

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6346622号  
(P6346622)

(45) 発行日 平成30年6月20日(2018.6.20)

(24) 登録日 平成30年6月1日(2018.6.1)

(51) Int.Cl.		F I	
<b>C 0 7 C 235/64</b>	<b>(2006.01)</b>	C O 7 C	235/64
<b>A 6 1 K 31/192</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/192
<b>A 6 1 K 31/44</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 K	31/44
<b>A 6 1 P 25/04</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	25/04
<b>A 6 1 P 29/00</b>	<b>(2006.01)</b>	A 6 1 P	29/00

請求項の数 43 (全 162 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-556113 (P2015-556113)
(86) (22) 出願日	平成26年1月29日(2014.1.29)
(65) 公表番号	特表2016-508500 (P2016-508500A)
(43) 公表日	平成28年3月22日(2016.3.22)
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/013667
(87) 国際公開番号	W02014/120820
(87) 国際公開日	平成26年8月7日(2014.8.7)
審査請求日	平成29年1月30日(2017.1.30)
(31) 優先権主張番号	61/759,062
(32) 優先日	平成25年1月31日(2013.1.31)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	598032106
	バーテックス ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 210, ボストン, ノーザン アベニ ュー 50
(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

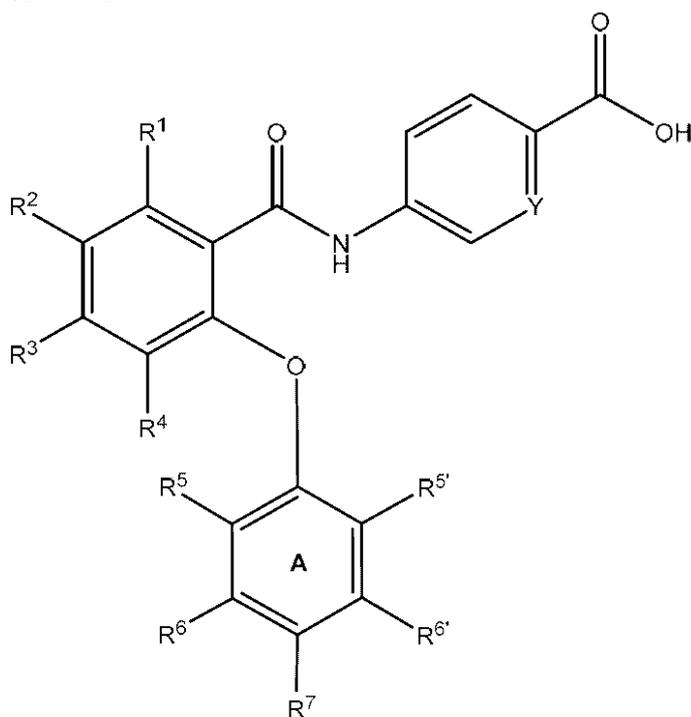
(54) 【発明の名称】 ナトリウムチャネルの調節剤としてのアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I

## 【化66】



I

の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CHまたはNであり、

R<sup>1</sup>は、H、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され；

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され；

R<sup>3</sup>は、H、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され；

R<sup>4</sup>は、Hであり；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであって該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルが0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位または2つの隣接しないCH<sub>2</sub>単位が-O-で置き換えられたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり；

R<sup>5'</sup>は、Hであり；

R<sup>6</sup>は、H、またはハロゲンであり；

R<sup>6'</sup>は、H、またはハロゲンであり；

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位または2つの隣接しないCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられており；

環Aは、置換されたベンゼン環であるが；

ただし、以下の化合物：

4-[(2-フェノキシベンゾイル)アミノ]-安息香酸  
は、除かれる、化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項2】

R<sup>1</sup>が、HまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項3】

R<sup>1</sup>が、CF<sub>3</sub>である、請求項1または2に記載の化合物または薬学的に許容され得る

10

20

30

40

50

塩。

【請求項 4】

R<sup>2</sup> が、F、Cl、または CF<sub>3</sub> である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

R<sup>3</sup> が、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 6】

R<sup>3</sup> が、*t*-ブチル、Cl、CF<sub>3</sub> または CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である、請求項 1 または 5 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

R<sup>5</sup> が、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルが 0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位または 2 つの隣接しない CH<sub>2</sub> 単位が - O - で置き換えられた C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、

R<sup>7</sup> が、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルが 0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位または 2 つの隣接しない CH<sub>2</sub> 単位が - O - で置き換えられており、

R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup> および R<sup>6'</sup> が各々、水素である、  
請求項 1、5 または 6 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

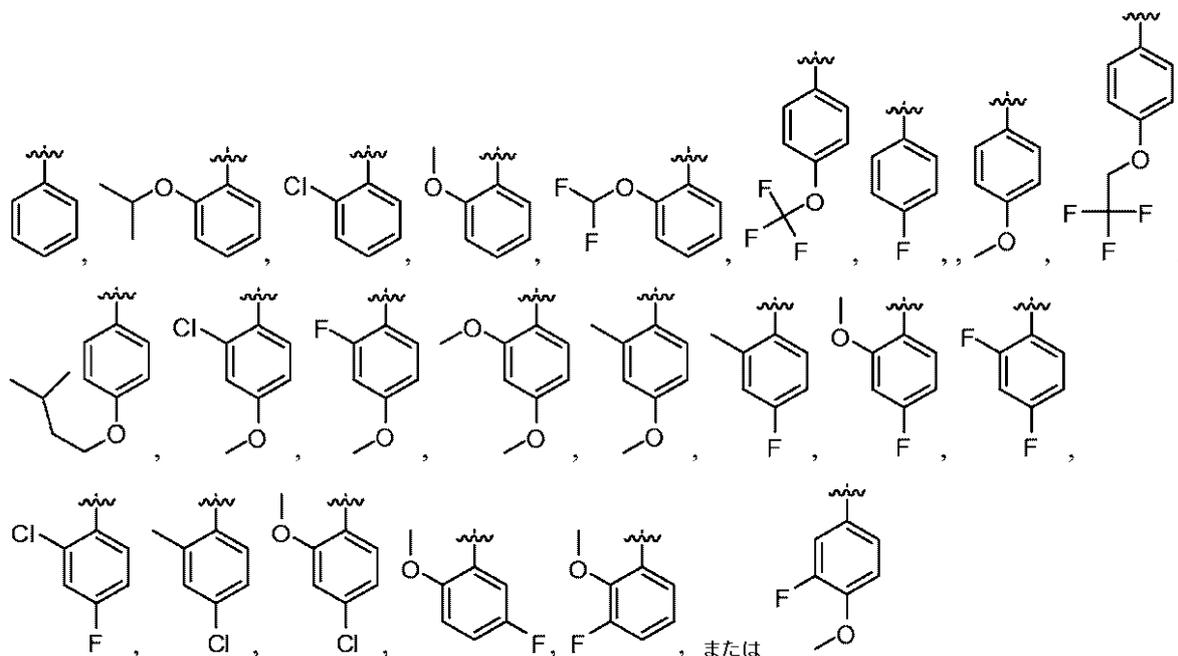
【請求項 8】

R<sup>5</sup> が、F、Cl、CH<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> であり、R<sup>7</sup> が、F、Cl、または OCH<sub>3</sub> である、請求項 7 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

環 A が、

【化 60】



である、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 10】

環 A が、

10

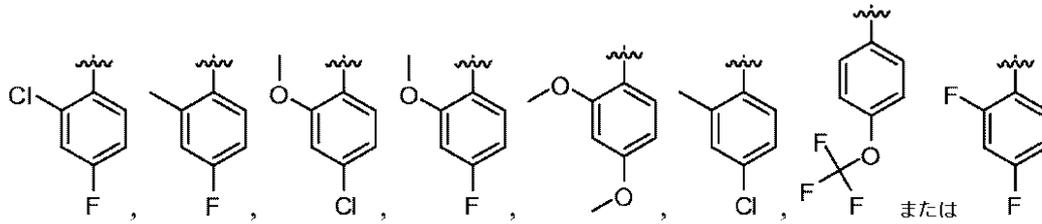
20

30

40

50

## 【化 6 1】



である、請求項 9 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

10

## 【請求項 1 1】

Y が、N である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

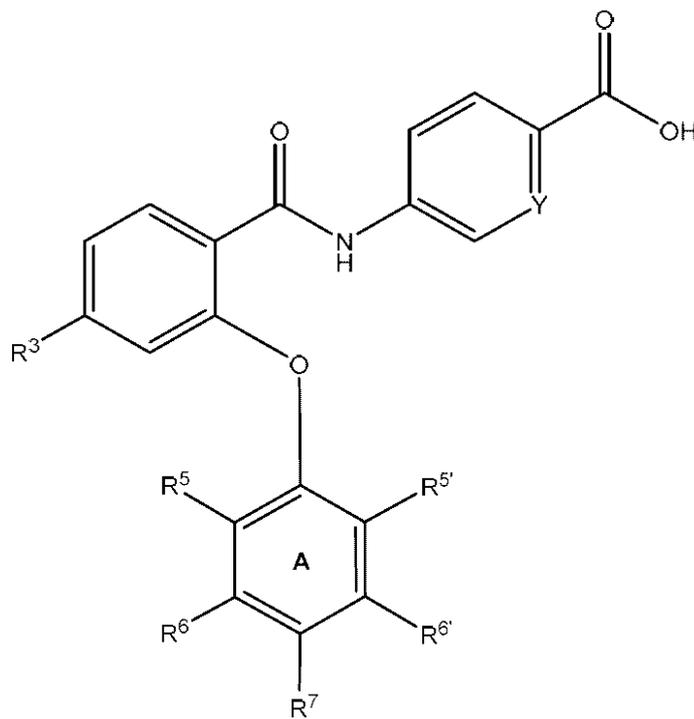
## 【請求項 1 2】

Y が、C<sub>H</sub> である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 1 3】

式 I - B :

## 【化 6 7】



20

30

I-B

40

を有する請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、  
式中、各存在について独立して、

Y は、C<sub>H</sub> または N であり；

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され；

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルが 0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの C<sub>H</sub><sub>2</sub> 単位または 2 つの隣接しない C<sub>H</sub><sub>2</sub> 単位が - O - で置き換えられた C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

R<sup>5'</sup> は、H であり；

50

$R^6$  は、H、またはハロゲンであり；

$R^{6'}$  は、H、またはハロゲンであり；

$R^7$  は、H、ハロゲン、または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位または 2 つの隣接しない  $CH_2$  単位は、- O - で置き換えられている、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項 14】

$R^3$  が、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される、請求項 13 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

$R^3$  が、*t*-ブチル、Cl、 $CF_3$  または  $CF_2CF_3$  である、請求項 13 または 14 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

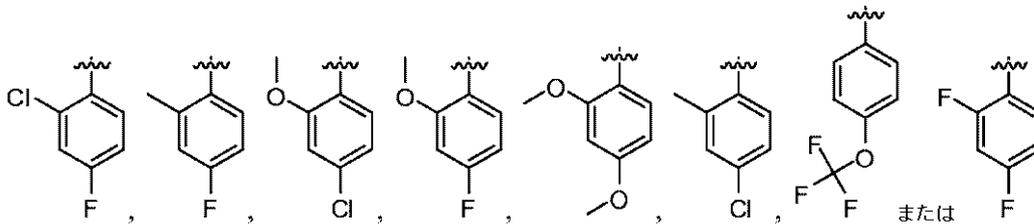
【請求項 16】

$R^5$  が、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCH_3$  であり、 $R^7$  が、F、Cl、または  $OCH_3$  である、請求項 13 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

【請求項 17】

環 A が、

【化 63】



である、請求項 13 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

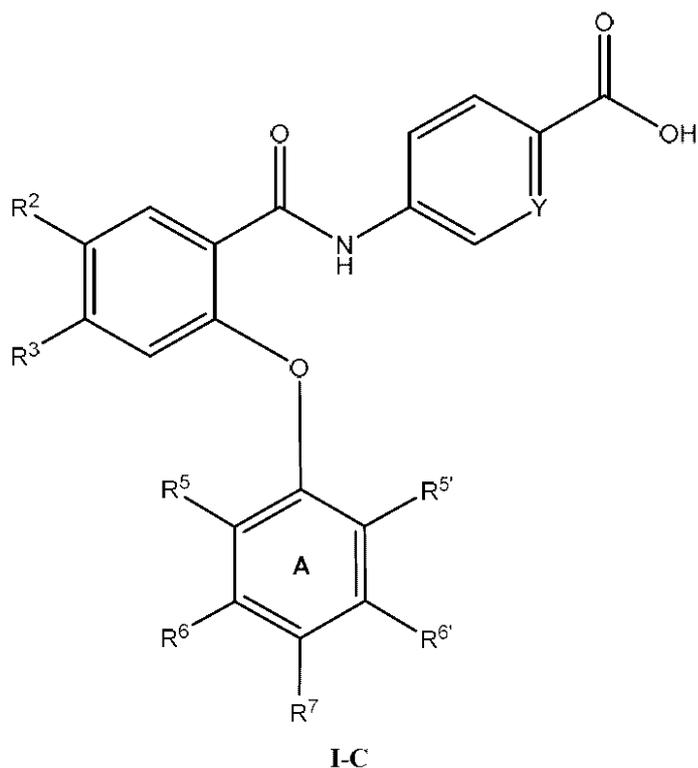
【請求項 18】

式 I - C ;

10

20

## 【化 6 8】



10

20

を有する請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、  
 式中、各存在について独立して、

Y は、C HまたはNであり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され；

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され；

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであって該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルが0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの1つのCH<sub>2</sub> 単位または2つの隣接しないCH<sub>2</sub> 単位が - O - で置き換えられたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり；

30

R<sup>5'</sup> は、Hであり；

R<sup>6</sup> は、H、またはハロゲンであり；

R<sup>6'</sup> は、H、またはハロゲンであり；

R<sup>7</sup> は、H、ハロゲン、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの1つのCH<sub>2</sub> 単位または2つの隣接しないCH<sub>2</sub> 単位は、 - O - で置き換えられている、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

40

## 【請求項 19】

R<sup>2</sup> が、F、Cl、またはCF<sub>3</sub>である、請求項 18 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 20】

R<sup>3</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される、請求項 18 または 19 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 21】

R<sup>3</sup> が、t-ブチル、Cl、CF<sub>3</sub> またはCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である、請求項 18 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

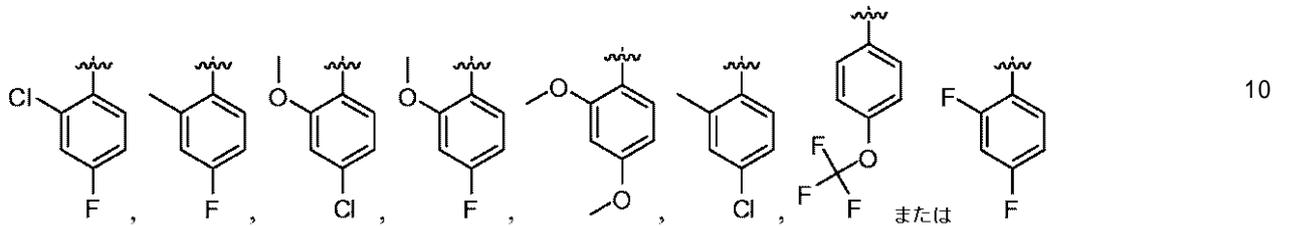
50

## 【請求項 2 2】

$R^5$  が、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCH_3$  であり、 $R^7$  が、F、Cl、または  $OCH_3$  である、請求項 1 8 ~ 2 1 のいずれか 1 項に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 2 3】

環 A が、  
【化 6 5】



である、請求項 1 8 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

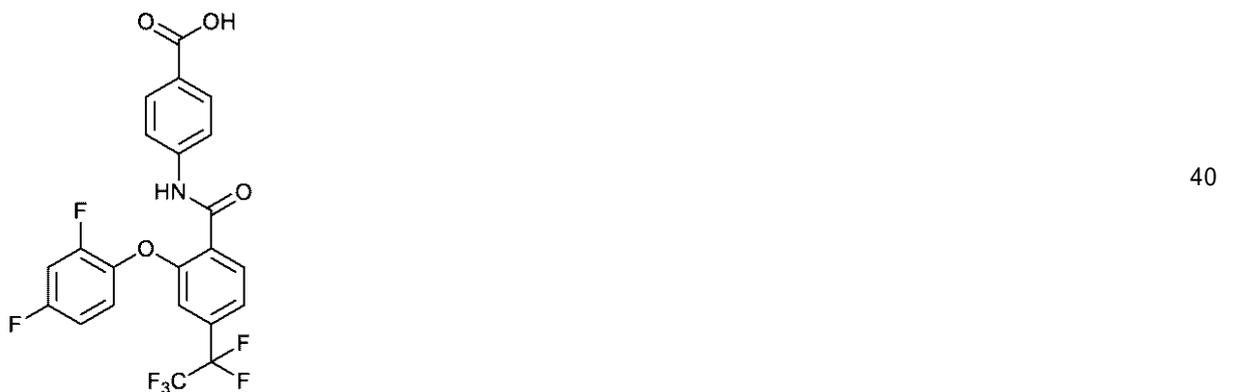
## 【請求項 2 4】

前記化合物または薬学的に許容され得る塩が、以下：  
【化 1 0 1】



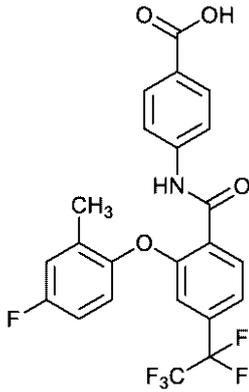
4 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化 1 0 2】



4 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

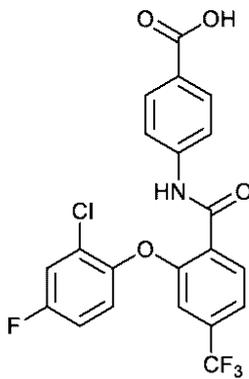
## 【化103】



10

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベン  
ズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化104】

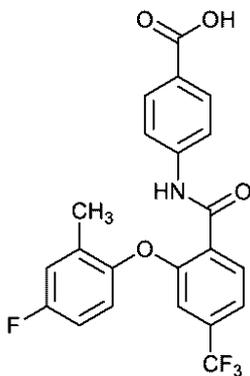


20

4 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベン  
ズアミド ) 安息香酸 ;

30

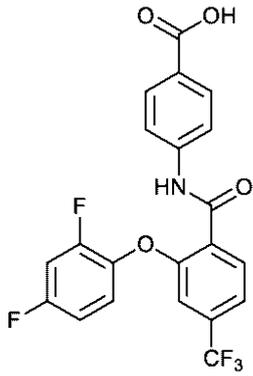
## 【化105】



40

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベン  
ズアミド ) 安息香酸 ;

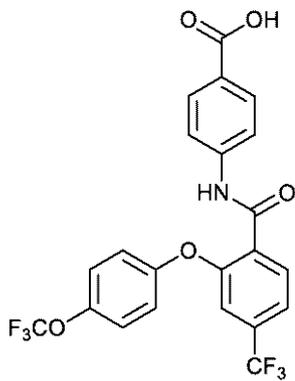
## 【化106】



10

4 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化107】

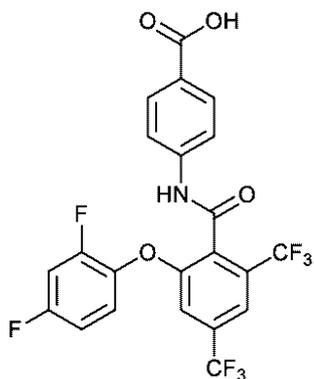


20

4 - ( 2 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

30

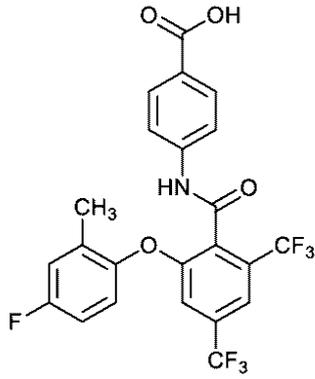
## 【化108】



40

4 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

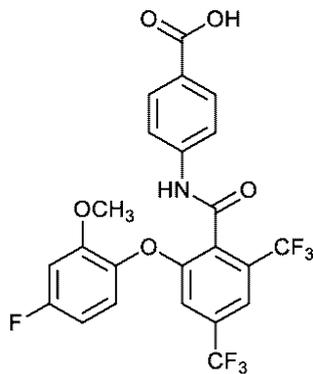
## 【化109】



10

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化110】

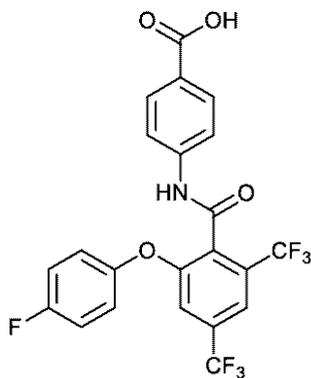


20

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

30

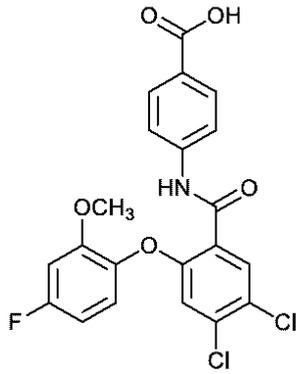
## 【化111】



40

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

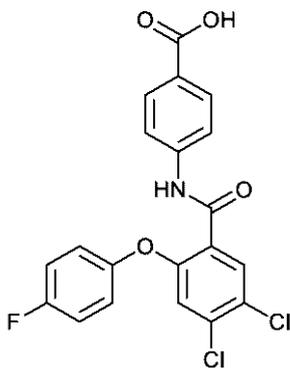
## 【化 1 1 2】



10

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

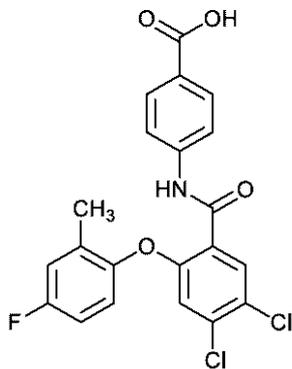
## 【化 1 1 3】



20

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

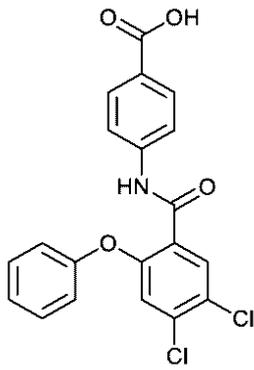
## 【化 1 1 4】



40

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

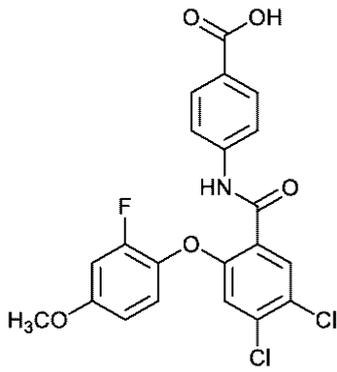
## 【化 1 1 5】



10

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フェノキシベンズアミド ) 安息香酸 ;

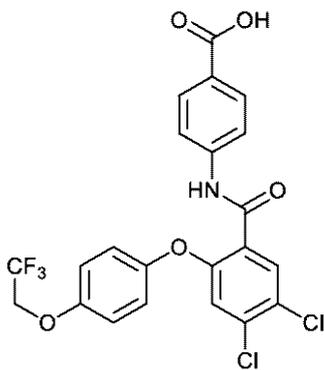
## 【化 1 1 6】



20

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化 1 1 7】

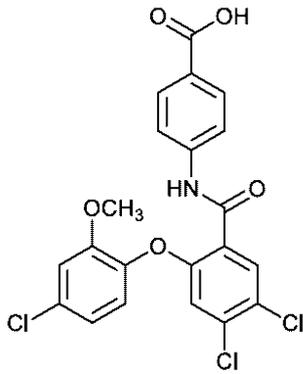


30

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

40

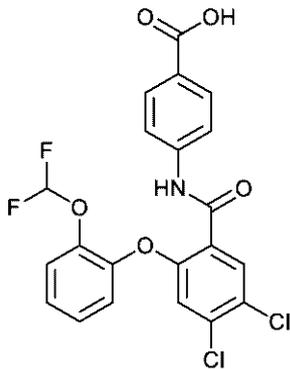
## 【化 1 1 8】



10

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド )  
安息香酸 ;

## 【化 1 1 9】

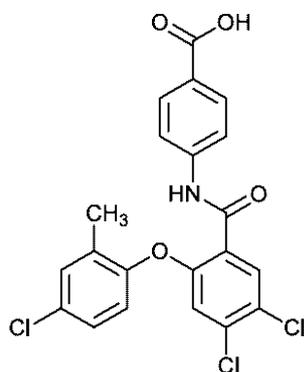


20

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド )  
安息香酸 ;

30

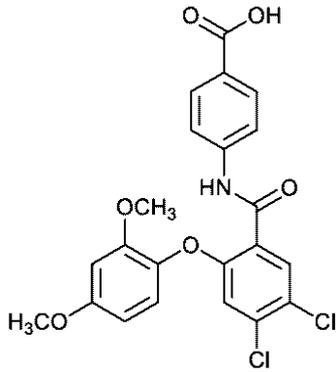
## 【化 1 2 0】



40

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) 安  
息香酸 ;

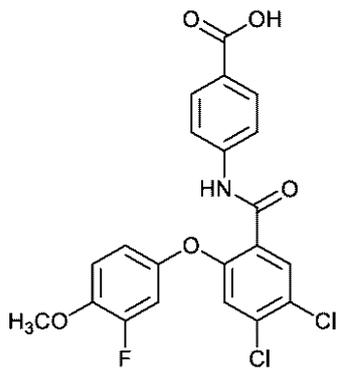
## 【化 1 2 1】



10

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化 1 2 2】

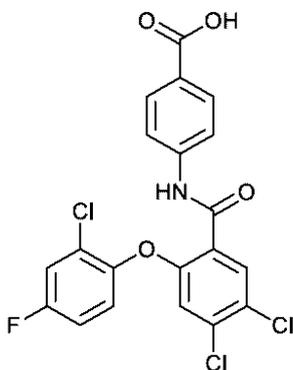


20

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

30

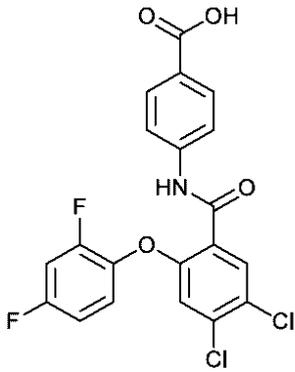
## 【化 1 2 3】



40

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

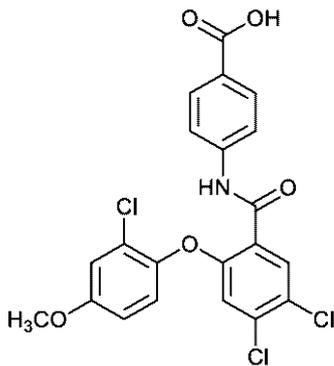
## 【化 1 2 4】



10

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

## 【化 1 2 5】

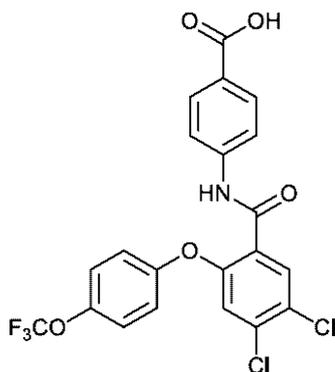


20

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

30

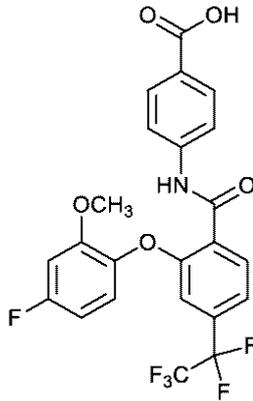
## 【化 1 2 6】



40

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

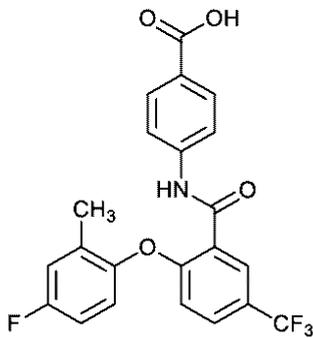
## 【化 1 2 7】



10

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

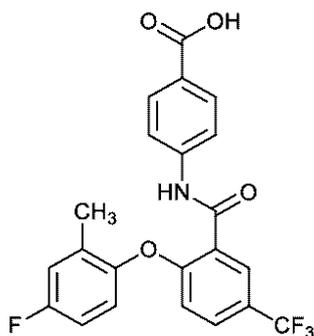
## 【化 1 2 8】



20

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

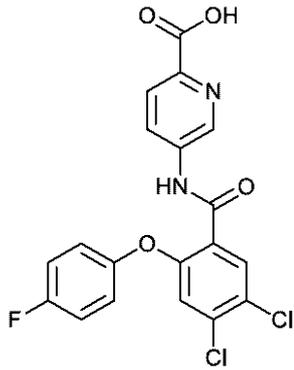
## 【化 1 2 9】



40

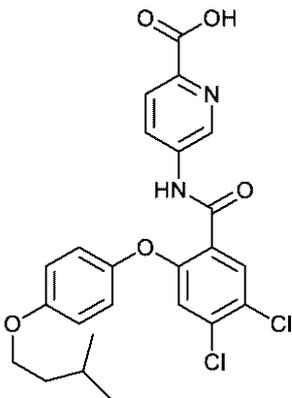
4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ;

【化 1 3 0】



10

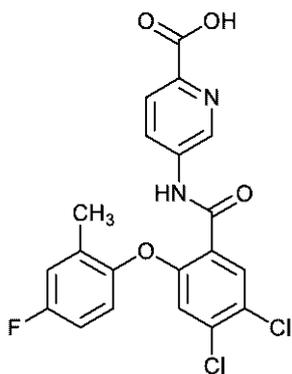
5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;  
【化 1 3 1】



20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - ( イソペンチルオキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド )  
ピコリン酸 ;  
【化 1 3 2】

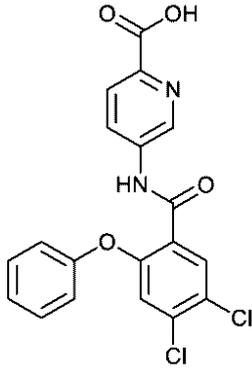
30



40

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド )  
ピコリン酸 ;

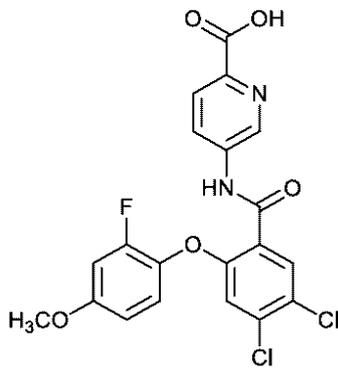
## 【化 1 3 3】



10

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - フェノキシベンズアミド ) ピコリン酸 ;

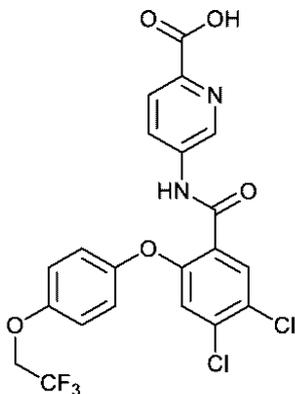
## 【化 1 3 4】



20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

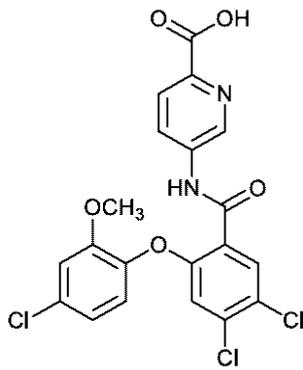
## 【化 1 3 5】



40

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - ( 2 , 2 , 2 - トリフルオロエトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

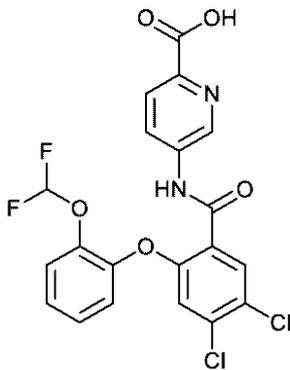
## 【化 1 3 6】



10

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド )  
ピコリン酸 ;

## 【化 1 3 7】

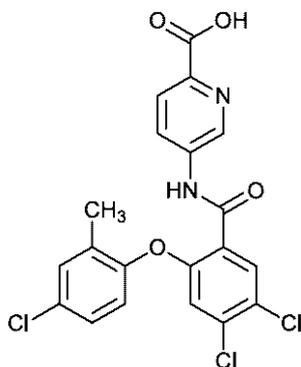


20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド )  
ピコリン酸 ;

30

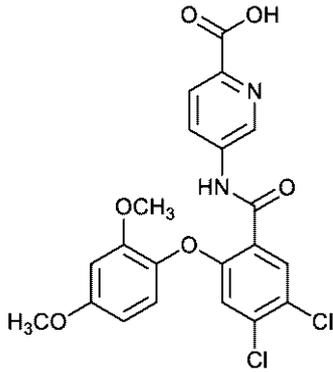
## 【化 1 3 8】



40

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) ピ  
コリン酸 ;

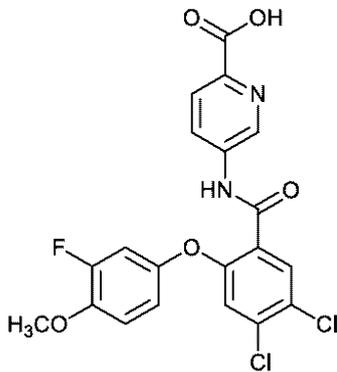
## 【化 1 3 9】



10

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

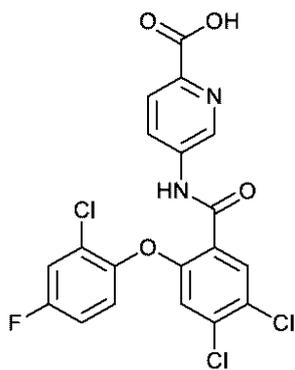
## 【化 1 4 0】



20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 3 - フルオロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

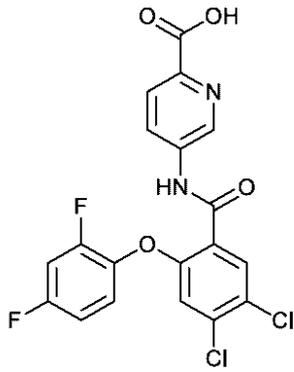
## 【化 1 4 1】



40

5 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

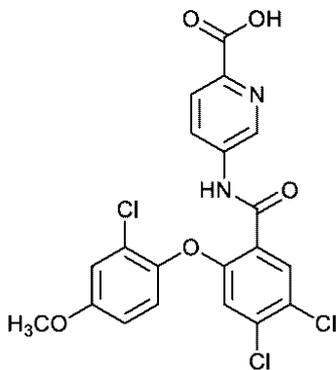
## 【化 1 4 2】



10

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 4 3】

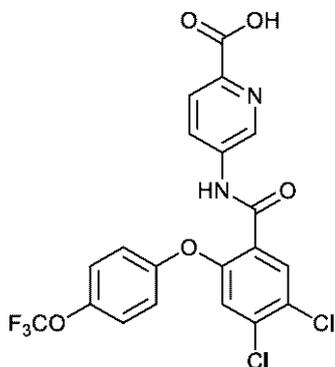


20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

30

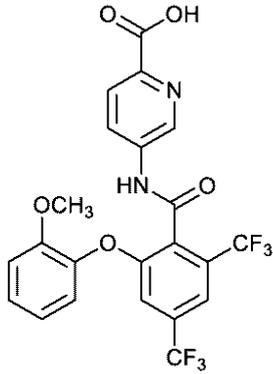
## 【化 1 4 4】



40

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - ( トリフルオロメトキシ ) フェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

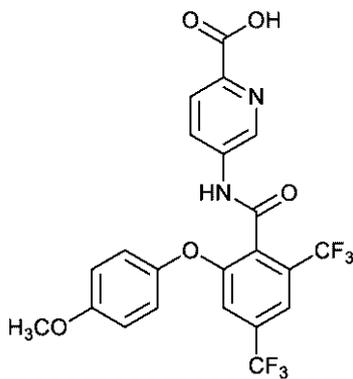
## 【化 1 4 5】



10

5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

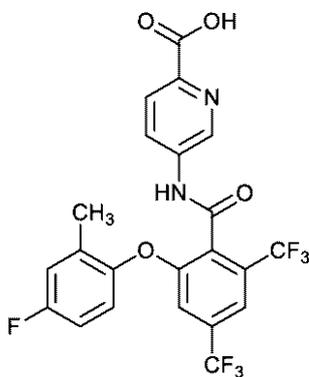
## 【化 1 4 6】



20

5 - ( 2 - ( 4 - メトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

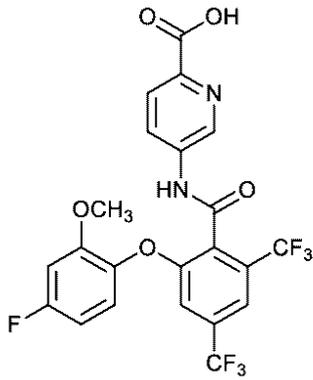
## 【化 1 4 7】



40

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

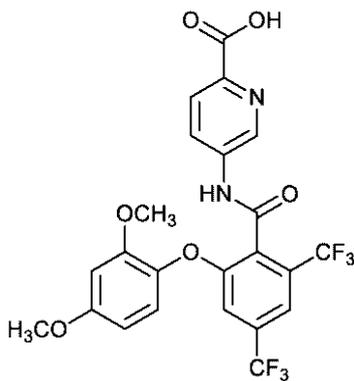
## 【化 1 4 8】



10

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 4 9】

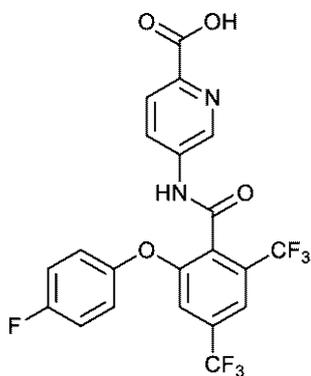


20

5 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

30

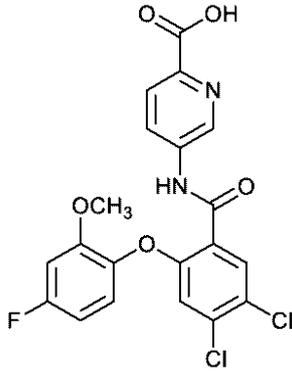
## 【化 1 5 0】



40

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

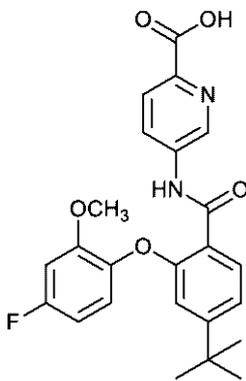
## 【化 1 5 1】



10

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 5 2】

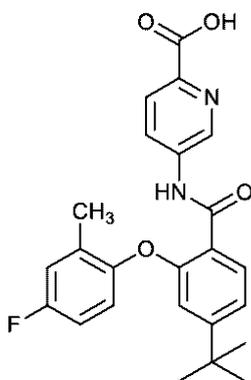


20

5 - ( 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

30

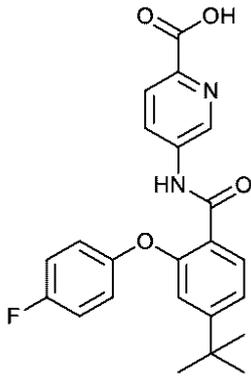
## 【化 1 5 3】



40

5 - ( 4 - ( tert - ブチル ) - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

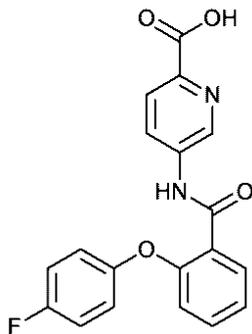
## 【化 1 5 4】



10

5 - ( 4 - ( t e r t - ブチル ) - 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

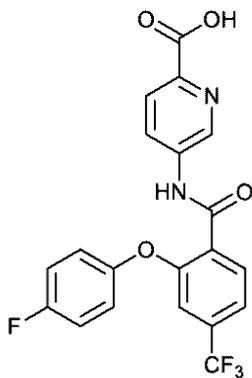
## 【化 1 5 5】



20

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 5 6】

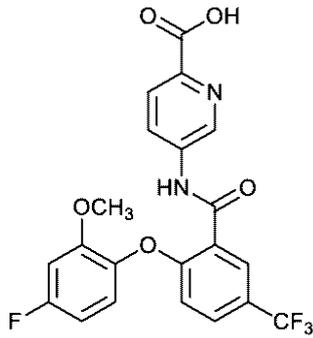


30

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

40

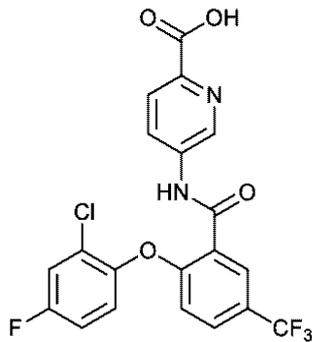
【化157】



10

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

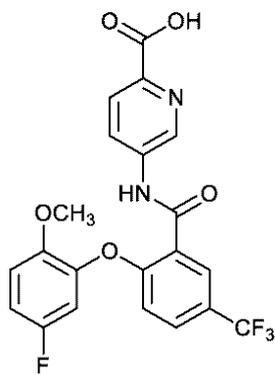
【化158】



20

5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

【化159】

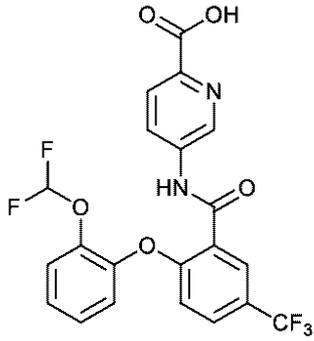


30

5 - ( 2 - ( 5 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

40

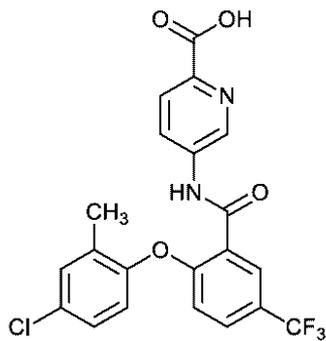
## 【化160】



10

5 - ( 2 - ( 2 - ( ジフルオロメトキシ ) フェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

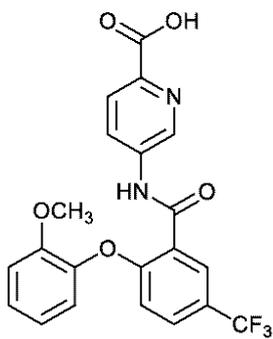
## 【化161】



20

5 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化162】

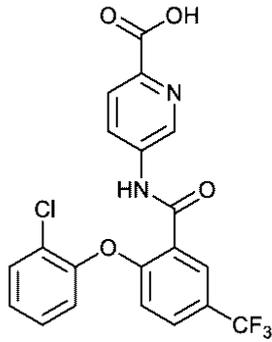


30

5 - ( 2 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

40

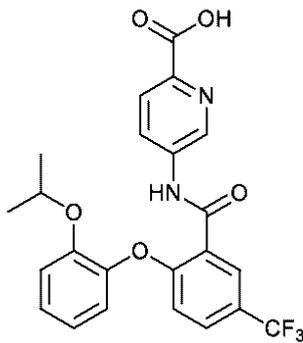
## 【化 1 6 3】



10

5 - ( 2 - ( 2 - クロロフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

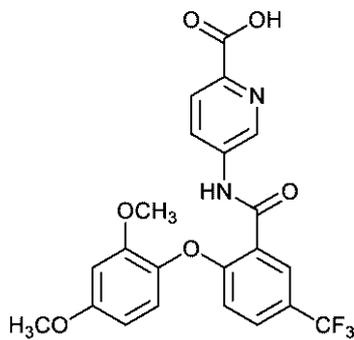
## 【化 1 6 4】



20

5 - ( 2 - ( 2 - イソプロポキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 6 5】

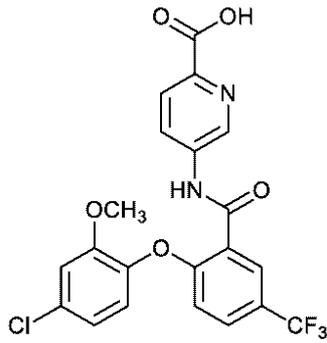


30

5 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

40

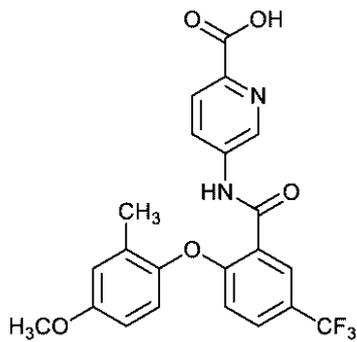
## 【化 1 6 6】



10

5 - ( 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベン  
ズアミド ) ピコリン酸 ;

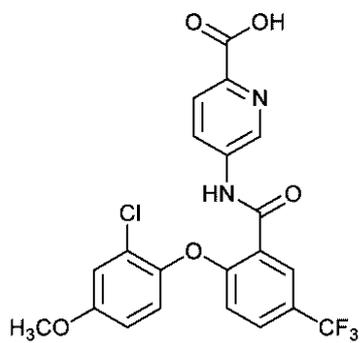
## 【化 1 6 7】



20

5 - ( 2 - ( 4 - メトキシ - 2 - メチルフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベン  
ズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化 1 6 8】

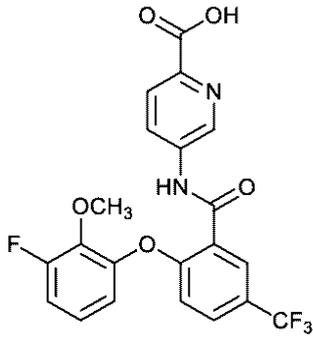


30

5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベン  
ズアミド ) ピコリン酸 ;

40

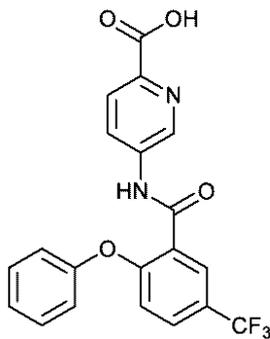
## 【化169】



10

5 - ( 2 - ( 3 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

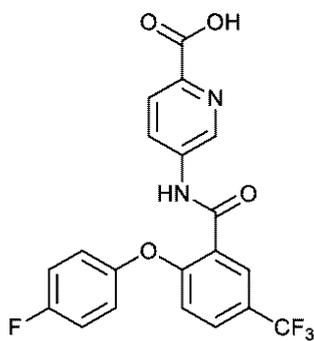
## 【化170】



20

5 - ( 2 - フェノキシ - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化171】

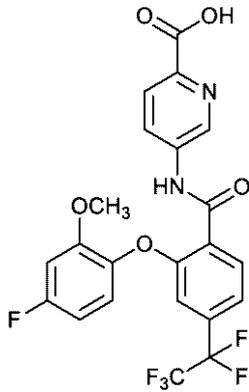


30

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

40

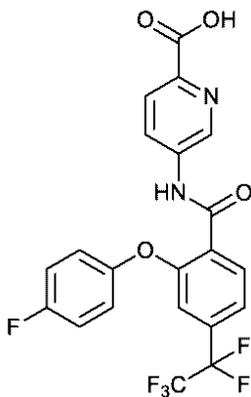
## 【化172】



10

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

## 【化173】

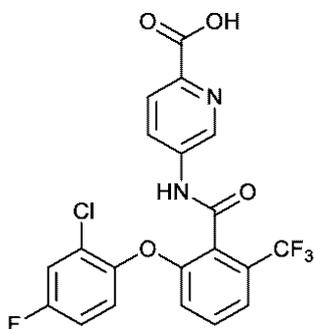


20

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

30

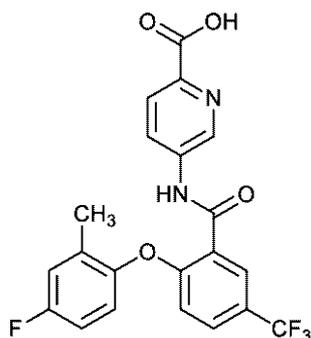
## 【化174】



40

5 - ( 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ ) - 6 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

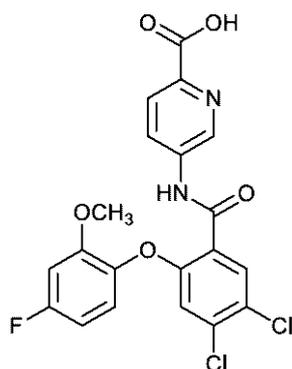
## 【化 1 7 5】



10

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ ) - 5 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ; および

## 【化 1 7 6】



20

5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ;

またはその薬学的に許容され得る塩

30

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物または薬学的に許容され得る塩。

## 【請求項 2 5】

治療有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容され得るキャリアまたはビヒクルを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容され得るキャリアまたはビヒクルを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 2 7】

40

被験体における電位開口型ナトリウムチャネルを阻害するための組成物であって、請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

## 【請求項 2 8】

前記電位開口型ナトリウムチャネルが、 $Na_v 1.8$  である、請求項 2 7 に記載の組成物。

## 【請求項 2 9】

被験体において、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、手術後疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたはその重症度を低下させるための

50

組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

【請求項 3 0】

前記組成物は、被験体における腸の疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものであり、腸の疼痛が、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 1】

前記組成物は、被験体における神経因性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものであり、神経因性疼痛が、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性の H I V 関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経捻除傷害、腕神経叢捻除傷害；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

10

【請求項 3 2】

前記神経因性疼痛は、特発性細径線維ニューロパシーを含む、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 3 3】

前記組成物は、被験体における筋骨格痛の疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものであり、筋骨格痛が、骨関節炎疼痛、背痛、冷覚疼痛、火傷痛または歯痛を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

20

【請求項 3 4】

筋骨格痛は、骨関節炎疼痛を含む、請求項 3 3 に記載の組成物。

【請求項 3 5】

前記組成物は、被験体における炎症性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものであり、炎症性疼痛が、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 6】

前記組成物は、被験体における特発性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものであり、特発性疼痛が、線維筋痛症疼痛を含む、請求項 2 9 に記載の組成物。

30

【請求項 3 7】

前記組成物は、被験体における急性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものである、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 3 8】

前記急性疼痛は、急性術後痛を含む、請求項 3 7 に記載の組成物。

【請求項 3 9】

前記組成物は、被験体における手術後疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものである、請求項 2 9 に記載の組成物。

40

【請求項 4 0】

前記神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛を含む、請求項 3 1 に記載の組成物。

【請求項 4 1】

前記組成物は、被験体における内臓痛を処置するかまたはその重症度を低下させるためのものである、請求項 2 9 に記載の組成物。

【請求項 4 2】

被験体において、疾患、障害または状態を処置するかまたはその重症度を低下させるための組成物であって、有効量の請求項 1 ~ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または請求項 2 5 もしくは 2 6 に記載の薬学的組成物を含む、組成物。

50

## 【請求項 4 3】

請求項 2 7 ~ 4 2 のいずれか 1 項に記載の組成物であって、前記被験体が 1 つもしくはそれより多くのさらなる治療剤で処置されることを特徴とし、該さらなる治療剤が前記化合物、その薬学的に許容され得る塩または薬学的組成物による処置と同時、処置の前または処置の後に投与されるものである、組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、その全体が参考として本明細書中に組み込まれる 2013 年 1 月 31 日出願された米国仮特許出願第 61/759,062 号に対して利益を主張する。 10

発明の技術分野

## 【0002】

本発明は、ナトリウムチャンネルの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容され得る組成物、および疼痛を含む様々な障害の処置においてその組成物を使用する方法も提供する。

## 【背景技術】

## 【0003】

発明の背景

疼痛は、健全な動物が組織損傷を回避することおよび傷ついた組織へのそれもしくはそれより多くの損傷を防ぐことを可能にする防御機構である。それにもかかわらず、その有用性を超えて疼痛が持続する状態または患者が疼痛の阻害によって恩恵を受け得る状態が多く存在する。神経因性疼痛は、感覚神経に対する傷害によって引き起こされる慢性疼痛の 1 つの形態である (Dieleman, J. P. ら、Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): p. 681-8)。神経因性疼痛は、2 つのカテゴリー、すなわち、神経に対する全般性の代謝性損傷によって引き起こされる疼痛および個別の神経傷害によって引き起こされる疼痛に分けられ得る。代謝性ニューロパシーには、ヘルペス後ニューロパシー、糖尿病性ニューロパシーおよび薬物誘発性ニューロパシーが含まれる。個別の神経傷害の徴候には、切断後疼痛、手術後神経損傷疼痛、および神経因性背痛のような神経絞扼傷害が含まれる。 20 30

## 【0004】

電位開口型ナトリウムチャンネル ( $Na_v$ ) は、疼痛シグナル伝達において重大な役割を果たす。 $Na_v$  は、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急上昇の主要なメディエーターであるので、電気的シグナル伝達の鍵となる生物学的メディエーターである。正常な生理機能におけるこれらのチャンネルの役割、ナトリウムチャンネル遺伝子における変異から生じる病理学的状態、動物モデルにおける前臨床研究、および公知のナトリウムチャンネル調節剤の臨床薬理学についての証拠はすべて、痛覚における  $Na_v$  の中心的役割を示唆する (Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets  $Na_v 1.8$  Sodium Channels. Mol Interv, 2007. 7(4): p. 192-5); England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17(12), p. 1849-64 (2008); Krafft, D. S. and Bannion, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharm 40 50

accol 8 (1), p. 50 - 56 (2008)).  $Na_v$  は、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心筋細胞) の活動電位の急上昇の主要なメディエーターであり、ゆえに、それらの細胞におけるシグナル伝達の惹起にとって不可欠である (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)).  $Na_v$  が神経シグナルの惹起および伝播において果たす役割から、 $Na_v$  電流を減少させるアンタゴニストは、神経シグナル伝達を妨害し得るかまたは減少させ得、 $Na_v$  チャネルは、おそらく、過剰興奮性が観察される状態における疼痛を減少させるための標的であろうと長く考えられてきた (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7 (2), p. 144 - 58 (2008)). いくつかの臨床的に有用な鎮痛薬が、 $Na_v$  チャネルの阻害剤として同定された。リドカインなどの局所麻酔薬は、 $Na_v$  チャネルを阻害することによって疼痛を遮断し、疼痛の減少に有効であると明らかにされた他の化合物 (例えば、カルバマゼピン、ラモトリジンおよび三環系抗うつ薬) もまた、ナトリウムチャネルの阻害によって作用すると提唱された (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 Suppl A, p. 3 - 9 (2002); Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late  $Na^+$  currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J Membr Biol 222 (2), p. 79 - 90 (2008)).

#### 【0005】

$Na_v$  は、電位開口型イオンチャネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、 $Nav1.1 \sim Nav1.9$  と命名された9つのアイソフォームを含む。その9つのアイソフォームの組織局在性は、大きく異なる。 $Nav1.4$  は、骨格筋の主要なナトリウムチャネルであり、 $Nav1.5$  は、心筋細胞の主要なナトリウムチャネルである。 $Na_v1.7, 1.8$  および  $1.9$  は、主に末梢神経系に局在化する一方で、 $Na_v1.1, 1.2, 1.3$  および  $1.6$  は、中枢神経系と末梢神経系の両方に見られる神経チャネルである。その9つのアイソフォームの機能的挙動は似ているが、電圧依存的挙動および動態学的挙動の詳細は異なる (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol Rev 57 (4), p. 397 (2005)).

#### 【0006】

それらの発見の直後に、 $Na_v1.8$  チャネルが、鎮痛のための有望な標的として同定された (Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562): p. 257 - 62)。それ以来、 $Na_v1.8$  は、小型DRGニューロンにおいて活動電位の発火を維持するナトリウム電流の最も顕著な運搬体であると示された (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive  $Na^+$  current, TTX-resistant  $Na^+$  current, and  $Ca^{2+}$  current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J Neurosci.

10

20

30

40

50

, 2002.22(23): p.10277-90)。Nav1.8は、神経因性疼痛を駆動するニューロンのような、損傷されたニューロンにおける自然発火に必須である (Rozza, C.ら、The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003.550(Pt 3): p.921-6; Jarvis, M.F.ら、A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 2007.104(20): p.8520-5; Joshi, S.K.ら、Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006.123(1-2): pp.75-82; Lai, J.ら、Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002.95(1-2): p.143-52; Dong, X.W.ら、Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Na(v)1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007.146(2): p.812-21; Huang, H.L.ら、Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol Pain*, 2008.4: p.33; Black, J.A.ら、Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann Neurol*, 2008.64(6): p.644-53; Coward, K.ら、Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000.85(1-2): p.41-50; Yiangou, Y.ら、SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett*, 2000.467(2-3): p.249-52; Ruan gsri, S.ら、Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J Biol Chem*.286(46): p.39836-47)。Nav1.8が発現される小型DRGニューロンは、疼痛シグナル伝達に不可欠な侵害受容器を含む。Nav1.8は、後根神経節の小型ニューロンにおいて大きな振幅の活動電位を媒介する主要なチャネルである (Blair, N.T. and B.P.Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na<sup>+</sup> current, TTX-resistant Na<sup>+</sup> current, and Ca<sup>2+</sup> current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J Neurosci.*, 2002.22(23): p.10277-90

)。Na<sub>v</sub>1.8は、侵害受容器における急速な反復性活動電位、および損傷されたニューロンの自発的活動にとって必要である(Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Na<sub>v</sub>1.7 and Na<sub>v</sub>1.8 sodium channels: a computer simulation study. J Neurophysiol. 106(6): p. 3173 - 84; Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Na<sub>v</sub>1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons. J Neurophysiol., 2001. 86(2): p. 629 - 40; Roza, C. 5、The tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> channel Na<sub>v</sub>1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J Physiol., 2003. 550(Pt 3): p. 921 - 6)。脱分極したまたは損傷されたDRGニューロンにおいて、Na<sub>v</sub>1.8は、過剰興奮性の主要な駆動因子であるとみられる(Rush, A. M. 5、A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc Natl Acad Sci USA, 2006. 103(21): p. 8245 - 50)。いくつかの動物疼痛モデルにおいて、Na<sub>v</sub>1.8のmRNA発現レベルは、DRGにおいて増加すると示された(Sun, W. 5、Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibres contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain. 135(Pt 2): p. 359 - 75; Strickland, I. T. 5、Changes in the expression of NaV1.7, NaV1.8 and NaV1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur J Pain, 2008. 12(5): p. 564 - 72; Qiu, F. 5、Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Na<sub>v</sub>1.8 and Na<sub>v</sub>1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett. 512(2): p. 61 - 6)。

【0007】

公知のNa<sub>v</sub>阻害剤の主要な欠点は、それらの治療域(therapeutic window)が不十分であることであり、これは、おそらく、それらのアイソフォーム選択性の欠如の結果であろう。Na<sub>v</sub>1.8は、主に、疼痛を感知するニューロンに限定されるので、選択的Na<sub>v</sub>1.8遮断剤は、非選択的Na<sub>v</sub>遮断剤に共通する有害事象を誘導するとは考えにくい。したがって、さらなるNa<sub>v</sub>チャネルアンタゴニスト、好ましくは、よりNa<sub>v</sub>1.8選択的であり、より強力であり、より副作用が少ない、Na<sub>v</sub>チャネルアンタゴニストを開発する必要がある。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Dieleman, J. P. 5、Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137(3): p. 681 - 8

【非特許文献2】Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol Interv, 2007. 7(4): p. 192-5

【非特許文献3】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin Investig Drugs 17(12), p. 1849-64 (2008)

【非特許文献4】Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr Opin Pharmacol 8(1), p. 50-56 (2008)

【非特許文献5】Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)

【非特許文献6】Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol Disord Drug Targets 7(2), p. 144-58 (2008)

【非特許文献7】Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur J Pain 6 Suppl A, p. 3-9 (2002)

【非特許文献8】Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na<sup>+</sup> currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J Membr Biol 222(2), p. 79-90 (2008)

【発明の概要】

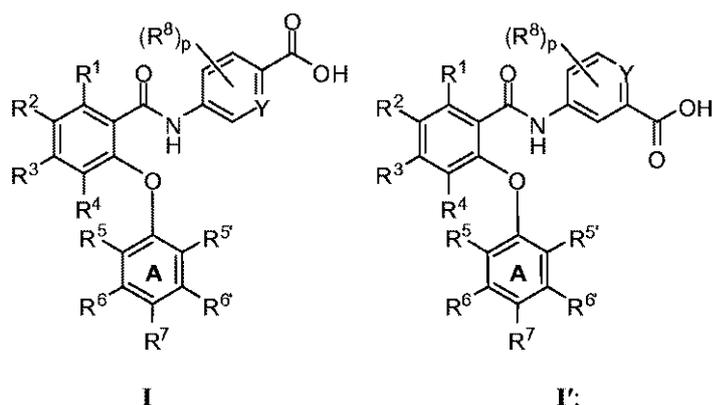
【課題を解決するための手段】

【0009】

発明の要旨

本発明の化合物、ならびにその薬学的に許容され得る塩および組成物が、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用であることがここに見出された。これらの化合物は、一般式 I もしくは式 I' :

【化1】



またはその薬学的に許容され得る塩を有する。

これらの化合物および薬学的に許容され得る組成物は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性

疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を含むがこれらに限定されない種々の疾患、障害または状態を処置するためまたはその重症度を低下させるために有用である。

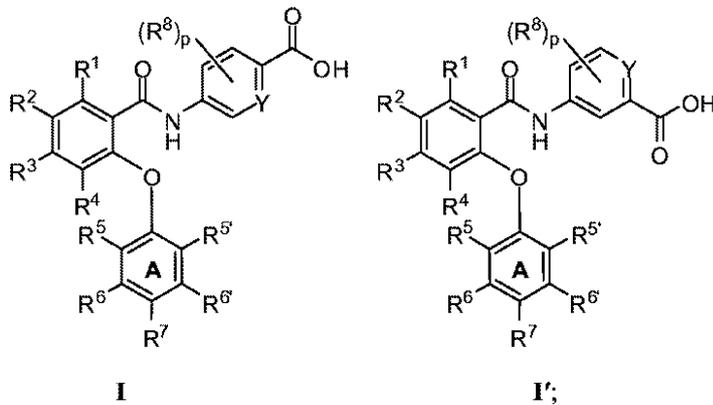
【発明を実施するための形態】

【0010】

発明の詳細な説明

1つの態様において、本発明は、式Iもしくは式I'の化合物：

【化2】



10

20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり、

R<sup>1</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

30

R<sup>3</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

40

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単

50

位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数であるが；

ただし、以下の化合物：

3 - メチル - 4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸 ；

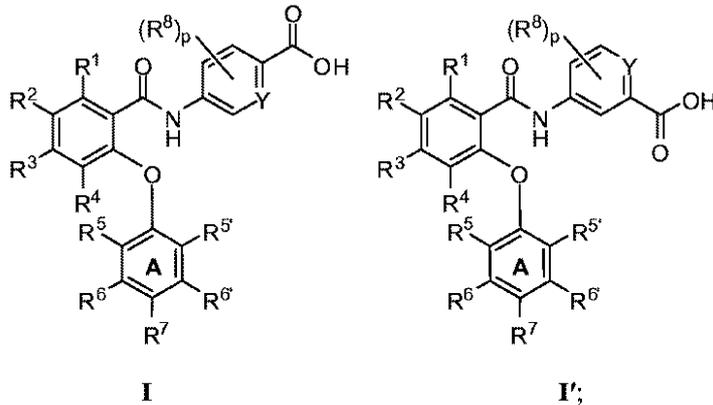
4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸 ；および

5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸  
は、除かれる。

【 0 0 1 1 】

別の態様において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物：

【 化 3 】



10

20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり、

R<sup>1</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

30

R<sup>3</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

40

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

50

R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である。

【0012】

本発明の目的のために、化学元素は、元素周期表，CASバージョン，Handbook of Chemistry and Physics，75<sup>th</sup> Edに従って特定される。さらに、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999および“March’s Advanced Organic Chemistry,” 5<sup>th</sup> Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 (これらの全内容が、参照により本明細書に援用される)に記載されている。

10

【0013】

本明細書中に記載されるとき、本発明の化合物は、上で広く例証されたような、または本発明の特定のクラス、サブクラスおよび種によって例証される通りの1つもしくはそれより多くの置換基で、必要に応じて置換され得る。本明細書中に記載されるとき、式Iもしくは式I'における可変部分R<sup>1</sup> ~ R<sup>8</sup>は、具体的な基(例えば、アルキルおよびシクロアルキル)を包含する。当業者が認識するように、本発明が想定する置換基の組み合わせは、安定した化合物または化学的にありうる化合物を形成する組み合わせである。本明細書中で使用されるとき、用語「安定した」とは、本明細書中に開示される1つもしくはそれより多くの目的のために、その生成、検出、ならびに好ましくは、回収、精製および使用を可能にする条件に供されても、実質的に変化しない化合物のことを指す。いくつかの実施形態において、安定した化合物または化学的にありうる化合物は、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下における40℃もしくはそれより低い温度で少なくとも1週間にわたって維持されたとき、実質的に変化しない化合物である。

20

【0014】

句「必要に応じて置換される」は、句「置換または非置換」と交換可能に使用され得る。通常、用語「置換される」は、用語「必要に応じて」が前に付くかまたは付かないかに関係なく、指定の置換基のラジカルによる、所与の構造の中の水素ラジカルの置き換えのことを指す。具体的な置換基は、上記の定義ならびに下記の化合物およびその例の説明に記載される。別段示されない限り、必要に応じて置換される基は、その基の置換可能な各位置に置換基を有することができ、任意の所与の構造の中の2つもしくはそれより多くの位置が、指定の基から選択される2つもしくはそれより多くの置換基で置換され得るとき、その置換基は、各々の位置において同じであってもよいし、異なってもよい。ヘテロシクロアルキルなどの環置換基は、シクロアルキルなどの別の環に結合されて、スピロ二環式環系を形成することができ、例えば、両方の環が、1つの共通の原子を共有する。当業者が認識するように、本発明が想定する置換基の組み合わせは、安定した化合物または化学的にありうる化合物を形成する組み合わせである。

30

【0015】

本明細書中で使用されるとき、句「最大」とは、0またはその句に続く数もしくはそれより少ない数の任意の整数のことを指す。例えば、「最大4」は、0、1、2、3および4のうちのいずれか1つを意味する。

40

【0016】

本明細書中で使用されるとき、用語「脂肪族」、「脂肪族基」または「アルキル」は、完全に飽和であるかまたは1つもしくはそれより多くの不飽和単位を含む、直鎖(すなわち、非分枝状)または分枝状の置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。別段特定されない限り、脂肪族基は、1~20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含む。なおも他の実施形態において、脂肪族基は、1~

50

6 個の脂肪族炭素原子を含み、さらに他の実施形態において、脂肪族基は、1 ~ 4 個の脂肪族炭素原子を含む。好適な脂肪族基としては、線形または分枝状の置換または非置換のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

用語「脂環式」または「シクロアルキル」は、完全に飽和であるか、または1つもしくはそれより多くの不飽和単位を含むが、芳香族ではなく、その分子の残りの部分に対する単一の接着点を有する、単環式炭化水素環または多環式炭化水素環系のことを意味する。本明細書中で使用されるとき、用語「多環式環系」は、少なくとも2つの環を形成する二環式および三環式の4 ~ 12員の構造を含み、ここで、その2つの環は、少なくとも1つの原子を共通して（例えば、2つの原子を共通して）有し、融合された環系、架橋された環系またはスピロ環の環系を含む。

10

【0018】

本明細書中で使用されるとき、用語「ハロゲン」または「ハロ」は、F、Cl、BrまたはIのことを意味する。

【0019】

別段特定されない限り、本明細書中で使用されるとき、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、「ヘテロシクロアルキル」または「複素環式」は、非芳香族の、単環式、二環式または三環式の環系のことを意味し、ここで、1つもしくはそれより多くの環メンバーの中の1つもしくはそれより多くの環原子は、独立して選択されるヘテロ原子である。複素環式環は、飽和であり得るか、または1つもしくはそれより多くの不飽和結合を含み得る。いくつかの実施形態において、「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、「ヘテロシクロアルキル」または「複素環式」基は、3 ~ 14個の環メンバーを有し、ここで、1つもしくはそれより多くの環メンバーは、酸素、硫黄、窒素またはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、その環系における各環は、3 ~ 7個の環メンバーを含む。

20

【0020】

用語「ヘテロ原子」は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンもしくはケイ素の任意の酸化型；任意の塩基性窒素の四級化された形態または；複素環式環の置換可能な窒素、例えば、N(3, 4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)またはNR<sup>+</sup>(N置換ピロリジニルにおけるような)を含む)のことを意味する。

30

【0021】

本明細書中で使用されるとき、用語「不飽和」は、ある部分が、1つもしくはそれより多くの不飽和単位を有するが、芳香族ではないことを意味する。

【0022】

本明細書中で使用されるとき、用語「アルコキシ」または「チオアルキル」とは、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子を通じて主要な炭素鎖に付着される、先に定義されたようなアルキル基のことを指す。

【0023】

単独で使用されるか、または「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリーロキシアルキル」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「アリール」は、合計5 ~ 14個の環炭素原子を有する単環式、二環式および三環式の環系のことを指し、ここで、その系における少なくとも1つの環は、芳香族であり、その系における各環は、3 ~ 7個の環炭素原子を含む。用語「アリール」は、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。

40

【0024】

単独で使用されるか、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるようなより大きな部分の一部として使用される、用語「ヘテロアリール」は、合計5 ~ 14個の環メンバーを有する単環式、二環式および三環式の環系のことを指し、ここで、その系における少なくとも1つの環は、芳香族であり、その系における少なく

50

とも1つの環は、1つもしくはそれより多くのヘテロ原子を含み、その系における各環は、3～7個の環メンバーを含む。用語「ヘテロアリアル」は、用語「ヘテロアリアル環」または用語「複素環式芳香族」と交換可能に使用され得る。

【0025】

別段述べられない限り、本明細書中に描写される構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または配座異性体））の形態；例えば、各不斉中心に対するRおよびS配置、（Z）および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）および（E）配座異性体も含むと意味される。ゆえに、本化合物の単一の立体化学異性体、ならびに鏡像異性体、ジアステレオ異性体および幾何異性体（または配座異性体）の混合物が、本発明の範囲内である。別段述べられない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体が、本発明の範囲内である。したがって、本発明の範囲内に含まれるのは、式Iの化合物の互変異性体である。それらの構造は、適切な場合には、式Iおよび式I'の化合物または塩の双性イオンの（zwitterionic）形態も含む。

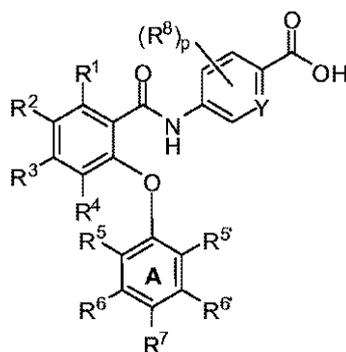
【0026】

さらに、別段述べられない限り、本明細書中に描写される構造は、1つもしくはそれより多くの同位体的に濃縮された原子または同位体的に標識された原子の存在だけが異なる化合物も含むと意味される。同位体的に標識された化合物は、天然に通常見られる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられた1つもしくはそれより多くの原子を有し得る。式Iおよび式I'の化合物に存在する同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体（例えば、<sup>2</sup>H、<sup>3</sup>H、<sup>13</sup>C、<sup>14</sup>C、<sup>15</sup>N、<sup>18</sup>O、<sup>17</sup>O、<sup>35</sup>Sおよび<sup>18</sup>Fであるがこれらに限定されない）が挙げられる。式Iもしくは式I'のある特定の同位体的に標識された化合物は、治療剤（therapeutic agents）として有用であることに加えて、薬物および/もしくは基質の組織分布アッセイにおいても、分析ツールとしても、または他の生物学的アッセイにおけるプローブとしても、有用である。本発明の1つの態様において、三重水素化された同位体（例えば、<sup>3</sup>H）および炭素-14同位体（例えば、<sup>14</sup>C）は、その検出の容易性に鑑みて、有用である。本発明の別の態様において、重水素（例えば、<sup>2</sup>H）などのより重い同位体による1つもしくはそれより多くの水素原子の置き換えは、ある特定の治療的な利点をもたらし得る。

【0027】

式および図面において、

【化4】



におけるような、環を横断し、R基に結合された線は、結合価が許容するとき、R基、すなわちR<sup>8</sup>基が、その環の任意の炭素に結合され得ることを意味する。

【0028】

例えば、X、R<sup>x</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>またはR<sup>8</sup>のような、用語の定義内において、CH<sub>2</sub>単位すなわち交換可能にメチレン単位が、-O-で置き換えられてもよいとき、その単位には、末端のメチル基におけるCH<sub>2</sub>を含む任意のCH<sub>2</sub>単位が含まれると意味される。例えば、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OHは、末端のメチル基のCH<sub>2</sub>単位が、-O-によって置き換えられているので、隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位が-O-によって置

き換えられてもよい  $C_1 - C_6$  アルキルの定義の範囲内である。

【0029】

1つの実施形態において、本発明は、式 I または式 I' の化合物および付随する定義を特徴とし、Y は、C である。別の実施形態において、Y は、N である。

【0030】

別の実施形態において、本発明は、式 I または式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^1$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^1$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^1$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^1$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^1$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、本発明は、式 I または式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^2$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^2$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^2$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^2$  は、F である。別の実施形態において、 $R^2$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^2$  は、F、Cl、CN、 $CF_3$  または  $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^2$  は、H、ハロゲンまたは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^2$  は、F、Cl、 $CF_3$  または  $OCF_3$  である。

【0031】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^3$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^3$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^3$  は、F である。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、t-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、t-ブチル、Cl、 $CF_3$  または  $CF_2CF_3$  である。

【0032】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^4$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^4$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^4$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^4$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^4$  は、 $CF_3$  である。

【0033】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^5$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F である。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^5$  は、-X- $R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、-X- $R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、-X- $R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、-X- $R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、O

10

20

30

40

50

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  または  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{OCH}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{CH}_2\text{OH}$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{OCF}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^5$  は、 $\text{OCHF}_2$  である。

【0034】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $\text{R}^{5'}$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、Cl である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、F である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、CN である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在しない。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{CH}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルの 1 つの  $\text{CH}_2$  単位は、 $-\text{O}-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{OCH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  または  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{OCH}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{CH}_2\text{OH}$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{OCF}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{5'}$  は、 $\text{OCHF}_2$  である。

【0035】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $\text{R}^6$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、Cl である。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、F である。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、CN である。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在しない。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $\text{CH}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルの 1 つの  $\text{CH}_2$  単位は、 $-\text{O}-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $\text{R}^6$  は、 $\text{OCH}_3$  である。

【0036】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $\text{R}^{6'}$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、Cl である。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、F である。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、CN である。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在しない。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $\text{CH}_3$  である。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $-\text{X}-\text{R}^{\text{X}}$  であり、ここで、 $\text{R}^{\text{X}}$  は、存在せず、X は、 $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルであり、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $\text{C}_1 - \text{C}_6$  アルキルの 1 つの  $\text{CH}_2$  単位は、 $-\text{O}-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $\text{R}^{6'}$  は、 $\text{OCH}_3$  である。

【0037】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $\text{R}^7$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $\text{R}^7$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $\text{R}^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $\text{R}^7$  は、F である。

別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CN$ である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$ である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

10

## 【0038】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

20

## 【0039】

別の実施形態において、本発明は、式 I もしくは式 I' の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

30

## 【0040】

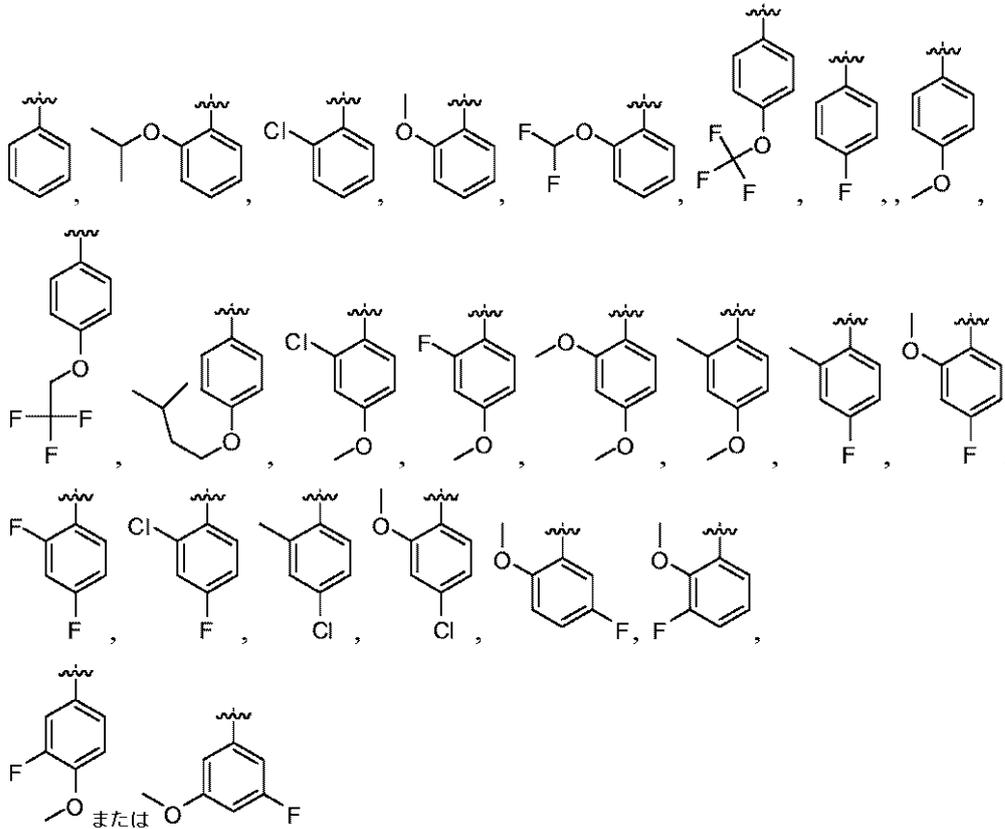
別の実施形態において、本発明は、式 I または式 I' の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

40

## 【0041】

別の実施形態において、本発明は、式 I または式 I' の化合物および付随する定義 (環 A は、

【化5】



10

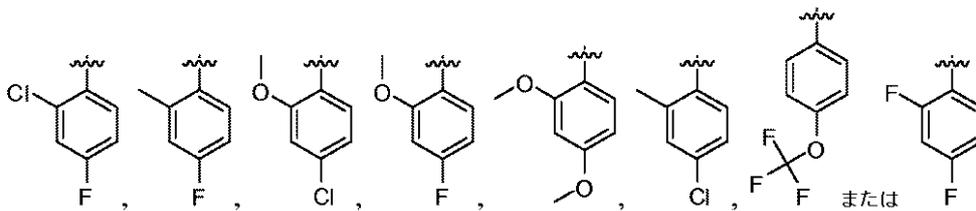
20

から選択される)を特徴とする。

【0042】

別の実施形態において、本発明は、式Iまたは式I'の化合物および付随する定義(環Aは、

【化6】



30

から選択される)を特徴とする。

【0043】

別の実施形態において、本発明は、式Iまたは式I'の化合物および付随する定義(R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々独立して、ハロゲンまたは-X-R<sup>x</sup>であり、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>6'</sup>は各々、水素である)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々独立して、F、Cl、CH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である。

40

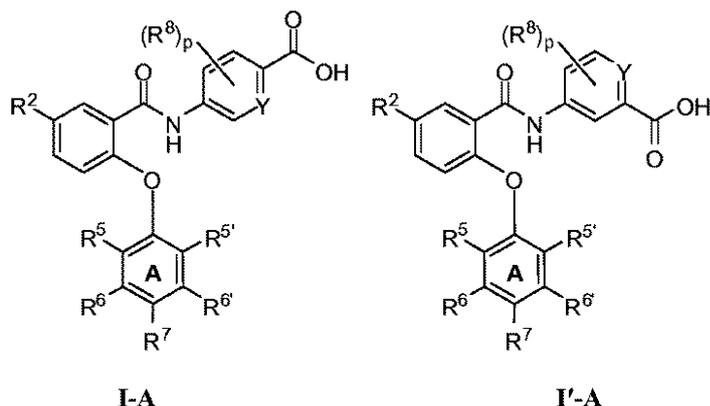
【0044】

別の実施形態において、本発明は、式Iまたは式I'の化合物および付随する定義(Yは、Nである)を特徴とする。別の実施形態において、Yは、Cである。

【0045】

別の態様において、本発明は、式I-Aもしくは式I'-Aの化合物:

## 【化7】



I-A

I'-A

10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり、

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

20

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され

30

；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0046】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0047】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

40

## 【0048】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する

50

定義 ( $R^5$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^5$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^5$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^5$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

10

## 【0049】

別の実施形態において、本発明は、式 I - A または式 I' - A の化合物および付随する定義 ( $R^{5'}$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $OCHF_2$  である。

20

30

## 【0050】

別の実施形態において、本発明は、式 I - A または式 I' - A の化合物および付随する定義 ( $R^6$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^6$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

40

## 【0051】

別の実施形態において、本発明は、式 I - A または式 I' - A の化合物および付随する定義 ( $R^{6'}$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  であり、こ

50

で、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $OCH_3$ である。

【0052】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する定義( $R^7$ は、Hである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^7$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^7$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^7$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCH_2CH_2OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ または $CH_2CH_2OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CF_3$ または $OCHF_2$ である。

【0053】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、 $X$ は、結合であり、 $R^X$ は、 $C_3 - C_8$ 脂環式であり、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $X$ は、結合であり、 $R^X$ は、シクロプロピルである。

【0054】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する定義( $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、 $X$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられ、 $R^X$ は、 $C_3 - C_8$ 脂環式であり、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される最大0～3個の置換基で置換される)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $X$ は、 $OCH_2$ であり、 $R^X$ は、シクロプロピルである。

【0055】

別の実施形態において、本発明は、式I-Aまたは式I'-Aの化合物および付随する定義( $p$ は、0である)を特徴とする。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、Clである。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、OHである。

【0056】

10

20

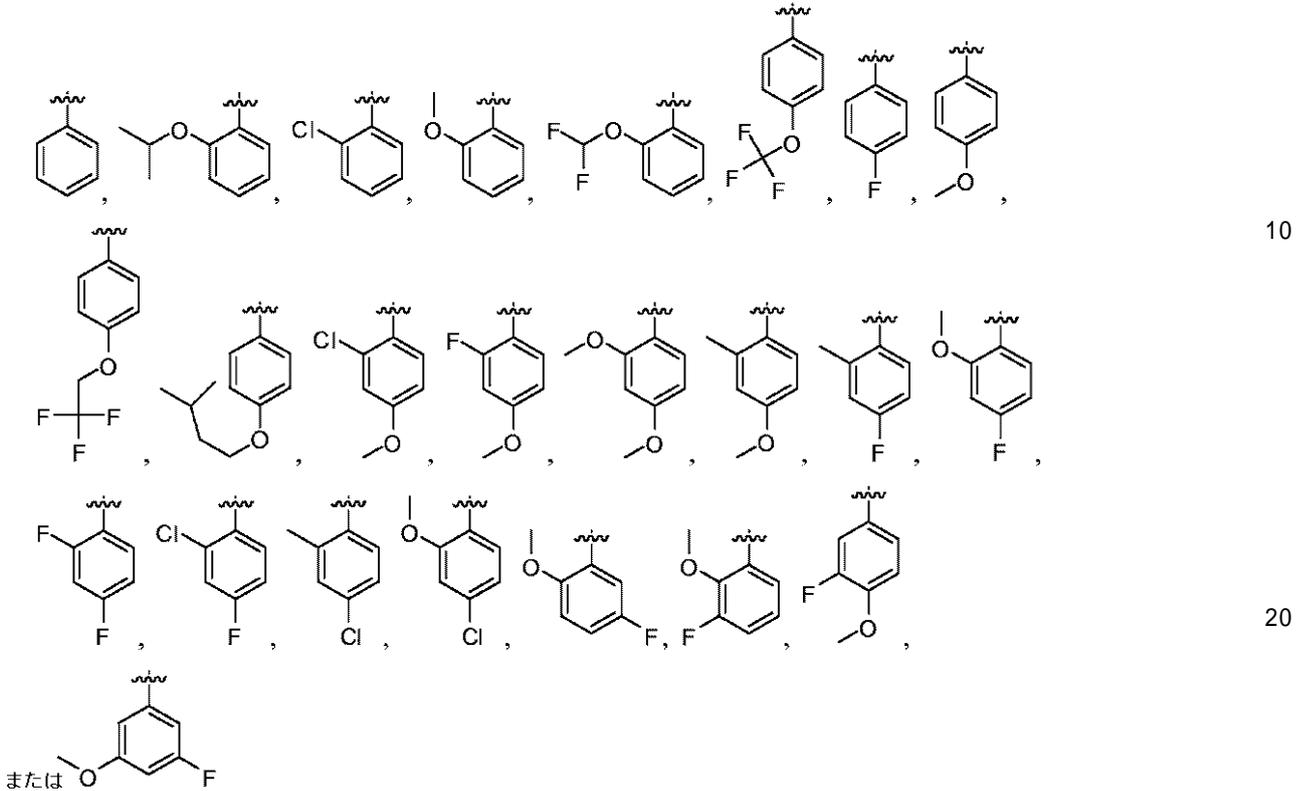
30

40

50

別の実施形態において、本発明は、式 I - A または式 I' - A の化合物および付随する定義（環 A は、

【化 8】

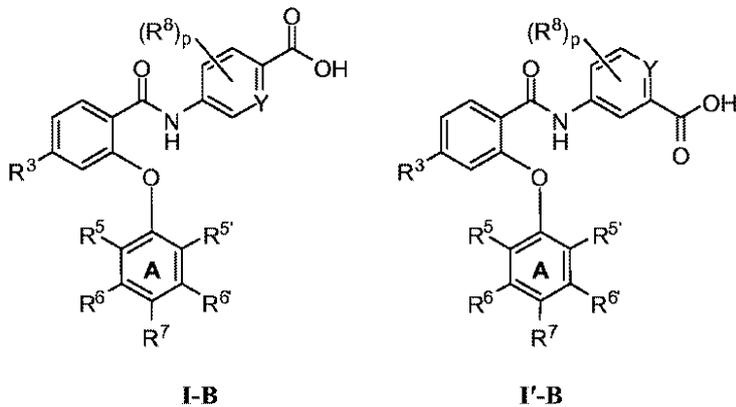


から選択される) を特徴とする。

【0057】

別の態様において、本発明は、式 I - B もしくは式 I' - B の化合物：

【化 9】



またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Y は、C または N であり；

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、CN または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、CN または -X-R<sup>X</sup> であり；

R<sup>5'</sup> は、H、ハロゲン、CN または -X-R<sup>X</sup> であり；

R<sup>6</sup> は、H、ハロゲン、CN または -X-R<sup>X</sup> であり；

$R^6$  は、H、ハロゲン、CNまたは  $-X-R^X$  であり；

$R^7$  は、H、ハロゲン、CNまたは  $-X-R^X$  であり；

Xは、結合または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大2つの  $CH_2$  単位は、  
- O - で置き換えられてもよく；

$R^X$  は、存在しないか、Hまたは  $C_3 - C_8$  脂環式であり、ここで、該  $C_3 - C_8$  脂環式の隣接しない最大2つの  $CH_2$  単位は、  
- O - で置き換えられてもよく、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3個の置換基で置換され；

$R^8$  は、ハロゲンまたは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、  
0 ~ 6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大2つの  $CH_2$  単位は、  
- O - で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

【0058】

1つの実施形態において、本発明は、式I - Bまたは式I' - Bの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

【0059】

別の実施形態において、本発明は、式I - Bまたは式I' - Bの化合物および付随する定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^3$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN  
である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、t  
- ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、t - ブチル、Cl、 $CF_3$  または  $CF_2CF_3$  である。

【0060】

別の実施形態において、本発明は、式I - Bまたは式I' - Bの化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^5$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^5$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN  
である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6個のハロゲン  
で置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの  
1つの  $CH_2$  単位は、  
- O - で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、  
 $OCHF_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCH_3$  である。

【0061】

別の実施形態において、本発明は、式I - Bまたは式I' - Bの化合物および付随する定義 ( $R^{5'}$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、ハロゲン  
である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  であり、こ  
こで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^{5'}$  は、 $-X-R^X$  であり、こ  
こで、 $R^X$  は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0

10

20

30

40

50

～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

#### 【0062】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義を特徴とし、 $R^6$  は、 $H$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

#### 【0063】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義 ( $R^6$  は、 $H$  である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

#### 【0064】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $H$  である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $C$

H<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> または OCHF<sub>2</sub> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、F、Cl、CH<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> である。

【0065】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物を特徴とし、ここで、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、X は、結合であり、R<sup>X</sup> は、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式であり、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、X は、結合であり、R<sup>X</sup> は、シクロプロピルである。

10

【0066】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義 (R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、X は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられ、R<sup>X</sup> は、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式であり、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択される最大 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、X は、OCH<sub>2</sub> であり、R<sup>X</sup> は、シクロプロピルである。

【0067】

20

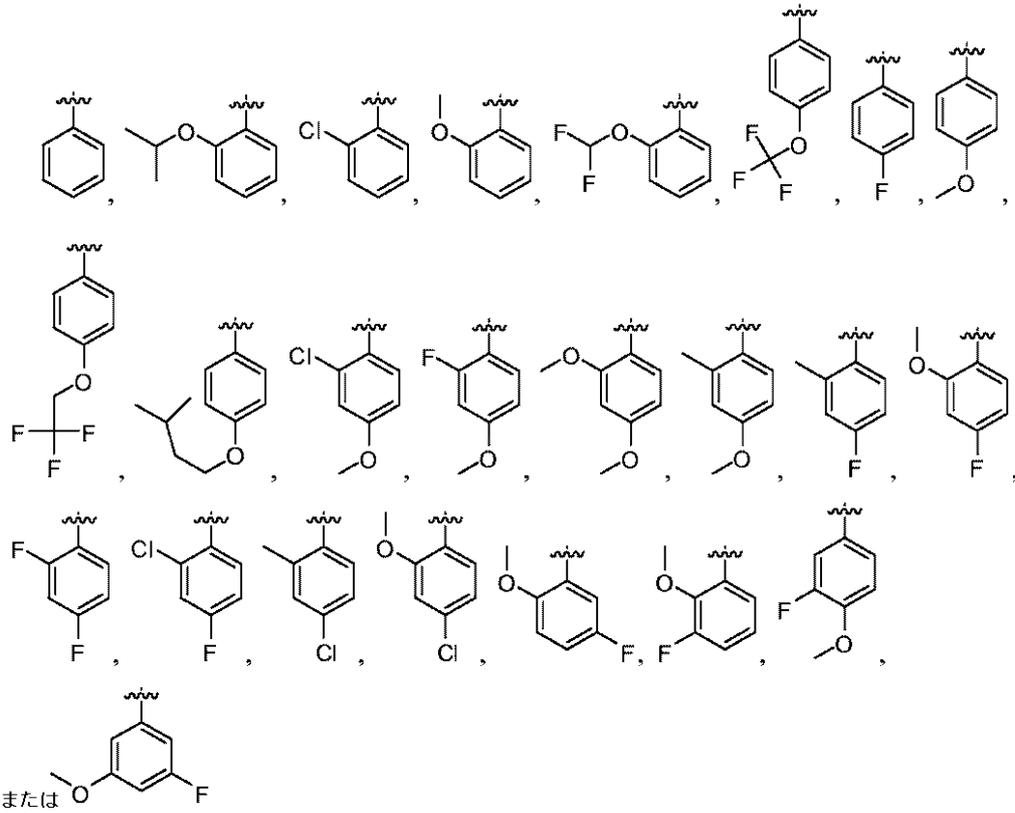
別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義 (p は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、R<sup>8</sup> は、ハロゲンである。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、R<sup>8</sup> は、Cl である。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、R<sup>8</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、R<sup>8</sup> は、CH<sub>3</sub> である。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、R<sup>8</sup> は、OH である。

【0068】

別の実施形態において、本発明は、式 I - B または式 I' - B の化合物および付随する定義 (環 A は、

30

【化10】

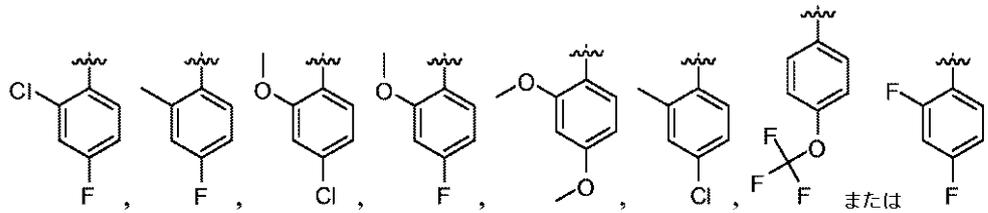


から選択される)を特徴とする。

【0069】

別の実施形態において、環Aは、

【化11】



から選択される。

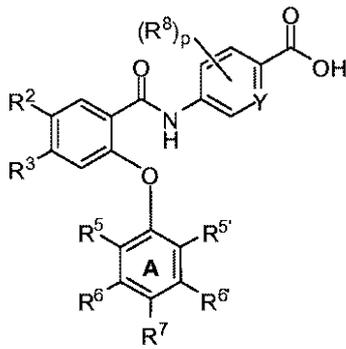
【0070】

別の実施形態において、R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>は、各々独立して、F、Cl、CH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である。

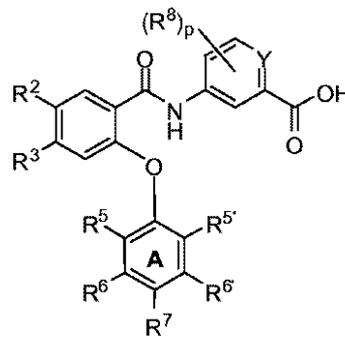
【0071】

別の態様において、本発明は、式I-Cもしくは式I'-Cの化合物：

## 【化12】



I-C



I'-C

10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

20

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、

30

-O-で置き換えられてもよく；  
R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0072】

40

1つの実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0073】

別の実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのC

50

H<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、H、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

【0074】

別の実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する定義(R<sup>3</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CN 10  
 である。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、t-ブチルである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、t-ブチル、Cl、CF<sub>3</sub>またはCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

【0075】

別の実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する定義(R<sup>5</sup>は、Hである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、CN 20  
 である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、-X-R<sup>X</sup>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在しない。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、OCH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、CH<sub>2</sub>OH 30  
 である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、OCHF<sub>2</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、F、Cl、CH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である。

【0076】

別の実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する定義(R<sup>5'</sup>は、Hである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、F 40  
 である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、-X-R<sup>X</sup>である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在しない。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはOCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 40  
 である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、OCH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、CH<sub>2</sub>OHである。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>5'</sup>は、OCHF<sub>2</sub>である。

【0077】

別の実施形態において、本発明は、式I-Cまたは式I'-Cの化合物および付随する 50

定義を特徴とし、 $R^6$  は、Hである。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^6$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

10

## 【0078】

別の実施形態において、本発明は、式 I - C または式 I' - C の化合物および付随する定義 ( $R^{6'}$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^{6'}$  は、 $OCH_3$  である。

20

## 【0079】

別の実施形態において、本発明は、式 I - C または式 I' - C の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、Hである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^7$  は、Clである。別の実施形態において、 $R^7$  は、Fである。別の実施形態において、 $R^7$  は、CNである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCH_3$  である。

30

40

## 【0080】

別の実施形態において、本発明は、式 I - C または式 I' - C の化合物 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結

50

合であり、R<sup>x</sup>は、シクロプロピルである。

【0081】

別の実施形態において、本発明は、式I - Cまたは式I' - Cの化合物および付随する定義（R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>x</sup>であり、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられ、R<sup>x</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される最大0~3個の置換基で置換される）を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>x</sup>であり、ここで、Xは、OCH<sub>2</sub>であり、R<sup>x</sup>は、シクロプロピルである。

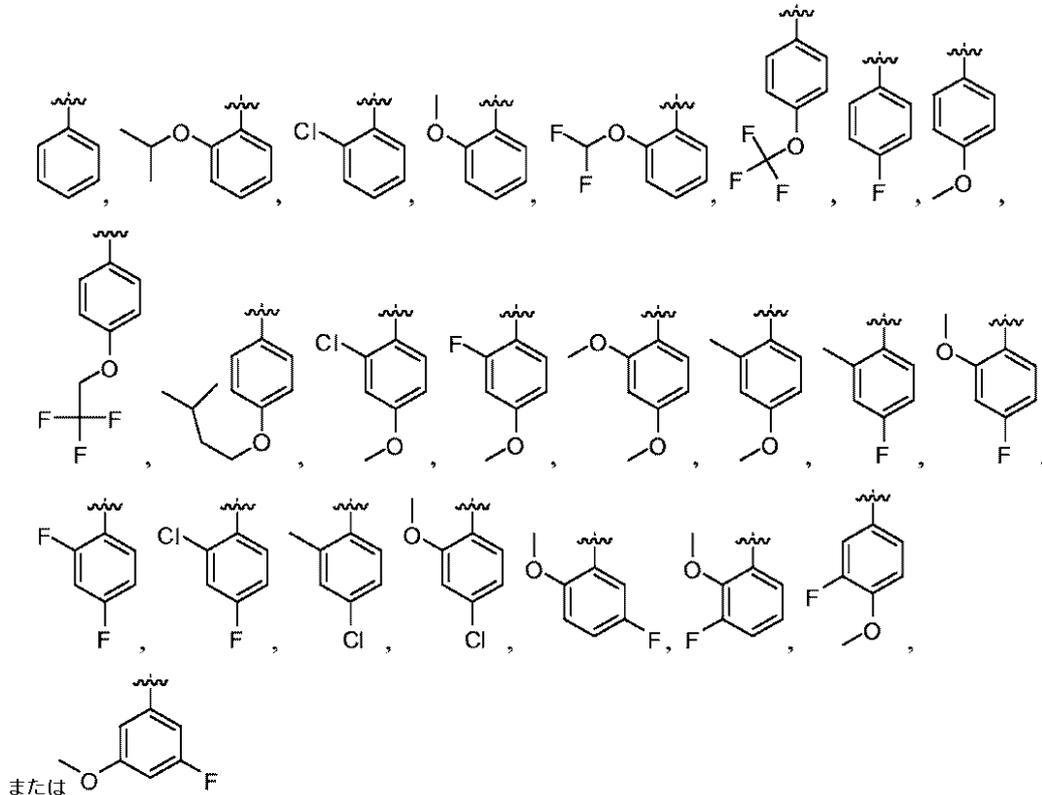
【0082】

別の実施形態において、本発明は、式I - Cまたは式I' - Cの化合物および付随する定義（pは、0である）を特徴とする。別の実施形態において、pは、1~4の整数であり、R<sup>8</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、pは、1~4の整数であり、R<sup>8</sup>は、Clである。別の実施形態において、pは、1~4の整数であり、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、pは、1~4の整数であり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、pは、1~4の整数であり、R<sup>8</sup>は、OHである。

【0083】

別の実施形態において、本発明は、式I - Cまたは式I' - Cの化合物および付随する定義（環Aは、

【化13】



から選択される)を特徴とする。

【0084】

別の実施形態において、環Aは、

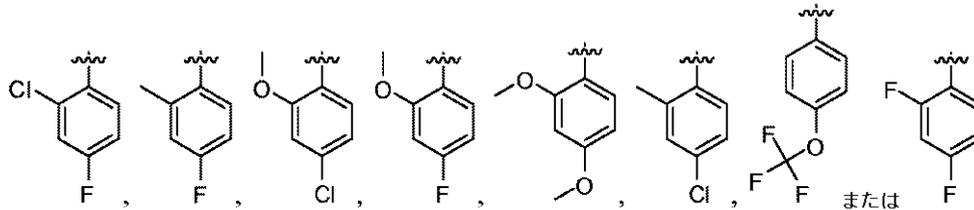
10

20

30

40

## 【化14】



から選択される。

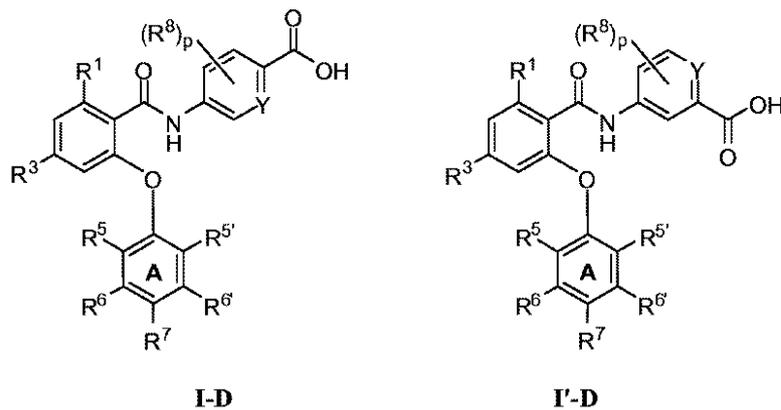
## 【0085】

別の実施形態において、 $R^5$  および  $R^7$  は、各々独立して、F、Cl、 $CH_3$  または  $OCCH_3$  である。

## 【0086】

別の態様において、本発明は、式 I - D もしくは式 I' - D の化合物：

## 【化15】



I-D

I'-D

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Y は、C または N であり；

$R^1$  は、ハロゲン、CN または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられてもよく；

$R^3$  は、ハロゲン、CN または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられてもよく；

$R^5$  は、H、ハロゲン、CN または  $-X - R^X$  であり；

$R^{5'}$  は、H、ハロゲン、CN または  $-X - R^X$  であり；

$R^6$  は、H、ハロゲン、CN または  $-X - R^X$  であり；

$R^{6'}$  は、H、ハロゲン、CN または  $-X - R^X$  であり；

$R^7$  は、H、ハロゲン、CN または  $-X - R^X$  であり；

X は、結合または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられてもよく；

$R^X$  は、存在しないか、H または  $C_3 - C_8$  脂環式であり、ここで、該  $C_3 - C_8$  脂環式の隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、-O- で置き換えられてもよく、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され；

$R^8$  は、ハロゲンまたは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単

10

20

30

40

50

位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

【0087】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Dまたは式I'-Dの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

【0088】

別の実施形態において、本発明は、式I-Dまたは式I'-Dの化合物および付随する定義（ $R^1$ は、ハロゲンである）を特徴とする。別の実施形態において、 $R^1$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^1$ は、 $CF_3$ である。

10

【0089】

別の実施形態において、本発明は、式I-Dまたは式I'-Dの化合物および付随する定義（ $R^3$ は、ハロゲンである）を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^3$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^3$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $t$ -ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_2CF_3$ である。

【0090】

20

別の実施形態において、本発明は、式I-Dまたは式I'-Dの化合物および付随する定義（ $R^5$ は、Hである）を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^5$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^5$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^5$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ または $OCH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_2OH$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCF_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCHF_2$ である。

30

【0091】

別の実施形態において、本発明は、式I-Dまたは式I'-Dの化合物および付随する定義（ $R^{5'}$ は、Hである）を特徴とする。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $-X - R^X$ である。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ または $OCH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $CH_2OH$ である。別の実施形態において、 $R^{5'}$ は、 $OCF_3$ である。

40

50

別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

【0092】

別の実施形態において、本発明は、式 I - D または式 I' - D の化合物および付随する定義を特徴とし、 $R^6$  は、H である。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^6$  は、F である。別の実施形態において、 $R^6$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

10

【0093】

別の実施形態において、本発明は、式 I - D または式 I' - D の化合物および付随する定義 ( $R^6$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^6$  は、F である。別の実施形態において、 $R^6$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

20

【0094】

別の実施形態において、本発明は、式 I - D または式 I' - D の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、H である) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F である。別の実施形態において、 $R^7$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

30

40

【0095】

別の実施形態において、本発明は、式 I - D または式 I' - D の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり

50

、該C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択される0 ~ 3個の置換基で置換される。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、- X - R<sup>X</sup>であり、ここで、Xは、結合であり、R<sup>X</sup>は、シクロプロピルである。

【0096】

別の実施形態において、本発明は、式I - Dまたは式I' - Dの化合物および付随する定義（R<sup>7</sup>は、- X - R<sup>X</sup>であり、Xは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルは、0 ~ 6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、- O - で置き換えられ、R<sup>X</sup>は、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>脂環式であり、該C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>アルキルから選択される最大0 ~ 3個の置換基で置換される）を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、- X - R<sup>X</sup>であり、ここで、Xは、OCH<sub>2</sub>であり、R<sup>X</sup>は、シクロプロピルである。

10

【0097】

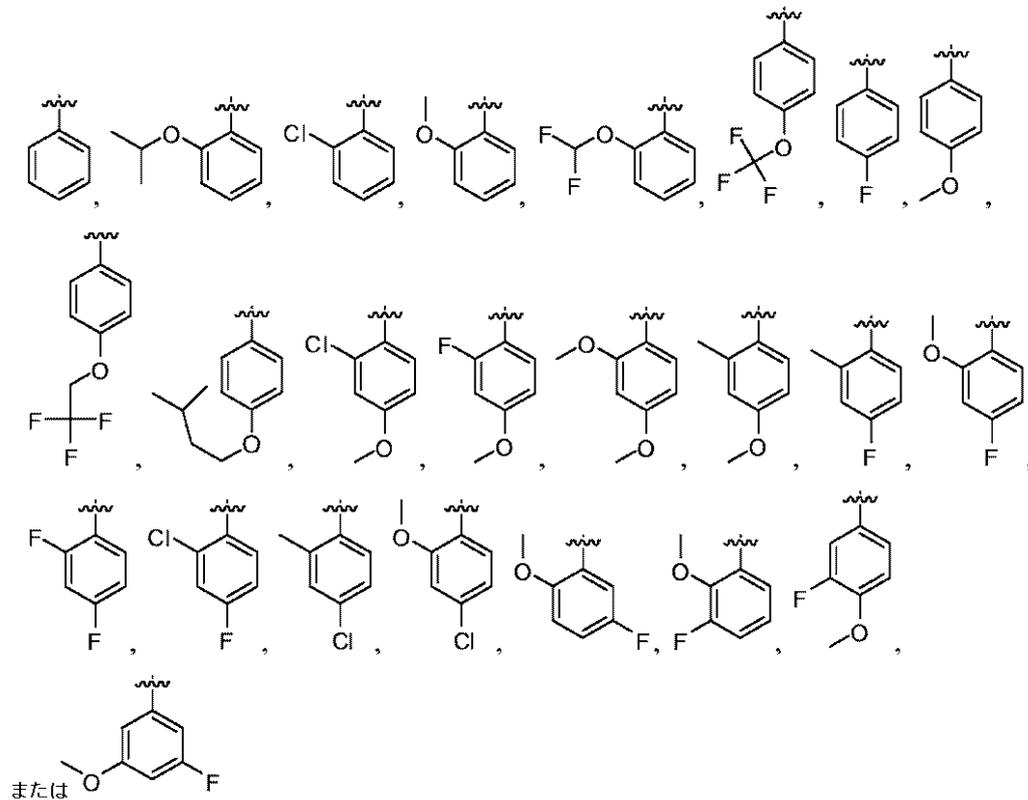
別の実施形態において、本発明は、式I - Dまたは式I' - Dの化合物および付随する定義（pは、0である）を特徴とする。別の実施形態において、pは、1 ~ 4の整数であり、R<sup>8</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、pは、1 ~ 4の整数であり、R<sup>8</sup>は、Clである。別の実施形態において、pは、1 ~ 4の整数であり、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルは、0 ~ 6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、- O - で置き換えられる。別の実施形態において、pは、1 ~ 4の整数であり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、pは、1 ~ 4の整数であり、R<sup>8</sup>は、OHである。

20

【0098】

別の実施形態において、本発明は、式I - Dまたは式I' - Dの化合物および付随する定義（環Aは、

【化16】



30

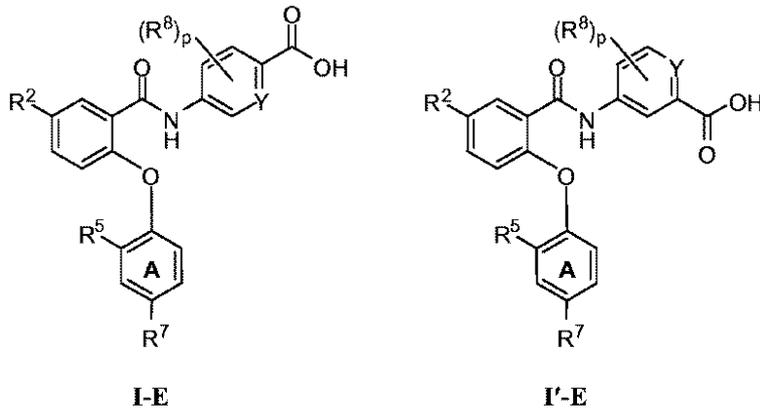
40

から選択される)を特徴とする。

【0099】

別の態様において、本発明は、式I - Eもしくは式I' - Eの化合物：

## 【化17】



10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
 式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

20

R<sup>7</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

30

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0100】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Eまたは式I'-Eの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0101】

別の実施形態において、本発明は、式I-Eまたは式I'-Eの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

40

## 【0102】

別の実施形態において、本発明は、式I-Eまたは式I'-Eの化合物および付随する定義(R<sup>5</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>5</sup>は、-X-R<sup>X</sup>である。別の実施形態において、R

50

$R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該  $C_1-C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

10

## 【0103】

別の実施形態において、本発明は、式 I - E または式 I' - E の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該  $C_1-C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該  $C_1-C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

20

30

## 【0104】

別の実施形態において、本発明は、式 I - E または式 I' - E の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3-C_8$  脂環式であり、該  $C_3-C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択される0~3個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0105】

別の実施形態において、本発明は、式 I - E または式 I' - E の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該  $C_1-C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3-C_8$  脂環式であり、該  $C_3-C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1-C_4$  アルキルから選択される最大0~3個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

40

## 【0106】

別の実施形態において、本発明は、式 I - E または式 I' - E の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0である。別の実施形態において、 $p$  は、1~4の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1~4の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1~4の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1-C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1-C_6$  アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、

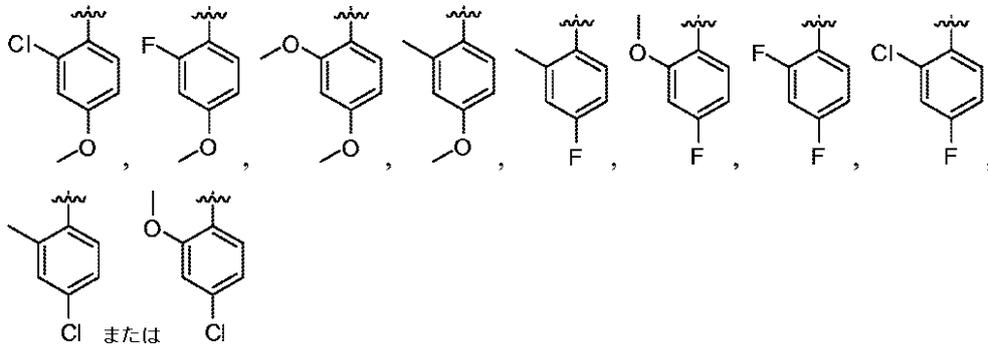
50

該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

【0107】

別の実施形態において、本発明は、式 I - E または式 I' - E の化合物および付随する定義（環 A は、

【化18】



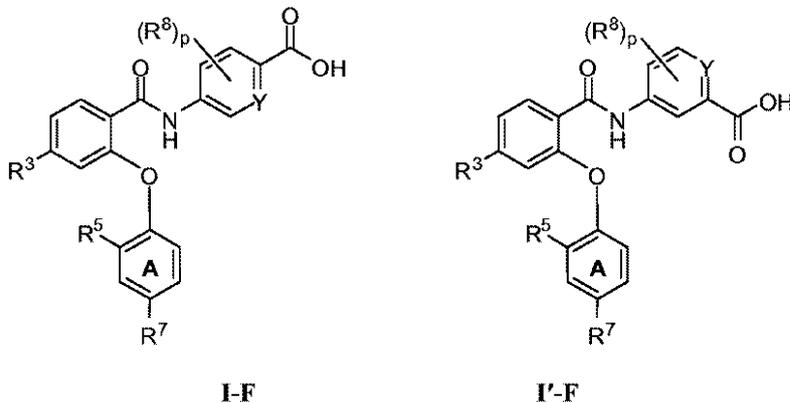
10

から選択される) を特徴とする。

【0108】

別の態様において、本発明は、式 I - F もしくは式 I' - F の化合物：

【化19】



30

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Y は、C または N であり；

$R^3$  は、ハロゲン、CN または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

40

$R^5$  は、ハロゲン、CN または  $-X-R^X$  であり；

$R^7$  は、ハロゲン、CN または  $-X-R^X$  であり；

X は、結合または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

$R^X$  は、存在しないか、H または  $C_3 - C_8$  脂環式であり、ここで、該  $C_3 - C_8$  脂環式の隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され；

$R^8$  は、ハロゲンまたは  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、

50

0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である。

【0109】

1 つの実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義を特徴とし、Y は、C である。別の実施形態において、Y は、N である。

【0110】

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^3$  は、F である。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、t-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

10

【0111】

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F である。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

20

【0112】

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F である。別の実施形態において、 $R^7$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

30

40

【0113】

50

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

【0114】

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

10

【0115】

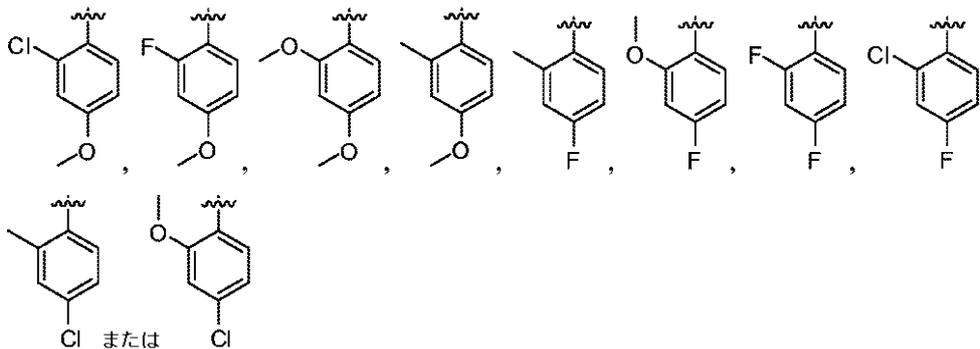
別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

20

【0116】

別の実施形態において、本発明は、式 I - F または式 I' - F の化合物および付随する定義 (環 A は、

【化 20】



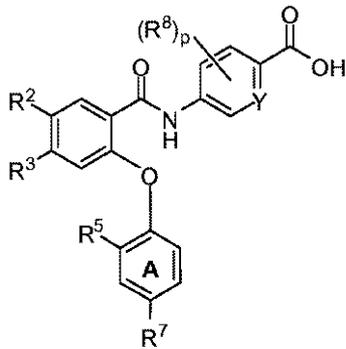
30

から選択される) を特徴とする。

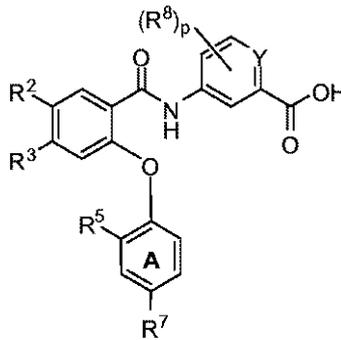
【0117】

別の態様において、本発明は、式 I - G もしくは式 I' - G の化合物：

## 【化 2 1】



I-G



I'-G

10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

20

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され

30

；  
R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0118】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Gまたは式I'-Gの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0119】

別の実施形態において、本発明は、式I-Gまたは式I'-Gの化合物および付随する定義（R<sup>2</sup>は、ハロゲンである）を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

40

## 【0120】

別の実施形態において、本発明は、式I-Gまたは式I'-Gの化合物および付随する

50

定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^3$  は、F である。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、*t*-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

## 【0121】

別の実施形態において、本発明は、式 I - G または式 I' - G の化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F である。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN 10  
 である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の  
 20  
 実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

## 【0122】

別の実施形態において、本発明は、式 I - G または式 I' - G の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F である。別の実施形態において、 $R^7$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形  
 30  
 態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の  
 40  
 実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

## 【0123】

別の実施形態において、本発明は、式 I - G または式 I' - G の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、X は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0124】

別の実施形態において、本発明は、式 I - G または式 I' - G の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アル

10

20

30

40

50

キルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられ、R<sup>x</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される最大0～3個の置換基で置換される)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>x</sup>であり、ここで、Xは、OCH<sub>2</sub>であり、R<sup>x</sup>は、シクロプロピルである。

【0125】

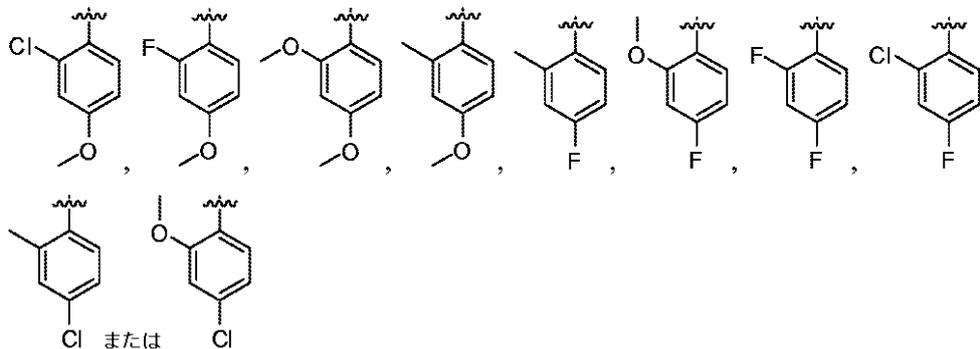
別の実施形態において、本発明は、式I-Gまたは式I'-Gの化合物および付随する定義(pは、0である)を特徴とする。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、Clである。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、OHである。

10

【0126】

別の実施形態において、本発明は、式I-Gまたは式I'-Gの化合物および付随する定義(環Aは、

【化22】



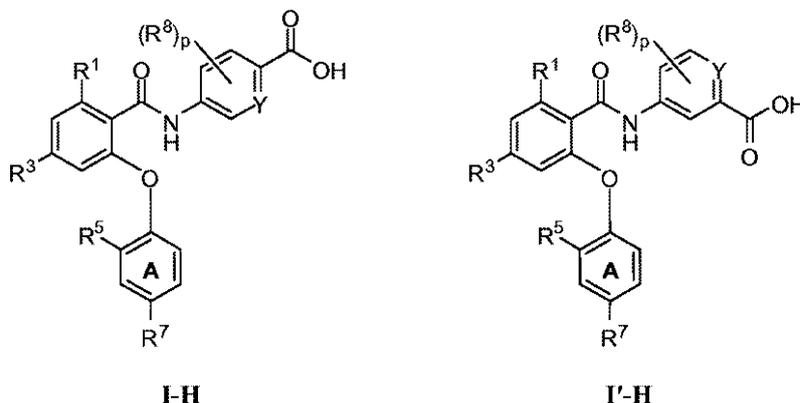
20

から選択される)を特徴とする。

【0127】

別の態様において、本発明は、式I-Hもしくは式I'-Hの化合物：

【化23】



40

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

50

$R^3$  は、ハロゲン、CNまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく；

$R^5$  は、ハロゲン、CNまたは $-X - R^X$ であり；

$R^7$  は、ハロゲン、CNまたは $-X - R^X$ であり；

Xは、結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく；

$R^X$  は、存在しないか、Hまたは $C_3 - C_8$ 脂環式であり、ここで、該 $C_3 - C_8$ 脂環式の隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^8$  は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

#### 【0128】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Hまたは式I'-Hの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

#### 【0129】

別の実施形態において、本発明は、式I-Hまたは式I'-Hの化合物および付随する定義( $R^1$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^1$ は、CNである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^1$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^1$ は、 $CF_3$ である。

#### 【0130】

別の実施形態において、本発明は、式I-Hまたは式I'-Hの化合物および付随する定義( $R^3$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^3$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^3$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $t$ -ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_2CF_3$ である。

#### 【0131】

別の実施形態において、本発明は、式I-Hまたは式I'-Hの化合物および付随する定義( $R^5$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^5$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^5$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ または $OCH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_2OH$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCF_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCHF_2$ である。

#### 【0132】

別の実施形態において、本発明は、式I-Hまたは式I'-Hの化合物および付随する

10

20

30

40

50

定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

10

## 【0133】

別の実施形態において、本発明は、式 I - H または式 I' - H の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

20

## 【0134】

別の実施形態において、本発明は、式 I - H または式 I' - H の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

30

## 【0135】

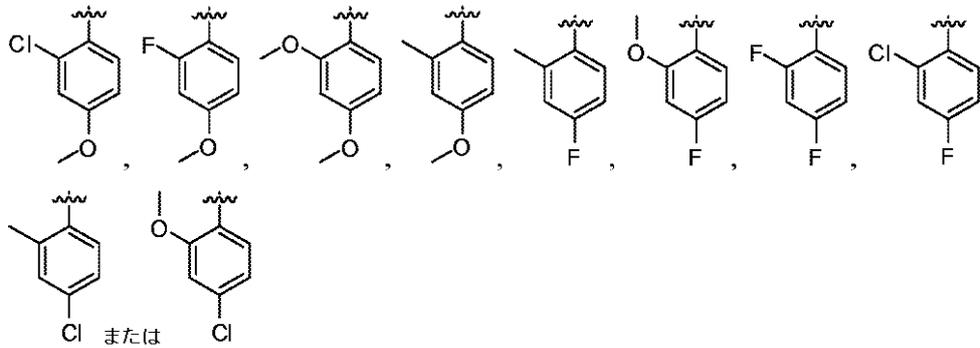
別の実施形態において、本発明は、式 I - H または式 I' - H の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

40

## 【0136】

別の実施形態において、本発明は、式 I - H または式 I' - H の化合物および付随する定義 (環 A は、

## 【化24】



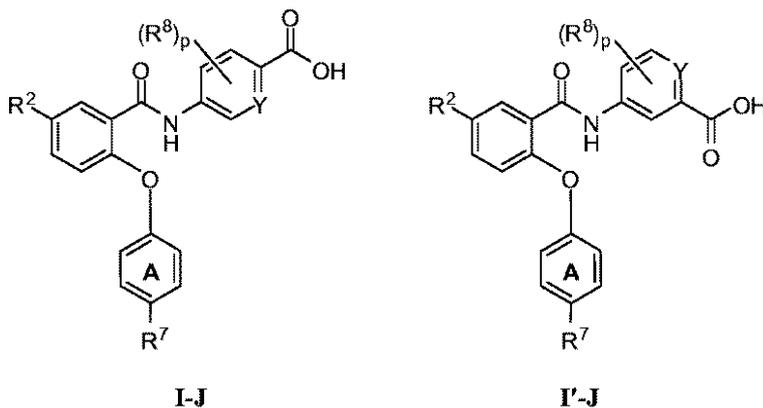
10

から選択される)を特徴とする。

## 【0137】

別の態様において、本発明は、式 I - J もしくは式 I' - J の化合物：

## 【化25】



20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Y は、C または N であり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、CN または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、CN または - X - R<sup>x</sup> であり；

X は、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>x</sup> は、存在しないか、H または C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式であり、ここで、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式の隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である。

## 【0138】

1 つの実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物および付随する定義を特徴とし、Y は、C である。別の実施形態において、Y は、N である。

## 【0139】

別の実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物および付随する

50

定義 ( $R^2$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^2$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^2$  は、F である。別の実施形態において、 $R^2$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^2$  は、F、Cl、CN、 $CF_3$  または  $OCF_3$  である。

【0140】

別の実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F である。別の実施形態において、 $R^7$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

【0141】

別の実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、X は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

【0142】

別の実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、X は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

【0143】

別の実施形態において、本発明は、式 I - J または式 I' - J の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、Cl である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$

10

20

30

40

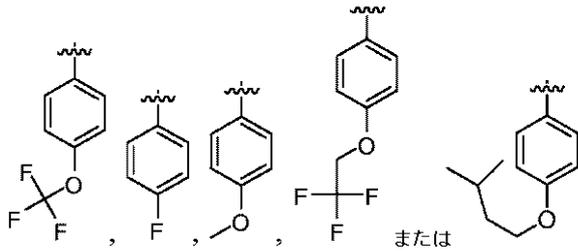
50

は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、OHである。

【0144】

別の実施形態において、本発明は、式I-Jまたは式I'-Jの化合物および付随する定義(環Aは、

【化26】



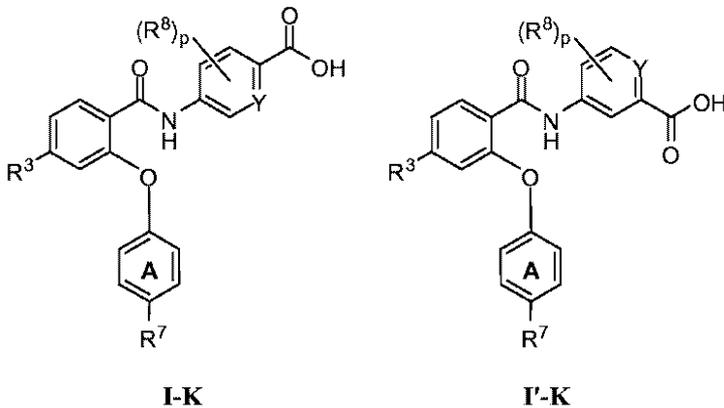
10

から選択される)を特徴とする。

【0145】

別の態様において、本発明は、式I-Kもしくは式I'-Kの化合物：

【化27】



20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

$R^3$ は、ハロゲン、CNまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^7$ は、ハロゲン、CNまたは-X- $R^X$ であり；

Xは、結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^X$ は、存在しないか、Hまたは $C_3 - C_8$ 脂環式であり、ここで、該 $C_3 - C_8$ 脂環式の隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換され；

40

$R^8$ は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

【0146】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Kまたは式I'-Kの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

50

## 【0147】

別の実施形態において、本発明は、式 I - K または式 I' - K の化合物および付随する定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^3$  は、F である。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、t-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

## 【0148】

別の実施形態において、本発明は、式 I - K または式 I' - K の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^7$  は、F である。別の実施形態において、 $R^7$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

## 【0149】

別の実施形態において、本発明は、式 I - K または式 I' - K の化合物を特徴とし、ここで、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、X は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0150】

別の実施形態において、本発明は、式 I - K または式 I' - K の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、X は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0151】

別の実施形態において、本発明は、式 I - K または式 I' - K の化合物および付随する定義 (p は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、Cl である。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、p は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、p

10

20

30

40

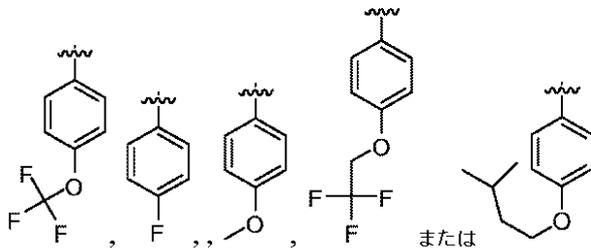
50

は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、OHである。

【0152】

別の実施形態において、本発明は、式I-Kまたは式I'-Kの化合物および付随する定義(環Aは、

【化28】



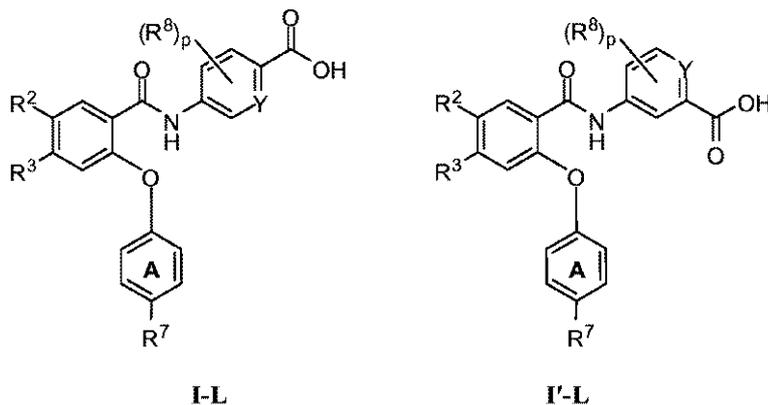
10

から選択される)を特徴とする。

【0153】

別の態様において、本発明は、式I-Lもしくは式I'-Lの化合物：

【化29】



20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

$R^2$ は、ハロゲン、CNまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^3$ は、ハロゲン、CNまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^7$ は、ハロゲン、CNまたは $-X - R^X$ であり；

Xは、結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^X$ は、存在しないか、Hまたは $C_3 - C_8$ 脂環式であり、ここで、該 $C_3 - C_8$ 脂環式の隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^8$ は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

30

40

50

## 【0154】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0155】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

10

## 【0156】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する定義(R<sup>3</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、t-ブチルである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である。

20

## 【0157】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する定義(R<sup>7</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>である。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在しない。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>またはイソプロピルである。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、R<sup>X</sup>は、存在せず、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>またはCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>またはOCHF<sub>2</sub>である。

30

40

## 【0158】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物(R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、Xは、結合であり、R<sup>X</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換される)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、ここで、Xは、結合であり、R<sup>X</sup>は、シクロプロピルである。

## 【0159】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する定義(R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>X</sup>であり、Xは、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アル

50

キルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、  
 -O-で置き換えられ、R<sup>x</sup>は、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロ  
 ゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される最大0～3個の置換基で置換される)を特  
 徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup>は、-X-R<sup>x</sup>であり、ここで、Xは、OCH<sub>2</sub>  
 であり、R<sup>x</sup>は、シクロプロピルである。

【0160】

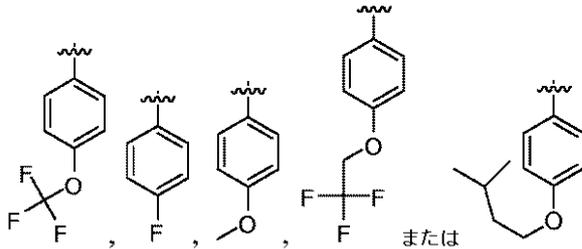
別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する  
 定義(pは、0である)を特徴とする。別の実施形態において、pは、1～4の整数であ  
 り、R<sup>8</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>  
 は、Clである。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>-C  
 6アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、  
 該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態に  
 おいて、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、p  
 は、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、OHである。

10

【0161】

別の実施形態において、本発明は、式I-Lまたは式I'-Lの化合物および付随する  
 定義(環Aは、

【化30】



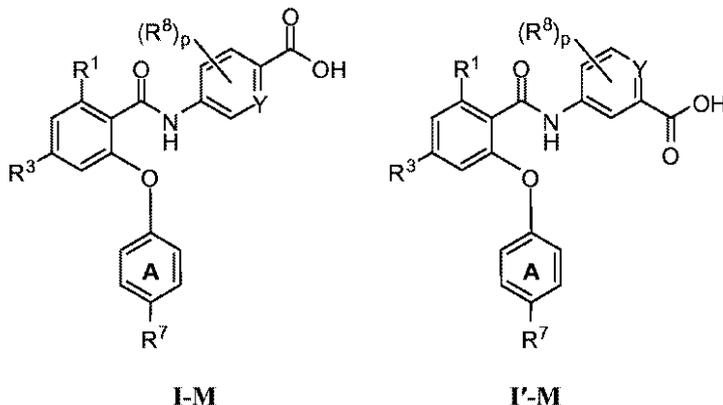
20

から選択される)を特徴とする。

【0162】

別の態様において、本発明は、式I-Mもしくは式I'-Mの化合物:

【化31】



30

40

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり;

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
 ルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのC  
 H<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく;

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキ  
 ルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのC

50

H<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられてもよく；

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、CN または -X-R<sup>X</sup> であり；

X は、結合または C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup> は、存在しないか、H または C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 脂環式であり、ここで、該 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 脂環式の隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられてもよく、該 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> アルキルから選択される 0~3 個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である。

【0163】

1 つの実施形態において、本発明は、式 I-M または式 I'-M の化合物および付随する定義を特徴とし、Y は、C である。別の実施形態において、Y は、N である。

【0164】

別の実施形態において、本発明は、式 I-M または式 I'-M の化合物および付随する定義 (R<sup>1</sup> は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>1</sup> は、CN である。別の実施形態において、R<sup>1</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>1</sup> は、CF<sub>3</sub> である。

【0165】

別の実施形態において、本発明は、式 I-M または式 I'-M の化合物および付随する定義 (R<sup>3</sup> は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、Cl である。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、F である。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、CN である。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、t-ブチルである。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、CF<sub>3</sub> である。別の実施形態において、R<sup>3</sup> は、CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である。

【0166】

別の実施形態において、本発明は、式 I-M または式 I'-M の化合物および付随する定義 (R<sup>7</sup> は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、Cl である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、F である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、CN である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、R<sup>X</sup> は、存在しない。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、R<sup>X</sup> は、存在せず、X は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> またはイソプロピルである。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、CF<sub>3</sub> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、R<sup>X</sup> は、存在せず、X は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、-X-R<sup>X</sup> であり、ここで、R<sup>X</sup> は、存在せず、X は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルであり、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルは、0~6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-O- で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、OCH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>、OC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> または CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> である。別の実施形態において、R<sup>7</sup> は、OCF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>、OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> または OCHF<sub>2</sub> である。

## 【0167】

別の実施形態において、本発明は、式 I - M または式 I' - M の化合物 ( $R^7$  は、 $-X$  -  $R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3$  -  $C_8$  脂環式であり、該  $C_3$  -  $C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1$  -  $C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X$  -  $R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0168】

別の実施形態において、本発明は、式 I - M または式 I' - M の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X$  -  $R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、該  $C_1$  -  $C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1$  -  $C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3$  -  $C_8$  脂環式であり、該  $C_3$  -  $C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1$  -  $C_4$  アルキルから選択される最大 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X$  -  $R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

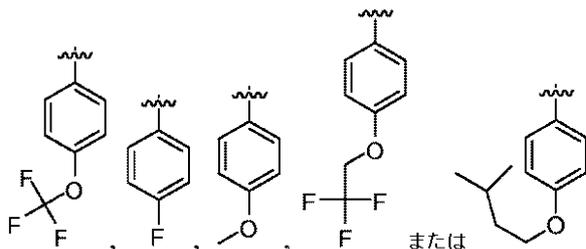
## 【0169】

別の実施形態において、本発明は、式 I - M または式 I' - M の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1$  -  $C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1$  -  $C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1$  -  $C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

## 【0170】

別の実施形態において、本発明は、式 I - M または式 I' - M の化合物および付随する定義 (環 A は、

## 【化 3 2】

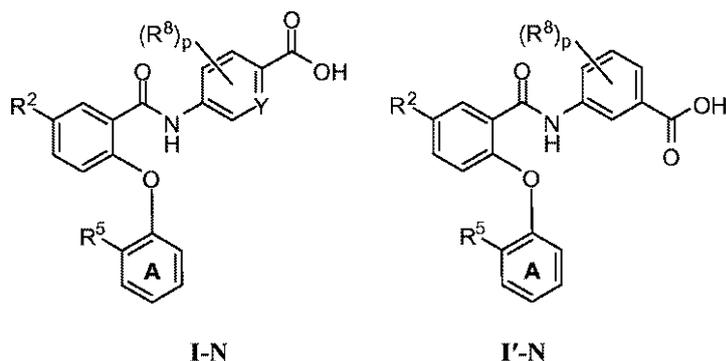


から選択される) を特徴とする。

## 【0171】

別の態様において、本発明は、式 I - N もしくは式 I' - N の化合物：

## 【化 3 3】



I-N

I'-N

10

20

30

40

50

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

$R^2$ は、ハロゲン、CNまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^5$ は、ハロゲン、CNまたは $-X - R^X$ であり；

Xは、結合または $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

$R^X$ は、存在しないか、Hまたは $C_3 - C_8$ 脂環式であり、ここで、該 $C_3 - C_8$ 脂環式の隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換され；

$R^8$ は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

【0172】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Nまたは式I'-Nの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

【0173】

別の実施形態において、本発明は、式I-Nまたは式I'-Nの化合物および付随する定義( $R^2$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^2$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^2$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^2$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $OCF_3$ である。別の実施形態において、 $R^2$ は、F、Cl、CN、 $CF_3$ または $OCF_3$ である。

【0174】

別の実施形態において、本発明は、式I-Nまたは式I'-Nの化合物および付随する定義( $R^5$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^5$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^5$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $-X - R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ または $OCH(CH_3)_2$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $CH_2OH$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCF_3$ である。別の実施形態において、 $R^5$ は、 $OCHF_2$ である。

【0175】

別の実施形態において、本発明は、式I-Nまたは式I'-Nの化合物および付随する定義(pは、0である)を特徴とする。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、 $R^8$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、 $R^8$

10

20

30

40

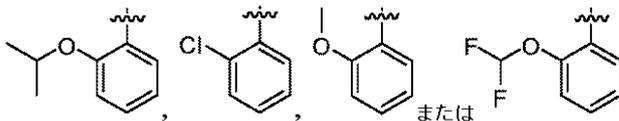
50

は、C1である。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、CH<sub>3</sub>である。別の実施形態において、pは、1～4の整数であり、R<sup>8</sup>は、OHである。

## 【0176】

別の実施形態において、本発明は、式I-Nまたは式I'-Nの化合物および付随する定義（環Aは、

## 【化34】



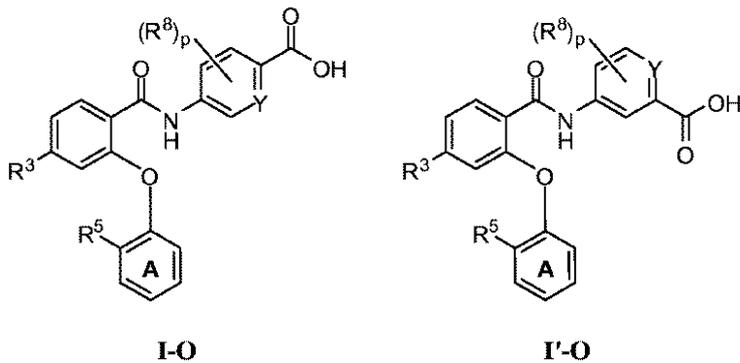
10

から選択される)を特徴とする。

## 【0177】

別の態様において、本発明は、式I-Oもしくは式I'-Oの化合物：

## 【化35】



20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0～3個の置換基で置換され；

40

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0178】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Oまたは式I'-Oの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

50

## 【0179】

別の実施形態において、本発明は、式 I - O または式 I' - O の化合物および付随する定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^3$  は、F である。別の実施形態において、 $R^3$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、*t*-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

## 【0180】

別の実施形態において、本発明は、式 I - O または式 I' - O の化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F である。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

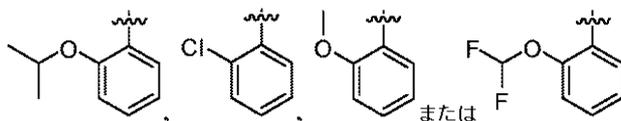
## 【0181】

別の実施形態において、本発明は、式 I - O または式 I' - O の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、Cl である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、OH である。

## 【0182】

別の実施形態において、本発明は、式 I - O または式 I' - O の化合物および付随する定義 (環 A は、

## 【化 36】



から選択される) を特徴とする。

## 【0183】

別の態様において、本発明は、式 I - P もしくは式 I' - P の化合物：

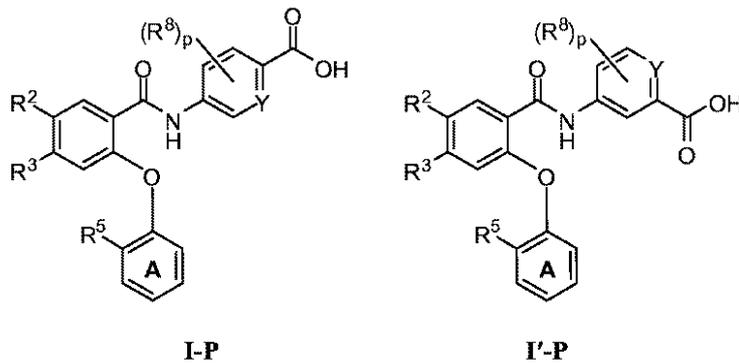
10

20

30

40

## 【化37】



10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

20

R<sup>5</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

30

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0184】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Pまたは式I'-Pの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0185】

別の実施形態において、本発明は、式I-Pまたは式I'-Pの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

40

## 【0186】

別の実施形態において、本発明は、式I-Pまたは式I'-Pの化合物および付随する定義(R<sup>3</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>3</sup>は、CN

50

である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、*t*-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

【0187】

別の実施形態において、本発明は、式 I - P または式 I' - P の化合物および付随する定義 ( $R^5$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^5$  は、Cl である。別の実施形態において、 $R^5$  は、F である。別の実施形態において、 $R^5$  は、CN である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、X は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$  または  $OCH(CH_3)_2$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $CH_2OH$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCF_3$  である。別の実施形態において、 $R^5$  は、 $OCHF_2$  である。

10

【0188】

別の実施形態において、本発明は、式 I - P または式 I' - P の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、Cl である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、OH である。

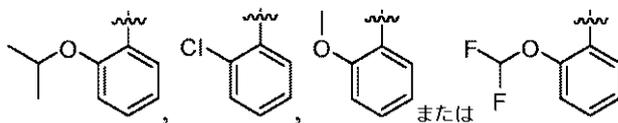
20

【0189】

別の実施形態において、本発明は、式 I - P または式 I' - P の化合物および付随する定義 (環 A は、

30

【化38】

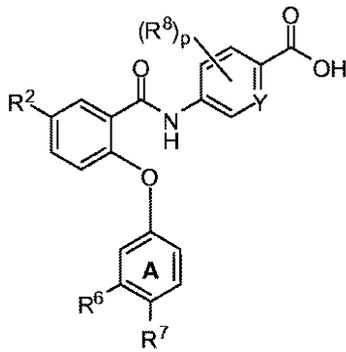


から選択される) を特徴とする。

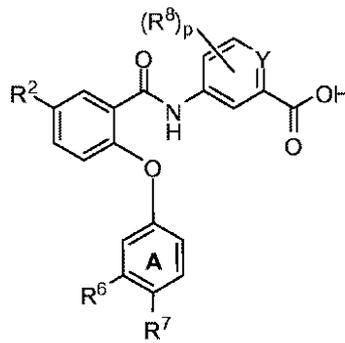
【0190】

別の態様において、本発明は、式 I - Q もしくは式 I' - Q の化合物：

## 【化39】



I-Q



I'-Q

10

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>2</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>6</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

20

R<sup>7</sup>は、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

30

pは、0以上4以下の整数である。

## 【0191】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

## 【0192】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義(R<sup>2</sup>は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、CF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの1つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられる。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、OCF<sub>3</sub>である。別の実施形態において、R<sup>2</sup>は、F、Cl、CN、CF<sub>3</sub>またはOCF<sub>3</sub>である。

40

## 【0193】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義を特徴とし、R<sup>6</sup>は、ハロゲンである。別の実施形態において、R<sup>6</sup>は、Clである。別の実施形態において、R<sup>6</sup>は、Fである。別の実施形態において、R<sup>6</sup>は、CNである。別の実施形態において、R<sup>6</sup>は、-X-R<sup>X</sup>である。別の実施形態において、R<sup>6</sup>は

50

、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1-C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $OCH_3$ である。

【0194】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義( $R^7$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $Cl$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $F$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CN$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1-C_6$ アルキルの隣接しない2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCH_2CH_2OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1-C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ または $CH_2CH_2OCH_3$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$ または $OCHF_2$ である。

【0195】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物( $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、 $X$ は、結合であり、 $R^X$ は、 $C_3-C_8$ 脂環式であり、該 $C_3-C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される0～3個の置換基で置換される)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $X$ は、結合であり、 $R^X$ は、シクロプロピルである。

【0196】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義( $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、 $X$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1-C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられ、 $R^X$ は、 $C_3-C_8$ 脂環式であり、該 $C_3-C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1-C_4$ アルキルから選択される最大0～3個の置換基で置換される)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $X$ は、 $OCH_2$ であり、 $R^X$ は、シクロプロピルである。

【0197】

別の実施形態において、本発明は、式I-Qまたは式I'-Qの化合物および付随する定義( $p$ は、0である)を特徴とする。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $Cl$ である。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $C_1-C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1-C_6$ アルキルは、0～6個のハロゲンで置換され、該 $C_1-C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $p$ は、1～4の整数であり、 $R^8$ は、 $OH$ である。

10

20

30

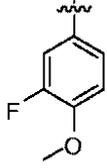
40

50

## 【0198】

別の実施形態において、本発明は、式 I - Q または式 I' - Q の化合物および付随する定義（環 A は、

## 【化40】



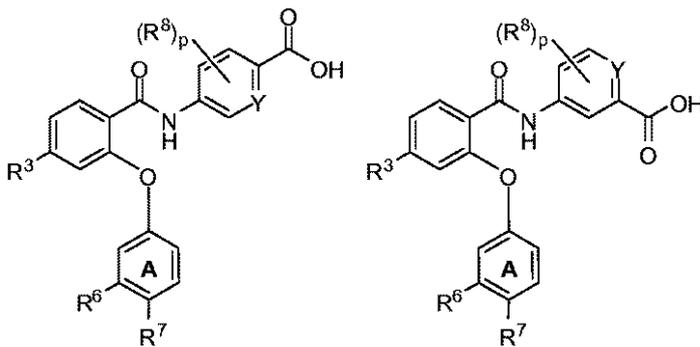
10

から選択される) を特徴とする。

## 【0199】

別の態様において、本発明は、式 I - R もしくは式 I' - R の化合物：

## 【化41】



I-R

I'-R

20

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

Y は、C または N であり；

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、CN または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

30

R<sup>6</sup> は、ハロゲン、CN または - X - R<sup>x</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、ハロゲン、CN または - X - R<sup>x</sup> であり；

X は、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>x</sup> は、存在しないか、H または C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式であり、ここで、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式の隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され

40

；

R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である。

## 【0200】

1 つの実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義を特徴とし、Y は、C である。別の実施形態において、Y は、N である。

## 【0201】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する

50

定義 ( $R^3$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $t$ -ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $CF_2CF_3$  である。

【0202】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義を特徴とし、 $R^6$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$  は、 $OCH_3$  である。

【0203】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、ハロゲンである) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $F$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CN$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$  またはイソプロピルである。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

【0204】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

【0205】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大 0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特

10

20

30

40

50

徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

【0206】

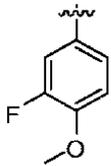
別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの 1 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

10

【0207】

別の実施形態において、本発明は、式 I - R または式 I' - R の化合物および付随する定義 (環 A は、

【化 4 2】



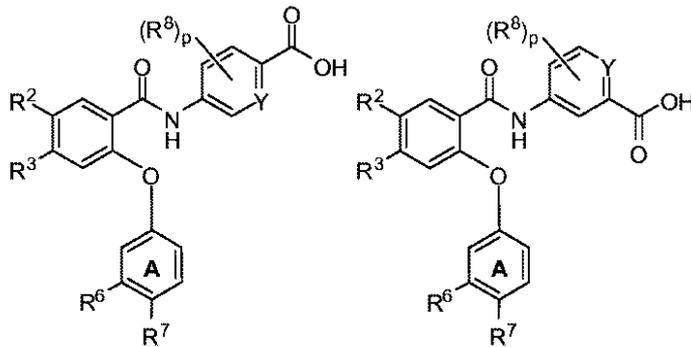
20

から選択される) を特徴とする。

【0208】

別の態様において、本発明は、式 I - S もしくは式 I' - S の化合物：

【化 4 3】



I-S

I'-S

30

またはその薬学的に許容され得る塩を提供し、

式中、各存在について独立して、

$Y$  は、 $C$  または  $N$  であり；

$R^2$  は、ハロゲン、 $CN$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

40

$R^3$  は、ハロゲン、 $CN$  または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

$R^6$  は、ハロゲン、 $CN$  または  $-X-R^X$  であり；

$R^7$  は、ハロゲン、 $CN$  または  $-X-R^X$  であり；

$X$  は、結合または  $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない最大 2 つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられてもよく；

50

$R^X$  は、存在しないか、Hまたは $C_3 - C_8$ 脂環式であり、ここで、該 $C_3 - C_8$ 脂環式の隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく、該 $C_3 - C_8$ 脂環式は、ハロゲンおよび $C_1 - C_4$ アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

$R^8$  は、ハロゲンまたは $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの隣接しない最大2つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である。

【0209】

1つの実施形態において、本発明は、式I-Sまたは式I'-Sの化合物および付随する定義を特徴とし、Yは、Cである。別の実施形態において、Yは、Nである。

10

【0210】

別の実施形態において、本発明は、式I-Sまたは式I'-Sの化合物および付随する定義( $R^2$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^2$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^2$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^2$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^2$ は、 $OCF_3$ である。別の実施形態において、 $R^2$ は、F、Cl、CN、 $CF_3$ または $OCF_3$ である。

20

【0211】

別の実施形態において、本発明は、式I-Sまたは式I'-Sの化合物および付随する定義( $R^3$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^3$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^3$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^3$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、ここで、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^3$ は、t-ブチルである。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_3$ である。別の実施形態において、 $R^3$ は、 $CF_2CF_3$ である。

【0212】

別の実施形態において、本発明は、式I-Sまたは式I'-Sの化合物および付随する定義を特徴とし、 $R^6$ は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $R^6$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^6$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^6$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ である。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $CH_3$ である。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該 $C_1 - C_6$ アルキルの1つの $CH_2$ 単位は、 $-O-$ で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^6$ は、 $OCH_3$ である。

30

40

【0213】

別の実施形態において、本発明は、式I-Sまたは式I'-Sの化合物および付随する定義( $R^7$ は、ハロゲンである)を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$ は、Clである。別の実施形態において、 $R^7$ は、Fである。別の実施形態において、 $R^7$ は、CNである。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ である。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在しない。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $-X-R^X$ であり、ここで、 $R^X$ は、存在せず、Xは、 $C_1 - C_6$ アルキルであり、該 $C_1 - C_6$ アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される。別の実施形態において、 $R^7$ は、 $CH_3$ 、 $CH_2CH_3$ 、 $CH_2CH_2CH_3$ またはイソプロピルである。別の実施形

50

態において、 $R^7$  は、 $CF_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの隣接しない2つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $R^X$  は、存在せず、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCH_3$ 、 $OCH_2CH_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_3$ 、 $OC(CH_3)_3$ 、 $OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$  または  $CH_2CH_2OCH_3$  である。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $OCF_3$ 、 $OCH_2CF_3$ 、 $OCH_2CH_2CH_2CF_3$  または  $OCHF_2$  である。

10

## 【0214】

別の実施形態において、本発明は、式 I - S または式 I' - S の化合物 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、結合であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

## 【0215】

別の実施形態において、本発明は、式 I - S または式 I' - S の化合物および付随する定義 ( $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、 $X$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられ、 $R^X$  は、 $C_3 - C_8$  脂環式であり、該  $C_3 - C_8$  脂環式は、ハロゲンおよび  $C_1 - C_4$  アルキルから選択される最大0 ~ 3 個の置換基で置換される) を特徴とする。別の実施形態において、 $R^7$  は、 $-X-R^X$  であり、ここで、 $X$  は、 $OCH_2$  であり、 $R^X$  は、シクロプロピルである。

20

## 【0216】

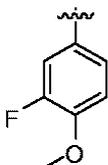
別の実施形態において、本発明は、式 I - S または式 I' - S の化合物および付随する定義 ( $p$  は、0 である) を特徴とする。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、ハロゲンである。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $Cl$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $C_1 - C_6$  アルキルであり、ここで、該  $C_1 - C_6$  アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該  $C_1 - C_6$  アルキルの1つの  $CH_2$  単位は、 $-O-$  で置き換えられる。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $CH_3$  である。別の実施形態において、 $p$  は、1 ~ 4 の整数であり、 $R^8$  は、 $OH$  である。

30

## 【0217】

別の実施形態において、本発明は、式 I - S または式 I' - S の化合物および付随する定義 (環 A は、

## 【化44】



40

から選択される) を特徴とする。

## 【0218】

別の実施形態において、化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、表 1 から選択される。

## 【0219】

別の実施形態において、本発明は、式 I または I' の化合物 (その化合物またはその薬

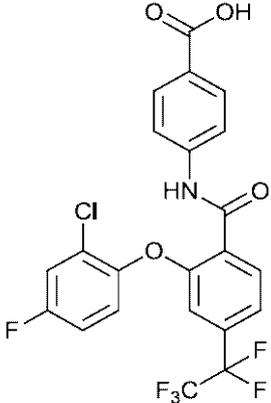
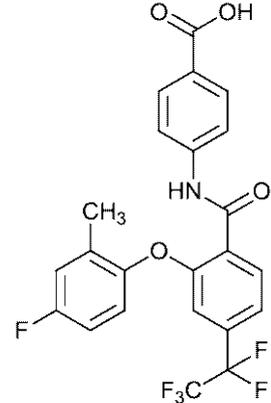
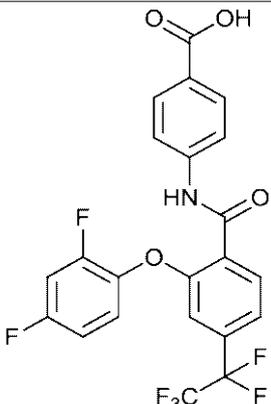
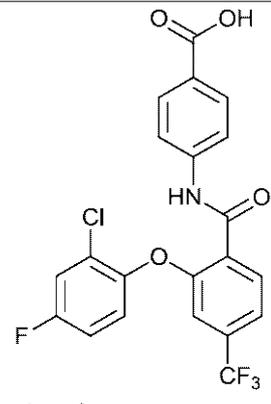
50

学的に許容され得る塩は、表1から選択される)を特徴とする。表1における化合物の名称は、Cambridge Soft/Chem Office 2010製のChem BioDraw Ultraバージョン12.0を使用して生成した。

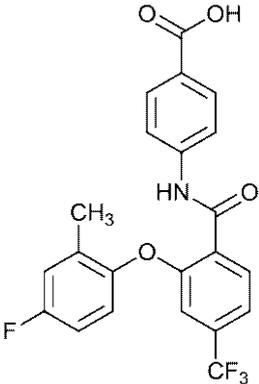
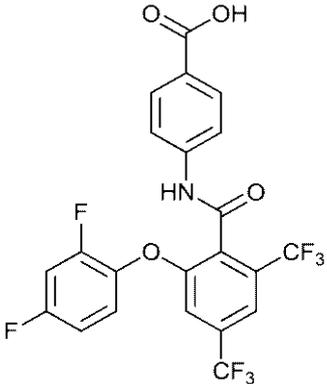
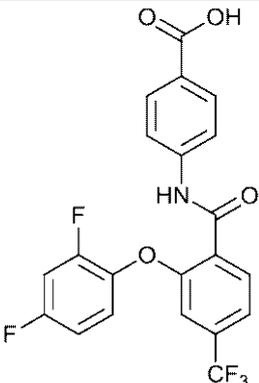
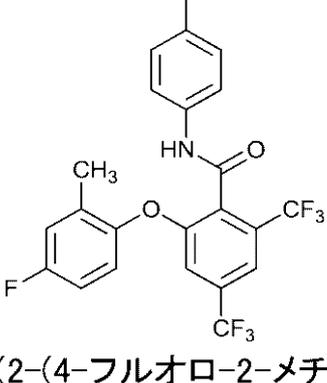
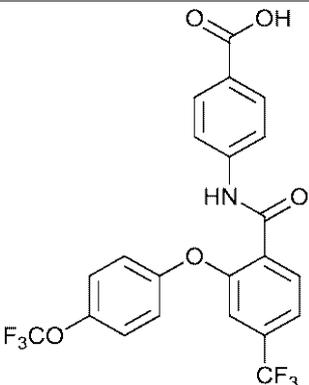
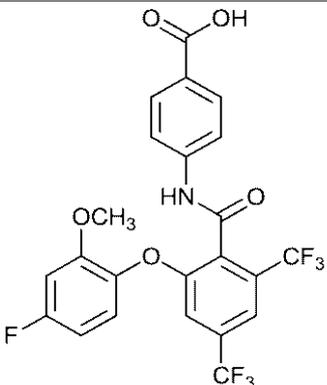
【0220】

【表1-1】

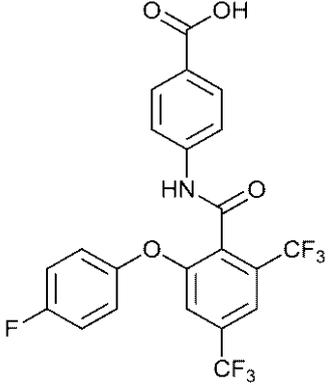
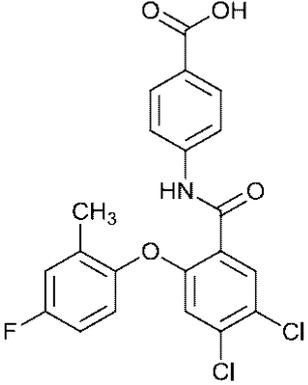
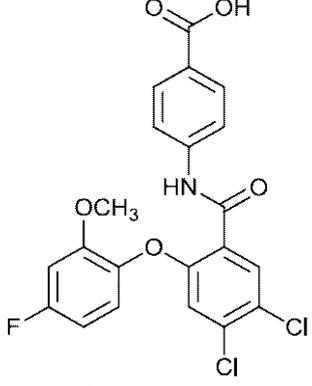
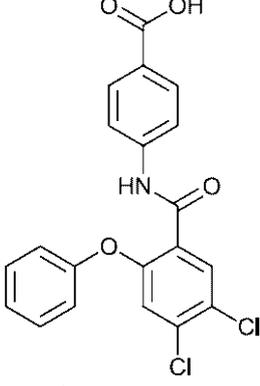
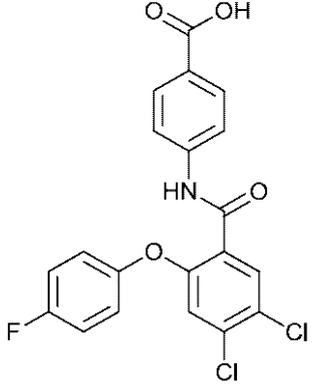
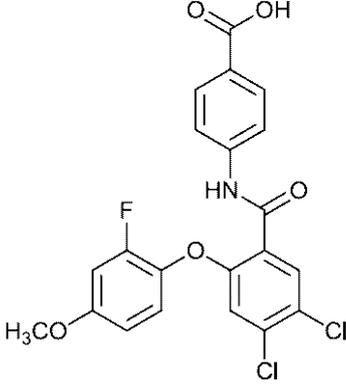
表1 化合物の番号、構造および化学名

1	 <p>4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	3	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	10
2	 <p>4-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	4	 <p>4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	30

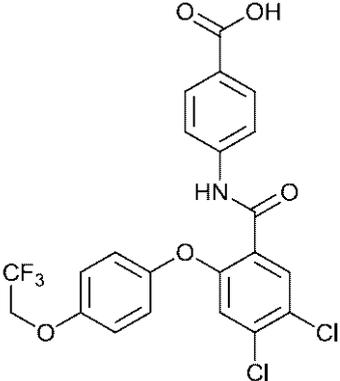
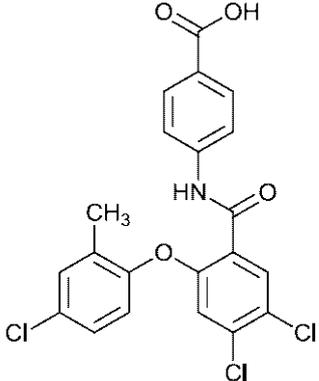
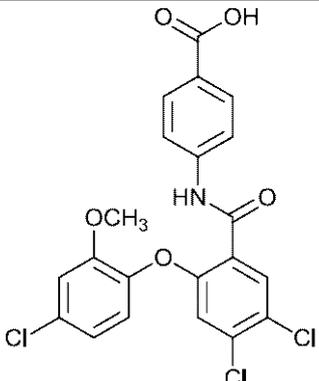
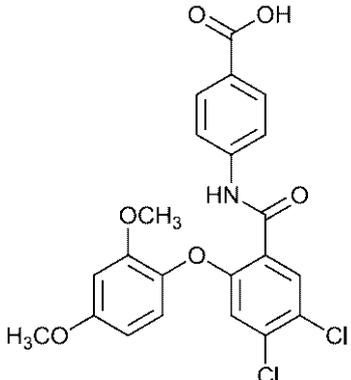
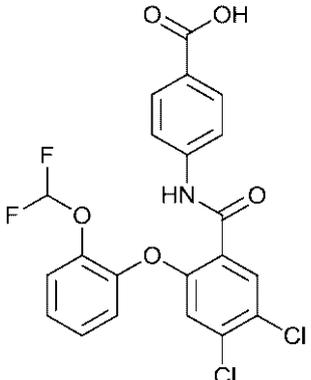
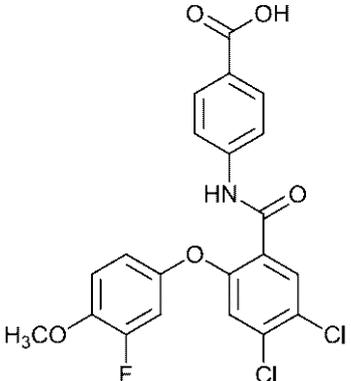
【表 1 - 2】

5	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	8	 <p>4-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	10
6	 <p>4-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	9	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	20
7	 <p>4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	10	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	40

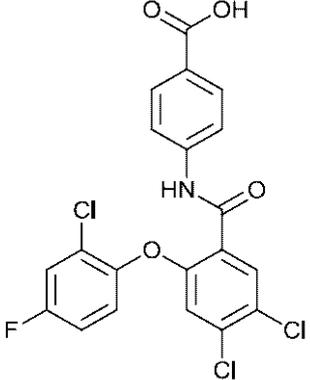
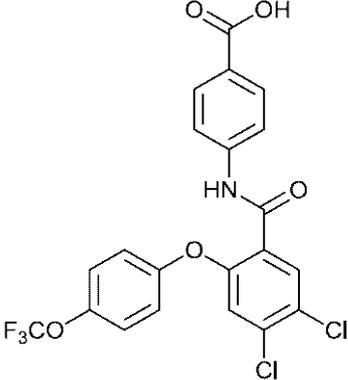
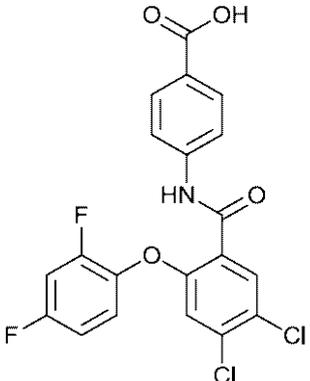
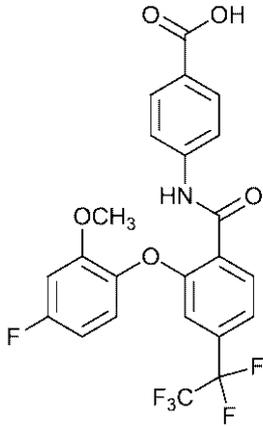
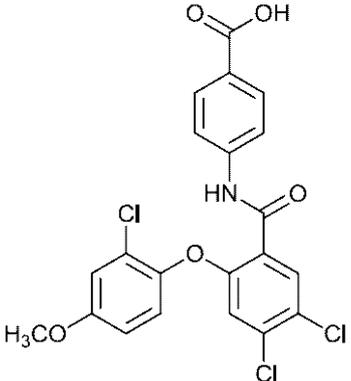
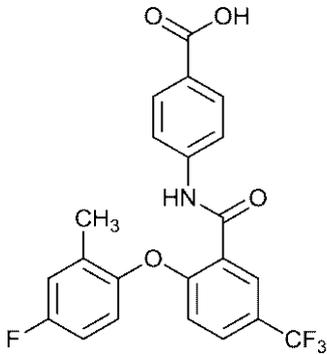
【表 1 - 3】

11	 <p>4-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	14	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	10
12	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	15	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-フェノキシベンズアミド)安息香酸</p>	20
13	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	16	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2-フルオロ-4-メキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	30
				40

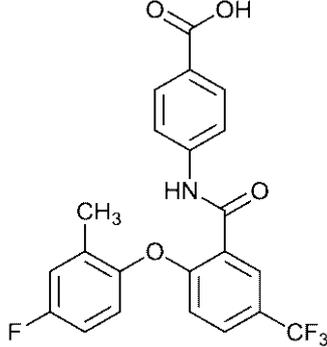
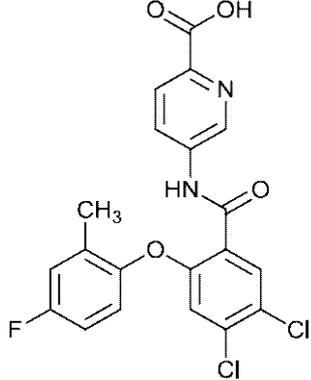
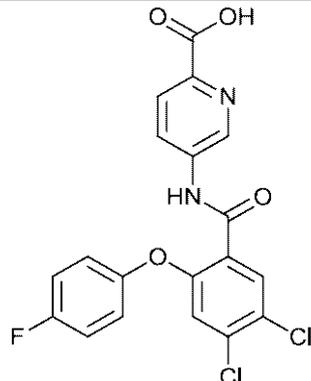
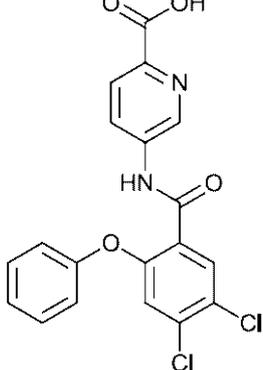
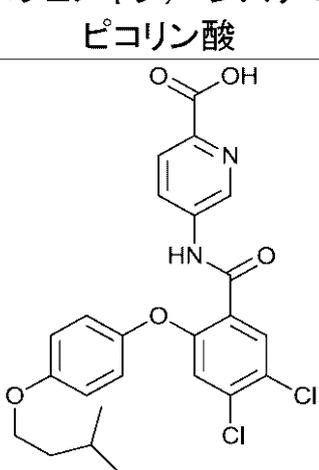
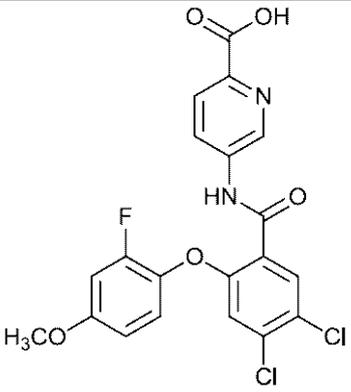
【表 1 - 4】

17	 <p>4-(4,5-ジクロロ -2-(4-(2,2,2-トリフルオロエ トキシ)フェノキシ)ベンズアミ ド)安息香酸</p>	20	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ -2-メチルフェノキシ)ベンズ アミド)安息香酸</p>	10
18	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ -2-メトキシフェノキシ)ベン ズアミド)安息香酸</p>	21	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメ トキシフェノキシ)ベンズアミ ド)安息香酸</p>	20
19	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2-(ジフ ルオロメトキシ)フェノキシ)ベ ンズアミド)安息香酸</p>	22	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(3-フル オロ-4-メトキシフェノキシ) ベンズアミド)安息香酸</p>	30
				40

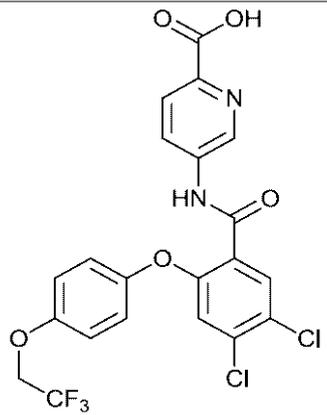
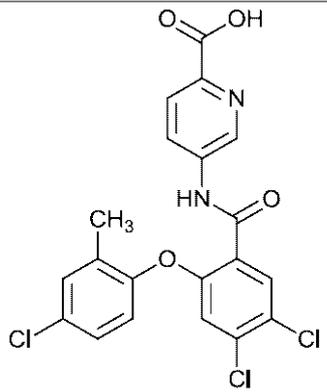
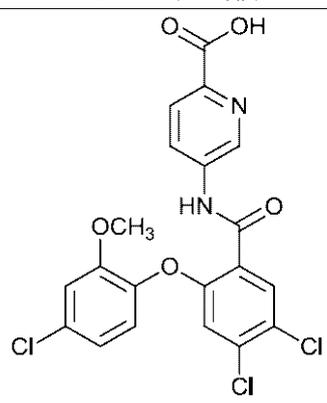
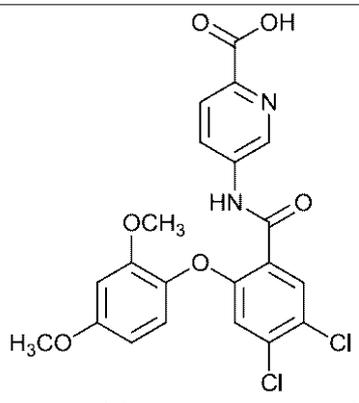
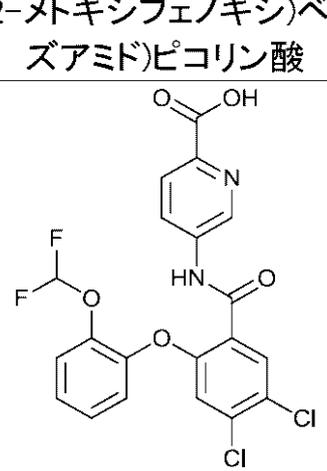
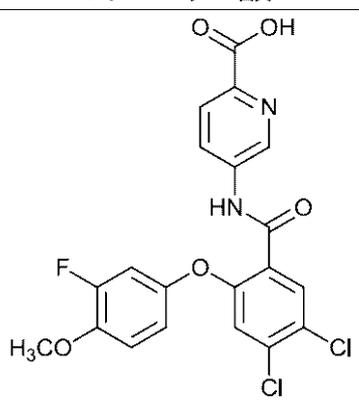
【表 1 - 5】

23	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	26	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	10
24	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	27	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	20
25	 <p>4-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-メキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸</p>	28	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	30
				40

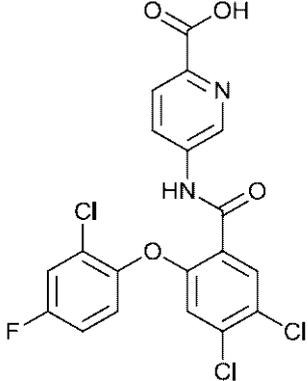
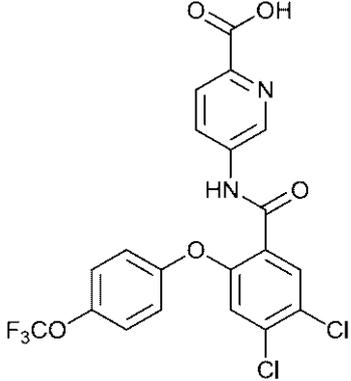
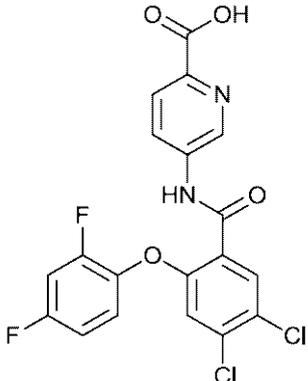
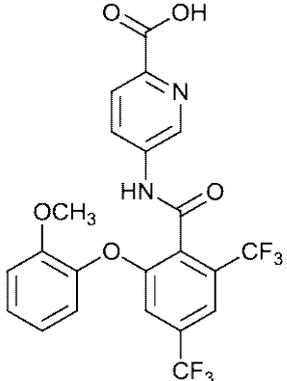
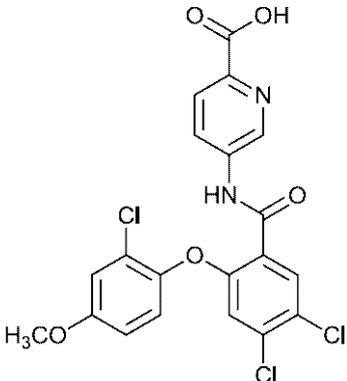
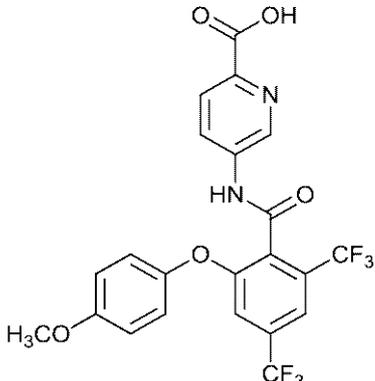
【表 1 - 6】

29	 <p>4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸</p>	32	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
30	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	33	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-フェノキシベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
31	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(イソペンチルオキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	34	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30 40

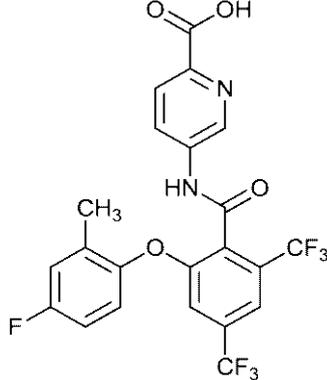
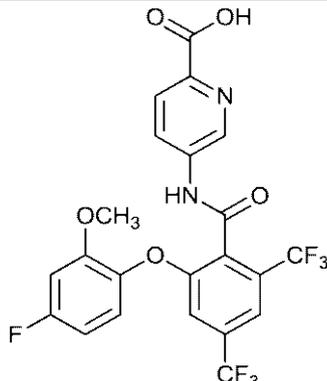
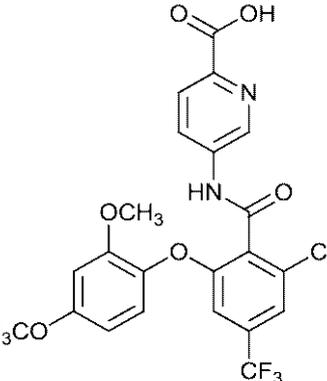
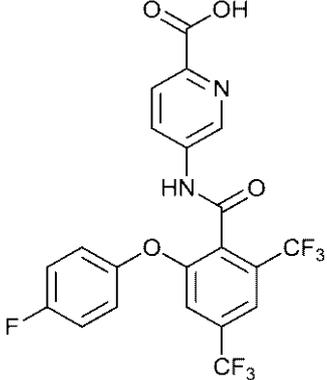
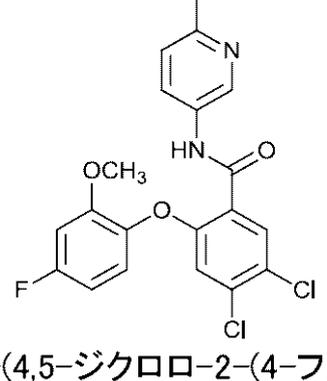
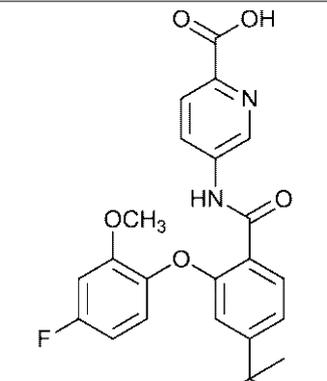
【表 1 - 7】

35	 <p>5-(4,5-ジクロロ -2-(4-(2,2,2-トリフルオロエ トキシ)フェノキシ)ベンズアミ ド)ピコリン酸</p>	38	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ -2-メチルフェノキシ)ベンズ アミド)ピコリン酸</p>	10
36	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ -2-メトキシフェノキシ)ベン ズアミド)ピコリン酸</p>	39	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメ トキシフェノキシ)ベンズアミ ド)ピコリン酸</p>	20
37	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2-(ジフ ルオロメトキシ)フェノキシ)ベ ンズアミド)ピコリン酸</p>	40	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(3-フル オロ-4-メトキシフェノキシ) ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30
				40

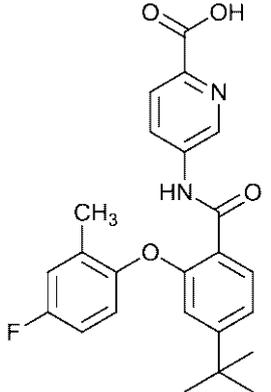
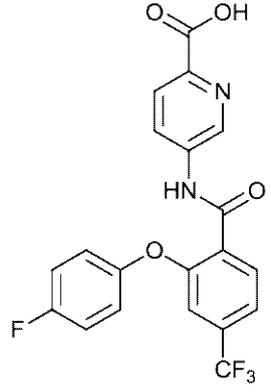
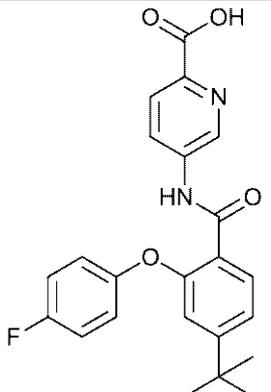
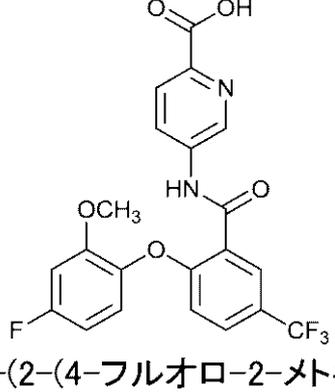
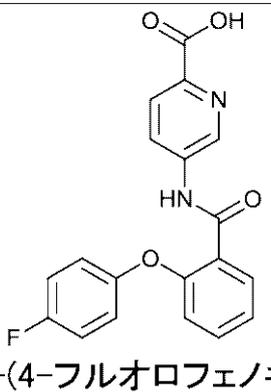
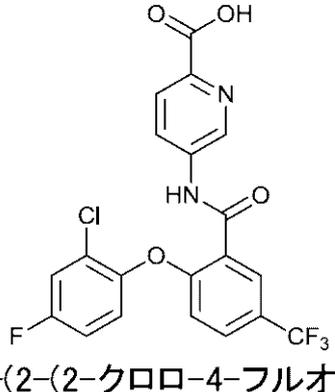
【表 1 - 8】

41	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	44	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
42	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	45	 <p>5-(2-(2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
43	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	46	 <p>5-(2-(4-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30 40

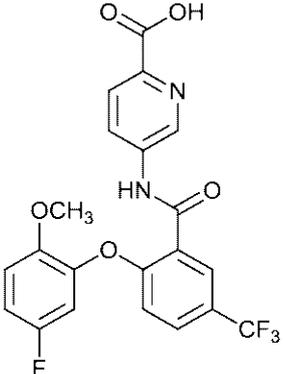
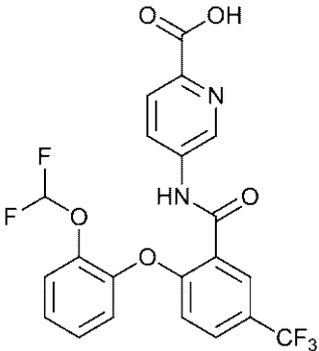
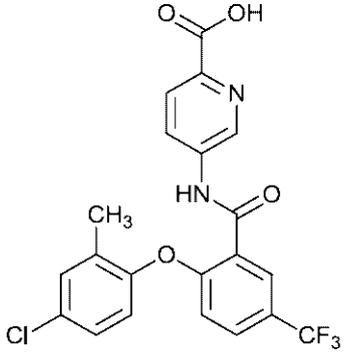
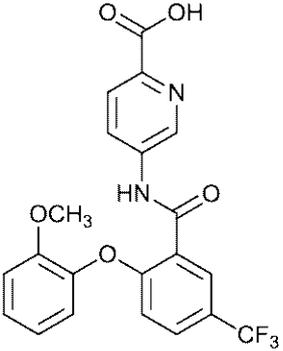
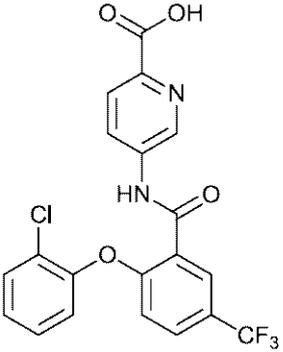
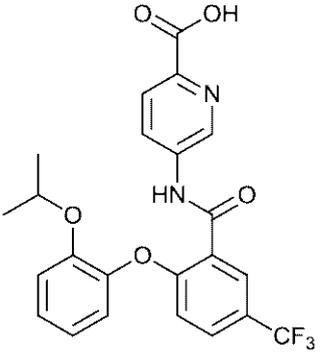
【表 1 - 9】

47	 <p>5-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		
48	 <p>5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		
49	 <p>5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		
		50	 <p>5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p> <p>10</p>
		51	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p> <p>20</p>
		52	 <p>5-(4-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p> <p>30</p> <p>40</p>

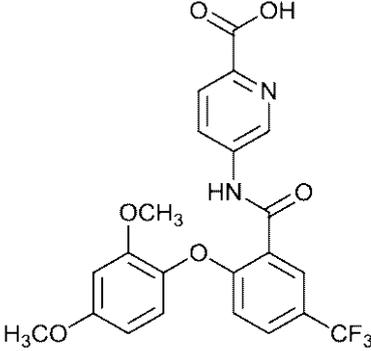
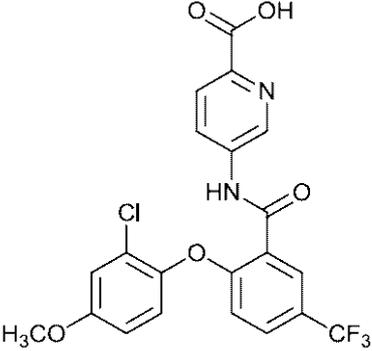
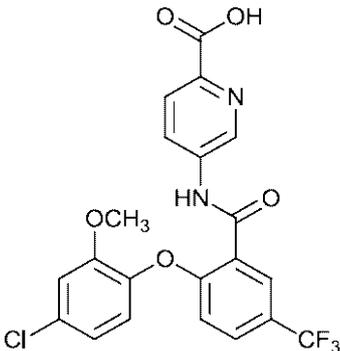
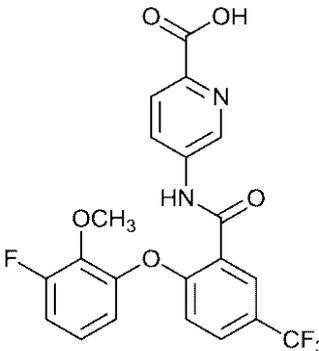
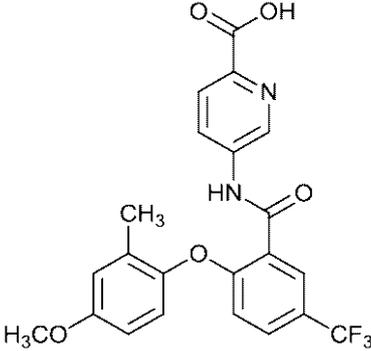
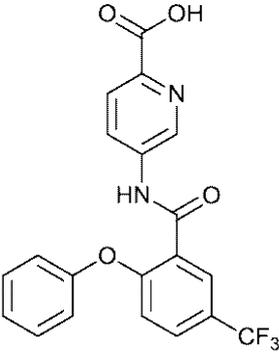
【表 1 - 10】

53	 <p>5-(4-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	56	 <p>5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
54	 <p>5-(4-(tert-ブチル)-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	57	 <p>5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
55	 <p>5-(2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	58	 <p>5-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30
				40

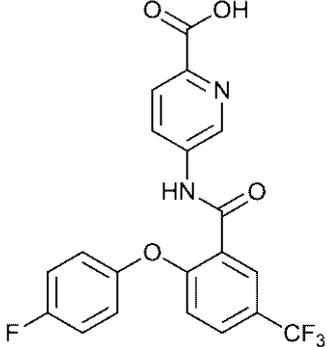
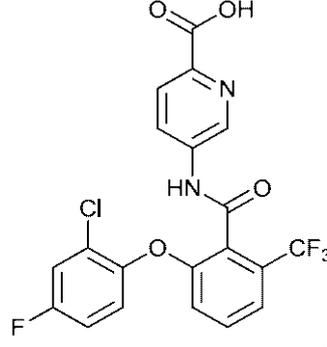
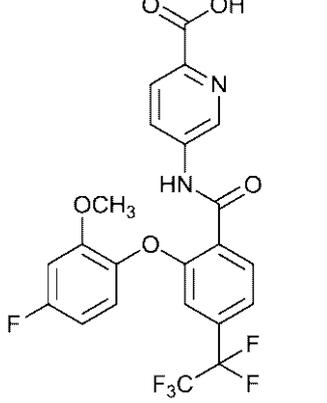
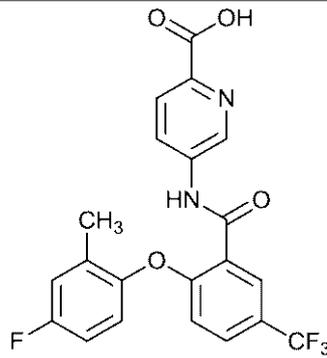
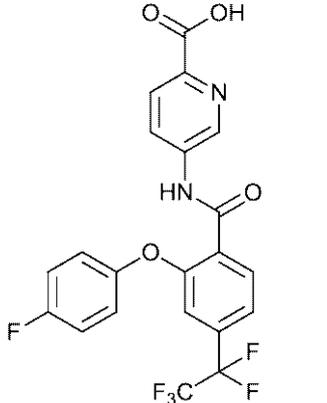
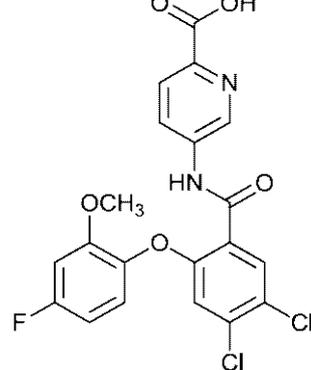
【表 1 - 1 1】

59	 <p>5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	
60	 <p>5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	
61	 <p>5-(2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	
62	 <p>5-(2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
63	 <p>5-(2-(2-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
64	 <p>5-(2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30 40

【表 1 - 1 2】

65	 <p>5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	68	 <p>5-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
66	 <p>5-(2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	69	 <p>5-(2-(3-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
67	 <p>5-(2-(4-メトキシ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	70	 <p>5-(2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	30
				40

【表 1 - 13】

71	 <p>5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		74	 <p>5-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	10
72	 <p>5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		75	 <p>5-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	20
73	 <p>5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸</p>		76	 <p>5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸</p>	40

## 【0221】

1つの実施形態において、化合物は、5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

## 【0222】

別の実施形態において、化合物は、5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-4

、6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0223】

別の実施形態において、化合物は、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸である。

【0224】

別の実施形態において、化合物は、5 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4, 6 - ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0225】

別の実施形態において、化合物は、4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸である。

10

【0226】

別の実施形態において、化合物は、5 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0227】

別の実施形態において、化合物は、4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸である。

【0228】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0229】

別の実施形態において、化合物は、4 - (2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸である。

20

【0230】

別の実施形態において、化合物は、4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸である。

【0231】

別の実施形態において、化合物は、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸である。

【0232】

別の実施形態において、化合物は、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸である。

30

【0233】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4 - (tert - ブチル) - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0234】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0235】

別の実施形態において、化合物は、4 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸である。

40

【0236】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0237】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0238】

別の実施形態において、化合物は、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸である。

【0239】

50

別の実施形態において、化合物は、4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) 安息香酸である。

【 0 2 4 0 】

別の実施形態において、化合物は、5 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸である。

塩、組成物、使用、製剤化、投与およびさらなる薬剤

薬学的に許容され得る塩および組成物

【 0 2 4 1 】

本明細書中で論じられるように、本発明は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤である化合物を提供し、ゆえに、本化合物は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を含むがこれらに限定されない疾患、障害および状態の処置にとって有用である。したがって、本発明の別の態様において、薬学的に許容され得る組成物が提供され、ここで、これらの組成物は、本明細書中に記載されるような任意の化合物を含み、必要に応じて、薬学的に許容され得るキャリア、佐剤またはビヒクルを含む。ある特定の実施形態において、これらの組成物は、必要に応じて、1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤を含む。1つの実施形態において、薬学的組成物は、治療有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および1つもしくはそれより多くの薬学的に許容され得るキャリアまたはビヒクルを含む。

【 0 2 4 2 】

本発明のある特定の化合物が、処置のために遊離型で、または適切な場合にはその薬学的に許容され得る誘導体として、存在し得ることも認識されるだろう。本発明によると、薬学的に許容され得る誘導体には、薬学的に許容され得る塩、エステル、そのようなエステルの塩、あるいは必要とする被験体に投与した際に、本明細書中の他の箇所に記載されるような化合物またはその代謝産物もしくは残留物を直接または間接的に提供することができる他の任意の付加物もしくは誘導体が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 2 4 3 】

本明細書中で使用されるとき、用語「薬学的に許容され得る塩」とは、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などを起こさずにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、合理的なベネフィット/リスク比で釣り合った、塩のことを指す。「薬学的に許容され得る塩」とは、レシピエントに投与された際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残留物を直接または間接的に提供することができる、本発明の化合物の任意の無毒性の塩またはエステルの塩のことを意味する。本明細書中で使用されるとき、用語「その阻害的に活性な代謝産物または残留物」とは、その代謝産物または残留物もまた、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤であることを意味する。

【 0 2 4 4 】

薬学的に許容され得る塩は、当該分野で周知である。例えば、S . M . B e r g e r は、参照により本明細書中に援用される J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s , 1 9 7 7 , 6 6 , 1 - 1 9 に、薬学的に許容され得る塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩には、好適な無機酸および有機酸ならびに無機塩基および有機塩基から誘導される塩が含まれる。薬学的に許容され得る無毒性の酸付加塩の例は、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸）もしくは有機酸（例えば、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸またはマロン酸）を用いて、またはイオン交換などの当該分野で使用される他の方法を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルピン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン

酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトピオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から得られる塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明は、本明細書中に開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想定する。水溶性もしくは油溶性または分散性の生成物は、そのような四級化によって得られる場合がある。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム塩、リチウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩などが挙げられる。さらに薬学的に許容され得る塩としては、適切であるとき、対イオンを用いて形成される、無毒性のアンモニウム、四級アンモニウムおよびアミンの陽イオン（例えば、ハロゲン化物、水酸化物、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリアルスルホネート）が挙げられる。

#### 【0245】

本明細書中に記載されるように、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、薬学的に許容され得るキャリア、佐剤またはビヒクルをさらに含み、これらには、本明細書中で使用されるとき、所望の特定の剤形にふさわしい、いずれかのおよびすべての溶媒、希釈剤または他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) には、薬学的に許容され得る組成物を製剤化する際に使用される様々なキャリアおよびそれを調製するための公知の手法が開示されている。従来の任意のキャリア媒質は、本発明の化合物と不適合性である場合（例えば、いずれかの望ましくない生物学的作用をもたらすことによって、または別の方法で薬学的に許容され得る組成物の他のいずれかの構成要素と有害な様式で相互作用することによって）を除いて、その使用は、本発明の範囲内であると企図される。薬学的に許容され得るキャリアとしての機能を果たし得る材料のいくつかの例としては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えば、ヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸もしくはソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、糖類、例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース；デンプン、例えば、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプン；セルロースおよびその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロース；トラガント末；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えば、カカオバターおよび坐剤用ワックス；油、例えば、落花生油、綿実油；ベニバナ油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油およびダイズ油；グリコール；例えばプロピレングリコールまたはポリエチレングリコール；エステル、例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコールおよびリン酸緩衝溶液、ならびに他の無毒性で適合性の潤滑剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム、ならびに着色剤、解除剤 (releasing agents)、コーティング剤、甘味料、香味料および香料、保存剤および酸化防止剤が挙げられるが、これらに限定されず、それらはまた、処方者の判断に従って組成物に存在し得る

10

20

30

40

50

。

## 【0246】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を特徴とする。

## 【0247】

別の態様において、本発明は、治療有効量の式Iもしくは式I'の化合物またはその化合物の薬学的に許容され得る塩および1つもしくはそれより多くの薬学的に許容され得るキャリアまたはビヒクルを含む薬学的組成物を特徴とする。

化合物および薬学的に許容され得る塩および組成物の使用

## 【0248】

別の態様において、本発明は、被験体における電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、その方法は、式Iもしくは式I'の化合物またはその薬学的に許容され得る塩あるいはその薬学的組成物をその被験体に投与する工程を含む。別の態様において、電位開口型ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

## 【0249】

なおも別の態様において、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0250】

なおも別の態様において、本発明は、腸の疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、ここで、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含み、前記方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0251】

別の実施形態において、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、その方法は、有効量の本発明の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその薬学的組成物を投与する工程を含む。

## 【0252】

別の実施形態において、本発明は、腸の疼痛を処置するかまたはその被験体の重症度を低下させる方法を提供し、ここで、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む。

## 【0253】

別の実施形態において、本発明は、神経因性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、ここで、この神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性のHIV関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経捻除傷害、腕神経叢捻除傷害；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛を含む。

## 【0254】

別の実施形態において、本発明は、筋骨格痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、ここで、前記筋骨格痛は、骨関節炎疼痛、背痛、冷覚疼痛、火傷痛または歯痛を含む。

## 【0255】

10

20

30

40

50

別の実施形態において、本発明は、炎症性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、ここで、前記炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む。

【0256】

別の実施形態において、本発明は、特発性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、ここで、前記特発性疼痛は、線維筋痛症疼痛を含む。

【0257】

別の実施形態において、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を提供し、ここで、前記被験体は、本発明の化合物または薬学的組成物による処置と同時に、その処置の前またはその処置の後に投与される1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤で処置される。

【0258】

なおも別の態様において、本発明は、神経因性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、ここで、神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性のHIV関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経捻除傷害、腕神経叢捻除傷害；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛を含み、該方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0259】

なおも別の態様において、本発明は、筋骨格痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、ここで、筋骨格痛は、骨関節炎疼痛、背痛、冷覚疼痛、火傷痛または歯痛を含み、該方法は、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0260】

なおも別の態様において、本発明は、炎症性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、ここで、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含み、該方法は、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0261】

なおも別の態様において、本発明は、特発性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法を特徴とし、ここで、特発性疼痛は、線維筋痛症疼痛を含み、該方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

【0262】

なおも別の態様において、本発明は、被験体が、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物による処置と同時に、その処置の前にまたはその処置の後に投与される1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤で処置される方法を特徴とする。

【0263】

別の態様において、本発明は、被験体における電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物をその被験体に投与する工程を含む。別の態様において、電位開口型ナトリウムチャンネルは、Nav1.8である。

【0264】

10

20

30

40

50

別の態様において、本発明は、生物学的サンプルにおける電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iもしくは式I'の化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物とその生物学的サンプルを接触させる工程を含む。別の態様において、電位開口型ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

#### 【0265】

別の態様において、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、全身神経痛、癩癩、癩癩状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ、双極性(dipolar)障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎疼痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、頭部痛、頸部痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、がん疼痛、脳卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性アンギナ、運動誘発性アンギナ、動悸、高血圧症または異常な胃腸運動を処置するかまたはその被験体の重症度を低下させる方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iの化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

10

#### 【0266】

別の態様において、本発明は、大腿部のがんの疼痛；非悪性で慢性の骨痛；関節リウマチ；骨関節炎；脊柱管狭窄症；神経因性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；慢性内臓痛、腹痛；膵臓痛；IBSの疼痛；慢性および急性の頭痛；片頭痛；緊張性頭痛、群発性頭痛；慢性および急性の神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパシー；HIV関連ニューロパシー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパシー；遺伝性感覚性ニューロパシー；末梢神経損傷；有痛性神経腫；異所性の近位および遠位の発火；神経根障害；化学療法誘発性神経因性疼痛；放射線治療誘発性神経因性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；脳卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後痛；急性筋骨格痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；損傷/運動痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性産科的疼痛、陣痛；帝王切開痛；急性炎症性の火傷痛および外傷痛；急性の間欠性疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；静脈洞炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)疼痛；うつにおける疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギランバレー疼痛；痛む脚動く足趾(painful legs and moving toes)；ハグルンド症候群(Haglund syndrome)；肢端紅痛症；ファブリー病疼痛；尿失禁を含む膀胱および尿生殖器の疾患；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(interstitial cystitis)(IC)；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS)I型およびII型；広汎性疼痛、発作性の極度の疼痛、そう痒症、耳鳴(tinnitus)またはアンギナ誘発性疼痛を処置するかまたはその被験体の重症度を低下させる方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。

20

30

40

#### 【0267】

別の態様において、本発明は、神経因性疼痛を処置するかまたはその被験体の重症度を低下させる方法を特徴とし、その方法は、有効量の式Iの化合物、その薬学的に許容され得る塩または式Iもしくは式I'の化合物の薬学的組成物を投与する工程を含む。1つの態様において、神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性のHIV関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫、神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛、神経捻除傷害、腕神経叢捻除、複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛、脊髄損傷後

50

疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛から選択される。

医薬の製造

【0268】

1つの態様において、本発明は、電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供する。別の態様において、電位開口型ナトリウムチャンネルは、Nav1.8である。

【0269】

なおも別の態様において、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供する。

10

【0270】

なおも別の態様において、本発明は、腸の疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供し、ここで、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0271】

なおも別の態様において、本発明は、神経因性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供し、ここで、神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性のHIV関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経捻除傷害、腕神経叢捻除傷害；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛を含む。

20

【0272】

なおも別の態様において、本発明は、筋骨格痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供し、ここで、筋骨格痛は、骨関節炎疼痛、背痛、冷覚疼痛、火傷痛または歯痛を含む。

30

【0273】

なおも別の態様において、本発明本発明は、炎症性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供し、ここで、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む。

【0274】

なおも別の態様において、本発明は、特発性疼痛を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供し、ここで、特発性疼痛は、線維筋痛症疼痛を含む。

40

【0275】

なおも別の態様において、本発明は、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物による処置と同時に、その処置の前にまたはその処置の後に投与される1つもしくはそれより多くのさらなる治療剤と組み合わせた医薬を製造するための、その化合物または薬学的組成物の使用を提供する。

【0276】

50

別の態様において、本発明は、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、炎症性疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身神経痛、癲癇、癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安、うつ、双極性障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎疼痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパシー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、頭部痛、頸部痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、がん疼痛、脳卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性アンギナ、運動誘発性アンギナ、動悸、高血圧症または異常な胃腸運動を処置するかまたはその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供する。

10

## 【0277】

別の態様において、本発明は、大腿部のがんの疼痛；非悪性で慢性の骨痛；関節リウマチ；骨関節炎；脊柱管狭窄症；神経因性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；慢性内臓痛、腹痛；膵臓痛；IBSの疼痛；慢性および急性の頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含む緊張性頭痛；慢性および急性の神経因性疼痛、ヘルペス後神経痛；糖尿病性ニューロパシー；HIV関連ニューロパシー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパシー；遺伝性感覚性ニューロパシー；末梢神経損傷；有痛性神経腫；異所性の近位および遠位の発火；神経根障害；化学療法誘発性神経因性疼痛；放射線治療誘発性神経因性疼痛；乳房切除術後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；脳卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後痛；急性筋骨格痛；関節痛；機械的腰痛；頸部痛；腱炎；損傷/運動痛；急性内臓痛；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞；ヘルニア；胸痛、心臓痛；骨盤痛、腎疝痛、急性産科的疼痛、陣痛；帝王切開痛；急性炎症性の火傷痛および外傷痛；急性の間欠性疼痛、子宮内膜症；急性带状疱疹痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；突出痛；静脈洞炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)疼痛；うつにおける疼痛；ハンセン病疼痛；ペーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎痛；ギランバレー疼痛；痛む脚動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリー病疼痛；尿失禁を含む膀胱および尿生殖器の疾患；活動亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS)I型およびII型；広汎性疼痛、発作性の極度の疼痛、そう痒症、耳鳴またはアンギナ誘発性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供する。

20

30

## 【0278】

別の態様において、本発明は、神経因性疼痛を処置するかまたはその重症度を低下させる際に使用するための医薬を製造するための、本明細書中に記載される化合物または薬学的組成物の使用を提供する。1つの態様において、神経因性疼痛は、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性のHIV関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫、神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛、神経捻除傷害、腕神経叢捻除、複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛、脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛から選択される。

40

薬学的に許容され得る塩および組成物の投与

## 【0279】

本発明のある特定の実施形態において、化合物、その薬学的に許容され得る塩または薬学的に許容され得る組成物の「有効量」とは、慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈のうちの1つもしくはそれより多くを処置するためまたはその重症度を低下させるために有効な量である。

## 【0280】

本発明の方法にしたがう化合物および組成物は、本明細書中に列挙される疼痛または非

50

疼痛疾患のうちの1つもしくはそれより多くを処置するためまたはその重症度を低下させるために有効な任意の量および任意の投与経路を用いて投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢および全体的な状態、感染症の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、被験体ごとに変動する。本発明の化合物は、投与を容易にするためおよび投与量を均一にするために、好ましくは、単位剤形 (dosage unit form) で製剤化される。本明細書中で使用されるとき、表現「単位剤形」とは、処置される被験体にとって適切な薬剤の物理的に分離した単位のことを指す。しかしながら、本発明の化合物および組成物の1日の総使用量は、適切な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることが理解されるだろう。任意の特定の被験体または生物に対する具体的な有効量のレベルは、処置される障害およびその障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；被験体の年齢、体重、一般的な健康状態、性別および食餌；使用される特定の化合物の投与時間、投与経路および排出速度；処置の期間；使用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物を含む種々の因子、ならびに医学分野において周知の同様に因子に依存する。本明細書中で使用されるとき、用語「被験体」または「患者」は、動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。

#### 【0281】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、経口的に、直腸に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（粉末、軟膏または液滴などによって）、口腔内に (buccally)、経口スプレーまたは点鼻スプレーなどとして、ヒトおよび他の動物に投与され得る。ある特定の形態において、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日あたり約0.01 mg/kg ~ 約50 mg/kg 被験体体重、好ましくは、1日あたり約1 mg/kg ~ 約25 mg/kg 被験体体重という投与量レベルで、1日1回もしくはそれより多く、経口的にまたは非経口的に投与され得る。

#### 【0282】

経口投与のための液体剤形としては、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。液体剤形は、活性な化合物に加えて、当該分野において通常使用される不活性な希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含み得る。経口組成物は、不活性な希釈剤のほかに、佐剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味料、香料および香料も含み得る。

#### 【0283】

注射可能な調製物、例えば、滅菌された注射可能な水性または油性の懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を使用して公知の技術に従って製剤化され得る。滅菌された注射可能な調製物は、無毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の、滅菌された注射可能な溶液、懸濁液またはエマルジョン、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液でもあり得る。使用してもよい許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー液、U.S.P. および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌された固定油は、溶媒または懸濁媒として慣習的に使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含む、非刺激性の任意の固定油が、使用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が、注射物の調製において使用される。

#### 【0284】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌された注射可能な媒質に溶解もしくは分散され得る滅菌された固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

## 【0285】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下注射または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐にすることが望ましいことが多い。これは、難水溶性の結晶性または非晶質性材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。そして、その化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、その溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与される化合物形態の遅い吸収は、油性ビヒクルに化合物を溶解するかまたは懸濁することによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の化合物のマイクロカプセル (microencapsule) 化マトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比および使用される特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度は制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ(オルトエステル)およびポリ(無水物)が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、化合物を、体組織と適合性であるリポソームまたはマイクロエマルジョンの中に閉じ込めることによって調製される。

10

## 【0286】

直腸または膣への投与のための組成物は好ましくは、外界温度では固体であるが体温では液体であり、ゆえに直腸内または膣腔内で融解して活性な化合物を放出する、好適な非刺激性の賦形剤またはキャリア(例えば、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤用ワックス)と本発明の化合物を混合することによって調製され得る坐剤である。

## 【0287】

経口投与のための固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。そのような固形剤形において、活性な化合物は、少なくとも1つの不活性で薬学的に許容され得る賦形剤またはキャリア、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸ニカルシウム、および/または a) 充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシア、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天-寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびに i) 潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、その剤形は、緩衝剤も含み得る。

20

30

## 【0288】

類似のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用する、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤といった固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティングおよび医薬製剤の分野において周知の他のコーティングを用いて調製され得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含むことがあり、活性成分を、腸管のある特定の部分においてだけ、または腸管のある特定の部分において優先的に、必要に応じて遅延された様式で放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用する、軟および硬充填ゼラチンカプセルにおける充填剤としても使用され得る。

40

## 【0289】

活性な化合物は、上で述べたような1つもしくはそれより多くの賦形剤を用いた、マイクロカプセル化された形態でもあり得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤といった固形剤形は、コーティングおよびシェル、例えば、腸溶コーティング、制御放出コーティングおよび医薬製剤の分野において周知の他のコーティングを用いて調製され得

50

る。そのような固形剤形において、活性な化合物は、少なくとも1つの不活性な希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプン）と混和され得る。そのような剤形は、通常の慣行のとおり、不活性な希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠潤滑剤および他の打錠助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース）も含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、それらの剤形は、緩衝剤も含み得る。それらは、必要に応じて不透明化剤を含むことがあり、活性成分を、腸管のある特定の部分においてだけまたは腸管のある特定の部分において優先的に、必要に応じて遅延された様式で放出する組成でもあり得る。使用され得る包埋組成物の例としては、重合物質およびワックスが挙げられる。

#### 【0290】

本発明の化合物の局所的投与または経皮的投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤またはパッチが挙げられる。活性な構成要素は、薬学的に許容され得るキャリア、および必要とされ得る通りの任意の必要な保存剤または緩衝剤と、滅菌された条件下で混和される。眼科用の製剤、点耳剤および点眼剤もまた、本発明の範囲内であると企図される。さらに、本発明は、身体への化合物の制御された送達を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、適切な媒質に化合物を溶解させるかまたは分散させることによって調製される。吸収促進剤もまた、皮膚を横断した化合物の流入を増加させるために使用され得る。その速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御され得る。

#### 【0291】

上で広く説明されたように、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物および組成物は、 $Na_v 1.8$ の阻害剤であり、ゆえに、いかなる特定の理論にも拘束されることを望むものではないが、 $Na_v 1.8$ の活性化もしくは活動亢進が、ある疾患、状態もしくは障害に結びつけられる場合、それらの化合物および組成物は、その疾患、状態もしくは障害を処置するためまたはその重症度を低下させるために特に有用である。 $Na_v 1.8$ の活性化または活動亢進が、特定の疾患、状態または障害に結びつけられるとき、その疾患、状態または障害は、「 $Na_v 1.8$ 媒介性の疾患、状態または障害」とも称され得る。したがって、別の態様において、本発明は、 $Na_v 1.8$ の活性化または活動亢進がその疾患状態に結びつけられる疾患、状態もしくは障害を処置するためまたはその重症度を低下させるための方法を提供する。

#### 【0292】

$Na_v 1.8$ の阻害剤として本発明において使用される化合物の活性は、本明細書中の実施例に広く記載される方法に従って、または当業者が利用可能な方法に従って、アッセイされ得る。

さらなる治療剤

#### 【0293】

本発明の化合物および薬学的に許容され得る組成物が、併用療法において使用され得ること、すなわち、その化合物および薬学的に許容され得る組成物が、他の1つもしくはそれより多くの所望の治療薬または医学的手技と同時に、それらの前に、またはそれらの後に、投与され得ることも認識されるだろう。併用レジメンにおいて使用する治療法（治療薬または手技）の特定の組み合わせは、所望の治療薬および/または手技の適合性ならびに達成されるべき所望の治療効果を考慮に入れる。使用される療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成することもあるし（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を処置するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）、異なる効果（例えば、任意の有害作用の制御）を達成することもあることも認識されるだろう。本明細書中で使用されるとき、特定の疾患または状態を処置するためまたは予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、「処置されている疾患または状態にとって適切である」ことが公知であるものである。例えば、例示的なさらなる治療剤としては、非オピオイド鎮痛薬（インドール類、例

10

20

30

40

50

例えば、エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチン；ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン；オキシカム、例えば、ピロキシカム；パラ-アミノフェノール誘導体、例えば、アセトアミノフェン；プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン；サリチレート、例えば、アスピリン、トリサルチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル；フェナメート (fenamates)、例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸；およびピラゾール、例えば、フェニルブタゾン)；またはオピオイド(麻薬)アゴニスト(例えば、コデイン、フェンタニール、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィンおよびペンタゾシン)が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、非薬物鎮痛アプローチが、本発明の1つもしくはそれより多くの化合物の投与とともに使用され得る。例えば、麻酔学的アプローチ(脊髄内注入、神経遮断)、神経外科的アプローチ(CNS経路の神経剥離)、神経刺激アプローチ(経皮的な電気的神経刺激、後索刺激)、理学療法的アプローチ(理学療法、矯正用デバイス、透熱療法)または心理学的アプローチ(認知性方法-催眠、バイオフィードバックまたは行動的方法)もまた、使用され得る。さらなる適切な治療剤またはアプローチは、The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2011およびFood and Drug Administrationのウェブサイト, www.fda.gov(これらの全内容が、参照により本明細書中に援用される)に広く記載されている。

10

20

## 【0294】

別の実施形態において、さらなる適切な治療剤は、以下から選択される：

## 【0295】

(1) オピオイド鎮痛薬、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メサドン、メペリジン、フェンタニール、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンまたはペンタゾシン；

30

## 【0296】

(2) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン(nitroflurbiprofen)、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンまたはゾメピラク；

## 【0297】

(3) バルピツール酸系鎮静薬、例えば、アモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタルピタール、メフォバルピタール、メタルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルピタール、セコバルピタール、タルブタール、チアマラールまたはチオベンタール；

40

## 【0298】

(4) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼパート(chlorazepate)、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパムまたはトリアゾラム；

## 【0299】

(5) 鎮静作用を有するヒスタミン(H<sub>1</sub>)アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミンまたはクロルシクリジン；

50

## 【0300】

(6) 鎮静薬、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロンまたはジクロラルフェナゾン；

## 【0301】

(7) 骨格筋弛緩薬、例えば、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールまたはオルフェナドリン；

## 【0302】

(8) NMDAレセプターアンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)またはその代謝産物デキストロルファン((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニン、cis - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN - 3231 (MorphiDex (登録商標))、モルヒネとデキストロメトルファンとの複合製剤)、トピラマート、ネラメキサンまたはペルジンホテル (NR2Bアンタゴニストを含む)、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジルまたは(-) - (R) - 6 - {2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] - 1 - ヒドロキシエチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノン；

10

## 【0303】

(9) アルファ - アドレナリン作用薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキスメデトミジン、モダフィニルまたは4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - メタン - スルホンアミド - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキノリン - 2 - イル) - 5 - (2 - ピリジル) キナゾリン；

20

## 【0304】

(10) 三環系抗うつ薬、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリンまたはノルトリプチリン；

## 【0305】

(11) 抗痙攣薬、例えば、カルバマゼピン (Tegretol (登録商標))、ラモトリジン、トピラマート、ラコサミド (Vimpat (登録商標)) またはバルプロエート；

## 【0306】

(12) タキキニン (NK) アンタゴニスト、特に、NK - 3、NK - 2またはNK - 1アンタゴニスト、例えば、(アルファR, 9R) - 7 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)ベンジル] - 8, 9, 10, 11 - テトラヒドロ - 9 - メチル - 5 - (4 - メチルフェニル) - 7H - [1, 4] ジアゾシノ [2, 1 - g] [1, 7] - ナフチリジン - 6 - 13 - ジオン (TAK - 637)、5 - [[ (2R, 3S) - 2 - [ (1R) - 1 - [3, 5 - ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - モルホリニル] - メチル] - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - オン (MK - 869)、アプレピタント、ラネピタント (lanepitant)、ダピタント (dapitant) または3 - [[2 - メトキシ - 5 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - メチルアミノ] - 2 - フェニルピペリジン (2S, 3S)；

30

## 【0307】

(13) ムスカリンアンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロプシウム (tropisium chloride)、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウム；

40

## 【0308】

(14) COX - 2 選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブまたはルミラコキシブ；

## 【0309】

(15) コールタール鎮痛薬、特に、パラセタモール；

## 【0310】

(16) 神経弛緩薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、

50

ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフロペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジブラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、ブロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプライド、ゾテピン、ピフェプルノクス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パリンドール (palindore)、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバント、メクリネルタント、Miraxion (登録商標) またはサリゾタン;

## 【0311】

(17) バニロイドレセプターアゴニスト (例えば、レシニフェラトキシ (resiniferatoxin) またはシバミド (civamide) ) またはバニロイドレセプターアンタゴニスト (例えば、カプサゼピン、GRC-15300);

10

## 【0312】

(18) ベータ-アドレナリン作用薬、例えば、プロプラノロール;

## 【0313】

(19) 局所麻酔薬、例えば、メキシレチン;

## 【0314】

(20) コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン;

## 【0315】

(21) 5-HTレセプターアゴニストまたは5-HTレセプターアンタゴニスト、特に、5-HT<sub>1B/1D</sub>アゴニスト、例えば、エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタン;

20

## 【0316】

(22) 5-HT<sub>2A</sub>レセプターアンタゴニスト、例えば、R(+)-アルファ-(2,3-ジメトキシ-フェニル)-1-[2-(4-フルオロフェニルエチル)]-4-ペリジンメタノール (MDL-100907);

## 【0317】

(23) コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛薬、例えば、イスプロニクリン (TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-ブテン-1-アミン (RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン (ABT-594) またはニコチン;

30

## 【0318】

(24) ترامドール (登録商標)、 ترامドール ER (Ultram ER (登録商標))、タペンタドール ER (Nucynta (登録商標));

## 【0319】

(25) PDE5 阻害剤、例えば、5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニル-スルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン (シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン (IC-351 またはタダラフィル)、2-[2-エトキシ-5-(4-エチル-ピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン (バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-(5-アセチル-2-プロボキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-[(2S)-2-(

40

50

ヒドロキシメチル)ピロリジン - 1 - イル] - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル)ピリミジン - 5 - カルボキサミド、3 - (1 - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6 , 7 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 4 , 3 - d ]ピリミジン - 5 - イル) - N - [ 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル)エチル] - 4 - プロポキシベンゼンスルホンアミド ;

## 【 0 3 2 0 】

( 2 6 ) アルファ - 2 - デルタリガンド、例えば、ガバペンチン ( Neuron tin (登録商標) )、ガバペンチン GR ( Gralise (登録商標) )、ガバペンチン、エナカルビル ( Horizant (登録商標) )、プレガバリン ( Lyrica (登録商標) )、3 - メチルガバペンチン、( 1 [ アルファ ] , 3 [ アルファ ] , 5 [ アルファ ] ) ( 3 - アミノ - メチル - ビシクロ [ 3 . 2 . 0 ]ヘプタ - 3 - イル) - 酢酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 3 - クロロフェノキシ)プロリン、( 2 S , 4 S ) - 4 - ( 3 - フルオロベンジル) - プロリン、[ ( 1 R , 5 R , 6 S ) - 6 - (アミノメチル)ビシクロ [ 3 . 2 . 0 ]ヘプタ - 6 - イル]酢酸、3 - ( 1 - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [ 1 , 2 , 4 ]オキサジアゾール - 5 - オン、C - [ 1 - ( 1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプチル] - メチルアミン、( 3 S , 4 S ) - ( 1 - アミノメチル - 3 , 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、( 3 S , 5 R ) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、( 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - ヘプタン酸および ( 3 R , 4 R , 5 R ) - 3 - アミノ - 4 , 5 - ジメチル - オクタン酸 ;

## 【 0 3 2 1 】

( 2 7 ) カンナビノイド、例えば、KHK - 6 1 8 8 ;

## 【 0 3 2 2 】

( 2 8 ) 代謝型グルタミン酸サブタイプ 1 レセプター ( mGluR 1 ) アンタゴニスト ;

## 【 0 3 2 3 】

( 2 9 ) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝産物デメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d , l - フェンフルラミン、フェモキセチン)、イボキセチン、シアノドチエピン ( cyanodothiepin )、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミンおよびトラゾドン ;

## 【 0 3 2 4 】

( 3 0 ) ノルアドレナリン ( ノルエピネフリン ) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン ( mirtazepine )、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝産物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシンおよびビロキサジン ( Vivalan (登録商標) )、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に ( S , S ) - レボキセチン ;

## 【 0 3 2 5 】

( 3 1 ) 二重セロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物 O - デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン ( Cymbalta (登録商標) )、ミルナシプラミンおよびイミプラミン ;

## 【 0 3 2 6 】

( 3 2 ) 誘導型一酸化窒素合成酵素 ( iNOS ) 阻害剤、例えば、S - [ 2 - [ ( 1 - イミノエチル)アミノ]エチル] - L - ホモシステイン、S - [ 2 - [ ( 1 - イミノエチル) - アミノ]エチル] - 4 , 4 - ジオキソ - L - システイン、S - [ 2 - [ ( 1 - イミ

10

20

30

40

50

ノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル;2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミジン、NXN-462またはグアニジノエチルジスルフィド;

【0327】

(33)アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネベジル;

【0328】

(34)プロスタグランジンE<sub>2</sub>サブタイプ4(EP4)アンタゴニスト、例えば、N-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル}アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミドまたは4-[(15)-1-(5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボニル}アミノ)エチル]安息香酸;

【0329】

(35)ロイコトリエンB<sub>4</sub>アンタゴニスト;例えば、1-(3-ピフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシ-クロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)またはDPC-11870;

【0330】

(36)5-リポキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ジレウトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシ-メチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)または2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン(CV-6504);

【0331】

(37)ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば、リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム(ZRS-201)またはエスリカルバゼピン酢酸塩;

【0332】

(38)Na<sub>v</sub>1.7遮断剤、例えば、XEN-402およびWO2011/140425;WO2012/106499;WO2012/112743;WO2012/125613またはPCT/US2013/21535(各出願の全内容が参照により本明細書に援用される)に開示されているもの。

【0333】

(39)Na<sub>v</sub>1.8遮断剤、例えば、WO2008/135826およびWO2006/011050(各出願の全内容が参照により本明細書に援用される)に開示されているもの。

【0334】

(40)組み合わされたNa<sub>v</sub>1.7遮断剤およびNa<sub>v</sub>1.8遮断剤、例えば、DSP-2230またはBL-1021;

【0335】

(41)5-HT<sub>3</sub>アンタゴニスト、例えば、オンダンセトロン;

【0336】

(42)TPRV1レセプターアゴニスト、例えば、カプサイシン(Neuroges

10

20

30

40

50

X (登録商標)、Q u t e n z a (登録商標) ) ; ならびにそれらの薬学的に許容され得る塩および溶媒和化合物 ;

【 0 3 3 7 】

( 4 3 ) ニコチンレセプターアンタゴニスト、例えば、バレニクリン ;

【 0 3 3 8 】

( 4 4 ) N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えば、Z - 1 6 0 ;

【 0 3 3 9 】

( 4 5 ) 神経成長因子アンタゴニスト、例えば、タネズマブ ;

【 0 3 4 0 】

( 4 6 ) エンドペプチダーゼ刺激剤、例えば、センレボターゼ ( s e n r e b o t a s e ) ; 10

【 0 3 4 1 】

( 4 7 ) アンギオテンシン I I アンタゴニスト、例えば、E M A - 4 0 1 ;

【 0 3 4 2 】

1つの実施形態において、さらなる適切な治療剤は、V - 1 1 6 5 1 7、プレガバリン、制御放出プレガバリン、エゾガピン ( P o t i g a (登録商標) )、ケタミン/アミトリプチリン局所クリーム ( A m i k e t (登録商標) )、A V P - 9 2 3、ペランパネル ( E - 2 0 0 7 )、ラルフィナミド、経皮的ピピバカイン ( E l a d u r (登録商標) )、C N V 1 0 1 4 8 0 2、J N J - 1 0 2 3 4 0 9 4 (カリスバメート)、B M S - 9 5 4 5 6 1 または A R C - 4 5 5 8 から選択される。 20

【 0 3 4 3 】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性な薬剤として含む組成物中で通常投与される量よりも多くない。本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療的に活性な薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約 1 0 % ~ 1 0 0 % の範囲である。

【 0 3 4 4 】

本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る組成物は、植え込み可能な医療用デバイス (例えば、人工装具、人工弁、人工血管、ステントおよびカテーテル) をコーティングするための組成物中にも組み込まれ得る。したがって、本発明は、別の態様において、上で広く記載されたような本発明の化合物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおける本発明の化合物と、植え込み可能なデバイスのコーティングに適したキャリアとを含む、植え込み可能なデバイスをコーティングするための組成物を含む。なおも別の態様において、本発明は植え込み可能なデバイスであって、上で広く記載されたような本発明の化合物、ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラスにおける本発明の化合物と、該植え込み可能なデバイスのコーティングに適したキャリアとを含む組成物でコーティングされた植え込み可能なデバイスを含む。好適なコーティングおよびコーティングされた植え込み可能なデバイスの一般的な調製法は、米国特許第 6 , 0 9 9 , 5 6 2 号 ; 同第 5 , 8 8 6 , 0 2 6 号 ; および同第 5 , 3 0 4 , 1 2 1 号に記載されている。それらのコーティングは、典型的には、生体適合性の重合材料 (例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテートおよびそれらの混合物) である。それらのコーティングは、組成物に制御放出の特徴を付与するために、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質またはそれらの組み合わせの好適な上塗りによって、必要に応じてさらに覆われてもよい。 30 40

【 0 3 4 5 】

本発明の別の態様は、生物学的サンプルまたは被験体における  $N a_v 1 . 8$  活性の阻害に関し、その方法は、式 I もしくは式 I ' の化合物または該化合物を含む組成物を、その被験体に投与するかまたは該生物学的サンプルと接触させる工程を含む。本明細書中で使用されるとき、用語「生物学的サンプル」には、細胞培養物またはその抽出物 ; 哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物 ; および血液、唾液、尿、便、精液、涙もしくはは 50

他の体液またはその抽出物が含まれるがこれらに限定されない。

【0346】

生物学的サンプルにおける  $N a_v 1.8$  活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的にとって有用である。そのような目的の例としては、生物学的現象および病理学的現象におけるナトリウムチャネルの研究；ならびに新しいナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

スキームおよび実施例

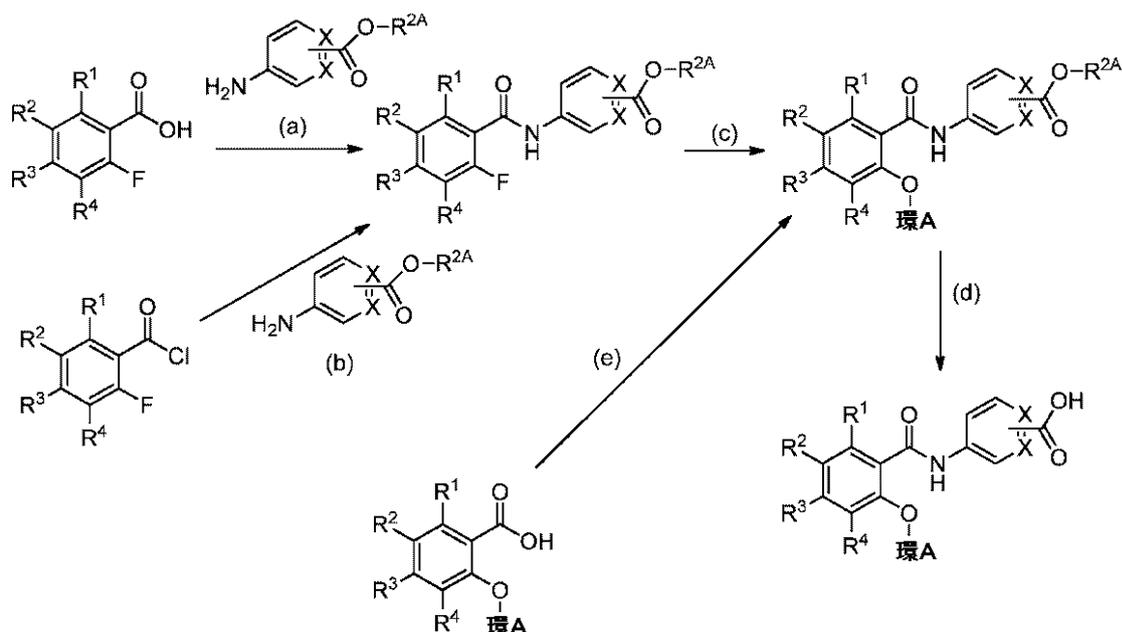
【0347】

本発明の化合物は、以下の方法を用いて容易に調製され得る。下記のスキーム1に図示されるのは、本発明の化合物を調製するための一般的な方法である。

【0348】

スキーム1：式Iまたは式I'の化合物の一般的な調製法

【化45】



X = N、C

環A、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ は、本明細書中で定義されるとおりである。 $R^{2A}$ は、下記で定義される。

(a) カップリング剤 (すなわち、HATU、EDCI、HOBT)、塩基 (すなわち、N-メチル-モルホリン)、溶媒 (すなわち、DMF、ジクロロメタン)；(b) 塩基 (すなわち、ピリジン)、溶媒 (すなわち、ジクロロメタン、DMF)；(c) 環A-OH、塩基 (すなわち、 $Ca_2CO_3$ 、 $K_2CO_3$ )、T；(d) エステル加水分解  $R^{2A}$  = アルキル (すなわち、Me、Et) 塩基水溶液 (すなわち、NaOH、LiOH)、溶媒 (すなわち、MeOH、ジオキサン)； $R^{2A}$  = tBu、酸 (すなわち、トリフルオロ酢酸)、溶媒 (すなわち、ジクロロメタン)；(e) カップリング剤 (すなわち、HATU、EDCI、HOBT)、塩基 (すなわち、N-メチル-モルホリン)、溶媒 (すなわち、DMF、ジクロロメタン)

【実施例】

【0349】

一般的な方法。 $^1H$  NMR (400 MHz) スペクトルは、ジメチルスルホキシド- $d_6$  (DMSO) などの適切な重水素化溶媒中の溶液として得た。質量スペクトル (MS) は、Applied Biosystems API EX LC/MSシステムを使用して得た。化合物の純度および保持時間は、Phenomenex製のKinetic C18カラム (50 x 2.1 mm, 1.7  $\mu$ m 粒子) (pn: 00B-4475-AN) および3分間にわたる1~99%の移動相Bの二元勾配でのランを使用する逆相HP

10

20

30

40

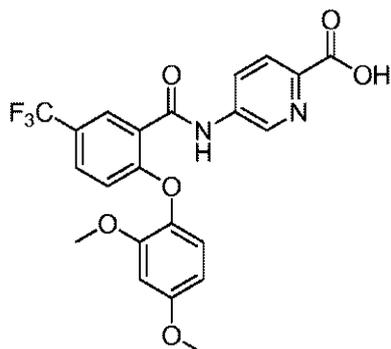
50

LCによって測定した。移動相A = H<sub>2</sub>O (0.05% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。移動相B = CH<sub>3</sub>CN (0.05% CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H)。流速 = 2 mL / 分、注入体積 = 3 μL およびカラム温度 = 50。シリカゲルクロマトグラフィーは、230 ~ 400メッシュの粒径を有するシリカゲル - 60を使用して行った。ピリジン、ジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、テトラヒドロフラン (THF)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリル (ACN)、メタノール (MeOH) および 1, 4 - ジオキサソは、Baker製またはAldrich製であり、場合によっては、それらの試薬は、乾燥窒素下で維持されるAldrich Sure-Seal ボトルだった。別段述べられない限り、すべての反応物を磁氣的に攪拌した。

#### 実施例 1

5 - (2 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリン酸 (65) の調製

#### 【化 46】



#### 【0350】

ジクロロメタン (22.3 mL) 中の 2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド (2.98 mL, 19.72 mmol) の溶液を、0 のメチル 5 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (3.0 g, 19.72 mmol) とピリジン (4.80 mL, 59.16 mmol) とジクロロメタン (89.4 mL) との混合物に滴下した。その混合物を、1.5 時間後に氷浴から取り出し、室温で 0.5 時間攪拌した。その混合物を、1 N HCl (50 mL) およびジクロロメタン (50 mL) に注ぎ込んだ。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をヘキサン類にスラリー化することにより、不純物を除去した。固体を、ヘキサン類ですすぐ濾過により単離することにより、メチル 5 - [[2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (5.16 g, 76%) をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.18 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.16 (dd, J = 6.1, 2.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.09 - 7.98 (m, 1H), 7.67 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 342.06, 実測値 343.2 (M + 1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.54 分 (3 分間のラン)。

#### 【0351】

N - メチルピロリジノン (1 mL) 中のメチル 5 - [[2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン - 2 - カルボキシレート (51.3 mg, 0.15 mmol) に、2, 4 - ジメトキシフェノール (23.1 mg, 0.45 mmol)、炭酸セシウム (146.6 mg, 0.45 mmol) を加え、その混合物を 100 で 50 分間加熱することにより、メチル 5 - (2 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリネートを得て、それをさらなる精製なしに次の工程に持ち込んだ。

#### 【0352】

前の工程において調製されたメチル 5 - (2 - (2, 4 - ジメトキシフェノキシ) - 5

10

20

30

40

50

- (トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリネートに、水酸化ナトリウム(150  $\mu$ L, 3 M)およびメタノール(150  $\mu$ L)を加え、その反応物を50 で3時間撹拌した。その反応混合物を、濾過し、改変剤として、HClを含む水における10~99%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製することにより、5-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸塩酸(65)(37.3 mg, 49%)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 10.97 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.69 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H)ppm. ESI-MS m/z 計算値462.10, 実測値463.5 (M+1)+; 保持時間: 1.81分(3分間のラン)。

10

**【0353】**

化合物65について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

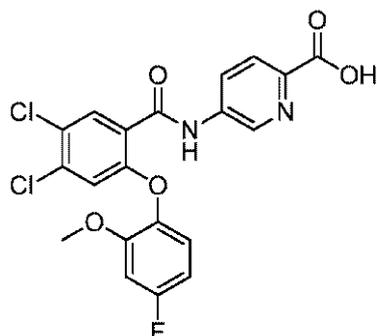
【表 a】

化合物 番号	生成物名	アルコール	
66	5-(2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-クロロ-2-メトキシフェノール	
67	5-(2-(4-メトキシ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-メトキシ-2-メチルフェノール	
58	5-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-クロロ-4-フルオロフェノール	10
57	5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロ-2-メトキシフェノール	
75	5-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロ-2-メチルフェノール	
69	5-(2-(3-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	3-フルオロ-2-メトキシフェノール	20
68	5-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-クロロ-4-メトキシフェノール	
61	5-(2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-クロロ-2-メチルフェノール	
71	5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロフェノール	
62	5-(2-(2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-メトキシフェノール	
63	5-(2-(2-クロロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-クロロフェノール	30
60	5-(2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-(ジフルオロメトキシ)フェノール	
59	5-(2-(5-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	5-フルオロ-2-メトキシフェノール	
64	5-(2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-イソプロポキシフェノール	40
70	5-(2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	フェノール	

## 実施例 2

5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸(51)の調製

## 【化47】



10

## 【0354】

ジクロロメタン (40 mL) 中の 4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - ベンゾイルクロリド (4.35 g, 19.13 mmol) の溶液を、0 のメチル 5 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート (2.91 g, 19.13 mmol) とピリジン (4.64 mL, 57.39 mmol) とジクロロメタン (60 mL) との混合物に滴下した。その反応物を攪拌し、2 時間にわたって室温にまで昇温させた。その混合物を、1 N HCl (50 mL) およびジクロロメタン (50 mL) に注ぎ込んだ。2 層を分離した。水層をジクロロメタンで抽出した (3 × 200 mL)。合わせた有機層を、水で洗浄し (1 × 150 mL)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。生成物をヘキサン類にスラリー化することにより、不純物を除去した。固体を、ヘキサンを使用する濾過により単離することにより、メチル 5 - [(4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - ベンゾイル) アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (5.33 g, 81%) をクリーム色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.11 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.36 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 342.00, 実測値 343.1 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.72 分 (3 分間のラン)。

20

## 【0355】

メチル 5 - [(4, 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - ベンゾイル) アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレート (50 mg, 0.14 mmol)、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノール (18.27 μL, 0.16 mmol) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (60.41 mg, 0.44 mmol) を、DMF (0.5 mL) 中で合わせ、70 で 1.5 時間加熱することにより、メチル 5 - [[4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) ベンゾイル] アミノ]ピリジン - 2 - カルボキシレートが形成された。次いで、NaOH 水溶液 (145.7 μL の 3 M, 0.44 mmol) を加え、30 分間加熱し続けた。HPLC 精製 (1 ~ 99% CH<sub>3</sub>CN / 5 mM HCl) により、5 - (4, 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸 (51) (35.28 mg, 54%) を白色固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 450.02, 実測値 451.1 (M+1)<sup>+</sup>; 保持時間: 1.61 分 (3 分間のラン)。

30

40

## 【0356】

化合物 51 について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

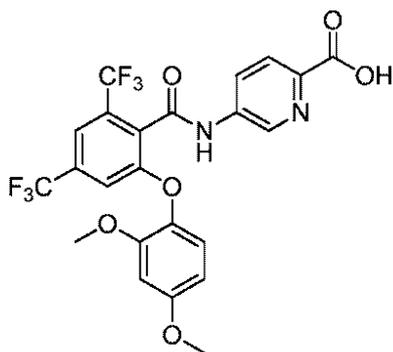
【表 b】

化合物 番号	生成物名	アルコール	
32	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロ-2-メチルフェノール	
41	5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2-クロロ-4-フルオロフェノール	
39	5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2,4-ジメトキシフェノール	10
44	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-(トリフルオロメトキシ)フェノール	
42	5-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2,4-ジフルオロフェノール	
40	5-(4,5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	3-フルオロ-4-メトキシフェノール	
30	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロフェノール	20
36	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-クロロ-2-メトキシフェノール	
37	5-(4,5-ジクロロ-2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2-(ジフルオロメトキシ)フェノール	
35	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノール	
34	5-(4,5-ジクロロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2-フルオロ-4-メトキシフェノール	30
43	5-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2-クロロ-4-メトキシフェノール	
38	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	4-クロロ-2-メチルフェノール	
33	5-(4,5-ジクロロ-2-フェノキシベンズアミド)ピコリン酸	フェノール	
31	5-(4,5-ジクロロ-2-(4-(イソペンチルオキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸	2-イソペンタノール	40

## 実施例 3

5 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル )  
ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 49 ) の調製

## 【化48】



10

## 【0357】

2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイルクロリド ( 1 . 0 g , 3 . 3 9 m m o l ) およびジクロロメタン ( 5 . 0 m L ) の溶液を、0 のジクロロメタン ( 2 0 . 0 0 m L ) 中のメチル 5 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート ( 6 1 9 . 9 m g , 4 . 0 7 m m o l ) とピリジン ( 8 2 4 . 1 μ L , 1 0 . 1 8 m m o l ) との混合物に滴下した。その混合物を室温にまで昇温させ、その温度で一晩攪拌した。その混合物を 1 N H C l およびジクロロメタンに注ぎ込んだ。層を分離し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、褐色固体を得た。生成物を、ヘキサン類中の 1 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにおいて精製することにより、メチル 5 - [ [ 2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル ] アミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 8 5 0 m g , 6 1 % ) を白色固体として得た。E S I - M S m / z 計算値 4 1 0 . 0 5 , 実測値 4 1 1 . 0 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 0 . 6 2 分 ( 3 分間のラン ) 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 1 . 5 9 ( s , 1 H ) , 8 . 8 6 ( d , J = 2 . 4 H z , 1 H ) , 8 . 4 8 - 8 . 4 1 ( m , 1 H ) , 8 . 3 4 ( d d , J = 8 . 6 , 2 . 6 H z , 1 H ) , 8 . 2 0 ( s , 1 H ) , 8 . 1 5 ( d , J = 8 . 6 H z , 1 H ) , 3 . 8 9 ( s , 3 H ) p p m .

20

## 【0358】

メチル 5 - [ [ 2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンゾイル ] アミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 6 0 m g , 0 . 1 5 m m o l ) 、 2 , 4 - ジメトキシフェノール ( 2 4 . 8 0 m g , 0 . 1 6 m m o l ) および K <sub>2</sub> C O <sub>3</sub> ( 6 0 . 6 6 m g , 0 . 4 4 m m o l ) を、DMF ( 0 . 4 m L ) 中で合わせ、7 0 で加熱した。その反応が完了したら ( H P L C によって ) 、 5 M N a O H 水溶液 ( 8 7 . 8 μ L , 0 . 4 4 m m o l ) を加え、その反応物を 5 0 に加熱し、その反応が完了するまで H P L C によってモニターした。その反応物を 2 5 に冷却し、濾過し、改変剤として、水および H C l における 1 ~ 9 9 % A C N の勾配を使用する逆相 H P L C で精製することにより、5 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジメトキシフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 4 9 ) ( 1 8 m g , 2 2 % ) を得た。E S I - M S m / z 計算値 5 3 0 . 0 9 , 実測値 5 3 1 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 5 4 分 ( 3 分間のラン ) 。 <sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 1 . 4 1 ( s , 1 H ) , 8 . 8 9 ( d , J = 2 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 3 2 ( d d , J = 8 . 6 , 2 . 5 H z , 1 H ) , 8 . 1 0 ( d , J = 8 . 5 H z , 1 H ) , 7 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 1 7 ( d , J = 8 . 8 H z , 1 H ) , 7 . 0 7 ( s , 1 H ) , 6 . 7 9 ( d , J = 2 . 8 H z , 1 H ) , 6 . 6 1 ( d d , J = 8 . 9 , 2 . 8 H z , 1 H ) , 3 . 7 8 ( d , J = 1 4 . 3 H z , 6 H ) p p m .

30

40

## 【0359】

化合物 4 9 について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

【表 c】

化合物番号	生成物名	アルコール
50	5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロフェノール
48	5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロ-2-メトキシフェノール
47	5-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-フルオロ-2-メチルフェノール
46	5-(2-(4-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	4-メトキシフェノール
45	5-(2-(2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸	2-メトキシフェノール

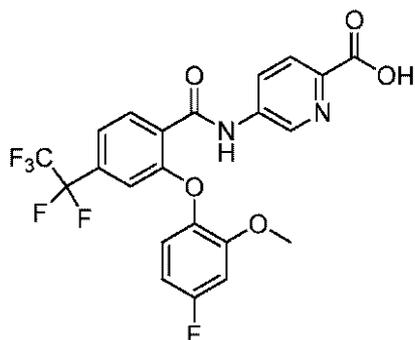
10

20

## 実施例 4

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル )  
ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 7 2 ) の調製

## 【化 4 9】



30

## 【 0 3 6 0】

DMF ( 1 m L ) 中の、2 - フルオロ - 4 - ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエチル ) 安息香酸 ( 8 0 . 4 8 m g , 0 . 3 1 m m o l )、エチル 5 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート ( 5 7 . 0 m g , 0 . 3 4 m m o l )、H A T U ( 1 3 0 . 4 m g , 0 . 3 4 m m o l ) および N - メチルモルホリン ( 6 8 . 5 7  $\mu$  L , 0 . 6 2 m m o l ) の溶液を 2 5 で 1 6 時間攪拌した。その反応混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した ( 3  $\times$  )。有機相を合わせ、水、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させることにより、エチル 5 - [ [ 2 - フルオロ - 4 - ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエチル ) ベンゾイル ] アミノ ] ピリジン - 2 - カルボキシレート ( 1 1 0 m g , 8 7 % ) を蠟質の橙色固体として得た。E S I - M S m / z 計算値 4 0 6 . 0 7 , 実測値 4 0 7 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 6 4 分 ( 3 分間のラン )。

40

## 【 0 3 6 1】

NMP ( 0 . 4 m L ) 中の、エチル 5 - [ [ 2 - フルオロ - 4 - ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2

50

-ペンタフルオロエチル)ベンゾイル]アミノ]ピリジン-2-カルボキシレート(40.63 mg, 0.10 mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(42.64 mg, 0.30 mmol)およびCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(97.75 mg, 0.30 mmol)を90で1時間撹拌した。3M NaOH水溶液(100 μL)およびMeOH(0.2 mL)を加え、その混合物を40で1時間撹拌した。その混合物を、メタノールで希釈し、濾過し、改変剤として、水におけるACNの勾配(1~99%)およびHClを使用する逆相HPLCで精製することにより、5-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸(72)(20.42 mg, 36%)を得た。ESI-MS m/z計算値500.08, 実測値501.3(M+1)+; 保持時間: 1.69分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 11.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H)ppm.

10

## 【0362】

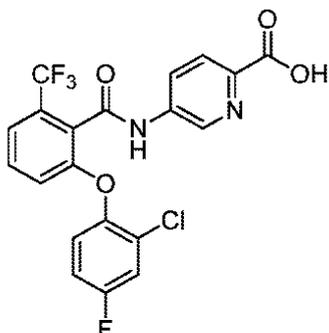
5-(2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)ピコリン酸(73)を、4-フルオロフェノールから、化合物72について上に記載されたように調製した。

## 実施例5

20

5-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ピコリン酸(74)の調製

## 【化50】



30

## 【0363】

DMF(125.0 mL)中の、2-クロロ-4-フルオロ-フェノール(20.97 g, 143.10 mmol)および2-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(25 g, 130.1 mmol)の溶液に、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(46.62 g, 143.1 mmol)を加え、その反応混合物を100で1時間撹拌した。その反応混合物を、水(500 mL)に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した(3×150 mL)。有機相を合わせ、水、ブライン(2×)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発させることにより、赤色油状物を得て、それは、一晩静置した後、固化した。次いで、その材料を、熱ヘキサン類を用いてトリチュレートし(triturated)、25に冷却した。スラリーを濾過し、冷ヘキサン類で洗浄することにより、2-(2-クロロ-4-フルオロ-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(32.7 g, 79%)をオフホワイトの固体として得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 10.61 (s, 1H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 9.0, 5.3 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.12 (d, J = 8.3 Hz, 1H)ppm.

40

## 【0364】

tBuOH(155.0 mL)、水(100.8 mL)、CH<sub>3</sub>CN(155.0 mL)および2-メチル-2-ブテン(51.45 mL, 486.4 mmol)中の2-(2

50

- クロロ - 4 - フルオロ - フェノキシ ) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド ( 31 g , 97 . 29 mmol ) の溶液に、リン酸二水素ナトリウム ( 35 . 02 g , 291 . 9 mmol ) を加え、その混合物を 0 に冷却した。亜塩素酸ナトリウム ( 26 . 40 g , 291 . 9 mmol ) を一度に加え、その混合物を 25 で 1 時間攪拌した。その反応物の pH を、1 N HCl で 2 ~ 3 に調整し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出した ( 3 x ) 。すべての有機層を合わせ、固体の亜硫酸ナトリウム ( 約 5 g ) を加えた後、ブライン ( 50 ml ) および 1 N NaOH ( 10 ml ) を加え、その混合物を、黄色が消えるまで振盪した。層を分離し、有機相をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、シリカのショートプラグで濾過し、蒸発乾固させることにより、2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェノキシ ) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 ( 40 g , 98 % ) を油状物として得て、それを、さらなる精製なしに次の工程において使用した。ESI - MS m/z 計算値 334 . 00 , 実測値 335 . 1 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 58 分 ( 3 分間のラン ) 。

10

## 【 0 3 6 5 】

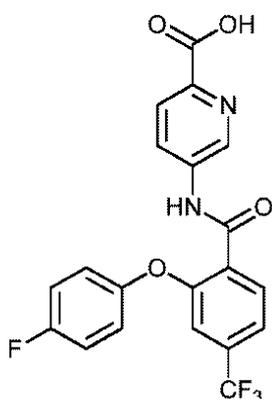
2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェノキシ ) - 6 - (トリフルオロメチル) 安息香酸 ( 33 . 46 mg , 0 . 10 mmol ) 、エチル 5 - アミノピリジン - 2 - カルボキシレート ( 19 . 94 mg , 0 . 12 mmol ) 、HATU ( 41 . 83 mg , 0 . 11 mmol ) および N - メチルモルホリン ( 21 . 99 μL , 0 . 20 mmol ) の溶液を、100 で 8 時間攪拌した。NaH ( 16 . 00 mg , 0 . 40 mmol ) を加え、その混合物を 100 で 10 分間攪拌した。その混合物を濾過し、改変剤として、水におけるアセトニトリルの勾配 ( 1 ~ 99 % ) および HCl を使用する逆相 HPLC で精製することにより、5 - [ [ 2 - ( 2 - クロロ - 4 - フルオロ - フェノキシ ) - 6 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル ] アミノ ] ピリジン - 2 - カルボン酸 ( 74 ) ( 2 . 52 mg , 5 % ) を白色固体として得た。ESI - MS m/z 計算値 454 . 03 , 実測値 455 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 42 分 ( 3 分間のラン ) 。

20

## 実施例 6

5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 56 ) の調製

## 【 化 5 1 】



30

## 【 0 3 6 6 】

DMF ( 5 . 0 mL ) 中の、2 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド ( 1 . 0 g , 5 . 20 mmol ) および 4 - フルオロフェノール ( 583 . 5 mg , 5 . 20 mmol ) の溶液に、炭酸二セシウム ( 1 . 7 g , 5 . 20 mmol ) を加え、その混合物を 100 で 1 時間加熱した。その反応物を室温に冷却した。その反応物を酢酸エチル ( 5 ml ) および水 ( 10 ml ) で希釈した。有機層を水で洗浄し ( 2 x 10 mL ) 、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させることにより茶色油状物を得て、それを、ヘキサン類中の酢酸エチルの勾配 ( 0 ~ 25 % ) を使用するカラムクロマトグラフィーで精製することにより、2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド ( 1 . 16 g , 78 % ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, CDCl<sub>3</sub> )

40

1

50

0.58 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.18-7.04 (m, 5H)ppm.

【0367】

t B u O H ( 1 1 . 6 0 m L )、水 ( 7 . 3 0 m L )、アセトニトリル ( 7 . 3 0 m L ) 中の 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアルデヒド ( 1 . 1 6 g , 4 . 0 8 m m o l ) の溶液に、リン酸二水素ナトリウム ( 1 . 4 7 g , 1 2 . 2 5 m m o l )、2 - メチル - 2 - ブテン ( 2 . 1 6 m L , 2 0 . 4 2 m m o l ) および亜塩素酸ナトリウム ( 1 . 1 1 g , 1 2 . 2 5 m m o l ) を加え、その反応混合物を 25 で 2 時間攪拌した。その反応物を 1 N H C l で酸性化し、酢酸エチルで希釈した。硫化ナトリウムを加えることにより、わずかな黄色を除去した。2 層を分離し、水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。有機相を合わせ、M g S O <sub>4</sub> で乾燥させ、濾過し、蒸発させることにより、2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 1 . 0 g , 8 2 % ) を黄色固体として得て、それを、さらなる精製なしに次の工程において使用した。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO ) 8.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.18 (m, 3H), 7.14 - 7.01 (m, 2H)ppm.

10

【0368】

D M F ( 0 . 4 m L ) 中の、メチル 5 - アミノピコリネート ( 1 5 . 2 m g , 0 . 1 m m o l )、2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) 安息香酸 ( 3 3 . 0 m g , 0 . 1 2 m m o l )、N - メチルモルホリン ( 2 2 μ L , 0 . 2 m m o l ) および H A T U ( 4 5 . 6 m g , 0 . 1 2 m m o l ) の溶液を 40 で 1 6 時間攪拌した。NaOH 水溶液 ( 1 6 6 . 7 μ L , 3 M ) およびメタノール ( 0 . 2 m L ) を加え、その混合物を 40 で 1 時間攪拌した。その反応混合物を、MeOH で希釈し、濾過し、改変剤として、水における A C N の勾配 ( 1 ~ 9 9 % ) および H C l を使用する逆相 H P L C で精製することにより、5 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 - ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 5 6 ) ( 9 . 9 5 m g , 3 3 % ) を得た。E S I - M S m / z 計算値 4 2 0 . 0 7 , 実測値 4 2 1 . 2 9 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 6 0 分 ( 3 分間のラン )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz, DMSO ) 13.15 - 12.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 5H)ppm.

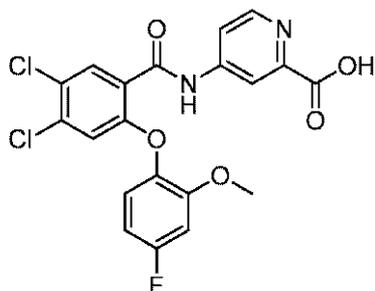
20

30

実施例 7

4 - ( 4 , 5 - ジクロロ - 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) ベンズアミド ) ピコリン酸 ( 7 6 ) の調製

【化 5 2】



40

【0369】

4 , 5 - ジクロロ - 2 - フルオロ - 安息香酸 ( 5 0 m g , 0 . 2 4 m m o l )、H A T U ( 1 0 0 . 0 m g , 0 . 2 6 m m o l ) および N - メトキシメタンアミン ( 塩酸 ) ( 2 3 . 3 3 m g , 0 . 2 4 m m o l ) を、D M F ( 1 . 0 m L ) 中で合わせ、D I E A ( 8 3 . 3 3 μ L , 0 . 4 8 m m o l ) で処理した。10 分後、その反応は完了した。その反応物をジエチルエーテルで希釈し、50% 飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 2 x ) およびブラインで洗

50

浄し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン類の0~30%の勾配を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、4,5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(50mg, 83%)を無色油状物として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 7.54 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.35 (s, 3H)ppm.

## 【0370】

-78°のTHF(100mL)中の4,5-ジクロロ-2-フルオロ-N-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド(5.1g, 20.23mmol)の攪拌溶液に、THF中の水素化アルミニウムリチウム(12.14mLの2M, 24.28mmol)の溶液を加えた。-78°において3時間後、50mLの水を加え、続いて、50mLの1N HClを加えた。その反応物を25°Cにまで昇温させ、1時間攪拌した。その反応物を水で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。そのエーテルを $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、粗4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒドを得て、それを、さらなる精製なしに次の工程に直接持ち込んだ。

## 【0371】

粗4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(2.31mL, 20.23mmol)および $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5.59g, 40.46mmol)を、DMF(100mL)中で合わせ、70°Cで約30分間、次いで、55°Cで一晩、加熱した。その反応物を冷却し、水(500mL)で希釈し、ジエチルエーテルで抽出した。エーテル層を $\text{Na}_2\text{SO}_4$ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンの勾配(0~40%)を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(3.30g, 51%)を結晶性の白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.39 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.8, 5.8$  Hz, 1H), 7.19 (dd,  $J = 10.7, 2.9$  Hz, 1H), 6.92 - 6.85 (m, 2H), 3.78 (s, 3H)ppm.

## 【0372】

tBuOH(33.00mL)、水(19.80mL)およびアセトニトリル(19.80mL)中の4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアルデヒド(3.3g, 10.47mmol)の溶液に、リン酸二水素ナトリウム(655.9 $\mu\text{L}$ , 10.47mmol)、2-メチルブタ-2-エン(5.54mL, 52.35mmol)および亜硫酸ナトリウム(2.84g, 31.41mmol)を加えた。その反応混合物を、25°Cで1時間攪拌した。その反応混合物を、1N HClで酸性化し、酢酸エチルで希釈した。亜硫酸ナトリウムを加えることにより、かすかな黄色を除去した。2層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した(3 $\times$ 25mL)。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。固体を、ヘキサン類を用いてトリチュレートし、濾過することにより、4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸(2.94g, 85%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 13.37 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.18 - 7.12 (m, 2H), 6.86 - 6.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H)ppm.

## 【0373】

4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)安息香酸(40mg, 0.12mmol)、メチル4-アミノピコリネート(36.5mg, 0.24mmol)およびHATU(45.9mg, 0.12mmol)を、DMF(1mL)中で合わせ、50°Cで2時間加熱した。その反応物を10滴の3M NaOHで処理し、50°Cで16時間加熱した。その反応物を濾過し、改変剤として、HCl(5mM)を含む水におけるアセトニトリルの勾配(10~99%)を使用する逆相HPLCで精製することにより、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸(76)(3.80mg, 7%)を得た。ESI-MS m/z計算値450.02, 実測値451.1(M+1)+; 保持時間: 1.47分(3分間のラ

10

20

30

40

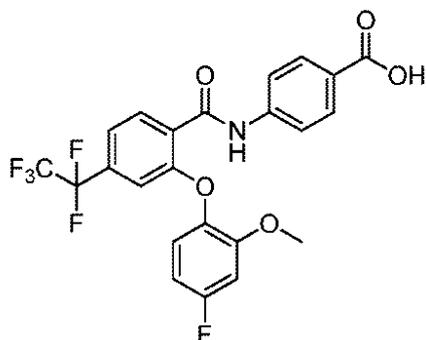
50

ン)。

実施例 8

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル )  
ベンズアミド ) 安息香酸 ( 27 ) の調製

【化 5 3】



10

【 0 3 7 4】

DMF ( 0 . 5 mL ) 中の、 2 - ( 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - フェノキシ ) - 4 -  
( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエチル ) 安息香酸 ( 152 . 1 mg , 0 . 10 m  
mol )、 tert - ブチル 4 - アミノベンゾエート ( 21 . 26 mg , 0 . 11 mmol )  
および HATU ( 41 . 83 mg , 0 . 11 mmol ) の溶液に、 N - メチルモルホリン  
( 24 . 18  $\mu$ L , 0 . 22 mmol ) を加え、その混合物を 25  $^{\circ}$ C で 16 時間攪拌  
した。その混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した ( 3  $\times$  )。有機相を合わせ、蒸  
発させ、ジクロロメタン ( 0 . 25 mL ) に溶かした。TFA ( 0 . 25 mL , 3 . 24  
5 mmol ) を加え、その反応混合物を 25  $^{\circ}$ C で 1 時間攪拌した。その混合物を MeOH  
で希釈し、濾過し、改変剤として、HCl を含む水におけるアセトニトリルの勾配 ( 1 ~  
99 % ) を使用する逆相 HPLC で精製することにより、 4 - [ [ 2 - ( 4 - フルオロ -  
2 - メトキシ - フェノキシ ) - 4 - ( 1 , 1 , 2 , 2 , 2 - ペンタフルオロエチル ) ベン  
ゾイル ] アミノ ] 安息香酸 ( 27 ) ( 5 . 16 mg , 10 % ) を白色固体として得た。E  
S I - M S m / z 計算値 499 . 07 , 実測値 500 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1  
. 82 分 ( 3 分間のラン )。<sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , DMSO) 12.80 ( s , 1H ) , 10.8  
4 ( s , 1H ) , 7.94 ( d , J = 8.6 Hz , 2H ) , 7.87 ( d , J = 8.0 Hz , 1H ) ,  
7.83 ( d , J = 8.8 Hz , 2H ) , 7.52 ( d , J = 7.9 Hz , 1H ) , 7.40 - 7.27  
( m , 1H ) , 7.16 ( dd , J = 10.6 , 2.8 Hz , 1H ) , 6.98 - 6.82 ( m , 1H ) ,  
6.77 ( s , 1H ) , 3.73 ( s , 3H ) ppm.

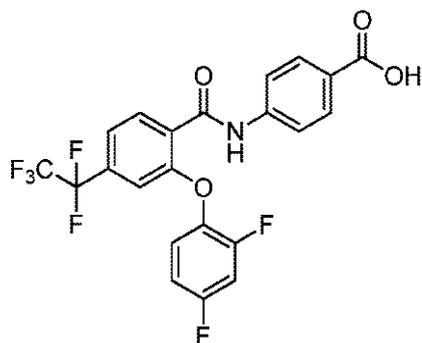
20

30

実施例 9

4 - ( 2 - ( 2 , 4 - ジフルオロフェノキシ ) - 4 - ( ペルフルオロエチル ) ベンズア  
ミド ) 安息香酸 ( 2 ) の調製

【化 5 4】



40

【 0 3 7 5】

4 - プロモ - 2 - フルオロ - 安息香酸 ( 3 . 5 g , 15 . 98 mmol ) を、 N<sub>2</sub> 雰囲気

50

気下の25において、DMSO(70.00 mL)に溶解した。1, 1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロ-2-ヨードエタンタンクを冷却し、次いで、過剰量をN<sub>2</sub>下の反応フラスコに注ぎ込んだ。活性化された銅(ナノ粒子<100 nm)(8.528 g, 134.2 mmol)の混合物を加え、その反応フラスコをN<sub>2</sub>下で密封し、100の油浴内で30分間加熱し、次いで、温度を120に上げ、48時間撹拌した。48時間後、その反応混合物を25に冷却した。その反応混合物を濾過し、銅濾過ケーキを40 mLのDMSOで洗浄した。濾液を酢酸エチル(450 mL)で希釈し、再濾過することにより、残留している任意の銅塩を除いた。その濾液に、1000 mLの水を加え、その混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を水およびブラインで3回洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させることにより、2.8 gの粗生成物を得て、それを、酢酸エチルおよびヘキサン類の勾配(0~40%)を使用するシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーで精製した。2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)安息香酸(1.80 g, 44%)をオフホワイトの固体として得た。

10

## 【0376】

2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)安息香酸(1 g, 3.87 mmol)に、塩化チオニル(3.67 mL, 50.36 mmol)を加え、その反応物を60で22時間撹拌した。過剰な塩化チオニルを真空中で除去することにより、2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンゾイルクロリド(1 g, 93%)を粘稠性の黄色液体として得た。

## 【0377】

ジクロロメタン(6.34 mL)中の2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンゾイルクロリド(0.46 g, 1.66 mmol)の溶液を、0のtert-ブチル4-アミノベンゾエート(321.4 mg, 1.66 mmol)とピリジン(403.5 μL, 4.99 mmol)とジクロロメタン(4.2 mL)との混合物に滴下した。その反応物を撹拌し、18時間にわたって室温にまで昇温させた。その反応物に、水(5 mL)を加えた。2層を分離した。有機層を水で洗浄し(2×10 mL)、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、減圧下で蒸発させることにより、tert-ブチル4-[ [2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾエート(0.7 g, 97%)を得て、それを、さらなる精製なしに次の工程において使用した。ESI-MS m/z計算値433.11, 実測値434.3 (M+1)+; 保持時間: 2.27分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.96 (s, 1H), 7.99 - 7.90 (m, 3H), 7.90 - 7.80 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 1.55 (s, 9H)ppm.

20

30

## 【0378】

tert-ブチル4-[ [2-フルオロ-4-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾエート(130 mg, 0.30 mmol)と2, 4-ジフルオロフェノール(39.03 mg, 0.3 mmol)と炭酸カリウム(41.16 mg, 0.3 mmol)とN-メチルピロリジノン(2 mL)との混合物を100で3時間撹拌した。その反応物を濾過し、さらなる精製なしに次の工程に持ち込んだ。

## 【0379】

前の工程において得られたエステルを、ジクロロメタン(1 mL)に溶解した。2, 2, 2-トリフルオロ酢酸(4 mL, 52.50 mmol)を加え、その反応物を40で18時間撹拌した。過剰なTFAおよびジクロロメタンを減圧下で蒸発させた。粗生成物を濾過し、改変剤として、HClを含む水における30~99%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸(2)(31.8 mg, 22%)を得た。ESI-MS m/z計算値487.07, 実測値488.5 (M+1)+; 保持時間: 2.01分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.80 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.

40

50

31 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H)ppm.

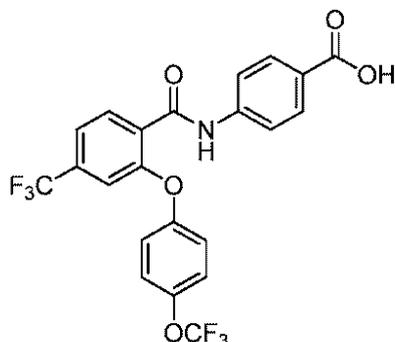
【0380】

化合物2について上に報告された手順と類似の手順に従って、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)ベンズアミド)安息香酸(3)を、4-フルオロ-2-メチルフェノールから調製した。

実施例10

4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸(7)の調製

【化55】



10

【0381】

ジクロロメタン(27.6 mL)中の2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイルクロリド(3 g, 13.24 mmol)の溶液を、0 のメチル4-アミノベンゾエート(2.0 g, 13.24 mmol)とピリジン(3.21 mL, 39.72 mmol)とジクロロメタン(41.4 mL)との混合物に滴下した。その反応物を攪拌し、2時間にわたって室温にまで昇温させた。その反応物に、水(30 mL)を加えた。その固体を濾過により単離し、水(2×30 mL)およびヘキサン(2×30 mL)で洗浄することにより、メチル4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾエート(3.811 g, 84%)を白色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値341.07, 実測値342.2 (M+1)+; 保持時間: 1.64分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.97 (s, 1H), 8.02 - 7.96 (m, 2H), 7.96 - 7.89 (m, 2H), 7.89 - 7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H)ppm.

20

30

【0382】

メチル4-[[2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾエート(102.4 mg, 0.3 mmol)に、4-トリフルオロメトキシフェノール(38.9 μl, 0.3 mmol)、炭酸カリウム(41.46 mg, 0.3 mmol)およびN-メチルピロリジノン(2 mL)を加え、その反応物を100 で3時間攪拌した。その反応物を濾過し、さらなる精製なしに次の工程において使用した。

【0383】

前の工程からのエステルに、水酸化リチウム(2 M, 450 μL, 0.9 mmol)およびメタノール(300 μL)を加え、その反応物を50 で3時間攪拌した。その反応物を濾過し、改変剤として、HClを含む水における30~99%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製することにより、4-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸(7)(53.8 mg, 37%)を得た。ESI-MS m/z 計算値485.07, 実測値486.3 (M+1)+; 保持時間: 2.05分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H)ppm.

40

【0384】

50

化合物7について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

【表 d】

化合物番号	生成物名	アルコール
4	4-(2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	2-クロロ-4-フルオロ-フェノール
5	4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロ-2-メチル-フェノール
6	4-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	2,4-ジフルオロフェノール

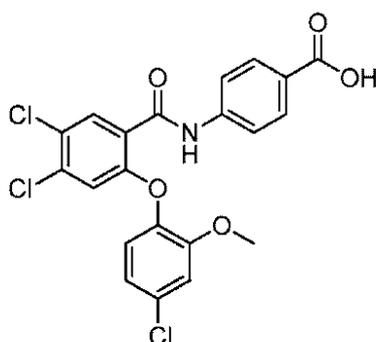
10

## 実施例 1 1

4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸(18)の調製

20

## 【化56】



30

## 【0385】

ジクロロメタン(7.3 mL)中の4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイルクロリド(794.5 mg, 3.49 mmol)の溶液を、0 のメチル4-アミノベンゾエート(528.0 mg, 3.49 mmol)とピリジン(847.6 μL, 10.48 mmol)とジクロロメタン(11.0 mL)との混合物に滴下した。その反応物を攪拌し、1.5時間にわたって室温にまで昇温させた。その反応物に、水(10 mL)を加えた。固体を濾過により単離し、水(2 × 10 mL)およびヘキサン(2 × 10 mL)で洗浄することにより、メチル4-[(4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ベンゾエート(955 mg, 80%)を薄淡紅色固体として得た。ESI-MS m/z 計算値341.00, 実測値342.2 (M+1)+; 保持時間: 1.75分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.90 (s, 1H), 8.03 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.02 - 7.95 (m, 2H), 7.93 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.88 - 7.76 (m, 2H), 3.84 (s, 3H)ppm.

40

## 【0386】

メチル4-[(4,5-ジクロロ-2-フルオロ-ベンゾイル)アミノ]ベンゾエート(34.21 mg, 0.1 mmol)と4-クロロ-2-メトキシフェノール(12.16 μL, 0.1 mmol)と炭酸カリウム13.82 mg, 0.1 mmol)とN-メチルピロリジノン(1 mL)との混合物を、80 で2.5時間加熱した。メタノール(100 μL)および水酸化ナトリウム(3 M, 100 μL, 0.3 mmol)を加え、その

50

反応物を50 で2時間攪拌した。さらなる100  $\mu$ LのMeOHおよび100  $\mu$ Lの3M NaOHを加え、その反応物をさらに1時間加熱した。その反応混合物を、濾過し、改変剤として、HClを含む水における10~99%アセトニトリルの勾配を使用する逆相分取クロマトグラフィーで精製することにより、4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸(18)(11.78mg, 25%)を得た。ESI-MS m/z計算値464.99, 実測値466.3(M+1)+; 保持時間: 2.20分(3分間のラン)。

【0387】

化合物18について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

【表e】

化合物番号	生成物名	アルコール
12	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロ-2-メトキシフェノール
14	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロ-2-メチルフェノール
26	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-(トリフルオロメトキシ)フェノール
20	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-クロロ-2-メチルフェノール
21	4-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2,4-ジメトキシフェノール
23	4-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2-クロロ-4-フルオロフェノール
24	4-(4,5-ジクロロ-2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2,4-ジフルオロフェノール
13	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロフェノール
17	4-(4,5-ジクロロ-2-(4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノール
19	4-(4,5-ジクロロ-2-(2-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2-(ジフルオロメトキシ)フェノール
22	4-(4,5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	3-フルオロ-4-メトキシフェノール
25	4-(4,5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2-クロロ-4-メトキシフェノール
16	4-(4,5-ジクロロ-2-(2-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	2-フルオロ-4-メトキシフェノール
15	4-(4,5-ジクロロ-2-フェノキシ)ベンズアミド)安息香酸	フェノール

10

20

30

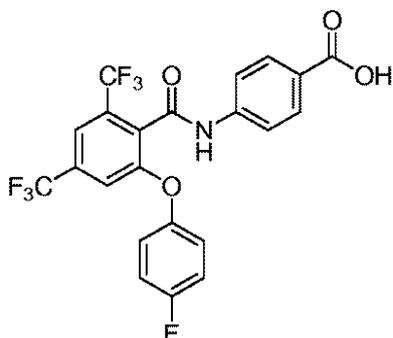
40

50

## 実施例 1 2

4 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズ  
アミド ) 安息香酸 ( 1 1 ) の調製

【化 5 7】



10

【 0 3 8 8 】

0 の DMF ( 1 0 m L ) 中の、メチル 4 - アミノベンゾエート ( 5 1 4 . 6 m g , 3 . 4 0 m m o l ) およびジ - イソプロピルエチルアミン ( 1 . 7 7 m L , 1 0 . 1 8 m m o l ) の溶液に、ジクロロメタン中の 2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンゾイルクロリド ( 1 g , 3 . 3 9 m m o l ) の溶液を加えた。その反応は、10分後に完了した。その反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、水 ( 2 × 2 0 0 m L ) 、 1 N H C l ( 2 × 5 0 m L ) およびブラインで洗浄し、次いで、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサンの勾配 ( 0 ~ 1 0 0 % ) を使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより、メチル 4 - [ [ 2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ] アミノ ] ベンゾエート ( 4 5 9 m g , 3 3 % ) をオフホワイトの固体として得た。ESI - MS m / z 計算値 4 0 9 . 0 5 , 実測値 4 1 0 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 8 6 分。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 1 . 2 2 ( s , 1 H ) , 8 . 3 6 ( s , 1 H ) , 7 . 6 2 - 7 . 5 7 ( m , 2 H ) , 7 . 5 6 - 7 . 5 1 ( m , 2 H ) , 7 . 5 1 - 7 . 4 6 ( m , 1 H ) , 3 . 4 2 ( s , 3 H ) ppm.

20

【 0 3 8 9 】

4 - フルオロフェノール ( 1 2 . 0 5 m g , 0 . 1 0 7 5 m m o l ) 、メチル 4 - [ [ 2 - フルオロ - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ] アミノ ] ベンゾエート ( 4 0 m g , 0 . 0 9 7 7 4 m m o l ) および K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 4 0 . 5 2 m g , 0 . 2 9 m m o l ) を、DMF ( 0 . 5 m L ) 中で合わせ、90 で10分間加熱したところ、メチル 4 - [ [ 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンゾイル ] アミノ ] ベンゾエートに完全に変換した。NaOH ( 9 7 . 7 3 μ L の 3 M , 0 . 2 9 m m o l ) を加え、その反応物を90 で2時間、次いで、50で一晩加熱した。さらなるNaOHを加え [ 2 × NaOH ( 9 7 . 7 3 μ L の 3 M , 0 . 2 9 m m o l ) , 6 e q ] 、その反応物を90 で5時間加熱した。改変剤として、5 mM HClを含む水におけるアセトニトリルの勾配 ( 1 0 ~ 9 9 % ) を使用するHPLC精製により、4 - ( 2 - ( 4 - フルオロフェノキシ ) - 4 , 6 - ビス ( トリフルオロメチル ) ベンズアミド ) 安息香酸 ( 1 1 ) を白色固体として得た。ESI - MS m / z 計算値 4 8 7 . 0 6 , 実測値 4 8 8 . 3 ( M + 1 ) + ; 保持時間 : 1 . 8 4 分 ( 3 分間のラン ) 。<sup>1</sup>H NMR ( 4 0 0 M H z , D M S O - d 6 ) 1 2 . 8 3 ( s , 1 H ) , 1 1 . 1 4 ( s , 1 H ) , 7 . 9 9 ( s , 1 H ) , 7 . 9 4 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 7 3 ( d , J = 8 . 7 H z , 2 H ) , 7 . 4 8 ( s , 1 H ) , 7 . 3 6 - 7 . 2 2 ( m , 4 H ) ppm.

30

40

【 0 3 9 0 】

化合物 1 1 について上に記載された手順と類似の手順を使用して、以下の化合物を、以下のアルコールから調製した。

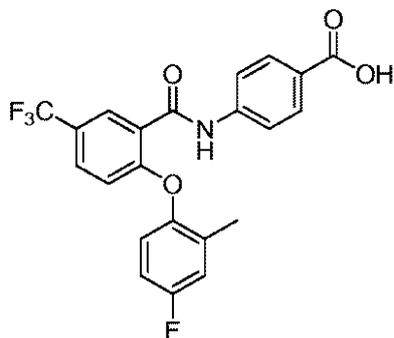
【表 f】

化合物番号	生成物名	アルコール
10	4-(2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロ-2-メトキシフェノール
9	4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	4-フルオロ-2-メチルフェノール
8	4-(2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-4,6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸	2,4-ジフルオロフェノール

## 実施例 13

4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸(28)の調製

## 【化58】



## 【0391】

トリエチルアミン(177.4 mL, 1.27 mmol)を、DMF(1 mL)中の、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(100 mg, 0.32 mmol)、HATU(121 mg, 0.32 mmol)およびtert-ブチル4-アミノベンゾエート(61.49 mg, 0.32 mmol)の溶液に加え、その反応物を室温で一晩攪拌した。その反応物を濾過し、改変剤として、水におけるアセトニトリルの勾配(10~99%)およびHClを使用する逆相LC-MSで精製することにより、tert-ブチル4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)ベンゾエート(43.8 mg, 28%)を得た。ESI-MS m/z 計算値489.16, 実測値490.3 (M+1)+; 保持時間: 2.46分(3分間のラン)。

## 【0392】

tert-ブチル4-[[2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]ベンゾエート(43.8 mg, 0.09 mmol)を、ジクロロメタン(1.45 mL)に懸濁し、TFA(1.45 mL)を加え、その混合物を室温で0.5時間攪拌した。その反応混合物を濾過し、改変剤として、アセトニトリルおよび水の勾配(10~99%)ならびにHClを使用する逆相HPLCで精製することにより、4-(2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド)安息香酸(28)(24.71 mg, 67%)を得た。ESI-MS m/z 計算値433.09, 実測値434.3 (M+1)+; 保持時間: 2.00分(3分間のラン)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) 12.78 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7

10

20

30

40

50

.80 (dd,  $J = 15.4, 5.6$  Hz, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.14 (s, 3H)ppm .

【 0 3 9 3 】

本発明の化合物についての分析データを下記表 2 に提供する。質量スペクトル（例えば、表 2 における  $M + 1$  データ）、最終的な純度および保持時間は、Phenomenex 製の Kinetix C18 カラム（ $50 \times 2.1$  mm,  $1.7 \mu\text{m}$  粒子）（pn: 00B-4475-AN）および 3 分間にわたる 1 ~ 99% 移動相 B の二元勾配ランを使用する逆相 HPLC によって測定した。移動相 A =  $\text{H}_2\text{O}$ （0.05%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ）。移動相 B =  $\text{CH}_3\text{CN}$ （0.05%  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ）。流速 = 2 mL / 分、注入体積 = 3  $\mu\text{L}$  およびカラム温度 = 50 。

【 0 3 9 4 】

【表 2 - 1】

表2. 分析データ

化合物 番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
1	2.08	504.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 7.98 - 7.89 (m, 3H), 7.83 - 7.74 (m, 2H), 7.68 - 7.60 (m, 2H), 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.02 (s, 1H) ppm.
2	2.02	488.5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.92 (s, 1H), 7.98 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.75 (m, 2H), 7.68 - 7.59 (m, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 1H), 7.44 - 7.31 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.11 (s, 1H) ppm.
3	2.12	484.5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 8.02 - 7.87 (m, 3H), 7.87 - 7.69 (m, 2H), 7.57 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 2.15 (s, 3H) ppm.
4	1.96	454.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 7.97 - 7.87 (m, 3H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.41 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (s, 1H) ppm.
5	1.99	434.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.97 - 7.90 (m, 2H), 7.87 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.
6	1.91	438.5	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.99 - 7.84 (m, 3H), 7.84 - 7.74 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.28 (m, 1H), 7.25 - 7.10 (m, 2H) ppm.
7	2.05	486.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.80 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.78 - 7.67 (m, 3H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 7.24 - 7.17 (m, 2H) ppm.
8	1.84	506.1	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.83 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.02 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (ddd, J = 11.5, 8.8, 3.0 Hz, 1H), 7.42 (td, J = 9.2, 5.4 Hz, 1H), 7.19 (tdd, J = 9.4, 3.0, 1.6 Hz, 1H) ppm.
9	1.91	502.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.83 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 3H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.
10	1.86	518.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.82 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.88 (ddd, J = 8.8, 8.1, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H) ppm.
11	1.84	488.3	(DMSO-d <sub>6</sub> ) δ 12.83 (s, 1H), 11.14 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (s,

10

20

30

40

【表 2 - 2】

化合物 番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			1H), 7.36 - 7.22 (m, 4H) ppm.
12	2.08	450.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.84 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm.
13	2.07	420.1	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.21 - 7.14 (m, 3H) ppm.
14	2.1	434.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 9.3, 2.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.04 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.
15	2.04	402.3	(DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm.
16	2.08	450.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.6, 2.9 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 3.77 (s, 3H) ppm.
17	2.18	500.1	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 - 7.14 (m, 2H), 7.14 - 7.09 (m, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.75 (q, J = 8.9 Hz, 2H) ppm.
18	2.2	466.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.71 (s, 1H), 8.02 - 7.85 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.
19	2.06	468.1	(DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 10.76 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.14 (m, 6H) ppm.
20	2.24	450.5	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H) ppm.
21	2.14	462.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 8.02 - 7.89 (m, 3H), 7.81 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.22 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.86 - 6.65 (m, 2H), 6.59 (dd, J = 8.7, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (s, 3H) ppm.
22	2.06	450.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.27 - 7.05 (m, 3H), 7.07 - 6.82 (m, 1H), 3.82 (s, 3H) ppm.
23	2.1	454.3	(DMSO-d6) δ 12.79 (s, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.24 (m, 2H), 7.17 (s, 1H) ppm.
24	2.06	438.1	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.82 (s, 1H), 7.99 (s, 1H),

10

20

30

40

【表 2 - 3】

化合物 番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			7.96 - 7.88 (m, 2H), 7.83 - 7.71 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.29 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 - 7.07 (m, 1H) ppm.
25	2.15	466.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 9.1, 3.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.79 (s, 3H) ppm.
26	2.18	486.5	(DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 10.78 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.31 - 7.05 (m, 2H) ppm.
27	1.82	500.3	(DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 10.84 (s, 1H), 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.52 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.6, 2.8 Hz, 1H), 6.98 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm.
28	1.86	450.3	
29	2	434.3	(DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 10.83 (s, 1H), 8.01 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.80 (dd, J = 15.4, 5.6 Hz, 3H), 7.18 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H) ppm.
30	1.94	421.1	(DMSO-d6) δ 11.05 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.35 - 7.10 (m, 5H) ppm.
31	2.09	397.3	
32	2.04	435.3	
33	1.95	403.5	(DMSO-d6) δ 13.03 (s, 1H), 11.01 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 2H), 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H) ppm.
34	1.97	451.3	
35	2.11	501.3	
36	2.07	467.1	(DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 8.91 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.28 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.25 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm.
37	1.99	469.3	
38	2.12	451.3	
39	2.02	463.3	
40	1.95	451.3	
41	2.01	455.1	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.15 - 7.95 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 2H), 7.22 (s, 1H) ppm.
42	1.94	439.3	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.55 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.31 (m, 1H),

10

20

30

40

【表 2 - 4】

化合物 番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			7.29 (s, 1H), 7.23 - 7.01 (m, 1H) ppm.
43	2.04	467.1	
44	2.1	487.3	
45	1.61	501.4	(DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (td, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.24 (ddd, J = 7.9, 5.0, 1.5 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.
46	1.51	501.3	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.33 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H) ppm.
47	1.6	503	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.85 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.4, 2.9 Hz, 1H), 7.17 (qd, J = 8.8, 5.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H) ppm.
48	1.54	519.3	(DMSO-d6) δ 11.42 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.28 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 2H), 6.88 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H). [1]
49	1.54	531.3	(DMSO-d6) δ 11.41 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 8.9, 2.8 Hz, 1H), 3.78 (d, J = 14.3 Hz, 6H) ppm.
50	1.51	489	(DMSO-d6) δ 11.45 (s, 1H), 8.84 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.38 - 7.91 (m, 3H), 7.51 (s, 1H), 7.39 - 7.14 (m, 4H) ppm.
51	1.61	451.1	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.84 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H). [1], <sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d6) ? 10.68 (s, 1H), 8.77 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 2H), 3.76 (s, 3H) ppm. (For Sodium Salt) (DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.96 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.30 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.27 (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.85 (td, J = 8.5, 2.9 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm. (For Free base)
52	1.8	439.36	
53	1.89	423.37	
54	1.79	409.39	(DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 10.80 (s, 1H), 8.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.1, 1.8 Hz, 1H),

10

20

30

40

【表 2 - 5】

化合物 番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			7.24 - 7.14 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.00 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 1.25 (s, 9H) ppm.
55	1.27	353.1	
56	1.6	421.29	(DMSO-d6) δ 13.15 - 12.96 (m, 1H), 11.09 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.36 - 7.13 (m, 5H) ppm.
57	1.81	451.3	(DMSO-d6) δ 11.02 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 1H), 7.91 - 7.69 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.92 - 6.84 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm.
58	1.84	455.5	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 8.00 (m, 2H), 7.85 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.42 - 7.25 (m, 1H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.
59	1.79	451.3	(DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm.
60	1.81	469.5	(DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.23 - 7.99 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.42 - 6.97 (m, 6H) ppm.
61	1.95	451.3	(DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 11.07 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.17 - 7.99 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H) ppm.
62	1.77	433.3	(DMSO-d6) δ 11.00 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 7.10 - 7.01 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H) ppm.
63	1.8	437.1	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.40 - 7.26 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.
64	1.95	461.3	(DMSO-d6) δ 13.05 (s, 1H), 10.94 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.27 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H), 7.14 - 6.94 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.65 - 4.46 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.0 Hz, 6H) ppm.
65	1.81	463.5	(DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.97 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35

10

20

30

40

【表 2 - 6】

化合物番号	LCMS 保持時間 (分)	MS (M+1)	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz)
			(dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.69 (m, 2H), 6.61 (dd, J = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.73 (s, 3H) ppm.
66	1.88	467.3	(DMSO-d6) δ 11.01 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.10 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.
67	1.87	447.3	(DMSO-d6) δ 13.04 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm.
68	1.85	467.3	(DMSO-d6) δ 13.07 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H) ppm.
69	1.78	451.3	(DMSO-d6) δ 11.12 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.34 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 2H), 7.84 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 1H), 7.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 1.0 Hz, 3H) ppm.
70	1.76	403.5	(DMSO-d6) δ 11.09 (s, 1H), 8.93 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.01 (m, 2H), 7.87 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.
71	1.78	421.3	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.94 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.32 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.14 - 8.02 (m, 2H), 7.86 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.20 (m, 4H), 7.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H) ppm.
72	1.69	501.3	(DMSO-d6) δ 11.08 (s, 1H), 8.95 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 10.7, 2.9 Hz, 1H), 6.98 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.72 (s, 3H) ppm.
73	1.65	471.5	
74	1.42	455.3	
75	1.62	435.3	
76	1.48	451.1	

10

20

30

40

化合物の Na<sub>v</sub> 阻害特性を検出するためおよび計測するためのアッセイ  
電気刺激を用いる E - V I P R 光学的膜電位アッセイ法

## 【 0 3 9 5 】

ナトリウムチャンネルは、電場を印加することにより膜電圧の変化を誘導することによって活性化され得る電圧依存性タンパク質である。電気刺激の装置および使用方法は、参照により本明細書中に援用される Ion Channel Assay Methods P C T / U S 0 1 / 2 1 6 5 2 に記載されており、E - V I P R と称される。その装置は、マイクロタイタープレートハンドラー、クマリンおよびオキソノールの発光を同時に記

50

録しつつ、クマリン染色を励起させるための光学系、波形発生器、電流制御増幅器または電圧制御増幅器、およびウェル内に電極を挿入するためのデバイスを備える。組込コンピュータの制御下において、この装置は、ユーザーによってプログラムされた電気刺激プロトコルをマイクロタイタープレートのウェル内の細胞に通す。

【0396】

E-VIPRにおけるアッセイの24時間前に、ヒトNav1.8を発現するHEK細胞を、384ウェルポリリジンコーティングプレートに15,000~20,000細胞/ウェルで播種した。HEK細胞を、10%FBS(ウシ胎仔血清, 認定されたもの; GibcoBRL#16140-071)および1%Pen-Strep(ペニシリン-ストレプトマイシン; GibcoBRL#15140-122)が補充された培地中で生育した(正確な組成は、各細胞型およびNavサブタイプに特有である)。細胞を、通気キャップが開いているフラスコにおいて、90%湿度および5%CO<sub>2</sub>で生育した。

10

試薬および溶液:

【0397】

乾燥DMSO中の100mg/mLプルロニックF-127(Sigma#P2443)

【0398】

化合物プレート: 384ウェル丸底プレート、例えば、Corning384ウェルポリプロピレン丸底#3656

【0399】

細胞プレート: 384ウェル組織培養処理済プレート、例えば、Greiner#781091-1B

20

【0400】

乾燥DMSO中の10mM DiSBAC<sub>6</sub>(3)(Aurora#00-100-010)

【0401】

乾燥DMSO中の10mM CC2-DMPE(Aurora#00-100-008)

【0402】

H<sub>2</sub>O中の200mM ABSC1

30

【0403】

バス1緩衝液: グルコース10mM(1.8g/L)、塩化マグネシウム(無水), 1mM(0.095g/L)、塩化カルシウム, 2mM(0.222g/L)、HEPES 10mM(2.38g/L)、塩化カリウム, 4.5mM(0.335g/L)、塩化ナトリウム160mM(9.35g/L)。

【0404】

ヘキシル染色溶液: バス1緩衝液+0.5% -シクロデキストリン(使用前にこれを調製する, Sigma#C4767)、8μM CC2-DMPE+2.5μM DiSBAC<sub>6</sub>(3)。この溶液を調製するために、CC2-DMPE+DiSBAC<sub>6</sub>(3)の体積に等しい体積の10%プルロニックF127原液を加えた。調製の順序は、まず、プルロニックおよびCC2-DMPEを混合し、次いで、DiSBAC<sub>6</sub>(3)をポルテックスしながら加え、次いで、バス1+ -シクロデキストリンを加えた。

40

アッセイプロトコル:

【0405】

1) 化合物プレートに化合物(ニートなDMSO中)を予めスポットした。ビヒクルコントロール(ニートなDMSO)、ポジティブコントロール(20mM DMSO原液テトラカイン, アッセイにおいて125μMが最終濃度)および試験化合物を、ニートDMSO中における160x所望最終濃度で各ウェルに加えた。最終的な化合物プレートの体積は、80μLだった(1μLのDMSOスポットからの80倍の中間希釈; 細胞プレー

50

トに移した後に160倍の最終希釈)。アッセイにおけるすべてのウェルについて最終DMSO濃度は、0.625%だった。

【0406】

2)ヘキシル染色溶液を調製した。

【0407】

3)細胞プレートを調製した。アッセイの当日に、培地を吸引し、各ウェル内に25μLの体積を残したまま、細胞を100μLのバス1溶液で3回洗浄した。

【0408】

4)25μL/ウェルのヘキシル染色溶液を細胞プレートに分注した。室温または周囲条件において20~35分間インキュベートした。

【0409】

5)80μL/ウェルのバス1を化合物プレートに分注した。Acid Yellow-17(1mM)を加え、NaVサブタイプおよびアッセイ感度に応じて、塩化カリウムは4.5~20mMに変化させた。

【0410】

6)25μLの残留体積を残して、細胞プレートを100μL/ウェルのバス1で3回洗浄した。次いで、25μL/ウェルを化合物プレートから細胞プレートに移した。室温/周囲条件において20~35分間インキュベートした。

【0411】

7)E-VIPRにおいてプレートを読み取った。電流制御増幅器を使用して、10秒間にわたる刺激波パルスを送り、200Hzのスキャン速度を使用した。刺激前の記録を0.5秒間行うことにより、未刺激の強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒間の刺激後記録を行うことにより、静止状態への緩和を調べた。

データ解析

【0412】

データを解析し、460nmおよび580nmのチャンネルにおいて計測した発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての反応を、以下の式を用いて得た比として報告した：

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{nm}} - \text{バックグラウンド}_{460\text{nm}})}{(\text{強度}_{580\text{nm}} - \text{バックグラウンド}_{580\text{nm}})}$$

【0413】

最初の比( $R_i$ )および最終的な比( $R_f$ )を計算することによって、データをさらに減らした。これらは、刺激前の期間の一部または全部、および刺激期間中のサンプル時点における、比の平均値だった。次いで、刺激に対する反応 $R = R_f / R_i$ を計算し、時間の関数として報告した。

【0414】

テトラカインなどの所望の特性を有する化合物の存在下(ポジティブコントロール)および薬理的物質の非存在下(ネガティブコントロール)において、アッセイを行うことによって、コントロール応答を得た。ネガティブコントロール(N)およびポジティブコントロール(P)に対しての応答を上記のように計算した。化合物のアンタゴニスト活性Aは、以下のように定義される：

【数1】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

式中、Rは、試験化合物の比応答である。

試験化合物のNa<sub>v</sub>活性および阻害についての電気生理学アッセイ

【0415】

パッチクランプ電気生理学を使用して、後根神経節ニューロンにおけるナトリウムチャ

10

20

30

40

50

ネル遮断薬の有効性および選択性を評価した。ラットのニューロンを後根神経節から単離し、NGF (50 ng/ml) の存在下において2~10日間培養維持した(培養培地は、B27、グルタミンおよび抗生物質が補充されたNeurobasal Aからなるものだった)。小径ニューロン(侵害受容器, 直径8~12 μm)を視覚的に同定し、増幅器に接続された先の細いガラス電極(Axon Instruments)を用いて調べた。「電圧固定」モードを使用して、-60 mVで細胞を保持しつつ化合物のIC<sub>50</sub>を評価した。さらに、「電流固定」モードを使用して、電流注入に応答した活動電位発生の遮断における化合物の有効性を試験した。これらの実験の結果は、化合物の有効性プロファイルの規定に寄与した。

【0416】

本明細書中の表1中の例証された化合物は、本明細書中に記載されるアッセイを使用して計測されたとき、下記の表3に提示されるように、Nav1.8ナトリウムチャンネルに対して活性がある。

【0417】

【表 3】

表3. Nav1.8 IC<sub>50</sub> 活性

化合物番号	Nav1.8 IC <sub>50</sub> (μM)
1	0.017
2	0.032
3	0.022
4	0.058
5	0.06
6	0.145
7	0.037
8	0.405
9	0.13
10	0.037
11	0.305
12	0.011
13	0.058
14	0.015
15	0.29
16	0.115
17	0.062
18	0.011
19	0.066
20	0.024
21	0.027
22	0.078
23	0.033
24	0.053
25	0.092
26	0.024
27	0.02
28	0.34
29	0.245
30	0.034
31	1
32	0.011
33	0.19
34	0.052
35	0.05
36	0.039
37	0.046
38	0.074
39	0.015

化合物番号	Nav1.8 IC <sub>50</sub> (μM)
40	0.034
41	0.012
42	0.031
43	0.065
44	0.02
45	0.064
46	0.066
47	0.042
48	0.014
49	0.006
50	0.13
51	0.009
52	0.031
53	0.046
54	0.18
55	4.35
56	0.25
57	0.096
58	0.08
59	0.74
60	0.65
61	0.145
62	0.37
63	0.43
64	0.755
65	0.039
66	0.068
67	0.079
68	0.135
69	0.135
70	0.985
71	0.285
72	0.035
73	0.11
74	0.405
75	0.108
76	0.012

10

20

30

40

## 【0418】

IonWorksアッセイ。非Nav1.8チャンネルに対する本発明の化合物の活性を測定するために、このアッセイを行った。自動化されたパッチクランプシステムであるIonWorks (Molecular Devices Corporation, Inc.) を使用して、ナトリウム電流を記録した。Navサブタイプを発現する細胞を、組織培養物から回収し、パス1の1 mLあたり50万~400万個の細胞で懸濁液中に入れた。IonWorks装置によって、384ウェル形式であること以外は従来のパッチクランプアッセイと同様に、印加した電圧固定にตอบสนองしたナトリウム電流の変化を計測した

50

。IonWorksを使用して、試験化合物を加える前および加えた後に、実験特異的な保持電位から約0 mVという試験電位に細胞を脱分極させることによって電圧固定モードで用量反応関係を測定した。電流に対する化合物の影響を試験電位において計測した。

【0419】

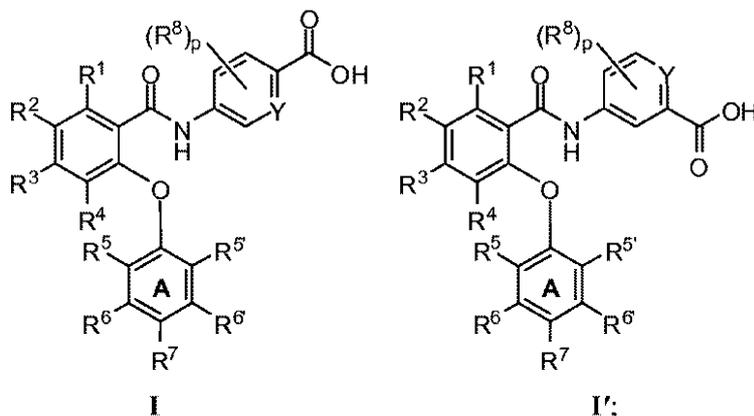
本明細書中に記載される実施形態の多くの改変および変更が、当業者に明らかであるような範囲から逸脱することなく行われ得る。本明細書中に記載される特定の実施形態は、単なる例として提供される。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式IもしくはI'

【化59】



の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、  
式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり、

R<sup>1</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>2</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>3</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>4</sup>は、H、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり、

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され

10

20

30

40

50

i  
R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、  
0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単  
位は、- O - で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数であるが；

ただし、以下の化合物：

3 - メチル - 4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸；

4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸；および

5 - クロロ - 2 - メトキシ - 4 - [ ( 2 - フェノキシベンゾイル ) アミノ ] - 安息香酸

は、除かれる、式 I もしくは I ' の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

10

( 項目 2 )

R<sup>1</sup> が、H または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~  
6 個のハロゲンで置換される、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 3 )

R<sup>1</sup> が、CF<sub>3</sub> である、項目 2 に記載の化合物。

( 項目 4 )

R<sup>2</sup> が、H、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキ  
ルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位は、-  
O で置き換えられる、項目 1 に記載の化合物。

20

( 項目 5 )

R<sup>2</sup> が、F、Cl、CF<sub>3</sub> または OCF<sub>3</sub> である、項目 4 に記載の化合物。

( 項目 6 )

R<sup>3</sup> が、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは  
、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される、項目 1 に記載の化合物。

( 項目 7 )

R<sup>3</sup> が、t - ブチル、Cl、CF<sub>3</sub> または CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である、項目 6 に記載の化合物

。

( 項目 8 )

R<sup>5</sup> および R<sup>7</sup> が、各々独立して、ハロゲンまたは - X - R<sup>x</sup> であり、R<sup>5'</sup>、R<sup>6</sup> お  
よび R<sup>6'</sup> が各々、水素である、項目 1、6 または 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

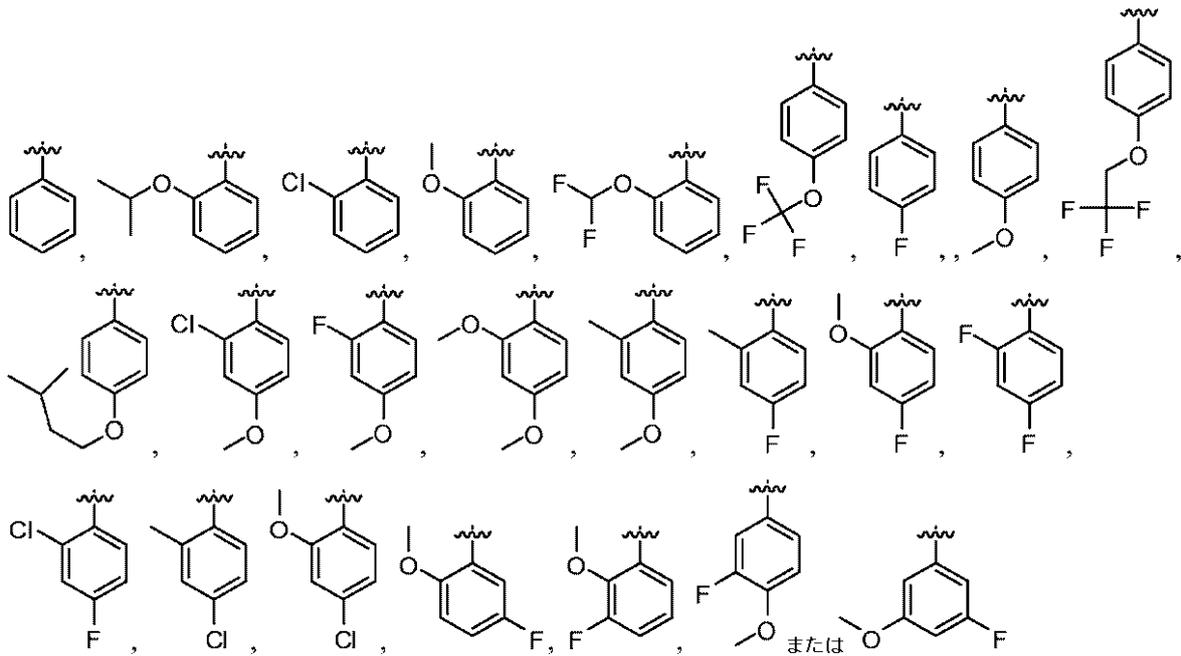
( 項目 9 )

R<sup>5</sup> および R<sup>7</sup> が、各々独立して、F、Cl、CH<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> である、項目 8 に  
記載の化合物。

( 項目 10 )

環 A が、

【化60】



10

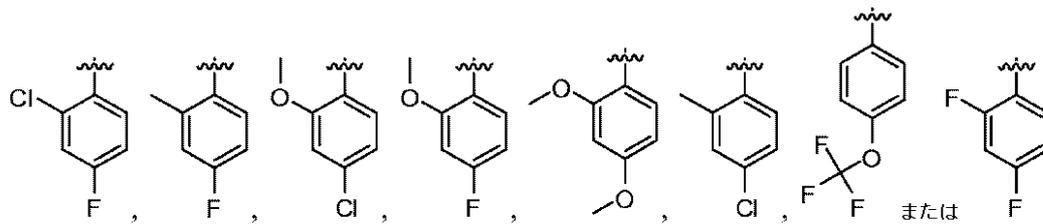
20

から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目11)

環Aが、

【化61】



30

である、項目10に記載の化合物。

(項目12)

pが、0である、項目1~11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

Yが、Nである、項目1~12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

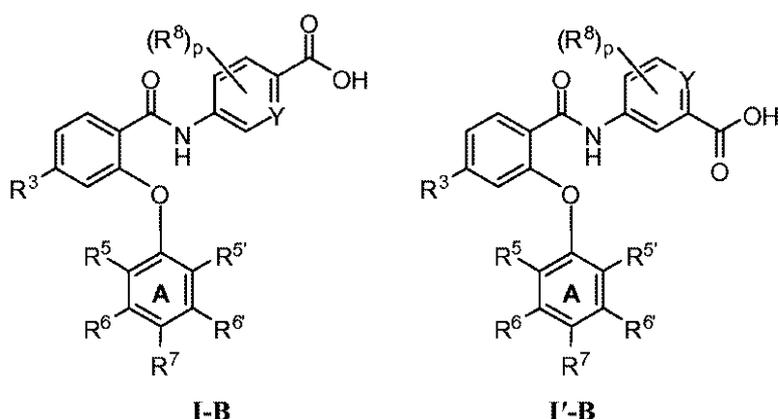
Yが、Cである、項目1~12のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目15)

式I-BもしくはI'-B:

## 【化62】



10

を有する項目1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、  
 式中、各存在について独立して、

Yは、CまたはNであり；

R<sup>3</sup>は、ハロゲン、CNまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

20

R<sup>5</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>5'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>6'</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

R<sup>7</sup>は、H、ハロゲン、CNまたは-X-R<sup>X</sup>であり；

Xは、結合またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup>は、存在しないか、HまたはC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式であり、ここで、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式の隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく、該C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>脂環式は、ハロゲンおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルから選択される0~3個の置換基で置換され；

30

R<sup>8</sup>は、ハロゲンまたはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換され、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルの隣接しない最大2つのCH<sub>2</sub>単位は、-O-で置き換えられてもよく；

pは、0以上4以下の整数である、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目16)

R<sup>3</sup>が、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルであり、ここで、該C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルは、0~6個のハロゲンで置換される、項目15に記載の化合物。

40

(項目17)

R<sup>3</sup>が、t-ブチル、Cl、CF<sub>3</sub>またはCF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>である、項目15または16に記載の化合物。

(項目18)

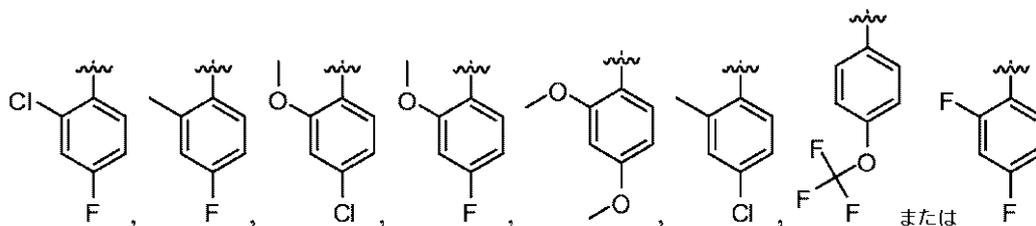
R<sup>5</sup>およびR<sup>7</sup>が、各々独立して、F、Cl、CH<sub>3</sub>またはOCH<sub>3</sub>である、項目15~17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目19)

環Aが、

50

## 【化 6 3】



から選択される、項目 15 に記載の化合物。

10

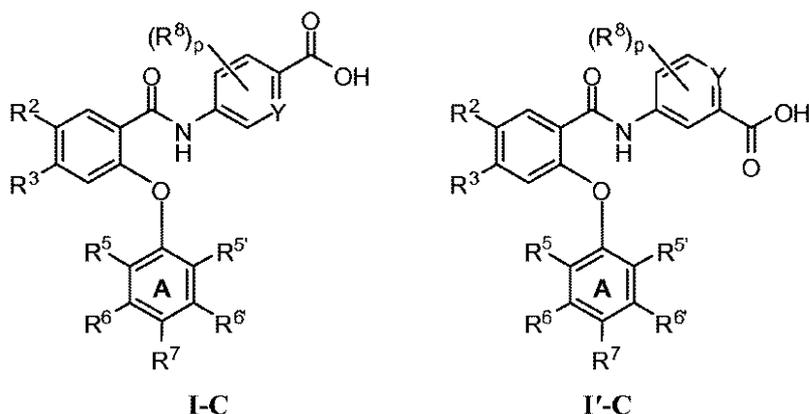
(項目 20)

p が、0 である、項目 15 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 21)

式 I - C もしくは I' - C :

## 【化 6 4】



20

を有する項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であって、

式中、各存在について独立して、

30

Y は、C または N であり；

R<sup>2</sup> は、ハロゲン、CN または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>3</sup> は、ハロゲン、CN または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>5</sup> は、H、ハロゲン、CN または - X - R<sup>X</sup> であり；

R<sup>5'</sup> は、H、ハロゲン、CN または - X - R<sup>X</sup> であり；

R<sup>6</sup> は、H、ハロゲン、CN または - X - R<sup>X</sup> であり；

40

R<sup>6'</sup> は、H、ハロゲン、CN または - X - R<sup>X</sup> であり；

R<sup>7</sup> は、H、ハロゲン、CN または - X - R<sup>X</sup> であり；

X は、結合または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

R<sup>X</sup> は、存在しないか、H または C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式であり、ここで、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式の隣接しない最大 2 つの C H<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく、該 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> 脂環式は、ハロゲンおよび C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキルから選択される 0 ~ 3 個の置換基で置換され；

R<sup>8</sup> は、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、

50

0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの隣接しない最大 2 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられてもよく；

p は、0 以上 4 以下の整数である、

化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 2)

R<sup>2</sup> が、H、ハロゲンまたは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換され、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルの 1 つの CH<sub>2</sub> 単位は、- O - で置き換えられる、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 3)

R<sup>2</sup> が、F、Cl、CF<sub>3</sub> または OCF<sub>3</sub> である、項目 2 2 に記載の化合物。

10

(項目 2 4)

R<sup>3</sup> が、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルであり、ここで、該 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルは、0 ~ 6 個のハロゲンで置換される、項目 2 1 ~ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 5)

R<sup>3</sup> が、t-ブチル、Cl、CF<sub>3</sub> または CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> である、項目 2 4 に記載の化合物。

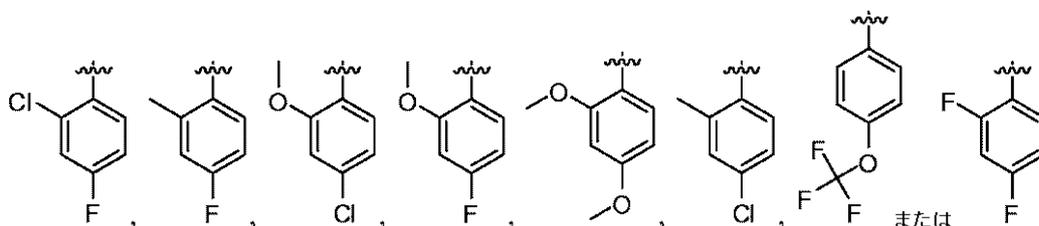
(項目 2 6)

R<sup>5</sup> および R<sup>7</sup> が、各々独立して、F、Cl、CH<sub>3</sub> または OCH<sub>3</sub> である、項目 2 1 ~ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

環 A が、

【化 6 5】



30

から選択される、項目 2 1 に記載の化合物。

(項目 2 8)

p が、0 である、項目 2 1 ~ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

前記化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、表 1 から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 0)

治療有効量の項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、1 つもしくはそれより多くの薬学的に許容され得るキャリアまたはビヒクルを含む、薬学的組成物。

40

(項目 3 1)

被験体における電位開口型ナトリウムチャンネルを阻害する方法であって、項目 1 ~ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目 3 0 に記載の薬学的組成物を該被験体に投与する工程を含む、方法。

(項目 3 2)

前記電位開口型ナトリウムチャンネルが、Nav1.8 である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

慢性疼痛、腸の疼痛、神経因性疼痛、筋骨格痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がん疼痛、特発性疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース症候群、失禁または心不整脈を処置するかまたは被験体におけるその重症度を低下させる方法であって、有効量の項目 1

50

～ 29 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学的に許容され得る塩または項目 30 に記載の薬学的組成物を投与する工程を含む、方法。

(項目 34)

腸の疼痛が、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛または間質性膀胱炎の疼痛を含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 35)

神経因性疼痛が、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経痛、有痛性の HIV 関連感覚性ニューロパシー、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断後疼痛、幻痛、有痛性神経腫；外傷性神経腫；モートン神経腫；神経絞扼傷害、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛；神経捻除傷害、腕神経叢捻除傷害；複合性局所疼痛症候群、薬物治療誘発性神経痛、がん化学療法誘発性神経痛、抗レトロウイルス療法誘発性神経痛；脊髄損傷後疼痛、特発性細径線維ニューロパシー、特発性感覚性ニューロパシーまたは三叉神経・自律神経性頭痛を含む、項目 33 に記載の方法。

10

(項目 36)

筋骨格痛が、骨関節炎疼痛、背痛、冷覚疼痛、火傷痛または歯痛を含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 37)

炎症性疼痛が、関節リウマチの疼痛または外陰部痛を含む、項目 33 に記載の方法。

(項目 38)

特発性疼痛が、線維筋痛症疼痛を含む、項目 33 に記載の方法。

20

(項目 39)

前記被験体が 1 つもしくはそれより多くのさらなる治療剤で処置される、項目 31 ~ 38 のいずれか 1 項に記載の方法であって、該さらなる治療剤が前記化合物または薬学的組成物による処置と同時、処置の前または処置の後に投与される、方法。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/00
A 6 1 P 13/00	(2006.01)	A 6 1 P	13/00
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
C 0 7 D 213/79	(2006.01)	C 0 7 D	213/79 C S P

- (72)発明者 ハディダ - ルアー , サラ サピナ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 3 7 , ラ ホヤ , トリー パインズ ロード 2 3  
 5 6 , ナンバー 1 6
- (72)発明者 アンダーソン , コーリー  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 2 , サンディエゴ , チャーメント ドライブ 7  
 5 6 5 , ユニット 5 0 2
- (72)発明者 アルムガム , ビジャヤラクスマ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 7 8 , サン マルコス , カミノ デ ラ パス 5  
 0 6
- (72)発明者 アスギアン , イウリアナ ルチ  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6 , サンディエゴ , トレロ プレイス 8 2 8 3
- (72)発明者 ベアー , ブライアン リチャード  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 0 9 , カールズバッド , シティオ コラソン 7 0  
 1 0
- (72)発明者 テルミン , アンドレアス ピー .  
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 0 2 4 , エンシニタス , ワンダリング ロード 2 0  
 8 0
- (72)発明者 ジョンソン , ジェイムズ フィリップ  
 カナダ国 ブイ 5 エヌ 2 エー 1 パンクーパー , イー 1 2 ティー エイチ アベニュー 1 3 5  
 1

審査官 前田 憲彦

- (56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 0 0 6 0 0 ( J P , A )  
 特表 2 0 1 1 - 5 0 0 5 9 9 ( J P , A )

## (58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C 0 7 C 2 3 5 / 0 0  
 A 6 1 K 3 1 / 0 0  
 C 0 7 D 2 1 3 / 0 0  
 C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )