

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-534472  
(P2008-534472A)

(43) 公表日 平成20年8月28日(2008.8.28)

(51) Int.Cl.	F 1		テーマコード (参考)
C07D 403/04 (2006.01)	C07D 403/04	C S P	4C063
A61K 31/506 (2006.01)	A61K 31/506		4C086
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 2 3	
A61P 11/00 (2006.01)	A61P 43/00	1 1 1	
A61P 25/08 (2006.01)	A61P 11/00		

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 36 頁) 最終頁に続く

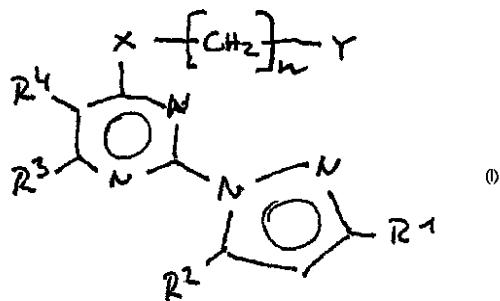
(21) 出願番号	特願2008-502385 (P2008-502385)	(71) 出願人	505377201 ノイロサーチ アクティーゼルスカブ
(86) (22) 出願日	平成18年3月20日 (2006.3.20)		デンマーク国 デイケイ — 2750
(85) 翻訳文提出日	平成19年8月27日 (2007.8.27)		バレラップ、ペレルストラップベユ 93
(86) 國際出願番号	PCT/EP2006/060857	(74) 代理人	100066692 弁理士 浅村 晃
(87) 國際公開番号	W02006/100212	(74) 代理人	100072040 弁理士 浅村 肇
(87) 國際公開日	平成18年9月28日 (2006.9.28)	(74) 代理人	100102897 弁理士 池田 幸弘
(31) 優先権主張番号	PA200500415	(74) 代理人	100088926 弁理士 長沼 晴夫
(32) 優先日	平成17年3月22日 (2005.3.22)		
(33) 優先権主張国	デンマーク(DK)		
(31) 優先権主張番号	60/666,154		
(32) 優先日	平成17年3月29日 (2005.3.29)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】カリウムチャンネル調節剤としてのピラゾリルーピリミジン及びその医学的使用

## (57) 【要約】

本発明は、請求項1に記載の、R1～R4、X、Y及びnの定義を有する式Iの新規なカリウムチャンネル調節剤、並びに医薬組成物の調製におけるその使用に関する。本発明はさらに、カリウムチャンネルの活性に付随する疾患又は障害、特に呼吸器系疾患、てんかん、けいれん、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、過敏性腸症候群、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、外傷性脳損傷、精神病、統合失調症、不安神経症、うつ病、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、片頭痛、不整脈、高血圧症、欠神発作、筋硬直性筋肉異常、口腔乾燥症、Ⅱ型糖尿病、高インスリン血症、早期分娩、禿頭症、がん、免疫抑制又は疼痛を治療又は緩和するのに有用な医薬組成物を目的とする。

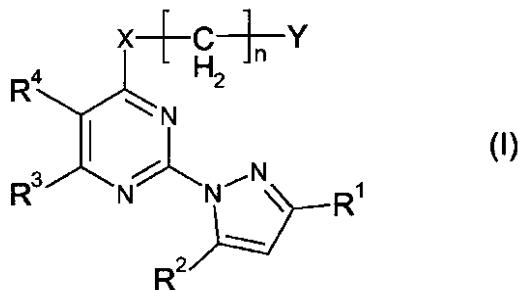


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I のピラゾリル - ピリミジン誘導体、

## 【化 1】



10

20

30

40

50

異性体若しくはその異性体の混合物、その N - オキシド、そのプロドラッグ又は薬剤として許容されるその塩

(式中、

n は 0、1、2 又は 3 であり、

X は O、S 又は NR' を表し、但し、

R' は水素、アルキル、特にメチル又はエチル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、

又は、n が 0 であり X が NR' である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、前記複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されており、

Y はアルキル、シクロアルキル、アルキル - シクロアルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、インデニル、1, 2 - ジヒドロ - インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル、ピリジニル、インドリニル又はキノリニルを表し、前記フェニル、ベンジル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、インデニル、1, 2 - ジヒドロ - インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イル、ピリジニル、インドリニル及びキノリニル基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよいか、

又は、n が 0 であり X が NR' である場合、Y は、R' 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、前記複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されており、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - カルボニル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及び / 又はアミノを表す)。

## 【請求項 2】

n が 0、1、2 又は 3 である、請求項 1 に記載のピラゾリル - ピリミジン誘導体。

## 【請求項 3】

X が O、S 又は NR' を表し、但し、

R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、又は、n が 0 であり X が NR' である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒に

なって複素環を形成しており、前記複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されている、請求項1又は2に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項4】**

XがO、S又はNR'を表し、但し、  
R'は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキルを表す、請求項1又は2に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項5】**

nが0であり、  
XがNR'であり、但し、  
R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、前記複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されている、請求項1又は2に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項6】**

Yがアルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1,2-ジヒドロ-インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、テトラヒドロピラン-4-イル、ピリジニル、インドリニル又はキノリニルを表し、前記フェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1,2-ジヒドロ-インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル、ピリジニル、インドリニル及びキノリニル基は、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい、請求項1から5までのいずれか一項に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項7】**

Yがアルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル又はナフチルを表し、前記フェニル、ベンジル及びナフチル基は、アルキル、ハロ、ハロアルキル及びアルコキシからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されていてよい、請求項6に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項8】**

Yがフェニル、ベンジル又はナフチルを表し、前記フェニル、ベンジル及びナフチル基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されていてよい、請求項6に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項9】**

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ-カルボニル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及び/又はアミノを表す、請求項1から8までのいずれか一項に記載のピラゾリル-ピリミジン誘導体。

**【請求項10】**

nが0であり、  
XがNHであり、  
Yがアルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、ヒドロキシ-アルキル、フェニル、ベンジル又はナフチルを表し、

10

20

30

40

50

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がメチルを表し、

R<sup>3</sup> が水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup> が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル及び/又はシアノを表す

請求項 1 に記載のピラゾリル - ピリミジン誘導体。

【請求項 1 1】

n が 0 であり、

X が NH であり、

Y がフェニル又はベンジルを表し、前記フェニル及びベンジル基はアルキル、ハロ、ハロアルキル及びアルコキシからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されていてよく、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がメチルを表し、

R<sup>3</sup> が水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup> が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル又はシアノを表す、請求項 1 に記載のピラゾリル - ピリミジン誘導体。

【請求項 1 2】

ベンジル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

シクロペンチル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - ジエチル - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - フェニル - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - p - トリル - アミン；

( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - ナフタレン - 2 - イル - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アミン；

シクロヘキシリ - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

[ 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - シクロヘキシリ - アミン；

( 4 - クロロ - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

[ 5 - ブロモ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 4 - クロロ - フェニル ) - アミン；

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - p - トリル - アミン；

( 4 - クロロ - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 5 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

[ 5 - ブロモ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - シクロヘキシリ - アミン；又は

[ 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 4 - クロロ - フェニル ) - アミン；

又は薬剤として許容されるその塩である、請求項 1 に記載のピラゾリル - ピリミジン誘導体。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 3】**

少なくとも 1 種の薬剤として許容される担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 から 12 までのいずれかに記載のピラゾリル・ピリミジン誘導体若しくは薬剤として許容されるその付加塩、又はそのプロドラッグを治療有効量で含む医薬組成物。

**【請求項 1 4】**

ヒトを含む哺乳動物の疾患、障害又は状態を、治療、予防又は緩和する医薬品を製造するための請求項 1 から 12 までのいずれかに記載の化合物の使用であって、前記疾患、障害又は状態がカリウムチャンネルの活性に付随する使用。

**【請求項 1 5】**

カリウムチャンネルの活性に付随する前記疾患又は障害が、呼吸器系疾患、てんかん、発作、欠神発作、けいれん、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、過敏性腸症候群、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、外傷性脳損傷、精神病、統合失調症、不安神経症、うつ病、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、片頭痛、不整脈、高血圧症、欠神発作、筋硬直性筋肉異常、口腔乾燥症、II 型糖尿病、高インスリン血症、早期分娩、禿頭症、がん、免疫抑制又は疼痛である、請求項 14 に記載の使用。 10

**【請求項 1 6】**

カリウムチャンネルの活性に付随する前記疾患又は障害が、呼吸器系疾患、尿失禁、不安神経症、てんかん、精神病、統合失調症、筋萎縮性側索硬化症（ALS）又は疼痛である、請求項 14 に記載の使用。 20

**【請求項 1 7】**

前記カリウムチャンネルの活性が呼吸器系疾患、特にぜんそく、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は鼻漏である、請求項 14 に記載の使用。

**【請求項 1 8】**

ヒトを含む動物生体の疾患、障害又は状態を治療、予防又は緩和する方法であって、前記疾患、障害又は状態がカリウムチャンネルの調節に応答し、前記方法がそれを必要とするヒトを含む動物生体に、請求項 1 から 12 までのいずれかに記載のピラゾリル・ピリミジン誘導体を治療有効量で投与することを含む方法。 30

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、新規なカリウムチャンネル調節剤、及び医薬組成物の調製におけるその使用に関する。

**【0002】**

本発明はさらに、カリウムチャンネルの活性に付随する疾患又は障害、特に呼吸器系疾患、てんかん、けいれん、発作、欠神発作、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、勃起障害、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、運動失調、外傷性脳損傷、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、不安神経症、うつ病、気分障害、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、不整脈、高血圧症、筋硬直性筋肉異常、痙攣、口腔乾燥症、II 型糖尿病、高インスリン血症、早期分娩、禿頭症、がん、過敏性腸症候群、免疫抑制、片頭痛又は疼痛の治療又は緩和に有用な医薬組成物を目的とする。 40

**【背景技術】****【0003】**

イオンチャンネルは、細胞膜を通過する無機イオンの輸送の触媒作用をする膜貫通タンパクである。イオンチャンネルは、活動電位の生成及びタイミング、シナプス伝達、ホル

10

20

30

40

50

モンの分泌、筋肉の収縮等の様々なプロセスにおいて関与している。

【0004】

すべての哺乳類の細胞は、その細胞膜でカリウム( $K^+$ )チャンネルを発現し、そのチャンネルは膜電位の調節において主要な役割を果たす。これらは、神経細胞及び筋肉細胞において活動電位の周波数及び形態、神経伝達物質の放出、並びに気管支及び血管の拡張の度合いを調節する。

【0005】

分子の観点から、 $K^+$ チャンネルは、最も大きく且つ最も多様なイオンチャンネルのグループを代表する。総括的には、これらは5つの大きなサブファミリーに区分することができる。すなわち、電圧活性化 $K^+$ チャンネル( $K_v$ )、長いQTに関連した $K^+$ チャンネル( $K_{vLQT}$ )、内向き整流( $K_{IR}$ )、2ポア(two-pore) $K^+$ チャンネル( $K_{TP}$ )及びカルシウム活性化 $K^+$ チャンネル( $K_{ca}$ )である。  
10

【0006】

後者のグループ、 $Ca^{2+}$ 活性化 $K^+$ チャンネルは、3つの明確なサブタイプ: SKチャンネル、IKチャンネル及びBKチャンネルからなる。SK、IK及びBKは単一チャンネルコンダクタンス(小、中位及び大コンダクタンスKチャンネル)を指す。SK、IK及びBKチャンネルは、例えば、電圧及びカルシウム感受性、薬理、分布及び機能に違いを示す。

【0007】

SKチャンネルは多くの中枢ニューロンや神経節中に存在し、そこでの主要な機能は、てんかん誘発活性が長く続いているのを阻止するために、1つ又は複数の活動電位に続いて、神経細胞を過分極化することである。SKチャンネルは、骨格筋、腺細胞、肝細胞及びT-リンパ球を含むいくつかの末梢細胞中にも存在する。正常な骨格筋におけるSKチャンネルの重要性ははっきりしていないが、麻痺した筋肉中でその数は著しく増大し、筋硬直性筋肉異常を有する患者の筋肉中のSKチャンネルの数が多いことは、疾患の発症における役割を示唆している。  
20

【0008】

研究によれば、 $K^+$ チャンネルは、ぜんそく、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患及び鼻漏、けいれん、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、過敏性腸症候群、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、外傷性脳損傷、精神病、不安神経症、うつ病、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、片頭痛、不整脈、高血圧症、欠神発作、筋硬直性筋肉異常を有する患者の筋肉中のSKチャンネルの数が多いことは、疾患の発症における役割を示唆している。  
30

【0009】

米国特許第6559307号は、置換されたピリミジンを調製するための改善された方法を記載している。しかし、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は開示されておらず、カリウムチャンネル調節因子としてのその活性は全く提案されていない。

【0010】

WO 97/19065は、プロテインキナーゼ阻害剤として有用な置換された2-アニノピリミジンを記載している。しかし、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は開示されておらず、カリウムチャンネル調節因子としてのその活性は全く提案されていない。  
40

【0011】

WO 2001/29009は、プロテインキナーゼ阻害剤として有用な4,5-置換アニノピリミジンを記載している。しかし、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は開示されておらず、カリウムチャンネル調節因子としてのその活性は全く提案されていない。  
。

【0012】

WO 2003/075828は、式VI、VII及びXIの化合物を含む、がんの治療

に有用な種々の化合物を記載している。しかし、本発明のピラゾリル・ピリミジン誘導体は開示されておらず、カリウムチャンネル調節因子としてのその活性は全く提案されていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

本発明の目的は、SKチャンネル又はSKチャンネルのサブタイプを選択的に調節することができる新規な化合物を提供することである。

【0014】

さらに本発明は、呼吸器系疾患、てんかん、けいれん、発作、欠神発作、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、勃起障害、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、運動失調、外傷性脳損傷、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、不安神経症、うつ病、気分障害、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、不整脈、高血圧症、筋硬直性筋肉異常、痙攣、口腔乾燥症、II型糖尿病、高インスリン血症、早期分娩、禿頭症、がん、過敏性腸症候群、免疫抑制、片頭痛又は疼痛のような疾患又は状態を含む、カリウムチャンネルの活性に付随する疾患又は障害の治療又は緩和のために有用な医薬組成物を目的とする。

10

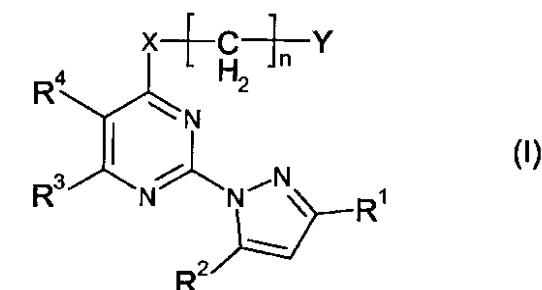
【課題を解決するための手段】

20

【0015】

したがってその第1の態様では、本発明は、式Iの新規なピラゾリル・ピリミジン誘導体、異性体若しくはその異性体の混合物、そのN-オキシド、そのプロドラッグ又は薬剤として許容されるその塩を提供する。

【化1】



30

(式中、

nは0、1、2又は3であり、

XはO、S又はNR'を表し、但し、R'は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキルを表すか、又は、nが0でありXがNR'である場合、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されており、

40

Yはアルキル、シクロアルキル、アルキル-シクロアルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1,2-ジヒドロ-インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、ピリジニル、インドリニル又はキノリニルを表し、そのフェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1,2-ジヒドロ-インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、2,3,5,6-テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イル、ピリジニル、インドリニル及びキノリニル基は、

50

アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよいか、又は、n が 0 であり X が NR' である場合、Y は、R' 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されており、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - カルボニル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及び / 又はアミノを表す)

#### 【0016】

他の態様では、本発明は有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を提供する。

#### 【0017】

他の態様では、本発明は、カリウムチャンネルの活性に付随する疾患又は障害の治療又は緩和のための医薬品の製造のための本発明の化合物の使用に関し、且つ、カリウムチャンネルの調節に応答する障害又は状態の治療又は緩和の方法に関する。

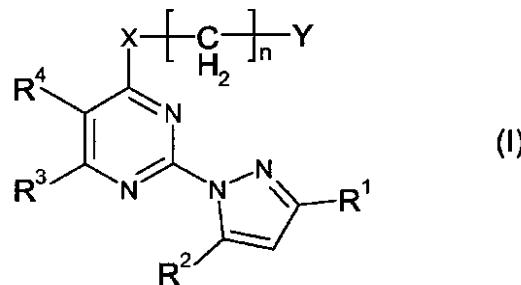
#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0018】

#### カリウムチャンネル調節剤

その第 1 の態様では、本発明は、式 I の新規なピラゾリル - ピリミジン誘導体、異性体若しくはその異性体の混合物、その N - オキシド、そのプロドラッグ又は薬剤として許容されるその塩を提供する。

#### 【化 2】



(式中、

n は 0、1、2 又は 3 であり、

X は O、S 又は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、又は、n が 0 であり X が NR' である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されており、

Y はアルキル、シクロアルキル、アルキル - シクロアルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、インデニル、1, 2 - ジヒドロ - インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、テトラヒドロピラン - 4 - イル、ピリジニル、インドリニル又はキノリニルを表し、そのフェニル、ベンジル、ナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ナフチル、インデニル、1, 2 - ジヒドロ - インデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、2, 3, 5, 6 - テトラヒドロ - 4H - ピラン - 4 - イル、ピリジニル、インドリニル及びキノリニル基は、ア

10

20

30

40

50

ルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよいか、又は、nが0でありXがNR'である場合、Yは、R'及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されており、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ - カルボニル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及び/又はアミノを表し、

但し、ピラゾリル - ピリミジン誘導体は

メチル - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン；

シクロヘキシル - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン；

フェニル - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - クロロ - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - n - ブチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - n - ブチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メトキシ - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - エトキシ - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (4 - エトキシ - フェニル) - アミン；

[2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン；

フェニル - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - エチル - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン；

2 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル - アミノ] - エタノール；

4 - シクロヘキシルアミノ - 2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル；

2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン；

2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 4 - メチル - 6 - (4 - フェニル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリミジン；

4 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン -

10

20

30

40

50

4 - イル] - モルホリン；又は

2 , 4 - ビス - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン

ではない。

**【0019】**

好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、

n が 0 、 1 、 2 又は 3 であり、

X が O 、 S 又は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、又は、n が 0 である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、

Y がアルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、アルケニル又は単環若しくは多環の、炭素環若しくは複素環基を表し、その炭素環若しくは複素環基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノからなる群から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい、又は、n が 0 である場合、Y は、R' 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、

R<sup>1</sup> 、 R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノを表し、R<sup>4</sup> が水素を表す

式 I の化合物である。

**【0020】**

他の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、n が 0 、 1 、 2 又は 3 である式 I の化合物である。

**【0021】**

より好ましい実施形態では、n は 0 又は 1 である。

**【0022】**

さらに好ましい実施形態では、n は 0 である。

**【0023】**

第 3 の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、X が O 、 S 又は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、又は、n が 0 であり X が NR' である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されている式 I の化合物である。

**【0024】**

より好ましい実施形態では、X は O 、 S 又は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表すか、又は、n が 0 であり X が NR' である場合、R' は、Y 及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環を形成している。

**【0025】**

第 4 の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、X が O 、 S 又は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表す式 I の化合物である。

**【0026】**

より好ましい実施形態では、X は NR' を表し、但し、R' は水素、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル - アルキルを表す。

10

20

30

40

50

## 【0027】

さらに好ましい実施形態では、XはNR'を表し、但し、R'は水素又はアルキル、特にメチル又はエチルを表す。

## 【0028】

さらに好ましい実施形態では、XはNR'を表し、但し、R'は水素、メチル又はエチルを表す。

## 【0029】

さらに好ましい実施形態では、XはNR'を表し、但し、R'は水素を表す。

## 【0030】

さらに好ましい実施形態では、XはNR'を表し、但し、R'はメチル又はエチルを表す。 10

## 【0031】

第5の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、nが0であり、

XがNR'であり、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになって複素環、特にピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル又はピラゾリルを形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されていてよい式Iの化合物である。

## 【0032】

より好ましい実施形態では、

nは0であり、

XはNR'を表し、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになってピロリジニル又はピペリジニル環を形成している。

## 【0033】

さらに好ましい実施形態では、

nは0であり、

XはNR'であり、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、ピペラジニル又はピラゾリル環を形成しており、その複素環は、アルキル及びフェニルからなる群から選択される1つ若しくは2つの置換基で任意選択で置換されている。 30

## 【0034】

さらに好ましい実施形態では、

nは0であり、

XはNR'であり、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになってピペリジニル、4-メチル-ピペリジニル、ピペラジニル、4-フェニルピペラジニル、ピラゾリル又は3,5-ジメチル-ピラゾリル環を形成している。

## 【0035】

さらに好ましい実施形態では、

nは0であり、

XはNR'であり、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになって4-メチル-ピペリジニル、4-フェニル-ピペラジニル又は3,5-ジメチルピラゾリル環を形成している。 40

## 【0036】

第6の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

Yがアルキル、シクロアルキル、アルキルシクロアルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、アルケニル、フェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1,2-ジヒドロインデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、テトラヒドロ-ピラン-4-イル、ピリジニル、インドリニル又はキノリニルを表し、そのフェニル、ベンジル、ナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフチル、インデニル、1, 50

2 - ジヒドロインデニル、フラニル、チエニル、ピラニル、2 , 3 , 5 , 6 テトラヒドロ - 4 H - ピラン - 4 - イル、ピリジニル、インドリニル及びキノリニル基は、アルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキルアミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、メチレンジオキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ、アミノ、フェニル及びモルホリニルからなる群から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい式 I の化合物である。

## 【 0 0 3 7 】

第 7 の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、  
Y がアルキル、アミノ - アルキル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒ  
ドロキシ - アルキル、アルコキシ - アルキル、アルケニル、又は単環若しくは多環の炭素  
環若しくは複素環基を表し、その炭素環若しくは複素環基は、アルキル、アミノ - アルキ  
ル、アルキル - アミノ、アルキル - アミノ - アルキル、ヒドロキシ - アルキル、アルコキ  
シ - アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル - アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアル  
キル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノからなる  
群から選択される 1 つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよいか、又は、  
n が 0 であり、X が N R ' である場合、Y は、R ' 及びそれらが結合している窒素と一緒に  
になって複素環を形成している式 I の化合物である。

## 【 0 0 3 8 】

より好ましい実施形態では、Y はアルキル、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル又  
はペンチル；シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、  
シクロヘプチル又はシクロオクチル；アルキル - シクロアルキル、特にメチル - シクロヘ  
キシリ又は t - ブチル - シクロヘキシリ；ヒドロキシ - アルキル、特にヒドロキシリ - メ  
チル、2 - ヒドロキシ - エチル又は 3 - ヒドロキシ - プロピル；アルケニル、特にプロペ  
ニル；フェニル、ベンジル、又はナフチルを表し、そのフェニル、ベンジル及びナフチル  
基は、アルキル、特にメチル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアル  
キル、特にトリフルオロメチル；及びアルコキシ、特にメトキシからなる群から選択され  
れる 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【 0 0 3 9 】

さらに好ましい実施形態では、Y はメチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、シ  
クロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、メ  
チルシクロヘキシリ、t - ブチル - シクロヘキシリ、ヒドロキシリ - メチル、2 - ヒドロ  
キシ - エチル、3 - ヒドロキシ - プロピル、フェニル、ベンジル又はナフチルを表し、そ  
のフェニル、ベンジル及びナフチル基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチ  
ル及びメトキシからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換さ  
れていてよい。

## 【 0 0 4 0 】

さらに好ましい実施形態では、Y はアルキル、アルケニル又はシクロアルキルを表す。

## 【 0 0 4 1 】

さらに好ましい実施形態では、Y はフェニル、ベンジル、又はナフチルを表し、そのフェ  
ニル、ベンジル及びナフチル基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル及  
びメトキシからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されて  
いてよい。

## 【 0 0 4 2 】

さらに好ましい実施形態では、Y はフェニル又はベンジルを表し、そのフェニル及びベ  
ンジル基は、メチル、フルオロ、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシからなる群か  
ら選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【 0 0 4 3 】

さらに好ましい実施形態では、Y はナフチルを表す。

## 【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

さらに好ましい実施形態では、Yはフェニル、ナフチル又は1，2，3，4-テトラヒドロナフチルから選択される単環若しくは多環の炭素環基；ピロリジニル、ピペリジニル、フラニル、チエニル及びピロリルから選択される単環若しくは多環の複素環基を表し、そのフェニル、ナフチル、1，2，3，4テトラヒドロナフチル、ピロリジニル、ピペリジニル、フラニル、チエニル及びピロリル基は、アルキル、アミノ-アルキル、アルキル-アミノ、アルキル-アミノ-アルキル、ヒドロキシ-アルキル、アルコキシ-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノからなる群から選択される1つ若しくは複数の置換基で任意選択で置換されていてよい。

## 【0045】

10

第8の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシ-カルボニル、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及び/又はアミノを表す式Iの化合物である。

## 【0046】

より好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は互いに独立に、水素又はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は互いに独立に、水素；アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアルキル、特にトリフルオロメチル；アルコキシ-カルボニル、特にメトキシ-カルボニル又はエトキシ-カルボニル；及び/又はシアノを表す。

20

## 【0047】

30

さらに好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は互いに独立に、アルキル、特にメチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は互いに独立に、水素；アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアルキル、特にトリフルオロメチル；アルコキシ-カルボニル、特にメトキシ-カルボニル又はエトキシ-カルボニル及び/又はシアノを表す。

30

## 【0048】

さらに好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は互いに独立に、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は互いに独立に、水素；アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアルキル、特にトリフルオロメチル；アルコキシ-カルボニル、特にメトキシ-カルボニル又はエトキシ-カルボニル及び/又はシアノを表す。

40

## 【0049】

さらに好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はメチルを表し、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は互いに独立に、水素；アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアルキル、特にトリフルオロメチル；アルコキシ-カルボニル、特にメトキシ-カルボニル又はエトキシ-カルボニル；及び/又はシアノを表す。

50

## 【0050】

さらに好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はメチルを表し、

R<sup>3</sup>は水素又はアルキル、特にメチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup>は水素；アルキル、特にメチル、エチル又はプロピル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；アルコキシ-カルボニル、特にメトキシ-カルボニル又はエトキシ

-カルボニル；及び／又はシアノを表す。

【0051】

さらに好ましい実施形態では、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>はメチルを表し、

R<sup>3</sup>は水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup>は水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル及び／又はシアノを表す。

【0052】

第9の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が互いに独立に、水素、アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル

10

-アルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、シアノ、ニトロ及びアミノを表し、R<sup>4</sup>が水素を表す式Iの化合物である。

【0053】

より好ましい実施形態では、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は互いに独立に、アルキル、シクロアルキル又はシクロアルキル-アルキルを表し、R<sup>4</sup>は水素を表す。

【0054】

第10の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

nが0であり、

20

XがNHであり、

Yがアルキル、特にメチル、エチル、プロピル、ブチル又はペンチル；シクロアルキル、特にシクロプロピル、シクロベンチル、シクロヘキシリル、シクロヘプチル又はシクロオクチル；アルキル-シクロアルキル、特にメチル-シクロヘキシリル又はt-ブチル-シクロヘキシリル；ヒドロキシ-アルキル、特にヒドロキシリル-メチル、2-ヒドロキシ-エチル又は3-ヒドロキシ-プロピル；フェニル、ベンジル又はナフチルを表し、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がメチルを表し、

R<sup>3</sup>が水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup>が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル及び／又はシアノを表す式Iの化合物である。

【0055】

第11の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

nが0であり、

30

XがNR'を表し、但し、R'は水素、メチル、エチル又はプロピルであり、

Yがアルキル、シクロアルキル、シクロアルキル-アルキル、又はアルケニル、ピペリジニル又はフェニルを表し、そのフェニルはハロ又はトリフルオロメチルの1つ若しくは2つで任意選択で置換されていてよく、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が互いに独立に、メチル、エチル又はプロピルを表し、R<sup>4</sup>が水素を表す式Iの化合物である。

【0056】

第12の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

nが0であり、

40

XがNR'を表し、但し、R'は、Y及びそれらが結合している窒素と一緒にになってピロリジニル又はピペリジニル環を形成しており、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>が互いに独立に、メチル、エチル又はプロピルを表し、R<sup>4</sup>が水素を表す式Iの化合物である。

【0057】

第13の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル-ピリミジン誘導体は、

nが1であり、

XがNR'を表し、但し、R'は水素、メチル、エチル又はプロピルであり、

Yがフラニル、チエニル又はフェニルを表し、そのフェニルはハロ又はトリフルオロメチ

50

ルの 1 つ若しくは 2 つで任意選択で置換されており、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> 及び R<sup>3</sup> が互いに独立に、メチル、エチル又はプロピルを表し、R<sup>4</sup> が水素を表す式 I の化合物である。

#### 【0058】

第 14 の好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、

n が 0 であり、

X が NH であり、

Y がフェニル又はベンジルを表し、そのフェニル及びベンジル基は、アルキル、特にメチル；ハロ、特にフルオロ、クロロ、ブロモ又はヨード；ハロアルキル、特にトリフルオロメチル並びにアルコキシ、特にメトキシからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されていてよく、

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> がメチルを表し、

R<sup>3</sup> が水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup> が水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル又はシアノを表す式 I の化合物である。

10

#### 【0059】

より好ましい実施形態では、

n は 0 であり、

X は NH であり、

Y はフェニル又はベンジルを表し、そのフェニル及びベンジル基は、メチル、クロロ、トリフルオロメチル及びメトキシからなる群から選択される 1 つ若しくは 2 つの置換基で任意選択で置換されていてよく、

20

R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> はメチルを表し、R<sup>3</sup> は水素、メチル、エチル又はプロピルを表し、

R<sup>4</sup> は水素、メチル、エチル、プロピル、クロロ、ブロモ、エトキシカルボニル又はシアノを表す。

10

#### 【0060】

最も好ましい実施形態では、本発明のピラゾリル - ピリミジン誘導体は、

ベンジル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

30

シクロペンチル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

20

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - ジエチル - アミン；

30

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - フェニル - アミン；

40

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - p - トリル - アミン；

50

( 3 , 4 - ジクロロ - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

40

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - ナフタレン - 2 - イル - アミン；

50

[ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 3 - トリフルオロメチル - フェニル ) - アミン；

60

シクロヘキシリル - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

70

[ 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - シクロヘキシリル - アミン；

60

( 4 - クロロ - フェニル ) - [ 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン；

70

[ 5 - ブロモ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 -

80

イル] - (4-クロロ-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-p-トリル-アミン；  
 (4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；  
 [5-プロモ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシリ-アミン；又は  
 [5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]- (4-クロロ-フェニル)-アミン；  
 又は薬剤として許容されるその塩である。

10

## 【0061】

本明細書で述べる実施形態の2つ以上のどの組合せも本発明の範囲にあるものとする。

## 【0062】

## 置換基の定義

本発明の関連では、ハロはフルオロ、クロロ、プロモ又はヨードを表す。したがって、トリハロメチル基は、例えば、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、及び同様のトリハロ置換メチル基を表す。

## 【0063】

本発明の関連では、ハロアルキル基は本明細書で定義のアルキル基を表し、そのアルキル基は1つ又は複数のハロで置換されている。本発明の好ましいハロアルキル基には、トリハロメチル、好ましくはトリフルオロメチルが含まれる。

20

## 【0064】

本発明の関連では、アルキル基は一価の飽和直鎖又は分岐の一価炭化水素鎖を表す。炭化水素鎖は、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、第三ペンチル、ヘキシリ及びイソヘキシリを含む、好ましくは1~18個の炭素原子( $C_{1~18}$ -アルキル)、より好ましくは5~6個の炭素原子( $C_{1~6}$ -アルキル；低級アルキル)を含む。好ましい実施形態では、アルキルは、ブチル、イソブチル、第二ブチル及び第三ブチルを含む $C_{1~4}$ -アルキル基を表す。本発明の好ましい実施形態では、アルキルは $C_{1~3}$ -アルキル基を表し、具体的には、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルであつてよい。

30

## 【0065】

本発明の関連では、ヒドロキシ-アルキル基は上記に定義のアルキル基を表し、そのヒドロキシ-アルキル基は1個又は複数のヒドロキシ基で置換されている。本発明の好ましいヒドロキシ-アルキル基の例には、2-ヒドロキシ-エチル、3-ヒドロキシ-プロピル、4-ヒドロキシ-ブチル、5-ヒドロキシ-ペンチル及び6-ヒドロキシヘキシリが含まれる。

## 【0066】

本発明の関連では、アルケニル基が、ジ-エン、トリ-エン及びポリ-エンを含む1つ又は複数の二重結合を含む炭素鎖を表す。好ましい実施形態では、本発明のアルケニル基は、少なくとも1つの二重結合を含む2~8個の炭素原子( $C_{2~8}$ -アルケニル)、より好ましくは2~6個の炭素原子( $C_{2~6}$ -アルケニル)を含む。最も好ましい実施形態では、本発明のアルケニル基は、エテニル；1-若しくは2-プロペニル；1-、2-若しくは3-ブテニル、若しくは1,3-ブテニル；1-、2-、3-、4-若しくは5-ヘキセニル、又は1,3-ヘキセニル、又は1,3,5-ヘキセニル；1-、2-、3-、4-、5-、6-若しくは7-オクテニル、又は1,3-オクテニル、又は1,3,5-オクテニル、又は1,3,5-オクテニルである。

40

## 【0067】

本発明の関連では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル及びシクロオクチルを含む、3~10個の炭素原子( $C_{3~10}$ -シクロアルキル)、好ましくは3~8個の炭素原子( $C_{3~8}$ -シクロアルキル)を好ましくは含む環状アルキル基を表す。

50

## 【0068】

本発明の関連では、シクロアルキル - アルキル基が上記定義のシクロアルキル基を表し、そのシクロアルキル基は、やはり上記で定義したようにしてアルキル基上で置換されている。本発明の好ましいシクロアルキル - アルキル基の例には、シクロプロピルメチル及びシクロプロピルエチルが含まれる。

## 【0069】

本発明の関連では、アルコキシ基は、アルキルが上記の定義通りである「アルキル - O -」基を表す。

## 【0070】

本発明の関連では、ハロアルコキシ基は本明細書で定義のアルコキシ基を表し、そのアルコキシ基は1つ又は複数のハロで置換されている。本発明の好ましいハロアルコキシ基には、トリハロメトキシ、好ましくはトリフルオロメトキシが含まれる。

10

## 【0071】

本発明の関連では、アミノ基は、第一(-NH<sub>2</sub>)、第二(-NH-アルキル)、又は第三(-N(アルキル)<sub>2</sub>)アミノ基であってよい、すなわち、1つ又は2つの上記定義のアルキル基で置換されていてよい。

## 【0072】

本発明の関連では、単環若しくは多環の炭素環基は、単環若しくは多環の炭化水素基を表し、その基は具体的には、芳香族炭化水素基、すなわち単環若しくは多環のアリール基、或いは飽和炭化水素基又は部分的に飽和した炭化水素基であってよい。好ましいポリ炭素環基は二環式炭素環基である。

20

## 【0073】

本発明の関連では、単環又は多環の炭素環基は、単環又は多環の炭化水素基を表す。本発明の好ましい炭素環基の例には、シクロアルキル、フェニル、ナフチル、インデニル、アズレニル、アントラセニル及びフルオレニルが含まれる。本発明の最も好ましい炭素環基には、フェニル、ナフチル及び1, 2, 3, 4テトラヒドロ - ナフチルが含まれる。

20

## 【0074】

本発明の関連では、単環又は多環の複素環基は、その環構造の中にその基が1個又は複数のヘテロ原子を保持する単環又は多環基を表す。好ましいヘテロ原子には窒素(N)、酸素(O)及びイオウ(S)が含まれる。環構造の1つ又は複数は、特に芳香族(すなわちヘテロアリール)であって、飽和しているか又は部分的に飽和していてよい。本発明の好ましい複素单環基は5員及び6員の複素单環の基を含む。本発明の好ましいポリ複素環基は二環式複素環基である。

30

## 【0075】

本発明の好ましい複素单環の基の例には、ピロリジニル、特にピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル及びピロリジン-3-イル；ピペリジニル、特にピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル及びピペリジン-4-イル；フラニル、特にフラン-2-イル及びフラン-3-イル；チエニル、特にチエン-2-イル及びチエン-3-イル並びにピロリル、特にピロール-1-イル、ピロール-2-イル及びピロール-3-イルが含まれる。

40

## 【0076】

## 異性体

当業者は、本発明の化合物が、鏡像異性体、ジアステレオマー、並びに幾何異性体(シス - トタンス異性体)を含む様々な立体異性体で存在できることを理解されよう。本発明は、そうしたすべての異性体及びラセミ混合物を含むその任意の混合物を含む。

## 【0077】

ラセミ体は、既知の方法又は技術で光学対掌体へ分割することができる。鏡像異性化合物(鏡像異性中間体を含む)を分離する1つの方法は、光学的に活性なアミンを用い、酸で処理して、ジアステレオマーの分割された塩を生成させるものである。ラセミ化合物を光学対掌体へ分割する他の方法は、光学活性マトリックスでのクロマトグラフィーによる

50

ものである。したがって、本発明のラセミ化合物は、例えばD-又はL-(酒石酸塩、マンデル酸塩又はカンファースルホン酸塩)塩の例えれば分別晶出によって、その光学対掌体へ分割することができる。

#### 【0078】

本発明の化合物は、本発明の化合物と(+)又は(-)フェニルアラニン、(+)又は(-)フェニルグリシン、(+)又は(-)カンファン酸から誘導されるものなどの光学的に活性な活性化カルボン酸の反応によるジアステレオマーアミドの生成によつても、或いは、本発明の化合物と光学的に活性なクロロホーメート若しくは類似体の反応によるジアステレオマーアミドの生成によつても分割することができる。

#### 【0079】

光学異性体を分割するための他の方法は当業界で周知である。こうした方法には、Jacques J, Collet A, & Wilen Sの「鏡像異性体、ラセミ化合物及び分割(Enantiomers, Racemates, and Resolutions)」、John Wiley and Sons, New York(1981)に記載されているものなどが含まれる。

10

#### 【0080】

光学活性化合物は光学活性の出発物質又は中間体から調製することもできる。

#### 【0081】

##### 薬剤として許容される塩

本発明の化合物は所望の投与に適した任意の形態で提供することができる。適切な形態には、本発明の化合物の薬剤として(すなわち生理学的に)許容されるプレドラッグ又はプロドラッグが含まれる。

20

#### 【0082】

薬剤として許容される付加塩の例には、これらに限定されないが、塩酸から誘導される塩酸塩、臭化水素から誘導される臭化水素塩、硝酸から誘導される硝酸塩、過塩素酸から誘導される過塩素酸塩、リン酸から誘導されるリン酸塩、硫酸から誘導される硫酸塩、ギ酸から誘導されるギ酸塩、酢酸から誘導される酢酸塩、アコニチン酸から誘導されるアコニチン酸塩、アスコルビン酸から誘導されるアスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸から誘導されるベンゼンスルホン酸塩、安息香酸から誘導される安息香酸塩、桂皮酸から誘導される桂皮酸塩、クエン酸から誘導されるクエン酸塩、エンポン酸から誘導されるエンポン酸塩、エナント酸から誘導されるエナント酸塩、フマル酸から誘導されるフマル酸塩、グルタミン酸から誘導されるグルタミン酸塩、グリコール酸から誘導されるグリコール酸塩、乳酸から誘導される乳酸塩、マレイン酸から誘導されるマレイン酸塩、マロン酸から誘導されるマロン酸塩、マンデル酸から誘導されるマンデル酸塩、メタンスルホン酸から誘導されるメタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸から誘導されるナフタレン-2-スルホン酸塩、フタル酸から誘導されるフタル酸塩、サリチル酸から誘導されるサリチル酸塩、ソルビン酸から誘導されるソルビン酸塩、ステアリン酸から誘導されるステアリン酸塩、コハク酸から誘導されるコハク酸塩、酒石酸から誘導される酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸から誘導される塩などの非毒性の無機及び有機の酸付加塩が含まれる。こうした塩は当業界で周知の記述されている手順によって生成させることができる。

30

#### 【0083】

薬剤として許容されるものと考えられるシュウ酸などの他の酸は、本発明の化合物及び薬剤として許容されるその酸付加塩を得る中間体として有用な塩の調製において有用である。

40

#### 【0084】

本発明の化合物の金属塩には、カルボキシ基を含む本発明の化合物のナトリウム塩などのアルカリ金属塩が含まれる。

#### 【0085】

本発明の関連では、N-含有化合物の「オニウム塩」も薬剤として許容される塩として考えられる。好ましい「オニウム塩」には、アルキル-オニウム塩、シクロアルキル-オ

50

ニウム塩及びシクロアルキルアルキル - オニウム塩が含まれる。

【0086】

本発明の化合物は、水、エタノール等の薬剤として許容される溶媒と一緒に、溶解した形態又は溶解していない形態で提供することができる。溶解した形態には、一水和物、二水和物、半水和物、三水和物、四水和物等の水和物の形態も含まれる。一般に、本発明のために溶解した形態は溶解していない形態と同等であると考えられる。

【0087】

調製方法

本発明の化合物は、化学合成の通常の方法、例えば実施例に記載されているものなどによって調製することができる。本出願で記述する方法のための出発物質は、既知のものであるか、又は市販の化学薬品通常の方法で容易に調製できるものである。

10

【0088】

本明細書で記述する反応の最終生成物は、通常の技術、例えば、抽出、結晶化、蒸留、クロマトグラフィー等で単離することができる。

【0089】

生物活性

本発明の化合物をインビトロでの実験にかけ、それがカリウムチャネル調節剤として具体的に有用であることが見出された。より具体的には、本発明の化合物は、SK1、SK2及び/又はSK3チャネルを選択的に調節することができる。

20

【0090】

したがって、他の態様では、本発明は、医薬品製造のための本発明の化合物の使用に関し、その医薬品は、カリウムチャネルなどの活性、具体的にはSKチャネル、より具体的にはSK1、SK2及び/又はSK3チャネルの活性に付随する疾患又は障害の治療又は緩和に有用である。

【0091】

好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は、呼吸器系疾患、てんかん、けいれん、発作、欠神発作、血管けいれん、冠動脈攣縮、腎機能異常、多発性囊胞腎、膀胱けいれん、尿失禁、膀胱流出障害、勃起障害、胃腸障害、分泌性下痢、虚血、脳虚血、虚血性心疾患、狭心症、冠状動脈性心臓病、運動失調、外傷性脳損傷、パーキンソン病、双極性障害、精神病、統合失調症、不安神経症、うつ病、気分障害、認知症、記憶障害及び注意欠陥、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、月経困難症、ナルコレプシー、レイノー病、間欠性跛行、シェーグレン症候群、不整脈、高血圧症、筋硬直性筋肉異常、痙攣、口腔乾燥症、II型糖尿病、高インスリン血症、早期分娩、禿頭症、がん、過敏性腸症候群、免疫抑制、片頭痛又は疼痛である。

30

【0092】

より好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は、呼吸器系疾患、尿失禁、勃起障害、不安神経症、てんかん、精神病、統合失調症、筋萎縮性側索硬化症(ALS)又は疼痛である。

【0093】

他の好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は、呼吸器系疾患、特にぜんそく、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患(COPD)などの鼻漏である。

40

【0094】

第3の好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は尿失禁である。

【0095】

第4の好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は、てんかん、発作、欠神発作又はけいれんである。

【0096】

第5の好ましい実施形態では、カリウムチャネルの活性に付随する疾患又は障害は、

50

呼吸器系疾患、特にぜんそく、囊胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患（COPD）又は鼻漏である。

【0097】

試験した化合物はすべて、マイクロモル及びサブマイクロモル、すなわち1未満～約100μMの範囲で生物活性を示した。本発明の好ましい化合物は、本明細書で記述したようにして測定して、マイクロモル及びサブマイクロモル、すなわち1未満～約10μMの範囲で生物活性を示す。

【0098】

医薬組成物

さらに他の態様では、本発明は、以下の化合物を含む本発明の化合物を治療有効量で含む新規な医薬組成物を提供する。

ベンジル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

シクロペンチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-ジエチル-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-フェニル-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-p-トリル-アミン；

(3,4-ジクロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-ナフタレン-2-イル-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン；

シクロヘキシリ-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシリ-アミン；

(4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-p-トリル-アミン；

(4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-5-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシリ-アミン；

[5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-(4-クロロ-フェニル)-アミン；

メチル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

シクロヘキシリ-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

フェニル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン；

10

20

30

40

50

イル] - (4-クロロ-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (4-メチル-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (4-n-ブチル-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-5-エチル-6-メチル-ピリ  
 ミジン-4-イル] - (4-n-ブチル-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (4-メトキシ-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (4-エトキシ-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (4-エトキシ-フェニル)-アミン；  
 [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-  
 イル] - (3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン；  
 フェニル-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-5-エチル-6-メ  
 チル-ピリミジン-4-イル]-アミン；  
 2-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-  
 4-イル-アミノ]-エタノール；  
 4-シクロヘキシリアルアミノ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリ  
 ミジン-5-カルボン酸エチルエステル；  
 2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-4メチル-6-(4-メチル-ピ  
 リミジン-1-イル)-ピリミジン；  
 2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-4-メチル-6-(4-フェニル  
 -ピペラジン-1-イル)-ピリミジン；  
 4-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-  
 4-イル]-モルホリン；及び  
 2,4-ビス-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジ  
 ン。

## 【0099】

好ましい実施形態では、本発明の医薬組成物は、少なくとも1種の薬剤として許容される担体又は希釈剤と一緒に、治療有効量の上記ピラゾリル-ピリミジン誘導体又は薬剤として許容されるその付加塩を含む。

## 【0100】

治療に用いるための本発明の化合物は、そのままの化合物形態で投与してよいが、医薬組成物中に、1種又は複数のアジュバント、賦形剤、担体及び/又は希釈剤と一緒に、任意選択で生理学的に許容される塩の形態か又はプロドラッグの形態で、その活性成分を導入することが好ましい。

## 【0101】

したがって、好ましい実施形態では、本発明は、1種又は複数の薬剤として許容される担体、及び任意選択で他の治療成分及び/又は予防成分と併用して、本発明の化合物若しくは薬剤として許容される塩又はその誘導体を含む医薬組成物を提供する。担体は、製剤の他の成分と適合し、且つそのレシピエントに対して有害でないという意味で「許容され」なければならない。

## 【0102】

本発明の医薬組成物は、経口、経直腸、経気管支、経鼻、局所(頬側及び舌下を含む)

10

20

30

40

50

、経皮、経腔又は非経口（皮膚、皮下、筋肉内、腹膜内、静脈内、動脈内、脳内、眼内注射又は注入を含む）投与に適したものか、又は粉末及び液体エアロゾル投与を含む、吸入又はガス注入による投与に適した形態のものか、或いは持続放出系であってよい。持続放出系の適切な例には、本発明の化合物を含む固体の疎水性ポリマーの半透性マトリックスが含まれる。そのマトリックスは造形品、例えばフィルム又はマイクロカプセルの形態であってよい。

#### 【0103】

したがって、本発明の化合物は、従来のアジュバント、担体又は希釈剤と一緒に、医薬組成物及びその単位ドーセッジ中に配置されてよい。こうした形態には、これらはすべて経口使用のためであるが、固体、特に錠剤、充填カプセル、粉末やペレットの形態、並びに液体、特に水溶液又は非水性溶液、懸濁液、乳液、エリキシル剤及びそれを充填したカプセルが含まれ、経直腸投与のためには坐薬、腸管外使用のためには無菌性の注入可能な溶液が含まれる。こうした医薬組成物及びその単位剤形は、追加の活性化合物若しくは成分（principle）を含むか又は含まないで通常の成分を通常の割合で含むことができ、こうした単位剤形は、用いられる所定の1日投与量範囲に相応する任意の適切な活性成分を有効量で含むことができる。

10

#### 【0104】

本発明の化合物は広い範囲の経口及び非経口剤形で投与することができる。以下の剤形が、本発明の化合物か又は本発明の化合物の薬剤として許容される塩を活性成分として含むことができることは当業者には明らかであろう。

20

#### 【0105】

本発明の化合物から医薬組成物を調製するためには、薬剤として許容される担体は固体であっても液体であってもよい。固体状の調剤には、粉剤、錠剤、丸剤、カプセル、カシェ、坐薬、分散性顆粒が含まれる。固体担体は、希釈剤、香味剤、可溶化剤、滑剤、懸濁化剤、結合剤、保存剤、錠剤、崩壊剤又はカプセル化の材料として働くことのできる1種又は複数の物質であってよい。

#### 【0106】

粉剤では、担体は微細化された固体であり、これは微細化された活性成分との混合物である。

30

#### 【0107】

錠剤では、活性成分は、必要な結合能力を有する担体と適切な割合で混合され、所望の形状と大きさに圧縮される。

#### 【0108】

粉剤及び錠剤は5又は10%から70%の活性化合物を含むことが好ましい。適切な担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、乳糖、ペクチン、デキストリン、でんぶん、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシチルセルロース、低融点ワックス、ココアバター等である。「調剤」という用語は、カプセルを提供する担体としてのカプセル化材料を用いた活性化合物の製剤を含むものとする。そのカプセル内では、活性成分は、担体を用いるか又は用いないで、担体によって囲繞されており、したがってその担体は活性成分と併用されることになる。同様に、カシェ及びトローチ剤が含まれる。錠剤、粉剤、カプセル、丸剤、カシェ及びトローチ剤は経口投与に適した固体の形態として用いることができる。

40

#### 【0109】

坐薬の調剤のためには、脂肪酸グリセリド又はココアバターの混合物などの低融点ワックスをまず溶融させ、攪拌しながらその中に活性成分を均一に分散させる。次いで、溶融した均一混合物を好都合な大きさの鋳型に注加し、冷却して固化させる。

#### 【0110】

経腔投与に適した組成物は、活性成分に加えて、当業界で妥当とされる担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、泡状物又はスプレー剤として提供することができる。

50

**【 0 1 1 1 】**

液体調剤には、液剤、懸濁剤及び乳剤、例えば水又は水・プロピレングリコール溶液が含まれる。例えば、非経口注射用液体調剤は、ポリエチレングリコール水溶液中の液剤として製剤することができる。

**【 0 1 1 2 】**

したがって、本発明による化合物は非経口投与（例えば、注射、例えばボーラス注射又は連続注入）のために製剤することができ、アンプル、事前充填シリンジ、小容積輸液か、又は保存剤を加えた複数用量容器中の単位用量形態で提供することができる。組成物は、油性又は水性の媒体中の懸濁剤、液剤又は乳剤などの形態をとることができ、懸濁化剤、安定化剤及び／又は分散化剤などの製剤を含むことができる。或いは、活性成分は、無菌固体の無菌単離によるか、又は溶液からの凍結乾燥によって得られる、使用する前に適切な媒体、例えば無菌の発熱物質を含まない水で再構成するための粉体であつてよい。

10

**【 0 1 1 3 】**

経口での使用に適した水溶液は、活性成分を水に溶解し、所望の適切な着色剤、香味剤、安定化剤及び増粘剤を加えて調製することができる。

**【 0 1 1 4 】**

経口での使用に適した水性懸濁剤は、天然若しくは合成のゴム、樹脂、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシチルセルロース、又はよく知られている他の懸濁化剤などの粘性材料を用いて、微細化した活性成分を水の中に分散させて作製することができる。

20

**【 0 1 1 5 】**

使用の直前に経口投与用の液状調剤に転換させるための固体状調剤も含められる。液状形態には、液剤、懸濁剤及び乳剤が含まれる。これらの調剤は、活性成分に加えて、着色剤、香味剤、安定化剤、緩衝剤、人工甘味剤及び天然甘味剤、分散剤、増粘剤、可溶化剤等を含むことができる。

**【 0 1 1 6 】**

表皮への局所投与のために、本発明による化合物は、軟膏、クリーム又はローションとして、或いは皮膚用パッチとして製剤することができる。軟膏及びクリームは、例えば、水性又は油性のベースを用いて、適切な増粘剤及び／又はゲル化剤を加えて製剤することができる。ローションは、水性又は油性のベースを用いて製剤することができ、また一般に1種又は複数の乳化剤、安定化剤、分散化剤、懸濁化剤、増粘剤又は着色剤も含むことになる。

30

**【 0 1 1 7 】**

口腔での局所投与に適した組成物には、香味付けしたベース、一般にスクロース及びアカシア又はトラガカント中に活性成分を含むトローチ剤；ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアカシアなどの不活性なベース中に活性成分を含むトローチ並びに適切な液体担体中に活性剤を含むうがい薬が含まれる。

**【 0 1 1 8 】**

液剤又は懸濁剤は、例えば、点滴器、ピペット又はスプレーを用いた通常の手段で鼻腔に直接施用される。組成物は単一用量又は複数用量又はで提供することができる。

40

**【 0 1 1 9 】**

気道への投与は、活性成分が、クロロフルオロカーボン（CFC）、例えばジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、若しくはジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適切なガスなどの適切な噴射剤を用いた加圧パックで提供される、エアロゾル製剤の手段によって実施することもできる。エアロゾルはレシチンなどの界面活性剤を好都合に含むこともできる。薬物の用量は計量弁を設けることによって制御することができる。

**【 0 1 2 0 】**

或いは、活性成分は、乾燥粉末、例えば乳糖、でんぷん、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのでんぶん誘導体及びポリビニルピロリドン（PVP）などの適切な粉末ベース中の化合物の粉末ミックスの形態で提供することができる。粉末担体は鼻腔中でゲル

50

を形成することが好都合である。粉末組成物は、例えばゼラチンからなる例えばカプセル若しくはカートリッジ、又は、吸入器でそこから粉末を投与できるプリスター・パックの単位用量形態で提供することができる。

#### 【0121】

経鼻組成物を含む、気道に投与するための組成物では、化合物は通常、例えば5ミクロン以下のオーダーの小さい粒子径を有する。こうした粒子径は、当業界で周知の手段、例えば微粉化によって得ることができる。

#### 【0122】

望むなら、活性成分を持続放出するようになされた組成物を用いることができる。

#### 【0123】

医薬調剤は単位剤形であることが好ましい。こうした形態では、調剤は、適切な量の活性成分を含む単位用量に細分化される。単位剤形は、そのパッケージが、パッケージ化した錠剤、カプセル及びバイアル又はアンプル中の粉末などの別々の量の調合物を含むパッケージ化した調剤であってよい。単位剤形はカプセル、錠剤、カシェ又はトローチ剤自体であってよく、また、これらのいずれか適切な数がパッケージされた形態であってよい。

#### 【0124】

経口投与のためには錠剤又はカプセルが、静脈内投与及び連続注入のためには液体が好ましい組成物である。

#### 【0125】

製剤及び投与のための技術のさらなる詳細は、Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA) の最新版に見ることができる。

#### 【0126】

治療に有効な用量は、症状又は状態を改善する活性成分のその量を指す。治療効能及び毒性、例えばED<sub>50</sub>及びLD<sub>50</sub>は、細胞培養又は実験動物で、標準の薬理学的手順で測定することができる。治療効果と毒性効果の用量比が治療指数であり、比LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>で表すことができる。高い治療指数を示す医薬組成物が好ましい。

#### 【0127】

投与される用量は、もちろん、治療を受ける個体の年齢、体重及び状態、並びに投与経路、剤形及びレジメン、並びに所望の結果に合わせて調節しなければならない。正確なドーセッジはもちろん、医師によって決定されるべきである。

#### 【0128】

実際のドーセッジは、処理を受ける疾患の性質や重篤度及び投与経路に依存し、それは医師の裁量の範囲内であり、所望の治療効果をもたらすために、本発明の特定の環境に合わせて用量を漸増させてそれを変えることができる。しかし、治療処置のためには、本発明では、個別用量当り約0.1～約500mg、好ましくは約1～約100mg、最も好ましくは約1～約10mgの活性成分を含む医薬組成物が適切であると考えられる。

#### 【0129】

活性成分は1日当り1つ又は複数の用量で投与ことができる。満足すべき結果は、場合によっては、0.1μg/kg i.v. 及び1μg/kg p.o. しかないドーセッジでも得ることができる。ドーセッジ範囲の上限は、本発明では約10mg/kg i.v. 及び100mg/kg p.o. と考えられる。好ましい範囲は、約0.1μg/kg～約100mg/kg/p.o. である。

#### 【0130】

### 治療方法

他の態様では、本発明は、その疾患、障害又は状態がカリウムチャンネル、特にSKチャンネルの調節に応答する、ヒトを含む動物生体の疾患、障害又は状態の予防、治療又は緩和のための方法を提供する。その方法は、それを必要とするヒトを含むそうした動物生体に、治療有効量の本発明の化合物を投与することを含む。

## 【0131】

本発明により考えられる好ましい指標 (indication) は上記の通りである。

## 【0132】

適切なドーセッジ範囲は本発明では、通常通り投与の正確な様式、投与される形態、投与の対象となる徴候、関係する対象、及び関係する対象の体重、さらに、担当の医師又は獣医の選択及び経験に応じて、1日当り 0.1 ~ 1000 mg、1日当り 10 ~ 500 mg、特に 1日当り 30 ~ 100 mg であると考えられる。

## 【0133】

場合によっては、0.005 mg / kg i.v. 及び 0.01 mg / kg p.o. しかしドーセッジでも満足すべき結果を得ることができる。ドーセッジ範囲の上限は、約 10 mg / kg i.v. 及び 100 mg / kg p.o. である。好ましい範囲は、約 0.001 ~ 約 1 mg / kg i.v. 及び 約 0.1 ~ 約 10 mg / kg p.o. である。

10

## 【実施例】

## 【0134】

以下の実施例を参照して、本発明をさらに説明する。これらは特許請求する本発明の範囲を限定するものではない。

## 【0135】

## (実施例 1)

20

## 予備実施例

## 方法 A

ベンジル - [2 - (3,5 -ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (化合物 A 1)

2,4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン (528 mg ; 3.24 ミリモル) をアセトニトリル (10 mL) 中に溶解した。ベンジルアミン (382 mg ; 3.56 ミリモル) 及びトリエチルアミン (2.26 mL ; 16.2 ミリモル) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。これをろ過し、蒸発させて黄色油状物を得た。これをジクロロメタン中に溶解し、水で 3 回洗浄した。脱水 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、蒸発させ、続いてヘプタン / 酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーにかけて 470 mg (61%) のベンジル - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アミンを得た。

30

## 【0136】

ベンジル - (2 - クロロ - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル) - アミン (460 mg ; 2.01 ミリモル) をアセトニトリル (5 mL) 中に溶解し、3,5 -ジメチルピラゾール (290 mg ; 3.02 ミリモル) を加えた。混合物を電子レンジの中で、170 で 20 分間加熱した。蒸発させ、続いてジクロロメタンと水酸化ナトリウム 1 M で抽出し、脱水 (MgSO<sub>4</sub>)、ろ過し、蒸発させて黄色結晶性化合物を得た。ヘプタン / 酢酸エチル中で再結晶化させてベンジル - [2 - (3,5 -ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (180 mg ; 31%) を結晶性化合物として得た。Mp. 135.9 ~ 137.3。

30

## 【0137】

シクロヘキシリル - [2 - (3,5 -ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン (化合物 A 2) を方法 A にしたがって、2,4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン、シクロヘキシリルアミン及び 3,5 -ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 145.0 ~ 146.7。

40

## 【0138】

シクロペンチル - [2 - (3,5 -ジメチル - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - メチル - ピリミジン - 4 - イル] - アミン、塩酸塩 (化合物 A 3) を方法 A にしたがって、2,4 - ジクロロ - 6 - メチルピリミジン、シクロペンチルアミン及び 3,5 -ジメチルピラゾールから調製した。但し、抽出の代わりに、生成物を沈殿させ塩酸塩としてろ過した。Mp. 111.9 ~ 127.7。

50

## 【0139】

[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-ジエチルアミン、フマル酸塩(化合物A4)

を方法Aにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、ジエチルアミン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。但し、再結晶化の代わりに、フマル酸(エーテル/メタノール9:1中に0.0775M)を加え、化合物をフマル酸塩として単離した。Mp. 120.5。

## 【0140】

シクロヘキシリ- [2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-アミン(化合物A5)

を方法Aにしたがって、2,4-ジクロロピリミジン、シクロヘキシリアミン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp 144.5-146.7;

## 【0141】

[5-クロロ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシリ-アミン(化合物A6)

を方法Aにしたがって、2,4,5-トリクロロピリミジン、シクロヘキシリアミン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp 90.0-99.0;

## 【0142】

[5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-シクロヘキシリ-アミン(化合物A7)

を方法Aにしたがって、5-ブロモ2,4-ジクロロピリミジン、シクロヘキシリアミン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは350.0972 Da. Calc. 350.098033 Da. dev. -2.4 ppmを示す。

## 【0143】

## 方法B

[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-p-トリル-アミン(化合物B1)

2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(600mg、2.7ミリモル)をアセトニトリル(4mL)中に溶解した。p-トルイジン(470mg、4.42ミリモル)とトリエチルアミン(0.65mL、5.52ミリモル)を加えた。混合物を、砂浴上の密封バイアル中で、60で12時間振とうさせた。蒸発に続いてカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン)にかけて、(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)-p-トリル-アミン(400mg、63%)を得た。

## 【0144】

(2-クロロ-6-メチル-ピリミジン-4-イル)p-トリル-アミン(400mg、1.7ミリモル)をアセトニトリル(4mL)中に溶解し、3,5-ジメチルピラゾール(181mg、1.88ミリモル)を加えた。混合物を電子レンジの中で、130で30分間加熱した。混合物を濃縮し、残留物を炭酸水素ナトリウムで塩基性化し、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水して、ろ過し蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製して[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-p-トリル-アミン(200mg、40%)Mp. 135.1~137.5を得た。

## 【0145】

以下の化合物を同様にして調製する。

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-フェニル-アミン(化合物B2)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、アニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 134.5~138.8。

## 【0146】

10

20

30

40

50

(4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン(化合物B3)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、4-クロロアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 181~183.2。

#### 【0147】

(3,4-ジクロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-アミン(化合物B4)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、3,4-ジクロロアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 135.3~137.8。

10

#### 【0148】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-  
(4-メトキシ-フェニル)-アミン(化合物B5)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、p-アニシジン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。

#### 【0149】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-  
(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン(化合物B6)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、3-トリフルオロメチルアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 130.5~133.6。

20

#### 【0150】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-6-メチル-ピリミジン-4-イル]-  
ナフタレン-2-イル-アミン(化合物B7)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン、2-ナフチルアミン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。[M+H]<sup>+</sup>のLC-ESI-HRMSは330.1729 Da. Calcd. 330.17187 Da, dev. 3.1 ppmを示す。

#### 【0151】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-  
(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン(化合物B8)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロピリミジン、3-トリフルオロメチルアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 98.5~99.6。

30

#### 【0152】

(4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-  
ピリミジン-4-イル]-アミン(化合物B9)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロピリミジン、4-クロロアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 135.5~140.0。

#### 【0153】

[5-ブロモ-2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-  
(4-クロロ-フェニル)-アミン(化合物B10)

を方法Bにしたがって、5-ブロモ-2,4-ジクロロピリミジン、4-クロロアニリン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 144.5~154.0。

40

#### 【0154】

[2-(3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)-ピリミジン-4-イル]-  
p-トリル-アミン(化合物B11)

を方法Bにしたがって、2,4-ジクロロピリミジン、p-トルイジン及び3,5-ジメチルピラゾールから調製した。Mp. 52~55.6。

#### 【0155】

(4-クロロ-フェニル)-[2-(3,5-ジメチルピラゾール-1-イル)-5-

50

メチル - ピリミジン - 4 - イル ] - アミン ( 化合物 B 1 2 )

を方法 B にしたがって、 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メチルピリミジン、 4 - クロロアニリン及び 3 , 5 - ジメチルピラゾールから調製した。 M p . 1 7 9 . 2 ~ 1 8 2 . 3 。

【 0 1 5 6 】

[ 5 - クロロ - 2 - ( 3 , 5 - ジメチル - ピラゾール - 1 - イル ) - ピリミジン - 4 - イル ] - ( 4 - クロロ - フェニル ) - アミン ( 化合物 B 1 3 )

を方法 B にしたがって、 2 , 4 , 5 - トリクロロピリミジン、 4 - クロロアニリン及び 3 , 5 - ジメチルピラゾールから調製した。 [ M + H ] <sup>+</sup> の L C - E S I - H R M S は 3 3 4 . 0 6 4 D a . C a l c . 3 3 4 . 0 6 2 6 2 6 D a , d e v . 4 . 1 p p m を示す。

10

【 0 1 5 7 】

( 実施例 2 )

生物活性

この実施例は本発明の代表的化合物 ( 化合物 A 2 ) の生物活性を実証する。小コンダクタンス C a <sup>2+</sup> 活性化 K <sup>+</sup> チャンネル ( S K チャンネル、 サブタイプ 3 ) を通して流れるイオン電流を、 パッチクランプ技術によるホールセル構造を用いて記録した。

【 0 1 5 8 】

小コンダクタンス C a <sup>2+</sup> 活性化 K <sup>+</sup> チャンネル、 サブタイプ 3 ( S K 3 ) をクローン化し、 H E K 2 9 3 細胞中で安定的に発現させた。

20

【 0 1 5 9 】

H E K 2 9 3 細胞中の S K 3 の安定的発現

ヒト S K 3 ( h S K 3 ) を p c D N A 3 ( I n V i t r o g e n ) から誘導されたカスタマイズ化ベクターである発現ベクター p N S 3 n 中にサブクローン化して、 プラスミドコンストラクト p N S 3 \_ h S K 3 を得た。 H E K 2 9 3 細胞培養細胞を、 5 % C O <sub>2</sub> 中、 3 7 度、 1 0 % F C S ( ウシ胎仔血清 ) で補充した D M E M ( ダルベッコ変法イーグル培地 ( D u l b e c c o ' s M o d i f i e d E a g l e M e d i u m ) ) 中で増殖させた。 T 2 5 細胞培養フラスコ中で 5 0 % の培養密度まで培養した細胞を、 リポフェクタミン ( I n V i t r o g e n ) を用いて 2 . 5 μ g の p N S 3 \_ h S K 3 で形質移入した。 形質移入した細胞を 0 . 2 5 m g / m l Z e o c i n で補充した培地中に選択した。 単一のクローニングを採取し、 凍結するのに十分な細胞が得られるまで選択培地中で増殖させた。 以後、 細胞を、 選択剤なしの通常の培地で培養した。 機能性 h S K 3 チャンネルの発現をパッチクランプによって検証した。

30

【 0 1 6 0 】

ホールセル読み取り

実験は複数のパッチクランプ装置の 1 つで実施した。カバースリップ上に蒔いた細胞を、 I M T - 2 顕微鏡に搭載した 1 5 μ l のかん流チャンバー ( 流速約 1 m l / 分 ) 中に置いた。顕微鏡をアースしたファラデー箱中の除振テーブル上に置いた。すべての実験は室温 ( 2 0 ~ 2 2 ) で実施する。 E P C - 9 パッチクランプ増幅器 ( H E K A - e l e c t r o n i c s , L a m b r e c t , G e r m a n y ) を、 I T C 1 6 インターフェイスを介して Macintosh コンピュータに接続する。データは直接ハードディスクに貯蔵し、 I G O R ソフトウェア ( W a v e m e t r i c s , L a k e O s w e g a , O R , U S A ) で解析する。

40

【 0 1 6 1 】

パッチクランプ技術のホールセル構造を適用する。概略的には、 遠隔制御装置を用いて、 ホウケイ酸塩でできたピペット ( 抵抗 2 ~ 4 M ) のチップを細胞膜上に静かに置く。 軽く吸引すると、 ギガシール ( ピペット抵抗は 1 G 超へ増大 ) が形成され、 次いで、 より強く吸引してピペットの下の細胞膜を破裂させる。 細胞電気容量を電気的に補償し、 ピペットと細胞内部 ( 直列抵抗、 R s ) との間の抵抗を測定し補償する。 通常、 細胞電気容量は 5 ~ 2 0 p F ( 細胞サイズに応じて ) の範囲であり、 直列抵抗は 3 ~ 6 M の範囲である。 実験の間に R s 並びに電気容量補償を更新する ( 各刺激の前に ) 。 ドリフトする R

50

s 値を有する実験はすべて除く。リークサブトラクション (Leak - subtraction) は実施しない。

#### 【0162】

##### 溶液

細胞外 (バス) 溶液は (mMで) : 140 NaCl、4 KCl、0.1 CaCl<sub>2</sub>、3 MgCl<sub>2</sub>、10 HEPES (HClでpH = 7.4に) を含む。試験化合物を、濃厚ストック溶液からDMSO中に溶解して1000倍にし、次いで細胞外溶液中に希釈する。

#### 【0163】

細胞内 (ピペット) 溶液は以下の組成 (mMで)、すなわち、105 KCl、45 KOH、10 EGTA、1.21 MgCl<sub>2</sub>、7.63 CaCl<sub>2</sub> 及び 10 HEPES (HClでpH = 7.2に) 有する。この溶液中の計算された Ca<sup>2+</sup> の遊離濃度は 300 nM であり、その Mg<sup>2+</sup> は 1 mM である。

#### 【0164】

##### 定量化

ホールセル構造を構築した後、電圧勾配 (通常 -120 ~ +30 mV) を、-80 mV の保持電位から、5秒毎に細胞に印加する。100 ~ 500秒以内に安定した基礎電流が得られ、次いで、試験化合物を含む細胞外溶液に変えることによって化合物を加える。未変性 HEK293 細胞中でのこれらの環境下では、内因性電流 (2 ~ 10 nA SK3 電流に対して 30 mV で < 200 pA) はほとんど活性化されない。

#### 【0165】

-20 mV での基礎電流の変化を計算して活性化合物を定量化する。化合物不在下での電流を 100% に設定する。活性化因子 (Activator) は 100 を超える値を有し、200% の値は倍の電流を示す。他方、50% の値は化合物が基礎電流をその値の半分に低下させたことを示す。

#### 【0166】

活性化因子については SC<sub>100</sub> の値が推定される。SC<sub>100</sub> の値は、基礎電流を 100% 増大させるのに要する刺激濃度と定義される。本発明の化合物 A2 について測定された SC<sub>100</sub> の値は 0.1 μM であった。これは、その強力な SK3 活性化特性を示している。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2006/060857
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D403/04 A61K31/505		
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) C07D		
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, BEILSTEIN Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>WO 03/075828 A (ZETIQ TECHNOLOGIES LTD; GELVAN, DAN, JACOB; GOLTSMAN, LEV; CHAUSOVSKY,) 18 September 2003 (2003-09-18) Claims page 18 - page 20; compounds VI, VII, X, XI</p> <p>----- -/-</p>	1-4, 6-11,13
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
<p>* Special categories of cited documents :</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the International search  26 May 2006	Date of mailing of the International search report  09/06/2006	
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  Von Daacke, A	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2006/060857

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online]            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            SHIRAKAWA, KENZO ET AL SHIRAKAWA, KENZO ET            AL: "Pyrimidine derivatives. XII.            2-(1-Pyrazolyl)pyrimidines. 2 Pyrimidine            derivatives. XIII.            2-(1-Pyrazolyl)pyrimidines. 2"            XP002382701            retrieved from STN            Database accession no. 1964:68217            RN 94905-91-6            abstract            &amp; TAKEDA KENKYUSHO NENPO , 22, 27-46            CODEN: TDKNAF; ISSN: 0371-5973 TAKEDA            KENKYUSHO NENPO , 22, 27-46 CODEN: TDKNAF;            ISSN: 0371-5973, 1963,</p> <hr/>	1-4,6-11
X	<p>DATABASE CAPLUS [Online]            CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS,            OHIO, US;            IVASHCHENKO, A. V. ET AL: "Prototropic            tautomerism and conformational isomerism            of            4-(N-aryl amino)-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyrimid            ines"            XP002382702            retrieved from STN            Database accession no. 1981:15048            RN 70074-11-2, 75971-87-8, 75971-88-9.            abstract            &amp; KHIMIYA GETEROTSIKLIKESKIKH SOEDINENII            , (8), 1114-19 CODEN: KGSSAQ; ISSN:            0453-8234, 1980,</p> <hr/>	1-4,6-11
X	<p>JP 54 147921 A (HOKKO CHEMICAL INDUSTRY            CO., LTD., JAPAN; MEIJI SEIKA KAISHA,            LTD.) 19 November 1979 (1979-11-19)            examples 1-14,21,23</p> <hr/>	1-11
X	<p>JP 54 117029 A (HOKKO CHEMICAL INDUSTRY            CO., LTD., JAPAN; MEIJI MILK PRODUCTS CO.,            LTD) 11 September 1979 (1979-09-11)            examples 3-5,11</p> <hr/>	1-4,6-11
X	<p>WO 2005/003099 A (VERTEX PHARMACEUTICALS            INCORPORATED; WILSON, DEAN, MITCHELL;            MARTINBOR) 13 January 2005 (2005-01-13)            Claims,example 171</p> <hr/>	1-18
A	<p>WO 2004/064721 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD;            TAKAMURO IWAO; SEKINE YASUO; TSUBOI            YASUNORI;) 5 August 2004 (2004-08-05)            the whole document</p> <hr/>	1-18
	-/-	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/EP2006/060857
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/066036 A (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 29 August 2002 (2002-08-29) the whole document	1-18
A	US 2002/032198 A1 (GILBERT ADAM MATTHEW ET AL) 14 March 2002 (2002-03-14) the whole document	1-18

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No. PCT/EP2006/060857
--

**Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claim 18 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2.  Claims Nos.: because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No PCT/EP2006/060857
---

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 03075828	A	18-09-2003	AU	2003212634 A1		22-09-2003
JP 54147921	A	19-11-1979	JP	1335146 C		11-09-1986
			JP	60059883 B		27-12-1985
JP 54117029	A	11-09-1979	JP	1076238 C		25-12-1981
			JP	56018564 B		30-04-1981
WO 2005003099	A	13-01-2005	AU	2004253962 A1		13-01-2005
			CA	2531061 A1		13-01-2005
			EP	1638955 A2		29-03-2006
WO 2004064721	A	05-08-2004	EP	1585481 A2		19-10-2005
WO 02066036	A	29-08-2002	CA	2438231 A1		29-08-2002
			CZ	20032233 A3		15-12-2004
			EP	1361879 A1		19-11-2003
			HU	0303841 A2		01-03-2004
			JP	2005508833 T		07-04-2005
			MX	PA03007395 A		04-12-2003
			NO	20033683 A		17-10-2003
US 2002032198	A1	14-03-2002		NONE		

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 13/12	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 13/06	(2006.01)	A 6 1 P 13/12
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/06
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 13/00
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 25/18	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/18
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 21/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 21/00
A 6 1 P 15/00	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 15/00
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 25/06
A 6 1 P 1/02	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 1/02
A 6 1 P 17/14	(2006.01)	A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 17/14
A 6 1 P 37/06	(2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 25/04	(2006.01)	A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 11/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/04
A 6 1 P 11/02	(2006.01)	A 6 1 P 11/06
		A 6 1 P 11/02

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,F1,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,F1,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,L,R,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72) 発明者 エリクセン、ビアギッテ、エル。  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ、ノイロサーチ アクティーゼルスカブ 気付

(72) 発明者 トイバー、レーネ  
デンマーク国、ヴァエルロエゼ、アネモネベユ 53

(72) 発明者 ホーガールド、シャーロット  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ、ノイロサーチ アクティーゼルスカブ 気付

(72) 発明者 ソレンセン、ウーリック、スヴァン  
デンマーク国、バレラップ、ペデルストラップベユ、ノイロサーチ アクティーゼルスカブ 気付

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC29 DD22 EE01  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 GA07 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA03  
ZA06 ZA08 ZA12 ZA16 ZA18 ZA34 ZA36 ZA38 ZA40 ZA42  
ZA59 ZA62 ZA66 ZA67 ZA81 ZA84 ZA89 ZA94 ZB08 ZB26

(36)

JP 2008-534472 A 2008.8.28

ZC35 ZC42