

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-503191
(P2011-503191A)

(43) 公表日 平成23年1月27日(2011.1.27)

(51) Int.Cl.

C07D 417/14 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

F 1

C07D 417/14
A61P 25/00
A61P 25/04
A61P 19/02
A61P 25/06

C S P

テーマコード(参考)

4C063
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-534132 (P2010-534132)
(86) (22) 出願日 平成20年11月12日 (2008.11.12)
(85) 翻訳文提出日 平成22年7月9日 (2010.7.9)
(86) 国際出願番号 PCT/US2008/083173
(87) 国際公開番号 WO2009/064752
(87) 国際公開日 平成21年5月22日 (2009.5.22)
(31) 優先権主張番号 60/987,490
(32) 優先日 平成19年11月13日 (2007.11.13)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 598032106
バーテックス ファーマシューティカルズ
インコーポレイテッド
VERTEX PHARMACEUTICAL
ALS INCORPORATED
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
139-4242, ケンブリッジ, ウ
エーバリー ストリート 130
130 Waverly Street,
Cambridge, Massachusetts 02139-4242, U
S. A.
(74) 代理人 100078282
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イオンチャネルのモジュレーターとしての複素環誘導体

(57) 【要約】

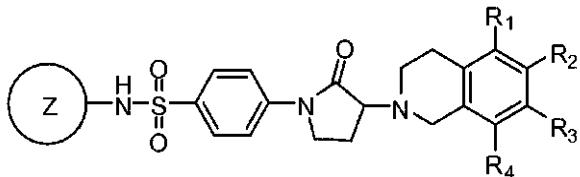
本発明はイオンチャネルの抑制剤として有用な複素環誘導体に関する。本発明は又本発明の化合物を含む製薬上許容しうる組成物及び種々の疾患の治療における組成物を用いる方法も提供する。これらの化合物及び製薬上許容しうる組成物は例えば限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛又は癌性疼痛を含む種々の疾患、障害又は状態の治療又は重症度低下のために有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I :

【化 8 8】



I

[式中、

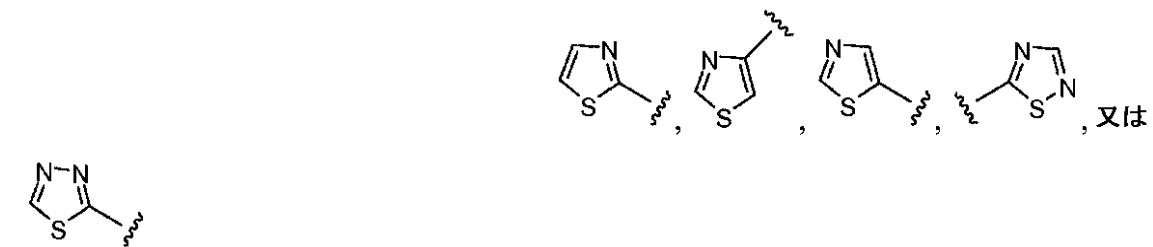
環 Z は R 0 ~ 2 個で場合により置換されているチアゾール又はチアジアゾールであり；そして、

R、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は水素、C₁ - C₆ 脂肪族、アリール、C₃ - C₈ 環式脂肪族、ハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、NH₂、NH (C₁ - C₆ 脂肪族)、N (C₁ - C₆ 脂肪族)₂、COOH、COO (C₁ - C₆ 脂肪族)、O (C₁ - C₆ 脂肪族)、CHF₂、又はCH₂F である] の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

【請求項 2】

Z が下記：

【化 8 9】

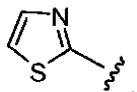


である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 3】

Z が下記：

【化 9 0】



である請求項 1 記載の化合物。

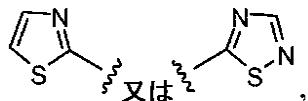
【請求項 4】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が水素、ハロ、又はCF₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

Z が下記：

【化 9 1】

であり、そして R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が水素、ハロ、又はCF₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ がハロ又は水素である請求項 1 記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 7】

R₂ 及び R₃ が C₁ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】

R₁、R₂、R₃ 又は R₄ が C₁F₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 9】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が C₁F₃ 又は H である請求項 1 記載の化合物。

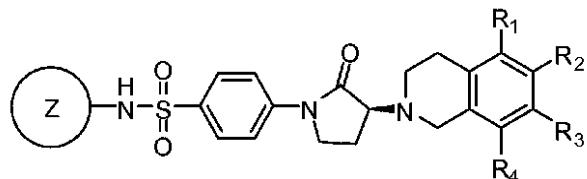
【請求項 10】

R₂ が C₁F₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 11】

下記式 IA :

【化 9 2】



IA

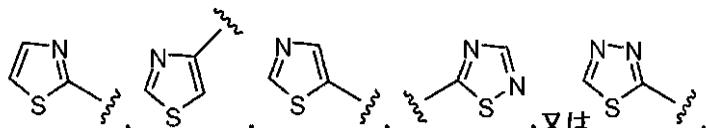
[式中、環 Z は R₀ ~ 2 個で場合により置換されているチアゾール又はチアジアゾールであり；そして、

R、R₁、R₂、R₃ 及び R₄ は水素、C₁ - C₆ 脂肪族、アリール、C₃ - C₈ 環式脂肪族、ハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、NH₂、NH (C₁ - C₆ 脂肪族)、N (C₁ - C₆ 脂肪族)₂、COOH、COO (C₁ - C₆ 脂肪族)、O (C₁ - C₆ 脂肪族)、CH₂F₂、又はCH₂F である]の化合物又は製薬上許容しうるその塩。

【請求項 12】

Z が下記：

【化 9 3】

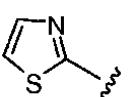


から選択される場合により置換された環である請求項 11 記載の化合物。

【請求項 13】

Z が下記：

【化 9 4】



である請求項 11 記載の化合物。

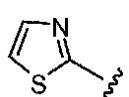
【請求項 14】

R₁、R₂、R₃ 及び R₄ が水素、C₁ - C₆ 脂肪族、ハロ、又はCF₃ である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 15】

Z が下記：

【化 9 5】



10

20

30

40

50

であり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が水素、C1 - C6 脂肪族、ハロ、又は CF_3 である請求項11記載の化合物。

【請求項16】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が水素又はハロである請求項11記載の化合物。

【請求項17】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 がH又はC1である請求項11記載の化合物。

【請求項18】

R_2 及び R_3 がC1である請求項11記載の化合物。

【請求項19】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 の少なくとも1つが CF_3 である請求項11記載の化合物。 10

【請求項20】

R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 が水素又は CF_3 である請求項11記載の化合物。

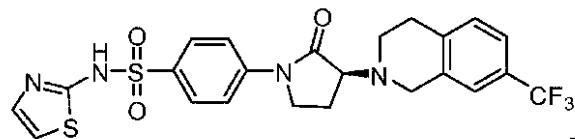
【請求項21】

R_2 が CF_3 である請求項11記載の化合物。

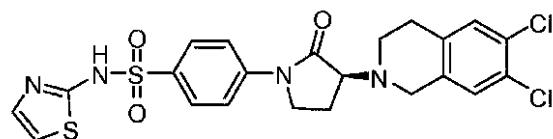
【請求項22】

下記：

【化96】



及び



よりなる群から選択される請求項11記載の化合物。

【請求項23】

請求項1記載の化合物及び製薬上許容しうる担体を含む医薬組成物。

【請求項24】

急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、双極性障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレス又は運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧、片頭痛又は異常な胃腸の運動性の対象における治療又は重症度低下の方法であって、それを必要とする該対象に、請求項1記載の化合物、又は、該化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を投与することを含む上記方法。 30

【請求項25】

前記方法が大腿の癌性疼痛；非悪性慢性骨疼痛；慢性関節リューマチ；骨関節炎；脊髄狭窄；神経障害性下部背部痛；神経障害性下部背部痛；筋筋膜疼痛症候群；纖維筋肉痛；側頭下顎関節疼痛；慢性内蔵痛、例えば腹部；すい臓；IBS疼痛；慢性及び急性の頭痛性疼痛；片頭痛；緊張性頭痛、例えばクラスター頭痛；慢性及び急性の神経障害性の疼痛、例えばヘルペス後の神経痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー-マリー-ツース神経障害；遺伝性感覺神経障害；末梢神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位及び遠位の放電；神経根障害；化学療法誘導性の神経障害性疼痛；放射線療法誘導性の神経障害性疼痛；乳房切除後の疼痛；中枢疼痛；脊髄傷害疼痛；卒中後疼痛；視床性疼痛；複合的限局的疼痛症候群；想像痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急 40

20

30

40

50

性筋肉骨格疼痛；関節疼痛；機械的下部背部痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動性の疼痛；急性内蔵痛、例えば腹痛；腎孟腎炎；虫垂炎；胆囊炎；腸閉塞；ヘルニア等；胸部疼痛、例えば心臓痛；骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛；帝王切開疼痛；急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛；急性間欠痛、例えば子宮内膜症；急性帶状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性臍炎；ブレイクスルーブラック；口顎疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛；多発性硬化症(MS)の疼痛；齶病の疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギャン-バレー疼痛；脚部痛及び踵骨の移動；ハグルンド症候群；先端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁；活動亢進膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎(ICC)；又は前立腺炎；複合的限局的疼痛症候群(CRPS)のI型及びII型；又はアンギナ誘導の疼痛の治療又は重症度低下のために使用される請求項24記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連する出願への相互参照)

本願は、2007年11月13日に出願された米国仮特許出願第60/987,490号に対する利益を、米国特許法§119のもとに主張する。米国仮特許出願第60/987,490号の内容は、参考により本明細書中に援用される。

【0002】

(発明の技術分野)

本発明はイオンチャネルの抑制剤として有用な化合物に関する。本発明は又本発明の化合物を含む製薬上許容しうる組成物及び種々の疾患の治療における組成物を用いる方法を提供する。

20

【背景技術】

【0003】

(発明の背景)

Naチャネルはニューロン及び筋細胞のような全ての興奮性の細胞において活動電位の発生の中心である。それらは脳、胃腸管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄及び気道を包含する興奮性の組織において重要な役割を果たしている。そのためそれらは種々の疾患状態、例えば、癲癇(Moulard, B. and D. Bertrand(2002)

30

“Epilepsy and sodium channel blockers” Expert Opin. Ther. Patents 12(1):85-91)参照)、疼痛(Waxman, S. G., S. Dib-Hajjら(1999)“Sodium channels and pain” Proc Natl Acad Sci USA 96(14):7635-9 and Waxman, S. G., T. R. Cumminsら(2000)“Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review” J Rehabil Res Dev 37(5):517-28参照)

40

、ミオトニー(Meola, G. and V. Sansone(2000)“Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies” Neurol Sci 21(5):S953-61 and Mankodi, A. and C. A. Thornton(2002)“Myotonic syndromes” Curr Opin Neurol 15(5):545-52参照)、運動失調(Meisler, M. H., J. A. Kearneyら(2002)“Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy” Novartis Found Symp 241:72-81参照)、多発性硬化症(Black, J. A., S. Dib-Hajjら(2000)“Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mic

50

e with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis" Proc Natl Acad Sci USA 97(21):11598-602, and Renganathan, M., M. Gelderblomら(2003) "Expression of $Na(v)1.8$ sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2):235-42参照)、過敏性腸(Su, X., R. E. Wachtelら(1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1):G1180-8, and Laird, J. M., V. Souslovaら(2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in $NaV1.8$ (SNS/PN3)-null mice" J Neurosci 22(19):8352-6参照)、尿失禁及び内蔵痛(Yoshimura, N., S. Sekiら(2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel $Na(v)1.8$ (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21):8690-6参照)、並びに一連の精神機能不全、例えば不安及びうつ病(Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5):860-73)において重要な役割を果たしている。 10 20

【0004】

電位型 Na チャネルは 9 種の異なるサブタイプ ($NaV1.1$ - $NaV1.9$) よりなる遺伝子ファミリーを含む。表 1 に示す通り、これらのサブタイプは組織特異的な局在化及び機能の相違を示す(Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63:871-94 参照)。遺伝子ファミリーの 3 つのメンバー ($NaV1.8$, 1.9, 1.5) はよく知られた Na チャネルブロッカー TTX によるブロックに対して耐性であり、この遺伝子ファミリー内のサブタイプ特異性を示している。突然変異分析によれば TTX 結合のための重要な残基としてグルタメート 387 が識別されている(Noda, M., H. Suzukiら(1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1):213-6 参照)。 30

【0005】

【表1】

表1(略記法:CNS=中枢神経系、PNS=末梢神経系、
DRG=脊髄神経節、TG=三叉神経節)

Naアイソフォーム	組織	TTX IC50	適応症
NaV1.1	CNS, PNS ニューロン体部	10nM	疼痛、癲癇、神経変性
NaV1.2	CNS, 軸索において高値	10nM	神経変性、癲癇
NaV1.3	CNS, 胚、 傷害神経	15nM	疼痛
NaV1.4	骨格筋	25nM	ミオトニー
NaV1.5	心臓	2μM	不整脈、 長QT
NaV1.6	CNS 広範、 最も豊富	6nM	疼痛、運動障害
NaV1.7	PNS, DRG, 末端 神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS, DRGおよびTG における小ニューロン	>50μM	疼痛
NaV1.9	PNS, DRGおよびTG における小ニューロン	1μM	疼痛

一般的に、電位型ナトリウムチャネル(NaV)は、正常及び異常な疼痛の感覚を構成してコードしている電気信号を伝達する、神経系における興奮性組織の活動電位の迅速な上昇の開始を担っている。NaVチャネルの拮抗剤はこれらの疼痛シグナルを減衰させることができ、そして、限定しないが例えば急性、慢性、炎症性及び神経障害性の疼痛を包

10

20

30

40

50

含する種々の疼痛状態を治療するために有用である。既知のNaV拮抗剤、例えばTTX、リドカイン(Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17. 参照)、ブピバカイン、フェニトイン(Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8 参照)、ラモトリジン(Rozencwajg, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S2 10 5-32 及びJensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8 参照)、及びカルバマゼピン(Backonja, M. M. (2002) "Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain" Neurology 59 (5 Suppl 2): S14-7 参照)はヒト及び動物のモデルにおいて疼痛を減衰させる場合に有用であることがわかっている。

【0006】

組織傷害又は炎症の存在下で発生する痛覚過敏(痛みを生じさせるものに対する究極的な感受性)は、少なくとも部分的には、傷害の部位を神経支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性の増大を反映している。電圧感受性ナトリウムチャネル活性化はニューロンの活動電位の発生及び伝播のために重要である。NaV電流のモジュレーションがニューロン興奮性を制御するために使用される内因性の機序であることを示している証拠は大量化しつつある(非特許文献1参照)。幾つかの動態的および薬理学的に異なる電位型ナトリウムチャネルが脊髄神経節(DRG)ニューロンに存在する。TTX耐性電流はマイクロモル濃度のテトロドトキシンに対して非感受性であり、そして緩徐な活性化及び不活性化の動態、そして、他の電位型ナトリウムチャネルと比較してより脱分極化した活性化の閾値を示す。TTX耐性ナトリウム電流は侵害受容に関与すると考えられる感覚ニューロンのサブ集団におもに限定される。特に、TTX耐性ナトリウム電流は小さい細胞本体直径を有し；そして小直径緩徐伝導軸索をもたらすような、そして、カプサイシンに応答するようなニューロンにおいてのみ、概ね発現される。TTX耐性ナトリウムチャネルがC纖維上で発現され、そして脊髄への侵害受容情報の伝送において重要なことを示す多くの実験的証拠が存在する。

【0007】

TTX耐性ナトリウムチャネル(NaV1.8)のユニークな領域をターゲティングするアンチセンスオリゴデオキシヌクレオチドの髄腔内投与はPGE₂誘導痛覚過敏の有意な低減をもたらしている(Khasar, S. G., M. S. Goldら(1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" Neurosci Lett 256(1): 17-20 参照)。より最近では、機能的NaV1.8を欠いているノックアウトマウス系統をWoodらが作成している。突然変異は炎症性物質カラギーナンに対する動物の応答を評価する試験において鎮痛作用を有している(Akopian, A. N., V. Souslovaら(1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" Nat Neurosci 2(6): 541-8 参照)。更に又、機械及び熱受容性の両方の欠損がこれらの動物において観察された。NaV1.8ノックアウト突然変異体により示された鎮痛作用は侵害受容におけるTTX耐性電流の役割に関する観察結果に合致している。

10

20

30

40

50

【0008】

免疫組織化学的なインサイチュのハイブリダイゼーション及びインピトロの電気生理学的実験は全て、ナトリウムチャネルNaV1.8は脊髄神経節及び三叉神経節の小感覺ニューロンに選択的に局在化していることを示している(Akopian, A. N., L. Sivilottiら(1996)"A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562):257-62参照)。これらのニューロンの主要な役割は侵害受容刺激の検出及び伝送である。アンチセンス及び免疫組織化学的証拠もまた、神経障害性の疼痛におけるNaV1.8に関わる役割を裏付けている(Lai, J., M. S. Goldら(2002)"Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8" *Pain* 95(1-2):143-52及びLai, J., J. C. Hunterら(2000)"Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314:201-13参照)。NaV1.8蛋白は神経傷害に隣接する未傷害のC纖維に沿ってアップレギュレートされる。アンチセンス投与は神経に沿ったNaV1.8の再分布を防止し、そして神経障害性の疼痛を逆行させる。合わせて考えると、遺伝子ノックアウト及びアンチセンスのデータは炎症性及び神経障害性の疼痛の検出及び伝達におけるNaV1.8に関わる役割を裏付けている。10

【0009】

神経障害性の疼痛の状態においてはNaチャネルの分布及びサブタイプのリモデリングが存在する。傷害を受けた神経においては、NaV1.8及びNaV1.9は大きく減少するのに対し、TTX感受性サブユニットNaV1.3は5~10倍アップレギュレートされる(Dib-Hajj, S. D., J. Fjellら(1999)"Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." *Pain* 83(3):591-600参照)。NaV1.3の増大の時間的過程は神経傷害に後続する動物モデルにおける異痛の発生と並行する。NaV1.3チャネルの生物物理学的特徴は活動電位の後の不活性化の後の極めて高速のリプライミングを示す点において異なる。これにより傷害を受けた神経において頻繁に観察されるような高発火の持続的比率を可能にする(Cummins, T. R., F. Agliecoら(2001)"NaV1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons" *J Neurosci* 21(16):5952-61)。NaV1.3はヒトの中枢及び末梢系において発現される。NaV1.9はそれが脊髄神経節及び三叉神経節の小感覺ニューロンに選択的に局在化する点においてNaV1.8と同様である(Fang, X., L. Djouhriら(2002)."The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons." *J Neurosci* 22(17):7425-33参照)。これは不活性化の緩徐な速度および活性化のための左側シフトした電圧依存性を有する(Dib-Hajj, S., J. A. Blackら(2002)"NaN/NaV1.9: a sodium channel with unique properties" *Trends Neurosci* 25(5):40

) : 253-9 参照)。これらの2種の生物物理学的特性によりNaV1.9は侵害受容ニューロンの静止期膜電位の樹立において役割を果たすことができる。NaV1.9発現細胞における静止期の膜電位は-55~-50mVの範囲であるのに対し、大部分の他の末梢及び中枢のニューロンでは-65mVである。この継続的脱分極は大部分においてNaV1.9チャネルの持続性の低レベルの活性化に起因する。この脱分極によりニューロンは侵害受容刺激に応答して発火活動電位のための閾値に到達することができる。NaV1.9チャネルをブロックする化合物は疼痛刺激の検出のためのセットポイントを樹立する場合に重要な役割を果たすと考えられる。慢性の疼痛の状態において、神経及び神経の終端は腫脹して過敏になり、軽刺激又は無刺激であっても高頻度の活動電位発火を示す。これらの病理学的な神経腫脹は神経腫と称され、そこに発現される主なNaチャネルはNaV1.8及びNaV1.7である(Kretschmer, T., L.T. Happleら(2002)"Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neurom a-evidence from immunocytochemistry" *Acta Neurochir (Wien)* 144(8):803-10; discussion 810 参照)。NaV1.6及びNaV1.7もまた脊髄神経節ニューロンにおいて発現され、これらの細胞において観察される小TTX感受性成分に寄与している。従って特にNaV1.7はその神経内分泌興奮性におけるその役割に加えて潜在的な疼痛の標的となる場合がある(Klugbauer, N., L. Lakinovaら(1995)"Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensit i ve voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells" *Embo J* 14(6):1084-90 参照)。

10

20

30

40

【0010】

NaV1.1(Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazakiら(2001)"NaV1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4):703-5 参照)及びNaV1.2(Sugawara, T., Y. Tsurubuchiら(2001)"A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci USA* 98(11):6384-9 参照)は熱性痙攣を包含する癲癇状態に関連付けられている。熱性痙攣に伴うNaV1.1における遺伝子突然変異は9種を超えており(Meisler, M.H., J.A. Kearneyら(2002)"Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241:72-81 参照)。

【0011】

NaV1.5に対する拮抗剤が開発されており、そして心不整脈を治療するために使用されている。電流に対してより多くの非不活性化成分を生成するNaV1.5における遺伝子欠損はヒトにおける長QTに関連付けられており、そして経口使用可能な局所麻酔剤メキシリチンがこの症状を治療するために使用されている(Wang, D.W., K. Y azawaら(1997)"Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* 99(7):1714-20 参照)。

【0012】

幾つかのNaチャネルブロッカーが癲癇(Moullard, B. and D. Bert

50

rand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1) : 85 - 91 参照)、急性(Wiffen, P., S. Collinsら(2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3)、慢性(Wiffen, P., S. Collinsら(2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" Cochrane Database Syst Rev 3, and Guay, D. R. (2001) "Adjunctive agents in the management of chronic pain" Pharmacotherapy 21(9) : 1070 - 81 参照)、炎症性(Gold, M. S. (1999) "Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia." Proc Natl Acad Sci USA 96(14) : 7645 - 9 参照)及び神経障害性の疼痛(Strichartz, G. R., Z. Zhouら(2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain" Novartis Found Symp 241 : 189 - 201, and Sandner-Kiesling, A., G. Rumpold Seitzlingerら(2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10) : 1261 - 4 参照)、心不整脈(An, R. H., R. Bangaloreら(1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels" Circ Res 79(1) : 103 - 8, and Wang, D. W., K. Yazawaら(1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7) : 1714 - 20 参照)、神経保護(Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39 : 47 - 98 参照)の治療のため、及び麻酔薬(Strichartz, G. R., Z. Zhouら(2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241 : 189 - 201)として現在使用されているか、臨床試験に付されている。

【0013】

臨床上重要な種々の動物モデルが多くの異なる種類の疼痛の適応症に関してナトリウムチャネルモジュレーターの試験のために開発されている。例えば慢性疼痛に関しては、Kohase, H. ら、Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3) : 382 - 3 を参照でき；大腿の癌性疼痛(Kohase, H. ら、Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3) : 382 - 3 参照)、非悪性慢性骨疼痛(Cioccon, J. O. ら、J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6) : 593 - 6 参照)、慢性関節リューマチ(Calvino, B. ら、Behav Brain Res. 1987; 24(1) : 11 - 29 参照)、骨関節炎(Guzman, R. E. ら、Toxicol Pathol. 2003; 31(6) : 619 - 24 参照)、脊髄狭窄(Takenobu, Y. ら、J Neurosci Methods. 2001; 104(2) : 191 - 8 参照)、神経障害性下部背部痛(Hines, R. ら、Pain Med. 2002; 3(4) : 361 - 5; Massie 40

5 - 8 参照)、中枢疼痛 (Cahana, A. ら、Anesth Analg. 2004; 98 (6) : 1581 - 4), 脊髄傷害疼痛 (Hains, B. C. ら、Exp Neurol. 2000; 164 (2) : 426 - 37 参照)、卒中後疼痛; 視床性疼痛 (LaBuda, C. J. ら、Neurosci Lett. 2000; 290 (1) : 79 - 83 参照)、複合的限局的疼痛症候群 (Wallace, M. S. ら、Anesthesiology. 2000; 92 (1) : 75 - 83; Xantos D ら、J Pain. 2004; 5 (3 Suppl 2) : S1 参照)、想像痛 (Weber, W. E. ら、Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145 (17) : 813 - 7; Levitt & Heyback, Pain. 1981; 10 (1) : 67 - 73 参照)、難治性疼痛 (Yokoyama, M. ら、Can J Anaesth. 2002; 49 (8) : 810 - 3 参照)、急性疼痛、急性術後疼痛 (Kopperl, W. ら、Anesth Analg. 2004; 98 (4) : 1050 - 5; Brennan, T. J. ら、Pain. 1996; 64 (3) : 493 - 501 参照)、急性筋肉骨格疼痛; 関節疼痛 (Gotoh, S. ら、Ann Rheum Dis. 1993; 52 (11) : 817 - 22 参照)、機械的下部背部痛 (Kehl, L. J. ら、Pain. 2000; 85 (3) : 333 - 43 参照)、頸部疼痛; 腱炎; 傷害 / 運動性の疼痛 (Sesay, M. ら、Can J Anaesth. 2002; 49 (2) : 137 - 43 参照)、急性内蔵痛、例えば腹痛; 腎盂腎炎; 虫垂炎; 胆囊炎; 腸閉塞; ヘルニア (Giambardino, M. A. ら、Pain. 1995; 61 (3) : 459 - 69 参照)、胸部疼痛、例えば心臓痛 (Vergona, R. A. ら、Life Sci. 1984; 35 (18) : 1877 - 84 参照)、骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛 (Segal, S. ら、Anesth Analg. 1998; 87 (4) : 864 - 9 参照)、帝王切開疼痛; 急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛; 急性間欠痛、例えば子宮内膜症 (Cason, A. M. ら、Horm Behav. 2003; 44 (2) : 123 - 31 参照)、急性帶状疱疹疼痛; 鎌状赤血球貧血; 急性膵炎 (Toma, H; Gastroenterology. 2000; 119 (5) : 1373 - 81 参照)、ブレイクスルー疼痛; 口顔疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛 (Nusstein, J. ら、J Endod. 1998; 24 (7) : 487 - 91; Chidiac, J. J. ら、Eur J Pain. 2002; 6 (1) : 55 - 67 参照)、多発性硬化症 (MS) の疼痛 (Sakurai & Kanazawa, J. Neurol Sci. 1999; 162 (2) : 162 - 8 参照)、鬱病の疼痛 (Greene, B, Curr Med Res Opin. 2003; 19 (4) : 272 - 7 参照)、らい病の疼痛; ベーチエット病の疼痛; 有痛脂肪症 (Devilliers & Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999; 24 (3) : 240 - 1 参照)、静脈炎の疼痛; ギャン - バレー疼痛; 脚部痛及び踵骨の移動; ハグルンド症候群; 先端紅痛症の疼痛 (Legroux-Crespel, E. ら、Ann Dermatol Venereol. 2003; 130 (4) : 429 - 33 参照)、ファブリー病の疼痛 (Germain, D. P., J Soc Biol. 2002; 196 (2) : 183 - 90 参照)、膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁 (Berggren, T. ら、J Urol. 1993; 150 (5 Pt 1) : 1540 - 3 参照)、活動亢進膀胱 (Chuang, Y. C. ら、Urology. 2003; 61 (3) : 664 - 70 参照)、膀胱痛症候群 (Yoshimura, N. ら、J. Neurosci. 2001; 21 (21) : 8690 - 6 参照)、間質性膀胱炎 (IC) (Giannakopoulos & Campilomatoss, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992; 64 (4) : 337 - 9; Boucher, M. ら、J Urol. 2000; 164 (1) : 203 - 8 参照)、及び前立腺炎 (Mayersak, J. S., Int Surg. 1998; 83 (4) : 347 - 9; Keith, I. M. ら、J Urol. 2001; 166 (1) : 323 - 8) も挙げられる。

【0014】

残念なことに、上記した通り、上記した疾患状態に対して現在使用されているナトリウ

10

20

30

40

50

ムチャネルブロッカーの薬効は多くの副作用によりかなり限定されてきた。これらの副作用には種々のCNS攪乱、例えば震み目、眩暈、吐き気及び沈静化、並びに、より潜在的に致命的な心不整脈及び心不全が包含される。従って、別のNaチャネル拮抗剤、好ましくはより高い力価及びより少ない副作用を有するものを開発する必要性がなお存在している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0015】

【非特許文献1】Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annals Rev Physiol* 63: 871-94

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

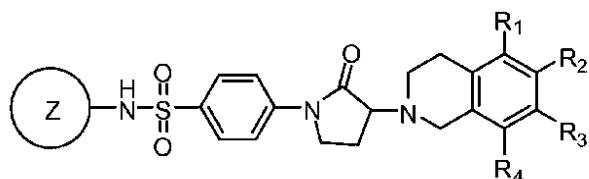
【0016】

(発明の要旨)

今回、本発明の化合物及びその製薬上許容しうる組成物が電位型ナトリウムチャネルの抑制剤として有用であることがわかった。これらの化合物は下記一般式I:

【0017】

【化1】



20

I;

を有するもの、又は製薬上許容しうるその塩である。

【0018】

これらの化合物及び製薬上許容しうる組成物は例えば限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛又は癌性疼痛を含む種々の疾患、障害又は状態の治療又は重症度低下のために有用である。

30

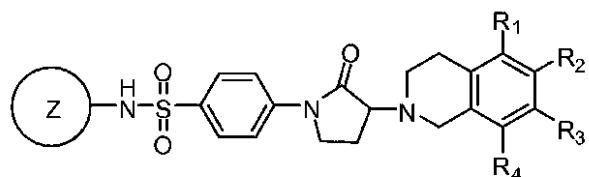
【発明を実施するための形態】

【0019】

1つの実施形態において、本発明は下記式I:

【0020】

【化2】



40

I;

[式中、環ZはR0～2個で場合により置換されているチアゾール又はチアジアゾールであり；そして、

50

R、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、アリール、C3-C8環式脂肪族、ハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、NH₂、NH(C1-C6脂肪族)、N(C1-C6脂肪族)₂、COOH、COO(C1-C6脂肪族)、O(C1-C6脂肪族)、CHF₂、又はCH₂Fである]の化合物又は製薬上許容しうるその塩を提供する。

【0021】

本発明の目的のためには化学元素は元素周期律表、CAS版、Hand book of Chemistry and Physics第75版に準じて識別される通りとする。更に又、有機化学の一般的原理は参考により全体が本明細書に組み込まれるOrganic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999及び"March's Advanced Organic Chemistry", 第5版 Smith, M. B. and March, J. 編 John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されている。

10

【0022】

本明細書に記載する通り、本発明の化合物は上記において一般的に説明した通り、あるいは本発明の特定のクラス、サブクラス及び物質種により例示される通り、置換基1つ以上により場合により置換されていてよい。当然ながら、「場合により置換された」という表現は「置換又は未置換の」という表現と互換的に使用される。一般的に、「置換された」という用語は「場合により」という用語が先行するか否かに関わらず、ある構造における水素ラジカルの特定の置換基のラジカルによる置き換えを指す。特段の記載が無い限り、場合により置換された基は、基の各置換可能な(すなわちある置換基に対して使用可能である必要な原子価を有する)位置において置換基を有してよく、そして、何れかのある構造中の1つより多い位置が特定の群から選択された置換基1つより多くで置換されていてよい場合、置換基は各位置において同じかまたは異なっていてよい。本発明により包含される置換基の組み合わせは好ましくは、安定であるか、化学的に実現可能である化合物の形成をもたらすものである。「安定な」という用語は本明細書においては、それらの製造、検出、及び、好ましくはそれらの回収、精製及び本明細書に開示した目的の1つ以上のための使用を可能にする条件に付した場合に、実質的に変わらない化合物を指す。一部の実施形態においては、安定な化合物又は化学的に可能な化合物は、少なくとも1週間、水分又は他の化学的に反応性の条件の非存在下において、40以下の温度で保持した場合に実質的に変わらないものである。

20

【0023】

「脂肪族」又は「脂肪族基」という用語は本明細書においては、完全に飽和している、又は、不飽和単位1つ以上を含有する、直鎖(即ち未分枝鎖)又は分枝鎖の、置換又は未置換の炭化水素鎖を意味する。特段の記載が無い限り、脂肪族基は1~20脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態においては、脂肪族基は1~10脂肪族炭素原子を含有する。別の実施形態においては、脂肪族基は1~8脂肪族炭素原子を含有する。更に別の実施形態においては、脂肪族基は1~6脂肪族炭素原子を含有し、そしてまた更に別の実施形態においては、脂肪族基は1~4脂肪族炭素原子を含有する。適当な脂肪族基は、例えば限定しないが、直鎖又は分枝鎖の、置換又は未置換の、アルキル、アルケニル、アルキニル基を包含する。「環状脂肪族」という用語は、単環の炭化水素、2環又は3環の炭化水素であって、完全に飽和しているか、又は不飽和の単位1つ以上を含有するものであるが、芳香族ではなく、そして分子の残余への結合点1つを有するものである。一部の実施形態においては、「環状脂肪族」という用語は、単環のC3-C8炭化水素又は2環のC8-C12炭化水素であって、完全に飽和しているか、又は不飽和の単位1つ以上を含有するものであるが、芳香族ではなく、そして分子の残余への結合点1つを有するものであり、ここで該2環系における何れの個々の環も3~7員を有している。

30

【0024】

特段の記載が無い限り「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環状脂肪族」又は「

40

50

複素環式」という用語は本明細書においては非芳香族の単環、2環又は3環の系であり、それにおいては、環員1つ以上における環原子1つ以上が独立して選択されたヘテロ原子である。複素環式の環は飽和していることができ、あるいは、1つ以上の不飽和結合を含有できる。一部の実施形態においては、「複素環」、「ヘテロシクリル」又は「複素環式」の基は3~14個の環員を有し、それにおいては1つ以上の環員は酸素、イオウ、窒素又はリンから独立して選択されたヘテロ原子であり、そして環系における各環は3~7環員を含有する。

【0025】

「ヘテロ原子」という用語は酸素、イオウ、窒素、リン又はケイ素（窒素、イオウ、リン又はケイ素の何れかの酸化された形態；何れかの塩基性のチッソの4級化された形態又は；複素環の置換可能な窒素、例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルにおけるような)、NH(ピロリジニルにおけるような)又はNR⁺(N置換ピロリジニルにおけるような)を包含する)を意味する。

10

【0026】

「不飽和」という用語は本明細書においては、不飽和単位1つ以上を有するが芳香族ではない部分を意味する。

【0027】

「アルコキシ」又は「チオアルキル」という用語は本明細書においては、酸素（「アルコキシ」）又はイオウ（「チオアルキル」）原子を介して基本となる炭素原子鎖に結合した、前記の通り定義されるアルキル基を指す。

20

【0028】

「アリール」という用語は、単独で、又は「アラルキル」、「アラルコキシ」又は「アリールオキシアルキル」のようなより大型の部分の一部として使用される場合、合計で5~14個の環炭素原子を有する単環、2環及び3環の環系を指し、ここで系における環少なくとも1つは芳香族であり、そして系における各環は3~7個の環炭素原子を含有する。「アリール」という用語は「アリール環」という用語と互換的に使用してよい。

【0029】

「ヘテロアリール」という用語は、単独で、又は「ヘテロアラルキル」又は「ヘテロアリールアルコキシ」のようなより大型の部分の一部として使用される場合、合計で5~14個の環員を有する単環、2環及び3環の環系を指し、ここで系における環少なくとも1つは芳香族であり、そして系における環少なくとも1つはヘテロ原子1つ以上を含有し、そして系における各環は3~7個の環員を含有する。「ヘテロアリール」という用語は「ヘテロアリール環」という用語又は「複素芳香族式」という用語と互換的に使用してよい。

30

【0030】

「アルキルデン鎖」という用語は完全に飽和しているか、又は、不飽和単位1つ以上を有しており、そして分子の残余への結合点2つを有してよい直鎖又は分枝鎖の炭素鎖をさす。

【0031】

「スピロシクロアルキレン」という用語は同じ炭素原子から分子の残余への結合点2つを有する環状脂肪族環を指す。

40

【0032】

特段の記載が無い限り、本明細書に記載した構造は、構造の全ての異性体（例えばエナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又はコンホーメーション）型）を包含することを意味しており；例えば、各不斉中心に関するR及びS配置、(Z)及び(E)の二重結合異性体、及び(Z)及び(E)のコンホーメーション異性体が挙げられる。従って本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、並びに、エナンチオマー、ジアステレオマー及び幾何（又はコンホーメーション）混合物が本発明の範囲内に包含される。

【0033】

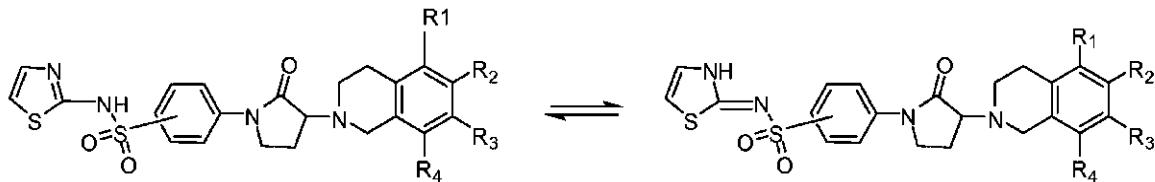
特段の記載が無い限り、本発明の化合物の全ての互変異体の形態は本発明の範囲内に包

50

含まれる。例えば水素及び環 Z が例えばチアゾール - 2 - イルである式 (I) の化合物の特定の実施形態は、Z がチアゾール - 2 - イルである化合物に関して下記に示す通り互変異体の形態で存在できる。

【0034】

【化3】



(I)

(I).

即ち、本発明の範囲内に包含されるものは、環 Z がチアゾール又はチアジアゾールであり、環 Z における環窒素原子は 1 ~ 3 互変異体シフト（例えば環 Z がチアゾール - 2 - イル環の場合）又は 1 ~ 5 互変異体シフト（例えば環 Z がチアジアゾール - 2 - イル環の場合）に適合した式 (I) の化合物の互変異体である。

【0035】

特段の記載が無い限り、本発明の化合物の全ての互変異体の形態は本発明の範囲内に包含される。更に又、特段の記載が無い限り、本明細書に記載する構造は同位体的に富化された原子 1 つ以上の存在においてのみ異なる化合物を包含することを意味している。例えば水素原子 1 つ以上が重水素又はトリチウムで置き換えられているか、又は、炭素原子 1 つ以上が ¹³C 又は ¹⁴C 富化炭素で置き換えられている式 (I) の化合物は本発明の範囲に包含される。そのような化合物は例えば分析用ツール、生物学的試験におけるプローブ、又は改善された治療プロファイルを有するナトリウムチャネルブロッカーとして有用である。

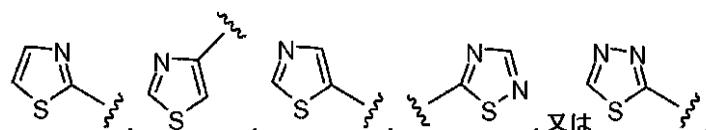
20

【0036】

1 つの実施形態において、Z は下記：

【0037】

【化4】



30

から選択される場合により置換された環である。

【0038】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Z は下記：

【0039】

【化5】

40



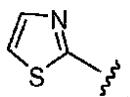
から選択される。

【0040】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Z は下記：

【0041】

【化6】



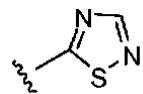
である。

【0042】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Zは下記：

【0043】

【化7】



である。

【0044】

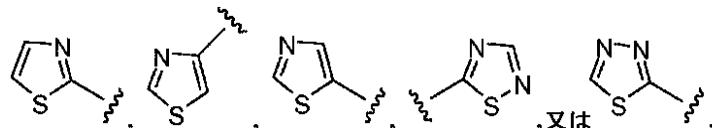
1つの実施形態において、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、CF₃、OCF₃、CHF₂、CH₂F、又は-OCF₃である。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、又はCF₃である。

【0045】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0046】

【化8】



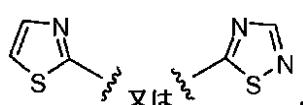
であり、そしてR₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、CF₃、OCF₃、CHF₂、CH₂F、又は-OCF₃である。

【0047】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0048】

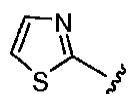
【化9】



であり、そしてR₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、又はCF₃である。別の実施形態においては、Zは下記：

【0049】

【化10】



であり、そしてR₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、又はCF₃である。

【0050】

1つの実施形態において、R₁、R₂、R₃、又はR₄の少なくとも1つはハロである。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃、又はR₄の少なくとも2つはハロである。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃、及びR₄は水素又はハロである。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃、及びR₄はH又はC1である。別の実施形態においては、R₂及びR₃はC1である。

【0051】

10

20

30

40

50

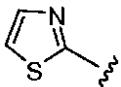
1つの実施形態において、R₁、R₂、R₃、又はR₄の少なくとも1つはCF₃である。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃、及びR₄は水素又はCF₃である。別の実施形態においては、R₂はCF₃である。

【0052】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0053】

【化11】

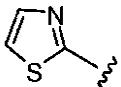


10

であり、そしてR₂及びR₃はC1である。別の実施形態においては、Zは下記：

【0054】

【化12】



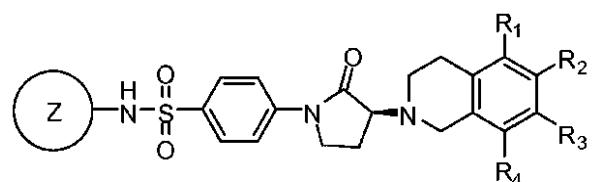
であり、そしてR₂はCF₃である。

【0055】

1つの実施形態において、本発明は下記式IA：

【0056】

【化13】



20

IA

[式中、環ZはR0～2個で場合により置換されているチアゾール又はチアジアゾールであり；そして、

30

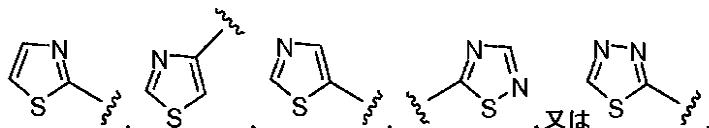
R、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1～C6脂肪族、アリール、C3～C8環式脂肪族、ハロ、CN、NO₂、CF₃、OCF₃、OH、NH₂、NH(C1～C6脂肪族)、N(C1～C6脂肪族)₂、COOH、COO(C1～C6脂肪族)、O(C1～C6脂肪族)、CHF₂、又はCH₂Fである]の化合物を提供する。

【0057】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0058】

【化14】



40

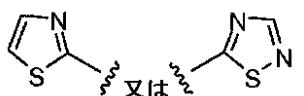
から選択される、場合により置換された環である。

【0059】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Zは下記：

【0060】

【化15】



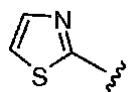
から選択される。

【0061】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Zは下記：

【0062】

【化16】



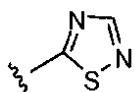
である。

【0063】

本発明の化合物の特定の実施形態においては、Zは下記：

【0064】

【化17】



である。

【0065】

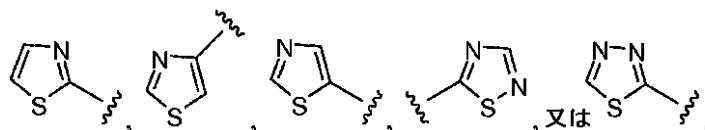
1つの実施形態において、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、CF₃、OCF₃、CHF₂、CH₂F、又は-OCF₃である。別の実施形態においては、R₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、又はCF₃である。

【0066】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0067】

【化18】



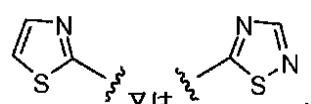
であり、そしてR₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、CF₃、OCF₃、CHF₂、CH₂F、又は-OCF₃である。

【0068】

1つの実施形態において、Zは下記：

【0069】

【化19】



であり、そしてR₁、R₂、R₃及びR₄は水素、C1-C6脂肪族、ハロ、又はCF₃である。別の実施形態においては、Zは下記：

【0070】

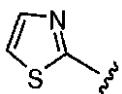
10

20

30

40

【化 2 0】



であり、そして R_1 、 R_2 、 R_3 及び R_4 は水素、C1-C6 脂肪族、ハロ、又は CF_3 である。

【 0 0 7 1 】

1つの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、又は R_4 の少なくとも1つはハロである。別の実施形態においては、 R_1 、 R_2 、 R_3 、又は R_4 の少なくとも2つはハロである。別の実施形態においては、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は水素又はハロである。別の実施形態においては、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 はH又はC1である。別の実施形態においては、 R_2 及び R_3 はC1である。

【 0 0 7 2 】

1つの実施形態において、 R_1 、 R_2 、 R_3 、又は R_4 の少なくとも1つは CF_3 である。別の実施形態においては、 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は水素又は CF_3 である。別の実施形態においては、 R_2 は CF_3 である。

【 0 0 7 3 】

本発明の例示される化合物を表 2 において以下に示す。

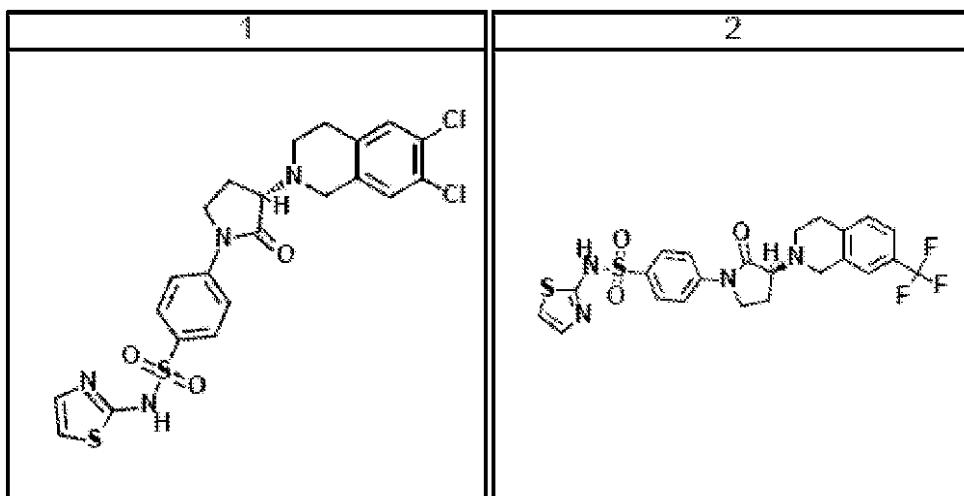
〔 0 0 7 4 〕

【表2】

0

20

表2



本発明の化合物は当該分野で知られた方法を用いながら容易に製造してよい。スキーム1～スキーム6において以下に示すものは、本発明の化合物を製造するための方法である。

6

【 0 0 7 5 】

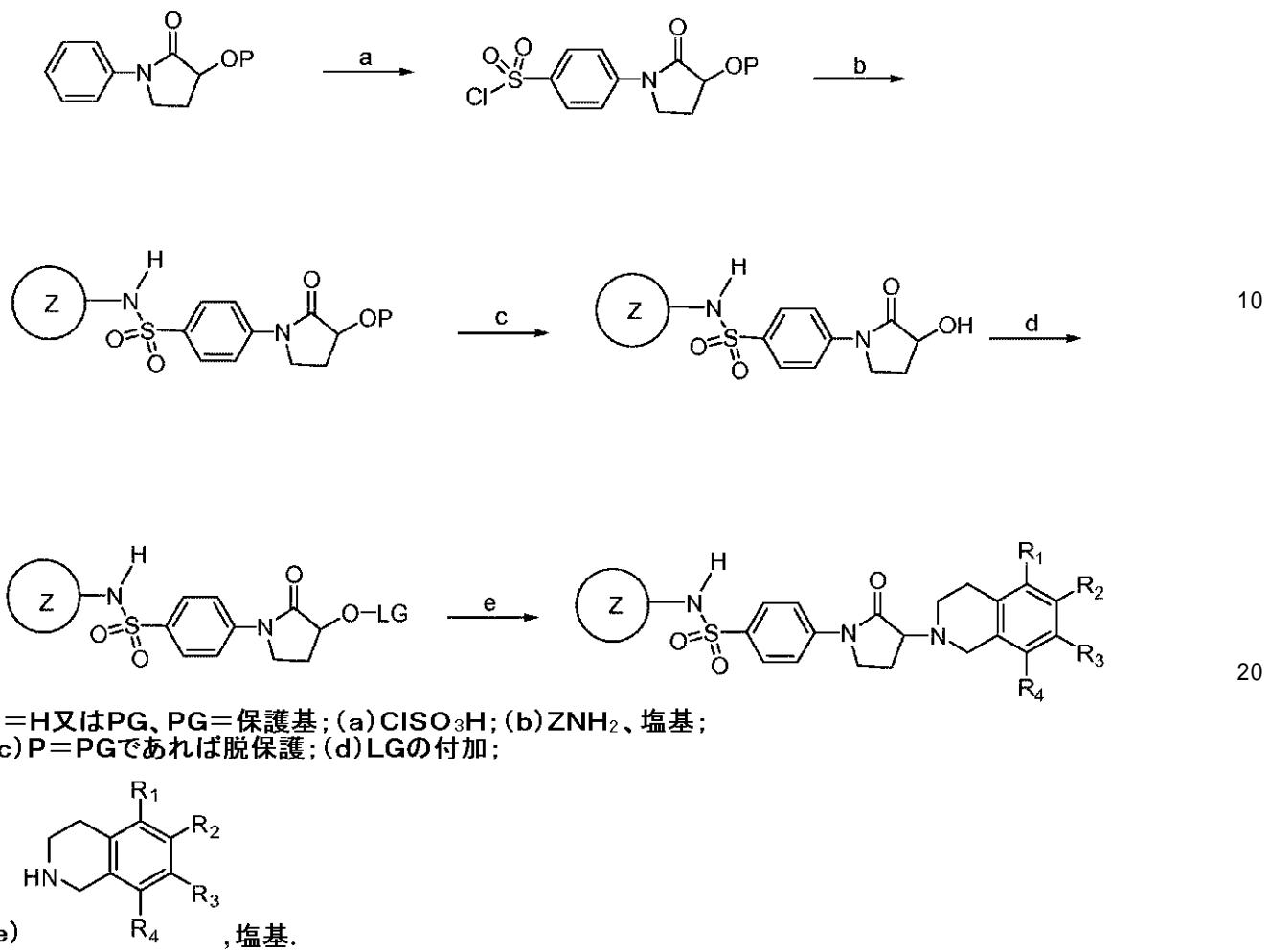
一般的スキーム

【 0 0 7 6 】

50

40

【化 2 1】

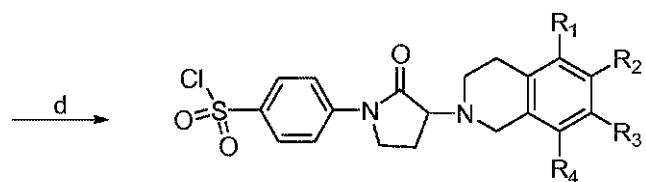
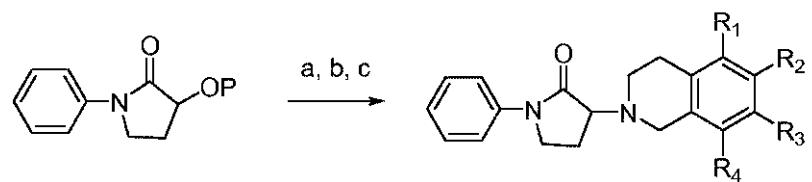


一般的スキーム 2

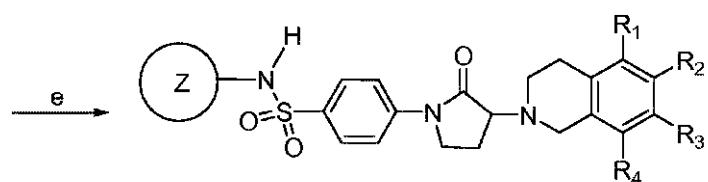
【0 0 7 7】

30

【化 2 2】

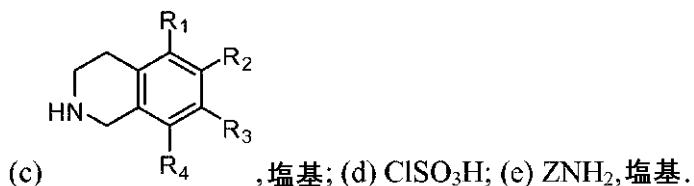


10



20

P=H又はPG、PG=保護基；(a) P=PGであれば脱保護；(b) LGの付加；

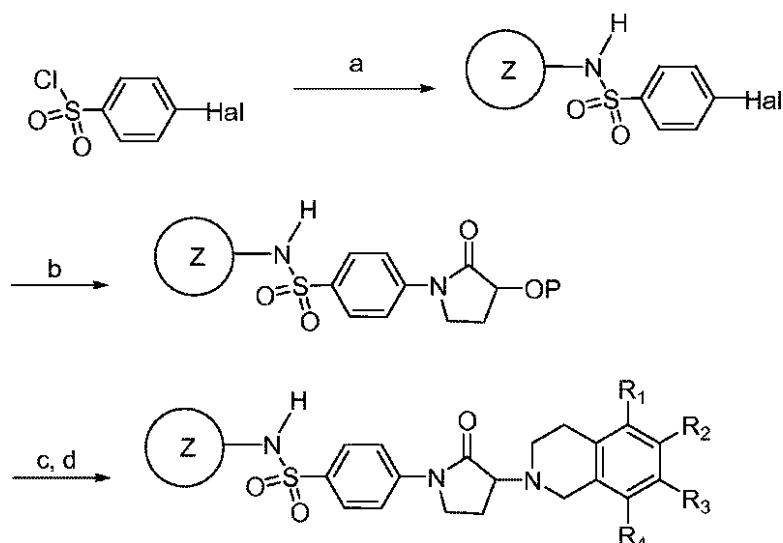


30

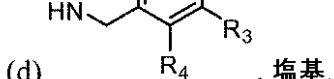
一般的スキーム 3

【 0 0 7 8 】

【化23】



P=H又はPG、PG=保護基; Hal=ハロゲン (a) $Z\text{NH}_2$ 、塩基 (b) ピフェニル-2-イル-ジ-t-ブチルホスフィン、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 NaOtBu 、トルエン、70°C;
(c) P=PGであれば脱保護; LGの付加;

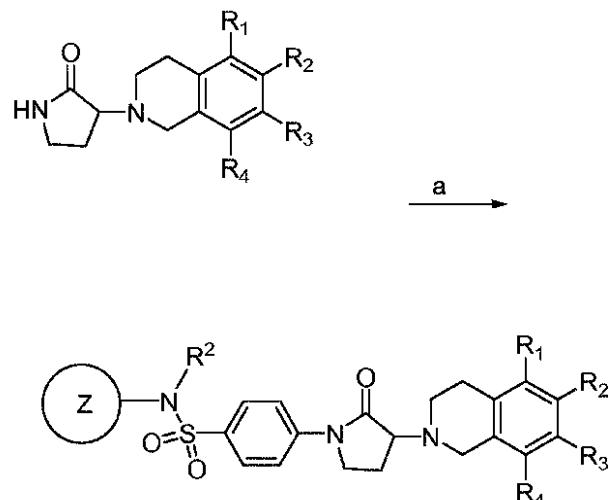


(d) , 塩基.

一般的スキーム4

【0 0 7 9】

【化24】



(a) ピフェニル-2-イル-ジ-t-ブチルホスフィン、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ 、 NaOtBu 、トルエン.

一般的スキーム5

【0 0 8 0】

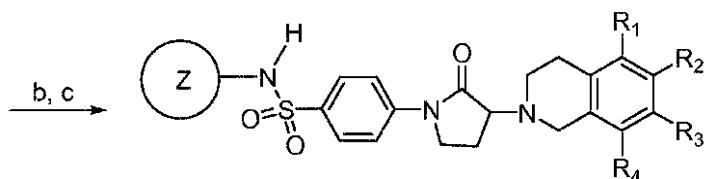
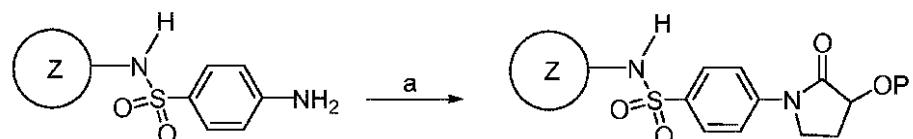
10

20

30

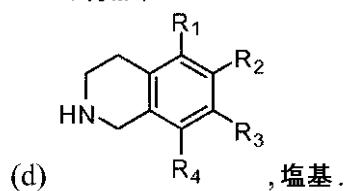
40

【化25】



10

P=H又はPG、PG=保護基; (a)環化又は縮合; (b)P=PGであれば脱保護; LGの付加;

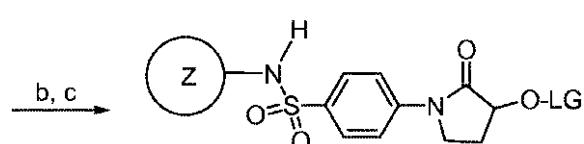
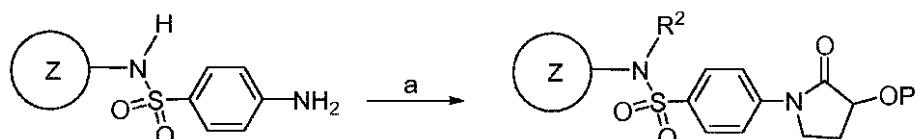


20

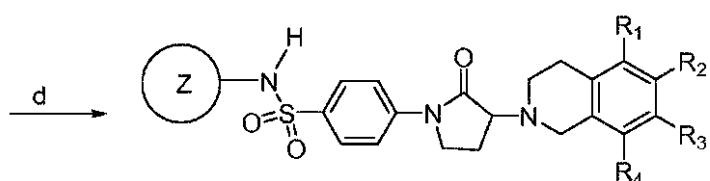
一般的スキーム6

【0081】

【化26】

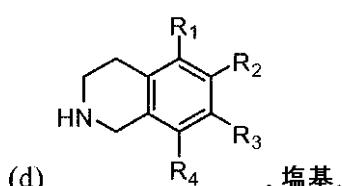


30



40

P=H又はPG、PG=保護基; LG=脱離基 (a)環化又は縮合; (b)P=PGで
あれば脱保護; (c)LGの付加、脱離基;



使用、製剤及び投与
製薬上許容しうる組成物

50

上記考察した通り、本発明は電位型ナトリウムイオンチャネルの抑制剤である化合物を提供し、そしてこのため、本発明の化合物は例えは限定しないが、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えは不安及び鬱病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群及び失禁を包含する疾患、障害及び状態の治療のために有用である。従って、本発明の別の特徴において、製薬上許容しうる組成物が提供され、その場合、これらの組成物は本明細書に記載した化合物のいずれかを含み、そして場合により製薬上許容しうる担体、アジュバント又はビヒクルを含む。特定の実施形態においては、これらの組成物は場合により更に追加的な治療薬1つ以上を含む。

10

【0082】

当然ながら、本発明の化合物の特定のものは、治療用には遊離の形態において、或いは適宜、製薬上許容しうるその誘導体として、存在することができる。本発明によれば、製薬上許容しうる誘導体は例えは限定しないが、製薬上許容しうる塩、エステル、そのようなエステルの塩、或いは、必要とする対象への投与時に直接又は間接的に、本明細書に別様に記載した化合物又はその代謝産物又は残基を与えることができる何れかの他の付加物又は誘導体を包含する。

【0083】

本明細書においては、「製薬上許容しうる塩」という用語は、調和のとれた医学的判断の範囲内において、予定外の毒性、刺激性、アレルギー応答等を伴うことなくヒト及びより下等な動物の組織と接触させて使用することに適しており、そして、合理的な利益／危険性の比においてバランスの取れている塩をさす。「製薬上許容しうる塩」とは、レシピエントへの投与時に本発明の化合物又はその抑制活性代謝産物又は残基を直接又は間接的に与えることができる、本発明の化合物の何れかの非毒性の塩又はエステルの塩を意味する。本明細書においては、「その抑制活性代謝産物又は残基」という用語はその代謝産物又は残基もまた電位型ナトリウムイオンチャネルの抑制剤であることを意味する。

20

【0084】

製薬上許容しうる塩は当該分野で良く知られている。例えは S. M. Berge らは参考により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において製薬上許容しうる塩を詳細に説明している。本発明の化合物の製薬上許容しうる塩は適当な無機及び有機の酸及び塩基から誘導したものを包含する。製薬上許容しうる非毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸及び過塩素酸のような無機酸と、又は、酢酸、シウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸又はマロン酸のような有機酸とを用いて、又は、イオン交換のような当該分野で使用されている他の方法を用いることにより形成されたアミノ基の塩である。他の製薬上許容しうる塩はアジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、カンフル酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リノゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピルビン酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩等を包含する。適切な塩基から誘導された塩はアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム及び N^{+} (C_{1-4} アルキル)₄ 塩を包含する。本発明は又、本明細書に開示する化合物の何れかの塩基性窒素含有基の4級化を包含する。水溶性又は油溶性又は分散性の生成物はこのような4級化により得てよい。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属の塩はナトリウム、

30

40

50

リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどを包含する。別の製薬上許容しうる塩は、適宜、対イオン、例えばハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネート及びアリールスルホネートを用いて形成された非毒性のアンモニウム、4級アンモニウム及びアミンのカチオンを包含する。

【0085】

上記した通り、本発明の製薬上許容しうる組成物は追加的に製薬上許容しうる担体、アジュバント又はビヒクルを含み、これらは、本明細書においては、如何なる、そして全ての溶媒、希釈剤又は他の液体ビヒクル、分散又は懸濁補助剤、界面活性剤、等張性付与剤、粘稠化剤又は乳化剤、保存料、固体結着剤、潤滑剤などを、所望の特定の剤型に適するように包含する。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton Pa., 1980) は製薬上許容しうる組成物を製剤する場合に使用される種々の担体及びそれらの製造のための知られた手法を開示している。如何なる従来の担体媒体も、何らかの望ましくない生物学的作用を生じさせることによるか、又は、別様に製薬上許容しうる組成物の何れかの他の成分と有害な態様において相互作用することによる等、本発明の化合物と不適合となる場合を除き、その使用は本発明の範囲内に包含されることを意図している。製薬上許容しうる担体として機能することができる物質の一部の例は、例えば限定しないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清蛋白、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、又はソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素2ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、3ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン・ポリオキシプロピレンブロック重合体、羊毛脂、糖類、例えば乳糖、グルコース及びスクロース；澱粉、例えばコーンスターク及びポテトスターク；セルロース及びその誘導体、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース及びセルロースアセテート；粉末トランガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤、例えばカカオ脂及び坐剤用ワックス；油脂類、例えばピーナツ油、綿実油；サフラン油；ゴマ油；オリーブ油；コーン油及びダイズ油；グリコール；例えばプロピレングリコール又はポリエチレングリコール；エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；寒天；緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；アルギン酸；発熱物質非含有の水；等張性食塩水；リンゲル液；エチルアルコール及びリン酸塩緩衝溶液、並びに他の非毒性の適合する潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、フレーバー及び芳香剤、保存料及び抗酸化剤を包含し、製剤者の判断に従って組成物中に存在できる。

【0086】

化合物及び製薬上許容しうる組成物の使用

更に別の特徴において、化合物又は化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び鬱病、双極性障害、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルーブラウス、術後疼痛又は癌性疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

【0087】

特定の実施形態においては、化合物又は化合物を含む製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレス又は運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧、片頭痛又は異常な胃

10

20

30

40

50

腸の運動性の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

【0088】

特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部の疼痛又は頸部の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。さらに別の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、重度又は難治性の疼痛、急性の疼痛、術後疼痛、背部疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

10

【0089】

特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の有効量を、それを必要とする対象に投与することを含む、大腿の癌性疼痛；非悪性慢性骨疼痛；慢性関節リューマチ；骨関節炎；脊髄狭窄；神経障害性下部背部痛；神経障害性下部背部痛；筋筋膜疼痛症候群；纖維筋肉痛；側頭下頸関節疼痛；慢性内蔵痛、例えば腹部；すい臓；IBS疼痛；慢性及び急性の頭痛性疼痛；片頭痛；緊張性頭痛、例えばクラスター頭痛；慢性及び急性の神経障害性の疼痛、例えばヘルペス後の神経痛；糖尿病性神経障害；HIV関連神経障害；三叉神経痛；シャルコー マリー ツース神経障害；遺伝性感覺神経障害；末梢神経傷害；疼痛性神経腫；異所性近位及び遠位の放電；神経根障害；化学療法誘導性の神経障害性疼痛；放射線療法誘導性の神経障害性疼痛；乳房切除後の疼痛；中枢疼痛；脊髄傷害疼痛；卒中後疼痛；視床性疼痛；複合的限局的疼痛症候群；想像痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋肉骨格疼痛；関節疼痛；機械的下部背部痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動性の疼痛；急性内蔵痛、例えば腹痛；腎孟腎炎；虫垂炎；胆囊炎；腸閉塞；ヘルニア等；胸部疼痛、例えば心臓痛；骨盤疼痛、腎仙痛、急性分娩疼痛、例えば出産疼痛；帝王切開疼痛；急性炎症性、熱傷及び外傷の疼痛；急性間欠痛、例えば子宮内膜症；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膵炎；ブレイクスルー疼痛；口顔疼痛、例えば副鼻腔炎疼痛、歯痛；多発性硬化症（MS）の疼痛；齶病の疼痛；らい病の疼痛；ベーチェット病の疼痛；有痛脂肪症；静脈炎の疼痛；ギャン-バレー疼痛；脚部痛及び踵骨の移動；ハグルンド症候群；先端紅痛症の疼痛；ファブリー病の疼痛；膀胱及び泌尿器の疾患、例えば尿失禁；活動亢進膀胱；膀胱痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；又は前立腺炎；複合的限局的疼痛症候群（CRPS）のI型及びII型；アンギナ誘導の疼痛の治療又は重症度低下のための方法が提供される。

20

【0090】

本発明の特定の実施形態においては、化合物又は製薬上許容しうる組成物の「有効量」とは、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び齶病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の1つ以上の治療又は重症度低下のために有効なその量である。

30

【0091】

化合物及び組成物は、本発明の方法によれば、急性、慢性、神経障害性又は炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、クラスター頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全般的神経痛、癲癇又は癲癇状態、神経変性障害、精神障害、例えば不安及び齶病、ミオトニー、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内蔵痛、骨関節炎痛、ヘルペス後の神経痛、糖尿病性神経障害、脊髄根痛、坐骨神経痛、背部痛、頭部又は頸部の疼痛、重度又は難治性の疼痛、侵害受容疼痛、ブレイクスルー疼痛、術後疼痛、耳鳴又は癌性疼痛の1つ以上の治療又は重症度低下のために有効な、何れかの量

40

50

及び何れかの投与経路を用いて、投与してよい。必要な厳密な量は対象の種、齢及び全身状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象毎に変動する。本発明の化合物は好ましくは投与の容易さ及び投薬の均一性のために単位剤型において製剤される。「単位剤型」という表現は本明細書においては治療すべき対象に対して適切である薬剤の物理的に異なる個別の単位を指す。しかしながら、本発明の化合物及び組成物の1日当たりの総使用量は調和の取れた医療上の判断の範囲内で担当医師により決定されることになると理解される。何れかの特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、種々の要因、例えば治療すべき障害及び障害の重症度；使用する特定の化合物の活性；使用する特定の組成物；対象の齢、体重、全身状態、性別及び食餌；投与時間、投与経路及び使用する特定の化合物の排出の速度；治療期間；使用する特定の化合物と組み合わせて、又は同時に使用される薬剤及び医療の当該分野で知られた同様の要因に応じて変動する。「対象」という用語は本明細書においては、動物、好ましくは哺乳類、そして最も好ましくはヒトである。

10

【0092】

本発明の製薬上許容しうる組成物はヒト及び他の動物に経口、直腸、非経腸、クモ膜下槽内、腔内、腹腔内、局所（粉末、軟膏又はドロップによる等）、口腔内、口腔用又は鼻腔用粉末として等、治療すべき感染症の重症度に応じて投与することができる。特定の実施形態においては、本発明の化合物は経口又は非経腸で、1日当たり、約0.01mg/kg～約50mg/kg、そして好ましくは約1mg/kg～約25mg/kg患者体重の用量レベルで、1日1回以上所望の治療効果を得るために投与してよい。

20

【0093】

経口投与用の液体剤型は、例えば限定しないが、製薬上許容しうる懸濁液、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ及びエリキシルを包含する。活性化合物に加えて液体剤型は当該分野で一般的に使用されている不活性の希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、ピーナツ油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びこれらの混合物を含有してよい。不活性希釈剤の他に、経口用組成物はアジュバント、例えば水和剤、乳化及び懸濁剤、甘味剤、フレーバー剤及び芳香剤も包含できる。

30

【0094】

注射用調製品、例えば滅菌された注射用の水性又は油性の懸濁液は、適当な分散又は水和剤及び懸濁剤を用いながら当該分野で知られる通り製剤してよい。滅菌された注射用の調製品は又、非毒性の非経腸許容性の希釈液又は溶媒中の滅菌された注射用の溶液、懸濁液又は乳液、例えば1,3-ブタンジオール中の溶液であってよい。使用してよい許容されるビヒクル及び溶媒に含まれるものは、水、リングル液、U.S.P及び等張性の塩化ナトリウム溶液である。更に又、滅菌された固定油が溶媒又は懸濁媒体として従来より使用されている。この目的のためには、何れかの銘柄の固定油、例えば合成のモノ又はジグリセリドを使用できる。更に又、脂肪酸、例えばオレイン酸が注射剤の調製において使用される。

40

【0095】

注射用の製剤は例えば細菌保持性のフィルターを通す濾過により、又は、使用前に滅菌水又は他の滅菌された注射剤用媒体中に溶解又は分散することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を配合することにより、滅菌できる。

【0096】

本発明の化合物の作用を長期化させるためには、皮下又は筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐化させることが望ましい場合が多い。これは水溶性の乏しい結晶性又は不定形の物質の液体懸濁液の使用により達成してよい。次に化合物の吸収速度はその溶解速度に依存しており、そしてこれは結晶の大きさおよび結晶の形態に依存する場合がある。或いは

50

非経腸投与された化合物の形態の遅延された吸収は油脂ビヒクル中に化合物を溶解又は懸濁することにより達成される。注射用蓄積形態はポリラクチド-ポリグリコリドのような生体分解性重合体中に化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することにより製造される。化合物の重合体に対する比、及び、使用する特定の重合体の性質に応じて、化合物の放出の速度を制御することができる。他の生体分解性重合体の例はポリ(オルトエステル)及びポリ(無水物)を包含する。蓄積注射用製剤はまた身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョン中に化合物を捕獲することによっても調製される。

【0097】

直腸又は腔内投与用の製剤は好ましくは、周囲温度においては固体であるが体温では液体となるため直腸又は腔腔内で溶融して活性化合物を放出するカカオ脂、ポリエチレンギリコール又は座剤用ワックスのような適当な非刺激性の賦形剤又は担体と本発明の化合物を混合することにより製造できる座剤である。

10

【0098】

経口投与用の固体剤型はカプセル、錠剤、丸薬、粉末及び顆粒を包含する。そのような固体剤型において、活性化合物は少なくとも1つの不活性の製薬上許容しうる賦形剤又は担体、例えばクエン酸ナトリウム又はリン酸2カルシウム及び/又はa)充填剤又は膨張剤、例えば澱粉、乳糖、スクロース、グルコース、マンニトール及びケイ酸、b)バインダー、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及びアカシア、c)湿潤剤、例えばグリセロール、d)錠剤崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、馬鈴薯又はタピオカ澱粉、アルギン酸、特定のケイ酸塩及び炭酸ナトリウム、e)溶解遅延剤、例えばパラフィン、f)吸収加速剤、例えば4級アンモニウム化合物、g)水和剤、例えばセチルアルコール及びグリセロールモノステアレート、h)吸収剤、例えばカオリン及びベントナイト粘土、及びi)潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体のポリエチレンギリコール、ラウリル硫酸ナトリウム及びこれらの混合物、と混合する。カプセル、錠剤及び丸薬の場合は、剤型はまた緩衝剤を含んでよい。

20

【0099】

同様の型の固体組成物はまた、乳糖又はミルクシュガー並びに高分子量ポリエチレンギリコール等のような賦形剤を用いながらソフト又はハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用してよい。錠剤、ドラジェ剤、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤型はコーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング及び医薬品製剤技術の当該分野で良く知られた他のコーティングを用いて製造できる。それらは不透明化剤も場合により含有してよく、そしてまた場合により遅延された態様において、腸管の特定の部分においてのみ、或いは優先的に活性成分を放出する組成物であることもできる。使用できる包埋組成物の例は重合体物質及びワックスを包含する。同様の型の固体組成物はまた、乳糖又はミルクシュガー並びに高分子量ポリエチレンギリコール等のような賦形剤を用いながらソフト又はハード充填ゼラチンカプセル中の充填剤としても使用してよい。

30

【0100】

活性化合物は又、上記した賦形剤1つ以上と共にマイクロカプセルの携帯であることができる。錠剤、ドラジェ剤、カプセル、丸薬及び顆粒の固体剤型はコーティング及びシェル、例えば腸溶性コーティング、放出制御コーティング及び医薬品製剤技術の当該分野で良く知られた他のコーティングを用いて製造できる。そのような固体剤型においては、活性化合物は少なくとも1つの不活性の希釈剤、例えばスクロース、乳糖又は澱粉に添加混合してよい。そのような剤型はまた通常の慣行通り不活性希釈剤以外の追加的物質、例えば錠剤潤滑剤及び他の錠剤化補助剤、例えばステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースを含んでよい。カプセル、錠剤及び丸薬の場合は、剤型はまた緩衝剤を含んでよい。それらは不透明化剤も場合により含有してよく、そしてまた場合により遅延された様式で、腸管の特定の部分においてのみ、或いは優先的に活性成分を放出する組成物であることができる。使用できる包埋組成物の例は重合体物質及びワックスを包含する。

40

【0101】

50

本発明の化合物の局所又は経皮投与のための剤型は軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、インヘラー又はパッチを包含する。活性化合物を滅菌条件下に製薬上許容しうる担体及び何れかの必要な保存料又は必要に応じて緩衝剤に添加混合する。眼科用製剤、点耳剤及び点眼剤もまた本発明の範囲に包含されるものとして意図される。更に又、本発明は身体への化合物の制御送達を行うという追加的利点を有する経皮パッチの使用を意図している。そのような剤型は適切な媒体中に化合物を溶解又は分注することにより製造される。吸収増強剤もまた皮膚を通過する化合物の流れを増大させるために使用できる。速度は速度制御膜を設けることによるか、又は、重合体マトリックス又はゲル中に化合物を分散させることにより、制御することができる。

【0102】

上記において一般的に記載した通り、本発明の化合物は電位型ナトリウムイオンチャネルの抑制剤として有用である。1つの実施形態において、本発明の化合物及び組成物はNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9の1つ以上の抑制剤であり、そしてこのため、如何なる特定の理論にも制約されないが、化合物及び組成物は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9の1つ以上の活性化又は機能亢進が疾患、状態又は障害に関与していると疑われる疾患、状態又は障害の治療又は重症度低下のために特に有用である。NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9の活性化又は機能亢進が特定の疾患、状態又は障害に関与している場合、疾患、状態又は障害はまた「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9媒介の疾患、状態又は障害」とも称される。従って、別の特徴においては、本発明は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9の1つ以上の活性化又は機能亢進が疾患に関与していると疑われる疾患、状態又は障害の治療又は重症度低下のための方法を提供する。

【0103】

NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9の抑制剤として本発明において使用される化合物の活性は、本明細書に記載する実施例において一般的に説明する方法に従って、又は、当業者の使用できる方法に従って試験してよい。

【0104】

特定の例示される実施形態において、本発明の化合物はNaV1.3及び/又はNaV1.1の抑制剤として有用である。

【0105】

当然ながら、本発明の化合物及び製薬上許容しうる組成物は併用療法において使用することができ、即ち、化合物及び製薬上許容しうる組成物は1つ以上の他の所望の治療薬又は医療処置と同時、その前、又はその後に投与することができる。併用療法において使用すべき療法（治療薬又は処置）の特定の組み合わせは所望の治療薬及び/又は処置の適合性及び達成すべき所望の治療効果を考慮することになる。また当然ながら使用される療法は同じ障害に対して所望の作用を達成してよく（例えば本発明の化合物は同じ障害を治療するために使用される別の薬剤と同時に投与してよい）、又は、それらは異なる作用を達成してよい（例えば何れかの有害作用の制御）。本明細書においては、特定の疾患又は状態を治療又は防止するために通常投与される追加的治療薬は「治療される疾患又は状態に対して適切である」ものとして知られている。例えば例示される追加的治療薬は限定しないが、非オピオイド鎮痛剤（インドール類、例えばエトドラク、インドメタシン、スリンドラク、トルメチノン；ナフチルアルカノン類、例えばナブメトン；オキシカム類、例えばピロキシカム；パラアミノフェノール誘導体類、例えばアセトアミノフェン；プロピオニ酸類、例えばフェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナ

10

20

30

40

50

プロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン；サリチレート類、例えばアスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、ジフルニサール；フェナメート類、例えばメクロフェナミン酸、メフェナミン酸；及びピラゾール類、例えばフェニルブタゾン)；又はオピオイド(麻薬性)アゴニスト(例えばコデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン及びペントゾシン)を包含する。更に又、非薬剤鎮痛剤の方法も本発明の化合物1つ以上の投与と組み合わせて利用してよい。例えば麻酔科的(脊髄内注入、神経ブロック)、神経外科的(CNS経路の神経溶解)、神経刺激的(経皮的電気的神経刺激、後索刺激)、物理療法的(理学療法、矯正装具、ジアテルミー)又は精神科的(認知方法-催眠、バイオフィードバック又は行動的方法)な方法もまた利用できる。追加的な適切な治療薬又は方法は、一般的に、参照により全体が本明細書に組み込まれるThe Merck Manual, Seventeenth Edition, Ed. Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999及び食品医薬品局のウェブサイトwww.fda.govに記載されている。

10

20

30

【0106】

本発明の組成物中に存在する追加的治療薬の量は唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物中ににおいて通常投与される量を超えない。好ましくは、本明細書において開示する組成物中の追加的治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその治療薬を含む組成物中ににおいて通常存在する量の約50%~100%の範囲となる。

20

30

【0107】

本発明の化合物又はその製薬上許容しうる組成物は又、移植可能な医療用装置、例えば補綴物、人工弁、血管グラフト、ステント及びカテーテルをコーティングするための組成物中に配合してもよい。従って、本発明は、別の特徴において、上記にて一般的に記載した、そして本明細書に記載したクラス及びサブクラス中の本発明の化合物、及び、移植可能な装置をコーティングするために適する担体を含む、該移植可能な装置をコーティングするための組成物を包含する。更に別の特徴において、本発明は、上記において一般的に記載した、そして本明細書に記載したクラス及びサブクラス中の本発明の化合物、及び、移植可能な装置をコーティングするために適する担体を含む組成物でコーティングされた該移植可能な装置を包含する。適当なコーティング及びコーティングされた移植可能な装置の一般的な製造は米国特許6,099,562; 5,886,026及び5,304,121に記載されている。コーティングは典型的には生体適合性の重合体物質、例えばヒドロゲル重合体、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート及びこれらの混合物である。コーティングは場合により、組成物に制御放出特性を付与するためにフルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質又はこれらの組み合わせの適当なトップコートでさらに被覆してよい。

30

【0108】

本発明の別の特徴は生物学的試料又は対象中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9活性の1つ以上を抑制することに関し、この方法は式Iの化合物又は該化合物を含む組成物を対象に投与すること、又はそれに該生物学的試料を接触させることを含む。「生物学的試料」という用語は本明細書においては、例えば限定しないが、細胞培養物又はその抽出液；哺乳類から得られた生検材料又はその抽出液；及び血液、唾液、尿、便、精液、涙液又は他の体液、又はその抽出液を包含する。

40

50

【0109】

生物学的試料中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8又はNaV1.9活性の1つ以上の抑制は当該分野で知られた種々の目的のために有用である。そのような目的の例は、限定

しないが、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；及び新しいナトリウムイオンチャネル抑制剤の比較評価を包含する。

【実施例】

【0110】

一般的方法。¹H NMR (400 MHz) 及び ¹³C NMR (100 MHz) のスペクトルは重水素クロロホルム (CDCl₃) 又はジメチルホルムアミド - D₆ (DMSO) 中の溶液として求めた。質量スペクトル (MS) は Phenomenex 50 x 4.6 0 mm luna - 5 μ C 18 カラムを装着した Applied Biosystem API EXLC/MS を用いて求めた。LC/MS 溶離系は 4.5 分の直線勾配及び 4.0 mL / 分の流量を用いながら、0.035% v / v のトリフルオロ酢酸を添加した H₂O 中 10 ~ 99% アセトニトリルとした。シリカゲルクロマトグラフィーは 230 ~ 400 メッシュの粒径を有するシリカゲル - 60 を用いながら実施した。ピリジン、ジクロロメタン (CH₂Cl₂)、テトラヒドロフラン (THF) は乾燥窒素下に保持されている Aldrich Sure-Seal ボトルから得た。全ての反応は特段の記載が無い限り磁気的に攪拌した。特段の記載が無い限り、全ての温度は内部反応温度を指す。

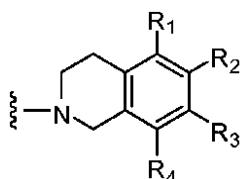
10

【0111】

下記の方法において、Q は下記：

【0112】

【化27】



20

[式中、R₁、R₂、R₃、及びR₄は上記の通り定義される]を表し、そして一般的に「アミン」と称される。化合物2の製造において使用される7-トリフルオロメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-イソキノリンはPharmLab Product List 又はASW MedChem Product List の何れかより市販品として入手した。

【0113】

30

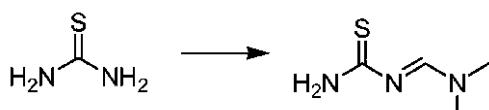
1,2,4-チアジアゾール-5-イルアミンの合成

方法 A

(E)-N'-カルバモチオイル-N,N-ジメチルホルムアミド

【0114】

【化28-1】



RTにおいてN₂下、1,1-ジメトキシ-N,N-ジメチルメタンアミン (174 mL、150 g、1.31モル) をチオ尿素 (90.0 g、1.2モル) 及び MeOH (950 mL) の混合物に添加し、反応混合物を4時間還流下に加熱した。混合物をRTに戻し、19時間攪拌した。次に反応混合物を0℃に冷却し、1時間攪拌した。形成した沈殿を濾過し、MeOHとヘキサンの1:1混合物で洗浄し、白色固体として(E)-N'-カルバモチオイル-N,N-ジメチルホルムアミドを得た (133 g、85%)。

40

【0115】

【化28-2】

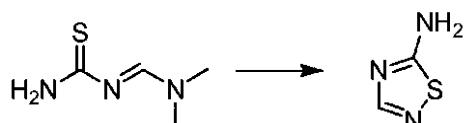
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ

8.62 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 132.0; *t_R* = 0.37分

1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【0116】

【化29-1】



10

(E)-N' - カルバモチオイル - N, N - ジメチルホルムイミドアミド (3.9 g、30ミリモル)、ヒドロキシリルアミン - O - スルホン酸 (3.7 g、33ミリモル) 及び EtOH (100 mL) の混合物を8時間80℃に加熱した。RTに冷却後、トリエチルアミンを添加し、そして混合物を19時間RTで攪拌した。溶媒を減圧下に蒸発させ、残留物をCH₂Cl₂ : MeOHの9 : 1混合物 (10 mL) に溶解し、そしてCH₂Cl₂中5% MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミンを得た (1.4 g、47%)。

20

【0117】

【化29-2】

¹H NMR (400 MHz,

DMSO-d6) δ 7.95 (s, 2H), 7.85 (s, 1H). LC/MS (10%–99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 102.1; *t_R* = 0.39分

方法B

1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【0118】

30

【化30】



MeOH (1500 mL) 中のホルムアミジン (HOAc塩、500 g、4.8モル) の溶液に、チオシアノ酸カリウム (465 g、4.8モル) を添加した。10分間室温で攪拌した後、0℃で得られた溶液にMeOH (1500 mL) 中のナトリウムメトキシド (520 g、9.6モル) の溶液を添加し、そして次に臭素 (250 mL、4.8モル) を-15℃において溶液に滴下した。-10℃で0.5時間、0℃で0.5時間、そして室温で3時間攪拌した後、MeOHを減圧下に除去した。残留物をEtOAcに溶解し、不溶性物質を濾過した。濾液をNaClの飽和水溶液に注ぎ込み、水層をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄上に乾燥し、減圧下に蒸発させた。残存するガム状物をEt₂Oで抽出し、得られた粗製化合物の[1, 2, 4]チアジアゾール - 5 - イルアミン (221 g) を更に精製することなく次の工程で使用した。

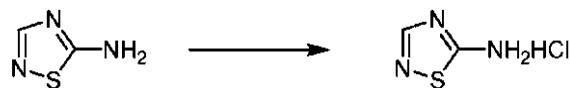
40

【0119】

塩酸1, 2, 4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン

【0120】

【化31-1】



MeOH (1000 mL) 中の 1,2,4 - チアジアゾール - 5 - イルアミン (220 g、2.19モル) の溶液に、MeOH 中の HCl の溶液 (4M、1000 mL) を添加した。添加後、得られた懸濁液を 1 時間室温で攪拌した。固体生成物を濾取し、MeOH で洗浄し、乾燥して塩酸 1,2,4 - チアジアゾール - 5 - イルアミンを得た (137.7 g、2 工程に渡り 21%)。 10

【0121】

【化31-2】

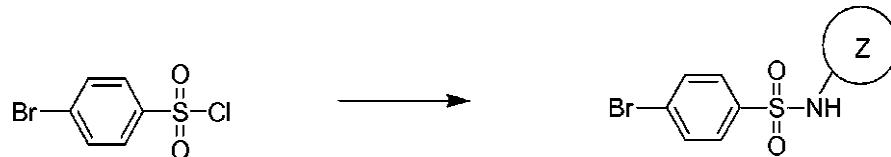
¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 8.02 (s, 1 H). MS (ESI) m/e (M+H⁺) 101.2.

一般的操作法 1

方法 A

【0122】

【化32】



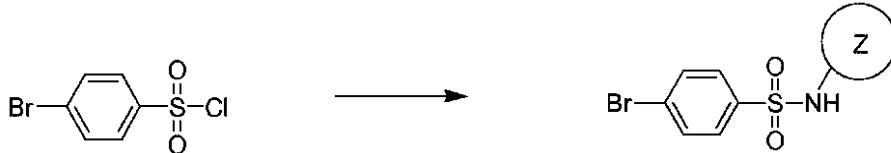
4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1当量)、アミノ複素環 (1当量) 及びピリジン (2.2 ~ 4.4 M) の混合物を 19 時間 RT で N₂ 霧囲気下に攪拌した。CH₂Cl₂ 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。 20

【0123】

方法 B

【0124】

【化33】



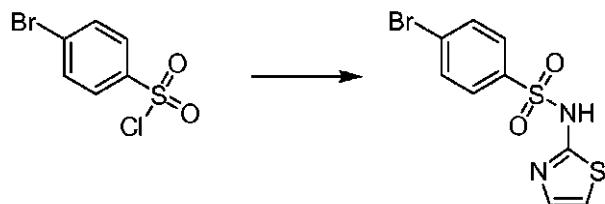
4 - ブロモベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (1当量、1 mmol)、アミノ複素環 (1当量、1ミリモル)、1,4 - ジアザビシクロ [2,2,2] オクタン (DABCY) (1当量、1ミリモル) 及びアセトニトリル (4.8 mL) の混合物を一夜 RT で攪拌した。CH₂Cl₂ 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。 40

【0125】

4 - ブロモ - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

【0126】

【化34-1】



一般的操作法1、方法Aに従って合成。収率：99%。

【0127】

10

【化34-2】

¹H

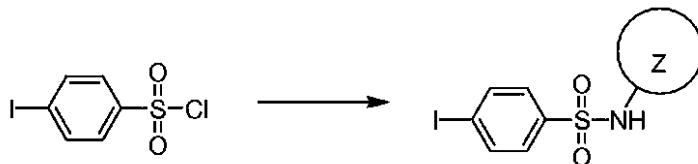
NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.77-7.71 (m, 4H), 7.29 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 *obs* = 319.0; *t_R* = 3.22分

一般的操作法2

【0128】

20

【化35】



0 N₂下のアミノ複素環(2.4当量、2.4ミリモル)及びピリジン(0.35 mL)の攪拌溶液に、ピプシリクロリド(1当量、1ミリモル)を添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。CH₂Cl₂/MeOH-2/1を添加した。混合物を濾過し、濾液をCH₂Cl₂中MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。固体を磨碎して所望の生成物を得た。

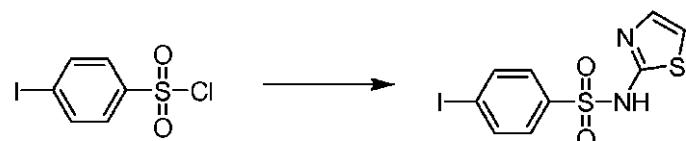
30

【0129】

4-インド-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0130】

【化36-1】



0 N₂下、2-アミノチアゾール(13.2 g、132.2ミリモル)及びピリジン(20 mL)の攪拌溶液に、ピプシリクロリド(20.0 g、55.1ミリモル)を添加した。混合物を17時間周囲温度で攪拌した。CH₂Cl₂/MeOH-2/1(100 mL)を添加した。混合物を濾過し、濾液をCH₂Cl₂中5% MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。固体をCH₂Cl₂で磨碎して白色固体として所望の生成物を得た(8.4 g、20.9ミリモル、38%収率)。

40

【0131】

【化36-2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.83 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 2H),

7.57-7.54 (m, 2H), 7.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H).

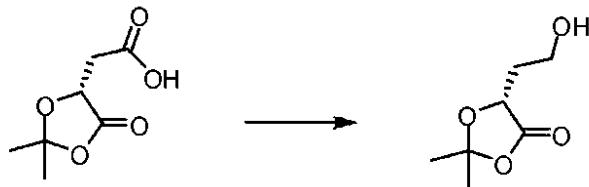
50

経路 1

(R)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-オン

【0132】

【化37-1】



10

0 N₂ 下の (R)-(-)-ジメチル-5-オキソ-1,2-ジオキソラン-4-酢酸 (15.8 g、91ミリモル) 及び THF (90 mL) の攪拌溶液に、ボラン-THF 複合体 (THF 中 1.0 M、100 mL、100 ミリモル) を 60 分かけて滴下した。混合物を 2.5 時間 0 で攪拌し、次に 25 に戻した。混合物を 19 時間室温で攪拌した。混合物を MeOH (150 mL) に注ぎ込み、溶液を 25 で減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 30% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な油状物として所望のアルコールを得た (7.1 g、44.6 ミリモル、49% 収率)。

【0133】

【化37-2】

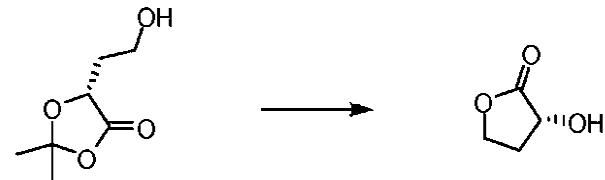
20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.61-4.51 (m, 1H), 3.89-3.80 (m, 2H), 2.20-2.12 (m, 2H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

(R)-3-ヒドロキシヒドロフラン-2(3H)-オン

【0134】

【化38-1】



30

(R)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-オン (33.0 g、206 ミリモル)、p-トルエンスルホン酸 1 水和物 (400 mg、2.1 ミリモル) 及びベンゼン (300 mL) の溶液を 3 時間 25 で攪拌した。溶液を 25 で減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、透明な油状物として所望のラクトンを得た (18.0 g、176 ミリモル、85% 収率)。

【0135】

【化38-2】

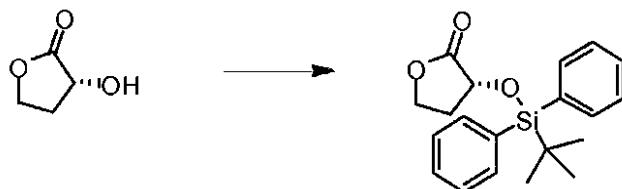
40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.57-4.52 (m, 1H), 4.44 (td, *J*=9.0, 3.6 Hz, 1H), 4.28-4.21 (m, 1H), 3.72 (s, 1H), 2.66-2.58 (m, 1H), 2.35-2.24 (m, 1H).

(R)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン

【0136】

【化39-1】



0 N_2 下の (R) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (41.0 g、401ミリモル)、イミダゾール (61.4 g、920ミリモル) 及び CH_2Cl_2 (175 mL) の攪拌溶液に、t - プチルジフェニルシリルクロリド (129 mL、138 g、497ミリモル) を30分かけて滴下した。混合物を19時間室温で攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 (700 mL) と H_2O (100 mL)との間に分配した。有機性の部分を減圧下に濃縮乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いてシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として所望のラクトンを得た (127 g、373ミリモル、93% 収率)。

【0137】

【化39-2】

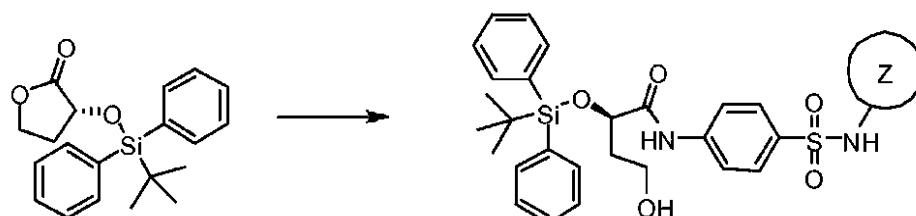
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ

7.84-7.82 (m, 2H), 7.73-7.71 (m, 2H), 7.50-7.40 (m, 6H), 4.41-4.31 (m, 2H), 4.06-4.00 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 2H), 1.10 (s, 9H).

一般的操作法3

【0138】

【化40】



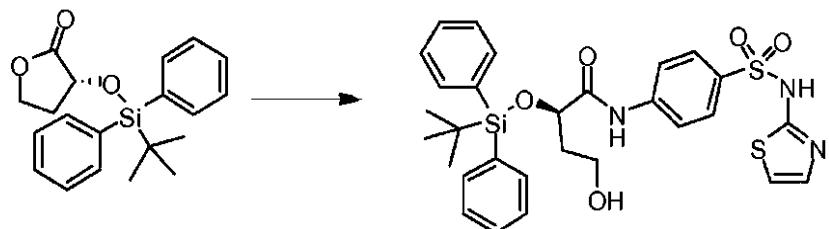
0 N_2 下のアニリン (1.3ミリモル) 及び CH_2Cl_2 (5.5 mL) の攪拌懸濁液に、トリメチルアルミニウム (1.3ミリモル) を20分かけて滴下した。溶液を30分間周囲温度で攪拌した。溶液を0に冷却し、次に CH_2Cl_2 (1.0 mL) 中の (R) - 3 - (t - プチルジフェニルシリルオキシ) ヒドロフラン - 2 (3H) - オン (1ミリモル) を30分かけて滴下した。溶液を19時間周囲温度で攪拌した。溶液を0に冷却し、そして水性1.0 M HClを1.5時間かけて滴下した。有機性の部分を1.0 Nの水性HCl (2×1.0 mL) で洗浄し、減圧下に蒸発乾固した。残留物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色固体として所望のアミドを得た。

【0139】

(R) - 2 - (t - プチルジフェニルシリルオキシ) - 4 - ヒドロキシ - N - (N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル) フェニル) ブタンアミド

【0140】

【化41-1】



反応はスルファチアゾール (122 g、477ミリモル)、CH₂Cl₂ (1.5 L) 10、トリメチルアルムニウム (ヘキサン中2M、239mL、477ミリモル) 及びCH₂Cl₂ (250mL) 中の (R)-3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2 (3H)-オン (125 g、367ミリモル) で設定した。反応混合物をCH₂Cl₂ 中10% MeOHを用いながらシリカゲルにより精製し、白色固体として所望のアミドを得た (207 g、348ミリモル、95% 収率)。

【0141】

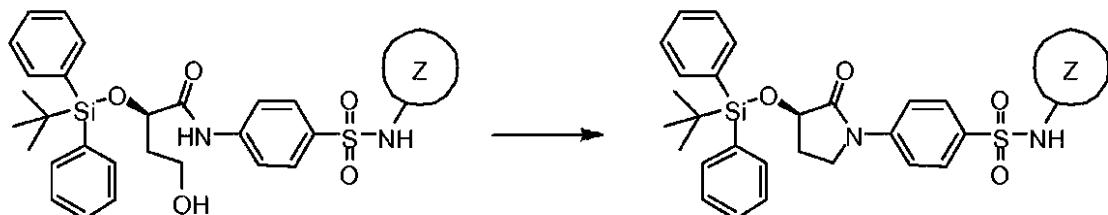
【化41-2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (s, 1H), 7.76 (dd, *J* = 1.8, 7.0 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59-7.53 (m, 4H), 7.44-7.28 (m, 8H), 7.09 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.34 (dd, *J* = 4.1, 6.7 Hz, 1H), 3.64-3.59 (m, 1H), 3.54 (dd, *J* = 6.1, 11.4 Hz, 1H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.81-1.70 (m, 1H), 1.10 (s, 9H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), *m/z*: M+1 *obs* = 596.5; *t_R* = 1.93分

一般的操作法4

【0142】

【化42】



方法A

0 N₂ 下のジ-t-ブチル-アゾジカルボキシレート (3.0当量、3.0ミリモル) 及びTHF (2.0mL) の攪拌溶液に、トリブチルホスフィン (3.0当量、3.0ミリモル) を5分間かけて滴下した。無色の溶液を30分間0で攪拌した。THF (0.60mL) 中のアミドアルコール (1当量、1.0ミリモル) の溶液を5分間かけて滴下した。溶液を2時間周囲温度で攪拌した。この溶液にH₂O (40uL) を添加し、溶液を蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中EtOAcを用いながらシリカゲルで精製し、所望のラクタムを得た。

【0143】

方法B

無水DCM (4.0mL) 中のアルコール (1.0当量、1.0ミリモル) を攪拌し、0に冷却した。これに、無水DCM (0.90mL) 中のPPPh₃ (1.5当量、1.5ミリモル) の溶液をゆっくり添加し、その後、無水DCM (0.90mL) 中のCBr₄ (1.5当量、1.5ミリモル) をゆっくり添加した。CBr₄ 添加終了後、反応混合物を5分間0に維持した。アイスバスを取り外し、反応混合物を4時間室温で攪拌した。反応をLCMSでモニタリングした。反応混合物をDCMで希釈し、有機層をNaHC

10

20

30

40

50

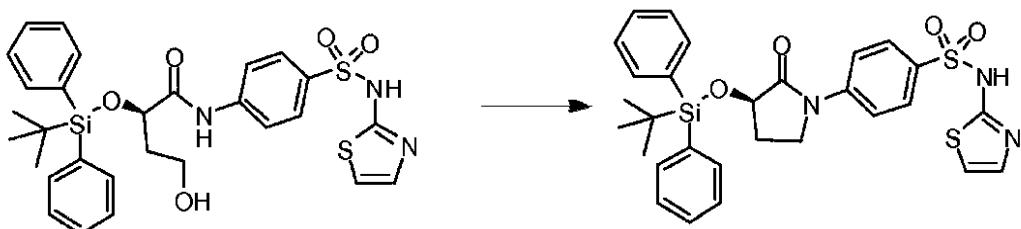
O_3 飽和水溶液 ($\times 2$) 及び塩水 ($\times 1$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (勾配 0 ~ 100% EtOAc / ヘキサン) で精製することにより淡黄色固体として臭化物を得た (9.0 g)。クロロホルム (3.5 mL; HPLC 等級) 中の臭化物 (1.0 当量、1.0 ミリモル) の溶液に、DBU (当量、2.0 ミリモル) を添加し、~1 時間 N_2 霧囲気下室温で攪拌した。反応は LCMS でモニタリングした。反応混合物を DCM で希釈し、有機層を水性 1NHCl ($\times 3$)、飽和水性 $NaHCO_3$ ($\times 2$) 及び塩水 ($\times 1$) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮して黄色固体として所望のラクタムを得た。

【0144】

(R)-4-(3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0145】

【化43-1】



10

20

一般的操作法 4、方法 A に従って合成。反応はジ-*t*-ブチル-アゾジカルボキシレート (1.81 g、7.88 ミリモル)、THF (15 mL)、トリブチルホスフィン (1.59 g、7.88 ミリモル) 及び (R)-2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ブタンアミド (1.56 g、2.63 ミリモル) で設定した。残留物をヘキサン中 40% EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のラクタムを得た (1.3 g、2.3 ミリモル、86% 収率)。

【0146】

【化43-2】

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83-7.76 (m, 4H), 7.70 (dd, J = 1.9, 7.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, J = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 6H), 7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H) 1.11 (s, 9H).

一般的操作法 4、方法 B に従って合成。反応は (R)-2-(*t*-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-(4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル)ブタンアミド (10.0 g、16.78 ミリモル、1.0 当量)、DCM (70 mL)、PPh₃ (6.6 g、25.2 ミリモル、1.5 当量)、CBBr₄ (8.35 g、25.2 ミリモル、1.5 当量)、DBU (3.53 mL、23.58 ミリモル、2.0 当量) で設定した。有機層を Na_2SO_4 上に乾燥し、濃縮して黄色固体としてラクタムを得た (6.25 g、92%)。

40

【0147】

【化43-3】

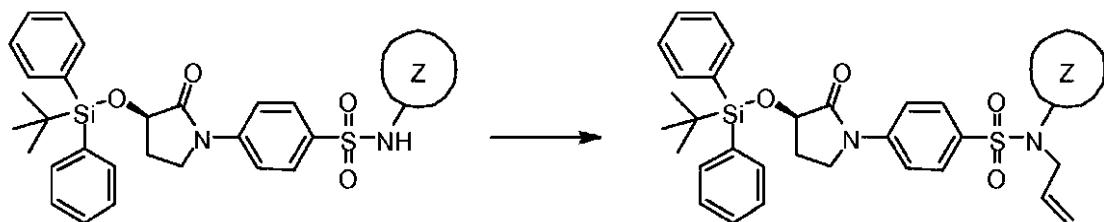
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.83-7.76 (m, 4H), 7.70 (dd, *J* = 1.9, 7.0 Hz, 2H), 7.65 (dd, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.29 (m, 6H), 7.06 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, *J* = 7.9, 9.2 Hz, 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.48-3.42 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 2H) 1.11 (s, 9H).

一般的操作法5

【0148】

【化44】

10



0 N_2 下、 CH_2Cl_2 (2.3 mL) 中のベンゼンスルホンアミド (1.0 ミリモル) の攪拌懸濁液に、 N,N -ジイソプロピルアミン (2.0 ミリモル) 次いでアリルプロミド (2.0 ミリモル) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、所望のアルキルスルホンアミドを得た。

20

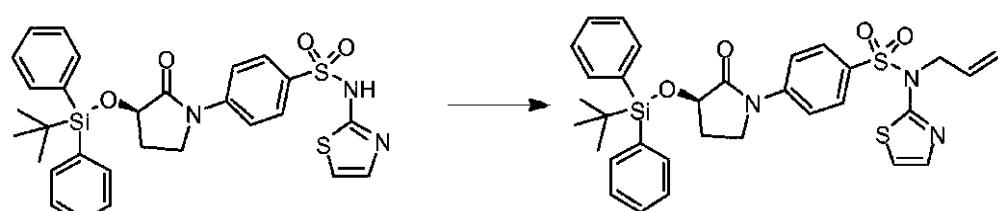
【0149】

(R)-N-アリル-4-(3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0150】

【化45-1】

30



反応は (R)-4-(3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (50.0 g、86.6 ミリモル)、 CH_2Cl_2 (200 mL)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (30.2 mL、173.2 ミリモル) 及びアリルプロミド (15.0 mL、173.2 ミリモル) で設定した。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のスルホンアミドを得た (45.0 g、72.7 ミリモル、84% 収率)。

40

【0151】

【化45-2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ.

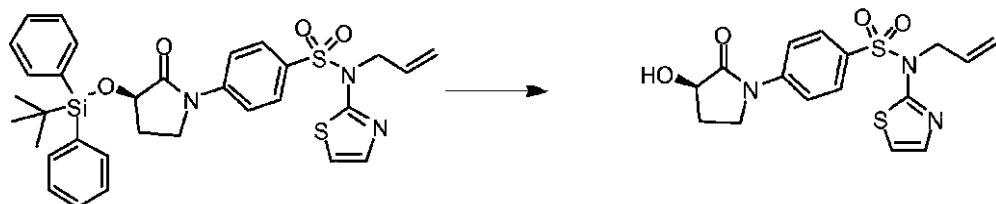
7.85-7.79 (m, 6H), 7.70 (dd, *J* = 1.6, 7.7 Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 6H), 7.36 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.90-5.82 (m, 1H), 5.16 (dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 4.56-4.52 (m, 3H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.56-3.48 (m, 1H), 2.28-2.25 (m, 1H), 2.19-1.98 (m, 1H), 1.11 (s, 9H).

(R)-N-アリル-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

【0152】

【化46-1】



0 N₂下の(R)-N-アリル-4-(3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(78.7 g, 127ミリモル)及びTHF(300 mL)の攪拌溶液に、20分かけてテトラブチルアンモニウムフロリド(THF中1.0 M, 255 mL, 255ミリモル)を滴下した。混合物を2時間周囲温度で攪拌した。この溶液に、H₂O(5 mL)を添加し、次に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中30% EtOAcを用いながらシリカゲルで精製し、白色固体として所望のアルコールを得た(39.5 g, 104ミリモル、82%収率)。

20

【0153】

【化46-2】

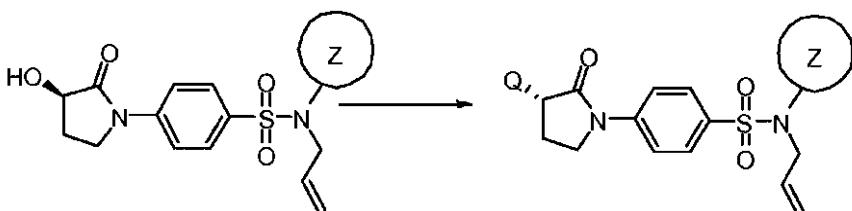
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86-7.80 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.92-5.83 (m, 2H), 5.17 (dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70 (td, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

30

一般的操作法6

【0154】

【化47】



40

方法A

N₂下、-40においてアルコール(1.0ミリモル)及びCH₂Cl₂(3.0 mL)の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0ミリモル)を添加し、次いで、20分かけて無水トリフルオロ酢酸(1.1ミリモル)を滴下した。混合物を1

50

時間 - 40 で攪拌した。この溶液に、-40 でアミン (1.5ミリモル) を添加した。溶液を特定時間、特定温度 (-20 ~ 25) に保持し、次に H_2O (5.5ミリモル) でクエンチングした。反応混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、所望のラクタムを得た。

【0155】

方法 B

N_2 霧囲気下 -30 において、 N, N -ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH_3CN (0.5M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.1 ~ 1.2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の内部温度を -30 未満に維持した。 CH_3CN (0.5mL) 中のアミン (1.5 ~ 3 当量) の0 溶液に、 CH_3CN 中の NaH (アミンに対して 0.9 当量) を滴下した。このアミン反応混合物を -30 で上記トリフレート混合物に添加した。反応混合物を 0 に戻し、この温度で 24 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 ×)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 40 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

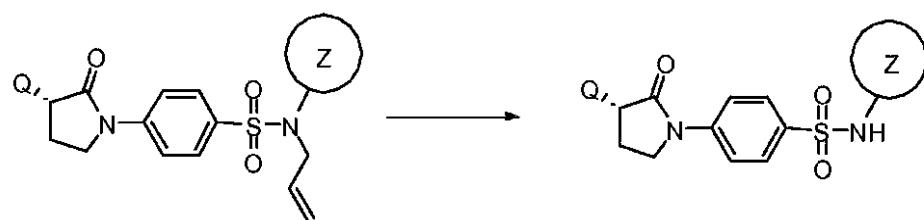
10

【0156】

一般的操作法 7

【0157】

【化48】



20

アリルスルホンアミド (1.0ミリモル) 及び CH_3CN (3.8mL) の攪拌懸濁液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.2ミリモル) 及び 1,3-ジメチルバルビツール酸 (1.0ミリモル) を添加した。混合物を 4 時間 60 で加熱した。反応混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物を CH_2Cl_2 中 MeOH を用いながらシリカゲルで精製し、所望のスルホンアミドを得た。

30

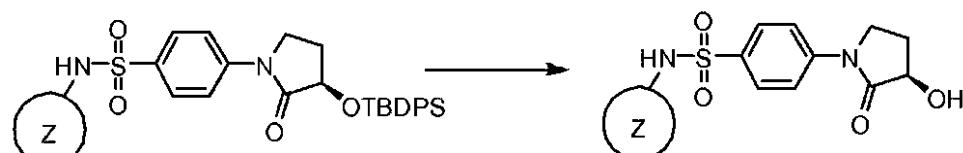
【0158】

経路 2

一般的操作法 8

【0159】

【化49】



40

N_2 下 THF (0.5 ~ 1M) 中の保護された TBDPS スルホンアミド (1当量) の溶液に、 THF 中のテトラブチルアンモニウムフロリドの溶液 (1M、4当量) を添加した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (2 ×) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

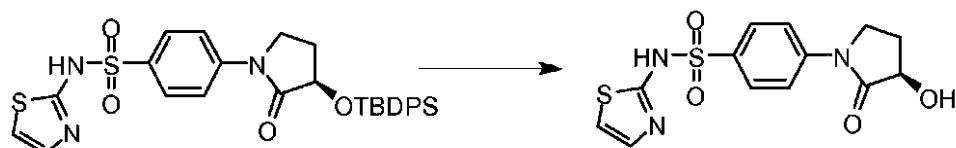
【0160】

(R) - 4 - (3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル - N - (チアゾール - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド

50

【0161】

【化50】



N_2 下、THF (40 mL) 中の (R)-4-(3-(t-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (5.5 g、9.53ミリモル) の溶液に、THF 中のテトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M、40 mL、38.12ミリモル) を添加した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、 CH_2Cl_2 (2 × 50 mL) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 10% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドを得た (2.6 g、76%)。

10

【0162】

LC/MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))，m/z：M + 1 obs = 340.0； t_R = 0.54分。

20

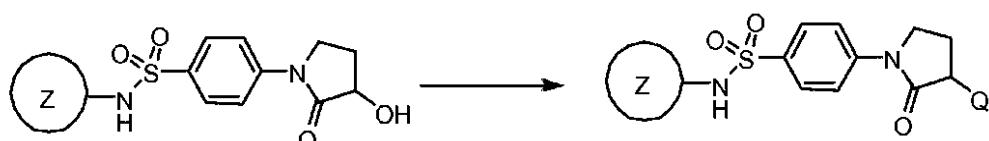
【0163】

一般的操作法9

方法A

【0164】

【化51】



N_2 雰囲気下 -40 において、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH_2Cl_2 (0.5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.1 ~ 1.2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の内部温度を -40 未満に維持した。添加終了後、混合物を 1 時間 -40 で攪拌した。この溶液に CH_2Cl_2 (40 mL) 中のアミン (1.5 ~ 3 当量) の溶液を滴下し、その間、反応混合物の内部温度を -40 未満に維持した。反応混合物を -20 まで戻し、この温度で 48 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2 ×)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0 ~ 40% 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

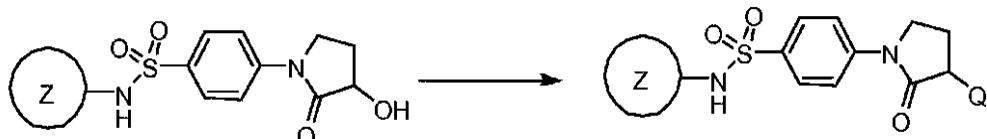
30

【0165】

方法B

【0166】

【化52】



N_2 雰囲気下 -30 において、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2 ~ 4 当量) を CH_3CN (0.5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に滴下した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.1 ~ 1.2 当量) をこの溶液に滴下し、その間、反応混合物の

50

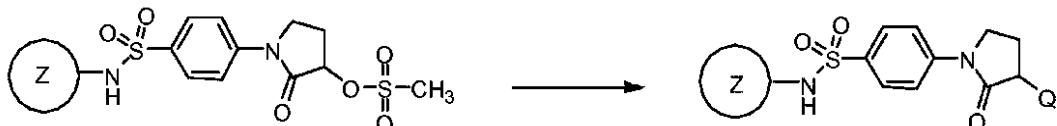
内部温度を -30 未満に維持した。CH₃CN (0.5 mL) 中のアミン (1.5~3 当量) の 0 溶液に、CH₃CN 中の NaH (アミンに対して 0.9 当量) を滴下した。添加終了後、混合物を 1 時間 0 で攪拌した。このアミン反応混合物を -30 で上記トリフレート混合物に添加した。反応混合物を 0 に戻し、この温度で 24 時間維持した。反応混合物を重炭酸ナトリウム飽和水溶液 (2×)、塩水で洗浄し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 0~40% 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0167】

一般的操作法 10

【0168】

【化53】



方法 A

DMF (0.3~0.5 M) 中のメシレート (1 当量)、トリエチルアミン (3 当量) 及びアミン (2~5 当量) の溶液を 19 時間室温で N₂ 霧囲気下に攪拌した。10%~99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC による精製により所望の生成物を得た。

【0169】

方法 B

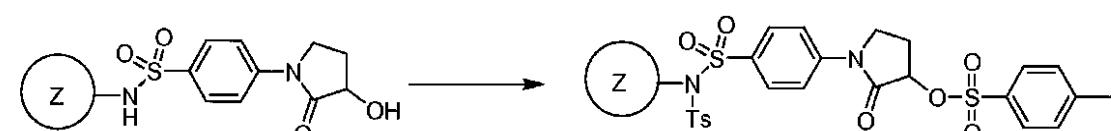
アセトニトリル (0.3~0.5 M) 中のメシレート (1 当量)、フッ化カリウム (1 当量)、アミン (2~5 当量) の溶液を 10 分間 150 でマイクロウェーブ処理した。10%~99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。

【0170】

一般的操作法 11

【0171】

【化54】



N₂ 霧囲気下 -20 において、DMAP (1.5~3 当量) を CH₂Cl₂ (0.5 M) 中のアルコール (1 当量) の溶液に添加した。次に反応混合物にトリエチルアミン (3 当量) を添加した。無水 p-トルエンスルホン酸 (3 当量) をこの溶液に -20 で滴下した。添加終了後、混合物を一夜 RT で攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、CH₂Cl₂ (2×) で抽出し、硫酸マグネシウム上に乾燥し、濃縮した。CH₂Cl₂ 中 2~10% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、ビストシリル化アルコールを得た。

【0172】

一般的操作法 12

【0173】

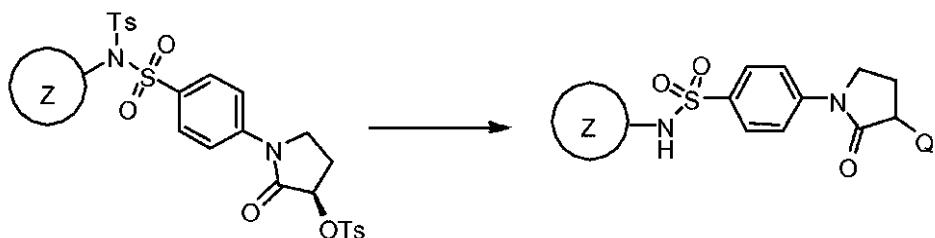
10

20

30

40

【化55】



D M F (0.3 ~ 0.5 M) 中のトシリル化アルコール (1当量)、トリエチルアミン (4当量)、アミン (4当量) の溶液を 19 時間 60 で N_2 霧囲気下に攪拌した。10 % ~ 99 % CH_3CN (0.035 % TFA) / H_2O (0.05 % TFA) を用いた逆相 HPLC で精製し、所望の生成物を得た。10

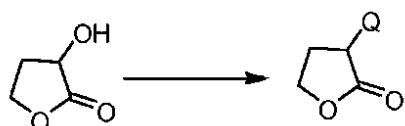
【0174】

経路3

一般的操作法13

【0175】

【化56】



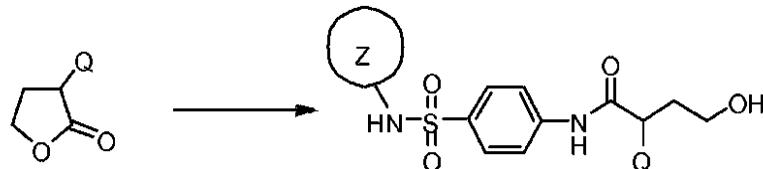
-20 の N_2 霧囲気下において、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (3当量) をジクロロメタン (0.5 mL) 中の (R)-(+)-ヒドロキシ-ブチロラクトン (1当量) の溶液に滴下した。次に無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1 ~ 1.2 当量) を、反応混合物の内部温度を -20 に維持しながら添加した。添加終了後、混合物を 1 時間 -20 で攪拌した。アミン (1.5 当量) を -20 で滴下した。反応混合物を 30 分間かけて室温まで戻し、16 時間室温で攪拌を継続した。反応混合物を酢酸エチル 200 mL で希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム (3×) で洗浄した。有機層を NaCl 鮑和水溶液 (2×) で洗浄した。溶液を硫酸マグネシウム上に乾燥し、濾過し、濃縮した。ヘキサン中 10 ~ 30 % 酢酸エチルを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。30

【0176】

一般的操作法14

【0177】

【化57】



窒素下 RT において CH_2Cl_2 (0.5 M) 中のスルファチアゾール (1 ~ 1.2 当量) の溶液に 5 分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液 (2.0 M, 1 ~ 1.2 当量) を添加した。20 分間 RT で攪拌した後、 CH_2Cl_2 (0.4 M) 中のラクトン (1当量) の溶液を 10 分間かけて添加した。攪拌を 18 ~ 36 時間、RT 又は還流下に継続し、次に反応混合物を 0 に冷却し、水性 1 M HCl を慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層を CH_2Cl_2 (2×) で抽出した。合わた有機抽出物を $MgSO_4$ 上に乾燥し、濃縮した。 CH_2Cl_2 中 2 ~ 10 % MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。40

【0178】

10

20

30

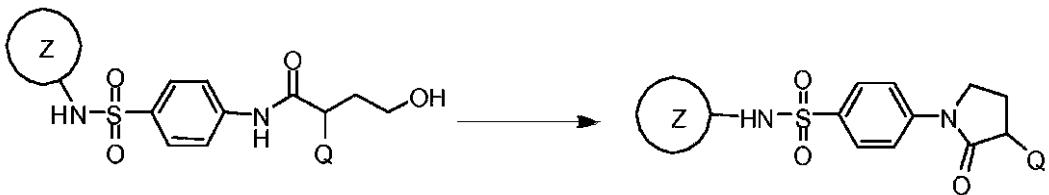
40

50

一般的操作法 15

【0179】

【化58】



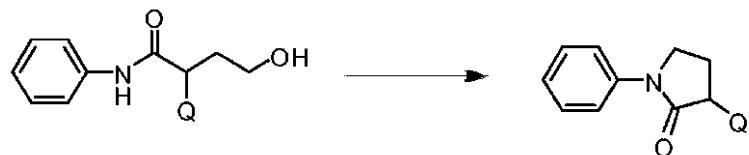
0 N_2 下、THF (0.4 M) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2 ~ 4 当量) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (2 ~ 4 当量) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N_2 下、THF (0.3 M) 中のアミドアルコール (1 当量) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO_3 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0180】

一般的操作法 16

【0181】

【化59】



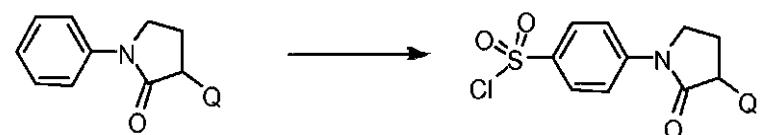
0 N_2 下、THF (0.4 M) 中のジ - t - ブチル - アゾジカルボキシレート (2 ~ 4 当量) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン (2 ~ 4 当量) をゆっくり添加した。得られた Mitsunobu 試薬の無色溶液を 10 分間 RT で攪拌し、次に 0 N_2 下、THF (0.3 M) 中のアミドアルコール (1 当量) の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で 10 分間攪拌し、そして NaHCO_3 飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAc を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc (2 ×) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0182】

一般的操作法 17

【0183】

【化60】



0 N_2 下クロロスルホン酸 (5 ~ 30 当量) に少しずつフェニルピロリジン - 2 - オン (1 当量) を添加した。反応混合物を 15 ~ 20 分間 50 ~ 60 °C に加熱し、RT に冷却後、氷水に慎重に注ぎ込んだ。EtOAc 又は CH_2Cl_2 を添加し、層を分離させ、水層を EtOAc 又は CH_2Cl_2 で抽出した (2 ×)。合わせた有機抽出物を MgSO_4 上に乾燥し、濃縮した。ヘキサン中 EtOAc を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

【0184】

10

20

30

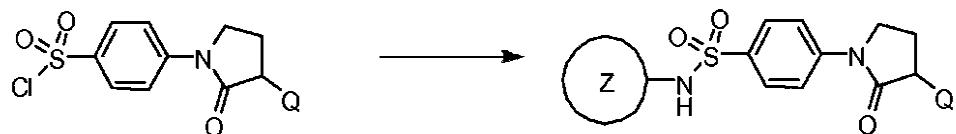
40

50

一般的操作法 18

【0185】

【化61】



方法 A

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1当量)、2-t-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン (5当量) 及びチアゾールまたはチアジアゾールアミン (1当量) の溶液を19時間RTでN₂雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。 10

【0186】

方法 B

アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1当量)、DABCZO (5当量) 及びチアゾールまたはチアジアゾールアミン (1当量) の溶液を19時間RTでN₂雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。 20

【0187】

方法 C

ピリジン (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1当量) 及びチアゾールまたはチアジアゾールアミン (1当量) の溶液を19時間RTでN₂雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。

【0188】

方法 D

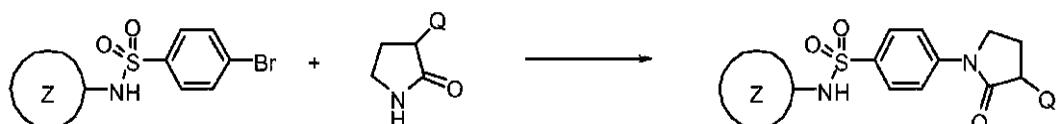
アセトニトリル (0.3 ~ 0.5 M) 中のスルホニルクロリド (1当量)、ホスファゼン塩基P1-t-Bu-トリス(テトラメチレン) (5当量) 及びチアゾールまたはチアジアゾールアミン (1当量) の溶液を19時間RTでN₂雰囲気下に攪拌した。10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相HPLCにより精製し、所望の生成物を得た。 30

【0189】

一般的操作法 19

【0190】

【化62】



4-ブロモベンセンスルホンアミド (1当量)、ピロリジン-2-オン (1.2当量)、ヨウ化銅 (I) (10モル%)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (20モル%) 及びK₂CO₃ (4当量) をマイクロウェーブバイアル中に添加し、窒素下に設定した。NMP (0.4 M) を添加し、反応混合物をマイクロウェーブ照射を用いて30分間200℃に加熱した。RTに冷却後、反応混合物をDMSO / MeOH (1:1) で希釈し、10% ~ 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA) を用いた逆相HPLCで精製し、所望の生成物を得た。 40

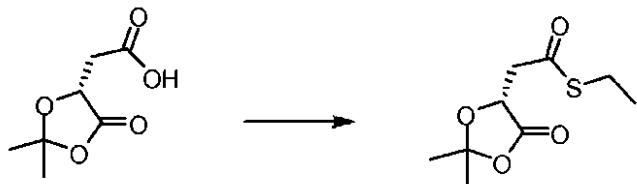
【0191】

経路 4

(R)-S-エチル2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンチオエート

【0192】

【化63-1】



10

0 N₂ 下の (R)-(-)-ジメチル-5-オキソ-1,2-ジオキソラン-4-酢酸 (3.5 g、20ミリモル) 及び C_H₂C_l₂ (40 mL) の攪拌懸濁液に、イソバレリルクロロホルメート (2.9 mL、22ミリモル) を5分かけて滴下した。混合物を10分間0で攪拌した。トリエチルアミン (5.5 mL、40ミリモル) を0で滴下し、次いでエタンチオール (3.4 mL、44ミリモル) を滴下した。ピンク色の混合物を10分間0で攪拌した。混合物に Et₂O (40 mL) を添加し、混合物を濾過した。濾液を1.0 N 水性 HCl (20 mL)、0.1 N 水性 NaOH (20 mL)、H₂O (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機溶液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のチオエステルを得た (3.4 g、16ミリモル、収率 82%)

20

【0193】

【化63-2】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.71-4.65 (m, 1H),

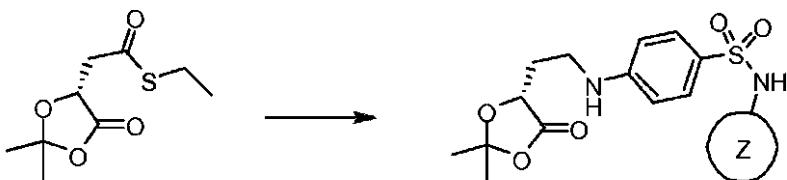
3.91-3.81 (m, 1H), 3.11-2.70 (m, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50 (s, 3H), 0.87-0.86 (m, 3H). LC/MS

(10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 219.4; t_R = 1.33分

一般的操作法 20

【0194】

【化64】



30

25 N₂ 下の (R)-S-エチル2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンチオエート (1当量)、10% Pd/C (470 mg) 及び C_H₂C_l₂ (0.5~1 M) の攪拌混合物に、トリエチルシラン (1.5当量) を10分間かけて滴下した。混合物を1時間25で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のアルデヒドを得た。アルデヒドをスルファチアゾール (0.5当量)、MeOH (1 M) 及びトリフルオロ酢酸 (0.1 M) の攪拌混合物に添加した。この溶液に、ナトリウムボロハイドリド (2.5当量) を10分間かけて少しづつ添加した。混合物を10分間攪拌し、減圧下に蒸発させた。残存物を C_H₂C_l₂ 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望のアミンを得た。

40

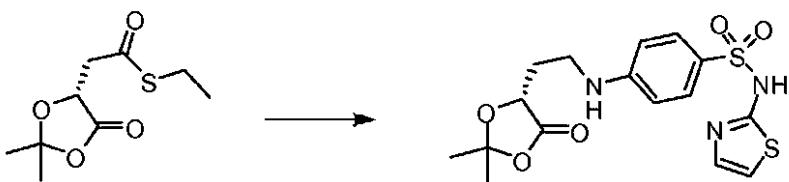
【0195】

(R)-4-(2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

50

【 0 1 9 6 】

【化 6 5】



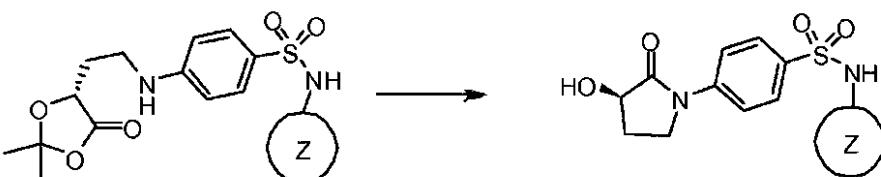
25 N_2 下の (R) - S - エチル 2 - (2, 2 - ジメチル - 5 - オキソ - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) エタンチオエート (1.9 g, 8.7 ミリモル)、10% Pd / C (470 mg) 及び CH_2Cl_2 (20 mL) の攪拌混合物に、トリエチルシラン (2.08 mL, 13.0 ミリモル) を 10 分間かけて滴下した。混合物を 1 時間 25 で攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下に蒸発乾固させ、透明な油状物として所望のアルデヒドを得た (1.2 g)。アルデヒドをスルファチアゾール (1.1 g, 4.3 ミリモル)、MeOH (25 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (2.5 mL) の攪拌混合物に添加した。この溶液に、ナトリウムボロハイドリド (813 mg, 21.4 ミリモル) を 10 分間かけて少しづつ添加した。混合物を 10 分間攪拌し、減圧下に蒸発させた。残存物を CH_2Cl_2 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として所望のアミンを得た (1.5 g, 3.9 ミリモル、収率 45%)。LC / MS (10% ~ 99% CH_3CN (0.035% TFA) / H_2O (0.05% TFA))
, m/z : M + 1 obs = 398.3; t_R = 1.18 分。

{ 0 1 9 7 }

一般的操作法 21

[0 1 9 8]

【化 6 6】



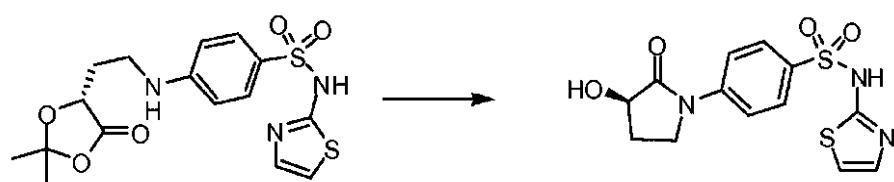
ベンゼンスルホンアミド(1当量)、p-トルエンスルホン酸1水和物(0.1当量)及びTHF(0.5~1M)の攪拌溶液を3時間80°で攪拌した。混合物を減圧下に濃縮乾固した。残存物をCH₂Cl₂中5%MeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望のラクタムを得た。

〔 0 1 9 9 〕

(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0 2 0 0]

【化 6.7 - 1】



(R)-4-(2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルアミノ)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(833mg, 2.15ミリモル)、p-トルエンスルホン酸1水和物(42mg, 0.22ミリモル)及びTHF(10mL)の攪拌溶液を3時間80°で攪拌した。混合物を減圧下に濃縮

，及至 1970 年代，才幾乎消滅。而時間到了 1990 年代，昆蟲消失。

縮乾固した。残存物を CH_2Cl_2 中 5% MeOH を用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、白色の固体として所望のラクタムを得た (496 g, 1.4 ミリモル、収率 65%)。

【0201】

【化67-2】

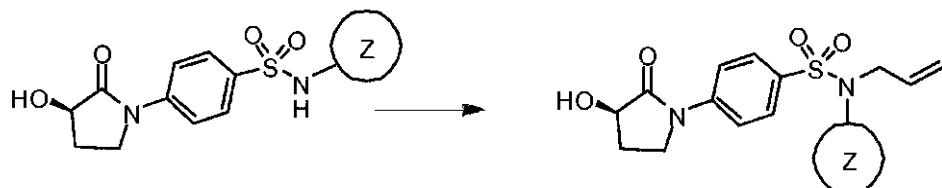
^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.85 (dd, J = 2.1, 6.9 Hz, 4H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 1.9, 9.0 Hz, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 2.41-2.38 (m, 1H), 1.84 (dd, J = 9.2, 12.3 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH_3CN (0.035% TFA)/ H_2O (0.05% TFA)), m/z : M+1 obs = 340.2; t_R = 0.50 分

10

一般的操作法 22

【0202】

【化68】



20

0 N_2 下の CH_2Cl_2 (0.5~1 M) 中の N-ベンゼンスルホンアミド (1 当量) の攪拌懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1 当量)、次いでアリルブロミド (1 当量) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、所望のスルホンアミドを得た。

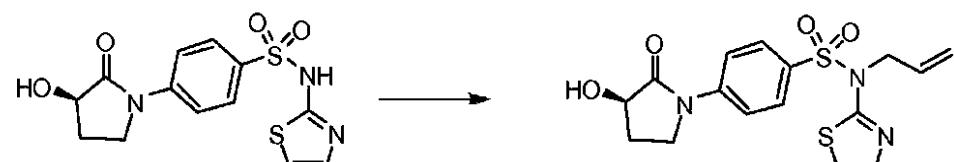
【0203】

(R)-N-アリル-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0204】

【化69-1】

30



0 N_2 下の CH_2Cl_2 (0.50 mL) 中の (R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (200 mg, 0.59 ミリモル) の攪拌懸濁液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.10 mL, 0.59 ミリモル)、次いでアリルブロミド (51 μL , 0.59 ミリモル) を添加した。混合物を 19 時間周囲温度で攪拌した。混合物を減圧下に蒸発乾固させた。残留物をヘキサン中 50% EtOAc を用いながらシリカゲルで精製し、白色の固体として所望のスルホンアミドを得た (220 mg, 0.57 ミリモル、収率 96%)。

40

【0205】

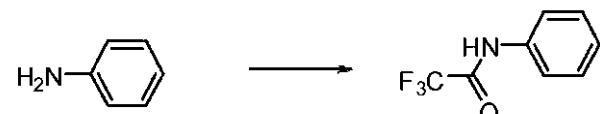
【化 6 9 - 2】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.86-7.80 (m, 4H), 7.37 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 5.92-5.83 (m, 2H), 5.17 (dd, *J* = 1.3, 10.3 Hz, 1H), 4.98 (q, *J* = 1.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 5.3, 1.7 Hz, 2H), 4.36-4.30 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70 (td, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H).

一般的操作法 2 3

【0 2 0 6】

【化 7 0】



N₂ 霧囲気下、-78 ℃において、無水2,2,2-トリフルオロ酢酸（1当量）をアニリン（1当量）、トリエチルアミン（1当量）及びCH₂Cl₂（0.6M）の溶液に滴下した。反応混合物を30分かけてRTに戻した。溶媒を減圧下に蒸発後、7/3ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

10

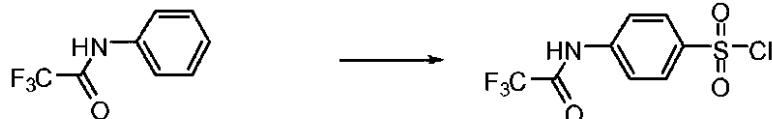
20

【0 2 0 7】

一般的操作法 2 4

【0 2 0 8】

【化 7 1】



アセトアミド（1当量）及びクロロスルホン酸（5当量）の混合物を15分間155℃で加熱した。RTに冷却後、混合物を氷水に注ぎ込み、EtOAcで抽出した。有機層を濃縮し、7/3ヘキサン/EtOAcを用いたシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物を得た。

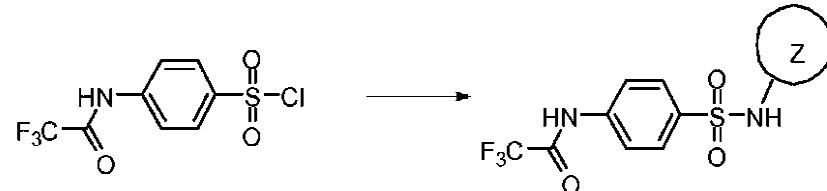
30

【0 2 0 9】

一般的操作法 2 5

【0 2 1 0】

【化 7 2】



N₂ 霧囲気下、塩化スルホニル (1ミリモル) 及びアミン (1ミリモル) 及びピリジン (1.0mL) の混合物を19時間RTで攪拌した。粗生成物をCH₂Cl₂中のMeOHを用いながらシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。

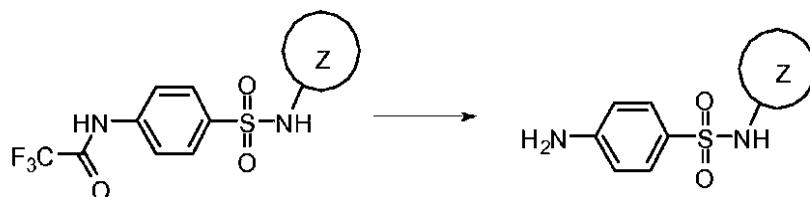
40

【0 2 1 1】

一般的操作法 2 6

【0 2 1 2】

【化73】



スルホンアミド(1当量)、NaOH(10当量)及びH₂O(0.25M)の溶液を1時間RTで攪拌し、次に0℃に冷却した。酢酸(10当量)を添加し、反応混合物を20分間0℃で攪拌した。形成した沈殿物を濾去し、真空下に乾燥し、所望の生成物を得た。

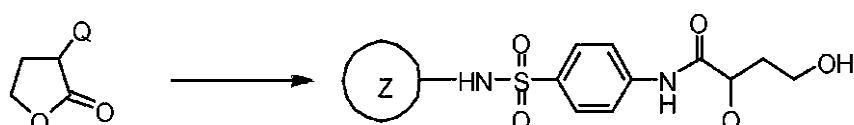
10

【0213】

一般的操作法27

【0214】

【化74】



窒素下RTにおいてCH₂Cl₂(0.5M)中のスルファチアゾール(1~1.2当量)の溶液に5分間かけてヘキサン中のトリメチルアルミニウムの溶液(2.0M、1~1.2当量)を添加した。20分間RTで攪拌した後、CH₂Cl₂(0.4M)中のラクトン(1当量)の溶液を10分間かけて添加した。攪拌を18~36時間、RT又は還流下に継続し、次に反応混合物を0℃に冷却し、水性1M HClを慎重に添加することによりクエンチングした。層を分離させ、水層をCH₂Cl₂(2)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上に乾燥し、濃縮した。HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

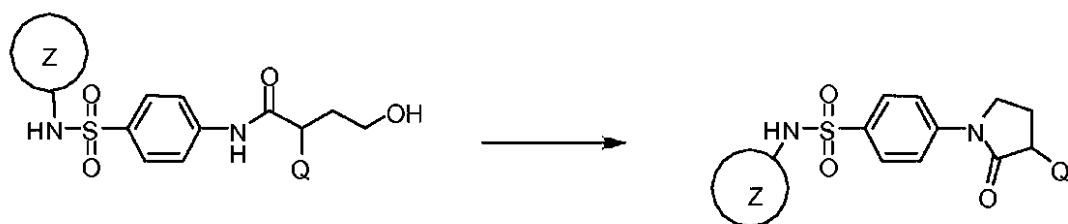
20

【0215】

一般的操作法28

【0216】

【化75】



0℃N₂下、THF(0.4M)中のジ-t-ブチル-アゾジカルボキシレート(2~4当量)の黄色溶液に、トリブチルホスフィン(2~4当量)をゆっくり添加した。得られたMitsunobu試薬の無色溶液を10分間RTで攪拌し、次に0℃N₂下、THF(0.3M)中のアミドアルコール(1当量)の溶液に添加した。反応混合物をこの温度で10分間攪拌し、そしてNaHCO₃飽和水溶液を添加することによりクエンチングした。EtOAcを添加し、層を分離させ、水層をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄上に乾燥し、濃縮した。HPLCで精製し、所望の生成物を得た。

40

【0217】

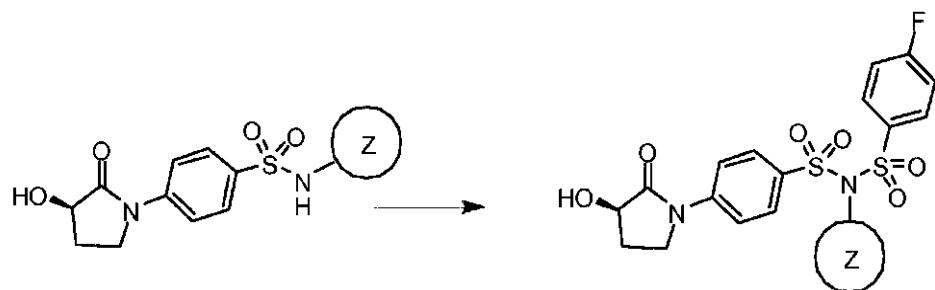
経路5

一般的操作法29

【0218】

50

【化76】



10

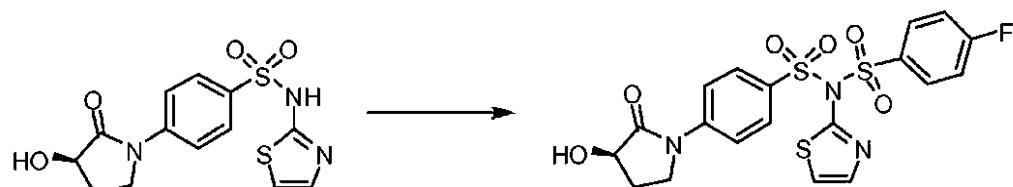
N_2 下、5 (アイスバス) にてスルホンアミド (1当量) 及び DMF (0.6M) の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1当量) を添加した。この溶液に10分間かけて少しづつ4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (1当量) を添加した。溶液を20分間周囲温度で攪拌した。この溶液にMeOHを添加した。混合物をアイスバスで5℃に冷却し、そして30分間攪拌した。得られた沈殿を濾過し、MeOHで洗浄し、真空乾燥することにより所望のビススルホンアミドを得た。

【0219】

((R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0220】

【化77】



N_2 下、5℃にて(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (5.0g、14.8ミリモル) 及び DMF (2.5mL) の攪拌溶液にジイソプロピルエチルアミン (2.5mL、14.8ミリモル) を添加した。この溶液に10分間かけて少しづつ4-フルオロベンゼンスルホニルクロリド (2.9g、14.8ミリモル) を添加した。溶液を20分間周囲温度で攪拌した。この溶液にMeOH (7.5mL) を添加した。混合物をアイスバスで5℃に冷却し、30分間攪拌した。沈殿を濾過し、MeOH (2.0mL) で洗浄し、真空乾燥することにより白色固体として所望のスルホンアミドを得た (6.5g、13.1ミリモル、89%収率)。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO) 8.03-7.96 (m, 2H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 1.8, 7.1 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.37 (dd, J = 2.0, 15.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.88 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.38-4.32 (m, 1H), 3.83-3.78 (m, 1H), 3.71 (td, J = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 2.52-2.42 (m, 1H), 1.87 (td, J = 9.4, 4.1 Hz, 1H). LC/MS (10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z:M+1 obs = 498.3; t_R = 1.32分。

【0221】

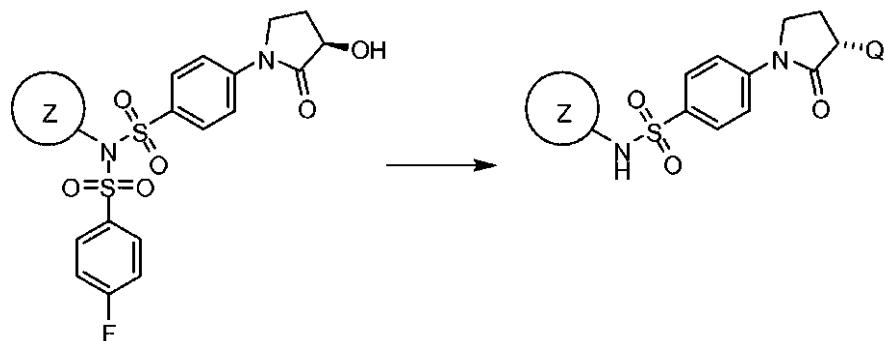
一般的操作法30

【0222】

30

40

【化78】



10

方法 A N_2 下、アルコール (1.0 ミリモル、1.0 当量)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (3.0 ミリモル、3.0 当量) 及び CH_2Cl_2 (5.0 mL) の攪拌懸濁液を -20 に冷却した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.5 ミリモル、1.5 当量) を 10 分間かけて滴下した。懸濁液を 1 時間 -20 で攪拌した。アミン (1.0 ミリモル、1.0 当量) 及び CH_2Cl_2 (2.0 mL) の溶液を 5 分間かけて滴下した。混合物を 1.5 時間 -20 で攪拌した。モルホリン (2.0 ミリモル、2.0 当量) を 5 分間かけて滴下した。混合物を 2 時間 -20 で攪拌した。溶液を室温に戻し、減圧下にて蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。

20

【0223】

方法 B N_2 下、アルコール (1.0 ミリモル、1.0 当量)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (2.0 ミリモル、2.0 当量) 及び CH_2Cl_2 (7.5 mL) の攪拌懸濁液を -40 に冷却した。無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.1 ミリモル、1.1 当量) を 10 分間かけて滴下した。懸濁液を 1 時間 -40 で攪拌した。アミン (1.5 ミリモル、1.5 当量) 及び CH_2Cl_2 (0.5 mL) の溶液を 10 分間かけて滴下した。混合物を 6 時間かけて室温にゆっくり戻した。水 (20 μL) を添加し、混合物をシリカゲル (5 g) のベッドを通して濾過し、次に CH_2Cl_2 (20 mL) を使用した。濾液を減圧下にて蒸発乾固させた。残留物を無水 THF (5 mL) 中に溶解した。この攪拌溶液に、 N_2 下 25 において、テトラブチルアンモニウムフロリド (THF 中 1.0 M、1.0 ミリモル、1 当量) を 1 回で添加した。溶液を 30 分間 25 で攪拌し、次に減圧下にて蒸発乾固させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、生成物を得た。

30

【0224】

方法 C DCM (5 mL) 中のアルコール (1.0 ミリモル、1 当量) の溶液を -20 で窒素下に攪拌した。反応混合物に N,N -ジイソプロピルエチルアミン (2.0 ミリモル、2 当量) を添加し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.2 ミリモル、1.2 当量) を滴下した。反応混合物を 1 時間 -20 で攪拌した。 DCM (1.25 mL) 中のアミン (1.5 ミリモル、1.5 当量) 及び水素化ナトリウム (鉱物油中 60% 分散液、0.9 ミリモル、0.9 当量) の溶液を反応混合物に添加し、-20 で攪拌を継続した。反応混合物を室温に戻し、一夜攪拌した。反応混合物を -20 に冷却した。モルホリン (2.0 ミリモル、2 当量) を反応混合物に添加し、1 時間 -20 で窒素下に攪拌を継続した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、所望の生成物を得た。

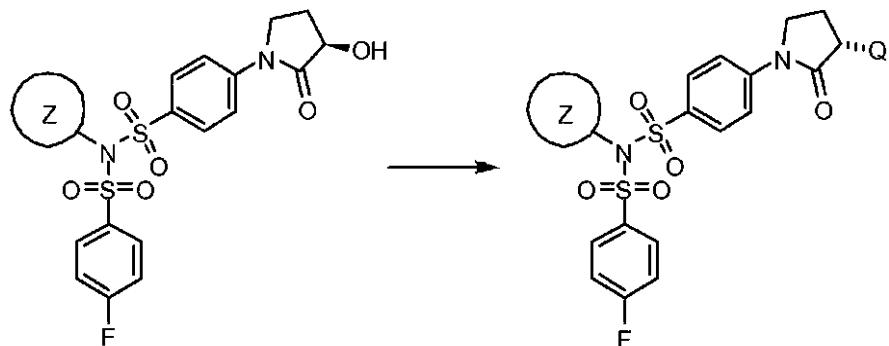
40

【0225】

一般的操作法 3-1

【0226】

【化79】



窒素下 - 40 においてジクロロメタン (3 mL) 中のアルコール (1.0 ミリモル、1 当量) の溶液に N, N - ディソプロピルエチルアミン (3.0 ミリモル、3 当量)、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 (2.0 ミリモル、2 当量) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌し、その間、温度を -40 ~ -50 に維持した。ジクロロメタン (1.5 mL) 中のアミン (1.5 ミリモル、1.5 当量) の溶液を添加した。反応混合物をゆっくり室温に戻し、一夜攪拌した。粗製の物質の精製をシリカゲルクロマトグラフィーを用いながら実施し、所望の生成物を得た。

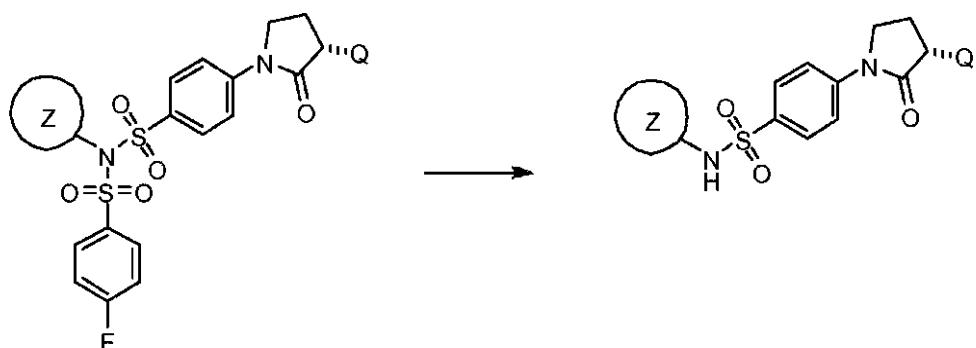
【0227】

20

一般的操作法 32

【0228】

【化80】



無水アセトニトリル (10 mL) 中のビススルホンアミド (1.0 ミリモル、1 当量) の溶液に、室温でモルホリン (2.0 ミリモル、2 当量) を滴下した。反応混合物を 15 分間攪拌し、次に溶媒を除去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより生成物を得た。

【0229】

40

2 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - エチルアミン

【0230】

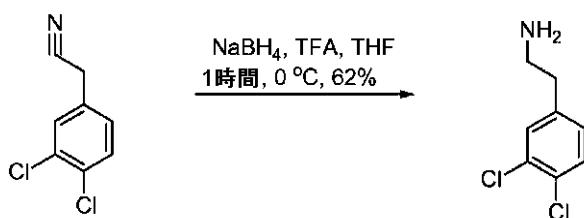
【化81】



方法 A ラネーニッケル (333 mg、3.887ミリモル) の存在下、エタノール (33 mL) 及び 29% NH₄OH (6.7 mL、611.2 mg、17.44ミリモル) 中の 3,4-ジクロロフェニルアセトニトリル (3.001 g、16.13ミリモル) の溶液を 6 時間 H₂ (1 気圧) 下に激しく攪拌した。反応混合物をセライトで濾過し、次に濾液を減圧下に濃縮し、淡黄色油状物として 2-(3,4-ジクロロフェニル)エチルアミン (2.82 g、92%) を得た。LC/MS ((10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 190.3; t_r = 0.80分。

【0231】

【化82】



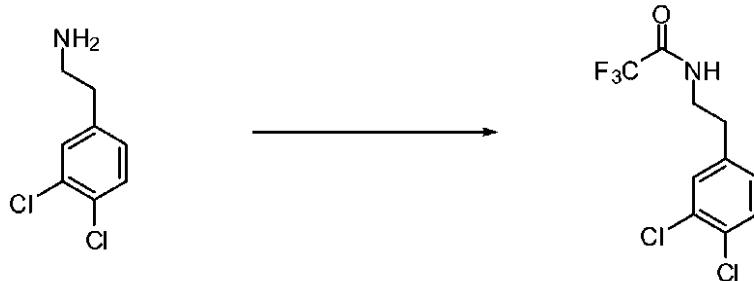
方法 B N₂ 下、0 にて無水テトラヒドロフラン (160 mL) 中のナトリウムボロハイドリド (10.17 g、0.2688 モル) の攪拌懸濁液に、30 分間かけて無水テトラヒドロフラン (25 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (30.65 g、20.71 mL、0.2688 モル) の溶液を添加した。混合物を 10 分間 10 で攪拌した。無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の 2-(3,4-ジクロロフェニル)アセトニトリル (50 g、0.2688 モル) の溶液を 30 分間かけて滴下した。混合物を 1 時間室温で攪拌し、次に粉碎氷 500 g 上にゆっくり注ぎ込んだ。混合物をジクロロメタン (300 mL) で 3 回抽出した。有機層を合わせ、3 回水性飽和 NaHCO₃ (250 mL) で、そして 1 回水 (250 mL) 洗浄し、硫酸ナトリウム上に乾燥し、そして減圧下に濃縮して粗生成物を黄色油状物として得た (56 g)。粗生成物をジクロロメタン (560 mL、10 mL/g) に溶解し、そして 2 M の HCl 溶液 (300 mL) で 3 回抽出した。あわせた水層をジクロロメタン (300 mL) で洗浄し、0 で 1 M NaOH を添加することにより pH 10 まで塩基性化し、次にジクロロメタン (500 mL) で 3 回抽出した。生成物を含有する合わせた有機層を硫酸ナトリウム上に乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮し、明黄色油状物として所望の 2-(3,4-ジクロロフェニル)エチルアミン遊離塩基を得た (32.07 g、62% 収率)。

【0232】

N-(3,4-ジクロロフェニル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド

【0233】

【化83】



THF (3 mL) 中の 2-(3,4-ジクロロフェニル)エチルアミン (2.82 g、14.84 ミリモル) を 0 で無水トリフルオロメタンスルホン酸の未希釈溶液 (8.5 mL、61.15 ミリモル) に添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に 0 で水 (10 mL) を添加することによりクエンチングした。溶媒を減圧下に除去し、そして粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (120 g、ヘキサン中勾配 5~60% の Ac

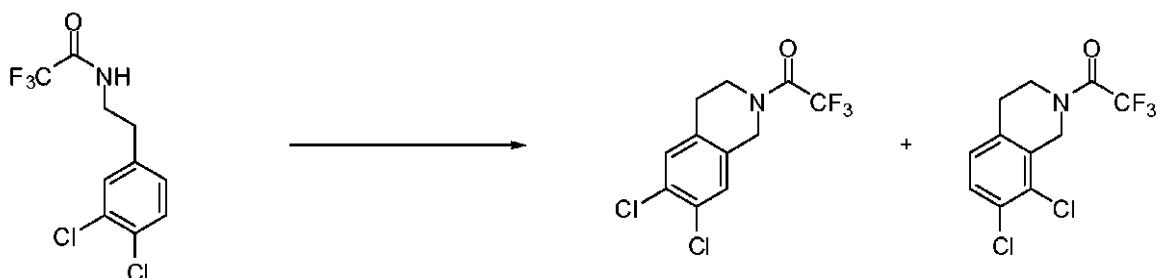
50

OEt)で精製することにより白色固体としてN-(3,4-ジクロロフェネチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(2.86g、67%)を得た。LC/MS ((10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O(0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 286.1; t_R = 1.74分。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.60 (dd, J = 6.8, 13.6 Hz, 2H) 及び2.86 (dd, J = 7.1, 7.1 Hz, 2H).

6,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-N-トリフルオロアセトアミド

【0234】

【化84】



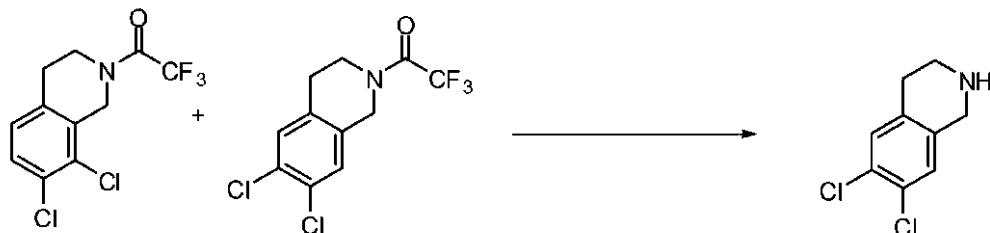
N-(3,4-ジクロロフェネチル)-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(2.860g、10.0ミリモル)及びパラホルムアルデヒド(453mg、15.1ミリモル)を丸底フラスコに入れた。H₂SO₄(20mL)及びAcOH(13mL)から構成される混合物を1回で室温において添加した。反応混合物を室温で8時間攪拌した。混合物を氷水(230mL)に注ぎ込み、EtOAc(3×40mL)で抽出した。有機層を合わせ、水(25mL)、水性飽和NaHCO₃(25mL)、ブライン(25mL)で洗浄し、次に硫酸ナトリウム上に乾燥し、濾過し、そして濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中勾配1~45%のEtOAc、120g)で精製し、生成物の混合物として6,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-N-トリフルオロアセトアミド(1.3g、44%)及び7,8-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-N-トリフルオロアセトアミド(652mg、22%)を得た(比はNMRで測定)。LC/MS ((10%-99% CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs = 298.3; t_R = 1.95分。

【0235】

6,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン

【0236】

【化85】



6,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-N-トリフルオロアセトアミド(1.95g、6.5ミリモル)をメタノール(45mL)及び水(12mL)に部分的に溶解した。K₂CO₃(4.77g、34.5ミリモル)を1回で添加し、反応混合物を1時間90で攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、得られた残留物をDCM(23mL)と水(34mL)との間に分配した。有機層を分離し、水層を更に2回DCM(23mL)で抽出した。有機層をあわせ、ブライン(23mL)で洗浄し、乾燥(Na₂SO₄)し、濾過し、減圧下に濃縮した。

【0237】

精製方法A 得られた粗製の残留物をメタノール(100mL)及び1M HCl(1

30

50

0.0mL)に再溶解した。溶媒を減圧下に除去し、塩酸塩(2.80g)を得た。

〔 0 2 3 8 〕

6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン HC1 塩 550mg は以下の通り AcOEt を用いながらメタノールから選択的析出により得られた：予め得られた HC1 塩混合物 2.8g を最小量のメタノール (35mL) 中に溶解した。 AcOEt (50mL) を白色沈殿が形成し始めるまで添加した。沈殿を 10 分間形成させた後、沈殿を濾取した (6, 7-ジクロロ類縁体の 7, 8-ジクロロ類縁体に対する比: NMR により 95/5)。沈殿をメタノールに再溶解し、そして沈殿形成を再度反復させた (6, 7-ジクロロ類縁体の 7, 8-ジクロロ類縁体に対する比: 98.5/1.5)。母液を減圧下に濃縮し、沈殿形成の手順を反復した。

10

(0 2 3 9)

6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン H C 1 塩 (550 mg 、 2.31ミリモル) を水 (5 mL) 及び D C M (20 mL) に溶解した。水性飽和 NaHCO_3 (10 mL) を添加し、有機層を分離した。水層を 2 回 D C M (20 mL) で抽出し、有機層を合わせ、乾燥 (Na_2SO_4) し、濾過し、6, 7-ジクロロ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン (470 mg 、定量的) を得た。

[0 2 4 0]

精製方法 B 得られた粗製の遊離塩基の残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(120 g、DCM中4% MeOH)で精製し、6,7-ジクロロ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン(3.0 g、47%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 7.20 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.12 (d, J = 6.0, 6.0 Hz, 2H) 及 7.25 (dd, J = 5.9, 5.9 Hz, 2H).

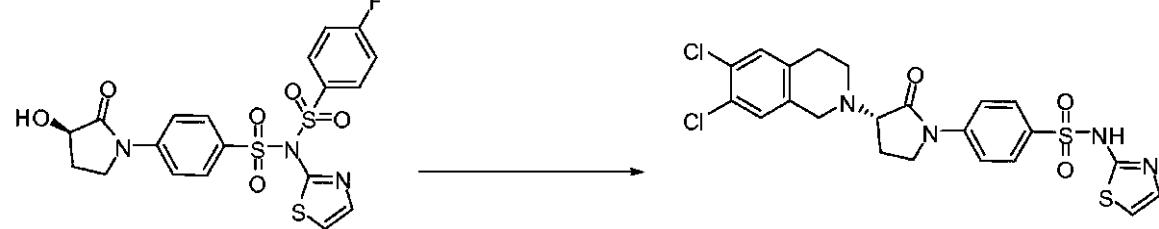
LC/MS (10%-99%CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)) , m/z: M+1 obs= 202.3; t_R = 0.82分

55 8

(S)-4-(3-(6,7-ジクロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

[0 2 4 2]

【化 8.6】



無水 D C M (4 m L) 中のヒドロキシガンマラクタム (6 1 3 m g 、 1 . 2 3 ミリモル) の懸濁液に D I E A (4 7 7 m g 、 0 . 6 4 m L 、 3 . 7 0 ミリモル) を添加した。混合物を - 2 5 °C に冷却し、無水トリフルオロメタンスルホン酸 (6 9 4 m g 、 0 . 4 1 m L 、 2 . 4 6 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 1 時間この温度で攪拌し、次に 6 , 7 - デクロロ - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン (3 7 3 m g 、 1 . 8 5 ミリモル) を D C M (2 m L) に滴下した。 - 2 5 °C で 3 時間後、モルホリンの溶液 (0 . 2 1 m L 、 2 . 4 6 ミリモル) を滴下し、そして冷却バスを取り外した。反応混合物を室温で更に 1 時間攪拌し、次にセライトの存在下で濃縮した。得られたセライトは、全ての暗色着色物が溶出するまで D C M 中 0 . 5 % M e O H で洗浄し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー (4 0 g 、 D C M 中勾配 0 . 5 ~ 1 0 % の M e O H) で精製することにより最終生成物を得た (6 8 m g 、 6 1 %) 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 12.73 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 20.5 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H).

d, $J = 15.4$ Hz, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.08-3.05 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 3H), 2.32-2.24 (m, 1H), 2.16-2.08 (m, 1H).

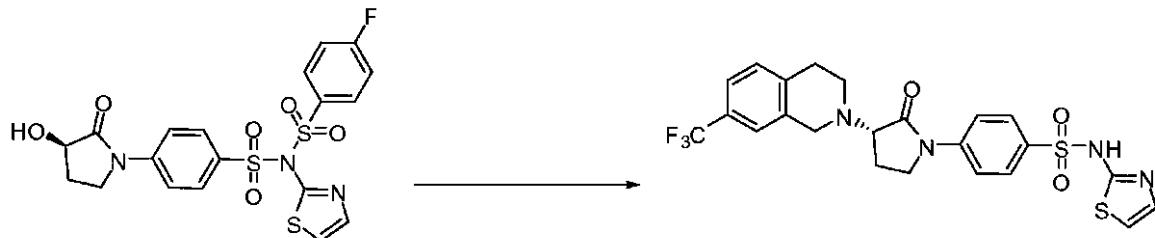
LC/MS (10%-99%CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs= 523.1; $t_R = 1.17$ 分。

【0243】

(S)-4-(2-オキソ-3-(7-(トリフルオロメチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)ピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0244】

【化87】



DCM (80 mL) 中の (R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (12.4 g, 24.9 ミリモル) の溶液を -25 において窒素下に攪拌した。反応混合物に D I E A (9.6 g, 13 mL, 74.6 ミリモル) を添加し、次いで無水トリフルオロメタンスルホン酸 (10.5 g, 6.30 mL, 37.3 ミリモル) を滴下した。反応混合物を 90 分間 -25 で攪拌した。DCM (10 mL) 中の 7-トリフルオロメチル-テトラヒドロイソキノリン (5.0 g, 24.9 ミリモル) の溶液を反応混合物に添加し、そして 1 時間 -25 で窒素下に攪拌を継続した。モルホリン (4.33 g, 4.3 mL, 49.7 ミリモル) を添加し、冷却バスを取り外した。反応混合物を 30 分間室温で攪拌し、減圧下に濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0.5 ~ 10% MeOH) で精製した。得られた生成物を DCM 中に溶解し、Et₂O を添加することにより沈殿を形成し、濾取により白色固体 (5.25 g, 40%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d6) : 12.0 (s, 1H), 7.84 (dd, $J = 9.0, 22.8$ Hz, 4H), 7.46 (bs, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.26 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 4.12 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 3.92-3.78 (m, 4H), 3.15-3.10 (m, 1H), 2.90-2.83 (m, 3H), 2.34-2.27 (m, 1H) 及び 2.19-2.10 (m, 1H).

LC/MS (10%-99%CH₃CN (0.035% TFA)/H₂O (0.05% TFA)), m/z: M+1 obs= 523.3; $t_R = 1.18$ 分 MS (ESI) m/e (M+H⁺) 523.3、保持時間：1.18 分 (H₂O 中 10 ~ 99% CH₃CN)。

【0245】

以下の表3は上記表2の化合物に関する分析データを示す。

【0246】

【表3】

表3

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	HNMR
1	523	1.18	δ ppm: 12.73 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.1, 20.5 Hz, 4H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.90 - 3.70 (m, 4H), 3.08 - 3.05 (m, 1H), 2.82 - 2.76 (m, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H)
2	523	1.16	δ ppm: 12.70 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 22.8 Hz, 4H), 7.46 (bs, 2H), 7.32 - 7.30 (m, 1H), 7.26 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 4H), 3.15 - 3.10 (m, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 3H), 2.34 - 2.27 (m, 1H) および 2.19 - 2.10 (m, 1H)

10

化合物のNaV抑制特性を検出及び計測するための試験

化合物のNaV抑制特性を試験するための光学的方法

20

本発明の化合物は電位型ナトリウムイオンチャネルの拮抗剤として有用である。被験化合物の拮抗特性を以下の通り試験した。目的のNaVを発現する細胞をマイクロプレートに入れた。インキュベーション時間の後、細胞を膜内外電位差に感受性の蛍光染料で染色した。被験化合物をマイクロプレートに添加した。細胞を化学的又は電気的な手段の何れかで刺激することにより未プロックのチャネルからのNaV依存性の膜電位変化を誘発し、これを膜内外電位差感受性染料で検出及び計測した。拮抗剤は刺激への膜電位応答の減少として検出された。光学的膜電位試験はGonzalez及びTsienの記載した電圧感受性FRETセンサー(Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) "Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells" Biophys J 69 (4): 1272 - 80及びGonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) "Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer" Chem Biol 4 (4): 269 - 77参照)を蛍光の変化を計測するための機材、例えば電圧/イオンプローブリーダー(VIPR(登録商標))(Gonzalez, J. E., K. Oadesら(1999) "Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel target" Drug Discov Today 4 (9): 431 - 439参照)と組み合わせて利用している。

30

40

【0247】

化学的刺激によるVIPR(登録商標)光学的膜電位試験方法

細胞の取扱及び染料のローディング

VIPR上の試験の24時間前に、NaV1.2型電位作動型NaVを内因性に発現するCHO細胞をウェル当たり60,000個の細胞密度において96穴ポリリジンコーティングプレートに播種した。他のサブタイプは目的のNaVを発現する細胞系統において類似の方法で実施した。

50

【0248】

1) 試験当日、培地を吸引し、細胞をバス溶液2番(BS#2)225μLで2回洗浄した。

【0249】

2) 15 μM C C 2 - D M P E 溶液は 5 mM のクマリン保存溶液を 10 % プルロニック 127 と 1:1 混合し、次に混合物を適切な容量の B S # 2 に溶解することにより製造する。

【0250】

3) バス溶液を 96 穴プレートから除去したのち、細胞に C C 2 - D M P E 溶液 80 μL をロードする。プレートを室温で 30 分間暗所でインキュベートする。

【0251】

4) 細胞をクマリンで染色している間、B S # 2 中の 15 μL のオキソノール溶液を調製する。D i S B A C₂ (3) のほかに、この溶液は 0.75 mM の A B S C 1 及び 30 μL のベラトリジン (10 mM の E t O H 保存液から調製、S i g m a # V - 5754) を含有しなければならない。

10

【0252】

5) 30 分後、C C 2 - D M P E を除去し、細胞を 225 μL の B S # 2 で 2 回洗浄する。前回通り、残存容量は 40 μL でなければならない。

【0253】

6) バスを取り外した後、細胞に D i S B A C₂ (3) 80 μL をロードし、その後 D M S O に溶解した被験化合物を添加することにより薬剤添加プレートの各ウェルに対して所望の被験濃度を達成し、十分混合する。ウェル中の容量は概ね 121 μL としなければならない。次に細胞を 20 ~ 30 分間インキュベートする。

20

【0254】

7) インキュベーション終了後、細胞はナトリウム加減プロトコルによる V I P R (登録商標) 上の試験が可能となる。120 μL のバス溶液 # 1 を添加することにより N a V 依存性脱分局を刺激する。200 μL のテトラカインを N a V チャネルのブロックに関する拮抗剤の陽性対照として使用した。

【0255】

V I P R (登録商標) データの分析

データを分析し、460 nm 及び 580 nm のチャネルにおいて計測したバックグラウンド差し引き発光強度の規格化された比として報告する。次にバックグラウンド強度を各試験チャネルから差し引く。バックグラウンド強度は細胞が存在しない同様に処理された試験ウェルからの同じ時間の長さにおける発光強度を計測することにより得られる。次に時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する。

30

【0256】

【数1】

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

データは更に初期 (R_i) 及び最終 (R_f) の比を計算することにより換算することができる。これらは刺激前の期間の一部又はすべての間、及び刺激期間の間のサンプリングポイントの間の平均の比の値である。次に刺激 R への応答 = R_f / R_i を計算する。N a⁺ 加減分析の時間ウインドウについては、ベースラインは 2 ~ 7 秒であり、最終応答は 15 ~ 24 秒でサンプリングする。

40

【0257】

対照応答はテトラカインのような所望の特性を有する化合物の存在下 (陽性対照)、及び、薬理学的物質の非存在下 (陰性対照) において試験を実施することにより得られる。陰性 (N) 及び陽性 (P) 対照に対する応答は上記した通り計算する。化合物の拮抗活性 A は以下の通り定義する。

【0258】

【数2】

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

式中、Rは被験化合物の比応答である。

【0259】

溶液 [mM]

バス溶液#1: NaCl 160、KCl 4.5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1
、HEPES 10、NaOHでpH 7.4
バス溶液#2: TMA-C1 160、CaCl₂ 0.1、MgCl₂ 1、HEPES 10
、KOHでpH 7.4 (最終K濃度~5 mM)
CC2-DMP: DMSO中5 mMの保存溶液として調製し、-20で保存する。

【0260】

DiS BAC₂ (3): DMSO中12 mMの保存液として調製し、-20で保存する。

【0261】

ABSC1: 蒸留水中200 mMの保存液として調製し、室温で保存する。

【0262】

細胞培養

CHO細胞を10% FBS (ウシ胎児血清、検定済み、Gibco BRL #16140-071) 及び1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; Gibco BRL #15140-122) を添加したDMEM (Dulbeccoの変形イーグル培地; Gibco BRL #10569-010) 中で生育させる。細胞を換気性キャップのフラスコ中、90% 湿度及び10% CO₂において、100% コンフルエントとなるまで増殖させる。それらは通常はトリプシン処理により日程の要求に応じて1:10又は1:20に分割され、そして次回の分割まで2~3日増殖させる。

【0263】

電気的刺激によるVTPR (登録商標) 光学的膜電位試験方法

以下に記載するものはNaV1.3抑制活性をどのようにして光学的膜電位試験方法#2を用いて計測するかを示す例である。他のサブタイプは目的のNaVを発現する細胞系統において類似の方法で実施される。

【0264】

NaV1.3を安定に発現するHEK293細胞を96穴のマイクロプレートにプレーティングする。適切なインキュベーション時間の後、細胞を以下の通り電圧感受性染料CC2-DMP: DiS BAC₂ (3)で染色する。

【0265】

試薬

100 mg / mL プルロニックF-127 (Sigma #P2443)、乾燥DMSO中10 mM DiS BAC₂ (3) (Aurora #00-100-010)、乾燥DMSO中

10 mM CC2-DMP: (Aurora #00-100-008)、乾燥DMSO中200 mM ABSC1、水中

Hank's バランス塩溶液 (Hyclone #SH30268.02)、10 mM HEPES (Gibco #15630-080) 添加

ローディングプロトコル

2 XCC-2 DMP: 20 μM CC2-DMP: 10 mM CC2-DMPを等しい容量の10%プロトコルロニックと回転混合し、次に10 mM HEPES含有HBSの必要量中で回転混合させる。各細胞プレートは5 mLの2×CC2-DMPを必要とすることになる。洗浄細胞を含有するウェルに対して5 μLの2×CC2-DMPとすることにより10 μMの最終染色濃度となる。細胞はRTで暗所において30分間

20

30

40

50

染色する。

【0266】

2 × D I S B A C₂ (3) と A B S C 1 = 6 μM の D I S B A C₂ (3) 及び 1 mM の A B S C 1 : 10 mM の D I S B A C₂ (3) の必要量を 50 mL の円錐試験管に添加し、作成すべき溶液の各 mL に対して 1 μL の 10 % プルロニックと混合し、ともに回転混合する。次に H B S S / H E P E S を添加して 2 × 溶液を作成する。最後に A B S C 1 を添加する。

【0267】

2 × D i S B A C₂ (3) 溶液を使用して化合物プレートを溶媒和させることができる。化合物プレートは 2 × 薬剤濃度で作成することに留意する。染色したプレートを再度洗浄し、残存容量 50 μL とする。50 μL / ウェルの 2 × D i S B A C₂ (3) w / A B S C 1 を添加する。RT で暗所 30 分間染色する。

10

【0268】

電気的刺激の機材及び使用方法は参考により本明細書に組み込まれる「 I O N C h a n n e l A s s a y M e t h o d s 」 P C T / U S 0 1 / 2 1 6 5 2 に記載されている。機材はマイクロプレートハンドラー、クマリン染料を励起すると同時にクマリン及びオキソノールの発光を記録するための光学系、波形発生器、電流及び電圧制御の増幅器、及び、ウェルに電極を挿入するための装置を含む。組み込まれたコンピューターの制御下において、この機材はユーザープログラミングされた電気刺激プロトコルをマイクロプレートのウェル内の細胞に送る。

20

【0269】

試薬

試験緩衝液 # 1

140 mM NaCl、4.5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、10 mM HEPES、10 mM グルコース、pH 7.40、330 mM DMSO 中
プルロニック保存液 (1000 ×) : 100 mg / mL プルロニック 127、乾燥 DMSO 中

オキソノール保存液 (3333 ×) : 10 mM D i S B A C₂ (3)、乾燥 DMSO 中
クマリン保存液 (1000 ×) : 10 mM C C 2 - D M P E、乾燥 DMSO 中

30

A B S C 1 保存液 (400 ×) : 200 mM A B S C 1、水中

試験プロトコル

試験すべき各ウェルに電極を挿入するか使用する。

【0270】

電流制御増幅器を使用して 3 秒間刺激波パルスを送達する。2 秒間の刺激前記録を行うことにより未刺激強度を得る。5 秒間の刺激後記録を行うことにより休止状態までの緩和を調べる。

【0271】

データの分析

データを分析し、460 nm 及び 580 nm のチャネルにおいて計測したバックグラウンド差し引き発光強度の正規化された比として報告する。次にバックグラウンド強度を各試験チャネルから差し引く。バックグラウンド強度は細胞が存在しない同様に処理された試験ウェルからの同じ時間の長さにおける発光強度を計測することにより得られる。次に時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する。

40

【0272】

【数 3】

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

データは更に初期 (R_i) 及び最終 (R_f) の比を計算することにより換算することが

50

できる。これらは刺激前の期間の一部又はすべての間、及び刺激期間の間のサンプリングポイントの間の平均の比の値である。次に刺激 R への応答 = R_f / R_i を計算する。

【0273】

対照応答はテトラカインのような所望の特性を有する化合物の存在下（陽性対照）、及び、薬理学的物質の非存在下（陰性対照）において試験を実施することにより得られる。陰性（N）及び陽性（P）対照に対する応答は上記した通り計算する。化合物の拮抗活性 A は以下の通り定義する。

【0274】

【数4】

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

10

式中、R は被験化合物の比応答である。

【0275】

被験化合物の NaV 活性及び被験化合物の抑制に関する電気生理学的試験

パッチクランプ電気生理学を用いて脊髄神経節ニューロンにおけるナトリウムチャネルプロッカーの効力及び選択性を試験した。ラットニューロンを脊髄神経節から単離し、NGF (50 ng / ml) の存在下に 2 ~ 10 日間培養物中に維持した（培地組成は B27、グルタミン及び抗生素質を添加したニューロベーサル A とした）。小直径ニューロン（ノシセプター、直径 8 ~ 12 μm）を目視により識別し、増幅器に連結した微細先端ガラス電極でプローピングした。「電圧クランプ」モードを用いて -60 mV に細胞を保持する化合物の IC50 を試験した。さらに、「電流クランプ」モードを用いて電流注入に応答した活動電位発生のプロッキングにおける化合物の効力を試験した。これらの実験の結果は化合物の効力のプロファイルの定義に加味されている。

20

【0276】

DRG ニューロンにおける電圧クランプ試験

TTX 耐性ナトリウム電流をパッチクランプ手法の全細胞バリエーションを用いて DRG 体から記録した。記録は室温（22 以下）で行い、肥厚した壁面を有するホウケイ酸塩のガラス電極を用いた（WPI；抵抗 3 ~ 4 M、Axopatch 200B 増幅器（Axon Instruments）使用）。全細胞配置を樹立した後、約 15 分間を設けて溶液をピペットティングすることにより細胞内部を平衡化した後に記録を開始した。電流は 2 ~ 5 kHz の間でローパスフィルタリングし、10 kHz でデジタルサンプリングした。シリーズ抵抗を 60 ~ 70 % 補償し、そして実験全体を通じて継続してモニタリングした。細胞内ピペット溶液と外部の記録溶液との間の液体接合部の電位（-7 mV）はデータの分析において考慮しなかった。被験溶液は重力駆動高速灌流システム（SF-77；Warner Instruments）により細胞に適用した。

30

【0277】

用量応答関係は 60 秒に 1 回実験特異的な保持電位から +10 mV の試験電位まで細胞を反復して脱分極させることにより電圧クランプモードにおいて測定した。プロッキング作用を平衡状態に達させた後に次の試験濃度に進んだ。

40

【0278】

溶液

細胞内溶液（mM 単位）：Cs-F (130)、NaCl (10)、MgCl₂ (1)、EGTA (1.5)、CaCl₂ (0.1)、HEPES (10)、グルコース (2)、pH = 7.42、290 mOsm。

【0279】

細胞外溶液（mM 単位）：NaCl (138)、CaCl₂ (1.26)、KCl (5.33)、KH₂PO₄ (0.44)、MgCl₂ (0.5)、MgSO₄ (0.41)、NaHCO₃ (4)、Na₂HPO₄ (0.3)、グルコース (5.6)、HEPES (10)、CdCl₂ (0.4)、NiCl₂ (0.1)、TTX (0.25 × 10⁻³)

50

)。

【0280】

化合物のNaVチャネル抑制活性に関する電流クランプ試験

マルチプランプ700A増幅器(Axon Inst)を用いながら全細胞配置において細胞を電流クランプに付した。ホウケイ酸塩ピペット(4~5MΩ)に(mM単位で)150K-グルコネート、10NaCl、0.1EGTA、10Hepes、2MgCl₂(KOHでpH7.34に緩衝)を充填した。細胞のバスは(mM単位で)140NaCl、3KCl、1MgCl、1CaCl及び10Hepesとした。ピペット電位をゼロとした後にシール形成し;液体接合部の電位は獲得中補正しなかった。記録は室温で行った。

10

【0281】

本明細書の表2の例示される化合物は、表4に示したように上記試験を用いて計測した場合にナトリウムチャネル1つ以上に対して活性である。

【0282】

【表4】

表4

IC50/EC50: ピン: +++ <= 0.5 < ++ <= 5.0 < +	
%活性ピニ: + <= 25.0 < ++ <= 100.0	
<+++	
化合物番号	IC50ピニ
1	+++
2	+++

20

本明細書に記載した実施形態の多くの改変及び変更は、当業者の知る通り、範囲から外れることなく行えるものである。本明細書に記載した特定の実施形態は例示としてのみ提示している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2008/083173

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D417/14 A61K31/4427 A61K31/427

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/075895 A (VERTEX PHARMA [US]; WILSON DEAN [US]; FANNING LEV T D [US]; SHETH URVI) 5 July 2007 (2007-07-05) compounds 122,369,507 claims 50-53	1-25

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the International filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the International filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

6 February 2009

Date of mailing of the International search report

13/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5018 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Samsam Bakhtiary, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2008/083173

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

see annex

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2008/083173

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims:

1(part), 2(part), 3, 4(part)-12(part), 13,
14(part), 15, 16(part)-21, 22, 23
(part)-25(part)

Compounds of formula I when the group Z is 2-thiazolyl; its pharmaceutical composition; its pharmaceutical use

2. claims:

1(part), 2(part), 4(part),
6(part)-12(part), 14(part),
16(part)-21(part)
, 23(part)-25(part)

Compounds of formula I when the group Z is 4-thiazolyl; its pharmaceutical composition; its pharmaceutical use

3. claims:

1(part), 2(part), 4(part),
6(part)-12(part), 14(part),
16(part)-21(part)
, 23(part)-25(part)

Compounds of formula I when the group Z is 5-thiazolyl; its pharmaceutical composition; its pharmaceutical use

4. claims:

1(part), 2(part), 4(part)-12(part),
14(part), 16(part)-21(part), 23(part)
)25(part)

Compounds of formula I when the group Z is thiadiazolyl; its pharmaceutical composition; its pharmaceutical use

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2008/083173

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007075895	A 05-07-2007	AU 2006331608 A1	05-07-2007
		CA 2633653 A1	05-07-2007
		EP 1963281 A2	03-09-2008
		KR 20080081178 A	08-09-2008
		US 2008027067 A1	31-01-2008

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/22 (2006.01)	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 25/14 (2006.01)	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 13/02 (2006.01)	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 19/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/00	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 21/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 21/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 1/18 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 1/18	
A 6 1 P 13/10 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
A 6 1 P 13/08 (2006.01)	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 K 31/4725 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 K 31/4725	

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74) 代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72) 発明者 スタモス, ディーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92009, カールスバッド, カミノ サーバル 288
3

(72) 発明者 マーティンボロウ, エスター

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92124, サン デイエゴ, ポートベロ ドライブ 1
1128

(72) 発明者 ニューバート, ティモシー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92131, サン デイエゴ, バリーストック コート
10721

(72) 発明者 ヌマ, メーディ ミシェル ジャメル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92115, サンディエゴ, ルシール ドライブ 48
04

(72)発明者 ホイットニー, タラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サンディエゴ, パルミラ ドライブ 76
99

(72)発明者 ジマーマン, ニコル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サンディエゴ, コンパス ポイント ドラ
イブ ノース 11568, アパートメント 54

(72)発明者 ハンプトン, タラ リーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92107, サンディエゴ, デル モンテ アベニュー
4811, アパートメント 1

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB09 CC62 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA09 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA06 ZA08 ZA15 ZA22 ZA36 ZA42 ZA55 ZA66 ZA81 ZA94
ZA96 ZB15 ZC41