

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-506981

(P2005-506981A)

(43) 公表日 平成17年3月10日(2005.3.10)

(51) Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 213/81

C O 7 D 213/81

4 C O 5 5

A 6 1 K 31/4418

A 6 1 K 31/4418

4 C O 8 6

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/06

A 6 1 P 9/10

A 6 1 P 9/10

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 133 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2003-526405 (P2003-526405)

(86) (22) 出願日 平成14年9月6日 (2002.9.6)

(85) 翻訳文提出日 平成16年3月5日 (2004.3.5)

(86) 国際出願番号 PCT/US2002/028298

(87) 国際公開番号 W02003/022276

(87) 国際公開日 平成15年3月20日 (2003.3.20)

(31) 優先権主張番号 60/317, 526

(32) 優先日 平成13年9月7日 (2001.9.7)

(33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500361375

ユーローセルティック エス. ア.

ルクセンブルグ国 エル-2330 ルク

センブルグ, ブールバード ドゥ ラ

ペトリュス 122

(74) 代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 シャオ, ビン

アメリカ合衆国 ペンシルバニア 189

54, リッチボロ, シェルボーン ロ

ード 23

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 アリアル置換ピリジンカルボキサミドおよびナトリウムチャンネル遮断薬としてのそれらの使用

(57) 【要約】

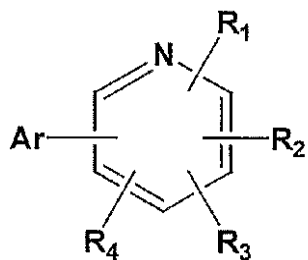
本発明は、式 (I) のアリアル置換ピリジン、またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物に関し、ここで、ArおよびR₁ ~ R₄は、本明細書中で述べられている。本発明はまた、全身性虚血および限局性虚血後の神経細胞の損失の治療に、および神経変性状態（例えば、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)）の治療または予防に、急性および慢性の痛みの両方の治療、予防または改善に、抗耳鳴薬として、抗躁鬱薬として、抗痙攣薬として、および抗躁鬱剤として、局所麻酔薬として、抗不整脈薬として、および糖尿病性神経障害の治療または予防に、式 I の化合物を使用することに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



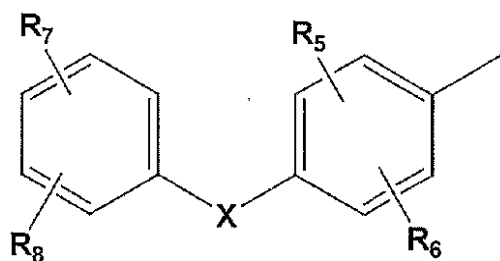
10

を有する化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

Ar は、Ar₁、Ar₂、Ar₃ および Ar₄ からなる群から選択され、ここで、

Ar₁ は、

【化 2】

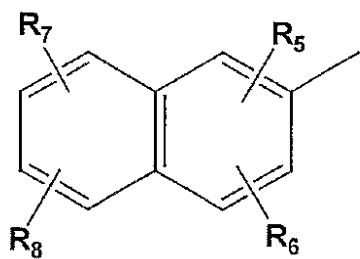


20

であり；

Ar₂ は、

【化 3】



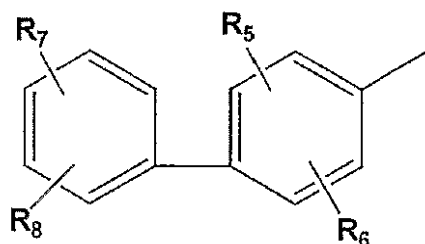
30

40

であり；

Ar₃ は、

【化 4】

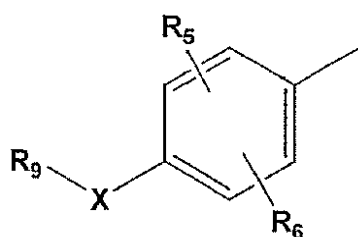


10

であり；そして

Ar₄ は、

【化 5】



20

であり；

R₁ は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R₁₀、SO₂R₁₀、OC(O)NH₂、2-イミダゾリル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1,2,4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R₂、R₃ および R₄ は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

30

但し、

1) 該ピリジル環は、Ar と R₁ または水素以外の R₂ ~ R₄ のいずれかとはに関して、2,6-二置換以外であり；そして

2) Ar が Ar₂ または Ar₃ のとき、R₁ は、C(O)R₁₀ であり；

3) Ar が Ar₄ のとき、R₁ は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルであり；

40

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

R₉ は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R₁₀ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR₁₁、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、

50

ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；

Ar が Ar_1 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH または CH_2 の 1 つであり；または

Ar が Ar_4 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH の 1 つであるかまたは存在しない（共有結合である）が、但し；

4) Ar が Ar_1 であり、 X が O であり、 R_5 、 R_6 および R_7 がそれぞれ水素であり、そして R_1 がアルキル基のとき、 R_8 は、必要に応じて置換されたアルコキシ基以外であり；

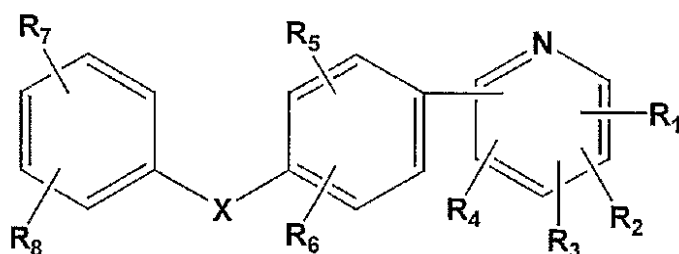
5) Ar が Ar_4 であり、 X が O であるかまたは存在せず、そして R_1 がアミノカルボニルのとき、 R_9 は、必要に応じて以下：ハロゲン、カルボキシ、アルコキシ、必要に応じて置換されたフェニルまたは必要に応じて置換されたアミノカルボニル、で一置換された直鎖アルキル基ではない、

化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項 2】

式 I I：

【化 6】



を有する化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

R_1 は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $OC(O)NH_2$ 、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび 3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、アルケニルまたはアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

但し、該ピリジル環は、該アリールラジカルと R_1 または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関係して、2, 6-二置換以外であり；

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

R_{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；

10

X は、O、S、NH または CH_2 の 1 つであり；

但し、X が O であり、 R_5 、 R_6 および R_7 がそれぞれ水素であり、そして R_1 がアルキル基のとき、 R_8 は、必要に応じて置換されたアルコキシ基以外である、化合物。

【請求項 3】

R_1 が、ハロゲンまたはヒドロキシで必要に応じて置換されたアルキル、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、2 - イミダゾリニル、2 - イミダゾリル、3 - ピラゾリルおよび 5 - イソキサゾリルからなる群から選択され、ここで、 R_{10} が、請求項 2 で定義したとおりであるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} が、 OR_{11} ではない、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 4】

R_{10} が、アルキル、アルケニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全てが、必要に応じて置換できるが、ここで、 R_{11} が、請求項 2 で定義したとおりである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_2 、 R_3 および R_4 が、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

30

【請求項 6】

R_2 が、水素、アルキル、アルコキシ、アミノアルキルおよびアミノカルボニルからなる群から選択され、そして R_3 および R_4 の両方が、水素である、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノおよびシアノからなる群から選択される、請求項 2 に記載の化合物。

40

【請求項 8】

前記 R_5 および R_6 が、両方共、水素であり、そして R_7 および R_8 が、水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキルおよびニトロからなる群から独立して選択される、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

X が、O または S である、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

X が、O である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R_2 、 R_3 および R_4 が、水素であり、そして X が、O または S であり、そして R_1 が、

50

アミノカルボニルである、請求項 2 に記載の化合物。

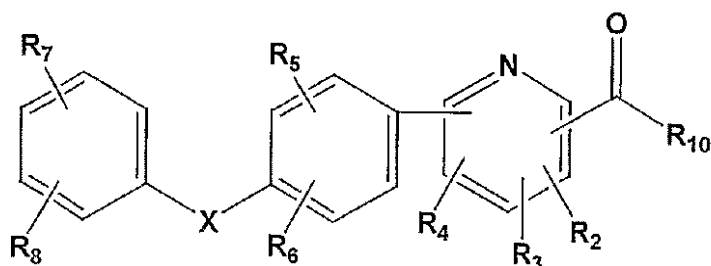
【請求項 1 2】

R_2 、 R_3 および R_4 が、水素であり、そして X が、 O または S であり、そして R_{10} が、2 - (N - ピペリジニル) エチルアミドである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

式 I I I :

【化 7】



10

を有する請求項 2 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

R_2 、 $R_5 \sim R_8$ 、 R_{10} および X は、請求項 2 で定義したとおりであるが、但し、該ピ
 リジル環は、該アリールラジカルと - C (O) R_{10} または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいづ
 れかとに関して、2, 6 - 二置換以外である、

20

化合物。

【請求項 1 4】

R_2 が、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキ
 シアルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミ
 ノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカル
 ボニルアミノおよびアラキルカルボニルアミノからなる群から選択される、請求項 1 3
 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R_2 が、水素、アルキル、アルコキシ、アミノアルキルおよびアミノカルボニルからなる
 群から選択される、請求項 1 4 に記載の化合物。

30

【請求項 1 6】

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 が、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハ
 ロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノおよびシアノ
 からなる群から選択される、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記 R_5 および R_6 が、両方共、水素であり、そして R_7 および R_8 が、水素、アルキル
 、ハロゲン、ハロアルキルおよびニトロからなる群から独立して選択される、請求項 1 6
 に記載の化合物。

40

【請求項 1 8】

R_{10} が、アルキル、アルケニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミ
 ノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミ
 ノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全てが、必要に
 応じて置換できるが、但し、 R_1 が $SO_2 R_{10}$ のとき、 R_{10} が、 OR_{11} ではなく、
 ここで、 R_{11} が、請求項 2 で定義したとおりである、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 1 9】

X が、 O または S である、請求項 1 3 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

X が、 O である、請求項 1 9 に記載の化合物。

50

【請求項 2 1】

X が O であり、

R₂ が、水素、アルキル、アルコキシ、アミノアルキルおよびアミノカルボニルからなる群から選択され、

R₃ および R₄ が、両方とも水素であり、

R₅ および R₆ が、両方とも水素であり、

R₇ および R₈ が、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキルおよびニトロからなる群から選択され、そして

R₁₀ が、アミノまたはヘテロシクロアルキルアミノである、請求項 1 3 に記載の化合物

10

【請求項 2 2】

前記化合物が、以下：

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 4 - カルボキサミド；

2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；

2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド；

5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 5 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミド；

5 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 3 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミド；または

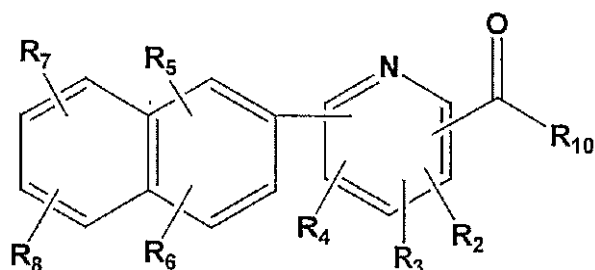
それらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である、請求項 2 に記載の化合物。

20

【請求項 2 3】

式 I V：

【化 8】



IV

30

を有する請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

R₂ ~ R₈ は、請求項 1 で定義したとおりであるが、但し、該ピリジル環は、該ナフチルラジカルと - C (O) R₁₀ または水素以外の R₂ ~ R₄ のいずれかとはに関して、2, 6 - 二置換以外である、

化合物。

40

【請求項 2 4】

前記化合物が、以下である、請求項 2 3 に記載の化合物：

5 - (2 - ナフチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

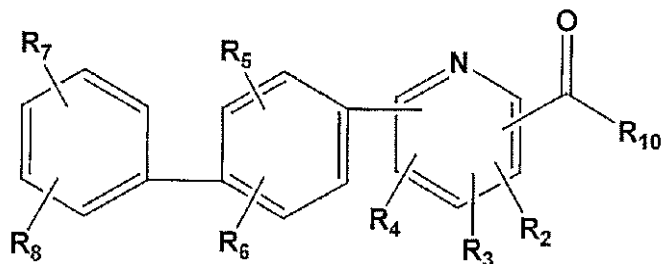
2 - (2 - ナフチル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；または

それらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項 2 5】

式 V：

【化 9】



10

を有する請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

$R_2 \sim R_8$ は、請求項 1 で定義したとおりであるが、但し、該ピリジル環は、該ビフェニルラジカルと $-C(O)R_{10}$ または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとはに関して、2, 6 - 二置換以外である、

化合物。

【請求項 2 6】

前記化合物が、以下である、請求項 2 5 に記載の化合物：

20

2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド；

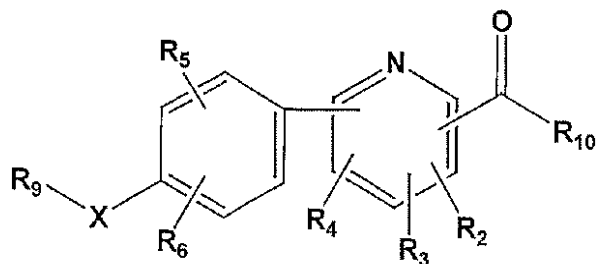
2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；

またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項 2 7】

式 V I：

【化 1 0】



30

を有する請求項 1 に記載の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、式中：

R_5 、 R_6 および R_9 は、請求項 1 で定義したとおりであり、 X は、 O 、 S 、 NH の 1 つであるかまたは存在せず、そして R_{10} は、アミノまたはヘテロシクロアルキルアミノであり；

40

但し、該ピリジル環は、該フェニルラジカルと $-C(O)R_{10}$ とに関して、2, 6 - 二置換以外であり；そして

X が O であるかまたは存在せず、そして R_{10} がアミノであるとき、 R_9 は、以下：ハロゲン、カルボキシ、アルコキシ、必要に応じて置換されたフェニルまたは必要に応じて置換されたアミノカルボニル、で必要に応じて一置換された直鎖アルキル基ではない、化合物。

【請求項 2 8】

R_9 が、*tert*-ブチル、*i*-プロピル、チオメチル、トリフルオロメチルおよびトリフルオロメトキシからなる群から選択される、請求項 2 7 に記載の化合物。

【請求項 2 9】

50

R₅ および R₆ が、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノおよびシアノからなる群から選択される、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 30】

R₅ および R₆ が、両方共に、水素である、請求項 29 に記載の化合物。

【請求項 31】

X が、O、S であるかまたは存在しない、請求項 27 に記載の化合物。

【請求項 32】

前記化合物が、以下である、請求項 27 に記載の化合物：

5 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド； 10

2 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド；

2 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；

2 - (4 - i - プロピルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド；

5 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；

5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド；

2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド；

5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド；

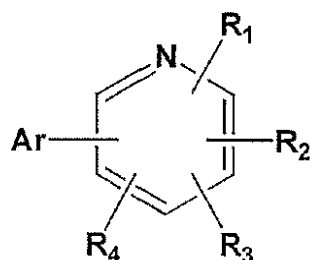
2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド； 20

またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

【請求項 33】

下式：

【化 11】

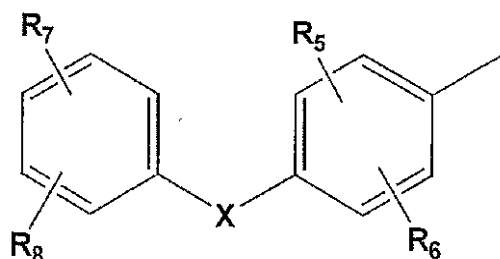


30

の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物と、薬学的に受容可能な担体または希釈剤とを含有する、薬学的組成物であって、

式中、Ar は、Ar₁、Ar₂、Ar₃ および Ar₄ からなる群から選択され、ここで、Ar₁ は、

【化 12】

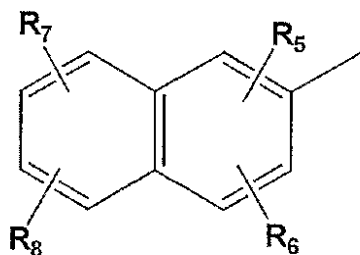


40

であり；

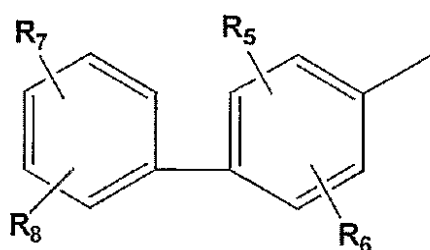
50

Ar₂ は、
【化 1 3】



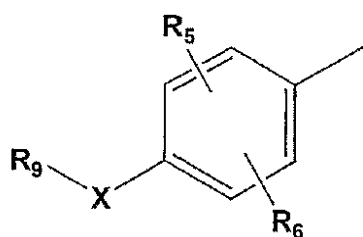
10

であり；
Ar₃ は、
【化 1 4】



20

であり；そして
Ar₄ は、
【化 1 5】



30

であり；

R₁ は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R₁₀、SO₂R₁₀、OC(O)NH₂、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

40

R₂、R₃ および R₄ は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

但し、

50

1) 該ピリジル環は、ArとR₁または水素以外のR₂～R₄のいずれかとはに関して、2, 6 - 二置換以外であり；そして

2) ArがAr₂またはAr₃のとき、R₁は、C(O)R₁₀であり；

3) ArがAr₄のとき、R₁は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルであり；

R₅、R₆、R₇およびR₈は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

R₉は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R₁₀は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR₁₁、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R₁がSO₂R₁₀のとき、R₁₀は、OR₁₁ではない；ここで、

R₁₁は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

ArがAr₁のとき、Xは、O、S、NHまたはCH₂の1つであり；または

ArがAr₄のとき、Xは、O、S、NHの1つであるかまたは存在しない（共有結合である）、

組成物。

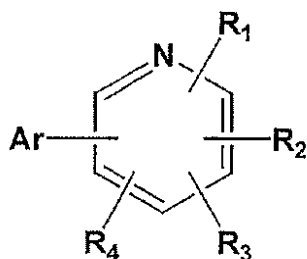
【請求項34】

前記化合物が、請求項1～32のいずれか1項に記載されるとおりである、請求項33に記載の組成物。

【請求項35】

ナトリウムチャンネルの遮断に应答性の障害に罹患した哺乳動物において該障害を治療する方法であって、このような治療が必要な哺乳動物に、次式：

【化16】



の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する、方法であって、

式中、Arは、Ar₁、Ar₂、Ar₃およびAr₄からなる群から選択され、ここで、Ar₁は、

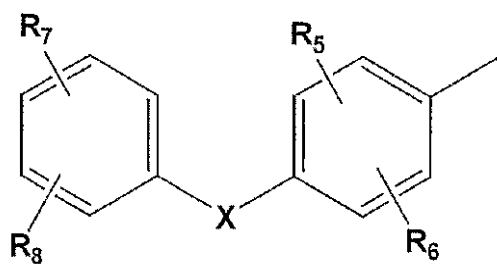
10

20

30

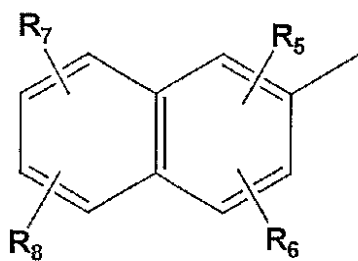
40

【化 1 7】



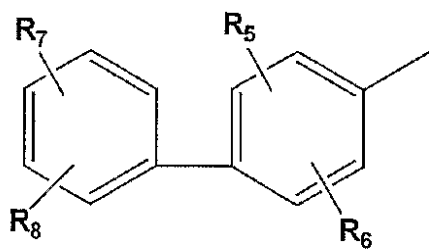
10

であり ;
 Ar_2 は、
 【化 1 8】



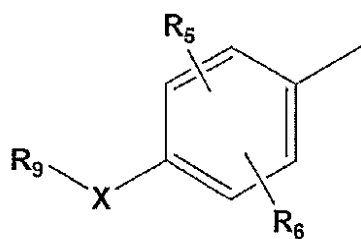
20

であり ;
 Ar_3 は、
 【化 1 9】



30

であり ; そして
 Ar_4 は、
 【化 2 0】



40

50

であり；

R_1 は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $OC(O)NH_2$ 、2-イミダゾリル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

10

但し、

1) 該ピリジル環は、 Ar と R_1 または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関して、2, 6-二置換以外であり；そして

2) Ar が Ar_2 または Ar_3 のとき、 R_1 は、 $C(O)R_{10}$ であり；

3) Ar が Ar_4 のとき、 R_1 は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルであり；

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

20

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R_{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

30

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

Ar が Ar_1 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH または CH_2 の1つであり；または

Ar が Ar_4 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH の1つであるかまたは存在しない（共有結合である）、

方法。

【請求項36】

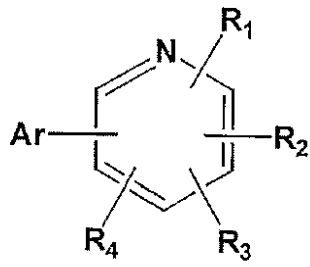
投与される前記化合物が、請求項1～32のいずれか1項に記載されるとおりである、請求項35に記載の方法。

40

【請求項37】

全身性虚血および限局性虚血後の神経細胞の損失を治療し、予防しまたは改善するため；神経変性状態を治療し、予防しまたは改善する方法；痛みまたは耳鳴を治療し、予防しまたは改善するため；躁鬱病を治療し、予防しまたは改善するため；局所麻酔を施すため；あるいは不整脈を治療するため；または痙攣を治療するための方法であって、該方法は、このような治療を必要としている哺乳動物に、次式：

【化 2 1】

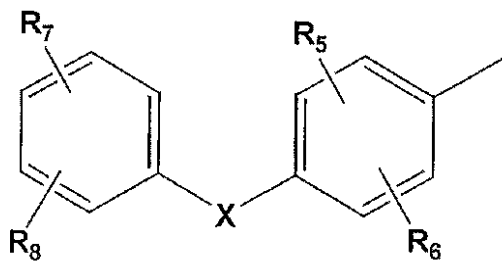


10

の化合物またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含し、

式中、Arは、Ar₁、Ar₂、Ar₃ およびAr₄ からなる群から選択され、ここで、Ar₁は、

【化 2 2】

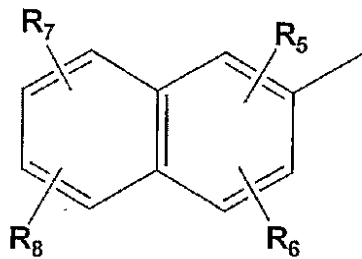


20

であり；

Ar₂は、

【化 2 3】



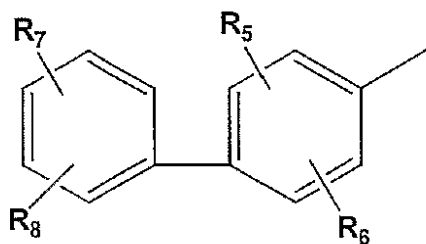
30

であり；

Ar₃は、

40

【化 2 4】

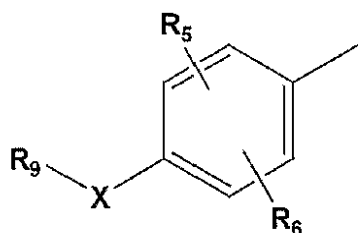


10

であり；そして

Ar₄ は、

【化 2 5】



20

であり；

R₁ は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R₁₀、SO₂R₁₀、OC(O)NH₂、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1,2,4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R₂、R₃ および R₄ は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

30

但し、

1) 該ピリジル環は、Ar と R₁ または水素以外の R₂ ~ R₄ のいずれかとはに関して、2,6-二置換以外であり；そして

2) Ar が Ar₂ または Ar₃ のとき、R₁ は、C(O)R₁₀ であり；

3) Ar が Ar₄ のとき、R₁ は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルである；

40

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

R₉ は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R₁₀ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR₁₁、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、

50

ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

Ar が Ar_1 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH または CH_2 の 1 つであり；または

Ar が Ar_4 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH の 1 つであるかまたは存在しない（共有結合である）、

方法。

10

【請求項 38】

投与される前記化合物が、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載されるとおりである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

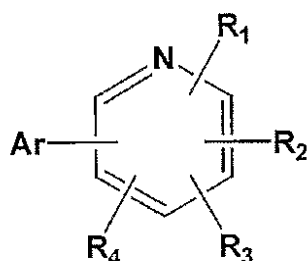
前記方法が、痛みを治療、予防または改善するためにあり、そして該痛みが、神経障害性の痛み、手術の痛みまたは慢性の痛みのうちの 1 つである、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

動物被験体における発作活動を改善または予防する方法であって、このような治療が必要な該動物に、次式：

20

【化 26】

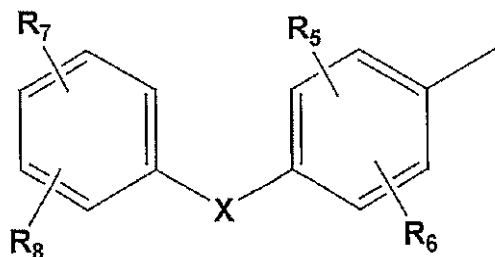


30

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物の有効量を投与する工程を包含する、方法であって、

式中、 Ar は、 Ar_1 、 Ar_2 、 Ar_3 および Ar_4 からなる群から選択され、ここで、 Ar_1 は、

【化 27】

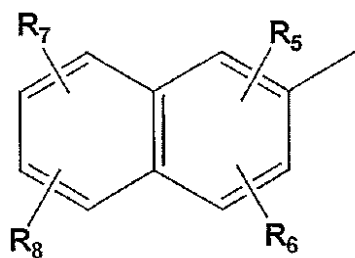


40

であり；

Ar_2 は、

【化 2 8】

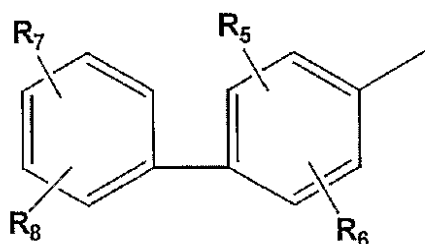


10

であり；

Ar₃ は、

【化 2 9】

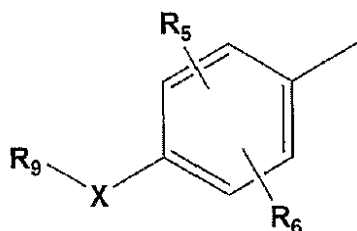


20

であり；そして

Ar₄ は、

【化 3 0】



30

であり；

R₁ は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、C(O)R₁₀、SO₂R₁₀、OC(O)NH₂、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1,2,4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

40

R₂、R₃ および R₄ は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラルキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

但し、

1) 該ピリジル環は、Ar と R₁ または水素以外の R₂ ~ R₄ のいずれかについて、2

50

, 6 - 二置換以外であり ; そして

2) Ar が Ar₂ または Ar₃ のとき、R₁ は、C(O)R₁₀ であり ;

3) Ar が Ar₄ のとき、R₁ は、アミノカルボニル、または必要に応じて、置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルである ;

R₅、R₆、R₇ および R₈ は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され ;

R₉ は、必要に応じて置換されたアルキルであり ;

R₁₀ は、アルキル、アルケニル、アルキニル、OR₁₁、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、R₁ が SO₂R₁₀ のとき、R₁₀ は、OR₁₁ ではない ; ここで、

R₁₁ は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され ;

Ar が Ar₁ のとき、X は、O、S、NH または CH₂ の 1 つであり ; または

Ar が Ar₄ のとき、X は、O、S、NH の 1 つであるかまたは存在しない (共有結合である)、

方法。

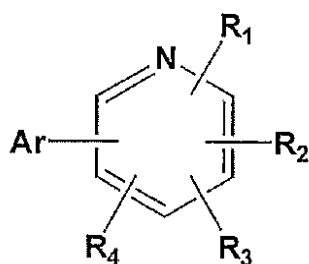
【請求項 41】

投与される前記化合物が、請求項 1 ~ 32 のいずれか 1 項に記載されるとおりである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

式 I :

【化 31】



を有する化合物またはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物であって、

式中、Ar は、Ar₁、Ar₂、Ar₃ および Ar₄ からなる群から選択され、ここで、Ar₁ は、

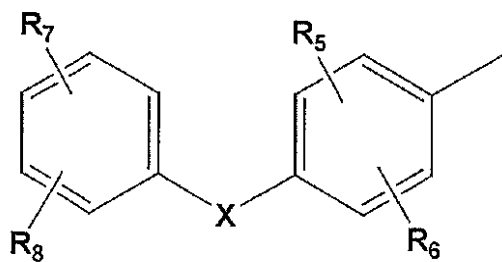
10

20

30

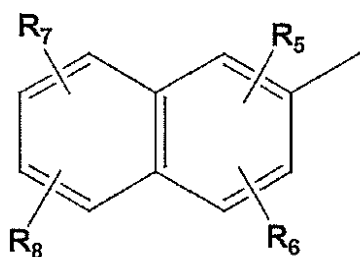
40

【化 3 2】



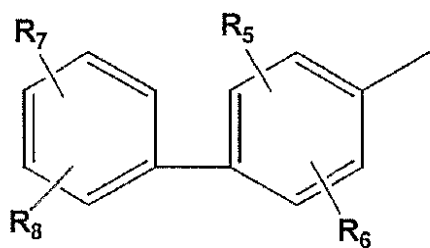
10

であり ;
Ar₂ は、
【化 3 3】



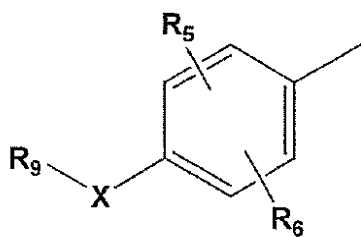
20

であり ;
Ar₃ は、
【化 3 4】



30

であり ; そして
Ar₄ は、
【化 3 5】



40

50

であり；

R_1 は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $OC(O)NH_2$ 、2-イミダゾリル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

10

但し、

1) 該ピリジン環は、 Ar と R_1 または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関して、2, 6-二置換以外であり；そして

2) Ar が Ar_2 または Ar_3 のとき、 R_1 は、 $C(O)R_{10}$ であり；

3) Ar が Ar_4 のとき、 R_1 は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルであり；

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

20

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R_{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

30

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；

Ar が Ar_1 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH または CH_2 の1つであり；または

Ar が Ar_4 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH の1つであるかまたは存在しない（共有結合である）が、ここで、該化合物は、 3H または ^{14}C で放射標識されている、

化合物。

【請求項43】

ナトリウムチャンネル上の結合部位に対する放射性リガンドとしての、請求項42に記載の化合物の使用。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（発明の分野）

本発明は、医薬品化学の分野である。特に、本発明は、新規アリール置換ピリジンおよびこれらの化合物がナトリウム (Na^+) チャンネルの遮断薬として作用するという発見に関する。

【背景技術】

【0002】

（関連技術）

50

数種類の治療上有用な薬剤は、局所麻酔薬（例えば、リドカインおよびブピバカイン）、抗不整脈薬（例えば、プロパフェノンおよびアミオクラロン（amioclarone））、および抗痙攣薬（例えば、ラモトリジン（lamotrigine）、フェニトインおよびカルバマゼピン）を含めて、 Na^+ チャンネル活性を遮断または調節することにより、一般的な作用機構を共有することが明らかになっている（Catterall, W. A., Trends Pharmacol. Sci. 8: 57~65 (1987年)）。これらの薬剤の各々は、 Na^+ イオンの急速な流入を妨害することにより作用すると考えられている。

【0003】

最近では、他の Na^+ チャンネル遮断薬（例えば、BW 619C89およびリファリジン（lifarizine））が、全身性虚血および限局性虚血の動物モデルにおいて、神経保護性であることが明らかになっており、現在、臨床試験中である（Grahamら、J. Pharmacol. Exp. Ther. 269: 854~859 (1994年)；Brownら、British J. Pharmacol. 115: 1425~1432 (1995年)）。

【0004】

Na^+ チャンネル遮断薬の神経保護活性は、興奮毒性アミノ酸神経伝達物質の放出を阻害することにより虚血中に細胞外グルタミン酸塩の濃度を低くする際のそれらの有効性に帰因している。研究により、グルタミン酸塩レセプタアンタゴニストとは異なり、 Na^+ チャンネル遮断薬は、哺乳動物の白質に対する低酸素性損傷を防止することが明らかとなる（Stysら、J. Neurosci. 12: 430~439 (1992年)）。それゆえ、これらは、ある種の脳卒中または神経細胞外傷（この場合、白質路に対する損傷が目立っている）を治療するのに有利であり得る。

【0005】

Na^+ チャンネル遮断薬の臨床用途の他の例には、リルゾール（riluzole）がある。この薬剤は、ALSに罹った患者のサブセットにおいて、生存を長くすることが明らかとなっており（Bensimmら、New Engl. J. Med. 330: 585~591 (1994年)）、引き続いて、ALSの治療について、FDAに認可された。上述の臨床用途に加えて、カルバマゼピン、リドカインおよびフェニトインは、時には、例えば、三叉神経痛、糖尿病性神経障害および他の形態の神経損傷に由来の神経障害性の痛みを治療するのに使用され（Taylor and Meldrum, Trends Pharmacol. Sci. 16: 309~316 (1995年)）、また、カルバマゼピンおよびラモトリジン（lamotrigine）は、躁鬱病の治療に使用されている（Denicottrら、J. Clin. Psychiatry 55: 70~76 (1994年)）。さらに、慢性の痛みと耳鳴との間の多くの類似性に基づいて（Moller, A. R. Am. J. Otol. 18: 577~585 (1997年)；Tonndorf, J. Hear. Res. 28: 271~275 (1987年)）、耳鳴は、慢性の痛みの感覚の1形状と見なされるべきであることが提案されている（Simpson, J. J. and Davies, E. W. Tip. 20: 12~18 (1999年)）。実際、リグノカインおよびカルバマゼピンは、耳鳴を治療するのに有効であることが明らかとなっている（Majumdar, B.ら、Clin. Otolaryngol. 8: 175~180 (1983年)；Donaldson, I. Laryngol. Otol. 95: 947~951 (1981年)）。

【0006】

神経毒を特異的に結合する電位感受性 Na^+ チャンネルには、少なくとも5個~6個の部位が存在することが立証されている（Catterall, W. A., Science 242: 50~61 (1988年)）。研究により、さらに、それらの作用が Na^+ チャンネルで媒介される治療上の抗不整脈薬、抗痙攣薬および局所麻酔薬は、その Na^+ チャンネルの細胞内側と相互作用することにより、また、神経毒レセプタ部位2との相互作用をアロステリックに阻害することにより、それらの作用を働かせることが明らかとなった（

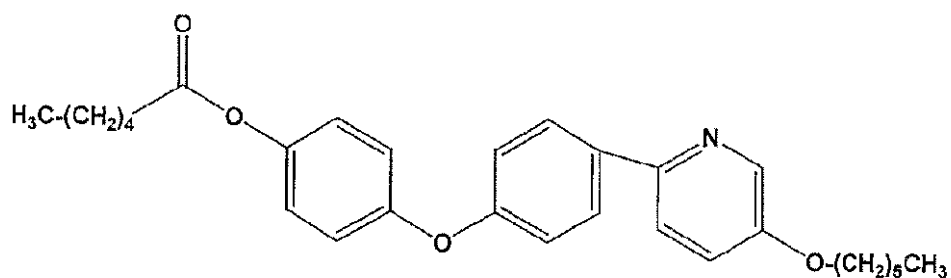
Catterall, W. A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 10: 15 ~ 43 (1980年)。

【0007】

JP 07076542 A2は、以下の化合物を含有する液晶および液晶組成物を記述している：

【0008】

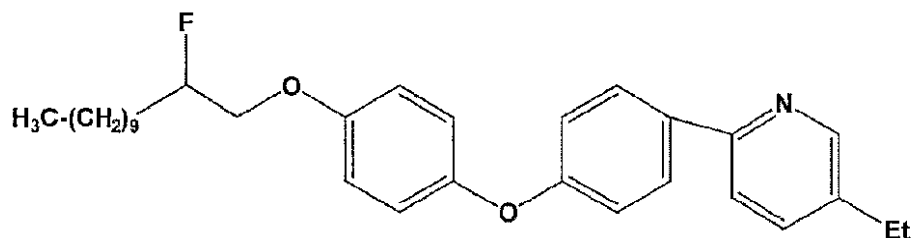
【化36】



10

【0009】

【化37】



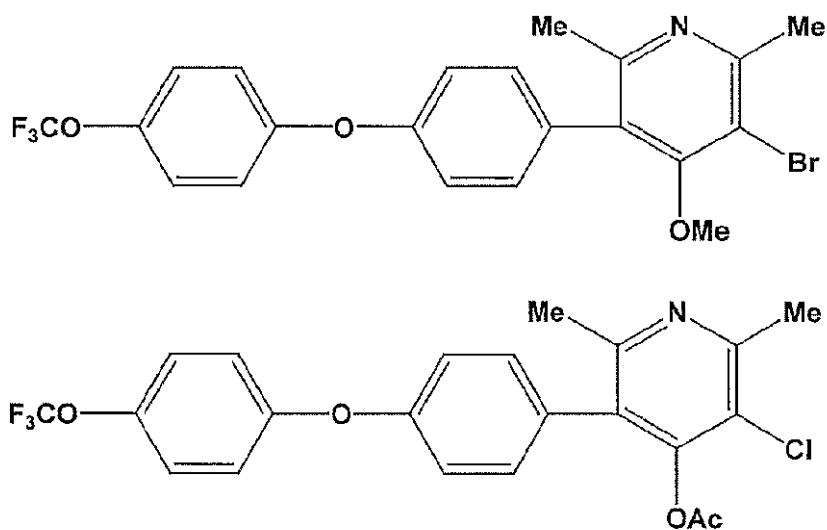
20

米国特許第5,403,934号は、抗マラリア薬を調製するための以下の中間体を記述している：

30

【0010】

【化38】



40

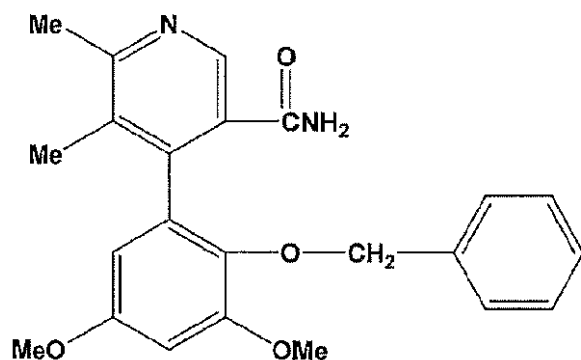
Liao (J. Heterocycl. Chem. 13: 1283 ~ 1288 (197

50

6 年) は、次式を記載している：

【 0 0 1 1 】

【 化 3 9 】

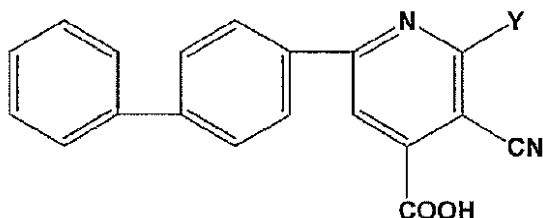


10

S a l m a n (P h a r m a z i e 5 4 : 1 7 8 ~ 1 8 3 (1 9 9 9)) は、次式の抗
菌 / 抗真菌化合物を記述している：

【 0 0 1 2 】

【 化 4 0 】



20

ここで、Y は、N H M e または O M e である。

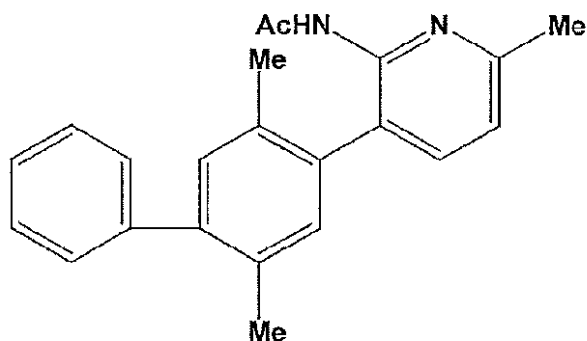
30

【 0 0 1 3 】

W O 9 9 3 8 8 2 9 は、次式の化合物を記述している：

【 0 0 1 4 】

【 化 4 1 】



40

この化合物は、免疫抑制薬または抗アレルギー薬として有用であると記述されている。

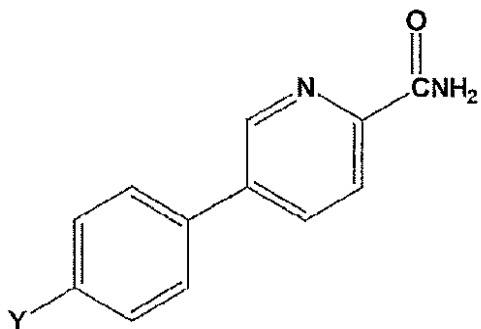
【 0 0 1 5 】

K a r a m y s h e v a ら (M o l . C r y s t . L i q . C r y s t . 6 7 : 2 4 1 ~
2 5 1 (1 9 8 1)) は、次式の化合物を記述している：

【 0 0 1 6 】

50

【化 4 2】



10

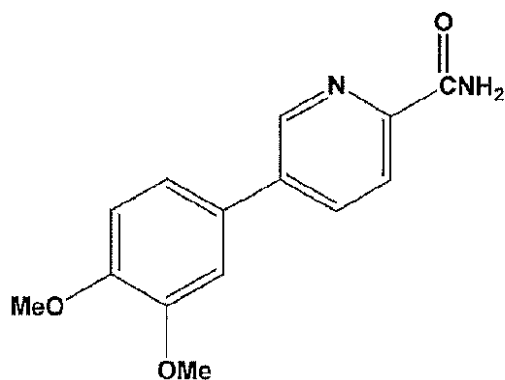
ここで、Yは、直鎖C₄～C₈アルキルまたはアルコキシである。

【0017】

DE 3 2 4 5 9 5 0は、次式の化合物を記述しており、これは、降圧薬として有用であると記述されている：

【0018】

【化 4 3】



20

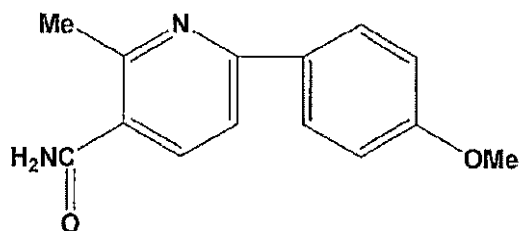
米国特許第4,920,119号は、反応物としての数種の2-フェニル-3-アミノピ
リジン-4-カルボキサミド誘導体を記述している。

【0019】

Troschuetzら、(Chem. - Ztg. 114:321~322(1990))は、次式の化合物を記述している：

【0020】

【化 4 4】



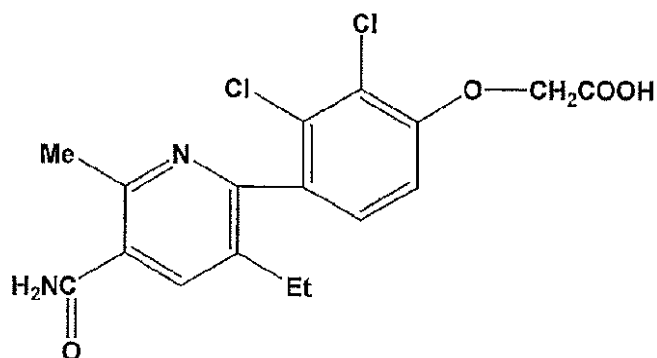
40

Goerlitzerら(Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.) 325:357~359(1992))は、次式の化合物を記述している：

【0021】

【化 4 5】

50

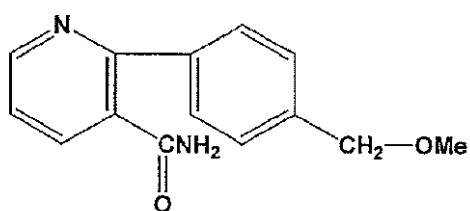


10

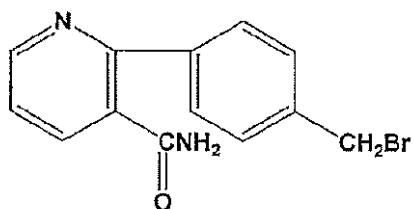
米国特許第 5, 389, 632 号は、反応物としての次式の化合物を記述している：

【 0 0 2 2 】

【 化 4 6 】



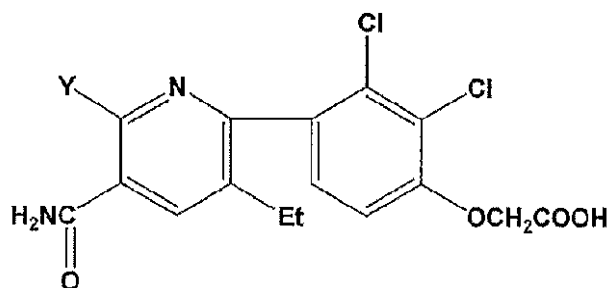
20



Goerlitz ら (Pharmazie 52 : 97 ~ 100 (1997)) は、 30
次式の化合物を記述している：

【 0 0 2 3 】

【 化 4 7 】



40

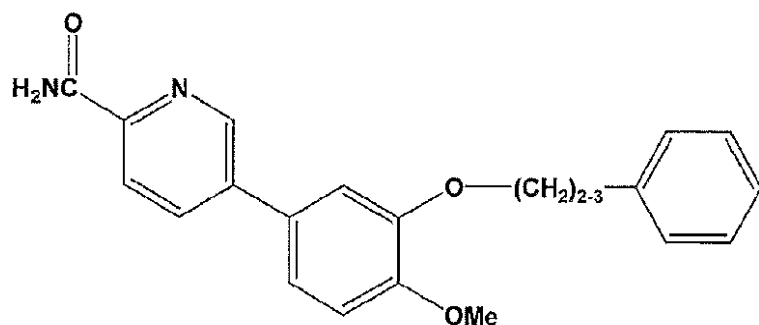
ここで、Y は、OMe または OEt である。

【 0 0 2 4 】

Chambers ら、(Bioorg. Med. Chem. Lett. 7 : 739 ~ 744 (1997)) は、関節リウマチを治療する際に有用な次式の化合物を記述している：

【 0 0 2 5 】

【 化 4 8 】

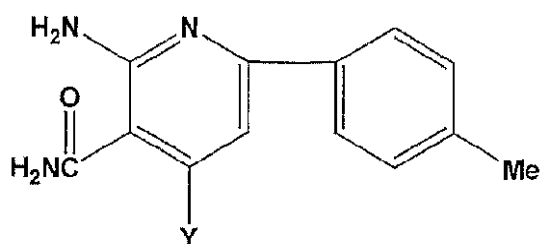


10

Reddyら (Synth. Commun. 27: 2217~2222 (1997)) は、次式の化合物を記述している：

【0026】

【化49】



20

ここで、Yは、HまたはCF₃である。

【0027】

Rottlanderら (Synlett (9): 1084~1086 (1997)) は、3-(4-メトキシフェニル)ピリジン-4-カルボキサミドを記述している。

【0028】

Singhら (Indian J. Chem., Sect. B. Org. Chem. Incl. Med. Chem. 37B (5): 517~520 (1998)) は、2-アミノ-4-n-ブトキシ-5-(4-メトキシフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドを記述している。

30

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0029】

(発明の要旨)

本発明は、式Iにより表わされるアリール置換ピリジンが、ナトリウム(Na⁺)チャンネル遮断薬として作用するという発見に関する。

【0030】

本発明はまた、本明細書中で記述した式Iの化合物の有効量を投与することにより、ナトリウムチャンネルの過剰の活性に罹っている哺乳動物においてナトリウムチャンネルの遮断に应答性の疾患を治療することに関する。

40

【0031】

本発明はまた、全身性虚血および限局性虚血後の神経細胞の損失の治療に、および神経変性状態(例えば、筋萎縮性側索硬化症(ALS))の治療または予防に、耳鳴の治療に、抗躁鬱剤として、局所麻酔薬として、抗不整脈薬として、抗痙攣薬として、糖尿病性神経障害の治療または予防に、および痛み(急性および慢性の痛みの両方および偏頭痛を含めて)の治療に、式Iの化合物を使用することに関する。

【0032】

50

本発明で有用な化合物の多くは、従来、報告されていなかった。それゆえ、本発明の一面は、式 I の新規なアリール置換ピリジンに関する。

【0033】

本発明の他の局面は、ナトリウムチャンネル遮断薬としての式 I の新規化合物に関する。

【0034】

本発明のさらなる局面は、このような治療または使用を必要としている哺乳動物に式 I の化合物を投与することにより、全身性虚血および限局性虚血後の神経細胞の損失を治療し、予防または改善するため；痛み（急性および慢性の痛み、および神経障害性の痛みを含めて）を治療し、予防または改善するため；痙攣および神経変性状態を治療し、予防または改善するため；躁鬱病を治療し、予防または改善するため；局所麻酔薬、抗不整脈薬として使用するため；および耳鳴を治療するための方法を提供することにある。

10

【0035】

また、本発明の1局面は、ナトリウムイオンチャンネルの遮断に応答性の疾患を治療するのに有用な薬学的組成物を提供することであり、この組成物は、1種またはそれ以上の薬学的に受容可能な担体または希釈剤との混合物中にて、式 I の化合物の有効量を含有する。

【0036】

さらに、本発明は、式 I の³Hおよび¹⁴C放射標識化合物およびナトリウムチャンネル上のそれらの結合部位に対する放射性リガンドとしてのそれらの使用に関する。

【0037】

本発明の追加実施態様および利点は、以下の詳細な説明で一部述べられており、また、一部は、この説明から明らかとなるか、または本発明を実施することにより、習得され得る。本発明の実施態様および利点は、添付の請求の範囲で特に指摘された要素および組合せによって、実現され達成される。

20

【0038】

前述の一般的な説明および以下の詳細な説明の両方は、代表的かつ説明的なものにすぎず、請求された本発明を限定するものではないことが理解できるはずである。

【0039】

（発明の詳細な説明）

本発明は、式 I のアリール置換ピリジンがNa⁺チャンネルの遮断薬として作用するという発見に起因する。この発見に照らして、式 I の化合物は、ナトリウムイオンチャンネルの遮断に応答性の障害を治療するのに有用である。

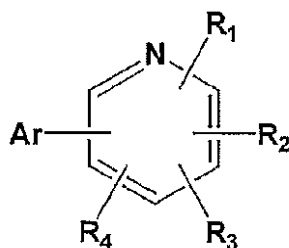
30

【0040】

本発明のこの局面で有用な化合物は、式 I により表わされるアリール置換ピリジンまたはその薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【0041】

【化50】



40

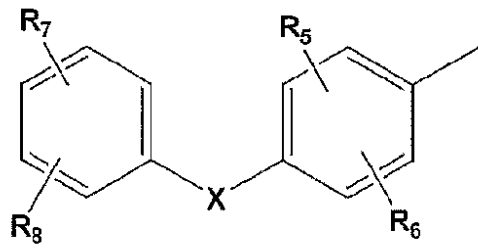
I

式中、Arは、Ar₁、Ar₂、Ar₃およびAr₄からなる群から選択され、ここで、Ar₁は、

【0042】

50

【化 5 1】



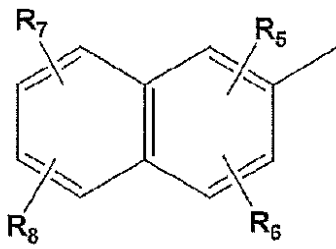
10

であり；

Ar₂ は、

【 0 0 4 3 】

【化 5 2】



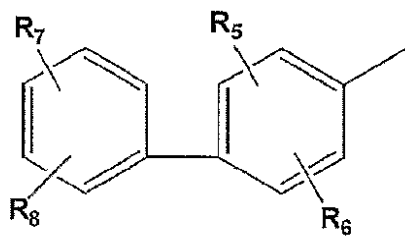
20

であり；

Ar₃ は、

【 0 0 4 4 】

【化 5 3】



30

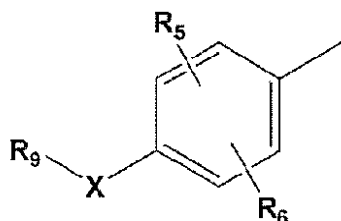
であり；そして

Ar₄ は、

【 0 0 4 5 】

【化 5 4】

40



10

であり；

R_1 は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $OC(O)NH_2$ 、2-イミダゾリル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラ

20

ルキルカルボニルアミノからなる群から選択され；

但し、

1) 該ピリジル環は、 Ar と R_1 または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関して、2, 6-二置換以外であり；そして

2) Ar が Ar_2 または Ar_3 のとき、 R_1 は、 $C(O)R_{10}$ であり；

3) Ar が Ar_4 のとき、 R_1 は、アミノカルボニル、または必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキルアミノカルボニルである；

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチ

30

オールからなる群から選択され；

R_9 は、必要に応じて置換されたアルキルであり；

R_{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき

40

、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；そして

Ar が Ar_1 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH または CH_2 の1つであり；または

Ar が Ar_4 のとき、 X は、 O 、 S 、 NH の1つであるかまたは存在しない（共有結合である）。

【0046】

式Iの化合物は、ナトリウム (Na^+) チャンネルの遮断薬であるので、ナトリウムイオンの流入で媒介される多くの疾患および病気は、これらの化合物を使用して、治療できる。従って、本発明は、全身性虚血および限局性虚血、CNS外傷、低血糖症および手術、

50

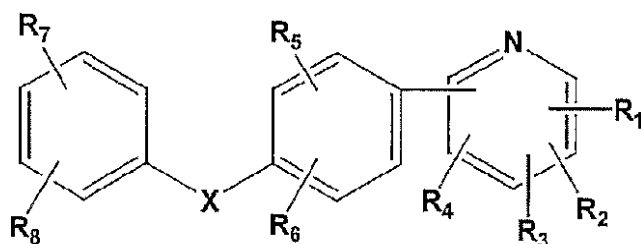
脊髄の外傷に付随した神経細胞の損失を治療し、予防または改善する方法だけでなく、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病を含めた神経変性疾患を治療しまたは改善する方法、不安、痙攣、緑内障、偏頭痛および筋痙攣を治療しまたは改善する方法に関する。式 I の化合物はまた、抗耳鳴薬として、抗躁鬱薬として、局所麻酔薬として、および抗不整脈薬としてだけでなく、痛み（手術の痛み、慢性の痛みおよび神経障害性の痛みを含めて）を処置、予防または改善するのに有用である。各場合において、本発明の方法には、このような治療を必要としている動物に、本発明のナトリウムチャンネル遮断薬またはそれらの薬学的に受容可能な塩またはプロドラッグの有効量を投与する必要がある。

【 0 0 4 7 】

従って、本発明で有用な化合物は、式 I I により表されるアリール置換ピリジンまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【 0 0 4 8 】

【 化 5 5 】



II

ここで、

R_1 は、必要に応じて置換されたアルキル、アミノ、アルキルチオール、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、 $OC(O)NH_2$ 、2-イミダゾリニル、2-イミダゾリル、3-ピラゾリル、5-イソキサゾリルおよび3-(1, 2, 4)-トリアゾリルからなる群から選択され；

R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、必要に応じて置換されたアルキル、必要に応じて置換されたアルケニルまたは必要に応じて置換されたアルキニル、ハロゲン、ヒドロキシ、シクロアルキル、シアノ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラールキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラールカルボニルアミノからなる群から選択され；

但し、該ピリジン環は、該アリールラジカルと R_1 または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関して、2, 6-二置換以外であり；

R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノ、アミド、カルボキシアルキル、アルコキシアルキル、ウレイド、アシルアミノ、チオール、アシルオキシ、アジド、アルコキシ、カルボキシ、カルボニルアミドおよびアルキルチオールからなる群から選択され；

R_{10} は、アルキル、アルケニル、アルキニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルケニルアミノ、アルキルアミノアルケニルアミノ、ヒドロキシアミノアルケニルアミノ、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、シクロアルキルアルキルアミノ、ヘテロシクロアルキルアミノ、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルキニルおよびアリールアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない；ここで、

10

20

30

40

50

R_{11} は、水素、必要に応じて置換されたアルキルおよびアルカリ金属からなる群から選択され；

X は、O、S、NH または CH_2 の 1 つである。

【0049】

本発明のこの局面で有用な化合物の他の群は、一般式 I I で表わされるアリール置換ピリジンであって、ここで、 $R_1 \sim R_8$ および $R_{10} \sim R_{11}$ は、上で記述したとおりであるが、但し、X が O であり、 R_5 、 R_6 および R_7 がそれぞれ水素であり、そして R_1 がアルキル基のとき、 R_8 は、必要に応じて置換されたアルコキシ基以外である、

好ましくは、 R_1 は、ハロゲンまたはヒドロキシで必要に応じて置換されたアルキル、チオメチル、 $C(O)R_{10}$ 、 SO_2R_{10} 、2 - イミダゾリニル、2 - イミダゾリル、3 - ピラゾリルおよび 5 - イソキサゾリルからなる群から選択され、ここで、 R_{10} は、アルキル、アルケニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノ、およびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} のとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない。

10

【0050】

好ましくは、 R_2 、 R_3 および R_4 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アミノアルキル、アミノ、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アリールアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノおよびアラキルカルボニルアミノ、さらに好ましくは、水素、アルキル、アルコキシ、アミノアルキルおよびアミノカルボニルからなる群から選択される。好ましくは、 R_3 および R_4 の両方は、水素である。

20

【0051】

好ましくは、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、ニトロ、アミノおよびシアノからなる群から選択される。さらに好ましくは、 R_5 、 R_6 、 R_7 および R_8 は、別個に、水素、アルキル、ハロゲン、ハロアルキルおよびニトロからなる群から選択される。 $R_5 \sim R_8$ の好ましい値には、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル、ニトロ、アミノ、ウレイド、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アシルアミド、ヒドロキシ、チオール、 $C_1 \sim C_6$ アシルオキシ、アジド、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシまたはカルボキシが挙げられる。 $R_5 \sim R_8$ 基は、それぞれ、その R 基が結合されるアリール環上の任意の位置で R 基でなければ水素原子が存在しているであろう位置をとる。 R_5 および R_6 が共に水素であり、 R_7 が水素であり、そして R_8 がパラ位でフルオロである化合物は、特に好ましい。

30

【0052】

好ましくは、 R_9 は、 $C_3 \sim 10$ 炭素原子、さらに好ましくは、 $C_3 \sim 6$ 炭素原子の分枝アルキル基であり、これは、必要に応じて、1 個またはそれ以上のハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、シアノおよびアルコキシで置換されている。

【0053】

好ましくは、 R_{10} は、アルキル、アルケニル、 OR_{11} 、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノからなる群から選択され、好ましくは、ペリジニルエチルアミノであり、それらの全ては、必要に応じて置換でき、ここで、 R_{11} は、上で定義したとおりであるが、但し、 R_1 が SO_2R_{10} であるとき、 R_{10} は、 OR_{11} ではない。

40

【0054】

好ましくは、X は、O または S であり、さらに好ましくは、X は、O である。

【0055】

本発明の 1 局面では、式 I I の範囲に入る好ましい化合物には、X が O または S である化合物が挙げられる。本発明のこの局面では、 R_1 は、好ましくは、アミノカルボニルまた

50

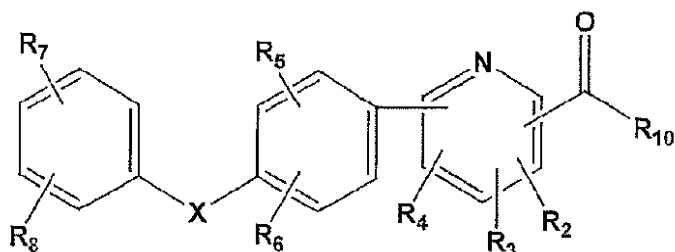
はヘテロシクロアルキルアミノカルボニル、特に、2-(N-ピペリジニル)エチルアミノ-カルボニルであり、そして R_2 、 R_3 および R_4 は、それぞれ、好ましくは、水素である。好ましい $R_5 \sim R_8$ 基は、上で記述したとおりである。

【0056】

本発明はまた、式IIIで表わされるアリール置換ピリジンまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物に関する：

【0057】

【化56】



III

10

ここで、

$R_2 \sim R_8$ 、 R_{10} および X は、式 I ~ III に関して先に定義したとおりであり；

20

但し、該ピリジン環は、該アリールラジカルと -C(O) R_{10} または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかに関して、2, 6 - 二置換以外である、

式 III の範囲に入る好ましい化合物には、 R_2 、 R_3 および R_4 が水素であり、 R_{10} がアミノであり、そして X が O および S である化合物が挙げられる。 $R_5 \sim R_8$ は、式 I について上で記述した好ましい値を有する。さらに、好ましくは、 R_{10} は、アルキル、アルケニル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルケニルアミノ、ジアルキルアミノアルケニル、ジアルキルアミノアルキルアミノおよびヘテロシクロアルキルアミノ、好ましくは、2-(N-ピペリジニル)エチルアミノからなる群から選択され、これらの全ては、必要に応じて置換できる。

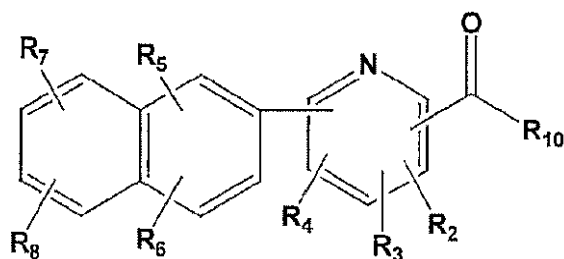
【0058】

30

さらに、本発明で有用な化合物は、式 IV で表されるアリール置換ピリジンまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【0059】

【化57】



IV

40

ここで、

$R_2 \sim R_8$ は、式 I ~ III に関して先に定義したとおりであるが、

但し、該ピリジン環は、該ナフチルラジカルと -C(O) R_{10} または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかに関して、2, 6 - 二置換以外である。 $R_2 \sim R_8$ は、式 I に関して上で記述した好ましい値を有する。好ましくは、 $R_2 \sim R_4$ の各々は、水素である。

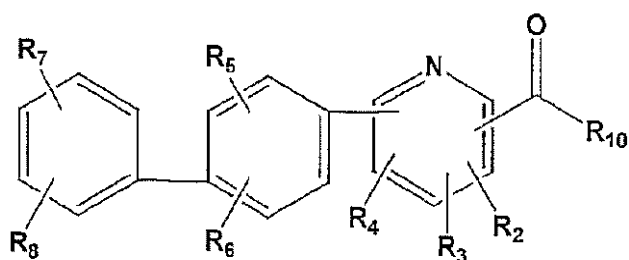
【0060】

50

さらに、本発明で有用な化合物は、式 V で表されるアリール置換ピリジンまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【 0 0 6 1 】

【 化 5 8 】



V

10

ここで、

$R_2 \sim R_8$ は、式 I ~ III に関して先に定義したとおりであり；

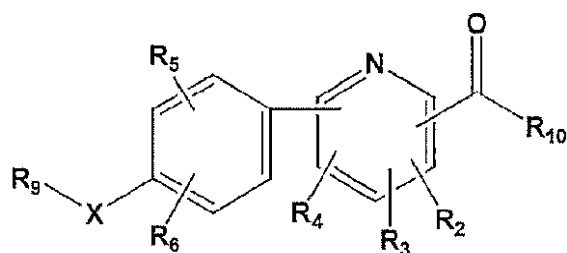
但し、該ピリジン環は、該ビフェニルラジカルと $-C(=O)R_{10}$ または水素以外の $R_2 \sim R_4$ のいずれかとは関係なく、2, 6 - 二置換以外である。 $R_2 \sim R_8$ は、式 II に関して上で記述した好ましい値を有する。好ましくは、 $R_2 \sim R_4$ の各々は、水素である。

【 0 0 6 2 】

また、本発明で有用な化合物は、式 VI で表されるアリール置換ピリジンまたはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物である：

【 0 0 6 3 】

【 化 5 9 】



VI

30

ここで、

R_5 、 R_6 および R_7 は、以前に式 I ~ III に関して定義したとおりであり、X は、O、S、NH の 1 つであるかまたは存在せず、そして R_{10} は、アミノまたはヘテロシクロアルキルアミノであり；

但し、該ピリジン環は、該フェニルラジカルと $-C(=O)R_{10}$ とに関係なく、2, 6 - 二置換以外である。

【 0 0 6 4 】

本発明のこの局面で有用な化合物の他の群は、一般式 VI で表わされるアリール置換ピリジンであり、ここで、 R_5 、 R_6 、 R_9 および X は、上で記述したとおりであり、そして $R_2 \sim R_4$ は、それぞれ、水素であるが、但し、X が O であるかまたは存在せず、そして R_{10} がアミノであるとき、 R_9 は、必要に応じて以下で一置換された直鎖アルキル基ではない：ハロゲン、カルボキシ、アルコキシ、必要に応じて置換されたフェニルまたは必要に応じて置換されたアミノカルボニル。

【 0 0 6 5 】

式 VI の範囲に入る好ましい化合物には、X が、O、S であるかまたは存在しない化合物が挙げられる。好ましくは、 R_9 は、分枝鎖 $C_3 \sim C_6$ アルキル、さらに好ましくは、 C_3

50

- 4 アルキルであり、これは、必要に応じて、1個またはそれ以上のハロゲン（特に、フルオロまたはクロロ）で置換されており、すなわち、トリハロメチル、特に、トリフルオロメチルである。R₅ および R₆ は、式 I I について上で記述したような好ましい値を有する。

【0066】

本発明のこの方法で使用され得る代表的な好ましい化合物には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 5 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミド ; および
 5 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 3 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミド ; または
 それらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

10

【0067】

本発明の有用なさらに他の化合物には、以下が挙げられる：

5 - (2 - ナフチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (2 - ナフチル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ; および
 2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

20

【0068】

本発明のさらに他の有用な化合物には、以下が挙げられる：

5 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - i - プロピルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ; および
 2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 またはそれらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

30

【0069】

本発明のこの方法で使用され得るさらなる化合物には、以下が挙げられる：

2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 5 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ;
 2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド ; または
 それらの薬学的に受容可能な塩、プロドラッグもしくは溶媒和物。

40

50

【0070】

有用なアリール基には、 $C_6 \sim 14$ アリール、特に、 $C_6 \sim 10$ アリールがある。典型的な $C_6 \sim 14$ アリール基には、フェニル基、ナフチル基、フェナンスリル基、アントラシル基、インデニル基、アズレニル基、ピフェニル基、ピフェニレニル基およびフルオレニル基が挙げられる。

【0071】

有用なシクロアルキル基には、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキルがある。典型的なシクロアルキル基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルが挙げられる。

【0072】

有用なハロ基またはハロゲン基には、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。

【0073】

有用なアルキル基には、直鎖および分枝 $C_1 \sim 10$ アルキル基、さらに好ましくは、 $C_1 \sim 6$ アルキル基が挙げられる。典型的な $C_1 \sim 10$ アルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、3-ペンチル基、ヘキシル基およびオクチル基が挙げられる。また、本発明の化合物のベンゼン環上の2個の隣接位置で置換されたトリメチレン基も、考慮される。

【0074】

有用なアルケニル基には、 $C_2 \sim 6$ アルケニル基、好ましくは、 $C_2 \sim 4$ アルケニルがある。典型的な $C_2 \sim 4$ アルケニル基には、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルおよび *sec*-ブテニルが挙げられる。

【0075】

有用なアルキニル基には、 $C_2 \sim 6$ アルキニル基、好ましくは、 $C_2 \sim 4$ アルキニルがある。典型的な $C_2 \sim 4$ アルキニル基には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基および2-ブチニル基が挙げられる。

【0076】

有用なアリールアルキル基には、上記 $C_6 \sim 14$ アリール基のいずれかで置換された上記 $C_1 \sim 10$ アルキル基のいずれかが挙げられる。有用な値には、ベンジル、フェネチルおよびナフチルメチルが挙げられる。

【0077】

有用なアリールアルケニル基には、上記 $C_6 \sim 14$ アリール基のいずれかで置換された上記 $C_2 \sim 4$ アルケニル基のいずれかが挙げられる。

【0078】

有用なアリールアルキニル基には、上記 $C_6 \sim 14$ アリール基のいずれかで置換された上記 $C_2 \sim 4$ アルキニル基のいずれかが挙げられる。有用な値には、フェニルエチニルおよびフェニルプロピニルが挙げられる。

【0079】

有用なシクロアルキルアルキル基には、上記シクロアルキル基のいずれかで置換された上記 $C_1 \sim 10$ アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0080】

有用なハロアルキル基には、1個またはそれ以上のフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子で置換された $C_1 \sim 10$ アルキル基（例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基およびトリクロロメチル基）が挙げられる。

【0081】

有用なヒドロキシアルキル基には、ヒドロキシで置換された $C_1 \sim 10$ アルキル基（例えば、ヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基およびヒドロキシブチル基）が挙げられる。

【0082】

有用なアルコキシ基には、上記 $C_1 \sim 10$ アルキル基の1個で置換された酸素が挙げられ

10

20

30

40

50

る。

【0083】

有用なアルキルチオ基には、上記 $C_1 - C_{10}$ アルキル基の1個で置換されたイオウが挙げられる。

【0084】

有用なアシルアミノ基には、アミノ窒素に結合した任意のアシル基（特に、 $C_2 - C_6$ アルカノイルまたは $C_6 - C_{10}$ アリールアルカノイル）（例えば、アセトアミド基、プロピオンアミド基、ブタノイルアミド基、ペンタノイルアミド基、ヘキサノイルアミド基およびベンゾイル基）がある。

【0085】

有用なアシルオキシ基には、オキシ（ $-O-$ ）基に結合した任意の $C_1 - C_6$ アシル（アルカノイル）（例えば、アセトキシ、プロピオノイルオキシ、ブタノイルオキシ、ペンタノイルオキシ、ヘキサノイルオキシなど）がある。

【0086】

複素環との用語は、本明細書中にて、飽和または全部もしくは部分的に飽和で3～7員の単環式または7～10員の二環式の環系を意味するように使用され、これは、炭素原子および1個～4個のヘテロ原子（これは、別個に、O、NおよびSからなる群から選択される）からなり、ここで、この窒素原子およびイオウ原子は、必要に応じて、酸化され得、この窒素は、必要に応じて、四級化され得、これには、上で定義した複素環のいずれかがベンゼン環に縮合した任意の二環式基が含まれ、ここで、この複素環式環は、得られる化合物が安定であるなら、炭素または窒素原子上で置換できる。例には、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ベンゾジアゼピンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0087】

有用なヘテロシクロアルキル基には、上記複素環式基のいずれかで置換された上記 $C_1 - C_{10}$ アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0088】

有用なヘテロシクロアルキルアミノ基には、アミノ窒素に結合した上記ヘテロシクロアルキル基のいずれか（例えば、N-ピペリジニルエチルアミノ、特に、2-(N-ピペリジニル)エチルアミノ）が挙げられる。

【0089】

有用なアルキルアミノ基およびジアルキルアミノ基には、 $-NHR_{12}$ および $-NR_{12}R_{13}$ があり、ここで、 R_{12} および R_{13} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基である。

【0090】

有用なジアルキルアミノアルキル基には、上記ジアルキルアミノ基のいずれかで置換された上記 $C_1 - C_{10}$ アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0091】

有用なジアルキルアミノアルキルアミノ基には、アミノ窒素に結合した上記ジアルキルアミノアルキル基のいずれか（例えば、ジメチルアミノエチルアミノ）が挙げられる。

【0092】

アミノカルボニル基は、 $-C(O)NH_2$ である。

【0093】

有用なアルキルアミノカルボニル基には、 $-NHR_{12}$ および $-NR_{12}R_{13}$ で置換されたカルボニル基があり、ここで、 R_{12} および R_{13} は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル基である。

【0094】

有用なアルキルチオール基には、 $-SH$ 基で置換された上記 $C_1 - C_{10}$ アルキル基のいずれかが挙げられる。

【0095】

カルボキシ基は、 $-COOH$ である。

10

20

30

40

50

【0096】

アジド基は、 $-N_3$ である。

【0097】

ウレイド基は、 $-NH-C(O)-NH_2$ である。

【0098】

アミノ基は、 $-NH_2$ である。

【0099】

アミド基は、官能基として $-NH-C(O)-$ を有する有機ラジカルである。

【0100】

$R_1 \sim R_{11}$ 上の任意の置換基には、上記のハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリー
 ル、複素環、シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$
 アルキニル、アリール ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アリール ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、ア
 リール ($C_2 \sim C_6$) アルキニル、シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヘテロシク
 ロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_6$)
 アルキル、カルボキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アルコキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ニ
 トロ、アミノ、ウレイド、シアノ、アシルアミノ、ヒドロキシ、チオール、アシルオキシ
 、アジド、アルコキシ、カルボキシ、アミノカルボニルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルチオール
 基のいずれか1つが挙げられる。好ましい任意の置換基には、以下が挙げられる：ハロ
 、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ヒドロキシ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、アミノ ($C_1 \sim C_6$)
 アルキル、ヒドロキシ、ニトロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アルコキシおよびアミノ。

【0101】

本明細書中で開示された発明はまた、開示化合物のプロドラッグを包含することを意味し
 ている。プロドラッグは、インビボで活性親薬剤を放出する任意の共有結合担体であると
 考えられている。

【0102】

本明細書中で開示された発明はまた、開示化合物のインビボ代謝生成物を包含することを
 意味している。このような生成物は、例えば、主に酵素プロセスに起因して、投与した化
 合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。従って、本発明
 は、その代謝生成物を生じるのに十分な時間にわたって本発明の化合物を哺乳動物と接触
 させる工程を包含する方法により生成される化合物を含む。このような生成物は、典型的
 には、本発明の放射標識化合物を調製すること、それを、検出可能な用量で、非経口的に
 、動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サルまたはヒト）に投与すること、代謝
 が起こるのに十分な時間にわたって放置すること、および尿、血液または他の生物学的試
 料から、その転化生成物を単離することにより、同定される。

【0103】

本明細書中で開示された発明はまた、1個またはそれ以上の原子を異なる原子量または質
 量数を有する原子で置き換えることにより、同位体標識した開示化合物を包含することを
 意味している。これらの開示化合物に取り込むことができる同位体の例には、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、それぞれ、 2H 、 3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F および ^{36}Cl
 ）が挙げられる。

【0104】

本明細書で開示された化合物の一部は、1個またはそれ以上の非対称中心を含有し得、そ
 れゆえ、鏡像異性体、ジアステレオマー、および他の立体異性形状を生じ得る。本発明は
 また、それらのラセミ混合物、分割した形状の混合物だけでなく、このような可能な形状
 の全てを包含することを意味している。個々の鏡像異性体は、当業者に周知の方法に従っ
 て、分離され得る。本明細書中で記述された化合物がオレフィン性二重結合または他の幾
 何学的非対称中心を含むとき、他に特定されていなければ、それは、E および Z の両方の
 幾何異性体を含むと解釈される。全ての互変異性体もまた、本発明に包含されると解釈さ
 れる。

【0105】

本明細書中で使用する「立体異性体」との用語は、それらの原子の配向のみが空間的に異なる個々の分子の全ての異性体に対する一般用語である。それは、鏡像異性体、および1個より多いキラル中心を有するが互いに鏡像ではない化合物の異性体（ジアステレオマー）を含む。

【0106】

「キラル中心」との用語は、4個の異なる基が結合した炭素原子を意味する。

【0107】

「鏡像異性体」または「鏡像異性」との用語は、その鏡像で重ね合わせることができない（それゆえ、光学的に活性な）分子を意味し、ここで、この鏡像異性体は、偏光の平面を一方方向で回転し、また、その鏡像は、偏光の平面を反対方向で回転する。 10

【0108】

「ラセミ」との用語は、同じ部の鏡像異性体の混合物であり、これは、光学的に不活性である。

【0109】

「分割」との用語は、分子の2つの鏡像異性形状のうちの1つの分離または濃縮または枯渇を意味する。

【0110】

本明細書中で開示された発明はまた、開示化合物の全てのその薬学的に受容可能な塩を包含することを意味している。薬学的に受容可能な付加塩の例には、無機酸および有機酸付加塩が挙げられる。これらの薬学的に受容可能な塩には、金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など）；アルカリ土類金属（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩など）；有機アミン塩（例えば、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピロリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンアミン塩など）；無機酸塩（例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など）；有機酸塩（例えば、クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩など）；スルホン酸塩（例えば、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など）；およびアミノ酸塩（例えば、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩など）が挙げられるが、これらに限定されない。 20 30

【0111】

プロドラッグの例には、ヒドロキシアシルまたはアミノアシルとして $R_2 \sim R_8$ のいずれかが有する式I~VIのエステルまたはアミドが挙げられ、これらは、このような化合物を無水物（例えば、無水コハク酸）と反応させることにより、調製され得る。

【0112】

本発明はまた、ナトリウムチャンネルの遮断に応答性の疾患に罹っている動物において、その疾患を治療する方法に関する。本発明の方法で使用するアリール置換ピリジル化合物の特に好ましい実施態様は、先に定義した式I~VIにより、表わされる。

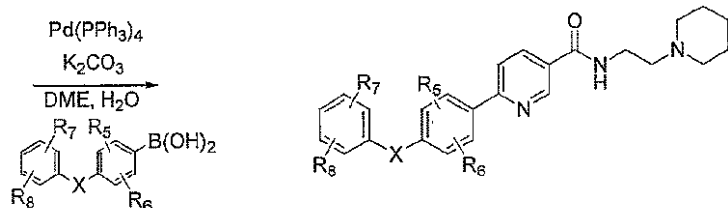
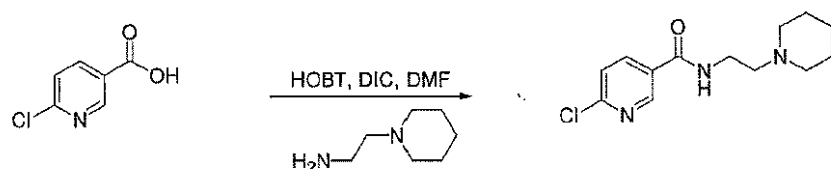
【0113】

本発明の化合物は、当業者に公知の方法を使用して調製され得る。例えば、2, 5-二置換ピリジンアミドは、下記のような図式1に従って、調製できる： 40

（図式1）

【0114】

【化60】



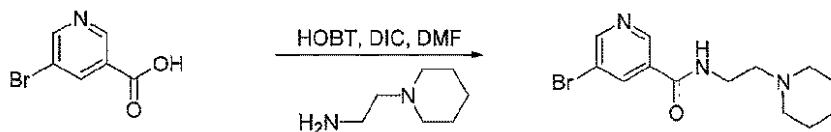
10

さらに、3, 5 - 二置換ピリジンアミドは、下記のようにして、図式 2 に従って、調製できる：

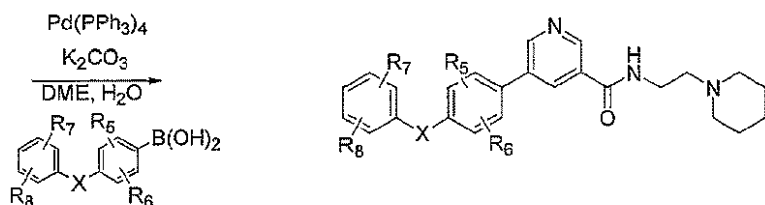
(図式 2)

【 0 1 1 5 】

【 化 6 1 】



20



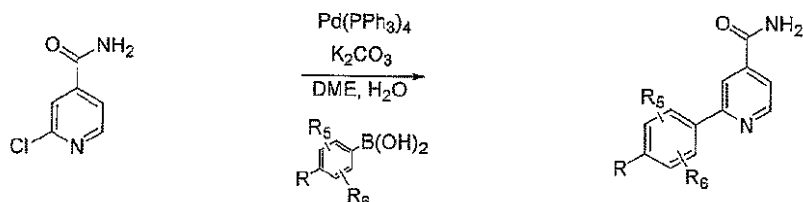
30

2, 4 - 二置換ピリジンアミドは、例えば、下記の図式 3 に従って、調製できる：

(図式 3)

【 0 1 1 6 】

【 化 6 2 】



40

ここで、Rは、例えば、OPh、tert - ブチル、Ph、n - ブチル、i - Pr、OCF₃、OMeまたはOEtである。

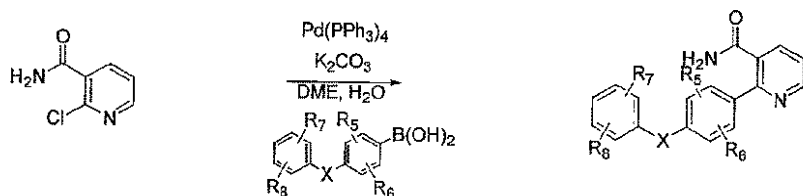
【 0 1 1 7 】

2, 3 - 二置換ピリジンアミドは、例えば、下記の図式 4 に示すとおり、調製できる：

(図式 4)

【 0 1 1 8 】

【 化 6 3 】



本発明はまた、式 I の ^3H および ^{14}C 放射標識化合物、およびナトリウムチャンネルでのそれらの結合部位に対する放射性リガンドとしてそれらを使用することに関する。例えば、本発明の標識化合物の 1 つの用途には、特異的レセプタ結合の特性付けがある。本発明の標識化合物の他の用途には、構造 - 活性の関係を評価するための動物試験の代替物がある。このレセプタアッセイは、式 I の標識化合物の固定濃度および競合アッセイにおける試験化合物の増加濃度で、実行される。

10

【0119】

式 I のトリチウム化合物は、例えば、トリチウムを使った触媒脱ハロゲン化により、式 I の化合物にトリチウムを導入することにより、調製できる。この方法は、適当な触媒（例えば、Pd/C）の存在下で、塩基の存在下または非存在下にて、式 I の化合物の適当にハロゲン置換した前駆体をトリチウムガスと反応させる工程を包含する。トリチウム化合物を調製する他の適当な方法は、*Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled Compounds (Part A), Chapter 6* に見られ得る。

20

^{14}C 標識化合物は、 ^{14}C 炭素を有する出発物質を使用することにより、調製できる。

【0120】

本発明の化合物は、解離した海馬神経細胞におけるナトリウムチャンネル遮断薬活性についての電気生理学的アッセイにより、評価した。これらの化合物はまた、ラットの前脳膜および ^3H BTX-B を使用して、神経細胞の電位依存性ナトリウムチャンネルに結合することについて、アッセイできる。

【0121】

ナトリウムチャンネルは、種々の組織で発現される大きい膜タンパク質である。それらは、電位感受性チャンネルであり、多くの興奮性細胞（筋肉細胞、神経細胞および心細胞を含めて）において、活動電位に付随した分極に应答する Na^+ 透過性の急速な増加の原因となっている。

30

【0122】

本発明の 1 局面は、特定の Na^+ チャンネル遮断薬として本明細書中で記述された化合物の作用機構の発見にある。この機構の発見に基づいて、これらの化合物は、限局性虚血または全身性虚血による神経細胞の損失を治療または予防する際、および ALS、不安および癲癇を含めた神経変性疾患を治療または予防する際に有用であると考えられている。それらはまた、神経障害性の痛み、手術の痛み、慢性の痛みおよび耳鳴りを治療、予防または改善する際に、有効であると予想されている。これらの化合物はまた、抗不整脈薬、麻酔薬および抗躁鬱薬として有用であると予想されている。

40

【0123】

本発明は、電位感受性ナトリウムチャンネルの遮断薬である式 I ~ VI の化合物に関する。本発明によれば、好ましいナトリウムチャンネル遮断特性を有する化合物は、本明細書で記述した電気生理学的アッセイにおいて、約 $100\text{ }\mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を示す。好ましくは、本発明の化合物は、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を示す。最も好ましくは、本発明の化合物は、約 $1.0\text{ }\mu\text{M}$ 以下の IC_{50} を示す。本発明の置換ヘテロアリール化合物は、以下の電気生理学的アッセイおよび結合アッセイにより、それらの Na^+ チャンネル遮断活性について、試験され得る。

【0124】

（電気生理学的アッセイ）

50

電気生理学的アッセイを使用して、*Xenopus* 卵母細胞中で発現された *rBIIa* / 1 ナトリウムチャンネルに対する本発明の化合物の有効性を測定した。

【0125】

クローン化ラット脳 *IIa* 型 (*rBIIa*) およびベータ1 (1) をコードする cRNA の調製：ラット脳 1 サブユニットをコードする cDNA クローンを、標準的な技術を使用して自社でクローニングし、そして mRNA を、標準的な方法によって調製した。*rBIIa* をコードする mRNA は、A. Golden 博士 (UC Irvine) から提供された。この mRNA を希釈し、そして注入まで 1 μ L アリコートで -80 で保存した。

【0126】

卵母細胞の調製：成熟した雌の *Xenopus laevis* を、0.15% 3 - アミノ安息香酸エチルエステル (MS-222) を使用して、確立された手順 (Woodward, R. M. ら、Mol. Pharmacol. 41: 89 - 103 (1992)) に従って麻酔 (20 ~ 40 分) した。

【0127】

2 個 ~ 6 個の卵巢葉 (ovarian lobe) を外科的に切除した。発生段階 V ~ VI の卵母細胞を、卵巢から切り取った。卵母細胞は、まだ被覆の卵巢組織に囲まれていた。卵母細胞を、コラゲナーゼで処理 (0.5 mg/mL Sigma Type I または Boehringer Mannheim Type A、0.5 ~ 1 時間) することにより手術の日に濾胞除去 (defolliculate) した。処理した卵母細胞を、ボルテックスし、上皮を取り除き、繰り返し洗浄し、そして Barth 培地 (88 mM NaCl、1 mM KCl、0.41 mM CaCl_2 、0.33 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ 、0.82 mM MgSO_4 、2.4 mM NaHCO_3 、5 mM HEPES (0.1 mg/mL 硫酸ゲンタマイシンで pH 7.4 に調整) を含む) 中で保存した。

【0128】

卵母細胞の微量注入：濾胞除去した卵母細胞に、Nanoject injection system (Drummond Scientific Co., Broomall, PA) を使用して微量注入した。注入ピペットを、面取りし、目詰まりを最少にした。注入ピペットの先端の直径は、15 ~ 35 μ m であった。卵母細胞に、約 50 nL のそれぞれ *rBIIa* および 1 の cRNA の 1 : 10 割合の混合物を微量注入した。

【0129】

電気生理学：膜電流応答を、115 mM NaCl、2 mM KCl、1.8 mM CaCl_2 、5 mM HEPES (pH 7.4) を含むカエルリングル液中で記録した。電気的記録を、注入後 1 ~ 7 日間の範囲の期間に亘って、従来の 2 電極電位クランプ (Dagan TEV-200) を用いて実施した。記録チャンバーは、簡単な重力送りのフロースルーチャンバー (アスピレーターの調整に依存して容積 100 ~ 500 mL) であった。卵母細胞を、記録チャンバー内に入れ、電極を突き刺し、そしてカエルリングル液を持続的に灌流 (5 ~ 15 mL / 分) した。試験する化合物を、バス灌流によって適用した。

【0130】

ナトリウムチャンネル電流を誘起するための電位プロトコル：全卵母細胞クランプの標準保持電位は、-120 mV であった。標準的な電流 - 電位関係を、-60 mV から始まり、10 mV 増分で +50 mV までの 40 ミリ秒脱分極工程により誘発した。ピーク電流を、脱分極電位工程後の最大負電流として測定した。最大電流応答からの電位を書き留め、そして次の電位プロトコルに使用した。

【0131】

目的は、神経細胞のナトリウムチャンネルの状態依存性改変剤である化合物を見つけることであった。好ましくは、この化合物は、チャンネルの休止 / 閉鎖状態に対し低い親和性を有するが、不活性化状態に対して高い親和性を有する。以下の電位プロトコルを使用して、不活性化状態に対する化合物の親和性を測定した。卵母細胞を、-120 mV の保持電位に保った。この膜電位で、ほぼ全てのチャンネルは、閉鎖状態にあった。次いで、4

10

20

30

40

50

秒間の脱分極を電位に対して実施し、ここで最大の電流が誘起された。この脱分極の最後において、ほぼ全てのチャンネルは、不活性化状態にあった。次いで、いくつかのチャンネルを不活性化状態から除くために、10ミリ秒の過分極工程を実施した。最後の脱分極試験パルスで、この長期の脱分極後のナトリウム電流をアッセイするために使用した（下記の分析を参照のこと）。ナトリウム電流を、この試験パルスにおいて、試験した化合物の適用前および適用後に測定した。pClamp 8.0ソフトウェアを用いてデータを得、そしてclampfitソフトウェア（Axon instruments）を用いて分析した。

【0132】

データ分析：アンタゴニストについての明白な阻害定数（ K_i 値）を、以下の式（Cheng-Prusoff式の一般化型）（Leff, P. および I. G. Dougall, TIPS 14: 110~112 (1993)）： 10

$$K_i = (FR / 1 - FR) * [薬物] \quad \text{式 1}$$

を用いて一点の阻害データから決定した。

ここで、FRは、分画の応答（fractional response）であり、そして薬物の存在下で測定されたナトリウム電流で除算した、薬物の適用前の最後の脱分極試験パルスから誘起されたナトリウム電流として規定される。[薬物]は、使用した薬物の濃度である。

【0133】

薬物：薬物を、まず2~10mM（DMSO中）の濃度で作製した。次いで、希釈して、0.3μM~10mM（化合物の有効性に依存する）の範囲に亘る一連のDMSOストックを作製した。ストックのリングル中への1000~3000倍希釈により、作業溶液を作製した。これらの希釈において、DMSO単独は、膜電流応答に、ほとんど測定可能な影響を与えないか、または全く影響を与えなかった。薬物のDMSOストックを、暗所にて4℃で保存した。薬物のリングル溶液を、使用する各日に新たに作製した。 20

【0134】

（インビトロ結合アッセイ）

この Na^+ チャンネルの部位1または部位2のいずれかを変調する本発明の化合物の性能は、それぞれ、Yasushi, J. Biol. Chem. 261: 6149~6152 (1986年) および Creveling, Mol. Pharmacol. 23: 350~358 (1983年) で詳細に記述された手順に従って、決定した。 Na^+ チャンネルタンパク質の原料として、ラットの前脳膜を使用した。これらの結合アッセイは、それぞれ、部位1および部位2に対する放射性リガンドとして、 $[^3H]$ サキシトキシンおよび $[^3H]$ パトラコトキシンを使って、37℃で、60分間のインキュベーションにおいて、130μMコリンクロライド中で行った。 30

【0135】

（インビボ薬理学）

本発明の化合物は、マウスにおける多数の抗痙攣試験（最大電気ショック発作試験（MES）を含めて）を使用して、i.v.、p.o.またはi.p.注射の後、インビボ抗痙攣活性について試験し得る。最大電気ショック発作は、Ugo Basile ECT装置（Model 7801）を使用して、電流（50mA、60パルス/秒、0.8msecパルス幅、1秒の持続時間、D.C.マウス；99mA、125パルス/秒、0.8msecパルス幅、2秒の持続時間、D.C.ラット）を適用することにより、15~20gの間の重量のオスNSAマウスおよび200~225gの間の重量のオスSprague-Dawleyラットに、誘発した。マウスを、それらの背面の緩んだ皮膚を握ることにより拘束し、2個の核膜に対して、生理食塩水で被覆した角膜電極を軽く当てた。ラットは、ベンチトップ上で自由に運動させ、イヤクリップ電極を使用した。電流を適用し、強直性の後肢伸筋応答の発生について、30秒までの期間にわたって、動物を観察した。強直性の発作を、身体の平面から90度を超える後肢の伸長として、定義した。結果は、計数的様式で処理した。 40

【0136】

これらの化合物は、Hunskaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole, J. Neurosci. Methods 14: 69~76 (1985年)で記述されたホルマリンモデルで、抗侵害受容活性について試験され得る。全ての実験では、オス Swiss Webster NIHマウス(20~30g; Harlan, San Diego, CA)を使用した。実験日には、食物を取り除いた。その環境に適応させるために、マウスを、少なくとも1時間にわたって、プレキシグラス瓶に入れた。この適応期間に続いて、マウスを計量し、i.p.またはp.o.で投与した対象化合物あるいは適当な容量のビヒクル(10%のTween-80)のいずれかを与えた。このi.p.投薬の15分後、およびp.o.投薬の30分後、マウスの右後足の背面に、ホルマリン(生理食塩水中の5%ホルムアルデヒド溶液20 μ L)を注射した。マウスを、このプレキシグラス瓶に移し、そして注射した足を舐めるか咬むのに費やした時間量をモニタリングした。舐め咬む期間は、このホルマリンの注射後、1時間にわたって、5分間隔で記録した。全て実験は、日光が照っている間、日除けを付けた様式で行った。そのホルマリン応答の初期段階は、0~5分間の間の舐め/咬みとして測定し、そして、その後期段階は、15~50分間で測定した。ビヒクル群と薬物処理群との間の差は、分散の一方分析(ANOVA)により、分析した。0.5のP値が有意であるとみなした。ホルマリンで誘発した足舐め行動の急性第二段階を阻止する活動があると、これらの化合物は、急性の痛みおよび慢性の痛みに対して有効であると考えられる。

10

【0137】

これらの化合物は、末梢神経障害のチャンモデルにおいて、慢性の痛みを治療する可能性(抗異痛活性および抗痛覚過敏活性)について、試験され得る。200~225gの間の重量のオス Sprague-Dawleyラットに、ハロタン(空気70%および酸素30%の混合物中で1~3%)で麻酔をかけ、それらの体温を、麻酔中に、恒温ブランケットを使用することにより、制御した。次いで、そのL5およびL6レベルで、2cmの背部正中切開部を付け、その脊椎傍(para-vertebral)筋群を、両側に後退させた。次いで、L5およびL6脊髄神経を露出させ、単離し、そして6-0絹縫合で固く結紮した。負対照として、対側L5およびL6脊髄神経を露出して、偽性(sham)手術を実行した。

20

【0138】

触覚異痛症：ラットを、ワイヤメッシュ床付きの高架試験カゴに移し、5~10分間にわたって、順応させた。その後足の足底面に、一連のSemmes-Weinsteinモノフィラメントを適用して、この動物の退行閾値を決定した。使用した第一フィラメントは、9.1gmの湾曲重量(0.96 log値)を有し、それが退行応答を誘発するかどうかを調べるために、5回まで適用した。もし、この動物が退行応答を有するなら、一連のフィラメント中の次に軽量フィラメントを5回まで適用して、それが応答を誘発できるかどうか決定する。応答がなくなるまで、次の軽量フィラメントを使って、この手順を繰り返し、応答を誘発した最軽量フィラメントを記録した。もし、この動物が最初の9.1gmsフィラメントで退行応答を有しなかった場合、フィラメントが応答を誘発するまで、重量を増した次のフィラメントを適用し、次いで、このフィラメントを記録した。各動物について、各時間点で、3回の測定を行い、平均退行閾値の定量を得た。試験は、薬剤投与前、および薬剤投与の1、2、4および24時間後に、実行した。触覚異痛症および機械的触覚過敏試験は、同時に行った。

30

40

【0139】

機械的触覚過敏：ラットを、ワイヤメッシュ床付きの高架試験カゴに移し、5~10分間にわたって、順応させた。その後足の背面に、僅かに鈍い針を触れさせて、皮膚に突き通すことなく、皮膚に陥凹を形成した。この針を対照足に適用すると、典型的には、迅速な尻込み反応が生じ、これは、ストップウォッチで時間を計るには短すぎるが、大体、0.5秒の退行時間であった。神経障害性の動物の手術した側の足は、鈍い針に対して、過大な退行応答を示した。カットオフ時間として、10秒の最大退行時間を使用した。これら

50

の動物の両足に対する退行時間は、適用の間の5分間の回復時間と共に、各時点で、3回測定した。この3つの尺度は、各時点に対する平均退行時間を生じるのに使用した。触覚異痛症および機械的触覚過敏試験は、同時に行った。

【0140】

これらの化合物は、Buchanら(Stroke, Suppl. 148~152(1993年))およびSheardownら(Eur. J. Pharmacol. 236:347~353(1993年))およびGrahamら(J. Pharmacol. Exp. Therap. 276:1~4(1996年))で記述された手順に従って、ラットまたはスナネズミで生じた限局性虚血および全身性虚血後のそれらの神経保護活性について試験され得る。

10

【0141】

これらの化合物は、Wrathallら(Exp. Neurology 137:119~126(1996年))およびIwasakiら(J. Neuro Sci. 134:21~25(1995年))で記述された手順に従って、外傷性の脊髄傷害後のそれらの神経保護活性について試験され得る。

【0142】

本発明の範囲内の組成物には、本発明の化合物がその意図した目的を達成するのに効果的な量が含有されている全ての組成物が挙げられる。個々の必要性は変わるものの、各成分の有効量の最適範囲の決定は、当業者の範囲内である。典型的には、これらの化合物は、0.0025~50mg/kgの用量で、または癲癇、神経変性疾患、知覚麻痺、不整脈、躁鬱病および痛みを処置する哺乳動物の体重のうち、1日あたり、それらの薬学的に受容可能な塩の等価量で、経口的に、哺乳動物(例えば、ヒト)に投与され得る。筋肉内注射には、この用量は、一般に、その経口用量の約半分である。

20

【0143】

全身性虚血および限局性虚血におけるニューロンの欠損、脳および脊髄の外傷、低酸素症、低血糖症、癲癇重積(status epilepsus)および手術を処置または予防する方法では、この化合物は、約0.025~約10mg/kgの用量で、静脈注射により、投与できる。

【0144】

その単位経口用量は、約0.01~約50mg、好ましくは、約0.1~約10mgのこの化合物を含有し得る。この単位用量は、1個またはそれ以上の錠剤(各々は、約0.1~約10mg、好都合には、約0.25~50mgのこの化合物またはその溶媒和物を含有する)として、毎日、1回またはそれ以上、投与され得る。

30

【0145】

この化合物を生化学物質として投与することに加えて、本発明の化合物は、適当な薬学的に受容可能な担体を含む製薬製剤の一部として投与され得、この担体は、賦形剤および補助剤(これは、これらの化合物の製薬的に使用できる製剤への加工を促進する)を含有する。好ましくは、これらの製剤(特に、経口的に投与でき好ましい投与型に使用できるもの、例えば、錠剤、糖衣錠およびカプセル)、また、直腸的に投与できる製剤(例えば、座薬)だけでなく、注射または経口的に投与するのに適当な溶液は、その賦形剤と共に、約0.01~99%、好ましくは、約0.25~75%の活性化合物を含有する。

40

【0146】

また、本発明の範囲内には、本発明の化合物の非毒性の薬学的に受容可能な塩が含まれる。酸付加塩は、本発明の特定のヘテロアリアル化合物の溶液を薬学的に受容可能な非毒性酸(例えば、塩酸、ギ酸、マレイン酸、コハク酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、カルボン酸、リン酸、シュウ酸、ジクロロ酢酸など)の溶液と混合することにより、形成される。塩基性塩は、本発明のヘテロアリアル化合物を薬学的に受容可能な非毒性塩基(例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなど)の溶液と混合することにより、形成される。

【0147】

50

本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物の有益な効果を享受し得る任意の動物に投与され得る。このような動物のうち、第一のものには、哺乳動物（例えば、ヒト）があるが、本発明は、そのように限定するとは解釈されない。

【0148】

本発明の薬学的組成物は、それらの意図される目的を達成する任意の手段により、投与され得る。例えば、投与は、非経口経路、皮下経路、静脈内経路、筋肉内経路、腹腔内経路、経皮経路または舌下経路により、なされ得る。あるいは、または同時に、投与は、経口経路により、なされ得る。投与される投薬量は、レシピエントの年齢、健康および体重、併用する治療の種類（もしあれば）、治療の頻度、および望ましい効果の性質に依存している。

10

【0149】

本発明の製薬製剤は、例えば、通常の混合、顆粒化、糖衣錠作製、溶解または凍結乾燥プロセスによって、それ自体公知の様式で、製造される。それゆえ、経口用途のための製薬製剤は、これらの活性化合物を固体賦形剤と配合すること、必要に応じて、得られた混合物を粉砕すること、および適当な補助剤（もし望ましいか必要なら）を添加した後、その顆粒混合物を処理して、錠剤または糖衣錠コアを得ることにより、得ることができる。

【0150】

適当な賦形剤には、特に、充填剤（例えば、糖類（例えば、ラクトースまたはスクロース）、マンニトールまたはソルビトール、セルロース製剤および/またはリン酸カルシウム（例えば、リン酸三カルシウムまたはリン酸水素カルシウム））だけでなく、結合剤（例えば、デンプンのり（例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、イモデンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび/またはポリビニルピロリドンを使用して））がある。もし望ましいなら、崩壊剤（例えば、上記デンプン、また、カルボキシメチル-デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸またはその塩（例えば、アルギン酸ナトリウム））が添加され得る。補助剤には、特に、流動調節剤および潤滑剤（例えば、シリカ、タルク、ステアリン酸またはその塩（例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステアリン酸カルシウム）および/またはポリエチレングリコール）がある。糖衣錠コアは、適当な被覆を備えており、これは、もし望ましいなら、胃液に耐性がある。この目的のために、濃縮した糖溶液が使用され得、これは、必要に応じて、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコールおよび/または二酸化チタン、ラッカー溶液および適当な有機溶媒または溶媒混合物を含有し得る。胃液に耐性がある被覆を作製するために、適当なセルロース製剤（例えば、アセチルセルロースフタレートまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート）の溶液が使用される。例えば、識別のために、または活性化合物用量の組合せを特性付けるために、これらの錠剤または糖衣錠被覆には、染料または顔料が添加され得る。

20

30

【0151】

経口的に使用できる他の製薬製剤には、ゼラチンから製造したプッシュ-フィット（push-fit）カプセルだけでなく、ゼラチンおよび可塑剤（例えば、グリセロールまたはソルビトール）から製造した軟質密封カプセルが挙げられる。このプッシュ-フィットカプセルは、充填剤（例えば、ラクトース）、結合剤（例えば、デンプン）および/または潤滑剤（例えば、タルクまたはステアリン酸マグネシウム）および必要に応じて安定剤と混合され得る顆粒の形状で、これらの活性化合物を含有できる。軟質カプセルでは、これらの活性化合物は、好ましくは、適当な液体（例えば、脂肪油または液状パラフィン）に溶解または懸濁される。さらに、安定剤が添加され得る。

40

【0152】

直腸的に使用できる可能性がある製薬製剤には、例えば、座薬が挙げられ、これは、座薬ベースと1種またはそれ以上の活性化合物との組合せからなる。適当な座薬ベースには、例えば、天然または合成のトリグリセリド、またはパラフィン炭化水素がある。それに加えて、直腸カプセル（これは、この活性化合物とベースとの組合せからなる）中で、ゼラ

50

チンを使用することも可能である。可能性があるベース材料には、例えば、液状トリグリセリド、ポリエチレングリコールまたはパラフィン炭化水素が挙げられる。

【0153】

非経口投与に適当な処方には、これらの活性化合物の水溶性形状での水溶液、例えば、水溶性塩およびアルカリ溶液が挙げられる。さらに、適当な油性注射懸濁液としての活性化合物の懸濁液は、投与され得る。適当な親油性溶媒またはビヒクルには、脂肪油（例えば、ゴマ油）または合成脂肪酸エステル（例えば、オレイン酸エチルまたはトリグリセリドまたはポリエチレングリコール-400（本発明の化合物は、PEG-400に溶解性である））が挙げられる。水性注射懸濁液は、その懸濁液の粘度を高める物質を含有し得、これらには、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールおよび/またはデキストランが挙げられる。必要に応じて、この懸濁液はまた、安定剤を含有し得る。

10

【0154】

以下の実施例は、本発明の方法および組成物を例示するが、限定しない。臨床療法で通常遭遇する種々の条件およびパラメータの他の適当な改良および適合のうち、当業者に明らかなものは、本発明の精神および範囲内である。

【実施例】

【0155】

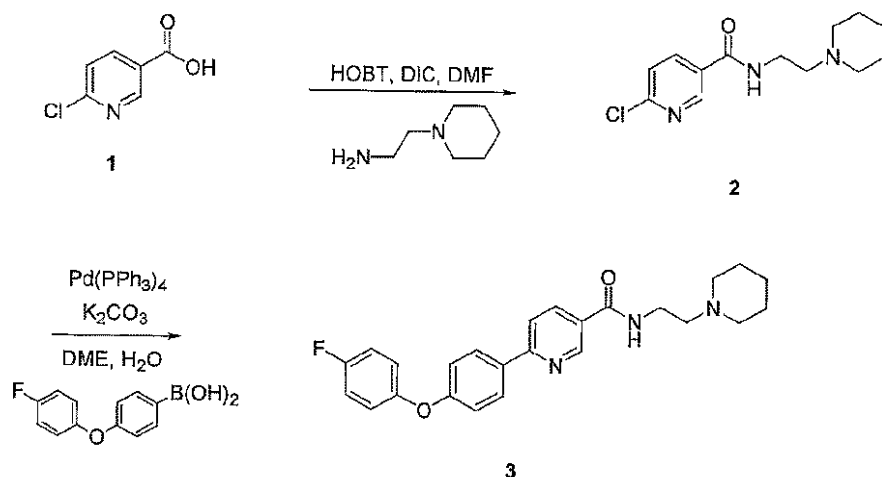
（実施例1）

（2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリジン5-カルボン酸2-(N-ピペリジニル)エチルアミド(3)）

20

【0156】

【化65】



30

a) 2-クロロピリジン-5-カルボン酸2-(N-ピペリジニル)-エチルアミド(2): 6-クロロニコチン酸(1)(3.9g、24.8mmol)および1-(2-アミノエチル)-ピペリジン(3.3g、26.0mmol)のDMF溶液に、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)(3.4g、24.8mmol)および5-(3,4-ジメチル-1-トリアゼニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド(DIC)(3.1g、24.8mmol)を加えた。その反応混合物を、周囲の温度で、24時間攪拌させた。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、次いで、水を加えた。相分離し、その水相をジクロロメタンで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液を濾過し、そして濃縮して、淡黄色固形物として、化合物2を得た。次いで、化合物2の精製を、シリカゲルクロマトグラフィーで実行した。

40

【0157】

b) 2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリジン5-カルボン酸2-(N-ピペリジニル)エチルアミド(3): 化合物2(536mg、2.0mmol)の1,

50

2 - ジメトキシエタン (6 mL) 溶液に、4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニルボロン酸 (557 mg、2.4 mmol) を加え、続いて、水 (2 mL) および炭酸カリウム (746 mg、5.4 mmol) を加えた。この混合物に、Pd(PPh₃)₄ (92 mg、0.08 mmol) を加え、その反応混合物を、85 °C で、アルゴン雰囲気下にて、16 時間加熱した。この反応混合物を周囲の温度まで戻し、相分離した。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液を濾過し、濃縮し、次いで、フロリジールの床で濾過して、粗化合物 3 を得た。次いで、化合物 3 の精製を、シリカゲルクロマトグラフィーで実行した。

【0158】

【化66】

10

¹H NMR (400 MHz,

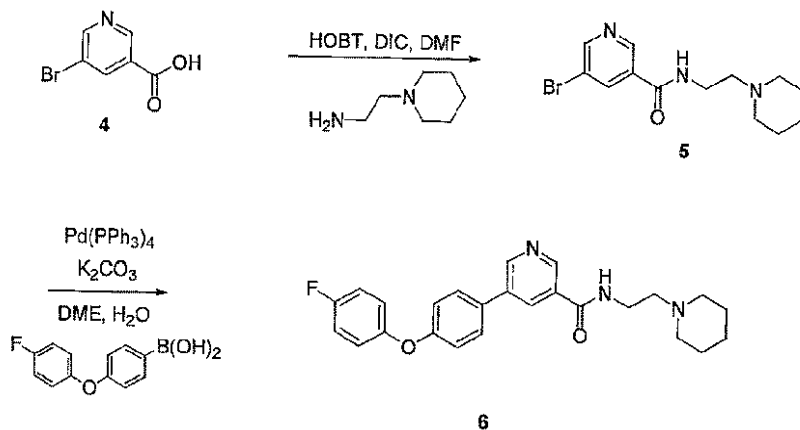
CDCl₃): δ 1.27 (bs, 2H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.48 (bs, 4H), 2.61 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.21 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 9.04 (s, 1H).

工程 a) にて 6 - クロロニコチン酸に代えて 5 - ブロモニコチン酸を使用したこと以外は、以下の化合物を同様に調製した：

【0159】

【化67】

20



30

5 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 3 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミド (6)：

【0160】

【化68】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (bs, 2H),

1.59-1.64 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.60 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 7.03-7.11 (m, 6H), 7.32 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.35 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.92 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz).

40

(実施例 2)

- 2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8a)
- 2 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8b)
- 2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8c)
- 2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8d)
- 2 - (4 - i - プロピルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8e)
- 2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8f)

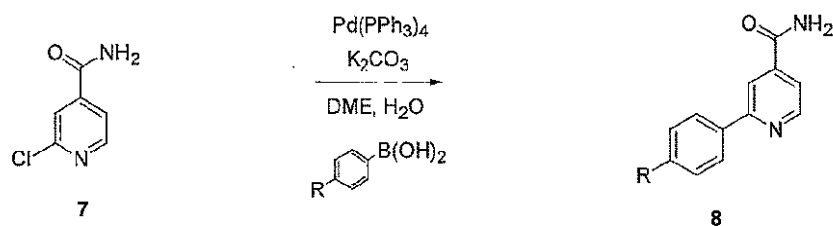
50

2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 g)

2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 h)

【 0 1 6 1 】

【 化 6 9 】



10

- | | |
|------------------------|------------------------|
| a R = OPh | e R = <i>i</i> -Pr |
| b R = <i>tert</i> -ブチル | f R = OCF ₃ |
| c R = Ph | g R = OMe |
| d R = <i>n</i> -ブチル | h R = OEt |

化合物 8 a ~ 8 h : 化合物 7 (536 mg、2.0 mmol) の 1, 2 - ジメトキシエタン (6 mL) 溶液に、適当なフェニルボロン酸 (2.4 mmol) を加え、続いて、水 (2 mL) および炭酸カルシウム (746 mg、5.4 mmol) を加えた。この混合物に、Pd (PPh₃)₄ (92 mg、0.08 mmol) を加え、その反応混合物を、85 °C で、アルゴン雰囲気下にて、16 時間加熱した。この反応混合物を周囲の温度まで戻し、相分離した。その水相を酢酸エチルで 3 回抽出し、合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥した。その溶液を濾過し、濃縮し、次いで、フロリジールの床で濾過して、粗化合物 8 a ~ 8 h を得た。次いで、化合物 8 a ~ 8 h の精製を、シリカゲルクロマトグラフィーで実行した。

20

【 0 1 6 2 】

2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 a) :

【 0 1 6 3 】

【 化 7 0 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 7.03-7.15 (m, 5H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz).

30

2 - (4 - *tert*-ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 b) :

【 0 1 6 4 】

【 化 7 1 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 1.41 (s, 9H), 7.57 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.66 (dd, 1H, *J* = 1.6, 5.1 Hz), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.20-8.21 (m, 1H), 8.77-8.78 (m, 1H).

40

2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 c) :

【 0 1 6 5 】

【 化 7 2 】

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 7.35-7.48 (m, 4H), 7.64-7.75 (m, 5H), 8.08 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.25 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, *J* = 5.2 Hz).

50

2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 d) :

【 0 1 6 6 】

【 化 7 3 】

^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.2 Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

2 - (4 - i - プロピルフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 e) :

10

【 0 1 6 7 】

【 化 7 4 】

^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 1.30 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 2.93-3.06 (m, 1H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.73 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz).

2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 f) :

20

【 0 1 6 8 】

【 化 7 5 】

^1H NMR

(400 MHz, CD_3OD): δ 7.30 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.02 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 g) :

【 0 1 6 9 】

【 化 7 6 】

^1H NMR (400

30

MHz, CD_3OD): δ 3.82 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.1 Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).

2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 4 - カルボキサミド (8 h) :

【 0 1 7 0 】

【 化 7 7 】

^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 1.46 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.1 Hz), 7.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.16 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz).

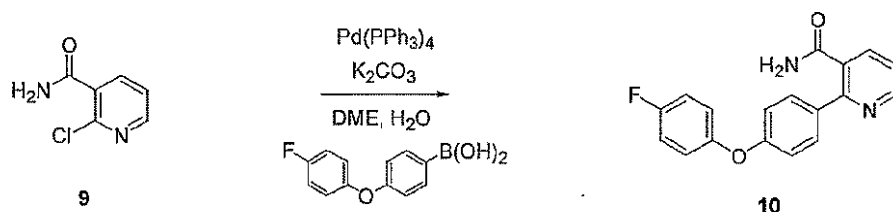
40

(実施例 3)

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 0)

【 0 1 7 1 】

【 化 7 8 】



化合物 9 および 4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニルボロン酸を使用して、実施例 2 で化合物 8 a ~ 8 h について記述した手順と類似の様式で、化合物 10 を調製した。

【 0 1 7 2 】

10

【 化 7 9 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.02-

7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz), 8.68 (d, 1H, $J = 4.9$ Hz).

化合物 7 および 4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニルボロン酸を使用して、同様に、2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン - 4 - カルボキサミドを調製した。

【 0 1 7 3 】

20

【 化 8 0 】

^1H

NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.05 (bs, 1H), 6.31 (bs, 1H), 7.04-7.11 (m, 6H),

7.51 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz), 8.03 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.10 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, $J = 5.0$ Hz).

(実施例 4)

5 - (4 - t e r t - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 a)

30

5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 b)

5 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 c)

5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 d)

5 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 e)

5 - (2 - ナフチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 f)

5 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 g)

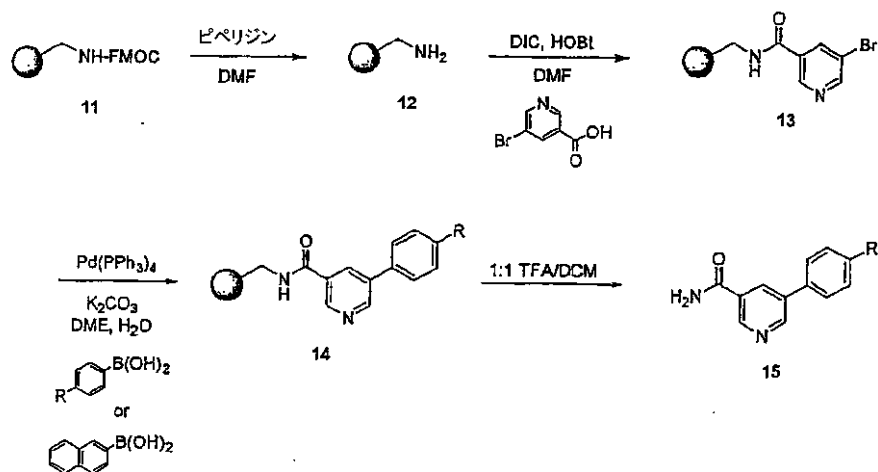
5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 h)

5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 i)

【 0 1 7 4 】

【 化 8 1 】

40



a R = tert-ブチル f ナフチル
 b R = OPh g R = SMe
 c R = OEt h R = OCF₃
 d R = OMe i R = CF₃
 e R = n-ブチル

10

a) 化合物 13 : 固相反応容器にて、9-フルオレニルメトキシカルボニル (Fmoc) 保護基 (PS-リンク-NH-Fmoc樹脂) (11) (4.45 g、4.14 mmol) を有するポリスチレン-Rink-アミド樹脂に、DMF中の20%ピペリジンを加え、その反応物を、周囲温度で、1.5時間振盪した。この樹脂を洗浄し (DMFで2回、ジクロロメタンで2回、DMF)、次いで、DMF中の20%ピペリジンで再度処理した。それを、さらに1時間振盪し、この洗浄手順を繰り返した。この樹脂にDMFを加え、続いて、N-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) (3.4 g、24.8 mmol)、5-ブロモニコチン酸 (5.0 g、24.8 mmol) および5-(3,4-ジメチル-1-トリアゼニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (DIC) (3.1 g、24.8 mmol) のDMF溶液を加えた。その混合物を、周囲温度で、24時間振盪し、次いで、排出した。この樹脂を洗浄し (DMFで2回、ジクロロメタンで2回、DMF)、そして乾燥した。化合物13を個々の反応容器に分割した。

30

【0175】

b) 化合物 14 a ~ 14 i : 化合物 13 (0.25 mmol) を含有する個々の反応器に、1,2-ジメトキシエタン (2.5 mL) を加え、続いて、適当なフェニルボロン酸 (1.5 mmol) を加えた。この混合物に、水 (1.0 mL)、炭酸カリウム (3.8 mmol) および Pd(PPh₃)₄ (0.043 mmol) を加えた。それらの反応物を、85℃で、16時間加熱した。周囲温度まで戻した後、これらの反応物を排出し、その樹脂を洗浄して (1:1のDME-水で2回、水、1:1のDME-水で2回、DMEで2回、水で2回、THFで2回、ジクロロメタンで2回)、化合物 14 a ~ 14 i を得た。

【0176】

c) 化合物 15 a ~ 15 i : 1:1のTFA-ジクロロメタンの存在下にて、1.5時間にわたって、化合物 14 a ~ 14 i を振盪した。これらの反応物を濾過し、それらの樹脂をジクロロメタンで洗浄し、次いで、溶媒を蒸発させた。化合物 15 a ~ 15 i の精製を、まず、フロリジールの床で濾過することによって、シリカゲルクロマトグラフィーにかけることにより、実行した。

40

【0177】

5-(4-tert-ブチルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド (15 a) :

【0178】

【化82】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 1.38 (s, 9H), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H).

5 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 b) :

【 0 1 7 9 】

【 化 8 3 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 7.06-7.42 (m, 7H), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.49 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.91 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).

10

5 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 c) :

【 0 1 8 0 】

【 化 8 4 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 1.46 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).

20

5 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 d) :

【 0 1 8 1 】

【 化 8 5 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 4.38 (s, 3H), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.80 (s, 1H), 8.95 (bs, 2H).

30

5 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 e) :

【 0 1 8 2 】

【 化 8 6 】

¹H NMR (400

MHz, CD₃OD): δ 1.03 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.59 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.98 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H).

40

5 - (2 - ナフチル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 f) :

【 0 1 8 3 】

【 化 8 7 】

¹H NMR (400 MHz,

CD₃OD): δ 7.56-8.04 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.06 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H).

5 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 g) :

【 0 1 8 4 】

50

【化 8 8】

 ^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 2.49 (s, 3H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.43 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H).

5 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 h) :
【 0 1 8 5 】

【化 8 9】

 ^1H

10

NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.46 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.87 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H).

5 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 5 i) :
【 0 1 8 6 】

【化 9 0】

 ^1H NMR

(400 MHz, CD_3OD): δ 7.78-7.83 (m, 4H), 8.54 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.95 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H).

20

(実施例 5)

2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 a)

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 b)

2 - (2 - ナフチル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 c)

2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 d)

2 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 e)

2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 f)

2 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 g)

2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 h)

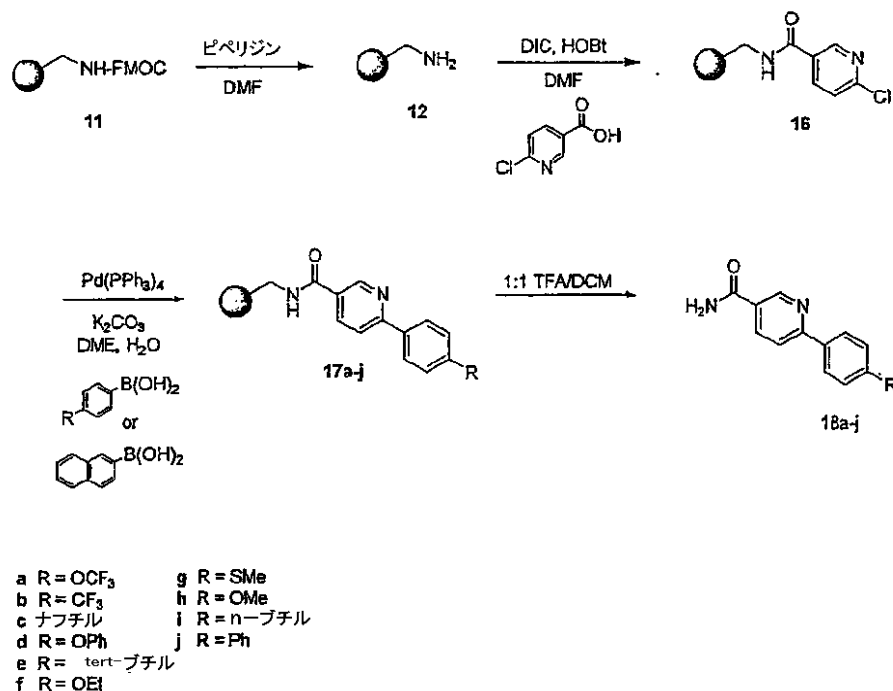
2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 i)

2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 j)

【 0 1 8 7 】

【化 9 1】

30



10

a) 化合物 16 : 6 - クロロニコチン酸および化合物 12 を使用して、実施例 4 において化合物 13 について記述した手順と類似の様式で、化合物 16 を調製した。 20

【 0 1 8 8 】

b) 化合物 17 a ~ 17 j : 化合物 16 および適当なフェニルボロン酸を使用して、実施例 4 において化合物 14 について記述した手順と類似の様式で、化合物 17 a ~ 17 j を調製した。

【 0 1 8 9 】

c) 化合物 18 a ~ 18 j : 実施例 4 において化合物 15 について記述した手順と類似の様式で、化合物 18 a ~ 18 j を調製した。

【 0 1 9 0 】

2 - (4 - トリフルオロメトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (18 a) : 30

【 0 1 9 1 】

【 化 9 2 】

¹H

NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.87 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 8.06 (d, 2H, J = 8.9 Hz), 8.32 (dd, 1H, J = 2.3, 8.3 Hz), 9.10-9.11 (m, 1H).

2 - (4 - トリフルオロメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (18 b) :

【 0 1 9 2 】

【 化 9 3 】

¹H NMR

(400 MHz, CD₃OD): δ 7.78 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 7.91 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.14 (d, 2H, J = 8.0 Hz), 8.35 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.14 (s, 1H).

2 - (2 - ナフチル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (18 c) :

【 0 1 9 3 】

【 化 9 4 】

40

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.54-7.57 (m, 2H), 7.98-8.09 (m, 5H), 8.35 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.3 Hz), 8.48 (bs, 1H), 9.13 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz).

2 - (4 - フェノキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 d) :
【 0 1 9 4 】
【 化 9 5 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.08-7.20 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.3 Hz), 9.07 (m, 1H).

10

2 - (4 - tert - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 e) :
【 0 1 9 5 】
【 化 9 6 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.32 (s, 9H), 7.52 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.3 Hz), 9.04 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).

20

2 - (4 - エトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 f) :
【 0 1 9 6 】
【 化 9 7 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.46 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.26 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.4 Hz), 9.02 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz).

30

2 - (4 - チオメチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 g) :
【 0 1 9 7 】
【 化 9 8 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.55 (s, 3H), 7.39 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.31 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.3 Hz), 9.09 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).

40

2 - (4 - メトキシフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 h) :
【 0 1 9 8 】
【 化 9 9 】

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.27 (dd, 1H, $J = 2.3$, 8.3 Hz), 9.05 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).

50

2 - (4 - n - ブチルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 i) :
 【 0 1 9 9 】
 【 化 1 0 0 】

^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, $J = 7.7$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.83 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.06 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).

10

2 - (4 - フェニルフェニル) ピリジン - 5 - カルボキサミド (1 8 j) :
 【 0 2 0 0 】
 【 化 1 0 1 】

^1H NMR (400

MHz, CD_3OD): δ 7.37-7.69 (m, 5H), 7.70 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.95 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.09 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.34 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.13 (d, 1H, $J = 2.1$ Hz).

20

(実施例 6)

(ナトリウムチャンネル遮断薬としての 2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 5 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミドの活性)

2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 5 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミドを、上記の電気生理学的アッセイにより、試験した。2 - [4 - (4 - フルオロフェノキシ) フェニル] ピリジン 5 - カルボン酸 2 - (N - ピペリジニル) エチルアミドおよび他の化合物の結果を、表 1 で提示する。

【 0 2 0 1 】

(表 1)

(電気生理学的インビトロアッセイ後のナトリウムチャンネル遮断薬としての試験化合物の評価) 30

【 0 2 0 2 】

【 表 1 】

化合物名	RBIIA/ β 1 K _i / μ M
2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリシン5-カルボン酸2-(N-ピペリジニル)エチルアミト	0.95
5-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリシン3-カルボン酸2-(N-ピペリジニル)エチルアミト	0.78
2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリシン-3-カルホキサミト	13.57
2-[4-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]ピリシン-4-カルホキサミト	6.91
2-(4-フェノキシフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	14.62
2-(4-フェノキシフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	22.28
5-(4-フェノキシフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	5.43
5-(2-ナフチル)ピリシン-3-カルホキサミト	35.12
2-(2-ナフチル)ピリシン-5-カルホキサミト	28.06
2-(2-フェニルフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	24.85
2-(2-フェニルフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	40.68
5-(4-第三級ブチルフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	18.55
5-(4-第三級ブチルフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	53.12
2-(4-第三級ブチルフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	32.32
2-(4-イソプロピルフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	39.17
5-(4-チオメチルフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	28.97
2-(4-チオメチルフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	35.65
5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	24.98
2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	34.16
2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	24.67
5-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	23.03
2-(4-トリフルオロメトキシフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	24.67
2-(4-n-ブチルフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	32.92
2-(4-メトキシフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	6.17
2-(4-エトキシフェニル)ピリシン-4-カルホキサミト	14.72
5-(4-エトキシフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	36.22
5-(4-メトキシフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	54.41
5-(4-n-ブチルフェニル)ピリシン-3-カルホキサミト	11.05
2-(4-エトキシフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	29.69
2-(4-メトキシフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	44.56
2-(4-n-ブチルフェニル)ピリシン-5-カルホキサミト	24.54

10

20

30

40

ここで、本発明を詳細に記述したが、本発明またはその任意の実施態様の範囲に影響を与えることなく、広範かつ等価な範囲の条件、処方および他のパラメータ内で、同じことが実行できることは、当業者に理解できる。

【0203】

本発明の他の実施態様は、本明細書を考慮し本明細書中で開示した発明を実施することから、当業者に明らかとなる。本明細書および実施例は、代表的なものにすぎないと解釈され、本発明の真の範囲および精神は、添付の特許請求の範囲により示されている。

【0204】

本明細書中で引用された全ての特許および刊行物の内容は、それらの全体が、本明細書中で参考として援用されている。

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
20 March 2003 (20.03.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/022276 A1(51) International Patent Classification: A61K 31/4418,
C07D 213/82, 213/81, A61P 23/00, 25/08, 9/06(74) Agents: COVERT, John, M. et al.; Sterne, Kessler, Gold-
stein & Fox P.L.L.C., 1100 New York Avenue, N.W., Suite
600, Washington, DC 20005-3934 (US).

(21) International Application Number: PCT/US02/28298

(22) International Filing Date:
6 September 2002 (06.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/317,526 7 September 2001 (07.09.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): EURO-
CELTIQUE S.A. [LU/LU]; 123 Boulevard de la Petrusse,
L-2530 Luxembourg (LU).

(72) Inventors: and

(75) Inventors/Applicants (for US only): SHAO, Bin
[US/US]; 23 Shelbourne Road, Rishiboro, PA 18954 (US).
GOEHRING, R., Richard [US/US]; 6195 Potters Lane,
Pipersville, PA 18947 (US). VICTORY, Samuel, F.
[US/US]; 55 Quince Circle, Newtown, PA 18940 (US).
SUN, Qun [CN/US]; 108 Wrangle Court #6, Princeton,
NJ 08540 (US).(81) Designated States (national): AT, AG, AL, AM, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GI,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,
TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).Published:
with international search reportFor two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 03/022276 A1

(54) Title: ARYL SUBSTITUTED PYRIDINECARBOXAMIDES AND THEIR USE AS SODIUM CHANNEL BLOCKERS

(57) Abstract: This invention relates aryl substituted pyridines of Formula (I), or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein Ar and R₁-R₄ are set in the specification. The invention is also directed to the use of compounds of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), and for the treatment, prevention or amelioration of both acute or chronic pain, as antitussive agents, as anticonvulsants, and as antimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

ARYL-SUBSTITUTED PYRIDINECARBOXAMIDES AND THEIR USE AS SODIUM CHANNEL BLOCKERS

Field of the Invention

5 This invention is in the field of medicinal chemistry. In particular, the invention relates to novel aryl substituted pyridines and the discovery that these compounds act as blockers of sodium (Na^+) channels.

Related Art

10 Several classes of therapeutically useful drugs, including local anesthetics such as lidocaine and bupivacaine, antiarrhythmics such as propafenone and amiodarone, and anticonvulsants such as lamotrigine, phenytoin and carbamazepine, have been shown to share a common mechanism of action by blocking or modulating Na^+ channel activity (Catterall, W.A., *Trends Pharmacol. Sci.* 8:57-65 (1987)). Each of these agents is believed to act by interfering with the rapid influx of Na^+ ions.

15 Recently, other Na^+ channel blockers such as BW619C89 and lifarizine have been shown to be neuroprotective in animal models of global and focal ischemia and are presently in clinical trials (Graham *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 269:854-859 (1994); Brown *et al.*, *British J. Pharmacol.* 115:1425-1432 (1995)).

20 The neuroprotective activity of Na^+ channel blockers is due to their effectiveness in decreasing extracellular glutamate concentration during ischemia by inhibiting the release of this excitotoxic amino acid neurotransmitter. Studies have shown that unlike glutamate receptor antagonists, Na^+ channel blockers prevent hypoxic damage to mammalian white matter (Stys *et al.*, *J. Neurosci.* 12:430-439 (1992)). Thus, they may offer advantages for treating certain types of strokes or neuronal trauma where damage to white matter tracts is prominent.

25 Another example of clinical use of a Na^+ channel blocker is riluzole. This drug has been shown to prolong survival in a subset of patients with ALS.

WO 03/022276

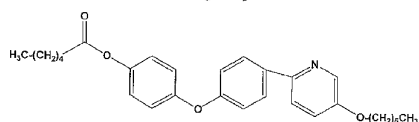
PCT/US02/28298

- 2 -

(Bensimn *et al.*, *New Engl. J. Med.* 330:585-591 (1994)) and has subsequently been approved by the FDA for the treatment of ALS. In addition to the above-mentioned clinical uses, carbamazepine, lidocaine and phenytoin are occasionally used to treat neuropathic pain, such as from trigeminal
 5 neurologia, diabetic neuropathy and other forms of nerve damage (Taylor and Meldrum, *Trends Pharmacol. Sci.* 16:309-316 (1995)), and carbamazepine and lamotrigine have been used for the treatment of manic depression (Denicott *et al.*, *J. Clin. Psychiatry* 55: 70-76 (1994)). Furthermore, based on a number of similarities between chronic pain and tinnitus, (Moller, A. R. *Am.*
 10 *J. Otol.* 18: 577-585 (1997); Tonndorf, *J. Hear. Res.* 28: 271-275 (1987)) it has been proposed that tinnitus should be viewed as a form of chronic pain sensation (Simpson, J. J. and Davies, E. W. *Tip.* 20: 12-18 (1999)). Indeed, lignocaine and carbamazepine have been shown to be efficacious in treating tinnitus (Majumdar, B. *et al. Clin. Otolaryngol.* 8: 175-180 (1983);
 15 Donaldson, I. *Laryngol. Otol.* 95: 947-951 (1981)).

It has been established that there are at least five to six sites on the voltage-sensitive Na⁺ channels which bind neurotoxins specifically (Catterall, W.A., *Science* 242:50-61 (1988)). Studies have further revealed that therapeutic antiarrhythmics, anticonvulsants and local anesthetics whose
 20 actions are mediated by Na⁺ channels, exert their action by interacting with the intracellular side of the Na⁺ channel and allosterically inhibiting interaction with neurotoxin receptor site 2 (Catterall, W.A., *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 10:15-43 (1980)).

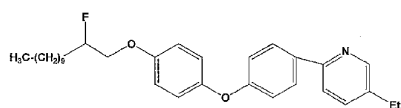
JP 07076542 A2 describes liquid crystals and liquid crystal compositions comprising the following compounds:



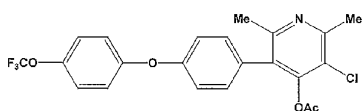
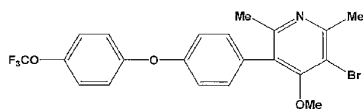
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 3 -

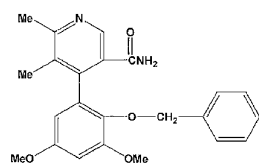


U.S. Patent No. 5,403,934 describes the following intermediates for preparing antimalarials:



5

Liao *et al.* (*J. Heterocycl. Chem.* 13:1283-1288 (1976)) describe the following formula:



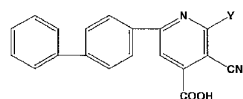
10

Salman (*Pharmazie* 54:178-183 (1999)) describes an antibacterial/antifungal compound of formula:

WO 03/022276

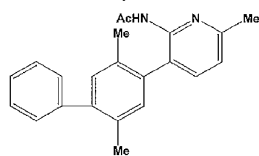
PCT/US02/28298

- 4 -



wherein Y is NHMe or OMe.

WO 9938829 describes a compound of formula:

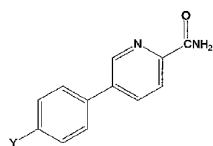


5

This compound is described to be useful as an immunosuppressant or an antiallergy agent.

Karamysheva *et al.* (*Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 67:241-251 (1981))

10 describe compounds of formula:



wherein Y is a straight chain C₄-C₈ alkyl or alkoxy.

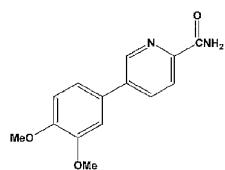
DE 3245950 describes a compound of the following formula that is

15 described to be useful as an antihypertensive:

WO 03/022276

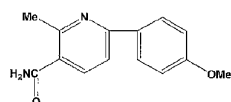
PCT/US02/28298

- 5 -



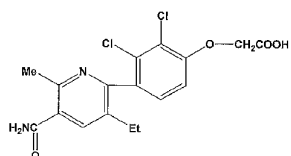
U.S. Patent No. 4,920,119 describes several 2-phenyl-3-aminopyridine-4-carboxamide derivatives as reactants.

5 Troschuetz *et al.* (*Chem.-Ztg.* 114:321-322 (1990)) describe a compound of formula:



Goerlitzer *et al.* (*Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 325:357-359 (1992))

10 describe a compound of formula:

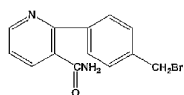
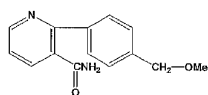


U.S. Patent No. 5,389,632 describes the following compounds as reactants:

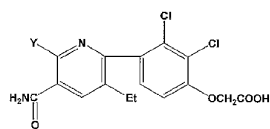
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 6 -



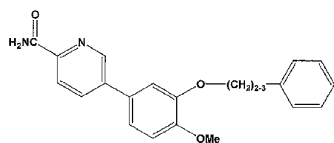
Goerlitzer *et al.* (*Pharmazie* 52:97-100 (1997)) describe the following compounds:



5

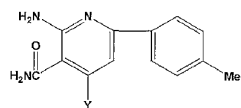
where Y is OMe or OEt.

Chambers *et al.* (*Bioorg. Med. Chem. Lett.* 7:739-744 (1997)) describe the following compounds as useful in the treatment of rheumatoid arthritis:



10

Reddy *et al.* (*Synth. Commun.* 27:2217-2222 (1997)) describe the following formula:



where Y is H or CF₃.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 7 -

Rottlander *et al.* (*Synlett* (9):1084-1086 (1997)) describe 3-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide.

Singh *et al.* (*Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.* 37B(5):517-520 (1998)) describe 2-amino-4-*n*-butoxy-5-(4-methoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is related to the discovery that aryl substituted pyridines represented by Formula I act as blockers of sodium (Na⁺) channels.

The invention is also related with treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering from excess activity of said channels by administering an effective amount of a compound of Formula I as described herein.

The present invention is also directed to the use of a compound of Formula I for the treatment of neuronal damage following global and focal ischemia, and for the treatment or prevention of neurodegenerative conditions such as amyotrophic lateral sclerosis (ALS), for the treatment of tinnitus, as antimanic depressants, as local anesthetics, as antiarrhythmics, as anticonvulsants and for the treatment or prevention of diabetic neuropathy and for the treatment of pain including both acute and chronic pain and migraine headache.

A number of compounds useful in the present invention have not been heretofore reported. Thus, one aspect of the present invention is directed to the novel aryl substituted pyridines of Formula I.

Another aspect of the present invention is directed to the novel compounds of Formula I as blockers of sodium channels.

A further aspect of the present invention is to provide a method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating pain including acute and chronic pain, and neuropathic pain; treating, preventing or ameliorating convulsion

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 8 -

and neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating manic depression; using as local anesthetics and anti-arrhythmics, and treating tinnitus by administering a compound of Formula I to a mammal in need of such treatment or use.

5 Also, an aspect of the present invention is to provide a pharmaceutical composition useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium ion channels, containing an effective amount of a compound of Formula I in a mixture with one or more pharmaceutically acceptable carriers or diluents.

10 Further, the present invention is directed to ^3H and ^{14}C radiolabeled compounds of Formula I and their use as radioligands for their binding site on the sodium channel.

Additional embodiments and advantages of the invention will be set forth in part in the description that follows, and in part will be obvious from the description, or may be learned by practice of the invention. The
15 embodiments and advantages of the invention will be realized and attained by means of the elements and combinations particularly pointed out in the appended claims.

It is to be understood that both the foregoing general description and the following detailed description are exemplary and explanatory only and are
20 not restrictive of the invention, as claimed.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

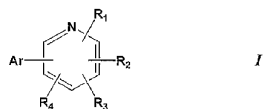
The present invention arises out of the discovery that aryl substituted pyridines of Formula I act as blockers of Na^+ channels. In view of this
25 discovery compounds of Formula I are useful for treating disorders responsive to the blockade of sodium ion channels.

The compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula I:

WO 03/022276

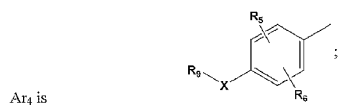
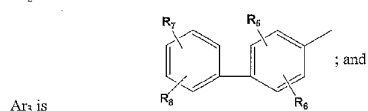
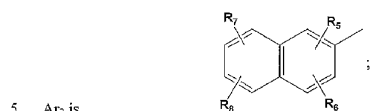
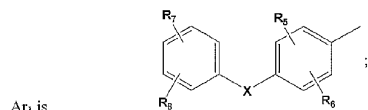
PCT/US02/28298

- 9 -



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein



R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 10 -

provided that

- 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
- 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
- 5 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;

R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;

R₉ is an optionally substituted alkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₁₀ is not OR₁₁ when R₁ is SO₂R₁₀; wherein

20 R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH₂ when Ar is Ar₁; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar₄.

Since the compounds of Formula I are blockers of sodium (Na⁺) channels, a number of diseases and conditions mediated by sodium ion influx can be treated employing these compounds. Therefore, the invention is related to a method of treating, preventing or ameliorating neuronal loss associated with stroke, global and focal ischemia, CNS trauma, hypoglycemia and surgery, spinal cord trauma; as well as treating or ameliorating neurodegenerative diseases including Alzheimer's disease, amyotrophic lateral sclerosis, Parkinson's disease, treating or ameliorating anxiety, convulsions,

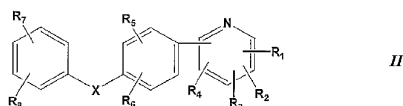
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 11 -

glaucoma, migraine headache, and muscle spasm. The compounds of Formula I are also useful as antitinnitus agents, antimanic depressants, as local anesthetics, and as antiarrhythmics; as well as for treating, preventing or ameliorating pain including surgical, chronic and neuropathic pain. In each instance, the methods of the present invention require administering to an animal in need of such treatment an effective amount of a sodium channel blocker of the present invention, or a pharmaceutically acceptable salt or prodrug thereof.

Accordingly, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the aryl radical and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen;

R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 12 -

R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_{11} , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} ; wherein

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

10 X is one of O, S, NH, or CH_2 .

Another group of compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines represented by the general Formula II, wherein R_1 - R_8 and R_{10} - R_{11} are as described above, with the proviso that when X is O, R_5 , R_6 and R_7 are each hydrogen, and R_1 is an alkyl group, then R_8 is other than an optionally substituted alkoxy group.

15 Preferably, R_1 is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, thiomethyl, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} , 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, and 5-isoxazolyl, wherein R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_{11} , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} .

20 Preferably, R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino, more preferably hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl. Preferably both R_3 and R_4 are hydrogen.

30 Preferably, R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl,

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 13 -

hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano. More preferably, R_5 , R_6 , R_7 and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro. Preferred values of R_5 - R_8 include hydrogen, halo, C_1 - C_6 haloalkyl, C_1 - C_6 alkyl, C_2 - C_6 alkenyl, C_2 - C_6 alkynyl, C_1 - C_6 hydroxyalkyl, nitro, amino, ureido, cyano, C_1 - C_6 acylamido, hydroxy, thiol, C_1 - C_6 acyloxy, azido, C_1 - C_6 alkoxy, or carboxy. The groups R_5 - R_8 each take the place of a hydrogen atom that would otherwise be present in any position on the aryl ring to which the R group is attached. Especially preferred are compounds where R_5 and R_6 are both hydrogen, R_7 is hydrogen and R_8 is a fluoro in the para-position.

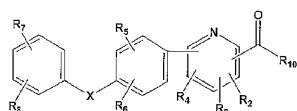
Preferably, R_9 is a branched alkyl group of C_{3-10} carbon atoms, more preferably C_{3-6} carbon atoms, optionally substituted with one or more of halogen, hydroxy, nitro, amino, cyano, and alkoxy.

Preferably, R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, preferably piperidinylethylamino, all of which can be optionally substituted, wherein R_{11} is as defined above, provided that R_{10} is not OR₁₁ when R_1 is SO_2R_{10} .

Preferably X is O or S, more preferably X is O.

In one aspect of the invention, preferred compounds falling within the scope of Formula II include compounds wherein X is O or S. In this aspect of the invention R_1 is preferably aminocarbonyl or heterocycloalkylaminocarbonyl, especially 2-(N-piperidinyl)ethylaminocarbonyl, and R_2 , R_3 , and R_4 each are preferably hydrogen. Preferred R_5 - R_8 groups are as described above.

The invention also relates to aryl-substituted pyridines represented by Formula III:



III

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 14 -

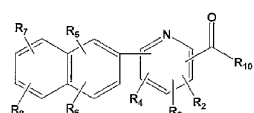
or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R_2 - R_8 , R_{10} and X are defined previously with respect to Formulae I-II;

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the aryl radical and $-C(O)R_{10}$ or any of R_2 - R_4 that is other than hydrogen.

Preferred compounds falling within the scope of Formula III include compounds wherein R_2 , R_3 , and R_4 are hydrogen, R_{10} is amino, and X is O and S. R_5 through R_8 have preferred values as described above for Formula II. Further, preferably R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, preferably 2-(N-piperidinyl)ethylamino, all of which can be optionally substituted.

Further, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula IV:



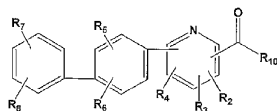
IV

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R_2 - R_8 are defined previously with respect to Formulae I-III,

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the naphthyl radical and $-C(O)R_{10}$ or any of R_2 - R_4 that is other than hydrogen. R_2 through R_8 have preferred values as described above for Formula II. Preferably R_2 - R_4 each are hydrogen.

Further, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula V:



V

WO 03/022276

PCT/US02/28298

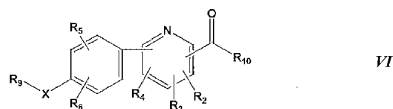
- 15 -

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R_2 - R_8 are defined previously with respect to Formulae I-III;

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the biphenyl radical and $-C(O)R_{10}$ or any of R_2 - R_4 that is other than hydrogen. R_2 through R_8 have preferred values as described above for Formula II. Preferably R_2 - R_4 each are hydrogen.

Also, compounds useful in the present invention are aryl substituted pyridines represented by Formula VI:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

R_5 , R_6 , and R_9 are defined previously with respect to Formulae I-II, X is one of O, S, NH, or absent, and R_{10} is amino or heterocycloalkylamino;

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the phenyl radical and $-C(O)R_{10}$.

Another group of compounds useful in this aspect of the present invention are aryl substituted pyridines represented by the general Formula VI, wherein R_5 , R_6 , R_9 , and X are as described above, and R_2 - R_4 each are hydrogen, with the proviso that when X is O or absent and R_{10} is amino, then R_9 is not a straight chain alkyl group optionally mono-substituted with halogen, carboxy, alkoxy, an optionally substituted phenyl, or an optionally substituted aminocarbonyl.

Preferred compounds falling within the scope of Formula VI include compounds wherein X is O, S, or absent. Preferably, R_9 is a branched chain C_{3-6} alkyl, more preferably C_{3-4} alkyl, optionally substituted with one or more of halogen, especially fluoro or chloro, or trihalomethyl, especially trifluoromethyl. R_5 and R_6 have preferred values as described above for Formula II.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 16 -

Exemplary preferred compounds that may be employed in this method of invention include, without limitation:

- 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide;
- 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-4-carboxamide;
- 5 2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;
- 2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 5-(4-phenoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide
- 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide; and
- 10 5-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 3-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

Additional useful compounds of the present invention include:

- 5-(2-naphthyl)pyridine-3-carboxamide;
- 15 2-(2-naphthyl)pyridine-5-carboxamide;
- 2-(4-phenylphenyl)pyridine-4-carboxamide; and
- 2-(4-phenylphenyl)pyridine-5-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

Further useful compounds of the invention include:

- 20 5-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-5-carboxamide
- 2-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 5-(4-thiomethylphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 25 2-(4-thiomethylphenyl)pyridine-5-carboxamide;
- 5-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;
- 2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 5-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-3-carboxamide; and
- 30 2-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-5-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 17 -

Further compounds that may be employed in this method of invention include:

- 2-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 2-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 5 2-(4-ethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;
- 5-(4-ethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 5-(4-methoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 5-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-3-carboxamide;
- 2-(4-ethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;
- 10 2-(4-methoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;
- 2-(4-*n*-butylphenyl)pyridine-5-carboxamide;

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

- Useful aryl groups are C₆₋₁₄ aryl, especially C₆₋₁₀ aryl. Typical C₆₋₁₄ aryl groups include phenyl, naphthyl, phenanthryl, anthracyl, indenyl, azulenyl, biphenyl, biphenylenyl and fluorenyl groups.

Useful cycloalkyl groups are C₃₋₈ cycloalkyl. Typical cycloalkyl groups include cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl and cycloheptyl.

- Useful halo or halogen groups include fluorine, chlorine, bromine and iodine.

- Useful alkyl groups include straight-chained and branched C₁₋₁₀ alkyl groups, more preferably C₁₋₆ alkyl groups. Typical C₁₋₁₀ alkyl groups include methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, *sec*-butyl, *tert*-butyl, 3-pentyl, hexyl and octyl groups. Also contemplated is a trimethylene group substituted on two adjoining positions on the benzene ring of the compounds of the invention.

Useful alkenyl groups are C₂₋₆ alkenyl groups, preferably C₂₋₄ alkenyl. Typical C₂₋₄ alkenyl groups include ethenyl, propenyl, isopropenyl, butenyl, and *sec*-butenyl.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 18 -

Useful alkynyl groups are C₂₋₆ alkynyl groups, preferably C₂₋₄ alkynyl. Typical C₂₋₄ alkynyl groups include ethynyl, propynyl, butynyl, and 2-butynyl groups.

5 Useful arylalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups. Useful values include benzyl, phenethyl and naphthylmethyl.

Useful arylalkenyl groups include any of the above-mentioned C₂₋₄ alkenyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups.

10 Useful arylalkynyl groups include any of the above-mentioned C₂₋₄ alkynyl groups substituted by any of the above-mentioned C₆₋₁₄ aryl groups. Useful values include phenylethynyl and phenylpropynyl.

Useful cycloalkylalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned cycloalkyl groups.

15 Useful haloalkyl groups include C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by one or more fluorine, chlorine, bromine or iodine atoms, e.g. fluoromethyl, difluoromethyl, trifluoromethyl, pentafluoroethyl, 1,1-difluoroethyl and trichloromethyl groups.

20 Useful hydroxyalkyl groups include C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by hydroxy, e.g. hydroxymethyl, hydroxyethyl, hydroxypropyl and hydroxybutyl groups.

Useful alkoxy groups include oxygen substituted by one of the C₁₋₁₀ alkyl groups mentioned above.

25 Useful alkylthio groups include sulfur substituted by one of the C₁₋₁₀ alkyl groups mentioned above.

Useful acylamino groups are any acyl group, particularly C₂₋₆ alkanoyl or C₆₋₁₀ aryl(C₂₋₆)alkanoyl attached to an amino nitrogen, e.g. acetamido, propionamido, butanoylamido, pentanoylamido, hexanoylamido, and benzoyl.

30 Useful acyloxy groups are any C₁₋₆ acyl (alkanoyl) attached to an oxy (-O-) group, e.g. acetoxy, propionyloxy, butanoyloxy, pentanoyloxy, hexanoyloxy and the like.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 19 -

The term heterocyclic is used herein to mean saturated or wholly or partially unsaturated 3-7 membered monocyclic, or 7-10 membered bicyclic ring system, which consists of carbon atoms and from one to four heteroatoms independently selected from the group consisting of O, N, and S, wherein the nitrogen and sulfur heteroatoms can be optionally oxidized, the nitrogen can be optionally quaternized, and including any bicyclic group in which any of the above-defined heterocyclic rings is fused to a benzene ring, and wherein the heterocyclic ring can be substituted on carbon or on a nitrogen atom if the resulting compound is stable. Examples include, but are not limited to, pyrrolidine, piperidine, piperazine, morpholine, imidazoline, pyrazolidine, benzodiazepines, and the like.

Useful heterocycloalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned heterocyclic groups.

Useful heterocycloalkylamino groups include any of the above-mentioned heterocycloalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as N-piperidinylethylamino, especially, 2-(N-piperidinylethylamino).

Useful alkylamino and dialkylamino groups are —NHR₁₂ and —NR₁₂R₁₃, wherein R₁₂ and R₁₃ are C₁₋₁₀ alkyl groups.

Useful dialkylaminoalkyl groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by any of the above-mentioned dialkylamino groups.

Useful dialkylaminoalkylamino groups include any of the above-mentioned dialkylaminoalkyl groups attached to an amino nitrogen, such as dimethylaminoethylamino.

Aminocarbonyl group is —C(O)NH₂.

Useful alkylaminocarbonyl groups are carbonyl groups substituted by —NHR₁₂ and —NR₁₂R₁₃, wherein R₁₂ and R₁₃ are C₁₋₁₀ alkyl groups.

Useful alkylthiol groups include any of the above-mentioned C₁₋₁₀ alkyl groups substituted by a —SH group.

A carboxy group is —COOH.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 20 -

An azido group is $-N_3$.

An ureido group is $-NH-C(O)-NH_2$.

An amino group is $-NH_2$.

5 An amide group is an organic radical having $-NHC(O)-$ as a functional group.

Optional substituents on R_1 - R_{11} include any one of halo, halo(C_{1-6}) alkyl, aryl, heterocycle, cycloalkyl, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{2-6} alkynyl, aryl(C_{1-6})alkyl, aryl(C_{2-6})alkenyl, aryl(C_{2-6})alkynyl, cycloalkyl(C_{1-6})alkyl, heterocyclo(C_{1-6})alkyl, hydroxy(C_{1-6})alkyl, amino(C_{1-6})alkyl, carboxy(C_{1-6})alkyl, alkoxy(C_{1-6})alkyl, nitro, amino, ureido, cyano, acylamino, hydroxy, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, aminocarbonyl, and C_{1-6} alkylthiol groups mentioned above. Preferred optional substituents include: halo, halo(C_{1-6})alkyl, hydroxy(C_{1-6})alkyl, amino(C_{1-6})alkyl, hydroxy, nitro, C_{1-6} alkyl, alkoxy and amino.

15 The invention disclosed herein is also meant to encompass prodrugs of the disclosed compounds. Prodrugs are considered to be any covalently bonded carriers which release the active parent drug *in vivo*.

The invention disclosed herein is also meant to encompass the *in vivo* metabolic products of the disclosed compounds. Such products may result for example from the oxidation, reduction, hydrolysis, amidation, esterification and the like of the administered compound, primarily due to enzymatic processes. Accordingly, the invention includes compounds produced by a process comprising contacting a compound of this invention with a mammal for a period of time sufficient to yield a metabolic product thereof. Such products typically are identified by preparing a radiolabelled compound of the invention, administering it parenterally in a detectable dose to an animal such as rat, mouse, guinea pig, monkey, or to man, allowing sufficient time for metabolism to occur and isolating its conversion products from the urine, blood or other biological samples.

30 The invention disclosed herein is also meant to encompass the disclosed compounds being isotopically-labelled by having one or more atoms

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 21 -

replaced by an atom having a different atomic mass or mass number. Examples of isotopes that can be incorporated into the disclosed compounds include isotopes of hydrogen, carbon, nitrogen, oxygen, phosphorous, fluorine and chlorine, such as ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{33}S , ^{18}F , and ^{36}Cl , respectively.

Some of the compounds disclosed herein may contain one or more asymmetric centers and may thus give rise to enantiomers, diastereomers, and other stereoisomeric forms. The present invention is also meant to encompass all such possible forms, as well as their racemic and resolved forms and mixtures thereof. The individual enantiomers may be separated according to methods that are well known to those of ordinary skill in the art. When the compounds described herein contain olefinic double bonds or other centers of geometric asymmetry, and unless specified otherwise, it is intended to include both E and Z geometric isomers. All tautomers are intended to be encompassed by the present invention as well.

As used herein, the term "stereoisomers" is a general term for all isomers of individual molecules that differ only in the orientation of their atoms in space. It includes enantiomers and isomers of compounds with more than one chiral center that are not mirror images of one another (diastereomers).

The term "chiral center" refers to a carbon atom to which four different groups are attached.

The term "enantiomer" or "enantiomeric" refers to a molecule that is nonsuperimposable on its mirror image and hence optically active wherein the enantiomer rotates the plane of polarized light in one direction and its mirror image rotates the plane of polarized light in the opposite direction.

The term "racemic" refers to a mixture of equal parts of enantiomers and which is optically inactive.

The term "resolution" refers to the separation or concentration or depletion of one of the two enantiomeric forms of a molecule.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 22 -

The invention disclosed is also meant to encompass all pharmaceutically acceptable salts thereof of the disclosed compounds. Examples of pharmaceutically acceptable addition salts include inorganic and organic acid addition salts. The pharmaceutically acceptable salts include, but are not limited to, metal salts such as sodium salt, potassium salt, cesium salt and the like; alkaline earth metals such as calcium salt, magnesium salt and the like; organic amine salts such as triethylamine salt, pyridine salt, picoline salt, ethanolamine salt, triethanolamine salt, dicyclohexylamine salt, N,N'-dibenzylethylenediamine salt and the like; inorganic acid salts such as hydrochloride, hydrobromide, phosphate, sulphate and the like; organic acid salts such as citrate, lactate, tartrate, maleate, fumarate, mandelate, acetate, dichloroacetate, trifluoroacetate, oxalate, formate and the like; sulfonates such as methanesulfonate, benzenesulfonate, p-toluenesulfonate and the like; and amino acid salts such as arginate, aspartate, glutamate and the like.

Examples of prodrugs include esters or amides of Formulae I-VI with any of R₂-R₈ as hydroxyalkyl or aminoalkyl, and these may be prepared by reacting such compounds with anhydrides such as succinic anhydride.

The invention is also directed to a method for treating disorders responsive to the blockade of sodium channels in animals suffering thereof. Particular preferred embodiments of the aryl substituted pyridyl compounds for use in method of this invention are represented by previously defined Formulae I-VI.

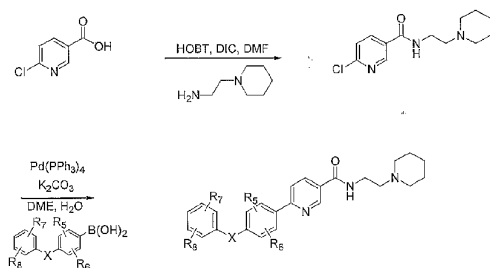
The compounds of this invention may be prepared using methods known to those skilled in the art. For example, 2,5-disubstituted pyridine amides can be prepared according to Scheme 1 as follows:

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 23 -

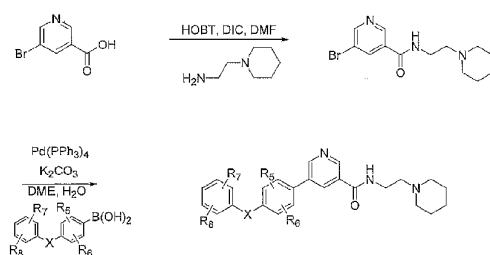
SCHEME 1



Further, 3,5-disubstituted pyridine amides can be prepared according to Scheme 2 as follows:

5

SCHEME 2



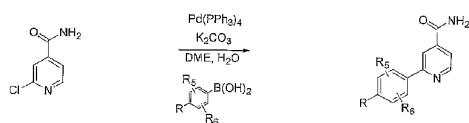
2,4-Disubstituted pyridine amides can be prepared, for example, as follows in Scheme 3:

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 24 -

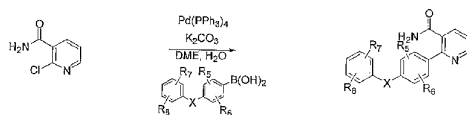
SCHEME 3



wherein R is, e.g., OPh, *tert*-butyl, Ph, *n*-butyl, *i*-Pr, OCF₃, OMe or OEt.

2,3-Distributed pyridine amides can be prepared, for example, as shown in Scheme 4.

SCHEME 4



The invention is also directed to ³H and ¹⁴C radiolabeled compounds of Formula I and their use as radioligands for their binding site on the sodium channel. For example, one use of the labeled compounds of the invention is the characterization of specific receptor binding. Another use of the labeled compounds of the invention is an alternative to animal testing for the evaluation of structure-activity relationships. The receptor assay is performed at a fixed concentration of a labeled compound of Formula I and at increasing concentrations of a test compound in a competition assay.

Tritiated compounds of Formula I can be prepared by introducing tritium into the compound of Formula I by, for example, catalytic dehalogenation with tritium. This method includes reacting a suitably halogen-substituted precursor of a compound of Formula I with tritium gas in the presence of a suitable catalyst, for example Pd/C, in the presence or absence of a base. Other suitable methods for preparing tritiated compounds can be found in Filer, *Isotopes in the Physical and Biomedical Sciences, Vol. 1, Labeled*

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 25 -

Compounds (Part A), Chapter 6. ^{14}C -labeled compounds can be prepared by employing starting materials having a ^{14}C carbon.

The compounds of the present invention were assessed by electrophysiological assays in dissociated hippocampal neurons for sodium channel blocker activity. These compounds also could be assayed for binding to the neuronal voltage-dependent sodium channel using rat forebrain membranes and [^3H]BTX-B.

Sodium channels are large transmembrane proteins that are expressed in various tissues. They are voltage sensitive channels and are responsible for the rapid increase of Na^+ permeability in response to depolarization associated with the action potential in many excitable cells including muscle, nerve and cardiac cells.

One aspect of the present invention is the discovery of the mechanism of action of the compounds herein described as specific Na^+ channel blockers. Based upon the discovery of this mechanism, these compounds are contemplated to be useful in treating or preventing neuronal loss due to focal or global ischemia, and in treating or preventing neurodegenerative disorders including ALS, anxiety, and epilepsy. They are also expected to be effective in treating, preventing or ameliorating neuropathic pain, surgical pain, chronic pain and tinnitus. The compounds are also expected to be useful as antiarrhythmics, anesthetics and antimanic depressants.

The present invention is directed to compounds of Formulae I-VI that are blockers of voltage-sensitive sodium channels. According to the present invention, those compounds having preferred sodium channel blocking properties exhibit an IC_{50} of about 100 μM or less in the electrophysiological assay described herein. Preferably, the compounds of the present invention exhibit an IC_{50} of 10 μM or less. Most preferably, the compounds of the present invention exhibit an IC_{50} of about 1.0 μM or less. Substituted heteroaryl compounds of the present invention may be tested for their Na^+ channel blocking activity by the following electrophysiological and binding assays.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 26 -

Electrophysiological Assay:

Electrophysiological Assay was used to measure potencies of compounds of the present invention rBIIa/beta 1 sodium channels expressed in *Xenopus* oocytes.

Preparation of cRNA encoding cloned rat brain type IIa (rBIIa) and beta 1 ($\beta 1$): cDNA clones encoding the rat brain beta 1 subunit were cloned in house using standard methods, and mRNA were prepared by standard methods. mRNA encoding rBIIa was provided by Dr. A. Golden (UC Irvine). The mRNAs were diluted and stored at -80°C in 1 μ L aliquots until injection.

Preparation of oocytes: Mature female *Xenopus laevis* were anaesthetized (20-40 min) using 0.15 % 3-aminobenzoic acid ethyl ester (MS-222) following established procedures (Woodward, R. M., *et al.*, *Mol. Pharmacol.* 41:89-103 (1992)).

Two to six ovarian lobes were surgically removed. Oocytes at developmental stages V-VI were dissected from the ovary, oocytes were still surrounded by enveloping ovarian tissues. Oocytes were defolliculated on the day of surgery by treatment with collagenase (0.5 mg/mL Sigma Type I, or Boehringer Mannheim Type A, for 0.5-1 hr). Treated oocytes were vortexed to dislodge epithelia, washed repeatedly and stored in Barth's medium containing 88 mM NaCl, 1 mM KCl, 0.41 mM CaCl_2 , 0.33 mM $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$, 0.82 mM MgSO_4 , 2.4 mM NaHCO_3 , 5 mM HEPES, pH 7.4 adjusted with 0.1 mg/mL gentamycin sulphate.

Micro-injection of oocytes: Defolliculated oocytes were micro-injected using a Nanoject injection system (Drummond Scientific Co., Broomall, PA). Injection pipettes were beveled to minimize clogging. Tip diameter of injection pipettes was 15-35 μ m. Oocytes were microinjected with approximately 50 nL 1:10 ratio mixtures of cRNAs for rBIIa and beta 1 respectively.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 27 -

Electrophysiology: Membrane current responses were recorded in frog Ringer solution containing 115 mM NaCl, 2 mM KCl, 1.8 mM CaCl_2 , 5 mM HEPES, pH 7.4. Electrical recordings were made using a conventional two-electrode voltage clamp (Dagan TEV-200) over periods ranging between 1-7 days following injection. The recording chamber was a simple gravity fed flow-through chamber (volume 100-500 mL depending on adjustment of aspirator). Oocytes were placed in the recording chamber, impaled with electrodes and continuously perfused ($5\text{--}15\text{ mL min}^{-1}$) with frog Ringer's solution. The tested compounds were applied by bath perfusion.

Voltage protocols for evoking sodium channel currents: The standard holding potential for whole oocyte clamp was -120mV . Standard current-voltage relationships were elicited by 40ms depolarizing steps starting from -60mV to $+50\text{mV}$ in 10mV increments. Peak currents were measured as the maximum negative current after depolarizing voltage steps. The voltage from maximum current response was noted and used for the next voltage protocol.

The purpose was to find compounds that are state dependent modifiers of neuronal sodium channels. Preferably, the compounds have a low affinity for the rested/closed state of the channel, but a high affinity for the inactivated state. The following voltage protocol was used to measure a compounds affinity for the inactivated state. Oocytes were held at a holding potential of -120mV . At this membrane voltage, nearly all of the channels would be in the closed state. Then a 4 second depolarization was made to the voltage where the maximum current was elicited. At the end of this depolarization, nearly all the channels would be in the inactivated state. A 10ms hyperpolarizing step was then made in order to remove some channels from the inactivated state. A final depolarizing test pulse was used to assay the sodium current after this prolonged depolarization (see analysis below). Sodium currents were measured at this test pulse before and after the application of the tested compound. Data was acquired using pClamp 8.0 software and analyzed with clampfit software (Axon instruments).

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 28 -

Data analysis: Apparent inhibition constants (K_i values) for antagonists were determined from single point inhibition data using the following equation (a generalized form of the Cheng-Prusoff equation) (Jeff, P. and I. G. Dougall, *TIPS* 14:110-112 (1993)).

5

$$K_i = (FR/1-FR) * [drug] \quad \text{Eq.1}$$

Where FR is the fractional response and is defined as sodium current elicited from the final depolarizing test pulse prior to application of the drug divided by the sodium current measured in the presence of the drug. [drug] is the concentration of the drug used.

Drugs: Drugs were initially made up at concentrations of 2-10 mM in DMSO. Dilutions were then made to generate a series of DMSO stocks over the range 0.3 μ M to 10 mM - depending upon the potency of the compound. Working solutions were made by 1000-3000 fold dilution of stocks into Ringer. At these dilutions DMSO alone had little or no measurable effects on membrane current responses. DMSO stocks of drugs were stored in the dark at 4 °C. Ringer solutions of drugs were made up fresh each day of use.

In vitro Binding Assay:

The ability of compounds of the present invention to modulate either site 1 or site 2 of the Na^+ channel was determined following the procedures fully described in Yasushi, *J. Biol. Chem.* 261:6149-6152 (1986) and Creveling, *Mol. Pharmacol.* 23:350-358 (1983), respectively. Rat forebrain membranes were used as sources of Na^+ channel proteins. The binding assays were conducted in 130 μ M choline chloride at 37°C for 60-minute incubation with [^3H] saxitoxin and [^3H] batrachotoxin as radioligands for site 1 and site 2, respectively.

30

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 29 -

In vivo Pharmacology:

The compounds of the present invention may be tested for *in vivo* anticonvulsant activity after i.v., p.o. or i.p. injection using a number of anticonvulsant tests in mice, including the maximum electroshock seizure test (MES). Maximum electroshock seizures were induced in male NSA mice weighing between 15-20 g and male Sprague-Dawley rats weighing between 200-225 g by application of current (50 mA, 60 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 1 sec duration, D.C., mice; 99 mA, 125 pulses/sec, 0.8 msec pulse width, 2 sec duration, D.C., rats) using a Ugo Basile ECT device (Model 7801). Mice were restrained by gripping the loose skin on their dorsal surface and saline-coated corneal electrodes were held lightly against the two corneae. Rats were allowed free movement on the bench top and ear-clip electrodes were used. Current was applied and animals were observed for a period of up to 30 seconds for the occurrence of a tonic hindlimb extensor response. A tonic seizure was defined as a hindlimb extension in excess of 90 degrees from the plane of the body. Results were treated in a quantal manner.

The compounds may be tested for their antinociceptive activity in the formalin model as described in Huuskaar, S., O. B. Fasmer, and K. Hole, *J. Neurosci. Methods* 14: 69-76 (1985). Male Swiss Webster NIH mice (20-30 g; Harlan, San Diego, CA) were used in all experiments. Food was withdrawn on the day of experiment. Mice were placed in Plexiglass jars for at least 1 hour to accommodate to the environment. Following the accommodation period mice were weighed and given either the compound of interest administered i.p. or p.o., or the appropriate volume of vehicle (10 % Tween-80). Fifteen minutes after the i.p. dosing, and 30 minutes after the p.o. dosing mice were injected with formalin (20 μ L of 5% formaldehyde solution in saline) into the dorsal surface of the right hind paw. Mice were transferred to the Plexiglass jars and monitored for the amount of time spent licking or biting the injected paw. Periods of licking and biting were recorded in 5 minute intervals for 1 hour after the formalin injection. All experiments were done in

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 30 -

a blinded manner during the light cycle. The early phase of the formalin response was measured as licking / biting between 0-5 minutes, and the late phase was measured from 15-50 minutes. Differences between vehicle and drug treated groups were analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA). A P value ≤ 0.05 was considered significant. Having activity in blocking the acute and second phase of formalin-induced paw-licking activity, the compounds are considered to be efficacious for acute and chronic pain.

The compounds may be tested for their potential for the treatment of chronic pain (antialodynic and antihyperalgesic activities) in the Chung model of peripheral neuropathy. Male Sprague-Dawley rats weighing between 200-225 g were anesthetized with halothane (1-3 % in a mixture of 70 % air and 30 % oxygen) and their body temperature controlled during anesthesia through use of a homeothermic blanket. A 2-cm dorsal midline incision was then made at the L5 and L6 level and the para-vertebral muscle groups retracted bilaterally. L5 and L6 spinal nerves were then be exposed, isolated, and tightly ligated with 6-0 silk suture. A sham operation was performed exposing the contralateral L5 and L6 spinal nerves as a negative control.

Tactile Allodynia: Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A series of Semmes-Weinstein monofilaments were applied to the plantar surface of the hindpaw to determine the animal's withdrawal threshold. The first filament used possessed a buckling weight of 9.1 gms (.96 log value) and was applied up to five times to see if it elicited a withdrawal response. If the animal had a withdrawal response then the next lightest filament in the series would be applied up to five times to determine if it could elicit a response. This procedure was repeated with subsequent lesser filaments until there was no response and the lightest filament that elicited a response was recorded. If the animal did not have a withdrawal response from the initial 9.1 gms filament then subsequent filaments of increased weight were applied until a filament elicited a response and this filament was then recorded. For each animal, three measurements were made at every time point to produce an

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 31 -

average withdrawal threshold determination. Tests were performed prior to and at 1, 2, 4 and 24 hours post drug administration. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

5 *Mechanical Hyperalgesia:* Rats were transferred to an elevated testing cage with a wire mesh floor and allowed to acclimate for five to ten minutes. A slightly blunted needle was touched to the plantar surface of the hindpaw causing a dimpling of the skin without penetrating the skin. Administration of the needle to control paws typically produced a quick flinching reaction, too short to be timed with a stopwatch and arbitrarily given a withdrawal time of 10 0.5 second. The operated side paw of neuropathic animals exhibited an exaggerated withdrawal response to the blunted needle. A maximum withdrawal time of ten seconds was used as a cutoff time. Withdrawal times for both paws of the animals were measured three times at each time point with a five-minute recovery period between applications. The three measures 15 were used to generate an average withdrawal time for each time point. Tactile allodynia and mechanical hyperalgesia tests were conducted concurrently.

The compounds may be tested for their neuroprotective activity after focal and global ischemia produced in rats or gerbils according to the procedures described in Buchan *et al.* (*Stroke*, Suppl. 148-152 (1993)) and 20 Sheardown *et al.* (*Eur. J. Pharmacol.* 236:347-353 (1993)) and Graham *et al.* (*J. Pharmacol. Exp. Therap.* 276:1-4 (1996)).

The compounds may be tested for their neuroprotective activity after traumatic spinal cord injury according to the procedures described in Wrathall *et al.* (*Exp. Neurology* 137:119-126 (1996)) and Iwasaki *et al.* (*J. Neuro Sci.* 25 134:21-25 (1995)).

Compositions within the scope of this invention include all compositions wherein the compounds of the present invention are contained in an amount that is effective to achieve its intended purpose. While individual needs vary, determination of optimal ranges of effective amounts of each 30 component is within the skill of the art. Typically, the compounds may be administered to mammals, e.g. humans, orally at a dose of 0.0025 to 50

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 32 -

mg/kg, or an equivalent amount of the pharmaceutically acceptable salt thereof, per day of the body weight of the mammal being treated for epilepsy, neurodegenerative diseases, anesthetic, arrhythmia, manic depression, and pain. For intramuscular injection, the dose is generally about one-half of the oral dose.

In the method of treatment or prevention of neuronal loss in global and focal ischemia, brain and spinal cord trauma, hypoxia, hypoglycemia, status epilepsy and surgery, the compound can be administered by intravenous injection at a dose of about 0.025 to about 10 mg/kg.

The unit oral dose may comprise from about 0.01 to about 50 mg, preferably about 0.1 to about 10 mg of the compound. The unit dose may be administered one or more times daily as one or more tablets each containing from about 0.1 to about 10, conveniently about 0.25 to 50 mg of the compound or its solvates.

In addition to administering the compound as a raw chemical, the compounds of the invention may be administered as part of a pharmaceutical preparation containing suitable pharmaceutically acceptable carriers comprising excipients and auxiliaries which facilitate processing of the compounds into preparations which can be used pharmaceutically. Preferably, the preparations, particularly those preparations which can be administered orally and which can be used for the preferred type of administration, such as tablets, dragees, and capsules, and also preparations which can be administered rectally, such as suppositories, as well as suitable solutions for administration by injection or orally, contain from about 0.01 to 99 percent, preferably from about 0.25 to 75 percent of active compound(s), together with the excipient.

Also included within the scope of the present invention are the non-toxic pharmaceutically acceptable salts of the compounds of the present invention. Acid addition salts are formed by mixing a solution of the particular heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic acid such as hydrochloric acid, fumaric

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 33 -

acid, maleic acid, succinic acid, acetic acid, citric acid, tartaric acid, carbonic acid, phosphoric acid, oxalic acid, dichloroacetic acid, and the like. Basic salts are formed by mixing a solution of the heteroaryl compound of the present invention with a solution of a pharmaceutically acceptable non-toxic base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, choline hydroxide, sodium carbonate and the like.

The pharmaceutical compositions of the invention may be administered to any animal that may experience the beneficial effects of the compounds of the invention. Foremost among such animals are mammals, e.g., humans, although the invention is not intended to be so limited.

The pharmaceutical compositions of the present invention may be administered by any means that achieve their intended purpose. For example, administration may be by parenteral, subcutaneous, intravenous, intramuscular, intraperitoneal, transdermal, or buccal routes. Alternatively, or concurrently, administration may be by the oral route. The dosage administered will be dependent upon the age, health, and weight of the recipient, kind of concurrent treatment, if any, frequency of treatment, and the nature of the effect desired.

The pharmaceutical preparations of the present invention are manufactured in a manner which is itself known, for example, by means of conventional mixing, granulating, dragee-making, dissolving, or lyophilizing processes. Thus, pharmaceutical preparations for oral use can be obtained by combining the active compounds with solid excipients, optionally grinding the resulting mixture and processing the mixture of granules, after adding suitable auxiliaries, if desired or necessary, to obtain tablets or dragee cores.

Suitable excipients are, in particular, fillers such as saccharides, for example lactose or sucrose, mannitol or sorbitol, cellulose preparations and/or calcium phosphates, for example tricalcium phosphate or calcium hydrogen phosphate, as well as binders such as starch paste, using, for example, maize starch, wheat starch, rice starch, potato starch, gelatin, tragacanth, methyl cellulose, hydroxypropylmethylcellulose, sodium carboxymethylcellulose,

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 34 -

and/or polyvinyl pyrrolidone. If desired, disintegrating agents may be added such as the above-mentioned starches and also carboxymethyl-starch, cross-linked polyvinyl pyrrolidone, agar, or alginic acid or a salt thereof, such as sodium alginate. Auxiliaries are, above all, flow-regulating agents and lubricants, for example, silica, talc, stearic acid or salts thereof, such as magnesium stearate or calcium stearate, and/or polyethylene glycol. Dragee cores are provided with suitable coatings that, if desired, are resistant to gastric juices. For this purpose, concentrated saccharide solutions may be used, which may optionally contain gum arabic, talc, polyvinyl pyrrolidone, polyethylene glycol and/or titanium dioxide, lacquer solutions and suitable organic solvents or solvent mixtures. In order to produce coatings resistant to gastric juices, solutions of suitable cellulose preparations such as acetylcellulose phthalate or hydroxypropymethyl-cellulose phthalate, are used. Dye stuffs or pigments may be added to the tablets or dragee coatings, for example, for identification or in order to characterize combinations of active compound doses.

Other pharmaceutical preparations which can be used orally include push-fit capsules made of gelatin, as well as soft, sealed capsules made of gelatin and a plasticizer such as glycerol or sorbitol. The push-fit capsules can contain the active compounds in the form of granules which may be mixed with fillers such as lactose, binders such as starches, and/or lubricants such as talc or magnesium stearate and, optionally, stabilizers. In soft capsules, the active compounds are preferably dissolved or suspended in suitable liquids, such as fatty oils, or liquid paraffin. In addition, stabilizers may be added.

Possible pharmaceutical preparations, which can be used rectally, include, for example, suppositories, which consist of a combination of one or more of the active compounds with a suppository base. Suitable suppository bases are, for example, natural or synthetic triglycerides, or paraffin hydrocarbons. In addition, it is also possible to use gelatin rectal capsules which consist of a combination of the active compounds with a base. Possible

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 35 -

base materials include, for example, liquid triglycerides, polyethylene glycols, or paraffin hydrocarbons.

Suitable formulations for parenteral administration include aqueous solutions of the active compounds in water-soluble form, for example, water-soluble salts and alkaline solutions. In addition, suspensions of the active compounds as appropriate oily injection suspensions may be administered. Suitable lipophilic solvents or vehicles include fatty oils, for example, sesame oil, or synthetic fatty acid esters, for example, ethyl oleate or triglycerides or polyethylene glycol-400 (the compounds are soluble in PEG-400). Aqueous injection suspensions may contain substances which increase the viscosity of the suspension, and include, for example, sodium carboxymethyl cellulose, sorbitol, and/or dextran. Optionally, the suspension may also contain stabilizers.

The following examples are illustrative, but not limiting, of the method and compositions of the present invention. Other suitable modifications and adaptations of the variety of conditions and parameters normally encountered in clinical therapy and which are obvious to those skilled in the art are within the spirit and scope of the invention.

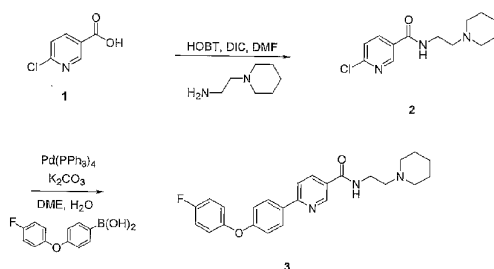
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 36 -

EXAMPLE 1

2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidiny)ethylamide (3)



5 a) 2-Chloropyridine-5-carboxylic acid 2-(N-piperidiny)ethylamide (2): To a solution of 6-chloronicotinic acid (1) (3.9 g, 24.8 mmol) and 1-(2-aminoethyl)piperidine (3.3 g, 26.0 mmol) in DMF was added N-hydroxybenzotriazole (HOBT) (3.4 g, 24.8 mmol) and 5-(3,4-dimethyl-1-triazenyl)-1*H*-imidazole-4-carboxamide (DIC) (3.1 g, 24.8 mmol). The
 10 reaction mixture was allowed to stir 24 hours at ambient temperature. The reaction mixture was diluted with dichloromethane, and water was then added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted twice with dichloromethane. The combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was filtered and concentrated to give compound 2 as a
 15 pale-yellow solid. Purification of compound 2 was then carried out by silica gel chromatography.

b) 2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidiny)ethylamide (3): To a solution of compound 2 (536 mg, 2.0 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (6 mL) was added 4-(4-fluorophenoxy)phenyl boronic acid (557 mg, 2.4 mmol), followed by water (2 mL) and potassium carbonate (746 mg, 5.4 mmol). Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.08 mmol) was added to

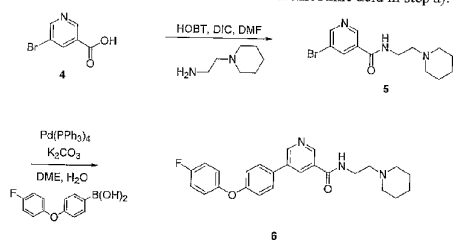
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 37 -

this mixture and the reaction mixture was heated at 85 °C for 16 hours under an argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to return to ambient temperature, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was filtered, concentrated, and then filtered over a bed of florisil to give crude compound **3**. Purification of compound **3** was then carried out by silica gel chromatography. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (bs, 2H), 1.50-1.66 (m, 4H), 2.48 (bs, 4H), 2.61 (t, 2H, *J* = 6.0 Hz), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.8 Hz), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.21 (bs, 1H), 7.78 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 9.04 (s, 1H).

The following compound was prepared similarly except that 5-bromonicotinic acid was used instead of 6-chloronicotinic acid in step a):



6 5-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 3-carboxylic acid 2-(N-piperidinylethylamide) (**6**): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.48 (bs, 2H), 1.59-1.64 (m, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.60 (t, 2H, *J* = 6.1 Hz), 3.58 (t, 2H, *J* = 5.7 Hz), 7.03-7.11 (m, 6H), 7.32 (bs, 1H), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.35 (t, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.92 (d, 2H, *J* = 2.1 Hz).

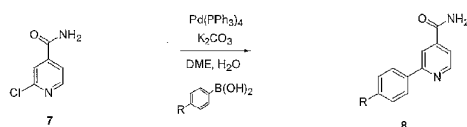
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 38 -

EXAMPLE 2

- 2-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8a**)
 2-(4-*tert*-Butylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8b**)
 2-(4-Phenylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8c**)
 2-(4-*n*-Butylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8d**)
 2-(4-*i*-Propylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8e**)
 2-(4-Trifluoromethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8f**)
 2-(4-Methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8g**)
 2-(4-Ethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8h**)



- a R = OPh
 b R = *tert*-butyl
 c R = Ph
 d R = *n*-butyl
 e R = *i*-Pr
 f R = OCF₃
 g R = OMe
 h R = OEt

10

Compounds **8a-8h**: To a solution of compound **7** (536 mg, 2.0 mmol) in 1,2-dimethoxyethane (6 mL) was added the appropriate phenyl boronic acid (2.4 mmol), followed by water (2 mL) and potassium carbonate (746 mg, 5.4 mmol). Pd(PPh₃)₄ (92 mg, 0.08 mmol) was added to this mixture, and the reaction mixture was heated at 85 °C for 16 hours under an argon atmosphere. The reaction mixture was allowed to return to ambient temperature, and the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with ethyl acetate, and the combined organic phases were dried over sodium sulfate. The solution was filtered, concentrated, and then filtered over a bed of florisil to give crude compounds **8a-8h**. Purification of compounds **8a-8h** was then carried out by silica gel chromatography.

15

20

2-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8a**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.03-7.15 (m, 5H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.62 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz), 7.95 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.14 (s, 1H), 8.69 (d, 1H, *J* = 5.1 Hz).

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 39 -

- 2-(4-*tert*-Butylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8b**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.41 (s, 9H), 7.57 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.66 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.1 Hz), 7.98 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.20-8.21 (m, 1H), 8.77-8.78 (m, 1H).
- 2-(4-Phenylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8c**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.35-7.48 (m, 4H), 7.64-7.75 (m, 5H), 8.08 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 8.25 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz).
- 2-(4-*n*-Butylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8d**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 0.95 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.37-1.42 (m, 2H), 1.62-1.67 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.33 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 7.68 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.2 Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.20 (s, 1H), 8.72 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).
- 2-(4-*i*-Propylphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8e**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.30 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 2.93-3.06 (m, 1H), 7.38 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.67-7.69 (m, 1H), 7.93 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), 8.21 (s, 1H), 8.73 (d, 2H, $J = 5.1$ Hz).
- 2-(4-Trifluoromethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8f**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.30 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.67 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz), 8.02 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 8.17 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).
- 2-(4-Methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8g**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.82 (s, 3H), 6.98 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.1 Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.11 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, $J = 5.1$ Hz).
- 2-(4-Ethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide (**8h**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.46 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.63 (dd, 1H, $J = 1.6$, 5.1 Hz), 7.94 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.16 (s, 1H), 8.70 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz).

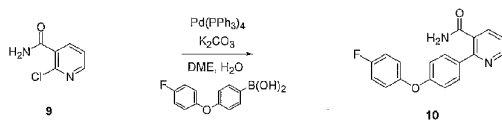
25

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 40 -

EXAMPLE 3

2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide (**10**)

Compound **10** was prepared in a manner similar to the procedure described for compounds **8a-8h** in Example 2 using compound **9** and 4-(4-fluorophenoxy)phenyl boronic acid. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.02-7.42 (m, 5H), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.97-8.02 (m, 2H), 8.45 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz), 8.68 (d, 1H, *J* = 4.9 Hz).

2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine-4-carboxamide was prepared similarly using compound **7** and 4-(4-fluorophenoxy)phenyl boronic acid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.05 (bs, 1H), 6.31 (bs, 1H), 7.04-7.11 (m, 6H), 7.51 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz), 8.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.10 (s, 1H), 8.81 (d, 1H, *J* = 5.0 Hz).

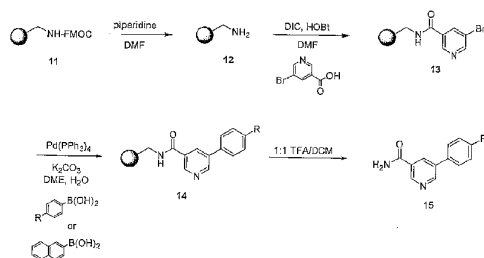
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 41 -

EXAMPLE 4

- 5-*(4-tert-Butylphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15a**)
 5-*(4-Phenoxyphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15b**)
 5-*(4-Ethoxyphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15c**)
 5-*(4-Methoxyphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15d**)
 5-*(4-*n*-Butylphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15e**)
 5-*(2-Naphthyl)*pyridine-3-carboxamide (**15f**)
 5-*(4-Thiomethylphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15g**)
 5-*(4-Trifluoromethoxyphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15h**)
 5-*(4-Trifluoromethylphenyl)*pyridine-3-carboxamide (**15i**)



a R = *tert*-butyl
 b R = OPh
 c R = OEt
 d R = OMe
 e R = *n*-butyl
 f *n*-naphthyl
 g R = OMe
 h R = OCF₃
 i R = CF₃

- a) Compound **13**: 20 % piperidine in DMF was added to polystyrene-Rink-amide resin having 9-fluorenylmethoxycarbonyl (Fmoc) protective group (PS-rink-NH-Fmoc resin) (**11**) (4.45 g, 4.14 mmol) in a solid-phase reaction vessel, and the reaction was shaken for 1.5 hours at ambient temperature. The resin was washed (DMF twice, dichloromethane twice, DMF) and then treated again with 20 % piperidine in DMF. It was shaken for an additional hour, and the washing sequence was repeated. DMF was added to the resin, followed by N-hydroxybenzotriazole (HOBt) (3.4 g, 24.8 mmol), 5-bromonicotinic acid (5.0 g, 24.8 mmol), and a solution of 5-(3,4-dimethyl-1H-imidazol-4-yl)-1H-imidazole-4-carboxamide (DIC) (3.1 g, 24.8

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 42 -

mmol) in DMF. The mixture was shaken for 24 hours at ambient temperature and then drained. The resin was washed (DMF twice, dichloromethane twice, DMF) and dried. Compound **13** was split into individual reaction vessels.

b) Compounds **14a-14i**: 1,2-Dimethoxyethane (2.5 mL) was added to the individual reaction vessels containing compound **13** (0.25 mmol), followed by the addition of the appropriate phenyl boronic acid (1.5 mmol). To this mixture was added water (1.0 mL), potassium carbonate (3.8 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (0.043 mmol). The reactions were heated at 85 °C for 16 hours. After returning to ambient temperature, the reactions were drained, and the resin was washed (1:1 DME-water twice, water, 1:1 DME-water twice, DME twice, water twice, THF twice, dichloromethane twice) to yield compounds **14a-14i**.

c) Compounds **15a-15i**: Compounds **14a-14i** were shaken in the presence of 1:1 TFA-dichloromethane for 1.5 hours. The reactions were filtered, the resins were washed with dichloromethane, and the solvent was then evaporated. Purification of compounds **15a-15i** was carried out by first filtering over a bed of florisil followed by subjection to silica gel chromatography.

5-(4-*tert*-Butylphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15a**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.38 (s, 9H), 7.55 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz), 8.50 (s, 1H), 8.91 (bs, 1H), 8.89 (bs, 1H).

5-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15b**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.06-7.42 (m, 7H), 7.67 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz), 8.49 (t, 1H, *J* = 2.0 Hz), 8.91 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).

5-(4-Ethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15c**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 1.46 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz), 4.11 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.62 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.92 (bs, 1H), 8.98 (bs, 1H).

5-(4-Methoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15d**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 4.38 (s, 3H), 7.03 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 7.60 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz), 8.80 (s, 1H), 8.95 (bs, 2H).

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 43 -

5-(4-*n*-Butylphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15e**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.03 (t, 3H, $J = 7.3$ Hz), 1.44-1.49 (m, 2H), 1.70-1.76 (m, 2H), 2.76 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.40 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.59 (t, 1H, $J = 2.0$ Hz), 8.98 (bs, 1H), 9.04 (bs, 1H).

5 5-(2-Naphthyl)pyridine-3-carboxamide (**15f**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.56-8.04 (m, 6H), 8.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 9.06 (bs, 1H), 9.12 (bs, 1H).

10 5-(4-Thiomethylphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15g**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.49 (s, 3H), 7.33 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 8.43 (s, 1H), 8.86 (bs, 1H), 8.92 (bs, 1H).

5-(4-Trifluoromethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15h**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.34 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.69 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 8.46 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.87 (bs, 1H), 8.99 (bs, 1H).

15 5-(4-Trifluoromethylphenyl)pyridine-3-carboxamide (**15i**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78-7.83 (m, 4H), 8.54 (t, 1H, $J = 2.1$ Hz), 8.95 (bs, 1H), 9.07 (bs, 1H).

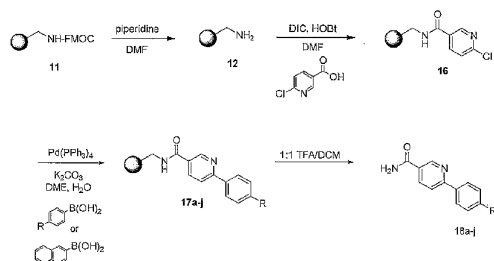
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 44 -

EXAMPLE 5

- 2-(4-Trifluoromethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18a**)
 2-(4-Trifluoromethylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18b**)
 2-(2-Naphthyl)pyridine-5-carboxamide (**18c**)
 2-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18d**)
 2-(4-*tert*-Butylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18e**)
 2-(4-Ethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18f**)
 2-(4-Thiomethylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18g**)
 2-(4-Methoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18h**)
 2-(4-*n*-Butylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18i**)
 2-(4-Phenylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18j**)



- a R = OCF₃ g R = SiMe₃
 b R = CF₃ h R = OMe
 c naphthyl i R = *n*-butyl
 d R = CPh j R = Ph
 e R = *tert*-butyl
 f R = OEt

- a) Compound **16**: Compound **16** was prepared in a manner similar to the procedure described for compound **13** in Example 4 using 6-chloronicotinic acid and compound **12**.
 b) Compounds **17a-17j**: Compounds **17a-17j** were prepared in a manner similar to the procedure described for compound **14** in Example 4 using compound **16** and the appropriate phenyl boronic acid.
 c) Compounds **18a-18j**: Compounds **18a-18j** were prepared in a manner similar to the procedure described for compound **15** in Example 4.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 45 -

- 2-(4-Trifluoromethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18a**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.37 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 8.06 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.32 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.10-9.11 (m, 1H).
- 5 2-(4-Trifluoromethylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18b**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.78 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.91 (d, 1H, $J = 8.2$ Hz), 8.14 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 8.35 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 9.14 (s, 1H).
- 2-(2-Naphthyl)pyridine-5-carboxamide (**18c**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.54-7.57 (m, 2H), 7.98-8.09 (m, 5H), 8.35 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 8.48 (bs, 1H), 9.13 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz).
- 10 2-(4-Phenoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18d**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 7.08-7.20 (m, 5H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.82 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.97 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.29 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.07 (m, 1H).
- 2-(4-*tert*-Butylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18e**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.32 (s, 9H), 7.52 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.89 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.25 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.04 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).
- 15 2-(4-Ethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18f**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.46 (t, 3H, $J = 7.0$ Hz), 4.13 (q, 2H, $J = 7.0$ Hz), 7.03 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.79 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.26 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.4$ Hz), 9.02 (d, 1H, $J = 2.2$ Hz).
- 20 2-(4-Thiomethylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18g**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.55 (s, 3H), 7.39 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.87 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.93 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.31 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.09 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).
- 25 2-(4-Methoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18h**): ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 3.90 (s, 3H), 7.05 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.81 (d, 1H, $J = 8.3$ Hz), 7.95 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 8.27 (dd, 1H, $J = 2.3, 8.3$ Hz), 9.05 (d, 1H, $J = 2.3$ Hz).

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 46 -

2-(4-*n*-Butylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18i**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 0.95 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.61-1.70 (m, 2H), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz), 7.33 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 7.83 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 7.89 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz), 8.29 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 9.06 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz).

2-(4-Phenylphenyl)pyridine-5-carboxamide (**18j**): ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 7.37-7.69 (m, 5H), 7.70 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 7.95 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz), 8.09 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz), 8.34 (dd, 1H, *J* = 2.3, 8.3 Hz), 9.13 (d, 1H, *J* = 2.1 Hz).

10

EXAMPLE 6

Activity of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide as Sodium Channel Blocker

2-[4-(4-Fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide was tested in the electrophysiological assay as described above. The result of 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide and other compounds are represented in Table 1.

15

Table 1
Evaluation of the Tested Compounds as Sodium Channel Blockers after
an Electrophysiological in vitro Assay

Compound name	RBIIA/ β 1 K _i / μ M
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide	0.95
5-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 3-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide	0.78
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide	13.57
2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-4-carboxamide	6.91
2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide	14.62
2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide	22.28
5-(4-phenoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide	5.43
5-(2-naphthyl)pyridine-3-carboxamide	35.12
2-(2-naphthyl)pyridine-5-carboxamide	28.06
2-(2-phenylphenyl)pyridine-4-carboxamide	24.85
2-(2-phenylphenyl)pyridine-5-carboxamide	40.68
5-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)pyridine-3-carboxamide	18.55
2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)pyridine-4-carboxamide	53.12
2-(4- <i>tert</i> -butylphenyl)pyridine-5-carboxamide	32.32
2-(4- <i>i</i> -propylphenyl)pyridine-4-carboxamide	39.17
5-(4-thiomethylphenyl)pyridine-3-carboxamide	28.97
2-(4-thiomethylphenyl)pyridine-5-carboxamide	35.65
5-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide	24.98
2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide	34.16
2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide	24.67
5-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-3-carboxamide	23.03
2-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-5-carboxamide	24.67
2-(4- <i>n</i> -butylphenyl)pyridine-4-carboxamide	32.92
2-(4-methoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide	6.17
2-(4-ethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide	14.72
5-(4-ethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide	36.22
5-(4-methoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide	54.41
5-(4- <i>n</i> -butylphenyl)pyridine-3-carboxamide	11.05
2-(4-ethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide	29.69
2-(4-methoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide	44.56
2-(4- <i>n</i> -butylphenyl)pyridine-5-carboxamide	24.54

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 48 -

Having now fully described this invention, it will be understood by those of ordinary skill in the art that the same can be performed within a wide and equivalent range of conditions, formulations and other parameters without affecting the scope of the invention or any embodiment thereof.

Other embodiments of the invention will be apparent to those skilled in the art from consideration of the specification and practice of the invention disclosed herein. It is intended that the specification and examples be considered as exemplary only, with a true scope and spirit of the invention being indicated by the following claims.

All patents and publications cited herein are fully incorporated by reference herein in their entirety.

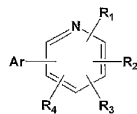
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 49 -

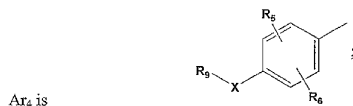
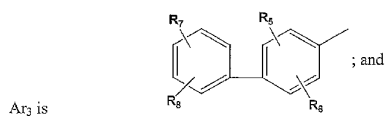
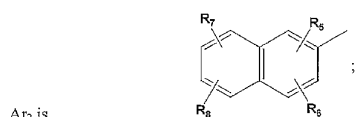
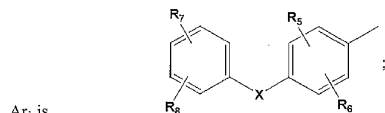
WHAT IS CLAIMED IS:

1. A compound having the Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

- 5 Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein



- 10 R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy,

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 50 -

cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that

- 5 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
- 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
- 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;
- 10 R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;
- 15 R₉ is an optionally substituted alkyl;
- R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted,
- 20 provided that R₁₀ is not OR₁₁ when R₁ is SO₂R₁₀; wherein
- R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and
- 25 X is one of O, S, NH, or CH₂ when Ar is Ar₁; or
- X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar₄.
- with the provisos that:
- 4) when Ar is Ar₁, X is O, R₅, R₆ and R₇ are each hydrogen, and R₁ is an alkyl group, then R₈ is other than an optionally substituted
- 30 alkoxy group; and

WO 03/022276

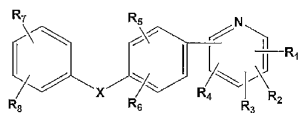
PCT/US02/28298

- 51 -

- 5) when Ar is Ar₄, and X is O or absent and R₁ is aminocarbonyl, then R₉ is not a straight chain alkyl group optionally mono-substituted with halogen, carboxy, alkoxy, an optionally substituted phenyl, or an optionally substituted aminocarbonyl.

5

2. A compound having the Formula II:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

- R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

- R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the aryl radical and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen;

- R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol; and

- R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl,

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 52 -

arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} ; wherein

R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

5 X is one of O, S, NH, or CH_2 ;

with the proviso that when X is O, R_5 , R_6 and R_7 are each hydrogen, and R_1 is an alkyl group, then R_8 is other than an optionally substituted alkoxy group.

10 3. The compound of claim 2, wherein R_1 is selected from the group consisting of an alkyl optionally substituted by halogen or hydroxy, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} , 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, and 5-isoxazolyl, wherein R_{10} is as defined in claim 2, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} .

15

4. The compound of claim 3, wherein R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_{11} , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, and wherein

20 R_{11} is as defined in claim 2.

5. The compound of claim 2, wherein R_2 , R_3 and R_4 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, 25 alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino.

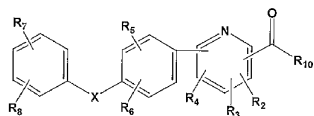
6. The compound of claim 5, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl, 30 and both R_3 and R_4 are hydrogen.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 53 -

7. The compound of claim 2, wherein R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.
8. The compound of claim 7, wherein R_5 and R_6 are both hydrogen and R_7 and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro.
9. The compound of claim 2, wherein X is O or S.
10. The compound of claim 9, wherein X is O.
11. The compound of claim 2, wherein R_2 , R_3 and R_4 are hydrogen, X is O or S and R_1 is aminocarbonyl.
12. The compound of claim 2, wherein R_2 , R_3 and R_4 are hydrogen, X is O or S and R_1 is 2-(N-piperidiny)ethylamide.
13. The compound of claim 2, having the Formula III:



- or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein;
- R_2 , R_3 - R_8 , R_{10} and X are as defined in claim 2, provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the aryl radical and $-C(O)R_{10}$ or any of R_2 - R_4 that is other than hydrogen.

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 54 -

14. The compound of claim 13, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, aminoalkyl, amino, hydroxyalkyl, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino.

15. The compound of claim 14, wherein R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl and aminocarbonyl.

16. The compound of claim 13, wherein R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

17. The compound of claim 16, wherein R_5 and R_6 are both hydrogen and R_7 and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro.

18. The compound of claim 13, wherein R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, OR_{11} , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, and heterocycloalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} , and wherein R_{11} is as defined in claim 2.

19. The compound of claim 13, wherein X is O or S.

20. The compound of claim 19, wherein X is O.

21. The compound of claim 13, wherein X is O;

WO 03/022276

PCT/US02/28298

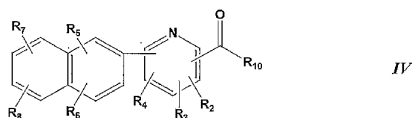
- 55 -

- R_2 is selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkoxy, aminoalkyl, and aminocarbonyl;
 R_3 and R_4 are both hydrogen;
 R_5 and R_6 are both hydrogen;
 5 R_7 and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, halogen, haloalkyl, and nitro; and
 R_{10} is amino or heterocycloalkylamino.

22. The compound of claim 2, wherein said compound is:
 10 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-3-carboxamide;
 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine-4-carboxamide;
 2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;
 2-(4-phenoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;
 5-(4-phenoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide
 15 2-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 5-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide;
 5-[4-(4-fluorophenoxy)phenyl]pyridine 3-carboxylic acid 2-(N-piperidinyl)ethylamide;
 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

20

23. A compound of claim 1, having the Formula **IV**:



- or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:
 R_2 - R_8 are as defined in claim 1, provided that the pyridyl ring is other
 25 than 2,6-disubstituted with regard to the naphthyl radical and $-C(O)R_{10}$ or any
 of R_2 - R_4 that is other than hydrogen.

WO 03/022276

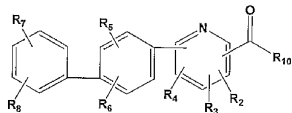
PCT/US02/28298

- 56 -

24. A compound of claim 23, wherein said compound is:
 5-(2-naphthyl)pyridine-3-carboxamide;
 2-(2-naphthyl)pyridine-5-carboxamide;
 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

5

25. The compound of claim 1, having the Formula V:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

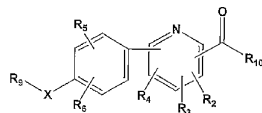
R₂-R₈ are defined in claim 1;

- 10 provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the biphenyl radical and -C(O)R₁₀ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen.

26. The compound of claim 25, wherein said compound is:

- 15 2-(4-phenylphenyl)pyridine-4-carboxamide;
 2-(4-phenylphenyl)pyridine-5-carboxamide;
 or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

27. The compound of claim 1, having the Formula VI:



20

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof,
 wherein:

R₅, R₆, and R₉ are defined in claim 1, X is one of O, S, NH, or absent,
 and R₁₀ is amino or heterocycloalkylamino;

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 57 -

provided that the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to the phenyl radical and $-C(O)R_{10}$; and

when X is O or absent and R_{10} is amino, then R_9 is not a straight chain alkyl group optionally mono-substituted with halogen, carboxy, alkoxy, an
5 optionally substituted phenyl, or an optionally substituted aminocarbonyl.

28. The compound of claim 27, wherein R_9 is selected from the group consisting of *tert*-butyl, *i*-propyl, thiomethyl, trifluoromethyl, and trifluoromethoxy.

10

29. The compound of claim 27, wherein R_5 and R_6 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, and cyano.

15

30. The compound of claim 29, wherein R_5 and R_6 are both hydrogen.

31. The compound of claim 27, wherein X is O, S or absent.

20

32. The compound of claim 27, wherein said compound is:

5-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-3-carboxamide;

2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-4-carboxamide;

2-(4-*tert*-butylphenyl)pyridine-5-carboxamide

2-(4-*i*-propylphenyl)pyridine-4-carboxamide;

25

5-(4-thiomethylphenyl)pyridine-3-carboxamide;

2-(4-thiomethylphenyl)pyridine-5-carboxamide;

5-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-3-carboxamide;

2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-5-carboxamide;

2-(4-trifluoromethoxyphenyl)pyridine-4-carboxamide;

30

5-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-3-carboxamide;

2-(4-trifluoromethylphenyl)pyridine-5-carboxamide;

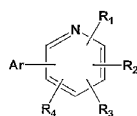
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 58 -

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof.

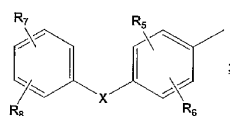
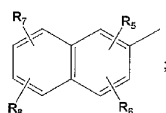
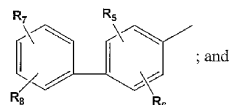
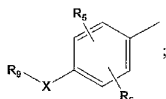
33. A pharmaceutical composition, comprising the compound of formula:



5

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein

Ar₁ is10 Ar₂ isAr₃ isAr₄ is

R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

15

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 59 -

- R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;
- 5 provided that
- 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
 - 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
 - 10 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;
- R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;
- 15 R₉ is an optionally substituted alkyl;
- R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenyl- amino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₁₀ is not OR₁₁ when R₁ is SO₂R₁₀; wherein
- 25 R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and
- X is one of O, S, NH, or CH₂ when Ar is Ar₁; or
- X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar₄; and
- a pharmaceutically acceptable carrier or diluent.
- 30

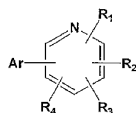
WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 60 -

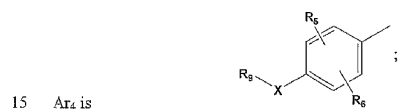
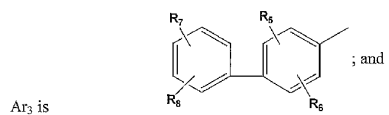
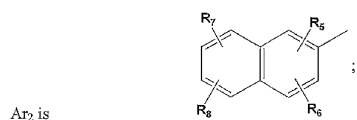
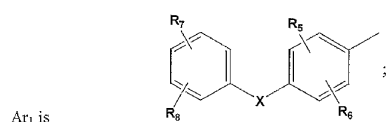
34. The composition of claim 33, wherein the compound is as claimed in any one of claims 1-32.

35. A method of treating a disorder responsive to the blockade of sodium channels in a mammal suffering therefrom, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein



WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 61 -

- R_1 is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, $C(O)R_{10}$, SO_2R_{10} , $OC(O)NH_2$, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;
- R_2 , R_3 , and R_4 are independently selected from the group consisting of
- 5 hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino; provided that
- 10 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar and R_1 or any of R_2 - R_4 that is other than hydrogen; and
- 2) when Ar is Ar_2 or Ar_3 , then R_1 is $C(O)R_{10}$;
- 3) when Ar is Ar_4 , then R_1 is aminocarbonyl or an optionally substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;
- 15 R_5 , R_6 , R_7 , and R_8 are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and alkylthiol;
- 20 R_9 is an optionally substituted alkyl;
- R_{10} is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR_{11} , amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenylamino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl,
- 25 cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} ; wherein
- R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and
- 30 X is one of O, S, NH, or CH_2 when Ar is Ar_1 ; or
- X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar_4 .

WO 03/022276

PCT/US02/28298

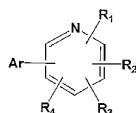
- 62 -

36. The method of claim 35, wherein the compound administered is as claimed in any one of the claims 1-32.

5

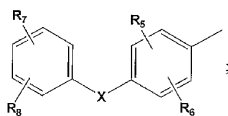
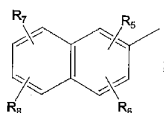
37. A method for treating, preventing or ameliorating neuronal loss following global and focal ischemia; treating, preventing or ameliorating neurodegenerative conditions; treating, preventing or ameliorating pain or tinnitus; treating, preventing or ameliorating manic depression; providing local anesthesia; or treating arrhythmias, or treating convulsions, comprising administering to a mammal in need of such treatment an effective amount of a compound formula:

10



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

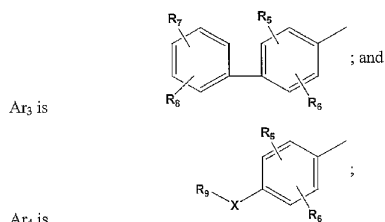
15 Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein

Ar₁ isAr₂ is

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 63 -



R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy, cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl, alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl, alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that

- 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
- 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
- 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;

R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl, hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido, acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamide and alkylthiol;

R₉ is an optionally substituted alkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenyl-

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 64 -

amino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R_{10} is not OR_{11} when R_1 is SO_2R_{10} ; wherein

5 R_{11} is selected from the group consisting of hydrogen, optionally substituted alkyl, and an alkali metal; and

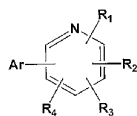
X is one of O, S, NH, or CH_2 when Ar is Ar_1 ; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar_4 .

10 38. The method of claim 37, wherein the compound administered is as claimed in any one of claims 1-32.

39. The method of claim 37, wherein the method is for treating, preventing or ameliorating pain and said pain is one of neuropathic pain, 15 surgical pain or chronic pain.

40. A method of alleviating or preventing seizure activity in an animal subject, comprising administering to said animal in need of such treatment an effective amount of a compound of formula:

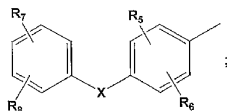


20

or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

Ar is selected from the group consisting of Ar_1 , Ar_2 , Ar_3 and Ar_4 ,

wherein

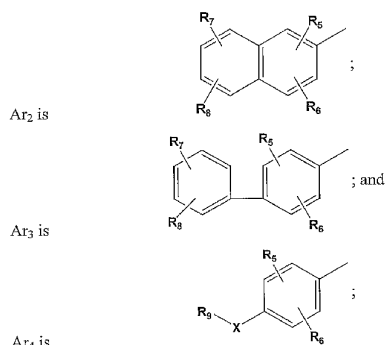


Ar_1 is

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 65 -



R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted
 5 alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy,
 cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl,
 10 alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl,
 alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that

- 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar
 and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
- 15 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
- 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally
 substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;

R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting
 of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl,
 20 hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido,
 acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and
 alkylthiol;

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 66 -

R₉ is an optionally substituted alkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenyl-
 5 amino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₁₀ is not OR₁₁ when R₁ is SO₂R₁₀; wherein

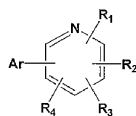
R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally
 10 substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH₂ when Ar is Ar₁; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar₄.

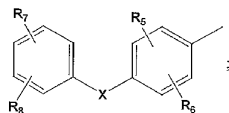
41. The method of claim 40, wherein the compound administered is
 15 as claimed in any one of claims 1-32.

42. A compound having the Formula I:



or a pharmaceutically acceptable salt, prodrug or solvate thereof, wherein:

20 Ar is selected from the group consisting of Ar₁, Ar₂, Ar₃ and Ar₄, wherein

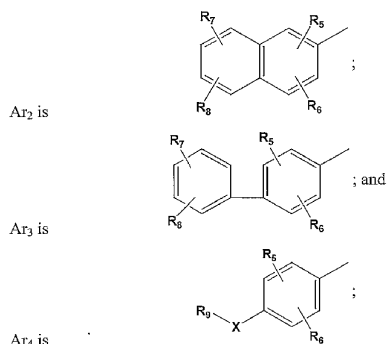


Ar₁ is

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 67 -



R₁ is selected from the group consisting of an optionally substituted
 5 alkyl, amino, alkylthiol, C(O)R₁₀, SO₂R₁₀, OC(O)NH₂, 2-imidazolyl, 2-imidazolyl, 3-pyrazolyl, 5-isoxazolyl, and 3-(1,2,4)-triazolyl;

R₂, R₃, and R₄ are independently selected from the group consisting of
 hydrogen, optionally substituted alkyl, alkenyl, or alkynyl, halogen, hydroxy,
 cycloalkyl, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, alkoxy, aminocarbonyl,
 10 alkylaminocarbonyl, arylaminocarbonyl, aralkylaminocarbonyl,
 alkylcarbonylamino, arylcarbonylamino, and aralkylcarbonylamino;

provided that

- 1) the pyridyl ring is other than 2,6-disubstituted with regard to Ar
 and R₁ or any of R₂-R₄ that is other than hydrogen; and
- 15 2) when Ar is Ar₂ or Ar₃, then R₁ is C(O)R₁₀;
- 3) when Ar is Ar₄, then R₁ is aminocarbonyl or an optionally
 substituted heterocycloalkylaminocarbonyl;

R₅, R₆, R₇, and R₈ are independently selected from the group consisting
 of hydrogen, alkyl, alkenyl, alkynyl, halogen, haloalkyl, hydroxyalkyl,
 20 hydroxy, nitro, amino, cyano, amide, carboxyalkyl, alkoxyalkyl, ureido,
 acylamino, thiol, acyloxy, azido, alkoxy, carboxy, carbonylamido and
 alkylthiol;

WO 03/022276

PCT/US02/28298

- 68 -

R₉ is an optionally substituted alkyl;

R₁₀ is selected from the group consisting of alkyl, alkenyl, alkynyl, OR₁₁, amino, alkylamino, dialkylamino, alkenylamino, dialkylaminoalkenyl, dialkylaminoalkylamino, dialkylaminoalkenylamino, alkylaminoalkenyl-
 5 amino, hydroxyaminoalkenylamino, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkylamino, heterocycloalkylamino, aryl, arylalkyl, arylalkenyl, arylalkynyl, and arylalkylamino, all of which can be optionally substituted, provided that R₁₀ is not OR₁₁ when R₁ is SO₂R₁₀; wherein

R₁₁ is selected from the group consisting of hydrogen, optionally
 10 substituted alkyl, and an alkali metal; and

X is one of O, S, NH, or CH₂ when Ar is Ar₁; or

X is one of O, S, NH, or absent (a covalent bond) when Ar is Ar₄, wherein said compound is ³H or ¹⁴C radiolabeled.

15 43. Use of a compound of claim 42 as a radioligand for its binding site on the sodium channel.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/US 02/28298
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/4418 C07D213/82 C07D213/81 A61P23/00 A61P25/08 A61P9/06		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 37068 A (SQUIBB BRISTOL MYERS CO) 27 August 1998 (1998-08-27) page 6; claim 1; examples 77,81,93,96,110,115,118 page 3, line 5 - line 27	1-43
X	GOMEZ-PARRA V ET AL: "New cardiotonic agents related to amrinone: synthesis of 1,2-dihydro-5-arylpyridin-2-ones" ARCHIV DER PHARMAZIE (WEINHEIM, GERMANY) (1992), 325(8), 483-490, XP001120644 scheme 1 page 485, left-hand column, last paragraph - right-hand column, first paragraph -/--	1,27-43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 November 2002		Date of mailing of the international search report 06/12/2002
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5818 Patentplan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 900 nl, Fax: (+31-70) 340-2010		Authorized officer Seymour, L

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 02/28298

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 530 842 A (BORMANN GERHARD) 23 July 1985 (1985-07-23) column 1, line 9 - line 43 column 9, line 34 - column 10, line 24 column 11, line 3 - line 61 ---	1,27-43
X	EP 0 428 628 A (GEN ELECTRIC) 29 May 1991 (1991-05-29) page 2, line 1 - line 10; claim 1; examples 2B,9B ---	1,27-34, 42
X	CHAMBERS R J ET AL: "Biarylcarboxamide inhibitors of phosphodiesterase IV and tumor necrosis factor- α " BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 7, no. 6, 18 March 1997 (1997-03-18), pages 739-744, XP004136120 ISSN: 0960-894X the whole document ---	33,42
X	EP 0 706 795 A (PFIZER) 17 April 1996 (1996-04-17) claims 1,6,8; example 23 ---	33,42
X	WO 01 47904 A (BAUMEISTER JUDITH ;HENNINGER KERSTIN (DE); BETZ ULRICH (DE); JENSE) 5 July 2001 (2001-07-05) page 1, line 3 - line 5; claim 8; example 129 ---	33,42
X	DE 32 39 573 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 19 May 1983 (1983-05-19) claims 1,6,7; examples 18,22,25 ---	33,42
X	DE 32 45 950 A (BYK GULDEN LOMBERG CHEM FAB) 7 July 1983 (1983-07-07) page 40, line 3 - line 8; claim 1; example 6 ---	33,42
P,X	WO 01 68612 A (COCENSYS INC ;NGUYEN PHONG (US); SHAO BIN (US); HOGENKAMP DERK J () 20 September 2001 (2001-09-20) the whole document particularly table 3, 2-methyl-6-(4-(4-fluorophenoxy)phenyl)-3-p yridinecarboxamide -----	1-43

Form PCT/BA/210 (continuation of second sheet) (July 1993)

International Application No. PCT/US 02 28298

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1-43 (all partially)

The present claims relate to an extremely large number of possible compounds. Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In addition, the initial phase of the search revealed a very large number of documents relevant to the issue of novelty. So many documents were retrieved that it is impossible to determine which parts of the claims may be said to define subject-matter for which protection might legitimately be sought (Article 6 PCT). For these reasons, a meaningful search over the whole breadth of the claims is impossible.

Consequently, the search has been restricted to compounds according to claim 1 and the "first medical use" according to claim 33 wherein R1 is as defined in proviso 3, i.e. aminocarbonyl or an optionally substituted heterocyclo-alkyl-aminocarbonyl.

It is noted that the search does not include prodrugs of the compounds of formula I since this functional term does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function. It is thus unclear which specific compounds fall within the scope of said term (Article 6 PCT).

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT	
	International application No. PCT/US 02/28298
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
<p>1. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely: Although claims 35-41 and 43 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.</p> <p>2. <input checked="" type="checkbox"/> Claims Nos.: 1-43 (all partially) because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically: see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210</p> <p>3. <input type="checkbox"/> Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).</p>	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
<p>1. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.</p> <p>2. <input type="checkbox"/> As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.</p> <p>3. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:</p> <p>4. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:</p>	
<p>Remark on Protest</p> <p><input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.</p> <p><input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.</p>	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 02/28298

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837068	A	27-08-1998	AU 6320998 A
			WO 9837068 A1
			US 2002137968 A1
			09-09-1998
			27-08-1998
			26-09-2002
US 4530842	A	23-07-1985	AT 384021 B
			AT 180283 A
			AU 563076 B2
			AU 1457983 A
			CA 1240330 A1
			CH 659468 A5
			WO 8304024 A1
			DE 3317289 A1
			DK 218183 A
			ES 522434 D0
			ES 8504129 A1
			ES 538156 D0
			ES 8604520 A1
			FI 831619 A
			FR 2527206 A1
			GB 2121037 A, B
			HU 190839 B
			IE 55133 B1
			IL 68710 A
			IT 1197655 B
			MY 46686 A
			NL 8301721 A
			NZ 204243 A
			PH 20791 A
			PT 76695 A, B
			SE 455866 B
			SE 8302751 A
			BE 896678 A1
			JP 1759853 C
			JP 4043065 B
			JP 58213759 A
			ZA 8303584 A
			24-12-1984
EP 0428628	A	29-05-1991	WO 9015673 A1
			EP 0428628 A1
			JP 3503138 T
			27-12-1990
			29-05-1991
			18-07-1991
EP 0706795	A	17-04-1996	US 5563143 A
			AU 3177295 A
			CA 2158632 A1
			CN 1129102 A
			EP 0706795 A2
			IL 115311 A
			JP 8134073 A
			ZA 9507925 A
			08-10-1996
			04-04-1996
			22-03-1996
			21-08-1996
			17-04-1996
			29-02-2000
			28-05-1996
			20-03-1997
WO 0147904	A	05-07-2001	DE 19962532 A1
			DE 10039265 A1
			AU 3157401 A
			WO 0147904 A1
			EP 1244641 A1
			05-07-2001
			21-02-2002
			09-07-2001
			05-07-2001
			02-10-2002
DE 3239573	A	19-05-1983	DE 3239573 A1
			19-05-1983

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT				International Application No.	
Information on patent family members				PCT/US 02/28298	
Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
DE 3245950	A	07-07-1983	DE 3245950 A1		07-07-1983
WO 0168612	A	20-09-2001	AU 4562001 A		24-09-2001
			WO 0168612 A2		20-09-2001
			US 2002040025 A1		04-04-2002

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 23/02	A 6 1 P 23/02	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/08	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/16	A 6 1 P 27/16	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 3
C 0 7 D 213/82	C 0 7 D 213/82	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ゴーリング, アール. リチャード
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 8 9 4 7, パイパーズビル, ボッターズ レーン 6 1
9 5

(72)発明者 ビクトリー, サミュエル エフ.
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 1 8 9 4 0, ニュータウン, クインス サークル 5 5

(72)発明者 スン, チュン
アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 5 4 0, プリンストン, ラングル コート 1 0 8
ナンバー 6

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA02 BA08 BA16 BB04 BB15 CA01 CA02 CA06 CA58
CB19 DA01 DA06 DA58 DB19
4C086 AA01 AA03 BC17 MA01 MA04 NA14 NA15 ZA03 ZA06 ZA08
ZA12 ZA15 ZA34 ZA36