

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7371029号

(P7371029)

(45)発行日 令和5年10月30日(2023.10.30)

(24)登録日 令和5年10月20日(2023.10.20)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 277/52 (2006.01)

C 0 7 D 277/52

C S P

A 6 1 P 25/08 (2006.01)

A 6 1 P 25/08

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 K 31/426(2006.01)

A 6 1 K 31/426

A 6 1 K 31/422(2006.01)

A 6 1 K 31/422

請求項の数 34 (全103頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-568796(P2020-568796)

(86)(22)出願日 令和1年6月13日(2019.6.13)

(65)公表番号 特表2021-528387(P2021-528387
A)

(43)公表日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/037011

(87)国際公開番号 WO2019/241533

(87)国際公開日 令和1年12月19日(2019.12.19)

審査請求日 令和4年6月7日(2022.6.7)

(31)優先権主張番号 62/684,436

(32)優先日 平成30年6月13日(2018.6.13)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 506030826

ゼノン・ファーマシューティカルズ・イ
ンコーポレイテッドXENON PHARMACEUTIC
ALS INC.カナダ、ブイ5ジー・4ダブリュー8、
ブリティッシュ・コロンビア、バーナビ
ー、ギルモア・ウェイ3650番

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 フォッケン、 ティーロ

カナダ国 ブイ5エー 4ビー2 プリテ
ィッシュ コロンビア、 バーナビー、

最終頁に続く

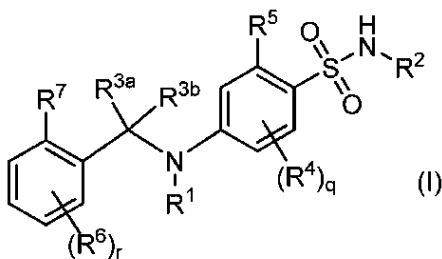
(54)【発明の名称】 ベンゼンスルホンアミド化合物および治療剤としてのその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化101】



〔式(I)において：

qは、1または2であり；

rは、1または2であり；

R¹は、水素またはアルキルであり；R²は、チアゾリル、イソチアゾリル、またはイソオキサゾリルであり；R^{3a}およびR^{3b}は各々独立して、水素またはアルキルであり；各R⁴は独立して、ハロゲンまたはアルキルであり；R⁵はハロゲンであり；

各 R^6 は独立して、ハロまたはアルコキシであり；

R^7 はアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニルアルキルであるか、または r が 2 であり、少なくとも 1 つの R^6 がアルコキシである場合、 R^7 は ((メチル) (プロパー 2-イル) アミノ) アルキルである]

の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 2】

R^7 がアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニルアルキルである、請求項 1 に記載の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

10

【請求項 3】

R^2 がイソチアゾリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 4】

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド；および

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 3-ジフルオロ-N- (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド

20

から選択される、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 5】

R^2 がチアゾリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 6】

r が 1 である、請求項 1～3 および 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

30

【請求項 7】

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 3-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -3-クロロ-2-フルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2-フルオロ-3-メチル-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；および

40

4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項 6 に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 8】

r が 2 である、請求項 1～3 および 5 のいずれか一項に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 9】

50

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-メトキシベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロ-3-メトキシベンジル) アミノ) - 2, 3-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エチル) - 3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

(S) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エチル) - 3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および

(R) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エチル) - 3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項 8 に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

20

【請求項 10】

R² がイソオキサゾリルである、請求項 1 または 2 に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 11】

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N- (イソオキサゾール-3-イル) - 3-メチルベンゼンスルホンアミド; および

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2-フルオロ-N- (イソオキサゾール-3-イル) - 3-メチルベンゼンスルホンアミド

30

から選択される、請求項 10 に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 12】

R⁷ が ((メチル) (プロパー-2-イル) アミノ) アルキルであり、ただし、r は 2 であり、少なくとも 1 つの R⁶ はアルコキシである、請求項 1、3、5 および 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 13】

2, 6-ジフルオロ-4 - ((6-フルオロ-2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) - 3-メトキシベンジル) アミノ) - N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

40

2, 6-ジフルオロ-4 - ((6-フルオロ-3-イソプロポキシー-2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) ベンジル) アミノ) - N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

2, 3-ジフルオロ-4 - ((6-フルオロ-2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) - 3-メトキシベンジル) アミノ) - N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

5-クロロ-2-フルオロ-4 - ((6-フルオロ-2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) - 3-メトキシベンジル) アミノ) - N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド; および

50

2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、請求項5に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項14】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項15】

2,6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項16】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項17】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項18】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項19】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の個々の立体異性体としての、化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項20】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項21】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項22】

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

10

20

30

40

50

【請求項 23】

2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物。

【請求項 24】

薬学的に受容可能な賦形剤、および請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含有する、薬学的組成物。

【請求項 25】

患者において、異常な $Na_v 1.6$ 活性に関連する疾患または状態を処置するための医薬の製造における、請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物、あるいは請求項24に記載の薬学的組成物の使用であって、前記疾患または状態が、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である、使用。

10

【請求項 26】

前記疾患または状態が、てんかんである、請求項25に記載の使用。

【請求項 27】

前記疾患または状態が、てんかん発作障害である、請求項25に記載の使用。

【請求項 28】

前記疾患または状態が、SCN8A発症てんかん性脳症(SCN8A-DEE)である、請求項25に記載の使用。

20

【請求項 29】

前記患者が、SCN8A変異を有する、請求項25に記載の使用。

【請求項 30】

請求項1～23のいずれか1項に記載の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩または溶媒和物を含む組成物、あるいは請求項24に記載の薬学的組成物であって、患者において、異常な $Na_v 1.6$ 活性に関連する疾患または状態を処置するための、組成物あるいは薬学的組成物であって、前記疾患または状態が、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である、組成物あるいは薬学的組成物。

【請求項 31】

前記疾患または状態が、てんかんである、請求項30に記載の組成物あるいは薬学的組成物。

30

【請求項 32】

前記疾患または状態が、てんかん発作障害である、請求項30に記載の組成物あるいは薬学的組成物。

【請求項 33】

前記疾患または状態が、SCN8A発症てんかん性脳症(SCN8A-DEE)である、請求項30に記載の組成物あるいは薬学的組成物。

【請求項 34】

前記患者が、SCN8A変異を有する、請求項30に記載の組成物あるいは薬学的組成物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、米国特許法第119条(e)項の下、2018年6月13日出願の米国特許仮出願第62/684,436号(その全体が本明細書中で参考として援用される)の利益を主張する。

【0002】

発明の分野

本発明は、ベンゼンスルホンアミド化合物、この化合物を含む薬学的組成物、ならびに

50

、ナトリウムチャンネルで媒介される疾患または状態（例えばてんかんおよび／またはてんかん発作障害など）ならびにナトリウムチャンネルの媒介に伴う他の疾患および状態の処置において、この化合物およびこの薬学的組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

電位開口型ナトリウムチャンネル（ Na_v ）は、筋肉および神経における細胞の興奮性の重要な決定因子である（Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.）。特に、4つのアイソフォーム $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、 $\text{Na}_v1.3$ 、および $\text{Na}_v1.6$ は、中枢神経系のニューロンにおけるナトリウム電流の大部分を担う。 $\text{Na}_v1.3$ は主として、胚で発現される。新生児期を過ぎると、 $\text{Na}_v1.1$ 、 $\text{Na}_v1.2$ 、および $\text{Na}_v1.6$ が、脳におけるニューロンシグナル伝達を調節する重要なアイソフォームである（Catterall, W. A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014年), 第54巻, 317-338頁)。

10

【0004】

$\text{Na}_v1.5$ は、主として心筋細胞（心房、心室、洞房結節、房室結節および心臓のプルキンエ線維が挙げられる）において発現される（Raymond, C. K. ら, *J. Biol. Chem.* (2004年), 第279巻, 第44号, 46234-41頁）。ヒト $\text{Na}_v1.5$ の変異は、多数の不整脈症候群（例えば、QT3延長（LQT3）、Brugada症候群（BS）、遺伝性心臓伝導欠損、夜間突然死症候群（SUNDS）および乳児突然死症候群（SIDS）が挙げられる）をもたらす（Liu, H. ら, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003年), 第3巻, 第3号, 173-9頁）。ナトリウムチャンネル遮断薬治療が、心律動異常を処置する際に広範に使用されている。

20

【0005】

てんかんとは、脳における興奮性シグナルと抑制性シグナルとの繊細な釣り合いが平衡から外れると起こる、脳における過度の同期の興奮性によって特徴付けられる状態である。これは、過剰な興奮、または抑制の欠乏のいずれかに起因して起こり得る。 Na_v チャンネルをコードする遺伝子の変異は、両方の型の不均衡に結び付けられている。

30

【0006】

$\text{Na}_v1.1$ は、抑制性介在ニューロンの主要な Na_v アイソフォームとして同定されている（Yu, F. H. ら, *Nat. Neurosci.* (2006年), 第9巻, 1142-1149頁）。これらの介在ニューロンは、興奮性グルタミン作用性ニューロンを含めた他の多くのニューロンにシナプスを形成する。介在ニューロンにおける活動電位は、神経伝達物質GABAの、他のニューロンへの放出を誘導し、これらを過分極させ、従って、興奮を抑える。これは、制御されたシグナル伝達を可能にし、局所シグナルが大きい脳領域にわたって広がる興奮の波に拡大することを防ぐ、負のフィードバックをもたらす。抑制性介在ニューロンにおけるこの重要な役割に起因して、 $\text{Na}_v1.1$ チャンネル機能を損なわせる変異は、これらのニューロンが活性化してGABAを放出することの失敗をもたらし得る（Ogiwara, I. ら, *J. Neurosci.* (2007年), 第27巻, 5903-5914頁；Martin, M. S. ら, *J. Biol. Chem.* (2010年), 第285巻, 9823-9834頁；Cheah, C. S. ら, *Channels (Austin)* (2013年), 第7巻, 468-472頁；およびDutton, S. B. ら, (2013年), 第49巻, 211-220頁）。その結果は、脳の抑制性トーンの損失、およびグルタミン作用性ニューロンの興奮性の封じ込めの失敗である。この抑制性介在ニューロンの失敗は、脳の領域にわたるニューロンの異常な広範囲規模の同期興奮（てんかん）をもたらし得る。

40

【0007】

$\text{Na}_v1.1$ をコードする遺伝子（ SCN1A ）の変異は、2つの広いクラス、すなわ

50

ち、熱性痙攣プラスを伴う全身てんかん（GEFS+）を引き起こすもの、および乳児重症ミオクロニーてんかん（SMEI）（ドラベ症候群または早期乳児てんかん性脳症6（EIEE6）としても公知）を引き起こすものに入る（McKusik, V. K. ら, *A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6*（2012年）, *Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University*）。SMEI変異は、異型接合の常染色体優勢変異であり、そしてしばしば、機能をほとんどまたは全く持たないチャネルをもたらす遺伝子欠失または短縮によって引き起こされる。これらの変異は新規に起こるか、または数例において、無症候性のモザイク親において起こることが示されている（Tuncer, F. N. ら, *Epilepsy Research*（2015年）, 第113巻, 5-10頁）。患者は、表現型は正常に誕生し、そして痙攣の発症（代表的に、月齢6～年齢1の間）まで、発達のマイルストーンに差し掛かる。この発症の時点は、胚のアイソフォームNav1.3の発現の正常な減少および同時に起こるNav1.1の上昇の結果であると考えられる。Nav1.1チャネルが正常レベルに達しない場合、この表現型が明らかになる（Cheah, C. S. ら, *Channels (Austin)*（2013年）, 第7巻, 468-472頁）。最初の痙攣はしばしば、熱性のエピソードにより誘発され、そしててんかん重積持続状態として現れ得る。痙攣は、人生の最初の数年間にわたって持続し、そして頻度および重篤度が増大し、そして1日あたり100を超えるエピソードの頻度に達し得る。痙攣は、熱によって誘発され得るか、または明白な原因なしに自発的に生じ得る。痙攣の発症後、患者は、発達のマイルストーンを逃し始め、そして重大な認知および行動の不足が生じる（Dravet, C. およびOguni, H., *Handbook of Clinical Neurology*（2013年）, 第111巻, 627-633頁）。表現型で診断されたドラベ症候群患者のうちの80～85%が、SCN1A内に原因となる変異を有すると考えられ、一方、患者のうちの他の15～20%は、他の変異を有するか、または、病因が未知である。SMEI患者では、てんかんにおける予期せぬ突然死（SUDEP）が高率で存在し、患者のうち推定37%が、SUDEPによって死亡しているが、この破滅的な転帰に係る機構は不確かなままである（Massey, C. A., ら, *Nature Reviews Neurology*（2014年）, 第10巻, 271-282頁）。カルバマゼピンおよびフェニトインのような、電位依存型ナトリウムチャネルを非選択的に標的とする臨床上有用な抗てんかん薬は、SMEI患者に禁忌である。なぜなら、これらの薬は、これらの患者において発作を悪化させ得るからである（Wilmshurst, J. M. ら, *Epilepsia*（2015年）, 第56巻, 1185-1197頁）。これは、患者がNav1.1機能のさらなる低下に耐えられないせいであろうと推定される。

【0008】

GEFS+はしばしば、比較的穏やかな痙攣表現型と一致する比較的穏やかなチャネル機能不全を誘導する、ミスセンスSCN1A変異によって引き起こされる。多数の、数を増している変異が同定されており、そして表現型の重篤度と浸透度との両方が、かなり変化している。多くのGEFS+患者が痙攣表現型から抜け出すが、全員が抜け出すわけではなく、そして小児期てんかんを有するGEFS+患者は、成人として、一般的な集団よりも、てんかんにかなり罹りやすい。GABA作動性シグナル伝達に關与する他の遺伝子（ナトリウムチャネルの補助的なサブユニットをコードするSCN1B、およびGABAAレセプターのサブユニットをコードするGABRG2など）に欠損を引き起こす変異もまた、GEFS+を引き起こし得る（Helbig, I., *Seminars in Neurology*（2015）第35巻, 288-292頁）。

【0009】

SMEI患者およびGEFS+患者において同定された同じ変異を抱くトランスジェニックマウスが開発された。両方の場合において、これらのマウスは、ヒト表現型を良好に複製するが、この表現型の浸透性は、遺伝的背景によって有意に影響を受け得る。数個のマウス株は、この変異に対して比較的良好に耐性を有するが、他の下部においては、同じ

10

20

30

40

50

変異が、深刻な痙攣表現型を引き起こし得る。これらの差異は、興奮性の表現型を調節する他の遺伝子の発現の異なるレベルに起因すると推定される (Miller, A. R. ら, *Genes, Brain, and Behavior* (2014年), 第13巻, 163-172頁; Mistry, A. M. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第65巻, 1-11頁; および Hawkins, N. A. ら, *Epilepsy Research* (2016年), 第119巻, 20-23頁)。

【0010】

脳において、Nav1.2 および Nav1.6 は主として、興奮性グルタミン酸作用性ニューロンにおいて発現される。両チャネルは、活動初期セグメント (AIS) (ニューロン細胞体に隣接する、入力を統合するように働き、そしてこの細胞体および遠位の樹状突起への活動電位伝搬を開始させる、ニューロンの領域) において特に濃厚である (Rybeck, M. ら, *J. Neurophysiol.* (2008年), 第100巻, 2361-2380頁; Vega, A. V. ら, *Neurosci. Lett.* (2008年), 第442巻, 69-73頁; および Hu, W. ら, *Nat. Neurosci.* (2009年), 第12巻, 996-1002頁)。Nav1.6 は、初期 AIS (細胞体から遠位) に特に濃厚に局在する傾向があり、ここで、活動電位の開始を誘発するように働くと考えられる。Nav1.2 は、AIS の、細胞体に最も近いセグメントにより高度に局在する。SCN2A (Nav1.2) と SCN8A (Nav1.6) との両方における変異が、てんかんおよび認知遅延に結び付けられている。これらの変異の影響は、チャネル機能に対する影響のレベルと、患者の表現型との両方において、様々である。Nav1.2 と Nav1.6 との両方は、末梢ニューロンにおいてもまた発現される。Nav1.6 は、有髄ニューロンのランヴィエ節において特に濃厚であり、ここで、健康な状態および高速ニューロンシグナル伝達を維持するために重要である。

【0011】

ほんの少数の Nav1.2 変異のみを記載したが、これらは主として、中枢神経系の病理、特に、てんかんと結び付けられている (Kearney, J. A. ら, *Neuroscience* (2001年), 第102巻, 307-317頁; Zerem, A. ら, *European Journal of Paediatric Neurology: EJPJN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* (2014年), 第18巻, 567-571頁; Fukasawa, T. ら, *Brain & Development* (2015年), 第37巻, 631-634頁; Howell, K. B. ら, *Neurology* (2015年), 第85巻, 958-966頁; Saitoh, M. ら, *Epilepsy Research* (2015年), 第117巻, 1-6頁; Samanta, D. ら, *Acta Neurologica Belgica* (2015年), 第115巻, 773-776頁; Carroll, L. S. ら, *Psychiatric Genetics* (2016年), 第26巻, 60-65頁; および Schwarz, N. ら, *Journal of Neurology* (2016年), 第263巻, 334-343頁)。てんかん変異は、本来は、機能変異の増大であると推定される。すなわち、これらの変異はナトリウム電流の量の増大をもたらし、これによって興奮性を増大させる。合理的な疑いの余地なく、インビボでチャネル機能に対する影響を樹立することは困難であり、そしてこれらの変異のうちの数個は依然として、機能表現型の損失をもたらし得る。

【0012】

SCN8A における変異も同様に、Nav1.6 チャネルに対する機能影響のある程度の増大および損失を示すことが報告されているが、Nav1.6 に関しては、試験された大部分の変異が、機能表現型の増大と関連付けられている。Nav1.6 における変異は、てんかんおよび自閉症スペクトラム障害と結び付けられている (Trudeau, M. M. ら, *Journal of Medical Genetics* (2006年), 第43巻, 527-530頁; Veeramah, K. R. ら, *Am. J. Hum. Genet.* (2012年), 第90巻, 502-510頁; Vaher, U. ら, *Journa*

l of Child Neurology (2013); de Kovel, C. G. ら, Epilepsy Research (2014); Estacion, M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第69巻, 117-123頁; Ohba, C. ら, Epilepsia (2014年), 第55巻, 994-1000頁; Wagnon, J. L. ら, Human Molecular Genetics (2014); Kong, W. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 431-438頁; および Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁)。最もよく説明された SCN8A 変異患者は、早期乳児てんかん性脳症, 13 (EIEE13) として公知である症候群を有する。100を超える EIEE13 患者が確認されている。患者は代表的に、出生時から生後18か月の間に、難治性痙攣を生じる。患者は、発達遅延および認知遅延、ならびに慢性筋緊張低下にしばしば関連する運動障害を有する。最も重篤に影響を受けた患者は、歩行のために十分な運動制御を決して得ない。多くは発話しない。さほど重篤ではない表現型は、歩行および話すことを学習するが、運動障害があり、そして認知および社会的マイルストーンを損なう。同定された変異の大部分は、ミスセンス変異であり、この変異の特定の機能的影響は、表現型の変動性に寄与すると推定されるが、遺伝的背景もまたおそらく関与している (Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁)。SMEI 患者とは対照的に、逸話的エビデンスは、電位開口型ナトリウムチャネルを非選択的に標的化する抗てんかん薬物が、EIEE13 患者の症状を改善し得ることを示唆するが、コントロールのある臨床試験は完了していない (Boerma, R. S. ら, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics (2016年), 第13巻, 192-197頁)。フェニトインは、EIEE13 患者に対して効力を与えるようであるが、多大な犠牲を払う。効力は、非常に高い用量でのみ達成され、一方で、有意な有害な影響は、患者にそのような差し迫った必要がある場合にのみ許容される。フェニトイン治療に通常関連する有害な影響としては、肝壊死、多毛症、神経質、手の振顫、しびれ感、めまい感、嗜眠状態、振顫、うつ病、錯乱、疲労、便秘、めまい、運動失調、精神状態変化、筋無力症、気分の変化、不穏状態、被刺激性、および興奮が挙げられる。Nav1.6 を選択的に標的化する薬物は、その有害事象の負荷を低下させながら、効力を保持するようである。

【0013】

マウスの SCN8A における機能変異の損失は、運動終板疾患 (med) として公知である表現型をもたらし、そして複数の変異および表現型が、SCN8A 遺伝子の同定前に、med 遺伝子領域と結び付けられている (Burgess, D. L. ら, Nat. Genet. (1995年), 第10巻, 461-465頁)。SCN8A^{med} 変異を有するマウスは、様々な程度の筋緊張低下を有し、これは、Nav1.6 機能の機能不全の程度と一致する。SCN8A^{med}/j^o を有するマウスは、機能の損失を有するがゼロではない表現型を有する、Nav1.6 チャネルを有する。SCN8A^{med} マウスおよび SCN8A^{med}/j^o マウスは、化学的傷害 (フルロチル、カイニン酸、およびピクロトキシン) によって誘導される痙攣に対して抵抗性である (Martin, M. S. ら, Human Molecular Genetics (2007年), 第16巻, 2892-2899頁; Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁; および Makinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁)。奇妙なことに、SCN8A^{med}/j^o マウスが SCN1A^{null} 変異マウスと交配されて、SCN1A^{null} 対立遺伝子と SCN8A^{med}/j^o 対立遺伝子との両方についての異型接合であるマウスが産生される場合、この二重変異マウスは、SCN1A^{null} 変異のみを有するマウスよりも、かなり改善された痙攣および認知の表現型を有する (Martin, M. S. ら, Human Molecular Genetics (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。このようなマウスは、野生型マウスと類似

の自発発作および死亡率を有し、そして化学的傷害後の痙攣の閾値もまた増大している。類似の結果が、SCN1Aのミスセンス変異を有するマウス（GEFS+のモデル）と、機能変異のSCN8A損失を有するマウスとを交配させると起こる。SCN8A^{med/j}の単一の対立遺伝子を有することは、GEFS+モデルマウスを痙攣および尚早な死から保護した（Hawkins, N. A. ら, *Neurobiology of Disease* (2011年), 第41巻, 655–660頁)。SCN8Aノックダウンが痙攣抵抗性を改善する能力は、この遺伝子が動物の発育全体にわたって全く存在しない場合のノックアウトに限定されない。成体マウスにおけるSCN8Aのノックダウンは、全体的にかまたはCRE-LOX誘導性ノックアウトアプローチによって海馬において特異的にのいずれでも、電気的および化学的に誘導された痙攣に対する抵抗性もまた増大させた。Makinson, C. D. ら, *Neurobiology of Disease* (2014年), 第68巻, 16–25頁)。これらのデータは、減少したNav1.1電流によって引き起こされる抑制性シグナル伝達の抑制が、少なくとも部分的に、Nav1.6電流の減少による興奮性シグナル伝達を抑制することによって、相殺され得ることを示唆する。

【0014】

電位開口型ナトリウムチャネル拮抗作用は、広く処方されている抗てんかん薬物（AED）の最も一般的な機構である（Ochoa, J. R. ら, *Sodium Channel Blockers: Antiepileptic Drugs* (2016年), Vol. (Benbadis, S. 編) *Medscape News & Perspectives*)。カルバマゼピン、エスリカルバゼピン、オキシカルバゼピン、ラコサミド、ラモトリジン、フェニトイン、ルフィナミドおよびゾニサミドは全て、Navチャネルのこの機能を遮断することによって、主として働くと考えられている。この推定される作用機構にもかかわらず、これらの薬物は比較的無差別である。これらは、全てのNavチャネルアイソフォームを見境なく遮断し、従って、Nav1.1の遮断は、痙攣を促進すると予測される。Nav1.6、およびおそらくNav1.2の遮断は、抗痙攣性である。ナトリウムチャネルに加えて、これらの化合物は、他の標的（電位開口型カルシウムチャネルが挙げられる）もまた遮断する。Nav1.1および他のオフターゲット受容体を使わない選択的Navアンタゴニストは、現在利用可能なNav遮断薬と比較して、改善された抗力と治療指数との両方を有すると予測される。

したがって、てんかんおよび他のNav1.6関連病理状態を効果的に、かつ他のナトリウムチャネル（例えば、Nav1.1および／またはNav1.5）の遮断に起因する有害な副作用なしに、処置するという、満たされていない医学的要求が存在する。本発明は、これらの重大な要求を満たす方法を提供する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【文献】Hille, B, *Ion Channels of Excitable Membranes* (2001), Sunderland, MA, Sinauer Associates, Inc.

Catterall, W. A., *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* (2014年), 第54巻, 317–338頁
Raymond, C. K. ら, *J. Biol. Chem.* (2004年), 第279巻, 第44号, 46234–41頁

Liu, H. ら, *Am. J. Pharmacogenomics* (2003年), 第3巻, 第3号, 173–9頁

Yu, F. H. ら, *Nat. Neurosci.* (2006年), 第9巻, 1142–1149頁

Ogiwara, I. ら, *J. Neurosci.* (2007年), 第27巻, 5903–5914頁

- Martin, M. S. ろ, J. Biol. Chem. (2010年), 第285巻, 9823-9834頁
- Cheah, C. S. ろ, Channels (Austin) (2013年), 第7巻, 468-472頁
- Dutton, S. B. , ろ, (2013年), 第49巻, 211-220頁
- McKusik, V. K. ろ, A Epileptic Encephalopathy, Early Infantile 6, EIEE6 (2012年), Online Mendelian Inheritance in Man: John Hopkins University
- Tuncer, F. N. ろ, Epilepsy Research (2015年), 第113巻, 5-10頁 10
- Dravet, C. および Oguni, H. , Handbook of Clinical Neurology (2013年), 第111巻, 627-633頁
- Massey, C. A. , ろ, Nature Reviews Neurology (2014年), 第10巻, 271-282頁
- Wilmshurst, J. M. ろ, Epilepsia (2015年), 第56巻, 1185-1197頁
- Helbig, I. , Seminars in Neurology (2015) 第35巻, 288-292頁
- Miller, A. R. ろ, Genes, Brain, and Behavior (2014年), 第13巻, 163-172頁 20
- Mistry, A. M. ろ, Neurobiology of Disease (2014年), 第65巻, 1-11頁
- Hawkins, N. A. ろ, Epilepsy Research (2016年), 第119巻, 20-23頁
- Royeck, M. ろ, J. Neurophysiol. (2008年), 第100巻, 2361-2380頁
- Vega, A. V. ろ, Neurosci. Lett. (2008年), 第442巻, 69-73頁
- Hu, W. ろ, Nat. Neurosci. (2009年), 第12巻, 996-1002頁 30
- Kearney, J. A. ろ, Neuroscience (2001年), 第102巻, 307-317頁
- Zerem, A. ろ, European Journal of Paediatric Neurology: EJPN: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society (2014年), 第18巻, 567-571頁
- Fukasawa, T. ろ, Brain & Development (2015年), 第37巻, 631-634頁
- Howell, K. B. ろ, Neurology (2015年), 第85巻, 958-966頁 40
- Saitoh, M. ろ, Epilepsy Research (2015年), 第117巻, 1-6頁
- Samanta, D. ろ, Acta Neurologica Belgica (2015年), 第115巻, 773-776頁
- Carroll, L. S. ろ, Psychiatric Genetics (2016年), 第26巻, 60-65頁
- Schwarz, N. ろ, Journal of Neurology (2016年), 第263巻, 334-343頁
- Trudeau, M. M. ろ, Journal of Medical Genetics 50

(2006年), 第43巻, 527-530頁

Veeramah, K. R. ら, Am. J. Hum. Genet. (2012年), 第90巻, 502-510頁

Estacion, M. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第69巻, 117-123頁

Ohba, C. ら, Epilepsia (2014年), 第55巻, 994-1000頁

Kong, W. ら, Epilepsia (2015年), 第56巻, 431-438頁

Larsen, J. ら, Neurology (2015年), 第84巻, 480-489頁

Boerma, R. S. ら, Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neurotherapeutics (2016年), 第13巻, 192-197頁

Burgess, D. L. ら, Nat. Genet. (1995年), 第10巻, 461-465頁

Hawkins, N. A. ら, Neurobiology of Disease (2011年), 第41巻, 655-660頁

Makinson, C. D. ら, Neurobiology of Disease (2014年), 第68巻, 16-25頁

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0016】

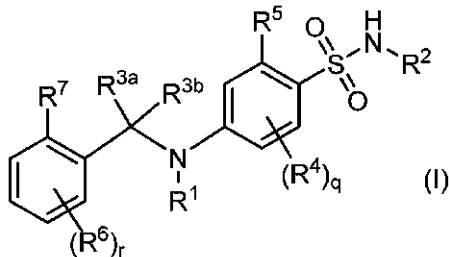
発明の要旨

本発明は、ベンゼンスルホンアミド化合物、およびこれらの化合物を含む薬学的組成物、ならびに電位開口型ナトリウムチャネル活性（特に、Nav1.6活性）によって媒介される疾患または状態（例えばてんかんおよび／またはてんかん発作障害など）を処置するために本発明の化合物および薬学的組成物を使用する方法に関する。

【0017】

したがって、1つの局面において、本発明は、式(I)：

【化1】



の、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグに関し、

式(I)において：

qは、1または2であり；

rは、1または2であり；

R¹は、水素またはアルキルであり；

R²は、チアゾリル、イソチアゾリル、またはイソオキサゾリルであり；

R^{3a}およびR^{3b}は各々独立して、水素またはアルキルであり；

各R⁴は独立して、ハロまたはアルキルであり；

R⁵はハロであり；

各R⁶は独立して、ハロまたはアルコキシであり；

R⁷はアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキルであるか、またはrが2であり、少なくとも1つのR⁶がアルコキシである場合、R⁷は((メチル)(プロパー2-イ

ル) アミノ) アルキルである。

【0018】

本発明の化合物（これらは、上記のような式（I）の化合物である）は、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、電位開口型ナトリウムチャネル（好ましくはNa_v1.6）に関連する疾患または状態を処置するのに有用である。好ましくは、本発明の化合物は、Na_v1.6阻害剤である。より好ましくは、本発明の化合物は、Na_v1.5および／またはNa_v1.1を阻害することと比較して、Na_v1.6を阻害する選択性を示す。理論により束縛されることを望まないが、このような選択性は、Na_v1.5および／またはNa_v1.1の阻害に関連し得る任意の心臓血管副作用を有利に低下させると考えられる。

10

【0019】

別の局面において、本発明は、薬学的に受容可能な賦形剤、および上記のような式（I）の化合物を、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、含有する薬学的組成物を提供する。

【0020】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるてんかんおよび／またはてんかん発作障害の治療のための方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

20

【0021】

別の局面において、本発明は、Na_v1.6の活性化または機能亢進が、疾患、状態または障害に関係している、哺乳動物における疾患、状態、または障害の重症度を治療または軽減する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

30

【0022】

別の局面において、本発明は、哺乳動物におけるてんかんおよび／またはてんかん発作障害を処置または軽減するが、予防はしない方法であって、それを必要とする哺乳動物に、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量を投与する工程、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの治療有効量と、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法を提供する。

40

【0023】

別の局面において、本発明は、現在または将来の薬物治療の効力を増加させるため、または受け入れられている治療に伴う有害事象を減少させるために、薬学的治療を、本発明の1つもしくは複数の他の化合物、または1つもしくは複数の他の受け入れられている治

50

療と組み合わせて、またはこれらの任意の組み合わせとして提供する。一実施形態では、本発明は、本発明の化合物を、本明細書中に列挙された適応症に対して確立されている治療法または将来の治療法と組み合わせた薬学的組成物に関する。

【0024】

別の局面において、本発明は、哺乳動物における第一の電位開口型ナトリウムチャネルを、第二の電位開口型ナトリウムチャネルに優先して選択的に阻害する方法に関し、この方法は、この哺乳動物に、阻害量の、上記のような本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ、あるいは阻害量の上記のような本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ、および薬学的に受容可能な賦形剤を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0025】

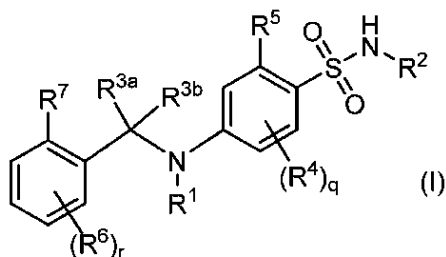
別の局面において、本発明は、哺乳動物における電位開口型ナトリウムチャネル（好ましくは $\text{Nav}1.6$ ）の活性に関連する疾患または状態（好ましくは、この疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害である）の治療のための薬物の調製における、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグの使用、あるいは、上に記述されている本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはこれらの薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤とを含む薬学的組成物の使用に関する。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式（I）：

【化101】



の、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグであって；

式（I）において：

q は、1 または 2 であり；

r は、1 または 2 であり；

R¹ は、水素またはアルキルであり；

R² は、チアゾリル、イソチアゾリル、またはイソオキサゾリルであり；

R^{3a} および R^{3b} は各々独立して、水素またはアルキルであり；

各 R⁴ は独立して、ハロまたはアルキルであり；

R⁵ はハロであり；

各 R⁶ は独立して、ハロまたはアルコキシであり；

R⁷ はアザピシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルアルキルであるか、または r が 2 であり、少なくとも 1 つの R⁶ がアルコキシである場合、R⁷ は（（メチル）（プロパー-2-イル）アミノ）アルキルである、

その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物と

しての、化合物；

あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

(項目 2)

R^7 がアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニルアルキルである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

R^2 がイソチアゾリルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド；および

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 3 - ジフルオロ - N - (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

から選択される、項目 3 に記載の化合物。

(項目 5)

R^2 がチアゾリルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 6)

r が 1 である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 7)

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 3 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 3 - クロロ - 2 - フルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - 3 - メチル - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；および

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート

から選択される、項目 6 に記載の化合物。

(項目 8)

r が 2 である、項目 5 に記載の化合物。

(項目 9)

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6 - フルオロ - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - 2, 3 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

5 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2 - トリフルオロアセテート；

(S) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-7-イル) エチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；および

10

20

30

40

50

(R) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル)
エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾ
ール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド
 から選択される、項目 8 に記載の化合物。

(項目 1 0)

R² がイソオキサゾリルである、項目 2 に記載の化合物。

(項目 1 1)

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 6 -
フルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル
) - 3 - メチルベンゼンスルホンアミド ; および

4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 6 -
フルオロベンジル) アミノ) - 2 - フルオロ - N - (イソオキサゾール - 3 - イル) -
3 - メチルベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート

から選択される、項目 1 0 に記載の化合物。

(項目 1 2)

R⁷ が ((メチル) (プロパー - 2 - イル) アミノ) アルキルであり、ただし、r は 2 であ
り、少なくとも 1 つの R⁶ はアルコキシである、項目 1 に記載の化合物。

(項目 1 3)

R² がイソチアゾリルである、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 4)

R² がチアゾリルである、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 5)

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((6 - フルオロ - 2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ)
メチル) - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンス
ルホンアミド ;

2 , 6 - ジフルオロ - 4 - ((6 - フルオロ - 3 - イソプロポキシ - 2 - ((イソプロ
ピル (メチル) アミノ) メチル) ベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド ;

2 , 3 - ジフルオロ - 4 - ((6 - フルオロ - 2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ
) メチル) - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼン
スルホンアミド ;

5 - クロロ - 2 - フルオロ - 4 - ((6 - フルオロ - 2 - ((イソプロピル (メチル)
アミノ) メチル) - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート ; および

2 - フルオロ - 4 - ((6 - フルオロ - 2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチ
ル) - 3 - メトキシベンジル) アミノ) - 5 - メチル - N - (チアゾール - 4 - イル) ベ
ンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート

から選択される、項目 1 4 に記載の化合物。

(項目 1 6)

R² がイソオキサゾリルである、項目 1 2 に記載の化合物。

(項目 1 7)

薬学的に受容可能な賦形剤、および項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記載の、その立体異
性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あ
るいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成
物。

(項目 1 8)

哺乳動物において、N a y 1 . 6 活性に関連する疾患または状態を処置する方法であっ
て、該疾患または状態は、てんかんおよび / またはてんかん発作障害であり、そして該方
法は、該処置の必要がある哺乳動物に、治療有効量の、項目 1 ~ 1 6 のいずれか 1 項に記
載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物とし

10

20

30

40

50

ての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

(項目 19)

哺乳動物細胞において、 $Na_v1.6$ を通るイオン流動を減少させる方法であって、該方法は、該細胞を、項目 1～16 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する、方法。

(項目 20)

哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であって、該方法は、該哺乳動物に、調節量の、項目 1～16 のいずれか 1 項に記載の、その立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する、方法。

10

(項目 21)

前記第一の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.6$ である、項目 18 に記載の方法。

(項目 22)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.5$ である、項目 18 に記載の方法。

(項目 23)

前記第二の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.1$ である、項目 16 に記載の方法。

20

【発明を実施するための形態】

【0026】

発明の詳細な説明

定義

本明細書中で名前の挙げられる特定の化学基には、その示された化学基中に見出されることになる炭素原子の総数を示す省略表現が先行することもある。例えば、 $C_7 \sim C_{12}$ アルキルは、以下に定義されている通り、合計 7 から 12 個の炭素原子を有するアルキル基について述べており、 $C_4 \sim C_{12}$ シクロアルキルアルキルは、以下に定義されている通り、合計 4 から 12 個の炭素原子を有するシクロアルキルアルキル基について述べている。省略表現における炭素の総数は、記載された基の置換基に存在し得る炭素は含まない。

30

【0027】

前述のものに加えて、以下の用語は、そうでないと特定されていない限り、本明細書および添付される特許請求の範囲に使用される場合、示された意味を有する。

【0028】

「アルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、不飽和を含有せず、1 から 12 個の炭素原子、好ましくは 1 から 8 個の炭素原子、より好ましくは 1 から 6 個の炭素原子を有し、分子の残りの部分に単結合で結合している、直鎖または分枝鎖の炭化水素鎖基、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル (イソプロピル)、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル (tert-ブチル)、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシルなどを指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキル基は、以下の基のうちの 1 つで必要に応じて置換され得る：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシリニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ (ここで *p* は 1～2 である)、 $-S(O)_pOR^{22}$ (ここで *p* は 1～2 である)、 $-S(O)_tR^{22}$ (ここで *t* は 0～2 である)、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ (ここで *p* は 1～2 である) (式中各 R^{20} は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シ

40

50

クロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである)。

【0029】

「アルケニル」は、炭素および水素原子のみからなり、少なくとも1つの二重結合を含有し、2から12個の炭素原子、好ましくは2から8個の炭素原子を有し、単結合によって分子の残部に結合された、直鎖または分枝状炭化水素鎖ラジカル基（例えば、エテニル、プロパー-1-エニル、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、およびペンター-1, 4-ジエニルなど）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルケニル基は、以下の基のうちの1つで必要に応じて置換され得る：ハロ、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中各 R^{20} は、独立して水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0030】

「アルコキシ」は、式 $-OR_a$ のラジカル（式中、 R_a は、上に定義されたアルキル基である）（例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、およびイソプロポキシなど）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキル基は、アルキルラジカルについて上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、「アルコキシ」は、メトキシまたはイソプロポキシを指す。

【0031】

「アルキレン」または「アルキレン鎖」とは、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、そして1個~12個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖（例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、およびn-ブチレンなど）をいう。アルキレン鎖は、1個またはそれより多くのヘテロ原子を必要に応じて含み得、この場合、このアルキレン鎖中の炭素は、酸素、窒素または硫黄から選択されるヘテロ原子で置き換えられる。アルキレン鎖は、その分子の残部に単結合を介して結合し、そしてそのラジカル基に単結合を介して結合するか、またはその分子の2つの部分に各結合点で単結合を介して結合する。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖は、以下の基のうちの1つによって必要に応じて置換され得る：アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、オキソ、トリメチルシラニル、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(O)-R^{20}$ 、 $-N(R^{20})_2$ 、 $-C(O)R^{20}$ 、 $-C(O)OR^{20}$ 、 $-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（ここで各 R^{20} は独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり；そして各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルである）。

【0032】

「アリール」は、水素と、6から18個の炭素原子と、少なくとも1つの芳香環とを含む炭化水素環系の基を指す。本発明の目的のため、アリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってよく、これらは縮合または架橋された環系を含んでいてもよい。アリール基として、アセアントリレン、アセナフチレン、アセフェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、a s-インダセン、s-インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、フェナントレン、プレイアデン、ピレンおよびトリフェニレン由来のアリール基が挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、アリール基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より独立して選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換されたアリール基上の必要に応じての置換基は、アルキル、必要に応じて置換されたシクロアルキル、ハロ、ハロアルキル、シアノ、必要に応じて置換されたヘテロシクリル、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル、必要に応じて置換されたヘテロアリール、 $-R^{21}-OR^{20}$ および $-R^{21}-N(R^{20})_2$ （ここで R^{20} および R^{21} は、上で定義されたとおりである）である。

【0033】

「シクロアルキル」は、炭素および水素原子のみからなり、縮合または架橋された環系を含んでよく、3から15個の炭素原子を有し、好ましくは3から10個の炭素原子を有し、飽和または不飽和であり、分子の残りの部分に単結合で結合している、安定した非芳香族の単環式または多環式の炭化水素基を指す。単環式基として、例えば、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、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式基として、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニルなどが挙げられる。本明細書中に具体的に記載される場合、シクロアルキル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、ニトロ、オキソ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキ

ル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より独立して選択される 1 個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0034】

「シクロアルキルアルキル」は、式 $-R_b R_g$ のラジカル（式中、 R_b は、上に定義されたアルキレン鎖であり、 R_g は、上に定義されたシクロアルキル基である）を指す。本明細書中に具体的に記載される場合、アルキレン鎖および／またはシクロアルキルラジカルは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖および必要に応じて置換されたシクロアルキルについて上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0035】

「ハロ」は、ブロモ、クロロ、フルオロまたはヨードを指す。

【0036】

「ハロアルキル」は、上に定義されているように、1 個またはそれより多くのハロ基で置換された、上に定義されたアルキル基、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1-ブロモメチル-2-ブロモエチルなどを指す。ハロアルキル基のアルキル部分は、アルキル基について上で定義されているように、必要に応じて置換され得る。

【0037】

「ヘテロシクリル」は、2 から 12 個の炭素原子と 1 から 6 個のヘテロ原子（窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される）からなる、安定した 3 から 18 員の非芳香環系を指す。本明細書中で他に具体的に明記されていない限り、ヘテロシクリル基は、縮合、架橋およびスピロ環系を含んでもよい、単環式、二環式、三環式または四環式系の環系であってよく、ヘテロシクリル基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化されていてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよく、ヘテロシクリル基は、部分的または完全に飽和していてもよい。このようなヘテロシクリル基の例として、アゼチジニル、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-イル、1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、5-アザスピロ [2. 3] ヘキサン-5-イル、アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、1-オキサ-6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、1-オキサ-6-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-6-イル、6-オキサ-1-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-1-イル、6-アザスピロ [3. 4] オクタン-6-イル、7-オキサ-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル、2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル、ジオキサニル、ジオキシニル、チエニル [1, 3] ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、1, 2, 4-チアジアゾール-5 (4H)-イリデン、テトラヒドロフリル、トリオキサニル、トリチアニル、トリアジナニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソ-チオモルホリニルおよび 1, 1-ジオキソ-チオモルホリニルが挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール、ヘテロアリールアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1～2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0～2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1～2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロアリールアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。

【0038】

「ヘテロシクリルアルキル」とは、式 $-R_bR_h$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_h は、上で定義されたようなヘテロシクリルラジカルである。このヘテロシクリルが窒素含有ヘテロシクリルである場合、このヘテロシクリルは、この窒素原子でこのアルキルラジカルに結合してもよい。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのアルキレン鎖は、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロシクリルアルキルラジカルのヘテロシクリル部分は、必要に応じて置換されたヘテロシクリル基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^5 についての、必要に応じて置換されたヘテロシクリルアルキル基上の必要に応じての置換基はハロである。

【0039】

「アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキル」は、式 $-R_bR_j$ のラジカル（式中、 R_b は、上に定義されたアルキレン鎖であり、 R_j は、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルである）を指す。好ましくは、 R_b は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、そして1個～8個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖、好ましくは、1個の炭素からなる直鎖の二価炭化水素鎖または2個の炭素からなる分枝鎖の二価炭素である。

【0040】

「((メチル)(プロパー-2-イル)アミノ)アルキル」は、式 $-R_bN(R_a)_2$ のラジカル（式中、 R_b は上に定義されたアルキレン鎖であり、一方の R_a はメチルであり、他方の R_a はプロパー-2-イルである）を指す。好ましくは、 R_b は、炭素および水素のみからなり、不飽和を含まず、そして1個～8個の炭素原子、好ましくは1個の炭素原子を有する、直鎖または分枝鎖の二価炭化水素鎖である。

【0041】

「ヘテロアリール」は、水素原子と、1から13個の炭素原子と、1から6個のヘテロ原子（窒素、酸素および硫黄からなる群より選択される）と、少なくとも1つの芳香環とを含む5から14員の環系の基を指す。本発明の目的のため、ヘテロアリール基は、単環式、二環式、三環式または四環式の環系（これらは縮合または架橋された環系を含んでもよい）であってよく、ヘテロアリール基内の窒素、炭素または硫黄原子は、必要に応じて酸化していてもよく、窒素原子は、必要に応じて四級化されていてもよい。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾインドリル、ベンゾジオキサリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサ

10

20

30

40

50

ニル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフェニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔4, 6〕イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、ベンゾオキサゾリノニル、ベンゾイミダゾールチオニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、2-オキサアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、1-オキシドピリジニル、1-オキシドピリミジニル、1-オキシドピラジニル、1-オキシドピリダジニル、1-フェニル-1H-ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プテリジノニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピリジノニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリミジノニル（pyrimidinonyl）、ピリダジニル、ピロリル、ピリド〔2, 3-d〕ピリミジノニル、キナゾリニル、キナゾリノニル、キノキサリニル、キノキサリノニル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエノ〔3, 2-d〕ピリミジン-4-オニル、チエノ〔2, 3-d〕ピリミジン-4-オニル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限らない。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリアル基は、アルキル、アルケニル、ハロ、ハロアルキル、ハロアルケニル、シアノ、オキソ、チオキソ、ニトロ、チオキソ、アリアル、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアル、ヘテロアリアルアルキル、 $-R^{21}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-OC(O)-R^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})-R^{23}-OR^{20}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-C(O)R^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)OR^{20}$ 、 $-R^{21}-C(O)N(R^{20})_2$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)OR^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})C(O)R^{22}$ 、 $-R^{21}-N(R^{20})S(O)_pR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-N=C(OR^{20})R^{20}$ 、 $-R^{21}-S(O)_pOR^{22}$ （ここでpは1~2である）、 $-R^{21}-S(O)_tR^{22}$ （ここでtは0~2である）、および $-R^{21}-S(O)_pN(R^{20})_2$ （ここでpは1~2である）（式中、各 R^{20} は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、各 R^{21} は、独立して、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖であり、各 R^{22} は、アルキル、アルケニル、ハロアルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、アリアル、アラルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリアルまたはヘテロアリアルアルキルであり、各 R^{23} は、直接結合、または直鎖もしくは分枝鎖のアルキレン鎖である）からなる群より選択される1個またはそれより多くの置換基によって、必要に応じて置換され得る。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された二環式ヘテロアリアル基上の必要に応じての置換基はハロである。好ましくは、本明細書中の R^1 についての、必要に応じて置換された単環式ヘテロアリアル基上の必要に応じての置換基はアルキルである。

【0042】

「ヘテロアリアルアルキル」とは、式 $-R_bR_i$ のラジカルをいい、ここで R_b は、上で定義されたようなアルキレン鎖であり、そして R_i は、上で定義されたようなヘテロアリアルラジカルである。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリアルアルキルラジカルは、必要に応じて置換されたヘテロアリアル基について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。本明細書中に具体的に記載される場合、ヘテロアリアルアルキルラジカルは、必要に応じて置換されたアルキレン鎖について上で定義されたように、必要に応じて置換され得る。

【0043】

「プロドラッグ」は、生理的状态下または加溶媒分解により、本発明の生物活性化合物

へと変換することができる化合物を示すことを意図する。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に受容可能な本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする被験体に投与された時点では不活性であってもよいが、インビボで本発明の活性化合物へと変換される。プロドラッグは通常、インビボで急速に変換され、本発明の親化合物を、例えば血中での加水分解により産生する。プロドラッグ化合物は、哺乳類生物において溶解度、組織相容性または遅延放出の利点を提供することが多い（Bundgaard, H., Design of Prodrugs (1985年)、7～9、21～24頁 (Elsevier, Amsterdam) を参照のこと）。プロドラッグの考察は、Higuchi, T. ら、「Pro-drugs as Novel Delivery Systems,」 A. C. S. Symposium シリーズ、第14巻、および Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987年で提供される（このどちらもが本明細書中に参照により全体が組み込まれている）。

【0044】

「プロドラッグ」という用語はまた、共有結合で結合した任意のキャリアを含むことを意味し、このようなプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、本発明の活性化合物をインビボで放出する。本発明の化合物のプロドラッグは、修飾物が、所定の操作またはインビボのいずれかで、本発明の親化合物へと切断されるように、本発明の化合物に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは本発明の化合物を含んでおり、この本発明の化合物中のヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が任意の基に結合しており、この任意の基は、本発明の化合物のプロドラッグが哺乳動物の被験体に投与された場合、切断され、それぞれ遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基を形成する。プロドラッグの例として、本発明の化合物などの中のもの、アルコールのアセテート、ホルメートおよびベンゾエート誘導体またはアミン官能基のアミド誘導体が挙げられるが、これらに限らない。

【0045】

本明細書中に開示される本発明はまた、異なる原子質量または質量数を有する原子によって1個またはそれより多くの原子が置き換えられている、同位体標識された、全ての薬学的に受容可能な式 (I) の化合物を包含することを意図される。開示される化合物に含まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、塩素、およびヨウ素の同位体（例えば、それぞれ ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、および ^{125}I ）が挙げられる。これらの放射線標識された化合物は、例えば、ナトリウムチャンネルに対する作用の部位または様式、あるいはナトリウムチャンネルの薬理的に重要な作用部位に対する結合親和性を特徴付けることによって、これらの化合物の有効性を決定または測定することを助けるために有用であり得る。特定の同位体標識された式 (I) の化合物（例えば、放射性同位体を含む化合物）は、薬物および／または基質の組織分布研究において有用である。放射性同位体であるトリチウム、すなわち ^3H 、および炭素-14、すなわち ^{14}C は、それらを組み込むことが容易であること、および迅速な検出手段の観点から、この目的に特に有用である。

【0046】

より重い同位体（例えば、ジウテリウム、すなわち ^2H ）での置換は、より大きい代謝安定性からもたらされる、特定の治療利点（例えば、増大したインビボ半減期、または減少した投薬量要求）を与え得、従って、状況によっては好ましくあり得る。本発明の1つの実施形態において、式 (I) の化合物は、ジウテリウムを富化されている。このようなジウテリウム化合物は、当業者に公知である方法（例えば、プロトンとジウテリウムで交換すること、または富化された出発物質を用いて分子を合成すること）によって達成され得る。

【0047】

10

20

30

40

50

陽電子放射性同位体（例えば、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O および ^{13}N ）での置換は、基質レセプター占有率を試験するための、陽電子放射断層撮影（PET）研究において有用であり得る。同位体標識された式（I）の化合物は、一般に、当業者に公知である従来の技術によって、または以下に記載されるような実施例および調製に記載される手順と類似の手順によって、適切に同位体標識された試薬を、以前に使用された非標識試薬の代わりに使用して、調製され得る。

【0048】

本明細書中に開示される本発明はまた、開示される化合物のインビボ代謝産物を包含することを意図される。このような産物は、例えば、投与された化合物の、主として酵素プロセスに起因する、酸化、還元、加水分解、アミド化、およびエステル化などからもたらされ得る。従って、本発明は、本発明の化合物を、哺乳動物と、その代謝産物を得るために十分な時間にわたって接触させることを包含するプロセスによって生成された、化合物を包含する。このような生成物は代表的に、本発明の放射標識化合物を、検出可能な用量で、哺乳動物（例えば、ラット、マウス、モルモット、サル、またはヒト）に投与し、代謝が起こるために十分な時間を持たせ、そしてその転換生成物を、尿、血液または他の生物学的サンプルから単離することによって、同定される。

【0049】

「安定した化合物」および「安定した構造（体）」とは、反応混合物からの有用な程度の純度までの単離、および効果的治療薬への調合に耐え得るほど十分に強い化合物を示すことが意図される。

【0050】

「哺乳動物」は、ヒトと、実験動物および家庭のペットなどの家畜（例えばネコ、イヌ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、ウサギ）、ならびに野生生物などの非家畜の両方を含む。

【0051】

「必要に応じての」または「必要に応じて」とは、続いて記載される状況の事象が、生じてもよいし、生じなくてもよく、この記載が、前記事象または状況が生じる場合と、それが生じない場合とを含むことを意味する。例えば、「必要に応じて置換されているアリール」とは、アリール基が、置換されていてもよいし、置換されていなくてもよく、この記載は、置換されたアリール基と、置換を有していない（「非置換の」）アリール基の両方を含むことを意味する。官能基が「必要に応じて置換されている」と記載され、そして同様に、その官能基上の置換基も「必要に応じて置換されている」と記載されている場合などは、本発明の目的から、このような繰返しは、5回までに限定され、好ましくは、このような繰返しは、2回に限定される。

【0052】

「薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤」としては、ヒトまたは家畜への使用に対して許容可能であると米国食品医薬品局により認可された、任意のアジュバント、キャリア、添加剤、流動促進剤（*glidant*）、甘味剤、賦形剤、保存剤、染料／着色剤、風味エンハンサー、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、安定剤、等張剤、溶媒、または乳化剤が挙げられるが、これに限らない。

【0053】

「薬学的に受容可能な塩」には、酸付加塩および塩基付加塩の両方が含まれる。

【0054】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、生物学的有効性および遊離塩基の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない無機酸および有機酸を用いて形成される塩を指し、無機酸としては、例えば、これらに限らないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などがあり、有機酸として、例えば、これらに限らないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、カンファー酸、カンファー-10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ド

デシル硫酸、エタン-1, 2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1, 5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などがある。

10

【0055】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」とは、生物学的有効性および遊離酸の特性を保持し、生物学上でも他の点でも不適切ではない塩を指す。これらの塩は、無機塩基または有機塩基の遊離酸への添加により調製される。無機塩基由来の塩として、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩などが挙げられるが、これらに限らない。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムの塩である。有機塩基由来の塩として、第一級アミン、第二級アミン、および第三級アミン、置換されたアミンの塩、例えば、天然の置換されたアミン、環状アミン、ならびに塩基性イオン交換樹脂など、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられるが、これらに限らない。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリンおよびカフェインである。

20

【0056】

結晶化により、本発明の化合物の溶媒和物が生成されることが多い。本明細書で使用する場合、「溶媒和物」という用語は、溶媒の1個またはそれより多くの分子を伴う本発明の化合物の1個またはそれより多くの分子を含む凝集体を指す。溶媒は、水であってよく、この場合その溶媒和物は、水和物であってよい。あるいは、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物などを含めた水和物として、ならびに対応する溶媒和形態として存在することができる。本発明の化合物は、本当の溶媒和物であってよいが、その一方では、他のケースでは、本発明の化合物は、偶発的な水を単に保持するだけ、または水と偶発的な溶媒との混合物であってもよい。

30

【0057】

「薬学的組成物」は、本発明の化合物と、ヒトなどの哺乳動物への生物活性化合物の送達に対して当技術分野で一般的に受け入れられている媒体との製剤を指す。このような媒体には、薬学的に受容可能なそのためのすべてのキャリア、賦形剤または添加剤が含まれる。

40

【0058】

「治療有効量」は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与された場合、哺乳動物、好ましくはヒトにおけるナトリウムチャンネルによって媒介される疾患または状態の治療（以下に定義されている）を達成するのに十分な、本発明の化合物の量を指す。「治療有効量」を構成する本発明の化合物の量は、その化合物、状態およびその重症度、投与の方法、および治療される哺乳動物の年齢に応じて異なることになるが、当業者であれば、当業者自身の知識およびこの開示を考慮して、慣習により決定することができる。

50

【0059】

「処置する」または「処置」は、本明細書で使用する場合、目的の疾患または状態を有する哺乳動物、好ましくはヒトにおける、目的の疾患または状態の処置を対象とし、以下を含む：

(a) 哺乳動物において疾患または状態が生じることを予防すること、特に、そのような哺乳動物がその状態にかかりやすくなっているが、これに罹っているとの診断が依然として出されていない場合、

(b) 疾患または状態を阻害する、すなわち、その発生を阻むこと、

(c) 疾患または状態を緩和する（もしくは軽減する）、すなわち、その疾患もしくは状態の退行を起こすこと、または

(d) 疾患または状態から生じる症状を緩和する（もしくは軽減する）、例えば、基礎疾患もしくは状態を阻むことなく、てんかんを緩和させること。

【0060】

本明細書で使用する場合、「疾患」および「状態」という用語は、交換して使用可能であるか、あるいは、特定の疾患または状態は、原因となっている作用物質が既知でない場合があり（よって、病因が依然として解明されていない）、したがって、疾患としては依然として認識されておらず、単に望ましくない状態または症候群（症状の特定のセットが、多かれ少なかれ臨床医により確認されている）としてしか認識されていないという点で異なることもある。

【0061】

本発明の化合物、またはこれらの薬学的に受容可能な塩は、1個またはそれより多くの不斉中心を含有してもよく、したがって、エナンチオマーおよびジアステレオマー、ならびに絶対立体化学の点から、(R)－もしくは(S)－として、またはアミノ酸に対して(D)－もしくは(L)－として定義することができる他の立体異性体の形態を生じさせ得る。本発明は、すべてのそのような可能な異性体、ならびにこれらラセミ形態および光学的に純粋な形態を含むことを意図される。光学活性な(+)および(−)、(R)－および(S)－または(D)－および(L)－異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を用いて調製することができ、あるいは従来の技法、例えば、クロマトグラフィおよび分別結晶などを用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技法として、適切な、光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または、例えば、キラルな高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を用いたラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が挙げられる。本明細書中に記載されている化合物が、オレフィン二重結合または他の幾何学的不斉中心を含有する場合、および特に他で指定のない限り、化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性体の形態を含むことが意図される。

【0062】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合している同じ原子で構成されるが、交換可能ではない異なる三次元構造を有する化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体およびこれらの混合物を想定し、「エナンチオマー」を含み、この「エナンチオマー」とは、これらの分子が、互いに重ね合わせることができない鏡像である2つの立体異性体を指す。エナンチオマーおよび立体異性体の構造および特性に詳細な説明について、例えば、Smith, M. B. および J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007) を参照のこと。

【0063】

「互変異性体」は、分子の1個の原子から、同じ分子の別の原子へのプロトンのシフトを指す。本発明は、前記化合物の任意の互変異性体を含む。

【0064】

置換基における括弧およびブラケットの使用は、空間を保存するために本明細書中で使用される。従って、置換基における括弧の使用は、その括弧内の基が、その括弧の前にあ

10

20

30

40

50

る原子に直接結合していることを示す。置換基におけるブラケットの使用は、そのブラケット内の基がまた、そのブラケットの前にある原子に直接結合していることを示す。

【0065】

「エナンチオマー」とは、空間中で異なる配置を有する2つの異なる異性体形態で存在し得る、非対称分子をいう。エナンチオマーを表すかまたはいうために使用される他の用語としては、「立体異性体」（キラル中心の周りの異なる配置または立体化学に起因する；全てのエナンチオマーは立体異性体であるが、全ての立体異性体がエナンチオマーであるわけではない）または「光学異性体」（純粋なエナンチオマーの光学活性（これは、異なる純粋なエナンチオマーが面偏光を異なる方向に回転させる能力である）に起因する）が挙げられる。

10

【0066】

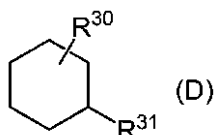
本発明のエナンチオマーの絶対配置についての指定「R」および「S」は、その化合物の名称の接頭辞または接尾辞として現れ得る。これらは、ハイフンによってそのエナンチオマーの名称から分離されても分離されなくてもよい。これらは、ハイフンで繋がれても繋がれなくてもよい。これらは、括弧で囲まれても囲まれなくてもよい。

【0067】

本明細書中に図示される式において、置換基への結合および／または分子フラグメントを化合物の残部に連結する結合は、環構造中の1つまたはそれより多くの結合と交差するように示される場合がある。これは、この結合が、この環構造を構成する原子のいずれの1つに結合してもよい（そうでなければ、水素原子がその原子に存在し得る限り）ことを示す。具体的な置換基（単数または複数）が、構造中の特定の位置に関して同定されていない場合、水素（単数または複数）が、この位置に存在する。例えば、以下の構造（D）において、 R^{30} 置換基を付着させている結合は、原子価がそのような付着に関して供されることを条件として、 R^{31} が結合している炭素を含めて、任意の炭素上にあり得る。

20

【化2】



30

【0068】

「分割（resolution）」または「分割する（resolving）」とは、本発明の化合物のラセミ化合物またはラセミ混合物をいう際に使用される場合、その2つのエナンチオマー形態（すなわち、（+）および（-）；（R）形態および（S）形態）のラセミ化合物またはラセミ混合物の分離をいう。

【0069】

本明細書中で使用されている化学的命名プロトコルおよび構造図は、ChemDraw Professional Version 18.0.0.231ソフトウェアプログラムを用いた、I. U. P. A. C. 命名システムの改変形態であり、この中で本発明の化合物は、例えば、中心のコア構造体（例えば、ベンゼンスルホンアミド構造）の誘導体として本明細書中で命名されている。本明細書中で使用されている複雑な化学名に対して、置換基は、それが結合している基の前に名称が示される。例えば、シクロプロピルエチルは、シクロプロピル置換基を有するエチル主鎖を含む。化学構造図では、原子価を満たすため十分な水素原子に結合していると考えられるいくつかの炭素原子以外は、すべての結合が特定されている。

40

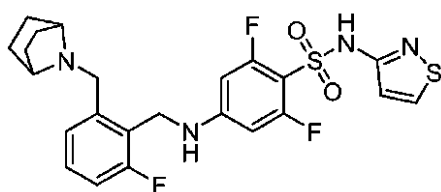
【0070】

したがって、qとrとの両方が1であり、 R^1 が水素であり、 R^2 がイソチアゾール-3-イルであり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、 R^4 がフルオロであり、 R^6 がフルオロであり、 R^7 が（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチルである、発明の概要において上で記載されたような式（I）の化合物、すなわち、下記

50

の構造：

【化 3】



の化合物は、本明細書中で、4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドと命名される。

【0071】

本発明の実施形態

本発明の1つの局面は、発明の要旨に記載されるような式(I)の化合物の、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物としての化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0072】

本発明の1つの実施形態は、R⁷がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキルである、式(I)の化合物である。

【0073】

この実施形態のうちで、さらなる実施形態は、R²がイソチアゾリルである、式(I)の化合物である。

【0074】

このさらなる実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート

から選択される。

【0075】

R⁷がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキルである実施形態のうちで、別の実施形態は、R²がチアゾリルである、式(I)の化合物である。

【0076】

この実施形態のうちで、1つのさらなる実施形態は、rが1である、式(I)の化合物である。

【0077】

このさらなる実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテート；および

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベ

ンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートから選択される。

【0078】

R^2 がチアゾリルであるさらなる実施形態のうちで、別のさらなる実施形態は、 r が 2 である、式 (I) の化合物である。

【0079】

このさらなる実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート；

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート；

4-((2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート；

(S)-4-((2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

(R)-4-((2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される。

【0080】

R^7 がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキルである実施形態のうちで、別の実施形態は、 R^2 がイソオキサゾリルである、式 (I) の化合物である。

【0081】

この実施形態のうちで、好ましい実施形態は：

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド；および

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

から選択される式 (I) の化合物である。

【0082】

本発明の別の実施形態は、 R^7 がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルアルキルである、式 (I) の化合物である。

【0083】

この実施形態のうちで、さらなる実施形態は、 R^7 が((メチル)(プロパー-2-イル)アミノ)アルキルであり、ただし、 r は 2 であり、少なくとも 1 つの R^6 はアルコキシである、式 (I) の化合物である。

【0084】

このさらなる実施形態のうちで、さらなる実施形態は、 R^2 がイソチアゾリルである、式 (I) の化合物である。

【0085】

R^7 が((メチル)(プロパー-2-イル)アミノ)アルキルであり、 r が 2 であり、少

10

20

30

40

50

なくとも1つの R^6 がアルコキシであるさらなる実施形態のうちで、別のさらなる実施形態は、 R^2 がチアゾリルである、式(I)の化合物である。

【0086】

このさらなる実施形態のうちで、式(I)の好ましい化合物は：

2, 6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2, 3-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド；

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート；および

2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテート

から選択される。

【0087】

R^7 が((メチル)(プロパー-2-イル)アミノ)アルキルであり、 r が2であり、なくとも1つの R^6 がアルコキシであるさらなる実施形態のうちで、別のさらなる実施形態は、 R^2 がイソキサゾイルである、式(I)の化合物である。

【0088】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 が $-S(O)_2-N(H)-R^2$ 置換基に対してオルト位にある、式(I)の化合物である。

【0089】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 が $-C(R^{3a})(R^{3b})-$ に対してオルト位にある、式(I)の化合物である。

【0090】

本発明の別の実施形態は、1つの R^6 が $-C(R^{3a})(R^{3b})-$ に対してオルト位にある、式(I)の化合物である。

【0091】

本発明の別の実施形態は、 R^5 がフルオロである、式(I)の化合物である。

【0092】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 がフルオロである、式(I)の化合物である。

【0093】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 がクロロである、式(I)の化合物である。

【0094】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 がメチルである、式(I)の化合物である。

【0095】

本発明の別の実施形態は、1つの R^4 がフルオロであり、別の R^4 がメチルである、式(I)の化合物である。

【0096】

本発明の別の実施形態は、1つの R^6 がフルオロである、式(I)の化合物である。

【0097】

本発明の別の実施形態は、1つの R^6 がフルオロであり、別の R^6 がメトキシである、式(I)の化合物である。

【0098】

10

20

30

40

50

本発明の別の実施形態は、1つのR⁶がフルオロであり、別のR⁶がイソプロポキシである、式(I)の化合物である。

【0099】

本発明の別の実施形態は、1つのR⁶がフルオロであり、別のR⁶がフルオロである、式(I)の化合物である。

【0100】

本発明の別の実施形態は、電位依存型ナトリウムチャンネルを調節する際の試験化合物の効力を決定する際に、インビトロアッセイまたはインビボアッセイにおいて、標準物質またはコントロールとして、式(I)の化合物を使用する方法である。

【0101】

本発明の別の実施形態は、以下の本発明の化合物の調製に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ia)の化合物、式(Ib)の化合物、式(Ic)の化合物、式(Id)の化合物、式(Ie)の化合物、式(If)の化合物、式(Ig)の化合物、式(Ih)の化合物、式(Ii)の化合物、式(Ij)の化合物、または式(Ik)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグである。

【0102】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム1に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ia)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0103】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム2に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ib)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0104】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム3に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ic)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0105】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム3に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(If)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0106】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム3に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ig)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0107】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム4に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Id)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0108】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム5に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ie)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0109】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム6に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式(Ia)の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0110】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム7に記載のような、個々の立体異性体、エナン

10

20

30

40

50

チオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式 (I h) の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0111】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム 8 に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式 (I i) の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0112】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム 9 に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式 (I j) の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0113】

本発明の別の実施形態は、反応スキーム 9 に記載のような、個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、式 (I k) の化合物；あるいはその薬学的に受容可能な塩を調製する方法である。

【0114】

上に記載されるような本発明の化合物の任意の実施形態、ならびに上に記載されるような、本発明の化合物における特定の R^1 、 R^2 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 置換基に関して本明細書中に記載される任意の具体的な置換基は、本発明の他の実施形態および／または置換基と独立して組み合わせられて、上に具体的には記載されない本発明の実施形態を形成し得ることが理解される。さらに、特定の実施形態および／または請求項中で、置換基の列举が、任意の特定の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 置換基に関して開示される場合、1 個またはそれより多くの置換基がこの列举から削除されてもよいこと、および残りの置換基の列举が本発明の実施形態であるとみなされることが理解される。

【0115】

本発明の別の局面は、薬学的に受容可能な賦形剤、および立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを含有する、薬学的組成物である。

【0116】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、 $Na_v1.6$ 活性に関連する疾患または状態を処置する方法であり、ここでこの疾患または状態は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害であり、そしてこの方法は、その必要がある哺乳動物に、治療有効量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する。

【0117】

この局面の 1 つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、光過敏性てんかん、自己誘発失神 (self-induced syncope)、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、CDKL5 障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、Glut1 欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣／ウェスト症候群、若年ミオクローヌステんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群 (LGS)、ミオクローヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群 (Panayiotopoulos syndrome)、PCDH19 てんかん、進行性ミオクローヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体 20 症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクローヌステんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアから選択される。

10

20

30

40

50

【0118】

この実施形態の1つの実施形態において、このてんかんまたはてんかん発作障害は、ドラベ症候群、点頭痙攣／ウェスト症候群、側頭葉てんかん、レノックス・ガストー症候群（LGS）、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、および早期乳児てんかん性脳症から選択される。

【0119】

本発明の別の局面は、哺乳動物細胞において、 $Na_v1.6$ を通るイオン流動を減少させる方法であり、ここでこの方法は、この細胞を、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグと接触させる工程を包含する。

10

【0120】

本発明の別の局面は、哺乳動物において、第二の電位開口型ナトリウムチャンネルに優先して第一の電位開口型ナトリウムチャンネルを選択的に阻害する方法であり、ここでこの方法は、この哺乳動物に、調節量の、立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物としての、上記のような本発明の化合物、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグを投与する工程を包含する。

【0121】

この局面の1つの実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.6$ である。

【0122】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.6$ であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.5$ である。

20

【0123】

この局面の別の実施形態において、第一の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.6$ であり、そして第二の電位開口型ナトリウムチャンネルは $Na_v1.1$ である。

【0124】

本発明の化合物の具体的な実施形態は、以下の本発明の化合物の調製および実施例において、より詳細に記載される。

【0125】

本発明の化合物の有用性および試験

30

本発明の化合物は、哺乳動物、特にヒトにおける電位依存性ナトリウムチャンネル（好ましくは $Na_v1.6$ ）を介したイオン流動を、調節、好ましくは阻害する。任意のそのような調節を、それがイオン流動の部分的または完全な阻害または予防であるかに関わらず、本明細書中では「遮断する」と呼び、対応する化合物を「遮断剤」または「阻害剤」と呼ぶことがある。一般的に、本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルの電位依存性の活性を阻害することにより、下向きに電位開口型ナトリウムチャンネルの活性を調節し、そして／またはイオン流動などのナトリウムチャンネル活性を防止することにより、細胞膜を横断するナトリウムイオンの流動を減少または防止する。

【0126】

本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャンネル（好ましくは $Na_v1.6$ ）を介したイオン流動を阻害する。本発明の化合物は、ナトリウムチャンネルの状態または回数依存性修飾因子であり、休止／閉鎖状態に対しては低親和性を有し、不活性化状態に対しては高親和性を有する。これら化合物は、他の状態依存性ナトリウムチャンネル遮断剤に対して記載したもの（Cestele, S.ら、前掲書中）と同様の、チャンネルのナトリウム伝導孔の内部空洞に位置する重複部位と相互作用する可能性が高い。これらの化合物はまた、内部空洞の外側の部位と相互作用し、チャンネル孔を介したナトリウムイオン伝導性に対してアロステリック作用を有する可能性が高い場合もある。

40

【0127】

これらの結果のいずれかは、これらの化合物により得られる総合的な治療上の利益に最終的に関与し得る。

50

【0128】

したがって、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャンネル阻害剤（好ましくは、 $\text{Na}_v1.6$ 阻害剤）であり、したがって哺乳動物、好ましくはヒト、および他の生物における疾患および状態（好ましくは、てんかんおよび／またはてんかん発作障害）を治療するのに有用であり、これには、異常な電位依存性ナトリウムチャンネル生物活性（好ましくは、異常な $\text{Na}_v1.6$ 活性）の結果として生じるか、または電位依存性ナトリウムチャンネル生物活性の調節により回復し得るすべてのヒトの疾患および状態が含まれる。具体的には、本発明の化合物（すなわち、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはその混合物として；あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとしての、発明の要旨において上に記載されたような式（I）の化合物）は、哺乳動物（好ましくは、ヒト）における、異常な電位依存性 $\text{Na}_v1.6$ の生物学的活性から生じる、または $\text{Na}_v1.6$ の生物学的活性の調節（好ましくは、阻害）によって軽減され得る、疾患および状態を処置するために有用である。好ましくは、本発明の化合物は、 $\text{Na}_v1.5$ および／または $\text{Na}_v1.1$ に優先して $\text{Na}_v1.6$ を選択的に阻害する。

10

【0129】

本明細書中で定義される場合、 $\text{Na}_v1.6$ 活性に関連する疾患、障害または状態としては、てんかんおよび／またはてんかん発作障害が挙げられるが、これらに限定されない。このようなてんかんおよび／またはてんかん発作障害としては、光過敏性てんかん、自己誘発失神、難治性てんかん、アンジェルマン症候群、良性ローランドてんかん、 CDKL5 障害、小児期および若年性欠神てんかん、ドラベ症候群、前頭葉てんかん、 Glut1 欠損症候群、視床下部過誤腫、点頭痙攣／ウェスト症候群、若年ミオクローヌステんかん、ランドー・クレッフナー症候群、レノックス・ガストー症候群（ LGS ）、ミオクローヌスアブサンスを伴うてんかん、大田原症候群、パナエトポラス症候群、 PCDH19 てんかん、進行性ミオクローヌス性てんかん、ラスムッセン症候群、環状染色体20症候群、反射性てんかん、側頭葉てんかん、ラフォラ型進行性ミオクローヌステんかん、神経皮膚症候群、結節性硬化症複合体、早期乳児てんかん性脳症、早期発症てんかん性脳症、熱性痙攣+を伴う全身てんかん、レット症候群、多発性硬化症、アルツハイマー病、自閉症、運動失調、低血圧症ならびに発作性ジスキネジアが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0130】

従って、本発明は、哺乳動物、好ましくはヒトにおける、 $\text{Na}_v1.6$ の活性に関連する疾患または状態の処置のための、化合物、薬学的組成物、ならびにこれらの化合物および薬学的組成物を使用する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする哺乳動物、好ましくはヒトに、有効量の、本発明の化合物、または本発明の化合物を含有する薬学的組成物を投与することによる。

【0131】

$\text{Na}_v1.6$ イオン流動の阻害における本発明の化合物の一般的な数値は、以下の生物学的アッセイのセクションに記載されたアッセイを用いて求めることができる。あるいは、ヒトの状態および疾患の治療における化合物の一般的な数値は、てんかんおよび／またはてんかん発作障害の治療における化合物の効力を実証するための、業界標準動物モデルで確立することもできる。ヒトの神経障害性疼痛状態の動物モデルが、開発され、その結果、感覚試験により評価できる、持続された期間に渡る、感覚欠損が再現可能となった。

40

【0132】

例えば、発作またはてんかん様活性の傾向を評価するために多数の齧歯類モデルが開発されている（Klein, B. R. ら, (2016年), 「Models Currently in Active Use. In: Epilepsy Therapy Screening Program」, 第2016巻, National Institute of Neurological Disorders and Stroke）。これらには、発作を誘発する急性の化学的または電氣的損傷、ならびに、発作傾向のある動

50

物を作製する持続性の化学的または遺伝的損傷が含まれる。これらのモデルは、発作の活性を促進または防止する化合物の相対的な能力を決定するために用いられ得る。最大電気ショック発作 (MES) アッセイおよび6ヘルツ精神運動発作試験 (6Hz) は、抗痙攣インターベンションを評価するために用いられる、急性損傷発作アッセイの2つの例である (Suzuki, F. ら, *Neuroscience* (1995年), Vol. 64, 665-674頁; Barton, M. E. ら, *Epilepsy Research* (2001年), 第47巻, 217-227頁)。両方のアッセイが、急性発作を引き起こすために、角膜または耳に配された電極によって適用される電氣的損傷を伴う。急性発作はまた、例えば、痙攣促進性のエーテル化合物フルオロチルの投与によって化学的にも誘発され得る (Makinson, C. D. ら, *Exp. Neurol.* (2016年), 第275巻, パート1, 46-58頁)。

10

【0133】

遺伝的てんかんは、多くの異なる遺伝子 (複数の電位開口型ナトリウムチャネル遺伝子が挙げられる) と結び付けられている。ヒト患者において同定された変異を抱く、遺伝的に修飾されたマウスが作製され得る。いくつかの例において、これらの遺伝修飾は、遺伝的バリエーションが最初に同定されたヒト患者とかなり類似した挙動をする動物をもたらす。変異マウスは、鎮痙薬の介入を試験するために使用され得る。このような実験は、自発発作の予防を含み得るか、または野生型マウスにおいて採用されたものと類似の発作誘発刺激を利用し得る。早期乳児てんかん性脳症6 (EIEE6) (乳児重症ミオクロニーてんかんまたはドラベ症候群としても公知) の動物モデルは、Nav1.1電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN1A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Yu, F. H. ら, *Nat. Neurosci.* (2006年), 第9巻, 1142-1149頁)。EIEE13のモデルは同様に、Nav1.6電位開口型ナトリウムチャネルをコードするSCN6A遺伝子を変異させることによって、作製されている (Wagnon, J. L. ら, *Human Molecular Genetics* (2014))。これらのマウス株の両方は、臨床患者集団において有用であることを示され得る潜在的治療調査を評価する機会を与える (Martin, M. S. ら, *J. Biol. Chem.* (2010年), 第285巻, 9823-9834頁; および Martin, M. S. ら, *Human Molecular Genetics* (2007年), 第16巻, 2892-2899頁)。

20

【0134】

本発明は、治療薬として有用な、Nav1.6阻害性の薬剤の同定のための多くの異なる手段を容易に提供する。Nav1.6阻害剤の同定は、様々なインビトロおよびインビボアッセイ、例えば電流の測定、膜電位の測定、イオン流動 (例えばナトリウムまたはグアニジウム (guanidinium)) の測定、ナトリウム濃度の測定、セカンドメッセンジャーおよび転写濃度の測定を用いて、ならびに、例えば、電位感受性染料、放射性トレーサー、およびパッチクランプ電気生理法などを用いて、評価することができる。

30

【0135】

1つのこのようなプロトコルは、ナトリウムチャネルの活性を調節する化学薬品の能力についてスクリーニングを行い、これによって、ナトリウムチャネルの活性を調節する薬剤として同定することを含む。

40

【0136】

Bean ら, *J. General Physiology* (1983年)、第83巻: 613~642頁、および Leuwer, M. ら, *Br. J. Pharmacol* (2004年)、第141 (1) 巻: 47~54頁に記載されている典型的アッセイは、チャネル作用を研究するためパッチクランプ技術を使用している。このような技法は、当業者には公知であり、現在の技術を用いて、ナトリウムチャネル作用を調節する化合物の能力について、これら化合物を評価するための、低いまたは中間のスループットアッセイを開発することもできる。

【0137】

50

試験化合物のスループットは、使用するスクリーニングアッセイの選択における重要な検討材料である。数十万の化合物が試験される一部の計画では、低いスループット手段を使用することは望ましくない。しかし、他の場合では、限定された数の化合物間の重要な差を特定するには、低いスループットで十分である。多くの場合、特定のナトリウムチャネル調節化合物を同定するため、アッセイの種類を組み合わせることが必要となろう。

【0138】

パッチクランプ法を用いた電気生理アッセイは、ナトリウムチャネル化合物相互作用の詳細な特徴づけのための判断基準として受け入れられており、Beanら（前掲書中）およびLeuwer, M.ら（前掲書中）に記載の通りである。一日当たり2～10の化合物を比較することができる手動の低スループットスクリーニング（LTS）法、一日当たり20～50パッチ（すなわち化合物）で、自動化された中間スループットのスクリーニング（MTS）のために最近開発されたシステム、および一日当たり1000～3000パッチ（すなわち化合物）での自動化されたハイスループットスクリーニング（HTS）を可能にする、Molecular Devices Corporation（Sunnyvale, CA）からの技術がある。

【0139】

1つの自動化されたパッチクランプシステムは、創薬の速度を速めるため平面電極技術を利用している。平面電極は、高い抵抗性、細胞が結合した密閉を達成し、続いて従来の記録に匹敵する安定した、低ノイズホールセル記録を達成することができる。適切な装置は、PatchXpress 7000A（Axon Instruments Inc, Union City, CA）である。付着細胞、ならびに懸濁物中で自然に増大する細胞を含む、様々な細胞株および培養法が、密封成功率および安定度について、順位付けされている。高濃度の関連するナトリウムイオンチャネルを安定して発現する不死化した細胞（例えばHEKおよびCHO）は、高密度の懸濁培養に適応させることができる。

【0140】

チャネルの特定の状態、例えばその開口状態、閉鎖状態もしくは休止状態、または開口から閉鎖、閉鎖から休止、または休止から開口への移行を遮断する化合物を研究者が同定できるようにする他のアッセイを選択することができる。当業者は、一般的に、そのようなアッセイに精通している。

【0141】

結合アッセイもまた利用可能である。設計には、従来の放射性フィルターベースの結合アッセイまたはEvotec OAIグループ会社（Hamburg, Germany）から市販されている共焦点ベースの蛍光システムが含まれるが、そのどちらもHTSである。

【0142】

放射性の流動アッセイもまた使用することができる。このアッセイでは、チャネルが刺激され、ベラトリジンまたはアコニチンで開口され、毒素により安定した開口状態に維持され、チャネル遮断剤は、イオン流入を防止する能力により同定する。このアッセイは、放射性の ^{22}Na および ^{14}C グアニジウムイオンをトレーサーとして使用することができる。生細胞内のFlashPlate & Cytostar-Tプレートは、分離工程を回避し、HTSに適している。シンチレーションプレート技術により、この方法が、HTS適合性においてより優勢となった。このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

【0143】

さらに別の様式では、Molecular Dynamics（Amersham Biosciences, Piscataway部門, NJ）から市販されているFLIPRシステム膜電位キット（HTS）を用いて、膜電位の再分布を測定する。この方法は、遅い膜電位変化に限定される。いくつかの問題が、化合物の蛍光の自然放射能から生じ得る。試験化合物はまた、細胞膜の流動度に直接影響を与え、細胞内の染料濃度の増加をもたらし得る。しかし、このアッセイの機能的局面から、情報含有量はかなり良い。

【0144】

ナトリウム染料を使用することによって、チャネルを介したナトリウムイオン流入の速度または量を測定することができる。この種類のアッセイは、有望なチャネル遮断剤に関して非常に高い情報含有量を提供する。アッセイは、機能的であり、 Na^+ 流入を直接測定する。CoroNa Red、SBFIおよび／またはsodium green (Molecular Probes, Inc. Eugene OR) を使用することによって、 Na 流入を測定することができる。これらはすべて Na 反応性の染料である。これらは、FLIPR装置と組み合わせて使用することができる。スクリーニングにおけるこれら染料の使用は、これまで文献に記載されていない。カルシウム染料もまた、この様式において可能性を有し得る。

10

【0145】

別のアッセイでは、FRETベースの電位センサーを使用することによって、試験化合物が Na 流入を直接遮断する能力を測定する。市販のHTSシステムは、VIPR (商標) II FRET システム (Aurora Biosciences Corporation, San Diego, CA, Vertex Pharmaceuticals, Incの一部門) を含み、同様にAurora Bioscienceから市販されているFRET染料と共に使用することができる。このアッセイは、電圧変化に対して1秒以内の反応を測定する。チャネル機能の修飾因子に対する必要条件はない。このアッセイは、脱分極および過分極を測定し、定量化のための割合計量出力を提供する。このアッセイの価格がいくらか安いMTSバージョンは、Aurora Biosciences製のFRET染料と共に、FLEXstation (商標) (Molecular Devices Corporation) を使用する。本明細書中に開示されている化合物を試験する他の方法もまた、十分公知であり、当業者であればすぐに利用できる。

20

【0146】

これらの結果は、試験化合物とナトリウムチャネルの間の構造活性相関 (SAR) の分析の基礎を提供する。試験化合物のコア構造体上のある特定の置換基は、強力な抑制性化合物を提供する傾向がある。SAR分析は、治療薬として使用するための本発明の化合物の好ましい実施形態を特定するために当業者が現在使用し得る手段の1つである。

【0147】

このように同定された調節剤は、次いで、これらが、最小限の有害事象で、目的のナトリウムチャネルの活性 (好ましくは $\text{Na}_{v1.6}$) に関連する疾患または状態を処置するのに有用であるか否かを決定するために、様々なインビボモデルで試験される。以下の生物学的アッセイのセクションにおいて記載されているアッセイは、本発明の化合物の生物活性を評価するのに有用である。

30

【0148】

代表的に、本発明の化合物の効力は、その IC_{50} 値 (「阻害濃度-50%」) により表され、これは、特定の時間にわたる標的ナトリウムチャネルの活性の50%阻害を達成するために必要とされる化合物の量の測定値である。

【0149】

本発明の代替の使用では、本発明の化合物は、本明細書中に開示されている様々な疾患の治療またはこれら疾患からの保護も有用である他の化合物を発見するための、比較目的のための代表的な薬剤として、インビトロまたはインビボの研究において使用することができる。

40

【0150】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルまたは哺乳動物、好ましくはヒトにおける $\text{Na}_{v1.6}$ 活性を阻害することに関し、この方法は、哺乳動物、好ましくはヒトに投与する工程、または前記生物学的サンプルを、式 (I) の化合物または式 (I) の化合物を含む薬学的組成物に接触させる工程を含む。「生物学的サンプル」という用語は、本明細書で使用する場合、制限なしで、細胞培養またはその抽出物、哺乳動物またはその抽出物から得た生検物質、および血液、唾液、尿、糞、精液、涙、または他の体液または抽出物を含

50

む。

【0151】

生物学的サンプルの $Na_v1.6$ 活性の阻害は、当業者には公知の様々な目的に対して有用である。このような目的の例として、生物学的および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究、ならびに新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が挙げられるが、これらに限らない。

【0152】

発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマー、互変異性体もしくはこれらの混合物としての化合物、または薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ、ならびに／あるいは、発明の概要において上に記述されている、本発明の化合物の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体またはこれらの混合物としての1個またはそれより多くの化合物、あるいは薬学的に受容可能なその塩、溶媒和物もしくはプロドラッグと、薬学的に受容可能な添加剤とを含む本明細書中に記載されている薬学的組成物は、哺乳動物における、電位開口型ナトリウムチャネル活性（好ましくは、 $Na_v1.6$ 活性）に関連する疾患または状態の治療のための薬物の調製に使用することができる。

【0153】

本発明の薬学的組成物および投与

本発明はまた、本明細書中に開示されている本発明の化合物を含有する薬学的組成物に関する。一実施形態では、本発明は、例えば、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒト患者に投与された場合、ナトリウムチャネルによって媒介される疾患（例えば、てんかんおよび／またはてんかん発作障害）を治療するために、薬学的に受容可能なキャリア、添加剤または賦形剤中に、電位依存性ナトリウムチャネルを介したイオン流動を調節、好ましくは阻害するのに有効な量で、本発明の化合物を含む組成物に関する。

【0154】

純粋な形態でか、もしくは適切な薬学的組成物中での本発明の化合物、または薬学的に受容可能なこれらの塩の投与は、同様の効用を果たすための薬剤投与の許容された形式のいずれかを介して行うことができる。本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物と、適切な薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤または添加剤を組み合わせることによって調製することができる、固体、半固体、液体または気体の形態の調製物、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、軟膏剤、溶液剤、坐剤、注射、吸入剤、ゲル剤、ミクロスフェア、およびエアゾール剤の中に調合することができる。このような薬学的組成物を投与する典型的な経路として、制限なしで、経口、局所的、経皮、吸入、非経口、舌下、直腸、膣、および鼻腔内が挙げられる。「非経口」という用語は、本明細書で使用する場合、皮下投与、静脈内、筋肉内、胸骨内への注射または注入技術を含む。本発明の薬学的組成物は、この組成物が患者へ投与された時点で、その中に含有された有効成分が生物学的に利用可能となるよう調合される。被験体または患者に投与されることになる組成物は、1またはそれより多くの投与単位の形態を取り、この場合、例えば、錠剤は単一の投与単位であってよいし、エアゾール剤形態の本発明の化合物の容器が複数の投与単位を維持していてもよい。このような剤形を調製する実際の方法は公知であり、または当業者であれば明らかであるが、例えば、*The Science and Practice of Pharmacy*、第20版（Philadelphia College of Pharmacy and Science、2000年）を参照のこと。投与される組成物は、いずれにせよ、本発明の教示に従い目的の疾患または状態を治療するための、本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩の治療有効量を含有する。

【0155】

本明細書中の有用な薬学的組成物はまた、任意の適切な賦形剤または添加剤を含めた、薬学的に受容可能なキャリアを含有し、このキャリアには、組成物を与えられる個人に有害な抗体の産生をそれ自体が誘発せず、不当な毒性なしに投与することができる任意の医薬品が含まれる。薬学的に受容可能なキャリアとして、液体、例えば水、生理食塩水、グ

リセロールおよびエタノールなどが挙げられるが、これらに限らない。薬学的に受容可能なキャリア、賦形剤、および他の添加剤についての徹底的な考察が、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Pub. Co., N. J. 最新版) で提示されている。

【0156】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の形態であってよい。一局面において、キャリア（単数または複数）は、微粒子であり、よって、組成物は、例えば、錠剤または散剤の形態である。キャリア（単数または複数）は、組成物を有する液体、例えば、経口シロップ、注射用の液体またはエアゾール剤であってよく、エアゾール剤は、例えば、吸入による投与に有用である。

【0157】

経口投与を目的とする場合、薬学的組成物は、固体または液体のいずれかの形態が好ましく、半固体、半液体、懸濁剤およびゲル形態は、本明細書中で、固体または液体のいずれかで見なされる形態の範囲内に含まれている。

【0158】

経口投与のための固体組成物として、薬学的組成物は、散剤、顆粒剤、圧縮された錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム、ウェーファーなどの形態へと調合することができる。このような固体組成物は通常、1つもしくは複数の不活性な賦形剤または食用キャリアを含有することになる。加えて、以下のうちの1つまたは複数が存在し得る：結合剤（例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、ガムトラガカントまたはゼラチンなど）、添加剤（例えばデンプン、ラクトースまたはデキストリンなど）、崩壊剤（例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、Primogel、コーンスターチなど）、滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotexなど）、流動促進剤（例えばコロイド性二酸化ケイ素など）、甘味剤（例えばスクロースまたはサッカリンなど）、香味剤（例えばハッカ、サルチル酸メチルまたはオレンジ風味など）、および着色剤。

【0159】

薬学的組成物が、カプセル剤、例えばゼラチンカプセル剤などの形態の場合、薬学的組成物は、上記の種類の物質に加えて、液体のキャリア、例えばポリエチレングリコールまたは油などを含有し得る。

【0160】

薬学的組成物は、液体の形態、例えば、エリキシル剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤または懸濁剤などであってよい。液体は、2つの例としては、経口投与用または注射による送達用であってよい。経口投与を目的とする場合、好ましい組成物は、本発明の化合物に加えて、1種またはそれより多くの甘味剤、保存剤、染料／着色剤および風味エンハンサーを含有する。注射による投与を目的とする組成物中には、1種またはそれより多くの界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤および等張剤が含まれていてもよい。

【0161】

本発明の液体の薬学的組成物は、これらが溶液剤、懸濁剤または他の同様の形態であるかどうかに関わらず、以下のアジュバントのうちの1つまたは複数を含み得る：無菌の賦形剤、例えば、注射用の水、生理食塩水溶液、好ましくは生理的食塩水、Ringer溶液、等張食塩液、不揮発性油（例えば、溶媒または懸濁媒体としての機能を果たすことのできる合成のモノグリセリドまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の溶媒など）、抗菌剤（例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベンなど）、抗酸化剤（例えばアスコルビン酸または重硫酸ナトリウムなど）、キレート剤（例えばエチレンジアミン四酢酸など）、緩衝液（例えばアセテート、シトレートまたはホスフェートなど）、および張度（tonicity）調整のための薬剤（例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖など）。非経口の調製物は、アンプル、使い捨てのシリンジ、またはガラスもしくはプラスチック製の複数回投与用バイアル内に封入する

10

20

30

40

50

ことができる。生理的食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用薬学的組成物は、無菌であることが好ましい。

【0162】

非経口または経口投与のいずれかを目的とする本発明の液体薬学的組成物は、適切な投与量が得られるような本発明の化合物の量を含むべきである。通常この量は、組成物中に少なくとも0.01%の本発明の化合物である。経口投与を目的とする場合、この量は、組成物の重量の0.1%～約70%で異なり得る。好ましい経口の薬学的組成物は、約4%～約50%の本発明の化合物を含む。好ましい薬学的組成物および本発明による調製物は、本発明の希釈前に、非経口の投与単位が、0.01重量%から10重量%の化合物を含むように調製される。

10

【0163】

本発明の薬学的組成物は、局所投与を目的としてもよく、この場合、キャリアは、溶液基剤、乳液基剤、軟膏基剤またはゲル基剤を適切に含み得る。基剤は、例えば、以下のうちの1つまたは複数を含み得る：ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、蜜蝋、鉱油、希釈剤（例えば水およびアルコールなど）、ならびに乳化剤および安定剤。増粘剤は、局所投与のための薬学的組成物中に存在し得る。経皮投与を目的とする場合、組成物は、経皮パッチまたはイオントフォレーシスデバイスを含み得る。局所用製剤は、約0.1w/v%から約10w/v%（単位容量当たりの重量）の本発明の化合物の濃度を含むし得る。

【0164】

本発明の薬学的組成物は、例えば、坐剤の形態で、直腸投与を目的とすることができ、この坐剤は、直腸で融解し、その薬剤を放出することになる。直腸投与のための組成物は、適切な非刺激性添加剤として油性の基剤を含むし得る。このような基剤として、制限なしで、ラノリン、ココアバターおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

20

【0165】

本発明の薬学的組成物は、固体または液体の投与単位の物理的形状を改変する様々な物質を含み得る。例えば、組成物は、有効成分の回りにコーティングシェルを形成する物質を含んでもよい。コーティングシェルを形成する物質は通常、不活性であり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、有効成分は、ゼラチンカプセル剤内に入ってもよい。

30

【0166】

固体または液体の形態での本発明の薬学的組成物は、本発明の化合物に結合し、これによって化合物の送達を助ける薬剤を含んでもよい。このような能力で作用する適切な薬剤として、モノクローナルまたはポリクローナル抗体、タンパク質またはリボソームが挙げられる。

【0167】

本発明の薬学的組成物は、エアゾール剤として投与できる投与単位からなってもよい。エアゾール剤という用語は、コロイド性の性質のものから、加圧したパッケージからなるシステムに至るまで様々なシステムを意味するように使用される。送達は、液化性ガスまたは圧縮ガスにより、または有効成分を分配する適切なポンプシステムにより行うことができる。本発明の化合物のエアゾール剤は、有効成分（単数または複数）を送達するため、単一相、2相、または3相のシステムで送達することができる。エアゾール剤の送達には、必要な容器、活性化剤、バルブ、サブ容器などが含まれ、これらが一緒になってキットを形成することもできる。当業者であれば、不当な実験は行わず、好ましいエアゾール剤を決定することができる。

40

【0168】

本発明の薬学的組成物は、薬学的分野では周知の方法で調製することができる。例えば、注射で投与することを目的とする薬学的組成物は、溶液を形成するように、本発明の化合物を無菌蒸留水と組み合わせることによって調製できる。界面活性剤を加えることによって、均質な溶液または懸濁液の形成を促進することができる。界面活性剤は、水性デリ

50

バリーシステムにおいて化合物の溶解または均質な懸濁を促進するよう、非共有結合で本発明の化合物と相互作用する化合物である。

【0169】

本発明の化合物、または薬学的に受容可能なその塩は、治療有効量で投与され、この治療有効量は、使用される特定の化合物の活性、化合物の代謝性の安定度および作用の長さ、患者の年齢、体重、全般的な健康状態、性別、および食生活、投与の形式および時間、排出速度、薬物の組み合わせ、特定の障害または状態の重症度、ならびに治療が行われる対象を含めた、様々な要素に応じて異なることになる。一般的に、治療上有効な一日量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.001 mg/Kg（すなわち、0.07 mg）から約100 mg/Kg（すなわち、7.0 g）、好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約0.01 mg/Kg（すなわち、0.7 mg）から約50 mg/Kg（すなわち、3.5 g）、より好ましくは、治療有効量は、（70 Kgの哺乳動物に対して）約1 mg/kg（すなわち、70 mg）から約25 mg/Kg（すなわち、1.75 g）である。

【0170】

本明細書中に提供されている有効量の範囲は、限定的であることを意図しておらず、好ましい投与範囲を表している。しかし、最も好ましい投与量は、個々の被験体に応じて調整されることになり、関連分野の当業者であれば、理解している通りであり、決定することができる。（例えば、Berkowら編、The Merck Manual, 第19版, Merck and Co., Rahway, N. J., 2011; Bruntonら編, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 第12版, McGraw-Hill 2011; Avery's Drug Treatment: Principles and Practice of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 第3版, ADIS Press, LTD., Williams and Wilkins, Baltimore, MD. (1987年), Ebadi, Pharmacology, Little, Brown and Co., Boston, (1985); Osolciら編, Remington's Pharmaceutical Sciences, 最新版, Mack Publishing Co., Easton, PA; Katzung, Basic and Clinical Pharmacology, Appleton and Lange, Norwalk, CT (1992)を参照のこと）。

【0171】

各治療に必要な全投与量は、必要に応じて、一日のうちに、複数回投与または単回投与により投与できる。一般的に、治療は、化合物の最適投与量より少ない、低い投与量から開始する。その後、投与量は、その状況下での最適の効果に到達するまで、少しの増分で増加させる。診断用の薬学的化合物または組成物は、単独で、または他の診断法、および／または病態を対象とする製薬、もしくは病態の他の症状を対象とする製薬と共に投与することができる。本発明の化合物および／または組成物の投与のレシピエントは、任意の脊椎動物、例えば哺乳動物とすることができる。哺乳動物中で、好ましいレシピエントは、哺乳動物の霊長目（Orders Primate）（ヒト、類人猿およびサルを含む）、偶蹄目（Artiodactyla）（ウマ、ヤギ、雌ウシ、ヒツジ、ブタを含む）、げっ歯目（Rodenta）（マウス、ラット、およびハムスターを含む）、ウサギ目（Lagomorpha）（ウサギを含む）、および食肉目（Carnivora）（ネコおよびイヌを含む）である。トリの中でも、好ましいレシピエントは、シチメンチヨウ、ニワトリおよび同じ目の他のメンバーである。最も好ましいレシピエントは、ヒトである。

【0172】

局所的な適用のため、本発明による薬学的組成物の有効量を、治療されることになっている末梢神経ニューロンに隣接する標的部位、例えば、皮膚表面、粘膜などに投与することが好ましい。治療する部位、その使用が診断、予防または治療用であるかどうか、症状

の重症度、および使用される局所ビヒクルの性質に応じて、この量は一般的に、1回の適用につき、本発明の化合物約0.0001mgから約1gの範囲となる。好ましい局所用調製物は、軟膏剤であり、この場合、軟膏基剤1cc当たり約0.001mgから約50mgの有効成分が使用される。薬学的組成物は、経皮組成物としてまたは経皮送達デバイス（「パッチ」）として調合することができる。このような組成物として、例えば、裏当てされた活性化化合物貯蔵容器、コントロール膜、ライナーおよび接触接着剤が挙げられる。このような経皮パッチを使用することによって、必要に応じて、本発明の化合物を、連続したパルス状送達またはオンデマンド送達を提供することができる。

【0173】

本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を用いて、患者への投与後、有効成分の即時放出、持続放出または遅延放出を提供するよう調合することができる。徐放ドラッグデリバリーシステムは当該技術分野において周知であり、浸透圧ポンプシステムおよびポリマーコーティングされた貯蔵容器または薬剤-ポリマーマトリックス製剤を含有する溶解システムが挙げられる。

【0174】

本発明の組成物はまた、局所的、全身、および鼻から脳への薬物治療のための鼻腔内ドラッグデリバリーシステムを介して送達することができる。Controlled Particle Dispersion (CPD)（商標）技術、従来の点鼻薬ビン、吸入器またはネブライザーは、嗅覚領域および副鼻腔を標的とすることによって、薬剤の局所的小および全身への有効な送達を提供することが当業者には公知である。

【0175】

本発明はまた、ヒト女性または動物メスへの投与に適した、腔内シェルまたはコアドラッグデリバリーデバイスに関する。このデバイスは、被包（sheath）で包囲されたポリマーマトリックス内の活性医薬成分から構成されていてもよく、PCT公開特許出願第WO98/50016号に記載の通り、テストステロンを付着させるために使用されるデバイスと同様に、実質的に0次パターンで、毎日化合物を放出することが可能である。

【0176】

眼部送達のための現在の方法として、局所投与（点眼）、結膜下注射、眼窩周囲への注射、硝子体内注射、外科的移植およびイオントフォoresis（弱い電流を使用して、イオン化した薬剤を体組織へと、および体組織を介して輸送する）が挙げられる。当業者であれば、安全および有効な眼内投与のため、最も適した添加剤を化合物と組み合わせる。

【0177】

最も適切な経路は、治療している状態の性質および重症度に依存することになる。当業者はまた、投与方法（例えば、経口、静脈内、吸入、皮下、直腸など）、剤形、適切な薬学的添加剤、およびそれを必要とする被験体への化合物の送達に関連する他の事項を決定することに精通している。

【0178】

併用療法

本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムチャネル活性に関連する疾患および状態の治療において、1つもしくは複数の他の本発明の化合物または1つもしくは複数の他の治療薬あるいはこれらの任意の組み合わせを有用に組み合わせることができる。例えば、本発明の化合物は、これらだけに限らないが、以下を含めた他の治療薬と組み合わせ、同時、持続的または別々に投与することができる：

- ・オピエート鎮痛剤、例えばモルヒネ、ヘロイン、コカイン、オキシモルヒネ、レボルファノール、レバロルファン、オキシコドン、コデイン、ジヒドロコデイン、プロポキシフェン、ナルメフェン、フェンタニル、ヒドロコドン、ヒドロモルフォン、メリピジン、メタドン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィンおよびペンタゾシンなど、

- ・非オピエート鎮痛剤、例えばアセトアミノフェン、サリチレート（例えばアスピリン）など、

10

20

30

40

50

・非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、例えばイブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、セレコキシブ、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラック、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチンおよびゾメピラックなど、

・抗痙攣剤、例えばカルバマゼピン、オキシカルバゼピン、ラモトリジン、バルプロエート、トピラメート、ガバペンチンおよびプレガバリンなど、

・抗うつ剤、例えば三環系抗うつ薬、例えばアミトリプチリン、クロミプラミン、デスプラミン、イミプラミンおよびノルトリプチリンなど、

10

・COX-2選択的阻害剤、例えばセレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブなど、

・ α -アドレナリン作動性剤、例えばドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、ガンファシン、デキシメタトミジン、モダフィニル、および4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンなど、

・バルビツレート鎮静剤、例えばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メフォバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルチタール、セコバルビタール、タルブタール、テアミラールおよびチオペンタールなど、

20

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

30

・コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール、

・セロトニン再取り込み阻害剤、例えばパロキセチン、セルトラリン、ノルフルオキセチン（フルオキセチンデスメチルメタボライト）、メタボライトデメチルセルトラリン、3フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラムメタボライトデスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d,l-フェンフルラミン、フェモキセチン、イフォキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、トラゾドンおよびフルオキセチンなど、

・ノルアドレナリン（ノルエピネフリン）再取り込み阻害剤、例えばマプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオンメタボライトヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン（Vivalan（登録商標））、特に選択性ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばレボキセチン、特に（S,S）-レボキセチン、およびベンラファキシンドュロキセチン神経弛緩剤、鎮静／抗不安剤、

40

・デュアルセロトニン-ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えばベンラファキシン、ベンラファキシンメタボライトO-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミンメタボライトデスメチルクロミプラミン、デュロキセチン、ミルナシプランおよびイミプラミンなど、

・アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えばドネペジルなど、

・5-HT₃アンタゴニスト、例えばオンダンセトロンなど、

50

- ・代謝調節型グルタミン酸受容体 (mGluR) アンタゴニスト、
- ・局所麻酔剤、例えばメキシレチンおよびリドカインなど、
- ・副腎皮質ステロイド剤、例えばデキサメタゾンなど、
- ・抗不整脈剤、例えばメキシレチンおよびフェニトインなど、
- ・ムスカリンアンタゴニスト、例えば、トルテロジン、プロピペリン、トロブシウムクロリド、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリンおよびイプラトロピウムなど、
- ・カンナビノイド、
- ・バニロイド受容体アゴニスト (例えばレジンフェラトキシンなど) またはアンタゴニスト (例えばカプサゼピンなど)、
- ・鎮静剤、例えばグルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾンなど、
- ・抗不安剤、例えばベンゾジアゼピンなど、
- ・抗うつ剤、例えばミルタザピンなど、
- ・局所用薬剤 (例えばリドカイン、カプサイシン (capsaicin) およびレシニフェラトキシン (resiniferotoxin))、
- ・筋弛緩剤、例えばベンゾジアゼピン、バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモールおよびオルフレナジンなど、
- ・抗ヒスタミン剤またはH₁アンタゴニスト、
- ・NMDA受容体アンタゴニスト、
- ・5-HT受容体アゴニスト／アンタゴニスト、
- ・PDEV阻害剤、
- ・トラマドール (登録商標) 、
- ・コリン作動性 (ニコチン性) 鎮痛剤、
- ・α-2-デルタリガンド、
- ・プロスタグランジンE₂サブタイプアンタゴニスト、
- ・ロイコトリエンB₄アンタゴニスト、
- ・5-リボキシゲナーゼ阻害剤、および
- ・5-HT₃アンタゴニスト。

10

20

【0179】

本明細書で使用する場合「組み合わせ」とは、1種またはそれより多くの本発明の化合物、および1つもしくは複数の他の本発明の化合物または1つもしくは複数の追加の治療薬の、任意の混合または順列を指す。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に1種またはそれより多くの治療薬との、同時または持続的送達を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との剤形を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との投与経路を含み得る。他に文脈で明らかにされていない限り、「組み合わせ」は、本発明の化合物と共に別の治療薬との製剤を含み得る。剤形、投与経路および薬学的組成物として、本明細書中に記載されているものが挙げられるが、これらに限らない。

30

【0180】

パーツからなるキット

本発明はまた、1種またはそれより多くの本発明の化合物を含む薬学的組成物を含有するキットを提供する。キットにはまた、電位開口型イオンチャネル (好ましくはNa_v1.6) の活性を阻害するための薬学的組成物の使用のため、てんかんの治療のため、ならびに本明細書中に開示されている他の利用のための使用説明書も含まれている。好ましくは、市販のパッケージは、薬学的組成物の1またはそれより多くの単位用量を含有する。例えば、そのような単位用量は、静脈内用注射剤の調製に十分な量であってよい。軽い、および／または空気に敏感な化合物が、特別なパッケージングおよび／または製剤を必要とする可能性があることは、当業者であれば明らかであろう。例えば、光を通さず、および／または周囲の空気との接触から密閉され、および／または適切なコーティングもしくは

40

50

添加剤と共に調合されているパッケージングを、使用してもよい。

【0181】

本発明の化合物の調製

以下の反応スキームは、式（I）の化合物を、本発明の概要において上記したように、その個々の立体異性体、エナンチオマーもしくは互変異性体、またはこれらの混合物として、あるいはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグとして、作製する方法を図示する。

【0182】

当業者は、以下に記載される様式と類似の様式で、以下に明示的には記載されない本発明の他の化合物を、適切な出発成分を使用し、合成のパラメータを必要に応じて変更することによって、作製することができることが理解される。簡単な官能基の変換（例えば、Larock, R. C. Comprehensive Organic Transformations, 第2版 (Wiley, 1999) を参照のこと）が、当業者に公知である方法によって行われ得ることもまた理解される。一般に、出発成分は、例えば Sigma Aldrich、Combi-Blocks、Oakwood Chemicals, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI、および Fluorochem USA などの供給源から得られ得るか、または当業者に公知である源に従って合成され得る（例えば、Smith, M. B. および J. March, March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 第6版 (Wiley, 2007) を参照のこと）か、または本明細書中に記載されるように調製され得る。

【0183】

以下の記載において、記載される式の置換基および／または可変物の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されることもまた、理解される。

【0184】

以下に記載されるプロセスにおいて、中間体化合物の官能基は、適切な保護基によって保護されることを必要とし得ることもまた、当業者によって理解される。このような官能基としては、ヒドロキシル、アミノ、メルカプトおよびカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシのために適切な保護基としては、トリアルキルシリルまたはジアリールアルキルシリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル、*t*-ブチルジフェニルシリルもしくはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、およびベンジルなどが挙げられる。アミノのために適切な保護基としては、*t*-ブトキシカルボニルおよびベンジルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチルなどが挙げられる。メルカプトのために適切な保護基としては、 $-C(O)-R''$ （ここで R'' は、アルキル、アリールまたはアラキルである）、*p*-メトキシベンジル、およびトリチルなどが挙げられる。カルボン酸のために適切な保護基としては、アルキルエステル、アリールエステルまたはアリールアルキルエステルが挙げられる。

【0185】

保護基は、当業者に公知であり、本明細書中に記載されている通りである、標準的技法に従い、付加または除去することができる。

【0186】

保護基の使用は、Greene, T. W. および P. G. M. Wuts, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, (現行版)、Wiley に詳細に記載されている。保護基はまた、ポリマー樹脂、例えば Wang 樹脂または 2-クロロトリチル-クロリド樹脂であってよい。

【0187】

本発明の化合物のこのように保護された誘導体は、それ自体、薬理学的活性を所有していない可能性があるが、これらが、哺乳動物に投与され、その後体内で代謝されることによって、薬理学的に活性のある本発明の化合物を形成することを当業者であれば理解され

10

20

30

40

50

たい。したがってこのような誘導体は、「プロドラッグ」と記載してもよい。本発明の化合物のすべてのプロドラッグは、本発明の範囲内に含まれる。

【0188】

式(I)の化合物は、少なくとも1つの不斉炭素原子を含み得、従って、ラセミ体、エナンチオマーおよび／またはジアステレオ異性体として存在し得る。特定のエナンチオマーまたはジアステレオ異性体は、特定のキラル出発物質を利用することによって、調製され得る。あるいは、式(I)の化合物のジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物は、そのそれぞれのエナンチオマーまたはジアステレオ異性体に分割され得る。本明細書中に記載されるような式(I)の化合物、または本明細書中で調製される中間体の、ジアステレオ異性体混合物またはラセミ混合物の分割のための方法は、当該分野において周知である（例えば、E. L. ElielおよびS. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*; John Wiley & Sons: New York, 1994; 第7章、およびそこで引用される参考文献）。結晶化（例えば、優先結晶化、添加剤の存在下での優先結晶化）、ラセミ体の不斉変換、化学分離（例えば、ジアステレオマー塩混合物などのジアステレオマーの形成および分離、または分割剤の使用；錯体および包接化合物による分離）、速度論的分割（例えば、酒石酸チタン触媒を用いる）、酵素分割（例えば、リパーゼにより媒介される）、ならびにクロマトグラフィ分離（例えば、キラル固定相および／またはシミュレート移動床方法論を用いるHPLC、あるいは超臨界流体クロマトグラフィおよび関連技術）などの適切なプロセスは、応用され得る例の数個である（例えば、T. J. Ward, *Analytical Chemistry*, 2002, 2863-2872を参照のこと）。

【0189】

式(I)の化合物の調製

式(Ia)の化合物は、qが1であり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、 R^7 がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチルであり、r、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式(I)の化合物であり、下で反応スキーム1に開示される方法によって調製することができ、ここで、nは1～6であり、各Xは独立して、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、 R^{4a} はブロモであり、 R^{4b} はフルオロであり、 R^8 はアルキルであり、DPPAはジフェニルホスホリルアジドである：

反応スキーム1

10

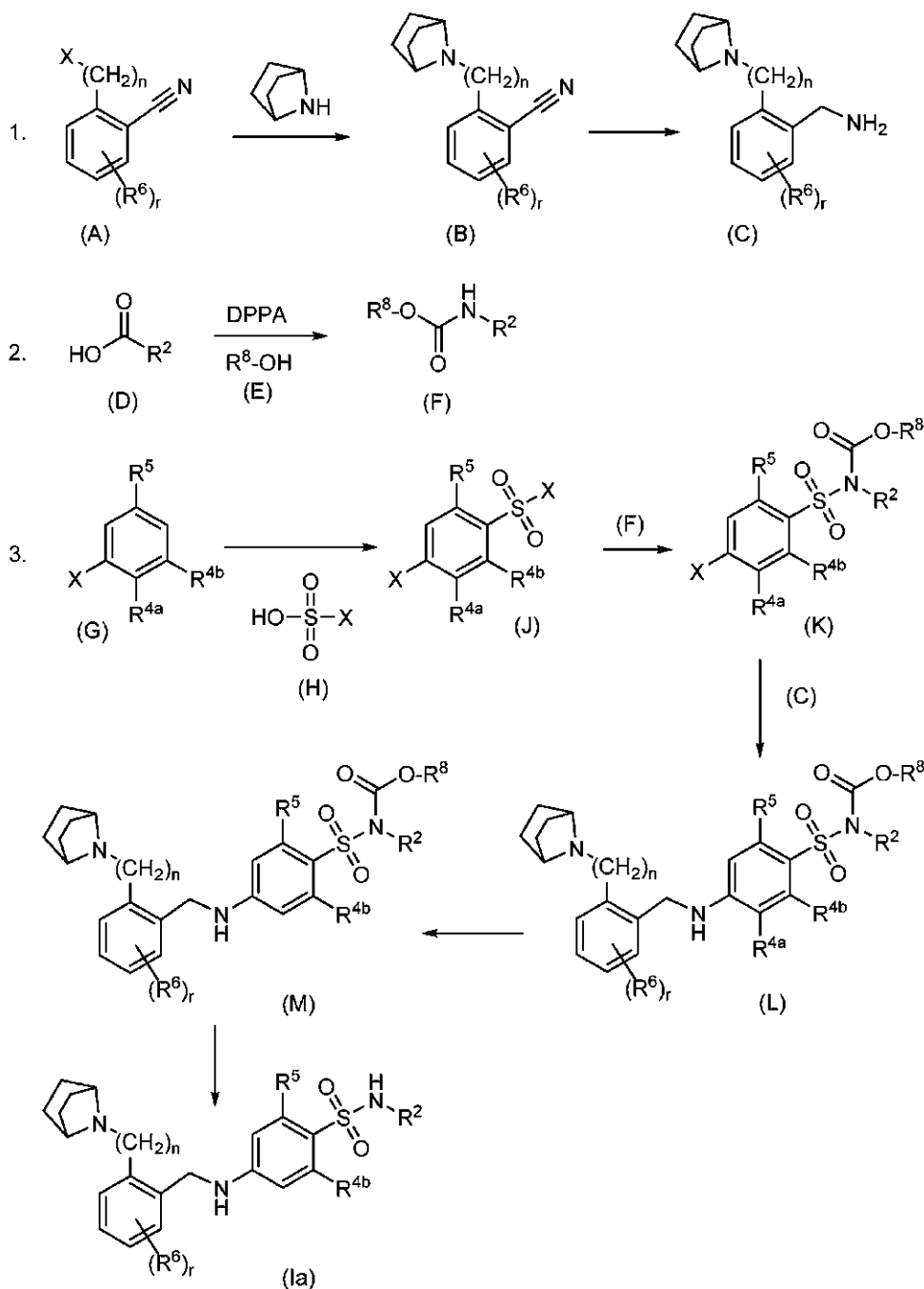
20

30

40

50

【化 4】



【0190】

式 (A)、(B)、(D)、(E)、(G)、および (H) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製することができる。一般に、式 (Ia) の化合物を、上で反応スキーム 1 に記載されるように、以下のように調製する：

【0191】

式 (A) の化合物を、最初に、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンで、標準的な反応条件下 (約 0℃ と 80℃ との間の温度で約 1～48 時間の、塩基 (炭酸カリウムなどであるが、これに限定されない) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して、式 (B) の化合物を得る。

【0192】

次いで、式 (B) の化合物を、標準的な触媒水素化条件下 (水酸化アンモニウムの存在

下でのラネー-Niの使用など)で処理して、式(C)の化合物を得る。

【0193】

式(D)の化合物を、標準的なシュミット転位条件下にて適切なアジド(ジフェニルホスホリルアジドなど)および式(E)の化合物で処理して、式(F)の化合物を得る。

【0194】

式(G)の化合物を、アレンスルホニル化条件下にて過剰量の式(H)の化合物で処理して、式(J)の化合物を得る。次いで、式(F)の化合物を、標準的なカルバメートスルホニル化条件下にて式(J)の化合物で処理して、式(K)の化合物を得る。次いで、式(K)の化合物を、式(C)の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下(約0℃と80℃との間の温度で約1~48時間の、塩基(N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下での極性非プロトン性溶媒(ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない)の使用などであるが、これに限定されない)にて処理して、式(L)の化合物を得る。

【0195】

次いで、式(L)の化合物を、標準的なアレンプロト脱ハロゲン化条件下で処理して式(M)の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で処理して式(Ia)の化合物を得る。

【0196】

式(Ib)の化合物は、qが1であり、rが2であり、R¹が水素であり、R^{3a}およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R⁴がハロであり、1つのR⁶がハロであり、1つのR⁶がアルコキシ(-OR⁸)であり、R⁷が((メチル)(プロパー-2-イル)アミノ)メチルであり、R²およびR⁵が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式(I)の化合物であり、下で反応スキーム2に開示される方法によって調製することができ、ここで、各Xは独立して、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、R^{6a}はハロであり、R⁸はアルキルである：

反応スキーム2

10

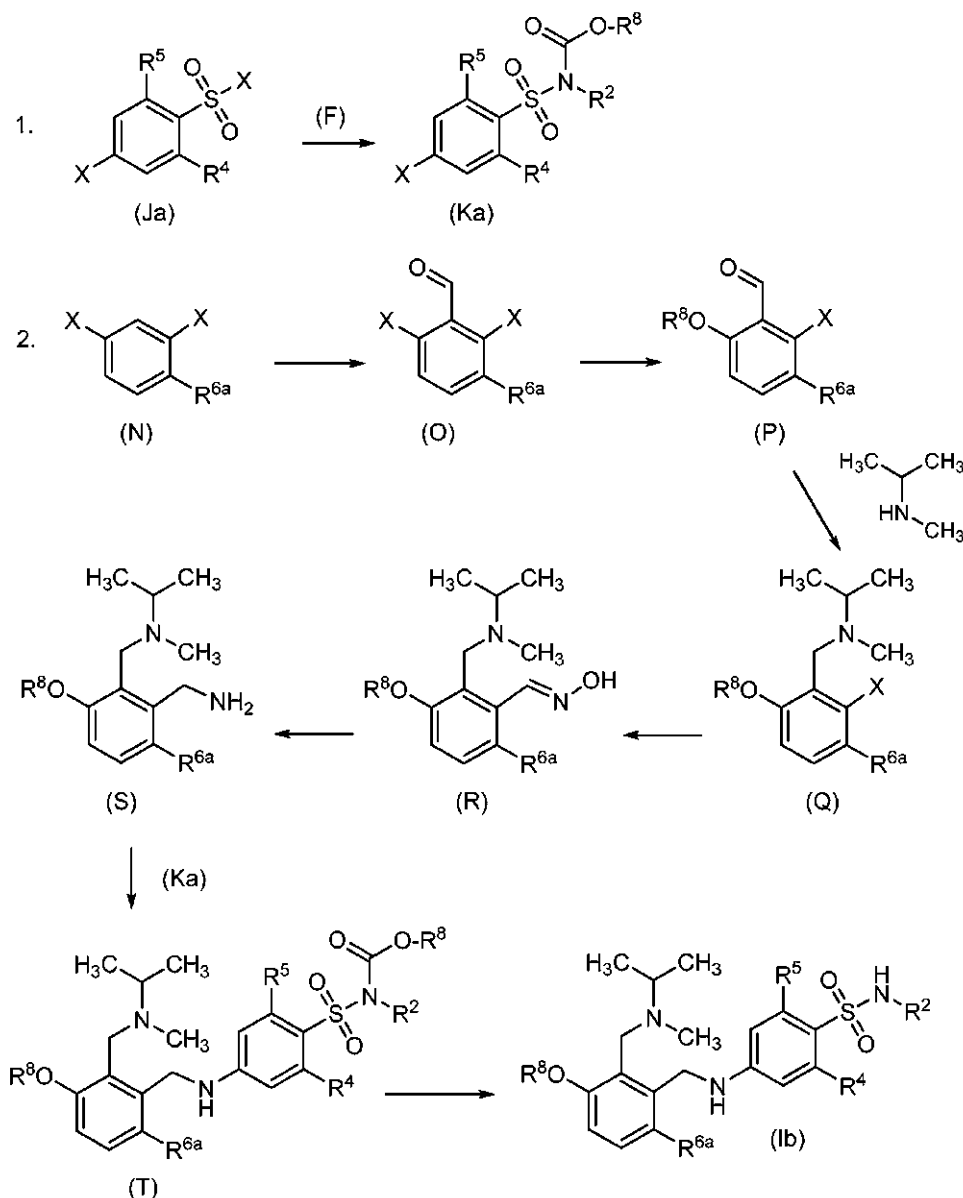
20

30

40

50

【化 5】



10

20

30

【0197】

式 (F) の化合物を、上の反応スキーム 1 に記載の様式と類似の様式で調製する。式 (Ja) の化合物を、上の式 (J) の化合物について反応スキーム 1 に記載の様式と類似の様式で調製する。式 (N) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知である方法に従って、もしくは本明細書中に開示される方法によって、調製することができる。一般に、式 (Ib) の化合物を、上で反応スキーム 2 に記載されるように、以下のように調製する：

40

【0198】

式 (Ja) の化合物を、式 (F) の化合物で、式 (J) の化合物および式 (F) の化合物から式 (K) の化合物を調製するための上の反応スキーム 1 に記載の様式と類似の様式で処理して、式 (Ka) の化合物を得る。

【0199】

式 (N) の化合物を標準的なアレーンホルミル化条件下で処理して式 (O) のアルデヒド化合物を形成し、次いで、標準的な芳香族求核置換条件下で処理して式 (P) の化合物を得る。

【0200】

次いで、式 (P) の化合物を標準的な還元的アミノ化条件下で処理して、式 (Q) の化

50

化合物を得る。

【0201】

次いで、式（Q）の化合物を標準的な金属－ハロゲン交換／ホルミル化／オキシム形成条件下で処理して、式（R）の化合物を得る。

【0202】

次いで、式（R）の化合物を標準的なオキシム還元条件下で処理して式（S）の化合物を得、次いで、式（Ka）の化合物で、標準的な芳香族求核置換反応条件下（約0℃と80℃との間の温度で約1～48時間の、塩基（N，N－ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下での極性非プロトン性溶媒（ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない）の使用などであるが、これに限定されない）にて処理して、式（T）の化合物を得る。

10

【0203】

次いで、式（T）の化合物を標準的な窒素脱保護条件下で処理して、式（Ib）の化合物を得る。

【0204】

あるいは、R⁸がメチルである式（P）の化合物を、標準的な脱メチル化条件下（三臭化ホウ素での処理などであるが、これに限定されない）で処理して対応するヒドロキシ化合物を得、次いで、標準的なウィリアムソンのエーテル合成条件下にてハロゲン化アルキルで処理して対応するアルコキシ化合物を得、次いで、上の式（Q）の化合物の調製について記載の条件と同一の条件下で処理して式（Ib）の化合物を得る。

20

【0205】

式（Ic）、式（If）、および式（Ig）の化合物は、qが1であり、R^{3a}およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R⁷がアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニルメチルであり、r、R¹、R²、R⁵、およびR⁶が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式（I）の化合物であり、下で反応スキーム3に開示される方法によって調製することができ、ここで、nは1～6であり、各Xは独立して、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、R^{4d}はアルキルであり、R^{4c}はクロロまたはフルオロであり、R⁸はアルキルである：

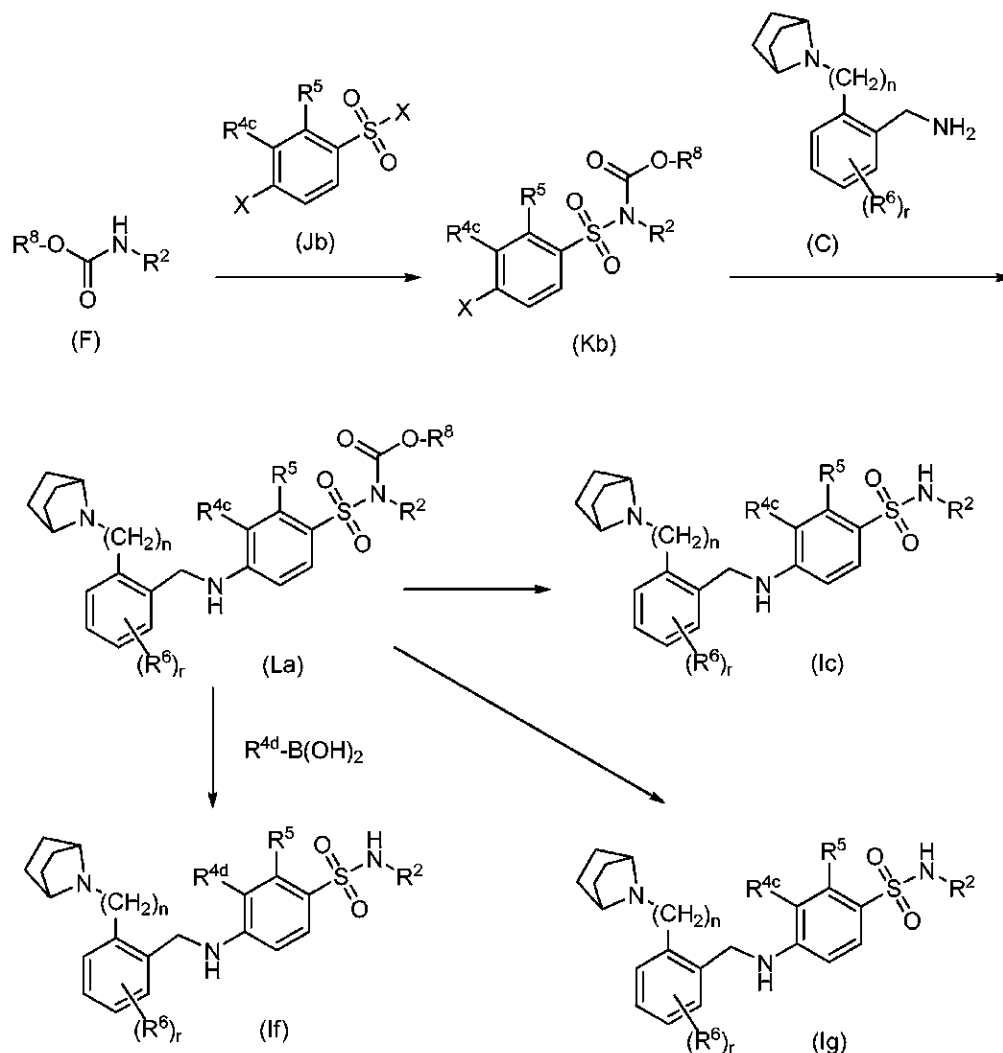
反応スキーム3

30

40

50

【化 6】



式 (F)、(Jb)、および (C) の化合物を、本明細書中に開示の方法によって調製することができる。一般に、式 (Ia) の化合物を、上で反応スキーム 3 に記載されるように、以下のように調製する：

【0206】

式 (F) の化合物を、標準的なカルバメートスルホニル化条件下にて式 (Ja) の化合物で処理して、式 (Kb) の化合物を得る。次いで、式 (Kb) の化合物を、式 (C) の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下 (約 0°C と 80°C との間の温度で約 1 ~ 48 時間の、塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して式 (La) の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で処理して式 (Ic) の化合物を得る。

【0207】

あるいは、式 (La) の化合物を、ボロン酸誘導体 ($R^{4d}-B(OH)_2$ などであるが、これに限定されない) と、標準的なスズキ・ミヤウラクロスカップリング条件下 (塩基 (リン酸三カリウムなどであるが、これに限定されない) の存在下、および、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または酢酸パラジウム (II) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートから構成されるが、これに限定されない) の存在下での溶媒 (1, 4-ジオキサンなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて、およそ周囲温度と 150°C との間の温度で約 30 分間 ~ 16 時間反応させて、生成物を形成させ、次いで、これ

を標準的な窒素脱保護条件下で脱保護して式 (I f) の化合物を得る。

【0208】

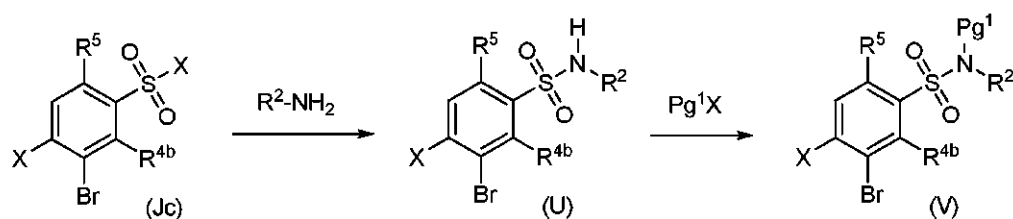
必要に応じて、式 (L a) の化合物を、標準的な窒素脱保護条件下で処理して、式 (f o r m u l a l) (I g) の化合物を得る。

【0209】

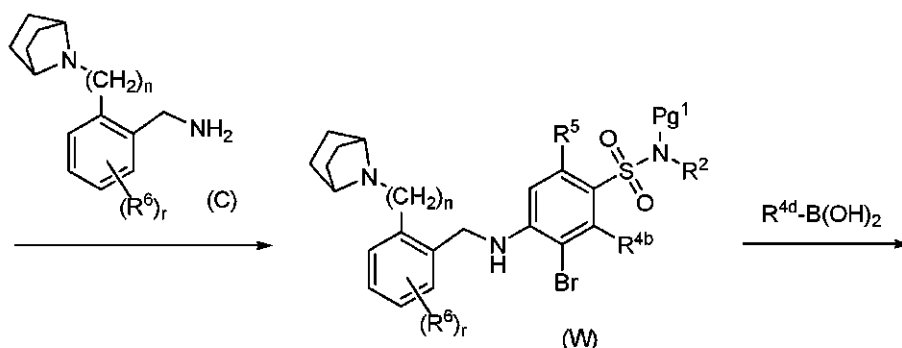
式 (I d) の化合物は、q が 2 であり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、 R^7 がアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニルメチルであり、r、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式 (I) の化合物であり、下で反応スキーム 3 に開示される方法によって調製することができ、ここで、n は 1~6 であり、各 X は、フルオロ、クロロ、または
10
ブromoであり、 R^{4d} はアルキルであり、 R^{4b} はフルオロであり、 Pg^1 は、窒素保護基 (4-メトキシベンジルまたは 2-(トリメチルシリル) エトキシなど) である：

反応スキーム 4

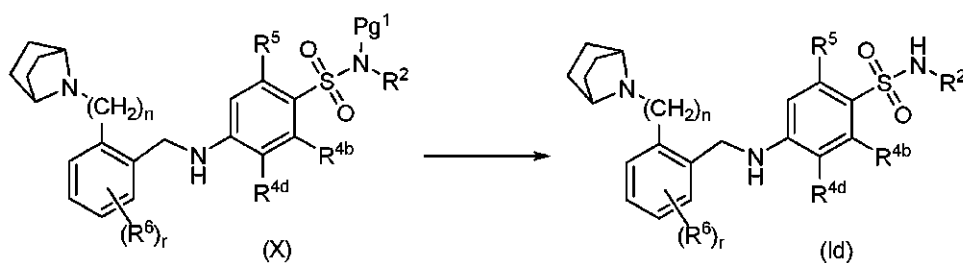
【化 7】



20



30



【0210】

式 (J c) の化合物を、上の式 (J) の化合物について反応スキーム 1 に記載の様式と類似の様式で調製する。式 (C) の化合物を、上の式 (C) の化合物について反応スキーム 1 に記載の様式で調製する。一般に、式 (I d) の化合物を、上で反応スキーム 4 に記載されるように、以下のように調製する：

【0211】

市販されているか、または当業者に公知である方法によって調製することができる式 R^2-NH_2 の化合物を、標準的なスルホンアミド形成条件下にて式 (J c) の化合物で処理して、式 (U) の化合物を得る。

【0212】

式 (U) の化合物を、標準的な窒素保護条件下で保護して、式 (V) の化合物を得る。

50

【0213】

次いで、式(V)の化合物を、式(C)の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下(約0℃と80℃との間の温度で約1~48時間の、塩基(N,N-ジイソプロピルエチルアミンなど)の存在下での極性非プロトン性溶媒(ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない)の使用などであるが、これに限定されない)にて処理して、式(W)の化合物を得る。

【0214】

次いで、式(W)の化合物を、ボロン酸誘導体($R^{4d}-B(OH)_2$)などであるが、これに限定されない)と、標準的なスズキ・ミヤウラクロスカップリング条件下(塩基(リン酸三カリウムなどであるが、これに限定されない)の存在下、および、例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または酢酸パラジウム(II)およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートから構成されるが、これに限定されない)パラジウム触媒の存在下での溶媒(1,4-ジオキサンなどであるが、これに限定されない)の使用などであるが、これに限定されない)にて、およそ周囲温度と150℃との間の温度で約30分間~16時間反応させて、式(X)の化合物を生成し、これを標準的な窒素脱保護条件下で脱保護して式(Id)の化合物を得る。

【0215】

式(Ie)の化合物は、qが1であり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、1つの R^4 がアルキルであり、他の R^4 がハロであり、 R^7 がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチルであり、r、 R^1 、 R^2 、 R^5 、および R^6 が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式(I)の化合物であり、下で反応スキーム5に開示される方法によって調製することができ、ここで、nは1~6であり、Xは、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、 R^{4a} はブロモであり、 R^{4d} はアルキルであり、 R^8 はアルキルである：

反応スキーム5

10

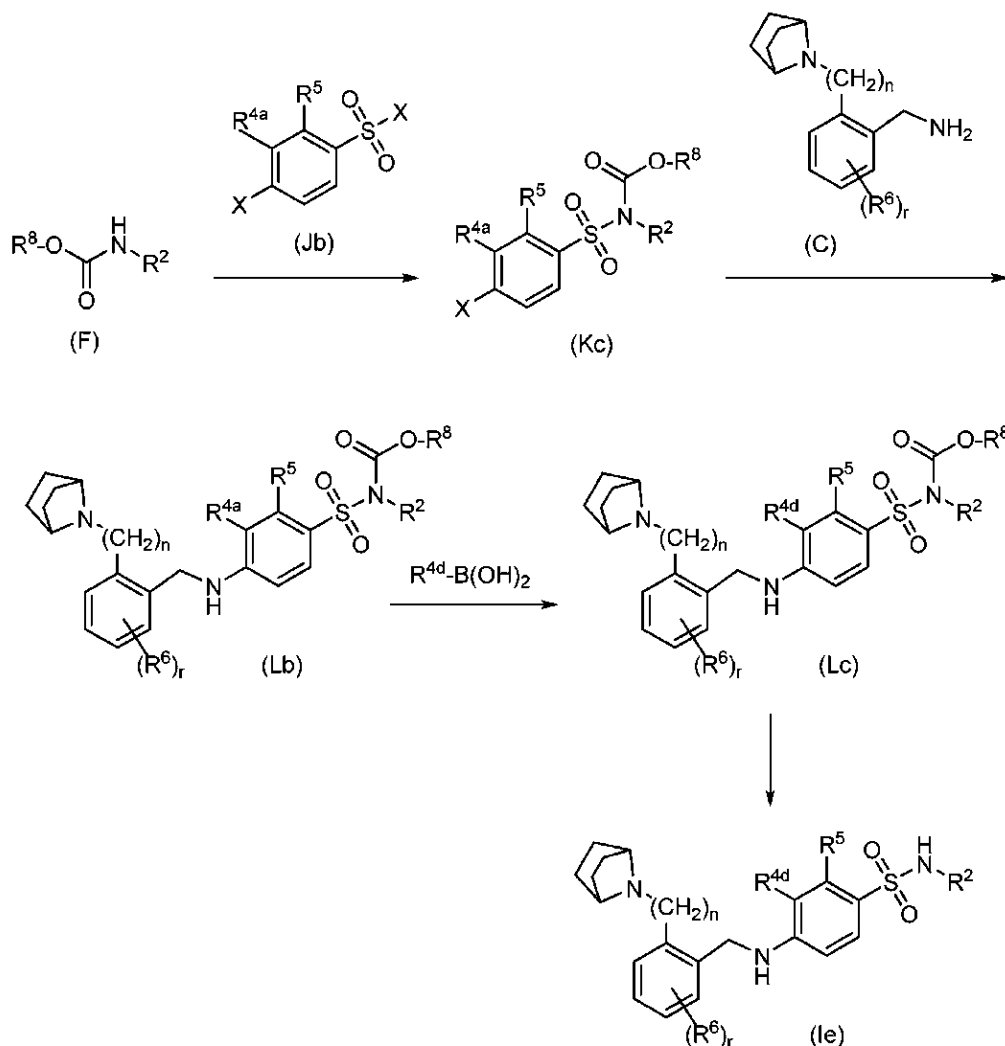
20

30

40

50

【化 8】



10

20

30

【0216】

式 (F) の化合物を、上の反応スキーム 1 に記載のように調製する。式 (Jb) の化合物を、式 (J) の化合物について本明細書中に記載の様式と類似の様式で調製する。上の反応スキーム 1 に記載の式 (C) の化合物。一般に、式 (Ie) の化合物を、上で反応スキーム 5 に記載されるように、以下のように調製する：

【0217】

式 (F) の化合物を最初に、標準的なカルバメートスルホニル化条件下で処理して式 (Kc) の化合物を得、次いでこれを、式 (C) の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下（周囲温度で約 1 ～ 20 時間の、塩基（N，N-ジイソプロピルエチルアミンなど）の存在下での塩基（ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない）の存在下などであるが、これに限定されない）にて処理して、式 (Lb) の化合物を得る。次いで、式 (Lb) の化合物を、ボロン酸誘導体（ $R^{4d}-B(OH)_2$ などであるが、これに限定されない）と、標準的なスズキ・ミヤウラクロスカップリング条件下（塩基（リン酸三カリウムなどであるが、これに限定されない）の存在下、および、例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0) または酢酸パラジウム (II) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートから構成されるが、これに限定されないパラジウム触媒の存在下での溶媒（1，4-ジオキサンなどであるが、これに限定されない）の使用などであるが、これに限定されない）にて、およそ周囲温度と 150℃ との間の温度で約 30 分間～16 時間反応させて、式 (Lc) の化合物を生成し、これを標準的な窒素脱保護条件下で脱保護して式 (Ie) の化合物を得る。

40

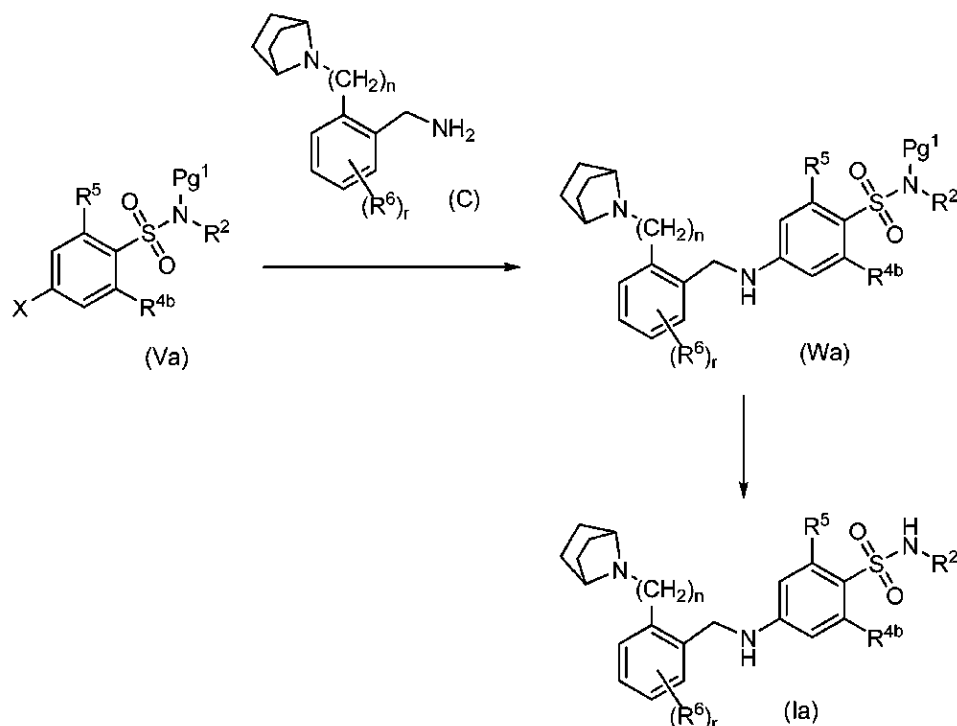
50

【0218】

上の反応スキーム1に記載の式(I a)の化合物を、以下の反応スキーム6に開示の方法によっても調製し、ここで、qが1であり、R^{3a}およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R⁷がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチルであり、r、R¹、R²、R⁵、およびR⁶が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりであり、ここで、nは1~6であり、Xは、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、R^{4b}はフルオロであり、Pg¹は窒素保護基(4-メトキシベンジルまたは2-(トリメチルシリル)エトキシなど)である：

反応スキーム6

【化9】



【0219】

式(V a)の化合物を、式(V)の化合物について本明細書中に開示の方法またはPCT国際公開第2018/106284号に開示の方法によって調製することができる。式(C)の化合物を、本明細書中に開示の方法によって調製する。一般に、式(I a)の化合物を、上で反応スキーム6に記載されるように、以下のように調製する：

【0220】

式(V a)の化合物を、最初に、式(C)の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下(塩基(炭酸カリウムなど)の存在下での極性非プロトン性溶媒(ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない)の使用などであるが、これに限定されない)にて処理して式(W a)の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で脱保護して式(I a)の化合物を得る。

【0221】

式(I h)の化合物は、qが1であり、R^{3a}およびR^{3b}がそれぞれ水素であり、R⁷がアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニルメチルであり、r、R¹、R²、R⁵、およびR⁶が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式(I)の化合物であり、下で反応スキーム7に記載のように調製され、ここで、mは0~5であり、各Xは独立して、フルオロ、クロロ、またはブロモであり、R^{4b}はフルオロであり、R⁹は水素またはメチルであり、Pg¹は、窒素保護基(4-メトキシベンジルまたは2-(トリメチルシリル)エトキシなど)である：

反応スキーム7

10

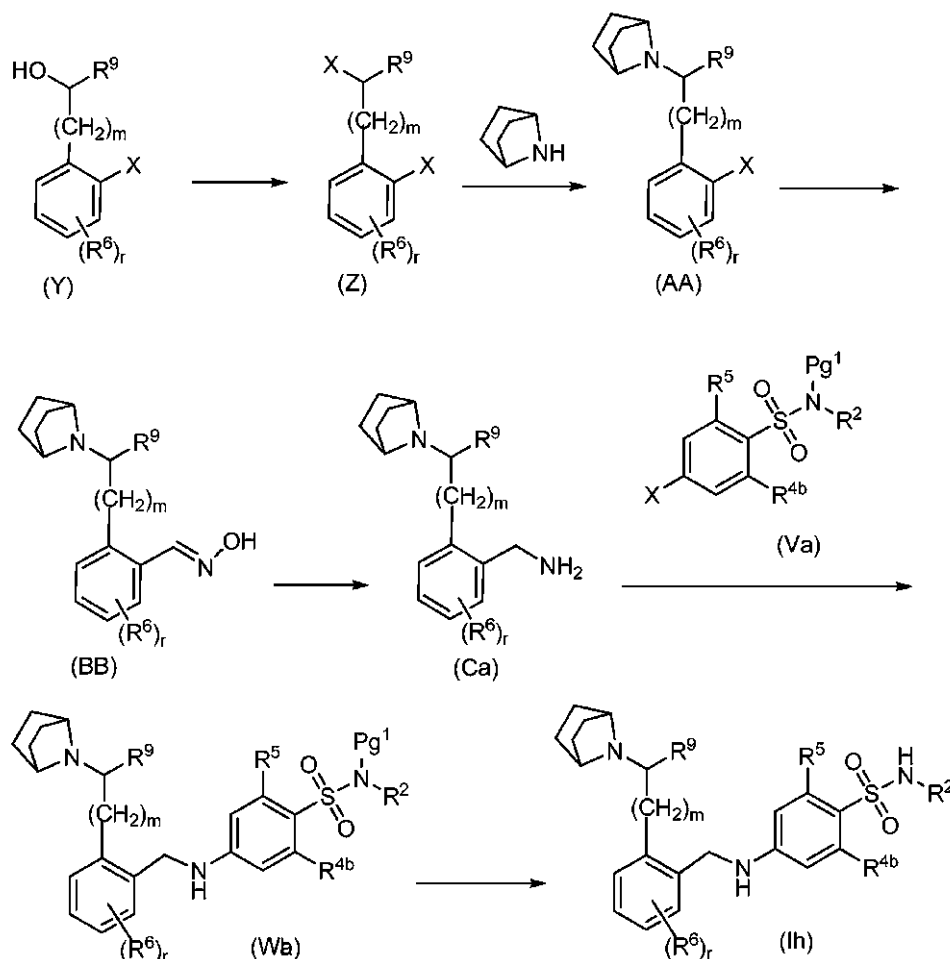
20

30

40

50

【化 10】



【0222】

式 (Y) の化合物は、市販されているか、または当業者に公知の方法によって調製することができる。式 (C) および (Va) の化合物を、本明細書中に記載の方法または当業者に公知の方法によって調製する。一般に、式 (Ih) の化合物を、上で反応スキーム 7 に記載されるように、以下のように調製する：

【0223】

式 (Y) の化合物を、最初に、臭素化剤で標準的な Appel 反応条件下にて処理して、式 (Z) の化合物を得、次いで、アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンで、標準的な反応条件下 (約 0℃ と 80℃ との間の温度で約 1～48 時間の、塩基 (炭酸カリウムなどであるが、これに限定されない) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して、式 (AA) の化合物を得る。次いで、式 (AA) の化合物を標準的な金属-ハロゲン交換/ホルミル化/オキシム形成条件下で処理して式 (BB) の化合物を得、次いで、標準的なオキシム還元条件下で処理して式 (Ca) の化合物を得る。次いで、式 (Ca) の化合物を、式 (Va) の化合物で、標準的な芳香族求核置換条件下 (約 0℃ と 80℃ との間の温度で約 1～48 時間の、塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して式 (Wb) の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で処理して式 (Ih) の化合物を得る。

【0224】

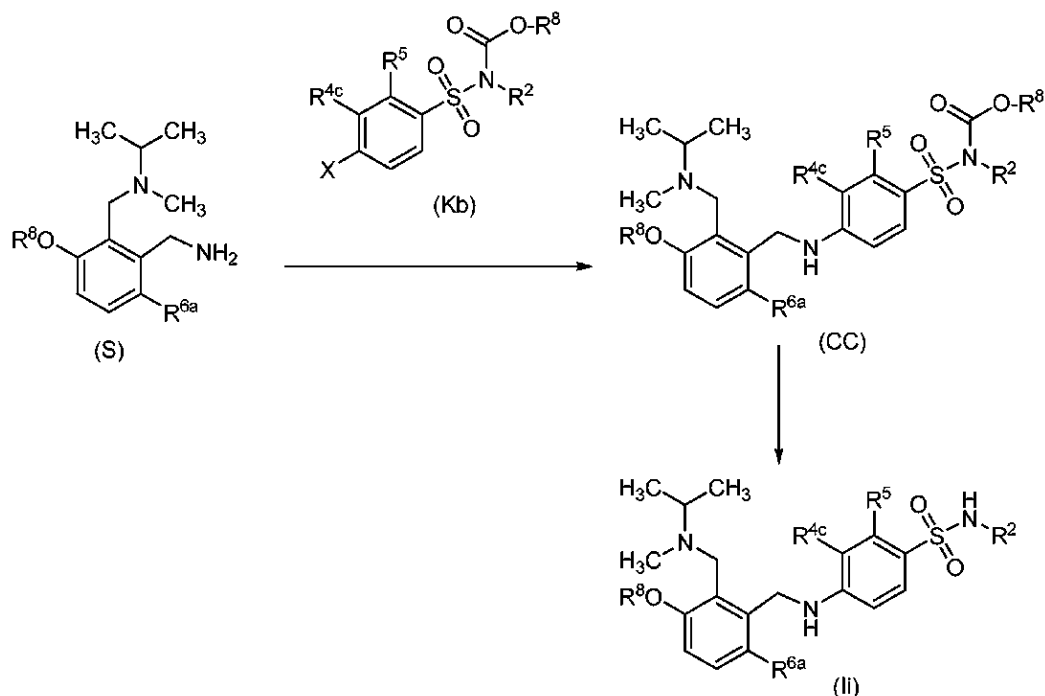
R⁸ がメチルである式 (Ih) の化合物を、標準的なキラル分割条件下で、好ましくは分取超臨界流体クロマトグラフィによってさらに処理して、各エナンチオマーを得る。

【0225】

式 (I i) の化合物は、 q が 1 であり、 r が 2 であり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、 R^7 が (メチル) (プロパー-2-イル) アミノ) メチルであり、 R^1 、 R^2 、および R^5 が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式 (I) の化合物であり、下で反応スキーム 8 に記載のように調製され、ここで、 X は独立して、フルオロ、クロロ、またはブromoであり、 R^{4c} はクロロまたはブromoであり、 R^{6a} はハロであり、 R^8 はアルキルである：

反応スキーム 8

【化 11】



式 (S) および (Kb) の化合物を、本明細書中に開示のように調製する。一般に、式 (I i) の化合物を、上で反応スキーム 8 に記載されるように、以下のように調製する：

【0226】

式 (S) の化合物を、最初に、式 (Kb) の化合物で、標準的な芳香族求核置換反応条件下 (約 0°C と 80°C との間の温度で約 1 ~ 48 時間の、塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して式 (CC) の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で処理して式 (I i) の化合物を得る。

【0227】

式 (I j) および式 (I k) の化合物は、 q が 1 であり、 r が 2 であり、 R^{3a} および R^{3b} がそれぞれ水素であり、 R^7 が (メチル) (プロパー-2-イル) アミノ) メチルであり、 R^1 、 R^2 、および R^5 が、それぞれ、発明の概要において定義されたとおりである、発明の概要において上に記載されたような式 (I) の化合物であり、下で反応スキーム 8 に記載のように調製され、ここで、 X は独立して、フルオロ、クロロ、またはブromoであり、 R^{4c} はクロロまたはブromoであり、 R^{4d} はアルキルであり、 R^{6a} はハロであり、 R^8 はアルキルである：

反応スキーム 9

10

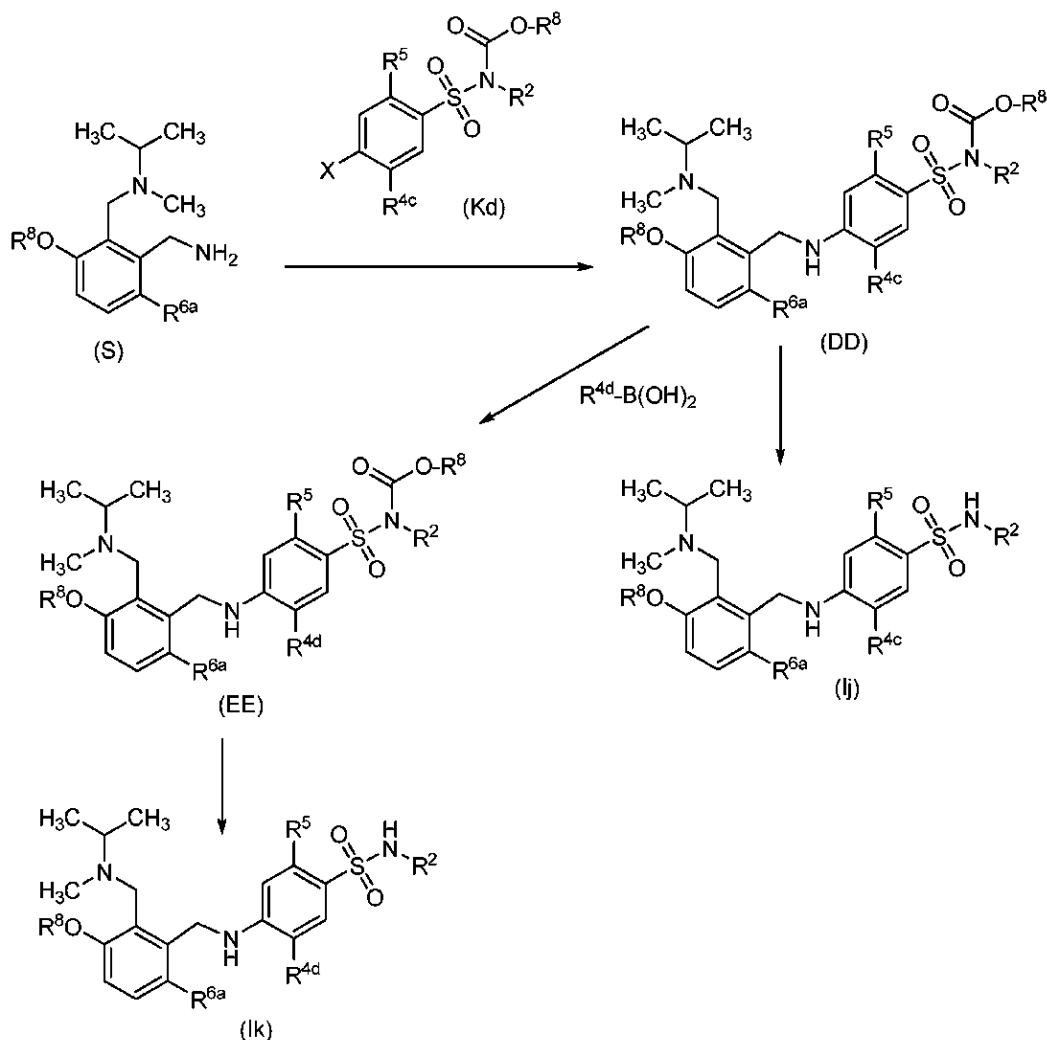
20

30

40

50

【化 1 2】



式 (S) および (K d) の化合物を、本明細書中に記載の方法と類似する方法によって調製する。一般に、式 (I j) の化合物を、上で反応スキーム 9 に記載されるように、以下のように調製する：

【 0 2 2 8】

式 (S) の化合物を、最初に、式 (K d) の化合物で、標準的な芳香族求核置換反応条件下 (約 0℃ と 80℃ との間の温度で約 1～48 時間の、塩基 (N, N-ジイソプロピルエチルアミンなど) の存在下での極性非プロトン性溶媒 (ジメチルスルホキシドなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて処理して式 (D D) の化合物を得、次いで、標準的な窒素脱保護条件下で処理して式 (I j) の化合物を得る。

【 0 2 2 9】

あるいは、式 (D D) の化合物を、ボロン酸誘導体 (R^{4d}-B(OH)₂ などであるが、これに限定されない) と、標準的なスズキ・ミヤウラクロスカップリング条件下 (塩基 (リン酸三カリウムなどであるが、これに限定されない) の存在下、および、例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または酢酸パラジウム (II) およびトリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレートから構成されるが、これに限定されない) の存在下での溶媒 (1, 4-ジオキサンなどであるが、これに限定されない) の使用などであるが、これに限定されない) にて、およそ周囲温度と 150℃ との間の温度で約 30 分間～16 時間反応させて、式 (E E) の化合物を得て、次いでこれを標準的な窒素脱保護条件下で脱保護して式 (I k) の化合物を得る。

【 0 2 3 0】

遊離塩基または遊離酸の形態で存在し得る、調製された、以下に記載のすべての化合物は、適切な無機または有機の塩基または酸を用いた処理によって、薬学的に受容可能なその塩へと変換することができる。以下に調製された化合物の塩は、標準的な技法によって、それらの遊離塩基または酸の形態へと変換することができる。さらに、酸またはエステル基を含有するすべての本発明の化合物は、当業者には公知の方法で、または本明細書中に記載されている方法で、それぞれ対応するエステルまたは酸に変換することができる。

【0231】

本発明の化合物の合成に関する以下の実施例、およびその後の生物学的実施例は、本発明の実施を補助するための指針として提供されるのであり、本発明の範囲に対する限定であることは意図されない。

【0232】

以下の実施例において、他に示されない限り、全ての温度は、セ氏の度で記載される。市販の試薬を、Aldrich Chemical Company、Combi-Blocks、TCIまたはOakwood Chemicalsなどの供給業者から購入し、そして他に示されない限り、さらに精製せずに使用した。下記の反応は一般に、窒素もしくはアルゴンの正圧下で、または乾燥チューブを用いて（他に示されない限り）、無水溶媒中で行われ、そして反応フラスコは代表的に、シリンジを介しての基質および試薬の導入のために、ゴムセプタムを取り付けられた。ガラス器具を、オープン乾燥および／または加熱乾燥させた。収率は最適化されていない。融点を、Buechi ホットステージ装置を使用して記録した。補正していない。¹H NMR、¹⁹F および ¹³C NMR データを、ジウテリウム化 CDCI₃、DMSO-d₆、CD₃OD、CD₃CN、またはアセトン-d₆ 溶媒溶液中で得、化学シフト (δ) を、参照標準物質としてのトリメチルシラン (TMS) または残留非ジウテリウム化溶媒ピークに対して、パーツパーミリオン (ppm) で報告した。データを、適用可能な場合、以下のように報告する：化学シフト、多重度、Hz での結合定数、およびプロトン、フッ素または炭素原子の数。ピークの多重度が報告される場合、以下の略号が使用される：s (一重線)、d (二重線)、t (三重線)、q (四重線)、m (多重線)、br (幅広)、dd (二重線の二重線)、dt (三重線の二重線)。結合定数は、与えられる場合、Hz (ヘルツ) で報告される。

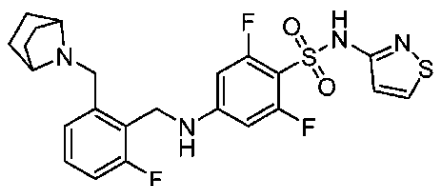
【実施例】

【0233】

実施例 1

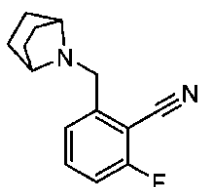
4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化13】



工程 1. 2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンゾニトリルの調製

【化14】



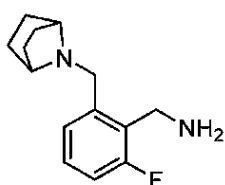
2-（ブロモメチル）-6-フルオロベンゾニトリル（6.95 g、32.5 mmol）および7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩（4.35 g、32.5 mmol）を含む無水ジメチルスルホキシド（60 mL）の溶液に、炭酸カリウム（9.0 g、65.2 mmol）を添加した。得られた懸濁液を周囲温度で12時間攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（400 mL）および水（100 mL）で希釈した。水層を分離し、酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（3×100 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中0から5%までのメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を黄色油状物質として得た（6.40 g、収率86%）：MS（ES+） m/z 231.2（M+1）。

10

【0234】

工程2.（2-（（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロフェニル）メタンアミンの調製

【化15】



20

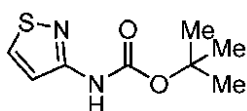
2-（（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロベンゾニトリル（6.40 g、18.9 mmol）およびラネー-Ni（3 mLの約50% w/w水性スラリー）を含むメタノール（210 mL）の懸濁液に、30%水酸化アンモニウム水溶液（7.5 mL）を添加した。懸濁液を真空下で脱気して水素でパージすることを数回行った。次いで、反応混合物を、水素雰囲気下（1気圧）にて周囲温度で12時間攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣をジクロロメタン（250 mL）に溶解し、溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをトルエン（2×50 mL）との共沸蒸留によってさらに乾燥させて、表題化合物を褐色シロップ状物質として得（6.70 g、定量的収量）、これをさらに精製せずに使用した：¹H NMR（300 MHz, CDCl₃） δ 7.09 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.17 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.72 (dd, J = 0.7, 0.4 Hz, 4H), 1.28-1.25 (m, 4H); MS（ES+） m/z 235.2（M + 1）。

30

【0235】

工程3. tert-ブチルイソチアゾール-4-イルカルバメートの調製

【化16】



40

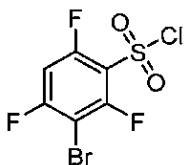
イソチアゾール-3-カルボン酸（10.02 g、77.6 mmol）を含む無水tert-ブタノール（80 mL）および無水トルエン（120 mL）の攪拌懸濁液に、トリエチルアミン（13.0 mL、93.12 mmol）をゆっくり添加した。混合物を周囲温度で5分間攪拌し、次いで、ジフェニルホスホリルアジド（18.42 mL、85.36 mmol）をこれに滴下により添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、1時間にわたって85℃まで徐々に加温し、次いで、攪拌しながら85℃で7時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物を酢酸エチル（150 mL）および飽和重炭酸ナトリウム水溶液（150 mL）で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を水（150 mL）、ブライン（150 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをヘプタ

50

ン中0から10%までの酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製した。ジクロロメタン中0から10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによってさらに精製して、表題化合物を無色固体として得た(10.33 g、収率66%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.56 (dd, J = 4.9, 0.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H); MS (ES+) m/z 201.1 (M + 1).

【0236】

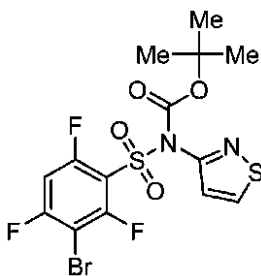
工程4. 3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドの調製
【化17】



2-ブロモ-1, 3, 5-トリフルオロベンゼン(50.0 g、236.0 mmol)に、クロロスルホン酸(250 mL)を添加し、反応混合物を80℃に12時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチル(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して表題化合物を黄色油状物質として得、これは静置すると固化した(51.0 g、収率70%)：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.03 (ddd, J = 9.8, 7.8, 2.2 Hz, 1H).

【0237】

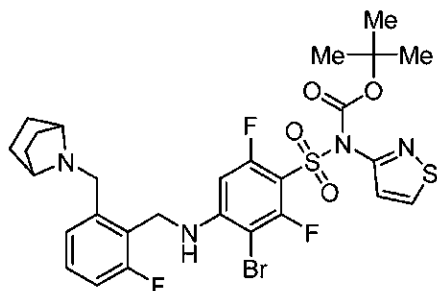
工程5. tert-ブチル((3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメートの調製
【化18】



tert-ブチルイソチアゾール-3-イルカルバメート(6.03 g、30.11 mmol)を含む無水テトラヒドロフラン(150 mL)の溶液に、テトラヒドロフラン中1 Mのリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液(33 mL、33.0 mmol)を-78℃で添加した。反応混合物を-78℃で10分間攪拌し、次いで、周囲温度に加温し、1時間攪拌した。反応混合物の-78℃への冷却後、3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド(9.32 g、30.11 mmol)を含む無水テトラヒドロフラン(150 mL)の冷却(-78℃)溶液を、カニューラでこれに添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、16時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(80 mL)の添加によってクエンチし、水層を酢酸エチル(3×80 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中0から10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た(8.35 g、収率59%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.74 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J = 9.9, 7.9, 2.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H); MS (ES +) m/z 472.8 (M + 1), 474.8 (M + 1).

【0238】

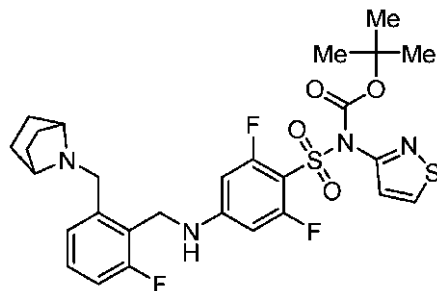
工程 6. tert-ブチル ((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメートの調製
【化19】



tert-ブチル ((3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)-
- (イソチアゾール-3-イル)カルバメート (10.9 g、23.03 mmol) およ
び (2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フル
オロフェニル)メタンアミン (5.40 g、23.03 mmol) を含む無水ジメチルス
ルホキシド (95 mL) の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (12.00
mL、69.09 mmol) を滴下により添加し、反応混合物を周囲温度で3時間撹拌し
た。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (80 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×
100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (250 mL) で洗浄し、無水硫酸
マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これを最少量の
ジクロロメタンに溶解した。次いで、これに、溶液が濁るまでヘプタンを滴下により添加
し、得られた混合物を、超音波浴を用いてトリチュレートした。沈殿物を濾取し、ヘプタ
ン (25 mL) で洗浄し、乾燥させて、表題化合物 (10.4 g、収率66%) を無色固
体として得た：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.70 (d, J = 4.6 Hz, 1H),
7.31-7.29 (m, 1H), 7.28-7.21 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 6.54 (dd, J
= 13.4, 1.7 Hz, 1H), 6.35-6.28 (m, 1H), 4.68-4.59 (m, 2H), 3.59 (s,
2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 1.82 (br s, 4H), 1.44-1.17 (m, 13H); MS (ES
+) m/z 687.2 (M + 1), 689.2 (M + 1).

【0239】

工程 7. tert-ブチル ((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメートの調製
【化20】



tert-ブチル ((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメート (19.22 g、27.95 mmol) およびトリエチルアミン (39.0 mL、279.5 mmol) を含む無水1,4-ジオキサン (280 mL) の混合物にギ酸 (5.27 mL、139.8 mmol) を添加し、混合物にアルゴンを20分間スパージした。混合物にテトラキス(ト

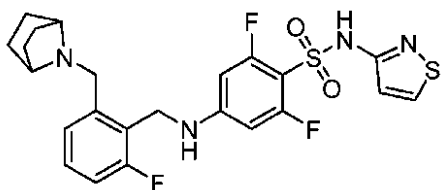
リフェニルホスフィン) パラジウム (0) (3.23 g、2.80 mmol) を添加し、反応混合物を 105℃ に 18 時間加熱した。周囲温度への冷却後、混合物を真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (250 mL) および飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (150 mL) で希釈した。層を分離し、水層を酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をセライトのパッドで濾過した。濾液をブライン (150 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをエタノール (150 mL) 中でトリチュレートした。得られた固体を濾取し、ジクロロメタン中 0 から 20% のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (8.81 g、収率 52%) : MS (ES+) m/z 609.2 (M+1)。

10

【0240】

工程 8.4 - ((2 - ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロ-N - (イソチアゾール-3-イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 21】



20

tert-ブチル ((4 - ((2 - ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) - 6-フルオロベンジル) アミノ) - 2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソチアゾール-3-イル) カルバメート (8.81 g、14.47 mmol) にエタノール (360 mL) および水 (180 mL) を添加し、反応混合物を 5 時間加熱還流した。周囲温度への冷却後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を加熱エタノールに溶解し、得られた溶液を真空中で濃縮した。残渣をエタノールでトリチュレートして、表題化合物を無色固体として得た (7.098 g、収率 96%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.90 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 2H), 7.24-7.21 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 1H), 6.91 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 4.47-4.31 (m, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.32-1.12 (m, 4H); ¹³C NMR (151 MHz, DMSO) δ 160.9, 160.6, 157.2, 153.5, 150.6, 141.7, 129.3, 125.7, 123.3, 114.2, 114.1, 102.7, 94.8, 58.8, 48.6, 36.9, 27.9; ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO) δ -108.5, -117.7; MS (ES+) m/z 509.0 (M + 1)。

30

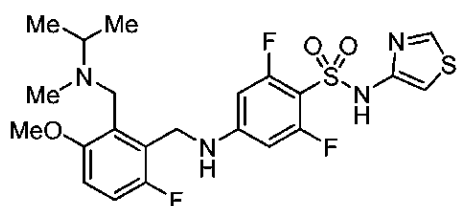
【0241】

実施例 2

2, 6-ジフルオロ-4 - ((6-フルオロ-2 - ((イソプロピル (メチル) アミノ) メチル) - 3-メトキシベンジル) アミノ) - N - (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

40

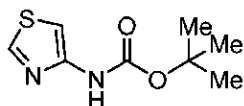
【化 22】



工程 1. tert-ブチルチアゾール-4-イルカルバメートの調製

50

【化 2 3】



チアゾール-4-カルボン酸 (150.0 g、1.16 mol) を含む無水 *tert*-ブタノール (1000 mL) の溶液に、トリエチルアミン (156.7 g、1.55 mol) およびジフェニルホスホリルアジド (383.6 g、1.39 mol) をゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度で 0.5 時間攪拌し、次いで、90 °C に 3 時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を石油エーテル (1000 mL) および水 (1000 mL) で希釈し、混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (3 × 1000 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して残渣を得、これをメタノール (200 mL) でトリチュレートして、表題化合物を帯黄色固体として得た (100.0 g、収率 43%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.92 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.35 (br s, 1H), 1.57 (s, 9H); MS (ES+) m/z 223.0 (M + 23).

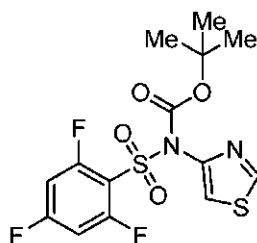
10

【0 2 4 2】

工程 2. *tert*-ブチルチアゾール-4-イル ((2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバメートの調製

20

【化 2 4】



tert-ブチルチアゾール-4-イルカルバメート (140.0 g、699.1 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (700 mL) の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス(トリメチルシリル)アミドの溶液 (758.9 mL、758.9 mmol) を -78 °C で添加した。反応混合物を 0 °C に加温し、20 分間攪拌した。反応混合物の -78 °C への冷却後、2, 4, 6-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (175.0 g、758.9 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (200 mL) の溶液をこれにゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、12 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 1000 mL) で抽出した。有機相をブライン (3 × 1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。真空中で濃縮し、残渣をメタノール (100 mL) 中でトリチュレートして、表題化合物を無色固体として得た (140.0 g、収率 58%) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.85 (br t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.39 (s, 9H); MS (ES+) m/z 417.0 (M + 23).

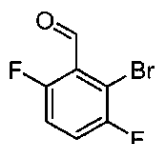
30

40

【0 2 4 3】

工程 3. 2-ブロモ-3, 6-ジフルオロベンズアルデヒドの調製

【化 2 5】



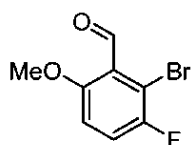
50

2-ブロモ-1,4-ジフルオロベンゼン (100 g、518 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (500 mL) の溶液に、リチウムジイソプロピルアミド (61.1 g、570 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (100 mL) の溶液を30分間にわたって-78℃で添加した。次いで、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド (45.5 g、622 mmol) をこれに添加した。反応混合物を-78℃で30分間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) の添加によってクエンチした。混合物を周囲温度に加温し、酢酸エチル (500 mL) で抽出した。合わせた抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を5%の酢酸エチルを含む石油エーテルで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色油状物質として得た (69.0 g、収率60%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.35-10.20 (m, 1H), 7.27 (ddd, $J = 9.2, 7.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.08 (dt, $J = 9.2, 4.0$ Hz, 1H).

【0244】

工程4. 2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒドの調製

【化26】

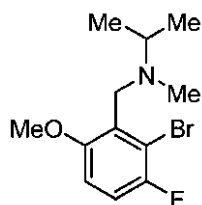


無水メタノール (750 mL) に、ナトリウム金属 (8.62 g、375 mmol) を数回に分割して1時間にわたってゆっくり添加した。最後の添加後、全てのナトリウムが溶解するまで、混合物をさらに10分間攪拌した。次いで、混合物に2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド (75.0 g、341 mmol) を添加し、反応混合物を20時間加熱還流した。周囲温度への冷却後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を酢酸エチル (800 mL) に溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (2×400 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して蠟様黄色固体を得、これをさらに精製せずに使用した (82.6 g、定量的収量) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 6.95 (dd, $J = 9.2, 3.8$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H).

【0245】

工程5. N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンの調製

【化27】



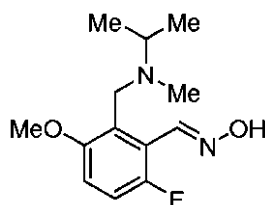
2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド (82.6 g、354.4 mmol) を仕込んだフラスコに、無水ジクロロメタン (1500 mL)、氷酢酸 (1 mL)、およびN-メチルプロパン-2-アミン (40 g、459 mmol) を添加した。反応フラスコを21℃の水浴中に入れ、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (13.35 g、212.6 mmol) を、各添加について30分間隔で5回 (2.67 g) に分割して反応混合物に添加した。反応混合物を周囲温度で8時間攪拌した後、さらなるN-メチルプロパン-2-アミン (7.0 g、96.0 mmol) をこれに添加した。反応混合物を周囲温度でさらに16時間攪拌し、次いで、1 M水酸化ナトリウム溶液 (200 mL) の添

加によってクエンチした。層を分離し、有機相の体積を真空中で半分に減少させた。残存する有機相を1 M水酸化ナトリウム溶液(200 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これを酢酸エチル(400 mL)に溶解し、3 M塩酸(100 mL、50 mL、および30 mL)で抽出した。合わせた水層を0℃に冷却し、pHを固体水酸化ナトリウムでpH 12に調整し、水層を酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を1 M水酸化ナトリウム溶液(100 mL)、ブライン(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を赤色油状物質(81.4 g、収率79%)として得、これをさらに精製せずに使用した：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.02 (dd, J = 9.0, 8.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 9.0, 4.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.02 (dt, J = 13.2, 6.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.13 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0246】

工程6. (E)-6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンズアルデヒドオキシムの調製

【化28】



N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミン(10.0 g、34.5 mmol)を仕込んだフラスコに、無水テトラヒドロフラン(140 mL)を添加した。溶液を、氷水浴を使用して内部温度0℃に冷却した。浴を除去し、テトラヒドロフラン中1.3 Mのイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体の溶液(53 mL、69 mmol)を、添加漏斗によって45分間にわたって滴下により添加した。次いで、反応混合物を周囲温度で10分間攪拌し、テトラヒドロフラン中1.3 Mのイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体のさらなる溶液(53 mL、69 mmol)を45分間にわたって滴下により添加した。反応混合物を周囲温度で30分間攪拌し、N,N-ジメチルホルムアミド(13 mL、172.3 mmol)をこれに添加した。周囲温度で3時間の攪拌後、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド(14.4 g、206.8 mmol)を含む水(40 mL)の溶液を添加し、反応混合物を周囲温度で16時間強く攪拌した。次いで、反応混合物にブライン/水混合物(1:1、200 mL)を添加し、水層を酢酸エチル(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(2×50 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して残渣を得、これをヘプタン中20から80%の酢酸エチル(10%の2-プロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を黄色蠟状物質として得た(6.20 g、収率71%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.51 (s, 1H), 7.00 (t, J = 9.6 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 9.1, 4.2 Hz, 1H), 3.82 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 3.69 (s, 2H), 2.89 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.10-1.06 (m, 6H), OHは観察されず。

【0247】

工程7. N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンの調製

10

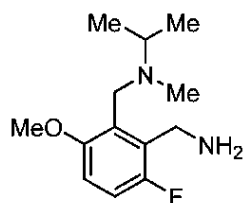
20

30

40

50

【化 29】

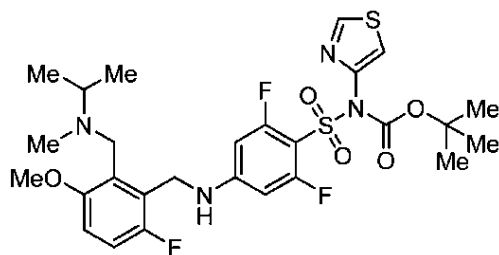


(E)-6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンズアルデヒドオキシム(36.8 g、145 mmol)を仕込んだフラスコに、氷酢酸(690 mL)を添加した。次いで、これに亜鉛粉(56 g、868 mmol)を添加し、反応混合物を65℃に1時間加熱した。亜鉛粉の第2の分割物(56 g、868 mmol)をこれに添加し、反応混合物を65℃に1時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物をセライトのベッドで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(2×100 mL)で洗浄した。合わせた濾液を真空中で濃縮し、残渣を酢酸エチル(500 mL)に溶解した。混合物の水層がpH 12に到達するまで、有機相に5 M水酸化ナトリウムを添加した。水層を酢酸エチル(2×200 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(200 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を赤色油状物質として得(36.4 g、定量的収量)、これをさらに精製せずに使用した：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.95 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 9.0, 4.4 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.67 (s, 2H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.08 (d, J = 6.6 Hz, 6H).

【0248】

工程8. tert-ブチル((2,6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)-アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートの調製

【化30】



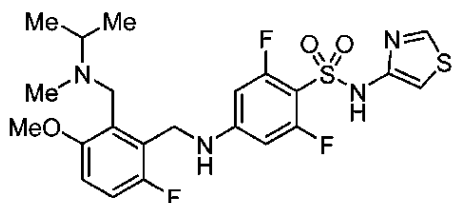
tert-ブチルチアゾール-4-イル((2,4,6-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバメート(26.26 g、66.58 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(23.2 mL、133.2 mmol)を含む無水ジメチルスルホキシド(190 mL)の混合物に、N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミン(21.00 g、87.38 mmol)を含む無水ジメチルスルホキシド(60 mL)の溶液を滴下漏斗によって40分間にわたって添加した。反応混合物を周囲温度で18時間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチル(400 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(250 mL)で洗浄した。水層を酢酸エチル(200 mL)で抽出した。合わせた有機層を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(200 mL)、飽和塩化アンモニウム(200 mL)、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して総体積およそ150 mLにし、5℃に冷却した。得られた沈殿物を濾取し、酢酸エチル(50 mL)で洗浄して、表題化合物を無色固体として得た(14.73 g、収率36%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d,

$J = 2.3 \text{ Hz}$, 1H), $7.02 \text{ (t, } J = 9.0 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.83 \text{ (dd, } J = 9.2, 4.4 \text{ Hz, } 1\text{H})$, $6.20 \text{ (d, } J = 12.1 \text{ Hz, } 2\text{H})$, $4.35 \text{ (s, } 2\text{H})$, $3.82 \text{ (s, } 3\text{H})$, $3.70 \text{ (s, } 2\text{H})$, $2.99\text{--}2.85 \text{ (m, } 1\text{H})$, $2.13 \text{ (s, } 3\text{H})$, $1.40 \text{ (s, } 9\text{H})$, $1.13 \text{ (d, } J = 6.6 \text{ Hz, } 6\text{H})$; MS (ES+) m/z 615.2 ($M + 1$).

【0249】

工程 9. 2, 6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化31】



10

tert-ブチル((2, 6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)-メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメート(19.67 g、32.01 mmol)を含むフラスコに、2-ブタノール(100 mL)および水(40 mL)を添加した。スラリーを、窒素で15分間スパージすることによって脱気し、次いで、24時間加熱還流した。次いで、懸濁液をおよそ50℃に冷却し、エタノール(100 mL)で希釈した。混合物をさらに1時間加熱還流し、次いで、35℃に冷却した。沈殿物を濾取し、エタノール(60 mL)で洗い、表題化合物をオフホワイト色固体として得た(15.09 g、収率92%)： ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.89 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (t, $J = 9.2 \text{ Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J = 9.2, 4.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J = 2.2 \text{ Hz}$, 1H), 6.37 (d, $J = 12.7 \text{ Hz}$, 2H), 4.36 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.83-2.70 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 6H); MS (ES+) m/z 515.0 ($M + 1$).

20

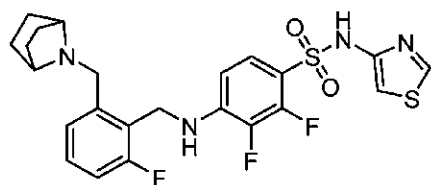
【0250】

30

実施例 3

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化32】

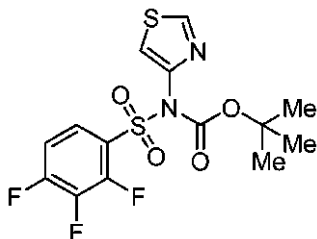


40

工程 1. tert-ブチルチアゾール-4-イル((2, 3, 4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバメートの調製

50

【化 3 3】

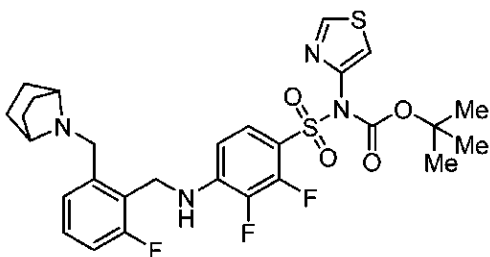


tert-ブチルチアゾール-4-イルカルバメート (2.87 g、14.3 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (50 mL) の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (14.3 mL、14.3 mmol) を -50℃ で添加した。反応混合物を 0℃ に加温し、1 時間攪拌した。反応混合物を 0℃ に冷却後、2, 3, 4-トリフルオロベンゼンスルホニルクロリド (3.0 g、13.0 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (60 mL) の溶液を、反応混合物にゆっくり添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、12 時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) の添加によってクエンチした。混合物を酢酸エチル (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0 ~ 30 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (4.34 g、収率 85 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (ddt, J = 2.2, 6.8, 9.0 Hz, 1H), 1.29 (s, 9H); MS (ES+) m/z 295.0 (M - 99).

【0251】

工程 2. tert-ブチル ((4-((2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -2, 3-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートの調製

【化 3 4】

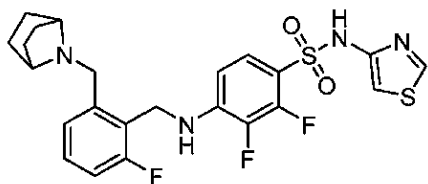


(2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロフェニル) メタンアミン (1.19 g、5.08 mmol) および tert-ブチルチアゾール-4-イル ((2, 3, 4-トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバメート (1.82 g、4.62 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (35 mL) の溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.9 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で 3 時間攪拌した。次いで、反応混合物を、急速に攪拌している塩化アンモニウム水溶液 (500 mL) に滴下により添加し、得られた沈殿物を濾取した。沈殿物を酢酸エチル (250 mL) に溶解し、ブライン (2 × 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0 から 35 % の酢酸エチル (10 % の 2-プロパノールおよび 10 % のトリメチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (1.09 g、収率 39 %) : MS (ES+) m/z 609.1 (M + 1)。

【0252】

工程3.4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化35】



10

tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメート(1.09 g、1.79 mmol)を含む水(20 mL)の懸濁液に、エタノール(40 mL)を添加し、反応混合物を80℃に8時間加熱した。反応混合物をセライトのパッドで熱時濾過し、次いで、真空中で濃縮して、湿性スラリーを得た。これに、エタノール(750 mL)を添加し、混合物を、透明な溶液が得られるまで加熱した。真空中で濃縮して残渣を得、これをエタノール(750 mL)に再溶解した。真空中での濃縮で得られた残渣を最少量のエタノールでトリチュレートして、表題化合物を無色固体として得た(0.85 g、収率93%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.13-11.12 (m, 1H), 8.87 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.40 (m, 1H), 7.32 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 7.18-7.12 (m, 3H), 6.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92-6.86 (m, 1H), 4.52-4.51 (m, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 1.72-1.69 (m, 4H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 4H); ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-d₆) δ -116.6, -137.9, -160.7; MS (ES+) m/z 509.0 (M + 1), 510.0 (M + 1).

20

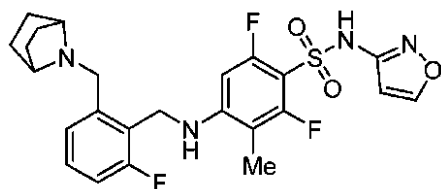
【0253】

実施例4

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドの合成

30

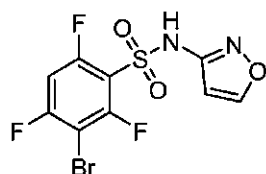
【化36】



工程1.3-ブromo-2,4,6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

40

【化37】



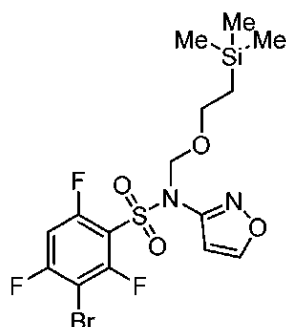
イソオキサゾール-3-アミン(3.96 g、47.2 mmol)、4-(ジメチルアミノ)-ピリジン(1.10 g、9.00 mmol)、およびピリジン(9.09 mL、112.5 mmol)を含む無水ジクロロメタン(40 mL)の混合物に、3-ブromo-

50

2, 4, 6-トリフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (14.0 g、45.0 mmol) を含む無水ジクロロメタン (50 mL) の溶液を 0℃ で添加した。反応混合物を 0℃ で 0.5 時間および周囲温度で 12 時間撹拌した。真空中での濃縮後、残渣を、ヘプタン中 30 から 80 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラム (column) クロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (6.65 g、収率 40 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.94 (ddd, J = 10.0, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 1.8 Hz, 1H), NH は観察されず; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -90.8 (m, 1F), -96.0 (d, J = 9.2 Hz, 1F), -104.3 (d, J = 12.6 Hz, 1F).

【0254】

工程 2. 3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製
【化 38】



3-ブロモ-2, 4, 6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (6.71 g、18.8 mmol) および炭酸カリウム (5.18 g、37.6 mmol) を含む無水 N, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) の混合物に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド (3.76 g、22.5 mmol) を 0℃ で添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、2 時間撹拌した。次いで、反応混合物を水 (300 mL) の添加によってクエンチし、酢酸エチル (3 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3 × 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0 から 20 % の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を黄色固体として得た (8.24 g、収率 90 %) : ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.31 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 10.1, 7.8, 2.2 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 3.77-3.66 (m, 2H), 0.96-0.84 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【0255】

工程 3. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

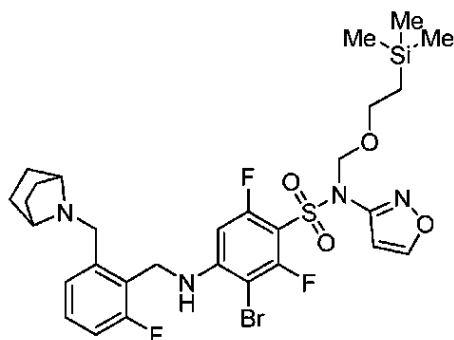
20

30

40

50

【化 3 9】



10

3-ブロモ-2,4,6-トリフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(8.24 g、16.9 mmol)および(2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(4.15 g、17.8 mmol)を含む無水ジメチルスルホキシド(150 mL)の混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.56 g/8.8 mL、50.7 mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で12時間撹拌した。次いで、反応混合物を、急速に撹拌している塩化アンモニウム水溶液(1500 mL)にゆっくり添加し、得られた沈殿物を濾取した。次いで、沈殿物を酢酸エチル(500 mL)に溶解した。有機相をブライン(2×100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中0から20%の酢酸エチル(10%の2-ブロパノールおよび10%のトリメチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た(6.23 g、収率53%)：MS(ES+)m/z 701.0(M+1)、703.0(M+1)。

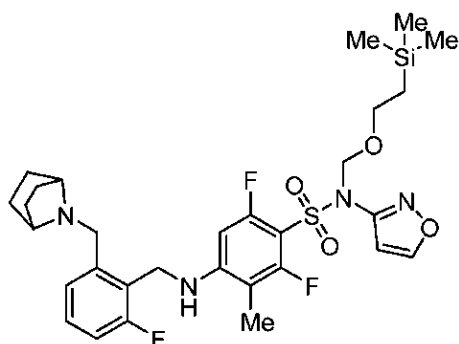
20

【0256】

工程4.4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチル-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミドの調製

30

【化 4 0】



40

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブロモ-2,6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド(5.33 g、7.60 mmol)およびリン酸三カリウム(9.7 g、45.6 mmol)を含む無水1,4-ジオキサン(190 mL)の懸濁液に、メチルボロン酸(3.64 g、60.8 mmol)を添加し、混合物を、15分間のアルゴンでのスパージによって脱気した。次いで、これにテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.88 g、0.76 mmol)を添加し、反応混合物を90℃に4時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物をセライトのプラグで濾過した。濾過ケーキを

50

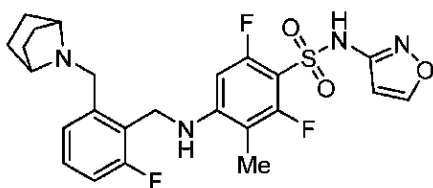
1, 4-ジオキサン (2 × 50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中 0 から 15 % の酢酸エチル (10 % の 2-プロパノールおよび 10 % のトリメチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (4.01 g、収率 83 %) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.82 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 1H), 7.23-7.20 (m, 1H), 7.14-7.07 (m, 1H), 6.64-6.54 (m, 3H), 5.28 (s, 2H), 4.54 (dd, J = 4.6, 0.3 Hz, 2H), 3.57 (dd, J = 17.7, 9.7 Hz, 4H), 3.11 (dd, J = 0.9, 0.5 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.24-1.22 (m, 4H), 0.81 (t, J = 8.0 Hz, 2H), -0.06 (s, 9H); MS (ES+) m/z 637.2 (M + 1).

10

【0257】

工程 5. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミドの調製

【化 41】



20

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2, 6-ジフルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチル-N-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ベンゼンスルホンアミド (6.33 g、9.94 mmol) を含む 1, 2-ジクロロエタン (300 mL) の混合物に、トリフルオロ酢酸 (35 mL、400 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 4 時間攪拌した。真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 0 ~ 50 % の酢酸エチルの勾配、その後のジクロロメタン中 0 ~ 15 % のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体としてそのトリフルオロ酢酸塩として得た。この物質をジクロロメタン (500 mL) に溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 200 mL) で洗浄した。合わせた水層をジクロロメタン (3 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機層を一部濃縮し、次いで等量のアセトンで希釈し、さらに濃縮した。部分濃縮し、アセトンで希釈する手順を 4 回繰り返した後、有機相を濃縮乾固した。残存固体をアセトンでトリチュレートして、表題化合物を無色固体として得た (3.10 g、収率 62 %) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.43-11.31 (m, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.34 (dt, J = 7.8, 5.8 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 6.51 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 6.41-6.37 (m, 1H), 6.28 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.50-4.49 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.29-3.26 (m, 2H), 1.89 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 1.74-1.68 (m, 4H), 1.31-1.26 (m, 4H); ^{19}F NMR (565 MHz, DMSO) δ -111.0, -112.2, -116.9; MS (ES+) m/z 507.1 (M + 1).

30

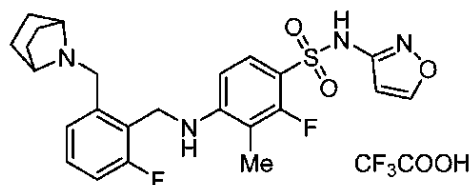
【0258】

実施例 5

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

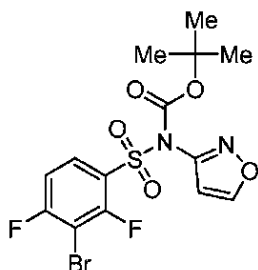
40

【化 4 2】



工程 1. tert-ブチル ((3-ブromo-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール-3-イル) カルバメートの調製

【化 4 3】

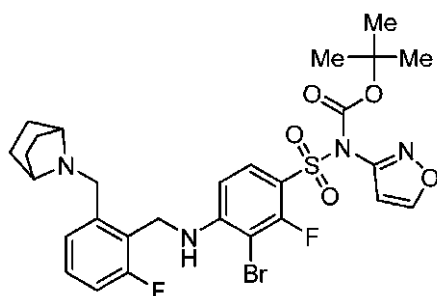


tert-ブチルイソオキサゾール-3-イルカルバメート (3.81 g、20.7 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (160 mL) の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M のリチウムビス (トリメチルシリル) アミドの溶液 (26 mL、26.0 mmol) を -78°C で添加した。反応混合物を -78°C で 10 分間攪拌し、次いで、周囲温度に加温し、1 時間攪拌した。反応混合物の -78°C への冷却後、3-ブromo-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (6.00 g、20.7 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (100 mL) の冷却 (-78°C) 溶液を、これにカニューラで添加した。反応混合物を周囲温度に加温し、16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチした。水層を分離し、酢酸エチル (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣をジエチルエーテル (20 mL) 中でのトリチュレーションによって精製して、表題化合物を淡黄色固体として得た (3.50 g、収率 39%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16 (ddd, J = 9.1, 8.1, 5.8 Hz, 1H), 7.63 (ddd, J = 9.2, 7.8, 1.5 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 1.30 (s, 9H); ^{19}F NMR (282 MHz, DMSO- d_6) δ -93.4, -98.0; MS (ES+) m/z 438.9 ($M + 1$), 441.0 ($M + 1$).

【0259】

工程 2. tert-ブチル ((4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -3-ブromo-2-フルオロフェニル) スルホニル) (イソオキサゾール-3-イル) カルバメートの調製

【化 4 4】



10

20

30

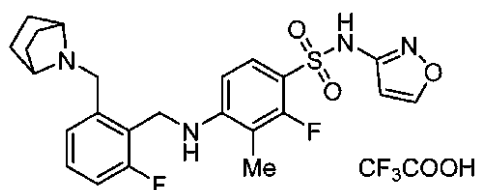
40

50

tert-ブチル ((3-ブromo-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル) (イソオキサゾール-3-イル)カルバメート (0.439 g, 1.00 mmol) および (2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.258 g, 1.10 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.522 mL, 3.00 mmol) を滴下により添加し、反応混合物を周囲温度で14時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) および塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を黄色固体として得 (0.269 g, 収率41%)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 653.2 (M+1), 655.2 (M+1)。

【0260】

工程3. 4-((2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-N-(イソオキサゾール-3-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製【化45】



tert-ブチル ((4-((2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-ブromo-2-フルオロフェニル)スルホニル) (イソオキサゾール-3-イル)カルバメート (0.269 g, 0.412 mmol) およびリン酸三カリウム (0.350 g, 1.65 mmol) を含む無水1, 4-ジオキサン (10 mL) の懸濁液に、メチルボロン酸 (0.148 g, 2.47 mmol) を添加し、混合物を、15分間のアルゴンのスパージによって脱気した。次いで、これに、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.047 g, 0.041 mmol) を添加し、反応混合物を90℃に4時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物をセライトのプラグで濾過した。濾過ケーキを1, 4-ジオキサン (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を、窒素雰囲気下でジクロロメタン (10 mL) およびトリフルオロ酢酸 (5 mL) に溶解した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、溶離液として0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル水溶液を使用した分取逆相HPLCによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.057 g, 収率22%): ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.52 (s, 1H), 9.55-9.52 (m, 1H), 8.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.32 (m, 4H), 6.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.36-6.32 (m, 2H), 4.48 (td, J = 1.2, 0.5 Hz, 2H), 4.35-4.33 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.97-1.90 (m, 5H), 1.76-1.67 (m, 4H); MS (ES+) m/z 489.1 (M + 1).

【0261】

実施例6

4-((2-((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

10

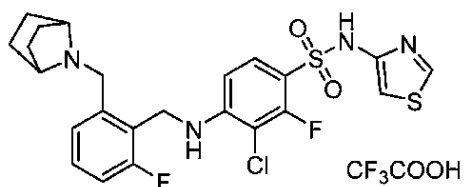
20

30

40

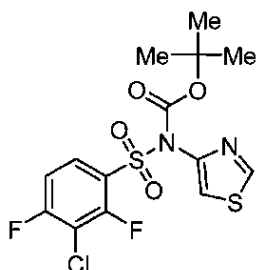
50

【化 4 6】



工程 1. tert-ブチル ((3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートの調製

【化 4 7】

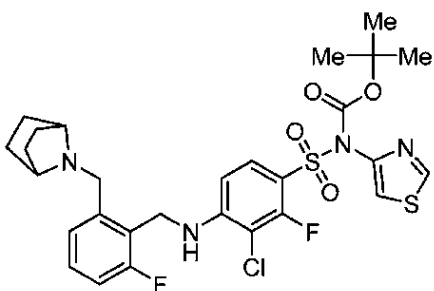


tert-ブチル N-チアゾール-4-イルカルバメート (110 g、549 mmol) を含むテトラヒドロフラン (1000 mL) の溶液に、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド (テトラヒドロフラン中 1 M、659 mL、659 mmol) を -78°C で添加した。混合物を 5°C に加温後、3-クロロ-2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニルクロリド (163 g、659 mmol) を含むテトラヒドロフラン (300 mL) の冷却 (-78°C) 溶液をこれに滴下により添加した。反応混合物を周囲温度で 12 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×1000 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (3×1000 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣をメタノール (300 mL) でトリチュレートして、表題化合物を無色固体として得た (75 g、収率 33%) : ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.14 (s, 1H), 8.26-8.09 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H), 1.27 (s, 9H); MS (ES+) m/z 432.8 (M + 23), 434.8 (M + 23).

【0262】

工程 2. tert-ブチル ((4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロベンジル) アミノ) -3-クロロ-2-フルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートの調製

【化 4 8】

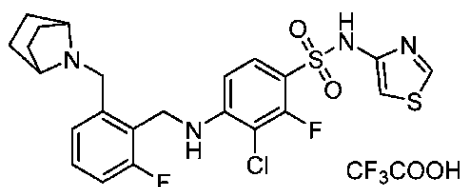


tert-ブチル ((3-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメート (0.410 g、1.00 mmol) および (2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロフェニル) メタンアミン (0.258 g、1.10 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (10 mL) の懸濁液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.522 mL、3.0

0 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 14 時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (150 mL) および塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) で希釈し、層を分離した。水相を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (3 × 30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、表題化合物を黄色固体として得 (0.338 g、収率 54%)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ES+) m/z 625.2 (M+1)、627.2 (M+1)。

【0263】

工程 3. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
【化 49】



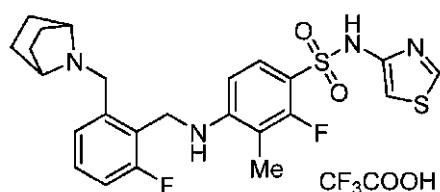
tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメート (0.200 g、0.320 mmol) を含むジクロロメタン (5 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加し、反応混合物を周囲温度で 2 時間撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、溶離液として 0.1% トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル水溶液を使用した分取逆相 HPLC によって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.102 g、収率 50%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.61-9.57 (m, 1H), 8.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53-7.31 (m, 3H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.90-6.87 (m, 1H), 6.72 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.56-4.55 (m, 2H), 4.37-4.36 (m, 2H), 4.16 (d, J = 0.3 Hz, 2H), 2.21-2.18 (m, 2H), 1.94-1.91 (m, 2H), 1.77-1.66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 525.1 (M+1), 527.1 (M+1)。

【0264】

実施例 7

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2-フルオロ-3-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 50】



マイクロ波バイアルに、tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-3-クロロ-2-フルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメート (0.138 g、0.221 mmol)、リン酸三カリウム (0.141 g、0.663 mmol)、メチルボロン酸 (0.106 g、1.77 mmol)、トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (0.275 g、0.75 mmol)、および無水 1, 4-ジオキサン (4 mL) を添加した。得られた懸濁液を、15 分間のアルゴンのスパージに

よって脱気した後、酢酸パラジウム (II) (0.007 g、0.033 mmol) をこれに添加した。バイアルをシールし、次いで、マイクロ波反応器中で120℃に3時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物をセライトのプラグで濾過した。濾過ケーキを1,4-ジオキサン (2×50 mL) で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (5 mL) をこれに添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、残渣を、溶離液として0.1%トリフルオロ酢酸を含むアセトニトリル水溶液を使用した分取逆相HPLCによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.043 g、収率31%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.05 (s, 1H), 9.50 (ddd, J = 2.6, 1.4, 0.7 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.55-7.32 (m, 4H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H), 4.46 (dd, J = 2.5, 0.7 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 0.4 Hz, 2H), 2.19-2.15 (m, 2H), 1.96 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 1.96-1.89 (m, 2H), 1.75-1.66 (m, 4H); MS (ES+) m/z 505.1 (M + 1).

10

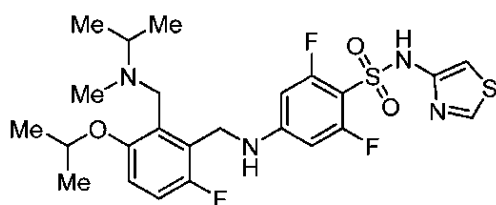
【0265】

実施例 8

2,6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

【化51】

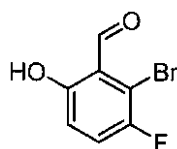
20



工程 1. 2-ブロモ-3-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒドの調製

【化52】

30



2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド (5.0 g、21.5 mmol) を含む無水ジクロロメタン (100 mL) の溶液に、三臭化ホウ素 (2.5 mL、25.8 mmol) を-78℃でゆっくり添加した。次いで、反応物を周囲温度に加温し、18時間攪拌した。溶液を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (100 mL) の添加によってクエンチした。水層をジクロロメタン (2×100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、0から100%までの酢酸エチルを含むヘプタンで溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色油状物質として得た (2.35 g、収率50%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.37-11.31 (m, 1H), 10.23 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.1, 8.5 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H).

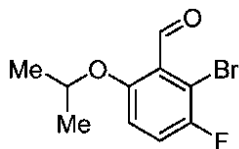
40

【0266】

工程 2. 2-ブロモ-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンズアルデヒドの調製

50

【化 5 3】

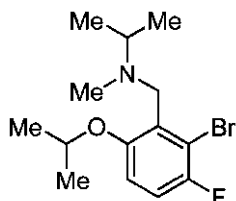


2-ブロモ-3-フルオロ-6-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.41 g、6.44 mmol) および炭酸カリウム (2.67 g、19.3 mmol) を含む無水N,N-ジメチルホルムアミド (35 mL) の混合物に2-ヨードプロパン (0.77 mL、7.73 mmol) を添加し、反応物を60℃に18時間加熱した。次いで、反応物を周囲温度に冷却し、酢酸エチル (50 mL) および水 (50 mL) で希釈した。水層を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2×50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中5から60%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を黄色油状物質として得た (1.68 g、定量的収量) : ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 6.96 (dd, J = 9.2, 3.9 Hz, 1H), 4.61 (sept, J = 6.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J = 6.0 Hz, 6H).

【0267】

工程3. N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンの調製

【化 5 4】

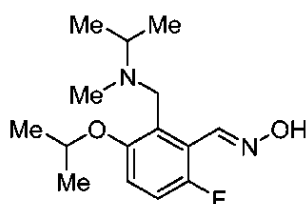


2-ブロモ-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンズアルデヒド (1.67 g、6.44 mmol) およびN-メチルプロパン-2-アミン (1.3 mL、12.88 mmol) を含む無水ジクロロメタン (32 mL) の混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6.25 g、29.6 mmol) を添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで、飽和塩化アンモニウム水溶液 (50 mL) の添加によってクエンチした。水層をジクロロメタン (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中0~20%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色油状物質として得た (2.05 g、定量的収量) : MS (ES+) m/z 318.0 ($M+1$)、320.0 ($M+1$) .

【0268】

工程4. (E)-6-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンズアルデヒドオキシムの調製

【化 5 5】



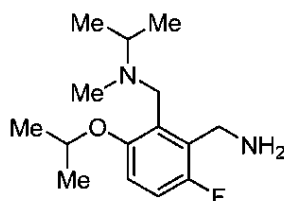
N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンジル)-N-メチルプロパ

ン-2-アミン (2.05 g、6.44 mmol) を仕込んだフラスコに、無水テトラヒドロフラン (13 mL) を添加し、混合物を、氷水浴を使用して内部温度 0℃ に冷却した。次いで、これに、テトラヒドロフラン中 1.3 M のイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体の溶液 (9.7 mL、19.32 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、テトラヒドロフラン中 1.3 M のイソプロピルマグネシウムクロリド・塩化リチウム錯体の溶液の第 2 の分割物 (9.7 mL、19.32 mmol) をこれに添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌し、その後に無水 N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL、64.4 mmol) をこれに添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、45 分間攪拌した。次いで、これに、50% ヒドロキシルアミンヒドロクロリド水溶液 (4.3 mL、64.4 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 18 時間強く攪拌した。反応混合物を、酢酸エチル (100 mL) および水 (100 mL) で希釈した。水相を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘプタン中 10 から 70% の酢酸エチル (10% の 2-プロパノールおよび 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.778 g、収率 43%) : MS (ES+) m/z 283.2 (M+1)。

【0269】

工程 5. N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンの調製

【化 56】



(E)-6-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンズアルデヒドオキシム (0.778 g、2.75 mmol) に氷酢酸 (14 mL) を添加し、混合物を 15 分間攪拌後、氷水浴中で冷却した。次いで、これに、亜鉛粉 (1.07 g、16.5 mmol) を添加し、反応混合物を 60℃ に 1.5 時間加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物を濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン (3×50 mL) で洗浄した。合わせた有機濾液を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (3×100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を橙色蠟状物質 (0.498 g、収率 67%) として得、これをさらに精製せずに使用した: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.05-6.97 (m, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 4.56-4.49 (m, 1H), 4.14-4.09 (m, 2H), 3.91-3.84 (m, 2H), 3.53-3.48 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 1H), 2.28-2.24 (m, 3H), 1.38-1.30 (m, 6H), 1.17-1.08 (m, 6H)。

【0270】

工程 6. 2,6-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-3-イソプロポキシ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)ベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

10

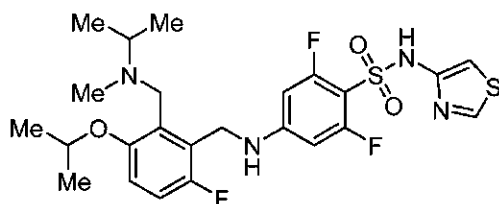
20

30

40

50

【化 5 7】



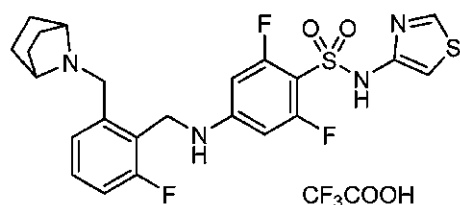
tert-ブチルチアゾール-4-イル（（2，4，6-トリフルオロフェニル）スルホニル）カルバメート（0.729 g、1.85 mmol）およびN-（2-（アミノメチル）-3-フルオロ-6-イソプロポキシベンジル）-N-メチルプロパン-2-アミン（0.498 g、1.85 mmol）を含む無水ジメチルスルホキシド（9 mL）の混合物に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（1.0 mL、5.55 mmol）を添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌した。次いで、混合物を、酢酸エチル（50 mL）および飽和塩化アンモニウム水溶液（50 mL）で希釈した。水層を酢酸エチル（3×50 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（100 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、ヘプタン中5から60%の酢酸エチル（10%の2-プロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、無色油状物質を得た。次いで、油状物質をジクロロメタン（10 mL）に溶解し、トリフルオロ酢酸（2 mL）をこれに添加した。反応混合物を周囲温度で18時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中10から80%の酢酸エチル（20%のエタノールおよび2%の飽和水酸化アンモニウムを含む）の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た（0.304 g、収率31%）：¹H NMR（300 MHz，DMSO-d₆）δ 11.22-11.08（m，1H），8.89（d，J = 2.2 Hz，1H），7.45-7.42（m，1H），7.17-7.09（m，1H），7.07-7.00（m，1H），6.89（d，J = 2.2 Hz，1H），6.38-6.33（m，2H），4.64-4.55（m，1H），4.35-4.33（m，2H），3.66-3.58（m，2H），2.88-2.62（m，1H），2.09-2.01（m，3H），1.26（d，J = 6.0 Hz，6H），1.01-0.97（m，6H）；MS（ES⁺）m/z 543.1（M + 1）。

【0271】

実施例9

4-（（2-（（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド2，2，2-トリフルオロアセテートの合成

【化 5 8】



工程1. 4-（（2-（（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロベンジル）アミノ）-2，6-ジフルオロ-N-（4-メトキシベンジル）-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミドの調製

10

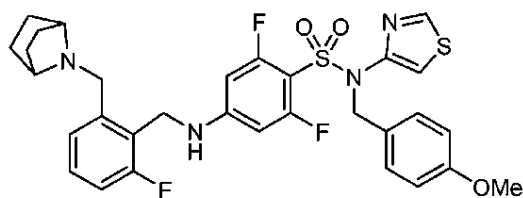
20

30

40

50

【化59】

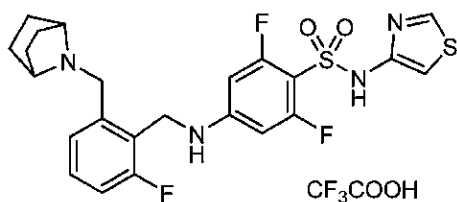


2, 4, 6-トリフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.44 g、1.07 mmol、PCT国際公開第2018/106284号にしたがって調製) および (2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン (0.25 g、1.07 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物に、炭酸カリウム (0.30 g、2.14 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0から40%の酢酸エチル (10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.38 g、収率56%) : MS (ES+) m/z 629.3 (M+1)。

【0272】

工程2.4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化60】



4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (0.38 g、0.75 mmol) を含む無水ジクロロメタン (3 mL) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (3 mL) を添加し、反応混合物を16時間加熱還流した。周囲温度への冷却後、反応混合物を真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中0から10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.29 g、収率62%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59-7.30 (m, 4H), 6.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.41-6.32 (m, 2H), 4.39-4.06 (m, 6H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.78-1.57 (m, 4H); MS (ES+) m/z 509.1 (M+1)。

【0273】

実施例10

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

10

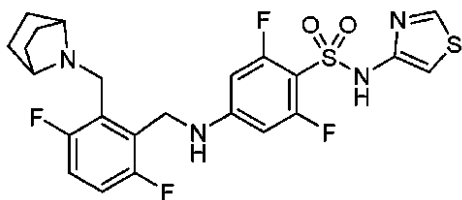
20

30

40

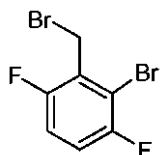
50

【化 6 1】



工程 1. 2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼンの調製

【化 6 2】

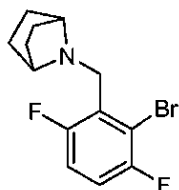


(2-ブロモ-3, 6-ジフルオロフェニル)メタノール(10.75g、48.20 mmol、PCT国際公開第2018/106284号に従って調製)を含む無水ジクロロメタン(150mL)の0℃の溶液に、四臭化炭素(25.58g、77.12 mmol)およびトリフェニルホスフィン(15.17g、57.84 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で2時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、ヘプタン中0から10%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色油状物質として得た(8.51g、収率62%)：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.14-7.01 (m, 2H), 4.66-4.61 (m, 2H); MS (ES+) m/z 286.0 (M + 1), 288.0 (M + 1).

【 0 2 7 4 】

工程 2. 7 - (2-ブromo-3, 6-ジフルオロベンジル) - 7-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンの調製

【化 6 3】

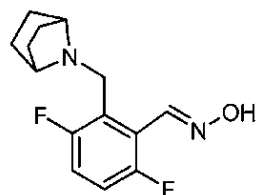


実施例 1、工程 1 に記載の手順に従い、2-(ブロモメチル)-6-フルオロベンゾニトリルを 2-ブromo-3-(ブロモメチル)-1,4-ジフルオロベンゼンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (5.15 g、収率 98%) : MS (ES+) m/z 302.0 (M+1)、304.0 (M+1)。

【 0 2 7 5 】

工程 3. (E)-2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシムの調製

【化 6 4】



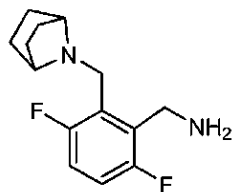
実施例 2、工程 6 に記載の手順に従い、N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンを 7-(2-ブロモ-3, 6-ジフルオ

ロベンジル) - 7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (1. 02 g、収率 97%) : MS (ES+) m/z 267. 2 (M+1)。

【0276】

工程 4. (2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロフェニル) メタンアミンの調製

【化 65】



10

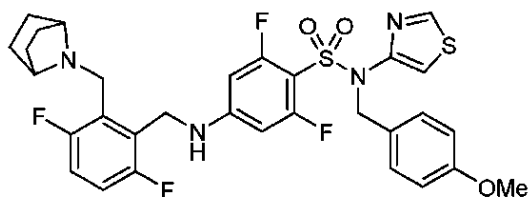
(E) - 2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロベンズアルデヒドオキシム (0. 53 g、1. 98 mmol) を含む無水テトラヒドロフラン (10 mL) の 0℃ の溶液に、テトラヒドロフラン中 1 M の水素化アルミニウムリチウムの溶液 (4. 0 mL、4. 0 mmol) を添加した。反応混合物を 0℃ で 15 分間、および周囲温度で 16 時間攪拌し、次いで、30 分間加熱還流した。反応混合物を 0℃ に冷却し、硫酸ナトリウム十水和物 (4. 0 g) をこれに分割して少しずつ添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間、次いで、周囲温度で 1. 5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル (2 × 10 mL) で洗った。合わせた濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。濾過し、濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を褐色油状物質として得た (0. 45 g、収率 90%) : MS (ES+) m/z 253. 2 (M+1)。

20

【0277】

工程 5. 4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (4 - メトキシベンジル) - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 66】



30

実施例 9、工程 1 に記載の手順に従い、(2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 6 - フルオロフェニル) メタンアミンを (2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロフェニル) メタンアミンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0. 19 g、収率 16%) : MS (ES+) m/z 647. 2 (M+1)。

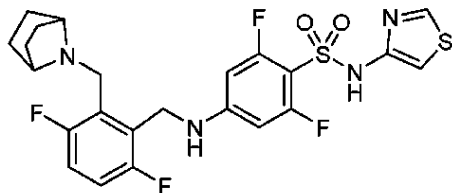
40

【0278】

工程 6. 4 - ((2 - ((7 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 7 - イル) メチル) - 3, 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2, 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの調製

50

【化 6 7】



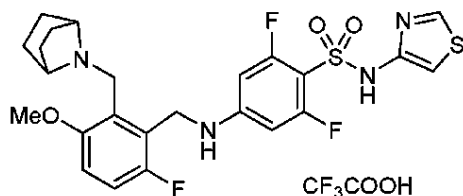
実施例 9、工程 2 に記載の手順に従い、4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.096 g、収率 52%)：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.18 (br s, 1H), 8.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.46-7.21 (m, 3H), 6.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.42-6.30 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 2H), 3.61 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 1.68 (br s, 4H), 1.29 (br s, 4H); MS (ES+) m/z 527.1 (M + 1).

【0279】

実施例 11

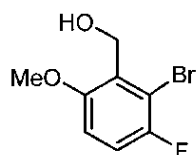
4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成

【化 6 8】



工程 1. (2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシフェニル)メタノールの調製

【化 6 9】

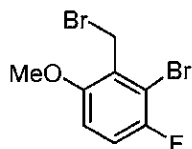


2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンズアルデヒド(4.19 g、17.98 mmol)を含む無水メタノール(37 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(1.36 g、35.96 mmol)を0℃で分割して少しずつ添加した。反応混合物を0℃で1時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)、ブライン(60 mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮して、表題化合物を無色固体として得た(4.23 g、定量的収量)：MS (ES+) m/z 258.0 (M+1)、259.8 (M+1)。

【0280】

工程 2. 2-ブロモ-3-(ブロモメチル)-1-フルオロ-4-メトキシベンゼンの調製

【化 70】



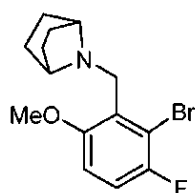
実施例 10、工程 1 に記載の手順に従い、（2-ブロモ-3, 6-ジフルオロフェニル）メタノールを（2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシフェニル）メタノールと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（2.85 g、収率 53%）：¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-7.03 (m, 1H), 6.84-6.78 (m, 1H), 4.75-4.70 (m, 2H), 3.90 (s, 3H).

10

【0281】

工程 3. 7-（2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル）-7-アザビシクロ [2.2.1] -ヘプタンの調製

【化 71】



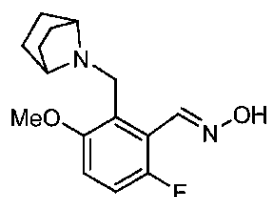
20

実施例 1、工程 1 に記載の手順に従い、2-（ブロモメチル）-6-フルオロベンゾニトリルを 2-ブロモ-3-（ブロモメチル）-1-フルオロ-4-メトキシベンゼンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（2.09 g、収率 70%）：MS (ES+) m/z 314.0 (M+1)、316.0 (M+1)。

【0282】

工程 4. (E)-2-（（7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒドオキシムの調製

【化 72】



30

実施例 2、工程 6 に記載の手順に従い、N-（2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル）-N-メチルプロパン-2-アミンを 7-（2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル）-7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（1.9 g、収率 51%）：MS (ES+) m/z 279.2 (M+1)。

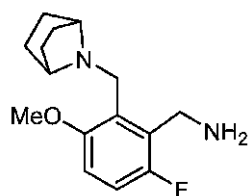
40

【0283】

工程 5. 2-（（7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メトキシフェニル）メタンアミンの調製

50

【化 7 3】

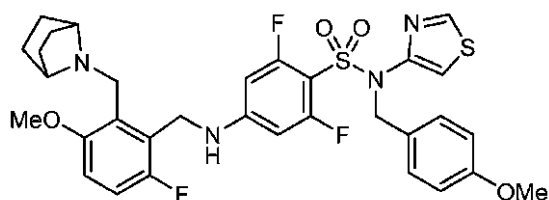


実施例 2、工程 7 に記載の手順に従い、(E)-6-フルオロ-2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-3-メトキシベンズアルデヒドオキシムを(E)-2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンズアルデヒドオキシムと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.84 g、収率 46%)：MS (ES+) m/z 265.2 (M+1)。

【0284】

工程 6. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化 7 4】

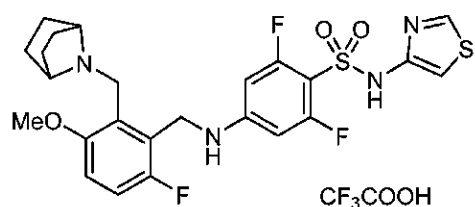


実施例 9、工程 1 に記載の手順に従い、(2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミンを(2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタンアミンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.13 g、収率 21%)：MS (ES+) m/z 659.2 (M+1)。

【0285】

工程 7. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化 7 5】



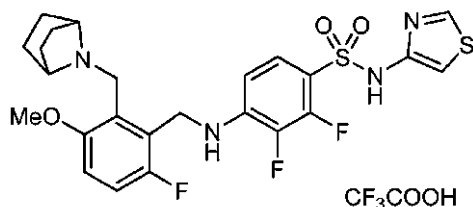
実施例 9、工程 2 に記載の手順に従い、4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドを4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(4-メトキシベンジル)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.096 g

、収率 75%) : ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.23 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.40-7.31 (m, 1H), 7.20-7.12 (m, 1H), 6.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.40-6.31 (m, 2H), 4.39-4.29 (m, 2H), 4.24-4.01 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 2.26-2.09 (m, 2H), 1.97-1.81 (m, 2H), 1.77-1.51 (m, 4H); MS (ES+) m/z 539.1 ($M + 1$).

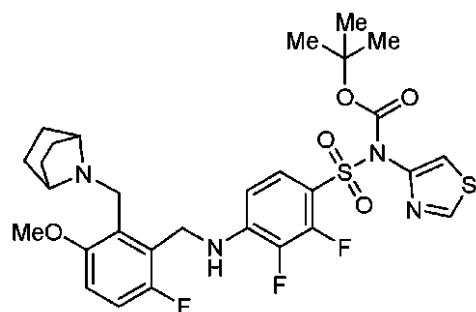
【0286】

実施例 12

4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの合成
【化76】



工程 1. tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートの調製
【化77】



tert-ブチルチアゾール-4-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバメート (0.39 g、0.99 mmol) および (2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタンアミン (0.26 g、0.99 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (10 mL) の混合物に、炭酸カリウム (0.27 g、1.98 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン中 0 から 40% の酢酸エチル (10% のイソプロパノールおよび 10% のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.12 g、収率 19%) : MS (ES+) m/z 639.2 ($M + 1$).

【0287】

工程 2. 4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

10

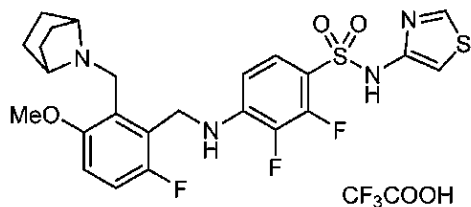
20

30

40

50

【化 78】



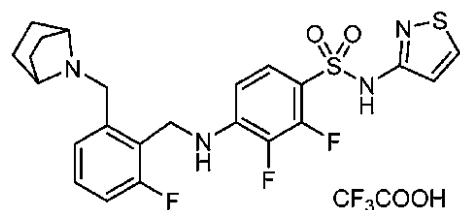
tert-ブチル（（４－（（２－（（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）メチル）－６－フルオロ－３－メトキシベンジル）アミノ）－２，３－ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール－４－イル）カルバメート（０．１２ｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を含むジクロロメタン（３ｍＬ）の溶液に、トリフルオロ酢酸（０．７２ｍＬ、９．３９ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を周囲温度で３時間攪拌し、次いで、真空中で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン中０から１０％のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た（０．１０１ｇ、収率８１％）： ^1H NMR（３００ MHz, DMSO-d_6 ） δ １１．２１（s, １H），９．０７－８．８４（m, ２H），７．４９－７．４１（m, １H），７．３７－７．２９（m, １H），７．１９－７．１０（m, １H），７．０９－７．０１（m, １H），６．９９（d, $J = 2.2$ Hz, １H），６．８１－６．７２（m, １H），４．５１－４．４１（m, ２H），４．３０－３．９５（m, ４H），３．８５（s, ３H），２．２８－２．０６（m, ２H），１．９３－１．５５（m, ６H）；MS（ES⁺） m/z ５３９．０（ $M + 1$ ）。

【0288】

実施例 13

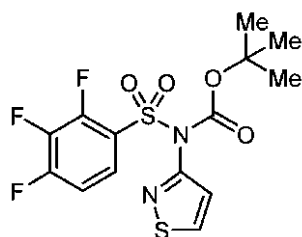
４－（（２－（（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプタン－７－イル）メチル）－６－フルオロベンジル）アミノ）－２，３－ジフルオロ－*N*－（イソチアゾール－３－イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 79】



工程 1. tert-ブチルイソチアゾール－３－イル（（２，３，４－トリフルオロフェニル）スルホニル）－カルバメートの調製

【化 80】

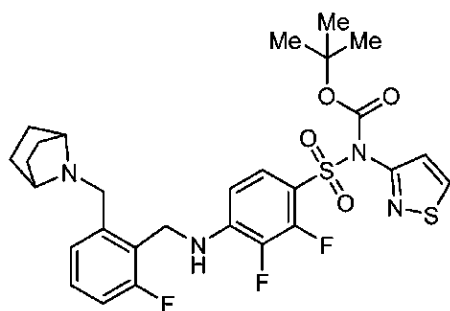


実施例 1、工程 5 に記載の手順に従い、３－ブロモ－２，４，６－トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドを２，３，４－トリフルオロベンゼンスルホニルクロリドと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（２．７４ｇ、収率４６％）；MS（ES⁺） m/z ３９５．０（ $M + 1$ ）。

【0289】

工程 2. tert-ブチル（（４－（（２－（（７－アザビシクロ〔２．２．１〕ヘプ

タン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメートの調製
【化81】



10

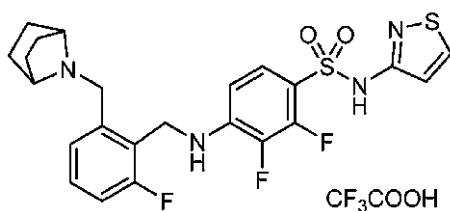
tert-ブチルイソチアゾール-3-イル((2,3,4-トリフルオロフェニル)スルホニル)カルバメート(0.51g、1.30mmol)および(2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)メタンアミン(0.31g、1.30mmol)を含む無水ジメチルスルホキシド(13mL)の混合物に、炭酸カリウム(0.36g、2.60mmol)を添加し、反応混合物を周囲温度で16時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)で希釈し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)、ブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン中0から40%の酢酸エチル(10%のイソプロパノールおよび10%のトリエチルアミンを含む)の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た(0.144g、収率18%)：MS(E⁺) m/z 609.4(M+1)

20

【0290】

工程3.4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロ-N-(イソチアゾール-3-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化82】



30

実施例12、工程2に記載の手順に従い、tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートをtert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(イソチアゾール-3-イル)カルバメートと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.146g、収率96%)：¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.69(s, 1H), 9.30(s, 1H), 8.91(d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 1H), 7.49-7.43(m, 1H), 7.40-7.27(m, 2H), 7.15-7.07(m, 1H), 6.94-6.92(m, 1H), 6.86-6.76(m, 1H), 4.49(dd, J = 3.8, 0.4 Hz, 2H), 4.30-4.12(m, 2H), 4.08-3.87(m, 2H), 2.22-1.82(m, 4H), 1.75-1.49(m, 4H); MS(E⁺) m/z 509.0(M+1).

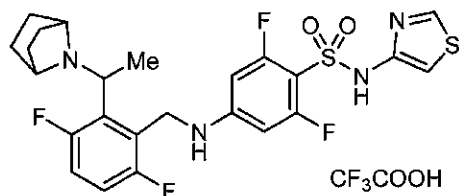
40

【0291】

実施例14

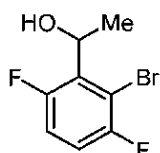
50

4-((2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンジル)アミノ)-2,6-ジフルオロ-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの合成
【化83】



10

工程1. 1-(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オールの調製
【化84】



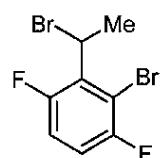
2-ブロモ-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド(1g、4.53mmol)を含む無水ジエチルエーテルの溶液に、ジエチルエーテル中3Mのメチルマグネシウムブロミドの溶液(2mL、589mmol)を-10℃でゆっくり添加した。反応混合物を-10℃で3時間攪拌し、その後にジエチルエーテル中3Mのメチルマグネシウムブロミドの追加量の溶液(4.53mL、13.59mmol)をこれに滴下により添加した。反応混合物を-10℃で1時間攪拌し、次いで、攪拌した飽和塩化アンモニウム水溶液中に0℃で分割して少しずつ注いだ。混合物を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50mL)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン中0から20%の酢酸エチルの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色油状物質として得た(0.97g、収率91%)：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.07-6.99 (m, 2H), 5.41-5.30 (m, 1H), 2.56-2.44 (m, 1H), 1.65-1.59 (m, 3H); MS (ES+) m/z 260.2 (M + 23), 262.1 (M + 23).

20

30

【0292】

工程2. 2-ブロモ-3-(1-ブロモエチル)-1,4-ジフルオロベンゼンの調製
【化85】



実施例10、工程1に記載の手順に従い、(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)メタノールを1-(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オールと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(8.24g、収率65%)：¹H NMR(300 MHz, CDCl₃) δ 7.12-6.99 (m, 2H), 5.72-5.57 (m, 1H), 2.18-2.04 (m, 3H).

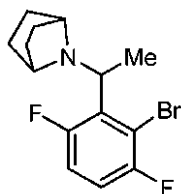
40

【0293】

工程3. 7-(1-(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)エチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの調製

50

【化 8 6】

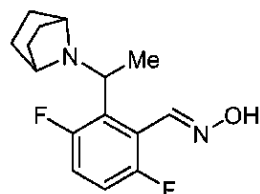


2-ブロモ-3-(1-ブロモエチル)-1,4-ジフルオロベンゼン(4.2 g、14.0 mmol)および7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩(1.87 g、14.0 mmol)を含む無水ジメチルスルホキシド(25 mL)の混合物に、炭酸カリウム(3.87 g、28.0 mmol)を添加した。反応混合物を周囲温度で16時間、次いで、80℃で4時間撹拌した。反応混合物を周囲温度に冷却し、水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×60 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(80 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中0から10%までのメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を淡黄色油状物質として得た(2.83 g、収率64%)：MS(ES+) m/z 316.1(M+1)、318.1(M+1)。

【0294】

工程4.(E)-2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシムの調製

【化 8 7】

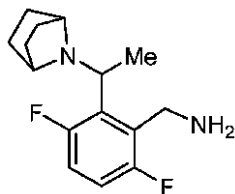


実施例2、工程6に記載の手順に従い、N-(2-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンを7-(1-(2-ブロモ-3,6-ジフルオロフェニル)エチル)-7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.635 g、収率27%)：MS(ES+) m/z 281.2(M+1)。

【0295】

工程5.(2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロフェニル)メタンアミンの調製

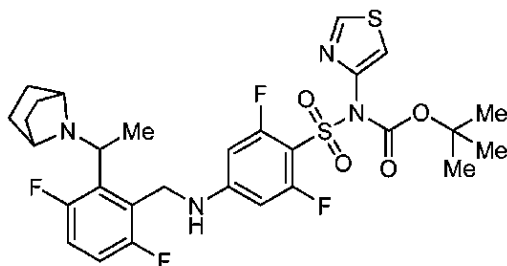
【化 8 8】



実施例2、工程7に記載の手順に従い、(E)-6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンズアルデヒドオキシムを(E)-2-(1-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)エチル)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒドオキシムと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を淡黄色油状物質として得た(0.53 g、収率88%)：MS(ES+) m/z 267.2(M+1)。

【0296】

工程 6. tert-ブチル ((4- ((2- (1- (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) エチル) -3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートの調製
【化 89】



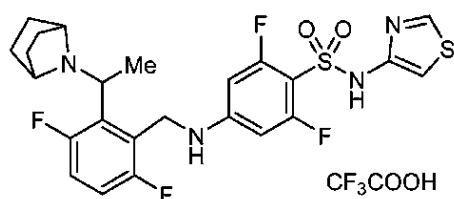
10

tert-ブチルチアゾール-4-イル ((2, 4, 6-トリフルオロフェニル) スルホニル) カルバメート (0.77 g、1.95 mmol) および (2- (1- (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) エチル) -3, 6-ジフルオロフェニル) メタンアミン (0.52 g、1.95 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (20 mL) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.02 mL、5.85 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン中 0 から 40 % の酢酸エチル (10 % のイソプロパノールおよび 10 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.58 g、収率 46 %) : MS (ES+) m/z 641.3 (M+1)。

20

【0297】

工程 7. 4- ((2- (1- (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) エチル) -3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロ-N- (チアゾール-4-イル) ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製
【化 90】



30

実施例 12、工程 2 に記載の手順に従い、tert-ブチル ((4- ((2- ((7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) メチル) -6-フルオロ-3-メトキシベンジル) アミノ) -2, 3-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートを tert-ブチル ((4- ((2- (1- (7-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-7-イル) エチル) -3, 6-ジフルオロベンジル) アミノ) -2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル) (チアゾール-4-イル) カルバメートと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.47 g、収率 83 %) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.49-9.34 (m, 1H), 8.90 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57-7.44 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 1H), 6.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.45-6.31 (m, 2H), 4.47-4.11 (m, 4H), 3.60 (s, 1H), 2.28-2.08 (m, 2H), 1.98-1.47 (m, 9H); MS (ES+) m/z 541.3 (M + 1)。

40

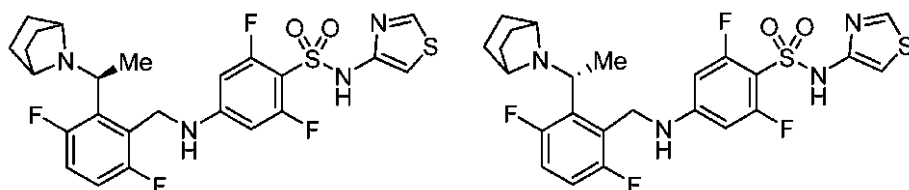
【0298】

実施例 15 A および 15 B

50

(S) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドおよび (R) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドの合成

【化 9 1】



【 0 2 9 9 】

4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (0 . 1 0 0 g 、 0 . 1 5 3 mmol) を含む酢酸エチル (5 0 mL) および水 (1 0 mL) の混合物に、水酸化アンモニウム水溶液 (0 . 2 mL の 2 5 ~ 2 8 % 溶液) を添加した。反応混合物を、2 5 °C で 3 0 分間攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、溶離液としての 3 0 % のエタノール (0 . 1 % の水酸化アンモニウムを含む) を含む超臨界二酸化炭素および Chiralpak AS カラム (2 5 0 × 3 0 mm 、 5 μm) を使用した分取超臨界流体クロマトグラフィによって精製および分割して、最初に溶出したエナンチオマーとしての (S) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (無色固体、0 . 0 1 4 g 、収率 1 7 % 、 9 9 % ee) および 2 番目に溶出したエナンチオマーとしての (R) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド (無色固体、0 . 0 1 5 g 、収率 1 8 % 、 9 6 % ee) を得た。絶対配置を任意に割り当てた。(S) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.97-7.00 (m, 2H), 6.10-6.13 (m, 2H), 4.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.43 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.13-4.19 (m, 1H), 3.62 (brs, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 3H), 2 NH は観察されず; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.8 (s, 2F), -119.0 (d, J = 17.6, 1F), -119.6 (d, J = 17.5, 1F); MS (ES+) m/z 541.4 (M + 1).

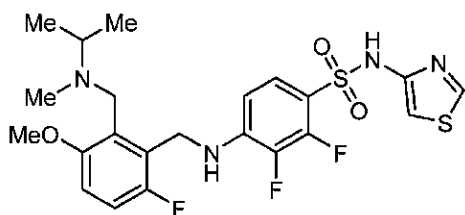
(R) - 4 - ((2 - (1 - (7 - アザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 7 - イル) エチル) - 3 , 6 - ジフルオロベンジル) アミノ) - 2 , 6 - ジフルオロ - N - (チアゾール - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミドのデータ: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.62 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90-7.00 (m, 2H), 6.10-6.13 (m, 2H), 4.72 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.42 (dd, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H), 4.13-4.18 (m, 1H), 3.62 (brs, 1H), 2.93 (m, 1H), 1.90-1.96 (m, 2H), 1.72-1.78 (m, 2H), 1.41-1.43 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 3H), 2 NH は観察されず; ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -107.7 (s, 2F), -119.0 (d, J = 17.5, 1F), -119.6 (d, J = 17.4, 1F); MS (ES+) m/z 541.4 (M + 1).

【 0 3 0 0 】

実施例 16

2,3-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの合成

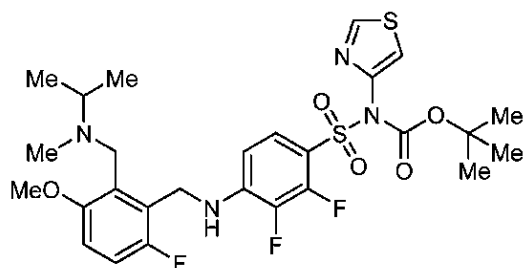
【化92】



10

工程1. tert-ブチル((2,3-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートの調製

【化93】



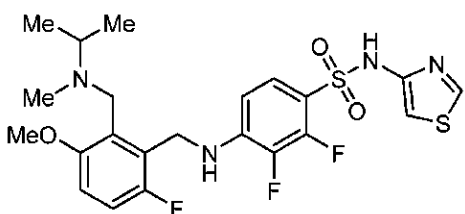
20

実施例12、工程1に記載の手順に従い、(2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)メタンアミンをN-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミンと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.06g、収率12%)：MS(ES+)m/z615.2(M+1)。

【0301】

工程2. 2,3-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製

【化94】



40

実施例12、工程2に記載の手順に従い、tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートをtert-ブチル((2,3-ジフルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た(0.059g、97%)：¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09(s, 1H), 8.88(d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.47-7.38(m, 1H), 7.26-7.13(m, 1H), 7.09-7.01(m, 1

50

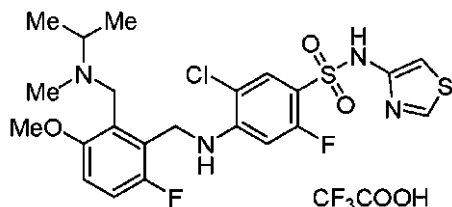
H), 6.99-6.95 (m, 1H), 6.89-6.76 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.95-3.61 (m, 5H), 2.91 (br s, 1H), 2.09 (br s, 3H), 1.08 (br s, 6H); MS (ES+) m/z 515.1 (M + 1).

【0302】

実施例 17

5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

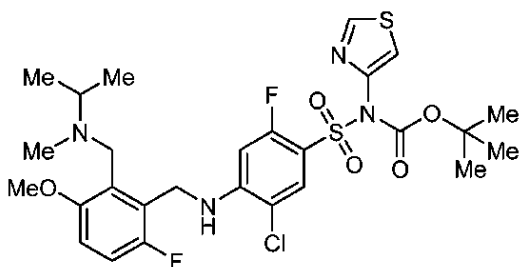
【化95】



10

工程 1. tert-ブチル((5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)フェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートの調製

【化96】



20

tert-ブチル((5-クロロ-2, 4-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメート (0.85 g、2.08 mmol、米国特許出願公開第 2017/0334902 号に従って調製) および N-(2-(アミノメチル)-3-フルオロ-6-メトキシベンジル)-N-メチルプロパン-2-アミン (0.50 g、2.08 mmol) を含む無水ジメチルスルホキシド (17 mL) の混合物に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.09 mL、6.24 mmol) を添加し、反応混合物を周囲温度で 16 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。真空中で濃縮し、残渣を、ヘキサン中 0 から 40 % の酢酸エチル (10 % のイソプロパノールおよび 10 % のトリエチルアミンを含む) の勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を無色固体として得た (0.60 g、収率 46 %) : MS (ES+) m/z 631.1 (M+1)、633.1 (M+1)。

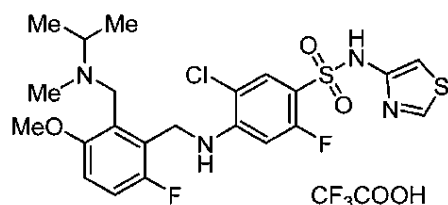
30

【0303】

工程 2. 5-クロロ-2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの調製

40

【化 9 7】



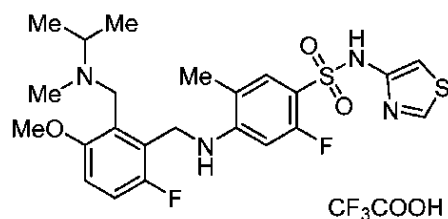
実施例 12、工程 2 に記載の手順に従い、tert-ブチル（（4-（（2-（（7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル）メチル）-6-フルオロ-3-メトキシベンジル）アミノ）-2,3-ジフルオロフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバメートをtert-ブチル（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（6-フルオロ-2-（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）-3-メトキシベンジル）アミノ）フェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバメートと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た（0.139、90%）：¹H NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 11.17（s, 1H），8.88（d, J = 2.2 Hz, 1H），8.42（s, 1H），7.61（d, J = 7.4 Hz, 1H），7.42-7.36（m, 1H），7.21-7.09（m, 1H），7.00（t, J = 1.9 Hz, 1H），6.86-6.78（m, 1H），6.75-6.71（m, 1H），4.59-4.36（m, 3H），4.21-4.06（m, 1H），3.83（s, 3H），3.68-3.54（m, 1H），2.59（d, J = 4.3 Hz, 3H），1.33（dd, J = 15.4, 6.4 Hz, 6H）； MS（ES+）m/z 531.0（M + 1），533.0（M + 1）。

【0304】

実施例 18

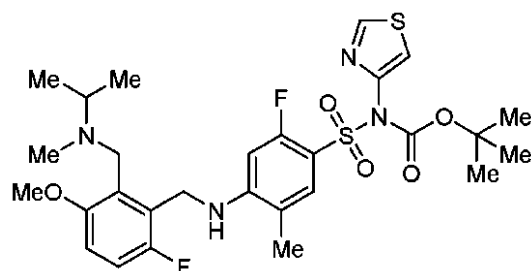
2-フルオロ-4-（（6-フルオロ-2-（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）-3-メトキシベンジル）アミノ）-5-メチル-N-（チアゾール-4-イル）ベンゼンスルホンアミド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートの合成

【化 9 8】



工程 1. tert-ブチル（（2-フルオロ-4-（（6-フルオロ-2-（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）-3-メトキシベンジル）アミノ）-5-メチルフェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバメートの調製

【化 9 9】



tert-ブチル（（5-クロロ-2-フルオロ-4-（（6-フルオロ-2-（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）-3-メトキシベンジル）アミノ）フェニル）スルホニル）（チアゾール-4-イル）カルバメート（0.26 g、0.41 mmol）およびメチルボロン酸（0.196 g、3.28 mmol）を含む無水 1, 4-ジオキサン

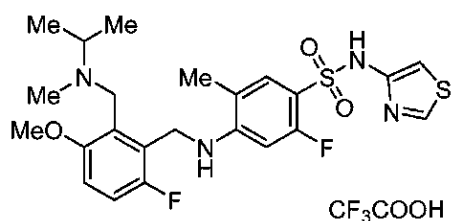
(10 mL) の混合物に、リン酸三カリウム (0.21 g、1.24 mmol) を添加し、混合物をアルゴンで20分間パージした。次いで、これに、トリシクロヘキシルホスホニウム・テトラフルオロボレート (0.45 g、0.12 mmol) および酢酸パラジウム (II) (0.014 g、0.062 mmol) を添加し、得られた混合物を105℃で加熱した。周囲温度への冷却後、反応混合物をセライトのパッドで濾過した。フィルターパッドを酢酸エチル (20 mL) で洗浄し、合わせた濾液を真空中で濃縮した。得られた残渣を飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過した。濾液を真空中で濃縮し、残渣を、ジクロロメタン中0から10%のメタノールの勾配で溶出するカラムクロマトグラフィによって精製して、表題化合物を淡褐色油状物質として得た (0.25 g、定量的収量) : MS (ES+) m/z 611.1 (M+1)。

10

【0305】

工程2. 2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-5-メチル-N-(チアゾール-4-イル)ベンゼンスルホンアミド2,2,2-トリフルオロアセテートの調製

【化100】



20

実施例12、工程2に記載の手順に従い、tert-ブチル((4-((2-((7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)メチル)-6-フルオロ-3-メトキシベンジル)アミノ)-2,3-ジフルオロフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートをtert-ブチル((2-フルオロ-4-((6-フルオロ-2-((イソプロピル(メチル)アミノ)メチル)-3-メトキシベンジル)アミノ)-5-メチルフェニル)スルホニル)(チアゾール-4-イル)カルバメートと取り換えるのに必要な重大でない変更を行って、表題化合物を無色固体として得た (0.131 g、51%) : ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.86 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.44-7.35 (m, 2H), 7.19-7.12 (m, 1H), 6.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 6.28-6.21 (m, 1H), 4.50-4.30 (m, 3H), 4.18-4.05 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.66-3.52 (m, 1H), 2.60 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.31 (dd, J = 15.0, 6.5 Hz, 6H); MS (ES+) m/z 511.1 (M+1)。

30

【0306】

生物学的アッセイ

本発明の化合物の活性を試験するため、または公知の薬学的に受容可能な添加剤中でのその溶解度を求めるため、様々な技法が当技術分野で公知である。本明細書中に記述されている本発明をより完全に理解するため、以下の生物学的アッセイを記載する。これらの実施例は、単に例示を目的とするもので、いかなる方法によっても、本発明を制限すると解釈されてはならないことを理解されたい。

40

【0307】

生物学的実施例1

電気生理学的アッセイ (インビトロアッセイ)

パッチ電圧クランプ電気生理学は、電位開口型ナトリウムチャネル (Na_v) の遮断の直接的な測定および定量を可能にし、そして遮断の時間依存および電圧依存の決定を可能にする。これは、ナトリウムチャネルの休止状態、開口状態、および不活性化状態への差

50

示的な結合と解釈されている (Hille, B., Journal of General Physiology (1977), 69:497-515)。

【0308】

以下のパッチ電圧クランプ電気生理学研究を、本発明の代表的な化合物に対して、所望のヒトナトリウムチャネル α -サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターで永続的にトランスフェクトされ、10%のFBS、1%のPSG、および0.5mg/mLのG418を含む培養培地中で37℃で5%のCO₂で増殖された、ヒト胚性腎臓細胞 (HEK) を使用して実施し得る。電気生理学 (EP) 記録のために使用したHEK細胞は、全ての研究について40未満の継代回数を有し、そしてプレーティングの時点から3日以内に使用する。Na_v1.1、Na_v1.5およびNa_v1.6 cDNA (それぞれ、NM_001165964 (SCN1A)、NM_000335 (SCN5A) およびNM_014191 (SCN8A)) をHEK-293細胞内で安定的に発現させる。

10

【0309】

ナトリウム電流を、パッチクランプ技術を使用して、ホールセル構成で、PatchXpress自動電圧クランプを使用して、または手動でAxopatch 200B (Axon Instruments) もしくはModel 2400 (A-M systems) 増幅器を使用してのいずれかで測定する。手動電圧クランププロトコルは、以下の通りである：ホウケイ酸ガラスマイクロピペットを火造りして、作業溶液中で2~4Mohmの抵抗を与える先端直径にする。このピペットに、5mMのNaCl、10mMのCsCl、120mMのCsF、0.1mMのCaCl₂、2mMのMgCl₂、10mMのHEPES、10mMのEGTAからなり、CsOHでpH7.2に調整した溶液を満たす。外部溶液は、以下の組成を有し：140mMのNaCl、5mMのKCl、2mMのCaCl₂、1mMのMgCl₂、10mMのHEPES；そしてNaOHでpH7.4に調整する。いくつかの研究において、この外部溶液を、当モル量のコリンで置き換えることにより還元する。CsF内部溶液およびNaCl外部溶液の容量オスモル濃度を、グルコースを用いて、それぞれ300mosm/kgおよび310mosm/kgに調整し得る。全ての記録を、周囲温度で、150μLの体積のパッチチャンバ内で実施する。コントロールナトリウム電流を、0.5%のDMSO中で測定する。コントロール化合物および本発明の代表的な化合物を、ALA Scientific Instrumentsにより製造される4ピンチまたは8ピンチのバルブパッチ灌流システムを通して記録チャンバに入れる。

20

30

【0310】

電流を、40kHzのサンプリング周波数で記録し、5Hzでフィルタリングし、そしてpClampソフトウェア (Axon Instruments) を備えるDigidata-1322Aアナログ/デジタルインターフェースを使用して格納する。直流抵抗補償を適用する (60~80%)。電流が (段階的活性化中のIV関係により判断して) 不十分な電圧制御を示した場合、細胞を除く。この研究における全ての統計学は、平均±SDとして与えられる。

【0311】

膜電位を、チャネルの不活性化が完了した電圧に維持する。次いで、この電圧を非常に負である (V_{hold} = -150mV) 電圧に20ms段階的に戻し、次いで試験パルスを印加して、化合物の遮断を定量する。20msの短時間の再分極は、化合物なしのチャネルが急激な不活性化から完全に回復するために十分に長い。化合物が結合したチャネルは、よりゆっくりと回復するので、この間隔の間に無視できる回復が起こり得る。化合物の洗浄後のナトリウム電流の減少の百分率を、ナトリウムチャネルの遮断の百分率とみなす。

40

【0312】

生物学の実施例2

ナトリウム流入アッセイ (インビトロアッセイ)

このナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャネル調節因子の使用によって開いた状

50

態に維持されるナトリウムチャネルを通したナトリウムイオンの流入を定量するために、細胞透過性のナトリウム感受性色素ANG2の使用を採用する。このハイスループットナトリウム流入アッセイは、ナトリウムチャネル遮断剤の迅速なプロファイリングと特徴付けとを可能にする。

【0313】

概して、Trex HEK293細胞に、所望のヒトナトリウムチャネル α -サブユニットをコードする全長cDNAを含む誘導性発現ベクターと、 β 1-サブユニットをコードする全長cDNAを含む発現ベクターとを安定的にトランスフェクトさせた。ナトリウムチャネルを発現する細胞株を、テトラサイクリン($1\mu\text{g}/\text{mL}$)で誘導し、培養培地(10% FBSおよび1% L-グルタミンを含有するDMEM)中25K~30K細胞/ウェルの密度にて384ウェルPDLコーティングしたプレート上にプレATINGした。一晩のインキュベーション(37°C、5% CO₂)の後、培養培地を除去し、細胞に、バッファー1(155mM NMDG、5mM KCl、2mM CaCl₂、1mM MgCl₂、10mM HEPES、10mM グルコース、TrisでpH7.4に調整)中で1~1.5hにわたり、5 μM ANG2色素をローディングした。Access色素を除去し、細胞を、ナトリウムチャネル調節因子を含むバッファー1中、室温にて1hrにわたり試験化合物とともにインキュベートした。浜松FDSS μCell を用いて、Na/Kチャレンジバッファー(140mM NaCl、20mM HEPES、1mM CaCl₂、15mM KCl、1mM MgCl₂、10mMグルコース、TrisでpH7.4に調整)の1:1添加を行い、同時に、530nmの励起波長、そして、558nmに設定した発光波長にてプレートを読んだ。ナトリウムイオン流入の阻害パーセントを、各試験濃度の各試験化合物について計算し、IC₅₀値を決定した。

【0314】

本発明の代表的な化合物は、このモデルで試験した場合、以下の表1に示されるとおりのNa_v1.6、Na_v1.5およびNa_v1.1の不活性化状態に対する親和性を示した。

【0315】

表1に提供される実施例番号は、本明細書の実施例番号に対応しており、「流動」はナトリウム流入アッセイを指す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: Nav1.1, Nav1.5, および Nav1.6 の阻害

実施例 番号	流動 Nav1.6 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.5 IC ₅₀ (μM)	流動 Nav1.1 IC ₅₀ (μM)
1	0.015	>30.000	9.603
2	0.027	28.259	27.539
3	0.142	>30.000	>30.000
4	0.047	>30.000	16.982
5	0.617	>30.000	>30.000
6	0.095	15.272	5.227
7	0.181	21.314	7.441
8	0.026	11.074	27.982
9	0.026	20.428	7.845
10	0.028	25.357	7.932
11	0.002	27.488	5.911
12	0.054	>30.000	>30.000
13	0.270	>30.000	23.741
14	0.653	12.787	>30.000
15a	0.530	>30.000	>30.000
15b	0.821	>30.000	>30.000
16	0.031	9.459	>30.000
17	0.012	16.285	>30.000
18	0.016	11.817	>30.000

【0316】

生物学的実施例 3

電気刺激発作アッセイ

抗痙攣活性を持つ、すなわち、発作の閾値を引き起こす、化合物を同定するために、多くの電気刺激発作試験が使用されている。当該分野で頻繁に使用される電気刺激発作アッセイの2つの例は、6 Hz 精神運動発作アッセイ (6 Hz) と最大電気ショック発作 (MES) アッセイである。6 Hz アッセイは、ヒトで観察される部分発作のモデルと考えられる (Loeschner, W. および Schmidt, D., *Epilepsy Res.* (1988年), 第2巻, 145-81頁; Barton, M. E. ら, *Epilepsy Res.* (2001年), 第47巻, 217-27頁)。MES アッセイは、ヒトにおける全般強直間代発作のモデルであり、脳内の全神経回路が最も活発なときに発作の拡がり防止する化合物の能力の指標を提供する。これらの発作は、再現性が高く、ヒトの発作と電気生理学的に一致している (Toman ら, 1946; Piredda ら, 1984; White ら, 1995)。実験は、健康な動物、または、遺伝性てんかん症候群をモデル化するように遺伝子改変された発作傾向のある動物を用いて実施され得る (P

ired da, S. G. ら, J. Pharmacol. Exp. Ther. (1985年), 第232巻, 741-5頁; Toman, J. E. ら, J. Neurophysiol. (1946年), 第9巻, 231-9頁; および White, H. S. ら, Ital. J. Neurol. Sci. (1995年), 第16(1-2)巻, 73-7頁)。

【0317】

試験を容易にするために、マウスは、電気ショックを適用する前に、試験化合物または適当なビヒクルで予備処置され得る。各処置群 ($n = 4 \sim 8$ マウス/群) を、化合物およびビヒクルの投与後の様々な時点における抗痙攣作用について調べる。まず、刺激の30分前に、各眼に一滴の Alcaine (プロパラカイン塩酸塩) 0.5% の局所適用によって、マウスの眼に麻酔をかける。次いで、眼に、角膜を横切る電流を送達する電極を配置することによって発作を誘発させる。

10

【0318】

6 Hz 精神運動発作試験：

予備処置後、各マウスを、いくつかの強度 ($12 \sim 44$ mA) にて角膜電極を通じて送達される低周波数 (6 Hz, 0.3 ms のパルス幅) の刺激で3秒間チャレンジする。動物は手で押さえ、刺激後直ちに解放し、発作活性の存在または非存在について観察する。典型的に、6 Hz の刺激は、最小の間代期と、それに続く、典型的な自動性の挙動 (触毛の攣縮および挙尾を含む) によって、または、全般強直間代発作によって特徴づけられる発作を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間 (秒で) をモニターする。間代発作または全般強直間代発作を示さない動物は、「保護された」と考えられる。アッセイの終了時にはすべての動物を安楽死させる。血漿および脳のサンプルを回収する。

20

【0319】

最大電気ショック試験 (MES)：

予備処置後、各マウスを、強度 ($44 \sim 55$ mA) にて角膜電極を通じて送達される交流 (60 Hz, 0.4 ~ 0.6 ms のパルス幅) で0.2 ~ 0.5秒間チャレンジする。

【0320】

典型的に、MES の刺激は、全般強直発作と、それに続き得る、間代発作、自動性の挙動および挙尾を生じる。電流適用後の発作の存在、種類および潜伏期間 (秒で) をモニターする。動物は、痙攣の後肢強直性伸筋成分の廃止のときに、MES によって誘導される発作から「保護された」と考えられる。この痙攣の後、マウスは、1 ~ 4分以内に、正常な探求挙動を回復すると予測される。発作の潜伏期間を1分のカットオフで記録し、その後、すべての動物を安楽死させる。

30

【0321】

本明細書において参照された、すべての米国特許、米国特許出願公開、米国特許出願、外国の特許、外国の特許出願および非特許公開は、その全体が本明細書中に参照により組み込まれている。

【0322】

前述の発明は、容易に理解されるよういくらか詳細に記載されているが、ある特定の変更および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施され得ることは明白である。したがって、記載されている実施形態は、例示的であり、限定的ではなく、本発明は、本明細書中に示されている詳細に限定されないものとし、添付の特許請求の範囲内および同等物の範囲内で改変され得る。

40

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K 31/427(2006.01)

A 6 1 K 31/427

C 0 7 D 487/08 (2006.01)

C 0 7 D 487/08

ワイルダーネス コート 8 5 6 7

(72)発明者 バーフォード, クリステン ニコル

カナダ国 ブイ5エイチ 4ダブリュー6 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, デンビー
アベニュー 6 5 0 8-1 0 5

(72)発明者 ロフストランド, ヴァーナー アレクサンダー

カナダ国 ブイ5イー 3エス7 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, 6ティーエイチ ス
トリート 6 7 3 6

(72)発明者 ウィルソン, マイケル スコット

カナダ国 ブイ3エヌ 4ビー6 ブリティッシュ コロンビア, バーナビー, エルフォード スト
リート 7 7 6 1

(72)発明者 ゼノバ, アラ ユレブナ

カナダ国 ブイ6ジェイ 2ビー1 ブリティッシュ コロンビア, バンクーバー, ウェスト 1 0
ティーエイチ アベニュー 1 9 9 9-エー

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 特許第7022751 (JP, B2)

国際公開第2017/201468 (WO, A1)

国際公開第2018/093694 (WO, A1)

特開2005-162726 (JP, A)

国際公開第2009/099177 (WO, A1)

特表2002-537282 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 8

A 6 1 K 3 1 / 4 2 6

C 0 7 D 2 7 7 / 5 2

A 6 1 K 3 1 / 4 2 2

A 6 1 K 3 1 / 4 2 7

CAplus/REGISTRY (STN)