(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2013 年 10 月 31 日(31.10.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2013/161929 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 413/04 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) *C07D 413/14* (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2013/062182

(22) 国際出願日: 2013 年 4 月 25 日(25.04.2013)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2012-100688 2012 年 4 月 26 日(26.04.2012) JP

(71) 出願人: 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町３丁目１番８号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 服部 一成(HATTORI, Kazunari); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 高谷 健二(TAKAYA, Kenji); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 川瀬 一穂(KAWASE, Kazuho); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 青木 夏枝(AOKI, Natsue); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP). 石田 義人(ISHIDA, Yoshihito); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社内 Osaka (JP).

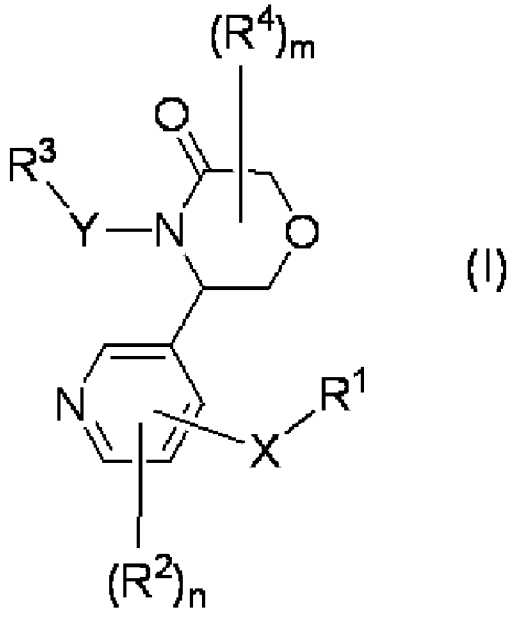
(74) 代理人: 高山 裕貢, 外(TAKAYAMA, Hirotsugu et al.); 〒5610825 大阪府豊中市二葉町３丁目１番１号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) **Title**: PYRIDINYL MORPHOLINONE DERIVATIVE AND DRUG COMPOSITION CONTAINING SAME

(54) 発明の名称 : ピリジニルモルホリノン誘導体およびそれらを含有する医薬組成物



(I)

(57) **Abstract**: Disclosed is the compound represented in formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt of same (in the formula: R^1 is an aromatic carbon ring group or the like; -X- is a single bond, -O(C(R^{5a})(R^{5b}))p- or the like; R^{5a} and R^{5b} are hydrogen atoms or the like; p is 0 or the like; R^2 is a halogen or the like; n is 0 or the like; -Y- is a single bond, a substituted or unsubstituted alkylene or the like; R^3 is a hydrogen atom or the like; R^4 is a halogen or the like; and m is 0 or the like).

(57) 要約: 式（Ｉ）：（式中、Ｒ^{1}は、芳香族炭素環式基等；－Ｘ－は、単結合、－Ｏ－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））ｐ－等；Ｒ^{5a}およびＲ^{5b}は、水素原子等；ｐは、０等；Ｒ^{2}は、ハロゲン等；ｎは、０等；－Ｙ－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン等；Ｒ^{3}は、水素原子等；Ｒ^{4}は、ハロゲン等；ｍは、０等）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

WO 2013/161929 A1

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告（条約第 21 条(3)）

明　細　書

発明の名称 ：

ピリジニルモルホリノン誘導体およびそれらを含有する医薬組成物

技術分野

[0001] 本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルＮａｖ１．７（以下、Ｎａｖ１．７と示す。）が関与する疾患または状態を治療するのに有用な化合物、および該化合物を含有する医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] 電位依存性ナトリウムチャネルは、中枢神経、末梢神経、心筋、骨格筋ならびに神経内分泌細胞などの興奮性細胞に存在する。細胞膜電位の脱分極に応答し、活動電位の発生やその伝導に関与する。電位依存性ナトリウムチャネルは、神経および心筋におけるシグナル発生およびシグナル伝導において重要な働きをすることから、神経系、心臓および筋肉の機能維持に必須である。電位依存性ナトリウムチャネルの異常は、てんかん（非特許文献１）、慢性疼痛(非特許文献２)、筋緊張症（非特許文献３）および不整脈（非特許文献４）などの疾患に関与することが知られている（非特許文献５)。

電位依存性ナトリウムチャネルは、イオンチャネルポアを形成するαサブユニットおよび補助サブユニットであるβサブユニットから構成される。αサブユニットは、それぞれ６つの膜貫通領域(Ｓ１～Ｓ６セグメント)、ならびにＳ５およびＳ６セグメントの間に存在するポアループ領域を持つ、4つの相同ドメインより成る分子量が約２６０ｋＤａのタンパクである。その４つの相同ドメインの中心に、ナトリウムイオンを透過するチャネルを形成する。αサブユニットには、Ｎａｖ１．１ ~ Ｎａｖ１．９の９つのサブタイプが存在し、フグ毒であるテトロドトキシン（ＴＴＸ）によるイオンチャネル活性阻害の感受性や発現する部位は、それぞれのサブタイプにより異なる事が知られている。例えば、Ｎａｖ１．１、Ｎａｖ１．２、Ｎａｖ１．３、Ｎａｖ１．４、Ｎａｖ１．６およびＮａｖ１．７は、ＴＴＸによりイオンチャネ

ル活性が阻害される。Ｎａｖ１．５、Ｎａｖ１．８およびＮａｖ１．９は、ＴＴＸに対する感受性が低い。Ｎａｖ１．１、Ｎａｖ１．２およびＮａｖ１．３は神経系、Ｎａｖ１．４は骨格筋、Ｎａｖ１．５は心筋、Ｎａｖ１．６は神経系、ならびにＮａｖ１．７、Ｎａｖ１．８およびＮａｖ１．９は主に末梢神経系において発現している。それぞれの発現部位に関連した生体機能に関わっていることが知られている（非特許文献５）。

[0003] 特に、Ｎａｖ１．７は交感神経系および感覚神経系などの末梢神経系に分布し、ＴＴＸ感受性ナトリウムチャネルを形成する。近年、痛覚シグナルに特異的に関与する事が明らかとなった。感覚神経におけるＮａｖ１．７遺伝子を欠損させたＫＯマウスでは、機械的および熱性の痛覚閾値が上昇すること、ならびに炎症性疼痛モデルにおいて、痛覚増大が抑制されることが報告されている(非特許文献６)。また、同遺伝子の変異と痛覚との関連は、ヒトにおいても見出されており、四肢末梢の紅潮、痛覚の増大を示す肢端紅痛症の家系解析から、Ｎａｖ１．７をコードするＳＣＮ９Ａにgain of function型の変異が起こっていることが報告されている（非特許文献７)。さらに、他の感覚が正常にもかかわらず痛覚のみが消失している無痛症の家系解析よりＳＣＮ９Ａにloss of function型（ナトリウムチャネル機能の消失）変異が起こっていることが報告されている（非特許文献８)。以上の通り、同ナトリウムチャネルサブタイプと痛覚との特異的な関連が示唆されていることから、Ｎａｖ１．７阻害剤は様々な疼痛疾患の治療薬として有用であると考えられている。

[0004] また、サブタイプ非特異的ナトリウムチャネル阻害剤であるリドカインやメキシレチンは、臨床において鎮痛作用を示すことが知られており、疼痛治療薬として利用されている(非特許文献９)。一方で、心筋に発現するＮａｖ１．５に対しても抑制作用を示すことが知られており(非特許文献１０および１１)、生命維持において特に重要である心臓機能に影響を与え得るという安全性の懸念を有する。

以上の事から、Ｎａｖ１．５に対する阻害活性が弱いＮａｖ１．７選択的

阻害剤は、強力な鎮痛作用を示し、安全性の懸念を克服した各種疼痛病態の治療薬として非常に有用であると考えられる。

[0005] 特許文献１および２には、Ｎａｖ１．７阻害作用を有する化合物が記載されているが、本発明化合物と構造が異なる。

特許文献３～５には、本発明化合物と構造が類似した化合物が記載されているが、Ｎａｖ１．７阻害作用に関する記載も示唆もない。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第２０１０／０７９４４３号

特許文献2：国際公開第２０１２／００４７４３号

特許文献3：米国公開第２０１２／０１９６８６３号

特許文献4：国際公開第２０１２／０９５５２１号

特許文献5：国際公開第２０１２／０９５４６９号

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Yogeeswari et al., Curr. Drug Targets 2004, 5(7), 589.

非特許文献2：Wood, JN et al., J. Neurobiol. 2004, 61(1), 55.

非特許文献3：Cannon, SC, Kidney Int. 2000, 57(3), 772.

非特許文献4：JACOB TH, J Cardiovasc. Electrophysiol 2010, 21, 107.

非特許文献5：WILLIAM A. CATTERALL, ALAN L. GOLDIN, AND STEPHEN G. WAX MAN Pharmacol Rev 2005, 57, 397.

非特許文献6：Nassar et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(34), 12706.

非特許文献7：Waxman, SG Neurology. 2007, 7, 69(6), 505.

非特許文献8：Cox et al., Nature 2006, 444, 894.

非特許文献9：Tremont-Lukats IW et al., Anesth Analg. 2005, 101, 1738.

非特許文献10：Wang DW et al., Front Pharmacol. 2010, 1, 144.

非特許文献11：Ruan Y et al., Circulation 2007, 116, 1137.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

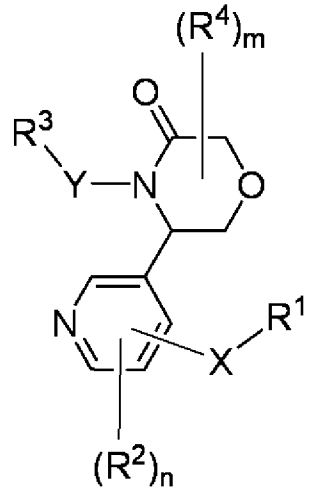
[0008] 本発明の目的は、Ｎａｖ１．７阻害作用を有する新規化合物およびＮａｖ１．７阻害作用を有する医薬組成物を提供することにある。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明は、以下の（１）～（１２）および（1’）～（8’）に関する。

（１）

式（Ｉ）：



(I)

（式中、

R^1は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

－Ｘ－は、単結合、－Ｏ－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））ｐ－、－Ｓ－（Ｃ（R^{6a}）（R^{6b}））ｑ－、または－Ｎ（R^7）－（Ｃ（R^{8a}）（R^{8b}））ｒ－；

R^{5a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{5b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{6a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{7}は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

R^{8a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{8b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

ｐ、ｑおよびｒは、それぞれ独立して、０～５の整数；

R^{2}は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

ｎは、０または１；

－Ｙ－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^{3}は、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは

非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ；

R^4は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

mは、０～２の整数）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0010] （２）

R^1が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、上記（１）記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（３）

－Ｘ－が、単結合、－Ｏ－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））ｐ－、または－Ｎ（R^7）－（Ｃ（R^{8a}）（R^{8b}））ｒ－；ｐおよびｒが、それぞれ独立して、０または１；R^{5a}、R^{5b}、R^7、R^{8a}、およびR^{8b}が、上記（１）と同意義である、上記（１）または（２）に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（４）

－Ｘ－が、単結合、－Ｏ－（CH_2）ｐ－、または－Ｎ（Ｈ）－（CH_2）ｒ－であり；ｐおよびｒが、それぞれ独立して、０または１である、上記（１）または（２）に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0011] （５）

ｎが、０である、上記（１）～（４）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（６）

－Ｙ－が、単結合、または置換若しくは非置換のアルキレンである、上記（１）～（５）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（７）

R^3が、水素原子、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシである、上記（１）～（６）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

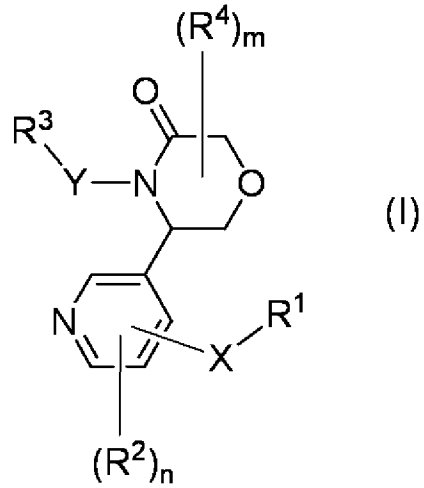
（８）

ｍが、０である、上記（１）～（７）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0012] （１’）

式（Ｉ）：

[化1]



(I)

（式中、

R^1は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非

芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

－Ｘ－は、単結合、－Ｏ－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））ｐ－、－Ｓ－（Ｃ（Ｒ^{6a}）（Ｒ^{6b}））ｑ－、または－Ｎ（Ｒ^{7}）－（Ｃ（Ｒ^{8a}）（Ｒ^{8b}））ｒ－；

Ｒ^{5a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{5b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{6a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{6b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{7}は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

Ｒ^{8a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ^{8b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

ｐ、ｑおよびｒは、それぞれ独立して、０～５の整数；

Ｒ^{2}は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニ

ル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

ｎは、０または１；

－Ｙ－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^3は、水素原子、ハロゲン、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ；

R^4は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

ｍは、０～２の整数）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0013] （２’）

R^1が、置換若しくは非置換のフェニルである、上記（１’）記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（３’）

－Ｘ－が、－Ｏ－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））ｐ－、または－Ｎ（R^7）－（Ｃ

（R^{8a}）（R^{8b}））ｒ－；ｐおよびｒが、それぞれ独立して、０または１；R^{5a}、R^{5b}、R^{7}、R^{8a}、およびR^{8b}が、上記（１’）と同意義である、上記（１’）または（２’）に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（４’）

ｎが、０である、上記（１’）～（３’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（５’）

－Ｙ－が、置換若しくは非置換のメチレンである、上記（１’）～（４’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（６’）

R^{3}が、置換若しくは非置換のフェニルである、上記（１’）～（５’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

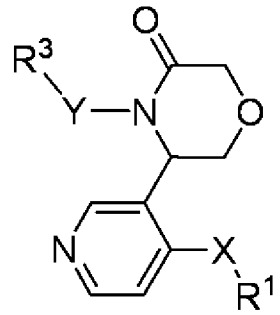
（７’）

ｍが、０である、上記（１’）～（６’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[0014] （８’）

式（ＩＩ’）：

[化2]



(II')

（式中、

R^{1}は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

－Ｘ－は、単結合、－Ｏ－（CH_2）ｐ－、または－Ｎ（Ｈ）－（CH_2）ｒ－；

ｐおよびｒは、それぞれ独立して、０または１

－Ｙ－は、単結合、または置換若しくは非置換のアルキレン；

R^3は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

（９）

上記（１）～（８）および（１’）～（８’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

（１０）

Ｎａｖ１．７阻害作用を有する上記（９）記載の医薬組成物。

（１１）

Ｎａｖ１．７が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、上記（１）～（８）および（１’）～（８’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

（１２）

上記（１）～（８）および（１’）～（８’）のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、Ｎａｖ１．７が関与する疾患の治療および／または予防方法。

発明の効果

[0015] 本発明に係る化合物は、Ｎａｖ１．７に対する阻害作用を有し、Ｎａｖ１．７が関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0016] 以下に、本明細書において用いられる各用語の意味を説明する。各用語は特に断りのない限り、単独で用いられる場合も、または他の用語と組み合わせて用いられる場合も、同一の意味で用いられる。

[0017] 「ハロゲン」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を包含する。特にフッ素原子、および塩素原子が好ましい。

[0018] 「アルキル」とは、炭素数１～１５、好ましくは炭素数１～１０、より好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～４の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｎ－ヘキシル、イソヘキシル、ｎ－ヘプチル、イソヘプチル、ｎ－オクチル、イソオクチル、ｎ－ノニル、ｎ－デシル等が挙げられる。

「アルキル」の態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ｎ－ペンチルが挙げられる。さらに別の態様として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔｅｒｔ－ブチルが挙げられる。

[0019] 「アルケニル」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、イソブテニル、プレニル、ブタジエニル、ペンテニル、イソペンテニル、ペンタジエニル、ヘキセニル、イソヘキセニル、ヘキサジエニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル、ウンデセニル、ドデセニル、トリデセニル、テトラデセニル、ペンタデセニル等が挙げられる。

「アルケニル」の態様として、ビニル、アリル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニルが挙げられる。

[0020] 「アルキニル」とは、任意の位置に１以上の三重結合を有する、炭素数２～１０、好ましくは炭素数２～８、さらに好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の炭化水素基を包含する。例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル等を包含する。これらはさらに任意の位

置に二重結合を有していてもよい。

「アルキニル」の態様として、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルが挙げられる。

[0021] 「アルキレン」とは、炭素数１～１５、好ましくは炭素数１～１０、より好ましくは炭素数１～６、さらに好ましくは炭素数１～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン等が挙げられる。

[0022] 「アルケニレン」とは、任意の位置に１以上の二重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニレン、プロペニレン、ブテニレン、ペンテニレン等が挙げられる。

[0023] 「アルキニレン」とは、任意の位置に１以上の三重結合を有する、炭素数２～１５、好ましくは炭素数２～１０、より好ましくは炭素数２～６、さらに好ましくは炭素数２～４の直鎖又は分枝状の２価の炭化水素基を包含する。これらはさらに任意の位置に二重結合を有していてもよい。例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

[0024] 「芳香族炭素環式基」とは、単環または２環以上の、環状芳香族炭化水素基を意味する。例えば、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等が挙げられる。

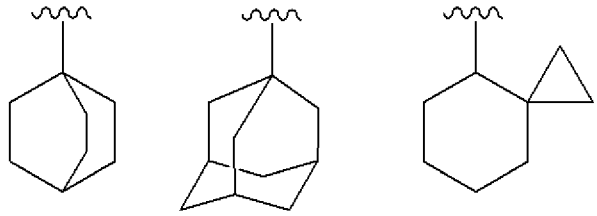
「芳香族炭素環式基」の態様として、フェニルが挙げられる。

[0025] 「非芳香族炭素環式基」とは、単環または２環以上の、環状飽和炭化水素基または環状非芳香族不飽和炭化水素基を意味する。２環以上の「非芳香族炭素環式基」は、単環または２環以上の非芳香族炭素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

さらに、「非芳香族炭素環式基」は、以下のように架橋している基、また

はスピロ環を形成する基も包含する。

[化3]



単環の非芳香族炭素環式基としては、炭素数３～１６が好ましく、より好ましくは炭素数３～１２、さらに好ましくは炭素数４～８である。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロヘキサジエニル等が挙げられる。

２環以上の非芳香族炭素環式基としては、例えば、インダニル、インデニル、アセナフチル、テトラヒドロナフチル、フルオレニル等が挙げられる。

[0026] 「芳香族複素環式基」とは、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する、単環または２環以上の、芳香族環式基を意味する。

２環以上の芳香族複素環式基は、単環または２環以上の芳香族複素環式基に、上記「芳香族炭素環式基」における環が縮合したものも包含する。

単環の芳香族複素環式基としては、５～８員が好ましく、より好ましくは５員または６員である。例えば、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル等が挙げられる。

２環の芳香族複素環式基としては、例えば、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、インドリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、プ

リニル、プテリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズオキサジアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾフリル、イソベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジル、トリアゾロピリジル、イミダゾチアゾリル、ピラジノピリダジニル、オキサゾロピリジル、チアゾロピリジル等が挙げられる。　３環以上の芳香族複素環式基としては、例えば、カルバゾリル、アクリジニル、キサンテニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、ジベンゾフリル等が挙げられる。

[0027] 「非芳香族複素環式基」とは、Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する５～７員非芳香族複素環式基、

それらが独立して２個以上縮合した非芳香族複素環式基、

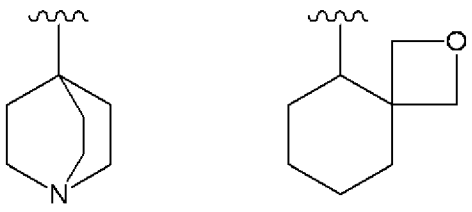
Ｏ、ＳおよびＮから任意に選択される同一または異なるヘテロ原子を環内に１以上有する５～７員非芳香族複素環が、１以上の上記「芳香族炭素環式基」における環、上記「非芳香族炭素環式基」における環、もしくは上記「芳香族複素環式基」における環、と縮合した非芳香族複素環式基、または、

上記「芳香族複素環式基」における環が、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」における環と縮合した非芳香族複素環式基、

を包含する。

さらに、「非芳香族複素環式基」は、以下のように架橋している基、またはスピロ環を形成する基も包含する。

[化4]



単環の非芳香族複素環式基としては、３～８員が好ましく、より好ましく

は５員または６員である。例えば、ジオキサニル、チイラニル、オキシラニル、オキセタニル、オキサチオラニル、アゼチジニル、チアニル、チアゾリジニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、モルホリノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロチアゾリル、テトラヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、ジヒドロオキサジニル、ヘキサヒドロアゼピニル、テトラヒドロジアゼピニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ジオキソラニル、ジオキサジニル、アジリジニル、ジオキソリニル、オキセパニル、チオラニル、チイニル、チアジニル、等が挙げられる。

２環以上の非芳香族複素環式基としては、例えば、インドリニル、イソインドリニル、クロマニル、イソクロマニル、ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾジオキシン等が挙げられる。

[0028] 「アルキルオキシ」とは、上記「アルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｎ－ブチルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシ、イソブチルオキシ、ｓｅｃ－ブチルオキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等が挙げられる。

「アルキルオキシ」の態様として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルオキシが挙げられる。

[0029] 「アルケニルオキシ」とは、上記「アルケニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ、１－プロペニルオキシ、２－ブテニルオキシ、２－ペンテニルオキシ、２－ヘキセニルオキシ、２－ヘプテニルオキシ、２－オクテニルオキシ等が挙げられる。

[0030] 「アルキニルオキシ」とは、上記「アルキニル」が酸素原子に結合した基を意味する。

例えば、エチニルオキシ、１－プロピニルオキシ、２－プロピニルオキシ、２－ブチニルオキシ、２－ペンチニルオキシ、２－ヘキシニルオキシ、２－ヘプチニルオキシ、２－オクチニルオキシ等が挙げられる。

[0031] 「ハロアルキル」とは、１以上の上記「ハロゲン」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメチル、モノフルオロエチル、モノフルオロプロピル、２，２，３，３，３－ペンタフルオロプロピル、モノクロロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２，２，２－トリクロロエチル、１，２－ジブロモエチル、１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル等が挙げられる。

「ハロアルキル」の態様として、トリフルオロメチル、トリクロロメチルが挙げられる。

[0032] 「ハロアルキルオキシ」とは、上記「ハロアルキル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、モノフルオロメトキシ、モノフルオロエトキシ、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、トリフルオロエトキシ、トリクロロエトキシ等が挙げられる。

「ハロアルキルオキシ」の態様として、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシが挙げられる。

[0033] 「アルキルオキシアルキル」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキル」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメチル、メトキシエチル、エトキシメチル等が挙げられる。

[0034] 「アルキルオキシアルキルオキシ」とは、上記「アルキルオキシ」が上記「アルキルオキシ」に結合した基を意味する。例えば、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシ等が挙げられる。

[0035] 「アルキルカルボニル」とは、上記「アルキル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニル、エチルカルボニル、プロピルカルボニル、イソプロピルカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニル、イソブチルカルボニル、ｓｅｃ－ブチルカルボニル、ペンチルカルボニル、イソペンチルカルボニル、ヘキシルカルボニル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」の態様として、メチルカルボニル、エチルカルボニル、ｎ－プロピルカルボニルが挙げられる。

[0036] 「アルケニルカルボニル」とは、上記「アルケニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニル、プロペニルカルボニル等が挙げられる。

[0037] 「アルキニルカルボニル」とは、上記「アルキニル」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニル、プロピニルカルボニル等が挙げられる。

[0038] 「モノアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」が、アミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルアミノ」の態様として、メチルアミノ、エチルアミノが挙げられる。

[0039] 「ジアルキルアミノ」とは、上記「アルキル」が、アミノ基の窒素原子と結合している水素原子２個と置き換わった基を意味する。２個のアルキル基は、同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノ、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノ、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－エチルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルアミノ」の態様として、ジメチルアミノ、ジエチルアミノが挙げられる。

[0040] 「ジアルキルアミノアルキル」とは、上記「アルキル」が上記「ジアルキルアミノ」の窒素原子で置換された基を意味する。例えば、ジメチルアミノアルキル、ジエチルアミノアルキル、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルアミノアルキル、Ｎ－メチル－Ｎ－エチルアミノアルキル、Ｎ－イソプロピル－Ｎ－エチルアミノアルキル等が挙げられる。

「ジアルキルアミノアルキル」の態様として、ジメチルアミノアルキル、ジエチルアミノアルキルが挙げられる。

[0041] 「アルキルスルホニル」とは、上記「アルキル」がスルホニル基に結合し

た基を意味する。例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、ｓｅｃ－ブチルスルホニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」の態様として、メチルスルホニル、エチルスルホニルが挙げられる。

[0042] 「アルケニルスルホニル」とは、上記「アルケニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルホニル、プロペニルスルホニル等が挙げられる。

[0043] 「アルキニルスルホニル」とは、上記「アルキニル」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルホニル、プロピニルスルホニル等が挙げられる。

[0044] 「モノアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノ、プロピルカルボニルアミノ、イソプロピルカルボニルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルアミノ、イソブチルカルボニルアミノ、ｓｅｃ－ブチルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルカルボニルアミノ」の態様としては、メチルカルボニルアミノ、エチルカルボニルアミノが挙げられる。

[0045] 「ジアルキルカルボニルアミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子２個と置き換わった基を意味する。２個のアルキルカルボニル基は、同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルカルボニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の態様として、ジメチルカルボニルアミノ、ジエチルカルボニルアミノが挙げられる。

[0046] 「モノアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個と置き換わった基を意味す

る。例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、ｔｅｒｔ－ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、ｓｅｃ－ブチルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「モノアルキルスルホニルアミノ」の態様としては、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0047] 「ジアルキルスルホニルアミノ」とは、上記「アルキルスルホニル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子２個と置き換わった基を意味する。２個のアルキルスルホニル基は、同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノ、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

「ジアルキルカルボニルアミノ」の態様として、ジメチルスルホニルアミノ、ジエチルスルホニルアミノが挙げられる。

[0048] 「アルキルイミノ」とは、上記「アルキル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルイミノ、エチルイミノ、ｎ－プロピルイミノ、イソプロピルイミノ等が挙げられる。

[0049] 「アルケニルイミノ」とは、上記「アルケニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルイミノ、プロペニルイミノ等が挙げられる。

[0050] 「アルキニルイミノ」とは、上記「アルキニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルイミノ、プロピニルイミノ等が挙げられる。

[0051] 「アルキルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルボニルイミノ、エチルカルボニルイミノ、ｎ－プロピルカルボニルイミノ、イソプロピルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0052] 「アルケニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルケニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。

例えば、エチレニルカルボニルイミノ、プロペニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0053] 「アルキニルカルボニルイミノ」とは、上記「アルキニルカルボニル」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルカルボニルイミノ、プロピニルカルボニルイミノ等が挙げられる。

[0054] 「アルキルオキシイミノ」とは、上記「アルキルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルオキシイミノ、エチルオキシイミノ、ｎ－プロピルオキシイミノ、イソプロピルオキシイミノ等が挙げられる。

[0055] 「アルケニルオキシイミノ」とは、上記「アルケニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルオキシイミノ、プロペニルオキシイミノ等が挙げられる。

[0056] 「アルキニルオキシイミノ」とは、上記「アルキニルオキシ」がイミノ基の窒素原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルオキシイミノ、プロピニルオキシイミノ等が挙げられる。

[0057] 「アルキルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシ、プロピルカルボニルオキシ、イソプロピルカルボニルオキシ、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ、イソブチルカルボニルオキシ、ｓｅｃ－ブチルカルボニルオキシ等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」の態様としては、メチルカルボニルオキシ、エチルカルボニルオキシが挙げられる。

[0058] 「アルケニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルケニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチレニルカルボニルオキシ、プロペニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0059] 「アルキニルカルボニルオキシ」とは、上記「アルキニルカルボニル」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、エチニルカルボニルオキシ、プ

ロピニルカルボニルオキシ等が挙げられる。

[0060] 「アルキルオキシカルボニル」とは、上記「アルキルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ｓｅｃ－ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、イソペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

「アルキルオキシカルボニル」の態様としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、プロピルオキシカルボニルが挙げられる。

[0061] 「アルケニルオキシカルボニル」とは、上記「アルケニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルオキシカルボニル、プロペニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0062] 「アルキニルオキシカルボニル」とは、上記「アルキニルオキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルオキシカルボニル、プロピニルオキシカルボニル等が挙げられる。

[0063] 「アルキルスルファニル」とは、上記「アルキル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファニル、エチルスルファニル、ｎ－プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル等が挙げられる。

[0064] 「アルケニルスルファニル」とは、上記「アルケニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチレニルスルファニル、プロペニルスルファニル等が挙げられる。

[0065] 「アルキニルスルファニル」とは、上記「アルキニル」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、エチニルスルファニル、プロピニルスルファニル等が挙げられる。

[0066] 「アルキルスルフィニル」とは、上記「アルキル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、ｎ－プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル等が挙げられる。

[0067] 「アルケニルスルフィニル」とは、上記「アルケニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチレニルスルフィニル、プロペニルスルフィニル等が挙げられる。

[0068] 「アルキニルスルフィニル」とは、上記「アルキニル」がスルフィニル基に結合した基を意味する。例えば、エチニルスルフィニル、プロピニルスルフィニル等が挙げられる。

[0069] 「モノアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子１個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル等が挙げられる。

[0070] 「ジアルキルカルバモイル」とは、上記「アルキル」がカルバモイル基の窒素原子と結合している水素原子２個と置き換わった基を意味する。２個のアルキル基は、同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0071] 「モノアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子１個と置き換わった基を意味する。例えば、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等が挙げられる。

[0072] 「ジアルキルスルファモイル」とは、上記「アルキル」がスルファモイル基の窒素原子と結合している水素原子２個と置き換わった基を意味する。２個のアルキル基は、同一でも異なっていてもよい。例えば、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等が挙げられる。

[0073] 「トリアルキルシリル」とは、上記「アルキル」３個がケイ素原子に結合している基を意味する。３個のアルキルは同一でも異なっていてもよい。例えば、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル等が挙げられる。

[0074] 「芳香族炭素環アルキル」、「非芳香族炭素環アルキル」、「芳香族複素環アルキル」、および「非芳香族複素環アルキル」、
「芳香族炭素環アルキルオキシ」、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」、「芳香族複素環アルキルオキシ」、および「非芳香族複素環アルキルオキシ」

、

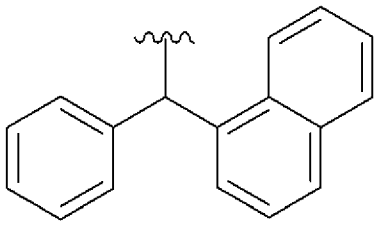
「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」、

「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、および「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」、ならびに

「芳香族炭素環アルキルアミノ」、「非芳香族炭素環アルキルアミノ」、「芳香族複素環アルキルアミノ」、および「非芳香族複素環アルキルアミノ」のアルキル部分も、上記「アルキル」と同様である。

[0075] 「芳香族炭素環アルキル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。例えば、ベンジル、フェネチル、フェニルプロピニル、ベンズヒドリル、トリチル、ナフチルメチル、以下に示される基

[化5]

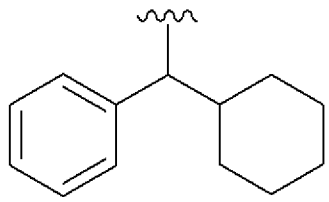


等が挙げられる。

「芳香族炭素環アルキル」の態様としては、ベンジル、フェネチル、ベンズヒドリルが挙げられる。

[0076] 「非芳香族炭素環アルキル」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、以下に示される基

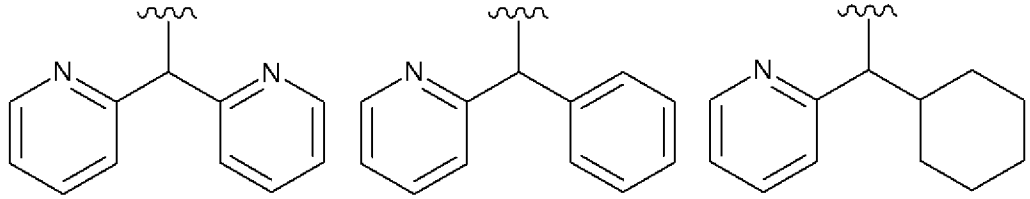
[化6]



等が挙げられる。

[0077] 「芳香族複素環アルキル」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチル、フラニルメチル、イミダゾリルメチル、インドリルメチル、ベンゾチオフェニルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピラゾリルメチル、イソピラゾリルメチル、ピロリジニルメチル、ベンズオキサゾリルメチル、以下に示される基

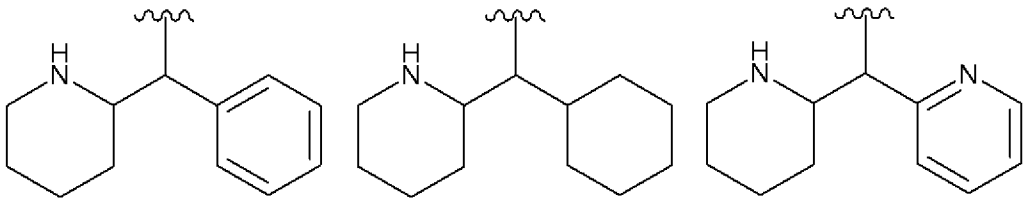
[化7]



等が挙げられる。

[0078] 「非芳香族複素環アルキル」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチル、モルホリニルエチル、ピペリジニルメチル、ピペラジニルメチル、以下に示される基

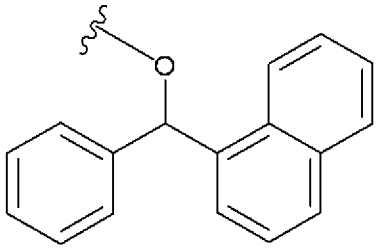
[化8]



等が挙げられる。

[0079] 「芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ、フェニルプロピニルオキシ、ベンズヒドリルオキシ、トリチルオキシ、ナフチルメチルオキシ、以下に示される基

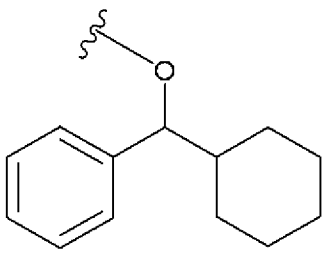
[化9]



等が挙げられる。

[0080] 「非芳香族炭素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシ、シクロブチルメチルオキシ、シクロペンチルメチルオキシ、シクロヘキシルメチルオキシ、以下に示される基

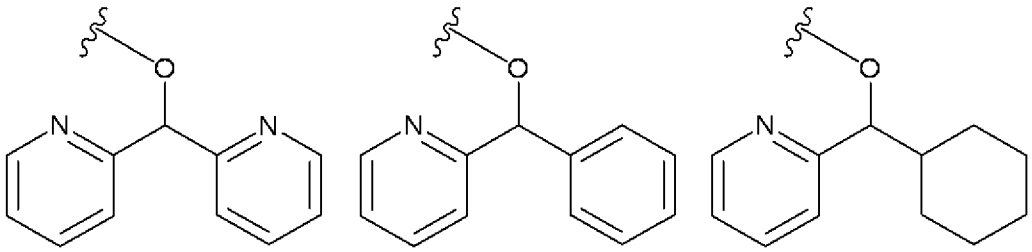
[化10]



等が挙げられる。

[0081] 「芳香族複素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシ、フラニルメチルオキシ、イミダゾリルメチルオキシ、インドリルメチルオキシ、ベンゾチオフェニルメチルオキシ、オキサゾリルメチルオキシ、イソキサゾリルメチルオキシ、チアゾリルメチルオキシ、イソチアゾリルメチルオキシ、ピラゾリルメチルオキシ、イソピラゾリルメチルオキシ、ピロリジニルメチルオキシ、ベンズオキサゾリルメチルオキシ、以下に示される基

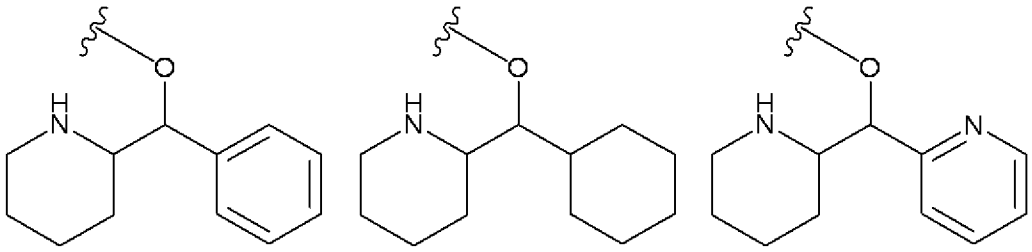
[化11]



等が挙げられる。

[0082] 「非芳香族複素環アルキルオキシ」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシ」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

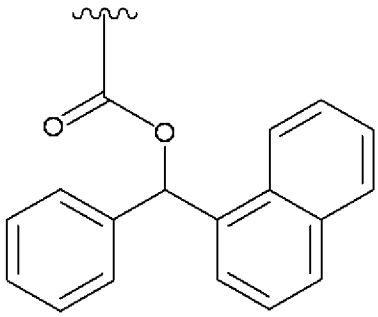
[化12]



等が挙げられる。

[0083] 「芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、フェニルプロピニルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、トリチルオキシカルボニル、ナフチルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

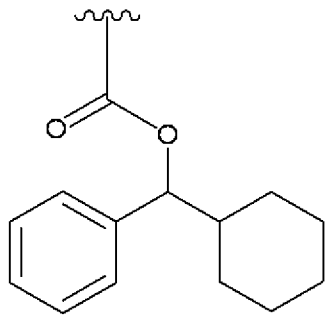
[化13]



等が挙げられる。

[0084] 「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシカルボニル、シクロブチルメチルオキシカルボニル、シクロペンチルメチルオキシカルボニル、シクロヘキシルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

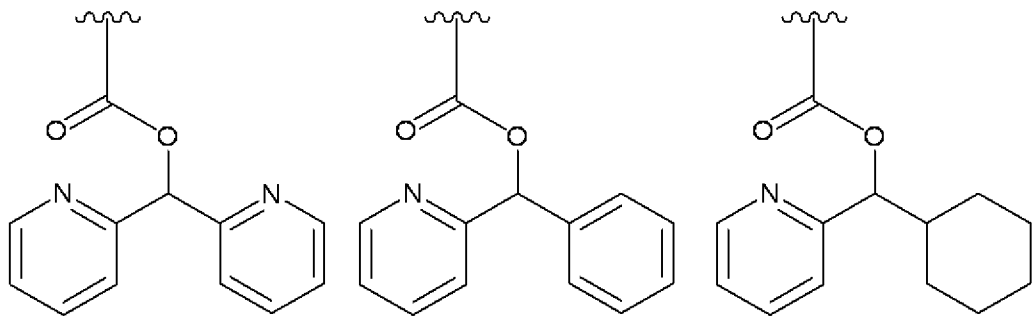
[化14]



等が挙げられる。

[0085] 「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシカルボニル、フラニルメチルオキシカルボニル、イミダゾリルメチルオキシカルボニル、インドリルメチルオキシカルボニル、ベンゾチオフェニルメチルオキシカルボニル、オキサゾリルメチルオキシカルボニル、イソキサゾリルメチルオキシカルボニル、チアゾリルメチルオキシカルボニル、イソチアゾリルメチルオキシカルボニル、ピラゾリルメチルオキシカルボニル、イソピラゾリルメチルオキシカルボニル、ピロリジニルメチルオキシカルボニル、ベンズオキサゾリルメチルオキシカルボニル、以下に示される基

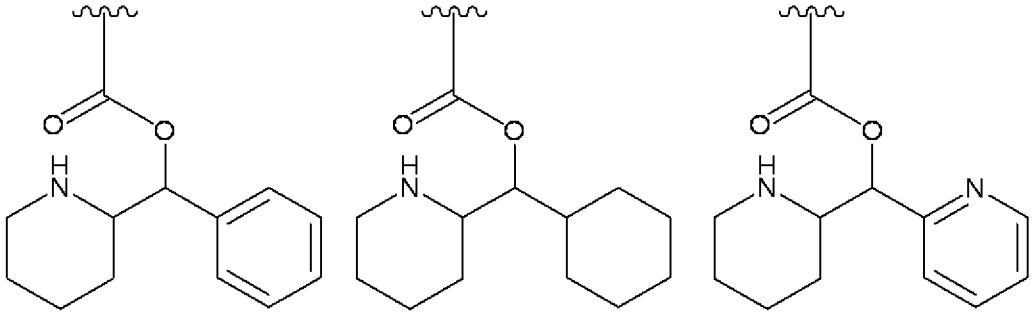
[化15]



等が挙げられる。

[0086] 「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシカルボニルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」は、アルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシ、モルホリニルエチルオキシ、ピペリジニルメチルオキシ、ピペラジニルメチルオキシ、以下に示される基

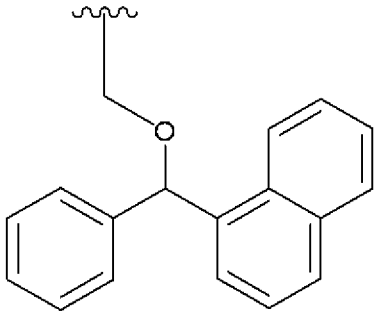
[化16]



等が挙げられる。

[0087] 「芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。例えば、ベンジルオキシメチル、フェネチルオキシメチル、フェニルプロピニルオキシメチル、ベンズヒドリルオキシメチル、トリチルオキシメチル、ナフチルメチルオキシメチル、以下に示される基

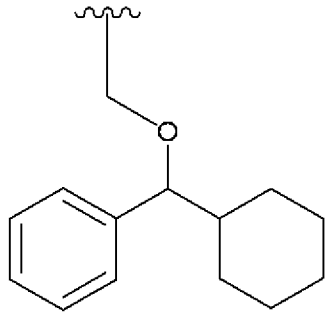
[化17]



等が挙げられる。

[0088] 「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「非芳香族炭素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」は、非芳香族炭素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」で置換されている「非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、シクロプロピルメチルオキシメチル、シクロブチルメチルオキシメチル、シクロペンチルメチルオキシメチル、シクロヘキシルメチルオキシメチル、以下に示される基

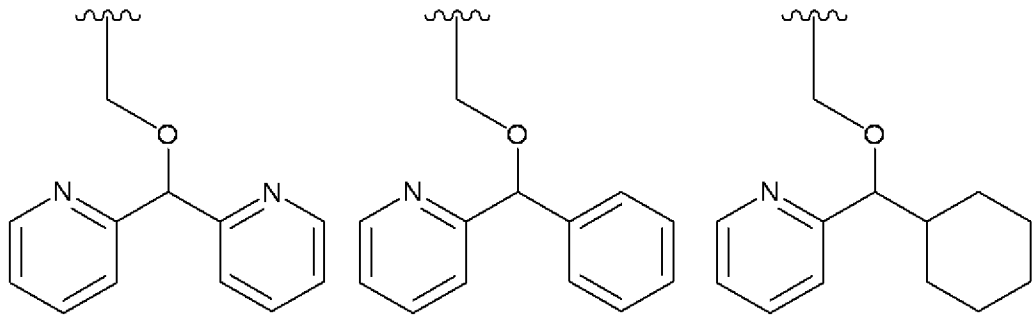
[化18]



等が挙げられる。

[0089] 「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」は、芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」および／または「非芳香族炭素環式基」で置換されている「芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、ピリジルメチルオキシメチル、フラニルメチルオキシメチル、イミダゾリルメチルオキシメチル、インドリルメチルオキシメチル、ベンゾチオフェニルメチルオキシメチル、オキサゾリルメチルオキシメチル、イソキサゾリルメチルオキシメチル、チアゾリルメチルオキシメチル、イソチアゾリルメチルオキシメチル、ピラゾリルメチルオキシメチル、イソピラゾリルメチルオキシメチル、ピロリジニルメチルオキシメチル、ベンズオキサゾリルメチルオキシメチル、以下に示される基

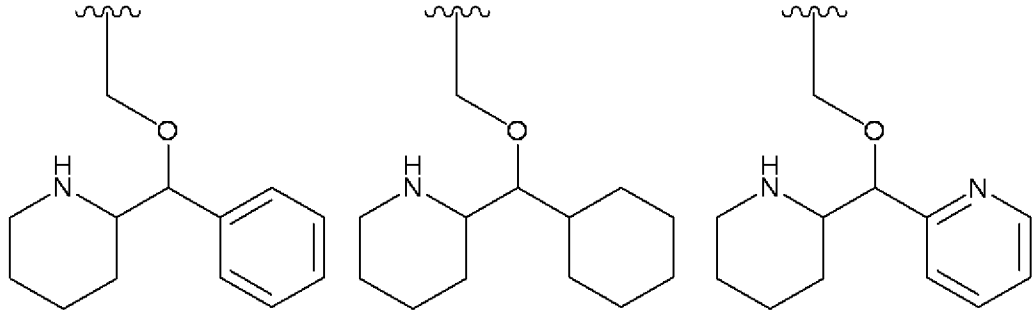
[化19]



等が挙げられる。

[0090] 「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」とは、１以上の上記「非芳香族複素環式基」で置換されているアルキルオキシアルキルを意味する。また、「非芳香族複素環アルキルオキシ」は、非芳香族複素環が結合しているアルキル部分が上記「芳香族炭素環式基」、「非芳香族炭素環式基」および／または「芳香族複素環式基」で置換されている「非芳香族複素環アルキルオキシアルキル」も包含する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルオキシメチル、モルホリニルエチルオキシメチル、ピペリジニルメチルオキシメチル、ピペラジニルメチルオキシメチル、以下に示される基

[化20]



等が挙げられる。

[0091] 「芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個または２個と置き換わった基を意味する。例えば、ベンジルアミノ、フェネチルアミノ、フェニルプロピニルアミノ、ベンズヒドリルアミノ、トリチルアミノ、ナフチルメチルアミノ、ジベンジルアミノ等が挙げられる。

[0092] 「非芳香族炭素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族炭素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個または２個と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルメチルアミノ、シクロブチルメチルアミノ、シクロペンチルメチルアミノ、シクロヘキシルメチルアミノ等が挙げられる。

[0093] 「芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個または２個と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルメチルアミノ、フラニルメチルアミノ、イミダゾリルメチルアミノ、インドリルメチルアミノ、ベンゾチオフェニルメチルアミノ、オキサゾリルメチルアミノ、イソキサゾリルメチルアミノ、チアゾリルメチルアミノ、イソチアゾリルメチルアミノ、ピラゾリルメチルアミノ、イソピラゾリルメチルアミノ、ピロリジニルメチルアミノ、ベンズオキサゾリルメチルアミノ等が挙げられる。

[0094] 「非芳香族複素環アルキルアミノ」とは、上記「非芳香族複素環アルキル」がアミノ基の窒素原子と結合している水素原子１個または２個と置き換わった基を意味する。例えば、テトラヒドロピラニルメチルアミノ、モルホリニルエチルアミノ、ピペリジニルメチルアミノ、ピペラジニルメチルアミノ等が挙げられる。

[0095] 「芳香族炭素環オキシ」、「芳香族炭素環カルボニル」、「芳香族炭素環オキシカルボニル」、「芳香族炭素環スルファニル」、および「芳香族炭素環スルホニル」の「芳香族炭素環」部分も、上記「芳香族炭素環式基」と同様である。

「芳香族炭素環オキシ」とは、「芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

「芳香族炭素環カルボニル」とは、「芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルカルボニル、ナフチルカルボニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族炭素環オキシ」が

カルボニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルファニル」とは、「芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、フェニルスルファニル、ナフチルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族炭素環スルホニル」とは、「芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル等が挙げられる。

[0096] 「非芳香族炭素環オキシ」、「非芳香族炭素環カルボニル」、「非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「非芳香族炭素環スルファニル」、および「非芳香族炭素環スルホニル」の「非芳香族炭素環」部分も、上記「非芳香族炭素環式基」と同様である。

「非芳香族炭素環オキシ」とは、「非芳香族炭素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族炭素環カルボニル」とは、「非芳香族炭素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキセニルカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族炭素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、シクロヘキセニルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルファニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、シクロプロピルスルファニル、シクロヘキシルスルファニル、シクロヘキセニルスルファニル等が挙げられる。

「非芳香族炭素環スルホニル」とは、「非芳香族炭素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、シクロプロピルスルホニル、シクロヘキ

シルスルホニル、シクロヘキセニルスルホニル等が挙げられる。

[0097] 「芳香族複素環オキシ」、「芳香族複素環カルボニル」、「芳香族複素環オキシカルボニル」、「芳香族複素環スルファニル」、および「芳香族複素環スルホニル」の「芳香族複素環」部分も、上記「芳香族複素環式基」と同様である。

「芳香族複素環オキシ」とは、「芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシ、オキサゾリルオキシ等が挙げられる。

「芳香族複素環カルボニル」とは、「芳香族複素環」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルカルボニル、オキサゾリルカルボニル等が挙げられる。

「芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルオキシカルボニル、オキサゾリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「芳香族複素環スルファニル」とは、「芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピリジルスルファニル、オキサゾリルスルファニル等が挙げられる。

「芳香族複素環スルホニル」とは、「芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピリジルスルホニル、オキサゾリルスルホニル等が挙げられる。

[0098] 「非芳香族複素環オキシ」、「非芳香族複素環カルボニル」、「非芳香族複素環オキシカルボニル」、「非芳香族複素環スルファニル」、および「非芳香族複素環スルホニル」の「非芳香族複素環」部分も、上記「非芳香族複素環式基」と同様である。

「非芳香族複素環オキシ」とは、「非芳香族複素環」が酸素原子に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ等が挙げられる。

「非芳香族複素環カルボニル」とは、「非芳香族複素環」がカルボニル基

に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルカルボニル、テトラヒドロフリルカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環オキシカルボニル」とは、上記「非芳香族複素環オキシ」がカルボニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルオキシカルボニル、テトラヒドロフリルオキシカルボニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環スルファニル」とは、「非芳香族複素環」がスルファニル基の硫黄原子と結合している水素原子と置き換わった基を意味する。例えば、ピペリジニルスルファニル、テトラヒドロフリルスルファニル等が挙げられる。

「非芳香族複素環スルホニル」とは、「非芳香族複素環」がスルホニル基に結合した基を意味する。例えば、ピペリジニルスルホニル、テトラヒドロフリルスルホニル等が挙げられる。

[0099] 「置換若しくは非置換のアルキル」、「置換若しくは非置換のアルケニル」、「置換若しくは非置換のアルキニル」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルホニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルカルボニルアミノ」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のジアルキルスルホニルアミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルイミノ」、「置換若

しくは非置換のアルキルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシイミノ」、「置換若しくは非置換のアルキルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルケニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキニルカルボニルオキシ」、「置換若しくは非置換のアルキルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルオキシカルボニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルファニル」、「置換若しくは非置換のアルキルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルケニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のアルキニルスルフィニル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のジアルキルカルバモイル」、「置換若しくは非置換のモノアルキルスルファモイル」、「置換若しくは非置換のアルキレン」、「置換若しくは非置換のアルケニレン」、「置換若しくは非置換のアルキニレン」、「置換若しくは非置換のメチレン」および「置換若しくは非置換のジアルキルスルファモイル」の置換基としては、次の置換基が挙げられる。任意の位置の炭素原子が次の置換基から選択される１以上の基と結合していてもよい。

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジア

ルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0100] 「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環式基」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」、「置換若しくは非置換の単環芳香族炭素環式基」、「置換若しくは非置換の単環非芳香族炭素環式基」

、「置換若しくは非置換の単環芳香族複素環式基」、および「置換若しくは非置換の単環非芳香族複素環式基」、

「置換若しくは非置換のフェニル」、「置換若しくは非置換のピリジル」、「置換若しくは非置換のチエニル」、「置換若しくは非置換のピロリジニル」、「置換若しくは非置換のピペリジニル」、「置換若しくは非置換のシクロヘキシル」、「置換若しくは非置換のチアゾリル」、「置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル」、「置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、

「置換若しくは非置換のフェノキシ」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環カルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシカルボニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルファニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、ならびに

「置換若しくは非置換の芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、「置換若しくは非置換の芳香族複素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の「芳香族炭素環」、「非芳香族炭素環」、「芳香族複素環」、および「非芳香族複素環」の環上の置換基としては、次の置換基が挙げられる。環上の任意

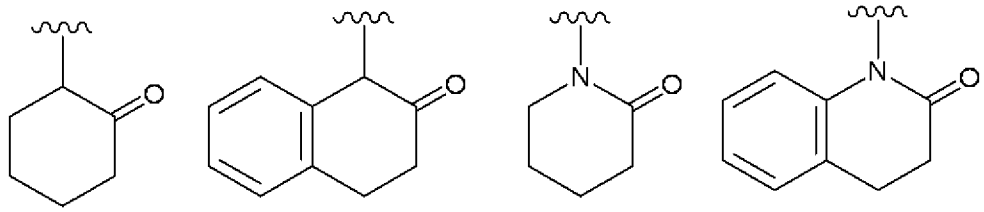
の位置の原子が次の置換基から選択される１以上の基と結合していてもよい。

置換基：ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、イミノ、ヒドロキシアミノ、ヒドロキシイミノ、ホルミル、ホルミルオキシ、カルバモイル、スルファモイル、スルファニル、スルフィノ、スルホ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、シアノ、ニトロ、ニトロソ、アジド、ヒドラジノ、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、トリアルキルシリル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルキルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニルオキシ、ハロアルキルオキシ、アルキルオキシアルキル、アルキルオキシアルキルオキシ、アルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルキニルカルボニル、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ジアルキルアミノアルキル、アルキルスルホニル、アルケニルスルホニル、アルキニルスルホニル、モノアルキルカルボニルアミノ、ジアルキルカルボニルアミノ、モノアルキルスルホニルアミノ、ジアルキルスルホニルアミノ、アルキルイミノ、アルケニルイミノ、アルキニルイミノ、アルキルカルボニルイミノ、アルケニルカルボニルイミノ、アルキニルカルボニルイミノ、アルキルオキシイミノ、アルケニルオキシイミノ、アルキニルオキシイミノ、アルキルカルボニルオキシ、アルケニルカルボニルオキシ、アルキニルカルボニルオキシ、アルキルオキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルキニルオキシカルボニル、アルキルスルファニル、アルケニルスルファニル、アルキニルスルファニル、アルキルスルフィニル、アルケニルスルフィニル、アルキニルスルフィニル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル、モノアルキルスルファモイル、ジアルキルスルファモイル、芳香族炭素環式基、非芳香族炭素環式基、芳香族複素環式基、非芳香族複素環式基、芳香族炭素環オキシ、非芳香族炭素環オキシ、芳香族複素環オキシ、非芳香族複素環オキシ、芳香族炭素環カルボニル、非芳香族炭素環カルボニル、芳香族複素環カルボニル、非芳香族複素環カルボニル、芳香族炭素環オキシカルボニル、非芳香族炭素環オキシカルボニル、芳

香族複素環オキシカルボニル、非芳香族複素環オキシカルボニル、芳香族炭素環アルキル、非芳香族炭素環アルキル、芳香族複素環アルキル、非芳香族複素環アルキル、芳香族炭素環アルキルオキシ、非芳香族炭素環アルキルオキシ、芳香族複素環アルキルオキシ、非芳香族複素環アルキルオキシ、芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族炭素環アルキルオキシカルボニル、芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、非芳香族複素環アルキルオキシカルボニル、芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、非芳香族炭素環アルキルオキシアルキル、芳香族複素環アルキルオキシアルキル、非芳香族複素環アルキルオキシアルキル、芳香族炭素環アルキルアミノ、非芳香族炭素環アルキルアミノ、芳香族複素環アルキルアミノ、非芳香族複素環アルキルアミノ、芳香族炭素環スルファニル、非芳香族炭素環スルファニル、芳香族複素環スルファニル、非芳香族複素環スルファニル、非芳香族炭素環スルホニル、芳香族炭素環スルホニル、芳香族複素環スルホニル、および非芳香族複素環スルホニル。

[0101] また、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基」および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基」は「オキソ」で置換されていてもよい。この場合、以下のように炭素原子上の２個の水素原子が置換されている基を意味する。

[化21]



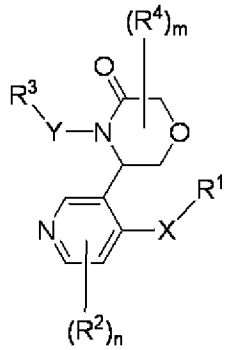
[0102] 上記、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環カルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシカルボニル」、「置換若しくは非置換の非芳香

族炭素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルファニル」、「置換若しくは非置換の非芳香族炭素環スルホニル」、および「置換若しくは非置換の非芳香族複素環スルホニル」の非芳香族炭素環、および非芳香族複素環部分も上記と同様に「オキソ」で置換されていてもよい

[0103] 本発明の好ましい態様として、以下の化合物またはその製薬上許容される塩が挙げられる。

式（ＩＩ）：

[化22]

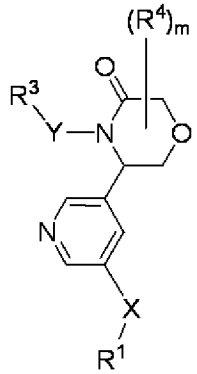


(II)

（式中、Ｒ[1]、－Ｘ－、Ｒ[2]、ｎ、－Ｙ－、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびｍは上記（１）と同意義）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0104] 式（ＩＩＩ）：

[化23]

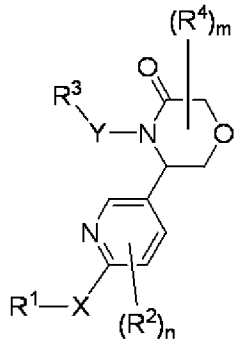


(III)

（式中、Ｒ[1]、－Ｘ－、－Ｙ－、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびｍは上記（１）と同意義）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0105] 式（ＩＶ）：

[化24]

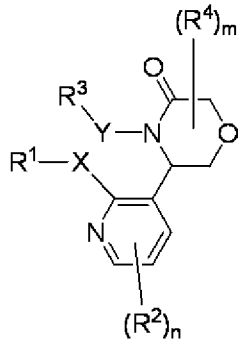


(IV)

（式中、Ｒ[1]、－Ｘ－、Ｒ[2]、ｎ、－Ｙ－、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびｍは上記（１）と同意義）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0106] 式（Ｖ）：

[化25]



(V)

（式中、Ｒ[1]、－Ｘ－、Ｒ[2]、ｎ、－Ｙ－、Ｒ[3]、Ｒ[4]、およびｍは上記（１）と同意義）で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[0107] 式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、式（ＩＶ）または式（Ｖ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩における、各置換基の具体例を以下に示す。

Ｒ[1]としては、置換若しくは非置換の単環芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の単環非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の単環芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の単環非芳香族複素環式基が挙げられる。

Ｒ[1]としては、置換若しくは非置換のフェニル、置換若しくは非置換のピリジル、置換若しくは非置換のチエニル、置換若しくは非置換のピロリジニル、置換若しくは非置換のピペリジル、または置換若しくは非置換のシクロヘ

キシルが挙げられる。

R^1としては、置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。

[0108] －Ｘ－としては、単結合、－Ｏ－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））ｐ－、または－Ｎ（R^7）－（Ｃ（R^{8a}）（R^{8b}））ｒ－が挙げられる。

－Ｘ－としては、単結合、－Ｏ－（CH_2）ｐ－、または－Ｎ（Ｈ）－（CH_2）ｒ－が挙げられる。

－Ｘ－としては、単結合、または－Ｏ－（CH_2）ｐ－が挙げられる。

[0109] ｐ、ｑおよびｒは、それぞれ独立して、０または１が挙げられる。

ｐ、ｑおよびｒとしては、０が挙げられる。

[0110] R^{5a}としては、それぞれ独立して、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{5b}としては、それぞれ独立して、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{6a}としては、それぞれ独立して、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{6b}としては、それぞれ独立して、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^7としては、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{8a}としては、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

R^{8b}としては、水素原子、または置換若しくは非置換のアルキルが挙げられる。

[0111] －Ｙ－としては、単結合、または置換若しくは非置換のアルキレンが挙げられる。

R^3としては、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若

しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシが挙げられる。

R^3としては、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシが挙げられる。

R^3としては、置換若しくは非置換のフェニル、置換若しくは非置換のシクロヘキシル、置換若しくは非置換のピリジル、置換若しくは非置換のチアゾリル、置換若しくは非置換のベンゾチアゾリル、置換若しくは非置換のテトラヒドロピラニル、置換若しくは非置換のフェノキシが挙げられる。

R^3としては、置換若しくは非置換のフェニルが挙げられる。

[0112] nとしては、0が挙げられる。

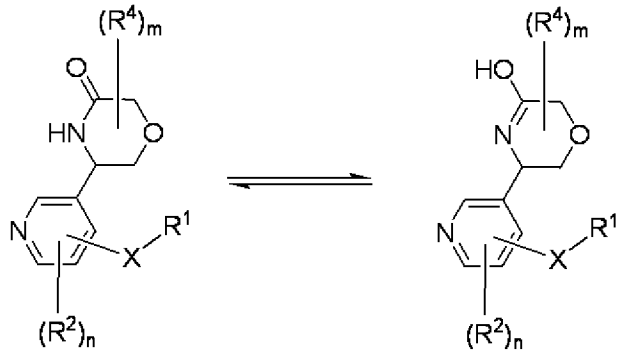
mとしては、0または1が挙げられる。

mとしては、0が挙げられる。

[0113] また、式（I）、式（II）、式（III）、式（IV）または式（V）で示される化合物またはその製薬上許容される塩としては、上記で示した各置換基の定義の一部または全部の組み合わせにより生じる化合物またはその製薬上許容される塩が挙げられる。

[0114] 式（I）で示される化合物は、特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、ケトーエノール異性体、イミンーエナミン異性体、ジアステレオ異性体、光学異性体、回転異性体等）、ラセミ体またはそれらの混合物を含む。例えば、式（I）において「－Y－R^6」基が水素である化合物は、以下のような互変異性体を包含する。

[化26]



[0115] 式（Ｉ）で示される化合物の一つ以上の水素、炭素および／または他の原子は、それぞれ水素、炭素および／または他の原子の同位体で置換され得る。そのような同位体の例としては、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏ、^{31}Ｐ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{123}Ｉおよび^{36}ＣｌのようにＨ、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素が包含される。式（Ｉ）で示される化合物は、そのような同位体で置換された化合物も包含する。該同位体で置換された化合物は、医薬品としても有用であり、式（Ｉ）で示される化合物のすべての放射性標識体を包含する。また該「放射性標識体」を製造するための「放射性標識化方法」も本発明に包含され、代謝薬物動態研究、結合アッセイにおける研究および／または診断のツールとして有用である。

[0116] 式（Ｉ）で示される化合物の放射性標識体は、当該技術分野で周知の方法で調製できる。例えば、式（Ｉ）で示されるトリチウム標識化合物は、例えば、トリチウムを用いた触媒的脱ハロゲン化反応によって、式（Ｉ）で示される特定の化合物にトリチウムを導入することで調製できる。この方法は、適切な触媒、例えばＰｄ／Ｃの存在下、塩基の存在下または非存在下で、式（Ｉ）で示される化合物が適切にハロゲン置換された前駆体とトリチウムガスとを反応させることを包含する。他のトリチウム標識化合物を調製するための適切な方法としては、文書Ｉｓｏｔｏｐｅｓ ｉｎ ｔｈｅ Ｐｈｙｓｉｃａｌ ａｎｄ Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，Ｖｏｌ．１，Ｌａｂｅｌｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ （Ｐａｒｔ Ａ），Ｃｈａｐｔｅ

ｒ　６　（１９８７年）を参照にできる。^{14}Ｃ－標識化合物は、^{14}Ｃ炭素を有する原料を用いることによって調製できる。

[0117] 式（Ｉ）で示される化合物の製薬上許容される塩としては、例えば、式（Ｉ）で示される化合物と、アルカリ金属（例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウム、バリウム等）、マグネシウム、遷移金属（例えば、亜鉛、鉄等）、アンモニア、有機塩基（例えば、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、メグルミン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、ピリジン、ピコリン、キノリン等）およびアミノ酸との塩、または無機酸（例えば、塩酸、硫酸、硝酸、炭酸、臭化水素酸、リン酸、ヨウ化水素酸等）、および有機酸（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、乳酸、酒石酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、マンデル酸、グルタル酸、リンゴ酸、安息香酸、フタル酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸等）との塩が挙げられる。特に塩酸、硫酸、リン酸、酒石酸、メタンスルホン酸との塩等が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

[0118] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）および／または結晶多形を形成する場合があり、本発明はそのような各種の溶媒和物および結晶多形も包含する。「溶媒和物」は、式（Ｉ）で示される化合物に対し、任意の数の溶媒分子（例えば、水分子等）と配位していてもよい。式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、大気中に放置することにより、水分を吸収し、吸着水が付着する場合や、水和物を形成する場合がある。また、式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩を、再結晶することでそれらの結晶多形を形成する場合がある。

[0119] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩は、プロドラッグを形成する場合があり、本発明はそのような各種のプロドラッグ

も包含する。プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素的に酸化、還元、加水分解等を受けて式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物、胃酸等により加水分解されて式（Ｉ）で示される化合物に変換される化合物等を包含する。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばＤｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ，　Ｅｌｓｅｖｉｅｒ，　Ａｍｓｔｅｒｄａｍ　１９８５に記載されている。プロドラッグは、それ自身が活性を有する場合がある。

[0120] 式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬上許容される塩がヒドロキシル基を有する場合は、例えば、ヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライド、適当な酸無水物、適当なスルホニルクロライド、適当なスルホニルアンハイドライド及びミックスドアンハイドライドとを反応させることにより或いは縮合剤を用いて反応させることにより製造されるアシルオキシ誘導体やスルホニルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。例えば、CH_3COO-、C_2H_5COO-、ｔｅｒｔ－ＢｕＣＯＯ－、$C_{15}H_{31}COO-$、ＰｈＣＯＯ－、（ｍ－ＮａＯＯＣＰｈ）ＣＯＯ－、$NaOOCCH_2CH_2COO-$、$CH_3CH(NH_2)COO-$、$CH_2N(CH_3)_2COO-$、CH_3SO_3-、$CH_3CH_2SO_3-$、CF_3SO_3-、CH_2FSO_3-、$CF_3CH_2SO_3-$、ｐ－CH_3O－ＰｈＳＯ３－、ＰｈＳＯ３－、ｐ－CH_3ＰｈＳＯ３－が挙げられる。

[0121] 上記一般式（Ｉ）で表される化合物は、Ｎａｖ１．７に対する阻害作用を有し、Ｎａｖ１．７が関与する疾患および／または状態の治療剤および／または予防剤として有用である。Ｎａｖ１．７は、疼痛に関与すると考えられており（非特許文献６～８等）、Ｎａｖ１．７が関与する疾患および／または状態として、例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性痛覚、内臓痛、術後疼痛を含む侵害受容性疼痛、内臓、消化管、頭蓋部、筋骨格

系、脊椎、泌尿生殖器系、心血管系および中枢神経系に関連する癌性疼痛、ならびに背部痛および口腔顔面痛を含む複合的な痛みのタイプが挙げられる。

[0122] より好ましい本発明化合物は、選択的なＮａｖ１．７阻害作用を有する医薬組成物である。特に、サブタイプ非特異的ナトリウムチャネル阻害剤であるリドカインやメキシレチンは、心筋に発現するＮａｖ１．５に対しても抑制作用を示すことが知られており(非特許文献１０および１１)、生命維持において特に重要である心臓機能に影響を与え得るという安全性の懸念を有する。このため、特にＮａｖ１．５阻害に対するＮａｖ１．７阻害選択性を確保することが期待される。

[0123] (本発明の化合物の製造法)

本発明に係る式（Ｉ）で示される化合物は、例えば、下記に示す一般的合成法によって製造することができる。これら合成に用いる出発物質および反応試薬はいずれも、商業的に入手可能であるか、または商業的に入手可能な化合物を用いて当分野で周知の方法にしたがって製造することができる。また、抽出、精製等は、通常の有機化学の実験で行う処理を行えばよい。

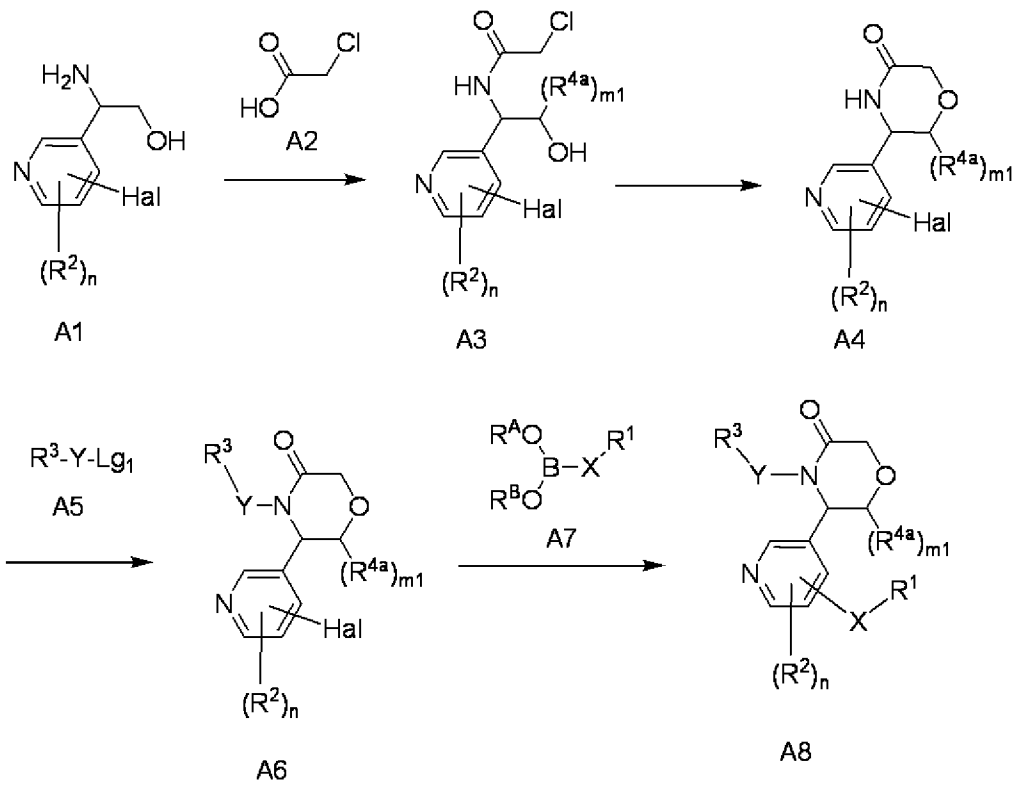
本発明の化合物の合成は、当該分野において公知の手法を参酌しながら実施することができる。

下記すべての工程において、反応の障害となる置換基（例えば、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボニル、カルボキシル等）を有する場合には、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Greene(John Wiley & Sons)等に記載の方法で予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すればよい。

また、下記すべての工程について、実施する工程の順序を適宜変更することができ、各中間体を単離して次の工程に用いてもよい。

[0124] ［Ａ法］

[化27]



（式中、Ｈａｌはハロゲンであり；Ｌｇ$_1$は脱離基であり；Ｒ^{A}およびＲ^{B}は、それぞれ独立して、水素、もしくは置換若しくは非置換のアルキルであるか、または一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成する；Ｒ^{4a}は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノであり；ｍ１は、０～２の整数であり；Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、－Ｘ－、および－Ｙ－は、上記（１）と同意義である。）

工程１

化合物Ａ１に、縮合剤の存在下、化合物Ａ２を反応させることにより、化

合物Ａ３を得ることができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダゾール、ジシクロヘキシルカルボジイミドーＮーヒドロキシベンゾトリアゾール、ＥＤＣ、４－（４，　６－ジメトキシー１，３，５，－トリアジンー２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロリド、ＨＡＴＵ等が挙げられ、化合物Ａ１に対して１～５モル当量用いることができる。

反応温度は、－２０℃～６０℃、好ましくは０℃～３０℃である。

反応時間は、０．１時間～２４時間、好ましくは１時間～１２時間である。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロメタン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程２

化合物Ａ３に、塩基を加えることにより、化合物Ａ４を得ることが出来る。

塩基としては、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸セシウム、リン酸３カリウム、等が挙げられ、化合物Ａ３に対して１～５モル当量用いることが出来る。

反応温度は、－２０℃～６０℃、好ましくは０℃～３０℃である。

反応時間は、０．１時間～２４時間、好ましくは０．５時間～６時間である。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程３

化合物Ａ４に、脱離基を有する化合物Ａ５、および塩基を作用させること

により、化合物Ａ６を得ることが出来る。

脱離基としては、クロロ、ブロモ、ヨウ素、メタンスルホニル、４－トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル等が挙げられる。

塩基としては、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸セシウム、リン酸３カリウム、等が挙げられ、化合物Ａ４に対して１～５モル当量用いることが出来る。

反応温度は、－２０℃～６０℃、好ましくは０℃～３０℃である。

反応時間は、０．１時間～２４時間、好ましくは０．５時間～１２時間である。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

工程４

金属触媒および塩基存在下、化合物Ａ６とボロン酸またはボロン酸エステルＡ７を反応させることにより、化合物Ａ８を得ることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウム(ジクロロ（１，１’－ビス（ジーｔｅｒｔーブチルホスフィン）フェロセン ）パラジウム（ＩＩ）)などが挙げられ、化合物Ａ６に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

ホスフィンリガンドとしては、（2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ-2’，4’，6’-トリイソプロピルビフェニル、２－ジーｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテンな

どが挙げられ、化合物ａ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

また、上記の金属触媒と上記のホスフィンリガンドの複合体である［(２－ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン］パラジウムなどを化合物Ａ６に対して、０．００１～０．５モル当量用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素カリウム等が挙げられ、化合物Ａ６に対して、１～１０モル当量用いることができる。

ボロン酸またはボロン酸エステルＡ７は、化合物Ａ６に対して、１～１０モル当量用いることができる。

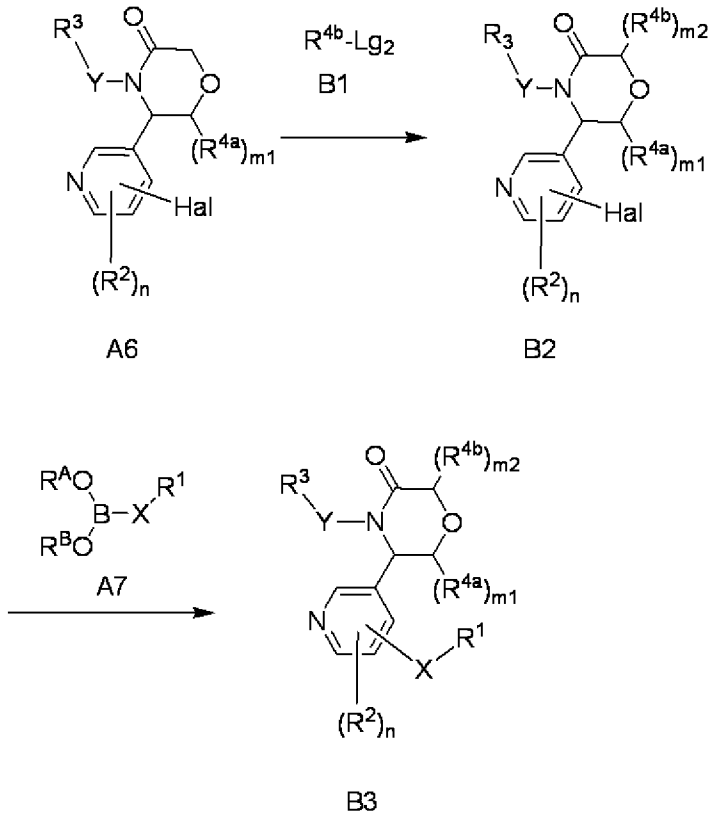
反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度、または密閉系における温度で行う。

反応時間は、０．１～４８時間、好ましくは０．５時間～１２時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ＤＭＦ、ジオキサン、水、エタノール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ-ブタノール等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0125] ［Ｂ法］

[化28]



（式中、Ｌｇ２は脱離基であり；ＲＡおよびＲＢは、それぞれ独立して、水素、もしくは置換若しくは非置換のアルキルであるか、または一緒になって置換若しくは非置換の非芳香族複素環を形成する；Ｒ４ｂは、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノであり；ｍ２は、１または２であり；Ｈａｌ、Ｌｇ１、ＲＡ、ＲＢ、Ｒ４ａ、およびｍ１は、上記Ａ法と同意義であり；Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、－Ｘ－、および－Ｙ－は、上記（１）と同意義である。）

工程１

化合物Ａ６に、脱離基を有する化合物Ｂ１、および塩基を作用させることにより、化合物Ｂ２を得ることが出来る。

脱離基としては、クロロ、ブロモ、ヨウ素、メタンスルホニル、４－トルエンスルホニル、トリフルオロメタンスルホニル、等が挙げられる。

塩基としては、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、水素化ナトリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン、リチウムジイソプロピルアミド等が挙げられ、化合物Ａ６に対して１～５モル当量用いることが出来る。

反応温度は、－２０℃～６０℃、好ましくは０℃～３０℃である。

反応時間は、０．１時間～２４時間、好ましくは０．５時間～１２時間である。

反応溶媒としては、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン、アセトニトリル等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

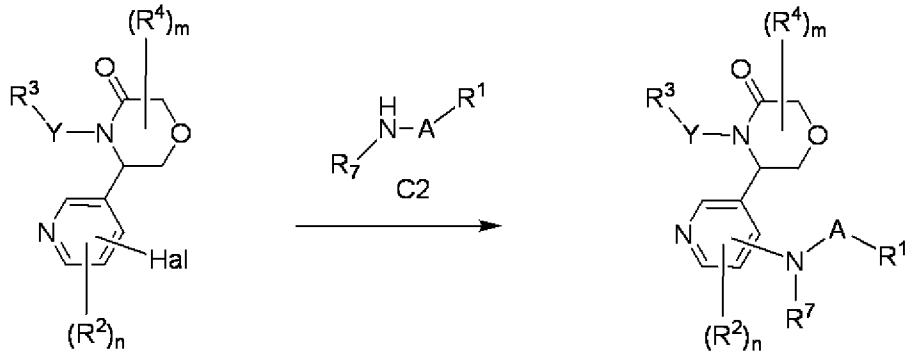
工程２

化合物Ａ６の代わりに化合物Ｂ２を用いて、Ａ法の第４工程に記載の方法により、化合物Ｂ３を得ることができる。

[0126] また、Ａ法の第４工程およびＢ法の第２工程の代わりに、以下のＣ法およびＤ法に記載の方法を用いて合成を行うことができる。

［Ｃ法］

[化29]



（式中、－Ａ－は－（Ｃ（Ｒ^{5a}）（Ｒ^{5b}））ｐ－であり；Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5a}、Ｒ^{5b}、Ｒ^{7}、－Ｘ－、－Ｙ－、ｐ、ｎ、およびｍは、上記（１）と同意義である。）

金属触媒および塩基存在下、化合物Ｃ１とアミンＣ２を反応させることにより、化合物Ｃ３を得ることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔーブチルホスフィン）パラジウム(ジクロロ（１，１’－ビス（ジーｔｅｒｔーブチルホスフィン）フェロセン ）パラジウム（ＩＩ）)などが挙げられ、化合物Ｃ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

ホスフィンリガンドとしては、（2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ-2’，４’，６’-トリイソプロピルビフェニル、２－ジーｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン等が挙げられ、化合物Ｃ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

また、上記の金属触媒と上記のホスフィンリガンドの複合体である［(２－ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン］パラジウムなどを化合物Ｃ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素カリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン等が挙げられ、化合物Ｃ１に対して、１～１０モル当量用いることができる。

１級もしくは２級アミンＣ２は、化合物Ｃ１に対して、１～１０モル当量

用いることができる。

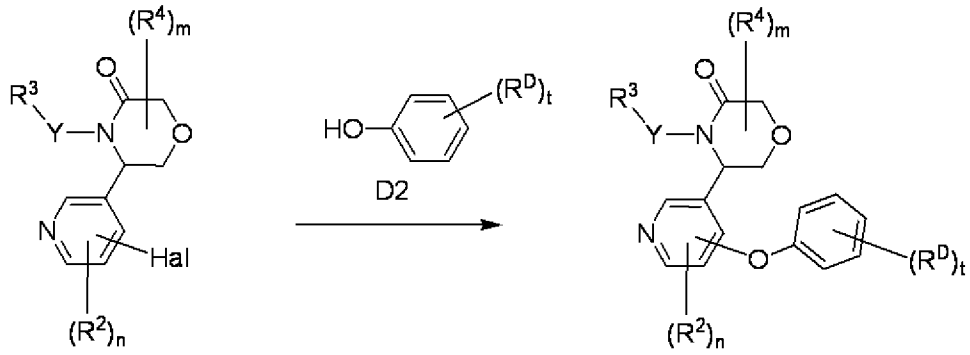
反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度、または密閉系における温度で行う。

反応時間は、０．１～４８時間、好ましくは０．５時間～１２時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ＤＭＦ、ＤＭＡ，ＮＭＰ、ジオキサン、等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0127] ［Ｄ法］

[化30]



（式中、R^Dは、「置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基」の環上の置換基と同意義であり；ｔは、０から５の整数であり；R^1、R^2、R^3、R^4、－Ｙ－、ｎ、およびｍは、上記（１）と同意義である。）

金属触媒および塩基存在下、化合物Ｄ１とフェノールＤ２を反応させることにより、化合物Ｄ３を得ることができる。

金属触媒としては、酢酸パラジウム、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）二塩化物、ビス（トリーｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）パラジウム(ジクロロ（１，１’－ビス（ジーｔｅｒｔ－ブチルホスフィン）フェロセン ）パラジウム（ＩＩ）)などが挙げられ、化合物Ｄ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

ホスフィンリガンドとしては、（2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ-2’，4’，6’-トリイソプロピルビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン等が挙げられ、化合物Ｄ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることができる。

また、上記の金属触媒と上記のホスフィンリガンドの複合体である［(２－ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン］パラジウムなどを化合物Ｄ１に対して、０．００１～０．５モル当量用いることもできる。

塩基としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸三ナトリウム、リン酸水素ナトリウム、リン酸三カリウム、リン酸水素カリウム、リチウムヘキサメチルジシラザン等が挙げられ、化合物Ｄ１に対して、１～１０モル当量用いることができる。

フェノールＤ２は、化合物Ｄ１に対して、１～１０モル当量用いることができる。

反応温度は、２０℃～溶媒の還流温度、場合によってはマイクロウェーブ照射下の温度、または密閉系における温度で行う。

反応時間は、０．１～４８時間、好ましくは０．５時間～１２時間である。

反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、トルエン、ＤＭＦ、ＤＭＡ，ＮＭＰ、ジオキサン、等が挙げられ、単独または混合して用いることができる。

[0128] より好ましい本発明化合物は、Ｎａｖ１．７阻害作用のみならず、医薬としての有用性を備えており、下記いずれか、あるいは全ての優れた特徴を有する。

ａ）ＣＹＰ酵素（例えば、ＣＹＰ１Ａ２、ＣＹＰ２Ｃ９、ＣＹＰ２Ｃ１９、

ＣＹＰ２Ｄ６、ＣＹＰ３Ａ４等）に対する阻害作用が弱い。

ｂ）高いバイオアベイラビリティー、適度なクリアランス等良好な薬物動態を示す。

ｃ）代謝安定性が高い。

ｄ）ＣＹＰ酵素（例えば、ＣＹＰ３Ａ４）に対し、本明細書に記載する測定条件の濃度範囲内で不可逆的阻害作用を示さない。

ｅ）変異原性を有さない。

ｆ）心血管系のリスクが低い。

ｇ）高い溶解性を示す。

ｈ）Ｎａｖ１．７に対する高い選択性を有している。

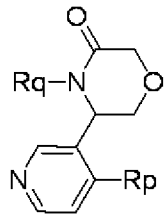
[0129] 本発明の医薬組成物を投与する場合、経口的、非経口的のいずれの方法でも投与することができる。経口投与は常法に従って錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等の通常用いられる剤型に調製して投与すればよい。非経口投与は、注射剤等の通常用いられるいずれの剤型でも好適に投与することができる。本発明に係る化合物は経口吸収性が高いため、経口剤として好適に使用できる。

[0130] 本発明化合物の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の各種医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬組成物とすることができる。

[0131] 本発明の医薬組成物の投与量は、患者の年齢、体重、疾病の種類や程度、投与経路等を考慮した上で設定することが望ましいが、成人に経口投与する場合、通常０．０５～１００ｍｇ／ｋｇ／日であり、好ましくは０．１～１０ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内である。非経口投与の場合には投与経路により大きく異なるが、通常０．００５～１０ｍｇ／ｋｇ／日であり、好ましくは０．０１～１ｍｇ／ｋｇ／日の範囲内である。これを１日１回～数回に分けて投与すれば良い。

[0132] 本発明化合物の具体的な態様としては、以下の一般式（ＩＩＩ’）において、以下に示すＲｐおよびＲｑを有する化合物が挙げられる。

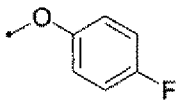
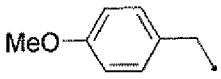
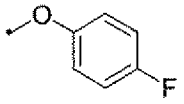
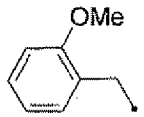
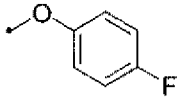
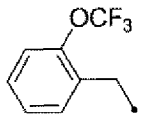
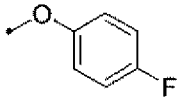
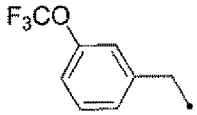
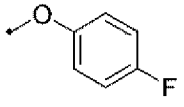
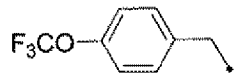
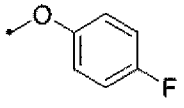
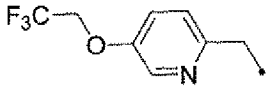
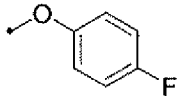
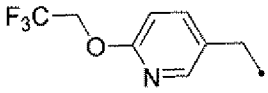
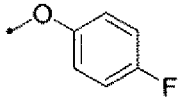
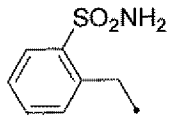
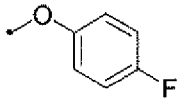
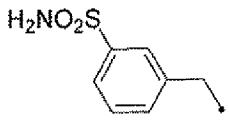
[化31]



(III')

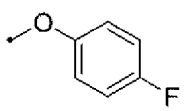
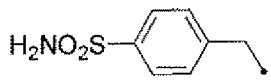
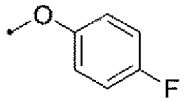
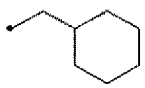
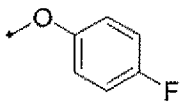
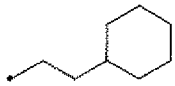
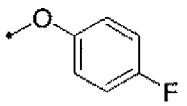
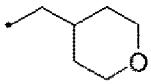
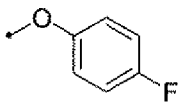
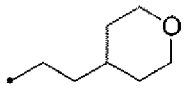
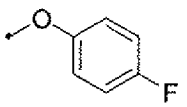
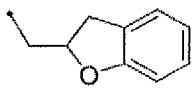
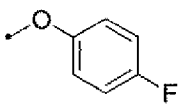
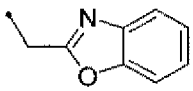
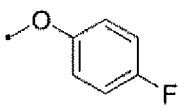
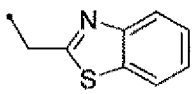
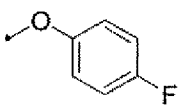
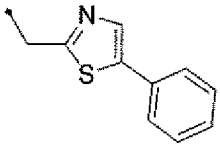
[0133]

[表1]

化合物番号	Rp	Rq
P−001		
P−002		
P−003		
P−004		
P−005		
P−006		
P−007		
P−008		
P−009		

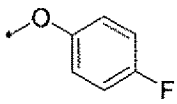
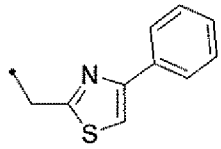
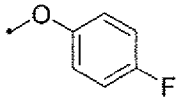
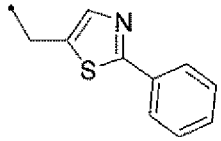
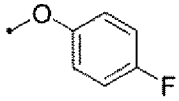
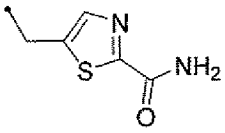
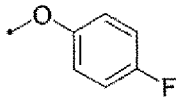
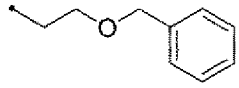
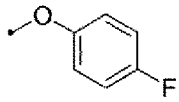
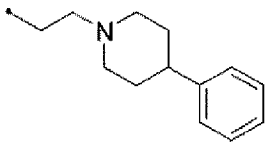
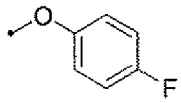
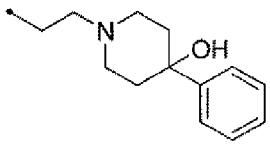
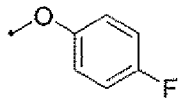
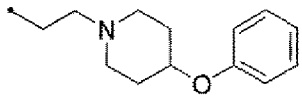
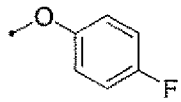
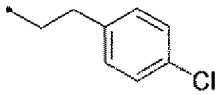
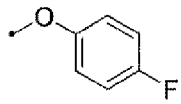
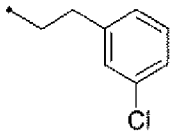
[0134]

[表2]

化合物番号	Rp	Rq
P-010		
P-011		
P-012		
P-013		
P-014		
P-015		
P-016		
P-017		
P-018		

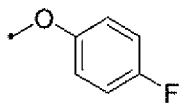
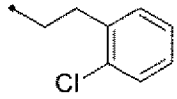
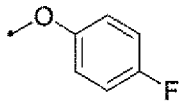
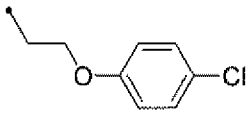
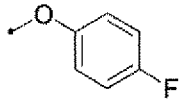
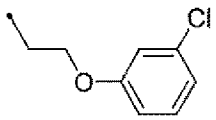
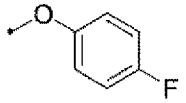
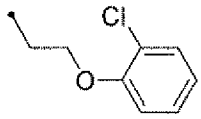
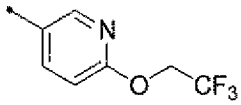
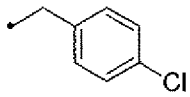
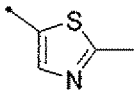
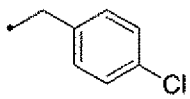
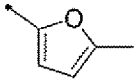
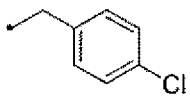
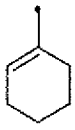
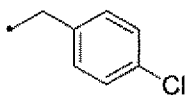
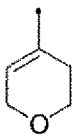
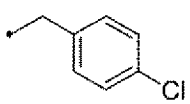
[0135]

[表3]

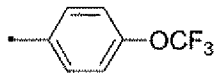
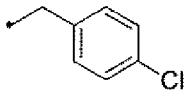
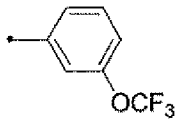
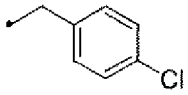
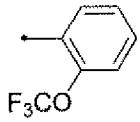
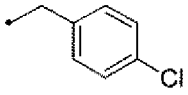
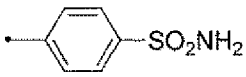
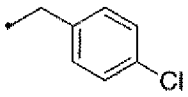
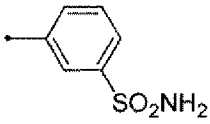
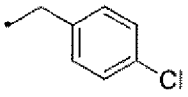
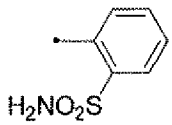
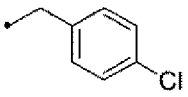
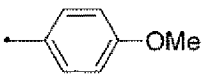
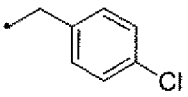
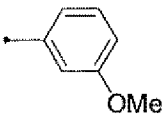
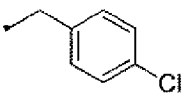
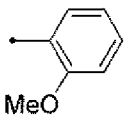
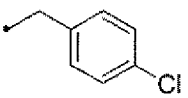
化合物番号	Rp	Rq
P-019		
P-020		
P-021		
P-022		
P-023		
P-024		
P-025		
P-026		
P-027		

[0136]

[表4]

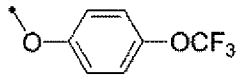
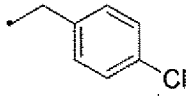
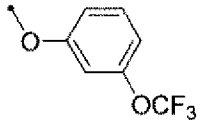
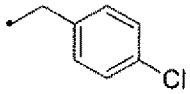
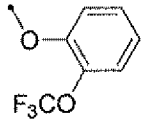
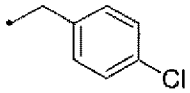
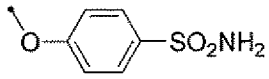
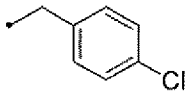
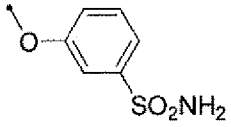
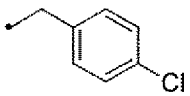
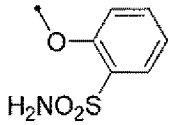
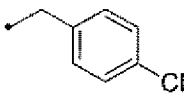
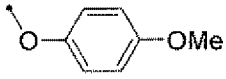
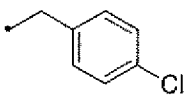
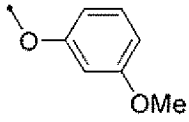
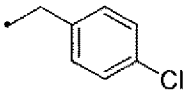
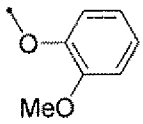
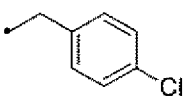
化合物番号	Rp	Rq
P−028		
P−029		
P−030		
P−031		
P−032		
P−033		
P−034		
P−035		
P−036		

[0137] [表5]

化合物番号	Rp	Rq
P−037		
P−038		
P−039		
P−040		
P−041		
P−042		
P−043		
P−044		
P−045		

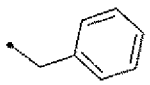
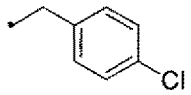
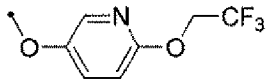
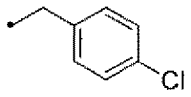
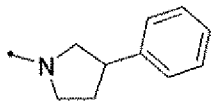
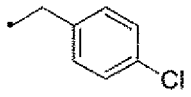
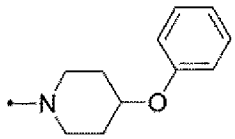
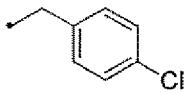
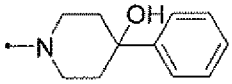
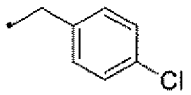
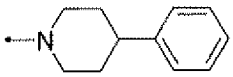
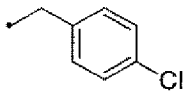
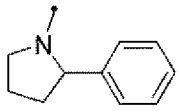
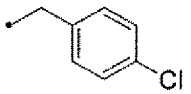
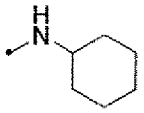
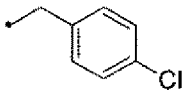
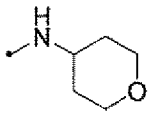
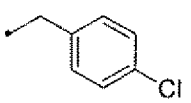
[0138]

[表6]

化合物番号	Rp	Rq
P−046		
P−047		
P−048		
P−049		
P−050		
P−051		
P−052		
P−053		
P−054		

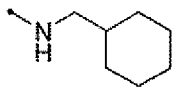
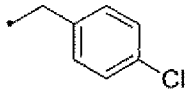
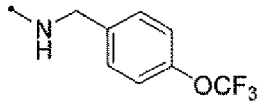
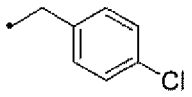
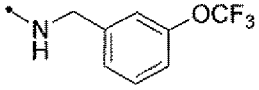
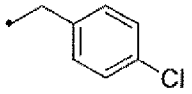
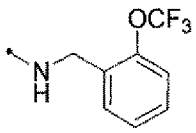
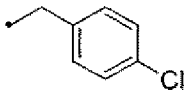
[0139]

[表7]

化合物番号	Rp	Rq
P-055		
P-056		
P-057		
P-058		
P-059		
P-060		
P-061		
P-062		
P-063		

[0140]

[表8]

化合物番号	Rp	Rq
P−064		
P−065		
P−066		
P−067		

（上記表中、Ｍｅはメチルを示す。）

[0141] 以下に本発明の実施例および参考例、ならびに試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

[0142] また、本明細書中で用いる略語は以下の意味を表す。

ＤＩＥＡ：Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＥＤＣ：１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

Pd_2（ｄｂａ）$_3$：トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム

$PdCl_2$（ｄｔｂｐｆ）：［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン付加物

ｔＢｕ：ｔｅｒｔ－ブチル

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

Ｘａｎｔｐｈｏｓ：４，５’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９’－ジメチルキサンテン

Ｘ－ｐｈｏｓ：２，４，６－トリイソプロピル－２’－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル

ｔＢｕ－Ｘ－ｐｈｏｓ：２，４，６－トリイソプロピル－２’－（ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ）ビフェニル

[0143] 各実施例で得られたＮＭＲ分析は、４００ＭＨｚで行い、ＤＭＳＯ－d_6、$CDCl_3$を用いて測定した。

下記表に示された化合物のＬＣ／ＭＳ：分析液体クロマトグラフィー／質量分析は、以下の分析条件［１］－［７］のいずれかにより測定した。各化合物の分析条件番号を、以下の表に示した。また、ＬＣ／ＭＳの分析結果を保持時間（分）および［Ｍ＋Ｈ］として、以下の別表に示した。

分析条件［１］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍｍｏｌ／Ｌ炭酸アンモニウム水溶液、［Ｂ］はアセトニトリル

グラジエント：０分　２０％Ｂ、０．２５分　２０％Ｂ、１．５分　８０％Ｂ、２．２５分　８０％Ｂ、２．３分　２０％Ｂ、２．５分　２０％Ｂ

温度：４５度

流速：０．８３４ｍＬ／ｍｉｎ

検出器：ＤＡＤ２１０－４００ｎｍ

注入量：０．５μＬ

分析条件［２］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は１０ｍｍｏｌ／Ｌ炭酸アンモニウム水溶液、［Ｂ］はアセトニトリル

グラジエント：０分　５％Ｂ、０．２５分　５％Ｂ、１．５分　６０％Ｂ、２．２５分　６０％Ｂ、２．３分　５％Ｂ、２．５分　５％Ｂ

温度：４５度

流速：０．８３４ｍＬ／ｍｉｎ

検出器：ＤＡＤ２１０－４００ｎｍ

注入量：０．５μＬ

分析条件［３］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：０分　５％Ｂ、０．２５分　５％Ｂ、１．５分　６０％Ｂ、２．２５分　６０％Ｂ、２．３分　５％Ｂ、２．５分　５％Ｂ

温度：４５度

流速：０．８３４ｍＬ／ｍｉｎ

検出器：ＤＡＤ２１０－４００ｎｍ

注入量：０．５μＬ

分析条件［４］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル

グラジエント：０分　２０％Ｂ、０．２５分　２０％Ｂ、１．５分　８０％Ｂ、２．２５分　８０％Ｂ、２．３分　２０％Ｂ、２．５分　２０％Ｂ

温度：４５度

流速：０．８３４ｍＬ／ｍｉｎ

検出器：ＤＡＤ２１０－４００ｎｍ

注入量：０．５μＬ

分析条件［５］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉ

ｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有メタノール

グラジエント：０分　２０％Ｂ、０．２５分　２０％Ｂ、１．５分　８０％Ｂ、２．２５分　８０％Ｂ、２．３分　２０％Ｂ、２．５分　２０％Ｂ

温度：４５度

流速：０．８３４ｍＬ／ｍｉｎ

検出器：ＤＡＤ２１０－４００ｎｍ

注入量：０．５μＬ

分析条件［６］

カラム：シマヅ　Ｓｈｉｍ－ｐａｃｋ　ＸＲ－ＯＤＳ　（２．２μｍ、ｉ．ｄ．５０ｘ３．０ｍｍ）

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

流速：１．６　ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

分析条件［７］

カラム：ウォーターズ　アクイティーＢＥＨ　Ｃ１８　５０×２．１ｍｍ　ｉｄ　１．７μｍ

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有水溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液

グラジェント：３．５分間で１０％－１００％溶媒［Ｂ］のリニアグラジエントを行い、０．５分間、１００％溶媒［Ｂ］を維持した。

流速：０．８　ｍＬ／分

ＵＶ検出波長：２５４ｎｍ

[0144]

[表9]

化合物番号	分析条件番号	化合物番号	分析条件番号	化合物番号	分析条件番号
I-001	[2]	I-046	[1]	I-091	[1]
I-002	[1]	I-047	[1]	I-092	[1]
I-003	[1]	I-048	[1]	I-093	[1]
I-004	[1]	I-049	[1]	I-094	[2]
I-005	[1]	I-050	[2]	I-095	[3]
I-006	[1]	I-051	[1]	I-096	[1]
I-007	[1]	I-052	[2]	I-097	[2]
I-008	[1]	I-053	[1]	I-098	[1]
I-009	[1]	I-054	[2]	I-099	[1]
I-010	[1]	I-055	[1]	I-100	[1]
I-011	[1]	I-056	[1]	I-101	[1]
I-012	[1]	I-057	[1]	I-102	[2]
I-013	[1]	I-058	[1]	I-103	[1]
I-014	[2]	I-059	[1]	I-104	[1]
I-015	[2]	I-060	[1]	I-105	[1]
I-016	[1]	I-061	[1]	I-106	[1]
I-017	[1]	I-062	[1]	I-107	[1]
I-018	[1]	I-063	[1]	I-108	[1]
I-019	[1]	I-064	[1]	I-109	[1]
I-020	[1]	I-065	[1]	I-110	[1]
I-021	[1]	I-066	[1]	I-111	[2]
I-022	[1]	I-067	[1]	I-112	[1]
I-023	[1]	I-068	[2]	I-113	[1]
I-024	[1]	I-069	[1]	I-114	[1]
I-025	[1]	I-070	[1]	I-115	[1]
I-026	[1]	I-071	[1]	I-116	[1]
I-027	[1]	I-072	[2]	I-117	[1]
I-028	[1]	I-073	[2]	I-118	[1]
I-029	[1]	I-074	[2]	I-119	[1]
I-030	[2]	I-075	[1]	I-120	[1]
I-031	[1]	I-076	[1]	I-121	[1]
I-032	[1]	I-077	[1]	I-122	[1]
I-033	[1]	I-078	[1]	I-123	[1]
I-034	[1]	I-079	[1]	I-124	[1]
I-035	[2]	I-080	[1]	I-125	[1]
I-036	[1]	I-081	[1]	I-126	[1]
I-037	[2]	I-082	[1]	I-127	[1]
I-038	[1]	I-083	[1]	I-128	[1]
I-039	[1]	I-084	[1]	I-129	[1]
I-040	[1]	I-085	[1]	I-130	[1]
I-041	[1]	I-086	[1]	I-131	[1]
I-042	[1]	I-087	[1]	I-132	[1]
I-043	[1]	I-088	[2]	I-133	[1]
I-044	[1]	I-089	[1]	I-134	[2]
I-045	[1]	I-090	[1]	I-135	[1]

[0145]

[表10]

化合物番号	分析条件番号	化合物番号	分析条件番号	化合物番号	分析条件番号
I-136	[2]	I-181	[1]	I-226	[1]
I-137	[1]	I-182	[2]	I-227	[1]
I-138	[1]	I-183	[1]	I-228	[1]
I-139	[1]	I-184	[1]	I-229	[1]
I-140	[2]	I-185	[1]	I-230	[2]
I-141	[1]	I-186	[1]	I-231	[2]
I-142	[2]	I-187	[2]	I-232	[1]
I-143	[2]	I-188	[1]	I-233	[1]
I-144	[1]	I-189	[2]	I-234	[1]
I-145	[2]	I-190	[1]	I-235	[1]
I-146	[1]	I-191	[1]	I-236	[1]
I-147	[1]	I-192	[1]	I-237	[1]
I-148	[1]	I-193	[1]	I-238	[1]
I-149	[1]	I-194	[1]	I-239	[1]
I-150	[1]	I-195	[1]	I-240	[1]
I-151	[1]	I-196	[1]	I-241	[1]
I-152	[3]	I-197	[1]	I-242	[1]
I-153	[1]	I-198	[2]	I-243	[1]
I-154	[1]	I-199	[2]	I-244	[1]
I-155	[1]	I-200	[1]	I-245	[1]
I-156	[1]	I-201	[1]	I-246	[1]
I-157	[2]	I-202	[1]	I-247	[1]
I-158	[1]	I-203	[2]	I-248	[1]
I-159	[1]	I-204	[1]	I-249	[1]
I-160	[1]	I-205	[2]	I-250	[1]
I-161	[1]	I-206	[1]	I-251	[1]
I-162	[1]	I-207	[1]	I-252	[1]
I-163	[1]	I-208	[2]	I-253	[1]
I-164	[2]	I-209	[1]	I-254	[1]
I-165	[1]	I-210	[1]	I-255	[1]
I-166	[2]	I-211	[2]	I-256	[1]
I-167	[1]	I-212	[1]	I-257	[1]
I-168	[1]	I-213	[1]	I-258	[6]
I-169	[1]	I-214	[1]	I-259	[6]
I-170	[1]	I-215	[1]	I-260	[6]
I-171	[1]	I-216	[2]	I-261	[6]
I-172	[1]	I-217	[1]	I-262	[6]
I-173	[1]	I-218	[2]	I-263	[6]
I-174	[2]	I-219	[1]	I-264	[6]
I-175	[1]	I-220	[2]	I-265	[6]
I-176	[1]	I-221	[1]	I-266	[6]
I-177	[1]	I-222	[3]	I-267	[6]
I-178	[1]	I-223	[2]	I-268	[6]
I-179	[1]	I-224	[2]	I-269	[6]
I-180	[1]	I-225	[2]	I-270	[6]

[0146]

[表11]

化合物番号	分析条件番号	化合物番号	分析条件番号
I-271	[6]	I-316	[4]
I-272	[7]	I-317	[4]
I-273	[7]	I-318	[4]
I-274	[7]	I-319	[4]
I-275	[7]	I-320	[4]
I-276	[7]	I-321	[4]
I-277	[7]	I-322	[4]
I-278	[7]	I-323	[4]
I-279	[7]	I-324	[4]
I-280	[7]	I-325	[4]
I-281	[7]	I-326	[4]
I-282	[7]	I-327	[4]
I-283	[7]	I-328	[4]
I-284	[7]	I-329	[4]
I-285	[7]	I-330	[4]
I-286	[7]	I-331	[4]
I-287	[7]	I-332	[4]
I-288	[7]	I-333	[4]
I-289	[7]	I-334	[4]
I-290	[7]	I-335	[4]
I-291	[7]	I-336	[4]
I-292	[7]	I-337	[4]
I-293	[7]	I-338	[4]
I-294	[7]	I-339	[4]
I-295	[7]	I-340	[4]
I-296	[7]	I-341	[4]
I-297	[7]	I-342	[4]
I-298	[7]		
I-299	[7]		
I-300	[7]		
I-301	[7]		
I-302	[7]		
I-303	[7]		
I-304	[7]		
I-305	[7]		
I-306	[7]		
I-307	[7]		
I-308	[4]		
I-309	[5]		
I-310	[4]		
I-311	[4]		
I-312	[4]		
I-313	[4]		
I-314	[4]		
I-315	[4]		

[0147] 下記表に示された化合物の分取ＨＰＬＣによる分取精製は、ウォーターズ

サンファイアーＯＢＤフェノメネックス　ルナ　フェニルヘキシル、またはウォーターズ　エックスブリッジ　フェニル（１０μｍ、１９ｘ１５０ｍｍ）カラムを用いて、以下の条件にて実施した。

（酸性条件）

移動相：［Ａ］は０．１％ギ酸含有アセトニトリル溶液、［Ｂ］は０．１％ギ酸含有メタノール溶液

グラジェント：０～１分：５％－２０％アセトニトリル溶液のリニアグラジェント

1分～２分：２０％アセトニトリル溶液の維持

２分～７分：２０％から８０％アセトニトリル溶液のリニアグラジェント

7分～１１分：８０％アセトニトリル溶液の維持

１１分～１２分：１００％アセトニトリル溶液の維持

１２分～１３．５分：５％アセトニトリル溶液の維持

流速：２０ｍＬ/分

（塩基性条件）

移動相：［Ａ］は１０ｍｍｏｌ／Ｌ アンモニア含有アセトニトリル溶液、［Ｂ］は０．１％１０ｍｍｏｌ／Ｌ アンモニア含有メタノール溶液

グラジェント：０～１分：５％－２０％アセトニトリル溶液のリニアグラジェント

1分～２分：２０％アセトニトリル溶液の維持

２分～７分：２０％から８０％アセトニトリル溶液のリニアグラジェント

7分～１１分：８０％アセトニトリル溶液の維持

１１分～１２分：１００％アセトニトリル溶液の維持

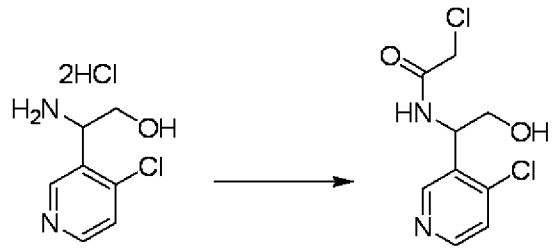
１２分～１３．５分：５％アセトニトリル溶液の維持

流速：２０ｍＬ/分

［0148］実施例１

（１）化合物２の合成

[化32]



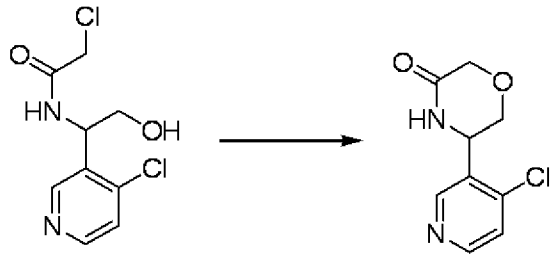
1 2

化合物１（５０．００ｇ、０．２０４ｍｏｌ）とクロロ酢酸（２３．０９ｇ、０．２４４ｍｏｌ）を乾燥したジクロロメタン（１Ｌ）に懸濁し、ジイソプロピルエチルアミン（７１ｍＬ，０．４０７ｍｏｌ）を窒素雰囲気下で加えた。反応液内の固形物は室温下、１０分程度かけて溶解し、反応液はオレンジ色になった。２－ヒドロキシピリジン－Ｎ－オキシド（２７．１５ｇ、０．２４４ｍｏｌ）、ＥＤＣ塩酸塩（４６．８０ｇ、０．２４４ｍｏｌ）を順に加え、２．５時間、窒素雰囲気下、室温で攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより原料の消失を確認した。反応液の色が暗くなり、固体が析出した。反応液を氷水で３０分冷却し、固体をろ取、ジクロロメタン（１００ｍＬ）で５回洗浄した。減圧下、４０度で５時間乾燥し、化合物２（２９．１１ｇ、収率５７％）を得た。

^{1}H NMR δ (ppm)(DMSO-d_6): 8.93 (1 H, d, J = 7.63 Hz), 8.62 (1 H, s), 8.49 (1 H, d, J = 5.31 Hz), 7.58 (1 H, d, J = 5.31 Hz), 5.30-5.22 (2 H, m), 4.21 (2 H, s), 3.76-3.61 (2 H, m). ＬＣ／ＭＳ: m/z 249, 251.

[0149] （２）化合物３の合成

[化33]



2 3

化合物２（３０．２１ｇ、１２１．３ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（１．３Ｌ）溶液に、窒素雰囲気下、室温で、ナトリウムヒドリド（６０％の鉱油分散体）（９．７０ｇ、２４２．５ｍｍｏｌ）を、１０分間かけて分割して加えた。当初、発熱は認められなかったが、添加終了後には反応液温は２８度まで上昇した。氷水浴を用いて、反応液温を２５度以下に冷却した。反応液温が２０～２５度に下がると、氷水浴を外し、室温下１時間攪拌した。ＬＣ／ＭＳにより、原料の消失と目的化合物の生成を確認した。反応液を氷水浴で冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液（２５０ｍＬ）を、反応液温を１０度程度に維持しながら滴下し、反応を停止した。有機層を分離し、水層は酢酸エチル（２５０ｍＬ）で３回洗浄した。まとめた有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣にイソヘキサン（２００ｍＬ程度）を加えて固体化した。固体をろ取、イソヘキサン（１００ｍＬ）で２度洗浄した。減圧下４０度で４時間乾燥し、化合物３（２４．０２ｇ、収率９３％）を得た。

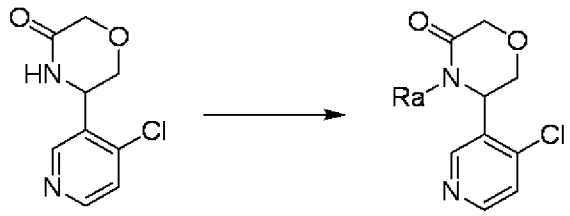
^{1}H NMR δ (ppm) (DMSO-d_6): 8.62 (1 H, s), 8.56 (1 H, d, J = 5.31 Hz), 8.54 (1 H, br s), 7.64 (1 H, d, J = 5.31 Hz), 5.03 (1 H, q, J = 3.68 Hz), 4.26 (1 H, d, J = 16.40 Hz), 4.17 (1 H, d, J = 16.40 Hz), 4.09 (1 H, dd, J = 11.81, 3.97 Hz), 3.76 (1 H, dd, J = 11.81, 4.66 Hz). ＬＣ／ＭＳ： m/z 213, 215.

[0150] （３）化合物４の合成

化合物４は、以下のスキームおよび反応操作に従って合成することができ

る。

[化34]



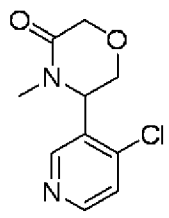
3 4

[式中、Ｒａは、ベンジル、メチル、２-メトキシエチル、２-フルオロベンジル、３-メトキシベンジル、２-ピリジルメチル、４-クロロベンジル、４-メチルベンジル、シクロプロピルメチル、(２-メチルチアゾール-４-イル)メチルまたは(ピペリジニル)エチル]

化合物３（１０．６３ｇ、５０．０ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＭＦ（２００ｍＬ）溶液に、窒素雰囲気下、室温で、１．０ｍｏｌ／Ｌのカリウムｔｅｒｔ－ブトキシドのテトラヒドロフラン溶液（７５ｍＬ、７５ｍｍｏｌ、１．５～３当量）を滴下する。得られた赤褐色の溶液を室温下２０分攪拌する。反応液を氷水浴により冷却し、アルキルハライド（７５ｍｍｏｌ、１．５当量）を、反応液温を１０～１５度に維持しながら、１０分間かけて加える。氷水浴を取り外し、室温下で攪拌する。ＬＣ／ＭＳにより反応進行を確認し、原料３が消失することを確認後、反応液を氷水浴で冷却し、水（５０ｍＬ）で反応停止する。反応液を減圧濃縮し、ＤＭＦを除いた。得られた残渣に酢酸エチル（４００ｍＬ）、飽和食塩水（１００ｍＬ），水（１００ｍＬ）を加え、分液する。水層は酢酸エチル（４００ｍＬ）で４度洗浄し、まとめた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥、減圧濃縮する。得られた残渣をジエチルエーテル中で固化してろ取精製するか、または、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（１００％ジクロロメタンから５％メタノール-９５％ジクロロメタン、または８０％酢酸エチル-イソヘキサンから１００％酢酸エチル）により精製して、化合物４を得ることができる。

[0151] 例えば、化合物 ４ｂ（反応時間３．５時間、収率７１％）を得た。

[化35]

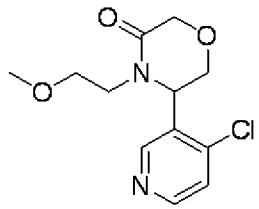


4b

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.52 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 8.47 (1 H, s), 7.39 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 4.91 (1 H, dd, J = 3.63, 2.80 Hz), 4.40 (1 H, d, J = 16.71 Hz), 4.29 (1 H, d, J = 16.69 Hz), 4.12 (1 H, dd, J = 12.09, 3.73 Hz), 3.94 (1 H, dd, J = 12.09, 2.76 Hz), 2.92 (3 H, s).

例えば化合物４ｃ（アルキルハライドとして2-ブロモエチルメチルエーテル（１．２当量）を使用。反応時間１６．５時間、収率７０％）を得た。

[化36]

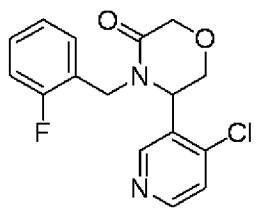


4c

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.50 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 8.45 (1 H, s), 7.37 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 5.24 (1 H, dd, J = 3.29, 2.22 Hz), 4.40 (1 H, d, J = 16.81 Hz), 4.31 (1 H, d, J = 16.81 Hz), 4.14-4.07 (2 H, m), 3.95 (1 H, dd, J = 12.04, 2.14 Hz), 3.66 (1 H, ddd, J = 10.25, 8.80, 3.31 Hz), 3.46 (1 H, ddd, J = 8.28, 6.08, 3.98 Hz), 3.29 (3 H, s), 2.84 (1 H, ddd, J = 14.37, 8.80, 3.61 Hz).

例えば化合物４ｄ（アルキルハライドとして2-フルオロベンジルブロミド（１．２当量)を使用。反応時間１６時間、収率７２％）を得た。

[化37]

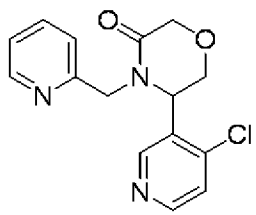


4d

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.48 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 8.46 (1 H, s), 7.37-7.31 (2 H, m), 7.37-7.16 (1 H, m), 7.12 (1 H, ddd, J = 7.61, 7.40, 1.19 Hz), 6.99 (1 H, ddd, J = 10.05, 8.25, 1.17 Hz), 5.25 (1 H, d, J = 14.75 Hz), 4.91 (1 H, dd, J = 3.37, 2.44 Hz), 4.47 (1 H, d, J = 16.85 Hz), 4.33 (1 H, d, J = 16.85 Hz), 4.05-3.86 (3 H, m).

[0152] 例えば、化合物４ｆ（アルキルハライドとして2-(ブロモメチル)ピリジンハイドロブロミド（１．２当量)を使用。反応時間２１時間、収率７４％）を得た。

[化38]

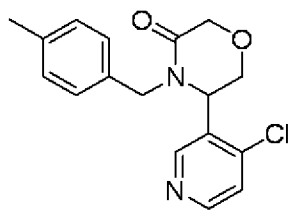


4f

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.53-8.46 (3 H, m), 7.65 (1 H, ddd, J = 8.64, 6.88, 0.71 Hz), 7.34 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 7.30 (1 H, d, J = 7.83 Hz), 7.19 (1 H, dd, J = 7.53, 4.94 Hz), 5.38 (1 H, d, J = 15.00 Hz), 5.19 (1 H, dd, J = 3.33, 2.25 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 16.87 Hz), 4.36 (1 H, d, J = 16.87 Hz), 4.11 (1 H, dd, J = 12.98, 11.50 Hz), 3.98 (1 H, dd, J = 12.05, 2.19 Hz), 3.83 (1 H, d, J = 15.00 Hz).

例えば、化合物４ｈ（アルキルハライドとして4-メチルベンジルブロミド（１．２当量)を使用。反応時間１６時間、収率４９％）を得た。

[化39]

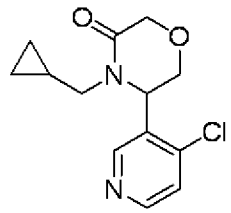


4h

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.53-8.48 (2 H, m), 7.36 (1 H, d, J = 5.29 Hz), 7.09 (4 H, dd, J = 24.25, 7.84 Hz), 5.50 (1 H, d, J = 14.51 Hz), 4.81 (1 H, dd, J = 3.27, 2.41 Hz), 4.48 (1 H, d, J = 16.83 Hz), 4.33 (1 H, d, J = 16.83 Hz), 3.93 (1 H, dd, J = 12.08, 3.43 Hz), 3.88 (1 H, dd, J = 12.08, 2.37 Hz), 3.43 (1 H, d, J = 14.53 Hz), 2.33 (3 H, s)

例えば、化合物４ｉ（収率７４％）を得た。

[化40]

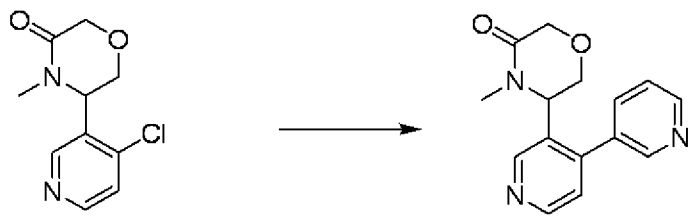


4i

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.50 (1 H, d, J = 5.30 Hz), 8.48 (1 H, s), 7.37 (1 H, d, J = 5.30 Hz), 5.22 (1 H, dd, J = 3.33, 2.29 Hz), 4.42 (1 H, d, J = 16.77 Hz), 4.31 (1 H, d, J = 16.76 Hz), 4.12 (1 H, dd, J = 12.04, 3.49 Hz), 4.00-3.89 (2 H, m), 2.56 (1 H, dd, J = 14.23, 7.74 Hz), 0.93-0.82 (1 H, m), 0.58-0.49 (1 H, m), 0.45-0.36 (1 H, m), 0.18-0.05 (2 H, m).

[0153] （４）化合物Ｉ－２３１の合成

[化41]



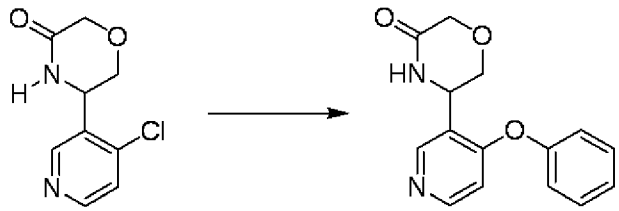
4b I-231

６：１(v/v)のジオキサン-水溶液（溶液Ａ）を窒素でバブリングしながら、激しく脱気を２時間行った。トリチオシアヌル酸（３６０ｍｇ）、塩化ナトリウム（１．４ｇ）、アンモニア（０．８８ＳＧ）のエタノール（４５ｍＬ）/水（５０ｍＬ）溶液（溶液Ｂ）を調整した。４０ｍＬサイズの反応バイアルに、化合物４ｂ（０．５０ｍｍｏｌ、１当量）、ピリジン－３－ボロン酸（１．００ｍｍｏｌ、２当量）、炭酸セシウム（４８９ｍｇ、１．５０ｍｍｏｌ、３当量）、(2-ビフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン(２７ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ、０．１５当量）、酢酸パラジウム(ＩＩ)（６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、０．０５当量）を順に加えた。脱気した溶液Ａ（４ｍＬ）を加え、反応液を震とう、または攪拌した。反応液を窒素バブリングにより３０秒間、脱気した。反応バイアルを３０秒間窒素置換し、密閉した。反応液を１００度で２０時間、震とう、または攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ＬＣ／ＭＳにより反応進行を確認した。溶媒を減圧留去し、残渣にＤＭＦ（２ｍＬ）、溶液Ｂ（１ｍＬ）を加え、３０分間震とうまたは攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を分取ＨＰＬＣにより精製し、化合物Ｉ－２３１を得た。

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.75 (1 H, dd, J = 4.87, 1.68 Hz), 8.69 (1 H, s), 8.68 (1 H, s), 8.56 (1 H, d, J = 2.28 Hz), 7.60 (1 H, ddd, J = 7.82, 2.33, 1.69 Hz), 7.47 (1 H, ddd, J = 7.81, 4.85, 0.90 Hz), 7.21 (1 H, d, J = 4.99 Hz), 4.57 (1 H, dd, J = 4.25, 3.99 Hz), 4.36 (1 H, d, J = 16.63 Hz), 4.24 (1 H, d, J = 16.63 Hz), 3.95 (1 H, dd, J = 12.06, 4.05 Hz), 3.73 (1 H, dd, J = 12.06, 4.24 Hz), 2.82 (3 H, s).

[0154] （５）化合物Ｉ－１９０の合成

[化42]



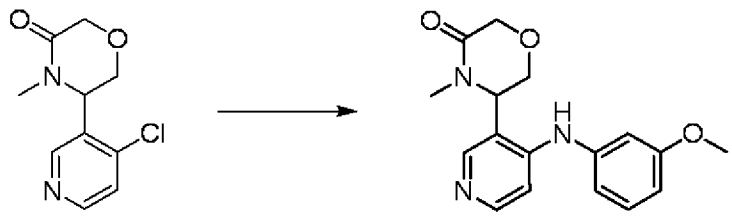
3 I-190

４０ｍＬサイズの反応バイアルに、化合物３（０．５０ｍｍｏｌ、１当量）、フェノール（１・００ｍｍｏｌ、２当量）、炭酸セシウム（４０７．５ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ、２．５当量）を順に加えた。乾燥したＤＭＦ（２．５ｍＬ）を加え、反応液を震とう、または攪拌した。反応バイアルを３０秒間窒素置換し、密閉した。反応液を１２０度で２０時間、震とう、または攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ＬＣ／ＭＳにより反応進行を確認した。反応混合物をろ過し、ろ液を分取ＨＰＬＣにより精製し、化合物Ｉ－１９０を得た。

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.61 (1 H, s), 8.40 (1 H, d, J = 5.68 Hz), 7.49-7.43 (2 H, m), 7.36-7.21 (2 H, m), 7.10-7.06 (2 H, m), 6.59 (1 H, d, J = 5.68 Hz), 5.26-5.21 (1 H, m), 4.30 (2 H, s), 4.19 (1 H, dd, J = 11.80, 3.98 Hz), 3.92 (1 H, dd, J = 11.80, 5.60 Hz).

[0155] （６－Ａ）化合物Ｉ－１４０の合成

[化43]



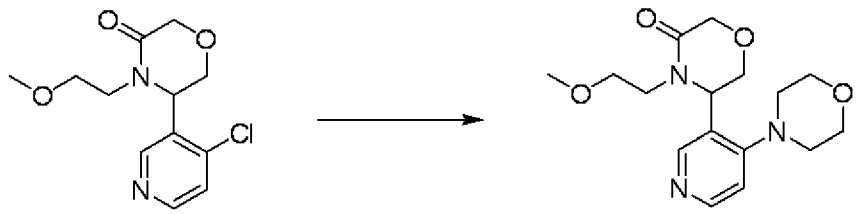
4b I-140

乾燥したジオキサンを、窒素バブリングにより２時間激しく脱気した。乾燥した１７ｍｍサイズの反応チューブに攪拌子を入れ、炭酸セシウム（３３０ｍｇ、１．０１２５ｍｍｏｌ、２．２５当量）を加えた。ジクロロメタン

（１ｍＬ）に溶解したキサントホス（４０ｍｇ、０．０６７５ｍｍｏｌ、０．１５当量）をそれぞれの反応チューブに加え、溶媒を減圧留去した。中間体４（０．４５ｍｍｏｌ、１当量）の脱気した無水ジオキサン（２ｍＬ）溶液、及び３－メトキシアニリン（１．３５ｍｍｏｌ、３当量）の脱気した無水ジオキサン（１ｍＬ）溶液を順に加えた。最後に、酢酸パラジウム(ＩＩ)（１０ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、０．１ 当量）の脱気した無水ジオキサン（１ｍＬ）溶液を、それぞれの反応チューブに加え、３０秒間窒素バブリングにより脱気した。各バイアルを３０秒間窒素置換、密閉し、９０度で１８時間、攪拌した。反応液を室温まで冷却後、ＬＣ／ＭＳにより反応進行を確認した。反応終了後、室温まで冷却し、溶媒を減圧留去した。残渣に酢酸エチル（４ｍＬ）と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４ｍＬ）を加え、超音波処理、ピペット攪拌により、抽出した。有機層を一旦ピペットにより除き、水層を酢酸エチル（４ｍＬ）で２度、抽出した。有機層をまとめて、別の新しい反応チューブに移し、減圧濃縮した。残渣をＤＭＦ（１．５ｍＬ）に溶解、ろ過し、ろ液を分取ＨＰＬＣにより精製し、化合物Ｉ－１４０を得た。

[0156] （６－Ｂ）化合物Ｉ－０７３の合成

[化44]



4c I-073

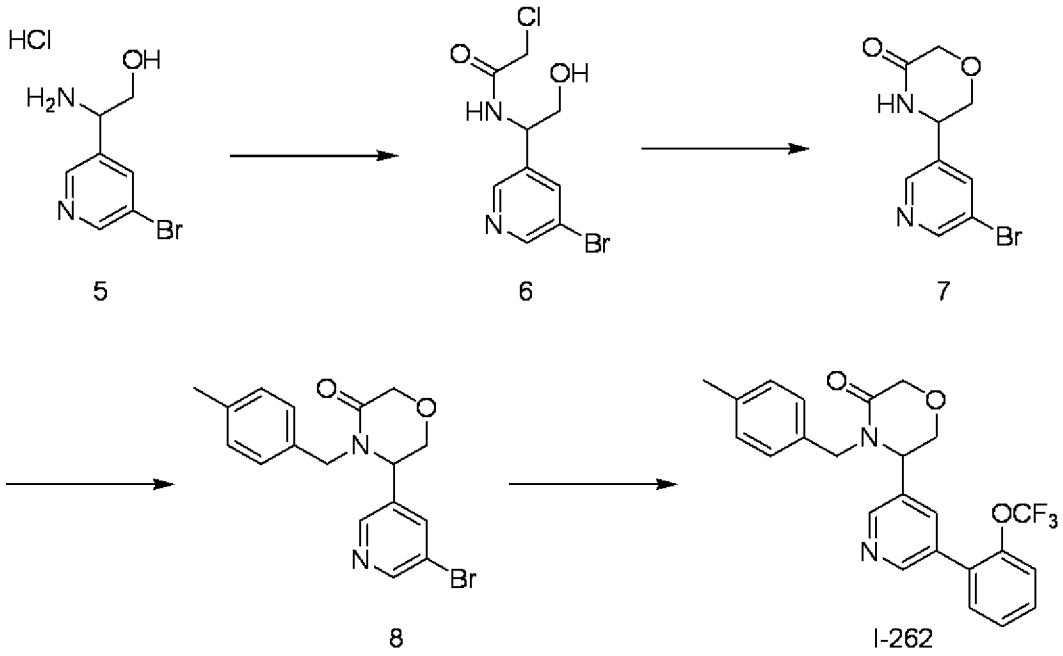
５ｍＬのマイクロウェーブ反応バイアルに化合物４ｃ（０．４０ｍｍｏｌ、１当量）およびモルホリン（２ｍＬ）を加えた。バイアルを密閉し、マイクロウェーブ照射下、２００度で１４時間反応した。反応後、室温まで冷却し、ＬＣ／ＭＳにより反応進行を確認した。反応液を、メタノール（約５ｍＬ）を用いて別のチューブに移し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にＤＭＦ（１．５ｍＬ）を加え、ろ過した。ろ液を分取ＨＰＬＣにより精製し、

化合物Ｉ－０７３を得た。

^{1}H NMR δ (ppm)($CDCl_3$): 8.52 (1 H, d, J = 5.41 Hz), 8.41 (1 H, s), 7.01 (1 H, d, J = 5.43 Hz), 5.31 (1 H, dd, J = 3.65, 2.94 Hz), 4.38 (1 H, d, J = 16.72 Hz), 4.30 (1 H, d, J = 16.71 Hz), 4.16-4.08 (2 H, m), 3.87-3.80 (5 H, m), 3.67 (1 H, td, J = 9.77, 2.87 Hz), 3.46 (1 H, dt, J = 10.03, 3.53 Hz), 3.29 (3 H, s), 3.20-3.10 (2 H, m), 2.86-2.78 (2 H, m), 2.73 (1 H, ddd, J = 14.44, 9.55, 3.29 Hz).

[0157] 実施例２　化合物Ｉ－２６２の合成

[化45]



工程１

２－アミノ－２－（５－ブロモピリジン－３－イル）エタノール塩酸塩（１０ｇ、３９．４ｍｍｏｌ）およびクロロ酢酸（４．５ｇ、４７．３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液に、ＤＩＥＡ（６．９ｍＬ，３９．４ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて１０分間攪拌した後、２－ヒドロキシピリジン－１－オキシド（５．３ｇ、４７．３ｍｍｏｌ）およびＥＤＣ（９．１ｇ、４７．３ｍｍｏｌ）を加え、室温にて４時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し

た。ろ過、減圧濃縮により、粗製の化合物６（８．３ｇ、収率７２％）を固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.71 (1 H, d, J = 7.8 Hz), 8.59 (1 H, s), 8.52 (1 H,s), 7.98 (1 H, s), 5.09 (1 H, t, J = 5.4 Hz), 4.89 (1 H, dd, J = 13.1, 6.0 Hz), 4.15 (2 H, s), 3.63 (2 H, t, J = 5.5 Hz).

工程２

粗製の化合物６（８．３ｇ、２８．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２３０ｍＬ）溶液に、氷冷下にて水素化ナトリウム（２．２６ｇ、５６．６ｍｍｏｌ）を加え、１時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮後、得られた残渣にヘキサンを加え固体とした。ろ取、乾燥し、粗製の化合物７（７．２２ｇ、収率９９％）を固体として得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.68 (1 H, s), 8.56 (1 H, s), 8.49 (1 H, s), 8.04 (1 H, s), 4.72 (1 H, brs), 4.12 (2 H, dd, J = 16.1 Hz), 3.99 (1 H, J = 11.8, 3.8 Hz), 3.70 (1 H, dd, J = 11.7, 5.6 Hz).

工程３

化合物７（３．０ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４５ｍＬ）に溶解し、氷冷下にてカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．９６ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）および４－メチルベンジルブロミド（３．２ｇ、１７．５ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて４時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物８（３．２１ｇ、収率７６％）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.64 (1 H, s), 8.46 (1 H, s), 7.89 (1 H, s), 7.07 (4 H, dd, J = 18.7, 7.7 Hz), 4.96 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 4.57 (1 H, s), 4.40 (1 H, d, J = 16.6 Hz), 4.26 (1 H, d, J = 16.6 Hz), 4.04 (1 H, m), 3.78 (2 H, t, J = 15.3 Hz), 2.26 (3 H, s).

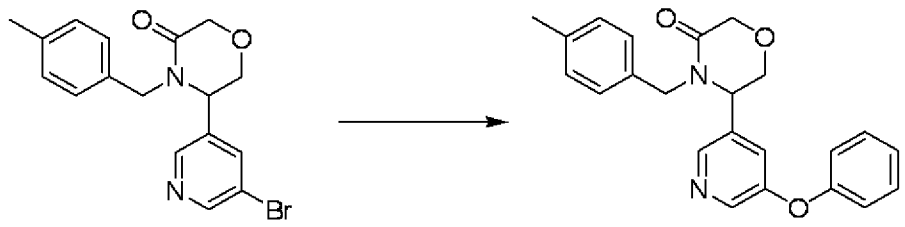
工程４

２－（トリフルオロメトキシ）フェニルボロン酸（２６ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、化合物８（３０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｔｂｐｆ）（３ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（０．５ｍＬ）溶液に、２ｍｏｌ／Ｌ炭酸カリウム水溶液（０．１２ｍＬ）を加えた。窒素雰囲気下、およびマイクロウェーブ照射下で、１２０℃にて２０分間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉ－２６２（３２ｍｇ、収率８７％）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ8.63 (1 H, s), 8.53 (1 H, s), 7.78 (1 H, s), 7.62-7.53 (4 H, m), 7.08 (4 H, dd, J = 22.6, 7.5 Hz), 5.08 (1 H, d, J = 15.1 Hz), 4.64 (1 H, s), 4.32 (2 H, dd, J = 30.0, 16.4 Hz), 4.04 (1 H, m), 3.84 (1 H, d, J = 11.8 Hz), 3.65 (1 H, d, J = 14.8 Hz), 2.26 (3 H, s).

[0158] 実施例３　化合物Ｉ－２６６の合成

[化46]



8　　I-266

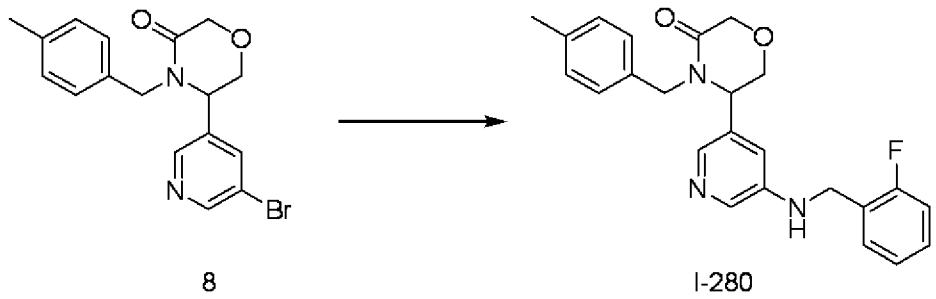
化合物８（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、フェノール（３１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、リン酸３カリウム（１１７ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）、ｔＢｕ－Ｘ－ｐｈｏｓ（３ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）にトルエン（０．６ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、およびマイクロウェーブ照射下で、１１０℃にて３０分間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉ－２６６（３７ｍｇ、収率３６％）を

得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (2 H, s), 7.44 (2 H, t, J = 7.7 Hz), 7.33 (1 H, brs), 7.20 (1 H, t, J = 7.3 Hz), 7.12-7.08 (2 H, m), 7.05-7.02 (4 H, m), 5.00 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 4.55 (1 H, brs), 4.28 (1 H, d, J = 12.5 Hz), 4.00 (1 H, m), 3.79 (1 H, d, J = 12.2 Hz), 3.70 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 2.27 (3 H, s).

[0159] 実施例４　化合物Ｉ－２８０の合成

[化47]



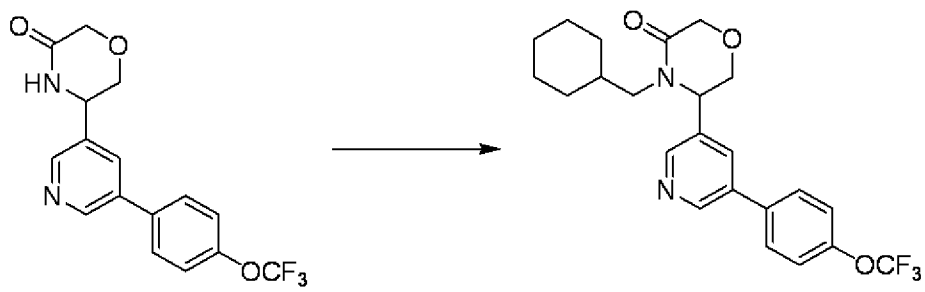
8　　I-280

化合物８（１００ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、２－フルオロベンジルアミン（５２ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１８０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（６．６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（６．４ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）に１，４－ジオキサン（１．１ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、およびマイクロウェーブ照射下で、１２０℃にて４時間攪拌した。酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉ－２８０（３７ｍｇ、収率３３％）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (1 H, s), 7.66 (1 H, s), 7.40 (1 H, t, J = 7.5 Hz), 7.33 (1 H, dd, J = 13.7, 7.0 Hz), 7.23-7.00 (6 H, m), 6.81 (1 H, s), 6.58 (1 H, t, J = 5.7 Hz), 5.13 (1 H, d, J = 14.9 Hz), 4.33-4.24 (5 H, m), 3.94 (1 H, d, J = 12.0 Hz), 3.70 (1 H, d, J = 9.8 Hz), 2.27 (3 H, s).

[0160] 実施例５　化合物Ｉ－２７５の合成

[化48]



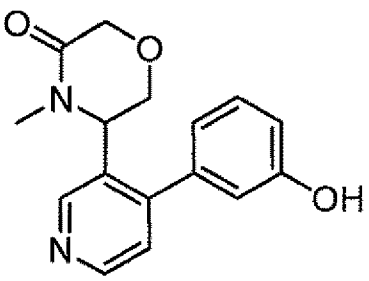
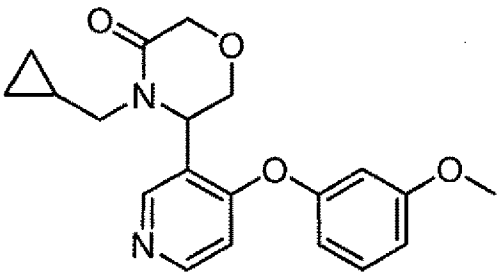
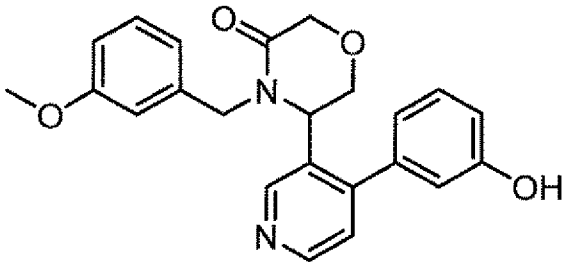
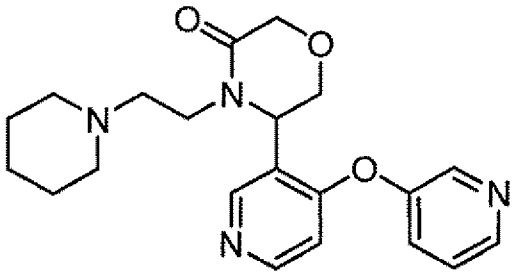
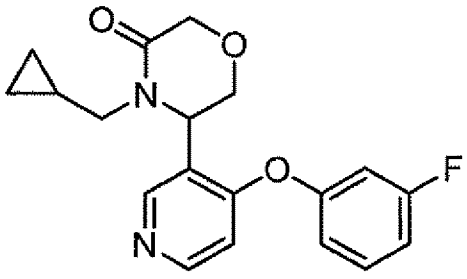
実施例２と同様の反応を経て得られた化合物９（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．３ｍＬ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、ブロモメチルシクロヘキサン（１７ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた。室温にて一晩攪拌した後、酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、有機層を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、化合物Ｉ－２７５（４２ｍｇ、収率８２％）を得た。

^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (1 H, s), 8.54 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (2 H, d, J = 8.2 Hz), 4.78 (1 H, br s), 4.32 (1 H, d, J = 16.3 Hz), 4.22 (1 H, d, J = 16.4 Hz), 4.12 (1 H, dd, J = 11.9, 2.6 Hz), 3.89 (1 H, d, J =11.9 Hz), 3.72 (1 H, dd, J = 13.4, 8.1 Hz), 2.33 (1 H, dd, J = 13.4, 6.7 Hz), 1.64-1.56 (6 H, m), 1.19-1.08 (3 H, m), 0.99-0.78 (2 H, m).

[0161] 上記実施例に従い、以下の化合物を合成した。

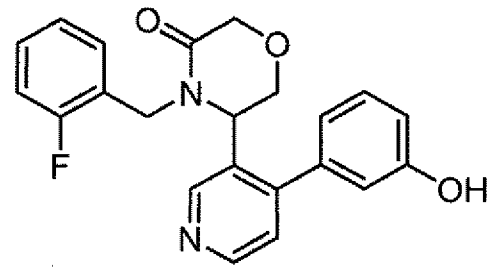
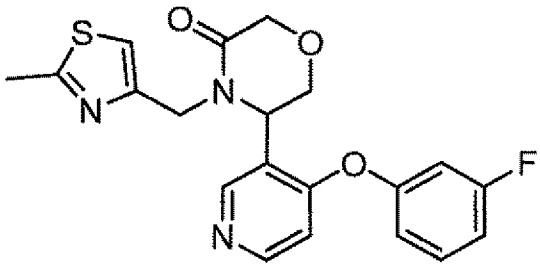
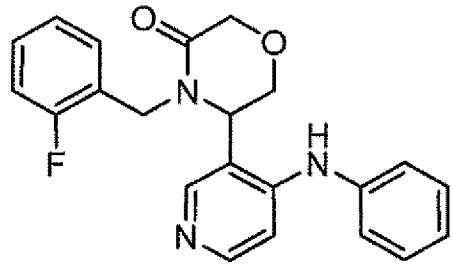
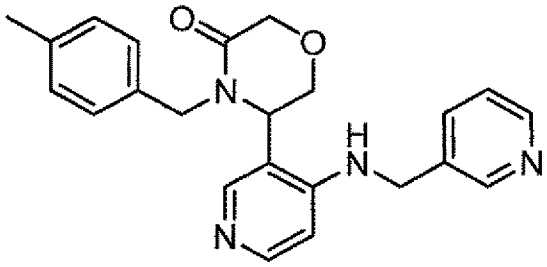
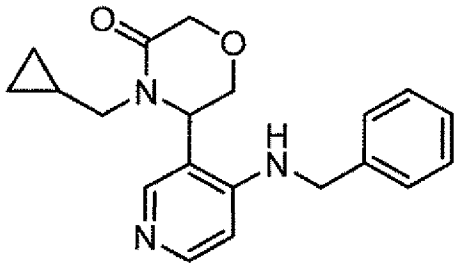
[0162]

[表12]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-001	0.99	285.2
	I-002	1.07	355.3
	I-003	0.90	391.3
	I-004	0.69	383.3
	I-005	1.07	343.2

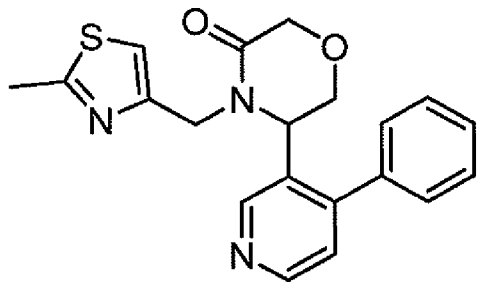
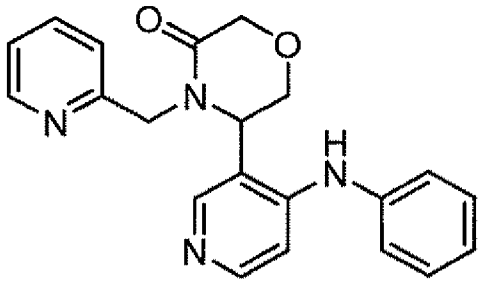
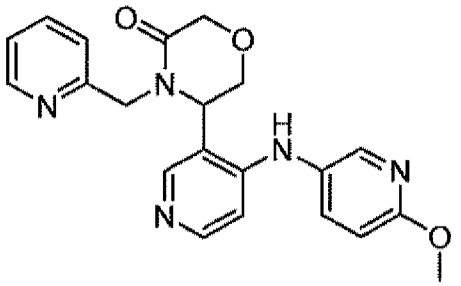
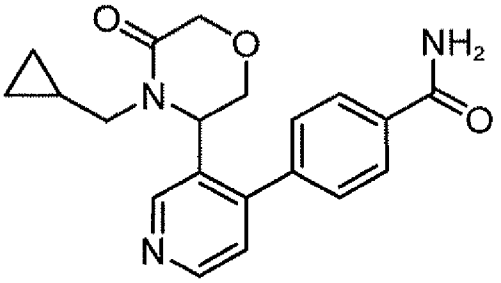
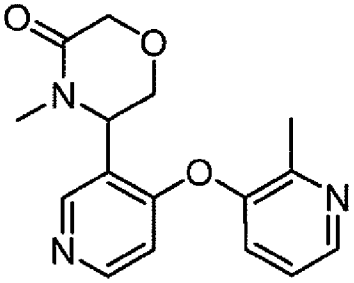
[0163]

[表13]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-006	0.90	379.2
	I-007	1.00	400.2
	I-008	1.05	378.2
	I-009	0.81	389.3
	I-010	0.93	338.3

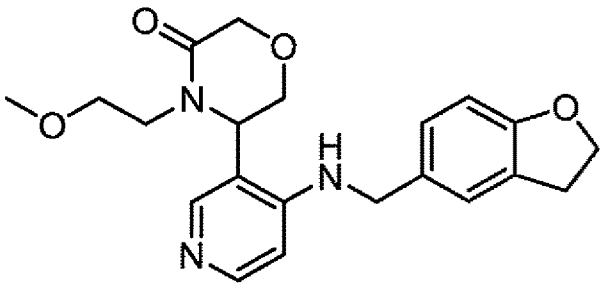
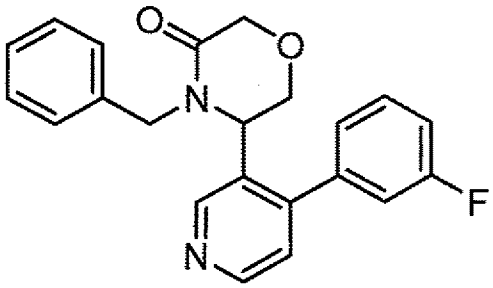
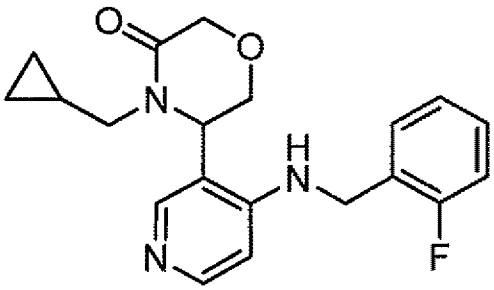
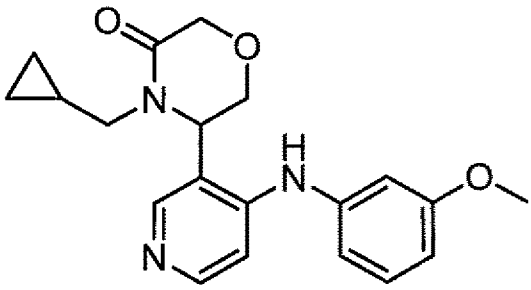
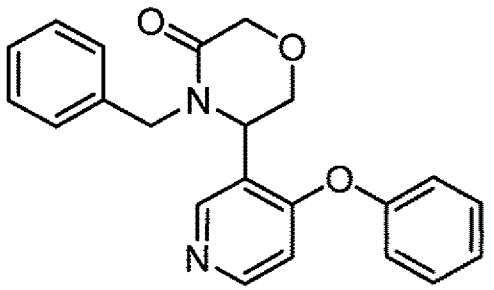
[0164]

[表14]

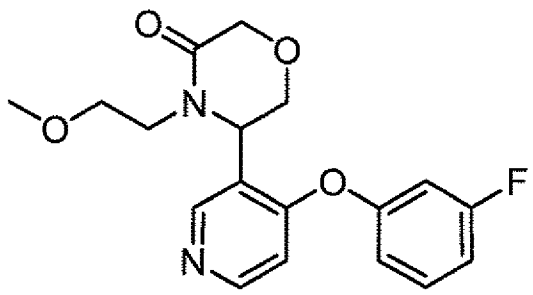
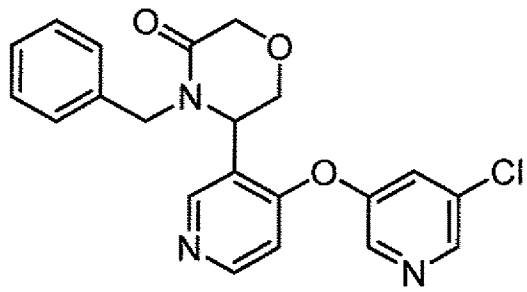
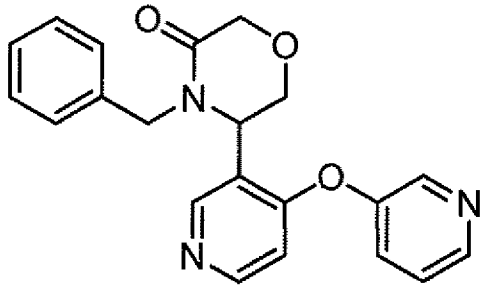
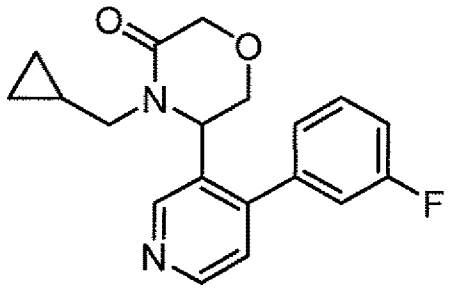
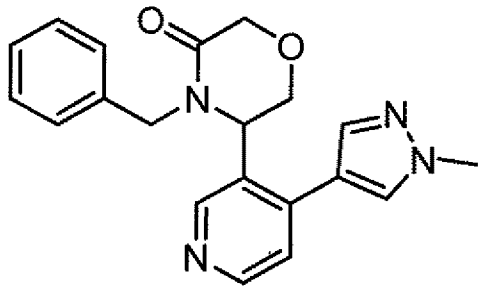
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-011	0.95	366.2
	I-012	0.86	361.2
	I-013	0.71	392.3
	I-014	0.95	352.2
	I-015	0.92	300.3

[0165]

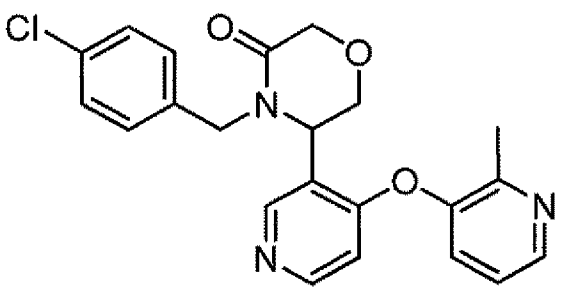
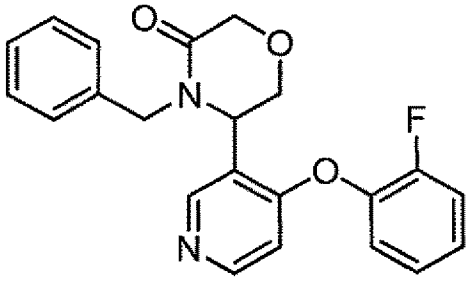
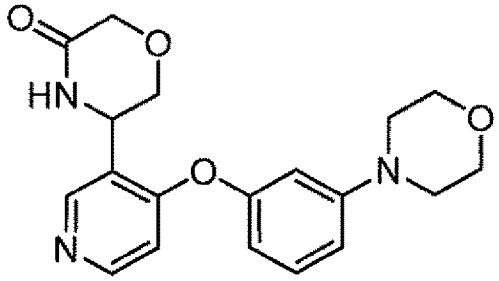
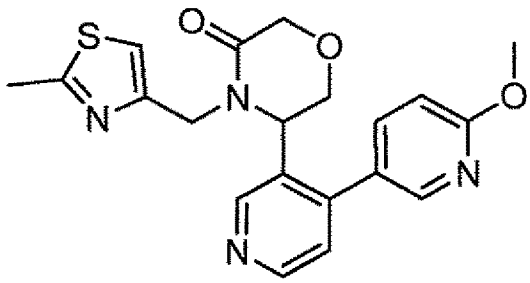
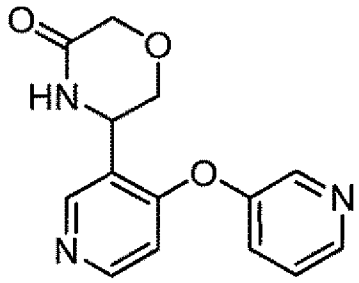
[表15]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-016	0.82	384.3
	I-017	1.14	363.2
	I-018	0.96	356.3
	I-019	0.96	354.3
	I-020	1.15	361.2

[0166] [表16]

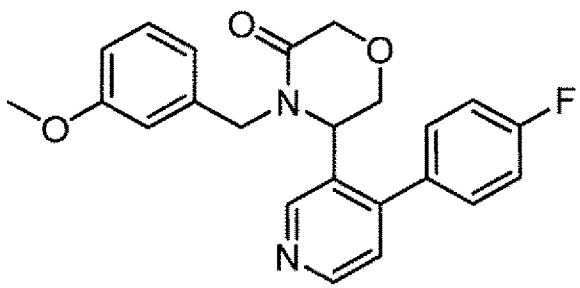
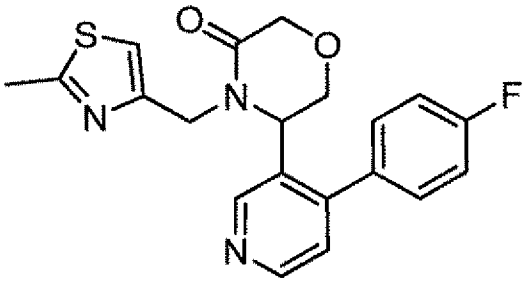
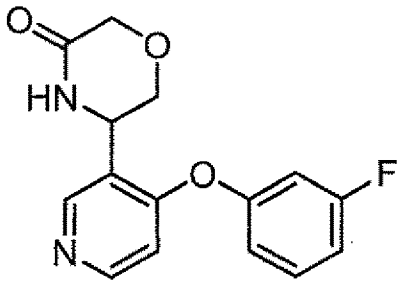
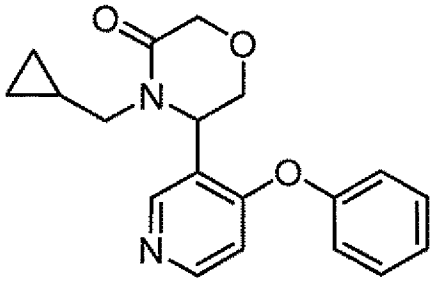
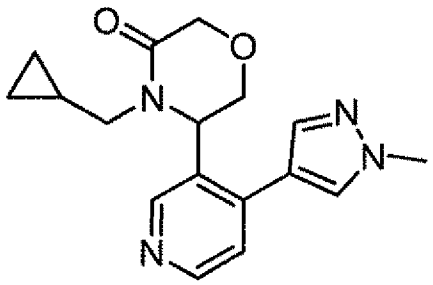
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-021	0.93	347.2
	I-022	1.03	396.2
	I-023	0.82	362.2
	I-024	1.03	327.2
	I-025	0.71	349.2

[0167] [表17]

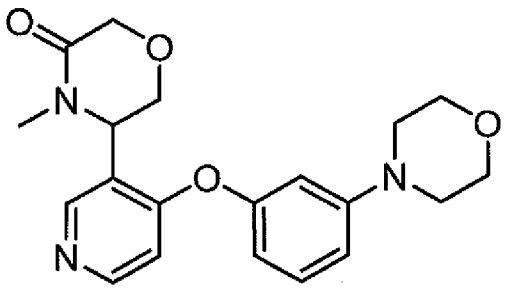
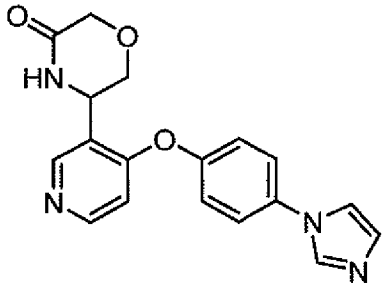
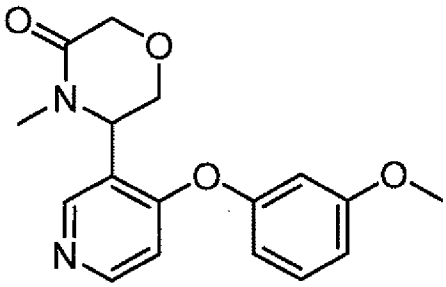
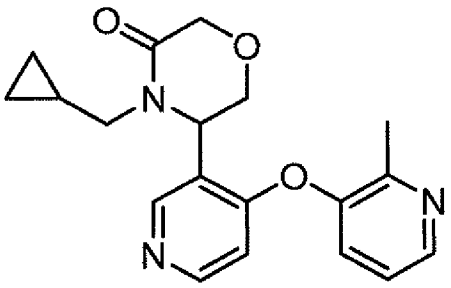
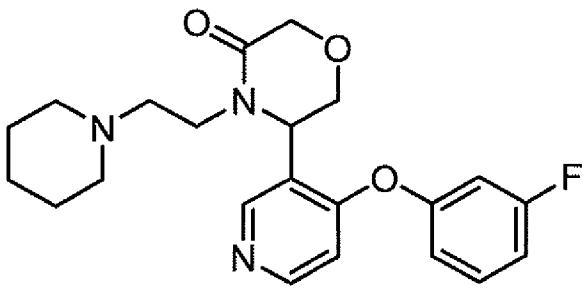
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-026	1.00	410.2
	I-027	1.15	379.2
	I-028	0.76	356.2
	I-029	0.83	397.2
	I-030	0.81	272.2

[0168]

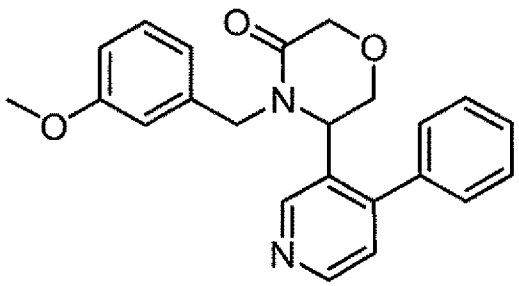
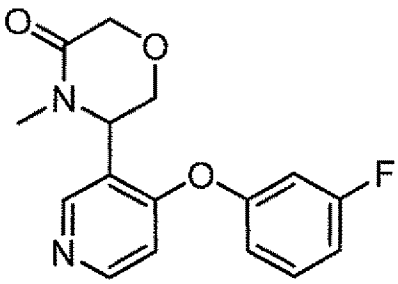
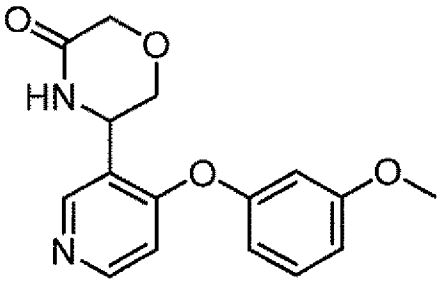
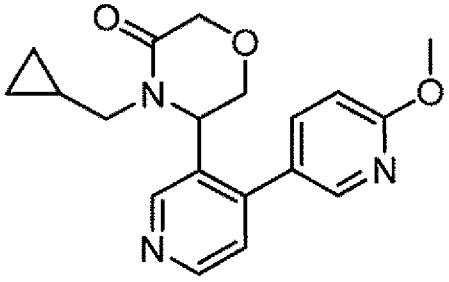
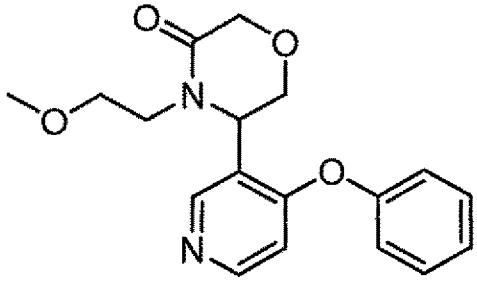
[表18]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-031	1.14	393.3
	I-032	0.98	384.2
	I-033	0.78	289.2
	I-034	1.05	325.2
	I-035	0.99	313.3

[0169] [表19]

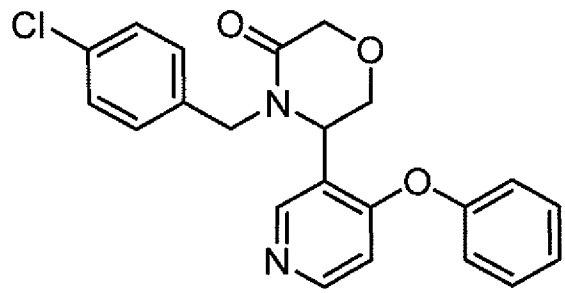
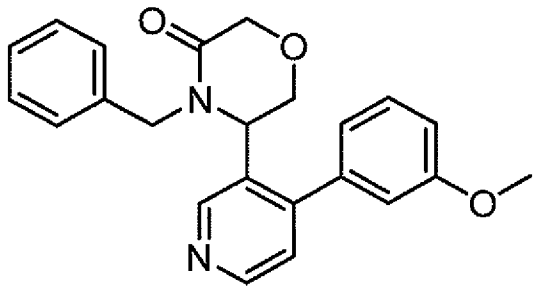
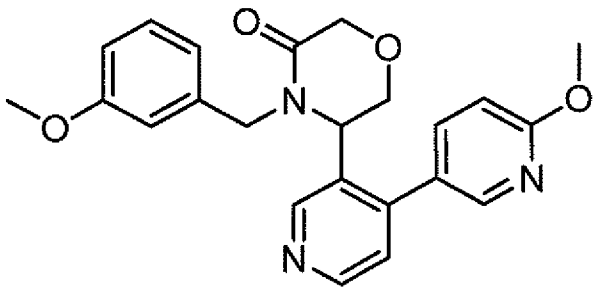
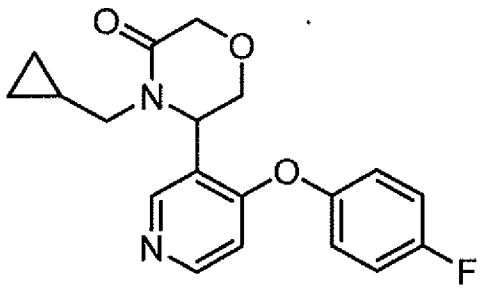
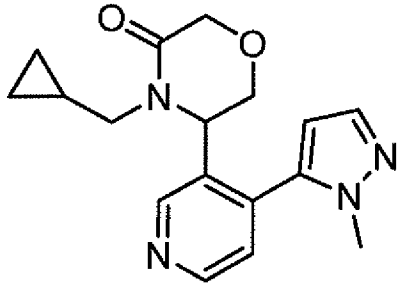
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-036	0.83	370.3
	I-037	0.95	337.2
	I-038	0.87	315.2
	I-039	0.74	340.3
	I-040	1.09	400.3

[0170] [表20]

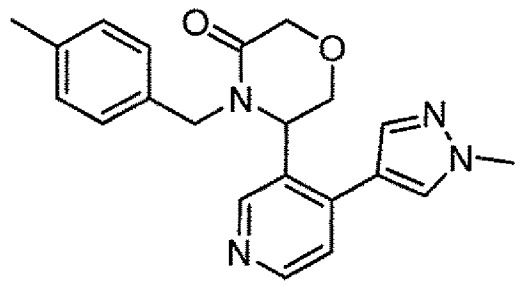
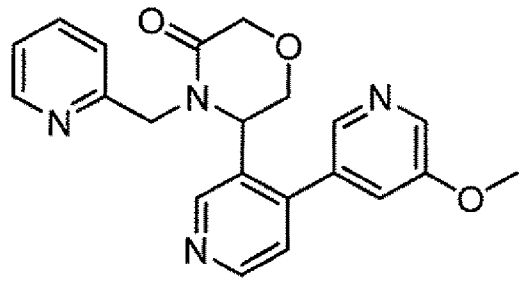
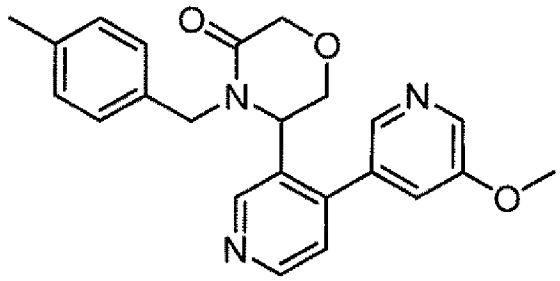
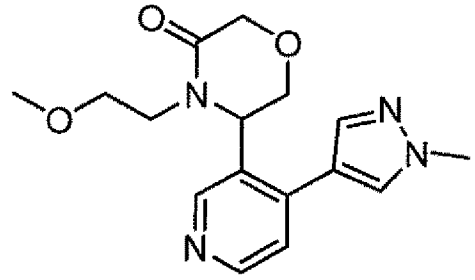
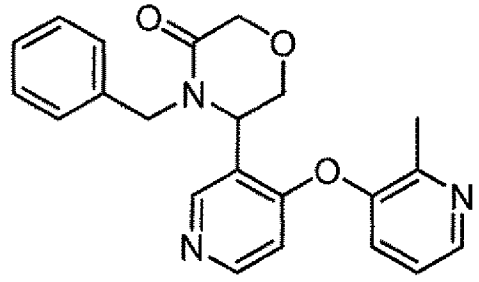
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-041	1.11	375.3
	I-042	0.86	303.2
	I-043	0.79	301.2
	I-044	0.88	340.3
	I-045	0.90	329.2

[0171]

[表21]

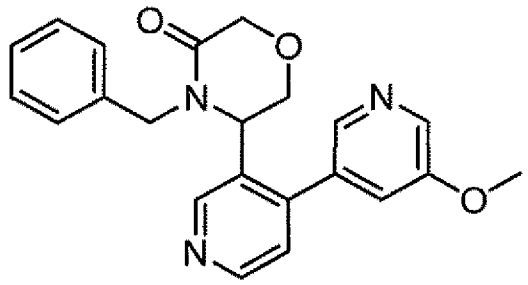
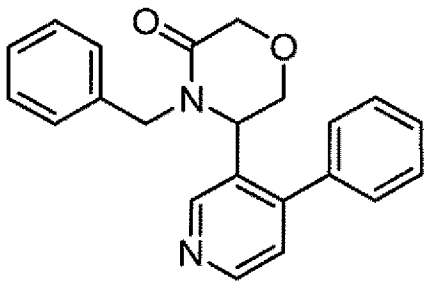
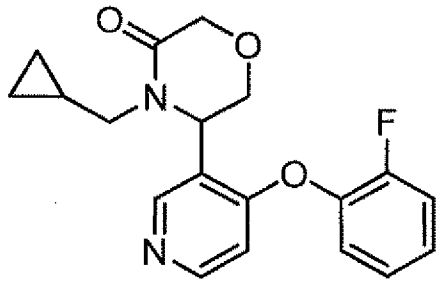
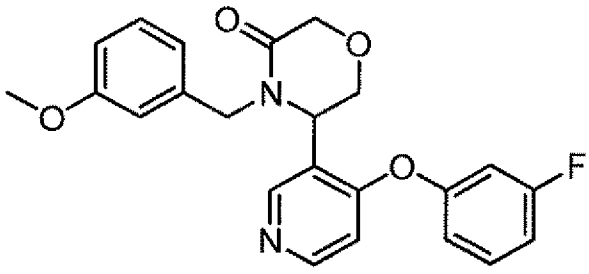
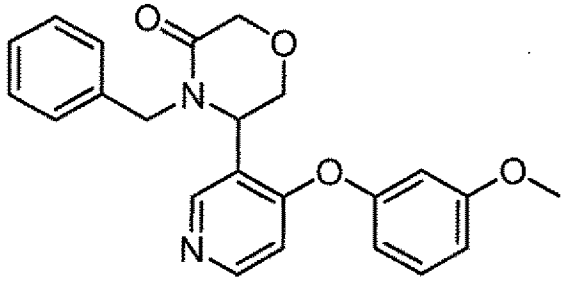
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-046	1.27	395.2
	I-047	1.13	375.2
	I-048	0.99	406.3
	I-049	1.07	343.2
	I-050	1.02	313.3

[0172] [表22]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-051	0.82	363.3
	I-052	1.01	377.3
	I-053	0.94	390.3
	I-054	0.88	317.3
	I-055	0.87	376.3

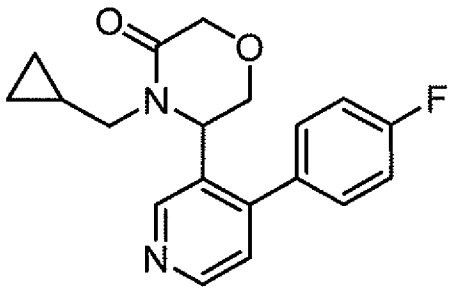
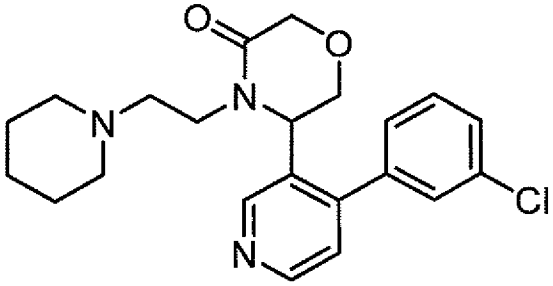
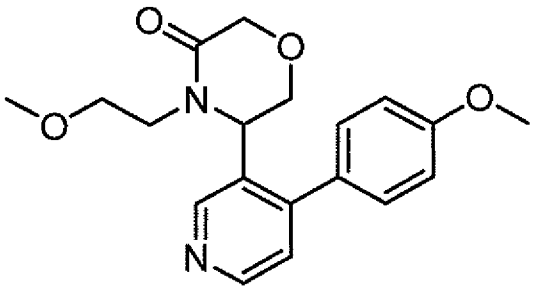
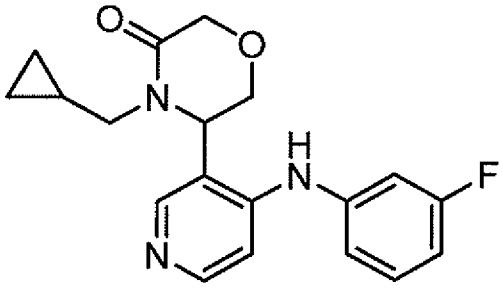
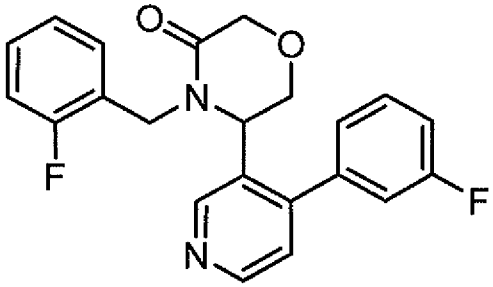
[0173]

[表23]

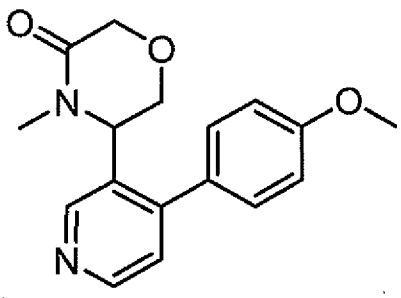
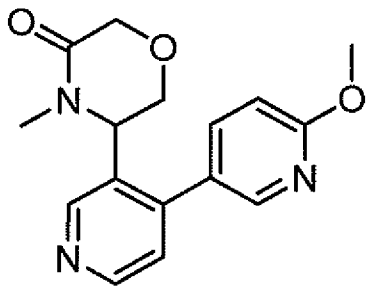
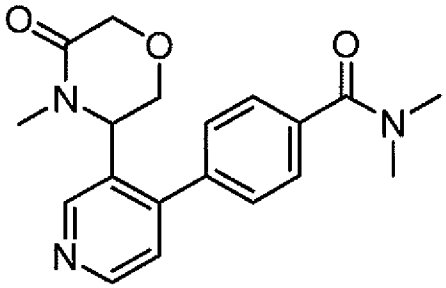
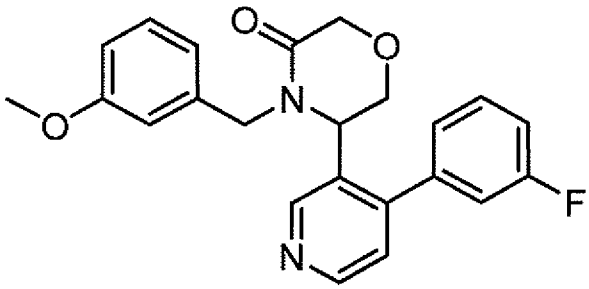
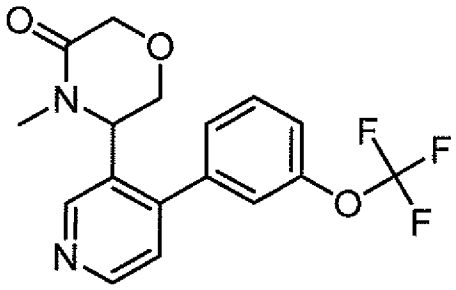
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-056	0.84	376.3
	I-057	1.12	345.2
	I-058	1.04	343.2
	I-059	1.17	409.2
	I-060	1.17	391.2

[0174]

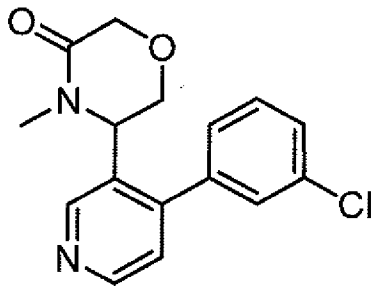
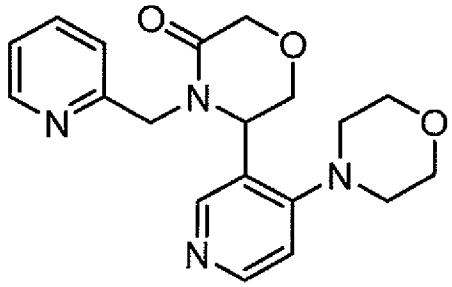
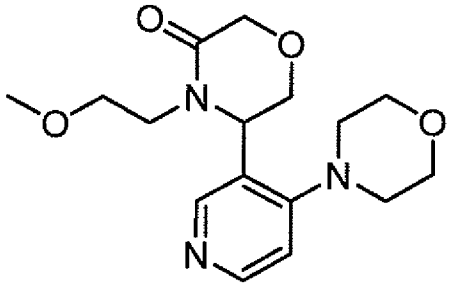
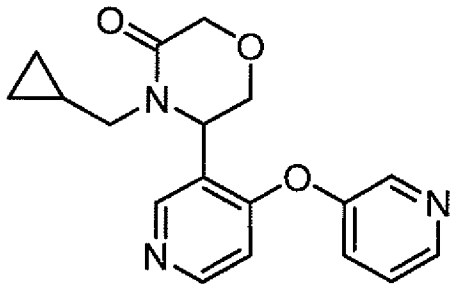
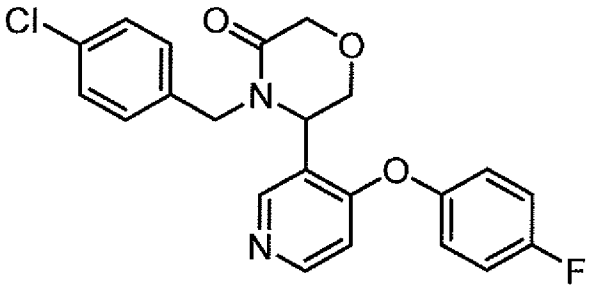
[表24]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-061	1.03	327.2
	I-062	1.17	400.3
	I-063	0.89	343.2
	I-064	0.99	342.2
	I-065	1.14	381.2

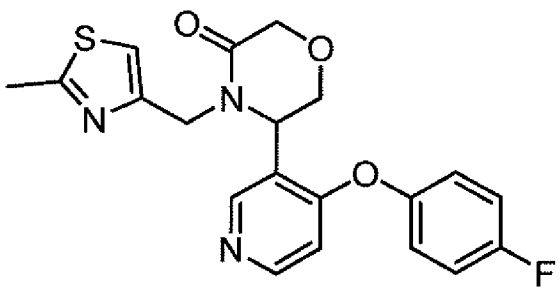
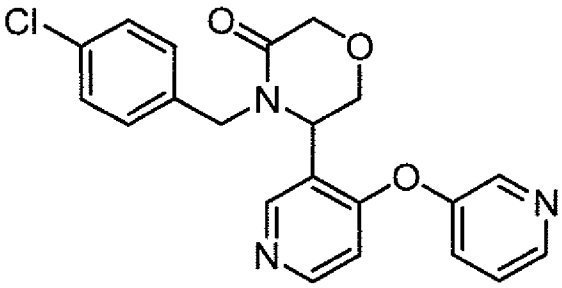
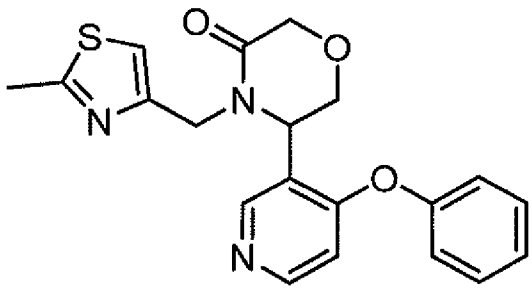
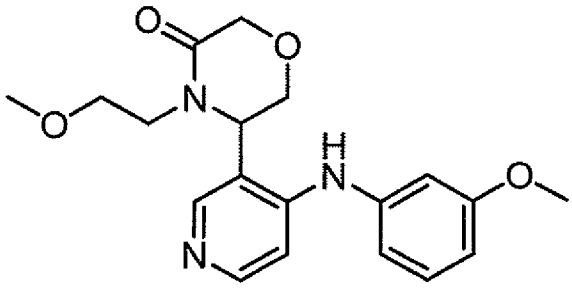
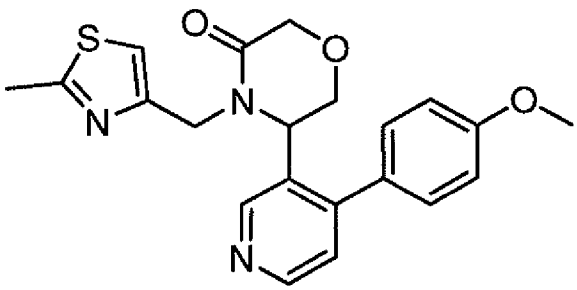
[0175] [表25]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-066	0.82	299.2
	I-067	0.64	300.3
	I-068	0.95	340.2
	I-069	1.13	393.3
	I-070	1.06	353.2

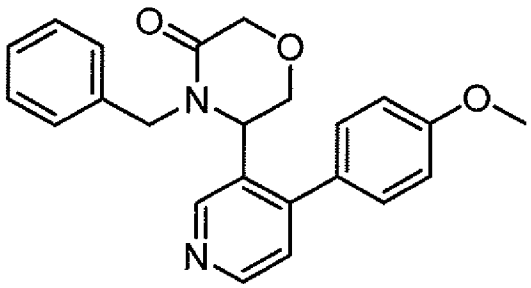
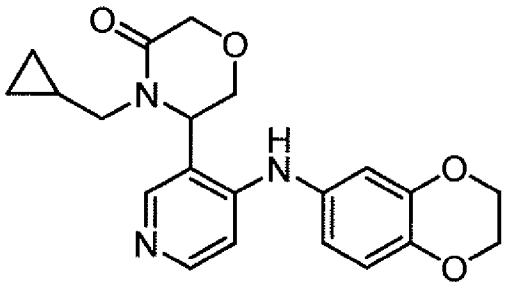
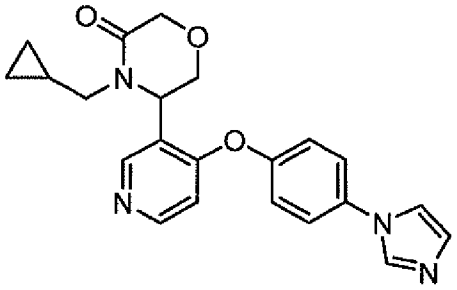
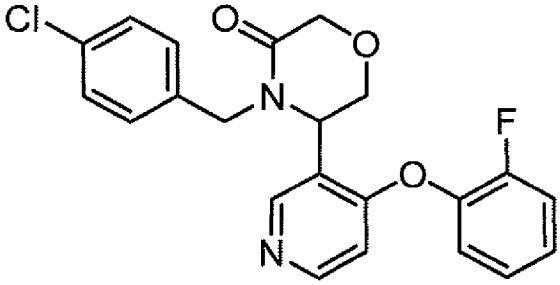
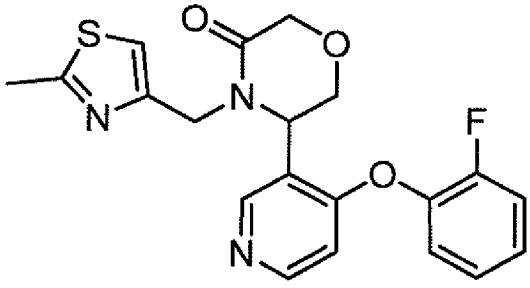
[0176] [表26]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-071	0.94	303.2
	I-072	0.95	355.3
	I-073	0.94	322.3
	I-074	1.07	326.2
	I-075	1.28	413.2

[0177] [表27]

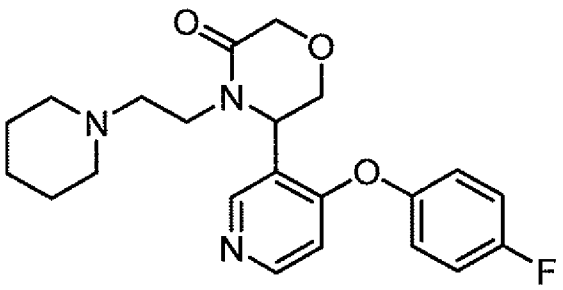
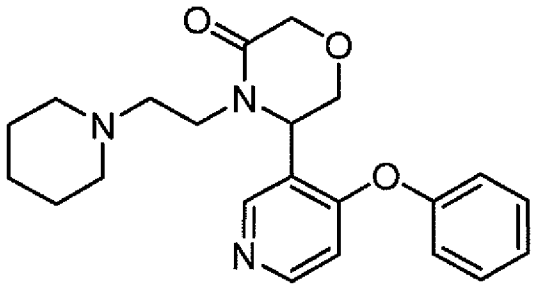
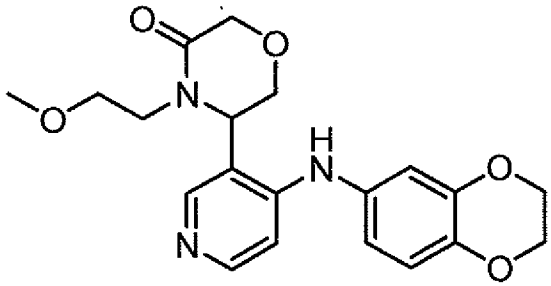
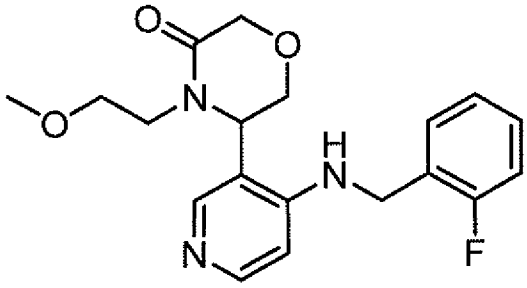
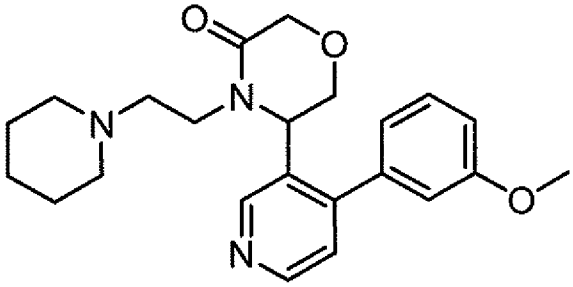
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-076	0.99	400.2
	I-077	0.95	396.2
	I-078	0.97	382.2
	I-079	0.85	358.3
	I-080	0.95	396.2

[0178] [表28]

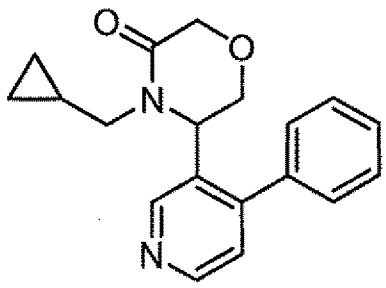
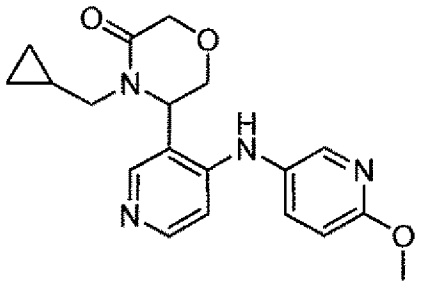
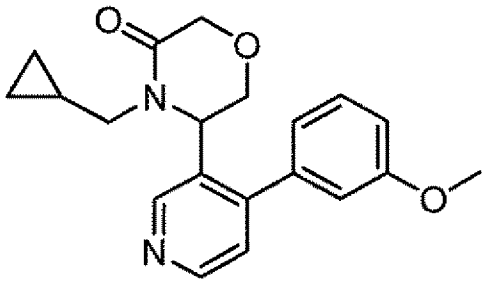
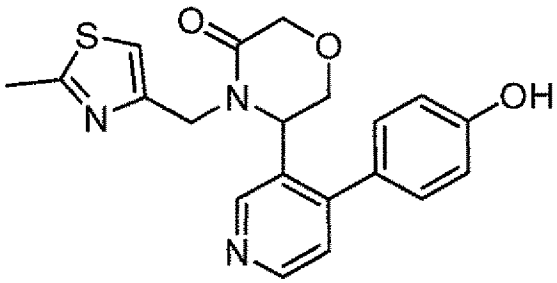
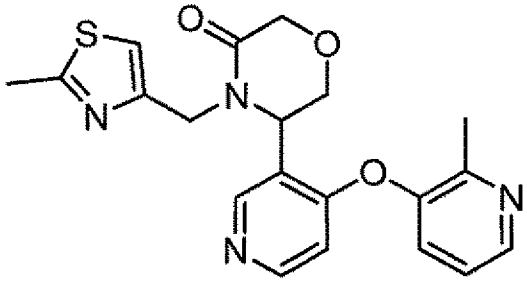
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-081	1.11	375.3
	I-082	0.89	382.3
	I-083	0.80	391.3
	I-084	1.27	413.2
	I-085	0.97	400.2

[0179]

[表29]

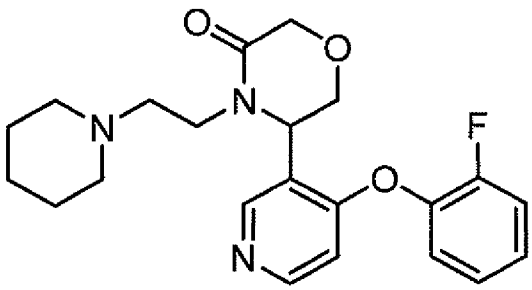
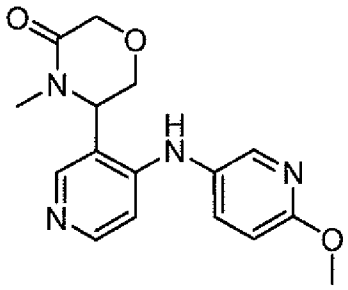
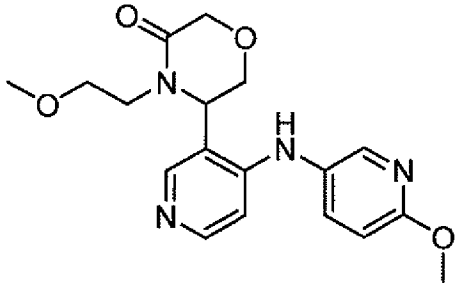
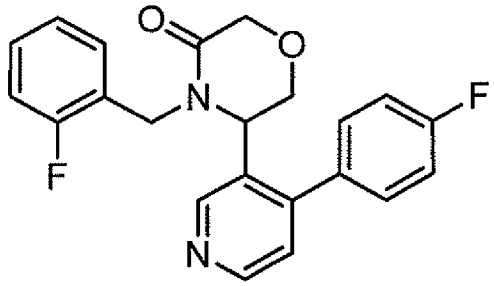
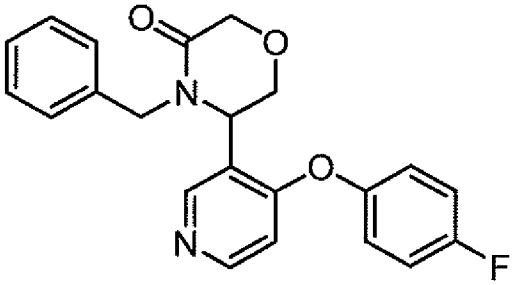
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-086	1.09	400.3
	I-087	1.06	382.3
	I-088	1.16	386.3
	I-089	0.85	360.2
	I-090	1.03	396.3

[0180] [表30]

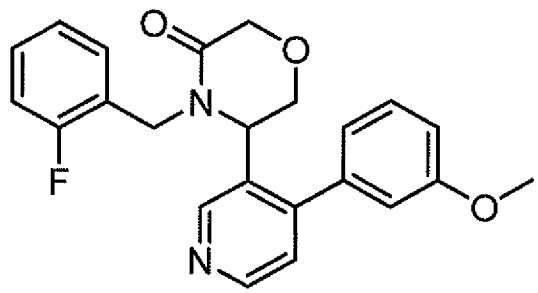
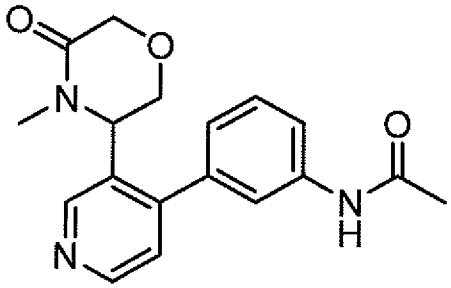
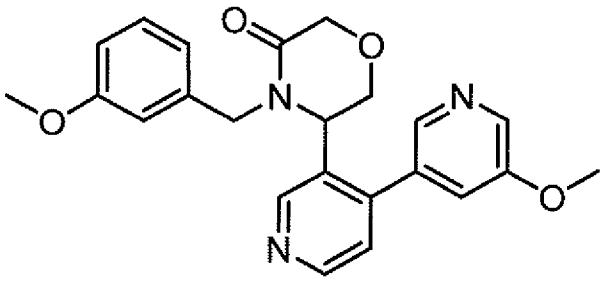
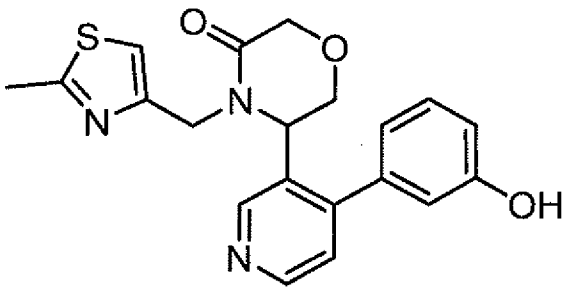
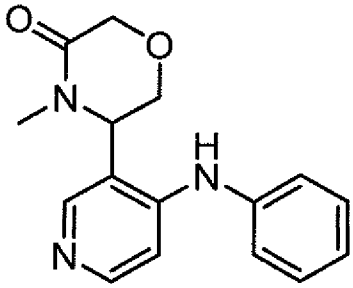
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-091	1.01	309.3
	I-092	0.90	355.3
	I-093	1.02	339.2
	I-094	1.05	382.2
	I-095	0.87	397.2

[0181]

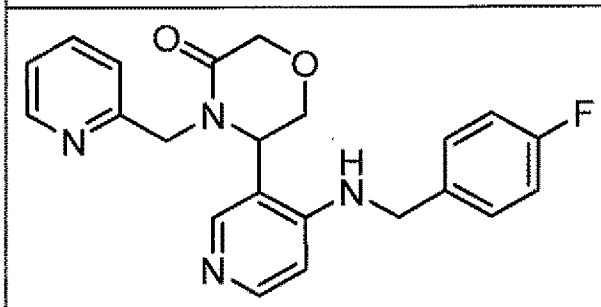
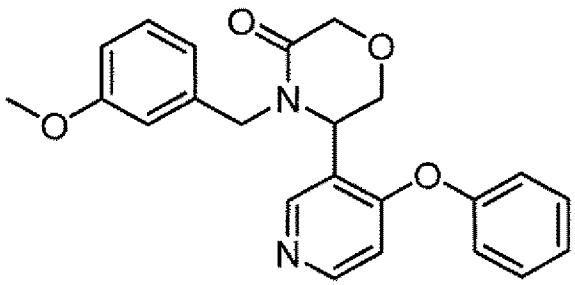
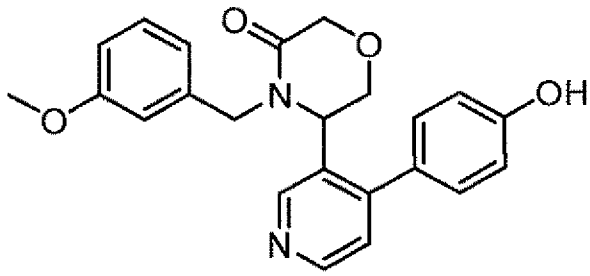
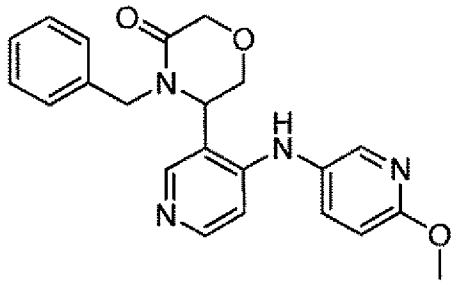
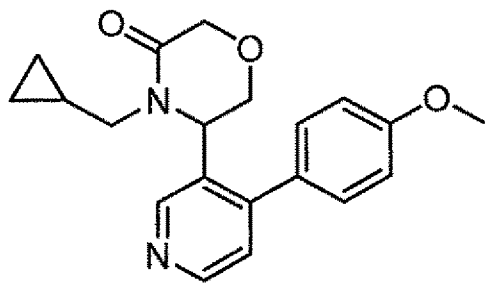
[表31]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-096	1.06	400.3
	I-097	1.00	315.2
	I-098	0.67	359.3
	I-099	1.14	381.2
	I-100	1.17	379.2

[0182] [表32]

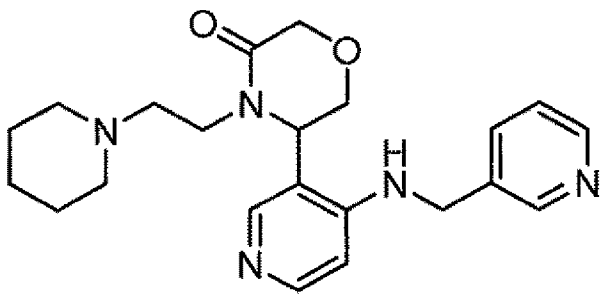
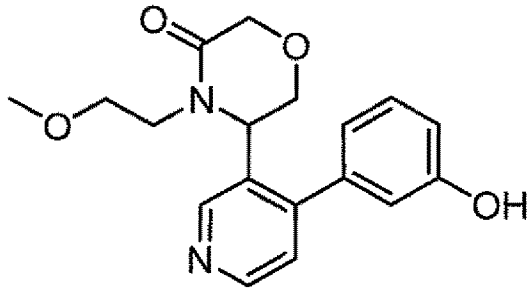
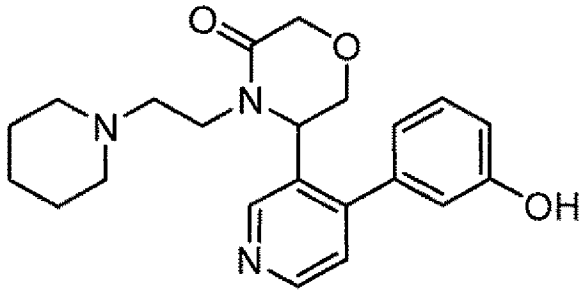
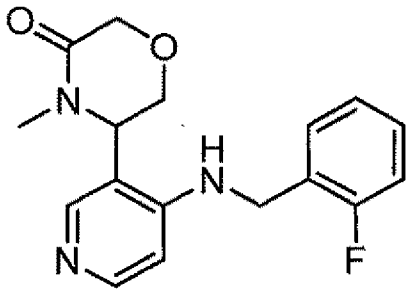
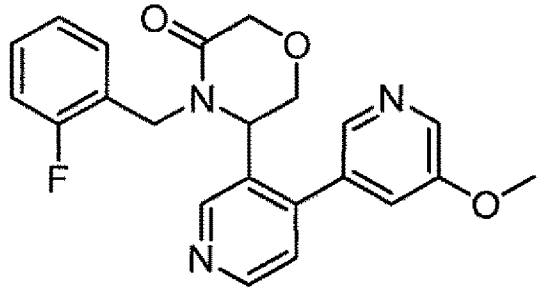
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-101	1.13	393.3
	I-102	0.96	326.3
	I-103	0.85	406.3
	I-104	0.73	382.2
	I-105	0.75	284.3

[0183] [表33]

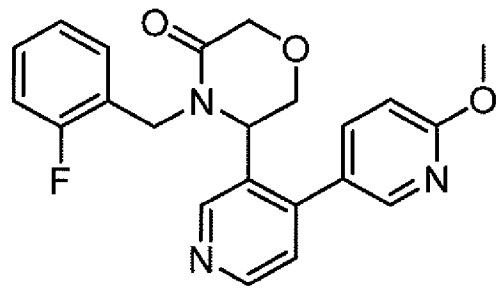
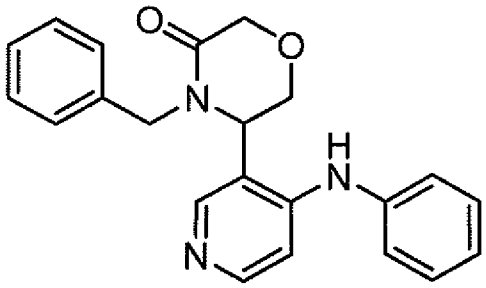
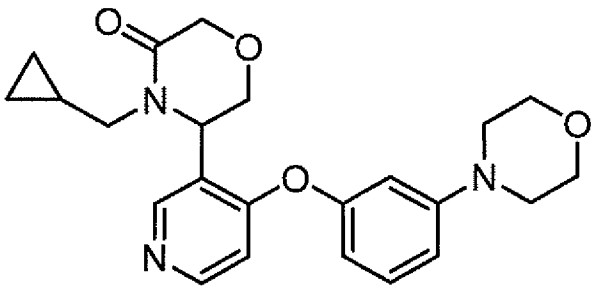
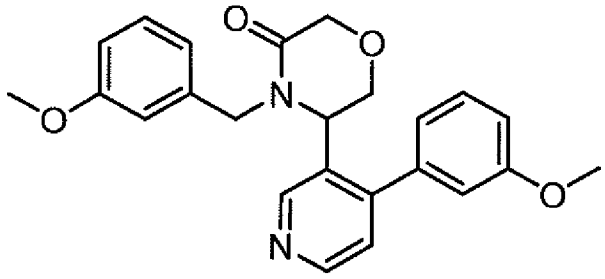
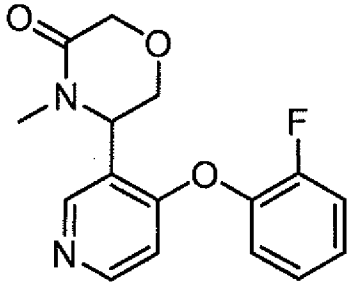
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-106	0.88	393.3
	I-107	1.15	391.3
	I-108	0.84	391.3
	I-109	0.92	391.3
	I-110	1.01	339.3

[0184]

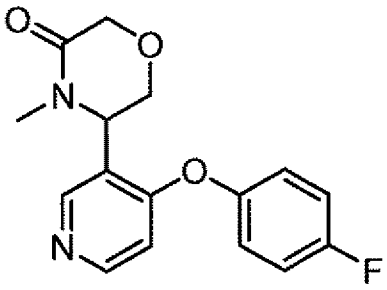
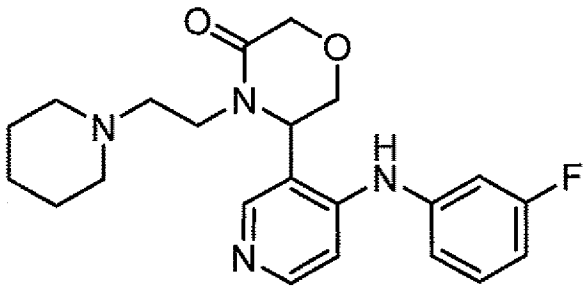
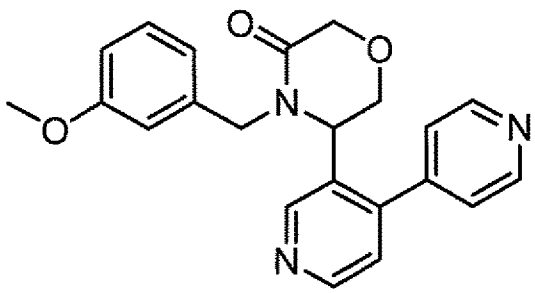
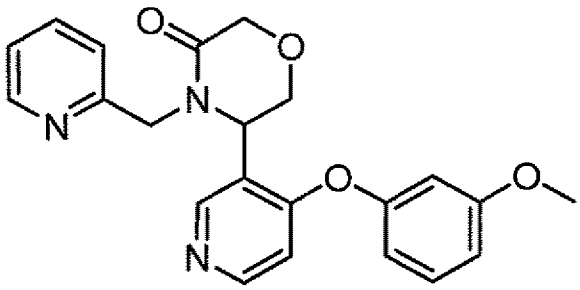
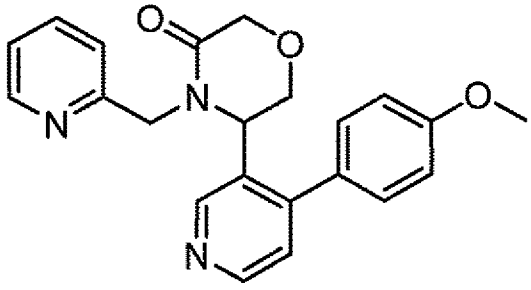
[表34]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-111	1.01	396.3
	I-112	0.63	329.2
	I-113	0.80	382.3
	I-114	0.78	316.2
	I-115	0.85	394.3

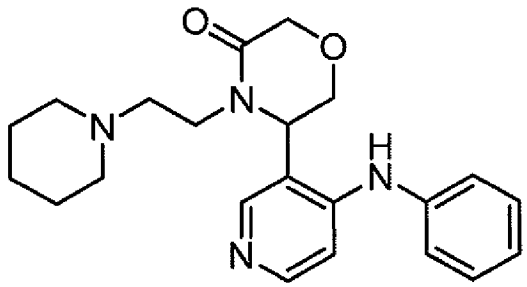
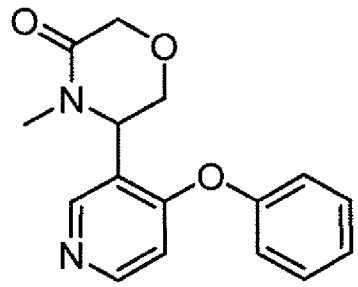
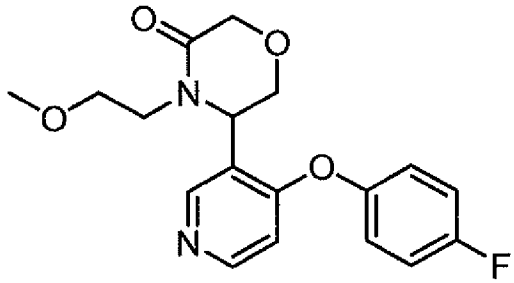
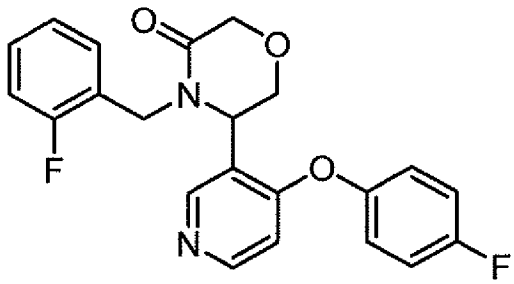
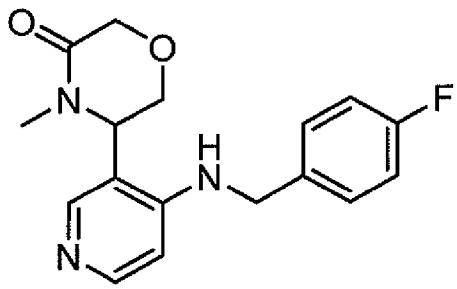
[0185] [表35]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-116	0.99	394.3
	I-117	1.05	360.2
	I-118	1.03	410.3
	I-119	1.12	405.3
	I-120	0.82	303.2

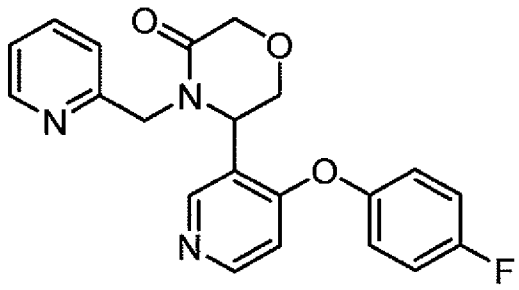
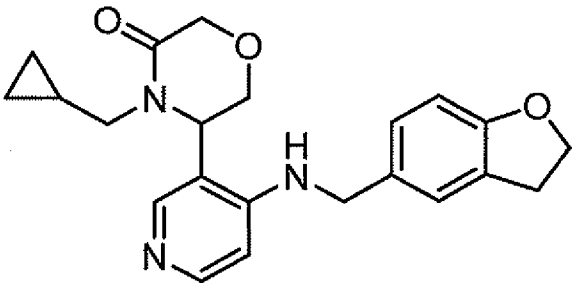
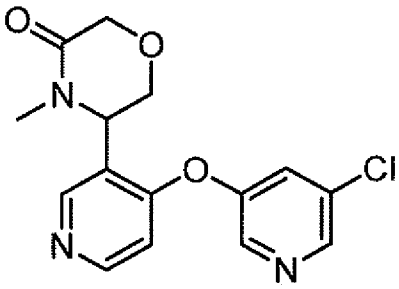
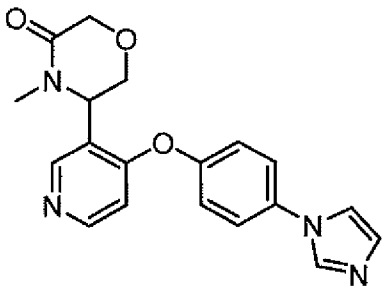
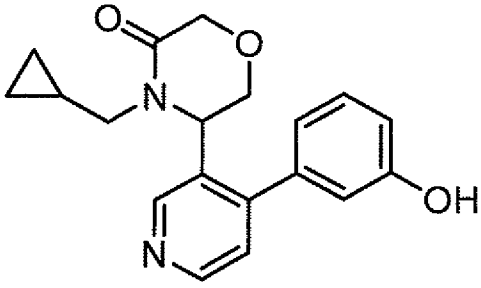
[0186] [表36]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-121	0.85	303.2
	I-122	1.00	399.3
	I-123	0.74	376.3
	I-124	0.94	392.2
	I-125	0.88	376.3

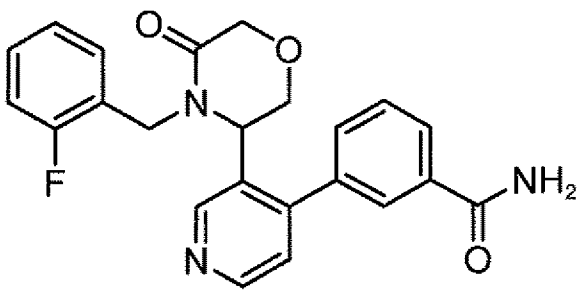
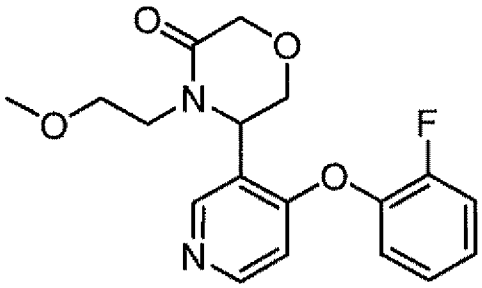
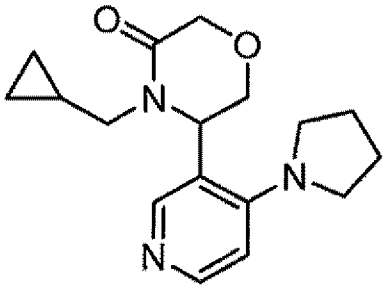
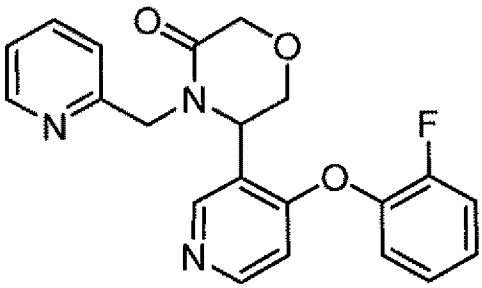
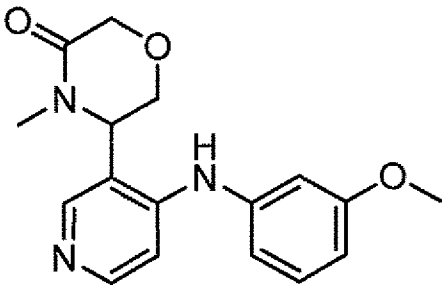
[0187] [表37]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-126	0.96	381.3
	I-127	0.82	285.2
	I-128	0.92	347.2
	I-129	1.17	397.2
	I-130	0.79	316.2

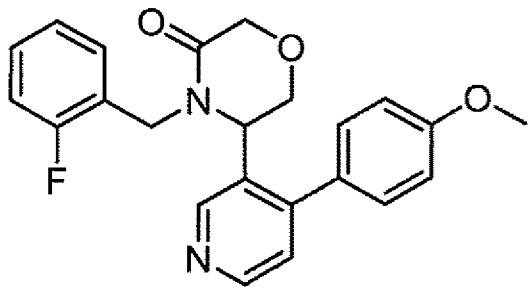
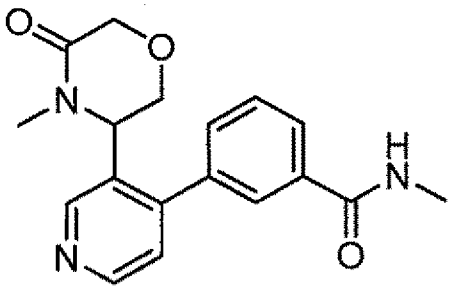
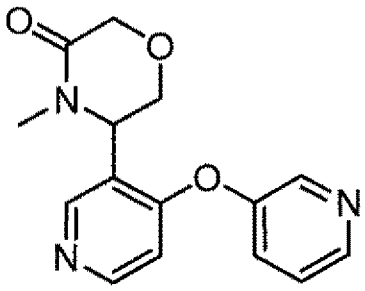
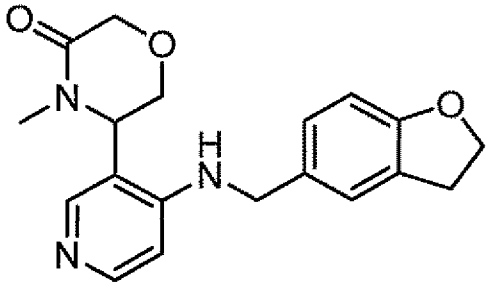
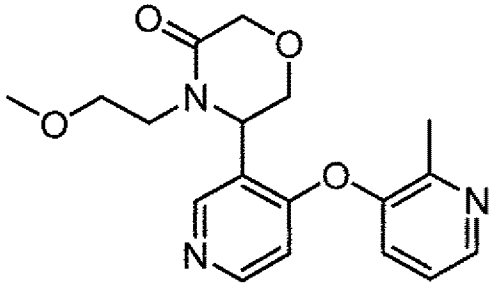
[0188] [表38]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-131	0.94	380.2
	I-132	0.92	380.3
	I-133	0.66	320.1
	I-134	1.00	351.2
	I-135	0.79	325.2

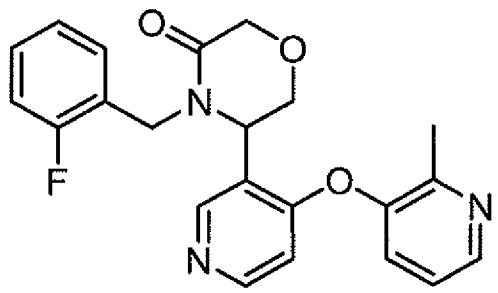
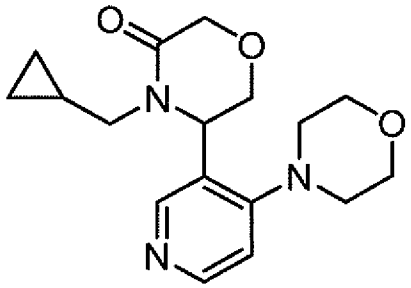
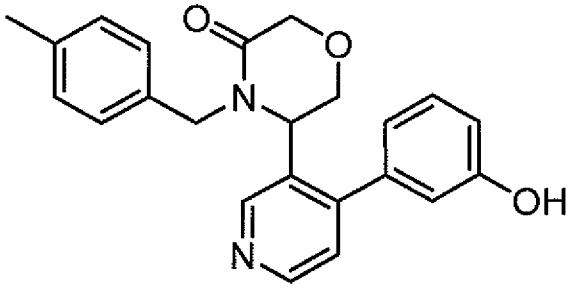
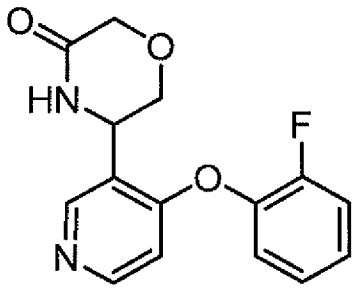
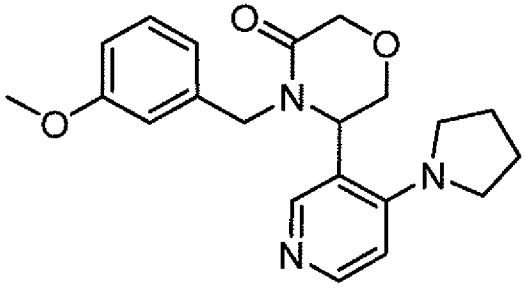
[0189] [表39]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-136	1.10	406.3
	I-137	0.89	347.2
	I-138	0.81	302.3
	I-139	0.91	380.2
	I-140	1.17	314.3

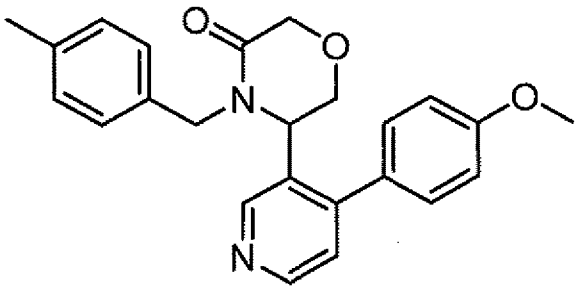
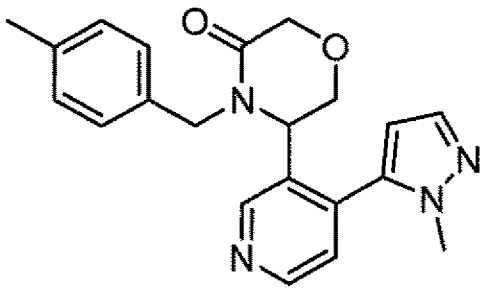
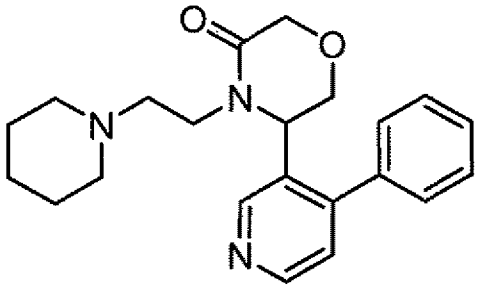
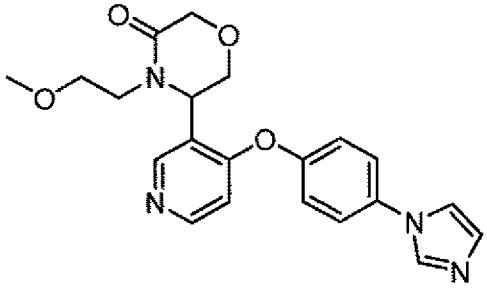
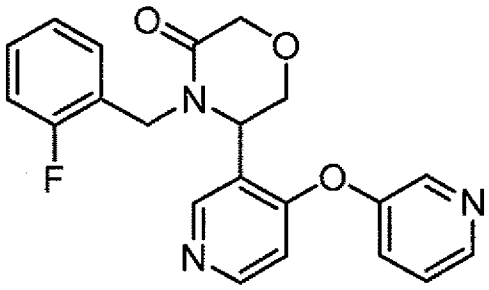
[0190] [表40]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-141	1.11	393.3
	I-142	0.90	326.3
	I-143	0.86	286.3
	I-144	0.75	340.3
	I-145	0.99	344.2

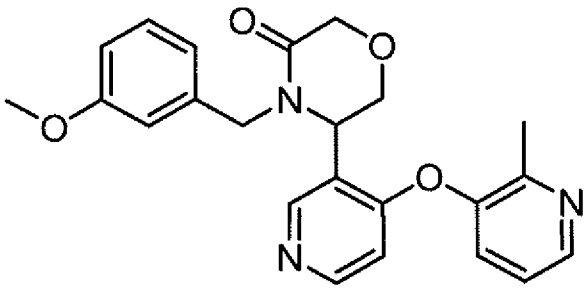
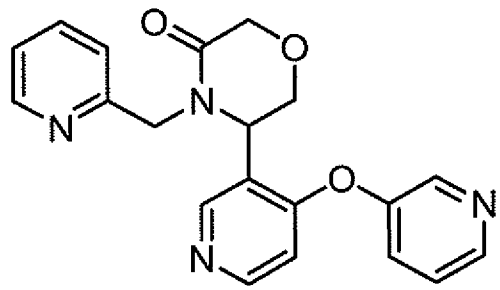
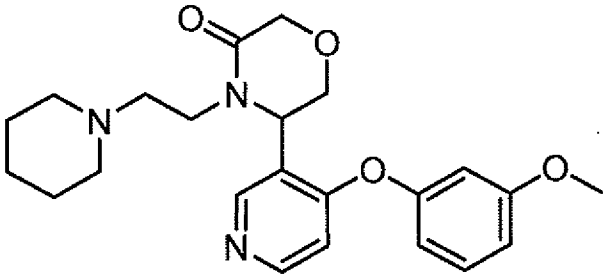
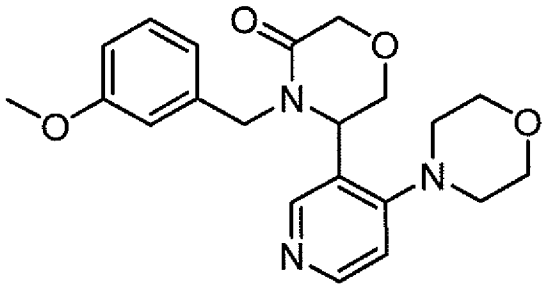
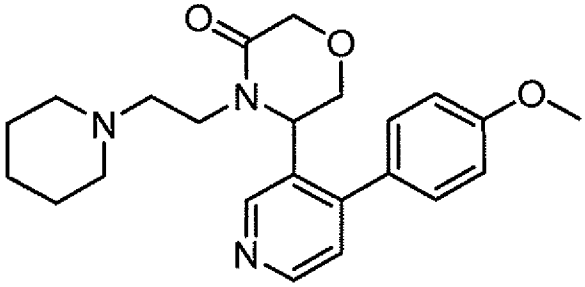
[0191] [表41]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-146	0.88	394.3
	I-147	0.65	318.3
	I-148	0.98	375.3
	I-149	0.75	289.2
	I-150	0.95	368.3

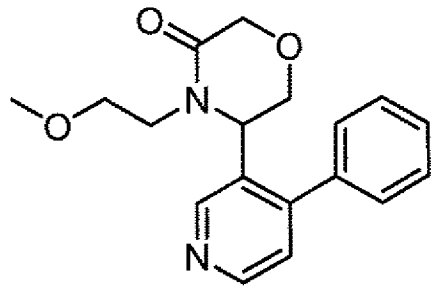
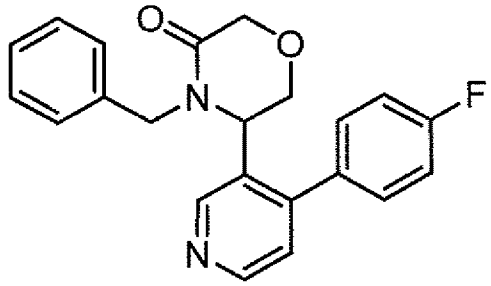
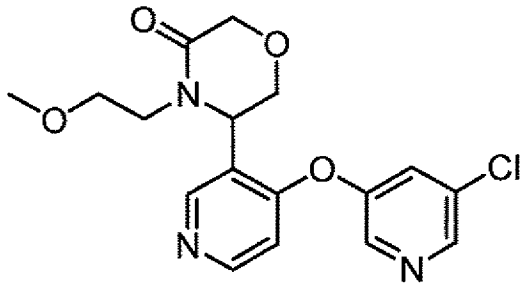
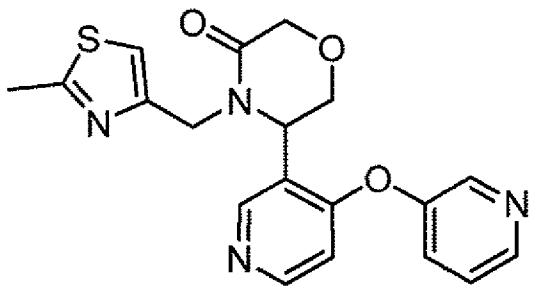
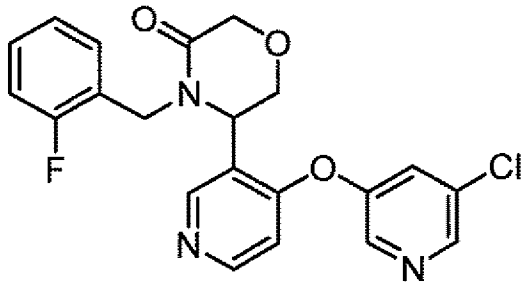
[0192] [表42]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-151	1.19	389.3
	I-152	1.22	363.3
	I-153	1.04	366.3
	I-154	0.66	395.3
	I-155	0.82	380.2

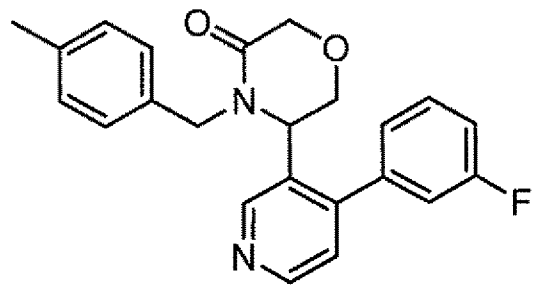
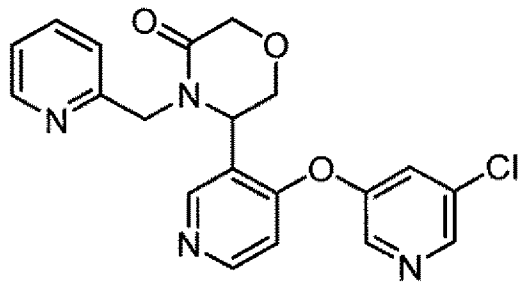
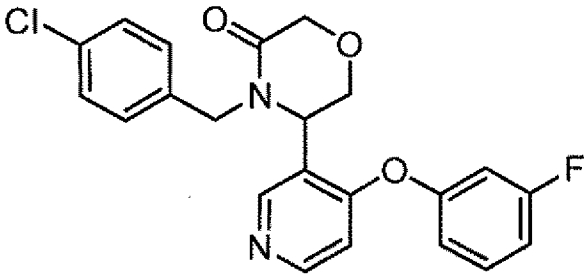
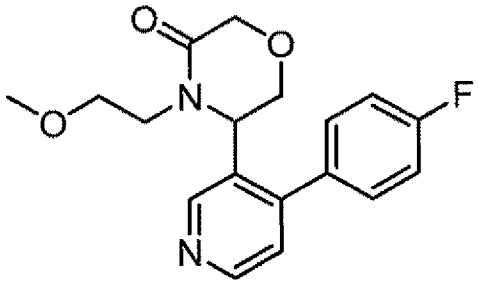
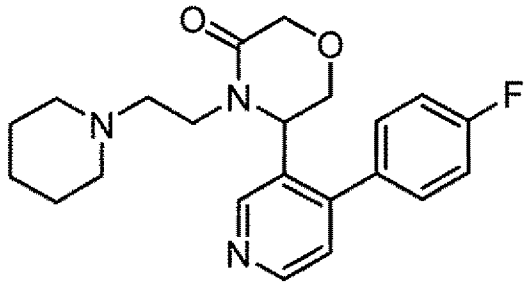
[0193] [表43]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-156	0.88	406.3
	I-157	0.97	363.2
	I-158	1.09	412.3
	I-159	0.82	384.3
	I-160	1.03	396.3

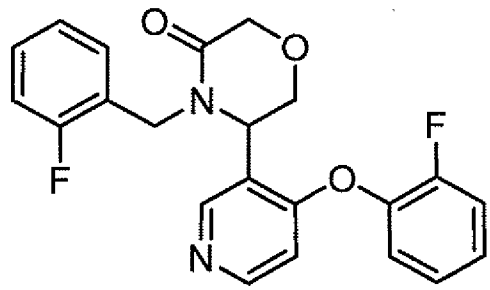
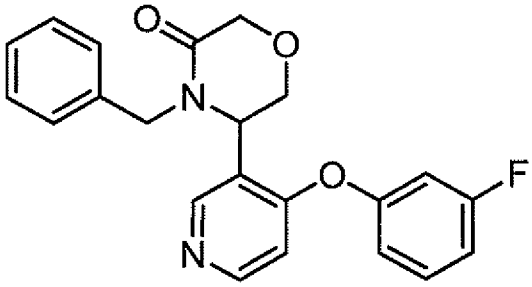
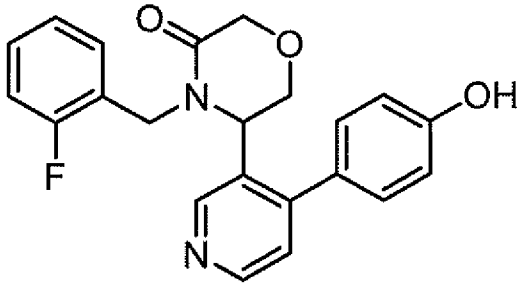
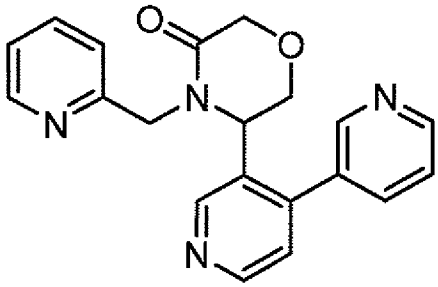
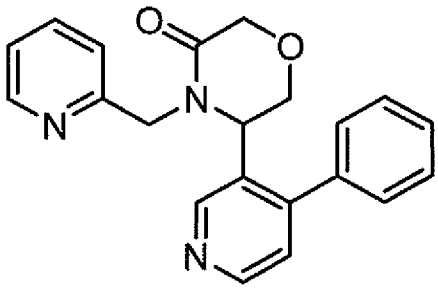
[0194] [表44]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-161	0.88	313.3
	I-162	1.14	363.2
	I-163	0.76	364.2
	I-164	1.02	383.2
	I-165	1.03	414.2

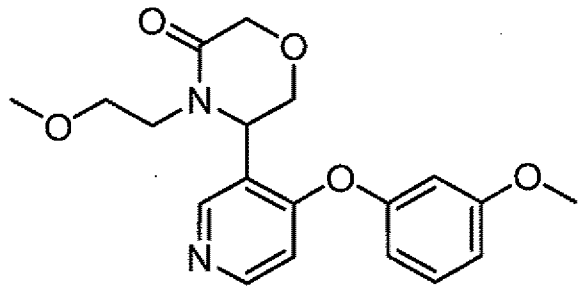
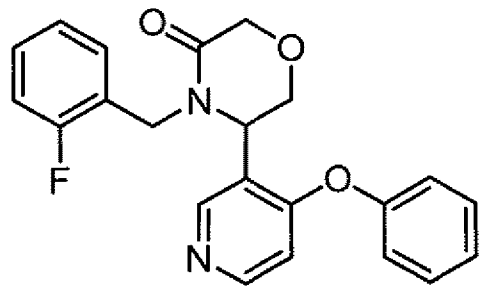
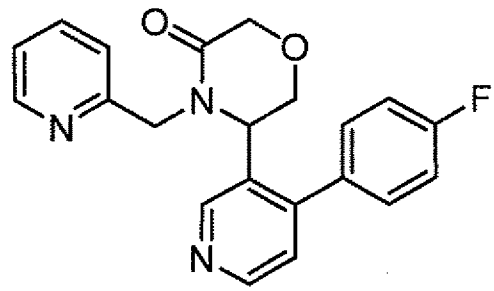
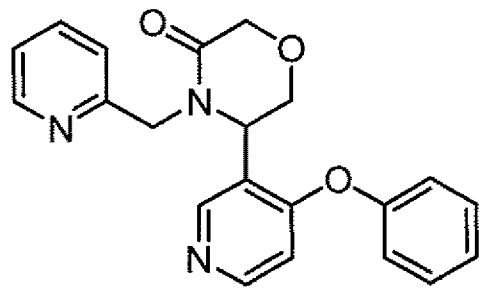
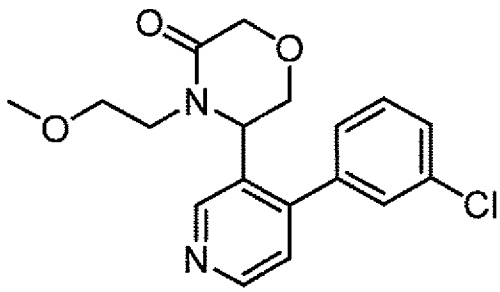
[0195] [表45]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-166	1.62	377.3
	I-167	0.79	397.2
	I-168	1.28	413.2
	I-169	0.91	331.2
	I-170	1.06	384.3

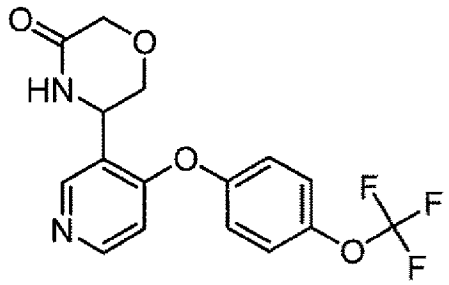
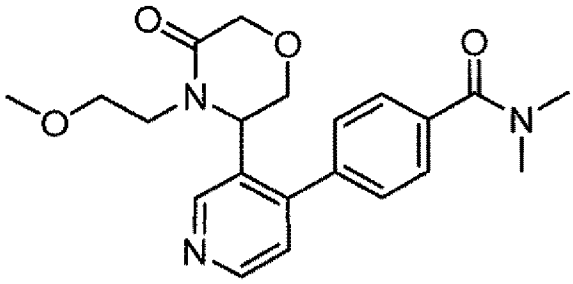
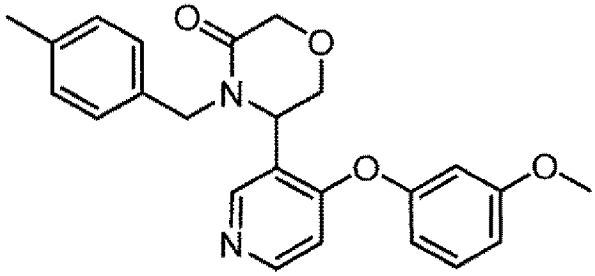
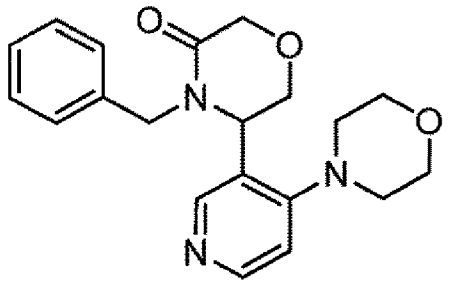
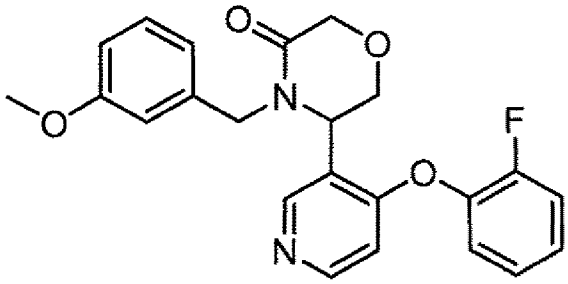
[0196] [表46]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-171	1.15	397.2
	I-172	1.17	379.2
	I-173	0.84	379.2
	I-174	0.93	347.2
	I-175	0.88	346.3

[0197] [表47]

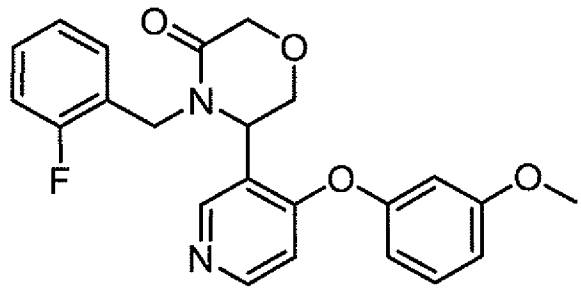
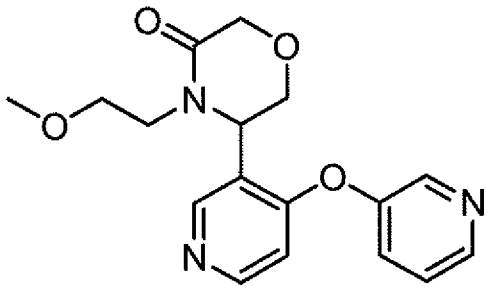
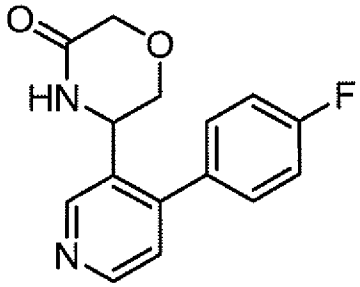
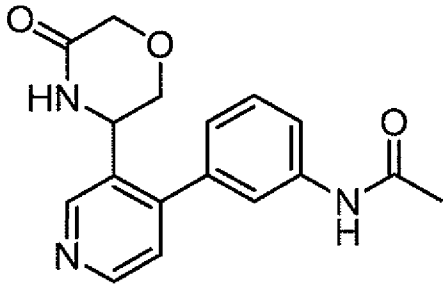
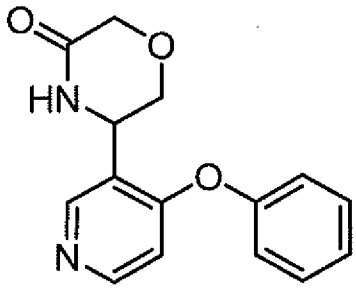
化学構造式	化合物番号	保持時間(分)	[M+H]
	I-176	0.93	359.2
	I-177	1.15	379.2
	I-178	0.91	364.2
	I-179	0.92	362.2
	I-180	1.02	347.2

[0198] [表48]

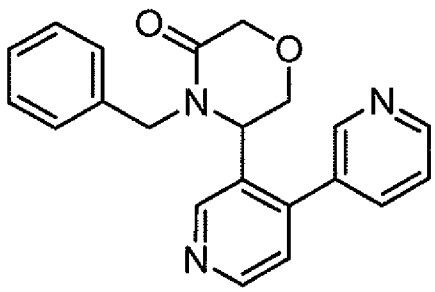
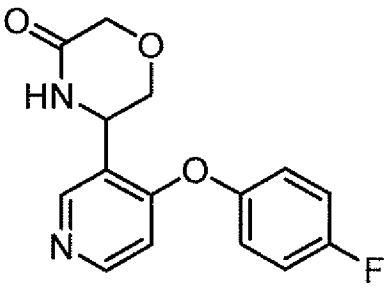
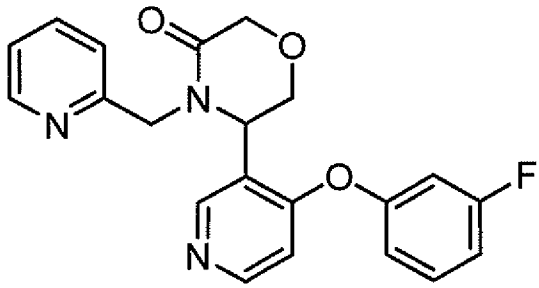
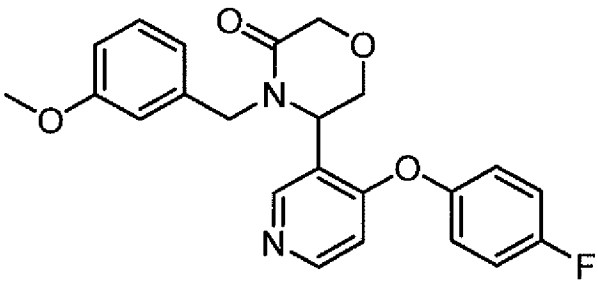
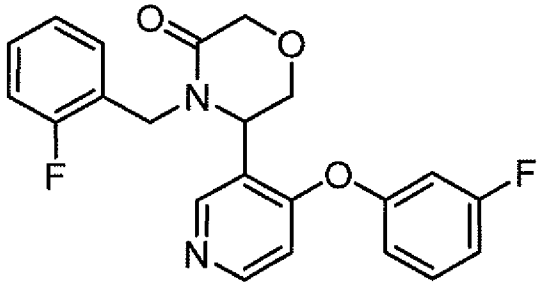
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-181	1.02	355.2
	I-182	1.01	384.3
	I-183	1.25	405.3
	I-184	0.81	354.3
	I-185	1.15	409.2

[0199]

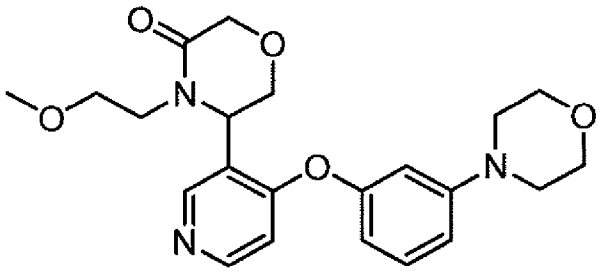
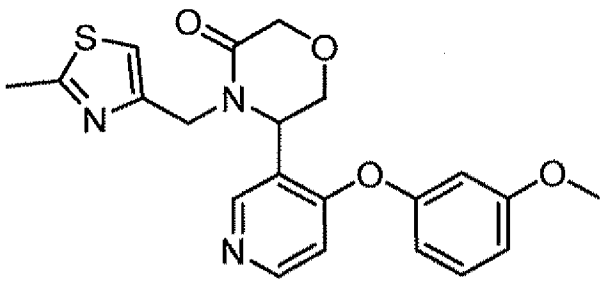
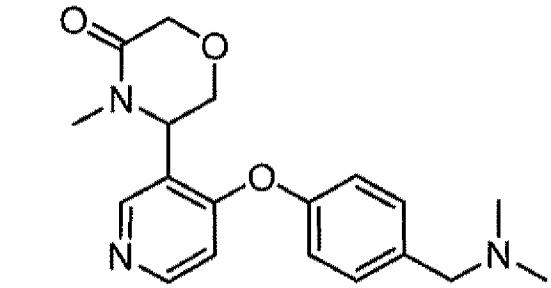
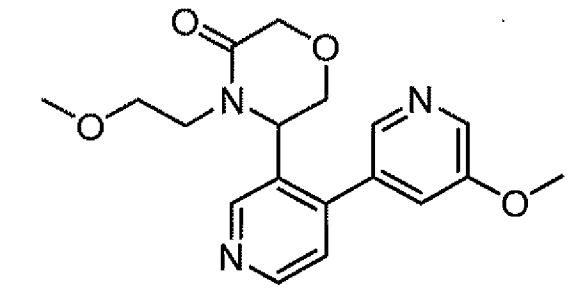
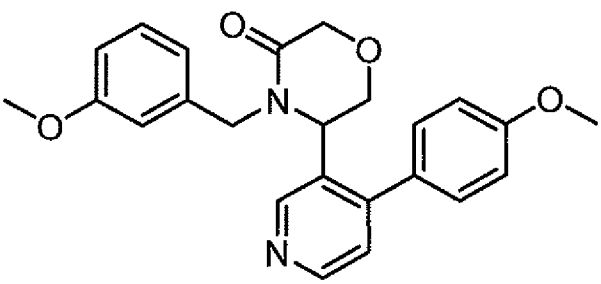
[表49]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-186	1.17	409.2
	I-187	0.94	330.2
	I-188	0.75	273.2
	I-189	0.91	312.2
	I-190	0.75	271.2

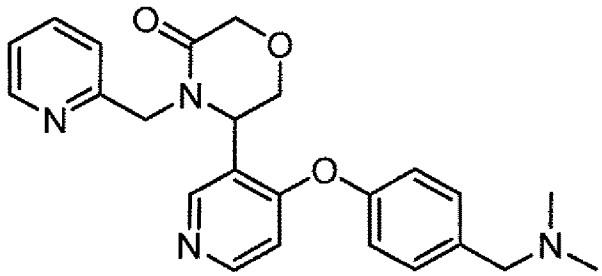
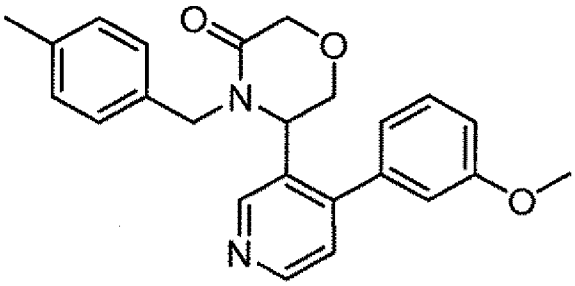
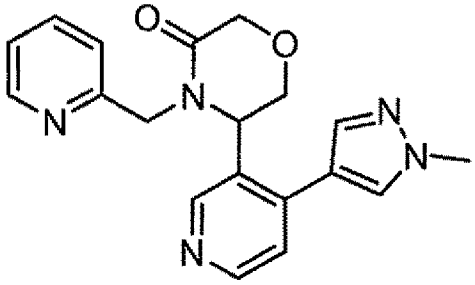
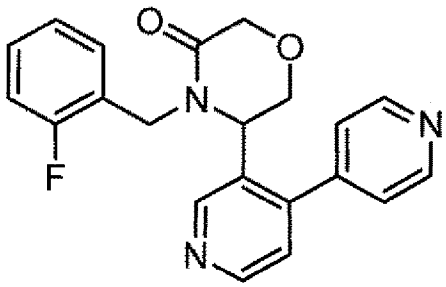
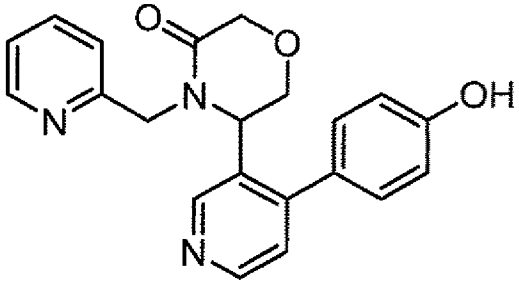
[0200] [表50]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-191	0.75	346.3
	I-192	0.78	289.2
	I-193	0.95	380.2
	I-194	1.17	409.3
	I-195	1.17	397.2

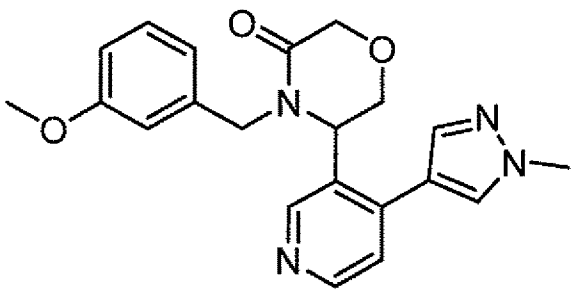
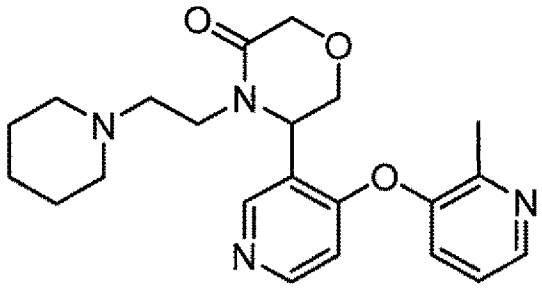
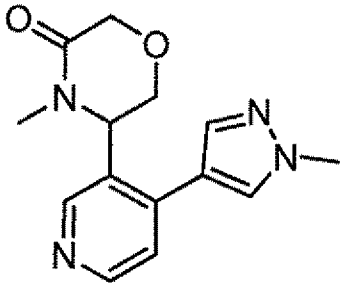
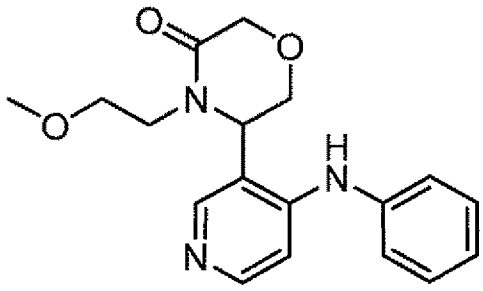
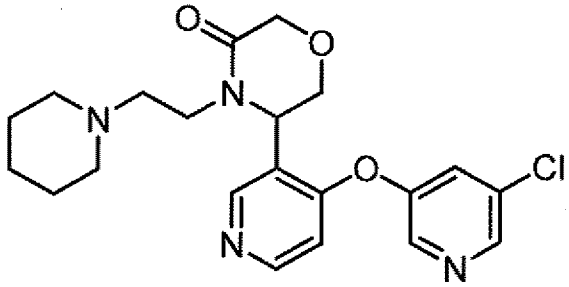
[0201] [表51]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-196	0.89	414.3
	I-197	1.00	412.2
	I-198	1.13	342.3
	I-199	1.01	344.2
	I-200	1.10	405.3

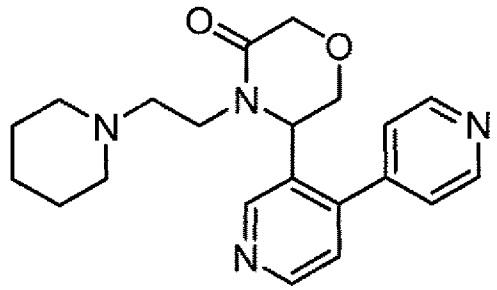
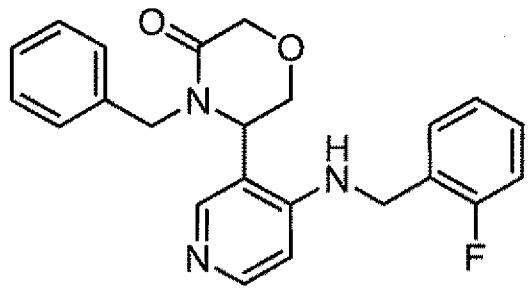
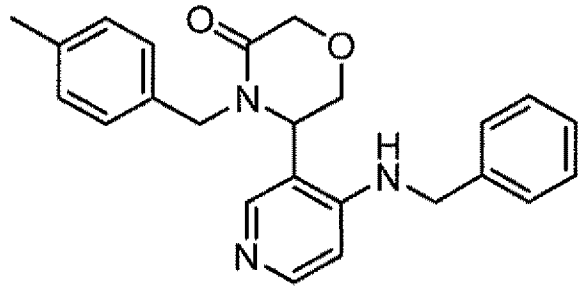
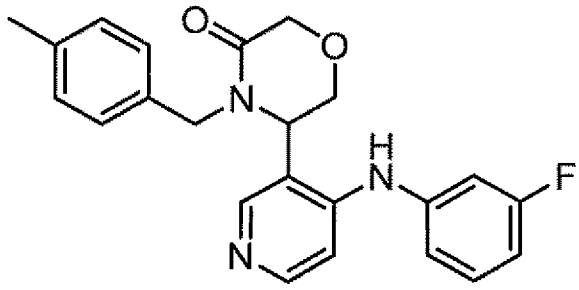
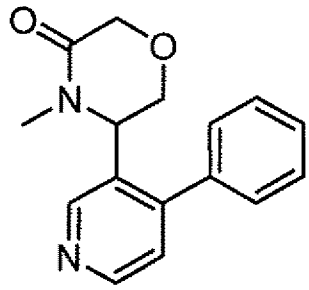
[0202] [表52]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-201	0.84	419.3
	I-202	1.22	389.3
	I-203	0.89	350.3
	I-204	0.74	364.2
	I-205	1.00	362.3

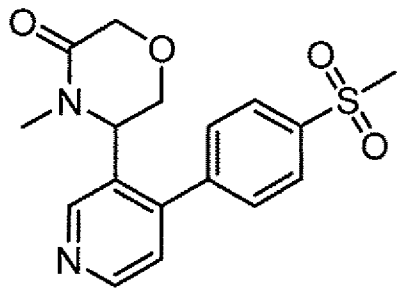
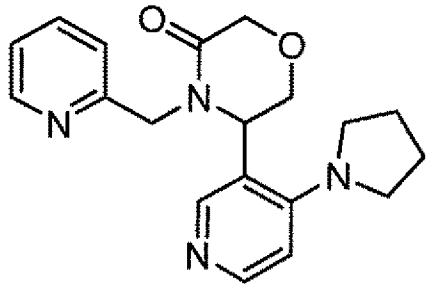
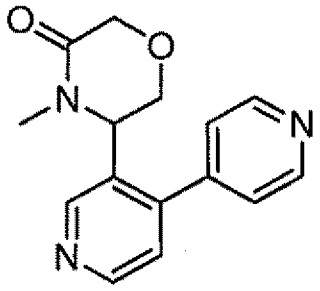
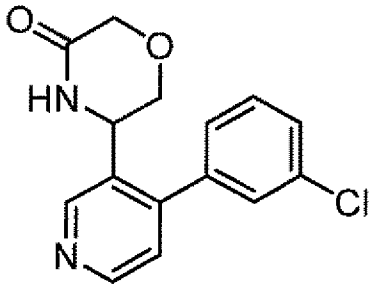
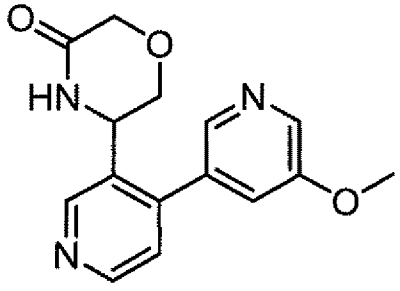
[0203] [表53]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-206	0.72	379.3
	I-207	0.75	397.3
	I-208	0.81	273.3
	I-209	0.83	328.3
	I-210	0.93	417.3

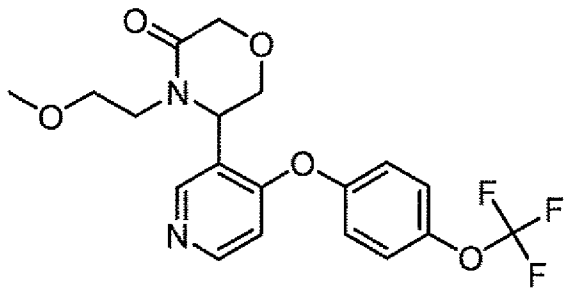
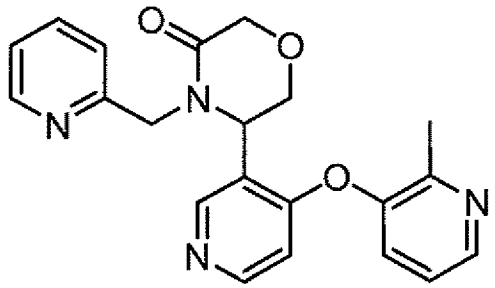
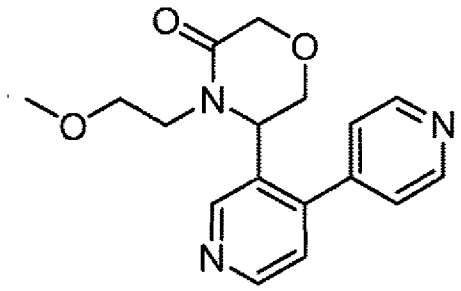
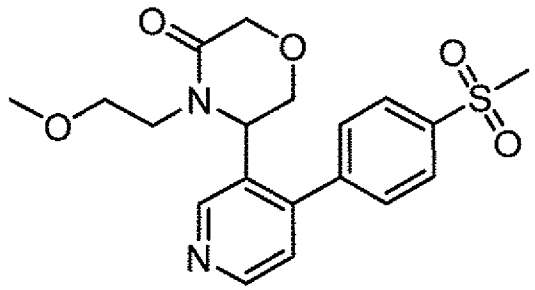
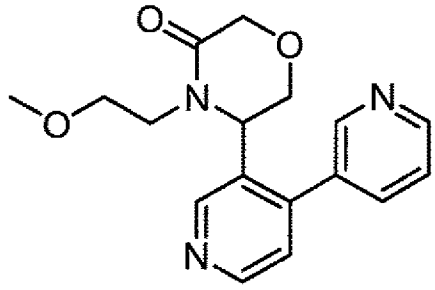
[0204] [表54]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-211	1.03	367.3
	I-212	1.07	392.3
	I-213	1.13	388.3
	I-214	1.17	392.3
	I-215	0.79	269.3

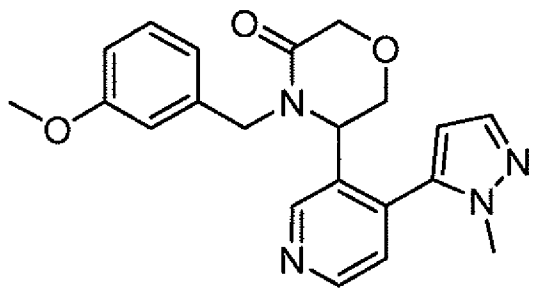
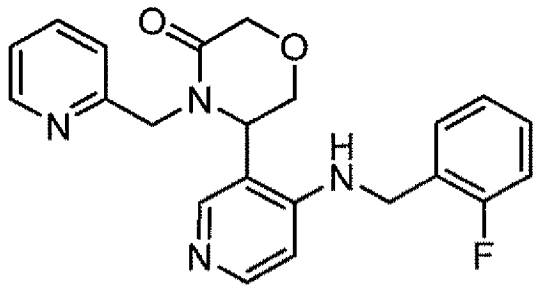
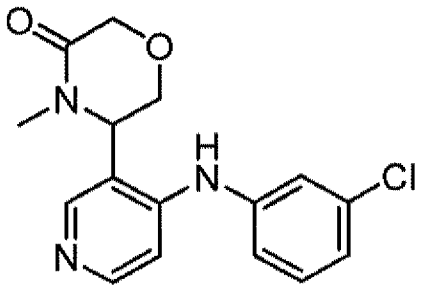
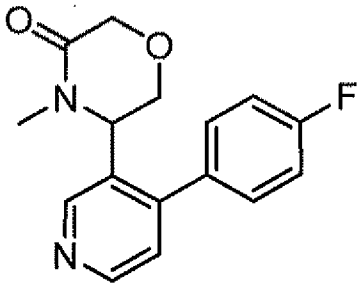
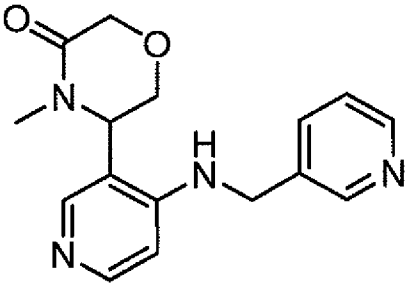
[0205] [表55]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-216	0.93	347.2
	I-217	0.66	339.3
	I-218	0.81	270.3
	I-219	0.86	289.2
	I-220	0.87	286.2

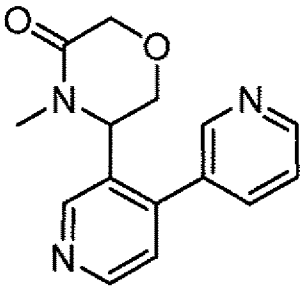
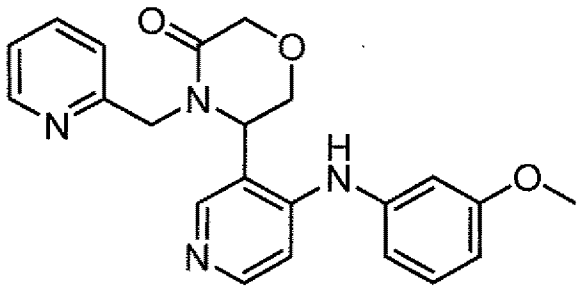
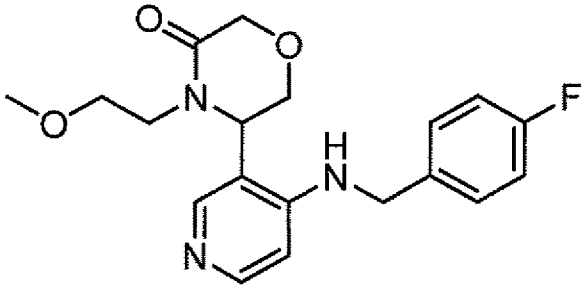
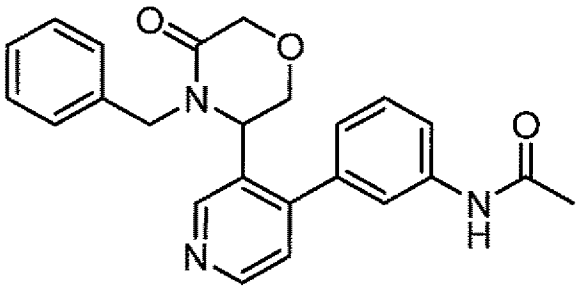
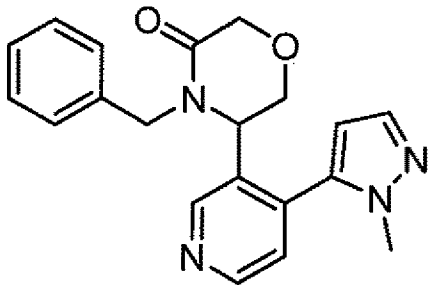
[0206] [表56]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-221	1.15	413.2
	I-222	0.79	377.3
	I-223	0.89	314.3
	I-224	1.00	391.2
	I-225	0.91	314.3

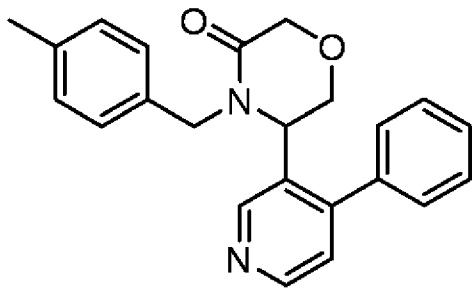
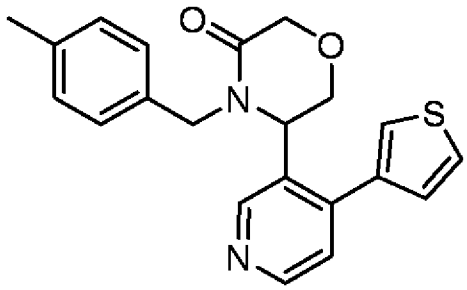
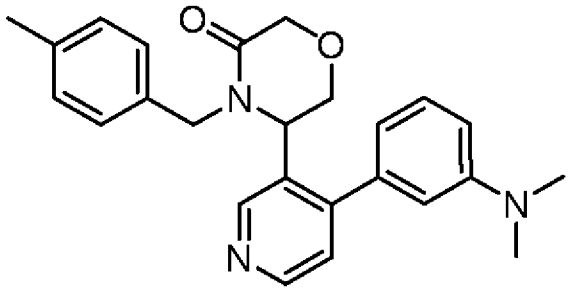
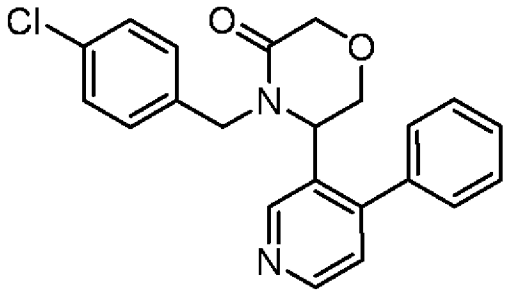
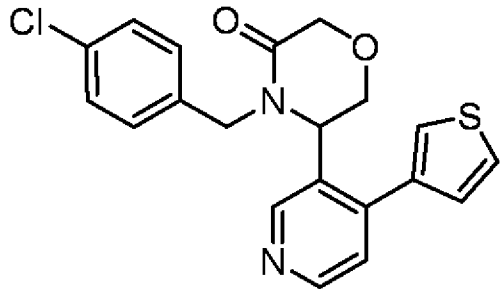
[0207] [表57]

化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-226	0.78	379.3
	I-227	0.88	393.3
	I-228	0.92	318.2
	I-229	0.83	287.3
	I-230	0.81	299.3

[0208] [表58]

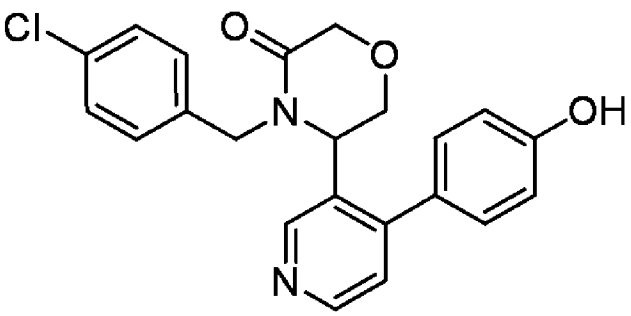
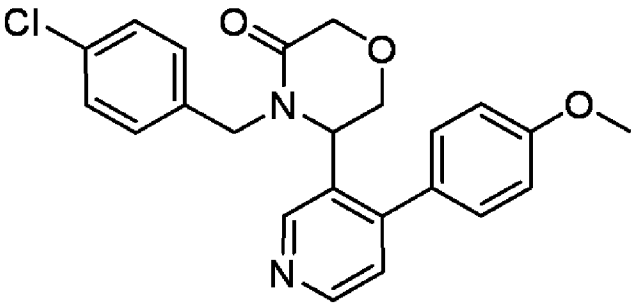
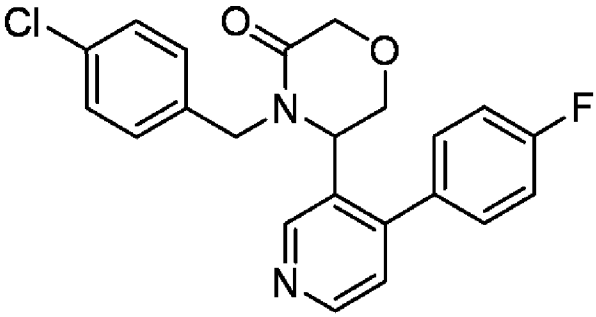
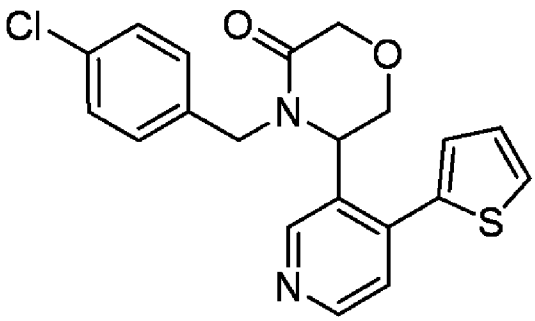
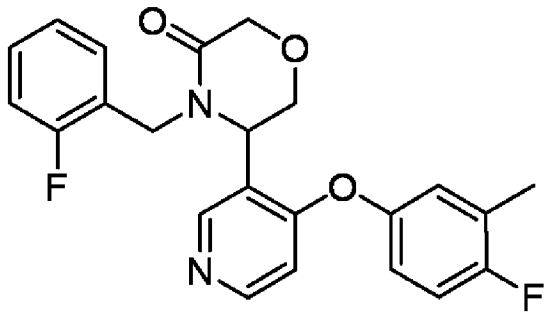
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-231	0.82	270.2
	I-232	0.88	391.3
	I-233	0.86	360.2
	I-234	0.84	402.3
	I-235	0.76	349.2

[0209] [表59]

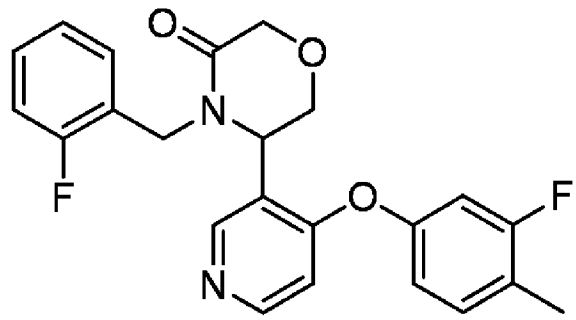
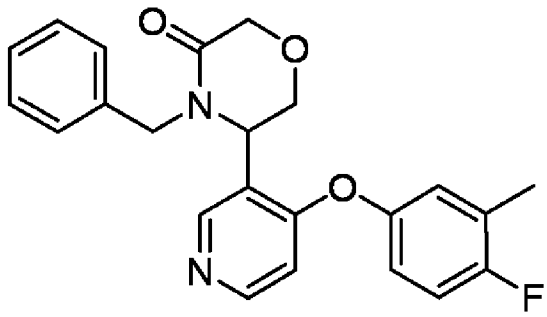
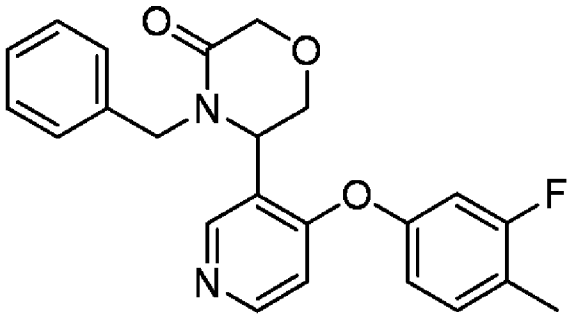
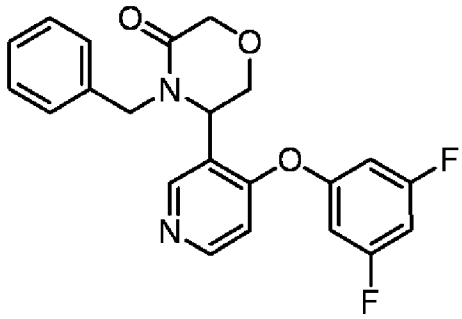
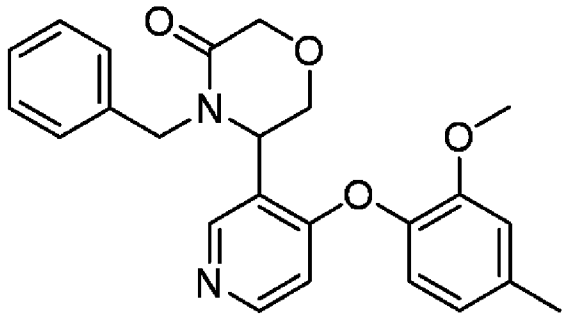
化学構造式	化合物番号	保持時間（分）	[M+H]
	I-236	1.23	359.2
	I-237	1.19	365.4
	I-238	1.33	402.3
	I-239	1.26	379.2
	I-240	1.21	385.1

[0210]

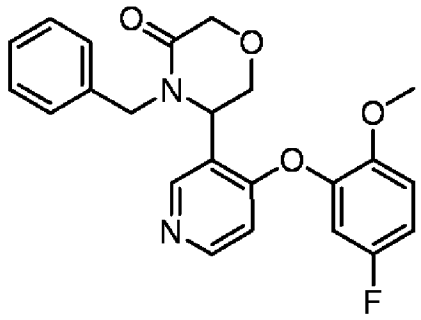
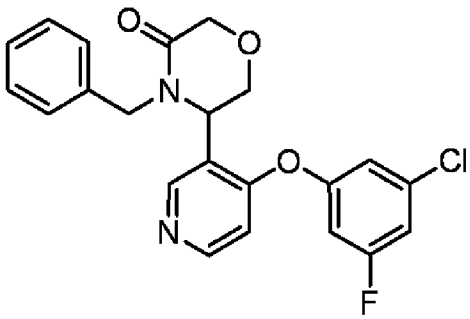
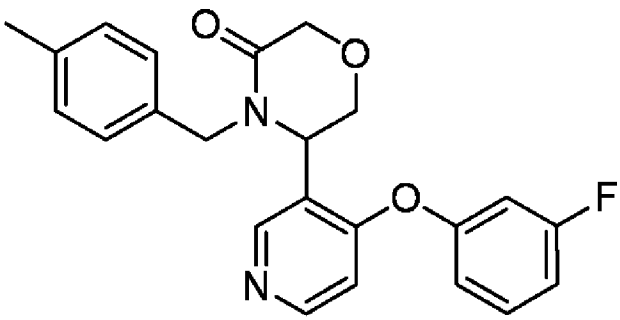
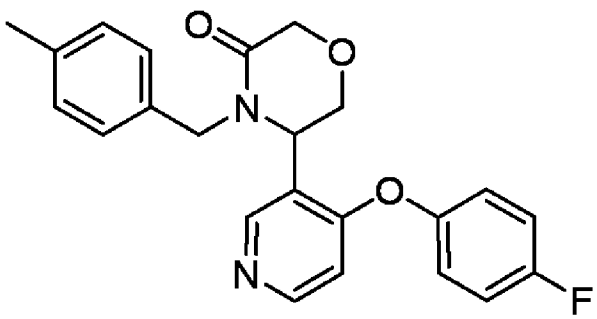
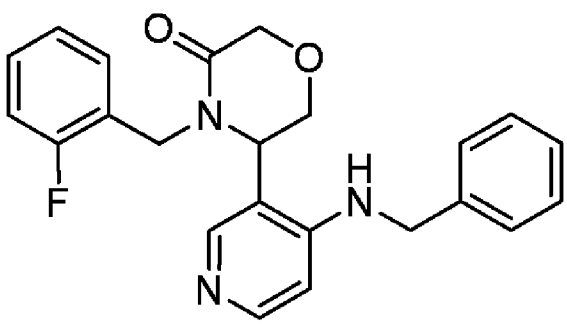
[表60]

	I-241	0.96	395.2
	I-242	1.24	409.2
	I-243	1.27	397.2
	I-244	1.22	385.1
	I-245	1.29	411.2

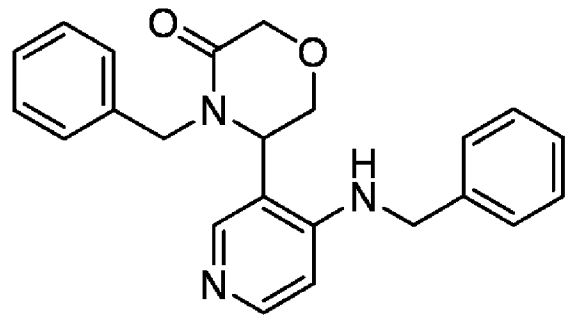
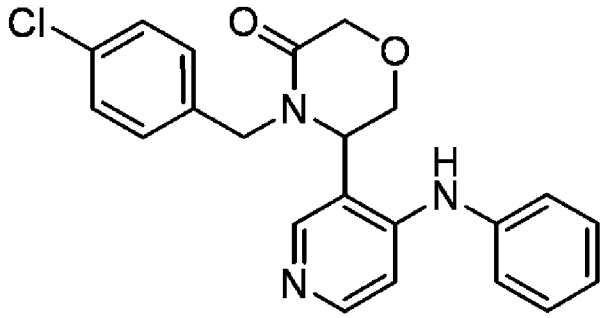
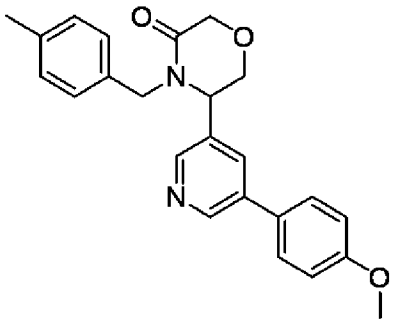
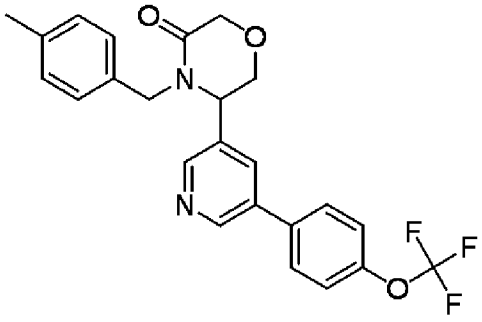
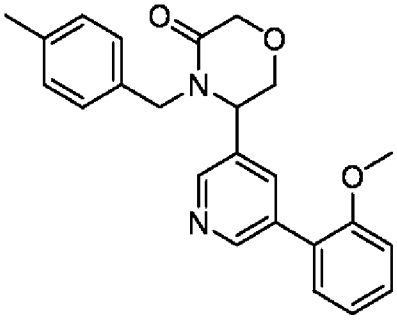
[0211] [表61]

	I-246	1.3	411.2
	I-247	1.29	393.2
	I-248	1.3	393.2
	I-249	1.23	397.2
	I-250	1.28	405.3

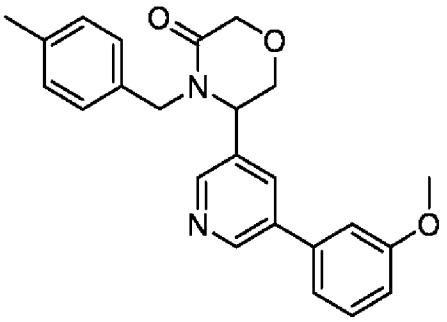
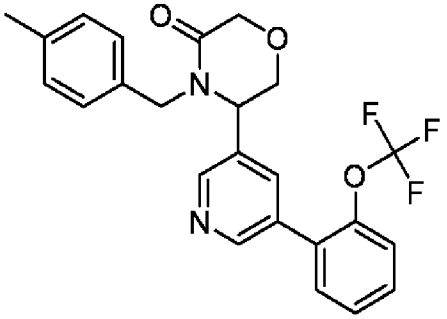
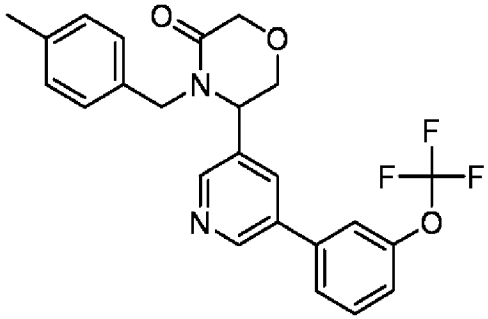
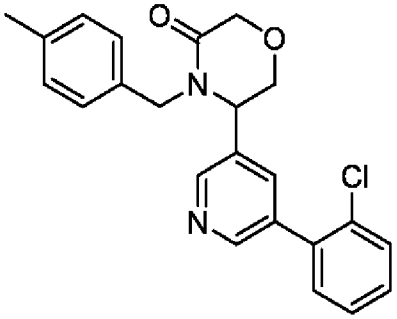
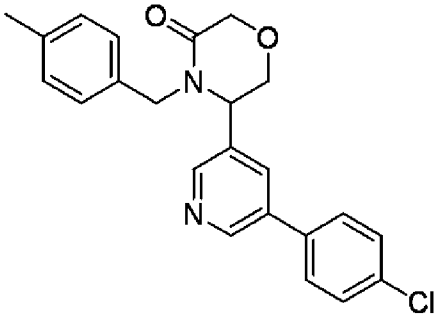
[0212] [表62]

	I-251	1.2	409.2
	I-252	1.32	413.2
	I-253	1.28	393.2
	I-254	1.27	393.2
	I-255	1.06	392.2

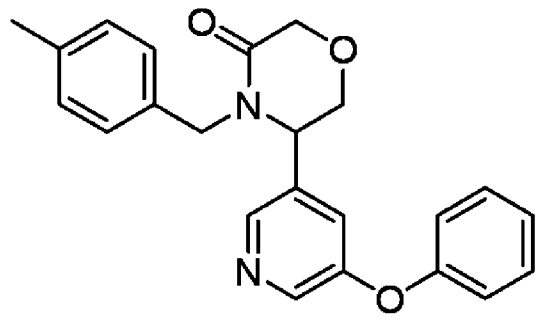
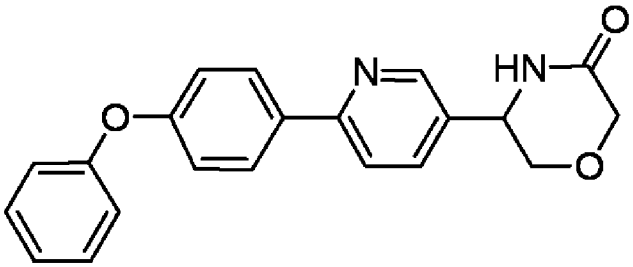
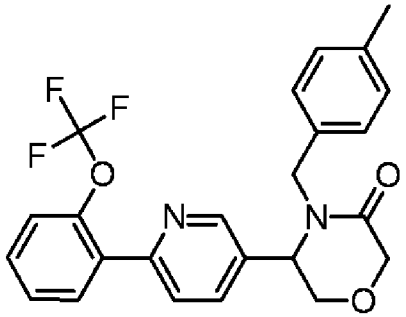
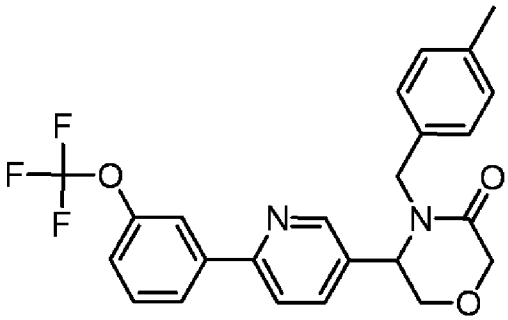
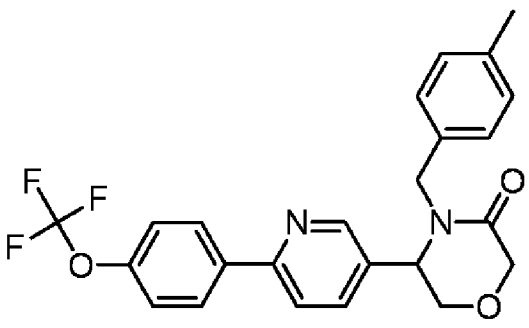
[0213] [表63]

	I-256	1.06	374.3
	I-257	1.19	394.2
	I-258	1.67	389.2
	I-259	2.17	443.2
	I-260	1.68	389.2

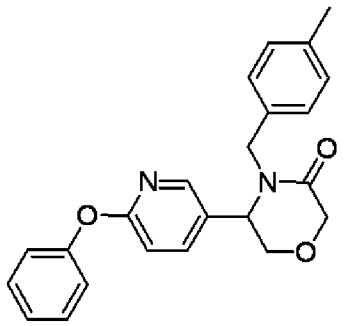
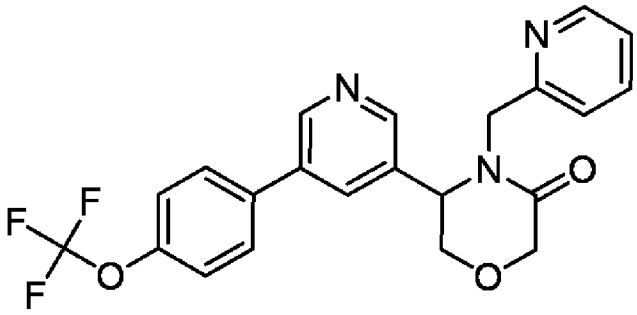
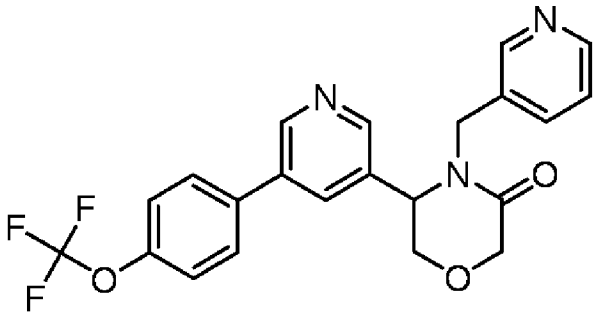
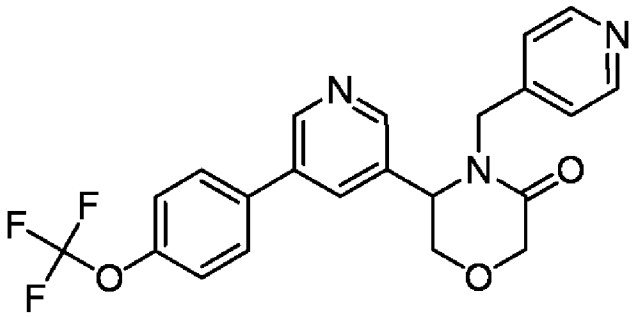
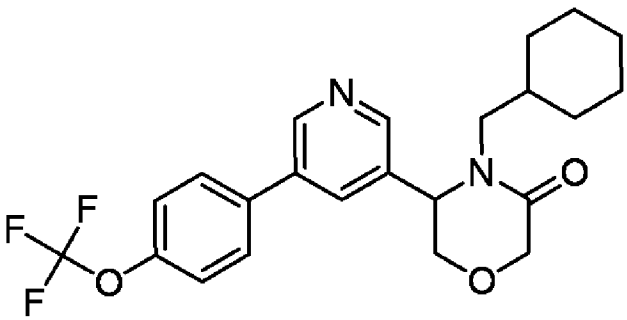
[0214] [表64]

	I-261	1.79	389.2
	I-262	2.13	443.2
	I-263	2.17	443.2
	I-264	1.97	393.15
	I-265	2.02	393.2

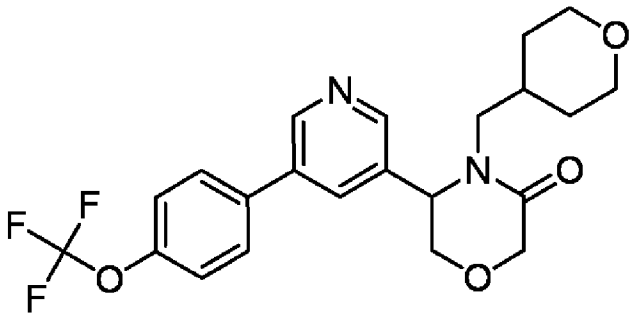
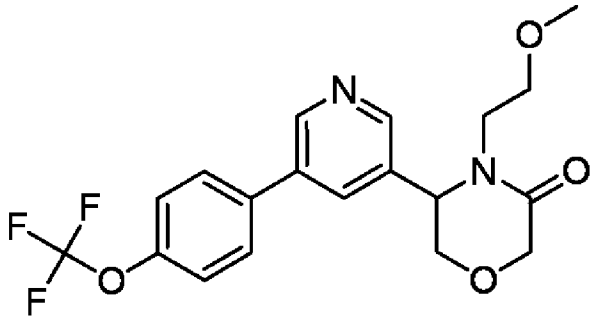
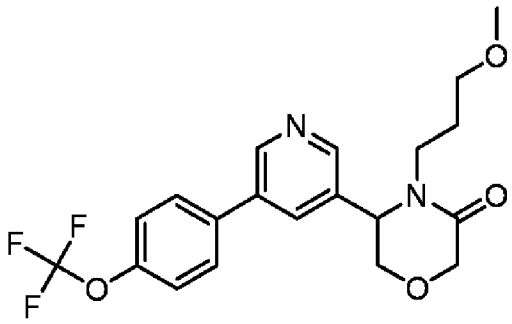
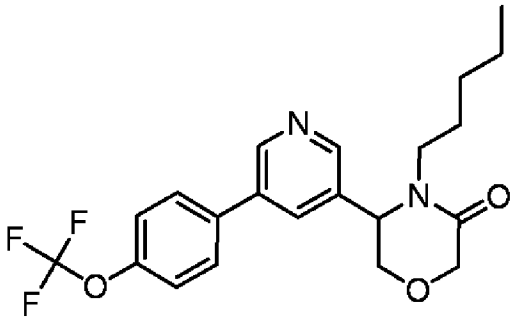
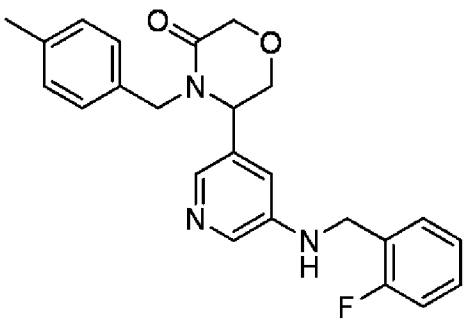
[0215] [表65]

	I-266	1.95	375.2
	I-267	1.72	347.2
	I-268	2.24	443.2
	I-269	2.44	443.2
	I-270	2.43	443.2

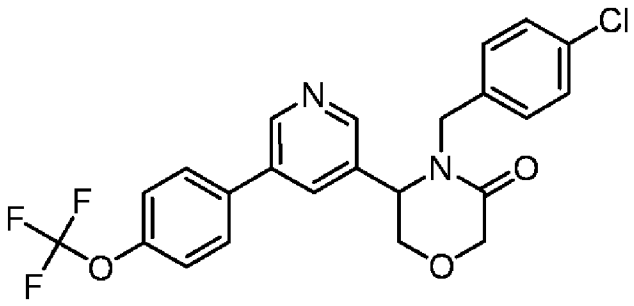
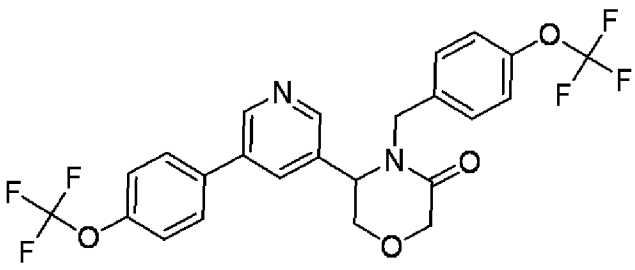
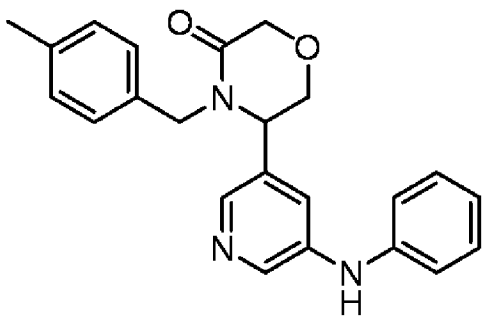
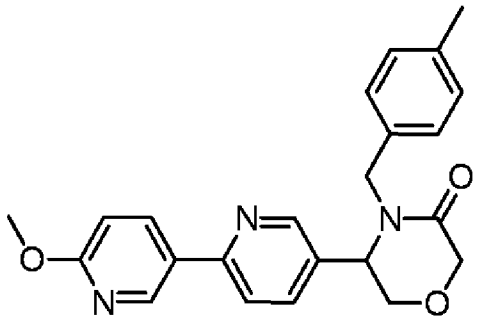
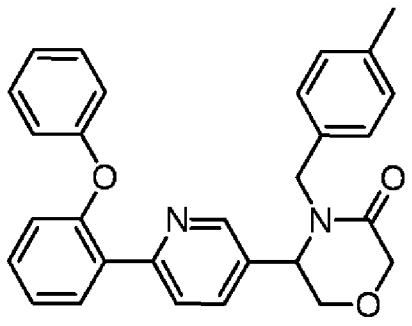
[0216] [表66]

	I-271	2.1	375.2
	I-272	1.58	430
	I-273	1.39	430
	I-274	1.33	430
	I-275	2.33	435

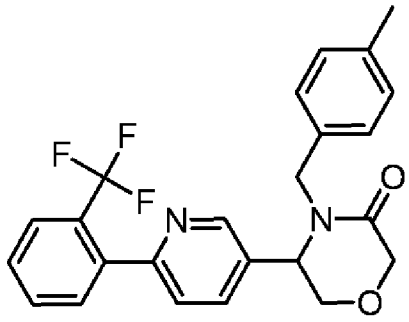
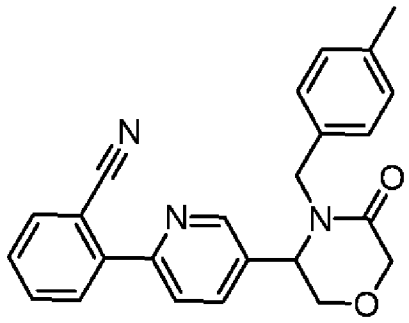
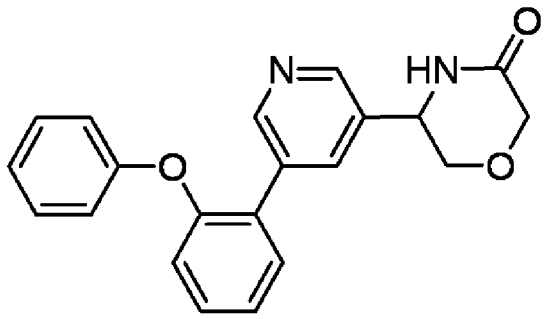
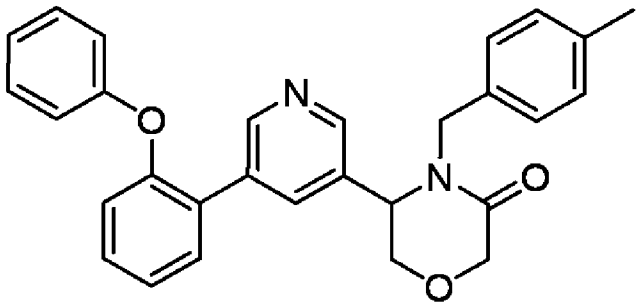
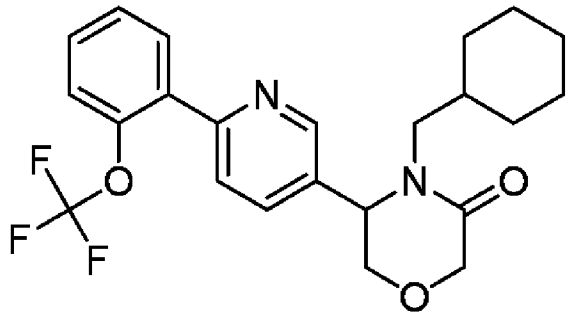
[0217] [表67]

	I-276	1.75	437
	I-277	1.67	397
	I-278	1.74	411
	I-279	2.19	409
	I-280	1.41	406

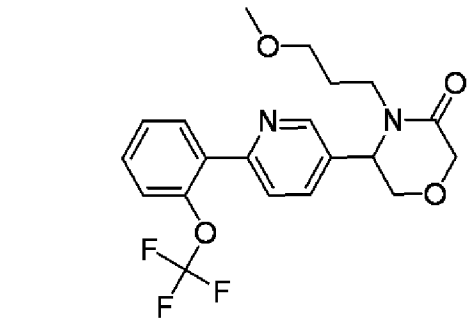
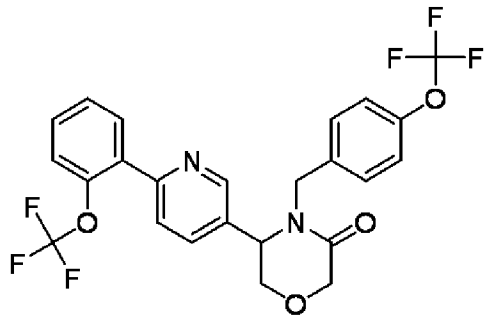
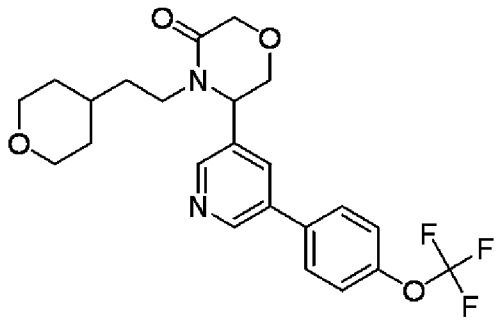
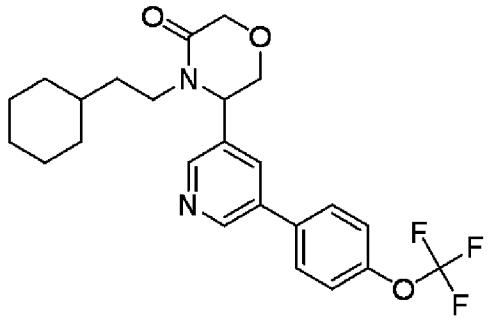
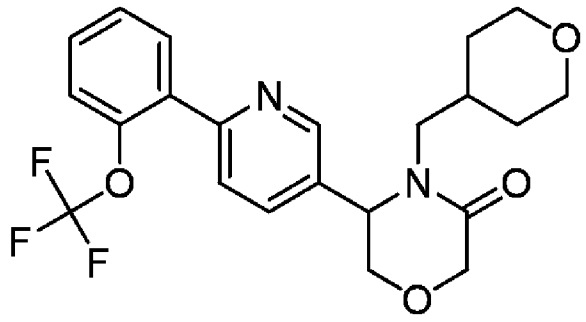
[0218] [表68]

	I-281	2.25	463
	I-282	2.37	513
	I-283	1.4	374
	I-284	1.86	390
	I-285	2.36	452

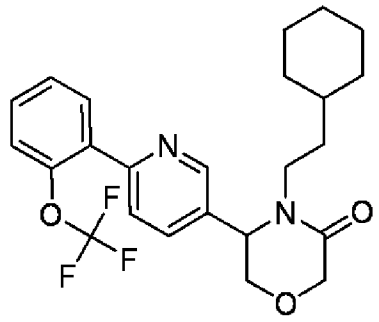
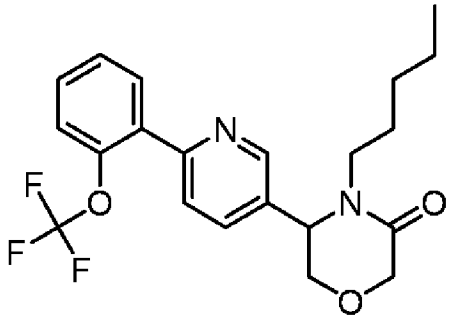
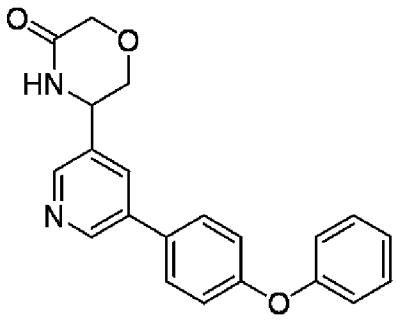
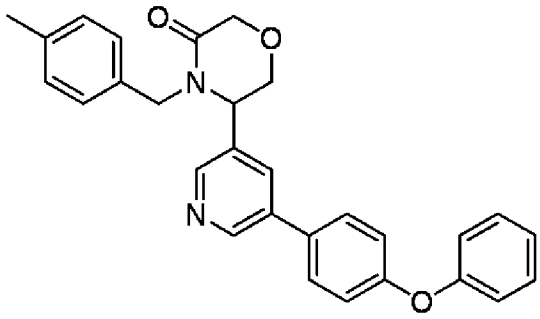
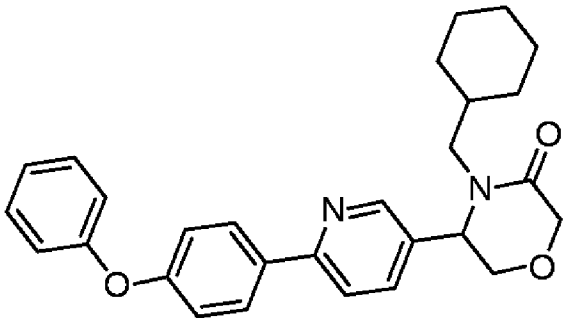
[0219] [表69]

	I-286	2.17	427
	I-287	1.9	384
	I-288	1.47	347
	I-289	2.2	451
	I-290	2.4	435

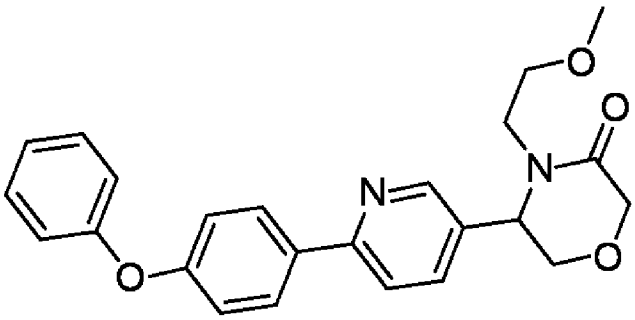
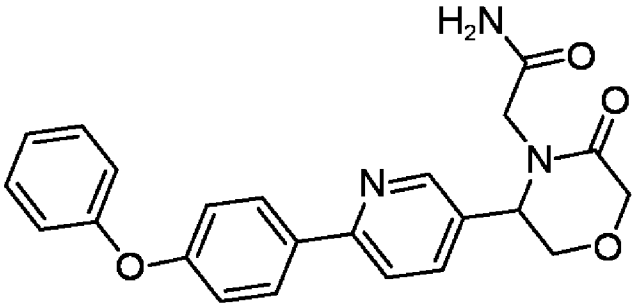
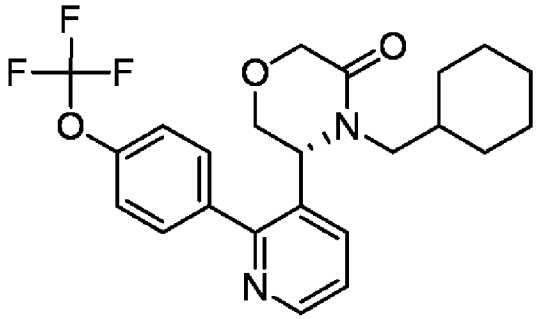
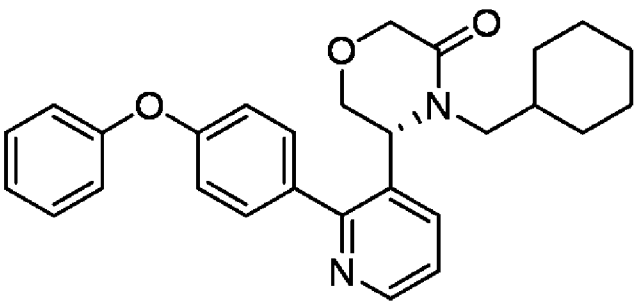
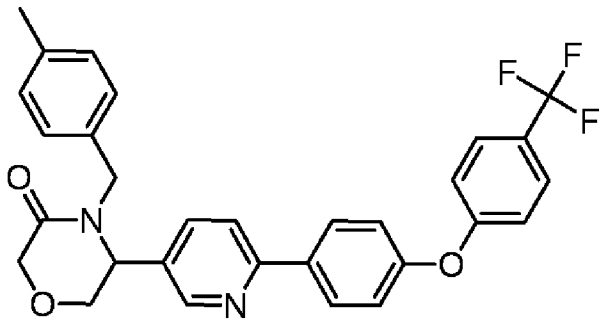
[0220] [表70]

	I-291	1.76	411
	I-292	2.45	513
	I-293	1.82	451
	I-294	2.51	449
	I-295	1.71	437

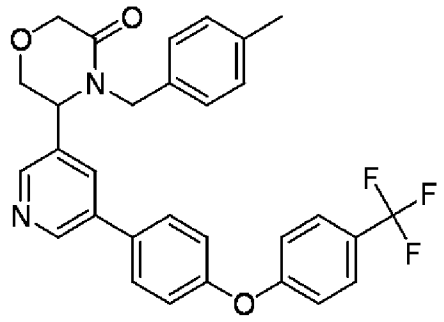
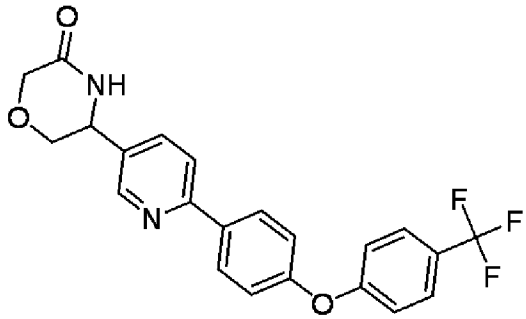
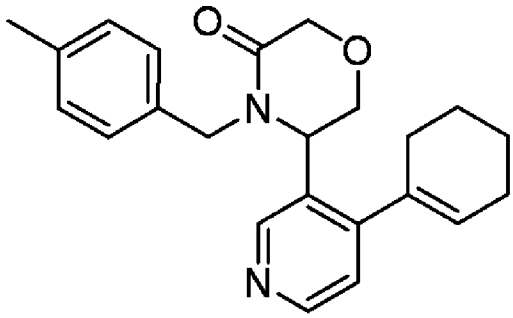
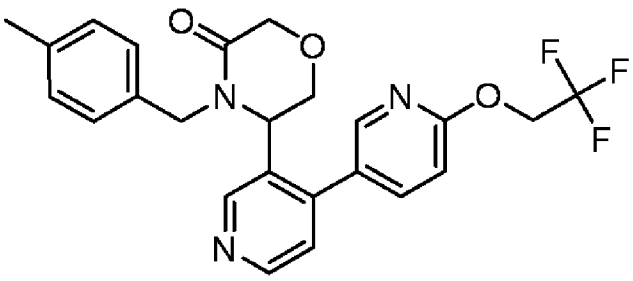
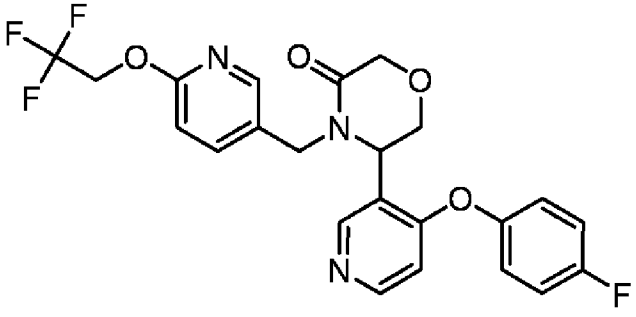
[0221] [表71]

	I-296	2.58	449
	I-297	2.25	409
	I-298	1.55	347
	I-299	2.25	451
	I-300	2.66	443

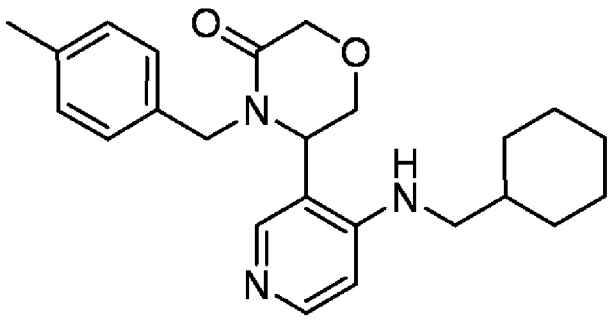
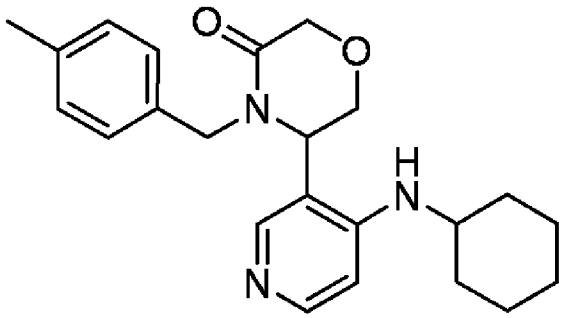
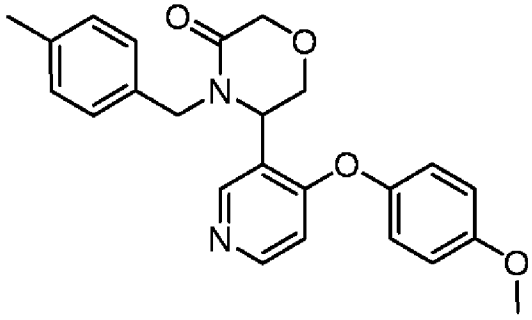
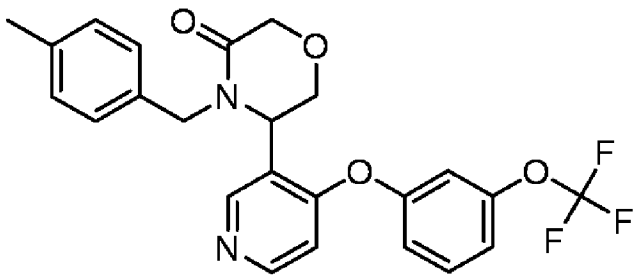
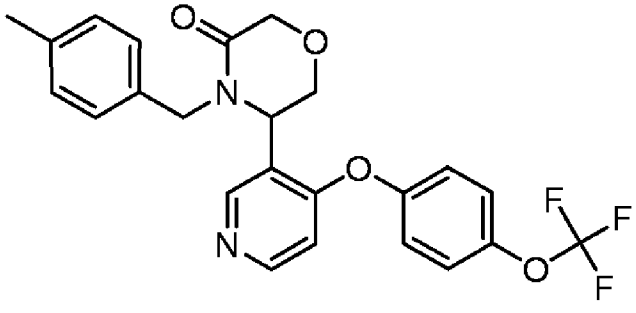
[0222] [表72]

	I-301	1.95	405
	I-302	1.63	404
	I-303	2.27	435
	I-304	2.27	443
	I-305	2.54	519

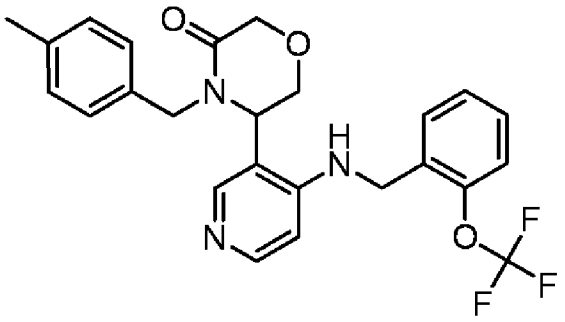
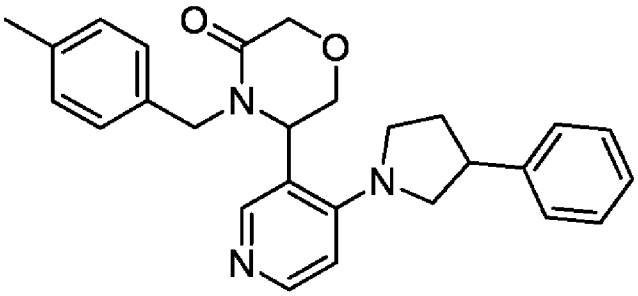
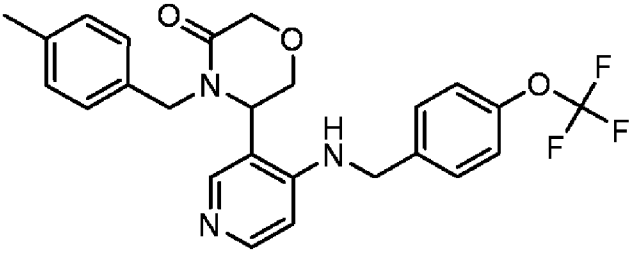
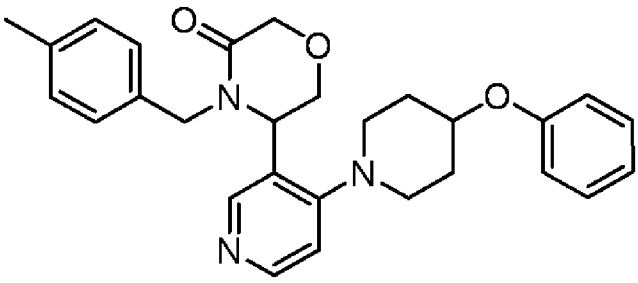
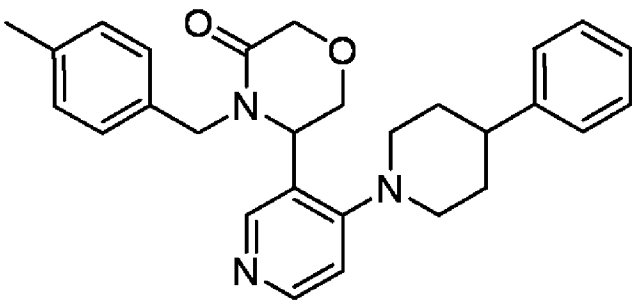
[0223] [表73]

	I-306	2.78	519
	I-307	2.08	415
	I-308	1.1	363.3
	I-309	1.61	458.3
	I-310	1.1	478.3

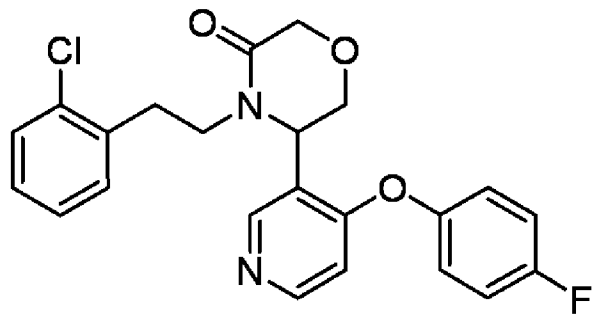
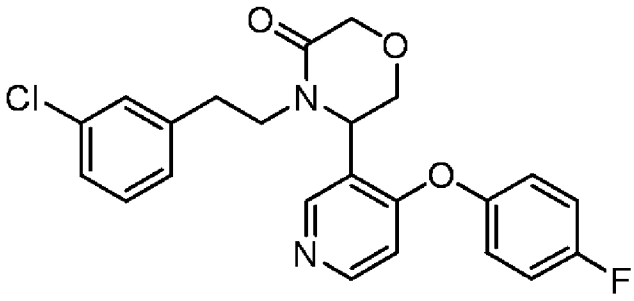
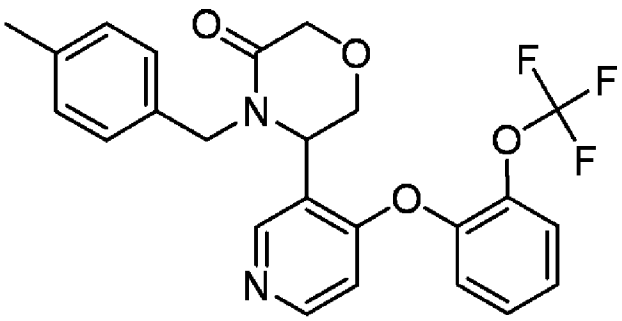
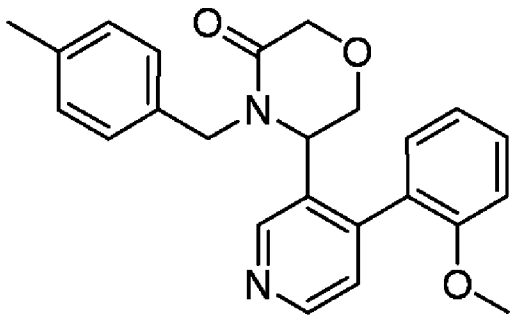
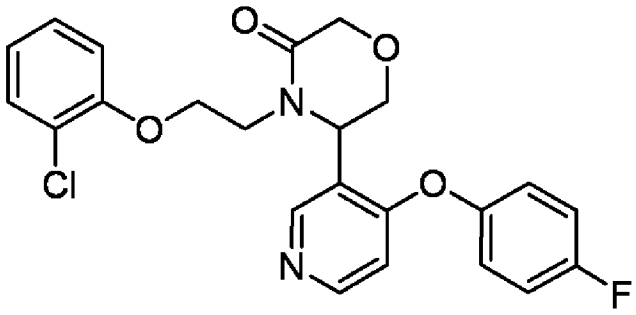
[0224] [表74]

	I-311	1.06	394.4
	I-312	0.96	380.4
	I-313	0.99	405.3
	I-314	1.25	459.3
	I-315	1.24	459.3

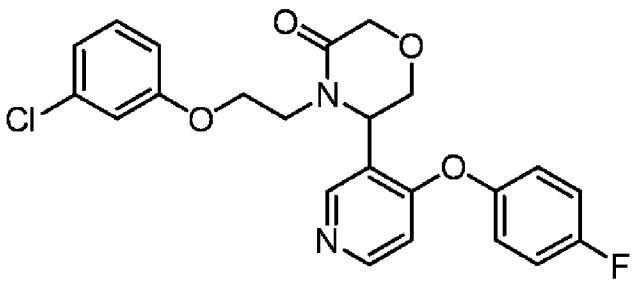
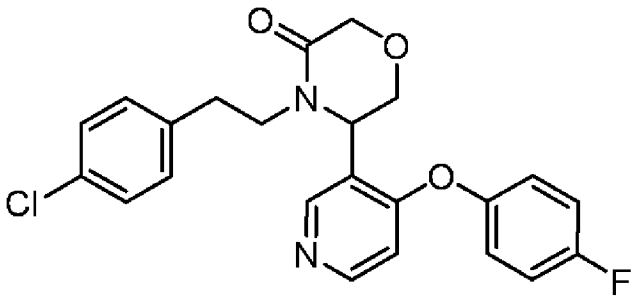
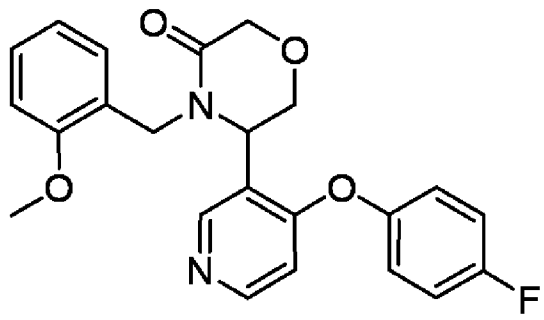
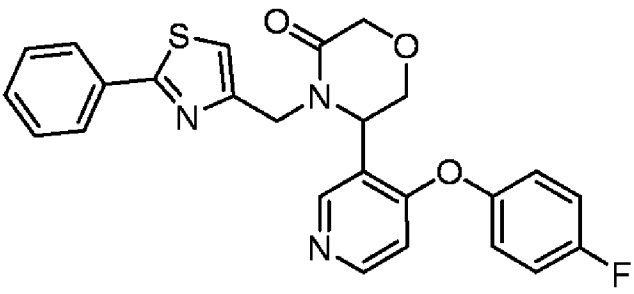
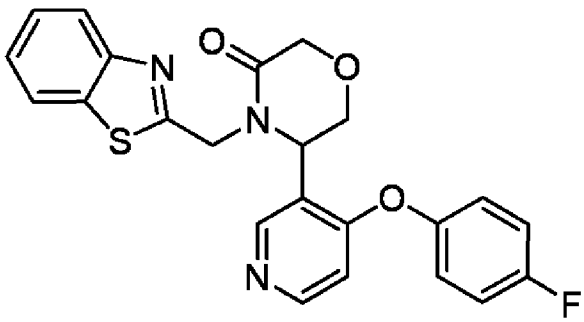
[0225] [表75]

	I-316	1.05	472.4
	I-317	1.04	428.4
	I-318	1.09	472.4
	I-319	1.1	458.4
	I-320	1.11	442.4

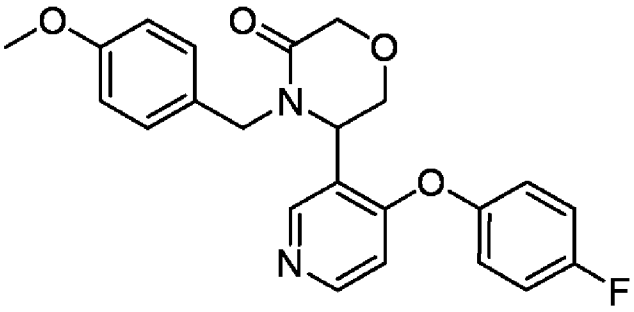
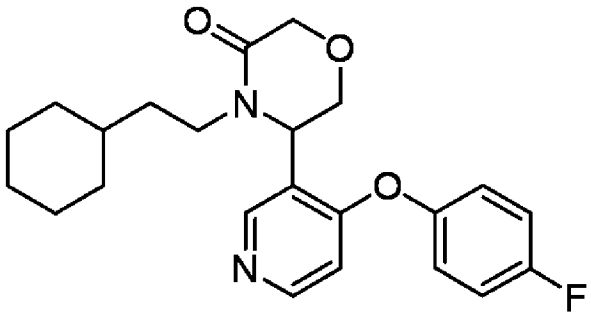
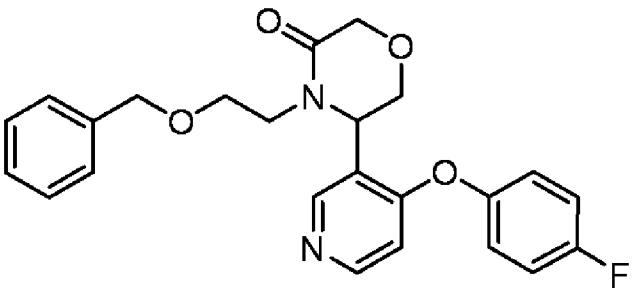
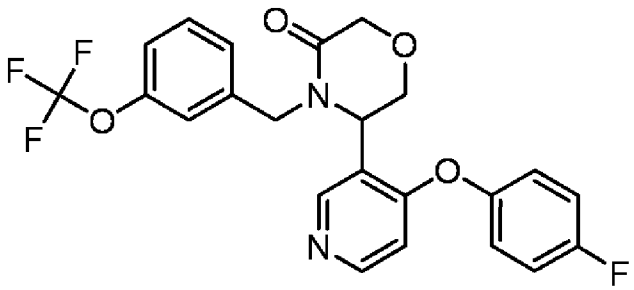
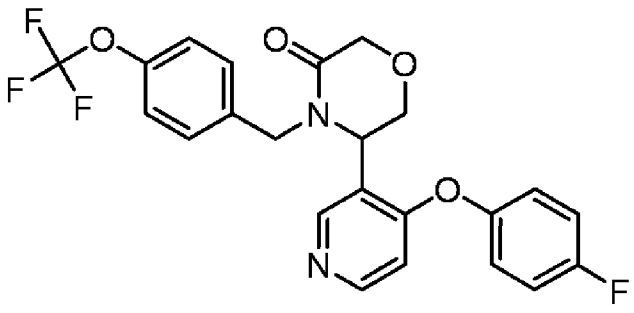
[0226] [表76]

	I-321	1.07	427.3
	I-322	1.1	427.3
	I-323	1.21	459.3
	I-324	1.06	389.3
	I-325	1.09	443.3

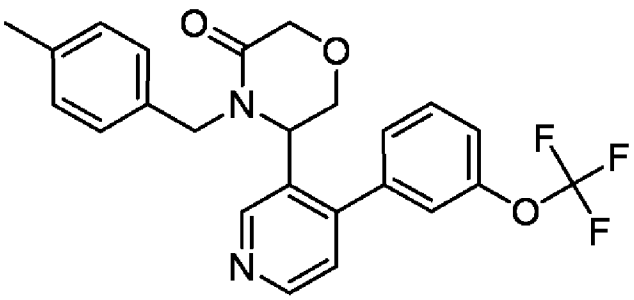
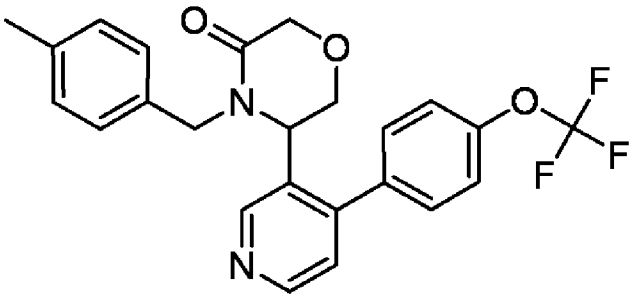
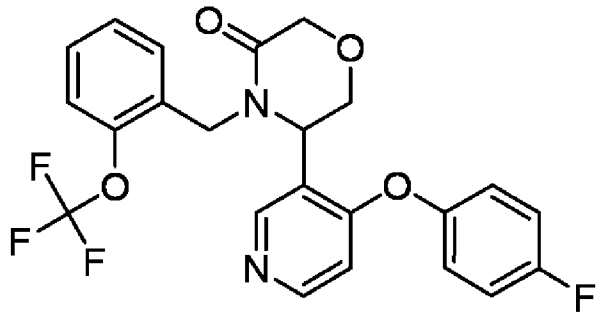
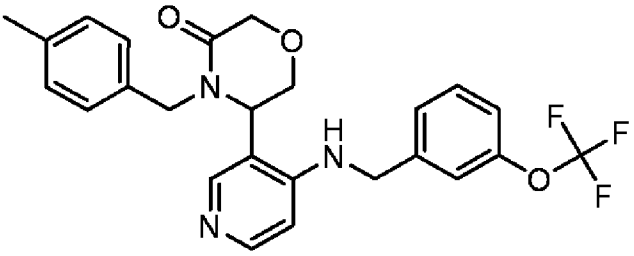
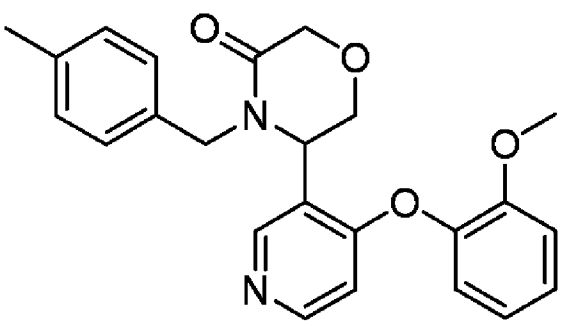
[0227] [表77]

	I-326	1.12	443.3
	I-327	1.1	427.3
	I-328	0.92	409.3
	I-329	1.03	462.3
	I-330	0.97	436.3

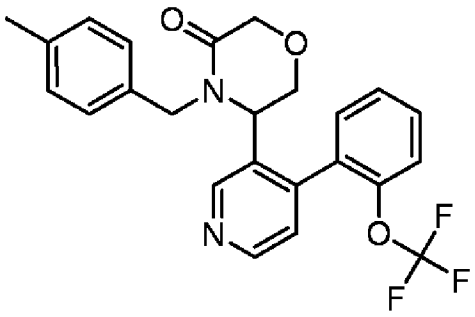
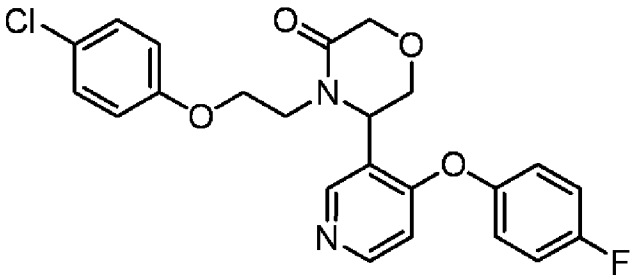
[0228] [表78]

	I-331	0.92	409.3
	I-332	1.21	399.3
	I-333	1	423.3
	I-334	1.16	463.3
	I-335	1.16	463.3

[0229] [表79]

	I-336	1.35	443.3
	I-337	1.35	443.3
	I-338	1.1	463.3
	I-339	1.07	472.4
	I-340	1	405.3

[0230] [表80]

	I-341	1.32	443.3
	I-342	1.13	443.3

[0231] 以下に、本発明化合物の生物試験例を記載する。

[0232] 試験例１：Ｎａｖ１．７阻害活性の評価

以下の方法により、本発明化合物がＮａｖ１．７機能を阻害する程度を評価した。

[0233] ヒトＮａｖ１．７を安定発現したHEK293細胞を384 ウェルマイクロタイタープレートに8000個/ウェルで播種し、37℃、5%CO_2インキュベーター内で24時間培養後、アッセイプレートとして使用した。アッセイプレートの各ウェル内をアッセイバッファー(10mmol/L HEPES、10mmol/L Glucose, 137mmol/L NaCl, 4 mmol/L KCl, 1 mmol/L MgCl2, 1.8 mmol/L CaCl2, pH7.4)で洗浄した。20μLのアッセイバッファーを残したウェル内に10μLの蛍光指示薬溶液（7.5μmol/L Asante Natrium Green-2（TEFLABS社）、0.08% Pluronic F-127、アッセイバッファーに溶解）を添加し、室温で1時間静置した（Asante Natrium Green-2の最終濃度：2.5μmol/L）。各ウェル内をアッセイバッファーで洗浄後、20μLのアッセイバッファーを残し、室温で5分間静置した。アッセイプレートをカイネティック蛍光測定装置FLIPR TETRA (Molecular devices社)にセットし、励起波長：488nm、測定波長：510-570nmで各ウェルの蛍光

指示薬由来の蛍光強度を１秒ないし10秒間隔で測定した。各ウェル内にFLIPR TETRA内蔵のピペッターを用いて、測定開始直後にアッセイバッファーで希釈した10μLの本発明化合物溶液を添加し、さらに測定開始から約5分後にアッセイバッファーで希釈した10μLのナトリウムチャネル開口剤Veratridine溶液を添加し、混合した（Veratridineの最終濃度：40μmol/L）。FLIPR TETRAによる蛍光強度測定はVeratridine添加から約3分後まで継続した。

[0234] 本発明化合物のＮａｖ１．７阻害活性（IC50値）の算出方法を以下に示す。各ウェルについてVeratridine溶液の添加直前から3分後までの蛍光強度値の最大値と最小値の差によって表される変化量を算出した。本発明化合物の抑制率は、本発明化合物の溶媒であるDMSOを添加したウェルを陰性対照とし、Mexiletineを添加したウェル(Mexiletineの最終濃度：500μmol/L)を陽性対照として次式より算出した。

抑制率＝(1-(本発明化合物による変化量－陽性対照による変化量)/(陰性対照による変化量－陽性対象による変化量))x100

本発明化合物濃度0.156、0.312、0.625、1.25、2.50、5.00、10.0、20.0μmol/L(8点)について抑制率を求め、ロジスティック近似法によりIC50値(μmol/L)を算出した。

本発明化合物の試験結果を以下の表に示す。

[0235]

[表81]

化合物番号	Nav1.7 IC50（μM）	化合物番号	Nav1.7 IC50（μM）	化合物番号	Nav1.7 IC50（μM）
I-008	19	I-244	6.9	I-283	7.5
I-017	17	I-245	2.3	I-284	18
I-020	17	I-246	3.3	I-285	1.2
I-027	9.9	I-247	2.8	I-286	2.8
I-031	19	I-248	2.9	I-287	14
I-046	3.6	I-249	9.6	I-288	14
I-059	10	I-250	6	I-289	2.2
I-060	11	I-251	7.4	I-290	1.1
I-065	16	I-252	3.6	I-292	1.3
I-075	3.2	I-253	5.5	I-293	9
I-081	18	I-254	6.3	I-294	1.3
I-084	3.6	I-255	17	I-295	16
I-099	13	I-256	19	I-296	0.94
I-100	12	I-257	8.8	I-297	1.4
I-101	14	I-258	6.4	I-298	8.2
I-129	6.2	I-259	1.5	I-299	1.4
I-151	10	I-260	6.3	I-300	1.8
I-166	11	I-261	5.4	I-301	4.9
I-168	3.7	I-262	1.2	I-302	17
I-171	7.8	I-263	1.3	I-303	4.1
I-172	12	I-264	2.1	I-304	1.4
I-177	9	I-265	1.9	I-305	1.1
I-183	4.6	I-266	5.3	I-306	18
I-185	9.9	I-267	6.6	I-307	3.4
I-186	6.5	I-268	1.1	I-308	14
I-194	12	I-269	1.2	I-309	5.3
I-195	8.2	I-270	2.2	I-310	7.5
I-202	16	I-271	6.5	I-311	5
I-212	12	I-272	18	I-312	9.9
I-213	9.8	I-273	19	I-313	9.7
I-214	9.5	I-274	18	I-314	1.3
I-236	11	I-275	0.99	I-315	2.4
I-237	18	I-276	11	I-316	2.4
I-238	7.6	I-277	18	I-317	4.4
I-239	5.4	I-278	15	I-318	3.3
I-240	6.9	I-279	0.77	I-319	1.9
I-241	14	I-280	5.7	I-320	1.3
I-242	5.7	I-281	1.5	I-321	2.2
I-243	4.8	I-282	1.2	I-322	1.9

[0236]

[表82]

化合物番号	Nav1.7 IC50（μM）
I-323	1.6
I-324	16
I-325	3.5
I-326	2.3
I-327	4.4
I-328	8.7
I-329	2.6
I-330	12
I-331	19
I-332	1.8
I-333	7.8
I-334	2.5
I-335	2.6
I-336	2.8
I-337	3.4
I-338	2
I-339	2.2
I-340	6.1
I-341	3.9
I-342	2.2

[0237] 試験例２：ＣＹＰ阻害試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームを用いて、ヒト主要ＣＹＰ５分子種（ＣＹＰ１Ａ２、２Ｃ９、２Ｃ１９、２Ｄ６、３Ａ４）の典型的基質代謝反応として７－エトキシレゾルフィンのＯ－脱エチル化（ＣＹＰ１Ａ２）、トルブタミドのメチル－水酸化（ＣＹＰ２Ｃ９）、メフェニトインの４’－水酸化（ＣＹＰ２Ｃ１９）、デキストロメトルファンのＯ脱メチル化（ＣＹＰ２Ｄ６）、テルフェナジンの水酸化（ＣＹＰ３Ａ４）を指標とし、それぞれの代謝物生成量が本発明化合物によって阻害される程度を評価する。

[0238] 反応条件は以下のとおり：基質、０．５μｍｏｌ／Ｌ　エトキシレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２）、１００μｍｏｌ／Ｌ　トルブタミド（ＣＹＰ２Ｃ９）、５０μｍｏｌ／Ｌ　Ｓ－メフェニトイン（ＣＹＰ２Ｃ１９）、５μｍｏｌ／Ｌ　デキストロメトルファン（ＣＹＰ２Ｄ６）、１μｍｏｌ／Ｌ　テルフェナジン（ＣＹＰ３Ａ４）；反応時間、１５分；反応温度、３７℃；酵素、プールドヒト肝ミクロソーム０．２ｍｇ　タンパク質／ｍＬ；本発明化合

物濃度、１、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（４点）。

[0239] ９６穴プレートに反応溶液として、５０ｍｍｏｌ／Ｌ Ｈｅｐｅｓ緩衝液中に各５種の基質、ヒト肝ミクロソーム、本発明化合物を上記組成で加え、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して、指標とする代謝反応を開始する。３７℃、１５分間反応した後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（Ｖ／Ｖ）溶液を添加することで反応を停止する。３０００ｒｐｍ、１５分間の遠心後、遠心上清中のレゾルフィン（ＣＹＰ１Ａ２代謝物）を蛍光マルチラベルカウンタで定量し、トルブタミド水酸化体（ＣＹＰ２Ｃ９代謝物）、メフェニトイン４’水酸化体（ＣＹＰ２Ｃ１９代謝物）、デキストロルファン（ＣＹＰ２Ｄ６代謝物）、テルフェナジンアルコール体（ＣＹＰ３Ａ４代謝物）をＬＣ／ＭＳ／ＭＳで定量する。

[0240] 薬物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC_{50}を算出する。

[0241] 試験例３：ＢＡ試験

経口吸収性の検討実験材料と方法

（１）使用動物：マウスあるいはＳＤラットを使用する。

（２）飼育条件：マウスあるいはＳＤラットは、固形飼料および滅菌水道水を自由摂取させる。

（３）投与量、群分けの設定：所定の投与量で経口投与および静脈内投与する。以下のように群を設定する。（化合物ごとで投与量は変更有）

経口投与 １～３０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

静脈内投与 ０．５～１０ｍｇ／ｋｇ（ｎ＝２～３）

（４）投与液の調製：経口投与は溶液または懸濁液として投与する。静脈内投与は可溶化して投与する。

（５）投与方法：経口投与は、経口ゾンデにより強制的に胃内に投与する。静脈内投与は、注射針を付けたシリンジにより尾静脈から投与する。

（６）評価項目：経時的に採血し、血漿中本発明化合物濃度をＬＣ／ＭＳ／

ＭＳを用いて測定する。

（７）統計解析：血漿中本発明化合物濃度推移について、非線形最小二乗法プログラムＷｉｎＮｏｎｌｉｎ（登録商標）を用いて血漿中濃度－時間曲線下面積（ＡＵＣ）を算出し、経口投与群と静脈内投与群の投与量比およびＡＵＣ比から本発明化合物のバイオアベイラビリティ（ＢＡ）を算出する。

[0242] 試験例４：代謝安定性試験

市販のプールドヒト肝ミクロソームと本発明化合物を一定時間反応させ、反応サンプルと未反応サンプルの比較により残存率を算出し、本発明化合物が肝で代謝される程度を評価する。

[0243] ヒト肝ミクロソーム０．５ｍｇタンパク質／ｍＬを含む０．２ｍＬの緩衝液（５０ｍｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ　ｐＨ７．４、１５０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化カリウム、１０ｍｍｏｌ／Ｌ　塩化マグネシウム）中で、１ｍｍｏｌ／Ｌ　ＮＡＤＰＨ存在下で３７℃、０分あるいは３０分間反応させる（酸化的反応）。反応後、メタノール／アセトニトリル＝１／１（ｖ／ｖ）溶液の１００μＬに反応液５０μＬを添加、混合し、３０００ｒｐｍで１５分間遠心する。その遠心上清中の本発明化合物をＬＣ／ＭＳ／ＭＳにて定量し、反応後の本発明化合物の残存量を０分反応時の化合物量を１００％として計算する。

[0244] 試験例５：ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験

ＣＹＰ３Ａ４蛍光ＭＢＩ試験は、代謝反応による本発明化合物のＣＹＰ３Ａ４阻害の増強を調べる試験である。ＣＹＰ３Ａ４酵素（大腸菌発現酵素）により７－ベンジルオキシトリフルオロメチルクマリン（７－ＢＦＣ）が脱ベンジル化されて、蛍光を発する代謝物７－ハイドロキシトリフルオロメチルクマリン（７－ＨＦＣ）が生じる。７－ＨＦＣ生成反応を指標としてＣＹＰ３Ａ４阻害を評価する。

[0245] 反応条件は以下のとおり：基質、５．６μｍｏｌ／Ｌ　７－ＢＦＣ；プレ反応時間、０または３０分；反応時間、１５分；反応温度、２５℃（室温）；ＣＹＰ３Ａ４含量（大腸菌発現酵素）、プレ反応時６２．５ｐｍｏｌ／ｍ

Ｌ、反応時６．２５ｐｍｏｌ／ｍＬ（１０倍希釈時）；本発明化合物濃度、０．６２５、１．２５、２．５、５、１０、２０μｍｏｌ／Ｌ（６点）。

[0246] ９６穴プレートにプレ反応液としてＫ－Ｐｉ緩衝液（ｐＨ７．４）中に酵素、本発明化合物溶液を上記のプレ反応の組成で加え、別の９６穴プレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるようにその一部を移行し、補酵素であるＮＡＤＰＨを添加して指標とする反応を開始し（プレ反応無）、所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１（Ｖ／Ｖ）を加えることによって反応を停止する。また残りのプレ反応液にもＮＡＤＰＨを添加しプレ反応を開始し（プレ反応有）、所定時間プレ反応後、別のプレートに基質とＫ－Ｐｉ緩衝液で１／１０希釈されるように一部を移行し指標とする反応を開始する。所定の時間反応後、アセトニトリル／０．５ｍｏｌ／Ｌ　Ｔｒｉｓ（トリスヒドロキシアミノメタン）＝４／１（Ｖ／Ｖ）を加えることによって反応を停止する。それぞれの指標反応を行ったプレートを蛍光プレートリーダーで代謝物である７－ＨＦＣの蛍光値を測定する。（Ｅｘ＝４２０ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）

[0247] 本発明化合物を溶解した溶媒であるＤＭＳＯのみを反応系に添加したものをコントロール（１００％）とし、本発明化合物をそれぞれの濃度添加したときの残存活性（％）を算出し、濃度と抑制率を用いて、ロジスティックモデルによる逆推定によりIC_{50}を算出する。IC_{50}値の差が５μｍｏｌ／Ｌ以上の場合を（＋）とし、３μｍｏｌ／Ｌ以下の場合を（－）とする。

[0248] 試験例６：Ｆｌｕｃｔｕａｔｉｏｎ　Ａｍｅｓ　Ｔｅｓｔ

本発明化合物の変異原性を評価する。

凍結保存しているネズミチフス菌（Ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ　ｔｙｐｈｉｍｕｒｉｕｍ　ＴＡ９８株、ＴＡ１００株）２０μＬを１０ｍＬ液体栄養培地（２．５％　Ｏｘｏｉｄ　ｎｕｔｒｉｅｎｔ　ｂｒｏｔｈ　Ｎｏ．２）に接種し３７℃にて１０時間、振盪前培養した。ＴＡ９８株は７．７０ｍＬの菌液を遠心（２０００×ｇ、１０分間）して培養液を除去する。７．７０ｍＬ

のＭｉｃｒｏ　Ｆ緩衝液（K_2HPO_4：３．５ｇ／Ｌ、KH_2PO_4：１ｇ／Ｌ、$(NH_4)_2SO_4$：１ｇ／Ｌ、クエン酸三ナトリウム二水和物：０．２５ｇ／Ｌ、$MgSO_4 \cdot 7H_2O$：０．１ｇ／Ｌ）に菌を懸濁し、１２０ｍＬのＥｘｐｏｓｕｒｅ培地（ビオチン：８μｇ／ｍＬ、ヒスチジン：０．２μｇ／ｍＬ、グルコース：８ｍｇ／ｍＬを含むＭｉｃｒｏＦ緩衝液）に添加する。ＴＡ１００株は３．４２ｍＬ菌液に対しＥｘｐｏｓｕｒｅ培地１３０ｍＬに添加し試験菌液を調製する。本発明化合物ＤＭＳＯ溶液（最高用量５０ｍｇ／ｍＬから２～３倍公比で数段階希釈）、陰性対照としてＤＭＳＯ、陽性対照として非代謝活性化条件ではＴＡ９８株に対しては５０μｇ／ｍＬの４－ニトロキノリン－１－オキシドＤＭＳＯ溶液、ＴＡ１００株に対しては０．２５μｇ／ｍＬの２－（２－フリル）－３－（５－ニトロ－２－フリル）アクリルアミドＤＭＳＯ溶液、代謝活性化条件ではＴＡ９８株に対して４０μｇ／ｍＬの２－アミノアントラセンＤＭＳＯ溶液、ＴＡ１００株に対しては２０μｇ／ｍＬの２－アミノアントラセンＤＭＳＯ溶液それぞれ１２μＬと試験菌液５８８μＬ（代謝活性化条件では試験菌液４９８μＬとＳ９　ｍｉｘ　９０μＬの混合液）を混和し、３７℃にて９０分間、振盪培養する。本発明化合物を曝露した菌液４６０μＬを、Ｉｎｄｉｃａｔｏｒ培地（ビオチン：８μｇ／ｍＬ、ヒスチジン：０．２μｇ／ｍＬ、グルコース：８ｍｇ／ｍＬ、ブロモクレゾールパープル：３７．５μｇ／ｍＬを含むＭｉｃｒｏＦ緩衝液）２３００μＬに混和し、５０μＬずつマイクロプレート４８ウェル／用量に分注し、３７℃にて３日間、静置培養する。アミノ酸（ヒスチジン）合成酵素遺伝子の突然変異によって増殖能を獲得した菌を含むウェルは、ｐＨ変化により紫色から黄色に変色するため、１用量あたり４８ウェル中の黄色に変色した菌増殖ウェルを計数し、陰性対照群と比較して評価する。変異原性が陰性のものを（－）、陽性のものを（＋）として示す。

[0249] 試験例７：ｈＥＲＧ試験

本発明化合物の心電図ＱＴ間隔延長リスク評価を目的として、ｈｕｍａｎ　ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ　ｒｅｌａｔｅｄ　ｇｅｎｅ　（ｈＥＲＧ）

チャネルを発現させたＨＥＫ２９３細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流Ｋ$^+$電流（I_{Kr}）への本発明化合物の作用を検討する。

全自動パッチクランプシステム（ＰａｔｃｈＸｐｒｅｓｓ　７０００Ａ、ＡｘｏｎＩｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ　Ｉｎｃ．）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を－８０ｍＶの膜電位に保持し、－５０ｍＶのリーク電位を与えた後、＋４０ｍＶの脱分極刺激を２秒間、さらに－５０ｍＶの再分極刺激を２秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（ＮａＣｌ：１３５　ｍｍｏｌ／Ｌ、ＫＣｌ：５．４　ｍｍｏｌ／Ｌ、NaH_2PO_4：０．３ｍｍｏｌ／Ｌ、$CaCl_2 \cdot 2H_2O$：１．８ｍｍｏｌ／Ｌ、$MgCl_2 \cdot 6H_2O$：１ｍｍｏｌ／Ｌ、グルコース：１０ｍｍｏｌ／Ｌ、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ｈｙｄｒｏｘｙｅｔｈｙｌ）－１－ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅｅｔｈａｎｅｓｕｌｆｏｎｉｃ　ａｃｉｄ、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）：１０ｍｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ＝７．４）を室温条件下で、１０分間細胞に適用させる。得られたI_{Kr}から、解析ソフト（ＤａｔａＸｐｒｅｓｓ　ｖｅｒ．２、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（０．１％ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、本発明化合物のI_{Kr}への影響を評価する。

試験例７－２：ｈＥＲＧ試験

本発明化合物の心電図ＱＴ間隔延長リスク評価を目的として、ｈｕｍａｎ　ｅｔｈｅｒ－ａ－ｇｏ－ｇｏ　ｒｅｌａｔｅｄ　ｇｅｎｅ　（ｈＥＲＧ）チャネルを発現させたＣＨＯ細胞を用いて、心室再分極過程に重要な役割を果たす遅延整流Ｋ$^+$電流（I_{Kr}）への本発明化合物の作用を検討する。

全自動パッチクランプシステム（ＱＰａｔｃｈ；Ｓｏｐｈｉｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ａ／Ｓ）を用い、ホールセルパッチクランプ法により、細胞を－８０ｍＶの膜電位に保持し、－５０ｍＶのリーク電位を与えた後、＋

２０ｍＶの脱分極刺激を２秒間、さらに－５０ｍＶの再分極刺激を２秒間与えた際に誘発されるI_{Kr}を記録する。発生する電流が安定した後、本発明化合物を目的の濃度で溶解させた細胞外液（ＮａＣｌ：１４５　ｍｍｏｌ／Ｌ、ＫＣｌ：４　ｍｍｏｌ／Ｌ、$CaCl_2$：２　ｍｍｏｌ／Ｌ、$MgCl_2$：１　ｍｍｏｌ／Ｌ、グルコース：１０　ｍｍｏｌ／Ｌ、ＨＥＰＥＳ（４－（２－ｈｙｄｒｏｘｙｅｔｈｙｌ）－１－ｐｉｐｅｒａｚｉｎｅｅｔｈａｎｅｓｕｌｆｏｎｉｃ　ａｃｉｄ、４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）：１０ｍｍｏｌ／Ｌ、ｐＨ＝７．４）を室温条件下で、１０分間細胞に適用させる。得られたI_{Kr}から、解析ソフト（Ｆａｌｓｔｅｒ　Ｐａｔｃｈ；Ｓｏｐｈｉｏｎ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ　Ａ／Ｓ）を使用して、保持膜電位における電流値を基準に最大テール電流の絶対値を計測する。さらに、本発明化合物適用前の最大テール電流に対する阻害率を算出し、媒体適用群（０．１％ジメチルスルホキシド溶液）と比較して、本発明化合物のI_{Kr}への影響を評価する。

[0250] 試験例８：溶解性試験

本発明化合物の溶解度は、１％ＤＭＳＯ添加条件下で決定する。ＤＭＳＯにて１０ｍｍｏｌ／Ｌ化合物溶液を調製し、本発明化合物溶液６　μＬをｐＨ６．８人工腸液（０．２ｍｏｌ／Ｌ　リン酸二水素カリウム試液　２５０ｍＬに０．２ｍｏｌ／Ｌ　ＮａＯＨ試液１１８ｍＬ、水を加えて１０００ｍＬとした）５９４μＬに添加する。２５℃で１６時間静置させた後、混液を吸引濾過する。濾液をメタノール／水＝１／１（Ｖ／Ｖ）にて２倍希釈し、絶対検量線法によりＨＰＬＣまたはＬＣ／ＭＳ／ＭＳを用いて濾液中濃度を測定する。

[0251] 試験例９：粉末溶解度試験

適当な容器に本発明化合物を適量入れ、各容器にＪＰ－１液（塩化ナトリウム２．０ｇ、塩酸７．０ｍＬに水を加えて１０００ｍＬとする）、ＪＰ－２液（ｐＨ６．８のリン酸塩緩衝液５００ｍＬに水５００ｍＬを加える）、２０ｍｍｏｌ／Ｌ　タウロコール酸ナトリウム（ＴＣＡ）／ＪＰ－２液（Ｔ

ＣＡ１．０８ｇにＪＰ－２液を加え１００ｍＬとする）を２００μＬずつ添加する。試験液添加後に全量溶解した場合には、適宜、本発明化合物を追加する。密閉して３７℃で１時間振とう後に濾過し、各濾液１００μＬにメタノール１００μＬを添加して２倍希釈を行う。希釈倍率は、必要に応じて変更する。気泡および析出物がないかを確認し、密閉して振とうする。絶対検量線法によりＨＰＬＣを用いて本発明化合物を定量する。

[0252] 製剤例

以下に示す製剤例は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。

製剤例１　錠剤

本発明化合物	１５ｍｇ
乳糖	１５ｍｇ
ステアリン酸カルシウム	３ｍｇ

ステアリン酸カルシウム以外の成分を均一に混合し、破砕造粒して乾燥し、適当な大きさの顆粒剤とする。次にステアリン酸カルシウムを添加して圧縮成形して錠剤とする。

[0253] 製剤例２　カプセル剤

本発明化合物	１０ｍｇ
ステアリン酸マグネシウム	１０ｍｇ
乳糖	８０ｍｇ

を均一に混合して粉末又は細粒状として散剤をつくる。それをカプセル容器に充填してカプセル剤とする。

[0254] 製剤例３　顆粒剤

本発明化合物	３０ｇ
乳糖	２６５ｇ
ステアリン酸マグネシウム	５ｇ

をよく混合し、圧縮成型した後、粉砕、整粒し、篩別して適当な大きさの顆粒剤とする。

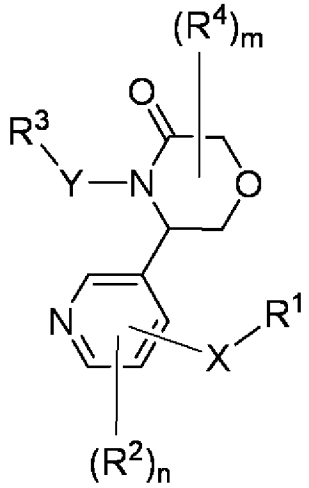
産業上の利用可能性

[0255] 本発明に係る化合物は、Ｎａｖ１．７に対する阻害作用を有し、Ｎａｖ１．７が関与する疾患または状態の治療剤および／または予防剤として有用であると考えられる。

請求の範囲

［請求項1］ 式（Ｉ）：

［化1］



(I)

（式中、

Ｒ[1]は、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基；

－Ｘ－は、単結合、－Ｏ－（Ｃ（Ｒ[5a]）（Ｒ[5b]））ｐ－、－Ｓ－（Ｃ（Ｒ[6a]）（Ｒ[6b]））ｑ－、または－Ｎ（Ｒ[7]）－（Ｃ（Ｒ[8a]）（Ｒ[8b]））ｒ－；

Ｒ[5a]は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ[5b]は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ[6a]は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

Ｒ[6b]は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のア

ルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^7は、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、または置換若しくは非置換のアルキルカルボニル；

R^{8a}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

R^{8b}は、それぞれ独立して、水素原子、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、または置換若しくは非置換のアルキニル；

ｐ、ｑおよびｒは、それぞれ独立して、０～５の整数；

R^2は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、シアノ、ニトロ、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

ｎは、０または１；

－Ｙ－は、単結合、置換若しくは非置換のアルキレン、置換若しくは非置換のアルケニレン、または置換若しくは非置換のアルキニレン；

R^3は、水素原子、ハロゲン、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素

環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環オキシ、置換若しくは非置換の芳香族複素環オキシ、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環オキシ；

R^4は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ、カルボキシ、アミノ、カルバモイル、置換若しくは非置換のアルキル、置換若しくは非置換のアルケニル、置換若しくは非置換のアルキニル、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換のアルケニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキニルオキシ、置換若しくは非置換のアルキルカルボニル、置換若しくは非置換のアルケニルカルボニル、置換若しくは非置換のアルキニルカルボニル、置換若しくは非置換のモノアルキルアミノ、または置換若しくは非置換のジアルキルアミノ；

mは、０～２の整数）

で示される化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項2] R^1が、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基である、請求項１記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項3] －Ｘ－が、単結合、－Ｏ－（Ｃ（R^{5a}）（R^{5b}））ｐ－、または－Ｎ（R^7）－（Ｃ（R^{8a}）（R^{8b}））ｒ－；ｐおよびｒが、それぞれ独立して、０または１；R^{5a}、R^{5b}、R^7、R^{8a}、およびR^{8b}が、請求項１と同意義である、請求項１または２に記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項4] －Ｘ－が、単結合、－Ｏ－（CH_2）ｐ－、または－Ｎ（Ｈ）－（CH_2）ｒ－であり；ｐおよびｒが、それぞれ独立して、０または１である、請求項１または２に記載の化合物またはその製薬上許容され

る塩。

[請求項5] ｎが、０である、請求項１～４のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項6] －Ｙ－が、単結合または置換若しくは非置換のアルキレンである、請求項１～５のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項7] R^3が、水素原子、置換若しくは非置換のアルキルオキシ、置換若しくは非置換の芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族炭素環式基、置換若しくは非置換の芳香族複素環式基、置換若しくは非置換の非芳香族複素環式基、または置換若しくは非置換の芳香族炭素環オキシである、請求項１～６のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項8] ｍが、０である、請求項１～７のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項9] 請求項１～８のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項10] Ｎａｖ１．７阻害作用を有する請求項９記載の医薬組成物。

[請求項11] Ｎａｖ１．７が関与する疾患の治療および／または予防に使用するための、請求項１～８のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩。

[請求項12] 請求項１～８のいずれかに記載の化合物またはその製薬上許容される塩を投与することを特徴とする、Ｎａｖ１．７が関与する疾患の治療および／または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
C07D413/04(2006.01)i, *A61K31/5377*(2006.01)i, *A61P25/04*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D413/14*(2006.01)i, *C07D417/14*(2006.01)i

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)
C07D413/04, A61K31/5377, A61P25/04, A61P43/00, C07D413/14, C07D417/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2013 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/022285 A1 (Euro-Celtique S.A.), 20 March 2003 (20.03.2003), examples 1, 3 & JP 2005-501916 A & US 2003/0073724 A1 & EP 1432424 A	1-11
A	SCANIO,M.J. et al, Discovery and biological evaluation of potent, selective, orally bioavailable, pyrazine-based blockers of the Nav1.8 sodium channel with efficacy in a model of neuropathic pain, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, Vol.18, No.22, p.7816-7825, Table 1 Compound 22-24, Table 2 Compound 36	1-11

☒ 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 application or patent 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
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 May, 2013 (17.05.13)	28 May, 2013 (28.05.13)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062182

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KORT,M.E. et al, Subtype-selective Nav1.8 sodium channel blockers: Identification of potent, orally active nicotinamide derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.22, p.6812-6815, Table 2 Compound 26 & 33	1-11
A	ZHANG,X. et al, A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Nav1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats, Neuropharmacology, 2010, Vol.59, No.3, p.201-207, Fig 1-6, Table 1-2	1-11
A	SHAO,B. et al, Phenoxyphenyl Pyridines as Novel State-Dependent, High-Potency Sodium Channel Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2004, Vol.47, No.17, p.4277-4285, Table 1 Compound 23	1-11
A	WO 2010/079443 A1 (Pfizer Ltd.), 15 July 2010 (15.07.2010), formula (I); claims 1 to 24 & JP 2012-515156 A & US 2010/0197655 A1 & US 2012/0149679 A1 & EP 2385938 A & KR 10-2011-0104558 A & CN 102348697 A	1-11
P,A	WO 2012/104263 A2 (F. Hoffmann- La Roche AG), 09 August 2012 (09.08.2012), formula (I); examples & US 2012/0196863 A1	1-11
P,A	WO 2012/095521 A (Novatris AG), 19 July 2012 (19.07.2012), formula (I); examples (Family: none)	1-11
P,A	WO 2012/095469 A (Novartis AG), 19 July 2012 (19.07.2012), formula (I); examples & UY 33865 A & US 2012/0184539 A1	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2013/062182

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.: 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 12 pertains to a method for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy.

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:

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 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.:

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.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６２１８２

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D413/04(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61P25/04(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D413/14(2006.01)i, C07D417/14(2006.01)i

Ｂ．　調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　C07D413/04, A61K31/5377, A61P25/04, A61P43/00, C07D413/14, C07D417/14

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報　１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報　１９７１－２０１３年
日本国実用新案登録公報　１９９６－２０１３年
日本国登録実用新案公報　１９９４－２０１３年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2003/022285 A1 (Euro-Celtique S.A.) 2003.03.20, Example 1, 3 & JP 2005-501916 A & US 2003/0073724 A1 & EP 1432424 A	１－１１
A	SCANIO,M.J. et al, Discovery and biological evaluation of potent, selective, orally bioavailable, pyrazine-based blockers of the Nav1.8 sodium channel with efficacy in a model of neuropathic pain, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2010, Vol.18, No.22, p.7816-7825, Table 1 Compound 22-24, Table 2 Compound 36	１－１１

☑　Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。　　☐　パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊　引用文献のカテゴリー
「Ａ」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「Ｅ」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「Ｌ」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
「Ｏ」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「Ｐ」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
「Ｔ」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「Ｘ」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Ｙ」特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「＆」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
１７．０５．２０１３	２８．０５．２０１３

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
郵便番号１００－８９１５
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

特許庁審査官（権限のある職員）　４Ｐ　４６６９
清水　紀子
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４９２

Ｃ（続き）．　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー＊	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
Ａ	KORT,M.E. et al, Subtype-selective Nav1.8 sodium channel blockers: Identification of potent, orally active nicotinamide derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2010, Vol.20, No.22, p.6812-6815, Table 2 Compound 26 & 33	１－１１
Ａ	ZHANG,X. et al, A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Nav1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats, Neuropharmacology, 2010, Vol.59, No.3, p.201-207, Fig 1-6, Table 1-2	１－１１
Ａ	SHAO,B. et al, Phenoxyphenyl Pyridines as Novel State-Dependent, High-Potency Sodium Channel Inhibitors, Journal of Medicinal Chemistry, 2004, Vol.47, No.17, p.4277-4285, Table 1 Compound 23	１－１１
Ａ	WO 2010/079443 A1 (Pfizer Limited) 2010.07.15, formula (I), 請求項1-24 & JP 2012-515156 A & US 2010/0197655 A1 & US 2012/0149679 A1 & EP 2385938 A & KR 10-2011-0104558 A & CN 102348697 A	１－１１
Ｐ，Ａ	WO 2012/104263 A2 (F. Hoffmann- La Roche AG) 2012.08.09, formula (I), examples & US 2012/0196863 A1	１－１１
Ｐ，Ａ	WO 2012/095521 A (Novatris AG) 2012.07.19, formula (I), examples （ファミリーなし）	１－１１
Ｐ，Ａ	WO 2012/095469 A (Novartis AG) 2012.07.19, formula (I), examples & UY 33865 A & US 2012/0184539 A1	１－１１

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１３／０６２１８２

第Ⅱ欄　請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第１ページの２の続き）

法第8条第3項（ＰＣＴ17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

１．☑ 請求項　12　は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項12は、手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法に関するものである。

２．☐ 請求項　　は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

３．☐ 請求項　　は、従属請求の範囲であってＰＣＴ規則6.4(a)の第２文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄　発明の単一性が欠如しているときの意見（第１ページの３の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

１．☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。

２．☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。

３．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。

４．☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。

☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。