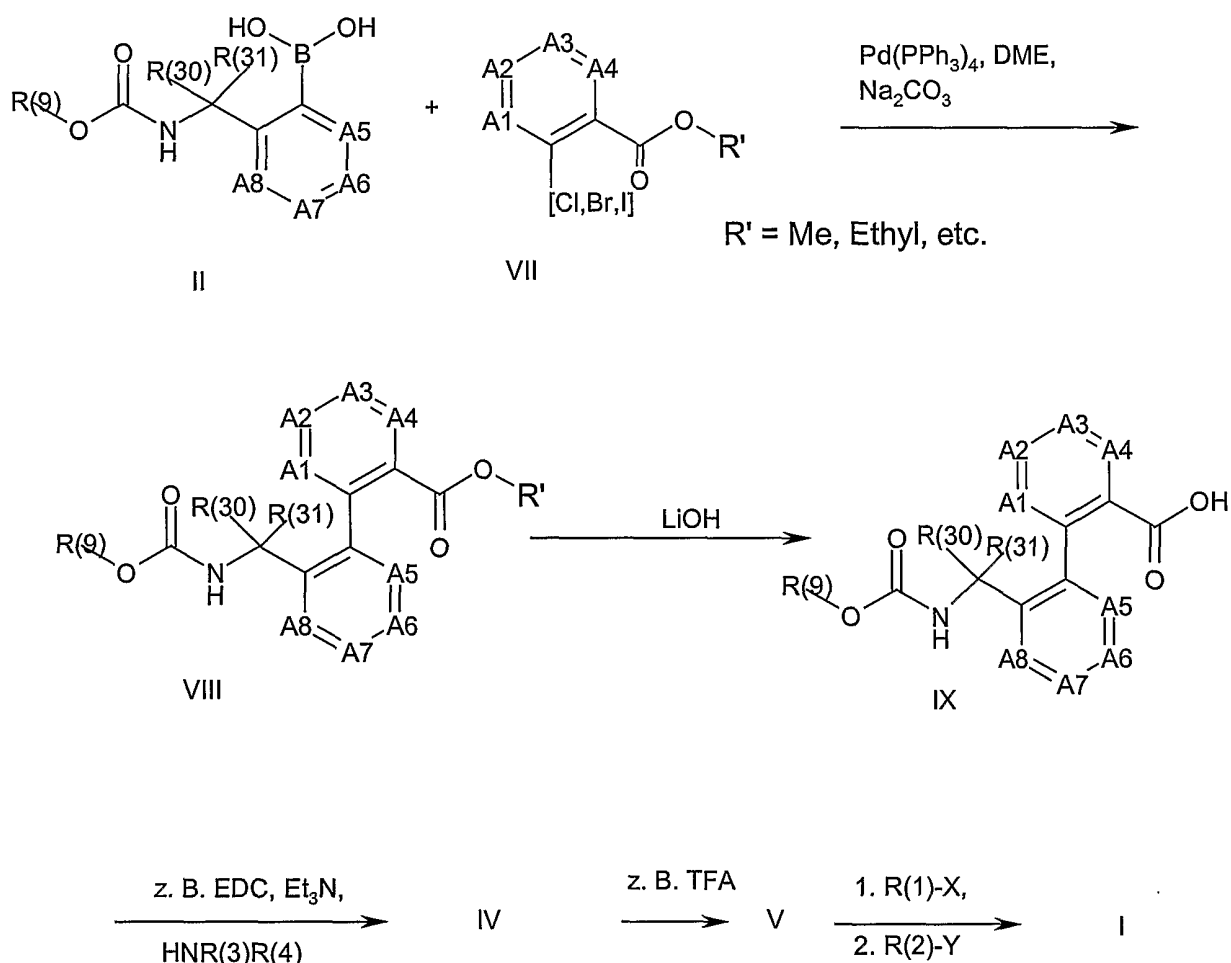
hierbei für eine geeignete nucleofuge Abgangsgruppe, wie z.B. F, Cl, Br, Imidazol, O-Succinimid etc.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) C(O)OR(9) bedeutet, also Carbamaten, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor oder O-Succinimid steht, also Chloroformiate oder Succinimidocarbonate.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) SO₂R(10) bedeutet, also Sulfonamiden, werden in der Regel Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor steht, also Sulfonsäurechloride.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I in denen R(1) COR(11) bedeutet, also Carbonsäureamiden, werden z.B. Verbindungen der Formel R(1)-X verwendet, bei denen X für Chlor, Imidazol oder Acetoxy steht, also Carbonsäurechloride, Carbonsäureimidazole oder gemischte Anhydride. Es können aber auch die freien Säuren der Formel R(1)-OH in Gegenwart geeigneter Kondensationsmittel wie Carbodiimiden oder TFFH verwendet werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel in denen R(1) CONR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13) bedeutet, also Harnstoffen oder Thioharnstoffen, können anstelle der Verbindungen der Formel R(1)-X auch Verbindungen der Formel R(12)N(=C=O), bzw. R(12)N(=C=S), also Isocyanate oder Thioisocyanate verwendet werden.

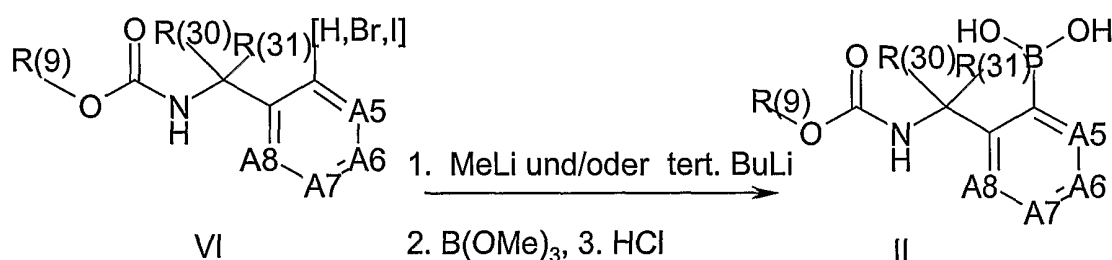


Schema 2

Bisaryle der Formel VIII bei denen mindestens eines der Ringatome A Stickstoff ist können durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung eines aromatischen Bromids 5 oder Iodids der Formel VII mit einer aromatischen Boronsäure der Formel II dargestellt werden. Hydrolyse des Esters mit LiOH ergibt die freien Säuren der Formel IX die durch Kupplung mit Aminen NHR(3)R(4) in die Bisaryle der Formel IV überführt werden können. Wie in Schema 1 beschrieben liefert Abspaltung der labilen Gruppe R(9) Verbindungen der Formel V, die weiter in Verbindungen der Formel I umgesetzt 10 werden können.

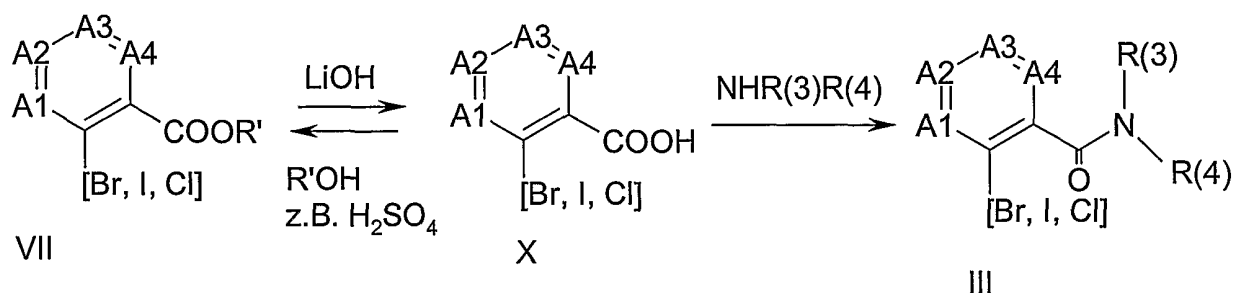
Die oben genannten Umsetzungen der Verbindungen der Formeln IX mit Aminen der Formel HNR(3)R(4) entsprechen der bekannten Umwandlung einer Carbonsäure zu

einem Carbonsäureamid. Zur Durchführung dieser Reaktionen sind in der Literatur zahlreiche Methoden beschrieben worden. Besonders vorteilhaft können sie durch Aktivierung der Carbonsäure, z.B. mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) oder N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-hydrochlorid (EDC) gegebenenfalls unter Zusatz
 5 von Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder Dimethylaminopyridin (DMAP) erfolgen. Es können aber auch zunächst nach bekannten Methoden reaktive Säurederivate synthetisiert werden, z.B. Säurechloride durch Umsetzung der Carbonsäuren der Formel IX oder mit anorganischen Säurehalogeniden, wie z.B. SOCl_2 , oder
 Säureimidazole durch Umsetzung mit Carbonyldiimidazol, die dann anschließend,
 10 gegebenenfalls unter Zusatz einer Hilfsbase, mit den Aminen der Formel $\text{HNR}(3)\text{R}(4)$ umgesetzt werden.



Schema 3

Die in Methode A und B benötigten aromatischen Boronsäuren der Formel II können
 15 aus den Aromaten oder aromatischen Halogeniden der Formel VI durch Ortholithierung bzw. Halogen-Metallaustausch gefolgt von Umsetzung mit Borsäuretrimethylester (oder anderer Borsäuretriester) und anschließende saure Hydrolyse synthetisiert werden.



Schema 4

Die in Methode B eingesetzten Halogenide der Formel VII sind nach literaturbekannten Vorschriften synthetisierbar bzw. leicht durch gängige Veresterungsmethoden aus den literaturbekannten Säuren der Formel X erhältlich. Die in Methode 5 A eingesetzten aromatischen ortho-Halogenamide der Formel III sind gemäss Schema 4 aus den Estern der Formel VII nach Hydrolyse zu den Säuren X durch Kupplung mit Aminen NHR(3)R(4) erhältlich. Die Knüpfung der Amidbindung kann auf den oben für die Umsetzung von Verbindungen der Formel IX nach IV beschriebenen Wegen erfolgen.

10

Bei allen Verfahrensweisen kann es angebracht sein, bei bestimmten Reaktionsschritten funktionelle Gruppen im Molekül zeitweilig zu schützen. Solche Schutzgruppentechniken sind dem Fachmann geläufig. Die Auswahl einer Schutzgruppe für in Betracht kommende funktionelle Gruppen und die Verfahren zu ihrer Einführung und Abspaltung sind in der Literatur beschrieben und können gegebenenfalls ohne Schwierigkeiten dem Einzelfall angepaßt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können am Tier, bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden. Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze zur Anwendung als Arzneimittel, ihre Verwendung in der Therapie und Prophylaxe der genannten Krankheitsbilder und ihre Verwendung zur Herstellung von Medikamenten dafür und von Medikamenten mit K⁺-Kanal-

blockierender Wirkung. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel I und/oder eines physiologisch verträglichen Salzes davon neben üblichen, pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Hilfsstoffen
5 enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise 0,1 bis 90 Gewichtsprozent der Verbindungen der Formel I und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze. Die Herstellung der pharmazeutischen Zubereitungen kann in an sich bekannter Weise erfolgen. Dazu werden die Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zusammen mit einem oder mehreren festen
10 oder flüssigen galenischen Trägerstoffen und/oder Hilfsstoffen und, wenn gewünscht, in Kombination mit anderen Arzneimittelwirkstoffen in eine geeignete Darreichungsform bzw. Dosierungsform gebracht, die dann als Arzneimittel in der Humanmedizin oder Veterinärmedizin verwendet werden kann.

15 Arzneimittel, die erfindungsgemäße Verbindungen der Formel I und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze enthalten, können oral, parenteral, z. B. intravenös, rektal, durch Inhalation oder topisch appliziert werden, wobei die bevorzugte Applikation vom Einzelfall, z. B. dem jeweiligen Erscheinungsbild der zu behandelnden Erkrankung, abhängig ist.

20

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann auf Grund seines Fachwissens geläufig. Neben Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositoriengrundlagen, Tablettenhilfsstoffen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer,
25 Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, Puffersubstanzen oder Farbstoffe verwendet werden.

Die Verbindungen der Formel I können zur Erzielung einer vorteilhaften therapeutischen Wirkung auch mit anderen Arzneiwirkstoffen kombiniert werden. So
30 sind in der Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationen mit herz-kreislaufaktiven Stoffen möglich. Als derartige, für Herz-Kreislaufkrankungen vorteilhafte Kombinationspartner kommen beispielsweise

- andere Antiarrhythmika, so Klasse I-, Klasse II- oder Klasse III-Antiarrhythmika, in Frage, wie beispielsweise IK_S - oder IK_T -Kanalblocker, z.B. Dofetilid, oder weiterhin blutdrucksenkende Stoffe wie ACE-Inhibitoren (beispielsweise Enalapril, Captopril, Ramipril), Angiotensin-Antagonisten, K^+ -Kanalaktivatoren, sowie alpha- und beta-
5 Rezeptorenblocker, aber auch sympathomimetische und adrenerg wirkende Verbindungen, sowie Na^+/H^+ -Austausch-Inhibitoren, Calciumkanalantagonisten, Phosphodiesterasehemmer und andere positiv inotrop wirkende Stoffe, wie z. B. Digitalisglykoside, oder Diuretika.
- 10 Für eine orale Anwendungsform werden die aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmittel, vermischt und durch die üblichen Methoden in die geeigneten Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Stechkapseln, wässrige, alkoholische oder ölige Lösungen. Als inerte Träger können z. B. Gummi arabicum,
15 Magnesia, Magnesiumcarbonat, Kaliumphosphat, Milchzucker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder als Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran. Als Lösungsmittel für wässrige oder alkoholische
20 Lösungen kommen z. B. Wasser, Ethanol oder Zuckerlösungen oder Gemische davon, in Betracht. Weitere Hilfsstoffe, auch für andere Applikationsformen, sind z. B. Polyethylenglykole und Polypropylenglykole.

- Zur subkutanen oder intravenösen Applikation werden die aktiven Verbindungen,
25 gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittlern, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen, in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Die Verbindungen der Formel I und ihre physiologisch verträglichen Salze können auch lyophilisiert werden und die erhaltenen Lyophilisate z. B. zur Herstellung von Injektions- oder Infusionspräparaten verwendet werden. Als Lösungsmittel
30 kommen z. B. Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole, z. B. Ethanol, Propanol, Glycerin, in Betracht, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch Mischungen aus den verschiedenen genannten

Lösungsmitteln.

Als pharmazeutische Formulierung für die Verabreichung in Form von Aerosolen oder Sprays sind geeignet z. B. Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen der Wirkstoffe der Formel I oder ihrer physiologisch verträglichen Salze in einem pharmazeutisch unbedenklichen Lösungsmittel, wie insbesondere Ethanol oder Wasser, oder einem Gemisch solcher Lösungsmittel. Die Formulierung kann nach Bedarf auch noch andere pharmazeutische Hilfsstoffe wie Tenside, Emulgatoren und Stabilisatoren sowie ein Treibgas enthalten. Eine solche Zubereitung enthält den Wirkstoff üblicherweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 10, insbesondere von etwa 0,3 bis 3 Gewichtsprozent.

Die Dosierung des zu verabreichenden Wirkstoffs der Formel I bzw. der physiologisch verträglichen Salze davon hängt vom Einzelfall ab und ist wie üblich für eine optimale Wirkung den Gegebenheiten des Einzelfalls anzupassen. So hängt sie natürlich ab von der Häufigkeit der Verabreichung und von der Wirkstärke und Wirkdauer der jeweils zur Therapie oder Prophylaxe eingesetzten Verbindungen, aber auch von Art und Stärke der zu behandelnden Krankheit sowie von Geschlecht, Alter, Gewicht und individueller Ansprechbarkeit des zu behandelnden Menschen oder Tieres und davon, ob akut oder prophylaktisch therapiert wird. Üblicherweise beträgt die tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I bei Verabreichung an einem etwa 75 kg schweren Patienten 0.001 mg/kg Körpergewicht bis 100 mg/kg Körpergewicht, bevorzugt 0.01 mg/kg Körpergewicht bis 20 mg/kg Körpergewicht. Die Dosis kann in Form einer Einzeldosis verabreicht werden oder in mehrere, z. B. zwei, drei oder vier Einzeldosen aufgeteilt werden. Insbesondere bei der Behandlung akuter Fälle von Herzrhythmusstörungen, beispielsweise auf einer Intensivstation, kann auch eine parenterale Verabreichung durch Injektion oder Infusion, z. B. durch eine intravenöse Dauerinfusion, vorteilhaft sein.

Experimenteller Teil

Liste der Abkürzungen

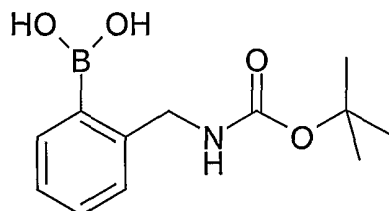
5	Boc	tert.-Butyloxycarbonyl
	CDI	Carbonyldiimidazol
	DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
	DMAP	4-Dimethylaminopyridin
	DMF	N,N-Dimethylformamid
10	DME	1,2-Dimethoxyethan
	EDC	N-Ethyl-N'-(3-dimethylaminopropyl)-carbodiimidhydrochlorid
	Eq.	Moläquivalent
	HOBt	1-Hydroxy-1H-benzotriazol
	Me	Methyl
15	MeLi	Methylithium (in Hexan)
	BuLi	Butyllithium (in Pentan)
	RT	Raumtemperatur
	RP-HPLC	Umkehrphasen-Hochleistungschromatographie
	THF	Tetrahydrofuran
20	TFFH	Tetramethylfluoroamidiniumhexafluorophosphat
	TFA	Trifluoressigsäure

Synthese der Boronsäuren der Formel II

25

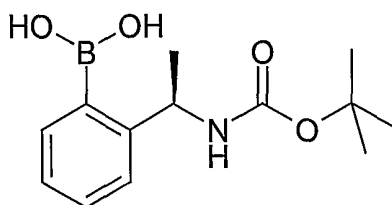
Die Boronsäuren wurden gemäss Schema 3 synthetisiert - ihre Synthese wird anhand mehrerer Verbindungen demonstriert:

2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure (Verbindung 1)



N-Boc-2-Brombenzylamin (5.72 g, 20 mmol) wurde in THF unter Argon gelöst, auf -78°C gekühlt, mit 13.75 ml MeLi (1.6 M in Hexan, 22 mmol) versetzt, nach 1 h mit 28 5 ml (1.5 M in Pentan, 42 mmol) tert. BuLi versetzt und nach einer weiteren Stunde bei -78°C erfolgte Zugabe von Borsäuretrimethylester (9.0 ml, 80 mmol). Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde mit verdünnter Salzsäure bis pH6 versetzt, mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und getrocknet. Man erhielt 5.1 g (100%) eines hellgelben festen
10 Schaumes. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): m/z = 308 (M + 57), 252 (M + 1).

(R)-2-(1-tert-Butoxycarbonylaminoethyl)-phenylboronsäure (Verbindung 2)

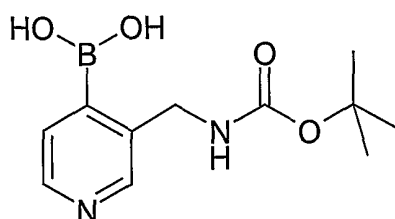


15

2.2 g (10 mmol) N-Boc-(R)-Phenethylamin wurden in 50 ml wasserfreiem THF gelöst, auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 14 ml (1.5 M Lösung in Pentan, 21 mmol) tert. Butyllithium versetzt. Während 2 h wurde auf -20°C erwärmt, anschliessend 4.5 ml
20 (40 mmol) Borsäuretrimethylester zugegeben und auf Raumtemperatur erwärmt. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt, mit 10% HCl bis auf pH 6 angesäuert, die wässrige Phase mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 2.0 g

(75%) eines hellgelben festen Schaumes der ohne weitere Reinigung verwendet wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): $m/z = 322$ ($M + 57$), 266 ($M + 1$).

5 3-(tert-Butoxycarbonylaminomethyl)-pyridin-4-boronsäure (Verbindung 3)



- 10 5.5 g (26.4 mmol) N-Boc-3-Aminomethylpyridin wurden in THF gelöst , auf -78°C gekühlt , mit 37 ml tert. BuLi (1.5 M in Pentan, 55.5 mmol) versetzt und die tiefgrüne Mischung langsam bis auf -20°C erwärmt. Nach Zugabe von Borsäuretrimethylester (12 ml, 105.6 mmol) wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Nach Zugabe von verdünnter Salzsäure bis pH 6 wurde die Lösung am Rotations-
- 15 verdampfer konzentriert und mit Chloroform /Isopropanol (3/1) extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet und eingeeengt. Man erhielt 4.3 g (65%) eines orangen Feststoffs der ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde. MS (FAB, Probe mit Glycerin versetzt): $m/z = 309$ ($M + 57$).

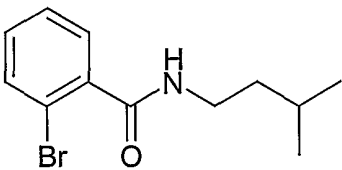
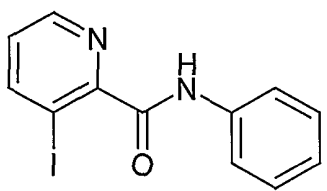
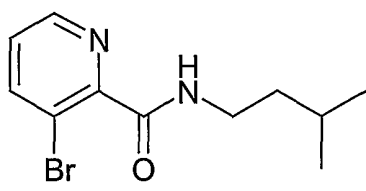
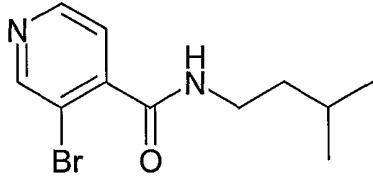
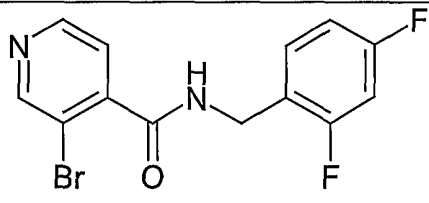
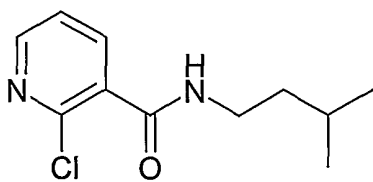
20 Synthese aromatischer Halogenide der Formeln III und VII

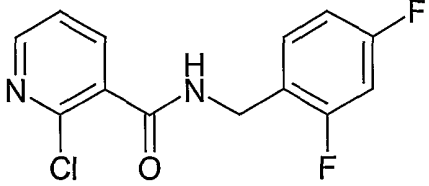
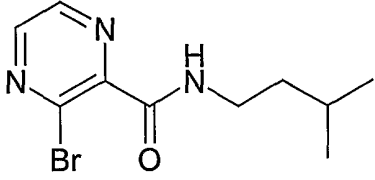
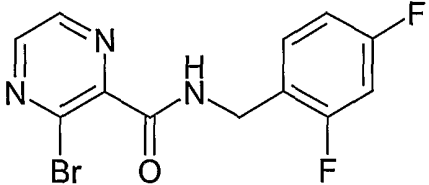
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Synthese der Verbindungen der Formel VII mit Thionylchlorid:

- 2.5 mmol Säure der Formel X werden mit 3 ml Thionylchlorid 4 h zum Rückfluss
- 25 erhitzt und anschliessend eingeeengt. Das rohe Reaktionsprodukt wird zweimal mit Toluol koevaporiert, in 12.5 ml Dichlormethan aufgenommen und mit 3 mmol des Amins $\text{NHR}(3)\text{R}(4)$ und 5.5 mmol Triethylamin versetzt. Die Mischung wird über Nacht gerührt , mit NaHCO_3 -Lösung gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Man erhält 1.5

bis 2.5 mmol des gewünschten Amids III das ohne weitere Reinigung eingesetzt werden kann.

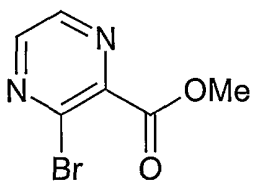
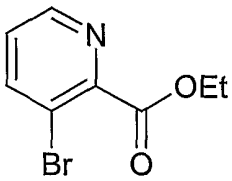
5 Amide III gemäss allgemeiner Arbeitsvorschrift

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
4		(Cl+) : 270 (M+1)
5		325 (M+1)
6		271 (M+1)
7		271 (M+1)
8		327 (M+1)
9		227 (M+1)

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

Die Ester VII wurden nach literaturbekannten Vorschriften synthetisiert, teilweise aus den Säuren X durch Veresterung nach laborüblichen Verfahren hergestellt.

5 Esterhalogenide VII

Verbindung	Struktur	Masse (ES ⁺): m/z =
13	2-Brombenzoesäure-methylester	kommerziell erhältlich
14		217 (M+1)
14		244 (M+1)

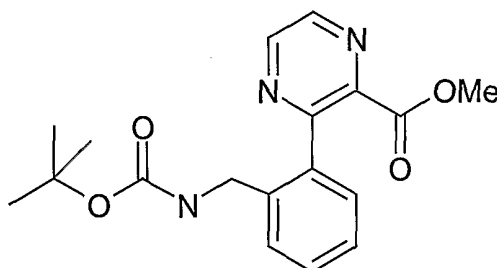
Aufbau der Biaryle durch Palladium-katalysierte Suzuki-Kupplung zu den Verbindungen der Formeln IV (Schema 1) und VIII (Schema 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

Zu mit Argon begastem 1,2-Dimethoxyethan (10 ml/ mmol Bromid III oder VII) wurden 0.05 eq. Tetrakis-triphenylphosphin-Palladium und 1 eq. des entsprechenden Bromids 5 III oder VII zugegeben. Nach 10 min wurde 1.5 eq. der entsprechenden Boronsäure zugesetzt und zuletzt 2 eq. einer 2 molaren Natriumcarbonatlösung. Es wurde 18h zum Rückfluss unter Argon erhitzt, abgekühlt und mit Methylenchlorid verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und chromatographisch gereinigt. Bei der 10 Reinigung per RP-HPLC wurden basische Verbindungen als Trifluoracetate isoliert.

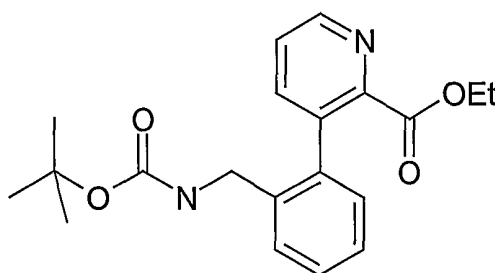
Bisaryle der Formel VIII

3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-pyrazin-2-carbonsäure-methylester 15 (Verbindung 15)



107 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 597 mg (0.51 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 2.24 g (10.3 mmol) 3-Brompyrazin-2-carbonsäuremethylester zugegeben. Nach 20 10 min wurden 3.9 g (15.45 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenylboronsäure und zuletzt 10.7 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 661 25 mg (19%) eines zähen Öls. MS (ES⁺): $m/z = 344$ (M + 1), 288 (M - 55). ¹H-NMR (CDCl_3): $\delta = 8.78$ (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.54 – 7.14 (4H, m), 5.11 (1H, br s), 4.22 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.79 (3H, s), 1.38 (9H, s).

3-[2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-phenyl]-pyridin-2-carbonsäure-ethylester
(Verbindung 16)

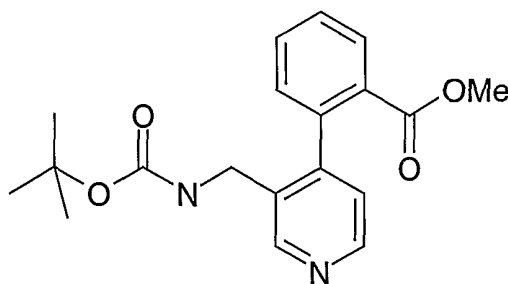


5

150 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 874 mg (0.75 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 3.45 g (15 mmol) 3-Brompyridin-2-carbonsäureethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 5.53 g (22.5 mmol) 2-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-
10 phenylboronsäure und zuletzt 15 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 18 h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 3.4 g (66%) eines zähen Öls. MS (ES⁺): $m/z = 357$ ($M + 1$).

15

2-[3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-4-yl]-benzoesäuremethylester
(Verbindung 17)



20 20 ml 1,2-Dimethoxyethan wurden mit Argon begast, 230 mg (0.2 mmol) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ und 0.86 g (4 mmol) 2-Brombenzoesäuremethylester zugegeben. Nach 10 min wurden 1.51 g (6 mmol) 3-(tert-Butoxycarbonylamino-methyl)-pyridin-4-boronsäure und zuletzt 4 ml einer 2M Natriumcarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde unter Argon 13

h zum Rückfluss erhitzt, nach dem Abkühlen mit Dichlormethan verdünnt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und chromatographisch an Kieselgel gereinigt. Man erhielt 1.15 g (84%) eines zähen hellgelben Öls.

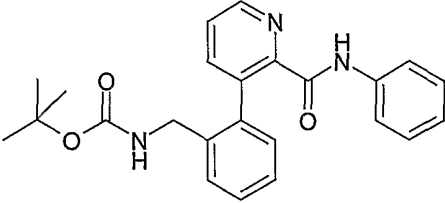
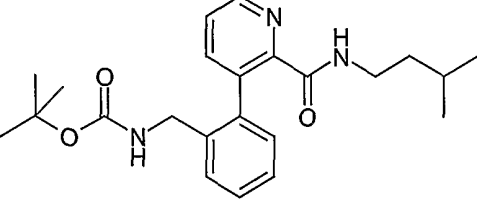
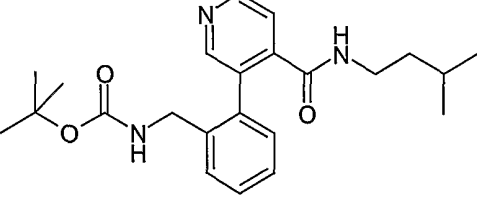
5 MS (ES⁺): m/z = 343 (M + 1).

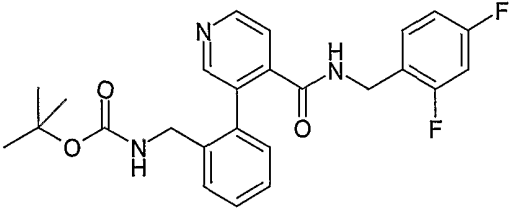
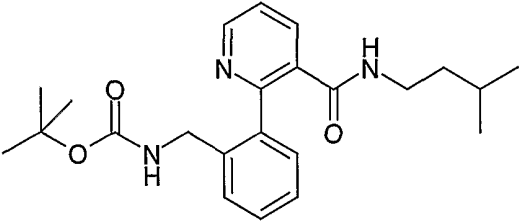
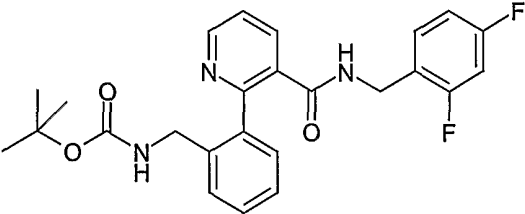
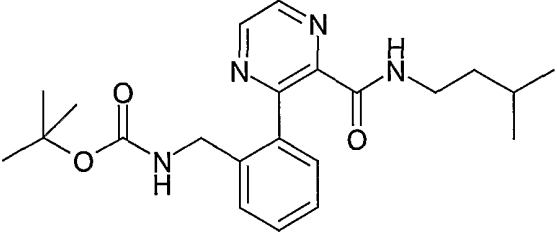
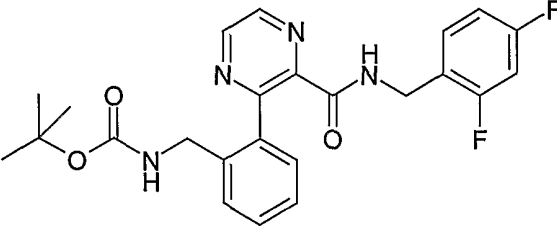
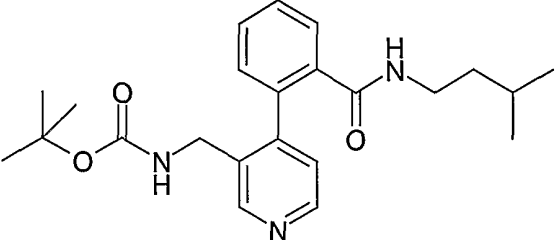
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.65 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.70 – 7.43 (2H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.02 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.81 (1H, br s, NH), 4.20 (1H, dd, J = 14.7, 5.5 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 14.7, 5.5 Hz), 3.69 (3H, s, Me), 1.38 (9H, s).

10

Bisaryle der Formel IV (nach Methode A)

Entsprechend der oben angeführten allgemeinen Arbeitsvorschrift wurden folgende Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
1		404 (M+1), 348 (M-55), 304 (M-99)
2		432 (M+1)
3		397 (M+1)

4		454 (M+1)
5		397 (M+1)
6		454 (M+1)
7		399 (M+1), 299 (M-99)
8		455 (M+1)
9		398 (M+1)

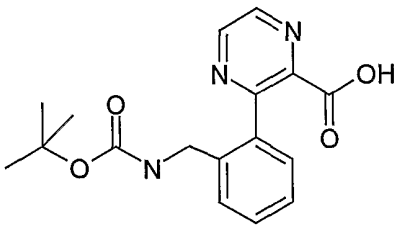
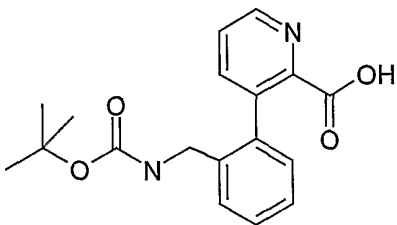
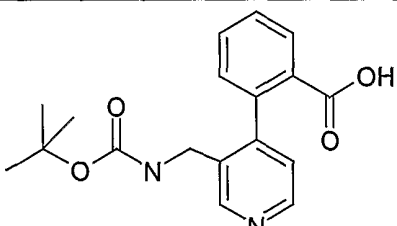
Hydrolyse der Biaryle VIII zu den Säuren der Formel IX (Schema 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift:

1 eq. des Esters VIII wurde in Methanol/THF (3/1, 5 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. einer 1 molaren Lithiumhydroxid-Lösung versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wurde die Lösung mit Wasser verdünnt und mit KHSO₄-

5 Lösung auf pH3 eingestellt. Es wurde mehrfach mit Dichlormethan extrahiert, die organische Phase getrocknet und eingeeengt.

Entsprechend dieser Vorschrift wurden mehrere Beispiele dargestellt:

Verbindung	Struktur	Masse (ES+) : m/z =
18		330 (M+1), 274 (M-55)
19		329 (M+1), 273 (M-55)
20		329 (M+1) ES-: 327 (M-1)

10 Synthese der Amide IV durch Amidkupplung mit den Säuren IX (Schema 2)

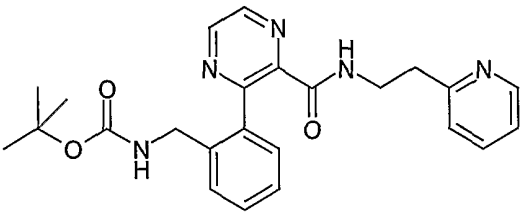
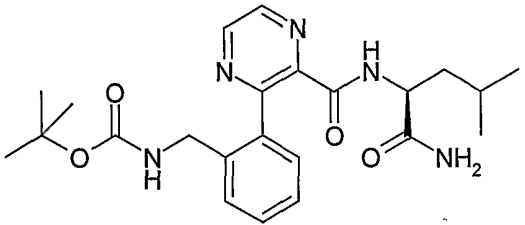
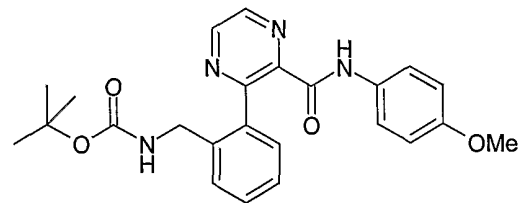
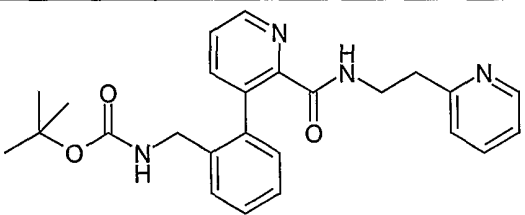
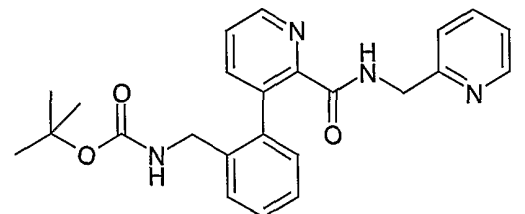
Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Amidkupplung

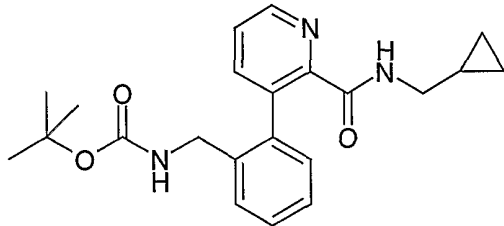
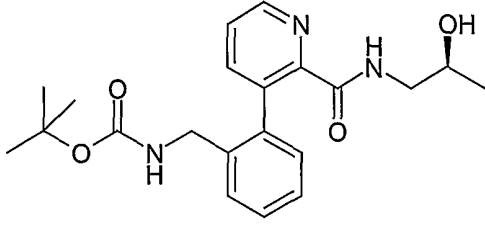
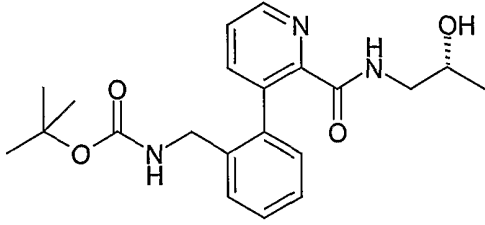
1 eq. Säure IX wurde in Dichlormethan (20 ml/mmol) gelöst und mit 2 eq. Triethylamin, 1.2 eq. EDC, 0.2 eq. DMAP und 1.2 eq. des entsprechenden Amins NH(R3)(R4)

15 versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wurde mit

Wasser gewaschen und per RP-HPLC gereinigt. Basische Verbindungen wurden als Trifluoracetate isoliert.

Entsprechend dieser Vorschrift wurden folgende Beispiele synthetisiert:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
10		482 (M+1)
11		442 (M+1)
12		435 (M+1), 379 (M-55), 335 (M-99)
13		433 (M+1)
14		419 (M+1)

15		382 (M+1)
16		386 (M+1)
17		386 (M+1)

Abspaltung der Boc-Schutzgruppe zu den Aminen V (Schema 1 und 2)

Allgemeine Arbeitsvorschrift

- 5 1 eq. der N-Boc-Verbindung wird in Dichlormethan/Trifluoressigsäure (3/1, 10 ml/mmol) gelöst und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Anschliessend wird am Rotationsverdampfer eingeeengt und mit Toluol koevaporiert. Die Amine V werden ohne weitere Reinigung für weitere Umsetzungen verwendet. Alle Verbindungen wurden durch Massenspektrometrie charakterisiert.

10

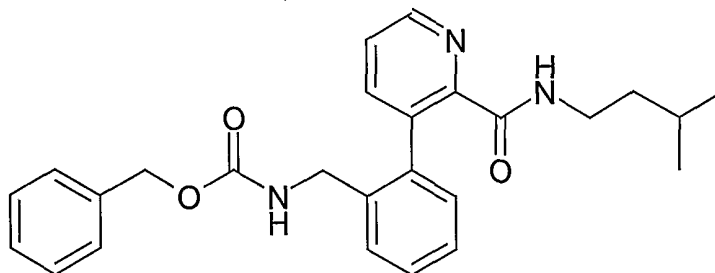
Umsetzung der Amine V mit verschiedenen Reagenzien zu den Zielverbindungen I

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Carbamaten der Formel I

- 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst und mit 1.2 eq (2.2
15 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Triethylamin und 1.2 eq. des Succinimidylcarbonats (oder wahlweise des entsprechenden Chloroformiats) versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung

gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

Beispiel 18: {2-[2-(3-Methylbutylcarbamoyl)-pyridin-3-yl]-benzyl}-
5 carbaminsäurebenzylester



46 mg (0.15 mmol) 3-(2-Aminomethyl-phenyl)-pyridine-2-carbonsäure (3-methyl-butyl)-amid wurden in 3 ml trockenem Dichlormethan gelöst, mit 17 mg (0.17 mmol) Triethylamin und 41 mg (0.17 mmol) Benzyloxycarbonyloxysuccinimid versetzt. Nach 18 h Reaktionszeit wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung gewaschen und die organische Phase getrocknet und eingeeengt. Nach der Reinigung per RP-HPLC erhielt man 60 mg (73%) einer farblosen Substanz in Form ihres Trifluoracetates.

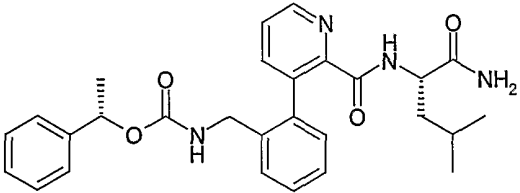
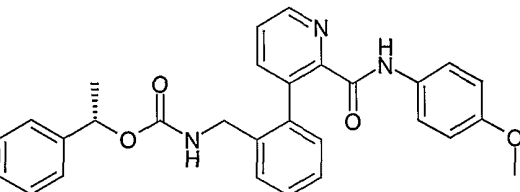
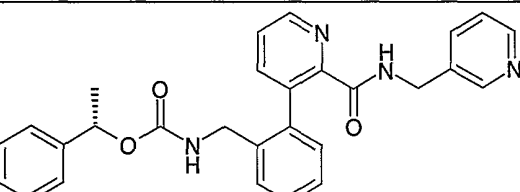
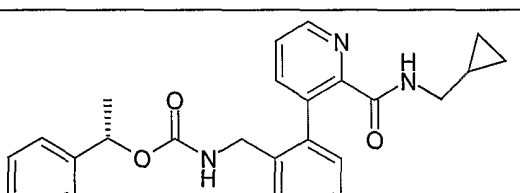
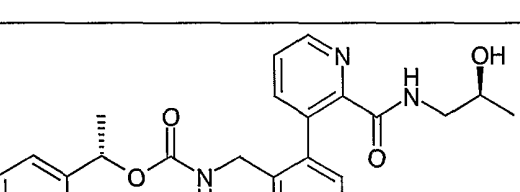
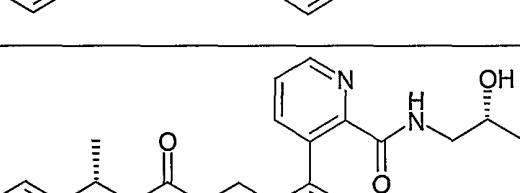
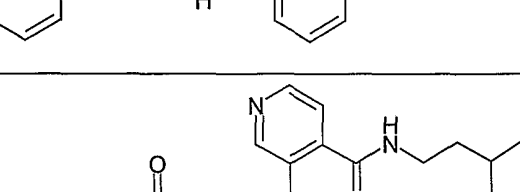
15 MS (ES⁺): m/z = 432 (M + 1).

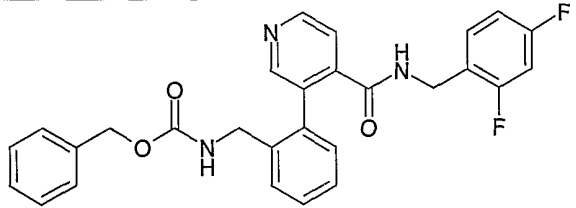
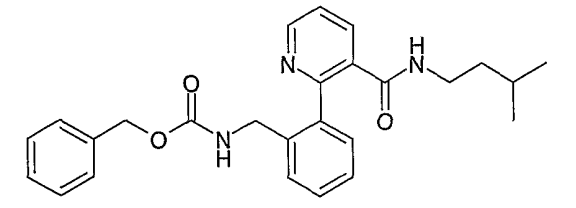
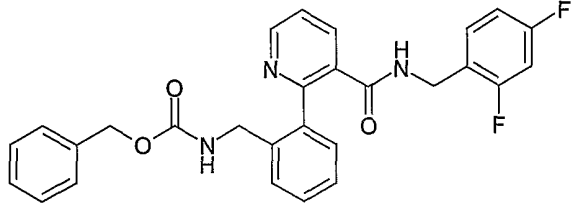
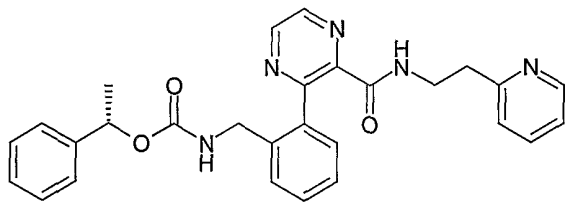
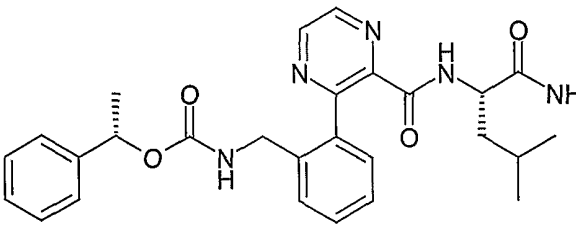
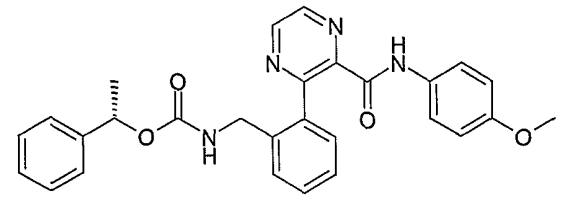
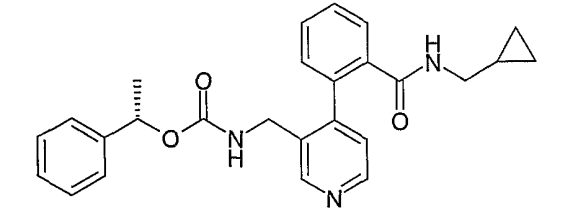
¹H-NMR (CDCl₃): δ = 8.57 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 7.96 (1H, br s), 7.60 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.47 – 7.26 (9H, m), 7.02 (1H, m), 5.73 (1H, br s), 4.98 (2H, s), 4.27 (1H, dd, J = 14.0, 6.6), 3.98 (1H, dd, J = 14.0, 3.7 Hz), 3.27 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.40 (1H, m), 0.86 (6H, d, J = 6.6 Hz).

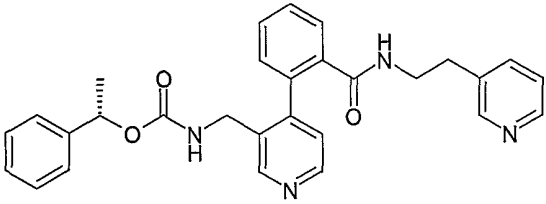
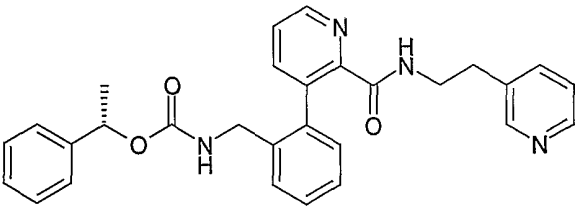
20

Weitere Beispiele, die entsprechend der Arbeitsvorschrift dargestellt wurden:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
19		481 (M+1)

20		489 (M+1)
21		482 (M+1)
22		465 (M+1)
23		430 (M+1)
24		430 (M+1)
25		430 (M+1)
26		432 (M+1)

27		502 (M+1)
28		432 (M+1)
29		488 (M+1)
30		482 (M+1)
31		490 (M+1)
32		483 (M+1)
33		430 (M+1)

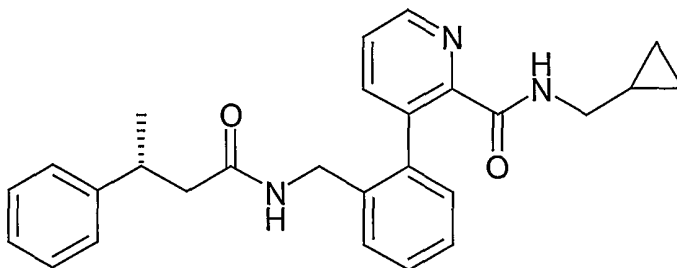
34		481 (M+1)
58		481 (M+1)

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Umsetzung zu Amiden der Formel I

A) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin und 1.2 eq. des Säurechlorids versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

B) 1 eq. des Amins V wird in Dichlormethan (ca. 10 ml/mmol) gelöst, mit 1.2 eq (2.2 eq. bei Verwendung des Trifluoracetates) Diisopropylethylamin, mit 1.2 eq. der Säure und 1.2 eq. TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wird mit Dichlormethan verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird getrocknet, eingeeengt und, falls erforderlich, per RP-HPLC gereinigt.

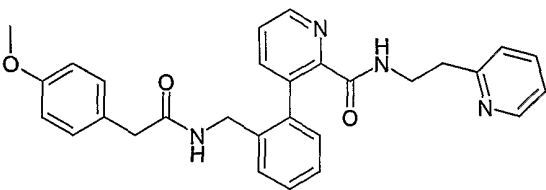
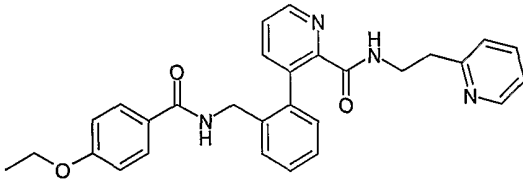
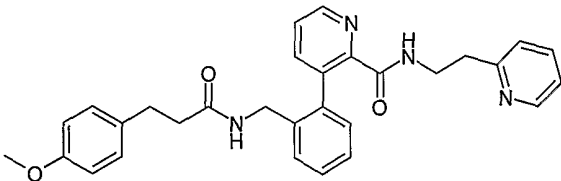
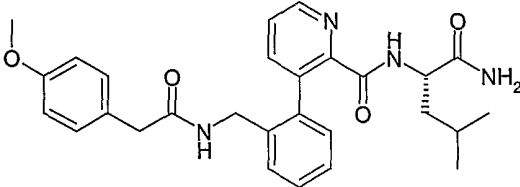
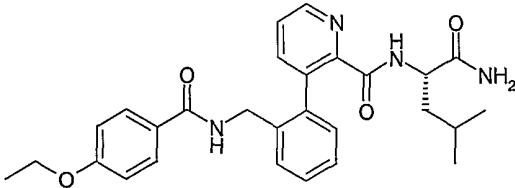
15 Beispiel 35: 3-{2-(R)-[(3-Phenyl-butrylamino)methyl]-phenyl}-pyridin-2-carbonsäure cyclopropylmethamid

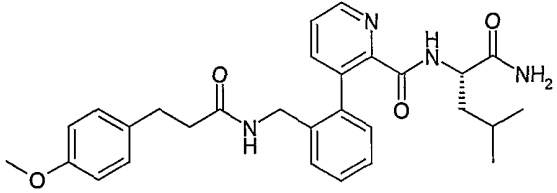
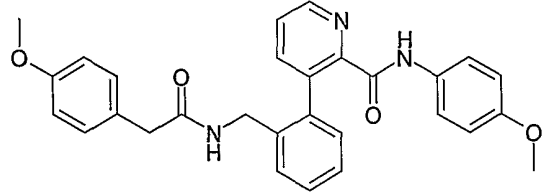
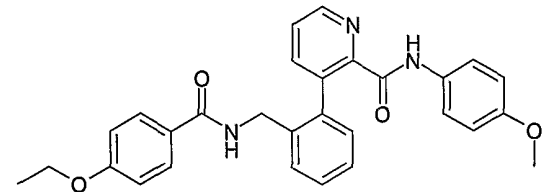
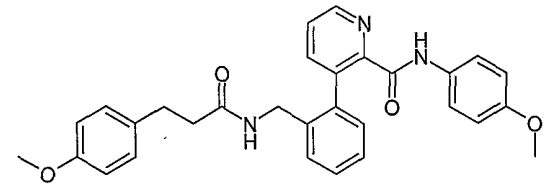
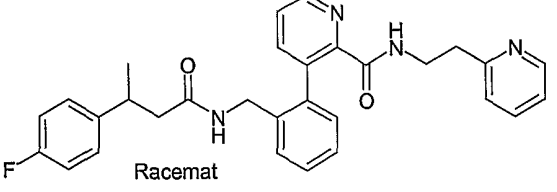
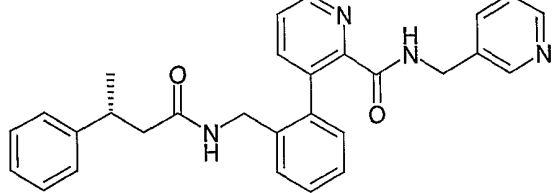
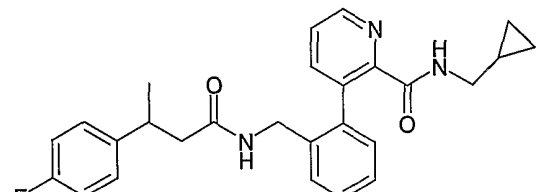


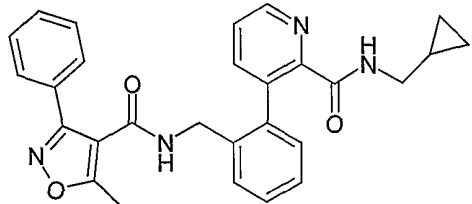
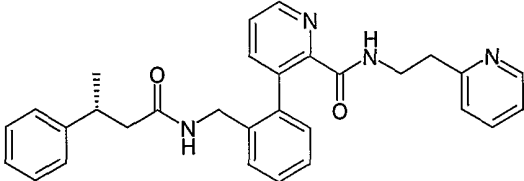
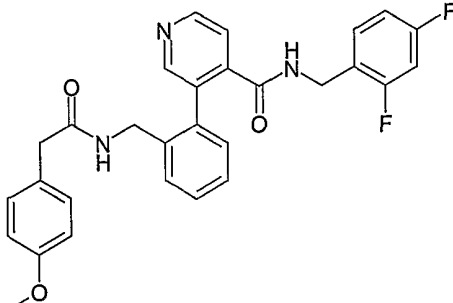
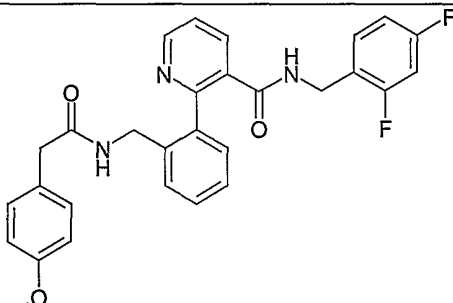
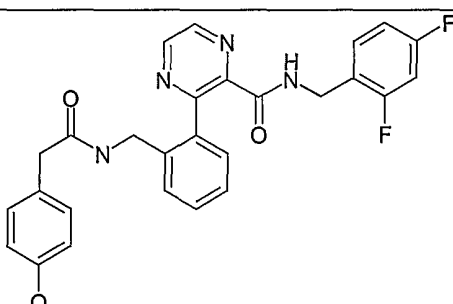
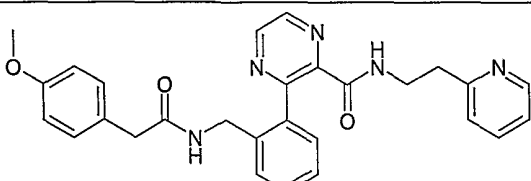
100 mg (0.35 mmol) 3-(2-Aminomethylphenyl)-pyridin-2-carbonsäure cyclopropylmethamid wurden in 4 ml Dichlormethan gelöst, mit 44 mg (0.43 mmol) Diisopropylethylamin, mit 70 mg (0.43 mmol) (R)-3-Phenylbuttersäure und 114 mg (0.43 mmol) TFFH versetzt und über Nacht gerührt. Es wurde mit 20 ml Dichlormethan 5 verdünnt und mit NaHCO₃-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, eingeeengt und per RP-HPLC gereinigt. Es wurden 150 mg (77%) der Verbindung in Form ihres Trifluoracetats isoliert.

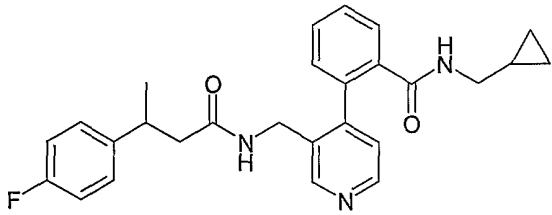
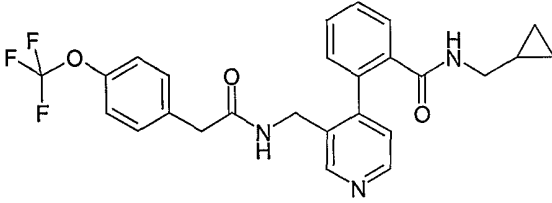
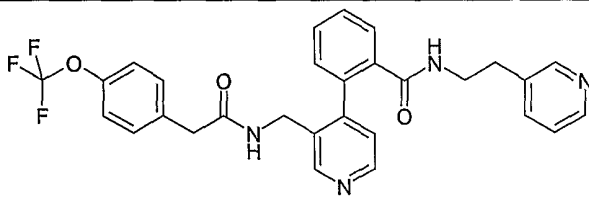
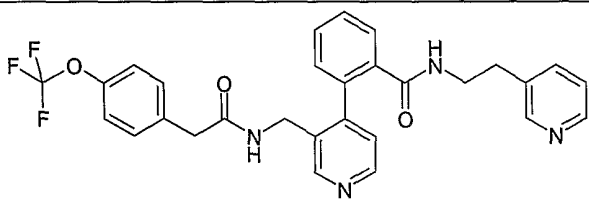
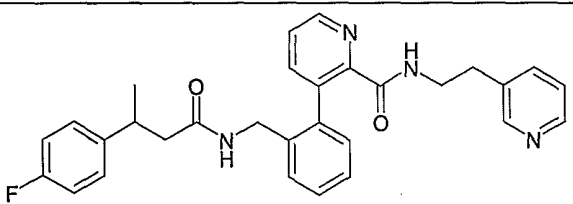
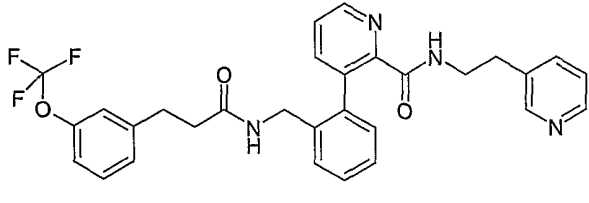
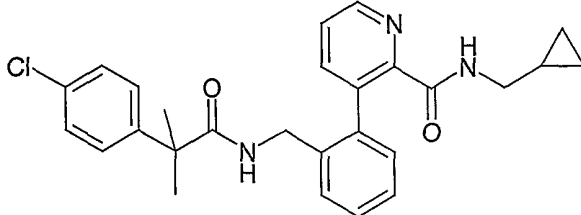
MS (ES⁺): m/z = 428 (M + 1).

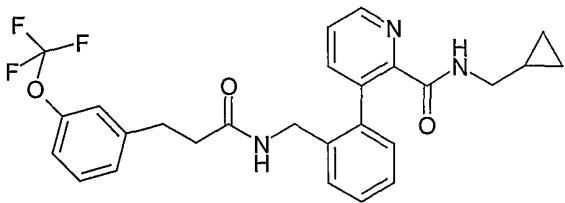
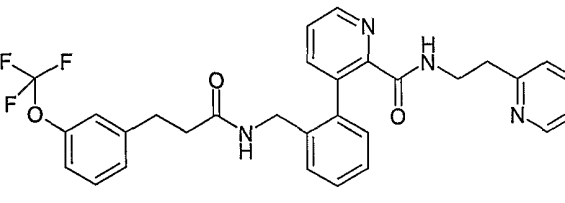
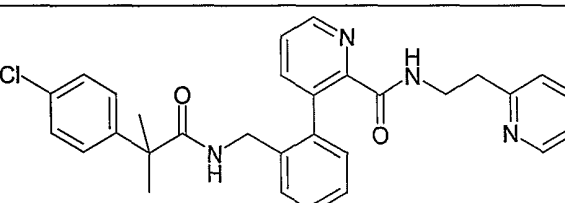
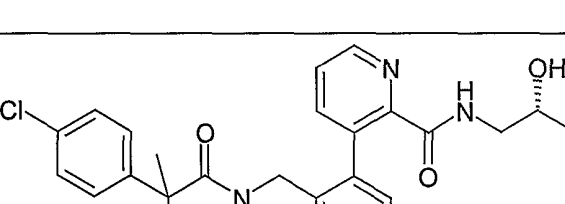
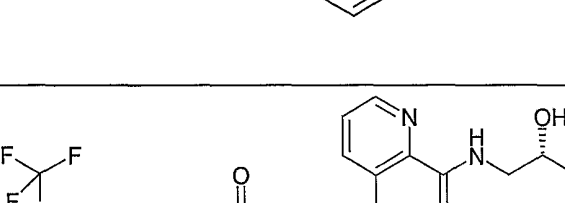
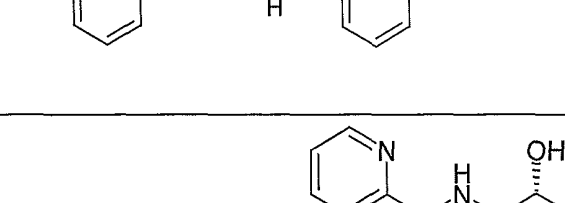
10 Weitere Beispiele gemäss der allgemeinen Arbeitsvorschrift A oder B:

Beispiel	Struktur	Masse (ES ⁺) : m/z =
36		481 (M+1)
37		481 (M+1)
38		495 (M+1)
39		489 (M+1)
40		489 (M+1)

41		503 (M+1)
42		482 (M+1)
43		482 (M+1)
44		496 (M+1)
45	 Racemat	497 (M+1)
46		464 (M+1)
47	 Racemat	446 (M+1)

48		467 (M+1)
49		479 (M+1)
50		502 (M+1)
51		502 (M+1)
52		503 (M+1)
53		482 (M+1)

54		446 (M+1)
55		484 (M+1)
56		535 (M+1)
57		535 (M+1)
59		497 (M+1)
60		549 (M+1)
61		462 (M+1)

62		498 (M+1)
63		549 (M+1)
64		513 (M+1)
65		466 (M+1)
66		502 (M+1)
67		432 (M+1)

Pharmakologische Untersuchungen

Kv1.5-Kanäle aus dem Menschen wurden in *Xenopus* Oozyten expremiert. Hierfür wurden zuerst Oozyten aus *Xenopus laevis* isoliert und defollikuliert. Anschließend wurde in diese Oozyten in vitro synthetisierte Kv1.5 codierende RNA injiziert. Nach 1 - 7 Tagen Kv1.5-Proteinexpression wurden an den Oozyten mit der Zwei-Mikroelektroden Voltage-Clamp Technik Kv1.5-Ströme gemessen. Die Kv1.5-Kanäle wurden hierbei in der Regel mit 500 ms dauernden Spannungssprüngen auf 0 mV und 40 mV aktiviert. Das Bad wurde mit einer Lösung der nachfolgenden

10 Zusammensetzung durchspült: NaCl 96 mM, KCl 2 mM, CaCl₂ 1,8 mM, MgCl₂ 1 mM, HEPES 5 mM (titriert mit NaOH auf pH 7,4). Diese Experimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Zur Datenerhebung und Analyse wurden eingesetzt: Geneclamp Verstärker (Axon Instruments, Foster City, USA) und MacLab D/A-Umwandler und Software (ADInstruments, Castle Hill, Australia). Die

15 erfindungsgemäßen Substanzen wurden getestet, indem sie in unterschiedlichen Konzentrationen der Badlösung zugefügt wurden. Die Effekte der Substanzen wurden als prozentuale Inhibition des Kv1.5-Kontrollstromes berechnet, der erhalten wurde, wenn der Lösung keine Substanz zugesetzt wurde. Die Daten wurden anschließend mit der Hill-Gleichung extrapoliert, um die Hemmkonzentrationen IC₅₀ für die

20 jeweiligen Substanzen zu bestimmen.

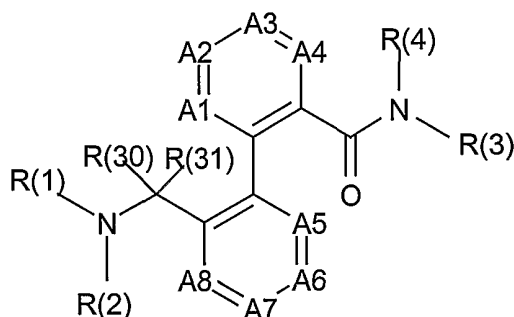
Auf diese Weise wurden für die nachfolgend aufgeführten Verbindungen folgende IC₅₀-Werte bestimmt:

Beisp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp..	IC ₅₀ [μM]
1	10	2	10	3	<100	4	<100
5	<100	6	<100	7	<100	8	<100
9	<100	10	inaktiv	11	inaktiv	12	<100
18	2.6	19	0.6	20	1.2	21	2
22	0.6	23	0.4	24	2.5	25	2.5

Beisp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp.	IC ₅₀ [μM]	Bsp..	IC ₅₀ [μM]
26	<100	27	9	28	9	29	7.6
30	10	31	<100	32	10	33	1.7
34	4.7	35	0.4	36	<100	37	<100
38	5.6	39	<100	40	<100	41	<100
42	<100	43	<100	44	6.7	45	0.5
46	2.7	47	3.1	48	2.4	49	0.9
50	10	51	<100	52	10	53	inaktiv
54	<100	55	3.8	56	6.1	57	10
58	0.7	59	3.2	60	3.1	61	1.7
62	1.8	63	1.8	64	0.9	65	<100
66	<100	67	<100				

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5),
wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4
dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11), C(O)NR(12)R(13) oder C(S)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) oder SO₂Me
bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5,
6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F,
CHF₂, OR(15), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl,
Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7,
8 oder 9 C-Atomen,

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,
OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

- Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
- 10 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
- 15 y 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 oder 11 C-Atomen, CF₃, C₂F₅, C₃F₇, CH₂F, CHF₂, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger
- 20 Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,
- 25 NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl,
- 30

- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- oder
- R(3) CHR(18)R(19);
- 10 R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) COOH, CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
- 15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 20 v 0, 1, 2 oder 3;
- w 0, 1, 2 oder 3;
- 25 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;
- oder
- R(3) und R(4)
- 30 gemeinsam eine Kette von 4 oder 5 Methylengruppen, von denen eine Methylengruppe durch -O-, -S-, -NH-, -N(Methyl)- oder -N(Benzyl)- ersetzt sein

kann;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino, wobei für den Fall, dass mehrere Reste A1 bis A8 die Bedeutung CR(5) haben, die Reste R(5) unabhängig voneinander definiert sind.

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;

oder

10 R(30) und R(31)

gemeinsam Sauerstoff oder eine Kette von 2 Methylengruppen sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, in der bedeuten:

15 A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine dieser Gruppen Stickstoff bedeutet und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13)

R(9), R(10), R(11) und R(12)

20 unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

x 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

25

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

30

OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,

- Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen,
- 10 Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(13) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(2) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen oder CF₃;
- R(3) C_yH_{2y}-R(16);
- 15 y 0, 1, 2, 3 oder 4, wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) oder SO₂Me bedeutet;
- R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-
- 20 Atomen, wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe,
- 25 NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-
- 30 Pyridyl,

- wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4- Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- oder
- R(3) CHR(18)R(19);
- 10 R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben definiert ist;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
- 15 R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 20 v 0, 1, 2 oder 3;
- w 0, 1, 2 oder 3;
- 25 R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen oder CF₃;
- R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;
- 30 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
oder

R(30) und R(31)

eine Kette von 2 Methylengruppen

5 sowie ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 2 mit der Einschränkung, dass
A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5),
wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und
10 mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten.

4. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3 in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine
15 und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4
dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

C_xH_{2x}-R(14);

20 x 0, 1, 2, 3 oder 4,

wobei x nicht 0 sein kann, wenn R(14) OR(15) bedeutet;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8
oder 9 C-Atomen, CF₃, OR(15), Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4,
25 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und
der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder
substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt
aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃,

30 OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH,
Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3

- oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 5 R(15) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃ oder Phenyl, das unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 10 R(13) Wasserstoff
- R(2) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen;
- R(3) CHR(18)R(19);
- R(18) Wasserstoff oder C_zH_{2z}-R(16), wobei R(16) wie oben angegeben
- 15 definiert ist;
- z 0, 1, 2 oder 3;
- R(19) CONH₂, CONR(20)R(21), COOR(22) oder CH₂OH;
- R(20) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, C_vH_{2v}-CF₃ oder C_wH_{2w}-Phenyl,
- 20 wobei der Phenylring unsubstituiert ist oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;
- 25 v 0, 1, 2 oder 3;
- w 0, 1, 2 oder 3;
- R(21) Wasserstoff oder Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- 30 R(22) Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen;
- R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

5 unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

5. Verbindungen der Formel I nach Ansprüchen 1 - 3, in der bedeuten:

A1, A2, A3, A4, A5, A6, A7 und A8

10 unabhängig voneinander Stickstoff, CH oder CR(5), wobei mindestens eine und höchstens zwei dieser Gruppen Stickstoff bedeuten und mindestens 4 dieser Gruppen CH bedeuten;

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

unabhängig voneinander C_xH_{2x}-R(14);

15 x 0, 1, 2, 3 oder 4;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen;

20 wobei Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff oder Methyl;

30 R(3) C_yH_{2y}-R(16);

y 0, 1, 2, 3 oder 4;

wobei y nicht 0 sein kann, wenn R(16) OR(17) bedeutet;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 C-Atomen, CF₃, OR(17), SO₂Me, Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl oder ein N-haltiger Heteroaromat mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen,

5

wobei Phenyl, Naphthyl, Furyl, Thienyl und der N-haltige Heteroaromat unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

10

R(17) Wasserstoff, Alkyl mit 1, 2, 3, 4 oder 5 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl;

15

wobei Phenyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl und Methylsulfonylamino;

20

R(4) Wasserstoff oder Alkyl mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Br, I, CF₃, NO₂, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Alkoxy mit 1, 2, 3 oder 4 C-

25

Atomen, Dimethylamino, Sulfamoyl, Methylsulfonyl oder Methylsulfonylamino;

R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

6. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 5 mit der Einschränkung, dass A4

30 Stickstoff bedeutet und A1, A2, A3, A5, A6, A7 und A8 unabhängig voneinander CH oder CR(5), wobei mindestens 5 dieser Gruppen CH bedeuten.

7. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 6, in der bedeuten:

R(1) C(O)OR(9), SO₂R(10), COR(11) oder C(O)NR(12)R(13);

R(9), R(10), R(11) und R(12)

C_xH_{2x}-R(14);

5 x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Alkyl mit 1, 2, 3 oder 4 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5, 6, 7, 8 oder 9 C-Atomen, CF₃, Phenyl oder Pyridyl,

wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

10 bestehend aus F, Cl, Br, I, CF₃, OCF₃, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(13) Wasserstoff;

R(2) Wasserstoff;

R(3) C_yH_{2y}-R(16);

15 y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 oder 6, C-Atomen, CF₃, Phenyl, oder Pyridyl

wobei Phenyl, und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

20 bestehend aus F, Cl CF₃, OCF₃, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, CF₃, CN, COOMe, CONH₂, COMe, NH₂, OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atome;

25 R(30) und R(31)

unabhängig voneinander Wasserstoff oder Methyl.

8. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass darin bedeuten:

30 R(1) C(O)OR(9) oder COR(11);

R(9) und R(11)

unabhängig voneinander $C_xH_{2x}-R(14)$;

x 0, 1, 2 oder 3;

R(14) Cycloalkyl mit 5 oder 6 C-Atomen oder Phenyl;

5 wobei Phenyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1 oder 2 Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , OH, Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(2) Wasserstoff;

10 R(3) $C_yH_{2y}-R(16)$;

y 0, 1 oder 2;

R(16) Alkyl mit 1, 2 oder 3 C-Atomen, Cycloalkyl mit 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, Phenyl oder Pyridyl,

15 wobei Phenyl und Pyridyl unsubstituiert sind oder substituiert mit 1, 2 oder 3 C-Atomen ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus F, Cl, CF_3 , Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen und Alkoxy mit 1 oder 2 C-Atomen;

R(4) Wasserstoff;

R(5) unabhängig voneinander F, Cl, Alkyl mit 1, 2, 3 C-Atomen oder Alkoxy mit 1
20 oder 2 C-Atomen;

R(30) und R(31)

Wasserstoff.

9. Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und
25 ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze zur Anwendung als Arzneimittel.

10. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon als Wirkstoff, zusammen mit
30 pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen und gegebenenfalls noch einem oder mehreren anderen pharmakologischen Wirkstoffen.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments mit K⁺-Kanal-blockierender Wirkung zur Therapie und Prophylaxe von K⁺-Kanal mediierten Krankheiten.

5

12. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Herzrhythmusstörungen, die durch Aktionspotential-Verlängerung behoben werden

10 können.

13. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von Reentry-

15 Arrhythmien.

14. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von supraventrikulären

20 Arrhythmien.

15. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikaments zur Therapie oder Prophylaxe von atrialer Fibrillation

25 oder atrialem Flattern.

16. Verwendung einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon zur Herstellung eines Medikamentes zur Terminierung von atrialer Fibrillation oder

30 atrialem Flattern (Kardioversion).

17. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer

Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKr-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

5 18. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines IKs-Kanalblockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

10 19. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend eine wirksame Menge mindestens einer Verbindung der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8 und/oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon sowie eines Beta-blockers als Wirkstoffe, zusammen mit pharmazeutisch annehmbaren Träger- und Zusatzstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 01/13680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D213/81 C07D213/82 C07D241/24 C07D213/56 C07D401/12
C07D413/12 A61K31/497 A61P9/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 04521 A (CASTLE NEIL ALEXANDER ;HUGHES PHILIP FLOYD (US); WILSON JOSEPH WEN) 5 February 1998 (1998-02-05) cited in the application abstract	1, 10-19
P, X	DE 199 47 457 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5 April 2001 (2001-04-05) the whole document	1-19



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

* & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 April 2002

Date of mailing of the international search report

23/04/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Diederens, J

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/13680

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9804521	A	05-02-1998	US 6083986 A	04-07-2000
			AU 734711 B2	21-06-2001
			AU 3803597 A	20-02-1998
			BR 9710587 A	31-10-2000
			EP 0923543 A1	23-06-1999
			WO 9804521 A1	05-02-1998
DE 19947457	A	05-04-2001	DE 19947457 A1	05-04-2001
			AU 7777800 A	10-05-2001
			WO 0125189 A1	12-04-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

 Internationales Aktenzeichen
 PCT/EP 01/13680

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

 IPK 7 C07D213/81 C07D213/82 C07D241/24 C07D213/56 C07D401/12
 C07D413/12 A61K31/497 A61P9/06

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K A61P

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 98 04521 A (CASTLE NEIL ALEXANDER ;HUGHES PHILIP FLOYD (US); WILSON JOSEPH WEN) 5. Februar 1998 (1998-02-05) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung	1,10-19
P,X	DE 199 47 457 A (AVENTIS PHARMA GMBH) 5. April 2001 (2001-04-05) das ganze Dokument	1-19

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

8 Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

10. April 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

23/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

 Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Diederer, J

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

nales Aktenzeichen

PCT/EP 01/13680

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9804521	A	05-02-1998	US	6083986 A		04-07-2000
			AU	734711 B2		21-06-2001
			AU	3803597 A		20-02-1998
			BR	9710587 A		31-10-2000
			EP	0923543 A1		23-06-1999
			WO	9804521 A1		05-02-1998
DE 19947457	A	05-04-2001	DE	19947457 A1		05-04-2001
			AU	7777800 A		10-05-2001
			WO	0125189 A1		12-04-2001