



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 697 37 752 T2** 2008.01.31

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 948 335 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **697 37 752.0**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US97/19647**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **97 946 362.7**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/018475**

(86) PCT-Anmeldetag: **29.10.1997**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **07.05.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **13.10.1999**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **23.05.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.01.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/66** (2006.01)

A61K 31/50 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

29352 P 31.10.1996 US

(73) Patentinhaber:

Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81677 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**LYNCH, Joseph J., Rahway, NJ 07065, US;
SALATA, Joseph J., Rahway, NJ 07065, US;
SWANSON, Richard J., Rahway, NJ 07065, US;
FERMINI, Bernard, Rahway, NJ 07065, US**

(54) Bezeichnung: **METHODEN ZUR BEHANDLUNG DER HERZ ARRHYTHMIE**

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

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0001] Diese Anmeldung offenbart ein Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Vorhoffarrhythmien, welches Verbindungen einsetzt, die Blocker des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs in einer gebrauchtsabhängigen und/oder frequenzabhängigen Weise sind und die vorzugsweise bei schnellen Herzfrequenzen blockieren, so dass die Wirkung sich einstellt oder maximiert wird, wenn sie benötigt wird.

[0002] Vorhofflattern und/oder Vorhofflimmern (AF) sind die in der klinischen Praxis am häufigsten auftretenden anhaltenden Herzarrhythmien, und ihre Prävalenz wird mit steigendem Alter der Bevölkerung vermutlich zunehmen. Derzeit sind mehr als 1 Million Amerikaner jährlich von AF betroffen, es stellt über 5% aller Zugänge zu kardiovaskulären Erkrankungen dar und verursacht mehr als 80000 Schlaganfälle pro Jahr in den Vereinigten Staaten. Obwohl AF selten eine tödliche Arrhythmie ist, ist es für eine beträchtliche Morbidität verantwortlich und kann zu Komplikationen, wie z.B. zur Ausbildung von Stauungsinsuffizienz des Herzens oder Thromboembolie, führen. Derzeit erhältliche Klasse-I- und Klasse-III-Antiarrhythmika verringern die Rate des erneuten Auftretens von AF, sie sind jedoch aufgrund einer Vielzahl von potentiell nachteiligen Auswirkungen, einschließlich ventrikulärer Proarrhythmie, von eingeschränktem Nutzen. Da die derzeitige Therapie unzureichend und mit Nebenwirkungen behaftet ist, ist es eindeutig notwendig, neue therapeutische Wege zu beschreiten.

[0003] Obwohl bereits verschiedene Antiarrhythmika auf dem Markt erhältlich sind, gibt es noch keine, die sowohl eine ausreichende Wirksamkeit als auch eine hohe Sicherheitsspanne besitzen. Zum Beispiel sind Antiarrhythmika der Klasse I gemäß dem Klassifizierungsschema von Vaughan-Williams ("Classification of antiarrhythmic Drugs", Cardiac Arrhythmias, herausgegeben von: E. Sandoe, E. Flensted-Jensen, K. Olesen; Schweden, Astra, Sodertalje, S. 449-472, 1981), die eine selektive Inhibierung der Maximalgeschwindigkeit des Aufwärtshubs des Wirkungspotentials (V_{max}) bewirken, zur Prävention von Kammerflimmern unzureichend. Zusätzlich treten hier Probleme bezüglich der Sicherheit auf, sie verursachen nämlich eine Verringerung der Myokard-Kontraktilität und neigen dazu, Arrhythmien aufgrund einer Inhibierung der Impulsleitung hervorzurufen. β -Adrenerge Rezeptorblocker und Calciumkanal(I_{Ca})-Antagonisten, die zu den Klassen II bzw. IV gehören, haben den Mangel, dass ihre Wirkungen entweder auf einen bestimmten Arrhythmietyp beschränkt sind oder sie aufgrund ihrer Herzdepressionseigenschaften bei bestimmten Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung kontraindiziert sind. Ihre Sicherheit ist jedoch höher als die von Antiarrhythmika der Klasse I.

[0004] Antiarrhythmika der Klasse III sind Arzneistoffe, die eine selektive Verlängerung der Dauer des Wirkungspotentials (APD) ohne eine bedeutende Absenkung der Maximalgeschwindigkeit des Aufwärtshubs (V_{max}) bewirken. Die Zahl der verfügbaren Arzneistoffe in dieser Klasse ist begrenzt. Es wurde gezeigt, dass Beispiele, wie z.B. Sotalol und Amiodaron, interessante Klasse-III-Eigenschaften besitzen (Singh B. N., Vaughan Williams E. M. "A third class of anti-arrhythmic action: effects on atrial and ventricular intracellular potentials and other pharmacological action on cardiac muscle of MJ 1999 and AH 3747", Br. J. Pharmacol 1970; 39: 675-689, und Singh B. N., Vaughan Williams E. M. "The effect of amiodarone, a new anti-anginal drug, on cardiac muscle", Br. J. Pharmacol 1970; 39: 657-667), diese sind jedoch keine selektiven Klasse-III-Mittel. Sotalol besitzt auch Klasse-II-Wirkungen (β -adrenerge Blockierwirkungen), die eine Herzdepression hervorrufen können, und ist bei bestimmten empfindlichen Patienten kontraindiziert. Amiodaron ist ebenfalls kein selektives Klasse-III-Antiarrhythmikum, da es multiple elektrophysiologische Wirkungen besitzt und durch Nebenwirkungen stark eingeschränkt ist (Nademanee, K., "The Amiodarone Odyssey", J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1063-1065.) Von Arzneistoffen dieser Klasse erwartet man, dass sie zur Verhinderung von Kammerflimmern wirksam sind. Selektive Klasse-III-Mittel werden, per Definition, aufgrund der Inhibierung der Leitung des Wirkungspotentials, wie sie bei Klasse-I-Antiarrhythmika zu beobachten ist, nicht als eine Myokarddepression oder eine Induktion von Arrhythmien hervorrufend betrachtet.

[0005] Klasse-III-Mittel erhöhen die Myokard-Refraktärität durch eine Verlängerung der Herz-Wirkungspotentialdauer (APD). Theoretisch kann eine Verlängerung des Herz-Wirkungspotentials durch Verstärkung von einwärts gerichteten Strömen (d.h. Na^+ - oder Ca^{2+} -Strömen, hierin nachfolgend als I_{Na} bzw. I_{Ca} bezeichnet) oder durch Verringerung von auswärts gerichteten umpolarisierenden Kalium(K^+)-Strömen erzielt werden. Der verzögerte Gleichrichter(I_K)- K^+ -Strom ist der auswärts gerichtete, am Gesamt-Umpolarisierungsverfahren beteiligte Hauptstrom während des Wirkungspotentialplateaus, wohingegen die transienten auswärts gerichteten (I_{to}) und einwärts gerichteten Gleichrichter(I_{K1})- K^+ -Ströme für die schnellen Anfangs- bzw. Endphasen der Umpola-

risation verantwortlich sind. Elektrophysiologische Untersuchungen an Zellen haben gezeigt, dass I_K aus zwei pharmakologisch und kinetisch ausgeprägten K^+ -Strom-Unterarten, I_{Kr} (schnell aktivierend und deaktivierend) und I_{Ks} (langsam aktivierend und deaktivierend), besteht (Sanguinetti und Jurkiewicz, "Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current. Differential sensitivity to block by Class III antiarrhythmic agents, J. Gen Physiol 1990, 96: 195-215).

[0006] Derzeit in der Entwicklung stehende Klasse-III-Antiarrhythmika, einschließlich d-Sotalol, Dofetilid (UK-68 798), Almokalant (H234/09), E-4031 und Methansulfonamid-N-[1'-6-cyano-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalinyl)-3,4-dihydro-4-hydroxyspiro[2H-1-benzopyran-2,4'-piperidin]-6-yl], (+)-, Monochlorid (MK-499), blockieren überwiegend, wenn nicht ausschließlich, I_{Kr} . Obwohl Amiodaron ein I_{Ks} -Blocker ist (Balser J. R., Bennett, P. B., Hondeghem, L. M., und Roden, D. M., "Suppression of time-dependent outward current in guinea pig ventricular myocytes: Actions of quinidine and amiodarone", Circ. Res. 1991, 69: 519-529), blockiert es auch I_{Na} und I_{Ca} , es hat Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion, es ist ein unspezifischer adrenerger Blocker und wirkt als ein Inhibitor des Enzyms Phospholipase (Nade-manee, K. "The Amiodarone Odyssey", J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 20: 1063-1065). Daher ist seine Methode zur Behandlung von Arrhythmie ungewiss.

[0007] Es wurde gezeigt, dass die Reentrant-Anregung (Reentry) ein wichtiger Mechanismus ist, der den supraventrikulären Arrhythmien beim Menschen zugrunde liegt. Die Reentrant-Anregung erfordert ein entscheidendes Gleichgewicht zwischen langsamer Leitungsgeschwindigkeit und ausreichend kurzen Refraktärperioden, um zu ermöglichen, dass die Initiierung und Beibehaltung multipler Reentry-Kreisläufe gleichzeitig koexistieren und AF aufrechterhalten. Die Erhöhung der Myokard-Refraktärität durch Verlängerung der APD verhindert und/oder beendet Reentrant-Arrhythmien. Die meisten selektiven Klasse-III-Antiarrhythmika, die sich derzeit in der Entwicklung befinden, wie z.B. d-Sotalol und Dofetilid, blockieren überwiegend, wenn nicht ausschließlich, I_{Kr} , die schnell wirkende Komponente von I_K , die sowohl im Vorhof als auch in der Herzkammer des Menschen vorkommt.

[0008] Da diese I_{Kr} -Blocker die APD und die Refraktärität sowohl in den Vorhöfen als auch in der Herzkammer erhöhen, ohne die Leitung per se zu beeinflussen, stellen sie theoretisch wirksame geeignete Mittel zur Behandlung von Arrhythmien wie AF dar. Diese Mittel haben die Neigung, dass sie ein erhöhtes Proarrhythmie-Risiko bei niedrigen Herzfrequenzen besitzen. Zum Beispiel wurde Torsades de pointes, eine spezielle Art von polymorpher ventrikulärer Tachykardie, die üblicherweise mit einer übermäßigen Verlängerung des elektrokardiographischen QT-Intervalls verbunden ist und daher als "erworbenes Lang-QT-Syndrom" bezeichnet wird, beobachtet, wenn diese Verbindungen verwendet werden (Roden, D. M. "Current Status of Class III Antiarrhythmic Drug Therapy", Am. J. Cardiol, 1993; 72: 44B-49B). Diese übertriebene Wirkung bei niedrigen Herzfrequenzen wurde als "umgekehrte Frequenzabhängigkeit" bezeichnet und steht im Kontrast zu frequenzunabhängigen und frequenzabhängigen Wirkungen (Hondeghem, L. M. "Development of Class III Antiarrhythmic Agents". J. Cardiovasc. Cardiol. 20 (Suppl.2): S17-S22).

[0009] Die langsam aktivierende Komponente des verzögerten Gleichrichters (I_{Ks}) hebt potentiell einige der Einschränkungen von I_{Kr} -Blockern, die mit ventrikulären Arrhythmien verbunden sind, auf. Aufgrund seiner langsamen Aktivierungskinetiken kann die Rolle von I_{Ks} bei der Vorhof-Umpolarisation aufgrund der relativ kurzen APD des Vorhofs jedoch eingeschränkt sein. Demzufolge wird, obwohl I_{Ks} -Blocker im Falle von ventrikulären Arrhythmien einen deutlichen Vorteil besitzen können, ihre Fähigkeit, supraventrikuläre Tachyarrhythmien (SVT) zu beeinflussen, als minimal betrachtet.

[0010] Ein weiterer großer Mangel oder eine weitere große Einschränkung der meisten derzeit erhältlichen Klasse-III-Antiarrhythmika ist, dass ihre Wirkung bei oder während der Bradykardie oder niedrigen Herzfrequenzen zunimmt oder stärker zum Ausdruck kommt, und dies trägt zu ihrem Potential für Proarrhythmie bei. Andererseits geht der Großteil ihrer Wirkung während der Tachykardie oder den Zuständen, für die diese Mittel oder Arzneistoffe gedacht und am dringendsten benötigt werden, verloren. Dieser Verlust oder diese Verringerung der Wirkung bei hohen Herzfrequenzen wurde als "umgekehrte Gebrauchsabhängigkeit" (Hondeghem und Snyders, "Class III antiarrhythmic agents have a lot of potential but a long way to go: Reduced effectiveness and dangers of reverse use dependence", Circulation (1990), 81: 686-690; Sadanaga et al., "Clinical evaluation of the use-dependent QRS prolongation and the reverse use-dependent QT prolongation of class III antiarrhythmic agents and their value in predicting efficacy" Amer Heart Journal (1993) 126: 114-121) oder "umgekehrte Frequenzabhängigkeit" (Bretano, "Rate dependence of class III actions in the heart", Fundam Clin Pharmacol (1993) 7: 51-59; Jurkiewicz und Sanguinetti, "Rate-dependent prolongation of cardiac action potentials by a methanesulfonanilide class III antiarrhythmic agent: Specific block of rapidly activating delayed rectifier K^+ current by dofetilide", Circ Res (1993) 72: 75-83). Somit sollte ein Mittel, das ein gebrauchsfrequenzabhängiges oder

frequenzabhängiges Profil entgegengesetzt zu dem der meisten derzeitigen Klasse-III-Antiarrhythmika besitzt, nicht nur eine verbesserte Sicherheit, sondern auch eine höhere Wirksamkeit ergeben.

[0011] Bei intakten menschlichen Vorhof-Myozyten wurde ein ultraschnell aktivierender verzögerter Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}), der auch als der anhaltende auswärts gerichtete Strom, I_{sus} oder I_{so} , bezeichnet wird, identifiziert. Dieser Strom hat Eigenschaften und Kinetiken, die identisch sind mit denen, die vom menschlichen K⁺-Kanalklon (hKv1.5, HK2) zum Ausdruck gebracht werden, wenn dieser aus dem menschlichen Herzen isoliert und in menschlichen (HEK-293) Zell-Linien stabil exprimiert wird. (Wang et al., "Sustained depolarization-induced outward current in human atrial myocytes. Evidence for a novel delayed rectifier K⁺ current similar to Kv1.5 cloned channel currents", *Circ. Res.* 1993, 73: 1061-1076; Fedida et al., "Identity of a novel delayed rectifier current from human heart with a cloned K⁺ channel current", *Circ. Res.* 1993, 73: 210-216; Snyders et al., "A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart. Functional analysis after stable mammalian cell culture expression", *J. Gen. Physiol.* 1993, 101: 513-543) und ursprünglich aus Rattenhirn geklont (Swanson et al., "Cloning and Expression of cDNA and genomic clones encoding three delayed rectifier potassium channels in rat brain", *Neuron* 1990, 4: 929-939).

[0012] Es wird angenommen, dass der ultraschnell aktivierende verzögerte Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}) das natürliche Gegenstück zu einem geklonten, Kv1.5 bezeichneten Kaliumkanal ist, und es scheint, dass er, obwohl im Vorhof des Menschen vorliegend, in der Herzkammer des Menschen fehlt. Man nimmt ferner an, dass aufgrund seiner raschen Aktivierung und eingeschränkten langsamen Deaktivierung I_{Kur} wesentlich zur Umpolarisation im menschlichen Vorhof beiträgt. Demzufolge würde ein spezifischer I_{Kur} -Blocker, der eine Verbindung ist, die I_{Kur} blockiert, die jedoch eine geringe oder keine Auswirkung auf die anderen K⁺-Kanäle des Herzens hat, die Mängel und Nachteile anderer derzeit verwendeter oder entwickelter Mittel beseitigen. Durch Retardierung der Umpolarisation und Verlängerung der Refraktärität selektiv im menschlichen Vorhof, ohne dabei Verzögerungen bei der ventrikulären Umpolarisation hervorzurufen, würde ein selektiver I_{Kur} -Blocker keine arrhythmogenen Nach-Depolarisationen und kein erworbenes Lang-QT-Syndrom, welche bei der Behandlung mit derzeitigen Klasse-III-Arzneimitteln beobachtet werden, erzeugen.

[0013] Das hier vorgelegte Verfahren zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien ergibt eine höhere Sicherheit und größere Wirksamkeit und stellt vorzugsweise eine Behandlung bei höheren Herzfrequenzen zur Verfügung, wenn die Behandlung dieser Art am stärksten erwünscht ist, durch "gebrauchsabhängige" und/oder "frequenzabhängige" Blockierung von I_{Kur} .

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Die Verwendung einer Verbindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von supraventrikulären Tachyarrhythmien ist offenbart, wobei die Verbindung den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs in einer gebrauchtsabhängigen und/oder frequenzabhängigen Weise blockiert und vorzugsweise bei hohen Herzfrequenzen blockiert, so dass die Wirkungen sich hauptsächlich einstellen oder maximiert werden, wenn es erforderlich ist.

[0015] Darüber hinaus wurde gefunden, dass Verbindungen, die den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs in einer gebrauchtsabhängigen und/oder frequenzabhängigen Weise und mit einem Selektivitätsverhältnis von wenigstens etwa dem 10-Fachen der Blockierung des schnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kr}), des langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Ks}) oder des Einwärtsgleichrichter-K⁺-Stroms, IK_1 , blockieren, vorzugsweise oder selektiv die Vorhof- gegenüber der Herzkammer-Refraktärperiode verlängern.

[0016] Speziell wird die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung gestellt.

[0017] Insbesondere wird die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung gestellt, wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium-K⁺-Strom (I_{Ks}), den schnell aktivierenden und deaktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder den Einwärtsgleichrichter-K⁺-Strom IK_1 blockiert.

[0018] Unter den Verbindungen, die als Beispiele für diese Verwendungen dienen, sind Pyridazinone und Phosphinoxide und deren Derivate, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung aufweisen und die selektiv den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs mit größerer Selektivität gegenüber dem schnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter K⁺-Strom (I_{Kr}), dem langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Ks}) oder dem Einwärts-gleichrichter-K⁺-Strom (I_{K1}) blockieren, und sie sind daher bei der Behandlung von Herzrhythmusstörungen wirksam.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängig Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von supraventrikulären Tachyarrhythmien wird offenbart.

[0020] Speziell wird die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung aufweist und die selektiv den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Strom (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger blockiert und wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium-K⁺-Strom (I_{Ks}), den schnell aktivierenden und deaktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder den Einwärtsgleichrichter-K⁺-Strom I_{K1} blockiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von supraventrikulären Tachyarrhythmien zur Verfügung gestellt.

[0021] Ferner wird die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängig Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger aufweist, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung gestellt.

[0022] Speziell wird die Verwendung einer Verbindung, die eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger aufweist und wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium-K⁺-Strom (I_{Ks}), den schnell aktivierenden und deaktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder den Einwärtsgleichrichter-K⁺-Strom I_{K1} blockiert, bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Prävention von Herzrhythmusstörungen zur Verfügung gestellt.

[0023] Mit "Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-K⁺-Stroms (I_{Kur})" ist eine Verringerung des zeitabhängigen Gesamt-Auswärtsstroms gemeint, gemessen in einem isolierten menschlichen Vorhof-Myozyt mittels der nachstehend im Abschnitt B von "Spannungsklammernmessung von Ionenströmen In Vitro" definierten Bedingungen.

[0024] Mit "selektive Blockierung von I_{Kur} " sind Verbindungen gemeint, die den I_{Kur} -Strom, gemessen in isolierten menschlichen Vorhof-Myozyten, bei einer Konzentration von etwa 1 μ M oder weniger, zu 50% blockieren, definiert als IC_{50} , und wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert, wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die erforderlich ist, um eine 50%ige Blockierung von I_{Ks} und/oder I_{Kr} und/oder I_{K1} hervorzurufen.

[0025] So wie hier verwendet, bedeuten die Bezeichnungen "Behandeln" oder "Behandlung" die Beendigung und/oder Verringerung der Schwere des anvisierten Zustandes, d.h. von supraventrikulärer Tachyarrhythmie, Herzarrhythmie, Vorhofflattern, Vorhoffarrhythmie und/oder Vorhofflimmern.

[0026] Mit "gebrauchtsabhängige Blockierung" ist gemeint, dass die Blockierung des Auswärts-K⁺-Stroms bei Gebrauch oder während der repetitiven Depolarisation einer Herzzelle zunimmt. Daher ist die "gebrauchtsabhängige Blockierung" des Auswärts-K⁺-Stroms die Blockierung, die mit einem schrittweise größeren Ausmaß bei jeder sukzessiven Depolarisation in einer Abfolge oder Sequenz von Impulsen oder Depolarisationen, die mit einer bestimmten Geschwindigkeit oder Frequenz abgegeben werden, stattfindet. Zum Beispiel ist während einer Abfolge von etwa 10 Depolarisationen bei einer Frequenz von etwa 1 Hz die Blockierung "gebrauchtsabhängig", wenn der Blockierungsgrad für den 10. Impuls höher ist als für den 1. Impuls der Abfolge. Mit "frequenzabhängige Blockierung" ist gemeint, dass die Blockierung des Auswärts-K⁺-Stroms in größerem

Umfang oder vorzugsweise bei schnelleren Depolarisationsfrequenzen oder Herzfrequenzen stattfindet. Zum Beispiel ist während etwa 10 Sekunden dauernden Abfolgen von Depolarisationen, die mit Frequenzen von etwa 1 und etwa 3 Hz erfolgen, die Blockierung "frequenzabhängig", wenn der Blockierungsgrad des Stroms während des letzten Impulses der 10-sekündigen Abfolge bei etwa 3 Hz höher ist als bei etwa 1 Hz. Eine Verbindung kann sowohl "Gebrauchsabhängigkeit" als auch "Frequenzabhängigkeit" aufweisen.

[0027] Die gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung sind wichtige und wünschenswerte Eigenschaften eines Blockers von Auswärts- K^+ -Strömen, der zur Behandlung von atrialen Tachykardarrhythmien in Erwägung gezogen wird. Ein ideales Mittel würde ausschließlich oder vorzugsweise bei höheren Frequenzen blockieren, wobei seine Wirkung nur ausgeübt wird, wenn es erforderlich ist, da die Blockierung des Auswärts- K^+ -Stroms bei schnellen Herzfrequenzen benötigt wird, wohingegen eine Blockierung bei langsamen oder normalen Herzfrequenzen unnötig ist und unerwünschte Nebenwirkungen hervorrufen kann.

[0028] Mit "selektiv den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Strom (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs mit größerer Selektivität blockierend als wie den schnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter K^+ -Strom (I_{Kr}), den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Strom (I_{Ks}) oder den Einwärtsgleichrichter- K^+ -Strom (I_{K1})" ist gemeint, dass das Verfahren dieser Erfindung auf der Fähigkeit bestimmter Verbindungen beruht, den ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Strom (I_{Kur}) des menschlichen Vorhofs mit der notwendigen Spezifität zu blockieren, um Nebenwirkungen zu verringern, die resultieren, wenn dieser Strom und der schnell aktivierende verzögerte Gleichrichter K^+ -Strom (I_{Kr}), der langsam aktivierende verzögerte Gleichrichter- K^+ -Strom (I_{Ks}) oder der Einwärtsgleichrichter- K^+ -Strom, I_{K1} , oder mehrere oder alle davon blockiert werden. Das heißt, ein Vorteil dieser Erfindung liegt nicht nur bei der besseren Behandlung von supraventrikulären Tachyarrhythmien, sondern auch bei der Verringerung von Nebenwirkungen, die durch weniger spezifische oder andere Behandlungsverfahren resultieren.

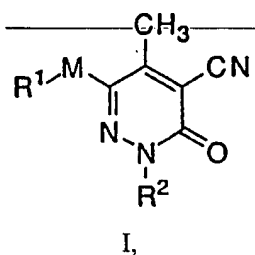
[0029] Bei einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung, die für eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängig Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa $1 \mu M$ oder weniger sorgt, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Vorhoffarrhythmien zur Verfügung gestellt.

[0030] Bei einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung, die für eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa $1 \mu M$ oder weniger sorgt, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Vorhoffarrhythmien zur Verfügung gestellt, wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium- K^+ -Strom (I_{Ks}), den schnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder den Einwärtsgleichrichter- K^+ -Strom I_{K1} blockiert.

[0031] Bei einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung, die für eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängig Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa $1 \mu M$ oder weniger sorgt, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Vorhofflattern oder Vorhofflimmern zur Verfügung gestellt.

[0032] Bei einer weiteren Ausführungsform dieser Erfindung wird die Verwendung einer Verbindung, die für eine gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa $1 \mu M$ oder weniger sorgt, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung und/oder Prävention von Vorhofflattern oder Vorhofflimmern offenbart, wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das etwa 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die den langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium- K^+ -Strom (I_{Ks}), den schnell aktivierenden und deaktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder den Einwärtsgleichrichter- K^+ -Strom I_{K1} blockiert.

[0033] Unter den Verbindungen, die als Beispiele für diese Verwendungen dienen, sind Pyridazinone, wie z.B. diejenigen, die durch Formel I veranschaulicht werden:



wobei:

R¹ und R² ausgewählt sind aus:

- (1) Aryl, wobei Aryl definiert ist als ein beliebiger stabiler monocyclischer oder bicyclischer Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist,
- (2) substituiertem Aryl, wobei so viele wie drei Substituenten, X, Y und Z, vorhanden sein können, wobei X, Y und Z unabhängig ausgewählt sind aus:
 - (a) Wasserstoff,
 - (b) C₁₋₁₀-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i) Aryl,
 - (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y und Z' sind,
 - (iii) Heteroaryl, wobei Heteroaryl definiert ist als ein beliebiger stabiler monocyclischer oder bicyclischer Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist und wobei ein bis vier Kohlenstoffatome durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N, O und S, ersetzt sind,
 - (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vii) C₁₋₆-Alkoxy,
 - (viii) -OCOC₁₋₆-Alkyl,
 - (ix) -OCO₂C₁₋₆-Alkyl,
 - (x) -NO₂,
 - (xi) -NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus:
 - (a') Wasserstoff,
 - (b') C₁₋₆-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i') Aryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit X', Y' und Z',
 - (ii') Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit X', Y' und Z',
 - (iii') -OH,
 - (iv') -OR⁵,
 - (v') -C₁₋₆-Alkoxy,
 - (vi') -CO₂H,
 - (vii') Oxo,
 - (viii') -C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (ix') -C₁₋₆-Alkyl-OH,
 - (x') -C₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
 - (c') oder wobei R³ und R⁴ und das N, an das sie gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 3- bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der ein oder zwei zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, S(O)_p, NR⁶, wobei R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und p O, 1 oder 2 ist, enthalten kann, wie z.B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Piperizin,
 - (xii) -NR³COC₁₋₆-Alkyl-R⁴,
 - (xiii) -NR³CO₂C₁₋₆-Alkyl-R⁴,
 - (xiv) -NR³CONR³R⁴,
 - (xv) -OCONR³R⁴,
 - (xvi) -CHO,
 - (xvii) -CO₂H,
 - (xviii) -CONR³R⁴,
 - (xix) -OH,
 - (xx) -OR⁵,
 - (xxi) -OC₁₋₆-Alkyl-OH,
 - (xxii) -OC₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
 - (xxiii) Oxo,
 - (c) C₁₋₁₀-Alkyl, wobei einer oder mehrere der Alkylkohlenstoffe durch eine Gruppe, ausgewählt aus -NR³-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR³-, -NR³CO-, -NR³CONR⁴-, -CH(OH)-, Alkenyl oder Alkynyl, ersetzt ist/sind

und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:

- (i) Aryl,
- (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z sind,
- (iii) Heteroaryl,
- (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
- (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vii) C₁₋₆-Alkoxy,
- (viii) -OCOC₁₋₆-Alkyl,
- (ix) -OCO₂C₁₋₆-Alkyl,
- (x) -NO₂,
- (xi) -NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ oben definiert sind,
- (xii) -NR³COC₁₋₆-Alkyl-R⁴,
- (xiii) -NR³CO₂C₁₋₆-Alkyl-R⁴,
- (xiv) -NR³CONR³R⁴,
- (xv) -OCONR³R⁴,
- (xvi) -CHO,
- (xvii) -CO₂H,
- (xviii) -CONR³R⁴,
- (xix) -OH,
- (xx) -OR⁵,
- (xxi) -OC₁₋₆-Alkyl-OH,
- (xxii) -OC₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
- (xxiii) Oxo,
- (d) C₁₋₁₀-Alkoxy, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:

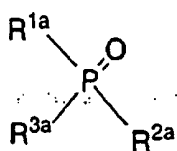
- (i) Aryl,
- (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
- (iii) Heteroaryl,
- (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
- (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vii) C₁₋₆-Alkoxy,
- (viii) -OCOC₁₋₆-Alkyl,
- (ix) -OCO₂C₁₋₆-Alkyl,
- (x) -NO₂,
- (xi) -NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ oben definiert sind,
- (xii) -NR³COC₁₋₆-Alkyl-R⁴,
- (xiii) -NR³CO₂C₁₋₆-Alkyl-R⁴,
- (xiv) -NR³CONR³R⁴,
- (xv) -OCONR³R⁴,
- (xvi) -CHO,
- (xvii) -CO₂H,
- (xviii) -CONR³R⁴,
- (xix) -OH,
- (xx) -OR⁵,
- (xxi) -OC₁₋₆-Alkyl-OH,
- (xxii) -OC₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
- (xxiii) Oxo,
- (e) C₁₋₁₀-Alkyl, wobei einer oder mehrere der Alkylkohlenstoffe durch eine Gruppe, ausgewählt aus -NR³-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR³-, -NR³CO-, -NR³CONR⁴-, -CH(OH)-, Alkenyl oder Alkynyl, ersetzt ist/sind und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:

- (i) Aryl,
- (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z sind,
- (iii) Heteroaryl,
- (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
- (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
- (vii) C₁₋₆-Alkoxy,

- (viii) $-\text{OCOC}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (ix) $-\text{OCO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (x) $-\text{NO}_2$,
 - (xi) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 und R^4 oben definiert sind,
 - (xii) $-\text{NR}^3\text{COC}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiii) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiv) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xv) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
 - (xvi) $-\text{CHO}$,
 - (xvii) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - (xviii) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xix) $-\text{OH}$,
 - (xx) $-\text{OR}^5$,
 - (xxi) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$,
 - (xxii) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^5$,
 - (xxiii) Oxo,
 - (f) Aryl,
 - (g) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X' , Y' oder Z' sind,
 - (h) Aryloxy,
 - (i) substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten X' , Y' oder Z' sind,
 - (j) Halogen,
 - (k) $-\text{NO}_2$,
 - (l) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 und R^4 oben definiert sind,
 - (m) $-\text{NR}^3\text{COC}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (n) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (o) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (p) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
 - (q) $-\text{CN}$,
 - (r) $-\text{CHO}$,
 - (s) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - (t) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (u) $-\text{CF}_3$,
 - (v) $-\text{S(O)}_p\text{R}^7$, wobei R^7 Wasserstoff, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, Trifluormethyl oder Phenyl ist und p 0, 1 oder 2 ist,
 - (x) $-\text{CH(OR}^8\text{)(OR}^9\text{)}$, wobei R^8 und R^9 $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$ sind oder zusammengefasst eine Ethyl- oder Propylbrücke bilden,
 - (y) $\text{R}^3\text{C(O)}_n-$, wobei R^3 oben definiert ist und n 1 oder 2 ist,
 - (z) OH ,
 - (a'') OR^5 und
 - (b'') $-\text{R}^5$,
- oder beliebige zwei von X , Y und Z verbunden sein können, um einen gesättigten Ring mit 5, 6 oder 7 Ringatomen zu bilden, wobei die Ringatome 1 oder 2 Sauerstoffatome enthalten und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind, wie z.B. Dioxolanyl oder Dioxanyl,
- X' , Y' und Z' unabhängig ausgewählt sind aus:
- (a) Wasserstoff,
 - (b) $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (c) $\text{C}_{2-6}\text{-Alkenyl}$,
 - (d) Halogen,
 - (e) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 , R^4 und m wie oben definiert sind,
 - (f) $-\text{CN}$,
 - (g) $-\text{CHO}$,
 - (h) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - (i) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (j)
 - (k) $-\text{S(O)}_p\text{R}^7$, wobei R^7 Wasserstoff, $\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$, Trifluormethyl oder Phenyl ist und p 0, 1 oder 2 ist,
 - (l) $-\text{OH}$,
 - (m) $-\text{OR}^5$ und
 - (n) $-\text{R}^5$,
- R^5 ausgewählt ist aus:
- (a) $-\text{PO(OH)O}^-\text{M}^+$, wobei M^+ ein positiv geladenes anorganisches oder organisches Gegenion ist,

- (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
 (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, wobei q 1-3 ist, und
 (d) $-\text{CO}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}-\text{NR}^6\text{R}^7$, wobei R^6 und R^7 wie oben definiert sind und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 (i) Hydroxy,
 (ii) C_{1-6} -Alkoxy,
 (iii) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, wobei R^{16} und R^{17} unabhängig ausgewählt sind aus:
 (a') Wasserstoff und
 (b') C_{1-6} -Alkyl,
 (iv) $-\text{COOR}^6$, wobei R^6 wie oben definiert ist,
 (v) Phenyl,
 (vi) substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten X, Y und Z sind,
 (vii) Heteroaryl,
 (viii) $-\text{SH}$ und
 (ix) $-\text{S}-\text{C}_{1-6}-\text{Alkyl}$,
 M ausgewählt ist aus $\text{S}(\text{O})_p$, wobei p oben definiert ist, und
 n 1 oder 2 ist,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat oder eine pharmazeutisch annehmbare Kristallform davon.

[0034] Weitere Verbindungen, die als Beispiele für diese Verfahren dienen, sind Phosphinoxide, wie z.B. diejenigen, die durch Formel II veranschaulicht sind:



II,

wobei

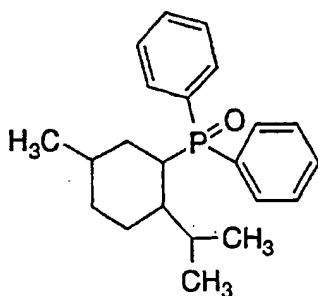
R^{1a} Phenyl ist,

R^{2a} Aryl ist,

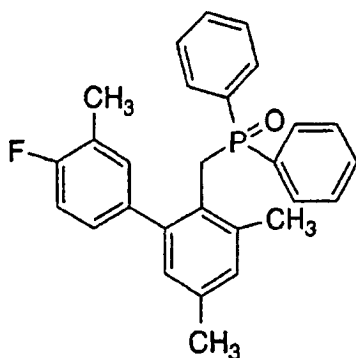
R^{3a} ausgewählt ist aus:

- a) C_1-C_6 -Alkylaryl, wobei die Arylgruppe unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C_1-C_3 -Alkyl, und
 b) unsubstituiertem oder substituiertem Benzyl, wobei der Substituent $(\text{C}_1-\text{C}_5-\text{Alkyl})_n$ ist, n ausgewählt ist aus 0, 1, 2, 3 und 4,
 oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat oder eine pharmazeutisch annehmbare Kristallform davon.

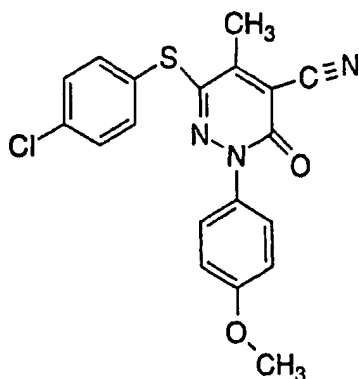
[0035] Spezielle Verbindungen, die als Beispiele für diese Verfahren dienen, sind:



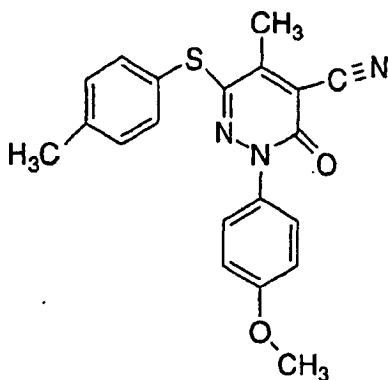
(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid, auch als Verbindung "A" bezeichnet,



2-(Diphenylphosphinylmethyl)-4'-fluor-3,5,3'-trimethylbiphenyl, auch als Verbindung "B" bezeichnet,



6-(4-(Chlorophenylthio)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril, auch als Verbindung "C" bezeichnet, und



2-(4-Methylphenyl)-5-methyl-3-oxo-6-(4-methylphenylthio)-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril, auch als Verbindung "D" bezeichnet,
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat oder eine pharmazeutisch annehmbare Kristallform davon.

[0036] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können Asymmetriezentren besitzen und als Racemate, racemische Mischungen und als einzelne Diastereomere vorkommen, wobei alle möglichen Isomere, einschließlich optischer Isomere, von der vorliegenden Erfindung umfasst sind. Wenn irgendeine Variable (z.B. Aryl, n, R^{1a}, R² usw.) mehr als einmal in irgendeinem Konstituenten auftritt, ist deren Definition bei jedem Auftreten unabhängig von jedem anderen Auftreten. Auch sind Kombinationen solcher Substituenten und/oder Variablen nur erlaubt, wenn solche Kombinationen zu stabilen Verbindungen führen.

[0037] So wie hierin verwendet, soll "Alkyl" sowohl verzweigte als auch geradkettige gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen umfassen; "Alkoxy" bedeutet eine Alkylgruppe mit der angegebenen Zahl von Kohlenstoffatomen, die durch eine Sauerstoffbrücke gebunden ist. "Halogen" oder "Halo", so wie hierin verwendet, bedeutet Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0038] So wie hierin verwendet, soll "Aryl" einen beliebigen stabilen monocyclischen oder bicyclischen Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring bedeuten, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist. Beispiele

für solche Arylelemente sind u.a. Phenyl, Naphthyl, Tetrahydronaphthyl, Indanyl, Biphenyl, Phenanthryl, Anthryl oder Acenaphthyl. Die Bezeichnung "Aryloxy" soll eine Arylgruppe bedeuten, wie sie oben definiert ist, wobei der Verknüpfungspunkt durch einen Sauerstoffrest ist.

[0039] So wie hierin verwendet, soll "Heteroaryl" einen beliebigen stabilen monocyclischen oder bicyclischen Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring bedeuten, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist und wobei ein bis vier Kohlenstoffatome durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N, O und S, ersetzt sind. Beispiele für solche heterocyclischen Elemente sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, Benzimidazolyl, Benzisoxazolyl, Benzofurazanyl, Benzopyranyl, Benzothiopyranyl, Benzofuryl, Benzothiazolyl, Benzothienyl, Benzoxazolyl, Chromanyl, Cinnolyl, Dihydrobenzofuryl, Dihydrobenzothienyl, Dihydrobenzothiopyranyl, Dihydrobenzothiopyranylsulfon, Furyl, Imidazolyl, Indolyl, Indolyl, Isochromanyl, Isoindolyl, Isochinolyl, Isothiazolyl, Naphthyridinyl, Oxadiazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrazolyl, Pyridazinyl, Pyrimidinyl, Pyrrolyl, Chinazolyl, Chinolyl, Chinoxalyl, Tetrahydroisochinolyl, Tetrahydrochinolyl, Thiazolyl, Thienofuryl, Thienothienyl und Thienyl. Die Bezeichnung "Heteroaryloxy" soll eine Heteroarylgruppe bedeuten, wie sie oben definiert ist, wobei der Verknüpfungspunkt durch einen Sauerstoffrest ist.

[0040] Striche, die von Substituenten (wie z.B. von R², R³, R⁴ usw.) in die Ringsysteme gezeichnet sind, bedeuten, dass die angegebene Bindung an irgendeines der substituierbaren Ringkohlenstoffatome geknüpft sein kann.

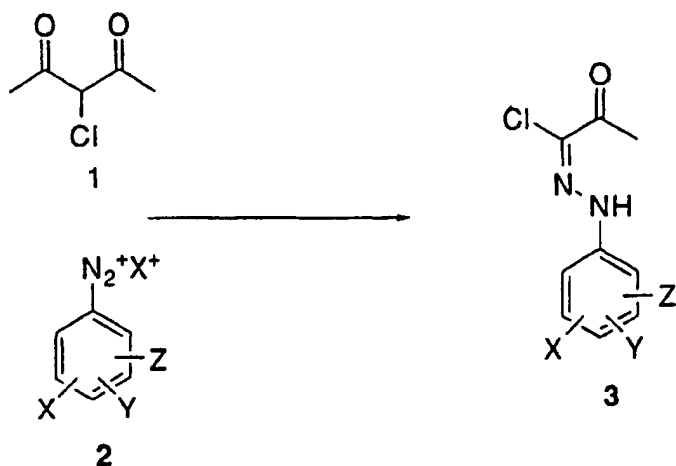
[0041] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen dieser Erfindung sind u.a. die herkömmlichen nichttoxischen Salze der Verbindungen dieser Erfindung, die z.B. aus nichttoxischen anorganischen oder organischen Säuren gebildet werden. Zum Beispiel sind solche herkömmlichen nichttoxischen Salze u.a. diejenigen Salze, die von anorganischen Säuren, wie z.B. Salz-, Bromwasserstoff-, Schwefel-, Sulfamin-, Phosphor-, Salpetersäure und dergleichen hergeleitet sind; und die Salze, die aus organischen Säuren hergestellt sind, wie z.B. Essig-, Propion-, Succin-, Glycol-, Stearin-, Milch-, Äpfel-, Wein-, Citronen-, Ascorbin-, Pamo-, Malein-, Hydroxymalein-, Phenylessig-, Glutamin-, Benzoe-, Salicyl-, Sulfanil-, 2-Acetoxybenzoe-, Fumar-, Toluolsulfon-, Methansulfon-, Ethandisulfon-, Oxal-, Isethion-, Trifluoressigsäure und dergleichen.

[0042] Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen dieser Erfindung können aus den Verbindungen dieser Erfindung, die einen basischen Rest tragen, durch herkömmliche chemische Verfahren synthetisiert werden. Im Allgemeinen werden die Salze entweder durch Ionenaustauschchromatographie oder durch Umsetzung der freien Base mit stöchiometrischen Mengen oder mit einem Überschuss der erwünschten salzbildenden anorganischen oder organischen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel oder in verschiedenen Lösungsmittelkombinationen hergestellt.

[0043] Reaktionen, die zur Erzeugung der Verbindungen dieser Erfindung verwendet werden, werden durch Einsatz von Reaktionen gebildet, wie sie in den Schemata A-C gezeigt sind, zusätzlich zu anderen Standard-Manipulationen, wie z.B. Esterhydrolyse, Abspaltung von Schutzgruppen usw., wie sie in der Literatur bekannt sein können oder in den Experimentalverfahren veranschaulicht sind, wie z.B. in den US-Patenten Nr. 5506228 und 5670504, erteilt am 9. April 1996 bzw. am 23. September 1997.

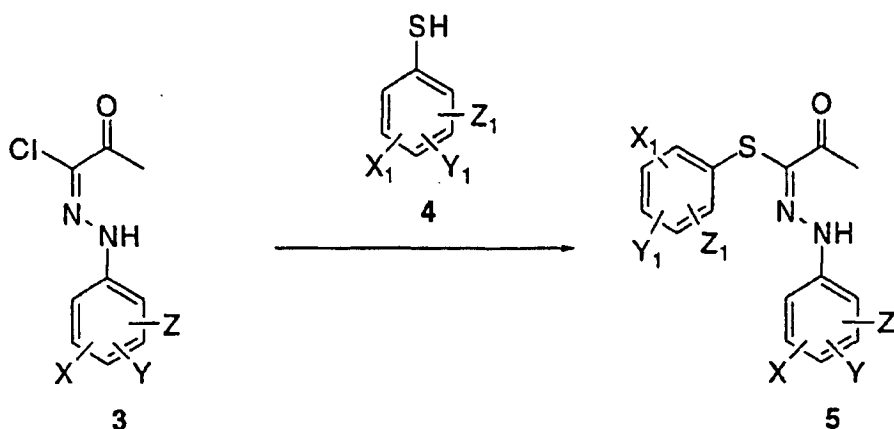
[0044] Diese Reaktionen können in einer linearen Sequenz eingesetzt werden, um die Verbindungen der Erfindung zu ergeben, oder sie können verwendet werden, um Fragmente zu synthetisieren, die anschließend durch die in den Schemata beschriebenen Alkylierungsreaktionen verbunden werden.

Reaktionsschema A



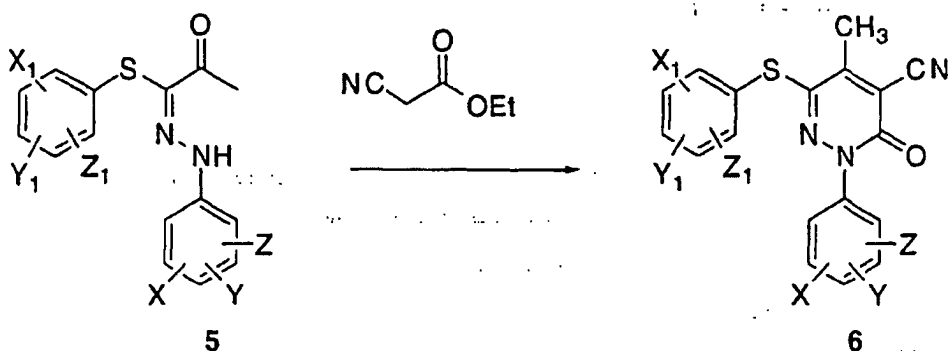
[0045] Die Reaktion von im Handel erhältlichem 3-Chlorpentan-2,4-dion (1) mit Aryldiazoniumsalzen (2) in Gegenwart einer Base, wie z.B. wässrigem Natriumacetat, ergibt Chloracetylhydrazonderivate (3) unter Abspaltung von Essigsäure durch einen Mechanismus vom S_E1 -Typ [Org. Reactions 10, 1-142 (1959); J. Am. Chem. Soc., 84, 143-178 (1979)]. Die Diazoniumsalze können durch Umsetzung von Arylaminen mit Natriumnitrit in Säure, wie z.B. Salzsäure, oder direkt mit Nitrosylchlorid bequem hergestellt werden [J. Org. Chem., 26, 5149, 2053 (1961); Org. Syn., 43, 12 (1963)].

Reaktionsschema B



[0046] Die Reaktion von Chloracetylhydrazon (3) mit Arylmercaptan (4) in Gegenwart einer Base, wie z.B. Triethylamin, in einem Lösungsmittel, wie z.B. DMF, ergibt den Thioether (5). Alternativ kann das Natriumsalz des Mercaptans hergestellt und zu (3) zugegeben werden, wie es in Polish J. Chemistry, 64, 741 (1990), angegeben ist.

Reaktionsschema C



[0047] Die Reaktion von Verbindung (5) mit Ethylcyanoacetat unter Knoevenagel-Bedingungen mit Ammoni-

umacetat erzeugt Pyridazinon-Analoga (6). Die Art der aromatischen Substitution kann energische Bedingungen bei hohen Temperaturen erforderlich machen, um eine erfolgreiche Cyclisierung zu erzielen.

[0048] Die derzeitige Therapie, die auf die Behandlung oder Prävention von supraventrikulären Arrhythmien und die Beibehaltung des Sinusrhythmus abzielt, ist mit einer Reihe von Problemen behaftet, einschließlich Unvollständigkeit oder geringer Wirksamkeit, zusammenfallender ventrikulärer Wirkungen, einschließlich Proarrhythmie, erhöhter Mortalität und nichtkardialer Nebenwirkungen. Einige der gefährlicheren proarrhythmischen und anderen Nebenwirkungen scheinen mit den Natriumkanalblockiereigenschaften vieler derzeit verwendeter Antiarrhythmika zusammenzuhängen. Andere, neuere Mittel, die selektiv den verzögerten Gleichrichter- K^+ -Strom, I_K (entweder I_{Kr} oder I_{Ks} oder beide), blockieren, werden derzeit untersucht, aber diese Mittel beeinflussen nicht selektiv die Vorhof-Refraktärität, sondern beeinflussen auch die Herzkammer, so dass ein Potential für ventrikuläre Proarrhythmie bestehen bleibt, wenn sie zur Behandlung von Vorhoffarrhythmien verabreicht werden. Es wurde jetzt festgestellt, dass Verbindungen, die bei einer Konzentration von etwa $1\ \mu\text{M}$ oder weniger selektiv 50% (IC_{50}) des in isolierten Myozyten gemessenen I_{Kur} -Stroms blockieren und ein Selektivitätsverhältnis von wenigstens etwa 10 gegenüber der Blockierung der I_{Ks} -, I_{Kr} - und I_{K1} -Ströme aufweisen, eine Behandlung ergeben, die durch Verzögerung der Umpolarisation im Vorhof eine verlängerte Refraktärität ergibt, ohne die Verzögerungen bei der ventrikulären Umpolarisation herbeizuführen, welche arrhythmogenen Spät-Depolarisationen und einem langen QT-Syndrom zugrunde liegen und die während der Behandlung mit derzeitigen Klasse-III-Arzneistoffen beobachtet werden.

[0049] Die Spezifität und der Nutzen der veranschaulichten Verbindung als Antiarrhythmikum wird durch die folgenden Spannungsklammer-Untersuchungen in CHO-Zellen, welche menschlichen Kv1.5 exprimieren, und in isolierten menschlichen Vorhof-Myozyten und aus Meerschweinchen isolierten ventrikulären Myozyten in vitro gezeigt.

SPANNUNGSKLAMMERMESSUNG VON IONENSTRÖMEN IN VITRO

A. Messung von Kv1.5 in CHO-Zellen

Expression von Kv1.5 in CHO-Zellen:

[0050] Ein cDNA kodierender Kv1.5, isoliert aus einer menschlichen fötalen Herz-Bibliothek, wurde in pcDNA1/Neo (Invitrogen) als ein Hind-III-Xba-I-Fragment subkloniert.

[0051] CHOKI-Zellen wurden in einer Menge von $2,7 \times 10^4$ Zellen/60 mm Schale ausplattiert und drei Tage in einer 5%-CO₂-Umgebung bei 37°C inkubiert. Die Zellen wurden anschließend zweimal gewaschen und mit 3 ml OptiMEM-Medium (Gibco) überdeckt. Plasmid/DOTAP-Lösung (bestehend aus 5 mg Kv1.5 in pcDNA1/Neo und 30 mg DOTAP-Transfektionsreagenz (Boehringer Mannheim) in 1 ml OptiMEM) wurde tropfenweise zu jeder Platte unter Schwenken zugegeben. Die Platten wurden über Nacht inkubiert und das Medium dann gegen 5 ml F12 (Gibco), angereichert mit 10% FBS (Sigma), 1000 U/ml Penicillin, 1000 mg/ml Streptomycin (Gibco) und 2 mM Glutamin (Gibco), ausgetauscht. Nach zwei weiteren Tagen wurden die Zellen trypsiniert und erneut auf 100-mm-Schalen in angereichertem F12-Medium, das 1 mg/ml G418 (Gibco) enthielt, ausplattiert. Das Medium wurde täglich gewechselt, bis nicht transfizierte Zellen getötet waren. Die Zelllinien wurden aus einzelnen Klonen kultiviert und auf eine Expression von Kv1.5 getestet, wobei sowohl der ⁸⁶Rb-Efflux-Test als auch Spannungsklammeruntersuchungen angewandt wurden. Die Linien, die den höchsten Expressionsgrad aufwiesen, wurden dann durch Reihenverdünnung rekloniert. Diese Zellen wurden in Kultur gehalten und an jedem Versuchstag durch sanfte Trypsinierung frisch isoliert.

Spannungsklammerv Verfahren:

[0052] Auf Deckgläsern ausplattierte CHO-Zellen wurden in eine 1-ml-Kammer gegeben, die auf der Plattform eines invertierten Mikroskops befestigt war, und mit 2-3 ml/Minute mit der folgenden Lösung (in mM/l) versetzt: 132 NaCl, 4 KCl, 1,2 MgCl₂, 10 HEPES (offizielle Bezeichnung: N-2-Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure), 11,1 Glucose. CaCl₂ (0,5-1,8 mM) lag bei manchen Versuchen vor und hatte keine Auswirkungen auf Kv1.5. Nisoldipin (0,4 mM-1,0 mM), ein relativ spezifischer Blocker von L-Typ-Ca²⁺-Kanälen, war in allen Versuchen vorhanden. Die Patch-Clamp-Technik wurde zur Aufzeichnung von Ionenströmen in der Whole-Cell-Konfiguration verwendet. Patch-Pipetten wurden erhalten, indem ein Borsilikat-Kapillarrohr mit quadratischer Rohrweite (1,0 mm Außendurchmesser) in zwei Stufen ausgezogen wurde. Die Pipetten wurden mit der folgenden Lösung (in mM/l) gefüllt: 110 K-Gluconat oder K-Aspartat, 20 KCl, 5 MgATP, 5 EGTA, 5-10 HEPES, pH 7,2. Die Elektroden hatten an ihren Spitzen Widerstände im Bereich von 3 bis 10 MOhm, wenn sie

mit dieser Lösung gefüllt waren. Nach der Bildung der Versiegelung wurde die Membran durch leichtes Ansaugen aufgerissen, um die Whole-Cell-Konfiguration einzurichten, und mittels einer gasdichten 1-ml-Spritze, die durch luftdichte Schläuche mit der Ansaugöffnung des Mikroelektrodenhalters verbunden war, wurde ein Unterdruck an die Pipette angelegt. Der Vorwiderstand wurde zu 70-85% kompensiert. Die Ströme wurden bei 5 kHz mittels eines Axopatch-200A-Verstärkers (Axon Instruments) oder eines List-EPC-7-Clamp-Verstärkers (List Electronic) gemessen und bei 1 kHz tiefpassfiltert. Die Datensammlung und -analyse wurde mittels pClamp-Software (Axon Instruments) und eines IBM-kompatiblen 486-Computers durchgeführt.

Messungen von Kv1.5-exprimierten Strömen:

[0053] Kv1.5-Ströme wurden durch 150-ms-Depolarisationstestimpulse auf +40 mV von einem Haltepotential von -80 mV aus erzeugt. Die Auswirkungen von Testmittel wurden im stationären Zustand untersucht. Die Daten wurden als %-Blockierung, bezogen auf die Kontroll-Stromamplitude, analysiert. Die Amplitude von Kv1.5 wurde als die Amplitude des zeitabhängigen Gesamt-Auswärtsstroms am Ende des Testimpulses gemessen, bezogen auf den Haltestromwert. Die IC_{50} -Werte für die Blockierung im Ruhezustand und die gebrauchungsabhängige Blockierung wurden aus den ersten bzw. zehnten Impulsen während einer Reihe von 10 aufeinanderfolgenden Impulsen, die mit 1 Hz abgegeben wurden, ermittelt. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur (22-24°C) durchgeführt.

B. Messung von I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten

Isolierung menschlicher Vorhof-Myozyten:

[0054] Menschliche Myozyten wurden aus Proben des rechtsatrialen Appendix, erhalten von Patienten, die sich einem kardiopulmonalen Bypass unterziehen, isoliert, wobei eine Modifizierung des von Fermini B, Wang Z, Duan D und Nattel S, "Differences in rate dependence of transient outward current in rabbit and human atrium", Am. J. Physiol. 263: H1747-H1754 (1992), beschriebenen Verfahrens angewandt wurde. Alle Gewebe wurden gemäß den institutionellen Richtlinien der Temple University School of Medicine gesammelt. Alle Vorhofproben waren zum Zeitpunkt der Entfernung im Großen und Ganzen normal. Die Gewebeproben wurden rasch in kalte (0-4°C) Kardioplegie-Lösung getaucht, die (in mM/l) enthielt: 50 KH_2PO_4 , 8 $MgSO_4$, 10 $NaHCO_3$, 5 Adenosin, 25 Taurin, 140 Glucose und 100 Mannit, pH 7,4, und durch die Lösung wurde 100% O_2 geleitet. Die Proben wurden in 0,5-1 mm große Würfel zerkleinert und in ein konisches 50-ml-Rohr überführt, das eine Waschlösung mit einem extrem niedrigen Calciumgehalt enthielt, welche enthielt (in mM/l): 137 NaCl, 5 KH_2PO_4 , 1 $MgSO_4$, 10 Taurin, 10 Glucose, 5 HEPES und 0,1 EGTA (offizielle Bezeichnung: Ethylenglycol-bis(b-aminoethylether)-N,N,N',N'-tetraessigsäure), pH 7,4 (22-24°C). Das Gewebe wurde durch kontinuierliches Hindurchleiten von 100% O_2 5 Minuten lang leicht bewegt. Das Gewebe wurde anschließend in 5 ml Lösung inkubiert, die (in mM/l) enthielt: 137 NaCl, 5 KH_2PO_4 , 1 $MgSO_4$, 10 Taurin, 10 Glucose und 5 HEPES, angereichert mit 0,1% bovinem Albumin, 1,5 mg/ml Kollagenase CLS II (Worthington Biochemical) und 1,0 mg/ml Protease Typ XXIV (Sigma Chemical Co.), pH 7,4 (37°C) und durch die kontinuierlich 100% O_2 geleitet wurde. Nach 40 Minuten wurde der Überstand entfernt und verworfen. Die Brocken wurden anschließend in einer Lösung der gleichen Ionenzusammensetzung, die jedoch nur mit Kollagenase und mit 100 mM $CaCl_2$ angereichert war, inkubiert. Die mikroskopische Untersuchung des Mediums erfolgte alle 10-20 Minuten, um die Zahl und Qualität der isolierten Zellen zu ermitteln. Wenn die Ausbeute maximal erschien, wurden die Gewebeproben in einer modifizierten Kraftbrühe-Lösung suspendiert, die enthielt (in mM/l): 25 KCl, 10 KH_2PO_4 , 25 Taurin, 0,5 EGTA, 22 Glucose, 55 Glutaminsäure und 0,1% bovines Albumin, pH 7,3 (22-24°C), und mittels einer Pasteur-Pipette mit großem Innendurchmesser leicht zerrieben. Der Überstand wurde in einem 50-ml-Zentrifugenröhrchen gesammelt. Die Zellsuspension wurde 2 Minuten bei 1000 U/Minute zentrifugiert und das resultierende Pellet erneut in 0,2 mM HBS-Lösung, die enthielt (in mM/l): 132 NaCl, 4 KCl, 1,2 $MgCl_2$, 10 HEPES und 11,1 Glucose, pH 7,2 (22-24°C), suspendiert. Die Zellen wurden innerhalb von 2-24 Stunden nach der Isolierung verwendet.

Spannungsklammerv Verfahren:

[0055] Ein kleines Aliquot der Lösung, welche die isolierten menschlichen Vorhof-Myozyten enthielt, wurde in eine 1-ml-Kammer gegeben, die auf der Plattform eines invertierten Mikroskops befestigt war. Für die Zellhaftung an den Boden der Kammer ließ man fünf Minuten verstreichen. Um I_{Kur} aufzuzeichnen, wurden menschliche Vorhof-Myozyten mit einer Lösung der gleichen Ionenzusammensetzung wie die, die für Kv1.5 verwendet wurde, versetzt. Gelegentlich wurde eine alternative externe Lösung verwendet, in der das NaCl durch NMDG (offizielle Bezeichnung: N-Methyl-d-glucamin) ersetzt war, um I_{Na} zu inhibieren. NMDG hatte keine Auswirkungen auf I_{Kur} , und es gab keine erkennbaren quantitativen Unterschiede beim Grad der I_{Kur} -Blockierung zwischen

diesen zwei Zuständen.

[0056] Die Ströme wurden durch 150-ms-Depolarisierungs-Testimpulse auf +40 mV von einem Haltepotential von -50 mV aus ausgelöst, um I_{to} und I_{Na} zu deaktivieren. Die I_{Kur} -Amplitude wurde als die Amplitude des zeitabhängigen Stroms am Ende des Testimpulses gemessen, relativ zum Haltestromwert. Ähnlich wie bei Kv1.5, wurden die Auswirkungen aller Arzneistoffe nur untersucht, wenn stationäre Änderungen erzielt wurden, und die Daten wurden als %-Blockierung, verglichen mit Kontrollströmen, analysiert. Die IC_{50} -Werte für die Blockierung im Ruhezustand und die gebrauchtsabhängige Blockierung wurden aus den ersten bzw. zehnten Impulsen während einer Reihe von 10 aufeinanderfolgenden Impulsen, die mit 1 Hz abgegeben wurden, ermittelt. Alle Versuche wurden bei Raumtemperatur (22-24°C) durchgeführt.

C. Messung der gebrauchtsabhängigen und frequenzabhängigen Blockierung.

[0057] Die gebrauchtsabhängige und die frequenzabhängige Blockierung wurden durch Messung der Ströme, die durch Abfolgen 150 msec langer depolarisierender Impulse auf ein Testpotential von +40 mV von Haltepotentialen von -80 mV und -50 mV in CHO Zellen bzw. menschlichen Vorhof-Myozyten aus abgegeben wurden, untersucht. Die Impulse wurden in 10 Sekunden langen Abfolgen, die nach 30-Sekunden-Ruheintervallen bei Frequenzen von 1 Hz (10 Impulse) oder 3 Hz (30 Impulse) erfolgten, abgegeben. Die prozentuale Blockierung des Stroms ist definiert als die von einem Mittel erzielte %-Abnahme der Stromamplitude während eines bestimmten Impulses, verglichen mit der Kontrollstromamplitude für diesen Impuls. Die Blockierung im Ruhezustand ist die Blockierung des Stroms während des ersten Impulses in einer Abfolge nach der 30-Sekunden-Ruheperiode. Die gebrauchtsabhängige Blockierung ist die Blockierung, die in einem schrittweise größeren Ausmaß mit jeder sukzessiven Depolarisation in einer Abfolge oder Reihenfolge von Impulsen oder Depolarisationen, abgegeben mit einer bestimmten Geschwindigkeit oder Frequenz, stattfindet. So wird während einer Abfolge von 10 Depolarisationen bei einer Frequenz von 1 Hz die gebrauchtsabhängige Blockierung als das Verhältnis des Blockierungsgrades für den 10. Impuls relativ zur Blockierung des 1. Impulses (Blockierung im Ruhezustand) der Abfolge bestimmt. Die frequenzabhängige Blockierung ist die Blockierung, die in größerem Ausmaß oder vorzugsweise bei höheren Depolarisationsfrequenzen oder Herzfrequenzen auftritt. So wird die frequenzabhängige Blockierung als das Verhältnis des Blockierungsgrades des Stroms während des letzten Impulses einer 10 Sekunden dauernden Abfolge bei 3 Hz vs. 1 Hz bestimmt. Demnach sind Verhältnisse von weniger als eins (< 1) ein Hinweis auf die gebrauchtsabhängige und frequenzabhängige Blockierung, und je niedriger das Verhältnis ist, desto höher ist der Grad an Gebrauchs- und Frequenzabhängigkeit.

D. Messung von I_{KS} , I_{Kr} und I_{K1} in ventrikulären Myozyten von Meerschweinchen

Zellenherstellung:

[0058] Ventrikuläre Myozyten von Meerschweinchen wurden mittels einer Modifizierung des von Mitra et al., Am. J. Physiol. 249: H1056-1060 (1985), beschriebenen Verfahrens isoliert. Die seziierten Herzen wurden durch die Aorta (in Retrograde-Weise) mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/Minute mit den nachstehend beschriebenen oxygenierten erwärmten (37°C) Lösungen versetzt. Das Herz wurde zunächst 7 Minuten mit einer Tyrode-Lösung, die enthielt (in mM): 132 NaCl, 4 KCl, 1,2 $MgCl_2$, 10 HEPES, 5 Glucose, pH = 7,2 gespült. Das Herz wurde anschließend 8 Minuten lang mit der gleichen, im Wesentlichen Ca^{2+} -freien Lösung gespült, die 150 Einheiten/ml Typ-II-Collagenase (Worthington) und 0,5 Einheiten/ml Typ-XIV-Protease (Sigma) enthielt. Dieser Perfusionslösung folgte 5 Minuten lang eine Tyrode-Lösung, die 0,2 mM $CaCl_2$ (ohne Enzyme) enthielt. Die digerierten Ventrikel wurden in kleine Stücke geschnitten und leicht geschüttelt, bis die Zellen sichtbar dispergiert waren. Die Zellen wurden bis zu ihrer Verwendung innerhalb 8 Stunden nach der Isolierung bei Raumtemperatur aufbewahrt.

Mikroelektrodenherstellung:

[0059] Das von Giles, W. R. und Shibata, E. F. beschriebene Saugmikroelektrodenverfahren, "Voltage clamp of bull-frog cardiac pacemaker cells: a quantitative analysis of potassium currents", J. Physiol. 368: 265-292 (1985) wurde zur Spannungsklammerung der Zellen verwendet. Die Mikroelektroden wurden durch Verwendung eines Borsilikat-Kapillarrohrs mit quadratischer Rohrweite (1,0 mm Außendurchmesser), das in zwei Stufen ausgezogen wurde, hergestellt. Die Pipetten wurden mit 0,5 M K-Gluconat, 25 mM KCl und 5 mM K_2ATP gefüllt. Die Elektroden hatten Widerstände von 3 bis 7 MOhm, wenn sie mit dieser Lösung gefüllt waren. Nach dem Einrichten des Whole-Cell-Aufzeichnungsmodus wurde ein Unterdruck an der Pipette aufrechterhalten, wobei eine gasdichten 1-ml-Spritze, die durch luftdichte Schläuche mit der Ansaugöffnung des Mikroelektrodenhalters verbunden war, verwendet wurde. Dies minimierte die Dialyse der Zelle mit der Pipettenlösung.

Spannungsklammerv Verfahren:

[0060] Um K^+ -Ströme aufzuzeichnen, wurden die Zellen in einer Ca^{2+} -freien Tyrode-Lösung gebadet, die 0,4 mM Nisoldipin enthielt. Nisoldipin ist ein relativ spezifischer Blocker von L-Typ- Ca^{2+} -Kanälen, der keinen Einfluss auf K^+ -Ströme bei dieser Konzentration besitzt (Kass, R. S., "Nisoldipine: a new, more selective calcium current blocker in cardiac Purkinje fibers", J. Pharmacol. Exp. Ther. 223: 446-456, 1982). Um Ca^{2+} -Ströme aufzuzeichnen, wurden die Zellen in Tyrode-Lösung gebadet, die 1,8 mM Ca^{2+} enthielten, ohne Nisoldipin. Die Zellkammer wurde bei einer Geschwindigkeit von 1-2 ml/Minute mit Lösungen gespült, während die Temperatur bei $35 \pm 1^\circ C$ gehalten wurde. Ein List-EPC-7-Klammervverstärker wurde zur Spannungsklammerung der isolierten Zellen verwendet. Der Vorwiderstand wurde zu 40-70% kompensiert, und der Strom wurde bei einer Cut-Off-Frequenz von 1 kHz tiefpassfiltriert. Die Datensammlung und -analyse wurde mittels pClamp-Software (Axon Instruments, Burlingame, CA) und eines AST-386- oder -486-Computers durchgeführt. Eine Reihe von Spannungsimpulsprotokollen wurde verwendet, um die drei Arten von K^+ -Strömen zu messen: Einwärts-Gleichrichter (I_{K1}), schnell aktivierender verzögerter Gleichrichter (I_{Kr}) und der langsam aktivierende verzögerte Gleichrichter (I_{Ks}). (Sanguinetti M. C. und Jurkiewicz, N. K., "Two components of cardiac delayed rectifier K^+ current: Differential sensitivity to block by Class III antiarrhythmic agents", J. Gen Physiol 1990; 96: 194-214.) Die Daten wurden als %-Blockierung, bezogen auf Kontroll-Membranströme, analysiert.

Lösungen:

[0061] Nisoldipin wurde als eine 4-mM-Stammlösung in Polyethylenglycol 200 hergestellt. Die getesteten Verbindungen in dieser Reihe wurden als 10-mM-Stammlösungen in Dimethylsulfoxid hergestellt. In den verwendeten Endkonzentrationen hatte weder Polyethylenglycol 200 noch Dimethylsulfoxid einen Einfluss auf irgendeinen der gemessenen Membranströme.

Ergebnisse:

[0062] Wie Tabelle 1 zeigt, ergaben die Verbindungen "A", "B", "C" und "D" eine gebrauchtsabhängige Blockierung von hKv1.5 in CHO-Zellen und von I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten. Darüber hinaus sind die Verbindungen "A", "B" und "C" frequenzabhängige Blocker von hKv1.5 in CHO-Zellen. In menschlichen Vorhof-Myozyten war Verbindung "A" frequenzabhängig.

Tabelle 1. Gebrauchs- und frequenzabhängige Blocker von hKv1.5, exprimiert in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), und I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten. Die Verbindungen "A", "B", "C" und "D" sind gebrauchtsabhängig, und die Verbindungen "A", "B" und "C" sind frequenzabhängig, wie die Gebrauchsabhängigkeits- und Frequenzabhängigkeits-Verhältnisse von < 1 für die hKv1.5-Blockierung in CHO-Zellen zeigen. Ähnlich wiesen in menschlichen Vorhof-Myozyten alle 4 Verbindungen eine Gebrauchsabhängigkeit auf, und Verbindung "A" war frequenzabhängig.

	Konz.	Ruhezu- stand	Ge- brauchs- abhängig	Frequenz- abhängig	Ge- brauchs- abhängig	Frequenz- abhängig	
Verb.	nM	1. Impuls @1 Hz	10. Impuls @1 Hz	30. Impuls @3 Hz	Verhältnis		N
		CHO-Zellen - Mittlere %-Blockierung					
"A"	30	21,2	38,5	57,5	0,55	0,67	4
	100	32,1	64,6	82,9	0,50	0,78	4
"B"	100	23,3	29,6	44,9	0,79	0,66	4
	300	43,5	56,6	67,5	0,77	0,84	3
"C"	30	6,6	15,7	38	0,42	0,41	6
	100	51	75,5	91,1	0,68	0,83	6
"D"	100	31,1	34		0,91		
	300	52	62,5		0,83		3
		Menschlicher Vorhof – Mittlere %-Blockierung					
"A"	30	21,9	33	48,4	0,66	0,68	3
	100	35,6	59,7	75,7	0,60	0,79	4
"B"	100	10,4	17,8	11,6	0,58	1,53	6
	300	25,8	31,3	33,8	0,82	0,93	9
"C"	30	35,7	43,2	42,9	0,83	1,01	2
	100	63,8	67,9	60,1	0,94	1,13	3
"D"	100	61	68		0,90		4
	1000	81,7	80		1,02		4

[0063] "N" stellt die Zahl der Versuche für jede Verbindung in der angegebenen Konzentration dar.

[0064] Die Blockierung im Ruhezustand, ausgedrückt als die %-Blockierung, verglichen mit Kontrollströmen, die unter identischen Bedingungen erhalten wurden, wurde aus dem ersten Impuls ermittelt, während die gebrauchtsabhängige %-Blockierung für den 10. Impuls während einer Abfolge von 10 aufeinanderfolgenden Impulsen, die bei 1 Hz abgegebenen wurden, (10-Sekunden-Abfolge) gemessen wurde. Die frequenzabhängige %-Blockierung wurde aus dem 30. Impuls während einer Reihe von 30 aufeinanderfolgenden Impulsen, die mit 3 Hz abgegeben wurden, (30-Sekunden-Abfolge) ermittelt. Die gebrauchtsabhängige Blockierung wird als das Verhältnis des Blockierungsgrades für den 10. Impuls relativ zur Blockierung für den 1. Impuls (Blockierung im Ruhezustand) der Abfolge bei 1 Hz ermittelt. Die frequenzabhängige Blockierung wird als das Verhältnis des Blockierungsgrades des Stroms während des letzten Impulses (30. vs. 10.) Impulses der 10-Sekunden-Abfolge bei 3 Hz vs. 1 Hz ermittelt. Die Ströme wurden durch depolarisierende 150-ms-Impulse auf +40 mV von einem Haltepotential von -80 mV (CHO-Zellen) oder -50 mV (menschlicher Vorhof) aus erzeugt.

[0065] Wie Tabelle 2 zeigt, sorgten die Verbindungen "A", "B", "C" und "D" für eine selektive Blockierung von hKv1.5 in CHO-Zellen und I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten, eine Blockierung der anderen Herz- K^+ -Kanäle war jedoch minimal oder nicht vorhanden.

Tabelle 2. Selektive Blocker von hKv1.5, exprimiert in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-Zellen), und I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten relativ zu den anderen Herz- K^+ -Strömen I_{K1} , I_{Kr} und I_{Ks} , gemessen in Meerschweinchen-Ventrikelformozyten, wie gezeigt unter Verwendung der Verbindungen "A", "B", "C" und "D".

Verbindungen	IC ₅₀ (nM) im Ruhezustand		%Blockierung (Meerschweinchenventrikel)		
	CHO-Zellen, die hKv1.5 exprimieren	I_{Kur} im menschlichen Vorhof	I_{K1}	I_{Kr}	I_{Ks}
"A"	290	198	15% @3 μ M	3% @3 μ M	25% @3 μ M
"B"	278	780	15,1% @3 μ M	11,1% @3 μ M	12,2 @3 μ M
"C"	230	130	0% @3 μ M	8,4% @3 μ M	0% @3 μ M
"D"	120	80	4,4% @3 μ M	4,2% @3 μ M	13,6% @3 μ M

[0066] Der IC₅₀-Wert für die Blockierung im Ruhezustand wurde aus dem ersten Impuls während einer Reihe von 10 aufeinanderfolgenden Impulsen, die bei 1 Hz abgegeben wurden, ermittelt. Die Ströme wurden durch depolarisierende 150-ms-Impulse auf +40 mV von einem Haltepotential von -80 mV (CHO-Zellen) oder -50 mV (menschlicher Vorhof) aus erzeugt.

[0067] Die Selektivität für die Blockierung von Herz- K^+ -Strömen, I_{K1} , I_{Kr} und I_{Ks} , wurde wie zuvor beschrieben in Meerschweinchen-Ventrikelformozyten ermittelt (US 5428031).

[0068] Bei dem neuen Verfahren zur Behandlung oder Prävention von Arrhythmie dieser Erfindung wird eine geeignete Verbindung oder ein geeignetes pharmazeutisch annehmbares Salz davon in einer Menge, die von etwa 0,1 bis etwa 50 mg pro kg Körpergewicht pro Tag reicht, vorzugsweise von etwa 1,0 bis etwa 30 mg pro kg Körpergewicht pro Tag, in einer Einzeldosis oder in 2 bis 4 Teildosen verabreicht.

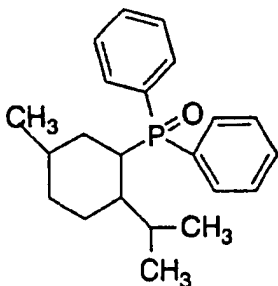
[0069] Die Verbindungen dieser Erfindung können als der einzige Wirkstoff oder in Kombination mit anderen Antiarrhythmika oder anderen kardiovaskulären Mitteln verabreicht werden. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon werden in den verschriebenen Dosierungen oral, intraperitoneal, subkutan, intramuskulär, transdermal, sublingual oder intravenös verabreicht. Vorzugsweise werden sie oral verabreicht, zum Beispiel in Form von Tabletten, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Suspensionen, Sirupe, Waffeln, Kaugummis oder dergleichen, die durch im Stand der Technik bekannte Verfahren hergestellt werden. Die Menge an Wirkverbindung in solchen therapeutisch geeigneten Zusammensetzungen oder Präparaten ist derart, dass eine geeignete Dosis erhalten werden wird.

BEISPIELE

[0070] Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung, ohne sie jedoch darauf einzuschränken.

BEISPIEL 1

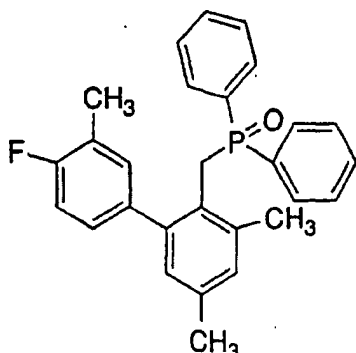
Synthese von (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid (Verbindung "A")



[0071] Die Synthese der Titelverbindung wurde von J. D. Morrison und W. F. Masler in "Synthesis of methyl- and neomenthyldiphenylphosphine" (J. Org. Chem. (1974), 39(2), S. 270-272) beschrieben.

BEISPIEL 2

Synthese von 2-(Diphenylphosphinylmethyl)-4'-fluor-3,5,3'-trimethylbiphenyl (Verbindung "B")

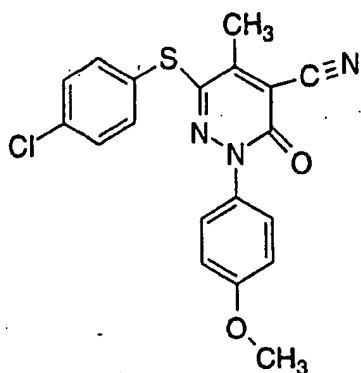


[0072] 2,90 Gramm (12 mmol) 2-(4-Fluor-3-methylphenyl)-4,6-dimethylbenzaldehyd (hergestellt gemäß Stokker, Jour. Med. Chem., Band 29, S. 170, 1986) wurden mit 0,454 Gramm (12 mmol) Natriumborhydrid in Ethanol (20 ml) bei 0°C reduziert. Die Reaktion wurde 1 Stunde gerührt, mit wässrigem Ammoniumchlorid gequench und die Mischung mit Ether extrahiert. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt, um 2,90 Gramm 2-(4-Fluor-3-methylphenyl)-4,6-dimethylbenzylalkohol als ein Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte. Der rohe Feststoff wurde mit 1,31 ml Thionylchlorid behandelt und 1 Stunde in einem Dampfbad erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die rohe Mischung in Wasser aufgenommen und mit Ether extrahiert. Der Ether wurde mit Wasser gewaschen und getrocknet (MgSO₄) und eingeeengt, um einen öligen Rückstand zu ergeben, der durch Kieselgelchromatographie (25% Methylenchlorid/75% Hexan) gereinigt wurde, um 2-(4-Fluor-3-methylphenyl)-4,6-dimethylbenzylchlorid als einen Feststoff zu ergeben.

[0073] 2,06 Gramm (7,84 mmol) 2-(4-Fluor-3-methylphenyl)-4,6-dimethylbenzylchlorid wurden mit Ethyldiphenylphosphinit (2,08 Gramm, 9,01 mmol) behandelt und 3 Stunden auf 150°C erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die rohe Mischung durch Kieselgelchromatographie (10% Aceton/90% Methylenchlorid) gereinigt, und die entsprechenden Fraktionen wurden eingeeengt und aus Ether/Hexan umkristallisiert, um die Titelverbindung zu ergeben (Schmp. 109-111°C).

BEISPIEL 3

Synthese von 6-(4-Chlorphenylthio)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril (Verbindung "C")



Herstellung von 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon

[0074] Eine kräftig gerührte Suspension von 16,75 g (0,136 mol) 4-Methoxyaminobenzol in 960 ml 1 N Salzsäure wurde auf 5°C abgekühlt und tropfenweise mit 15,8 g Natriumnitrit, gelöst in 200 ml Wasser, behandelt. Die Temperatur wurde während der Zugabe bei 5°C +/- 1°C gehalten. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung in der Kälte weitere 30 Minuten gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit festem Natriumacetat (72 g) auf 4,5 eingestellt. Die resultierende Mischung wurde tropfenweise mit 24 g (0,178

mol) 3-Chlor-2,4-pentandion, gelöst in 200 ml Methanol, behandelt. Nach dem Ende der Zugabe ließ man die Reaktionsmischung innerhalb der nächsten Stunde auf Raumtemperatur erwärmen.

[0075] Die Suspension wurde mit 3 300-ml-Portionen Ethylether extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit 4 Volumen Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, um 29 g eines dunklen Öls zu ergeben. Der Rückstand wurde in n-Hexan:Ethylacetat (2:1) (etwa 400 ml) gelöst und die Lösung über 1000 g Kieselgel geleitet. Die Elution mit n-Hexan:Ethylacetat (3:1) ergab 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, Schmp. 114-116°C (Hexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,53 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,36 (breites s, 1H);

PBBI-NH₃/CI-MS berechnet für C₁₀H₁₁ClN₂O₂ (226,6); gefunden: 227 (M + 1), 123.

Herstellung von 1-[(4-Chlorphenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon

[0076] Eine Suspension von 31,7 g (0,139 mol) 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon in 400 ml Ethanol wurde mit 23,4 g (0,161 mol) 4-Chlorthiophenol behandelt, gefolgt von 23,4 ml Triethylamin. Die Suspension wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt und abgekühlt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und der Niederschlag mit 1 Portion kaltem Ethanol gewaschen. Die Feststoffe wurden im Vakuum getrocknet, um 1-[(4-Chlorphenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, Schmp. 111,5-113,5°C, zu ergeben. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,55 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,13 (m, 4H), 9,2 (breites s, 1H).

PBBI-NH₃/CI-MS berechnet für C₁₆H₁₅ClN₂SO₂ (334,8); gefunden: 335 (M + 1), 234, 124.

Herstellung von 6-[(4-Chlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-4-pyridazincarbonitril

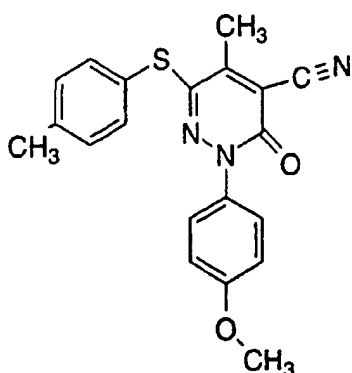
[0077] Ein mit einem Claisen-Destillationsaufsatz und einem Magnetrührer versehener Kolben wurde mit einer innigen Mischung aus 32,6 g (0,097 mol) 1-[(4-Chlorphenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, 24,8 ml Ethylcyanoacetat und 12,2 g Ammoniumacetat beschickt. Die Mischung wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten auf 160°C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und in Methylenchlorid gelöst. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um halbreines Produkt zu erhalten. Der Rückstand wurde aus 1900 ml Ethanol umkristallisiert, um 6-[(4-Chlorphenyl)thio]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-4-pyridazincarbonitril, Schmp. 146-148°C (EtOH), zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) 2,15 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 6,84 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,33 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 8,6 Hz, 2H).

PBBI-NH₃/CI-MS berechnet für C₁₉H₁₄ClN₃O₂S (383,8); gefunden 383 (M + 1).

BEISPIEL 4

Synthese von 2-(4-Methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-6-(4-methylphenylthio)-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril (Verbindung "D")



Herstellung von 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon

[0078] Eine kräftig gerührte Suspension von 16,75 g (0,136 mol) 4-Methoxyaminobenzol in 960 ml 1 N Salzsäure wurde auf 5°C abgekühlt und tropfenweise mit 15,8 g Natriumnitrit, gelöst in 200 ml Wasser, behandelt.

Die Temperatur wurde während der Zugabe bei 5°C +/-1°C gehalten. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung in der Kälte weitere 30 Minuten gerührt. Der pH-Wert der Reaktionsmischung wurde mit festem Natriumacetat (72 g) auf 4,5 eingestellt. Die resultierende Mischung wurde tropfenweise mit 24 g (0,178 mol) 3-Chlor-2,4-pentandion, gelöst in 200 ml Methanol, behandelt. Nach dem Ende der Zugabe ließ man die Reaktionsmischung innerhalb der nächsten Stunde auf Raumtemperatur erwärmen.

[0079] Die Suspension wurde mit 3 300-ml-Portionen Ethylether extrahiert. Die vereinten Extrakte wurden mit 4 Volumen Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, um 29 g eines dunklen Öls zu ergeben. Der Rückstand wurde in n-Hexan:Ethylacetat (2:1) (etwa 400 ml) gelöst und die Lösung über 1000 g Kieselgel geleitet. Die Elution mit n-Hexan:Ethylacetat (3:1) ergab 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, Schmp. 114-116°C (Hexan).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,53 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,36 (breites s, 1H);

PBBI-NH₃/Cl-MS berechnet für C₁₀H₁₁ClN₂O₂ (226,6); gefunden: 227 (M + 1), 123.

[0080] Ein bevorzugteres Verfahren zur Erzeugung von 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon ist wie folgt. Eine kräftig gerührte Suspension von 49,2 g (0,339 mol) 4-Methoxyaminobenzol in 400 ml 5 N Salzsäure wurde auf 0°C abgekühlt und tropfenweise mit 30,4 g (0,440 mol) Natriumnitrit, gelöst in 100 ml Wasser, behandelt. Die Temperatur wurde während der Zugabe bei 0-5°C +/-1°C gehalten. Nach dem Ende der Zugabe wurde die Reaktionsmischung weitere 30 Minuten bei 0°C +/-1°C gerührt.

[0081] Die kalte Lösung wurde langsam in eine kräftig gerührte Lösung von 54 g (0,401 mol) 3-Chlor-2,4-pentandion, gelöst in 280 ml Pyridin und 280 ml Wasser, die zuvor auf -8°C +/-1°C abgekühlt worden war, gegossen. Das Eisbad wurde entfernt und die resultierende gelbe Suspension 30 Minuten bei 5°C +/-1°C gerührt, mit 500 ml Wasser verdünnt. Die gelben Feststoffe wurden durch Filtration gesammelt und mit 300 ml Wasser (4 Mal) gewaschen. Das nasse Rohprodukt wurde in 500 ml Methylenchlorid gelöst. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft, um 56,45 g 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon zu ergeben. Die Reinheit des Produkts war für die weitere Verwendung ausreichend. Eine weitere Reinigung wurde durch Chromatographie über Kieselgel und Elution mit n-Hexan:Ethylacetat (3:1) erreicht, wobei 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, Schmp. 114-116°C (Hexan), erhalten wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,53 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 6,89 (d, J = 9 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 9 Hz, 2H), 8,36 (breites s, 1H);

PBBI-NH₃/Cl-MS berechnet für C₁₀H₁₁ClN₂O₂ (226,6); gefunden: 227 (M + 1), 123.

Herstellung von 1-[(4-Methylphenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon

[0082] Eine Suspension von 31,7 g (0,139 mol) 1-Chlor-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon in 400 ml Ethanol wurde mit 23,4 g 4-Methylthiophenol und 23,4 g Triethylamin behandelt. Die Suspension wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt und abgekühlt. Die resultierende Suspension wurde filtriert und der Niederschlag mit 1 Portion kaltem Ethanol gewaschen. Die Feststoffe wurden im Vakuum getrocknet, um 1-[(4-Methylthiophenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, Schmp. 124-127°C, zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,41 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,87 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,12 (m, 6H), 9,20 (breites s, 1H).

Herstellung von 6-[(4-Methylphenyl)thio]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-4-pyridazincarbonitril

[0083] Eine innige, magnetisch gerührte Mischung aus 440 mg (1,40 mmol) 1-[(4-Methylphenyl)thio]-1-[(4-methoxyphenyl)hydrazono]-2-propanon, 370 µl Ethylcyanoacetat und 178 mg Ammoniumacetat wurde unter einer Stickstoffatmosphäre 30 Minuten bei 160°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und in Methylenchlorid gelöst. Die organische Schicht wurde der Reihe nach mit gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft, um halbrees Produkt zu ergeben. Der Rückstand wurde aus Ethanol umkristallisiert, um 6-[(4-Methylphenyl)thio]-2,3-dihydro-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-4-pyridazincarbonitril, Schmp. 148-149°C (EtOH), zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 2,35 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 6,82 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,18 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,34 (d, J = 8 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 9,2 Hz, 2H).

BEISPIEL 5

Kardiale elektrophysiologische und antiarrhythmische Wirkungen in Vivo von Verbindung "A" im betäubten Hund

[0084] Die Wirkungen auf die Herzfrequenz, den mittleren Arteriendruck, elektrokardiographische Intervalle und atriale, Atrioventrikular(AV)-Knoten- und ventrikuläre elektrophysiologische Parameter können an mit Chloralose betäubten Hunden untersucht werden. Bipolare epikardiale Elektroden können an den linken Vorhof, den rechten Vorhof und den linken Ventrikel für das elektrische Pacing und zur Zufuhr von zusätzlichen Reizen zur Messung von atrialen, ventrikulären und Atrioventrikular(AV)-Knoten-Anregungsschwellenwerte (AET) und Refraktärperioden genäht werden. Die folgenden Indizes für die kardiale Leitung und Refraktärität können vor und nach der kumulativen intravenösen Verabreichung von Testmittel bei einer Pacing-Frequenz von 2,5 Hz (CL 400 msec) ermittelt werden: atriale und ventrikuläre Anregungsschwellenwerte (AET bzw. VET); atriale relative (ARRP, $2 \times \text{AET}$) und effektive (AERP, $10 \times \text{AET}$) Refraktärperioden; ventrikuläre relative (VRRP, $2 \times \text{VET}$) und effektive (VERP, $10 \times \text{VET}$) Refraktärperioden; AH-Intervall, ein Index für die AV-Knotenleitung; HV-Intervall, ein Index für die His-ventrikuläre Leitungszeit; P-A-Intervall, ein Index für die intraatriale Leitung; und H-EG-Intervall, ein Index für die ventrikuläre Leitung; und Paced-ECG-QT-Intervall. Die funktionelle AV-Knoten-Refraktärperiode (AVNFRP) und die SA-Leitungszeit (SACT) können durch die Zufuhr von atrialen zusätzlichen Reizen während des Sinusrhythmus und Messung der ventrikulären Reaktion ermittelt werden. Die elektrokardiographischen Intervalle können während des Sinusrhythmus ermittelt werden; das geschwindigkeitskorrigierte ECG-QTc-Intervall wurde berechnet als: $\text{QTc} = \text{QT (msec)} / \sqrt{\text{R} - \text{R (sek)}}$. Testmittel kann als kumulative i.v. Dosen mit 1, 3 und 10 mg/kg verabreicht werden, wobei jede Dosis innerhalb eines Zeitraums von 15 Minuten in einem PEG-200-Vehikel verabreicht wurde. Hämodynamische, elektrokardiographische und kardiale elektrophysiologische Bestimmungen können unmittelbar nach der Infusion einer jeden Dosis erfolgen.

BEISPIEL 6

Beendigung von Vorhofflattern beim betäubten Hund

[0085] Das Potential einer Testverbindung, eine anhaltende Vorhoffarrhythmie zu beenden, kann in einem Vorhofflatter-Modell am mit Pentobarbital betäubten Hund untersucht werden. Bei diesem Modell kann das Vorhofflattern nach einer Y-förmigen chirurgischen Läsion, bestehend aus einem interkavalen Einschnitt und einem verbindenden Einschnitt quer über den rechten Vorhof, hervorgerufen werden. Bipolare epikardiale Elektroden können an die untere Hohlvene und den rechten Vorhof für das atriale Pacing und zur Aufzeichnung der lokalen atrialen Aktivierung angelegt werden. Ein anhaltendes Vorhofflattern kann durch Pacing durch elektrischen Stoß (14-20 Hz) des Vorhofs initiiert werden. Es wurde gezeigt, dass die Vorhofzykluslängen der Vorhoffarrhythmien im Bereich von 105-182 msec liegen (d.h. bei etwa 330-570 Vorhofzyklen/Minute). Die intravenöse Bolusverabreichung von PEG-200-Vehikel alleine hatte, wie gezeigt wurde, keine Auswirkung auf die anhaltende Vorhoffarrhythmie bei allen drei Tieren.

BEISPIEL 7

Bestimmung der gebrauchungsabhängigen Blockierung für Verbindung "A"

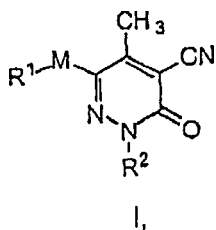
[0086] $\text{Kv}1.5$ und I_{Kur} wurden durch Abfolgen von 10 Depolarisationsspannungsschritten, die mit einer Frequenz von 1 Hz abgegeben wurden, ausgelöst. Die Gebrauchsabhängigkeit wurde durch Vergleich des Blockierungsgrades während des ersten bzw. des letzten (10.) Impulses der Abfolge für mit (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid blockiertem $\text{Kv}1.5$ in CHO-Zellen gemessen, wobei die IC_{50} -Werte bei 290 nM bzw. 73 nM für den ersten und den letzten Impuls lagen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit I_{Kur} erhalten. Zum Beispiel wurde in menschlichen Vorhof-Myozyten gemessener I_{Kur} durch (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid mit IC_{50} -Werten von 198 nM bzw. 70 nM für den ersten und den letzten Impuls blockiert. Diese Ergebnisse zeigen ein stark gebrauchungsabhängiges Profil und legen nahe, dass dieses Verfahren für eine stärkere Blockierung bei Vorhoffrequenzen sorgen kann, die typischerweise während des Vorhofflatterns und/oder -flimmerns auftreten, zum Beispiel bei 350 bis 600 Schlägen/Minute. Diese Ergebnisse zeigen auch, dass die repetitive Depolarisation oder Gebrauchsabhängigkeit die geschätzte Wirksamkeit einer Verbindung stark beeinflussen kann. Da dieses Behandlungsverfahren möglicherweise eine bessere Blockierung bei höheren Herzfrequenzen ergibt, wird erwartet, dass die Wirksamkeit und Tolerierbarkeit seitens des Patienten höher sind.

Bestimmung der frequenzabhängigen Blockierung für Verbindung "A"

[0087] $Kv1.5$ und I_{Kur} wurden durch Abfolgen von 150 msec langen depolarisierenden Impulsen auf ein Testpotential von +40 mV von Haltepotentialen von -80 mV und -50 mV in CHO-Zellen bzw. menschlichen Vorhof-Myozyten aus ausgelöst. Die Impulse wurden in 10 Sekunden langen Abfolgen, die nach Ruheintervallen von 30 Sekunden mit Frequenzen von 1 Hz (10 Impulse) oder 3 Hz (30 Impulse) erfolgten, abgegeben. Die prozentuale (%) Blockierung des Stroms ist definiert als die %-Abnahme der zeitabhängigen Stromamplitude am Ende des Testimpulses, erzeugt durch ein Mittel während eines bestimmten Impulses, verglichen mit der Kontrollstromamplitude für diesen Impuls. Die frequenzabhängige Blockierung ist die Blockierung, die in größerem Ausmaß oder vorzugsweise bei höheren Depolarisationsfrequenzen oder Herzfrequenzen auftritt. So wird die frequenzabhängige Blockierung als das Verhältnis des Blockierungsgrades des Stroms während des letzten Impulses einer 10 Sekunden dauernden Abfolge bei 3 Hz (30. Impuls) vs. 1 Hz (10. Impuls) bestimmt. Ein Verhältnis von weniger als eins (< 1) ist ein Hinweis auf die frequenzabhängige Blockierung, und je kleiner das Verhältnis ist, desto größer ist der Grad an Frequenzabhängigkeit. Verbindung "A", (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid, in einer Konzentration von 30 nM blockierte $Kv1.5$ in CHO-Zellen mit einem mittleren Wert von 38,5% bzw. 57,5% bei 1 und 3 Hz, so dass ein Frequenzabhängigkeitsverhältnis von 0,67 erhalten wurde, was zeigt, dass der Blockierungsgrad bei 3 Hz höher war als bei 1 Hz, und war somit frequenzabhängig. Ähnlich blockierte Verbindung "A", (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid, in einer Konzentration von 100 nM $Kv1.5$ in CHO-Zellen mit einem mittleren Wert von 64,6% bzw. 82,9% bei 1 und 3 Hz, so dass ein Frequenzabhängigkeitsverhältnis von 0,78 erhalten wurde, was die Frequenzabhängigkeit bei variierenden Konzentrationen der Verbindung beweist. Ähnliche Ergebnisse wurden mit in menschlichen Vorhof-Myozyten gemessenem I_{Kur} erhalten. Zum Beispiel blockierte Verbindung "A", (2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid, in einer Konzentration von 30 nM I_{Kur} in menschlichen Vorhof-Myozyten mit einem mittleren Wert von 33% bzw. 48,1% bei 1 und 3 Hz, so dass ein Frequenzabhängigkeitsverhältnis von 0,68 erhalten wurde, wohingegen es in einer Konzentration von 100 nM I_{Kur} mit einem Wert 59,7% bzw. 75,7% bei 1 und 3 Hz blockierte, so dass ein Frequenzabhängigkeitsverhältnis von 0,79 erhalten wurde. Diese Ergebnisse zeigen ein stark frequenzabhängiges Profil und legen nahe, dass dieses Verfahren für eine stärkere Blockierung bei Vorhoffrequenzen sorgen kann, die typischerweise während des Vorhofflatterns und/oder -flimmerns auftreten, zum Beispiel bei 350 bis 600 Schlägen/Minute. Diese Ergebnisse zeigen auch, dass die Stimulationsfrequenz die geschätzte Wirksamkeit einer Verbindung stark beeinflussen kann. Da dieses Behandlungsverfahren eine bessere Blockierung bei höheren Herzfrequenzen ergibt, wird erwartet, dass die Wirksamkeit und Tolerierbarkeit seitens des Patienten höher sind.

Patentansprüche

1. Verwendung einer Verbindung, die für die gebrauchtsabhängige und/oder frequenzabhängige Blockierung des ultraschnell aktivierenden verzögerten Gleichrichter- K^+ -Stroms (I_{Kur}) bei einer Konzentration von etwa 1 μM oder weniger sorgt, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen, supraventrikulären Tachyarrhythmien, Vorhoffarrhythmien, Vorhofflattern oder Vorhofflimmern, wobei die Konzentration, die I_{Kur} zu 50% blockiert (IC_{50}), wenigstens um das 10-Fache niedriger ist als die Konzentration, die einen langsam aktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kalium- K^+ -Strom (I_{Ks}), einen schnell aktivierenden und deaktivierenden verzögerten Gleichrichter-Kaliumstrom (I_{Kr}) oder einen Einwärtsgleichrichter- K^+ -Strom I_{K1} blockiert, und wobei die verabreichte Verbindung eine Pyridazinon- oder Phosphinoxidverbindung oder deren pharmazeutisch annehmbare(s) Salz, Hydrat oder Kristallform ist, wobei die verabreichte Pyridazinonverbindung durch Formel I veranschaulicht wird:



wobei:

R^1 und R^2 ausgewählt sind aus:

- (1) Aryl, wobei Aryl definiert ist als ein beliebiger stabiler monocyclischer oder bicyclischer Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist,
- (2) substituiertem Aryl, wobei so viele wie drei Substituenten, X, Y und Z, vorhanden sein können, wobei X, Y

und Z unabhängig ausgewählt sind aus:

- (a) Wasserstoff,
- (b) C₁₋₁₀-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i) Aryl,
 - (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (iii) Heteroaryl, wobei Heteroaryl definiert ist als ein beliebiger stabiler monocyclischer oder bicyclischer Kohlenstoffring mit bis zu 7 Gliedern in jedem Ring, wobei wenigstens ein Ring aromatisch ist und wobei ein bis vier Kohlenstoffatome durch Heteroatome, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus N, O und S, ersetzt sind,
 - (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vii) C₁₋₆-Alkoxy,
 - (viii) -OCOC₁₋₆-Alkyl,
 - (ix) -OCO₂C₁₋₆-Alkyl,
 - (x) -NO₂,
 - (xi) -NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ unabhängig ausgewählt sind aus:
 - (a') Wasserstoff,
 - (b') C₁₋₆-Alkyl, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren der Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i') Aryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit X', Y' und Z',
 - (ii') Heteroaryl, das unsubstituiert oder substituiert ist mit X', Y' und Z',
 - (iii') -OH,
 - (iv') -OR⁵,
 - (v') -C₁₋₆-Alkoxy,
 - (vi') -CO₂H,
 - (vii') Oxo,
 - (viii') -C₃₋₇-Cycloalkyl,
 - (ix') -C₁₋₆-Alkyl-OH,
 - (x') -C₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
 - (c') oder wobei R³ und R⁴ und das N, an das sie gebunden sind, einen unsubstituierten oder substituierten 3-bis 7-gliedrigen heterocyclischen Ring bilden können, der ein oder zwei zusätzliche Heteroatome, unabhängig ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus O, S(O)_p, NR⁶, wobei R⁶ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl ist und p 0, 1 oder 2 ist, enthalten kann, wie z.B. Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin oder Piperizin,
 - (xii) -NR³COC₁₋₆-Alkyl-R⁴,
 - (xiii) -NR³CO₂C₁₋₆-Alkyl-R⁴,
 - (xiv) -NR³CONR³R⁴,
 - (xv) -OCONR³R⁴,
 - (xvi) -CHO,
 - (xvii) -CO₂H,
 - (xviii) -CONR³R⁴,
 - (xix) -OH,
 - (xx) -OR⁵,
 - (xxi) -OC₁₋₆-Alkyl-OH,
 - (xxii) -OC₁₋₆-Alkyl-OR⁵,
 - (xxiii) Oxo,
- (c) C₁₋₁₀-Alkyl, wobei einer oder mehrere der Alkylkohlenstoffe durch eine Gruppe, ausgewählt aus -NR³-, -O-, -S(O)_p-, -CO₂-, -O₂C-, -CONR³-, -NR³CO-, -NR³CONR⁴-, -CH(OH)-, Alkenyl oder Alkynyl, ersetzt ist/sind und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i) Aryl,
 - (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (iii) Heteroaryl,
 - (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y und Z' sind,
 - (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vii) C₁₋₆-Alkoxy,
 - (viii) -OCOC₁₋₆Alkyl,
 - (ix) -OCO₂C₁₋₆-Alkyl,
 - (x) -NO₂,
 - (xi) -NR³R⁴, wobei R³ und R⁴ oben definiert sind,
 - (xii) -NR³COC₁₋₆-Alkyl-R⁴,

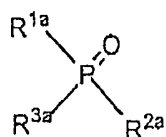
- (xiii) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
- (xiv) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
- (xv) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
- (xvi) $-\text{CHO}$,
- (xvii) $-\text{CO}_2\text{H}$,
- (xviii) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
- (xix) $-\text{OH}$,
- (xx) $-\text{OR}^5$,
- (xxi) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$,
- (xxii) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^5$,
- (xxiii) Oxo,
- (d) C_{1-10} -Alkoxy, unsubstituiert oder substituiert mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i) Aryl,
 - (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (iii) Heteroaryl,
 - (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vii) C_{1-6} -Alkoxy,
 - (viii) $-\text{OCOC}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (ix) $-\text{OCO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (x) $-\text{NO}_2$,
 - (xi) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 und R^4 oben definiert sind,
 - (xii) $-\text{NR}^3\text{COC}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiii) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiv) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xv) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
 - (xvi) $-\text{CHO}$,
 - (xvii) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - (xviii) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xix) $-\text{OH}$,
 - (xx) $-\text{OR}^5$,
 - (xxi) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$,
 - (xxii) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^5$,
 - (xxiii) Oxo,
- (e) C_{1-10} -Alkyl, wobei einer oder mehrere der Alkylkohlenstoffe durch eine Gruppe, ausgewählt aus $-\text{NR}^3$ -, $-\text{O}$ -, $-\text{S}(\text{O})_p$ -, $-\text{CO}_2$ -, $-\text{O}_2\text{C}$ -, $-\text{CONR}^3$ -, $-\text{NR}^3\text{CO}$ -, $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$ -, $-\text{CH}(\text{OH})$ -, Alkenyl oder Alkynyl, ersetzt ist/sind und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 - (i) Aryl,
 - (ii) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (iii) Heteroaryl,
 - (iv) substituiertem Heteroaryl, wobei die Substituenten X', Y' und Z' sind,
 - (v) unsubstituiertem oder substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vi) unsubstituiertem oder substituiertem Heteroaryloxy, wobei die Substituenten am Aryl X', Y' und Z' sind,
 - (vii) C_{1-6} -Alkoxy,
 - (viii) $-\text{OCOC}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (ix) $-\text{OCO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 - (x) $-\text{NO}_2$,
 - (xi) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 und R^4 oben definiert sind,
 - (xii) $-\text{NR}^3\text{COC}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiii) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 - (xiv) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xv) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
 - (xvi) $-\text{CHO}$,
 - (xvii) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 - (xviii) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 - (xix) $-\text{OH}$,
 - (xx) $-\text{OR}^5$,
 - (xxi) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OH}$,
 - (xxii) $-\text{OC}_{1-6}\text{-Alkyl-OR}^5$,

- (xxiii) Oxo,
 (f) Aryl,
 (g) substituiertem Aryl, wobei die Substituenten X', Y' oder Z' sind,
 (h) Aryloxy,
 (i) substituiertem Aryloxy, wobei die Substituenten X', Y oder Z' sind,
 (j) Halogen,
 (k) $-\text{NO}_2$,
 (l) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 und R^4 oben definiert sind,
 (m) $-\text{NR}^3\text{COC}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 (n) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{C}_{1-6}\text{-Alkyl-R}^4$,
 (o) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 (p) $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$,
 (q) $-\text{CN}$,
 (r) $-\text{CHO}$,
 (s) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 (t) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 (u) $-\text{CF}_3$,
 (v) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$, wobei R^7 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl ist und p 0, 1 oder 2 ist,
 (x) $-\text{CH}(\text{OR}^8)(\text{OR}^9)$, wobei R^8 und R^9 C_{1-3} -Alkyl sind oder zusammengekommen eine Ethyl- oder Propylbrücke bilden,
 (y) $\text{R}^3\text{C}(\text{O})_n-$, wobei R^3 oben definiert ist und n 1 oder 2 ist,
 (z) OH,
 (a'') OR^5 und
 (b'') $-\text{R}^5$,
 oder beliebige zwei von X, Y und Z verbunden sein können, um einen gesättigten Ring mit 5, 6 oder 7 Ringatomen zu bilden, wobei die Ringatome 1 oder 2 Sauerstoffatome enthalten und die restlichen Ringatome Kohlenstoff sind, wie z.B. Dioxolanyl oder Dioxanyl,
 X', Y' und Z' unabhängig ausgewählt sind aus:
 (a) Wasserstoff,
 (b) C_{1-6} -Alkyl,
 (c) C_{2-6} -Alkenyl,
 (d) Halogen,
 (e) $-\text{NR}^3\text{R}^4$, wobei R^3 , R^4 und m wie oben definiert sind,
 (f) $-\text{CN}$,
 (g) $-\text{CHO}$,
 (h) $-\text{CO}_2\text{H}$,
 (i) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,
 (j) $-\text{CF}_3$,
 (k) $-\text{S}(\text{O})_p\text{R}^7$, wobei R^7 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Trifluormethyl oder Phenyl ist und p 0, 1 oder 2 ist,
 (l) $-\text{OH}$,
 (m) $-\text{OR}^5$ und
 (n) $-\text{R}^5$,
 R^5 ausgewählt ist aus:
 (a) $-\text{PO}(\text{OH})\text{O}^-\text{M}^+$, wobei M^+ ein positiv geladenes anorganisches oder organisches Gegenion ist,
 (b) $-\text{SO}_3^-\text{M}^+$,
 (c) $-\text{CO}(\text{CH}_2)_q\text{CO}_2^-\text{M}^+$, wobei q 1-3 ist, und
 (d) $-\text{CO-C}_{1-6}\text{-Alkyl-NR}^6\text{R}^7$, wobei R^6 und R^7 wie oben definiert sind und das Alkyl unsubstituiert oder substituiert ist mit einem oder mehreren Substituenten, ausgewählt aus:
 (i) Hydroxy,
 (ii) C_{1-6} -Alkoxy,
 (iii) $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$, wobei R^{16} und R^{17} unabhängig ausgewählt sind aus:
 (a') Wasserstoff und
 (b') C_{1-6} -Alkyl,
 (iv) $-\text{COOR}^6$, wobei R^6 wie oben definiert ist,
 (v) Phenyl,
 (vi) substituiertem Phenyl, wobei die Substituenten X, Y und Z sind,
 (vii) Heteroaryl,
 (viii) $-\text{SH}$ und
 (ix) $-\text{S-C}_{1-6}\text{-Alkyl}$,
 M ausgewählt ist aus $\text{S}(\text{O})_p$, wobei p oben definiert ist, und

n 1 oder 2 ist,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat oder eine pharmazeutisch annehmbare Kristallform davon.

2. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die verabreichte Phosphinoxidverbindung durch Formel II veranschaulicht wird:



II,

wobei

R^{1a} Phenyl ist,

R^{2a} Aryl ist,

R^{3a} ausgewählt ist aus:

a) $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkylaryl}$, wobei die Arylgruppe unsubstituiert oder substituiert sein kann mit einem bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus Halogen und $\text{C}_1\text{-C}_3\text{-Alkyl}$, und

b) unsubstituiertem oder substituiertem Benzyl, wobei der Substituent ($\text{C}_1\text{-C}_5\text{-Alkyl}$) ist,

n ausgewählt ist aus 0, 1, 2, 3 und 4,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz, ein pharmazeutisch annehmbares Hydrat oder eine pharmazeutisch annehmbare Kristallform davon.

3. Die Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die verabreichte Verbindung ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

(2-Isopropyl-5-methylcyclohexyl)diphenylphosphinoxid,

2-(Diphenylphosphinylmethyl)-4'-fluor-3,5,3'-trimethylbiphenyl,

6-(4-(Chlorphenylthio)-2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-3-oxo-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril und

2-(4-Methylphenyl)-5-methyl-3-oxo-6-(4-methylphenylthio)-2,3-dihydropyridazin-4-carbonitril

oder einem pharmazeutisch annehmbaren Salz, einem pharmazeutisch annehmbaren Hydrat oder einer pharmazeutisch annehmbaren Kristallform davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen