

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成28年3月3日(2016.3.3)

【公表番号】特表2015-505321(P2015-505321A)

【公表日】平成27年2月19日(2015.2.19)

【年通号数】公開・登録公報2015-011

【出願番号】特願2014-552376(P2014-552376)

【国際特許分類】

C 07 D	491/107	(2006.01)
A 61 K	31/438	(2006.01)
A 61 K	31/444	(2006.01)
A 61 K	31/5377	(2006.01)
C 07 D	519/00	(2006.01)
A 61 K	31/4709	(2006.01)
A 61 K	31/4725	(2006.01)
A 61 K	31/4545	(2006.01)
A 61 K	31/498	(2006.01)
A 61 P	25/00	(2006.01)
A 61 P	25/04	(2006.01)
A 61 P	25/06	(2006.01)
A 61 P	19/02	(2006.01)
A 61 P	25/08	(2006.01)
A 61 P	25/28	(2006.01)
A 61 P	25/18	(2006.01)
A 61 P	25/22	(2006.01)
A 61 P	25/24	(2006.01)
A 61 P	21/02	(2006.01)
A 61 P	9/06	(2006.01)
A 61 P	1/12	(2006.01)
A 61 P	13/10	(2006.01)
A 61 P	25/02	(2006.01)
A 61 P	9/10	(2006.01)
A 61 P	9/12	(2006.01)
A 61 P	43/00	(2006.01)

【F I】

C 07 D	491/107	C S P
A 61 K	31/438	
A 61 K	31/444	
A 61 K	31/5377	
C 07 D	519/00	3 0 1
A 61 K	31/4709	
A 61 K	31/4725	
A 61 K	31/4545	
A 61 K	31/498	
A 61 P	25/00	
A 61 P	25/04	
A 61 P	25/06	
A 61 P	19/02	
A 61 P	25/08	

A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	25/22	
A 6 1 P	25/24	
A 6 1 P	21/02	
A 6 1 P	9/06	
A 6 1 P	1/12	
A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/02	
A 6 1 P	9/10	1 0 3
A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	43/00	1 1 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成28年1月13日(2016.1.13)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

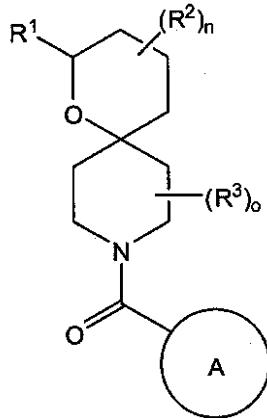
## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式I:

## 【化90】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式Iにおいて、各場合について独立して：

R<sup>1</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6フルオロアルキル、C3～C8シクロアルキル、C F<sub>3</sub>、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>2</sup>は、C1～C6アルキル、重水素化されたC1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルキル、C F<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

$R^3$  は、C1～C6アルキル、またはハロであり；

$R^8$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNRで置き換えられ得るか、あるいは2個のR<sup>8</sup>は、これらが結合している原子と一緒にになって、環を形成し：

$R^9$  は、 $H$ 、 $CF_3$ 、 $CHF_2$ 、 $CH_2F$ 、 $CO_2R$ 、ハロ、 $OH$ 、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3~C8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、 $N(R)_2$ 、 $NRCOR$ 、 $CON(R)_2$ 、 $CN$ 、または $SO_2R$ であり；

Rは、H、C1～C6アルキル、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

環 A は、必要に応じて置換された、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり。

$n$  は、0 および 4 を含めて 0 ~ 4 の整数であり；そして

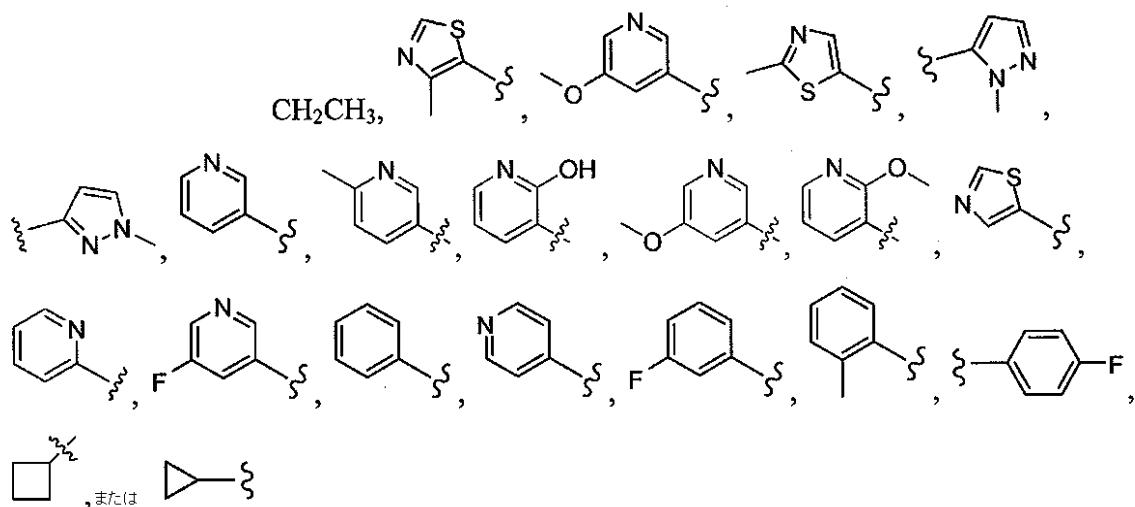
○は、0および4を含めて0～4の整数である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項2】

R<sup>1</sup> は、必要に応じて置換されたフェニル、ピリジル、チアゾール、またはピラゾール

【化 9 1】

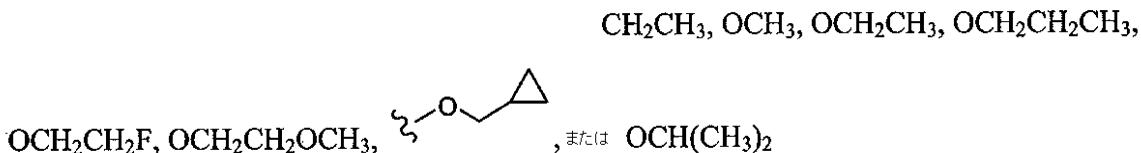


である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

### 【請求項3】

$R^2$  は、

【化 9 2】

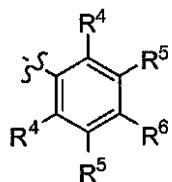


である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

#### 【請求項4】

A は、

## 【化93】



であり、

R<sup>4</sup> は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>5</sup> は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>6</sup> は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；あるいは

R<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>の2つの存在が、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項5】

R<sup>4</sup> は、

## 【化94】

H, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, F, Cl, OCHF<sub>2</sub>,

CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, または

である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

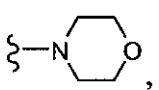
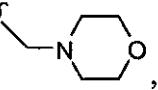
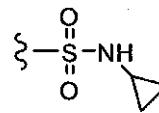
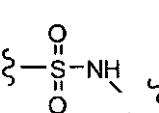
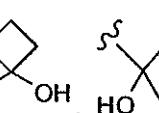
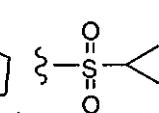
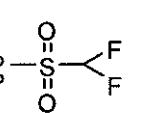
## 【請求項6】

R<sup>5</sup> は、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、F、Cl、CF<sub>3</sub>、CN、またはCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項7】

R<sup>6</sup> は、

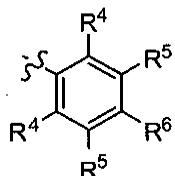
## 【化95】

H, F, Cl, CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OtBu, tBu, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(OH)(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,  
 CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, , ,   
, , , , 

である、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

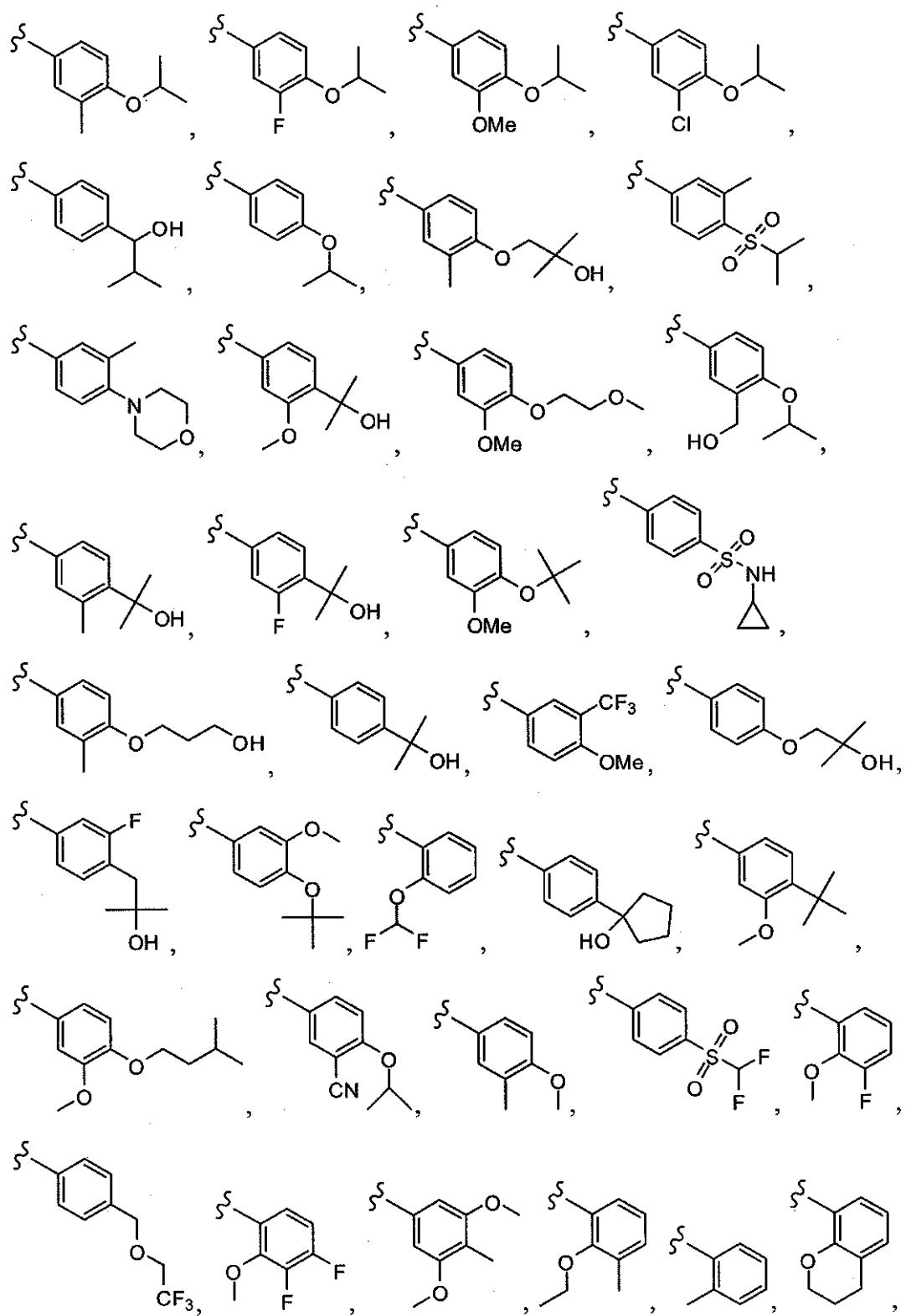
## 【請求項8】

## 【化96】

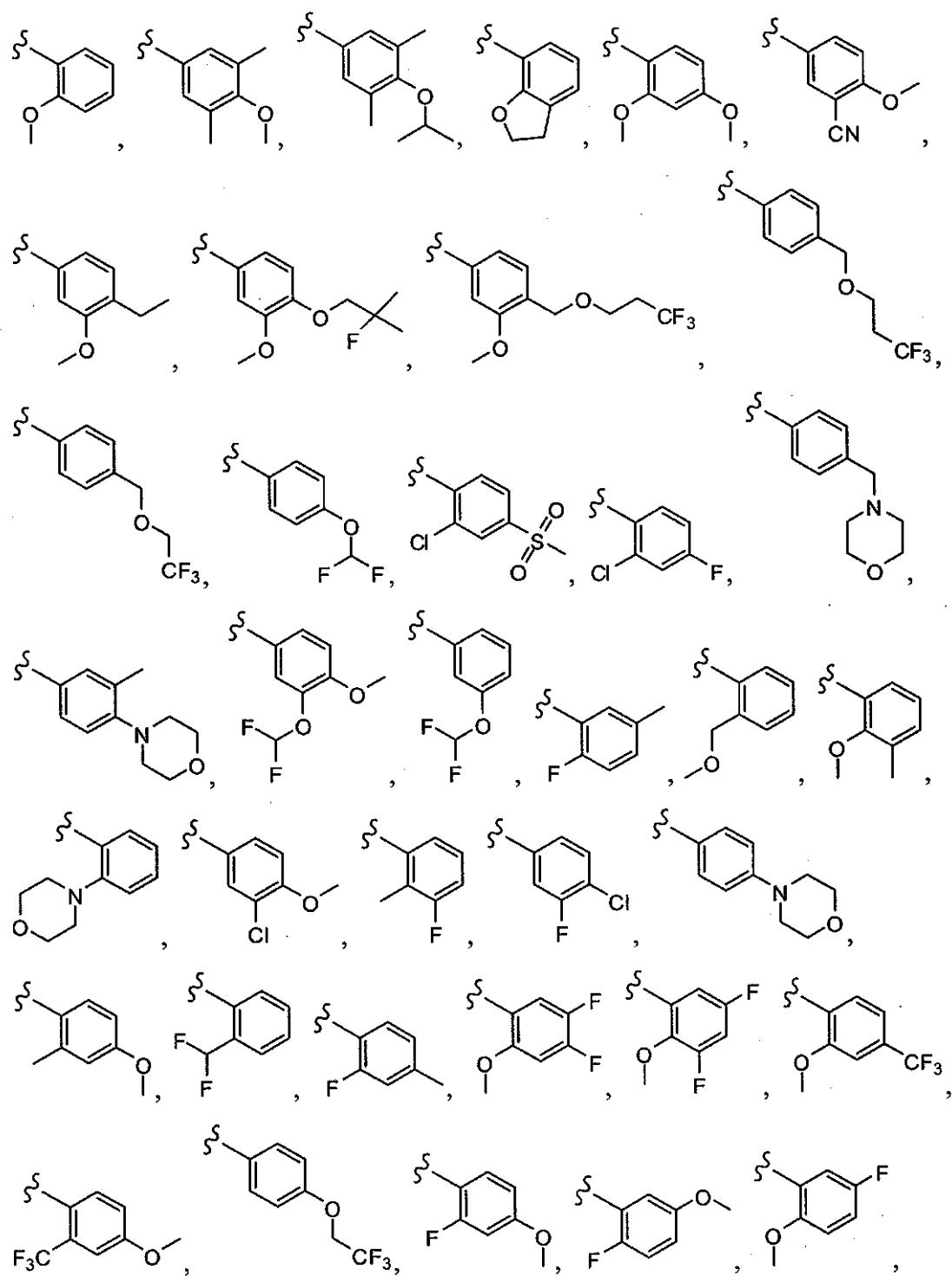


は、

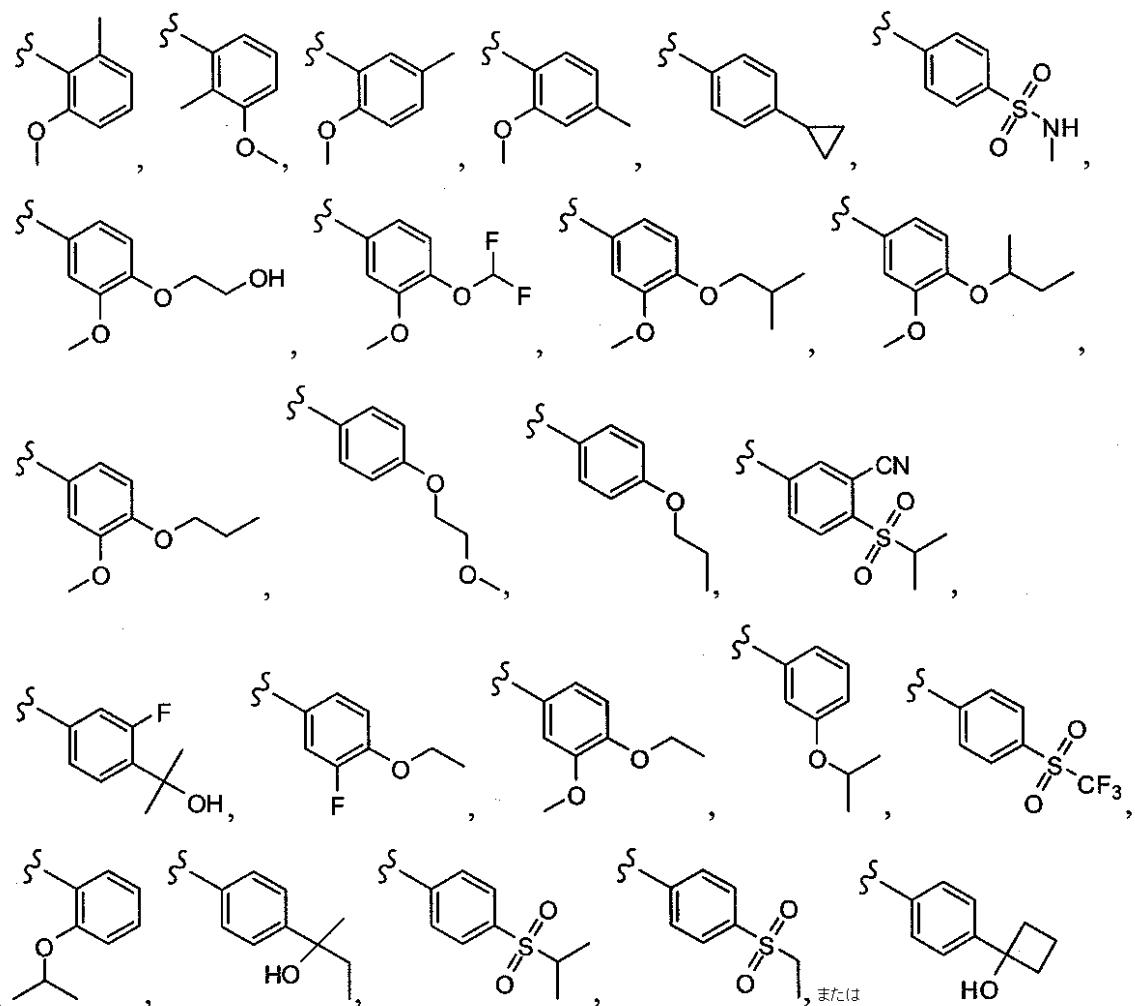
【化 9 7 - 1】



【化 9 7 - 2】



【化 9 7 - 3】



から選択される、請求項4に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

### 【請求項9】

Aは、ヘテロアリールまたは複素環式である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項10】

A は、

【化 9 8】



であり、

$R^4$  は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位はO、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

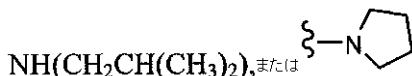
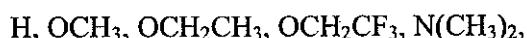
$R^5$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

$R^6$  は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>の2つの存在が、これらが結合している炭素と一緒にになって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項11】

$R^4$  は、

## 【化99】

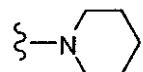
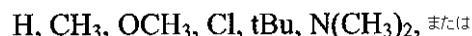


である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項12】

$R^5$  は、

## 【化100】

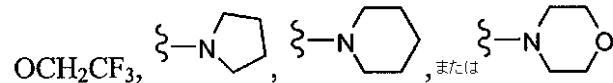
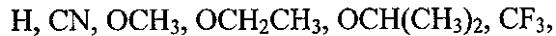


である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項13】

$R^6$  は、

## 【化101】

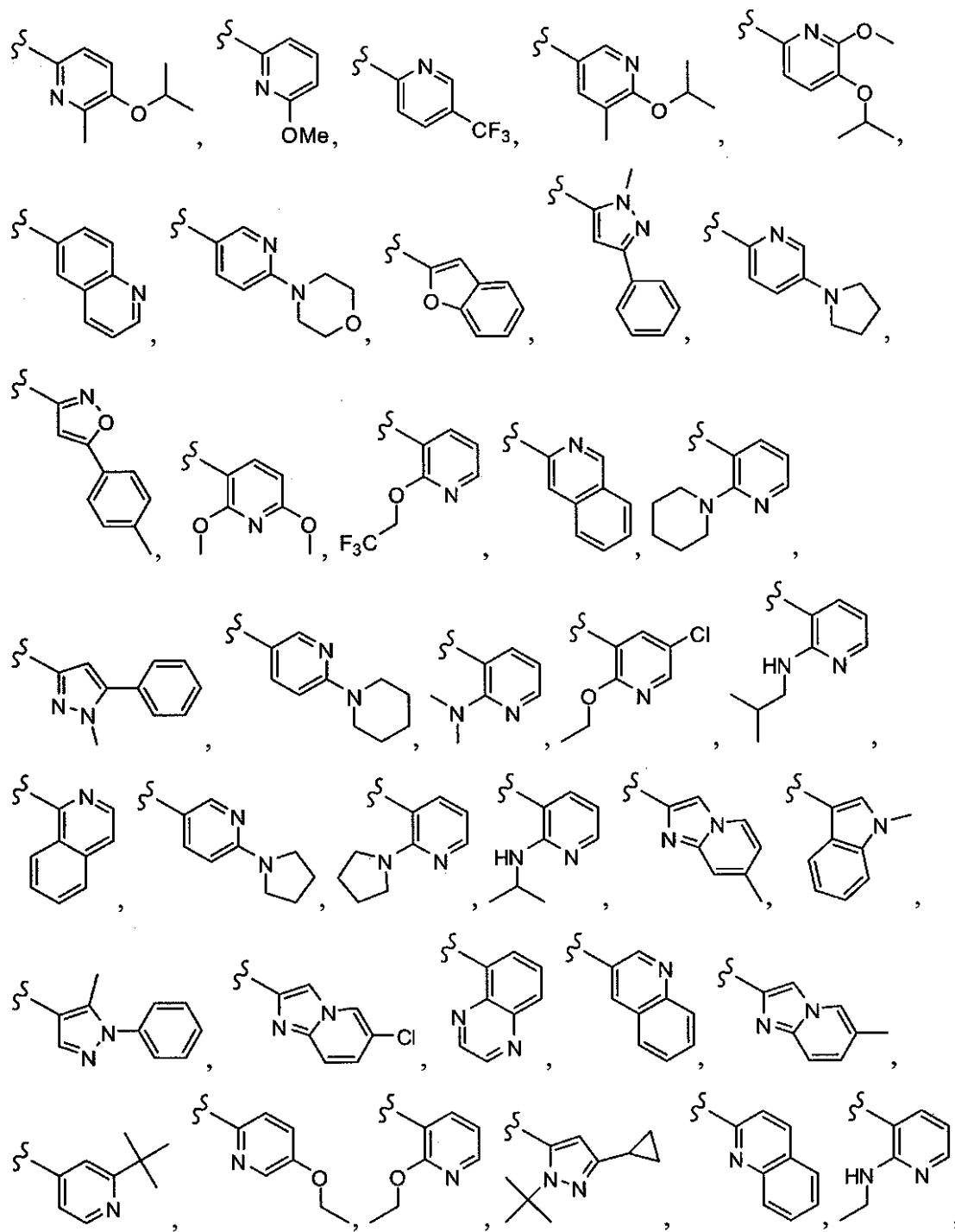


である、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

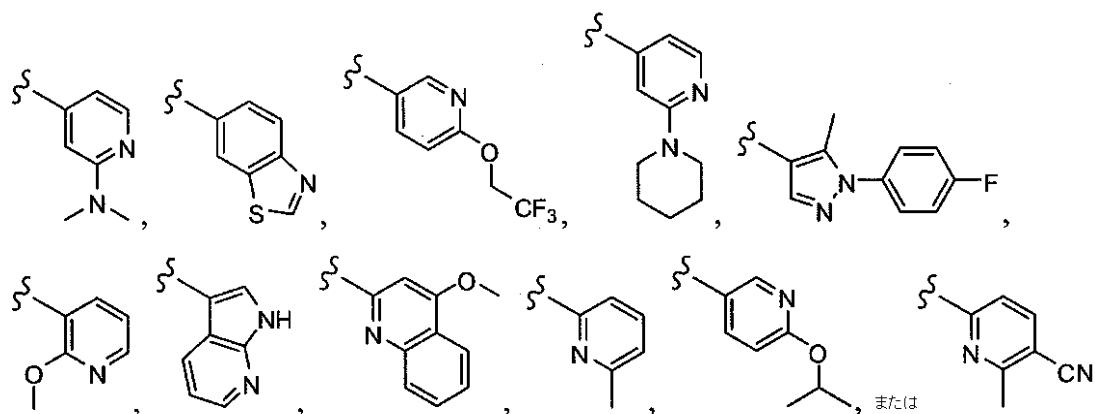
## 【請求項14】

A は、以下

【化 1 0 2 - 1】



## 【化102-2】

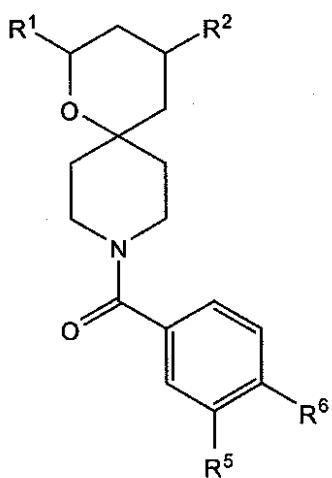


から選択される、請求項10に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項15】

前記化合物は、式IA

## 【化103】



IA

を有し、

R<sup>1</sup>は、アリールまたはヘテロアリールであり、

R<sup>2</sup>は、C1～C6アルコキシまたはC1～C6フルオロアルコキシであり、

R<sup>5</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

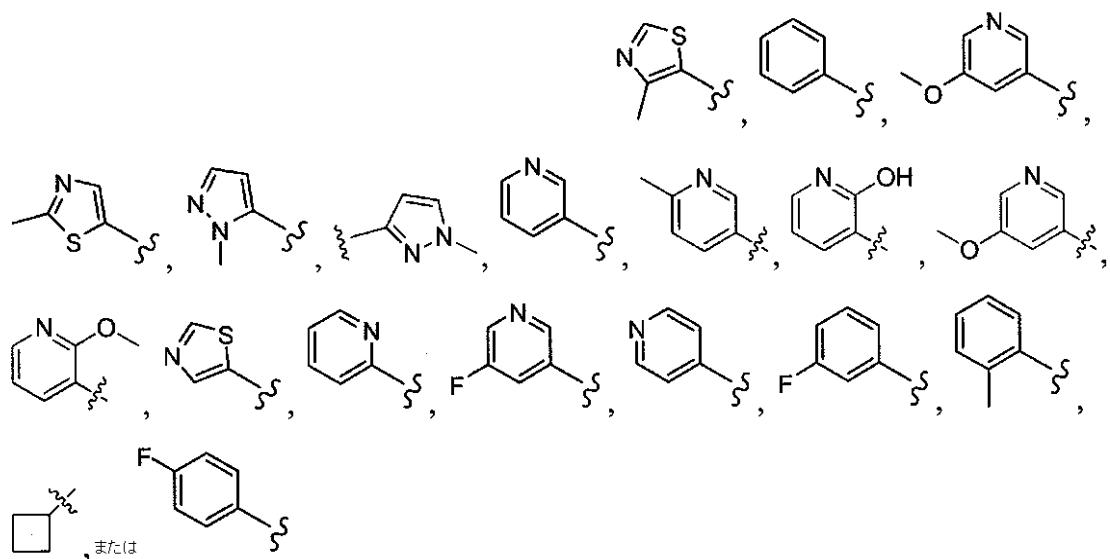
R<sup>6</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；そして

$R^8$  は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)<sub>-</sub>R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得、あるいは2個のR<sup>8</sup>は、これらが結合している原子と一緒にになって、環を形成する、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 1 6】

R<sup>1</sup> は、

【化 1 0 4】

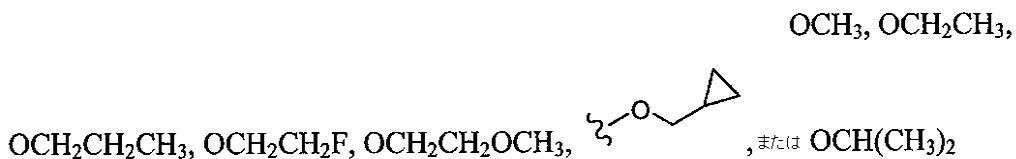


である、請求項 1 5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 17】

$R^2$  は、

【化 1 0 5】



から選択される、請求項1-5に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項 18】

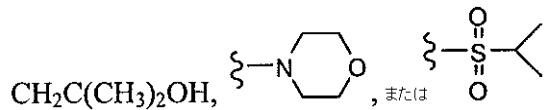
R<sup>5</sup>は、H、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、F、Cl、CN、またはCH<sub>2</sub>OHである、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項 19】

R<sup>6</sup> は、

## 【化106】

H, Cl CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, tBu, O<sub>t</sub>Bu, OCH<sub>3</sub>,  
 OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCHF<sub>2</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH,

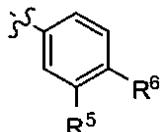


である、請求項15に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項20】

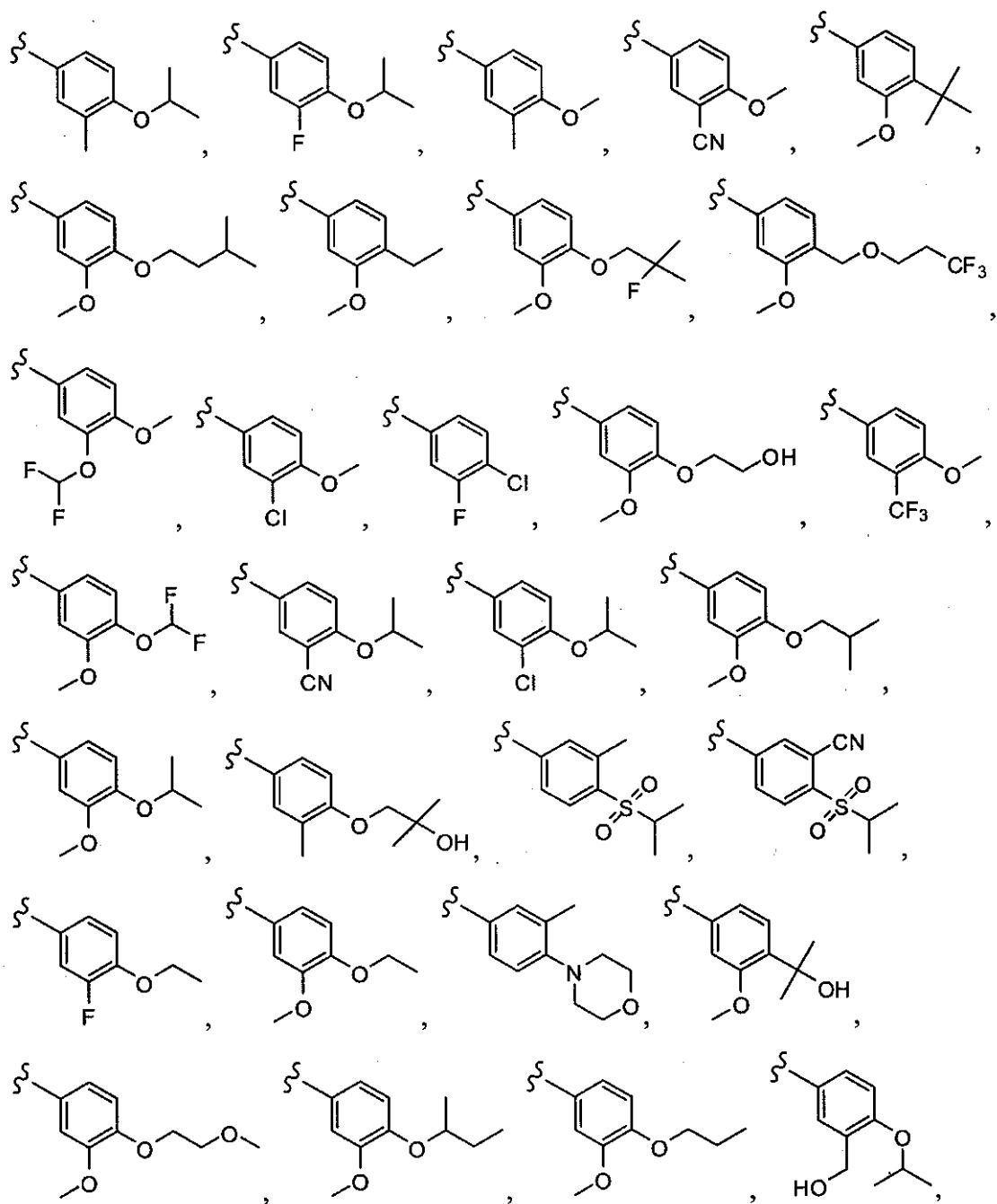
前記

## 【化107】

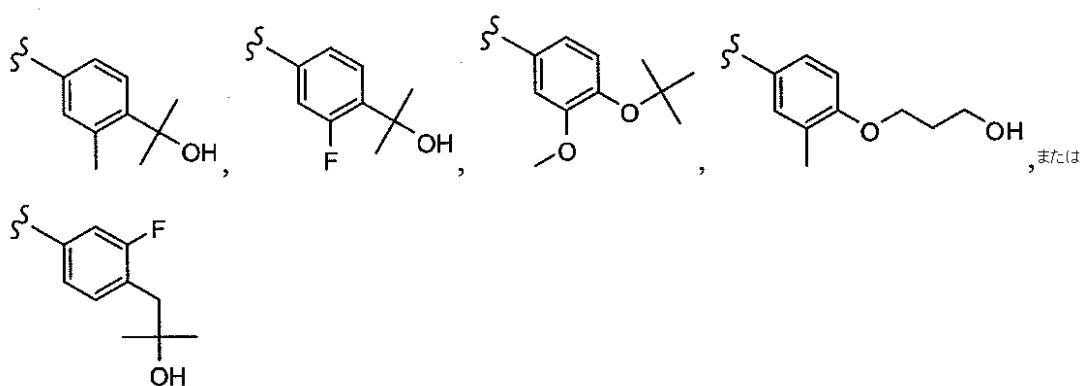


部分は、

【化 1 0 8 - 1】



【化 1 0 8 - 2】

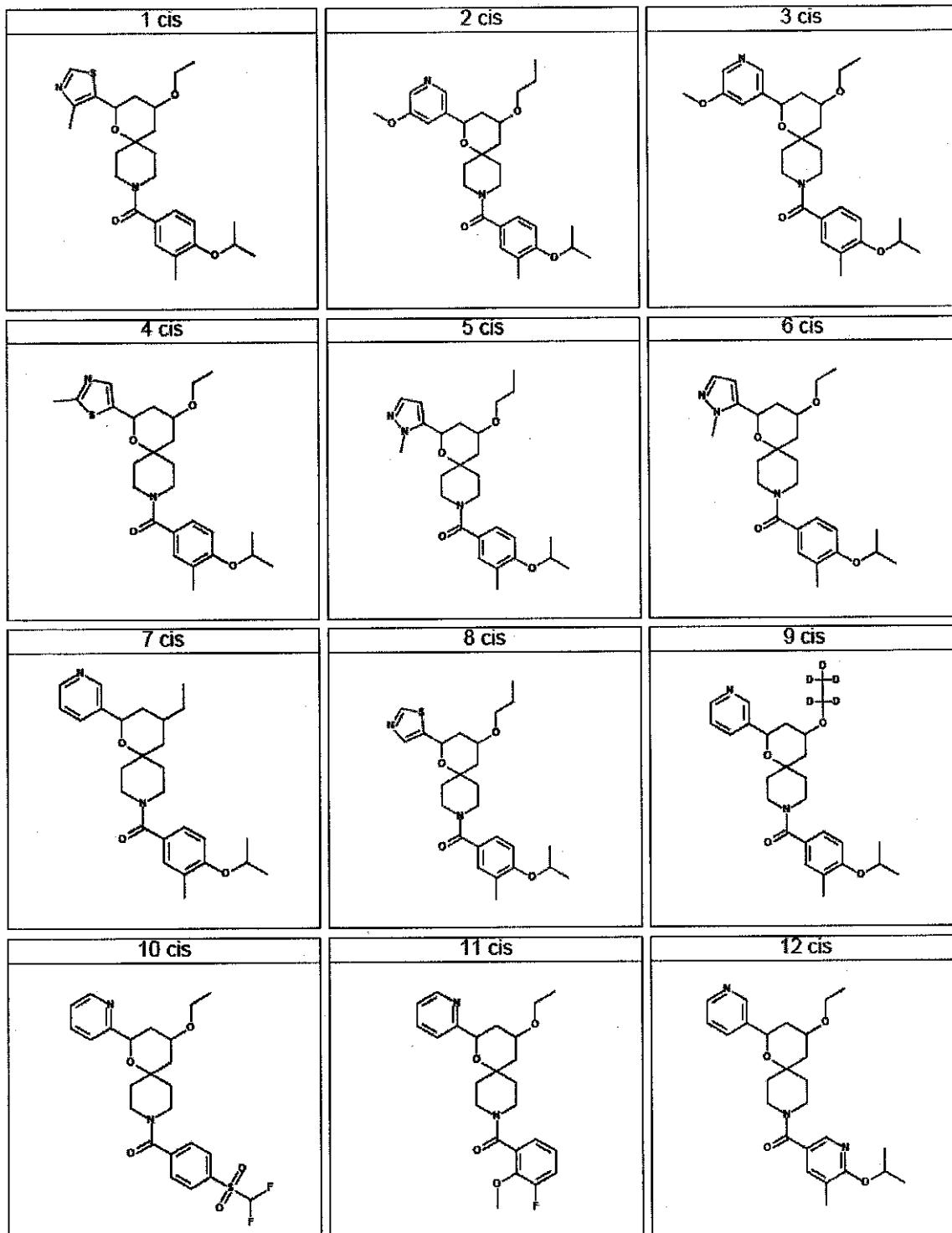


から選択される、請求項 1～5 に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

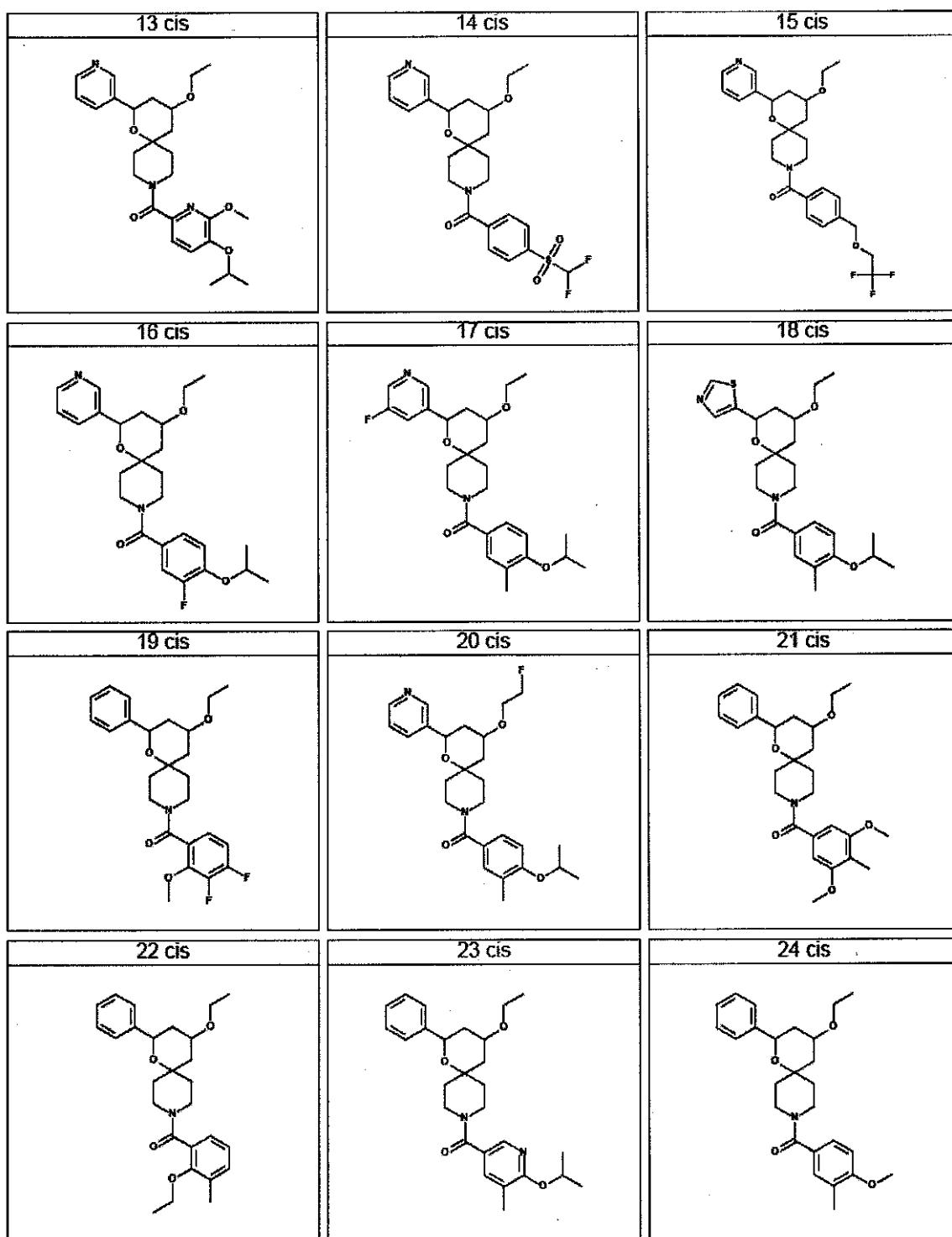
**【請求項 2 1】**

前記化合物が以下の表

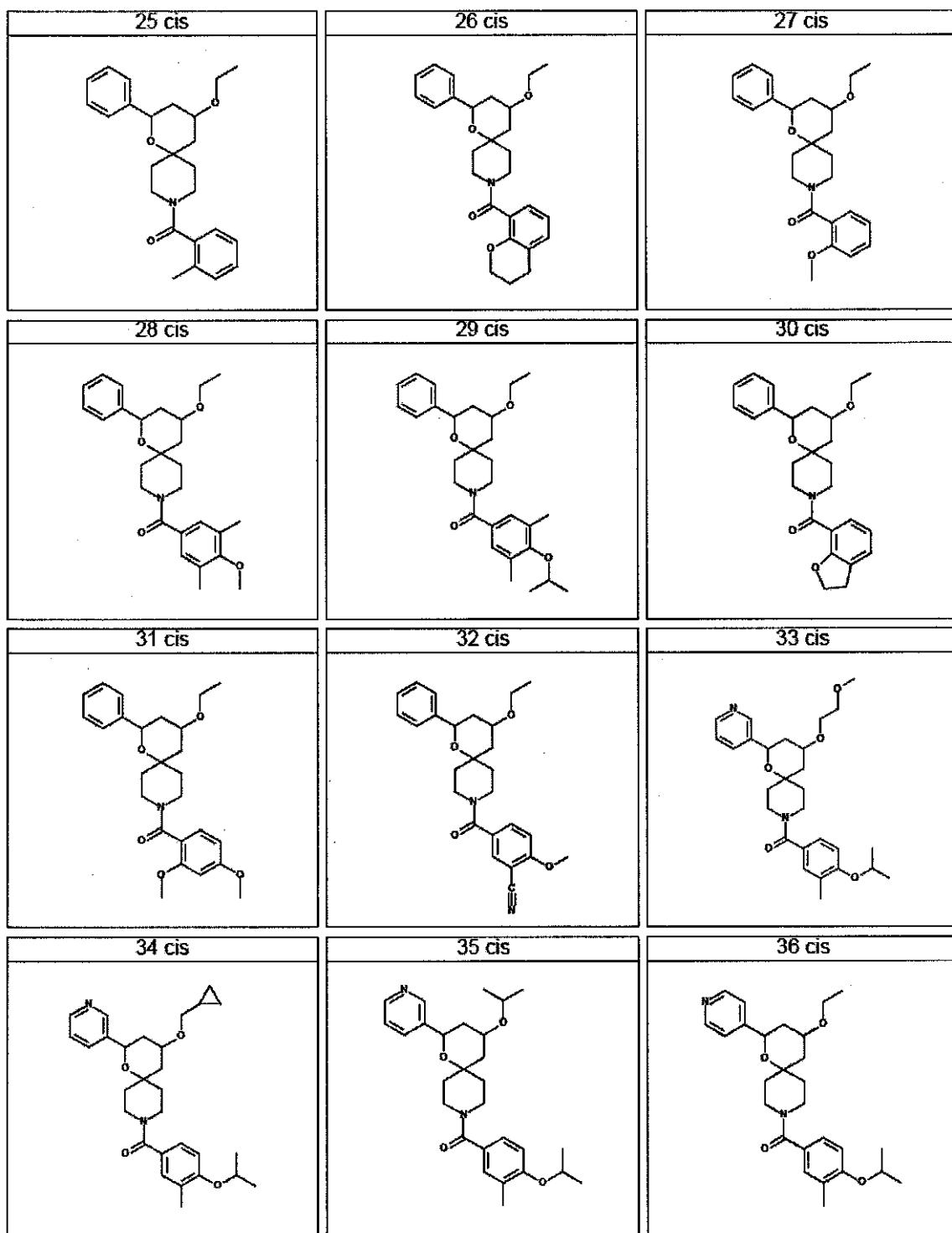
**【表 4 - 1】**



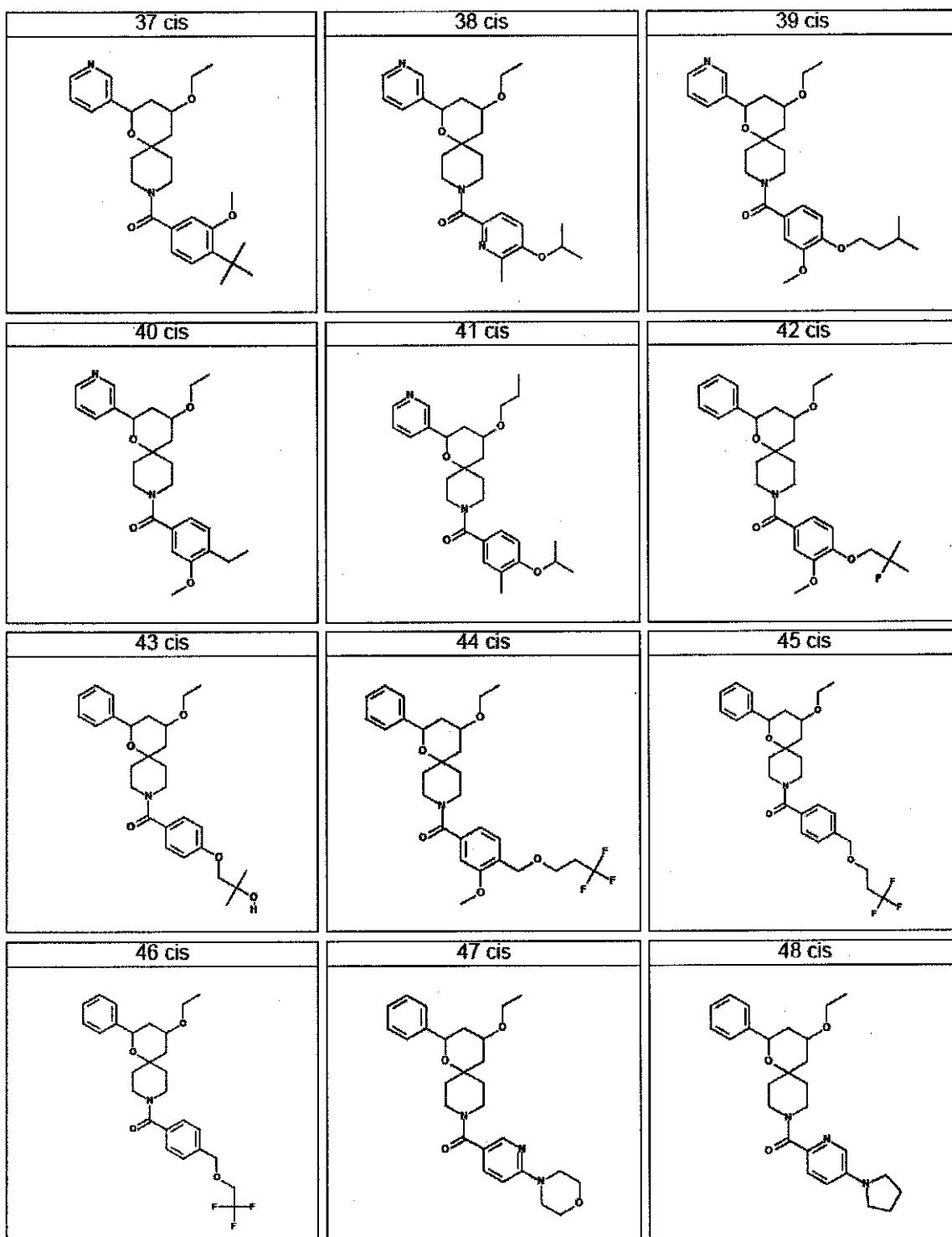
【表 4 - 2】



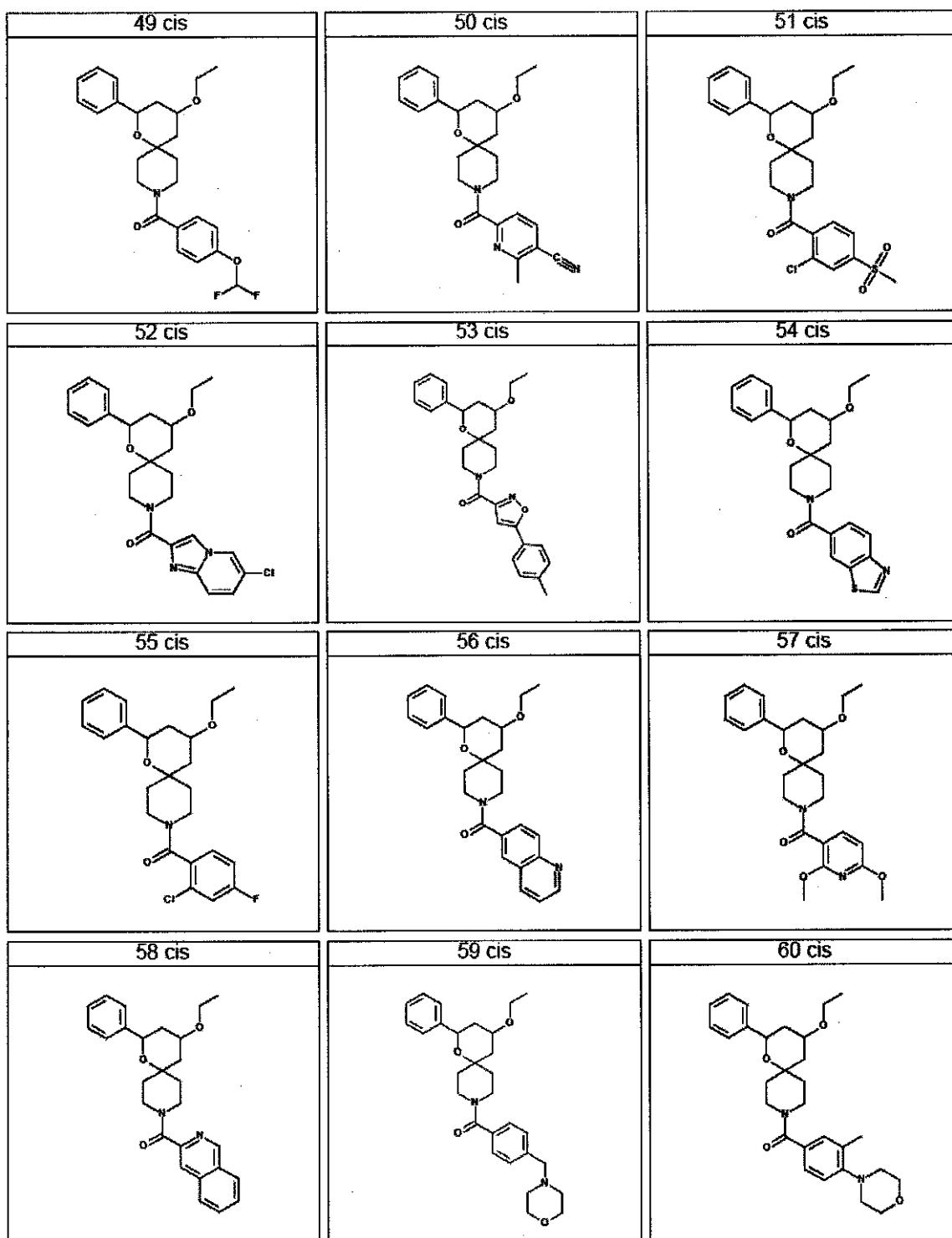
【表 4 - 3】



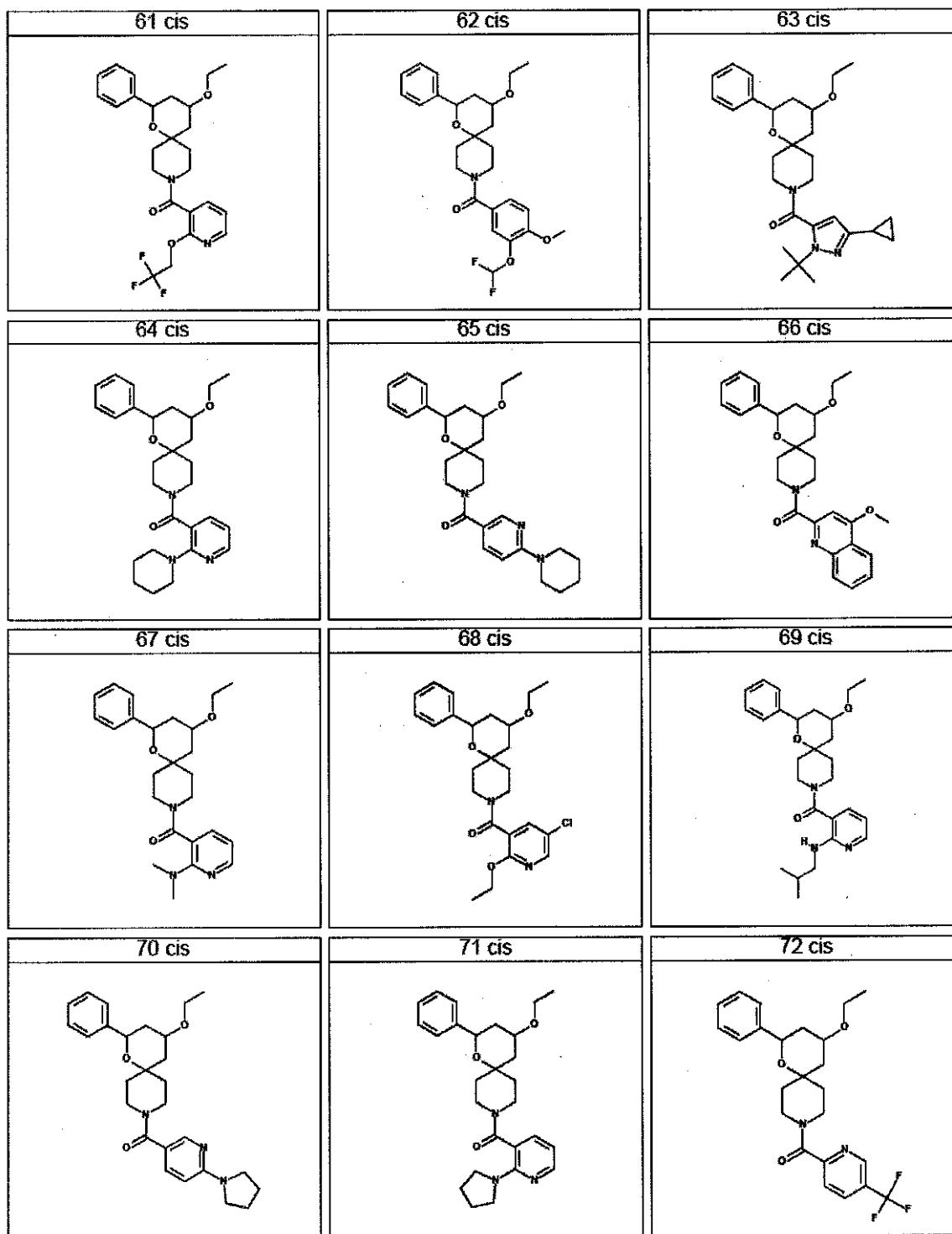
【表 4 - 4】



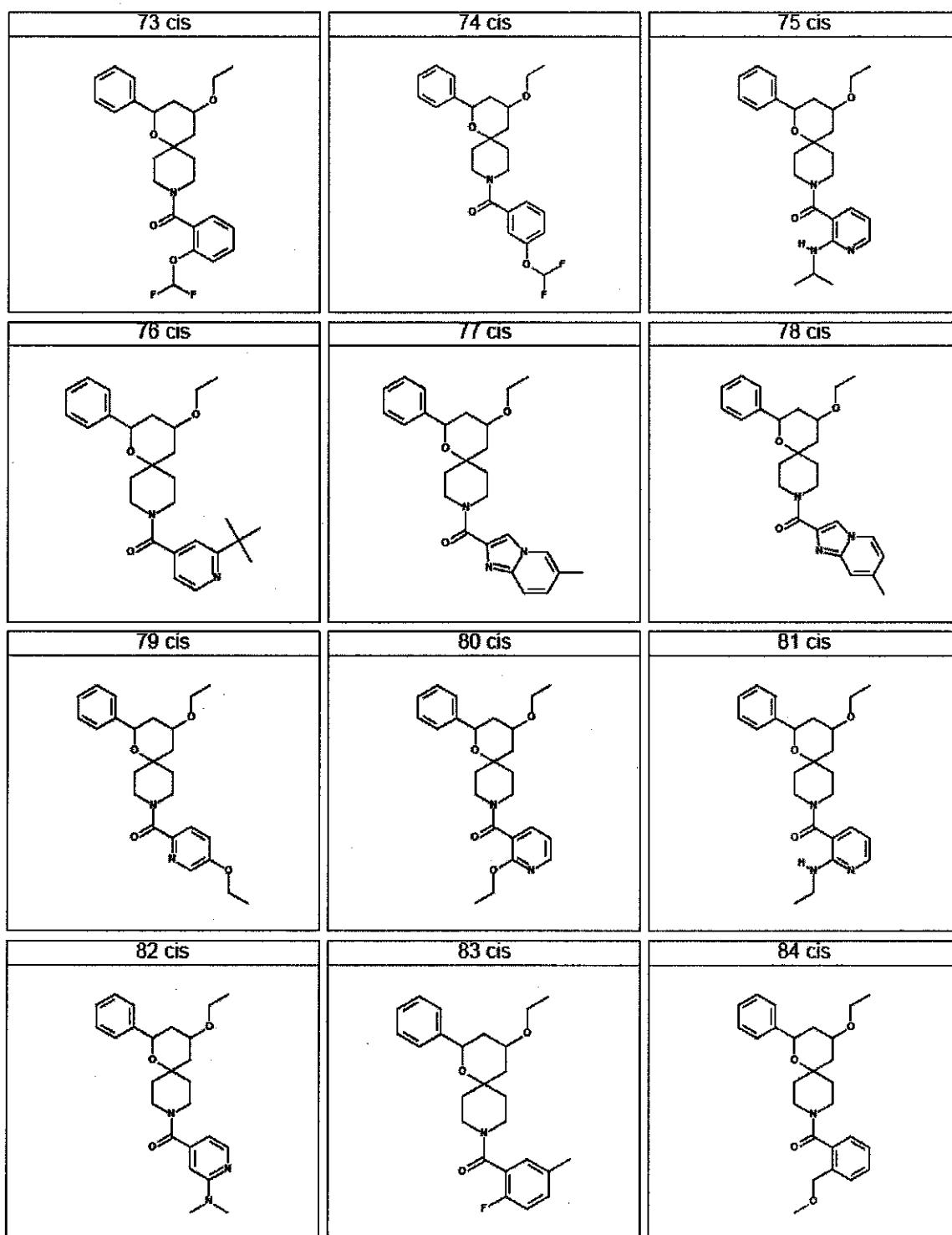
【表4-5】



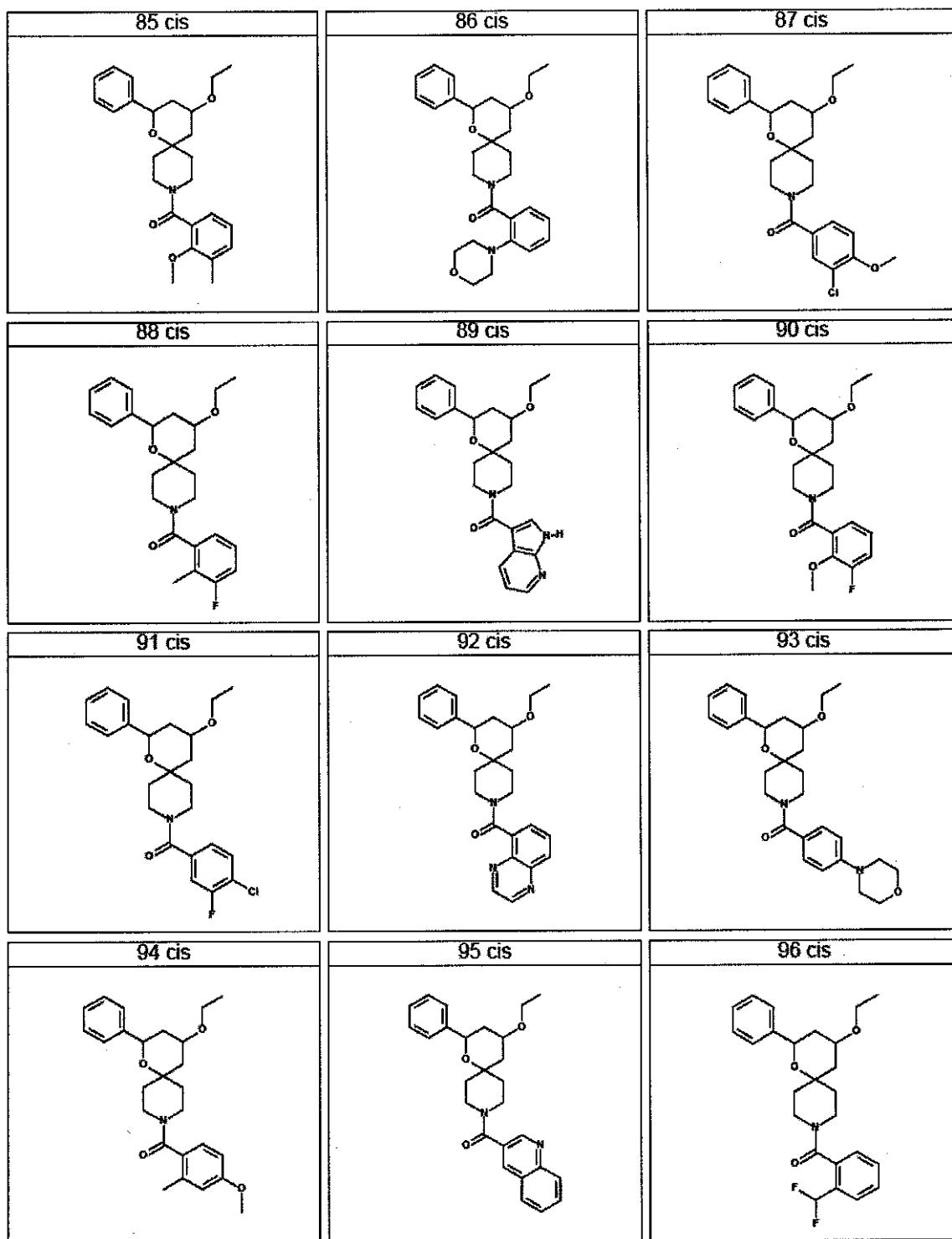
【表 4 - 6】



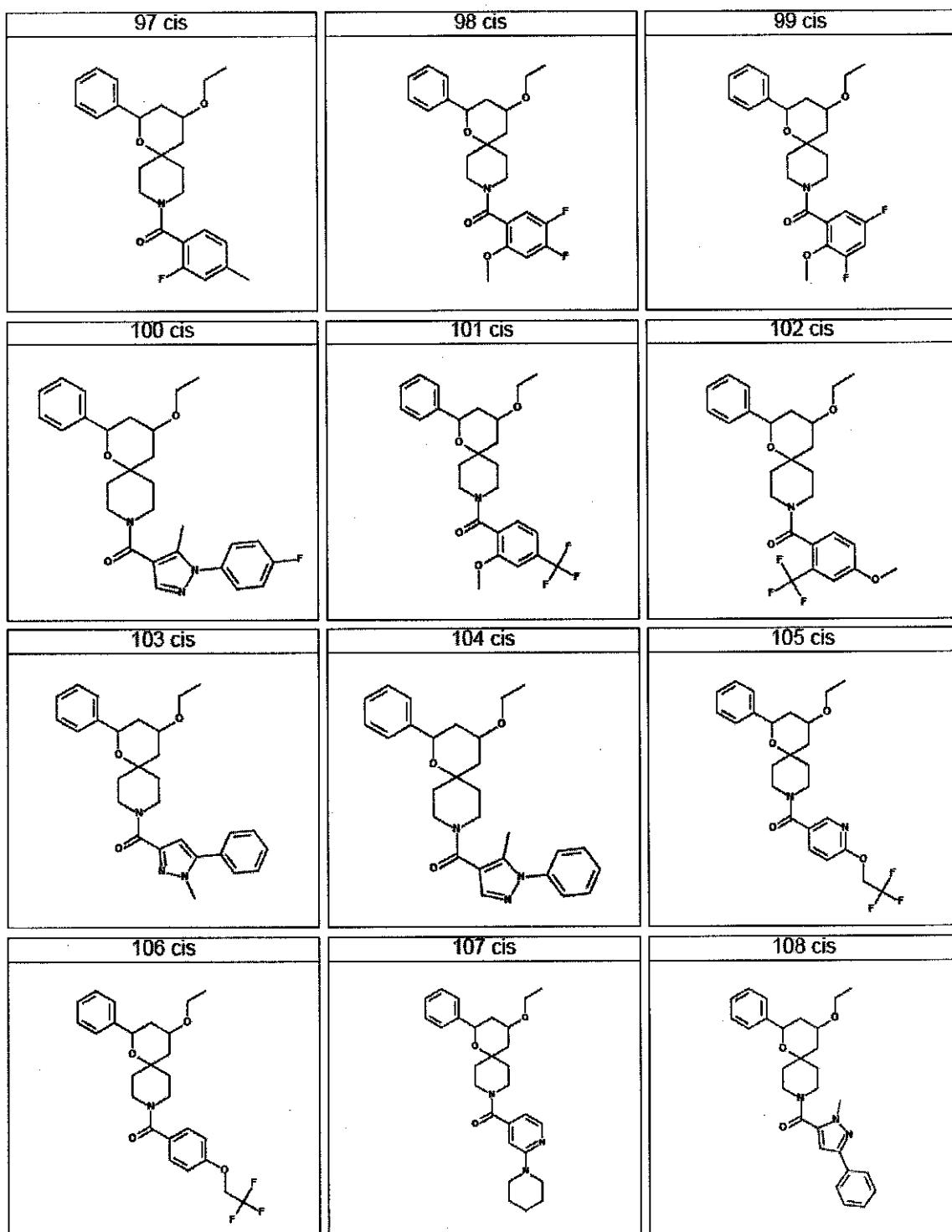
【表 4 - 7】



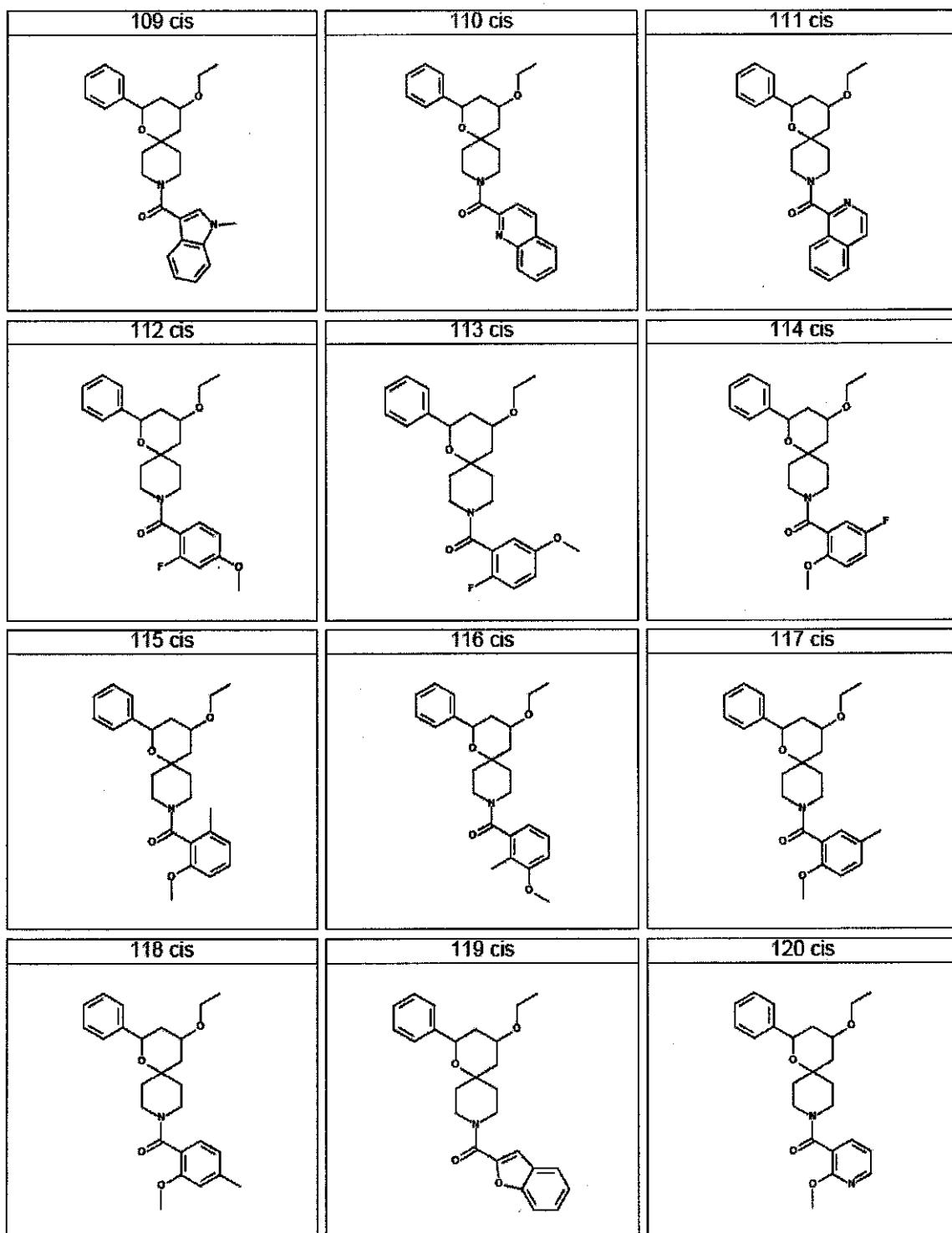
【表 4 - 8】



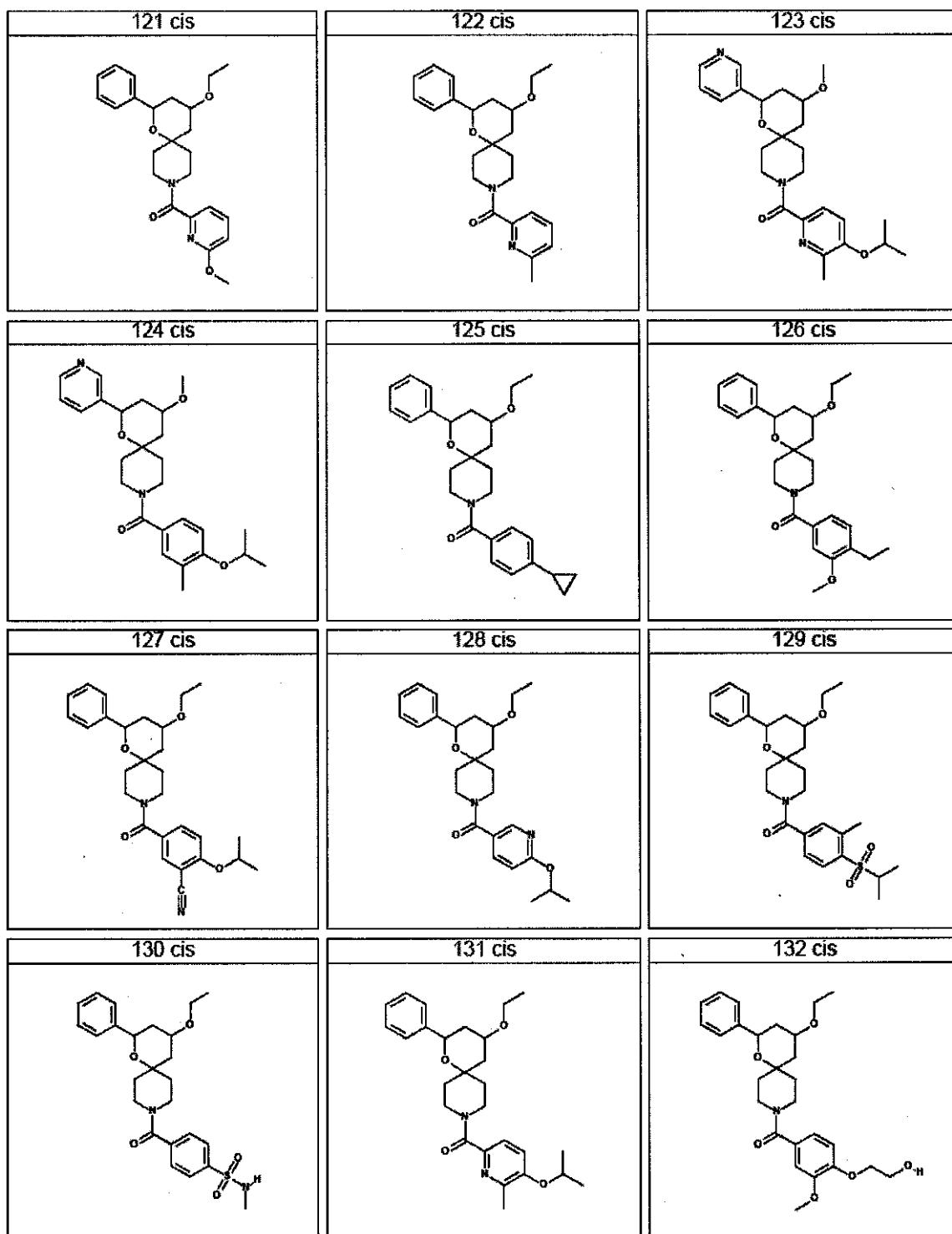
【表 4 - 9】



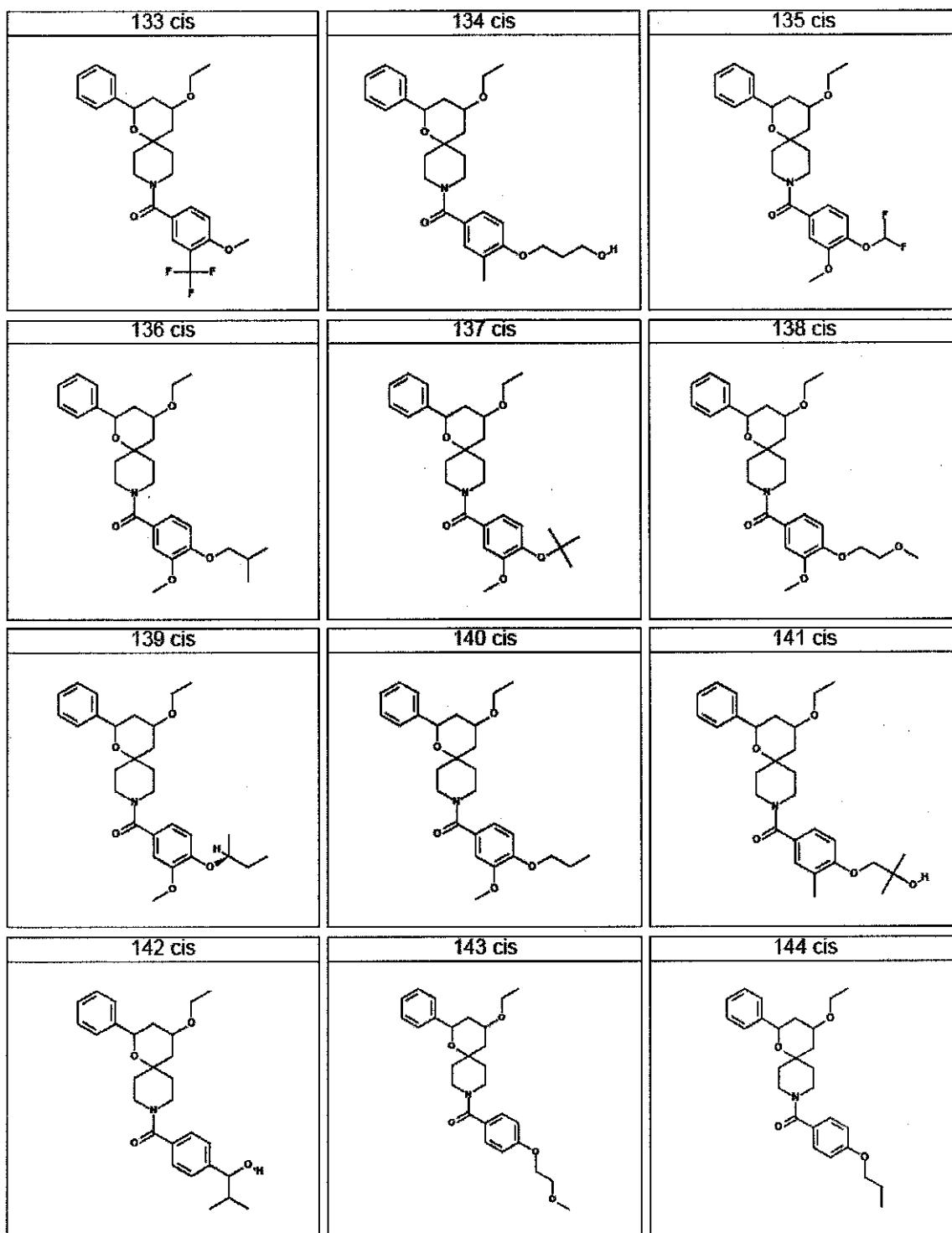
【表 4 - 10】



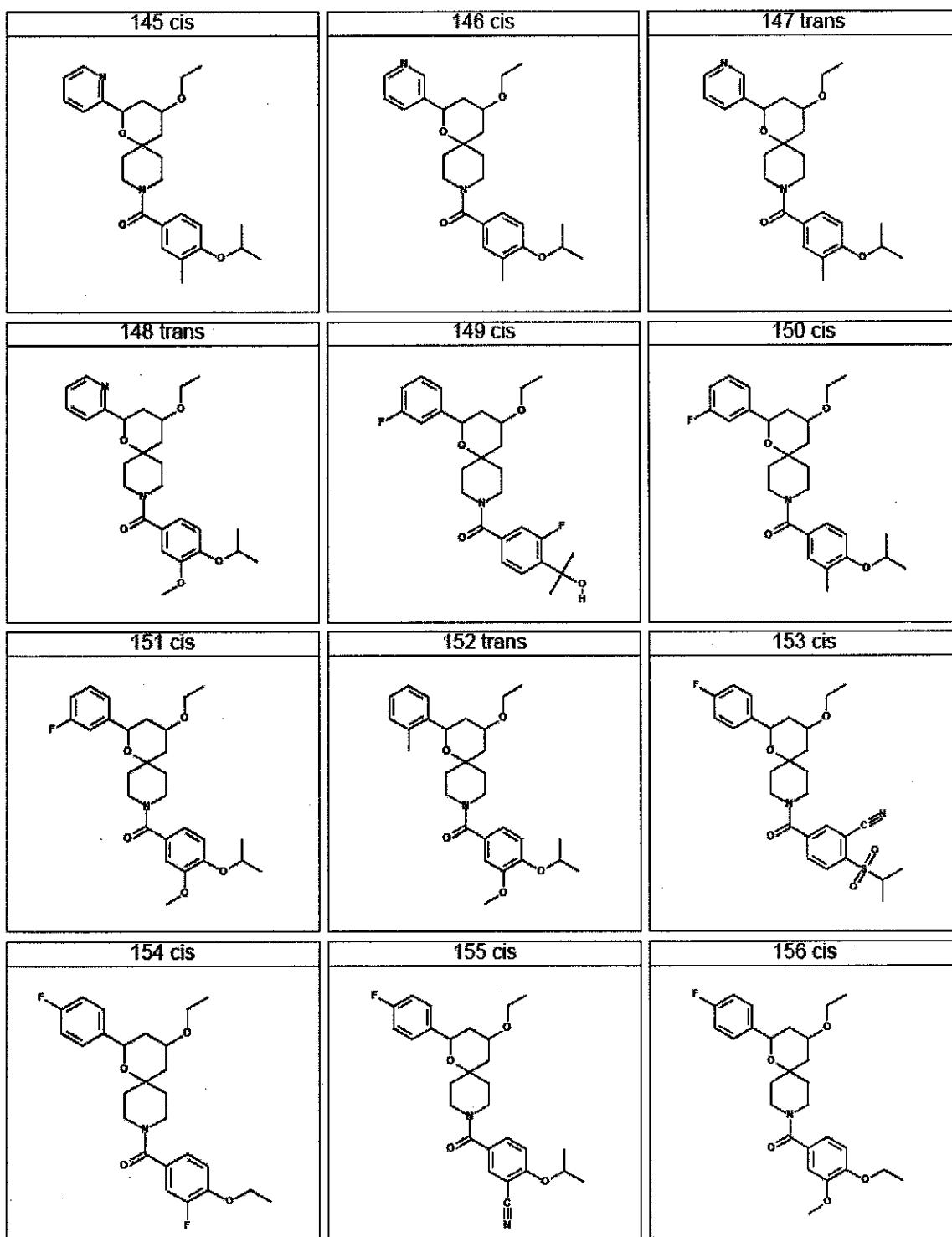
【表 4 - 1 1】



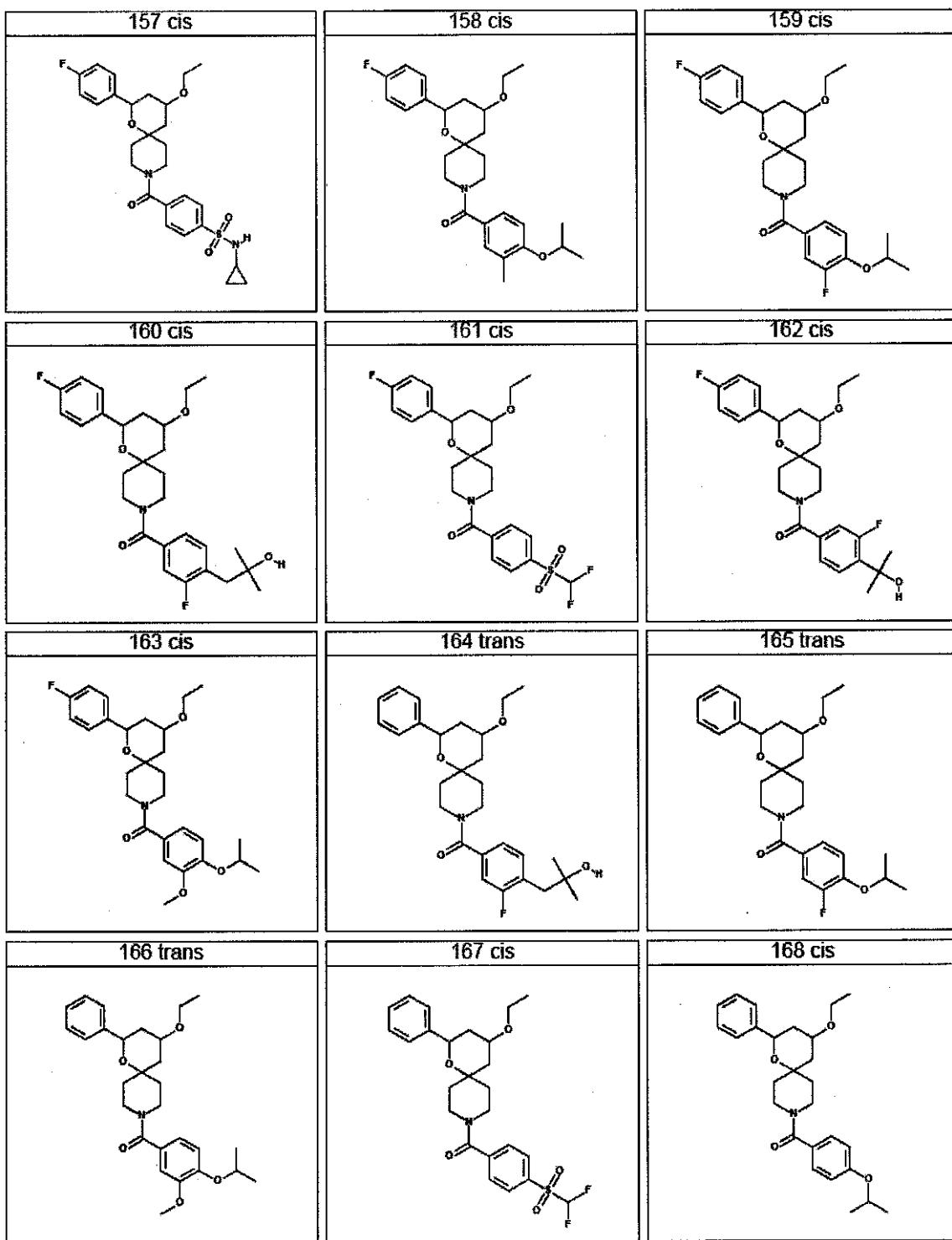
【表 4 - 1 2】



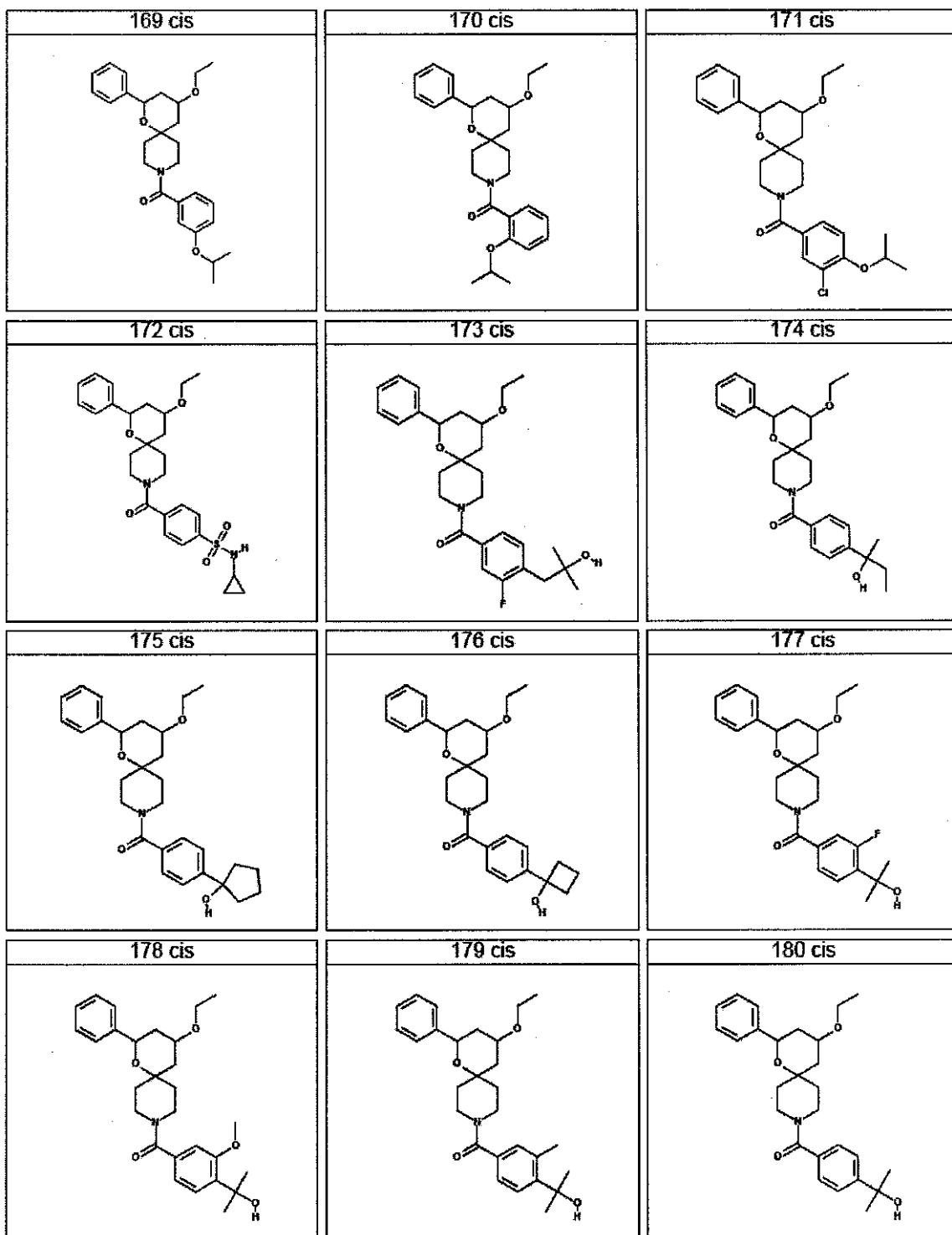
【表 4 - 1 3】



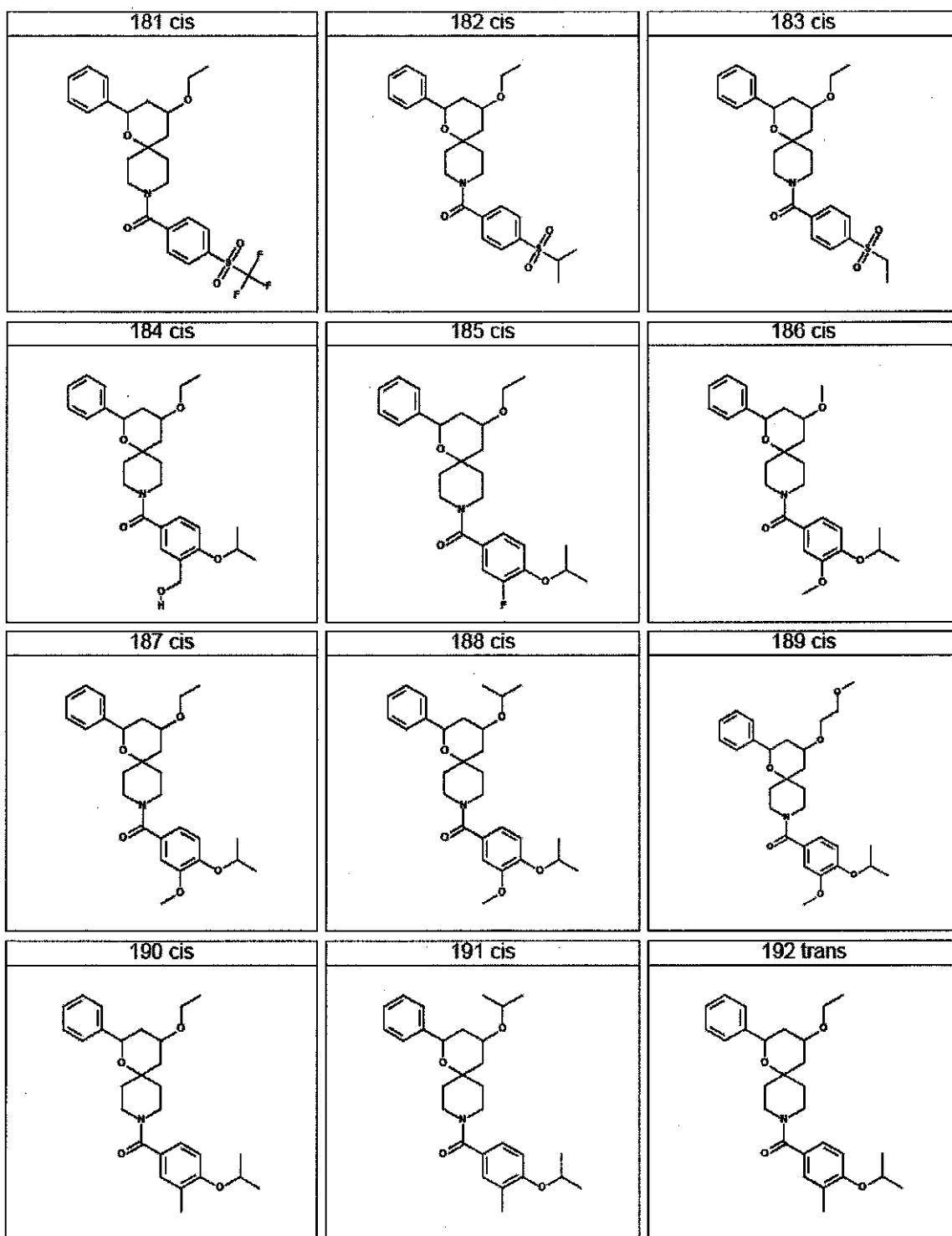
【表 4 - 1 4】



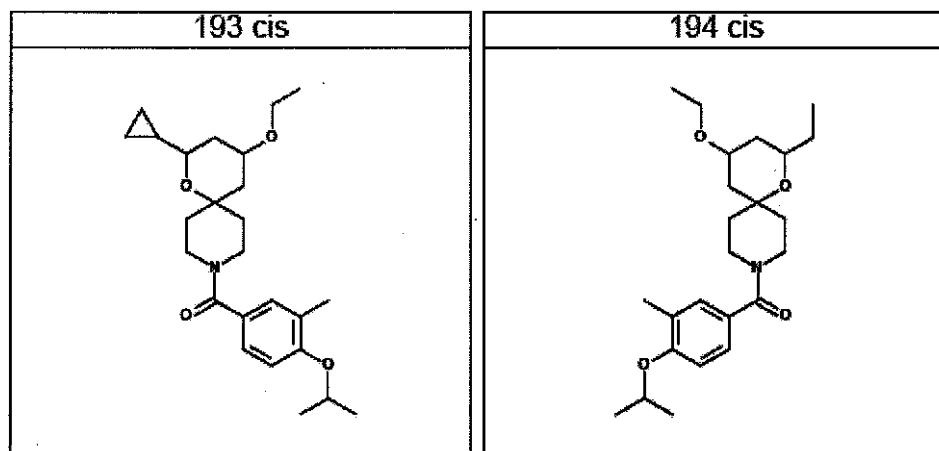
【表 4 - 15】



【表 4 - 1 6】



## 【表4-17】



から選択される、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

## 【請求項22】

請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩および薬学的に受容可能なキヤリアを含有する、薬学的組成物。

## 【請求項23】

電位開口型ナトリウムイオンチャネル：

患者；または

生物学的サンプル；

において阻害するための組成物であって、該組成物は、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

## 【請求項24】

前記電位開口型ナトリウムイオンチャネルがNaV 1.7である、請求項23に記載の組成物。

## 【請求項25】

被験体において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安症、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性を処置するかまたはその重篤度を軽減するための組成物であって、有効量の請求項1に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む、組成物。

## 【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0021

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0021】

これらの化合物および薬学的に受容可能な組成物は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安症およびうつ病

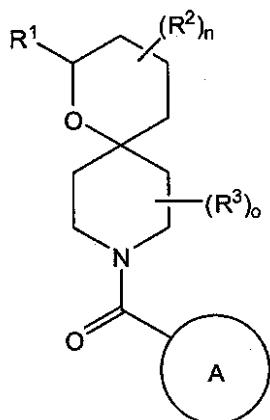
)、筋緊張症、不整脈、運動障害、神經内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神經痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神經痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない、種々の疾患、障害、または状態を処置するため、またはこれらの重篤度を軽減するために有用である。

本発明は、例えば、以下を提供する。

(項目1)

式I:

【化90】



I

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、

式Iにおいて、各場合について独立して：

R<sup>1</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6フルオロアルキル、C3～C8シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、必要に応じて置換されたヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>2</sup>は、C1～C6アルキル、重水素化されたC1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルキル、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>3</sup>は、C1～C6アルキル、またはハロであり；

R<sup>8</sup>は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNRで置き換えられ得るか、あるいは2個のR<sup>8</sup>は、これらが結合している原子と一緒にになって、環を形成し；

R<sup>9</sup>は、H、CF<sub>3</sub>、CHF<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>F、CO<sub>2</sub>R、ハロ、OH、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、N(R)<sub>2</sub>、NRCOR、CON(R)<sub>2</sub>、CN、またはSO<sub>2</sub>Rであり；

Rは、H、C1～C6アルキル、必要に応じて置換されたアリール、ヘテロアリール、C3～C8シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり；

環Aは、必要に応じて置換された、アリール、ヘテロアリールまたは複素環式であり；

nは、0および4を含めて0～4の整数であり；そして

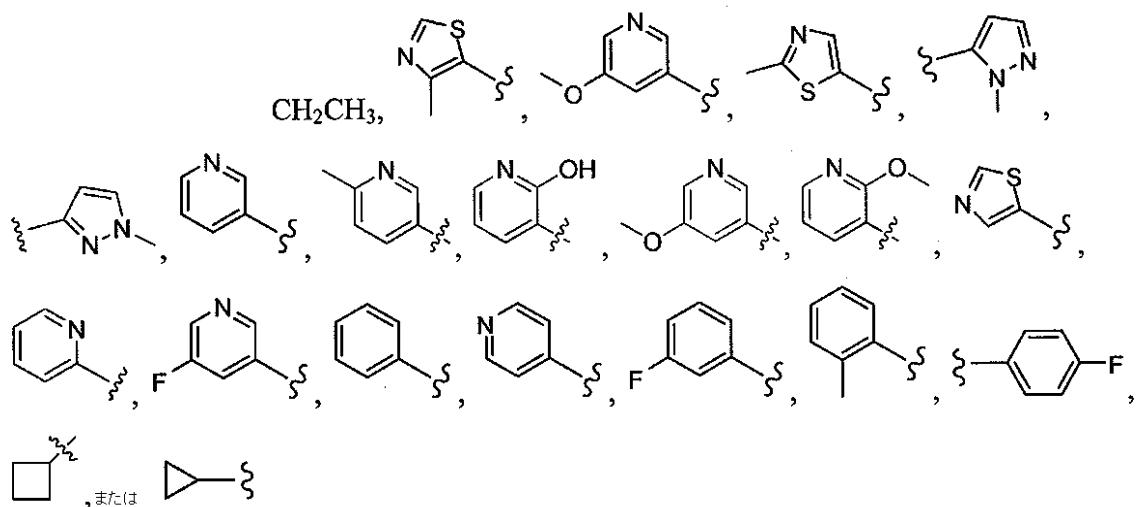
oは、0および4を含めて0～4の整数である、

化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

(項目2)

R<sup>1</sup> は、必要に応じて置換されたフェニル、ピリジル、チアゾール、またはピラゾール

【化 9.1】

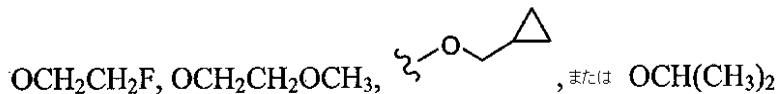


である、項目1に記載の化合物。

( 項目 3 )

R<sup>2</sup> は、

【化 9 2】

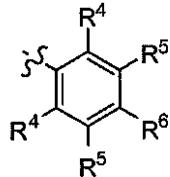


である、項目1に記載の化合物。

## (項目4)

A は、

【化 9 3】



であり、

$R^4$  は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

R<sup>5</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで

3 個までの  $\text{CH}_2$  単位は、O、CO、S、SO、 $\text{SO}_2$ 、N、CF<sub>2</sub> または NR<sup>8</sup> で置き換えられ得；

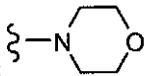
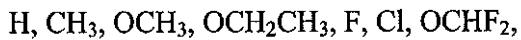
$R^6$  は、H、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C<sub>1</sub>～C<sub>8</sub>)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；あるいは

$R^4$  と  $R^5$ 、または  $R^5$  と  $R^6$  の 2 つの存在が、これらが結合している炭素と一緒にあって、2 個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、項目 1 に記載の化合物。

(項目5)

R<sup>4</sup> は、

【化 9 4】



である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

$R^5$  は、 $H$ 、 $CH_3$ 、 $OCH_3$ 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 $F$ 、 $Cl$ 、 $CF_3$ 、 $CN$ 、または $CH_2OH$ である、項目4に記載の化合物。

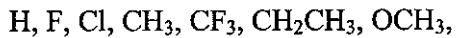
---

(項目7)

---

R<sup>6</sup> は、

【化 9 5】



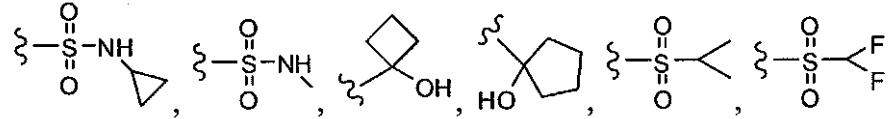
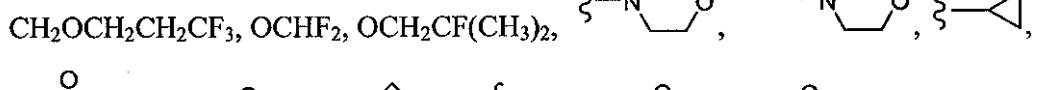
OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OtBu, tBu, OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,

OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH(OH)CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(OH)(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,

$$\text{OCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, \text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}, \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH} \quad \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3, \text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$$

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

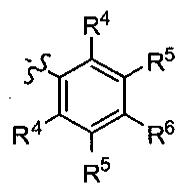
— 1 —



である、項目4に記載の化合物。

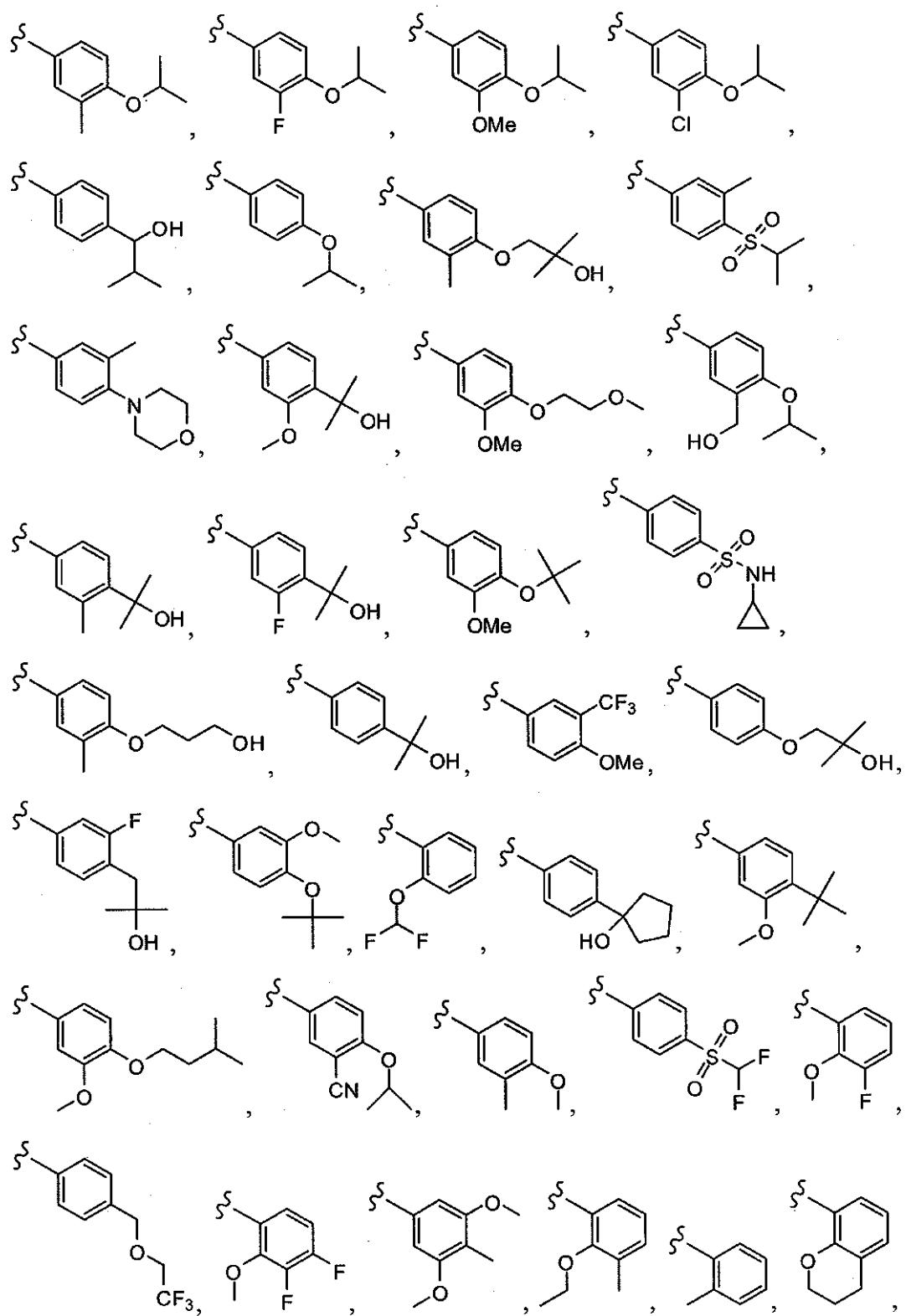
( 項目 8 )

【化96】

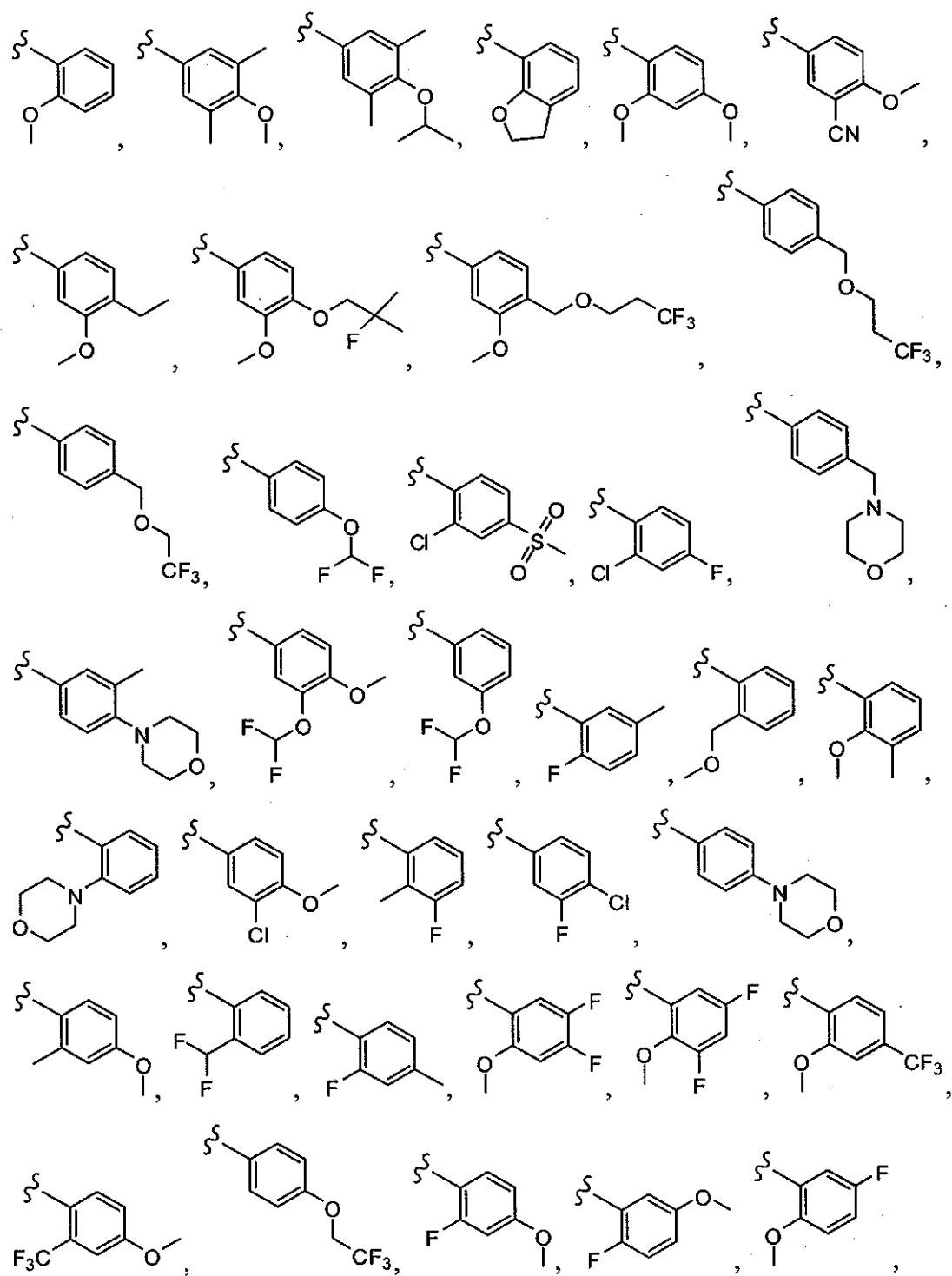


は、

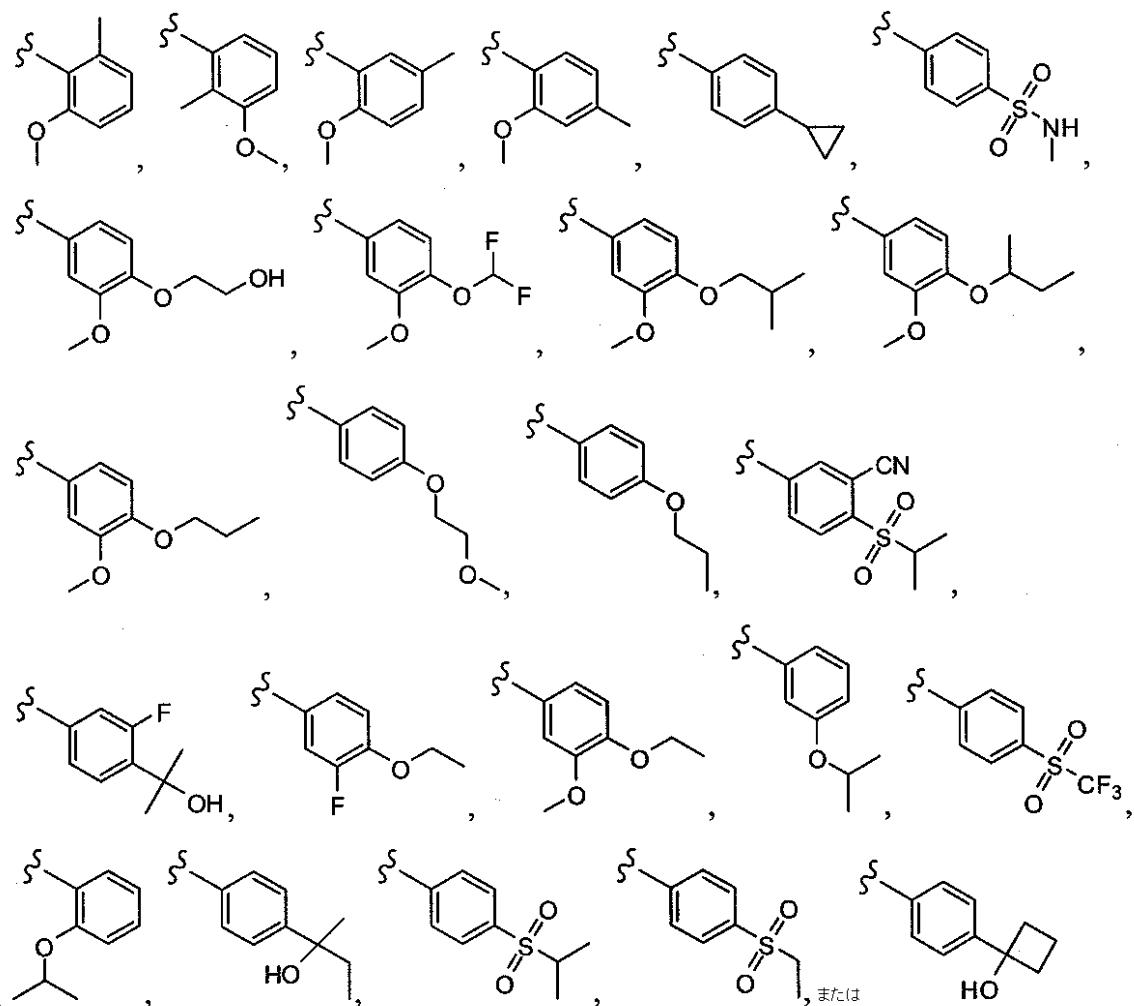
【化 9 7 - 1】



【化 9 7 - 2】



【化97-3】



から選択される、項目4に記載の化合物。

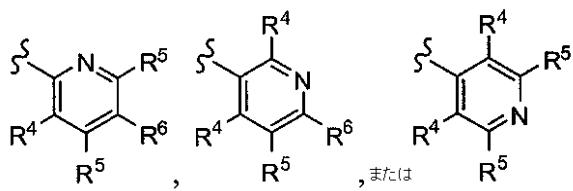
(項目9)

Aは、ヘテロアリールまたは複素環式である、項目1に記載の化合物。

(項目10)

Aは、

【化98】



であり、

$R^4$ は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ、C1～C6フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位はO、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；

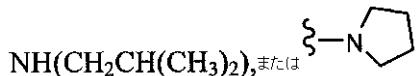
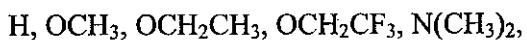
 $R^5$ は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、C1～C6アルコキシ

、C 1 ~ C 6 フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；R<sup>6</sup>は、H、C 1 ~ C 6 アルキル、C 3 ~ C 8 シクロアルキル、C 1 ~ C 6 アルコキシ、C 1 ~ C 6 フルオロアルコキシ、ハロ、CN、OH、OR<sup>8</sup>、N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、または直鎖分枝鎖、もしくは環状の(C 1 ~ C 8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；あるいはR<sup>4</sup>とR<sup>5</sup>、またはR<sup>5</sup>とR<sup>6</sup>の2つの存在が、これらが結合している炭素と一緒にあって、2個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された環を形成する、項目9に記載の化合物。

(項目11)

R<sup>4</sup>は、

【化99】

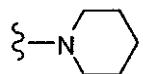
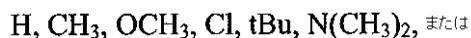


である、項目10に記載の化合物。

(項目12)

R<sup>5</sup>は、

【化100】

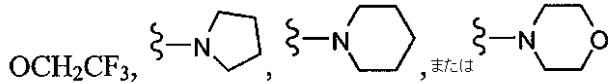
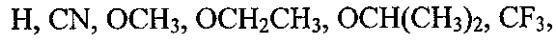


である、項目10に記載の化合物。

(項目13)

R<sup>6</sup>は、

【化101】

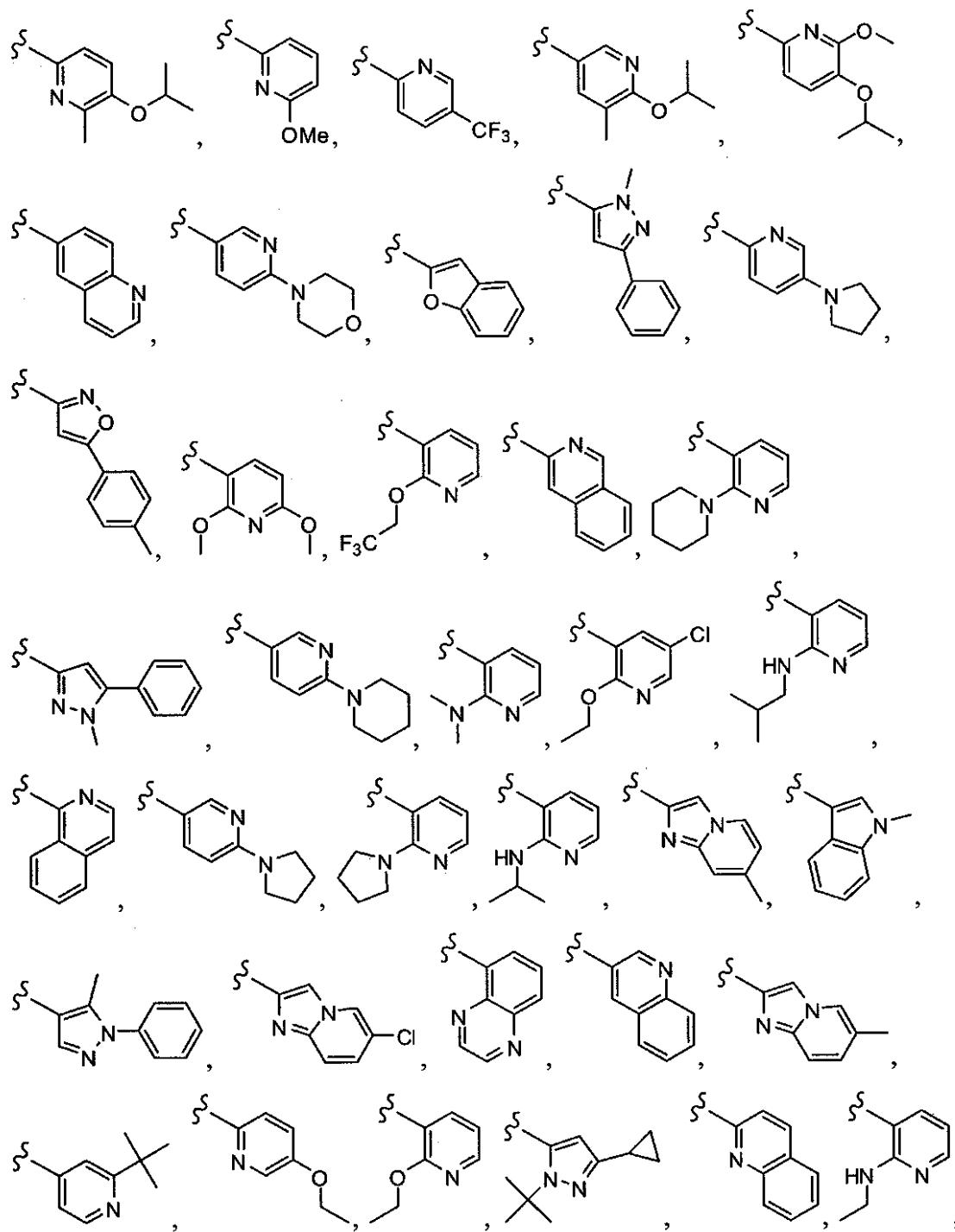


である、項目10に記載の化合物。

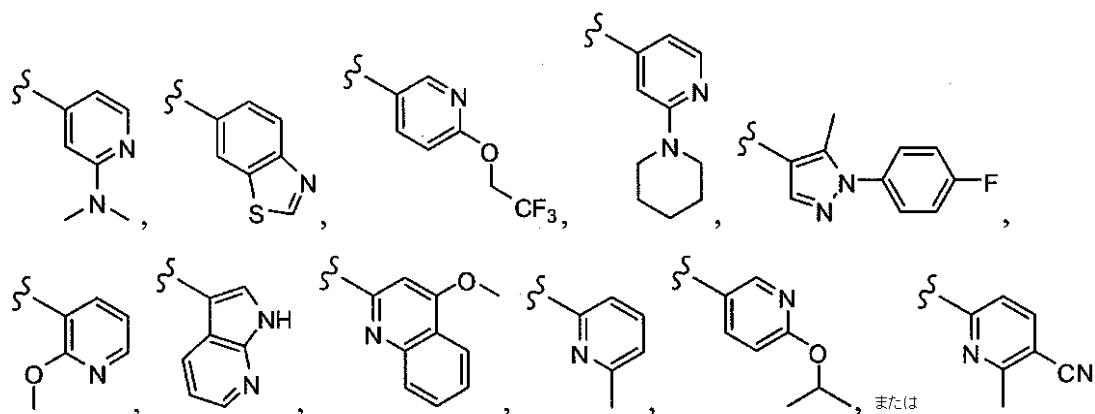
(項目14)

Aは、以下

【化 1 0 2 - 1】



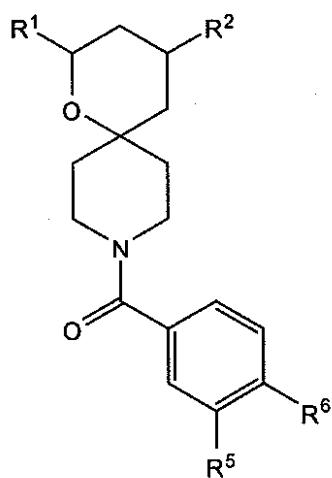
【化102-2】

から選択される、項目10に記載の化合物。

(項目15)

前記化合物は、式IA

【化103】



IA

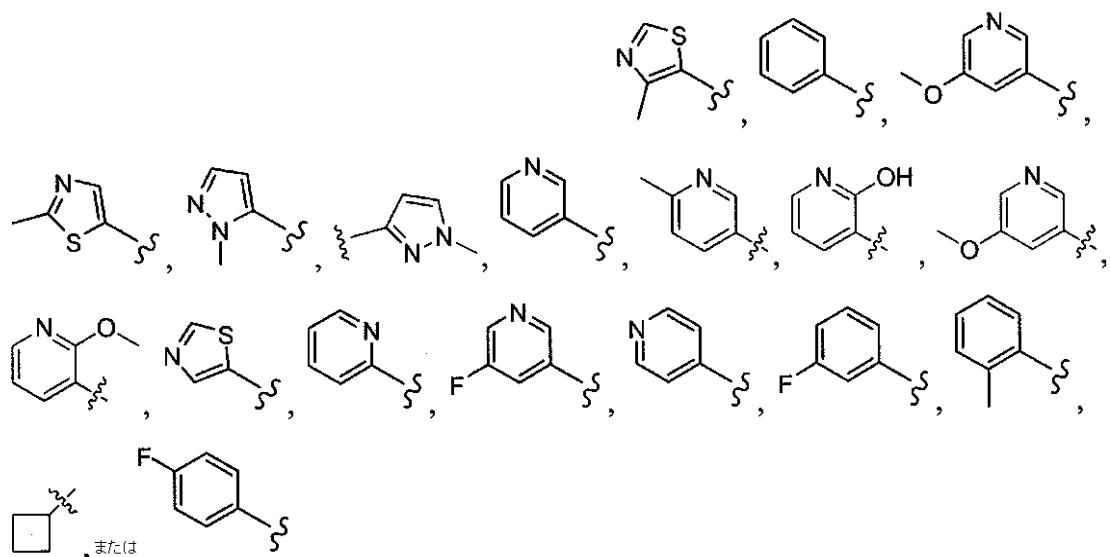
を有し、R<sup>1</sup>は、アリールまたはヘテロアリールであり、R<sup>2</sup>は、C1～C6アルコキシまたはC1～C6フルオロアルコキシであり、R<sup>5</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；R<sup>6</sup>は、H、C1～C6アルキル、C1～C6アルコキシ、C3～C8シクロアルキル、ハロ、CN、OR<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>8</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>8</sup>)<sub>2</sub>、CHF<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、R<sup>9</sup>、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで3個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得；そして

R<sup>8</sup> は、H、C1～C6アルキル、C3～C8シクロアルキル、CF<sub>3</sub>、または直鎖、分枝鎖、もしくは環状の(C1～C8)-R<sup>9</sup>であり、ここで2個までのCH<sub>2</sub>単位は、O、CO、S、SO、SO<sub>2</sub>、N、CF<sub>2</sub>、またはNR<sup>8</sup>で置き換えられ得、あるいは2個のR<sup>8</sup>は、これらが結合している原子と一緒にになって、環を形成する、項目1に記載の化合物。

(項目16)

R<sup>1</sup> は、

【化104】

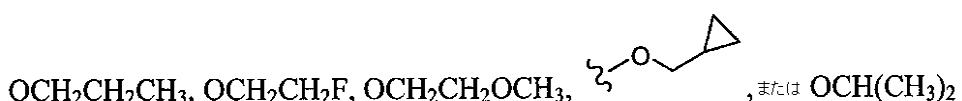


である、項目15に記載の化合物。

(項目17)

R<sup>2</sup> は、

【化105】



から選択される、項目15に記載の化合物。

(項目18)

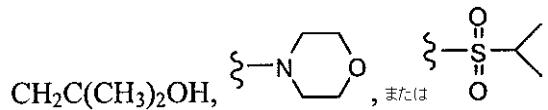
R<sup>5</sup> は、H、CH<sub>3</sub>、OCH<sub>3</sub>、CF<sub>3</sub>、OCHF<sub>2</sub>、F、Cl、CN、またはCH<sub>2</sub>O Hである、項目15に記載の化合物。

(項目19)

R<sup>6</sup> は、

## 【化106】

H, Cl CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, tBu, O<sub>t</sub>Bu, OCH<sub>3</sub>,  
 OCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CF(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH, OCHF<sub>2</sub>,  
 OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>OH,

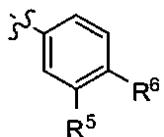


である、項目15に記載の化合物。

(項目20)

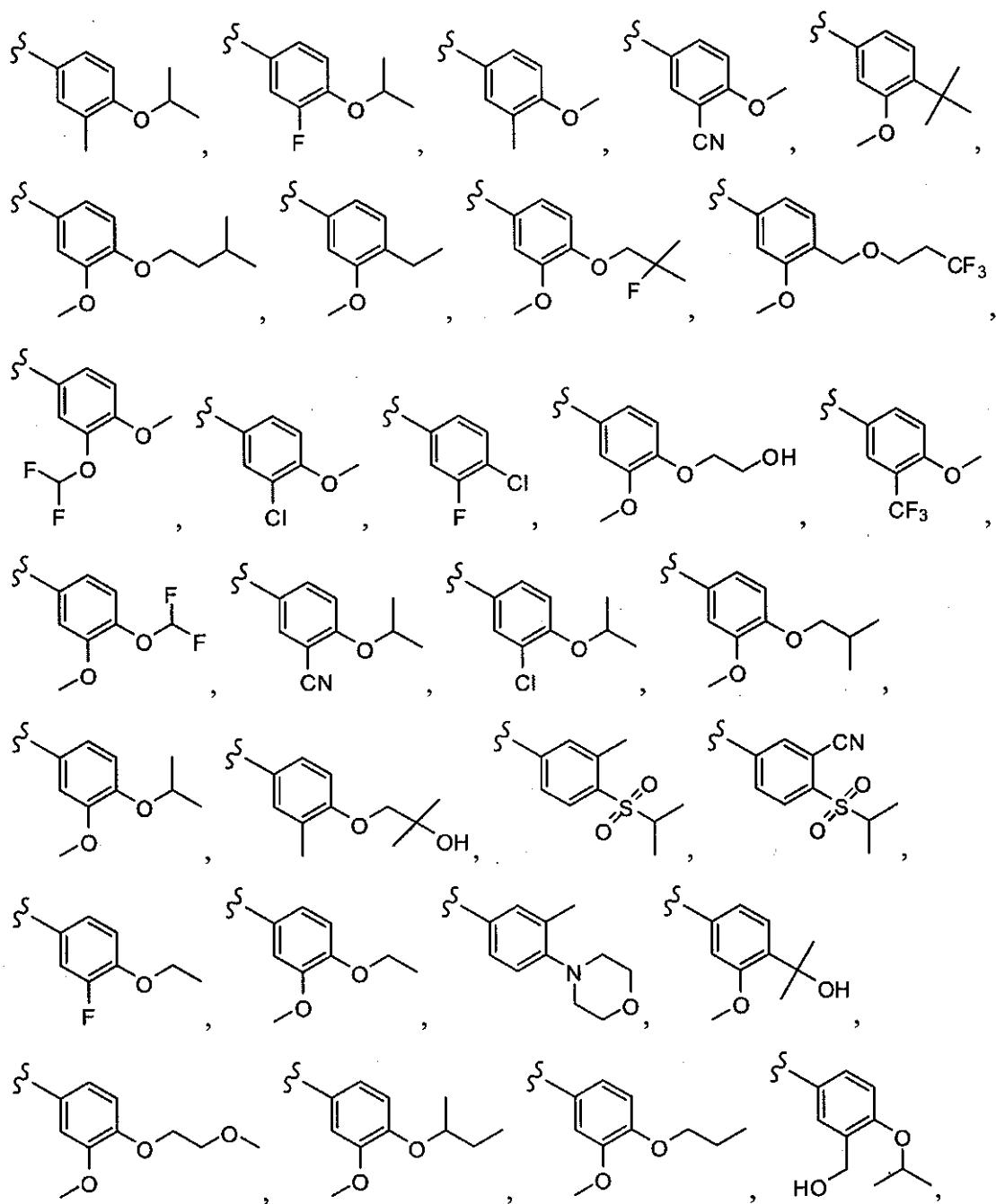
前記

## 【化107】

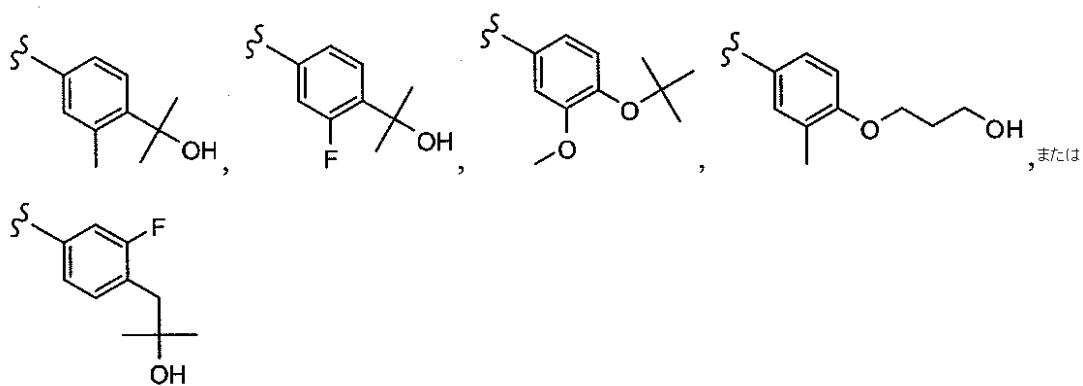


部分は、

【化 1 0 8 - 1】



【化108-2】

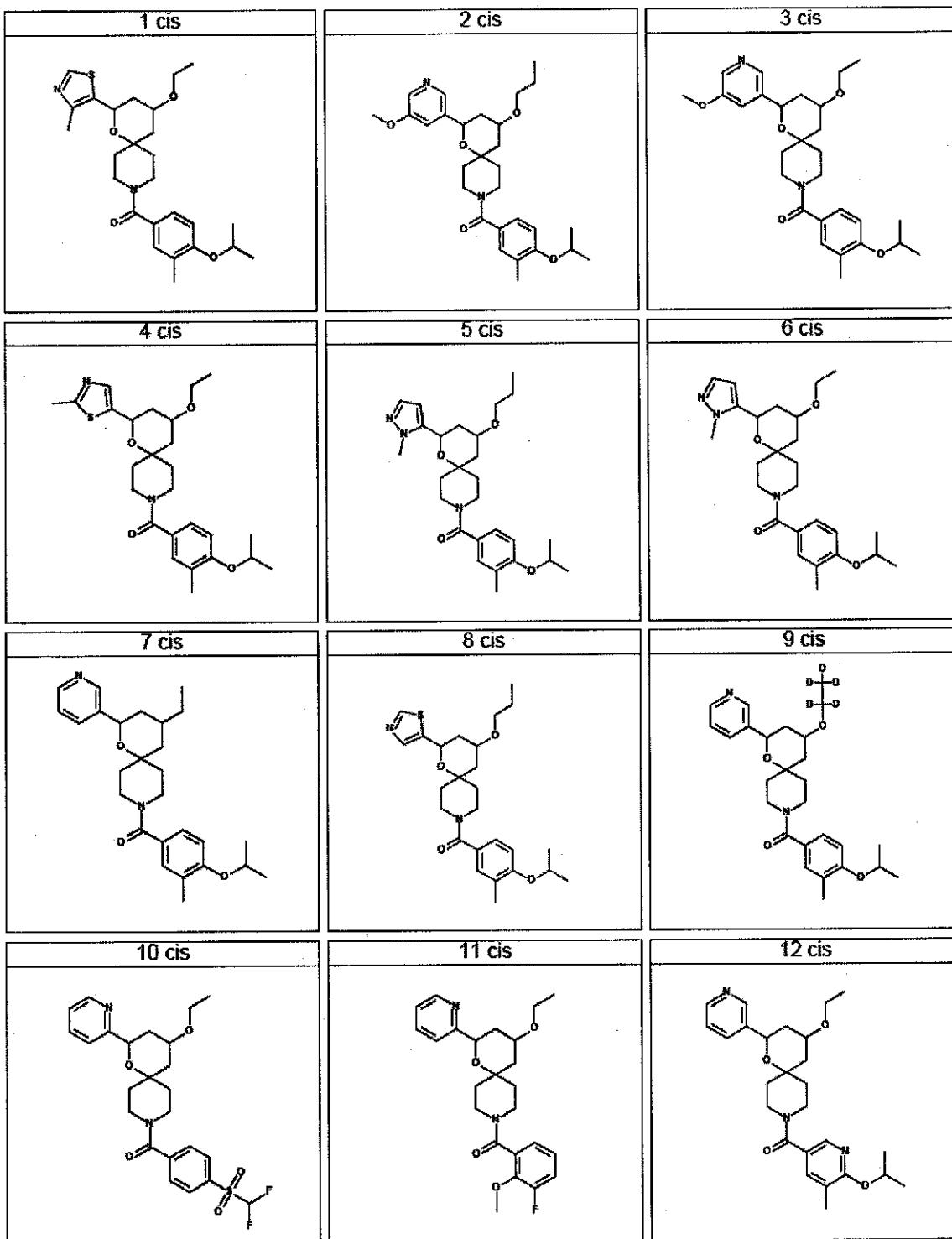


から選択される、項目 15 に記載の化合物。

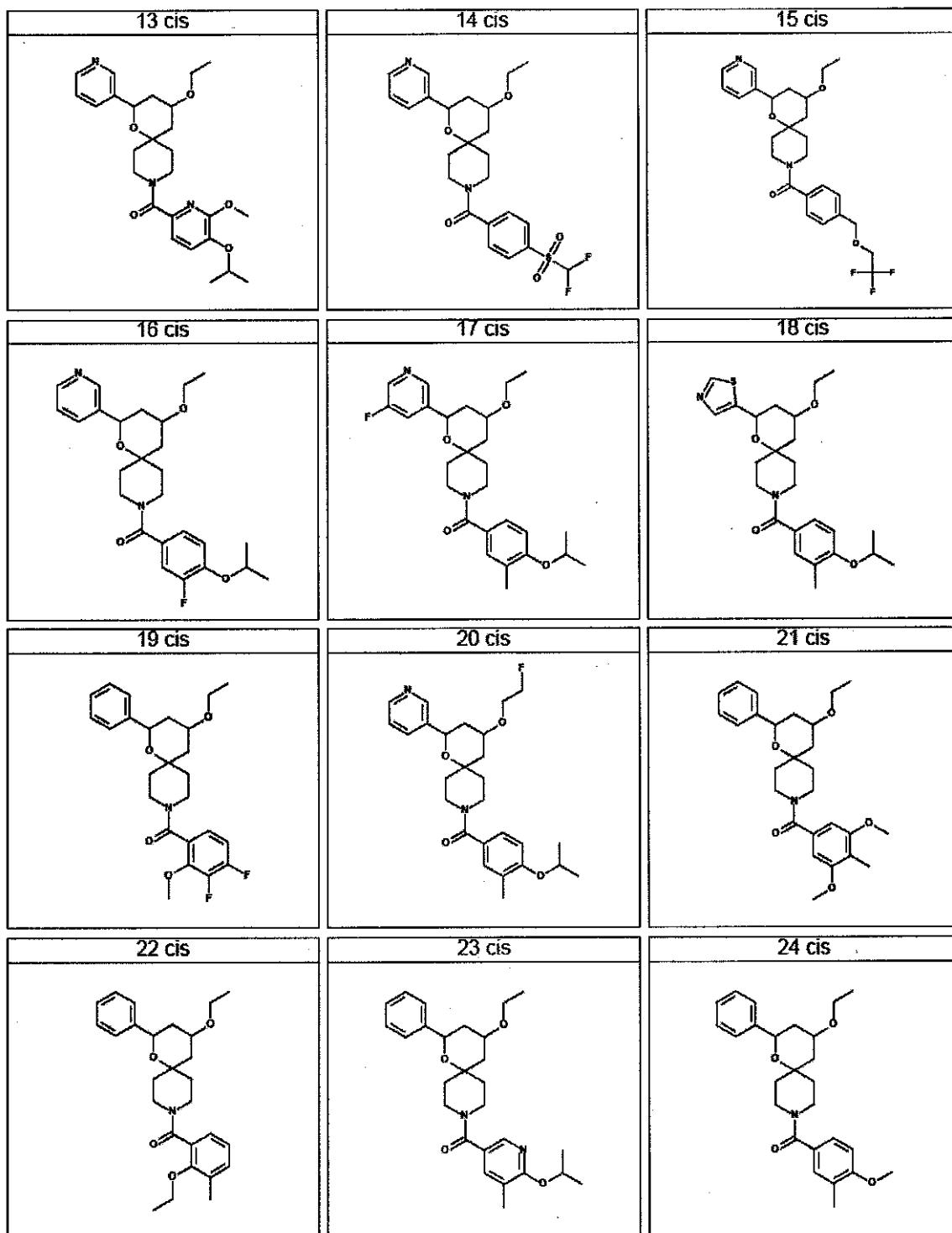
(項目 21)

前記化合物が以下の表

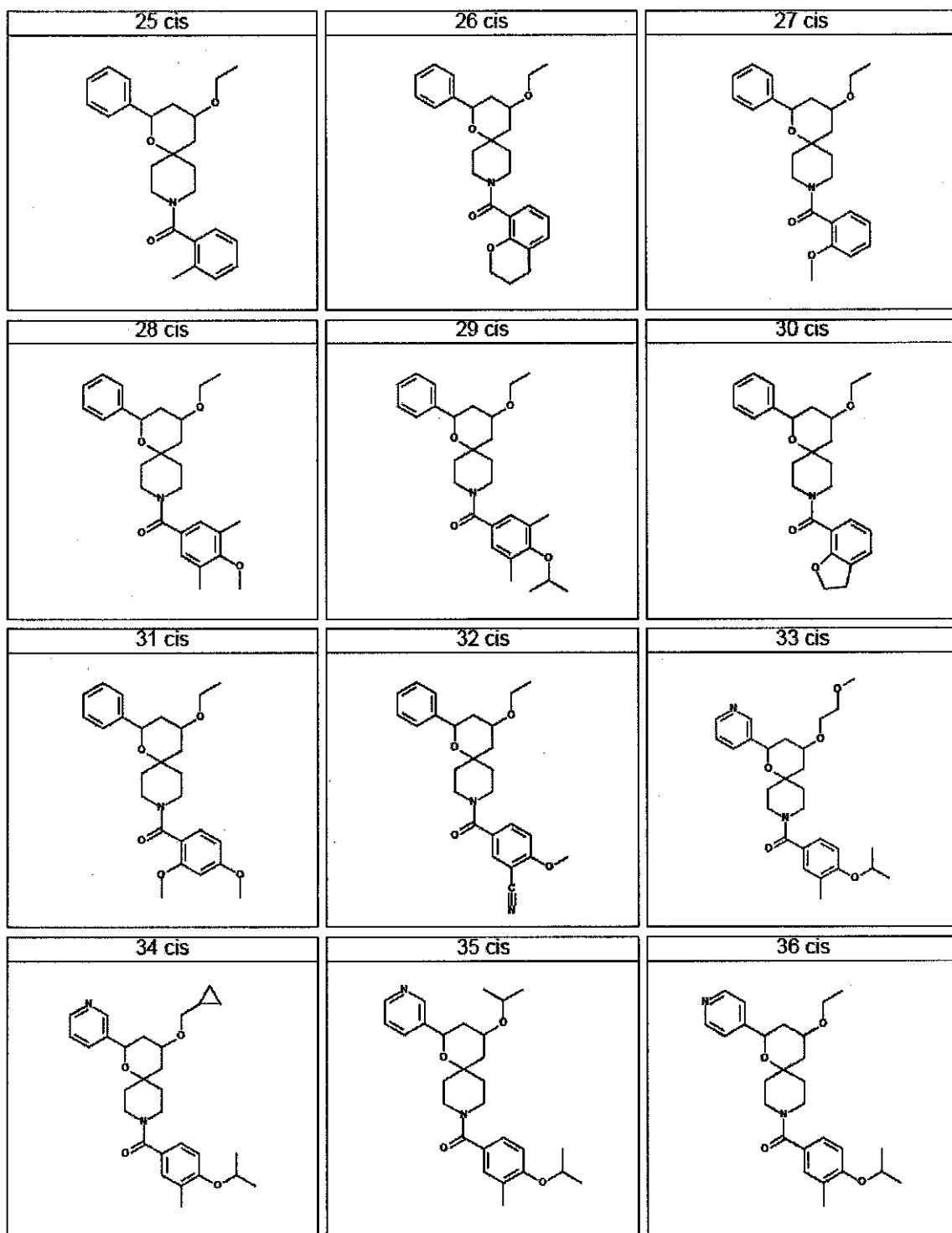
【表 4 - 1】



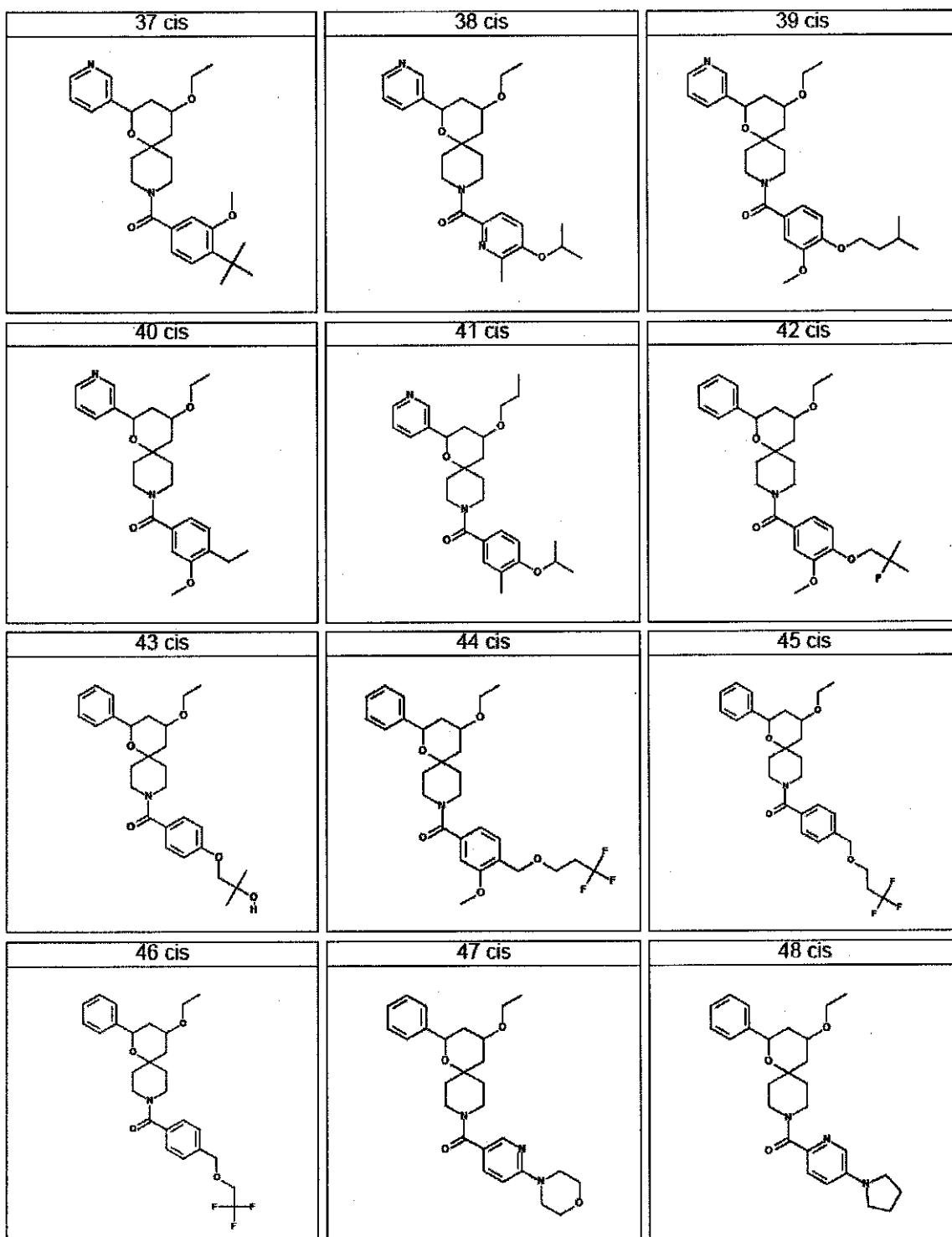
【表4-2】



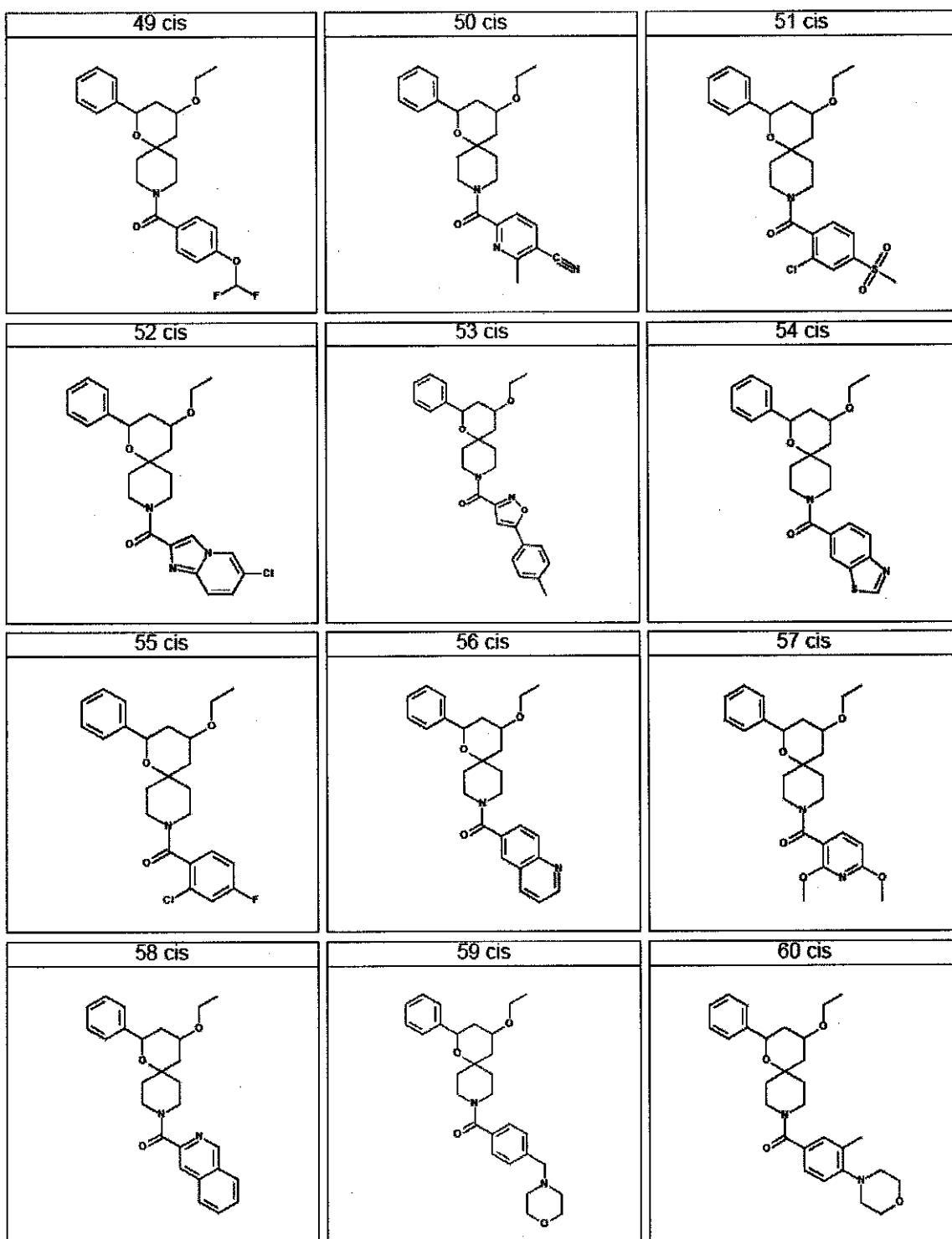
【表 4 - 3】



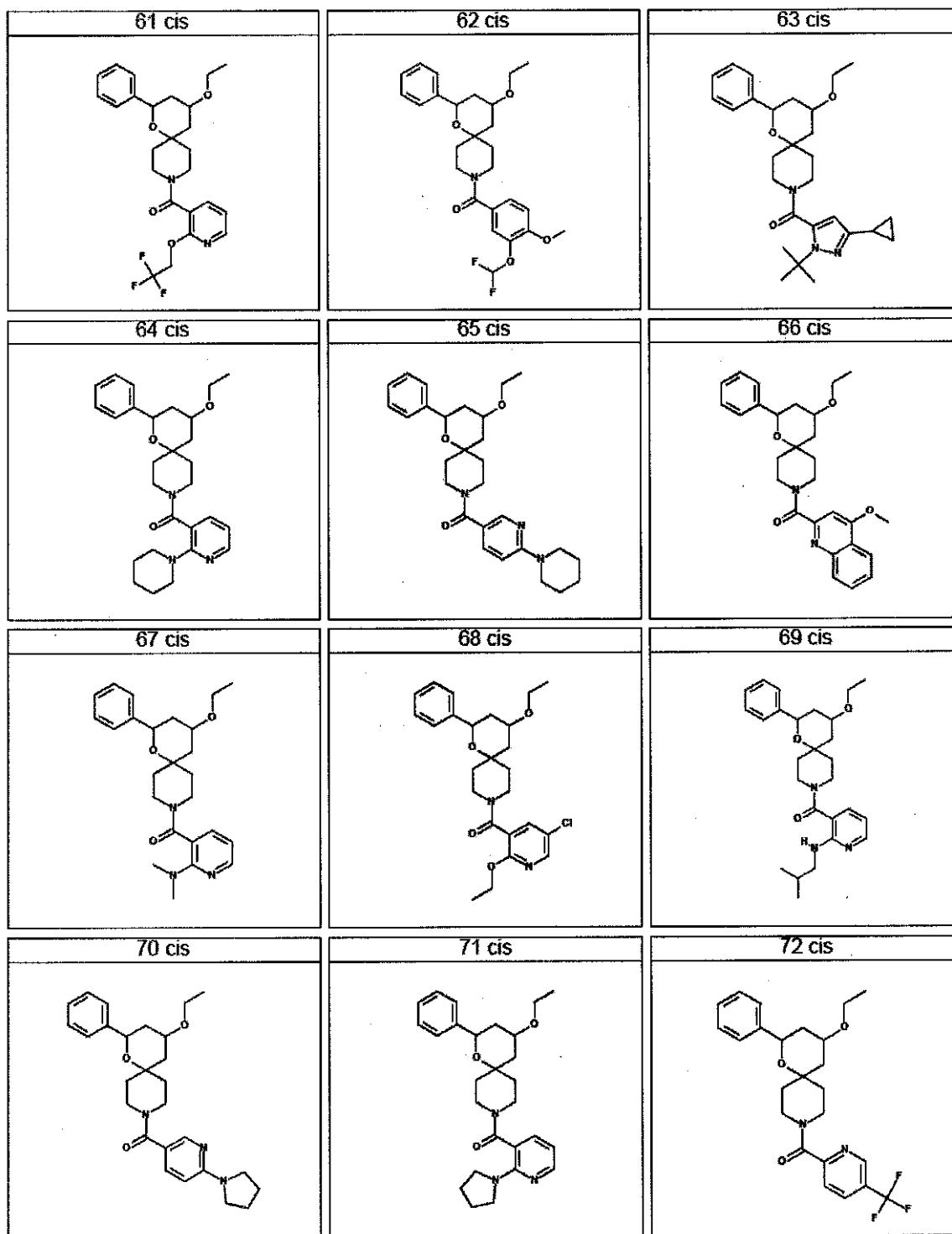
【表 4 - 4】



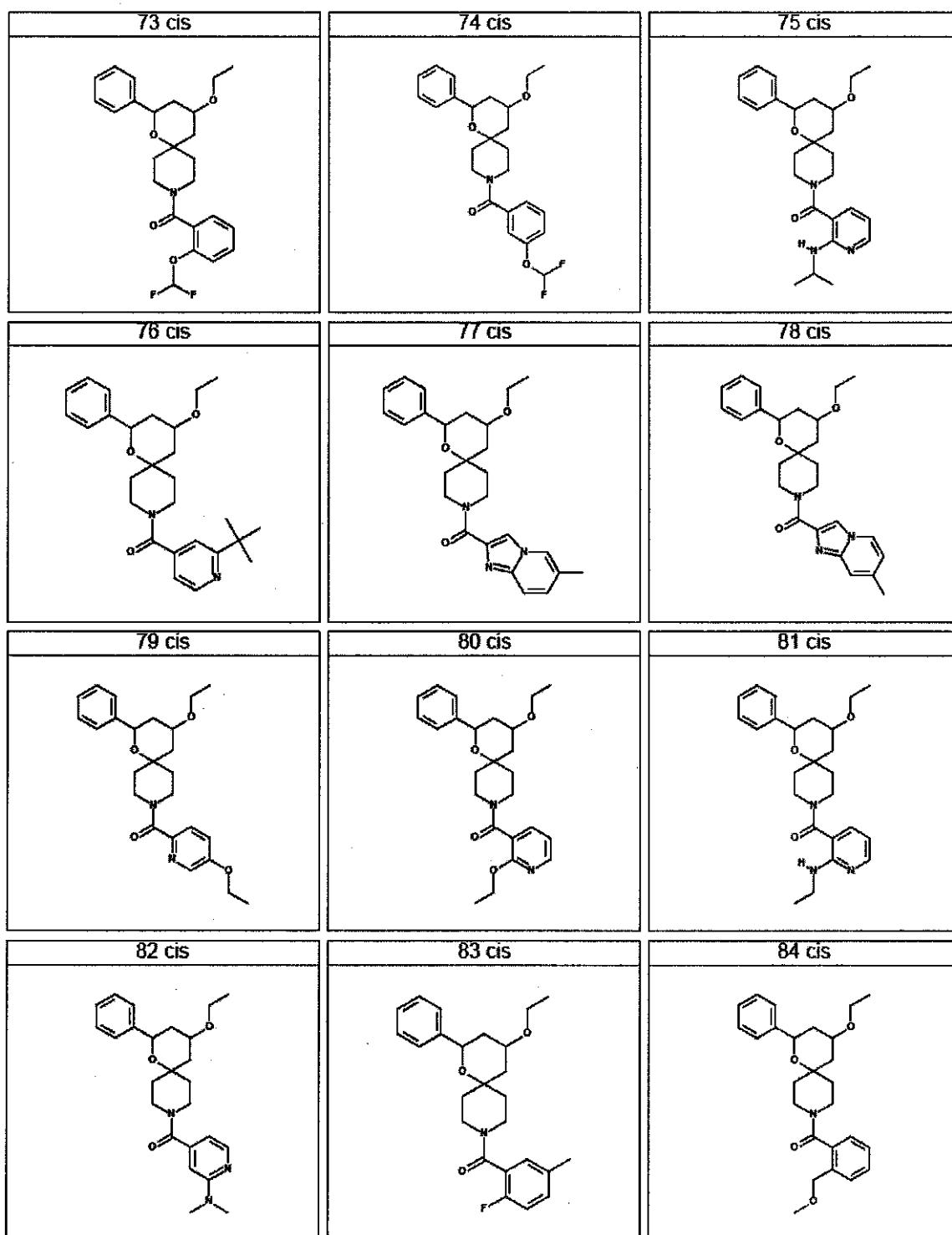
【表4-5】



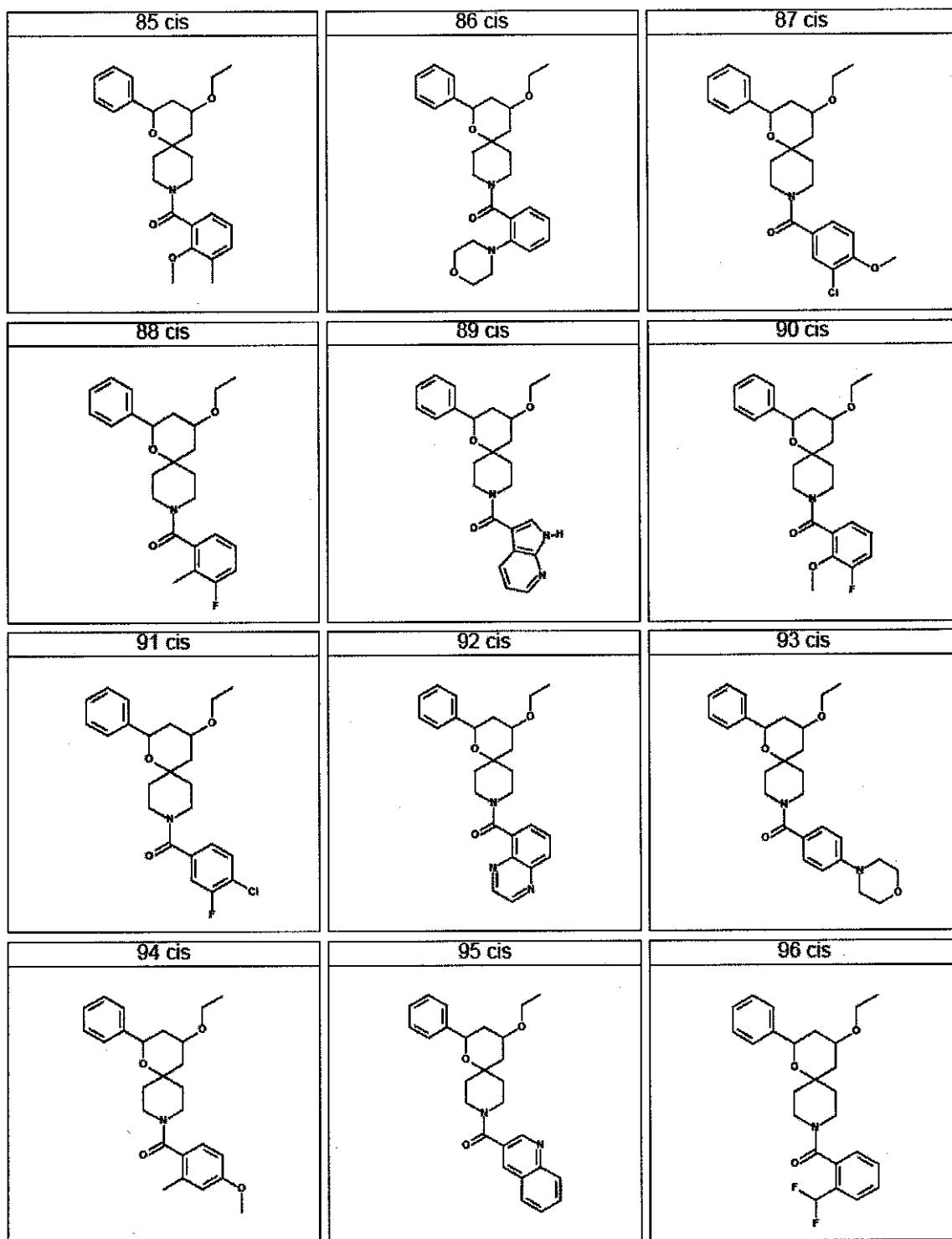
【表 4 - 6】



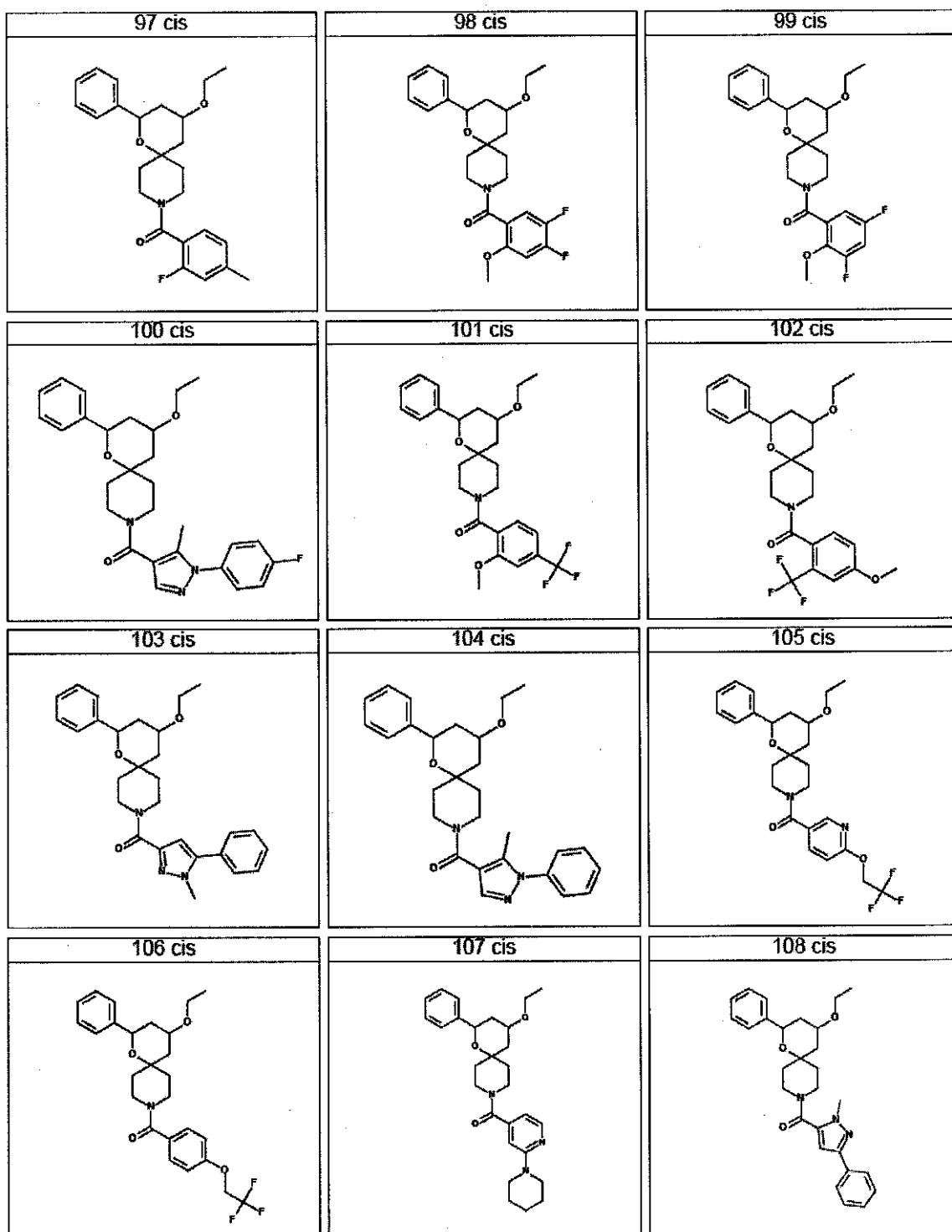
【表 4 - 7】



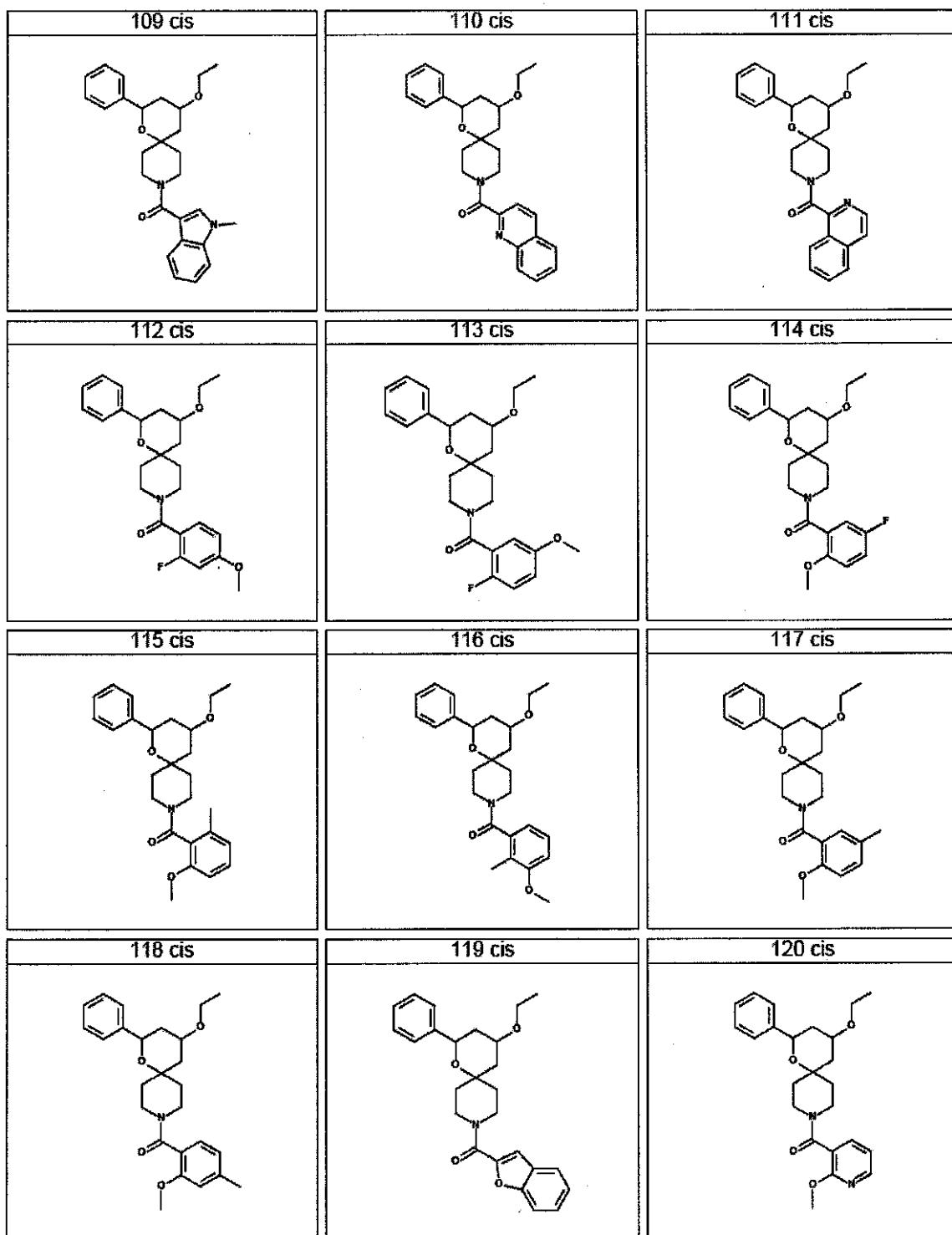
【表 4 - 8】



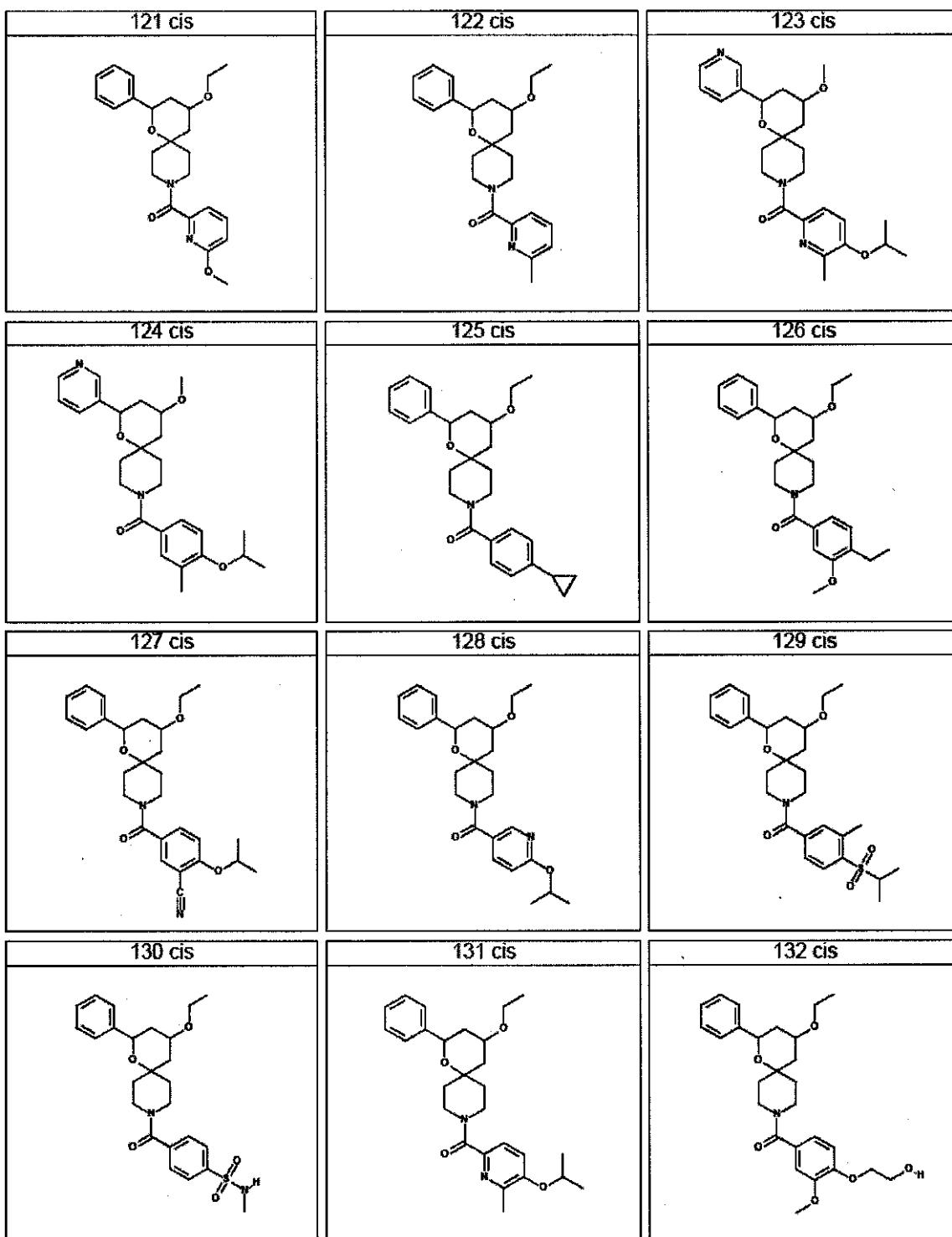
【表 4 - 9】



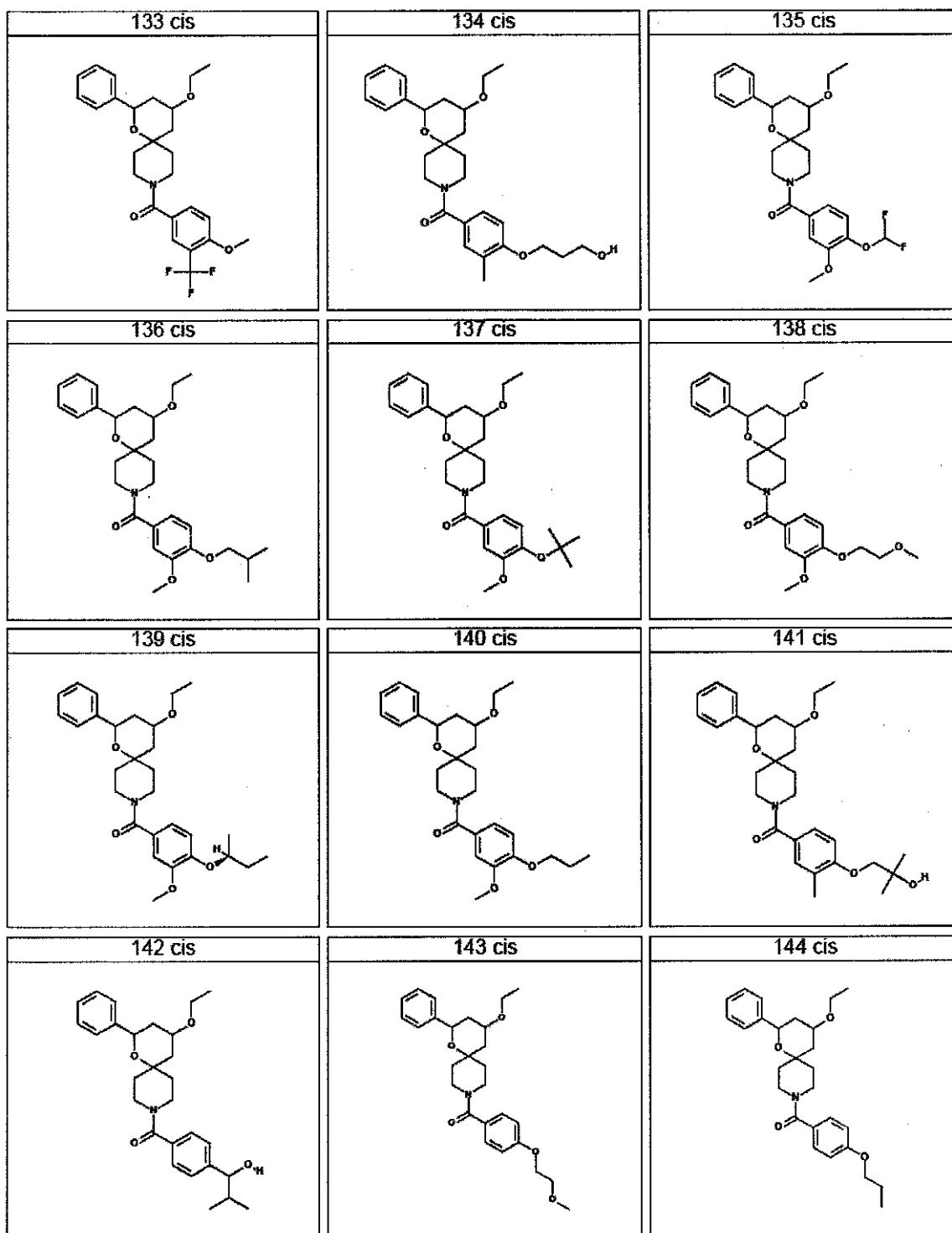
【表 4 - 10】



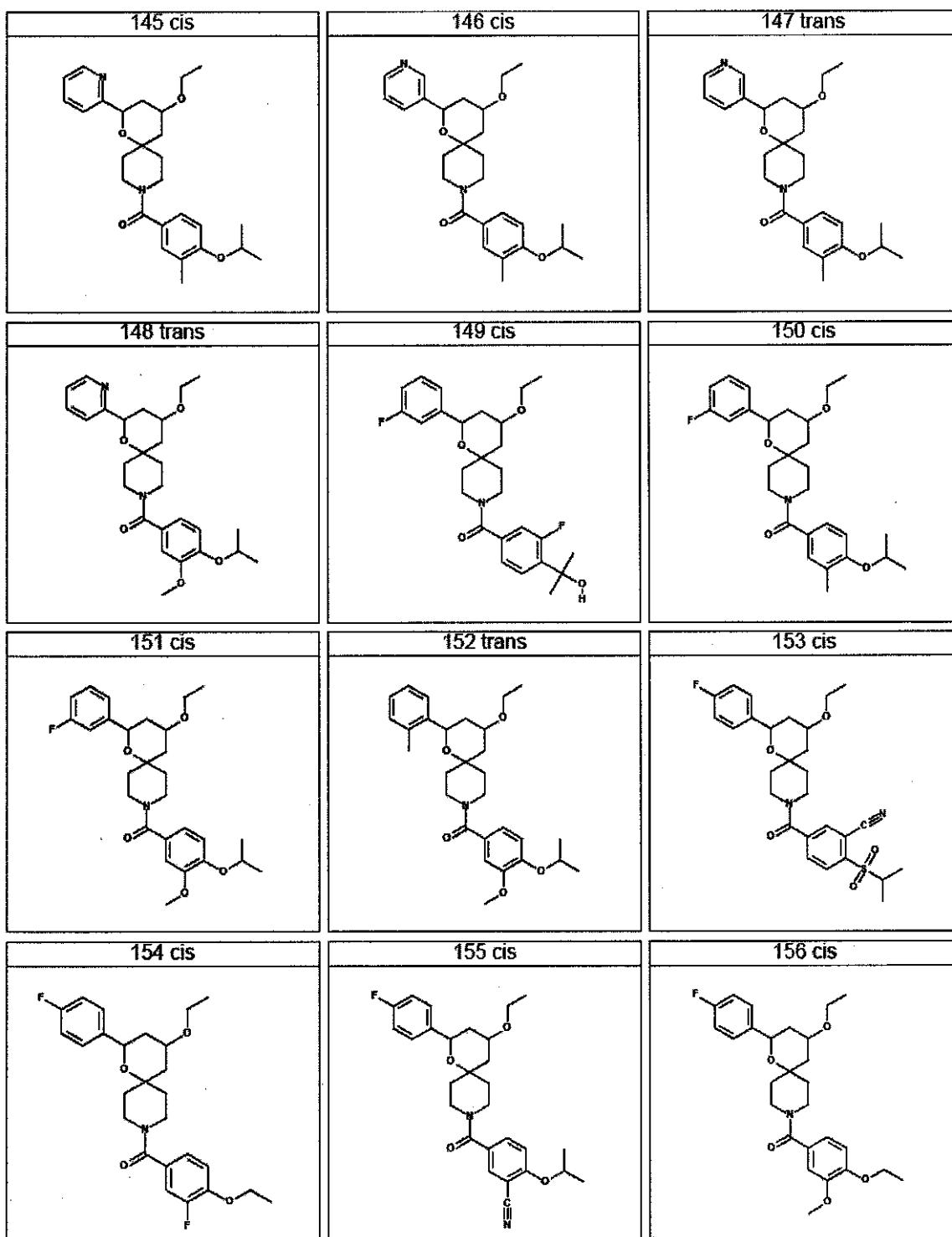
【表 4 - 1 1】



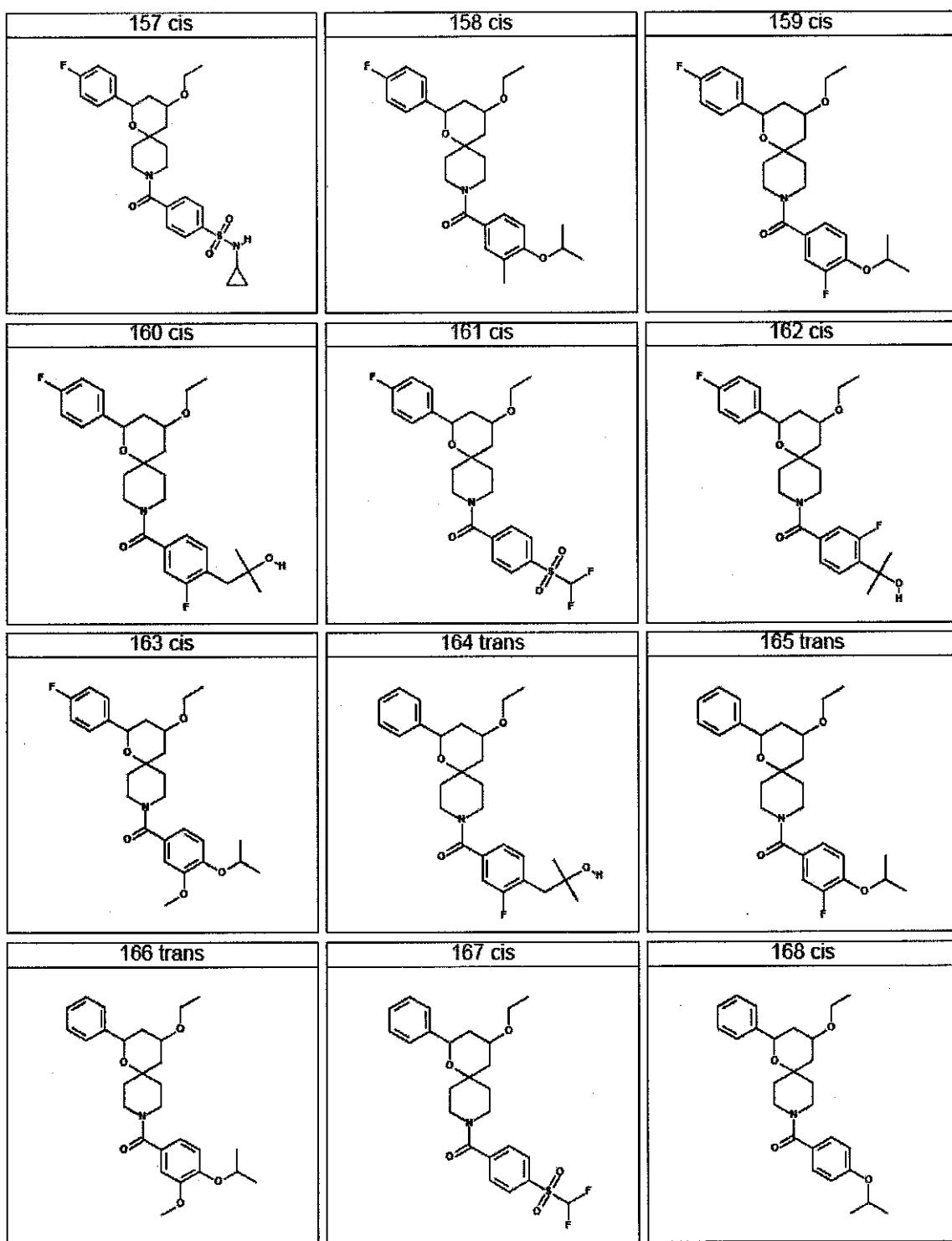
【表 4 - 1 2】



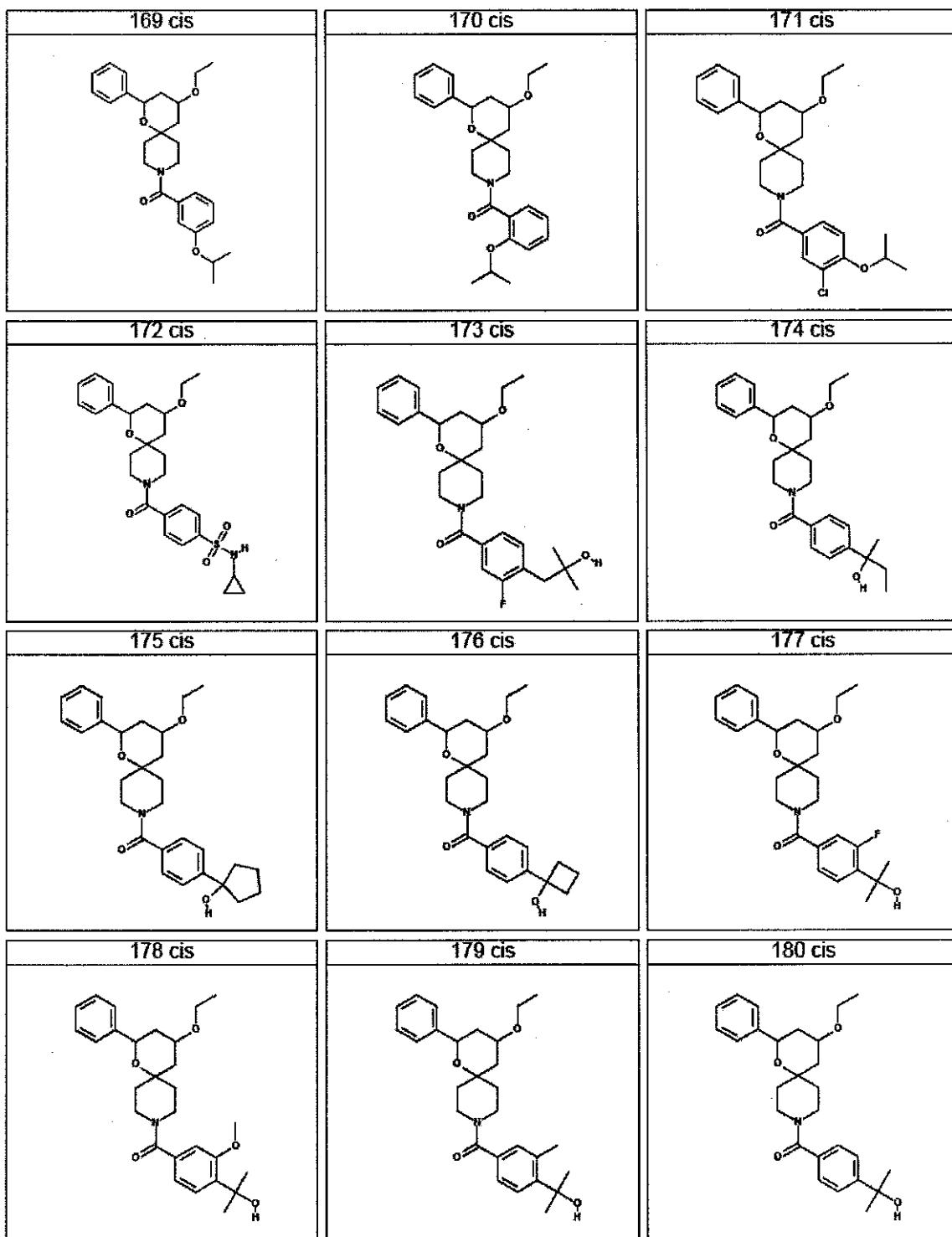
【表 4 - 1 3】



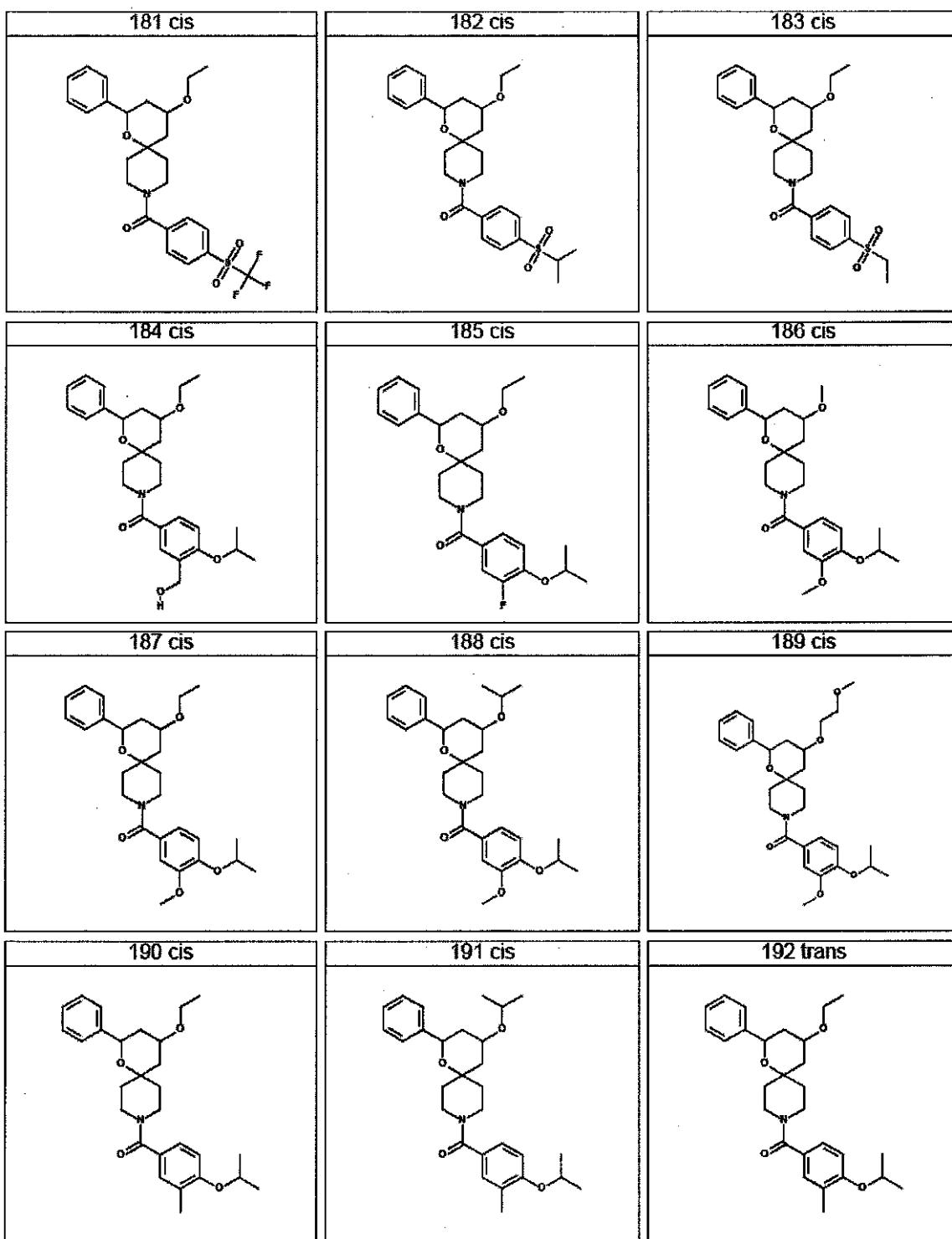
【表 4 - 1 4】



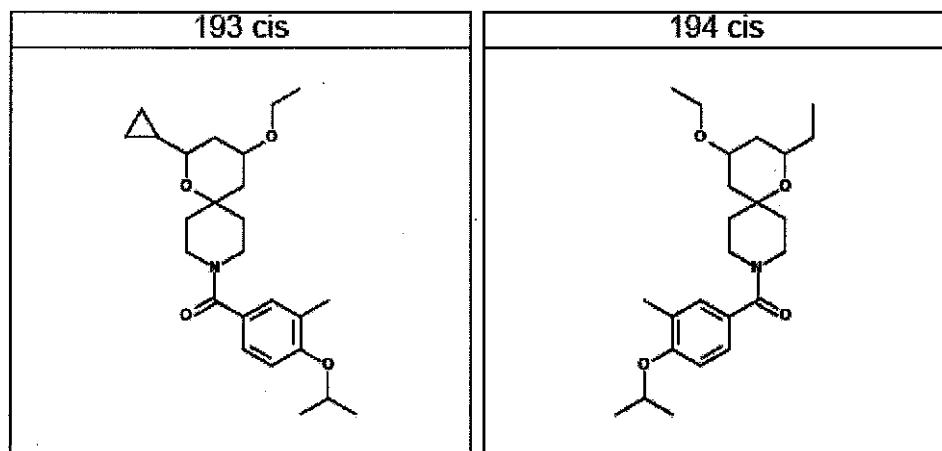
【表 4 - 15】



【表 4 - 1 6】



【表4-17】



から選択される、項目1に記載の化合物。

(項目22)

項目1に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目23)

電位開口型ナトリウムイオンチャネルを：

患者；または

生物学的サンプル；

において阻害する方法であって、該方法は、項目1に記載の化合物を、該患者に投与するか、または該生物学的サンプルに接触させる工程を包含する、方法。

(項目24)

前記電位開口型ナトリウムイオンチャネルがNa<sub>V</sub> 1.7である、項目23に記載の方法。

(項目25)

被験体において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、不安症、うつ病、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、根痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性を処置するかまたはその重篤度を軽減する方法であって、有効量の項目1に記載の化合物を投与する工程を包含する、方法。