

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5555169号
(P5555169)

(45) 発行日 平成26年7月23日(2014.7.23)

(24) 登録日 平成26年6月6日(2014.6.6)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 213/82 (2006.01)
 A61K 45/00 (2006.01)
 A61P 25/04 (2006.01)
 A61P 19/02 (2006.01)
 A61P 25/06 (2006.01)

C07D 213/82
 A61K 45/00
 A61P 25/04
 A61P 19/02
 A61P 25/06

C S P

請求項の数 13 (全 117 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-529091 (P2010-529091)
 (86) (22) 出願日 平成20年10月10日 (2008.10.10)
 (65) 公表番号 特表2011-500598 (P2011-500598A)
 (43) 公表日 平成23年1月6日 (2011.1.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/079542
 (87) 國際公開番号 WO2009/049180
 (87) 國際公開日 平成21年4月16日 (2009.4.16)
 審査請求日 平成23年10月6日 (2011.10.6)
 (31) 優先権主張番号 60/979, 258
 (32) 優先日 平成19年10月11日 (2007.10.11)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 598032106
 バーテックス ファーマシューティカルズ
 インコーポレイテッド
 VERTEX PHARMACEUTICAL
 ALPS INCORPORATED
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
 210, ボストン, ノーザン アベニ
 ュー 50
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

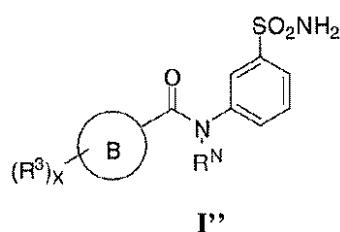
(54) 【発明の名称】電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用なヘテロアリールアミド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 I" の化合物：

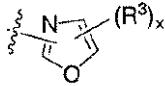
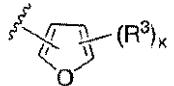
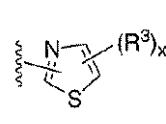
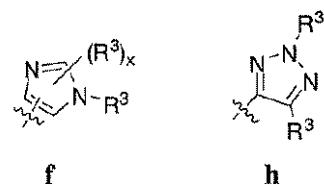
【化101】



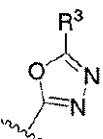
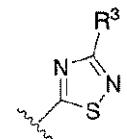
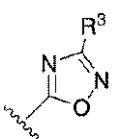
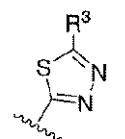
10

または薬学的に許容されるその塩であって、式中：
 環 B は、以下

【化 1 0 8 】



10



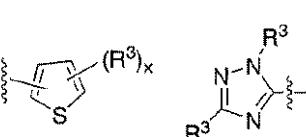
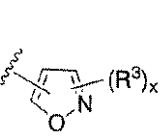
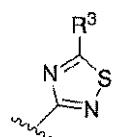
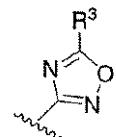
四

三

1

p

20



q

から選択され；
 x は 0 ~ 4 であり；
 R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^J$ 、オキソ、チオキソ、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1~4}H_{2n+1}$ 、ハロアルキル、 $-C_{1~4}H_{2n}$ 、ハロアルコキシ、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO(R^J)$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^JSO_2R^J$ 、 $-NR^JCON(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^JSO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、もしくは $-OP(O)(R^J)_2$ で必要に応じて置換された C 。脂肪族基から選択され；ここで

R₁ は 水素または非置換 C₁~₆ 脂肪族であり、

R³ は、示素または非置換 C₁ ~ C₆ 脂肪族で R³ の各存在は独立して O - R^X である。

40

Qは、結合であるか、または、Qの最大3個のメチレン単位が必要に応じて独立して - NH - 、 - NR - 、 - O - 、 - S - 、 - CO₂ - 、 - OC(O) - 、 - C(O)CO - 、 - C(O) - 、 - C(S) - 、 - C(O)NH - 、 - C(O)NR - 、 - C(=N-CN) - 、 - NHCO - 、 - NRCO - 、 - NHCO(O)O - 、 - NRC(O)O - 、 - SO₂NH - 、 - SO₂NR - 、 - NHSO₂ - 、 - NRSO₂ - 、 - NHCO(NH) - 、 - NRC(O)NH - 、 - NHCO(NR) - 、 - NRC(O)NR - 、 - OC(O)NR - 、 - NHSO₂NH - 、 - NRSO₂NH - 、 - NHSO₂NR - 、 - NRSO₂NR - 、 - SO - 、もしくは - SO₂ - により置き換えられたC₁ ~ 6脂肪族鎖であり：ここで

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され；

50

R^X の各存在は独立して、- R' 、ハロゲン、- NO_2 、- CN 、- OR' 、- SR' 、- $N(R')$ ₂、- $NR'C(O)R'$ 、- $NR'C(O)N(R')$ ₂、- $NR'C(O_2R')$ 、- $C(O)R'$ 、- CO_2R' 、- $OC(O)R'$ 、- $C(O)N(R')$ ₂、- $OC(O)N(R')$ ₂、- SOR' 、- SO_2R' 、- $SO_2N(R')$ ₂、- $NR'SO_2R'$ 、- $NR'SO_2N(R')$ ₂、- $C(O)C(O)R'$ 、- $C(O)C(H_2C(O)R')$ 、- $OP(O)(OR')$ ₂、- $P(O)(OR')$ ₂、- $PO(OR')(R')$ 、- $P(O)(R')$ ₂、または- $OP(O)(R')$ ₂ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の- R^T 、- $T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^T 、- SR^T 、- $N(R^T)$ ₂、- NO_2 、- $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、- $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、- CN 、- CO_2R^T 、- COR^T 、- $CON(R^T)$ ₂、- $OCOR^T$ 、- NR^TCOR^T 、- SO_2R^T 、- $SO_2N(R^T)$ ₂、もしくは- $NR^TSO_2R^T$ で必要に応じて置換された $C_1 \sim 6$ 脂肪族基から選択され；ここで

各 R^T は独立して、水素または非置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個の R^T 基は、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した1～3個の存在の- R^R 、- $T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^R 、- SR^R 、- $N(R^R)$ ₂、- NO_2 、- $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、- $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、- CN 、- CO_2R^R 、- COR^R 、- $CON(R^R)$ ₂、- $OCOR^R$ 、- NR^RCOR^R 、- SO_2R^R 、- $SO_2N(R^R)$ ₂、または- $NR^RSO_2R^R$ で必要に応じて置換され；

ここで

各 R^R は独立して、水素または非置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

T は、 $(CH_2)_w$ であり；

w は、0～2 であり；

Ar^1 は、3～8員の飽和または部分不飽和の環、5～6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar^1 は、独立した1～3個の存在の- R^W 、オキソ、チオキソ、- CO_2R^W 、- OR^W 、- $N(R^W)$ ₂、- SR^W 、- NO_2 、ハロゲン、- CN 、- $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、- $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、- $C(O)N(R^W)$ ₂、- $NR^WC(O)R^W$ 、- SO_2R^W 、- $SO_2N(R^W)$ ₂、- $NR^WSO_2R^W$ 、- $NR^WCON(R^W)$ ₂、- $NR^WC_2O_2R^W$ 、- COR^W 、- $OCOR^W$ 、- $OCON(R^W)$ ₂、- SOR^W 、- $NR^WSO_2N(R^W)$ ₂、- $COCOR^W$ 、- $COCH_2COR^W$ 、- $OP(O)(OR^W)$ ₂、- $P(O)(OR^W)$ ₂、- $PO(OR^W)(R^W)$ 、- $P(O)(R^W)$ ₂、または- $OP(O)(R^W)$ ₂ で、必要に応じて置換され；

ここで

R^W は、水素または非置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であり；

R^Q は、ハロゲン、- R^S 、- $N(R^S)$ ₂、- SR^S 、- OR^S 、 $C_{3 \sim 10}$ 脂環式、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、- $C_1 \sim 4$ ハロアルコキシ、- $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、- NO_2 、- CN 、- CF_3 、- OCF_3 、- CO_2R^S 、- COR^S 、- $OC(O)R^S$ 、または- $NR^SC(O)R^S$ から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 $C_1 \sim 6$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個の R^Q もしくは2個の R^S 基、または R

10

20

30

40

50

Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒になって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1～3個の存在の R^0 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R⁰、-CO⁰、-CON(R⁰)₂、-OCOR⁰、-NR⁰COR⁰、-SO₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、または-NR⁰SO₂R⁰で必要に応じて置換され；ここで

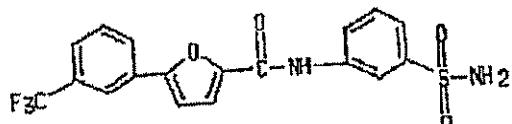
R^0 は水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、またはC_{1～8}脂肪族、C_{6～10}アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；またはRおよびR'は、これらが結合される（1個または複数の）原子と一緒になって、または2個存在するR'はこれらが結合される（1個または複数の）原子と一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記C_{1～8}脂肪族、C_{6～10}アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した1～3個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^I、-SR^I、-N(R^I)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^I、-COR^I、-CONHR^I、-OCOR^I、-NR^ICOR^I、-SO₂R^I、-SO₂N(R^I)₂、または-NR^ISO₂R^Iで必要に応じて置換され；ここで

R^I は水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり、

但し、該化合物は、

【化109】



ではない、

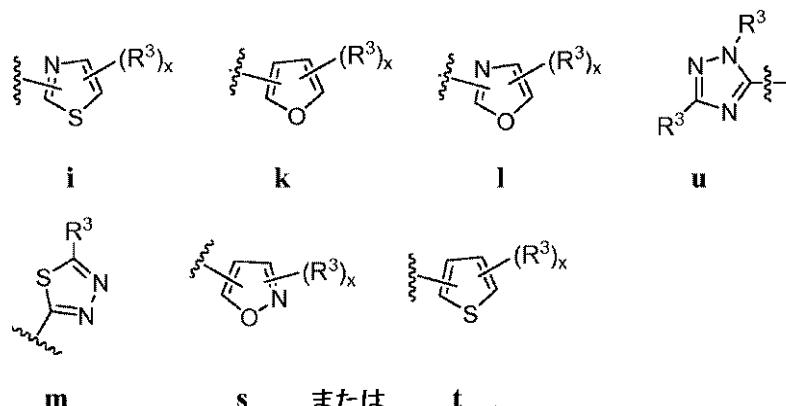
化合物または薬学的に許容されるその塩。

30

【請求項2】

環Bが下式から選択される：

【化105】



請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項3】

\times が1～3である、請求項1に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項4】

50

x が 1 ~ 3 であり、各 R^3 は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1 ~ 6} 脂肪族、C_{1 ~ 6} 脂環式、C_{6 ~ 10} アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂ から選択される必要に応じて置換された基から選択される、請求項 3 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。

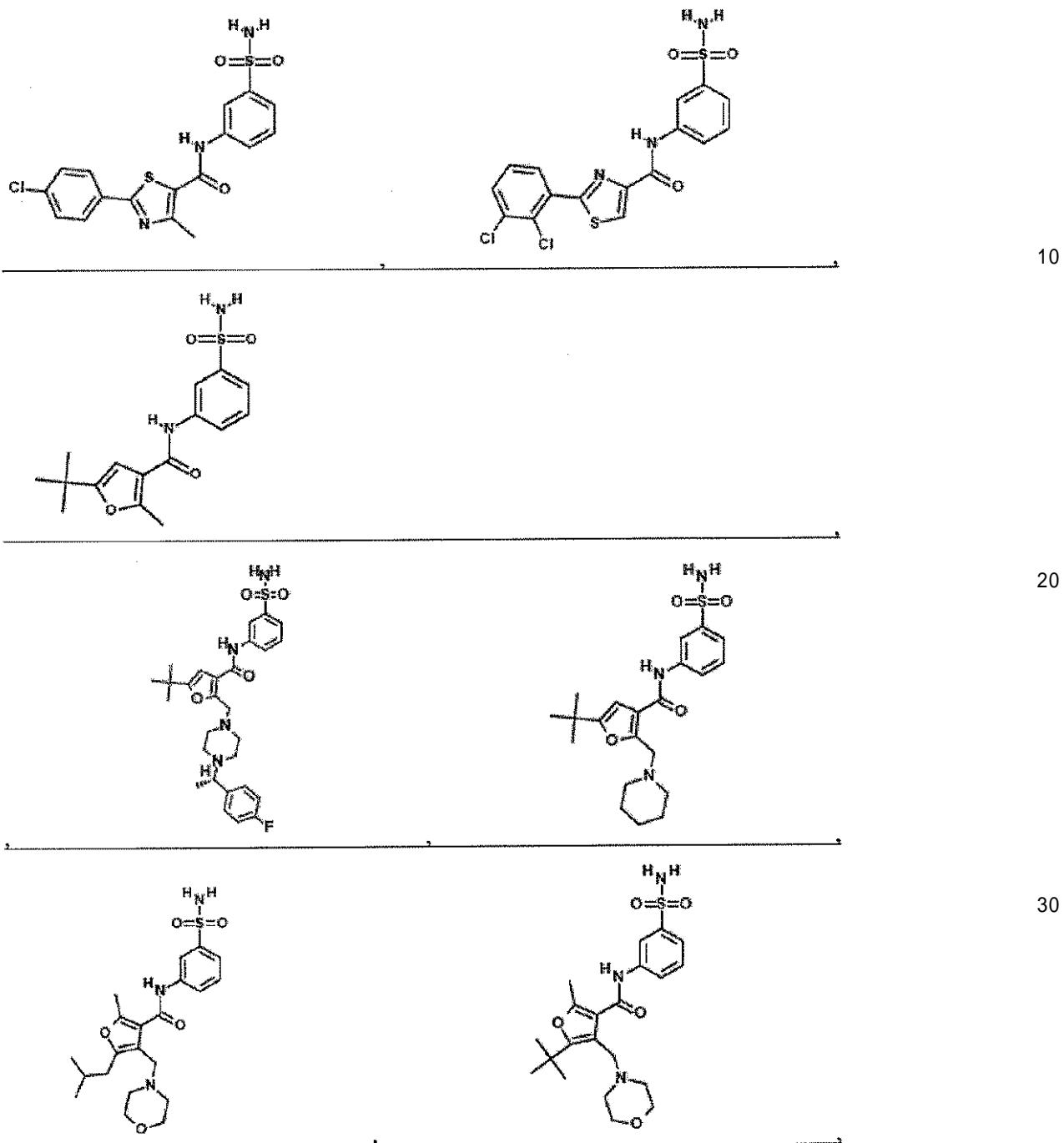
【請求項 5】

x が 1 ~ 2 であり、各 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1 ~ 6} 脂肪族、C_{6 ~ 10} アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である、請求項 4 に記載の化合物または薬学的に許容されるその塩。 10

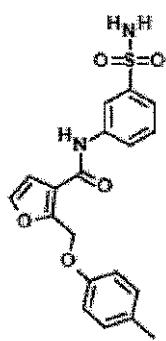
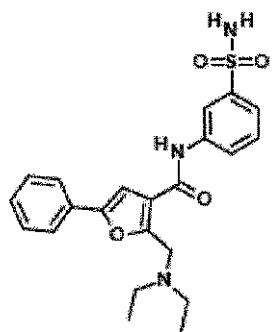
【請求項 6】

以下：

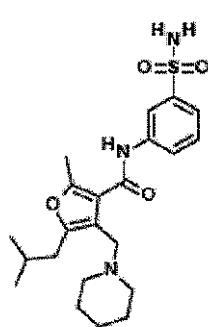
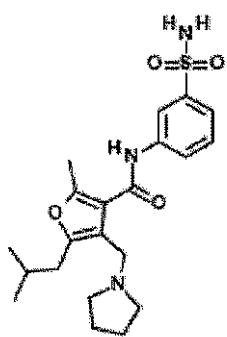
【化 110】



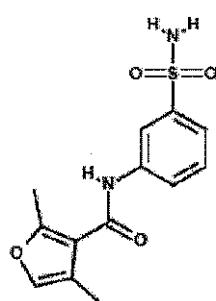
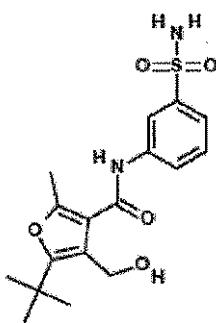
【化 111】



10

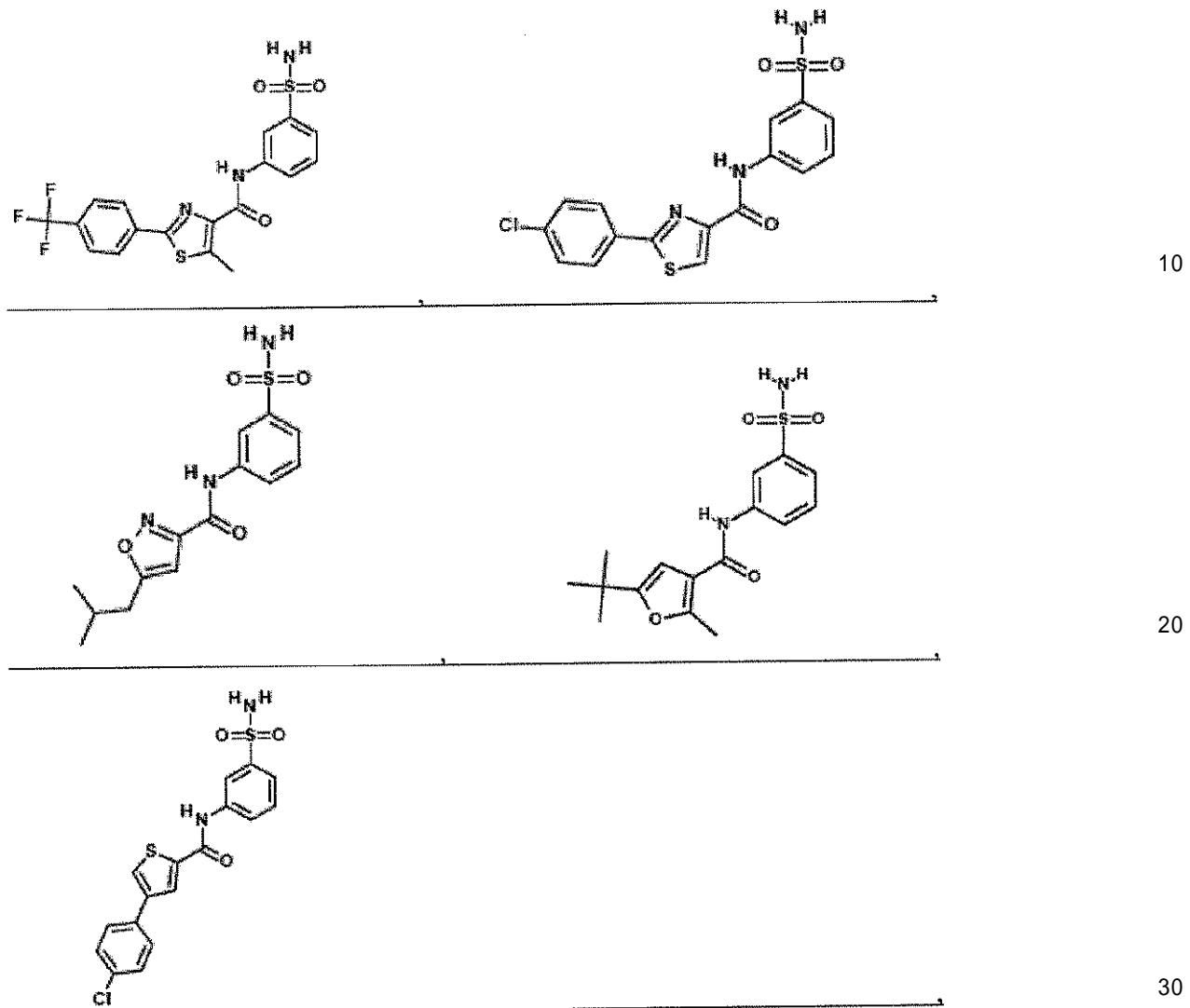


20

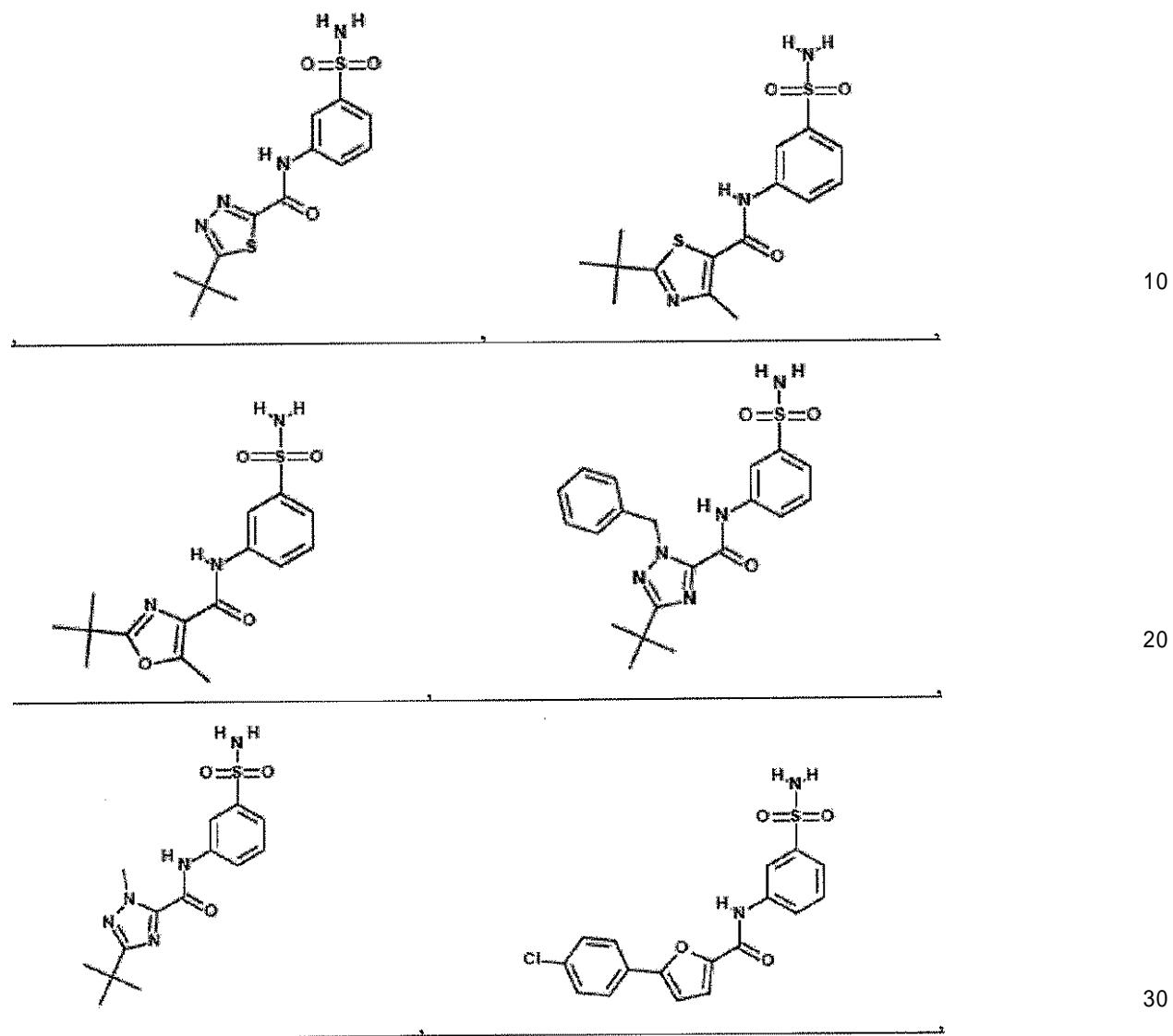


30

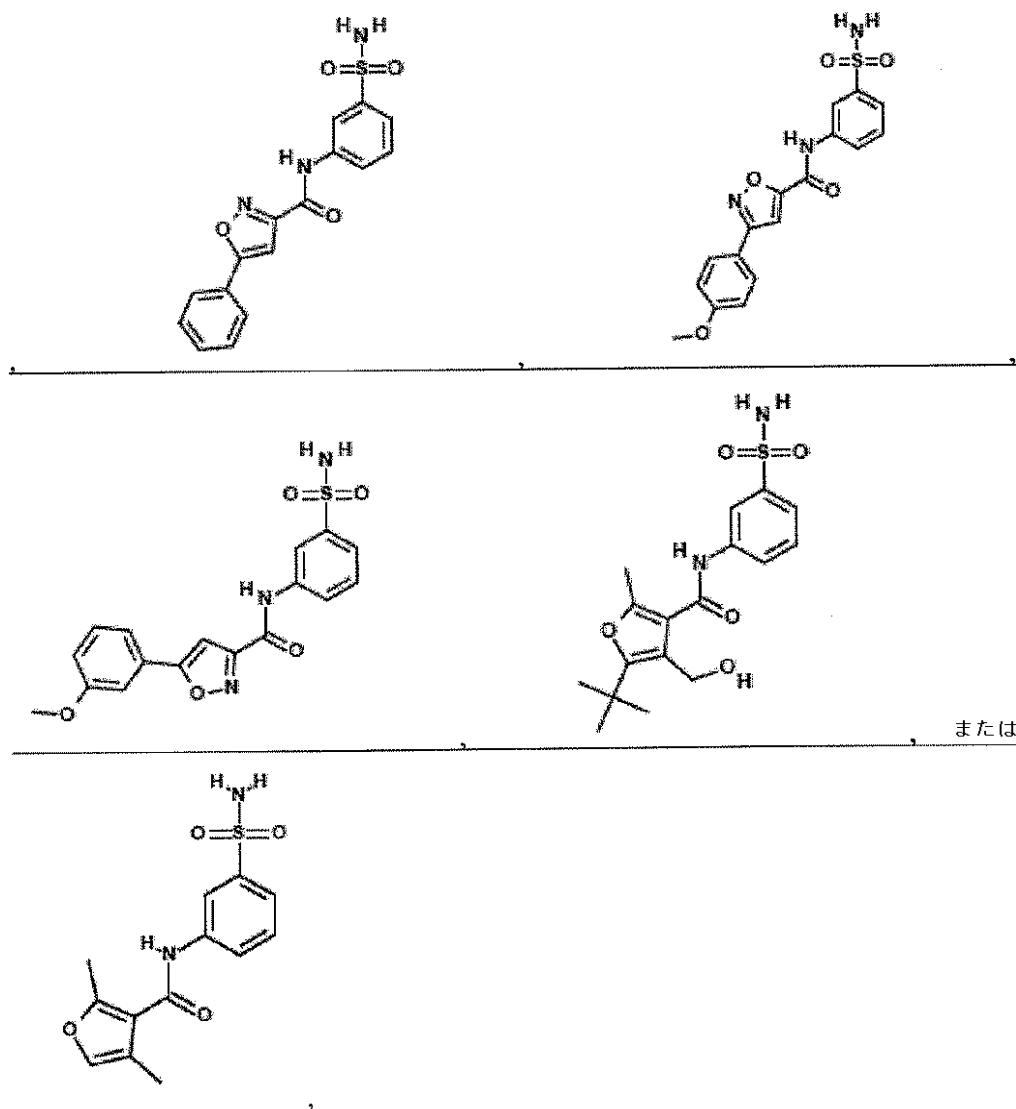
【化 1 1 2 】



【化 113】



【化114】



から選択された化合物または薬学的に許容されるその塩。

【請求項7】

請求項1から6のいずれか一項の化合物または薬学的に許容されるその塩と、薬学的に許容されるその担体、アジュバント、またはビヒクルとを含む、医薬品組成物。

【請求項8】

さらなる治療薬をさらに含む、請求項7に記載の医薬品組成物。

【請求項9】

急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性にある被験体を処置したまたは重症度を和らげるための組成物であって、請求項1に記載の化合物もしくは薬学的に許容されるその塩または該化合物を含んだ薬学的に許容される組成物の有効量を含む組成物。

【請求項10】

前記精神障害が、不安症またはうつ病である、請求項9に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 11】

急性、慢性、神経因性、または炎症性疼痛を処置したまは重症度を和らげるための組成物である、請求項 9 または 10 に記載の組成物。

【請求項 12】

神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛、頸痛、難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、腰痛、耳鳴り、または癌性疼痛を処置したまは重症度を和らげるための組成物である、請求項 9 または 10 に記載の組成物。

【請求項 13】

大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；リウマチ様関節炎；骨関節炎；脊髄狭窄；神経因性腰痛；神経因性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；腹部および臍臓を含めた慢性内臓痛；IBS 痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛；ヘルペス後神経痛を含めた慢性および急性神経因性疼痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリートウースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経因性疼痛；放射線療法誘発性神経因性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷 / 運動痛；腹痛、腎孟腎炎、虫垂炎、胆囊炎、腸閉塞、ヘルニアなどを含めた急性内臓痛；心臓痛を含めた胸痛；骨盤痛、腎症痛、陣痛を含めた急性の産科的疼痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；子宮内膜症を含めた急性間歇的疼痛；急性帶状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性肺炎；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛；多発性硬化症 (MS) 疼痛；うつ病の疼痛；らい病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎 (IC)；または前立腺炎；複合性局所疼痛症候群 (CRPS) I 型および II 型；または狭心症誘発性疼痛を処置したまは重症度を和らげるための組成物である、請求項 9 または 10 に記載の組成物。

10

20

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

(発明の技術分野)

本発明は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含む、薬学的に許容される組成物と、様々な障害の処置でその組成物を使用する方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

40

(発明の背景)

Naチャネルは、ニューロンや筋細胞などの全ての興奮性細胞で活動電位を発生させる中心的なものである。このチャネルは、脳、胃腸管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄、および気道を含めた興奮性組織で重要な役割を演ずる。したがってこのチャネルは、癲癇 (Moulard, B. および Bertrand (2002年) 「Epilepsy and sodium channel blockers」 Expert Opinion. Ther. Patents 12巻(1号) : 85~91頁参照)、疼痛 (Waxman, S. G. 、 S. Dib-Hajjら (1999年) 「Sodium channels and pain」 Proc Natl Acad Sci U S A 96巻(14号) : 7635~9頁、および Waxman, S. G. 、 T. R. Cummins ら (2000年) 「Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review」 J Rehabil Res Dev 37巻(5号) : 517~28頁参照)、筋緊張症 (Meola, G. および V. Sansone (2000年) 「The

50

rapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies」*Neurol Sci* 21巻(5号):S953~61頁、Mankodi, A. および C. A. Thornton(2002年)「Myotonic syndromes」*Curr Opin Neurol* 15巻(5号):545~52頁参照)、運動失調(Meisler, M. H.、J. A. Kearneyら(2002年)「Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」*Novartis Found Symp* 241巻:72~81頁参照)、多発性硬化症(Black, J. A.、S. Dib-Hajjら(2000年)「Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis」*Proc Natl Acad Sci U S A* 97巻(21号):11598~602頁、およびRenganathan, M.、M. Gelde rblomら(2003年)「Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells」*Brain Res* 959巻(2号):235~42頁参照)、過敏性腸(Su, X.、R. E. Wachtelら(1999年)「Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia」*Am J Physiol* 277巻(6 Pt 1):G1180~8頁、およびLaird, J. M.、V. Souslovaら(2002年)「Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3)-null mice」*J Neurosci* 22巻(19号):8352~6頁参照)、尿失禁および内臓痛(Yoshimura, N.、S. Sekiら(2001年)「The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain」*J Neurosci* 21巻(21号):8690~6頁参照)、ならびに不安症やうつ病など数多くの精神医学的機能不全(Hurley, S. C. (2002年)「Lamotrigine update and its use in mood disorders」*Ann Pharmacother* 36巻(5号):860~73頁参照)などの様々な疾患状態で重要な役割を演ずる。

【0003】

電位開口型Naチャネルは、9つの異なるサブタイプ(NaV1.1~NaV1.9)からなる遺伝子ファミリーを含む。表1に示されるように、これらのサブタイプは、組織特異的な局在化および機能差を示す(Goldin, A. L. (2001年)「Resurgence of sodium channel research」*Annu Rev Physiol* 63巻:871~94頁参照)。遺伝子ファミリーの3つのメンバー(NaV1.8、1.9、1.5)は、周知のNaチャネル遮断薬TTXによる遮断に対して耐性があり、この遺伝子ファミリー内でのサブタイプの特異性が実証される。突然変異解析は、グルタメート387が、TTX結合に極めて重要な残基であることを確認した(Noda, M.、H. Suzukiら(1989年)「A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel III」*FEBS Lett* 259巻(1号):213~6頁参照)。

【0004】

【表1-1】

表1(略称: CNS=中枢神経系、PNS=末梢神経系、DRG=後根神経節、TG=三叉神経節):

Naイソフオーム	組織	TTX IC50	適応
NaV1.1	CNS、PNS ニューロンの体細胞	10nM	疼痛、癲癇、神経変性
NaV1.2	CNS、軸索が多い	10nM	神経変性 癲癇
NaV1.3	CNS、胚性の、 傷ついた神経	15nM	疼痛
NaV1.4	骨格筋	25nM	筋緊張症
NaV1.5	心臓	2 μM	不整脈 延長QT
NaV1.6	CNS 広汎性の、 最も豊富な	6nM	疼痛、運動障害
NaV1.7	PNS、DRG、末端 神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS、DRG&TGに おける小ニューロン	>50 μM	疼痛
NaV1.9	PNS、DRG&TGに おける小ニューロン	1 μM	疼痛

10

20

30

40

一般に、電位開口型ナトリウムチャネル(NaV)は、神経系における興奮性組織の活動電位の急速な上昇を開始させるのに関与しており、正常なまたは異常な痛覚を構成しコード化する電気シグナルを伝達する。NaVチャネルの拮抗薬は、これらの疼痛シグナルを減衰させることができ、急性、慢性、炎症性、および神経因性疼痛を含むがこれらに限定するものではない様々な疼痛状態を処置するのに有用である。TTX、リドカイン(Mao, J. および L. L. Chen (2000年)「Systemic lidocaine for neuropathic pain relief」*Pain* 87巻(1号): 7~17頁参照)、ブピバカイン、フェニトイイン(Jensen, T. S. (2002年)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」*Eur J Pain* 6巻(補遺A): 61~8頁参照)、ラモトリジン(Rozen, T. D. (2001年)「Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia」*Headache* 41巻補遺1: S25~32頁、およびJensen, T. S. (2002年)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」*Eur J Pain* 6巻(補遺A): 61~8頁参照)、およびカルバマゼピン(Backonja, M. M. (2002年)「Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain」*Neurology* 59巻(5巻補遺2): S14~7頁参照)などの公知のNaV拮抗薬は、ヒトおよび動物モデルで疼痛を減弱させる際に有用であることが示されている。

【0005】

組織損傷または炎症の存在下で発症する痛覚過敏(何らかの痛みに対して極度に敏感であること)は、少なくとも一部には、損傷部位を支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性増大を反映している。電位感受性ナトリウムチャネルの活性化は、ニューロン活動電位の発生および伝播に極めて重要である。NaV電流の変調は、ニューロン興奮性を

50

制御するのに使用される内因的メカニズムであることを示す一連の証拠が、増加しつつある(Goldin, A. L. (2001年)「Resurgence of sodium channel research」Annu Rev Physiol 63巻: 871~94頁参照)。いくつかの動力学的におよび薬理学的に異なる電位開口型ナトリウムチャネルは、後根神経節(DRG)ニューロンに見出される。TTX抵抗性電流は、マイクロモル濃度のテトロドトキシンに対して非感受性であり、その他の電位開口型ナトリウムチャネルと比較した場合、遅い活性化および不活性化動態と、より脱分極した活性化閾値を示す。TTX抵抗性ナトリウム電流は、主に、侵害受容に関与する傾向がある感覚ニューロンの部分集団に制限される。特に、TTX抵抗性ナトリウム電流は、小さな細胞体直径を有するニューロンでほぼ例外なく発現され;カプサイシンに応答する小さな直径の低速伝導軸索を発生させる。多数の一連の実験的証拠は、TTX抵抗性ナトリウムチャネルがC線維で発現し、脊髄に侵害受容情報を伝達するのに重要であることを実証する。

【0006】

TTX抵抗性ナトリウムチャネル(NaV1.8)の固有領域を標的とするアンチセンスオリゴ-デオキシヌクレオチドのクモ膜下投与は、PGE₂誘発性痛覚過敏の著しい低下をもたらした(Khasar, S. G.、M. S. Goldら(1998年)「A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat」Neurosci Lett 256巻(1号): 17~20頁参照)。より最近になって、Woodおよびその同僚らは、機能的NaV1.8に欠けているノックアウトマウス系を発生させた。突然変異は、炎症性薬剤のカラゲナンに対する動物の応答を評価する試験で、鎮痛効果を発揮する(Akopian, A. N.、V. Souslovaら(1999年)「The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways」Nat Neurosci 2巻(6号): 541~8頁参照)。さらに、機械および温度受容の両方の不足が、これらの動物で観察された。NaV1.8ノックアウト変異体によって示される鎮痛は、侵害受容でのTTX抵抗性電流の役割に関する観察と一致している。

【0007】

免疫組織化学的なin situハイブリダイゼーションおよびin vitro電気生理学実験は全て、ナトリウムチャネルNaV1.8が後根神経節および三叉神経節の主な感覚ニューロンに選択的に局在化することを示した(Akopian, A. N.、L. Sivilottiら(1996年)「A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons」Nature 379巻(6562号): 257~62頁参照)。これらニューロンの主な役割は、侵害受容刺激の検出および伝達である。アンチセンスおよび免疫組織化学的証拠も、神経因性疼痛でのNaV1.8の役割を裏付けている(Lai, J.、M. S. Goldら(2002年)「Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8」Pain 95巻(1~2号): 143~52頁、およびLai, J.、J. C. Hunterら(2000年)「Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons」Methods Enzymol 314巻: 201~13頁参照)。NaV1.8タンパク質は、神経損傷に隣接した未損傷のC線維に沿って上方制御される。アンチセンス処理は、神経に沿ったNaV1.8の再分布を防止し、神経因性疼痛を退行させる。まとめると、遺伝子ノックアウトおよびアンチセンスデータは、炎症性および神経因性疼痛の検出および伝達におけるNaV1

10

20

30

40

50

. 8の役割を裏付ける。

【0008】

神経因性疼痛の状態では、Naチャネル分布およびサブタイプのリモデリングがある。損傷神経では、NaV1.8およびNaV1.9の発現が大幅に減少し、それに対してTTX感受性サブユニットNaV1.3の発現は、5から10倍上方制御される(Dib-Hajj, S. D.、J. Fjellら(1999年)「Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain.」*Pain* 83巻(3号):591~600頁参照)。NaV1.3の増加の時間的経過は、神経損傷の後に起こる動物モデルでの異痛症の出現と並行する。NaV1.3チャネルの生物物理学的性質は、活動電位をうけた後の不活性化後に非常に速いリプライミングを示す点が異なっている。これにより、損傷神経でしばしば見られるような高興奮率を持続させることが可能になる(Cummins, T. R.、F. Agliecoら(2001年)「NaV1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons.」*J Neurosci* 21巻(16号):5952~61頁参照)。NaV1.3は、人間の中枢および末梢系で発現する。NaV1.9は、後根神経節および三叉神経節の小感覚ニューロンに対して選択的に局在化するので、NaV1.8に類似している(Fang, X.、L. Djouhariら(2002年)「The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9 (NaN) in nociceptive primary afferent neurons.」*J Neurosci* 22巻(17号):7425~33頁参照)。これは不活性化速度が遅く、活性化に対して左にシフトした電位依存性がある(Dib-Hajj, S.、J. A. Blackら(2002年)「NaN/NaV1.9: a sodium channel with unique properties.」*Trends Neurosci* 25巻(5号):253~9頁参照)。これら2つの生物物理学的性質により、NaV1.9は、侵害受容性ニューロンの静止膜電位を確立させる役割を演ずることが可能になる。NaV1.9発現細胞の静止膜電位は、ほとんどのその他の末梢および中枢ニューロンの場合が-65mVであるのに対し、-55~-50mVの範囲にある。この持続的な脱分極は、主に、NaV1.9チャネルの持続的な低レベル活性化に起因する。この脱分極によって、ニューロンは、侵害受容刺激に応答して興奮活動電位の閾値により容易に到達することが可能になる。NaV1.9チャネルを遮断する化合物は、疼痛性刺激を検出するための設定点を確立する際に、重要な役割を演じ得る。慢性疼痛状態では、神経および神経終末は、肥厚して過敏になる可能性があり、中程度の刺激または刺激がない状態でも興奮する高頻度の活動電位が示される。これらの病的な神経肥厚を神経腫と呼び、そこで発現した主要なNaチャネルは、NaV1.8およびNaV1.7である(Kretschmer, T.、L. T. Happelら(2002年)「Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma - evidence from immunocytochemistry.」*Acta Neurochir (Wien)* 144巻(8号):803~10頁; discussion 810. 参照)。NaV1.6およびNaV1.7も後根神経節ニューロンで発現し、これら細胞で見られる小TTX感受性成分に寄与する。したがって、NaV1.7は特に、神経内分泌興奮性におけるその役割に加え、潜在的な疼痛標的でもあり得る(Klugbauer, N.、L. Lacinovaら(1995年)「Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-s」*50*

ensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells」*Embo J* 14巻(6号):1084~90頁参照)。

【0009】

NaV1.1 (Sugawara, T.、E. Mazaki-Miyazakiら(2001年)「*NaV1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures.*」*Neurology* 57巻(4号):703~5頁参照)およびNaV1.2 (Sugawara, T.、Y. Tsurubuchiら(2001年)「*A missense mutation of the Na⁺ channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction.*」*Proc Natl Acad Sci U S A* 98巻(11号):6384~9頁参照)は、熱性痙攣を含めた癲癇状態に関連づけられた。熱性痙攣に関連してNaV1.1には9種を超える遺伝的変異がある(Meisler, M. H.、J. A. Kearneyら(2002年)「*Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy.*」*Novartis Found Symp* 241巻:72~81頁参照)。

【0010】

NaV1.5の拮抗薬が開発されており、心不整脈の処置に使用してきた。電流に対してより大きな非不活性化成分を生成するNaV1.5の遺伝子欠損は、人間の延長QTに関連づけられており、経口的に利用可能な局所麻酔性メキシリチンが、この状態を処置するのに使用してきた(Wang, D. W.、K. Yazawaら(1997年)「*Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels.*」*J Clin Invest* 99巻(7号):1714~20頁参照)。

【0011】

いくつかのNaチャネル遮断薬が現在使用されており、またはこれらの遮断薬は、癲癇(Moullard, BおよびD. Bertrand(2002年)「*Epilepsy and sodium channel blockers.*」*Expert Opin Ther. Patents* 12巻(1号):85~91頁参照)；急性疼痛(Wiffen, P.、S. Collinsら(2000年)「*Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain.*」*Cochrane Database Syst Rev* 3巻参照)、慢性疼痛(Wiffen, P.、S. Collinsら(2000年)「*Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain.*」*Cochrane Database Syst Rev* 3巻、およびGuay, D. R. (2001年)「*Adjuvantive agents in the management of chronic pain.*」*Pharmacotherapy* 21巻(9号):1070~81頁参照)、炎症性疼痛(Gold, M. S. (1999年)「*Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia.*」*Proc Natl Acad Sci U S A* 96巻(14号):7645~9頁参照)、および神経因性疼痛(Strichartz, G. R.、Z. Zhouら(2002年)「*Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain.*」*Novartis Found Symp* 241巻:189~201頁、およびSandner-Kiesling, A.、G. Rumpold Seitlingerら(2002年)「*Lamotrigine monoth*

20

30

40

50

erapy for control of neuralgia after nerve section」*Acta Anaesthesiol Scand* 46巻(10号):1261~4頁参照);心不整脈(An, R. H.、R. Bangaloreら(1996年)「Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na⁺ channels」*Circ Res* 79巻(1号):103~8頁、およびWang, D. W.、K. Yazawaら(1997年)「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels」*J Clin Invest* 99巻(7号):1714~20頁参照);神經保護(Taylor, C. P. およびL. S. Narasimhan(1997年)「Sodium channels and therapy of central nervous system diseases」*Adv Pharmacol* 39巻:47~98頁参照)を処置するために診療所で試験がなされており、また麻酔薬として(Strichartz, G. R.、Z. Zhouら(2002年)「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain.」*Novartis Found Symp* 241巻:189~201頁参照)使用されている。

【0012】

臨床的有意性を有する様々な動物モデルが、数多くの種々の疼痛適応に関するナトリウムチャネルモジュレータの研究用に、開発されてきた。例えば、悪性慢性疼痛(Kohase, H. ら、*Acta Anaesthesiol Scand.* 2004年; 48巻(3号):382~3頁参照);大腿骨癌性疼痛(Kohase, H. ら、*Acta Anaesthesiol Scand.* 2004年; 48巻(3号):382~3頁参照);非悪性慢性骨痛(Ciocon, J. O. ら、*J Am Geriatr Soc.* 1994年; 42巻(6号):593~6頁参照);リウマチ様関節炎(Calvino, B. ら、*Behav Brain Res.* 1987年; 24巻(1号):11~29頁参照);骨関節炎(Guzman, R. E. ら、*Toxicol Pathol.* 2003年; 31巻(6号):619~24頁参照);脊髄狭窄(Takenobu, Y. ら、*J Neurosci Methods.* 2001年; 104巻(2号):191~8頁参照);神經因性腰痛(Hines, R. ら、*Pain Med.* 2002年; 3巻(4号):361~5頁; Massie, J. B. ら、*J Neurosci Methods.* 2004年; 137巻(2号):283~9頁参照);神經因性腰痛(Hines, R. ら、*Pain Med.* 2002年; 3巻(4号):361~5頁; Massie, J. B. ら、*J Neurosci Methods.* 2004年; 137巻(2号):283~9頁参照);筋筋膜性疼痛症候群(Dalpiaz およびDodd, J. *Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002年; 16巻(1号):99~104頁; Sluka KA ら、*Muscle Nerve.* 2001年; 24巻(1号):37~46頁参照);線維筋痛症(Bennet およびTai、*Int J Clin Pharmacol Res.* 1995年; 15巻(3号):115~9頁参照);側頭下顎関節痛(Ime H, Ren K、*Brain Res Mol Brain Res.* 1999年; 67巻(1号):87~97頁参照);腹部を含めた慢性内臓痛(Al-Chaer, E. D. ら、*Gastroenterology.* 2000年; 119巻(5号):1276~85頁参照);骨盤/会陰痛(Wesselmann ら、*Neurosci Lett.* 1998年; 246巻(2号):73~6頁参照);膀胱(Vera-Portocarrero, L. B. ら、*Anesthesiology.* 2003年; 98巻(2号):474~84頁参照);IBS痛(Verne, G. N. ら、*Pain.* 2003年; 105巻(1~2号):223~30頁; La JH ら、*World Gastroenterol.* 2003年; 9巻(12号):2791~5頁参照);慢性頭痛(Willimas およびStark 50

、Cephalalgia. 2003年；23巻(10号)：963～71頁参照)；片頭痛(Yamamura, H.ら、J. Neurophysiol. 1999年；81巻(2号)：479～93頁参照)；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛(Costa, A.ら、Cephalalgia. 2000年；20巻(2号)：85～91頁参照)；ヘルペス後神経痛を含めた慢性神経因性疼痛(Attal, N.ら、Neurology. 2004年；62巻(2号)：218～25頁；KimおよびChung 1992年、Pain 50巻：355頁参照)；糖尿病性ニューロパチー(Beidoun A.ら、Clin J Pain. 2004年；20巻(3号)：174～8頁；Courteix, C.ら、Pain. 1993年；53巻(1号)：81～8頁参照)；HIV関連ニューロパチー(PortegiesおよびRosenberg、Ned Tijdschr Geneesk. 2001年；145巻(15号)：731～5頁；Joseph E. K.ら、Pain. 2004年；107巻(1～2号)：147～58頁；Oh, S. B. ら、J. Neurosci. 2001年；21巻(14号)：5027～35頁参照)；10
 三叉神経痛(Sato, J.ら、Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004年；97巻(1号)：18～22頁；Imamura Y.ら、Exp Brain Res. 1997年；116巻(1号)：97～103頁参照)；
 シャルコー-マリートゥースニューロパチー(Sereda, M.ら、Neuron. 1996年；16巻(5号)：1049～60頁参照)；遺伝性感覚ニューロパチー(Le, M. J. ら、Hum Mol Genet. 2003年；12巻(15号)：191
20
 7～25頁参照)；末梢神経損傷(Attal, N. ら、Neurology. 2004年；62巻(2号)：218～25頁；KimおよびChung 1992年、Pain 50巻：355頁；BennettおよびXie、1988年、Pain 33巻：8
 7頁；Decostered, I. およびWoolf, C. J. 、2000年、Pain 87巻：149頁；Shir, Y. およびSeltzer, Z. 1990年；Neurosci Lett 115巻：62頁参照)；疼痛性神経腫(NahabedianおよびJohnson、Ann Plast Surg. 2001年；46巻(1号)：15～22頁；Devor およびRaber, Behav Neural Biol. 1983年；37巻(2号)：276～83頁参照)；異所性近位および遠位放電(Liu, X. ら、Brain Res. 2001年；900巻(1号)：119～27頁参照)；30
 神経根症(Devers およびGaler, Clin J Pain. 2000年；16巻(3号)：205～8頁；Hayashi N. ら、Spine. 1998年；23巻(8号)：877～85頁参照)；化学療法誘発性神経因性疼痛(Aleey, K. O. ら、Neuroscience. 1996年；73巻(1号)：259～65頁参照)；放射線療法誘発性神経因性疼痛；
 乳房切除後疼痛(Devers およびGaler, Clin J Pain. 2000年；16巻(3号)：205～8頁参照)；中枢性疼痛(Cahana, A. ら、Anesth Analg. 2004年；98巻(6号)：1581～4頁参照)、脊髄損傷疼痛(Hains, B. C. ら、Exp Neurol. 2000年；164巻(2号)：4
40
 26～37頁参照)；卒中後疼痛；視床痛(Labuda, C. J. ら、Neurosci Lett. 2000年；290巻(1号)：79～83頁参照)；複合性局所疼痛症候群(Wallace, M. S. ら、Anesthesiology. 2000年；92巻(1号)：75～83頁；Xantos D. ら、J. Pain. 2004年；5巻(3巻補遺2)：S1参照)；幻肢痛(Weber, W. E. 、Ned Tijdschr Geneesk. 2001年；145巻(17号)：813～7頁参照；Levitt およびHeyback, Pain. 1981年；10巻(1号)：67～73頁参照)；難治性疼痛(Yokoyama, M. ら、Can J Anaesth. 2002年；49巻(8号)：810～3頁参照)；急性疼痛、急性術後疼痛(Kopperf, W. ら、Anesth Analg. 2004年；98巻(4号)：1050～5頁；Brennan, T. J. ら、Pain. 1996年；64巻(3号)：493～501頁参照) 50

；急性筋骨格疼痛；関節痛 (Gotoh, S. ら、Ann Rheum Dis. 1993年；52巻(11号)：817～22頁参照)；機械的腰痛 (Kehl, L. J. ら、Pain. 2000年；85巻(3号)：333～43頁参照)；頸痛；腱炎；損傷／運動痛 (Sesay, M. ら、Can J Anaesth. 2002年；49巻(2号)：137～43頁参照)；腹痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆囊炎、腸閉塞、ヘルニアなどを含めた急性内臓痛 (Giambernardino, M. A. ら、Pain. 1995年；61巻(3号)：459～69頁参照)；心臓痛を含めた胸痛 (Vergona, R. A. ら、Life Sci. 1984年；35巻(18号)：1877～84頁参照)；骨盤痛、腎痙攣、陣痛を含めた急性の産科的疼痛 (Segal, S. ら、Anesth Analg. 1998年；87巻(4号)：864～9頁参照)；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；子宮内膜症を含めた急性間歇的疼痛 (Cason, A. M. ら、Horm Behav. 2003年；44巻(2号)：123～31頁参照)；急性帶状疱疹疼痛：鎌状赤血球貧血；急性胰炎 (Toma, H; Gastroenterology. 2000年；119巻(5号)：1373～81頁参照)；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛 (Nusstein, J. ら、J Endod. 1998年；24巻(7号)：487～91頁；Chidiac, J. J. ら、Eur J Pain. 2002年；6巻(1号)：55～67頁参照)；多発性硬化症 (MS) 疼痛 (Sakurai および Kanazawa, J. Neurol Sci. 1999年；162巻(2号)：162～8頁参照)；うつ病の疼痛 (Greene, B. Curr Med Res Opin. 2003年；19巻(4号)：272～7頁参照)；らい病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症 (Devilliers および Oranje, Clin Exp Dermatol. 1999年；24巻(3号)：240～1頁参照)；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症 (Legroux-Crespel, E. ら、Ann Dermatol Venereol. 2003年；130巻(4号)：429～33頁参照)；ファブリー病疼痛 (Germain, D. P. 、J. Soc Biol. 2002年；196巻(2号)：183～90頁参照)；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患 (Berggren, T. ら、J Urol. 1993年；150巻(5 Pt 1)：1540～3頁参照)；機能亢進膀胱 (Chuang, Y. C. ら、Urology. 2003年；61巻(3号)：664～70頁参照)；有痛性膀胱症候群 (Yoshimura, N. ら、J Neurosci. 2001年；21巻(21号)：8690～6頁参照)；間質性膀胱炎 (IC) (Giannakopoulos および Campilomatos, Arch Ital Urol Nefrol Androl. 1992年；64巻(4号)：337～9頁；Boucher, M. ら、J Urol. 2000年；164巻(1号)：203～8頁参照)；および前立腺炎 (Mayersak, J. S. 、Int Surg. 1998年；83巻(4号)：347～9；Keith, I. M. ら、J Urol. 2001年；166巻(1号)：323～8頁参照)である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0013】

残念ながら上述のように、上記病状に関して現在使用されているナトリウムチャネル遮断薬の効力は、いくつかの副作用によってかなりの程度まで限定されている。これらの副作用には、かすみ目、目まい、吐き気、および鎮静などの様々なCNS障害、ならびにより強力に生命を脅かす心不整脈および心不全が含まれる。そのような望ましくない副作用は、Naチャネルサブタイプに対するその活性にある程度の選択性を示すNaチャネル遮断薬を使用することによって、回避することができる。しかし、現在市場に出てるNaチャネル遮断薬は、そのような選択性に欠けている。おそらくこの分子選択性の欠如により、現在市場に出てる薬物は使用依存的遮断を示し、一般に脱分極電位でより高い親和性を示し、その結果、既存のNaチャネル遮断薬の治療域で重要な因子と考えられる活動的に興奮するニューロンを優先的に標的とする。全ての薬物は、その独自の治療プロファ

10

20

30

30

40

50

イルを有するが、現行のNaチャネル遮断薬は一般に、中枢神経系(CNS)と血圧変化を含めた心血管(CV)の副作用を伴い、それがしばしば用量を制限する。目まい、鎮静、吐き気、運動失調、および混乱は、フェニトインTM、メキシレチンTM、およびリドカインTMで観察される特異的な副作用の一部である。

【0014】

したがって、好ましくはより高い効力およびより少ない副作用を有するような、さらなるNaチャネル拮抗薬を開発することが依然として求められている。

【課題を解決するための手段】

【0015】

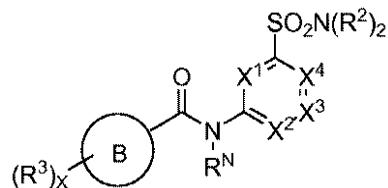
本発明は、例えば、以下を提供する：

10

(項目1)

式I"の化合物：

【化101】



I"

20

または薬学的に許容されるその塩であって、式中：

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員単環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大X個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC-R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

各R²は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置換されているC₁～₆脂肪族であり；

Xは0～4であり；

30

R^Nの各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の-R^J、オキソ、チオキソ、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、もしくは-OP(O)(R^J)₂で必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基から選択され；ここで

40

R^Jは、水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

R³およびR⁴の各存在は独立して、Q-R^Xであり；

Qは、結合であるか、または、Qの最大3個のメチレン単位が必要に応じて独立して-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHC(O)-、-NRC(O)-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、-NRC(O)NH-、-NHC(O)NR-、-NRC(O)NR、-OC(O)NH-、-OC(O)NR-、-NHSO₂NH-、-NRSO₂NH-、-NHSO₂NR-、-NRSO₂NR-、-SO-、もしくは-SO₂-により置き換えられたC₁～₆

50

脂肪族鎖であり；ここで

Qは、独立した1～3個の存在のR^Qで必要に応じて置換され；

R^Xの各存在は独立して、-R'、ハロゲン、-NO₂、-CN、-OR'、-SR'、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)N(R')₂、-NR'C(O₂R'、-C(O)R'、-CO₂R'、-OC(O)R'、-C(O)N(R')₂、-OC(O)N(R')₂、-SOR'、-SO₂R'、-SO₂N(R')₂、-NR'SO₂R'、-NR'SO₂N(R')₂、-C(O)C(O)R'、-C(O)C(H₂C(O)R'、-OP(O)(OR')₂、-P(O)(OR')₂、-PO(OR')₂、-P(O)(R')₂、または-OP(O)(R')₂から選択され；

Rの各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の-R^T、-T-Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^T、-COR^T、-CON(R^T)₂、-OCOR^T、-NR^TCOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、もしくは-NR^TSO₂R^Tで必要に応じて置換されたC_{1～6}脂肪族基から選択され；ここで

各R^Tは独立して、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^T基は、各基が結合される(1個または複数の)原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、上記単環式環は、独立した1～3個の存在の-R^R、-T-Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^R、-SR^R、-N(R^R)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^R、-COR^R、-CON(R^R)₂、-OCOR^R、-NR^RCOR^R、-SO₂R^R、-SO₂N(R^R)₂、または-NR^RSO₂R^Rで必要に応じて置換され；

ここで

各R^Rは独立して、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり；

Tは、(CH₂)_wであり；

wは、0～2であり；

Ar¹は、3～8員の飽和または部分不飽和の環、5～6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar¹は、独立した1～3個の存在の-R^W、オキソ、チオキソ、-CO₂R^W、-OR^W、-N(R^W)₂、-SR^W、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-C(O)N(R^W)₂、-NR^WC(O)R^W、-SO₂R^W、-SO₂N(R^W)₂、-NR^WSO₂R^W、-NR^WCON(R^W)₂、-NR^WCO₂R^W、-COR^W、-OCOR^W、-OCON(R^W)₂、-SOR^W、-NR^WSO₂N(R^W)₂、-COCOR^W、-COCH₂COR^W、-OP(O)(OR^W)₂、-P(O)(OR^W)₂、-PO(OR^W)(R^W)、-P(O)(R^W)₂、または-OP(O)(R^W)₂で、必要に応じて置換され；

ここで

R^Wは、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり；

R^Qは、ハロゲン、-R^S、-N(R^S)₂、-SR^S、-OR^S、C_{3～10}脂環式、C_{6～10}アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-C_{1～4}ハロアルキル、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-CO₂R^S、-COR^S、-OC(O)R^S、または-NR^SC(O)R^Sから選択され；ここで

10

20

30

40

50

R^S は水素または非置換 C₁ ~ 6 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^Q もしくは 2 個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒になって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；ここで、上記単環式環のいずれかは、独立した 1 ~ 3 個の存在の R⁰、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-NO₂、-C₁ ~ 4 ハロアルキル、-C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R⁰、-CO⁰、-CON(R⁰)₂、-OCOR⁰、-NR⁰COR⁰、-SO₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、または -NR⁰SO₂R⁰ で必要に応じて置換され；ここで

10

R⁰ は水素または非置換 C₁ ~ 6 脂肪族であり；

R¹ の各存在は独立して、水素、または C₁ ~ 8 脂肪族、C₆ ~ 10 アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R¹ は、これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒になって、または 2 個存在する R¹ はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒になって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、上記 C₁ ~ 8 脂肪族、C₆ ~ 10 アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR¹、-SR¹、-N(R¹)₂、-NO₂、-C₁ ~ 4 ハロアルキル、-C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R¹、-COR¹、-CONHR¹、-OCOR¹、-NR¹COR¹、-SO₂R¹、-SO₂N(R¹)₂、または -NR¹SO₂R¹ で必要に応じて置換され；ここで

20

R¹ は水素または非置換 C₁ ~ 6 脂肪族である

化合物または薬学的に許容されるその塩。

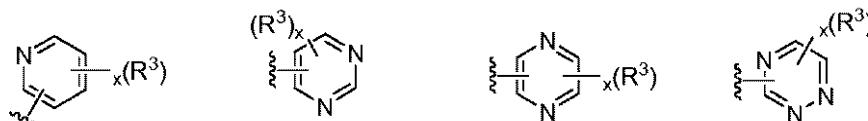
(項目 2)

環 B が、必要に応じて置換された 6 員ヘテロアリール環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

環 B が下式から選択される：

【化 102】

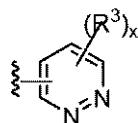


a

b

c

d



または e .

30

項目 2 に記載の化合物。

(項目 4)

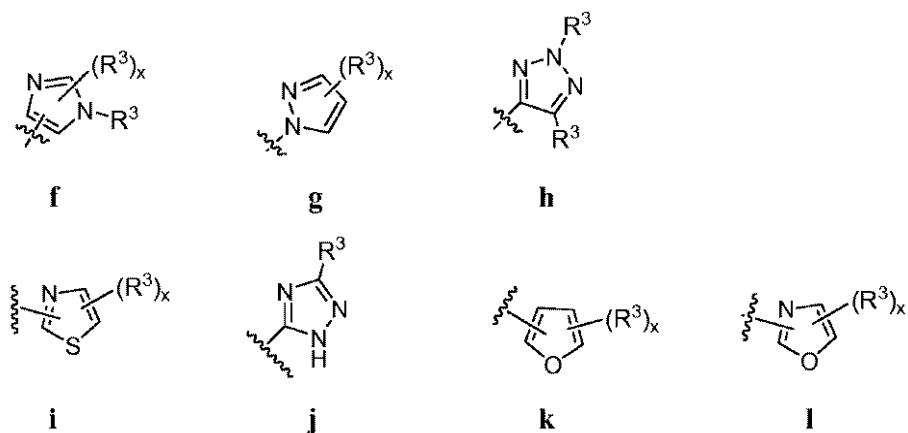
環 B が、必要に応じて置換された 5 員ヘテロアリール環である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 5)

環 B が下式から選択される：

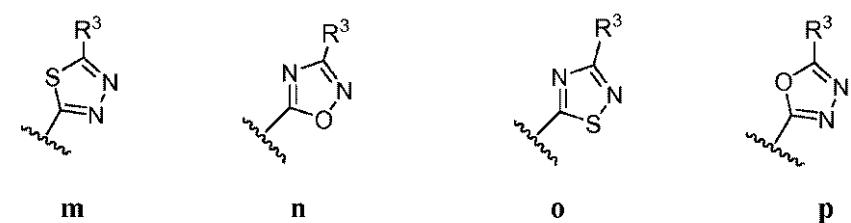
40

【化103】

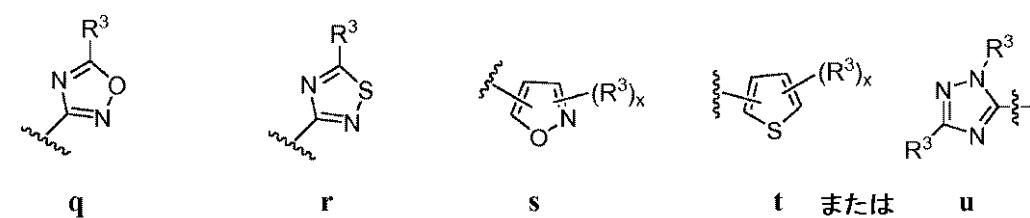


10

【化104】



20



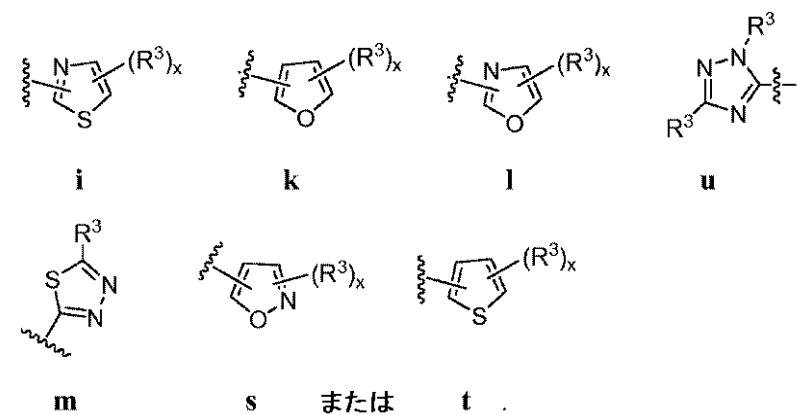
30

項目4に記載の化合物。

(項目6)

環Bが下式から選択される：

【化105】



40

項目5に記載の化合物。

(項目7)

 \times が1~3である、項目1に記載の化合物。

(項目8)

50

x が 1 ~ 3 であり、各 R^3 は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1 ~ 6} 脂肪族、C_{1 ~ 6} 脂環式、C_{6 ~ 10} アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される、項目 7 に記載の化合物。

(項目 9)

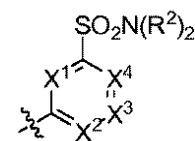
x が 1 ~ 2 であり、各 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1 ~ 6} 脂肪族、C_{6 ~ 10} アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である、項目 8 に記載の化合物。

10

(項目 10)

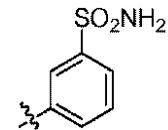
下記の基：

【化 106】



が下式である：

【化 107】



20

項目 1 に記載の化合物。

(項目 11)

各 R^4 が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 12)

各 R^4 が、存在する場合には、水素、ハロゲン、CN、NO₂、または、C_{1 ~ 6} 脂肪族、アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、4 ~ 7 員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')₂、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択される、項目 1 に記載の化合物。

30

(項目 13)

SO₂N(R²)₂において、両方の R² が水素である、項目 1 に記載の化合物。

(項目 14)

表 1 から選択された化合物。

40

(項目 15)

項目 1 から 14 のいずれか一項の化合物と、薬学的に許容されるその担体、アジュvant、またはビヒクルとを含む、医薬品組成物。

(項目 16)

さらなる治療薬をさらに含む、項目 15 に記載の医薬品組成物。

(項目 17)

急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安症やうつ病などの精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経

50

痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性にある被験体を処置しまたは重症度を和らげる方法であつて、項目1に記載の化合物または化合物を含んだ薬学的に許容される組成物の有効量を、その必要がある上記被験体に投与するステップを含む方法。

(項目18)

急性、慢性、神経因性、または炎症性疼痛を処置しまたは重症度を和らげるために使用される、項目17に記載の方法。

(項目19)

10

神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛、頸痛、難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、腰痛、耳鳴り、または癌性疼痛を処置しまたは重症度を和らげるために使用される、項目17に記載の方法。

(項目20)

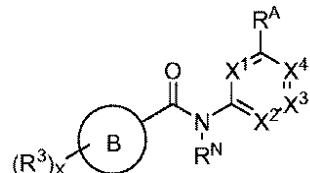
大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；リウマチ様関節炎；骨関節炎；脊髄狭窄；神経因性腰痛；神経因性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下顎関節痛；腹部および臍臍を含めた慢性内臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛；ヘルペス後神経痛を含めた慢性および急性神経因性疼痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリートウースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経因性疼痛；放射線療法誘発性神経因性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷/運動痛；腹痛、腎孟腎炎、虫垂炎、胆囊炎、腸閉塞、ヘルニアなどを含めた急性内臓痛；心臓痛を含めた胸痛；骨盤痛、腎症痛、陣痛を含めた急性の産科的疼痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；子宮内膜症を含めた急性間歇的疼痛；急性帶状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)疼痛；うつ病の疼痛；らい病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグレンンド症候群；肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(IC)；または前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS)I型およびII型；または狭心症誘発性疼痛を処置しまたは重症度を和らげるために使用される、項目17に記載の方法。

(発明の要旨)

本発明の化合物、および薬学的に許容されるその組成物は、電位開口型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用であることをついに見出した。これらの化合物は、一般式I：

【0016】

【化1】



I

または薬学的に許容されるその誘導体を有する。

【0017】

これらの化合物、および薬学的に許容される組成物は、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安症やうつ病などの精神

10

20

30

40

50

障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、および異常な胃腸運動性を含むがこれらに限定するものではない様々な疾患、障害、または状態を処置しましたはその重症度を減じるのに有用である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

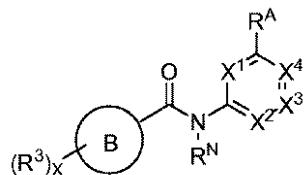
(定義および一般用語)

10

本発明は、式Iの化合物：

【0019】

【化2】



I

20

または薬学的に許容されるその塩に関し、式中：

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大X個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC-R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

R^Aは、SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹から選択され；

R¹は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられている、C₁～₆脂肪族であり；

各R²は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、もしくはC(O)で必要に応じて置き換えられているC₁～₆脂肪族であり；

Xは0～4であり；

R^Nの各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の-R^J、オキソ、チオキソ、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、もしくは-OP(O)(R^J)₂で必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基から選択され；

R^Jは、水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

R³およびR⁴の各存在は独立して、Q-R^Xであり；

Qは、結合であるか、または、Qの最大3個のメチレン単位が必要に応じて独立して-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHC(O)-、-NRC(O)O-、-NHC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NHSO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、

40

50

- N R C (O) NH -、- N H C (O) N R -、- N R C (O) N R、- O C (O) N H -、- O C (O) N R -、- N H S O₂ N H -、- N R S O₂ N H -、- N H S O₂ N R -、- N R S O₂ N R -、- S O -、もしくは- S O₂ -により置き換えられたC₁ ~ 6脂肪族鎖であり；ここで

Qは、独立した1 ~ 3個の存在のR^Qで必要に応じて置換され；

R^Xの各存在は独立して、- R'、ハロゲン、- N O₂、- C N、- O R'、- S R'、- N (R')₂、- N R' C (O) R'、- N R' C (O) N (R')₂、- N R' C O₂ R'、- C (O) R'、- C O₂ R'、- O C (O) R'、- C (O) N (R')₂、- O C (O) N (R')₂、- S O R'、- S O₂ R'、- S O₂ N (R')₂、- N R' S O₂ R'、- N R' S O₂ N (R')₂、- C (O) C (O) R'、- C (O) C H₂ C (O) R'、- O P (O) (O R')₂、- P (O) (O R')₂、- P O (O R')₂、- P (O) (R')₂、または- O P (O) (R')₂から選択され；

Rの各存在は独立して、水素、または独立した1 ~ 3個の存在の- R^T、- T - A r¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- O R^T、- S R^T、- N (R^T)₂、- N O₂、- C₁ ~ 4ハロアルキル、- C₁ ~ 4ハロアルコキシ、- C N、- C O₂ R^T、- C O R^T、- C O N (R^T)₂、- O C O R^T、- N R^T C O R^T、- S O₂ R^T、- S O₂ N (R^T)₂、もしくは- N R^T S O₂ R^Tで必要に応じて置換されたC₁ ~ 6脂肪族基から選択され；ここで

各R^Tは独立して、水素または非置換C₁ ~ 6脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^T基は、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0 ~ 3個のヘテロ原子を有する5 ~ 6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで前記単環式環は、独立した1 ~ 3個の存在の- R^R、- T - A r¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- O R^R、- S R^R、- N (R^R)₂、- N O₂、- C₁ ~ 4ハロアルキル、- C₁ ~ 4ハロアルコキシ、- C N、- C O₂ R^R、- C O R^R、- C O N (R^R)₂、- O C O R^R、- N R^R C O R^R、- S O₂ R^R、- S O₂ N (R^R)₂、または- N R^R S O₂ R^Rで必要に応じて置換され；ここで

各R^Rは独立して、水素または非置換C₁ ~ 6脂肪族であり；

Tは、(C H₂)_wであり；

wは、0 ~ 2であり；

A r¹は、3 ~ 8員の飽和または部分不飽和の環、5 ~ 6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する3 ~ 7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 3個のヘテロ原子を有する5 ~ 6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0 ~ 5個のヘテロ原子を有する8 ~ 12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

A r¹は、独立した1 ~ 3個の存在の- R^W、オキソ、チオキソ、- C O₂ R^W、- O R^W、- N (R^W)₂、- S R^W、- N O₂、ハロゲン、- C N、- C₁ ~ 4ハロアルキル、- C₁ ~ 4ハロアルコキシ、- C (O) N (R^W)₂、- N R^W C (O) R^W、- S O₂ R^W、- S O₂ N (R^W)₂、- N R^W S O₂ R^W、- N R^W C O N (R^W)₂、- N R^W C O₂ R^W、- C O R^W、- O C O R^W、- O C O N (R^W)₂、- S O R^W、- N R^W S O₂ N (R^W)₂、- C O C O R^W、- C O C H₂ C O R^W、- O P (O) (O R^W)₂、- P (O) (O R^W)₂、- P O (O R^W) (R^W)、- P (O) (R^W)₂、または- O P (O) (R^W)₂で、必要に応じて置換され；

ここで

R^Wは、水素または非置換C₁ ~ 6脂肪族であり；

R^Qは、ハロゲン、- R^S、- N (R^S)₂、- S R^S、- O R^S、C₃ ~ 10脂環式、C₆ ~ 10アリール、5 ~ 10員ヘテロアリール、5 ~ 10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、- C₁ ~ 4ハロアルコキシ、- C₁ ~ 4ハロアルキル、- N O₂、- C N、

10

20

30

40

50

- C F₃、- O C F₃、- C O₂ R^S、- C O R^S、- O C (O) R^S、または- N R^S C (O) R^S から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 C₁ ~₆ 脂肪族であるか；あるいは

同じ置換基または異なる置換基上の、任意の 2 個の R^Q もしくは 2 個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した 1 ~ 3 個の存在の R⁰、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- O R⁰、- S R⁰、- N (R⁰)₂、- N O₂、- C₁ ~₄ ハロアルキル、- C₁ ~₄ ハロアルコキシ、- C N、- C O₂ R⁰、- C O R⁰、- C O N (R⁰)₂、- O C O R⁰、- N R⁰ C O R⁰、- S O₂ R⁰、- S O₂ N (R⁰)₂、または- N R⁰ S O₂ R⁰ で必要に応じて置換され；ここで 10

R⁰ は水素または非置換 C₁ ~₆ 脂肪族であり；

R¹ の各存在は独立して、水素、または C₁ ~₈ 脂肪族、C₆ ~₁₀ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R¹ は、これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、または 2 個存在する R¹ はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 C₁ ~₈ 脂肪族、C₆ ~₁₀ アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^I、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- O R^I、- S R^I、- N (R^I)₂、- N O₂、- C₁ ~₄ ハロアルキル、- C₁ ~₄ ハロアルコキシ、- C N、- C O₂ R^I、- C O R^I、- C O N H R^I、- O C O R^I、- N R^I C O R^I、- S O₂ R^I、- S O₂ N (R^I)₂、または- N R^I S O₂ R^I で必要に応じて置換され；ここで 20

R^I は水素または非置換 C₁ ~₆ 脂肪族である。

【0020】

本発明の化合物は、上記にて概略的に記述されたものを含み、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、以下の定義は、他に指示されない限り適用されるものとする。本発明の目的に対して、化学元素は、the Periodic Table of the Elements、CAS version、Handbook of Chemistry and Physics, 第 75 版により明らかにされる。さらに、有機化学の一般的原理は、参照によりその内容が本明細書に組み込まれる「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito：1999 年、および「March's Advanced Organic Chemistry」、第 5 版：編者 Smith, M. B. および March, J.、John Wiley & Sons、New York：2001 年に記載されている。 30

【0021】

本明細書に記述される場合、本発明の化合物は、上記にて概略的に例示されるような、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるような、1 個または複数の置換基で必要に応じて置換されていてもよい。「必要に応じて置換され」という文言は、「置換されまたは置換されていない」という文言と同義に使用されることが理解される。一般に、「置換され」という文言は、「必要に応じて」という用語が先に存在するか否かに関わらず、所与の構造の水素基が指定された置換基で置き換えられることを指す。他に指示しない限り、必要に応じて置換された基は、その基の置換可能な位置のそれぞれに置換基を有していてもよい。任意の所与の構造内の複数の位置を、指定された基から選択された複数の置換基で置換してもよい場合、その置換基は、各位置で同じでも異なるってしてもよい。 40

【0022】

本明細書で記述されるように、「必要に応じて置換される」という用語がリストに先行する場合、前記用語は、そのリストの中にある後続の置換可能な基の全てを指す。例えば、Xが、ハロゲン；必要に応じて置換されたC₁～₃アルキルまたはフェニルである場合；Xは、必要に応じて置換されたアルキルまたは必要に応じて置換されたフェニルであってもよい。同様に、「必要に応じて置換された」という用語がリストの後に存在する場合、前記用語はやはり、他に指示しない限り、先のリストの中にある置換可能な基の全てを指す。例えば：Xがハロゲン、C₁～₃アルキル、またはフェニルであって、XがJ^Xにより必要に応じて置換されるものである場合、C₁～₃アルキルとフェニルとの両方が、J^Xにより必要に応じて置換され得る。当業者に明らかなように、H、ハロゲン、N O₂、C N、N H₂、O H、またはO C F₃などの基は、それらが置換可能な基ではないので含めることはできない。置換基または構造が「必要に応じて置換され」と特定されまたは定義されない場合、その置換基または構造は置換されていない。10

【0023】

本発明により考えられる置換基の組合せは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、その化合物の生成、検出、および好ましくはその回収、精製、ならびに本明細書に開示される目的の1つまたは複数のための使用が可能な条件下に置かれたときに、実質的に変化しない化合物を指す。いくつかの実施形態では、安定な化合物または化学的に実現可能な化合物は、水分またはその他の化学的に反応性である条件が存在しない状態で少なくとも1週間、4020以下の温度で保持したときに、実質的に変化しないものである。

【0024】

本明細書で使用される場合、「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和または1個または複数の不飽和単位を含有する、直鎖（即ち、非分岐状）または分岐状の置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。他に指示しない限り、脂肪族基は、1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。その他の実施形態では、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらにその他の実施形態では、脂肪族基は1～6個の炭素原子を含有し、さらにその他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。適切な脂肪族基には、限定するものではないが直鎖または分岐状の置換または非置換のアルキル、アルケニル、またはアルキニル基が含まれる。脂肪族基のさらなる例には、限定するものではないがメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘプチル、または2-エチルヘキシルが含まれる。本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語および「アルカ（a l k -）」という接頭語は、直鎖および分岐状の両方の飽和炭素鎖を含む。30

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、飽和2価直鎖または分岐鎖炭化水素基を表し、メチレン、エチレン、およびイソプロピレンなどによって例示される。本明細書で使用される場合、「アルキリデン」という用語は、2価直鎖アルキル結合基を表す。40

【0026】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、2～8（例えば、2～6または2～4）個の炭素原子と、少なくとも1つの炭素間二重結合とを含有する脂肪族炭素基を指す。アルキル基のように、アルケニル基は直鎖であっても分岐状であってもよい。アルケニル基の例には、限定するものではないがアリル、イソプレニル、2-ブテニル、および2-ヘキセニルが含まれる。

【0027】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、2～8（例えば、2～6または2～4）個の炭素原子を含有し、かつ少なくとも1つの炭素間三重結合を有する脂肪族炭素基を指す。アルキニル基は、直鎖であっても分岐状であってもよい。アルキニル基50

の例には、限定するものではないがプロパルギルおよびブチニルが含まれる。

【0028】

本明細書で使用される場合、「脂環式」(または「炭素環」)という用語は、単環式C₃ ~ C₈炭化水素または二環式C₈ ~ C₁₂炭化水素であって、完全に飽和したまたは1つまたは複数の不飽和単位を含有するが、芳香族ではなく、分子の残りの部分に対して单一の結合点を有し、前記二環系の任意の個々の環が3 ~ 7員を有しているものを指す。適切な脂環式基には、限定するものではないがシクロアルキル、シクロアルケニル、およびシクロアルキニルが含まれる。脂肪族基のその他の例には、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、およびシクロヘプテニルが含まれる。

10

【0029】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ脂肪族」という用語は、1個または2個の炭素原子が、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素の1つまたは複数によって独立して置き換えられる脂肪族基を意味する。ヘテロ脂肪族基は、置換であっても非置換であってもよく、分岐状であっても非分岐状であってもよく、環式であっても非環式であってもよく、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ脂環式」基、または「複素環式」基を含む。

【0030】

本明細書で使用する「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロ脂環式」、または「複素環式」という用語は、1つまたは複数の環員が独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族の、単環式、二環式、または三環式の環系を意味する。いくつかの実施形態では、「複素環」基、「ヘテロシクリル」基、「ヘテロ脂環式」基、または「複素環式」基は、3から14の環員を有し、1つまたは複数の環員は、酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されたヘテロ原子であり、系内の各環は3から8の環員を含有する。

20

【0031】

複素環式環の例には、限定するものではないが以下の単環、即ち：テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチオフェン-2-イル、テトラヒドロチオフェン-3-イル、2-モルホリノ、3-モルホリノ、4-モルホリノ、2-チオモルホリノ、3-チオモルホリノ、4-チオモルホリノ、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、テトラヒドロピペラジン-1-イル、テトラヒドロピペラジン-2-イル、テトラヒドロピペラジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピラゾリン-1-イル、ピラゾリン-3-イル、ピラゾリン-4-イル、ピラゾリン-5-イル、チアゾリジン-2-イル、チアゾリジン-3-イル、チアゾリジン-4-イル、チアゾリジン-5-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリジン-2-イル、イミダゾリジン-4-イル、イミダゾリジン-5-イル；ならびに以下の二環、即ち：3-1H-ベンゾイミダゾール-2-オン、3-(1-アルキル)-ベンゾイミダゾール-2-オン、インドリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、ベンゾチオラン、ベンゾジチアン、および1,3-ジヒドロ-イミダゾール-2-オンが含まれる。

30

【0032】

本明細書で使用される場合、「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素(窒素、硫黄、リン、またはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の4級化形態；あるいは複素環式環の置換可能な窒素(例えばN(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリルに見られる)、NH(ピロリジニルに見られる)、またはNR⁺(N置換ピロリジニルに見られる))を含む)の1つまたは複数を意味する。

40

【0033】

本明細書で使用される場合、「不飽和」という用語は、ある部分が1つまたは複数の不飽和単位を有することを意味する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」または「チオアルキル」という用語は、酸

50

素原子（「アルコキシ」）または硫黄原子（「チオアルキル」）を通して主炭素鎖に結合された、先に定義されたようなアルキル基を指す。

【0035】

「ハロアルキル」、「ハロアルケニル」、および「ハロアルコキシ」という用語は、状況に応じて、1個または複数のハロゲン原子で置換されたアルキル、アルケニル、またはアルコキシを指す。

【0036】

「ハロ脂肪族」基という用語は、1～3個のハロゲンで置換された脂肪族基を指す。例えば、ハロアルキルという用語は、基-CF₃を含む。

【0037】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン」または「ハロ」という用語は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を指す。

10

【0038】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、=Oを指す。

【0039】

本明細書で使用される場合、「チオキソ」という用語は、=Sを指す。

【0040】

「カルボニル」基という用語は、-C(=O)-を指す。

【0041】

単独で、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」のようにより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、単環式（例えば、フェニル）；二環式（例えば、インデニル、ナフタレンニル、テトラヒドロナフチル、テトラヒドロインデニル）；および三環式（例えば、フルオレニル、テトラヒドロフルオレニル、またはテトラヒドロアントラセニル、アントラセニル）の環系であって、単環式環系は芳香族であり、または二環式もしくは三環式環系の環の少なくとも1つが芳香族であり、この系内の各環が3から7の環員を含有する環系を指す。二環式および三環式基には、ベンゾ縮合した2から3員炭素環式環が含まれる。例えば、ベンゾ縮合基には、2個以上のC₄～₈炭素環式部分と縮合したフェニルが含まれる。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と交換可能に使用してもよい。

20

【0042】

本明細書で使用される場合、「二環式環系」という用語には、2つの環を形成する8から12（例えば、9、10、または11）員構造が含まれ、これら2つの環は、共通する少なくとも1個の原子（例えば、共通する2個の原子）を有するものである。二環式環系には、ビシクロ脂肪族（例えば、ビシクロアルキルまたはビシクロアルケニル）、ビシクロヘテロ脂肪族、二環式アリール、および二環式ヘテロアリールが含まれる。

30

【0043】

単独で、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」のようにより大きな部分の一部として使用される「ヘテロアリール」という用語は、合計で5から14の環員を有する単環式、二環式、および三環式環系を指し、この系の少なくとも1つの環は芳香族であり、この系の少なくとも1つの環は1個または複数のヘテロ原子（例えば、N、O、S、またはこれらの組合せ）を含有するものであり、この系の各環は3から7の環員を含有し、分子の残りの部分に対して单一の結合点を有するものである。ヘテロアリール基は、2から3個の環を有するベンゾ縮合環系を含む。例えば、ベンゾ縮合基には、1つまたは2つの4から8員ヘテロシクロ脂肪族部分と縮合したベンゾ（例えば、インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル、またはイソキノリニル）が含まれる。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」という用語または「ヘテロ芳香族」という用語と交換可能に使用してもよい。

40

【0044】

限定するものではないが、単環式ヘテロアリール環には、下記のもの、即ち：フラニル

50

(例えば、フラン-2-イルまたはフラン-3-イル) ; イミダゾリル(例えば、N-イミダゾリル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、またはイミダゾール-5-イル) ; イソオキサゾリル(例えば、イソオキサゾール-3-イル、イソオキサゾール-4-イル、イソオキサゾール-5-イル) ; オキサゾリル(例えば、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、またはオキサゾール-5-イル) ; ピロリル(例えば、N-ピロリル、ピロール-2-イル、またはピロール-3-イル) ; ピリジニル(例えば、ピリド-2-イル、ピリド-3-イル、またはピリド-4-イル) ; ピリミジニル(例えば、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、またはピリミジン-5-イル) ; ピリダジニル(例えば、ピリダジン-3-イル、ピリダジン-4-イル、ピリダジン-5-イル、またはピリダジン-6-イル) ; チアゾリル(例えば、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、またはチアゾール-5-イル) ; テトラゾリル(例えば、テトラゾール-1-イルまたはテトラゾール-5-イル) ; トリアゾリル(例えば、2-トリアゾリルまたは5-トリアゾリル)、チエニル(例えば、チオフェン-2-イルまたはチオフェン-3-イル) ; ピラゾリル(例えば、ピラゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、またはピラゾール-4-イル) ; イソチアゾリル；1, 2, 3-オキサジアゾリル；1, 2, 5-オキサジアゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾリル；1, 2, 3-トリアゾリル；1, 2, 3-チアジアゾリル；1, 3, 4-チアジアゾリル；1, 2, 5-チアジアゾリル；ピラジニル；1, 3, 5-トリアジニルが含まれる。単環式ヘテロアリールには、標準的な化学命名法に従って番号が付けられる。

【0045】

10

限定するものではないが、二環式ヘテロアリールには、下記のもの、即ち：インドリジル、インドリル、イソインドリル、3H-インドリル、インドリニル、ベンゾ[b]フリル、ベンゾ[b]チオフェニル、キノリニル(例えば、2-キノリニル、3-キノリニル、または4-キノリニル)、イソキノリニル(例えば、1-イソキノリニル、3-イソキノリニル、または4-イソキノリニル)、インドリジル、イソインドリル、インドリル、ベンゾ[b]フリル、ベキソ[b]チオフェニル、インダゾリル、ベンゾイミダジル、ベンゾチアゾリル、ブリニル、4H-キノリジル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、フタラジル、キナゾリル、キノキサリル、1, 8-ナフチリジル、またはブテリジルが含まれる。二環式ヘテロアリールには、標準的な化学命名法に従って番号が付けられる。

【0046】

20

いくつかの実施形態では、アリール(アラルキル、アラルコキシ、およびアリールオキシアルキルなどを含む)基またはヘテロアリール(ヘテロアラルキル、およびヘテロアリールアルコキシなどを含む)基が、1個または複数の置換基を含んでもよい。アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素原子に適切な置換基は、R³、R⁴、R⁵、R^N、R^J、R^Q、R^X、R[']、またはR^Wの定義で列挙したものから選択される。その他の適切な置換基には、下記のもの、即ち：ハロゲン；-R°；-OR°；-SR°；1, 2-メチレンジオキシ；1, 2-エチレンジオキシ；R°で必要に応じて置換されたフェニル(PH)；R°で必要に応じて置換された-O(PH)；R°で必要に応じて置換された-(CH₂)_{1~2}(PH)；R°で必要に応じて置換された-CH=CH(PH)；-

NO₂；-CN；-N(R°)₂；-NR°C(O)R°；-NR°C(S)R°；-NR°C(O)N(R°)₂；-NR°C(S)N(R°)₂；-NR°CO₂R°；-NR°NR°C(O)R°；-NR°NR°C(O)N(R°)₂；-NR°NR°CO₂R°；-C(O)C(O)R°；-C(O)CH₂C(O)R°；-CO₂R°；-C(O)R°；-C(S)R°；-C(O)N(R°)₂；-C(S)N(R°)₂；-OC(O)N(R°)₂；-OC(O)R°；-C(O)N(OR°)R°；-C(NOR°)R°；-S(O)₂R°；-S(O)₂OR°；-S(O)₂N(R°)₂；-S(O)₂R°；-NR°S(O)₂N(R°)₂；-NR°S(O)₂R°；-N(OR°)R°；-C(=NH)-N(R°)₂；-(CH₂)_{0~2}NHC(O)R°；-L-R°；-L-N(R°)₂；-L-SR°；-L-OR°；-L-(C_{3~10}脂環式)；-L-(C_{6~10}アリール)；-L-(5~10員ヘテロアリール)；-L-(5~10

30

40

50

員ヘテロシクリル)、オキソ、C₁~₄ハロアルコキシ、C₁~₄ハロアルキル、-L-NO₂、-L-CN、-L-OH、-L-CF₃が含まれ、または2つの置換基が、これらが結合する介在原子と一緒にになって、5~7員の飽和、不飽和、または部分飽和の環を形成し、ここでLは、最大3個のメチレン単位が-NH-、-NR^o-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NH-、-C(O)NR^o-、-C(=N-CN)、-NHCO-、-NR^oCO-、-NHCO(O)O-、-NR^oC(O)O-、-S(O)₂NH-、-S(O)₂NR^o-、-NHS(O)₂-、-NR^oS(O)₂-、-NHC(O)NH-、-NR^oC(O)NH-、-NHC(O)NR^o-、-NR^oC(O)NR^o、-OC(O)NH-、-OC(O)NR^o-、-NHS(O)₂NH-、-NR^oS(O)₂NH-、-NHS(O)₂NR^o-、-NR^oS(O)₂NR^o-、-S(O)-、または-S(O)₂-によって置き換えられたC₁~₆アルキレン基であり、R^oの各独立した存在は、水素、必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族、非置換5~8員ヘテロアリールもしくは複素環式環、フェニル、-O(Ph)、または-CH₂(Ph)から選択され、または、同じ置換基または異なる置換基上の独立して2個の存在のR^oは、各R^o基が結合される(1個または複数の)原子と一緒にになって、5~8員ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリール環、または3~8員シクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロアリールまたはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有するものである。R^oの脂肪族基上の必要に応じての置換基は、NH₂、NH(C₁~₄脂肪族)、N(C₁~₄脂肪族)₂、ハロゲン、C₁~₄脂肪族、OH、O(C₁~₄脂肪族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁~₄脂肪族)、O(ハロC₁~₄脂肪族)、またはハロC₁~₄脂肪族から選択され、R^oの前述のC₁~₄脂肪族基のそれぞれは置換されていないものである。 10

【0047】

いくつかの実施形態では、脂肪族、脂環式、ヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環が、1個または複数の置換基を含有してもよい。場合によっては、同じ原子または異なる原子上の2個の置換基は、これらが結合する介在原子と一緒にになって、N、O、またはSから選択される0~3個のヘテロ原子を含有する5~7員の飽和、不飽和、または部分飽和の環を形成する。脂肪族もしくはヘテロ脂肪族基、または非芳香族複素環式環の、飽和炭素上の適切な置換基は、アリール基またはヘテロアリール基の不飽和炭素に関して上記にて列挙されたものから選択され、さらに下記のもの、即ち：=O、=S、=NNHR^{*}、=NN(R^{*})₂、=NNHC(O)R^{*}、=NNHCO₂(アルキル)、=NNHS(O)₂(アルキル)、または=NR^{*}が含まれ、ここで各R^{*}は、独立して、水素または必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族から選択され、または同じ窒素上の2個のR^{*}は、この窒素と一緒にになって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~8員のヘテロシクリルまたはヘテロアリール環を形成する。R^{*}の脂肪族基上の必要に応じての置換基は、NH₂、NH(C₁~₄脂肪族)、N(C₁~₄脂肪族)₂、ハロゲン、C₁~₄脂肪族、OH、O(C₁~₄脂肪族)、NO₂、CN、CO₂H、CO₂(C₁~₄脂肪族)、O(ハロC₁~₄脂肪族)、またはハロ(C₁~₄脂肪族)から選択され、ここでR^{*}の前述のC₁~₄脂肪族基のそれぞれは、置換されていないものである。 20

【0048】

いくつかの実施形態では、非芳香族複素環式環の窒素上の必要に応じての置換基は、-R⁺、-N(R⁺)₂、-C(O)R⁺、-C(O)OR⁺、-C(O)C(O)R⁺、-C(O)CH₂C(O)R⁺、-S(O)₂R⁺、-S(O)₂N(R⁺)₂、-C(S)N(R⁺)₂、-C(=NH)-N(R⁺)₂、または-NR⁺S(O)₂R⁺を含み；ここでR⁺は、水素、必要に応じて置換されたC₁~₆脂肪族、必要に応じて置換されたフェニル、必要に応じて置換された-O(Ph)、必要に応じて置換された-CH₂(Ph)、必要に応じて置換された-(CH₂)_{1~2}(Ph)；必要に応じて置換された-CH=CH(Ph)；または、酸素、窒素、もしくは硫黄から独立して選択される 40

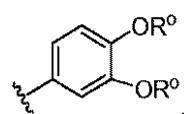
1から4個のヘテロ原子を有する非置換5～6員のヘテロアリールもしくは複素環式環を含むか、または同じ置換基もしくは異なる置換基上の独立して2個の存在のR⁺は、各R⁺基が結合する(1個または複数の)原子と一緒にになって、フェニル、5～8員ヘテロシクリル、5～8員ヘテロアリール、または3～8員シクロアルキル環を形成し、ここで、前記ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有するものである。R⁺の脂肪族基またはフェニル環上の必要に応じての置換基は-NH₂、-NH(C₁～₄脂肪族)、-N(C₁～₄脂肪族)₂、ハロゲン、C₁～₄脂肪族、-OH、-O(C₁～₄脂肪族)、-NO₂、-CN、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～₄脂肪族)、-O(ハロ(C₁～₄脂肪族))、またはハロ(C₁～₄脂肪族)から選択され、ここでR⁺の前述のC₁～₄脂肪族基のそれぞれは、置換されていないものである。

【0049】

上記にて詳述したように、いくつかの実施形態では、独立して2個の存在のR⁰(またはR⁺、もしくは本明細書で同様に定義される任意のその他の変数)は、各変数が結合される(1個または複数の)原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する3～8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成する。独立して2個の存在のR⁰(またはR⁺、もしくは本明細書で同様に定義される任意のその他の変数)が、各変数が結合される(1個または複数の)原子と一緒にになったときに形成される、例示的な環には、限定するものではないが下記のもの、即ち：a)同じ原子に結合されかつその原子と一緒にになって環を形成する、独立して2個の存在のR⁰(またはR⁺、もしくは本明細書で同様に定義される任意のその他の変数)であって、例えば、出現するR⁰のどちらも窒素原子と一緒にになってピペリジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、またはモルホリン-4-イル基を形成するN(R⁰)₂と；b)異なる原子に結合されかつそれら両方の原子と一緒にになって環を形成する、独立して2個の存在のR⁰(またはR⁺、もしくは本明細書で同様に定義される任意のその他の変数)であって、例えば、フェニル基が2個存在するOR⁰で置換されている場合には、

【0050】

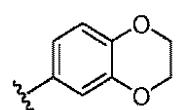
【化3】



これら2個存在するR⁰が、これらが結合する酸素原子と一緒にになって縮合6員酸素含有環

【0051】

【化4】



を形成するものが含まれる。様々なその他の環は、独立して2個の存在のR⁰(またはR⁺、もしくは本明細書で同様に定義される任意のその他の変数)が、各変数が結合される(1個または複数の)原子と一緒になるときに形成できること、および上記にて詳述した例は限定を目的とするものではないことが理解される。

【0052】

いくつかの実施形態では、アルキルまたは脂肪族鎖のメチレン単位が、別の原子または基で必要に応じて置き換えられる。そのような原子または基の例には、限定するものではないが-NR⁰-、-O-、-S-、-C(O)O-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(O)NR⁰-、-C(=N-CN)、-NR⁰CO-、-NR⁰C(O)O-、-S(O)₂NR⁰-、-NR⁰S(O)₂-、-NR⁰C(O)NR⁰

° - 、 - O C (O) N R ° - 、 - N R ° S (O) ₂ N R ° - 、 - S (O) - 、 または - S (O) ₂ - が含まれ、ここで R ° は、本明細書で定義される。他に指示しない限り、必要に応じての置き換えは、化学的に安定な化合物を形成する。必要に応じての原子または基の置き換えは、鎖の内部と鎖のいずれかの端との両方で；即ち、結合点および / またはやはり末端の両方で、引き起こすことができる。2つの必要に応じての置き換えは、化学的に安定な化合物をもたらす限り、鎖の内部で互いに隣接させることもできる。他に指示しない限り、置き換えが末端で生ずる場合には、置き換える原子は末端の H に結合する。例えば、- C H ₂ C H ₂ C H ₃ の1つのメチレン単位が - O - で必要に応じて置き換えられる場合、得られる化合物は、- O C H ₂ C H ₃ 、- C H ₂ O C H ₃ 、または - C H ₂ C H ₂ O H であり得る。

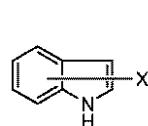
10

【0053】

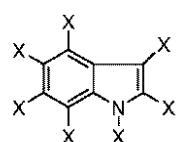
本明細書に記述されるように、置換基から、多環系内の1つの環の中心まで描かれた結合（以下に示されるような）は、多環系内の環のいずれかにおける任意の置換可能な位置での置換基の置換を表す。例えば、図aは、図bに示される位置のいずれかで可能な置換を表す。

【0054】

【化5】



図a



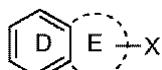
図b

20

これは、必要に応じての環系（破線によって表される）に縮合した多環系にも適用される。例えば図cでは、Xは、環Dおよび環Eの両方に関する必要に応じての置換基である。

【0055】

【化6】



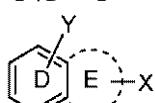
図c

30

しかし、多環系内の2つの環がそれぞれ、各環の中心から描かれた異なる置換基を有する場合は、他に指示しない限り、各置換基はこれが結合する環上の置換を表すだけである。例えば図dでは、Yは、環Dのみに関する必要に応じての置換基であり、Xは、環Eのみに関する必要に応じての置換基である。

【0056】

【化7】



図d

40

本明細書で使用される場合、「保護基」という用語は、合成手順中に望ましくない反応に対して、例えばアルコール、アミン、カルボキシリ、カルボニルなどの官能基を保護することが意図される基を表す。一般に使用される保護基は、参照により本明細書に組み込まれる Greene および Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis、第3版 (John Wiley & Sons, New York, 1999年) に開示されている。窒素保護基の例には、アシル、アロイル、またはカルバミル基（例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t-ブ

50

チルアセチル、2-クロロアセチル、2-ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o-ニトロフェノキシアセチル、-クロロブチリル、ベンゾイル、4-クロロベンゾイル、4-ブロモベンゾイル、4-ニトロベンゾイル)、およびキラル助剤、例えば保護または非保護D、L、またはD,L-アミノ酸、例えばアラニン、ロイシン、およびフェニルアラニンなど；スルホニル基、例えばベンゼンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなど；カルバメート基、例えばベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-(p-ビフェニル)-1-メチルエトキシカルボニル、-ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、フルオレニル-9-メトキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、およびフェニルチオカルボニルなど、アリールアルキル基、例えばベンジル、トリフェニルメチル、およびベンジルオキシメチルなど、ならびにトリメチルシリルなどのシリル基が含まれる。好ましいN-保護基は、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、アラニル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル(Boc)、およびベンジルオキシカルボニル(Cbz)である。

【0057】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、本明細書に列挙された式のいずれか1つによる化合物にin vivoで変換される化合物を表す。そのような変換は、例えば、血液中の加水分解または血液もしくは組織でのプロドラッグ形態から親形態への酵素的変換によって影響を受ける可能性がある。本発明の化合物のプロドラッグは、例えばエステルであってもよい。本発明でプロドラッグとして利用することができるエステルは、フェニルエステル、脂肪族(C₁~C₂₄)エステル、アシルオキシメチルエステル、炭酸エステル、カルバミン酸エステル、およびアミノ酸エステルである。例えば、OH基を含有する本発明の化合物は、そのプロドラッグ形態でこの位置でアシル化されていてもよい。その他のプロドラッグ形態には、ホスフェート、例えば親化合物のOH基のリン酸化から得られるホスフェートなどが含まれる。プロドラッグの完全な考察は、参照によりそのそれが本明細書に組み込まれるT. HiguchiおよびV. Steele、Pro-drugs as Novel Delivery Systems, the A.C.S. Symposium Seriesの14巻、Edward B. Roche編、Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press、1987年、およびJudkinsら、Synthetic Communications 26巻(23号):4351~4367頁、1996年に提供されている。

【0058】

他に記述しない限り、本明細書に示される構造は、その構造の全ての異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体))形態；例えば、各不斉中心のRおよびS配置、(Z)および(E)二重結合異性体、(Z)および(E)配座異性体も含むものとする。したがって、単一の立体化学異性体、ならびに本発明の化合物の鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体(または配座異性体)の混合物は、本発明の範囲内にある。他に記述しない限り、本発明の化合物の全ての互変異性体

10

20

20

30

40

40

50

形態は、本発明の範囲内にある。さらに、他に記述しない限り、本明細書に示される構造は、1つまたは複数の同位体に富む原子の存在だけが異なる化合物を含むものとする。例えば、重水素または三重水素による水素の置き換え、または¹³Cもしくは¹⁴Cに富む炭素による炭素の置き換え以外は本発明の構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。そのような化合物は、例えば、分析ツール、生物学的アッセイでのプローブ、または改善された治療プロファイルを有するナトリウムチャネル遮断薬として有用である。

【0059】

本明細書で使用される場合、¹H NMRは、プロトン核磁気共鳴の略語であり、TLCは薄層クロマトグラフィの略語である。

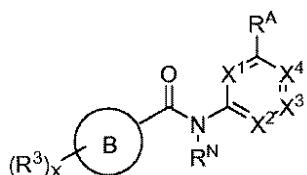
【0060】

(本発明の化合物の説明)

一実施形態では、本発明は、式Iの化合物：

【0061】

【化8】



I

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中：

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大X個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC-R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

R^Aは、SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹から選択され；

R¹は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられている、C₁～₆脂肪族であり；

各R²は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられているC₁～₆脂肪族であり；

Xは0～4であり；

R^Nの各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の-R^J、オキソ、チオキソ、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、もしくは-OP(O)(R^J)₂で必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基から選択され；

R^Jは、水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

R³およびR⁴の各存在は独立して、Q-R^Xであり；

Qは、結合であるか、または、Qの最大3個のメチレン単位が必要に応じて独立して-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHCO-、-NRCO-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO₂NH-、-SO₂NR-、-NH₂SO₂-、-NRSO₂-、-NHC(O)NH-、

10

20

30

40

50

- N R C (O) N H - 、 - N H C (O) N R - 、 - N R C (O) N R 、 - O C (O) N H - 、 - O C (O) N R - 、 - N H S O ₂ N H - 、 - N R S O ₂ N H - 、 - N H S O ₂ N R - 、 - N R S O ₂ N R - 、 - S O - 、 もしくは - S O ₂ - により置き換えられた C ₁ ~ ₆ 脂肪族鎖であり；ここで

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R ^Q で必要に応じて置換され；

R ^X の各存在は独立して、 - R ' 、ハロゲン、 - N O ₂ 、 - C N 、 - O R ' 、 - S R ' 、 - N (R ') ₂ 、 - N R ' C (O) R ' 、 - N R ' C (O) N (R ') ₂ 、 - N R ' C O ₂ R ' 、 - C (O) R ' 、 - C O ₂ R ' 、 - O C (O) R ' 、 - C (O) N (R ') ₂ 、 - O C (O) N (R ') ₂ 、 - S O R ' 、 - S O ₂ R ' 、 - S O ₂ N (R ') ₂ 、 - N R ' S O ₂ R ' 、 - N R ' S O ₂ N (R ') ₂ 、 - C (O) C (O) R ' 、 - C (O) C H ₂ C (O) R ' 、 - O P (O) (O R ') ₂ 、 - P (O) (O R ') ₂ 、 - P O (O R ') (R ') 、 - P (O) (R ') ₂ 、または - O P (O) (R ') ₂ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の - R ^T 、 - T - A r ¹ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 - O R ^T 、 - S R ^T 、 - N (R ^T) ₂ 、 - N O ₂ 、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、 - C N 、 - C O ₂ R ^T 、 - C O R ^T 、 - C O N (R ^T) ₂ 、 - O C O R ^T 、 - N R ^T C O R ^T 、 - S O ₂ R ^T 、 - S O ₂ N (R ^T) ₂ 、もしくは - N R ^T S O ₂ R ^T で必要に応じて置換された C ₁ ~ ₆ 脂肪族基から選択され；ここで

各 R ^T は独立して、水素または非置換 C ₁ ~ ₆ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R ^T 基は、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の - R ^R 、 - T - A r ¹ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 - O R ^R 、 - S R ^R 、 - N (R ^R) ₂ 、 - N O ₂ 、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、 - C N 、 - C O ₂ R ^R 、 - C O R ^R 、 - C O N (R ^R) ₂ 、 - O C O R ^R 、 - N R ^R C O R ^R 、 - S O ₂ R ^R 、 - S O ₂ N (R ^R) ₂ 、または - N R ^R S O ₂ R ^R で必要に応じて置換され；ここで

各 R ^R は独立して、水素または非置換 C ₁ ~ ₆ 脂肪族であり；

T は、 (C H ₂) _w であり；

w は、0 ~ 2 であり；

A r ¹ は、3 ~ 8 員の飽和または部分不飽和の環、5 ~ 6 員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環、あるいは、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

A r ¹ は、独立した 1 ~ 3 個の存在の - R ^W 、オキソ、チオキソ、 - C O ₂ R ^W 、 - O R ^W 、 - N (R ^W) ₂ 、 - S R ^W 、 - N O ₂ 、ハロゲン、 - C N 、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、 - C (O) N (R ^W) ₂ 、 - N R ^W C (O) R ^W 、 - S O ₂ R ^W 、 - S O ₂ N (R ^W) ₂ 、 - N R ^W S O ₂ R ^W 、 - N R ^W C O N (R ^W) ₂ 、 - N R ^W C O ₂ R ^W 、 - C O R ^W 、 - O C O R ^W 、 - O C O N (R ^W) ₂ 、 - S O R ^W 、 - N R ^W S O ₂ N (R ^W) ₂ 、 - C O C O R ^W 、 - C O C H ₂ C O R ^W 、 - O P (O) (O R ^W) ₂ 、 - P (O) (O R ^W) ₂ 、 - P O (O R ^W) (R ^W) 、 - P (O) (R ^W) ₂ 、または - O P (O) (R ^W) ₂ で、必要に応じて置換され；ここで

R ^W は、水素または非置換 C ₁ ~ ₆ 脂肪族であり；

R ^Q は、ハロゲン、 - R ^S 、 - N (R ^S) ₂ 、 - S R ^S 、 - O R ^S 、 C ₃ ~ ₁₀ 脂環式、 C ₆ ~ ₁₀ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、 - C ₁ ~ ₄ ハロアルキル、 - N O ₂ 、 - C N 、 - C F ₃ 、 - O C F ₃ 、 - C O ₂ R ^S 、 - C O R ^S 、 - O C (O) R ^S 、または - N R ^S

10

20

30

40

50

$C(O)R^S$ から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^Q もしくは 2 個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^O 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^O 、- SR^O 、- $N(R^O)_2$ 、- NO_2 、- $C_{1 \sim 4}R$ 、ハロアルキル、- $C_{1 \sim 4}OR$ 、- CN 、- CO_2R^O 、- CO R^O 、- $CON(R^O)_2$ 、- $OCOR^O$ 、- NR^OCOR^O 、- SO_2R^O 、- SO_2 $N(R^O)_2$ 、または- $NR^OSO_2R^O$ で必要に応じて置換され；ここで 10
 R^O は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、または $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R' は、これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、または 2 個存在する R' はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^I 、- SR^I 、- $N(R^I)_2$ 、- NO_2 、- $C_{1 \sim 4}R$ 、ハロアルキル、- $C_{1 \sim 4}OR^I$ 、- CN 、- CO_2R^I 、- CO R^I 、- $CONHR^I$ 、- $OCOR^I$ 、- NR^ICOR^I 、- SO_2R^I 、- $SO_2N(R^I)_2$ 、または- $NR^ISO_2R^I$ で必要に応じて置換され；ここで 20
 R^I は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

以下の化合物は除外することを条件とする：

1. 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イルスルファモイル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニルアミノ - 2, 4, 6 - トリメチルフェニル) - アミド [および 1 のトリフルオロ酢酸塩] ;
2. 2 - メチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 5 - [(5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド] 3 - { [4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) - フェニル] - アミド } ;
3. 2 - メチル - ピリジン - 3, 5 - ジカルボン酸 5 - [(5 - t e r t - ブチル - 3 - メタンスルホニルアミノ - 2 - メトキシ - フェニル) - アミド] 3 - { [4 - (ピリジン - 4 - イルメトキシ) - フェニル] - アミド } ;
4. 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - ヒドロキシ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
5. 5 - アセチル - 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
6. 1 - (4 - クロロフェニル) - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) - 5 - ビニル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド ;
7. 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - シアノ - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
8. 1 - (4 - クロロ - フェニル) - 5 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
9. 1 - シクロヘキシリル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
10. 1 - p - トリル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
11. 1 - m - トリル - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 50

- (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
 12 . 1 - (3 - クロロ - フェニル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
 13 . 1 - (1 - ベンジル - ピペリジン - 4 - イル) - 5 - トリフルオロメチル - 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニル - フェニル) - アミド ;
 14 . 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 3 - [(3 - プロモ - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 5 - エタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - フェニル } - アミド ;
 15 . 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 3 - [(3 - クロロ - 4 - メタンスルホニル - チオフェン - 2 - カルボニル) - アミノ] - 5 - エタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - フェニル } - アミド ;
 16 . 5 - クロロ - 1H - インドール - 2 - カルボン酸 { 5 - エタンスルホニル - 2 - ヒドロキシ - 3 - [(4 - メチル - [1, 2, 3] チアジアゾール - 5 - カルボニル) - アミノ] - フェニル } - アミド ;
 17 . 2 - (4 - フルオロ - ベンジルアミノ) - N - (3 - メタンスルホニルアミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - ニコチニアミド ;
 18 . N - (3 - メタンスルホニルアミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - [(2 - メチルアミノ - ピリミジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - ニコチニアミド ;
 19 . N - (3 - メタンスルホニルアミノ - 5 - トリフルオロメチル - フェニル) - 2 - [(ピリジン - 4 - イルメチル) - アミノ] - ニコチニアミド ;
 20 . 5 - クロロ - ピリジン - 2 - カルボン酸 { 5 - メタンスルホニルアミノ - 2 - [4 - (2 - オキソ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルカルバモイル] - フェニル } - アミド ;
 21 . 3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - イソオキサゾール - 5 - イルスルファモイル) - チオフェン - 2 - カルボン酸 (3 - メタンスルホニルアミノ - 2, 4, 6 - トリメチル - フェニル) - アミド ;
 22 . 5 - チアゾールカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - [(4 - クロロフェノキシ) メチル] - 4 - メチル - ;
 23 . 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) - ;
 24 . 2H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 2 - フェニル - ;
 25 . 2 - チオフェンカルボキサミド、5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 26 . 3 - フランカルボキサミド、2, 4, 5 - トリメチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 27 . 1H - ピロール - 3 - カルボン酸、2, 4 - ジメチル - 5 - [[[3 - (メチルスルホニル) フェニル] アミノ] カルボニル] - 、メチルエステル ;
 28 . 2 - チオフェンカルボキサミド、4, 5 - ジプロモ - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ;
 29 . 3, 5 - ピリジンジカルボキサミド、N 5 - [5 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - メトキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - メチル - N 3 - [4 - (2 - ピリジニルメトキシ) フェニル] - ;
 30 . 3, 5 - ピリジンジカルボキサミド、N 5 - [5 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 2 - メトキシ - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - メチル - N 3 - [4 - (4 - ピリジニルメトキシ) フェニル] - ;
 31 . 2 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - (2 - アミノ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 - メチル - 4H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 32 . 2 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - (2 - アミノ - 5, 6 - ジヒドロ - 4 - メチル - 4H - 1, 3 - チアジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 50

- メチル - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) フェニル]
 - 5 - クロロ - ;
 3 3 . 2 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - (2 - アミノ - 5 , 6 - ジヒドロ - 4
 - メチル - 4 H - 1 , 3 - チアジン - 4 - イル) - 5 - (メチルスルホニル) フェニル]
 - 5 - フルオロ - ;
 3 4 . 5 - チアゾールカルボキサミド、4 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)
 フェニル] - 2 - フェニル - ;
 3 5 . 1 H - ピロール - 3 - カルボン酸、2 - エチル - 4 - メチル - 5 - [[3 - (
 メチルスルホニル) フェニル] アミノ] カルボニル] - 、メチルエステル ;
 3 6 . 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 10
 3 - フェニル - ;
 3 7 . 3 - ピリジンカルボキサミド、5 - プロモ - N - [3 - (メチルスルホニル) フ
 ェニル] ;
 3 8 . 4 - チアゾールカルボキサミド、N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロ
 キシフェニル] - 2 - [(4 - メチルフェノキシ) メチル] - ;
 3 9 . 2 - フランカルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 -
 (フェノキシメチル) - ;
 4 0 . 1 H - ピロール - 3 - カルボキサミド、1 - シクロプロピル - N - [3 - [(4
 - フルオロフェニル) スルホニル] アミノ] - 4 - メトキシフェニル] - 2 , 5 - ジメ
 チル - ; 20
 4 1 . 3 - フランカルボキサミド、2 , 5 - ジメチル - N - [3 - (メチルスルホニル)
 フェニル] - ;
 4 2 . 4 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 4 3 . 3 - ピリダジンカルボキサミド、N - [3 - [(4 - フルオロフェニル) スル
 ホニル] アミノ] - 4 - メトキシフェニル] - 1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 - メチ
 ル - 6 - オキソ - ;
 4 4 . 3 - ピリダジンカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)
 フェニル] - 1 - (2 - クロロフェニル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 6 - メチル - 4 - オキソ
 - ;
 4 5 . 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルス
 ルホニル) フェニル] - 2 - (メチルチオ) - 1 - フェニル - ; 30
 4 6 . 3 - チオフェンカルボキサミド、2 , 5 - ジクロロ - N - [2 - クロロ - 5 - (
 メチルスルホニル) フェニル] - ;
 4 7 . 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホ
 ニル) フェニル] - 3 - エチル - 5 - メチル - ;
 4 8 . 1 H - イミダゾール - 5 - カルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルス
 ルホニル) フェニル] - 1 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - (メチルチオ) - ;
 4 9 . 2 - フランカルボキサミド、5 - (4 - アセチルフェニル) - N - [2 - クロロ
 - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 5 0 . 2 - ピリジンカルボキサミド、3 , 4 , 5 - トリクロロ - N - [2 - クロロ - 5
 - (メチルスルホニル) フェニル] - ; 40
 5 1 . 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フ
 ェニル] - 6 - フェニル - ;
 5 2 . 3 - フランカルボキサミド、N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシ
 フェニル] - ;
 5 3 . 2 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5
 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - メチル - 2 - フェニル - ;
 5 4 . 2 - フランカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニ
 ル] - N - [1 - (2 - フェニルエチル) - 4 - ピペリジニル] - 、エタン二酸エステル
 (1 : 1) ; 50

ニル) フェニル] - 1 - メチル - ;
 79 . 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 , 5 - ビス(メチルスルホニル)フェニル] - 6 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチニル) - ;
 80 . 3 - ピリジンカルボキサミド、6 - (3 , 3 - ジメチル - 1 - ブチニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 81 . 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 - (フェニルチオ) - ;
 82 . 3 - フランカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 2 , 5 - ジメチル - ;
 83 . 4 - ピリジンカルボキサミド、N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ;
 84 . 2 - フランカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 85 . 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 86 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、5 - アセチル - 1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 87 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - エテニル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 88 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - シアノ - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 89 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - ヒドロキシ - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 90 . 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;
 91 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 92 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - シクロヘキシル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 93 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - メチルフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 94 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3 - メチルフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 95 . 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
 96 . 1H - インドール - 2 - カルボキサミド、N - [3 - [[(3 - ブロモ - 2 - チエニル)カルボニル] アミノ] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - 5 - クロロ - ;
 97 . 1H - インドール - 2 - カルボキサミド、5 - クロロ - N - [3 - [[[3 - クロロ - 4 - (プロピルスルホニル) - 2 - チエニル] カルボニル] アミノ] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ;
 98 . 1H - インドール - 2 - カルボキサミド、5 - クロロ - N - [3 - [[[3 - クロロ - 4 - (メチルスルホニル) - 2 - チエニル] カルボニル] アミノ] - 5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ;
 99 . 1H - インドール - 2 - カルボキサミド、5 - クロロ - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [[(4 - メチル - 1 , 2 , 3 - チアジアゾール - 5 - イル)カルボニル] アミノ] フェニル] - ;
 100 . 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル)アミノ] フェニル] - 2 - [(4 - ピリジニルメチル)チオ] - ;

10

20

30

40

50

101. 2 - チオフェンカルボキサミド、5 - (2 - ベンゾチアゾリル) - N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
102. 3 - フランカルボキサミド、N - [4 - [2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エトキシ] - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;
103. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
104. 3 - チオフェンカルボキサミド、N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;
105. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、5 - メチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 3 - フェニル - ; 10
106. 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - カルボキサミド、4 - メチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;
107. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、3, 5 - ジメチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] ;
108. ピラジンカルボン酸、3 - [[[5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] アミノ] カルボニル] - ;
109. 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - エチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
110. 2 - フランカルボキサミド、N - [3 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ; 20
111. 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - [(4 - ピリジニルメチル) アミノ] - ;
112. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[[2 - (メチルアミノ) - 4 - ピリジニル] メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;
113. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[[2 - (メチルアミノ) - 4 - ピリミジニル] メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;
114. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[(2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ; 30
115. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;
116. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;
117. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;
118. 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 1 - フェニル - ; 40
119. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
120. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - [(2 - ヒドロキシエチル) スルホニル] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
121. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
122. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3 - フルオロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ; 50

1 2 3 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - [4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) ;

1 2 4 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (2 - ピリミジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 2 5 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - N - 2 - プロペニル - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 2 6 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - (シアノメチル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 2 7 . グリシン、N - [[1 - (4 - クロロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] カルボニル] - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 、エチルエステル ;

1 2 8 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - エチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 2 9 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (1, 6 - ジヒドロ - 6 - オキソ - 3 - ピリダジニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 3 0 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (6 - クロロ - 2 - ピリジニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 3 1 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - 1 - [5 - (トリフルオロメチル) - 2 - ピリジニル] - ;

1 3 2 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - (2 - ピリジニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 3 3 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - フルオロ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 3 4 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] - N - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

1 3 5 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 3 6 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - 5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 3 7 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、5 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - フェニル - ;

1 3 8 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - メトキシフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 3 9 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 4 0 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - プロモフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 4 1 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3, 4 - ジクロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 4 2 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (2 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

1 4 3 . 1 H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - メチルフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

10

20

30

40

50

144. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 1 - (フェニルメチル) ;
145. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - ;
146. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (3 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - ;
147. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - [4 - [(アミノイミノメチル) アミノ] フエニル] - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
148. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - アミノフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
149. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 1 - (4 - ニトロフェニル) - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
150. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [2 - フルオロ - 5 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
151. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - プロピル -
152. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、5 - クロロ - 1 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - ;
153. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - メトキシフェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
154. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
155. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - フルオロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
156. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 1 - フェニル - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
157. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 1 - フェニル - 5 - プロピル - ;
158. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;
159. 2 - ピリジンカルボキサミド、5 - クロロ - N - [5 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 2 - [[[4 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) フエニル] アミノ] カルボニル] フエニル] - ;
160. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル) フエニル] - 3 - [3 - (トリフルオロメチル) フエノキシ] - ;
161. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - ;
162. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3, 4 - ジメチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フエニル] - ;
163. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フエニル] - ;
164. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [2 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) - 5 - (メチルスルホニル) フエニル] - ;
165. 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、N - [3 - フルオロ - 2 - (メチルスルホニル) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル] - 1 - [3 - (3 - ピリジニル) フ

10

20

30

40

50

エニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - ;
 166. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4, 5 - ジメチル - 3 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;
 167. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4, 5 - ジメチル - 3 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 168. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3, 4 - ジメチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 169. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3 - メトキシピラジニル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 170. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [(2, 1, 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルアミノ) スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 171. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4, 5 - ジメチル - 3 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 172. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 173. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4, 5 - ジメチル - 3 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 174. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3, 4 - ジメチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 175. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - 、一ナトリウム塩；
 176. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [5 - [(1 - エチルプロピル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル] - ;
 177. 2 - フランカルボキサミド、N - [5 - [(1 - エチルプロピル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル] - ;
 178. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、3 - (2, 6 - ジクロロフェニル) - N - [5 - [(1 - エチルプロピル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル] - 5 - メチル - ;
 179. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、3 - (2 - クロロフェニル) - N - [5 - [(1 - エチルプロピル) スルホニル] - 2 - メトキシフェニル] - 5 - メチル - ;
 180. 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [2 - クロロ - 5 - (メチルスルホニル) フェニル] - ;
 181. 2, 3 - ピリジンジカルボキサミド、6 - メチル - N 3 - [2 - メチル - 3 - (メチルスルホニル) フェニル] - N 2 - プロピル - ;
 182. 2 - フランカルボキサミド、N - [5 - (エチルスルホニル) - 2 - ヒドロキシフェニル] - 5 - [(5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 3, 5, 5, 8, 8 - ペンタメチル - 2 - ナフタレニル) メチル] - ;
 183. 3 - フランカルボキサミド、N - [4 - [2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エトキシ] - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 、一塩酸塩；
 184. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3 - メトキシ - 2 - ピラジニル) 10
 20
 30
 40
 50

アミノ]スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル] - ;

185. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [(2 , 1 , 3 - ベンゾチアジアゾール - 5 - イルアミノ)スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル] - ;

186. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3 , 4 - ジメチル - 5 - イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル] - 、一ナトリウム塩；

187. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4 - クロロ - 5 - メチル - 3 - イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル] - ;

188. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル] - ;

189. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル] - N - [2 , 4 , 6 - トリメチル - 3 - (メチルスルホニル)フェニル] - ;

190. 1H - ピラゾール - 3 - カルボキサミド、N - [3 - [(プチルスルホニル)アミノ]フェニル] - 4 - [(3 - エチル - 4 , 5 - ジメチル - 2 (3H) - オキサゾリデン)エチリデン] - 4 , 5 - ジヒドロ - 5 - オキソ - 1 - (テトラヒドロ - 1 , 1 - ジオキシド - 3 - チエニル) - ;

191. 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド、1 - メチル - N - [3 - (メチルスルホニル)フェニル] - 3 - (トリフルオロメチル) - ;

192. 1H - ピラゾール - 4 - カルボン酸、3 - (4 - クロロフェニル) - 4 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - 1 - [[[3 - (メチルスルホニル)フェニル]アミノ]カルボニル] - 、メチルエステル；

193. 1H - テトラゾール - 5 - カルボキサミド、N - [3 - アセチル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 1 - [(4 - メトキシフェニル)メチル] - ; および

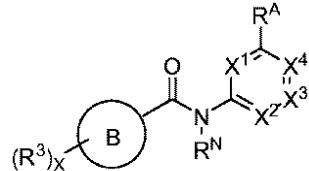
194. 1H - テトラゾール - 5 - カルボキサミド、N - [3 - アセチル - 2 - ヒドロキシ - 5 - (メチルスルホニル)フェニル] - 。

【0062】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物：

【0063】

【化9】



I

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中：

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大X個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC - R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

R^Aは、SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹から選択され；

R¹は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられている、C₁～₆脂肪族であり

30

40

50

;

各 R^2 は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大 2 個の炭素原子が O、S、 NR^N 、または C(O) で必要に応じて置き換えられている、 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

X は 0 ~ 4 であり；

R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^J$ 、オキソ、チオキソ、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO(R^J)$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^JSO_2R^J$ 、 $-NR^JCON(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^JSO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、もしくは $-OP(O)(R^J)_2$ で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択され；

R^J は、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

R^3 および R^4 の各存在は独立して、 $Q - R^X$ であり；

Q は、結合であるか、または、Q の最大 3 個のメチレン単位が必要に応じて独立して $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ により置き換えられた $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であり；ここで

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され；

R^X の各存在は独立して、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-N 30 R'SO_2R'$ 、 $-NR'SO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-PO(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、または $-OP(O)(R')_2$ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^T$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-NRTCOR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)_2$ 、もしくは $-NRTSO_2R^T$ で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択され；ここで

各 R^T は独立して、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^T 基は、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)_2$ 、 $-OCOR^R$ 、 $-NRR^RCOR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)_2$ 、または $-NRR^RSO_2R^R$ で必要に応じて置換され；

ここで

各 R^R は独立して、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

T は、 $(CH_2)_w$ であり；

w は、0 ~ 2 であり；

A_{r^1} は、3 ~ 8 員の飽和または部分不飽和の環、5 ~ 6 員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する3 ~ 7 員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する5 ~ 6 員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

A_{r^1} は、独立した1 ~ 3 個の存在の $-R^W$ 、オキソ、チオキソ、 $-CO_2R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-SR^W$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルコキシ、 $-C(O)N(R^W)_2$ 、 $-NR^WC(O)R^W$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-SO_2N(R^W)_2$ 、 $-NR^WSO_2R^W$ 、 $-NR^WCON(R^W)_2$ 、 $-NR^WC_2H_5R^W$ 、 $-COR^W$ 、 $-OCOR^W$ 、 $-OCON(R^W)_2$ 、 $-SOR^W$ 、 $-NR^WSO_2N(R^W)_2$ 、 $-COCOR^W$ 、 $-COCH_2COR^W$ 、 $-OP(O)(OR^W)_2$ 、 $-P(O)(OR^W)_2$ 、 $-PO(OR^W)(R^W)$ 、 $-P(O)(R^W)_2$ 、または $-OP(O)(R^W)_2$ で、必要に応じて置換され；

ここで

R^W は、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

R^Q は、ハロゲン、 $-R^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-SR^S$ 、 $-OR^S$ 、 $C_{3 \sim 10}$ 脂環式、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5 ~ 10 員ヘテロアリール、5 ~ 10 員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルコキシ、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-OC(O)R^S$ 、または $-NR^SC(O)R^S$ から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2 個の R^Q もしくは2 個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1 ~ 3 個の存在の R^O 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^O$ 、 $-SR^O$ 、 $-N(R^O)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^O$ 、 $-CO_2R^O$ 、 $-CON(R^O)_2$ 、 $-OCOR^O$ 、 $-NR^OCOR^O$ 、 $-SO_2R^O$ 、 $-SO_2N(R^O)_2$ 、または $-NR^OSO_2R^O$ で必要に応じて置換され；ここで

R^O は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、または $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、または3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R' は、これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、または2 個存在する R' はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する5 ~ 8 員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 $C_{1 \sim 8}$ 脂肪族、 $C_{6 \sim 10}$ アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した1 ~ 3 個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルキル、 $-C_{1 \sim 4}H$ アルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、または $-NR^ISO_2R^I$ で必要に応じて置換され；ここで

R^I は水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族である。

【0064】

別の実施形態では、本発明は、式 I' の化合物：

10

20

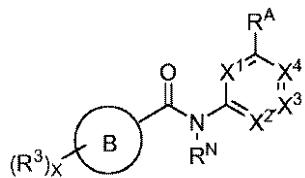
30

40

50

【0065】

【化10】



I

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中：

環 B は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式ヘテロアリール環であり、ここで環 B は、最大 x 個存在する R³ で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、および X⁴ は、それぞれ独立して窒素または C - R⁴ であり、ただし X¹、X²、X³、および X⁴ は全てが同時に窒素にはならず；

R^A は、SO₂N(R²)₂ または NR²SO₂R¹ から選択され；

R¹ は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大 2 個の炭素原子が O、S、NR^N、または C(O) で必要に応じて置き換えられている、C₁ ~ ₆ 脂肪族であり；

各 R² は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大 2 個の炭素原子が O、S、NR^N、または C(O) で必要に応じて置き換えられている C₁ ~ ₆ 脂肪族であり；

x は 0 ~ 4 であり；

R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の - R^J、オキソ、チオキソ、- CO₂R^J、- OR^J、- N(R^J)₂、- SR^J、- NO₂、ハロゲン、- CN、- C₁ ~ ₄ ハロアルキル、- C₁ ~ ₄ ハロアルコキシ、- C(O)N(R^J)₂、- NR^JC(O)R^J、- SO₂R^J、- SO₂N(R^J)₂、- NR^JSO₂R^J、- NR^JCON(R^J)₂、- NR^JCO₂R^J、- COR^J、- OCOR^J、- OCON(R^J)₂、- SOR^J、- NR^JSO₂N(R^J)₂、- COCOCR^J、- COCH₂COR^J、- OP(O)(OR^J)₂、- P(O)(OR^J)₂、- PO(OR^J)(R^J)、- P(O)(R^J)₂、もしくは - OP(O)(R^J)₂ で必要に応じて置換された C₁ ~ ₆ 脂肪族基から選択され；

R^J は、水素または非置換 C₁ ~ ₆ 脂肪族であり；

R³ および R⁴ の各存在は独立して、Q - R^X であり；

Q は、結合であるか、または、Q の最大 3 個のメチレン単位が必要に応じて独立して - NH -、- NR -、- O -、- S -、- CO₂ -、- OC(O) -、- C(O)CO -、- C(O) -、- C(S) -、- C(O)NH -、- C(O)NR -、- C(=N - CN) -、- NHCO -、- NRCO -、- NHC(O)O -、- NRC(O)O -、- SO₂NH -、- SO₂NR -、- NHSO₂ -、- NRSO₂ -、- NHCO(NH) -、- NRC(O)NH -、- NRC(O)NR -、- NHC(O)NR -、- OC(O)NH -、- OC(O)NR -、- NHSO₂NH -、- NRSO₂NH -、- NHSO₂NR -、- NRSO₂NR -、- SO -、もしくは - SO₂ - により置き換えられた C₁ ~ ₆ 脂肪族鎖であり；ここで

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され；

R^X の各存在は独立して、- R'、ハロゲン、- NO₂、- CN、- OR'、- SR'、- N(R')₂、- NR'C(O)R'、- NR'C(O)N(R')₂、- NR'C(O₂R'、- C(O)R'、- CO₂R'、- OC(O)R'、- C(O)N(R')₂、- OC(O)N(R')₂、- SOR'、- SO₂R'、- SO₂N(R')₂、- NR'SO₂R'、- NRSO₂N(R')₂、- C(O)C(O)R'、- C(O)CH₂C(O)R'、- OP(O)(OR')₂、- P(O)(OR')₂、- PO(OR')(R')₂、- P(O)(R')₂、または - OP(O)(R')₂ から選択され；

10

20

30

40

50

Rの各存在は独立して、水素、または独立した1～3個の存在の-R^T、-T-Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^T、-SR^T、-N(R^T)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^T、-COR^T、-CON(R^T)₂、-OCOR^T、-NR^TCOR^T、-SO₂R^T、-SO₂N(R^T)₂、もしくは-NR^TSO₂R^Tで必要に応じて置換されたC_{1～6}脂肪族基から選択され；ここで

各R^Tは独立して、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^T基は、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した1～3個の存在の-R^R、-T-Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^R、-SR^R、-N(R^R)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^R、-COR^R、-CON(R^R)₂、-OCOR^R、-NR^RCOR^R、-SO₂R^R、-SO₂N(R^R)₂、または-NR^RSO₂R^Rで必要に応じて置換され；

ここで

各R^Rは独立して、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり；

Tは、(CH₂)_wであり；

wは、0～2であり；

Ar¹は、3～8員の飽和または部分不飽和の環、5～6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar¹は、独立した1～3個の存在の-R^W、オキソ、チオキソ、-CO₂R^W、-OR^W、-N(R^W)₂、-SR^W、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-C(O)N(R^W)₂、-NR^WC(O)R^W、-SO₂R^W、-SO₂N(R^W)₂、-NR^WSO₂R^W、-NR^WCON(R^W)₂、-NR^WCO₂R^W、-COR^W、-OCOR^W、-OCON(R^W)₂、-SOR^W、-NR^WSO₂N(R^W)₂、-COCOR^W、-COCH₂COR^W、-OP(O)(OR^W)₂、-P(O)(OR^W)₂、-PO(OR^W)(R^W)、-P(O)(R^W)₂、または-OP(O)(R^W)₂で、必要に応じて置換され；

ここで

R^Wは、水素または非置換C_{1～6}脂肪族であり；

R^Qは、ハロゲン、-R^S、-N(R^S)₂、-SR^S、-OR^S、C_{3～10}脂環式、C_{6～10}アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-C_{1～4}ハロアルキル、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-CO₂R^S、-COR^S、-OC(O)R^S、または-NR^SC(O)R^Sから選択され；ここで

R^Sは水素または非置換C_{1～6}脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^Qもしくは2個のR^S基、またはR^Q基とR^S基との任意の組合せは、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1～3個の存在のR⁰、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-NO₂、-C_{1～4}ハロアルキル、-C_{1～4}ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R⁰、-CO⁰、-CON(R⁰)₂、-OCOR⁰、-NR⁰COR⁰、-SO₂R⁰、-SO₂

10

20

30

40

50

$N(R^0)_2$ 、または $-NR^0SO_2R^0$ で必要に応じて置換され；ここで
 R^0 は水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、または C_{1-8} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R' は、これらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、または2個存在する R' はこれらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 C_{1-8} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した1~3個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1-4}H$ ハロアルキル、 $-C_{1-4}F$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、または $-NR^ISO_2R^I$ で必要に応じて置換され；ここで

R^I は水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；

以下の化合物を除外することを前提とする：

1. $3-(4-\text{クロロ}-3-\text{メチル}-\text{イソオキサゾール}-5-\text{イルスルファモイル})-\text{チオフェン}-2-\text{カルボン酸}$ ($3-\text{メタンスルホニルアミノ}-2,4,6-\text{トリメチルフェニル})-\text{アミド}$ [および1のトリフルオロ酢酸塩]；
2. $2-\text{メチル}-\text{ピリジン}-3,5-\text{ジカルボン酸}$ $5-[(5-\text{tert-ブチル}-3-\text{メタンスルホニルアミノ}-2-\text{メトキシ-フェニル})-\text{アミド}] 3-\{ [4-(\text{ピリジン}-2-\text{イルメトキシ})-\text{フェニル}]-\text{アミド} \}$ ；
3. $2-\text{メチル}-\text{ピリジン}-3,5-\text{ジカルボン酸}$ $5-[(5-\text{tert-ブチル}-3-\text{メタンスルホニルアミノ}-2-\text{メトキシ-フェニル})-\text{アミド}] 3-\{ [4-(\text{ピリジン}-4-\text{イルメトキシ})-\text{フェニル}]-\text{アミド} \}$ ；
4. $2-(4-\text{フルオロ}-\text{ベンジルアミノ})-\text{N}- (3-\text{メタンスルホニルアミノ}-5-\text{トリフルオロメチル-フェニル})-\text{ニコチンアミド}$ ；
5. $\text{N}- (3-\text{メタンスルホニルアミノ}-5-\text{トリフルオロメチル-フェニル})-2-[(2-\text{メチルアミノ}-\text{ピリミジン}-4-\text{イルメチル})-\text{アミノ}]-\text{ニコチンアミド}$ ；
6. $\text{N}- (3-\text{メタンスルホニルアミノ}-5-\text{トリフルオロメチル-フェニル})-2-[(\text{ピリジン}-4-\text{イルメチル})-\text{アミノ}]-\text{ニコチンアミド}$ ；
7. $5-\text{クロロ}-\text{ピリジン}-2-\text{カルボン酸}$ $\{ 5-\text{メタンスルホニルアミノ}-2-[4-(2-\text{オキソ-ピペリジン}-1-\text{イル})-\text{フェニルカルバモイル}]-\text{フェニル} \}-\text{アミド}$ ；
8. $3-(4-\text{クロロ}-3-\text{メチル}-\text{イソオキサゾール}-5-\text{イルスルファモイル})-\text{チオフェン}-2-\text{カルボン酸}$ ($3-\text{メタンスルホニルアミノ}-2,4,6-\text{トリメチルフェニル})-\text{アミド}$ ；
9. $3,5-\text{ピリジンジカルボキサミド}$ 、 $N 5-[5-(1,1-\text{ジメチルエチル})-2-\text{メトキシ}-3-[(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] \text{フェニル}] - 2-\text{メチル}-N 3-[4-(2-\text{ピリジニルメトキシ})\text{フェニル}]$ ；
10. $3,5-\text{ピリジンジカルボキサミド}$ 、 $N 5-[5-(1,1-\text{ジメチルエチル})-2-\text{メトキシ}-3-[(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] \text{フェニル}] - 2-\text{メチル}-N 3-[4-(4-\text{ピリジニルメトキシ})\text{フェニル}]$ ；
11. $2-\text{フランカルボキサミド}$ 、 $N-[3-[(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] \text{フェニル}] - N-[1-(2-\text{フェニルエチル})-4-\text{ピペリジニル}]$ 、エタン二酸エステル（1:1）；
12. $2-\text{フランカルボキサミド}$ 、 $N-[3-[(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] \text{フェニル}] - N-[1-(2-\text{フェニルエチル})-4-\text{ピペリジニル}]$ ；
13. $1H-\text{ピロール}-3-\text{カルボキサミド}$ 、 $2,5-\text{ジメチル}-N-[3-[(\text{メチルスルホニル})\text{アミノ}] \text{フェニル}] - 1-[2-(\text{トリフルオロメチル})\text{フェニル}]$ ；

14. 4 - チアゾールカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [[3 - (4 - モルホリニル) プロピル] (2 - チエニルカルボニル) アミノ] - ;

15. 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 2 - [(4 - ピリジニルメチル) チオ] - ;

16. 3 - フランカルボキサミド、N - [4 - [2 - [(1 - メチルエチル) アミノ] エトキシ] - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

17. 3 - チオフェンカルボキサミド、N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

18. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、5 - メチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 3 - フェニル - ; 10

19. 1, 2, 3 - チアジアゾール - 5 - カルボキサミド、4 - メチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

20. 4 - イソオキサゾールカルボキサミド、3, 5 - ジメチル - N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] ;

21. 2 - フランカルボキサミド、N - [3 - [メチル (メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

22. 3 - ピリジンカルボキサミド、N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - 2 - [(4 - ピリジニルメチル) アミノ] - ;

23. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[2 - (メチルアミノ) - 4 - ピリジニル] メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ; 20

24. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[[2 - (メチルアミノ) - 4 - ピリミジニル] メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;

25. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[(2 - メトキシ - 4 - ピリジニル) メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] ;

26. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - (1H - インダゾール - 6 - イルアミノ) - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ; 30

27. 2 - チオフェンカルボキサミド、N - [4 - メチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

28. 3 - ピリジンカルボキサミド、2 - [[(4 - フルオロフェニル) メチル] アミノ] - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル] - ;

29. 1H - ピラゾール - 4 - カルボキサミド、1 - (4 - クロロフェニル) - N - [3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - 5 - (トリフルオロメチル) - ;

30. 2 - ピリジンカルボキサミド、5 - クロロ - N - [5 - [(メチルスルホニル) アミノ] - 2 - [[4 - (2 - オキソ - 1 - ピペリジニル) フェニル] アミノ] カルボニル] フェニル] - ; 40

31. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(3, 4 - ジメチル - 5 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

32. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - (4 - クロロ - 3 - メチル - 5 - イソオキサゾリル) - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ;

33. 2 - チオフェンカルボキサミド、3 - [[(4, 5 - ジメチル - 3 - イソオキサゾリル) アミノ] スルホニル] - N - [2, 4, 6 - トリメチル - 3 - [(メチルスルホニル) アミノ] フェニル] - ; 50

34. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[[(3-メトキシピラジニル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一ナトリウム塩；

35. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルアミノ)スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一ナトリウム塩；

36. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(4,5-ジメチル-3-イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一ナトリウム塩；

37. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(4-クロロ-3-メチル-5-イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一ナトリウム塩； 10

38. 3-フランカルボキサミド、N-[4-[2-[(1-メチルエチル)アミノ]エトキシ]-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一塩酸塩；

39. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(3-メトキシ-2-ピラジニル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-；

40. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(2,1,3-ベンゾチアジアゾール-5-イルアミノ)スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-； 20

41. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(3,4-ジメチル-5-イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-、一ナトリウム塩；

42. 2-チオフェンカルボキサミド、3-[(4-クロロ-5-メチル-3-イソオキサゾリル)アミノ]スルホニル]-N-[2,4,6-トリメチル-3-[(メチルスルホニル)アミノ]フェニル]-；および

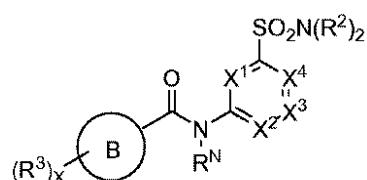
43. 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド、N-[3-[(ブチルスルホニル)アミノ]フェニル]-4-[(3-エチル-4,5-ジメチル-2(3H)-オキサゾリデン)エチリデン]-4,5-ジヒドロ-5-オキソ-1-(テトラヒドロ-1,1-ジオキシド-3-チエニル)。 30

【0066】

別の実施形態では、本発明は、式I"の化合物：

【0067】

【化11】



I''

40

または薬学的に許容されるその塩を提供し、式中：

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大X個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC-R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

各R²は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられているC₁~₆脂肪族であり；

50

\times は 0 ~ 4 であり；

R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^J$ 、オキソ、チオキソ、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルキル、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルコキシ、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO(R^J)$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^JSO_2R^J$ 、 $-NR^JCON(R^J)_2$ 、 $-NR^JCO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^JSO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、もしくは $-OP(O)(R^J)_2$ で必要に応じて置換された $C_{1~6}H$ 脂肪族基から選択され；

10

R^J は、水素または非置換 $C_{1~6}H$ 脂肪族であり；

R^3 および R^4 の各存在は独立して、 $Q - R^X$ であり；

Q は、結合であるか、または、 Q の最大 3 個のメチレン単位が必要に応じて独立して $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NR-$ 、 $-NRC(O)NR$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ により置き換えられた $C_{1~6}H$ 脂肪族鎖であり；ここで

20

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され；

R^X の各存在は独立して、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRSO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)CH_2C(O)R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-PO(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、または $-OP(O)(R')_2$ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^T$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルキル、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-NRTCOR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)_2$ 、もしくは $-NRTSO_2R^T$ で必要に応じて置換された $C_{1~6}H$ 脂肪族基から選択され；ここで

30

各 R^T は独立して、水素または非置換 $C_{1~6}H$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^T 基は、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルキル、 $-C_{1~4}H$ 、ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)_2$ 、 $-OCOR^R$ 、 $-NRR^RCOR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)_2$ 、または $-NRR^RSO_2R^R$ で必要に応じて置換され；

40

ここで

各 R^R は独立して、水素または非置換 $C_{1~6}H$ 脂肪族であり；

T は、 $(CH_2)_w$ であり；

w は、0 ~ 2 であり；

Ar^1 は、3 ~ 8 員の飽和または部分不飽和の環、5 ~ 6 員アリール環、窒素、酸素、

50

もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar^1 は、独立した1～3個の存在の $-\text{R}^W$ 、オキソ、チオキソ、 $-\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{OR}^W$ 、 $-\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SR}^W$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{C}(\text{O})\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{CON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{NR}^W\text{CO}_2\text{R}^W$ 、 $-\text{COR}^W$ 、 $-\text{OCOR}^W$ 、 $-\text{OCON}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{SOR}^W$ 、 $-\text{NR}^W\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^W)_2$ 、 $-\text{COCOR}^W$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^W$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^W)_2$ 、 $-\text{P(O)(OR}^W)_2$ 、 $-\text{PO(OR}^W)(\text{R}^W)$ 、 $-\text{P(O)(R}^W)_2$ 、または $-\text{OP(O)(R}^W)_2$ で、必要に応じて置換され；

ここで

R^W は、水素または非置換 $\text{C}_{1～6}$ 脂肪族であり；

R^Q は、ハロゲン、 $-\text{R}^S$ 、 $-\text{N}(\text{R}^S)_2$ 、 $-\text{SR}^S$ 、 $-\text{OR}^S$ 、 $\text{C}_{3～10}$ 脂環式、 $\text{C}_{6～10}$ アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^S$ 、 $-\text{COR}^S$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^S$ 、または $-\text{NR}^S\text{C}(\text{O})\text{R}^S$ から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 $\text{C}_{1～6}$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個の R^Q もしくは2個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1～3個の存在の R^O 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-\text{OR}^O$ 、 $-\text{SR}^O$ 、 $-\text{N}(\text{R}^O)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^O$ 、 $-\text{CO}\text{R}^O$ 、 $-\text{CON}(\text{R}^O)_2$ 、 $-\text{OCOR}^O$ 、 $-\text{NR}^O\text{COR}^O$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^O$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^O)_2$ 、または $-\text{NR}^O\text{SO}_2\text{R}^O$ で必要に応じて置換され；ここで

R^O は水素または非置換 $\text{C}_{1～6}$ 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、または $\text{C}_{1～8}$ 脂肪族、 $\text{C}_{6～10}$ アリール、5～10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3～10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか；または R および R' は、これらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、または2個存在する R' はこれらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 $\text{C}_{1～8}$ 脂肪族、 $\text{C}_{6～10}$ アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した1～3個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-\text{OR}^I$ 、 $-\text{SR}^I$ 、 $-\text{N}(\text{R}^I)_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_{1～4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^I$ 、 $-\text{COR}^I$ 、 $-\text{CONHR}^I$ 、 $-\text{OCOR}^I$ 、 $-\text{NR}^I\text{COR}^I$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^I$ 、 $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^I)_2$ 、または $-\text{NR}^I\text{SO}_2\text{R}^I$ で必要に応じて置換され；ここで

R^I は水素または非置換 $\text{C}_{1～6}$ 脂肪族である。

【0068】

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、必要に応じて置換された6員ヘテロアリール環である。

【0069】

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下記から選択される。

10

20

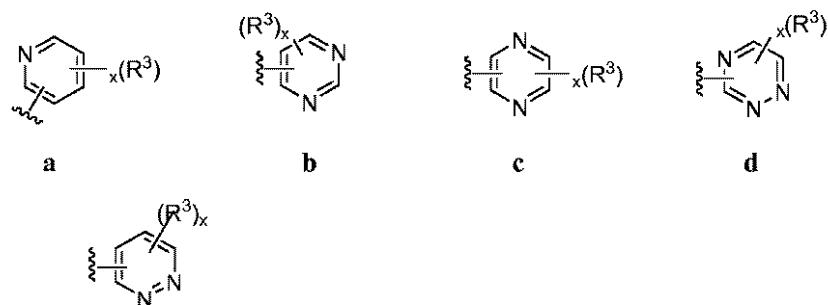
30

40

50

【0070】

【化12】



10

または e .

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、必要に応じて置換された5員ヘテロアリール環である。

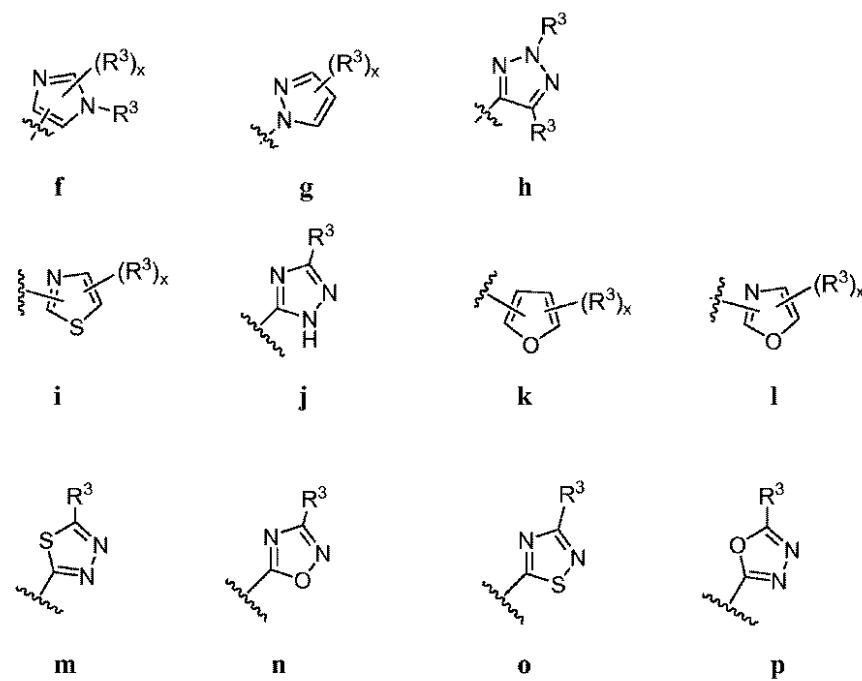
【0071】

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下式から選択される。

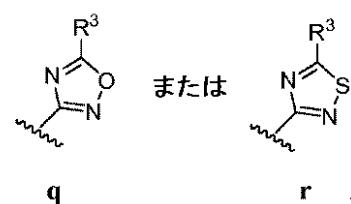
【0072】

【化13】

20



30

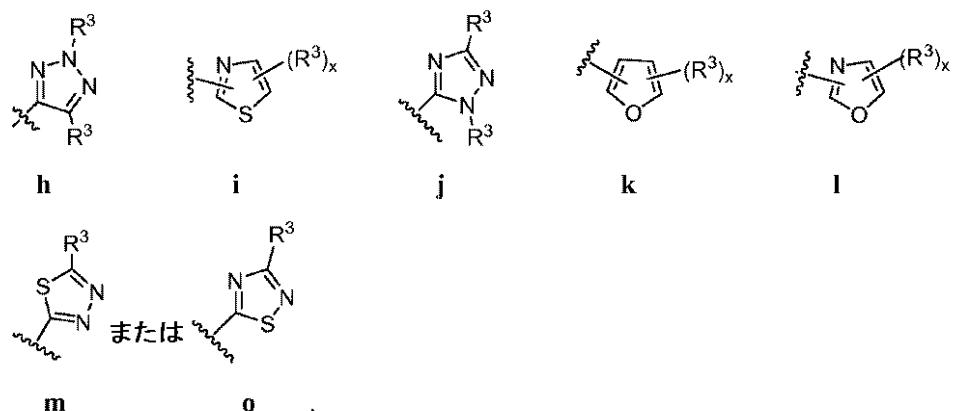


40

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0073】

【化14】

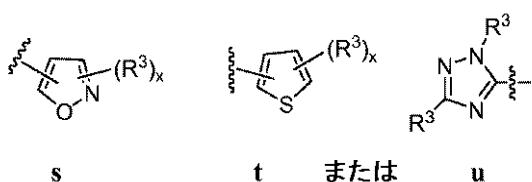


10

式I、I'、またはI"の化合物のその他の実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0074】

【化15】

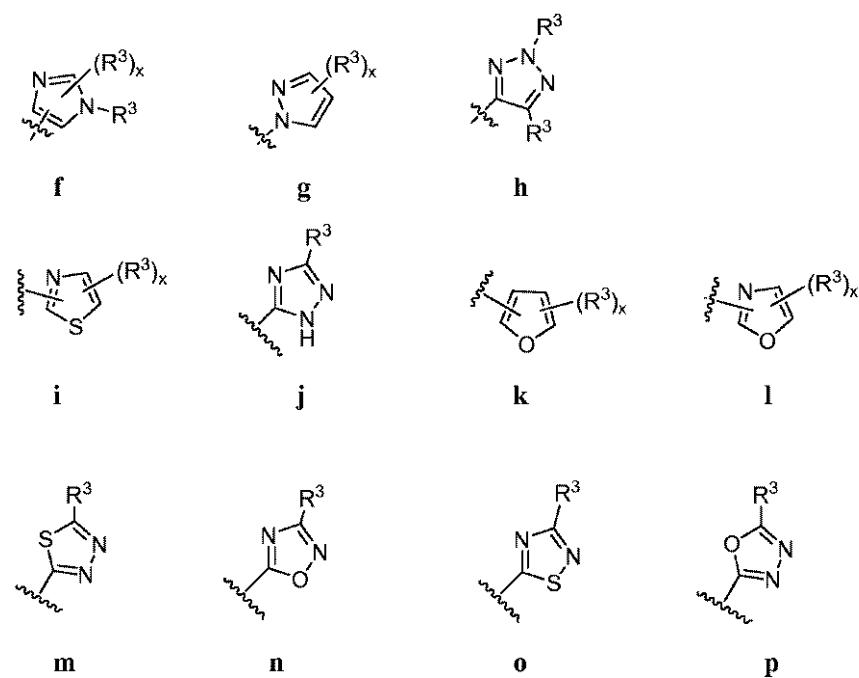


20

式I、I'、またはI"の化合物のさらにその他の実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0075】

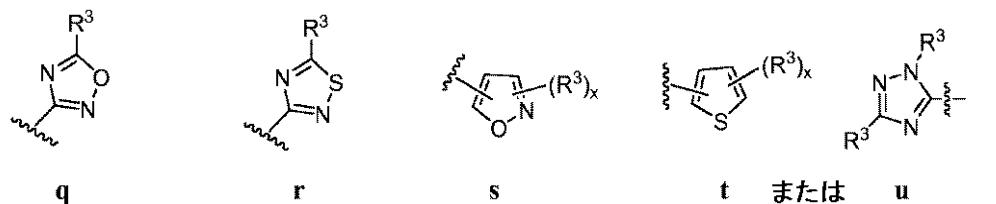
【化16】



30

【0076】

【化17】

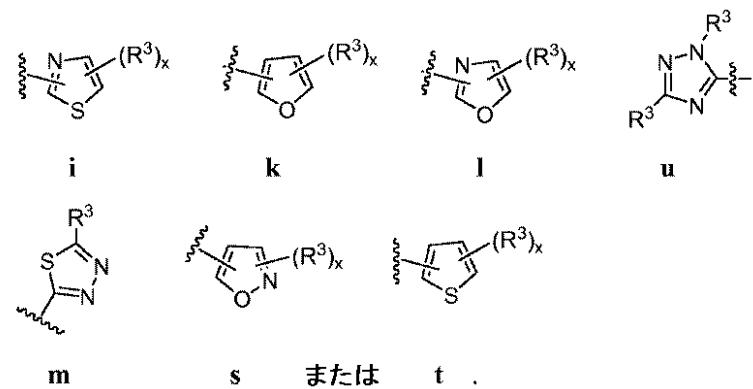


式I、I'、またはI"の化合物のさらにその他の実施形態では、環Bは、下式から選択される。

10

【0077】

【化18】



20

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、xが1~3である。

【0078】

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、xが1~3であり、各R³は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、C_{1~6}脂環式、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。

30

【0079】

式I、I'、またはI"の化合物のいくつかの実施形態では、xが1~2であり、各R³は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1~6}脂肪族、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である。

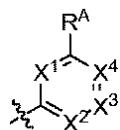
【0080】

式IまたはI'の化合物のいくつかの実施形態では、下記の基：

【0081】

40

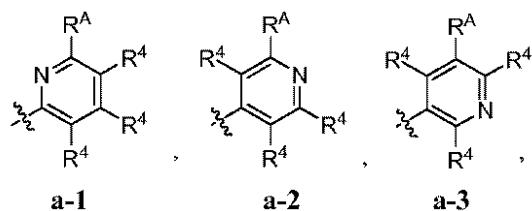
【化19】



が、下式から選択される。

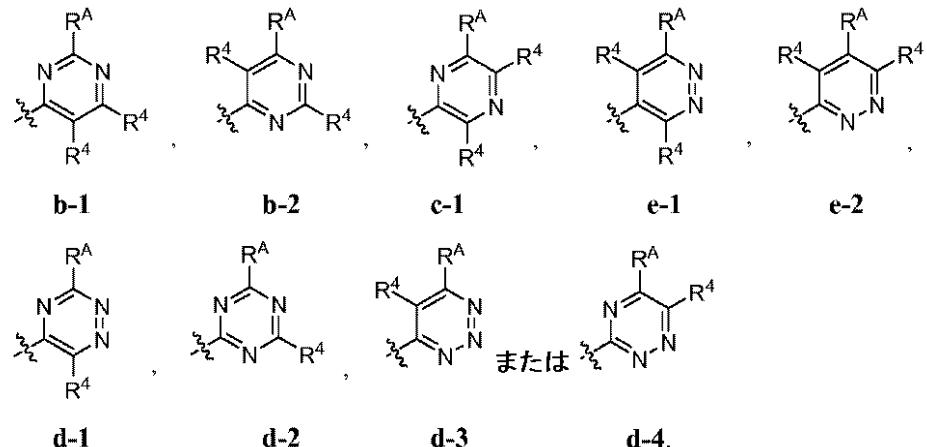
【0082】

【化20】



【0083】

【化21】



10

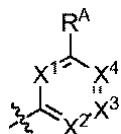
20

30

式IまたはI'の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

【0084】

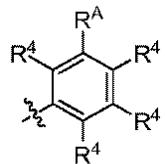
【化22-1】



が下式である。

【0085】

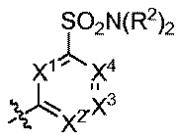
【化22-2】



式I"の化合物のいくつかの実施形態では、下記の基：

【0086】

【化23】

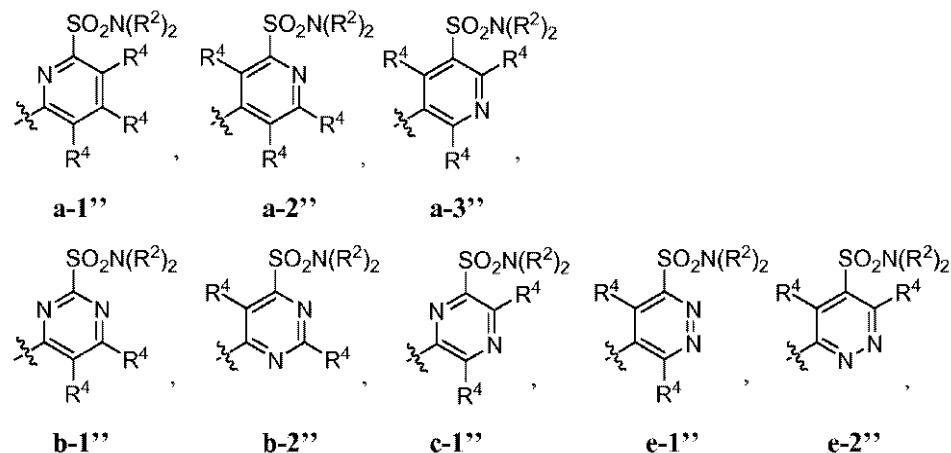


が、下式から選択される。

【0087】

40

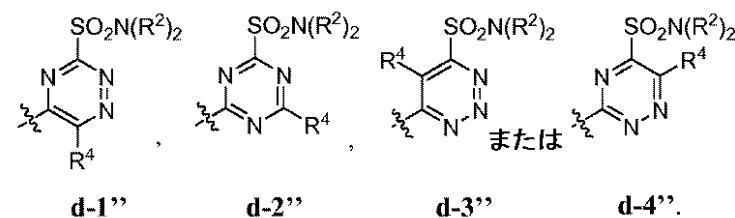
【化24】



10

【0088】

【化25】

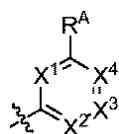


20

式IまたはI'の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

【0089】

【化26】

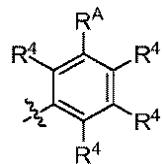


30

が下式である。

【0090】

【化27】



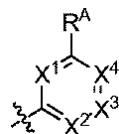
f-1.

式IまたはI'の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

40

【0091】

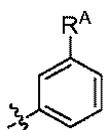
【化28】



が下式である。

【0092】

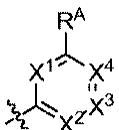
【化 29】



式 I または I' の化合物のさらにその他の実施形態では、下記の基：

【0093】

【化 30】

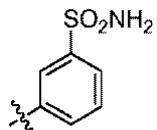


10

が下式である。

【0094】

【化 31】

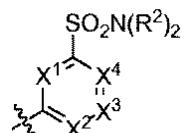


式 I" の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

20

【0095】

【化 32】



が下式である。

【0096】

【化 33】



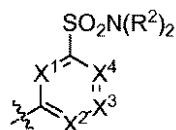
30

f-1" .

式 I" の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

【0097】

【化 34】

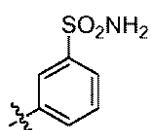


40

が下式である。

【0098】

【化 35】

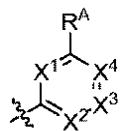


式 I または I' の化合物のさらにその他の実施形態では、下記の基：

50

【0099】

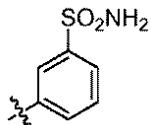
【化36】



が下式である。

【0100】

【化37】

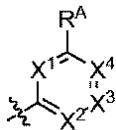


10

式IまたはI'の化合物のいくつかの実施形態では、下記の基：

【0101】

【化38】



20

が、環a-1、a-2、またはa-3から選択される。

【0102】

式I、I'、またはI''の化合物のいくつかの実施形態では、各R^4は、存在する場合には水素である。

【0103】

式I、I'、またはI''の化合物のいくつかのその他の実施形態では、各R^4は、存在する場合には、水素、ハロゲン、CN、NO2、または、C1~6脂肪族、アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')2、-CH2N(R')2、-OR'、-CH2OR'、-SR'、-CH2SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')2、もしくは-S(O)2N(R')2から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択される。

30

【0104】

式Iの化合物のいくつかの実施形態では、R^Aが、SO2N(R^2)2またはSO2R^1から選択される。式Iの化合物のその他の実施形態では、R^AがSO2R^1であり、R^1がC1~6アルキルである。

【0105】

式I'の化合物のいくつかのその他の実施形態では、R^AがSO2N(R^2)2であり、両方のR^2が水素である。

【0106】

式I''の化合物のその他の実施形態では、SO2N(R^2)2において、両方のR^2が水素である。

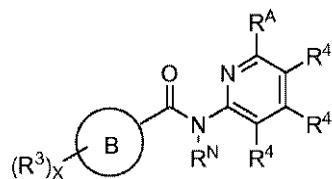
40

【0107】

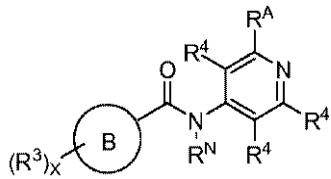
本発明のその他の実施形態では、化合物は、式II-A1、II-A2、もしくはII-A3の構造：

【0108】

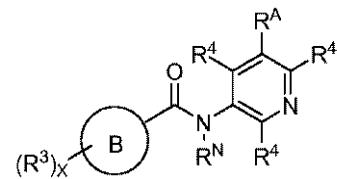
【化39】



II-A1



II-A2



II-A3;

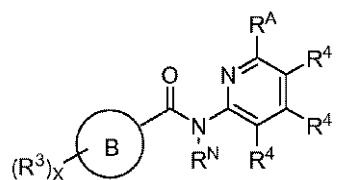
または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、 \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、 R^A 、および環Bは、式Iの化合物に関して本明細書で定義されたものである。 10

【0109】

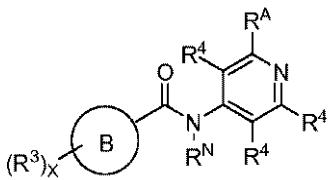
本発明のその他の実施形態では、化合物は、式II'-A1、II'-A2、もしくはII'-A3の構造：

【0110】

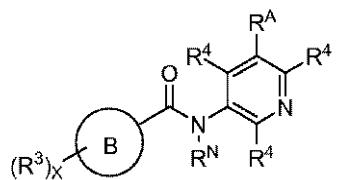
【化40】



II'-A1



II'-A2



II'-A3;

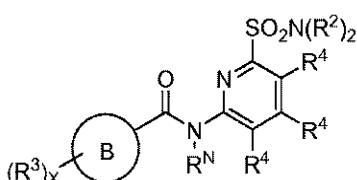
または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、 \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、 R^A 、および環Bは、式II'の化合物に関して本明細書で定義されたものである。 20

【0111】

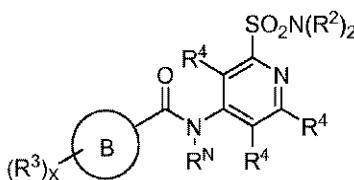
本発明のその他の実施形態では、化合物は、式II"-A1、II"-A2、もしくはII"-A3の構造：

【0112】

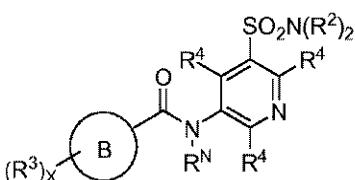
【化41】



II"-A1



II"-A2



II"-A3;

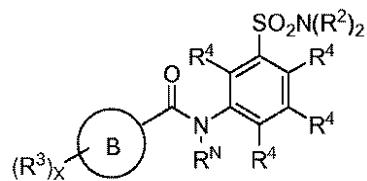
または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、 \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、および環Bは、式II"の化合物に関して本明細書で定義されたものである。 40

【0113】

本発明のさらにその他の実施形態では、化合物は、式II"-A4の構造：

【0114】

【化42】



II''-A4;

または薬学的に許容されるその塩を有し、式中、 x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、および環Bは、式I''の化合物に関して本明細書で定義されたものである。

10

【0115】

式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3、またはII''-A4の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、必要に応じて置換された6員ヘテロアリール環である。

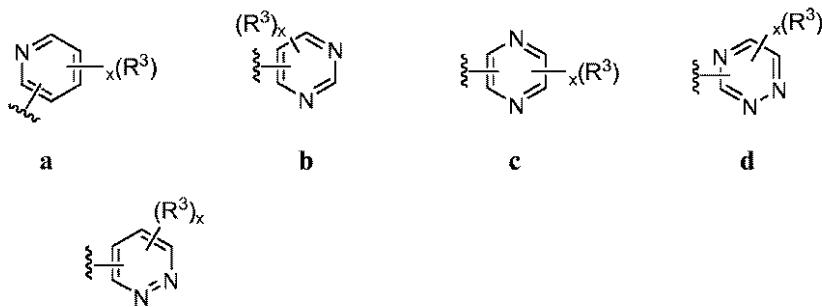
【0116】

式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3、またはII''-A4の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0117】

【化43】

20



または e.

30

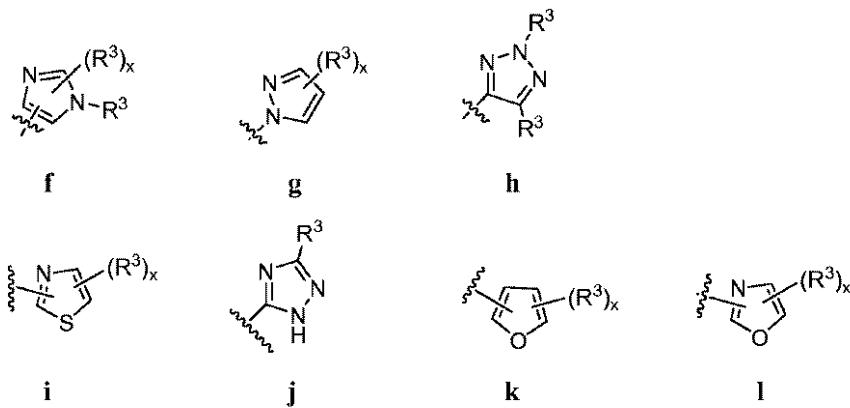
式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3、またはII''-A4の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、必要に応じて置換された5員ヘテロアリール環である。

【0118】

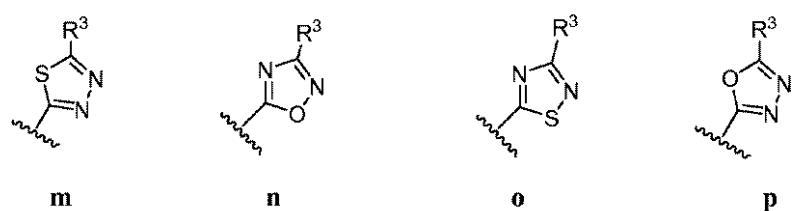
式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II''-A1、II''-A2、II''-A3、またはII''-A4の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0119】

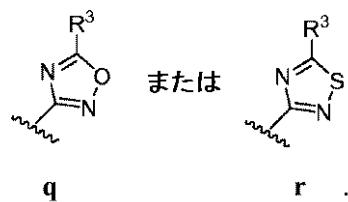
【化44】



10



20

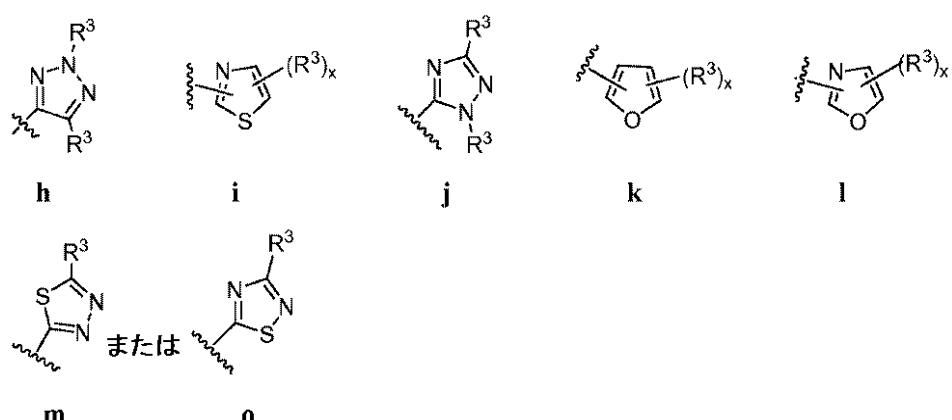


式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物のいくつかの実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0120】

30

【化45】

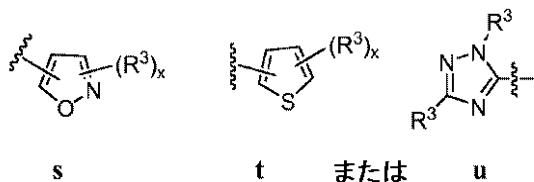


40

式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物のその他の実施形態では、環Bは、下式から選択される。

【0121】

【化46】

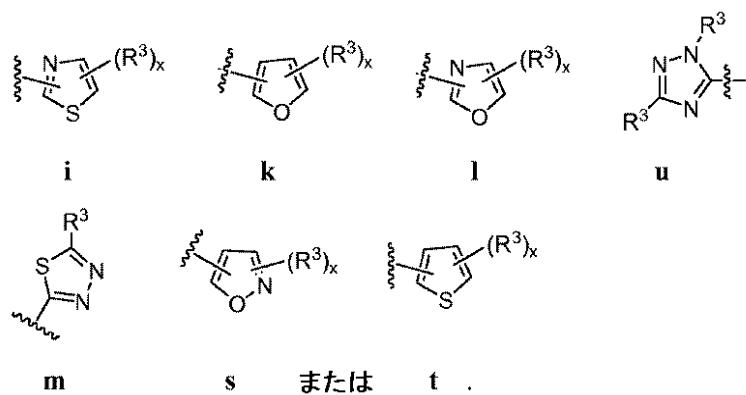


式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3
、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物のさらにその他の実施形態では、環Bは、下式から選択される。

10

【0122】

【化47】



20

式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3
、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物のいくつかの実施形態では、xが1~3である。その他の実施形態では、xが1~3であり、各R³は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、C_{1~6}脂環式、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'_、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。さらにその他の実施形態では、xが1~2であり、各R³は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1~6}脂肪族、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である。

30

【0123】

式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3
、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物のいくつかの実施形態では、各R⁴は、存在する場合には水素である。その他の実施形態では、各R⁴は、存在する場合には独立して、水素、ハロゲン、CN、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。

40

【0124】

式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物のいくつかの実施形態では、R^Aが、SO₂N(R²)₂またはSO₂R¹から選択される。

【0125】

式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物のいくつかの実施形態では、R^AがSO₂N(R²)₂であり、両方のR²が水素である。

50

【0126】

式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物のいくつかの実施形態では、R^AがSO₂R¹であり、R¹がC_{1~6}アルキルである。

【0127】

式II'-A1、II'-A2、II'-A3の化合物のいくつかの実施形態では、R^AがSO₂N(R²)₂であり、両方のR²が水素である。

【0128】

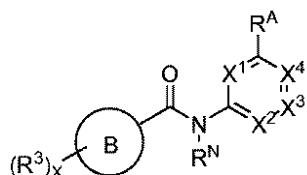
式II"-A4の化合物のいくつかの実施形態では、SO₂N(R²)₂において、両方のR²が水素である。

【0129】

いくつかの実施形態では、本発明は、ナトリウムチャネルを変調させる方法であって、前記チャネルと式Iの化合物：

【0130】

【化48】



I

10

20

または薬学的に許容されるその塩とを接触させるステップを含む方法を提供し、式中、環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大x個存在するR³で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、およびX⁴は、それぞれ独立して窒素またはC-R⁴であり、ただしX¹、X²、X³、およびX⁴は全てが同時に窒素にはならず；

R^Aは、SO₂N(R²)₂、SO₂R¹、NR²SO₂R¹から選択され；

R¹は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられている、C_{1~6}脂肪族であり；

各R²は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、NR^N、またはC(O)で必要に応じて置き換えられているC_{1~6}脂肪族であり；

xは0~4であり；

R^Nの各存在は独立して、水素、または独立した1~3個の存在の-R^J、オキソ、チオキソ、-CO₂R^J、-OR^J、-N(R^J)₂、-SR^J、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C_{1~4}ハロアルキル、-C_{1~4}ハロアルコキシ、-C(O)N(R^J)₂、-NR^JC(O)R^J、-SO₂R^J、-SO₂N(R^J)₂、-NR^JSO₂R^J、-NR^JCON(R^J)₂、-NR^JCO₂R^J、-COR^J、-OCOR^J、-OCON(R^J)₂、-SOR^J、-NR^JSO₂N(R^J)₂、-COCOR^J、-COCH₂COR^J、-OP(O)(OR^J)₂、-P(O)(OR^J)₂、-PO(OR^J)(R^J)、-P(O)(R^J)₂、もしくは-OP(O)(R^J)₂で必要に応じて置換されたC_{1~6}脂肪族基から選択され；ここで

R^Jは、水素または非置換C_{1~6}脂肪族であり；

R³およびR⁴の各存在は独立して、Q-R^Xであり；

Qは、結合であるか、または、Qの最大3個のメチレン単位が必要に応じて独立して-NH-、-NR-、-O-、-S-、-CO₂-、-OC(O)-、-C(O)CO-、-C(O)-、-C(S)-、-C(O)NH-、-C(O)NR-、-C(=N-CN)-、-NHC(O)-、-NRC(O)-、-NHC(O)O-、-NRC(O)O-、-SO

40

50

$\text{N}_2\text{NH-}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR-}$ 、 $-\text{NHSO}_2-$ 、 $-\text{NRSO}_2-$ 、 $-\text{NHCO(O)NH-}$ 、 $-\text{NRC(O)NH-}$ 、 $-\text{NHC(O)NR-}$ 、 $-\text{NRC(O)NR}$ 、 $-\text{OC(O)NH-}$ 、 $-\text{OC(O)NR-}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NH-}$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NH-}$ 、 $-\text{NHSO}_2\text{NR-}$ 、 $-\text{NRSO}_2\text{NR-}$ 、 $-\text{SO-}$ 、もしくは $-\text{SO}_2-$ により置き換えられた C_{1-6} 脂肪族鎖であり；ここで

Q は、独立した1~3個の存在の R^{Q} で必要に応じて置換され；

R^{X} の各存在は独立して、 $-\text{R}'$ 、ハロゲン、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{C(O)N(R')}_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{OC(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)N(R')}_2$ 、 $-\text{OC(O)N(R')}_2$ 、 $-\text{SOR}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R')}_2$ 、 $-\text{N}$ 10
 $\text{R}'\text{SO}_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{SO}_2\text{N(R')}_2$ 、 $-\text{C(O)C(O)R}'$ 、 $-\text{C(O)C(O)R}'$ 、 $-\text{CH}_2\text{C(O)R}'$ 、 $-\text{OP(O)(OR')}_2$ 、 $-\text{P(O)(OR')}_2$ 、 $-\text{PO(OR')}(R')$ 、 $-\text{P(O)(R')}_2$ 、または $-\text{OP(O)(R')}_2$ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した1~3個の存在の $-\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{T-Ar}^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-\text{OR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}$ 1~4ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{CON(R}^{\text{T}})_2$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{NRTCOR}^{\text{T}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{T}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{T}})_2$ 、もしくは $-\text{NRTSO}_2\text{R}^{\text{T}}$ で必要に応じて置換された C_{1-6} 脂肪族基から選択され；ここで

各 R^{T} は独立して、水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であるか；または

20

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個の R^{T} 基は、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3~8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した1~3個の存在の $-\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{T-Ar}^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-\text{OR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{CON(R}^{\text{R}})_2$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{NRRCOR}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{R}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{R}})_2$ 、または $-\text{NRRSO}_2\text{R}^{\text{R}}$ で必要に応じて置換され；

ここで

30

各 R^{R} は独立して、水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；

T は、 $(\text{CH}_2)_w$ であり；

w は、0~2であり；

Ar^1 は、3~8員の飽和または部分不飽和の環、5~6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する3~7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0~5個のヘテロ原子を有する8~12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar^1 は、独立した1~3個の存在の $-\text{R}^{\text{W}}$ 、オキソ、チオキソ、 $-\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{ハロアルキル}$ 、 $-\text{C}_{1-4}\text{ハロアルコキシ}$ 、 $-\text{C(O)N(R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{C(O)R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CON(R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{CO}_2\text{R}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OCON(R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{SOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{NR}^{\text{W}}\text{SO}_2\text{N(R}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{COCOR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{COR}^{\text{W}}$ 、 $-\text{OP(O)(OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{P(O)(OR}^{\text{W}})_2$ 、 $-\text{PO(OR}^{\text{W}})(R}^{\text{W})$ 、 $-\text{P(O)(R}^{\text{W}})_2$ 、または $-\text{OP(O)(R}^{\text{W}})_2$ で、必要に応じて置換され；

ここで

R^{W} は、水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；

R^{Q} は、ハロゲン、 $-\text{R}^{\text{S}}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{S}})_2$ 、 $-\text{SR}^{\text{S}}$ 、 $-\text{OR}^{\text{S}}$ 、 C_{3-10} 脂環式

50

、 C_{6-10} アリール、5~10員ヘテロアリール、5~10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、- C_{1-4} ハロアルコキシ、- C_{1-4} ハロアルキル、- NO_2 、- CN 、- CF_3 、- OCF_3 、- CO_2R^S 、- COR^S 、- $OC(O)R^S$ 、または- NR^S $C(O)R^S$ から選択され；ここで

R^S は水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個の R^Q もしくは2個の R^S 基、または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3~8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5~6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1~3個の存在の R^O 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^O 、- SR^O 、- $N(R^O)_2$ 、- NO_2 、- C_{1-4} ハロアルキル、- C_{1-4} ハロアルコキシ、- CN 、- CO_2R^O 、- CO R^O 、- $CON(R^O)_2$ 、- $OCOR^O$ 、- $NR^O COR^O$ 、- SO_2R^O 、- SO_2 $N(R^O)_2$ 、または- $NR^O SO_2R^O$ で必要に応じて置換され；ここで

R^O は水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、水素、または C_{1-8} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、5~10個の環原子を有するヘテロアリール環、または3~10個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または R および R' は、これらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、または2個存在する R' はこれらが結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0~3個のヘテロ原子を有する5~8員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 C_{1-8} 脂肪族、 C_{6-10} アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した1~3個の存在の R^I 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^I 、- SR^I 、- $N(R^I)_2$ 、- NO_2 、- C_{1-4} ハロアルキル、- C_{1-4} ハロアルコキシ、- CN 、- CO_2R^I 、- COR^I 、- $CONHR^I$ 、- $OCOR^I$ 、- $NR^I COR^I$ 、- SO_2R^I 、- $SO_2N(R^I)_2$ 、または- $NR^I SO_2R^I$ で必要に応じて置換され；ここで

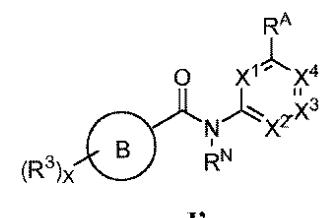
R^I は水素または非置換 C_{1-6} 脂肪族である。

【0131】

いくつかの実施形態では、本発明は、ナトリウムチャネルを変調させる方法であって、前記チャネルと式I'の化合物：

【0132】

【化49】



I'

または薬学的に許容されるその塩とを接触させるステップを含む方法を提供し、式中、

環Bは、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される1~3個のヘテロ原子を有する5~6員単環式ヘテロアリール環であり、ここで環Bは、最大x個存在する R^3 で必要に応じて置換され；

X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は、それぞれ独立して窒素または $C-R^4$ であり、ただし X^1 、 X^2 、 X^3 、および X^4 は全てが同時に窒素にはならず；

R^A は、 $SO_2N(R^2)_2$ または $NR^2SO_2R^1$ から選択され；

R^1 は、窒素原子または酸素原子に結合している原子以外の最大2個の炭素原子がO、S、 NR^N 、または $C(O)$ で必要に応じて置き換えられている、 C_{1-6} 脂肪族であり；

10

20

30

40

50

各 R^2 は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大 2 個の炭素原子が O、S、 NR^N 、または C(O) で必要に応じて置き換えられている $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

x は 0 ~ 4 であり；

R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^J$ 、オキソ、チオキソ、 $-CO_2R^J$ 、 $-OR^J$ 、 $-N(R^J)_2$ 、 $-SR^J$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-C(O)N(R^J)_2$ 、 $-NR^J C(O)R^J$ 、 $-SO_2R^J$ 、 $-SO_2N(R^J)_2$ 、 $-NR^J SO_2R^J$ 、 $-NR^J CON(R^J)_2$ 、 $-NR^J CO_2R^J$ 、 $-COR^J$ 、 $-OCOR^J$ 、 $-OCON(R^J)_2$ 、 $-SOR^J$ 、 $-NR^J SO_2N(R^J)_2$ 、 $-COCOR^J$ 、 $-COCH_2COR^J$ 、 $-OP(O)(OR^J)_2$ 、 $-P(O)(OR^J)_2$ 、 $-PO(OR^J)(R^J)$ 、 $-P(O)(R^J)_2$ 、もしくは $-OP(O)(R^J)_2$ で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択され；ここで 10

R^J は、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり；

R^3 および R^4 の各存在は独立して、 $Q - R^X$ であり；

Q は、結合であるか、または、 Q の最大 3 個のメチレン単位が必要に応じて独立して $-NH-$ 、 $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CO_2-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-C(O)CO-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(S)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)NR-$ 、 $-C(=N-CN)-$ 、 $-NHCO-$ 、 $-NRCO-$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-NRC(O)O-$ 、 $-SO_2NH-$ 、 $-SO_2NR-$ 、 $-NHSO_2-$ 、 $-NRSO_2-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NH-$ 、 $-NRC(O)NR-$ 、 $-OC(O)NH-$ 、 $-OC(O)NR-$ 、 $-NHSO_2NH-$ 、 $-NRSO_2NH-$ 、 $-NHSO_2NR-$ 、 $-NRSO_2NR-$ 、 $-SO-$ 、もしくは $-SO_2-$ により置き換えられた $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族鎖であり；ここで 20

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され；

R^X の各存在は独立して、 $-R'$ 、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-NR'C(O_2R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-SOR'$ 、 $-SO_2R'$ 、 $-SO_2N(R')_2$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-NRSO_2N(R')_2$ 、 $-C(O)C(O)R'$ 、 $-C(O)C(H_2C(O)R'$ 、 $-OP(O)(OR')_2$ 、 $-P(O)(OR')_2$ 、 $-PO(OR')_2$ 、 $-P(O)(R')_2$ 、または $-OP(O)(R')_2$ から選択され； 30

R の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^T$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^T$ 、 $-SR^T$ 、 $-N(R^T)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^T$ 、 $-COR^T$ 、 $-CON(R^T)_2$ 、 $-OCOR^T$ 、 $-NRCOR^T$ 、 $-SO_2R^T$ 、 $-SO_2N(R^T)_2$ 、もしくは $-NRTSO_2R^T$ で必要に応じて置換された $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族基から選択され；ここで

各 R^T は独立して、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^T 基は、各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^R$ 、 $-T-Ar^1$ 、ハロゲン、オキソ、チオキソ、 $-OR^R$ 、 $-SR^R$ 、 $-N(R^R)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルキル、 $-C_{1 \sim 4}$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^R$ 、 $-COR^R$ 、 $-CON(R^R)_2$ 、 $-OCOR^R$ 、 $-NRR^RCOR^R$ 、 $-SO_2R^R$ 、 $-SO_2N(R^R)_2$ 、または $-NRR^RSO_2R^R$ で必要に応じて置換され；

ここで

各 R^R は独立して、水素または非置換 $C_{1 \sim 6}$ 脂肪族であり； 40

T は、 $(C_2H_2)_w$ であり；

w は、 0 ~ 2 であり；

A_r^1 は、 3 ~ 8 員の飽和または部分不飽和の環、 5 ~ 6 員アリール環、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 7 員複素環式環、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員ヘテロアリール環、 または、 窒素、 酸素、 もしくは硫黄から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 12 員の飽和、 部分不飽和、 もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され； ここで

A_r^1 は、 独立した 1 ~ 3 個の存在の $-R^W$ 、 オキソ、 チオキソ、 $-CO_2R^W$ 、 $-OR^W$ 、 $-N(R^W)_2$ 、 $-SR^W$ 、 $-NO_2$ 、 ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1~4}H_{1~4}$ ハロアルキル、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルコキシ、 $-C(O)N(R^W)_2$ 、 $-NR^WC(O)R^W$ 、 $-SO_2R^W$ 、 $-SO_2N(R^W)_2$ 、 $-NR^WSO_2R^W$ 、 $-NR^WCON(R^W)_2$ 、 $-NR^WC_2H_5$ 、 $-COR^W$ 、 $-OCOR^W$ 、 $-OCON(R^W)_2$ 、 $-SOR^W$ 、 $-NR^WSO_2N(R^W)_2$ 、 $-COCOR^W$ 、 $-COCH_2COR^W$ 、 $-OP(O)(OR^W)_2$ 、 $-P(O)(OR^W)_2$ 、 $-PO(OR^W)(R^W)$ 、 $-P(O)(R^W)_2$ 、 または $-OP(O)(R^W)_2$ で、 必要に応じて置換され；

ここで

R^W は、 水素または非置換 $C_{1~6}$ 脂肪族であり；

R^Q は、 ハロゲン、 $-R^S$ 、 $-N(R^S)_2$ 、 $-SR^S$ 、 $-OR^S$ 、 $C_{3~10}$ 脂環式、 $C_{6~10}$ アリール、 5 ~ 10 員ヘテロアリール、 5 ~ 10 員ヘテロシクリル、 オキソ、 チオキソ、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルコキシ、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルキル、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CO_2R^S$ 、 $-COR^S$ 、 $-OC(O)R^S$ 、 または $-NR^SC(O)R^S$ から選択され； ここで

R^S は水素または非置換 $C_{1~6}$ 脂肪族であるか； または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の 2 個の R^Q もしくは 2 個の R^S 基、 または R^Q 基と R^S 基との任意の組合せは、 各基が結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、 3 ~ 8 員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、 または 5 ~ 6 員単環式アリール環を必要に応じて形成し； 各環は、 窒素、 酸素、 または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有し； ここで、 前記単環式環のいずれかは、 独立した 1 ~ 3 個の存在の R^O 、 ハロゲン、 オキソ、 チオキソ、 $-OR^O$ 、 $-SR^O$ 、 $-N(R^O)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルキル、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^O$ 、 $-CO_2R^O$ 、 $-CON(R^O)_2$ 、 $-OCOR^O$ 、 $-NR^OCOR^O$ 、 $-SO_2R^O$ 、 $-SO_2N(R^O)_2$ 、 または $-NR^OSO_2R^O$ で必要に応じて置換され； ここで

R^O は水素または非置換 $C_{1~6}$ 脂肪族であり；

R' の各存在は独立して、 水素、 または $C_{1~8}$ 脂肪族、 $C_{6~10}$ アリール、 5 ~ 10 個の環原子を有するヘテロアリール環、 または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、 または R および R' は、 これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、 または 2 個存在する R' はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、 窒素、 酸素、 または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員のシクロアルキル、 ヘテロシクリル、 アリール、 またはヘテロアリール環を形成し； ここで、 前記 $C_{1~8}$ 脂肪族、 $C_{6~10}$ アリール、 ヘテロアリール環、 またはヘテロシクリル環は、 独立した 1 ~ 3 個の存在の R^I 、 ハロゲン、 オキソ、 チオキソ、 $-OR^I$ 、 $-SR^I$ 、 $-N(R^I)_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルキル、 $-C_{1~4}H_{1~4}Cl$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-CO_2R^I$ 、 $-COR^I$ 、 $-CONHR^I$ 、 $-OCOR^I$ 、 $-NR^ICOR^I$ 、 $-SO_2R^I$ 、 $-SO_2N(R^I)_2$ 、 または $-NR^ISO_2R^I$ で必要に応じて置換され； ここで

R^I は水素または非置換 $C_{1~6}$ 脂肪族である。

【0133】

いくつかのその他の実施形態では、 本発明は、 ナトリウムチャネルを変調させる方法であって、 前記チャネルと式 I" の化合物：

10

20

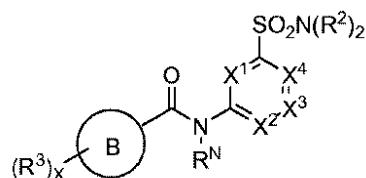
30

40

50

【0134】

【化50】



I''

または薬学的に許容されるその塩とを接触させるステップを含む方法を提供し、式中： 10

環 B は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 6 員单環式ヘテロアリール環であり、ここで環 B は、最大 x 個存在する R³ で必要に応じて置換され；

X¹、X²、X³、および X⁴ は、それぞれ独立して窒素または C - R⁴ であり、ただし X¹、X²、X³、および X⁴ は全てが同時に窒素にはならず；

各 R² は独立して、水素、または窒素原子に結合している原子以外の最大 2 個の炭素原子が O、S、N R^N、または C (O) で必要に応じて置き換えられている C₁ ~ 6 脂肪族であり；

x は 0 ~ 4 であり；

R^N の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の - R^J、オキソ、チオキソ、- CO₂R^J、- OR^J、- N (R^J)₂、- SR^J、- NO₂、ハロゲン、- CN、- C₁ ~ 4 ハロアルキル、- C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、- C (O) N (R^J)₂、- NR^J C (O) R^J、- SO₂R^J、- SO₂N (R^J)₂、- NR^J SO₂R^J、- NR^J CON (R^J)₂、- NR^J CO₂R^J、- COR^J、- OCOR^J、- OCON (R^J)₂、- SOR^J、- NR^J SO₂N (R^J)₂、- COCOR^J、- COCH₂COR^J、- OP (O) (OR^J)₂、- P (O) (OR^J)₂、- PO (OR^J) (R^J)、- P (O) (R^J)₂、もしくは - OP (O) (R^J)₂ で必要に応じて置換された C₁ ~ 6 脂肪族基から選択され；ここで

R^J は、水素または非置換 C₁ ~ 6 脂肪族であり；

R³ および R⁴ の各存在は独立して、Q - R^X であり； 30

Q は、結合であるか、または、Q の最大 3 個のメチレン単位が必要に応じて独立して - NH - 、- NR - 、- O - 、- S - 、- CO₂ - 、- OC (O) - 、- C (O) CO - 、- C (O) - 、- C (S) - 、- C (O) NH - 、- C (O) NR - 、- C (= N - CN) - 、- NHCO - 、- NR CO - 、- NH C (O) O - 、- NRC (O) O - 、- SO₂ NH - 、- SO₂ NR - 、- NH SO₂ - 、- NRSO₂ - 、- NH C (O) NH - 、- NRC (O) NH - 、- NRC (O) NR - 、- NH C (O) NR - 、- NRC (O) NR、- OC (O) NH - 、- OC (O) NR - 、- NH SO₂ NH - 、- NRSO₂ NH - 、- NH SO₂ NR - 、- NRSO₂ NR - 、- SO - 、もしくは - SO₂ - により置き換えられた C₁ ~ 6 脂肪族鎖であり；ここで

Q は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^Q で必要に応じて置換され； 40

R^X の各存在は独立して、- R'、ハロゲン、- NO₂、- CN、- OR'、- SR'、- N (R')₂、- NR' C (O) R'、- NR' C (O) N (R')₂、- NR' C O₂ R'、- C (O) R'、- CO₂ R'、- OC (O) R'、- C (O) N (R')₂、- OC (O) N (R')₂、- SOR'、- SO₂ R'、- SO₂ N (R')₂、- NR' SO₂ R'、- NR' SO₂ N (R')₂、- C (O) C (O) R'、- C (O) C H₂ C (O) R'、- OP (O) (OR')₂、- P (O) (OR')₂、- PO (OR') (R')₂、- P (O) (R')₂、または - OP (O) (R')₂ から選択され；

R の各存在は独立して、水素、または独立した 1 ~ 3 個の存在の - RT、- T - Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、- OR^T、- SR^T、- N (R^T)₂、- NO₂、- C₁ ~ 4 ハロアルキル、- C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、- CN、- CO₂R^T、- COR^T、 50

- CON(R^T)₂、- OCOR^T、- NR^TCOR^T、- SO₂R^T、- SO₂N(R^T)₂、もしくは- NR^TSO₂R^Tで必要に応じて置換されたC₁～₆脂肪族基から選択され；ここで

各R^Tは独立して、水素または非置換C₁～₆脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^T基は、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有する5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；ここで、前記単環式環は、独立した1～3個の存在の-R^R、-T-Ar¹、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^R、-SR^R、-N(R^R)₂、-NO₂、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^R、-COR^R、-CON(R^R)₂、-OCOR^R、-NR^RCOR^R、-SO₂R^R、-SO₂N(R^R)₂、または-NR^RSO₂R^Rで必要に応じて置換され；

ここで

各R^Rは独立して、水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

Tは、(CH₂)_wであり；

wは、0～2であり；

Ar¹は、3～8員の飽和または部分不飽和の環、5～6員アリール環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する3～7員複素環式環、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を有する5～6員ヘテロアリール環、または、窒素、酸素、もしくは硫黄から独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全不飽和の二環式環系から選択され；ここで

Ar¹は、独立した1～3個の存在の-R^W、オキソ、チオキソ、-CO₂R^W、-OR^W、-N(R^W)₂、-SR^W、-NO₂、ハロゲン、-CN、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-C(O)N(R^W)₂、-NR^WC(O)R^W、-SO₂R^W、-SO₂N(R^W)₂、-NR^WSO₂R^W、-NR^WCON(R^W)₂、-NR^WCO₂R^W、-COR^W、-OCOR^W、-OCON(R^W)₂、-SOR^W、-NR^WSO₂N(R^W)₂、-COCOR^W、-COCH₂COR^W、-OP(O)(OR^W)₂、-P(O)(OR^W)₂、-PO(OR^W)(RW)、-P(O)(RW)₂、または-OP(O)(RW)₂で、必要に応じて置換され；

ここで

R^Wは、水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

R^Qは、ハロゲン、-R^S、-N(R^S)₂、-SR^S、-OR^S、C₃～₁₀脂環式、C₆～₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、5～10員ヘテロシクリル、オキソ、チオキソ、-C₁～₄ハロアルコキシ、-C₁～₄ハロアルキル、-NO₂、-CN、-CF₃、-OCF₃、-CO₂R^S、-COR^S、-OC(O)R^S、または-NR^SC(O)R^Sから選択され；ここで

R^Sは水素または非置換C₁～₆脂肪族であるか；または

同じ置換基または異なる置換基上の任意の2個のR^Qもしくは2個のR^S基、またはR^Q基とR^S基との任意の組合せは、各基が結合される（1個または複数の）原子と一緒にになって、3～8員の飽和もしくは部分不飽和の単環式環、または5～6員単環式アリール環を必要に応じて形成し；各環は、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される0～3個のヘテロ原子を有し；ここで、前記単環式環のいずれかは、独立した1～3個の存在のR⁰、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR⁰、-SR⁰、-N(R⁰)₂、-NO₂、-C₁～₄ハロアルキル、-C₁～₄ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R⁰、-COR⁰、-CON(R⁰)₂、-OCOR⁰、-NR⁰COR⁰、-SO₂R⁰、-SO₂N(R⁰)₂、または-NR⁰SO₂R⁰で必要に応じて置換され；ここで

R⁰は水素または非置換C₁～₆脂肪族であり；

R'の各存在は独立して、水素、またはC₁～₈脂肪族、C₆～₁₀アリール、5～1

10

20

30

40

50

0 個の環原子を有するヘテロアリール環、または 3 ~ 10 個の環原子を有するヘテロシクリル環から選択されるか、または R および R' は、これらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、または 2 個存在する R' はこれらが結合される（1 個または複数の）原子と一緒にになって、窒素、酸素、または硫黄から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 5 ~ 8 員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリール環を形成し；ここで、前記 C₁ ~ 8 脂肪族、C₆ ~ 10 アリール、ヘテロアリール環、またはヘテロシクリル環は、独立した 1 ~ 3 個の存在の R^I、ハロゲン、オキソ、チオキソ、-OR^I、-SR^I、-N(R^I)₂、-NO₂、-C₁ ~ 4 ハロアルキル、-C₁ ~ 4 ハロアルコキシ、-CN、-CO₂R^I、-COR^I、-CONHR^I、-OCOR^I、-N(R^I)COR^I、-SO₂R^I、-SO₂N(R^I)₂、または -N(R^I)SO₂R^I で必要に応じて置換され；ここで R^I は水素または非置換 C₁ ~ 6 脂肪族である。
10

【0135】

この方法の式 I、I'、または I" のいくつかの実施形態では、環 B が、必要に応じて置換された 6 員ヘテロアリール環である。

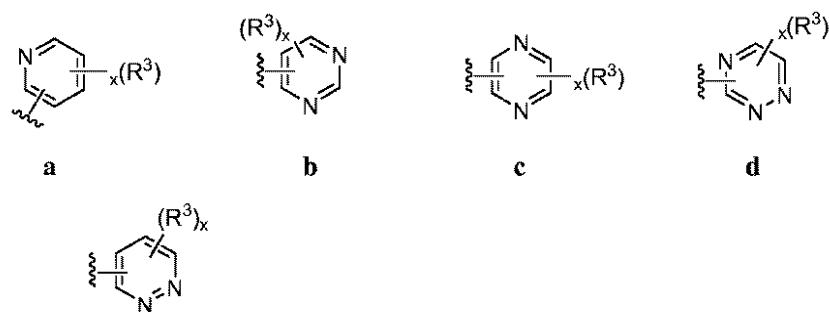
【0136】

この方法の式 I、I'、または I" のいくつかの実施形態では、環 B が、下式から選択される。

【0137】

【化51】

20



または e .

30

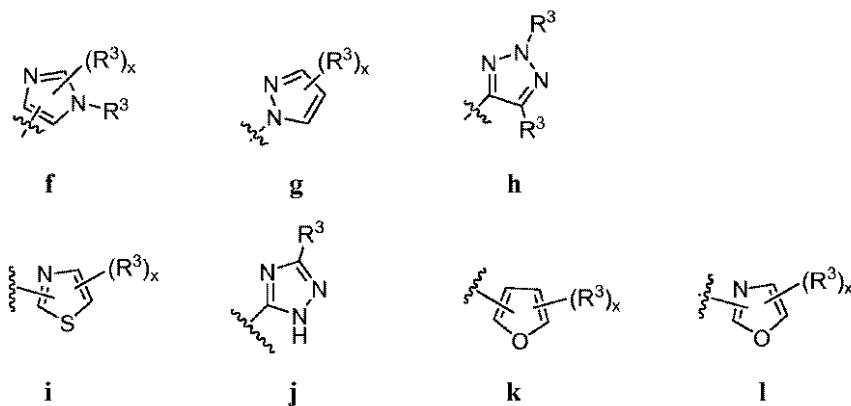
この方法の式 I、I'、または I" のいくつかの実施形態では、環 B が、必要に応じて置換された 5 員ヘテロアリール環である。

【0138】

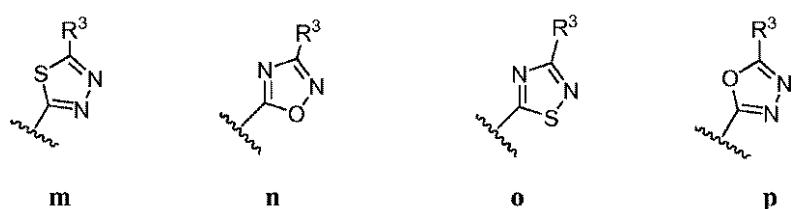
この方法の式 I、I'、または I" のいくつかの実施形態では、環 B が、下式から選択される。

【0139】

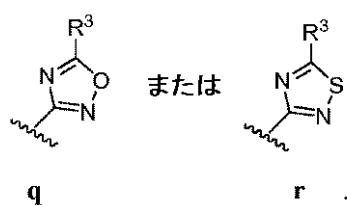
【化52】



10



20

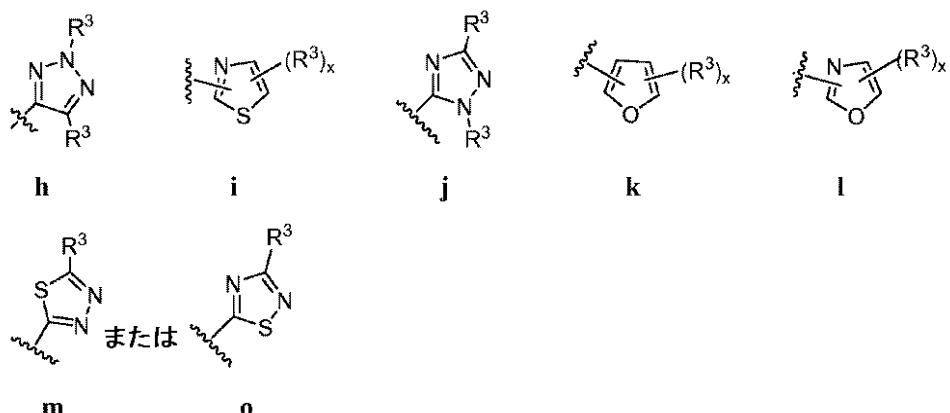


この方法の式I、I'、またはI''のいくつかの実施形態では、環Bが、下式から選択される。

【0140】

【化53】

30

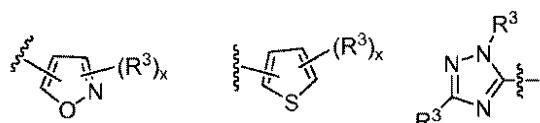


40

この方法の式I、I'、またはI''のその他の実施形態では、環Bが下式から選択される。

【0141】

【化54】

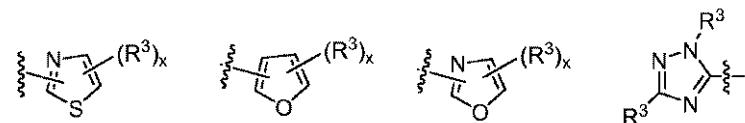


s t または u

この方法の式I、I'、またはI''のさらにその他の実施形態では、環Bが、下式から選択される。

【0142】

【化55】

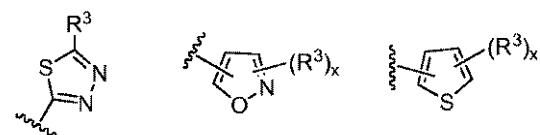


i

k

l

u



m

s または

t .

10

20

この方法の式I、I'、またはI''のいくつかの実施形態では、xが1~3である。その他の実施形態では、xが1~3であり、各R³は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、C_{6~10}脂環式、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。

【0143】

この方法の式I、I'、またはI''のいくつかの実施形態では、xが1~2であり、各R³は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1~6}脂肪族、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である。

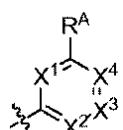
30

【0144】

この方法の式IまたはI'のいくつかの実施形態では、下記の基：

【0145】

【化56】

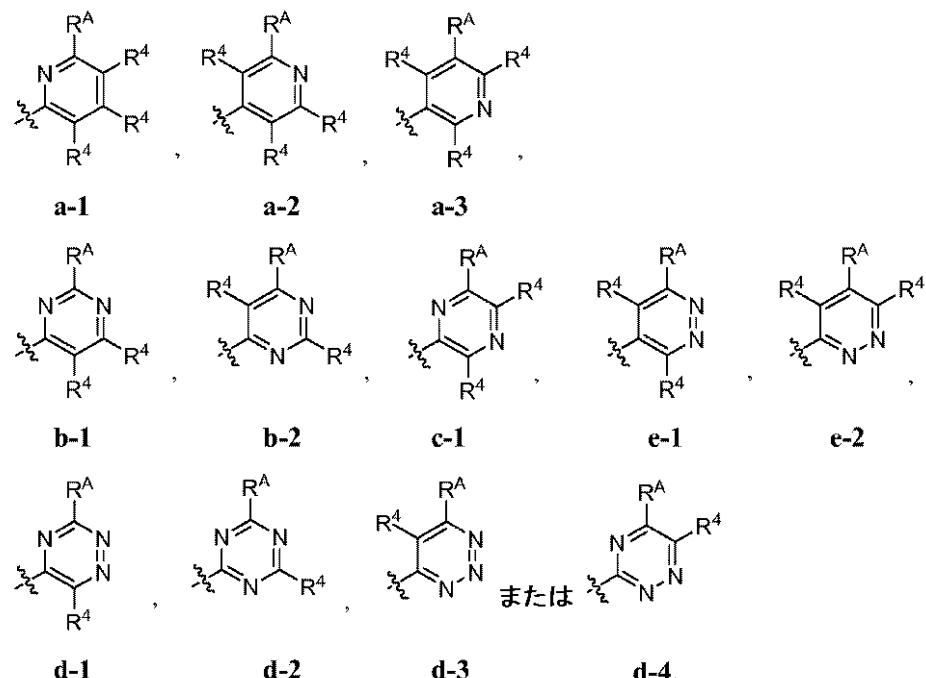


40

が、下式から選択される。

【0146】

【化 5 7】



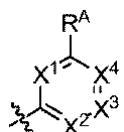
10

式 I または I' の化合物のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

20

【0 1 4 7】

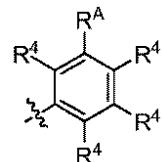
【化 5 8】



が下式である。

【0 1 4 8】

【化 5 9】



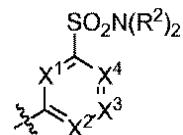
f-1.

この方法の式 I" のいくつかの実施形態では、下記の基：

30

【0 1 4 9】

【化 6 0】

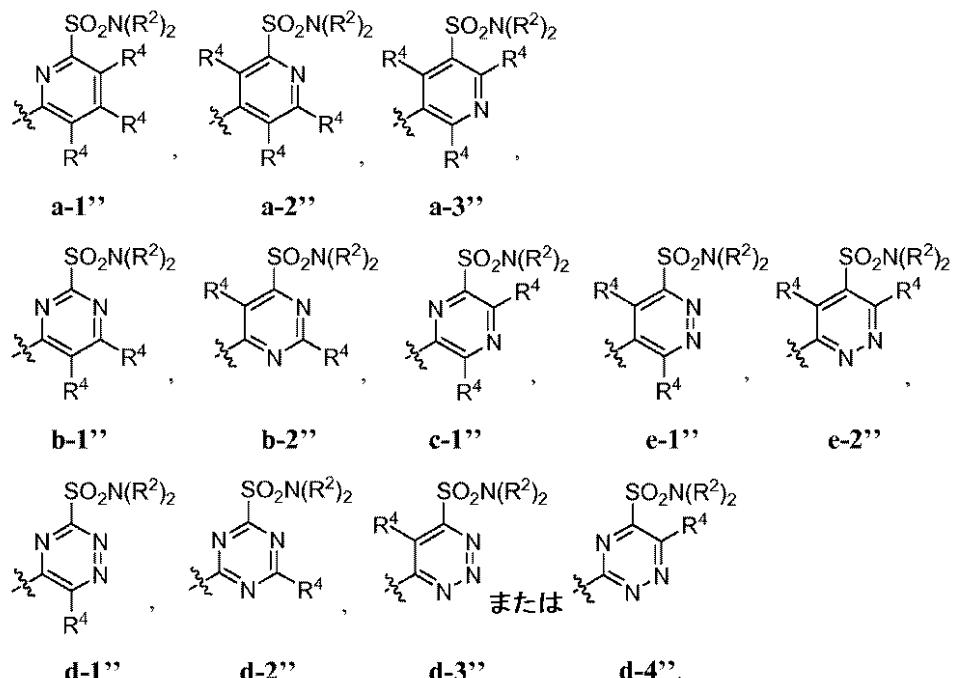


40

が下式から選択される。

【0 1 5 0】

【化61】



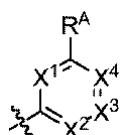
10

この方法の式IまたはI'のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

20

【0151】

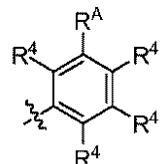
【化62】



が下式である。

【0152】

【化63】



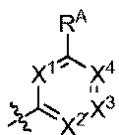
f-1.

この方法の式IまたはI'のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

30

【0153】

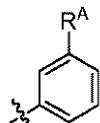
【化64】



が下式である。

【0154】

【化65】



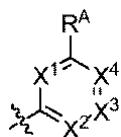
この方法の式IまたはI'のさらにその他の実施形態では、下記の基：

40

50

【0 1 5 5】

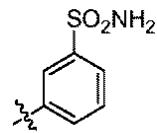
【化6 6】



が下式である。

【0 1 5 6】

【化6 7】

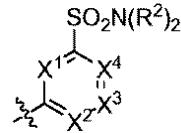


10

この方法の式I"のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

【0 1 5 7】

【化6 8】

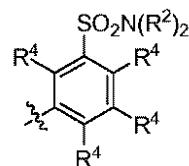


20

が下式である。

【0 1 5 8】

【化6 9】



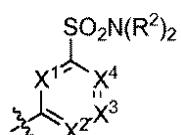
f-1" .

30

この方法の式I"のいくつかのその他の実施形態では、下記の基：

【0 1 5 9】

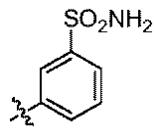
【化7 0】



が下式である。

【0 1 6 0】

【化7 1】

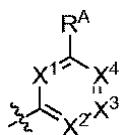


40

この方法の式IまたはI'のさらにその他の実施形態では、下記の基：

【0 1 6 1】

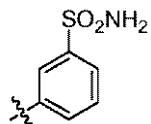
【化72】



が下式である。

【0162】

【化73】

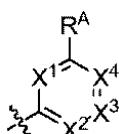


10

この方法の式I、I'、またはI''のいくつかの実施形態では、下記の基：

【0163】

【化74】



が、環a-1、a-2、またはa-3から選択される。

20

【0164】

この方法の式I、I'、またはI''のいくつかの実施形態では、各R⁴は、存在する場合には水素である。その他の実施形態では、各R⁴は、存在する場合には独立して、水素、ハロゲン、CN、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NR'COR'、-CON(R')₂、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。

【0165】

この方法の式Iのいくつかの実施形態では、R^Aが、SO₂N(R²)₂またはSO₂R¹から選択される。

30

【0166】

この方法の式IまたはI'のいくつかの実施形態では、R^AがSO₂R¹であり、R¹がC_{1~6}アルキルである。この方法の式IまたはI'のその他の実施形態では、R^AがSO₂N(R²)₂であり、両方のR²が水素である。

【0167】

この方法の式I''のいくつかの実施形態では、SO₂N(R²)₂において、両方のR²が水素である。

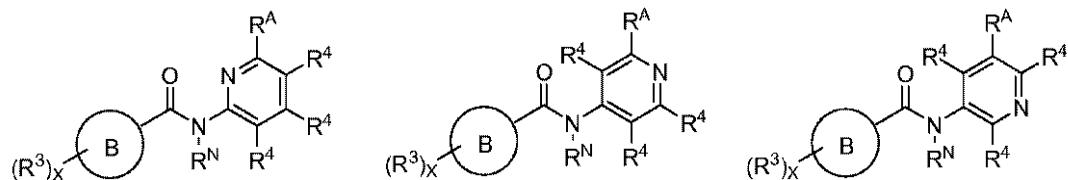
【0168】

本発明の方法のその他の実施形態では、化合物は、式II-A1、II-A2、もしくはII-A3の構造：

40

【0169】

【化75】



II-A1

II-A2

II-A3;

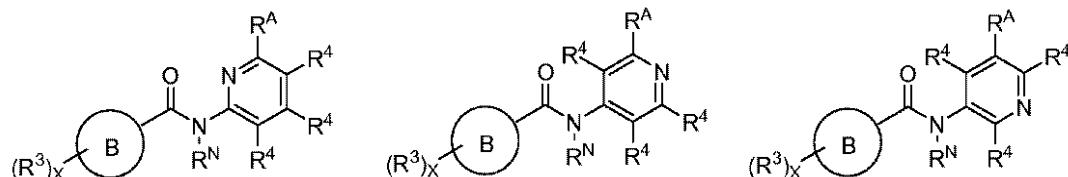
または薬学的に許容されるその塩を有し、ここで \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、 R^A 、および環Bは、式Iの化合物に関して本明細書で定義されるものである。 10

【0170】

本発明の方法のその他の実施形態では、化合物は、式II'-A1、II'-A2、もしくはII'-A3の構造：

【0171】

【化76】



II'-A1

II'-A2

II'-A3;

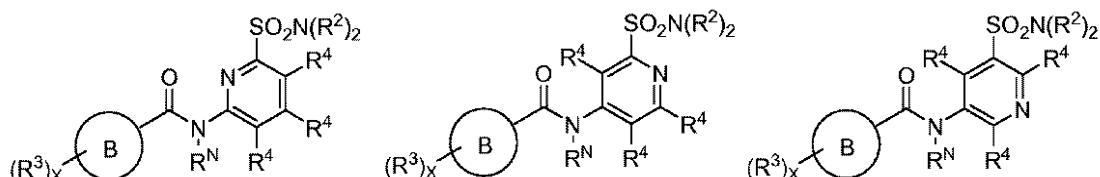
または薬学的に許容されるその塩を有し、ここで \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、 R^A 、および環Bは、式I'の化合物に関して本明細書で定義されるものである。 20

【0172】

本発明の方法のその他の実施形態では、化合物は、式II''-A1、II''-A2、もしくはII''-A3の構造：

【0173】

【化77】



II''-A1

II''-A2

II''-A3;

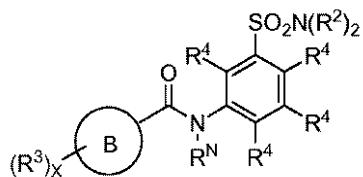
または薬学的に許容されるその塩を有し、ここで \times 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、および環Bは、式I''の化合物に関して本明細書で定義されるものである。 40

【0174】

本発明の方法のさらにその他の実施形態では、化合物は、式II''-A4の構造：

【0175】

【化78】



II''-A4;

または薬学的に許容されるその塩を有し、ここで x 、 R^3 、 R^4 、 R^N 、および環 B は、式 I'' の化合物に関して本明細書で定義されるものである。

10

【0176】

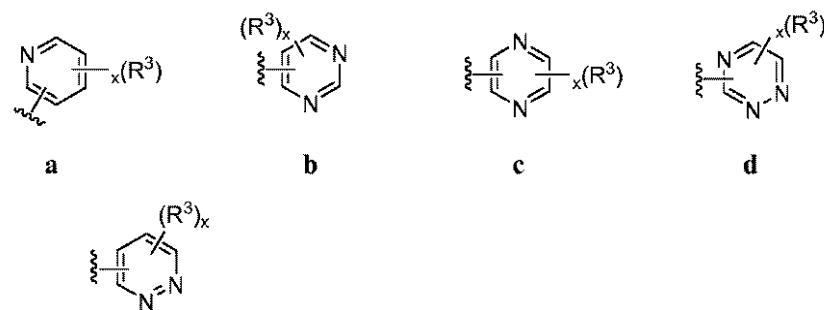
本発明の方法のいくつかの実施形態では、式 I I - A 1、I I - A 2、I I - A 3、I I' - A 1、I I' - A 2、I I' - A 3、I I'' - A 1、I I'' - A 2、I I'' - A 3、または I I'' - A 4 の化合物において、環 B が、必要に応じて置換された 6員ヘテロアリール環である。

【0177】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式 I I - A 1、I I - A 2、I I - A 3、I I' - A 1、I I' - A 2、I I' - A 3、I I'' - A 1、I I'' - A 2、I I'' - A 3、または I I'' - A 4 の化合物において、環 B が下式から選択される。

【0178】

【化79】



20

または e 。

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式 I I - A 1、I I - A 2、I I - A 3、I I' - A 1、I I' - A 2、I I' - A 3、I I'' - A 1、I I'' - A 2、I I'' - A 3、または I I'' - A 4 の化合物において、環 B が、必要に応じて置換された 5員ヘテロアリール環である。

30

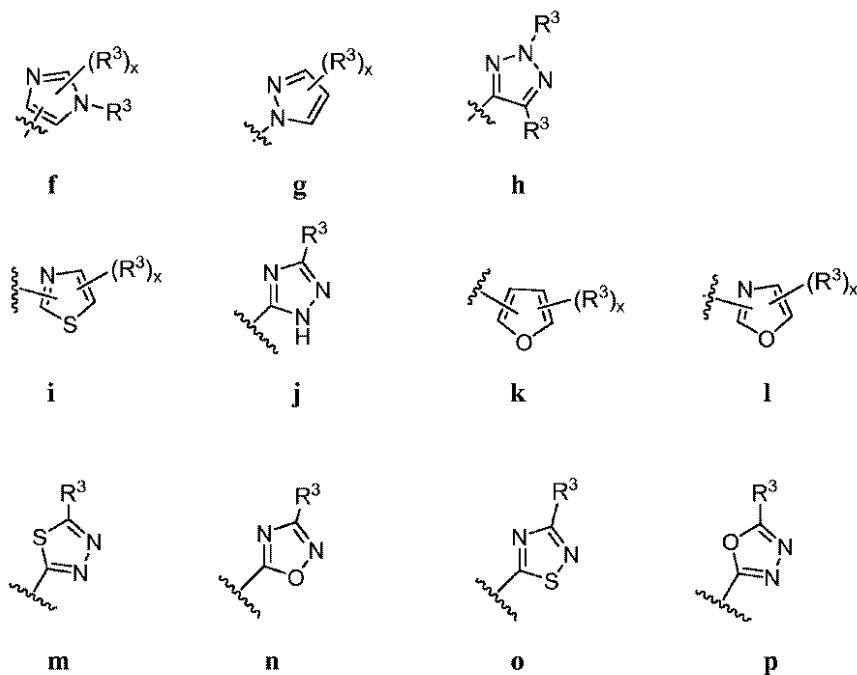
【0179】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式 I I - A 1、I I - A 2、I I - A 3、I I' - A 1、I I' - A 2、I I' - A 3、I I'' - A 1、I I'' - A 2、I I'' - A 3、または I I'' - A 4 の化合物において、環 B が下式から選択される。

【0180】

40

【化 8 0】

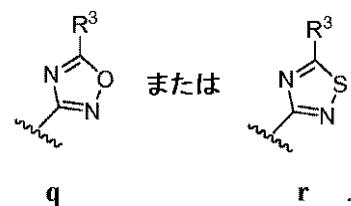


10

【0 1 8 1】

20

【化 8 1】

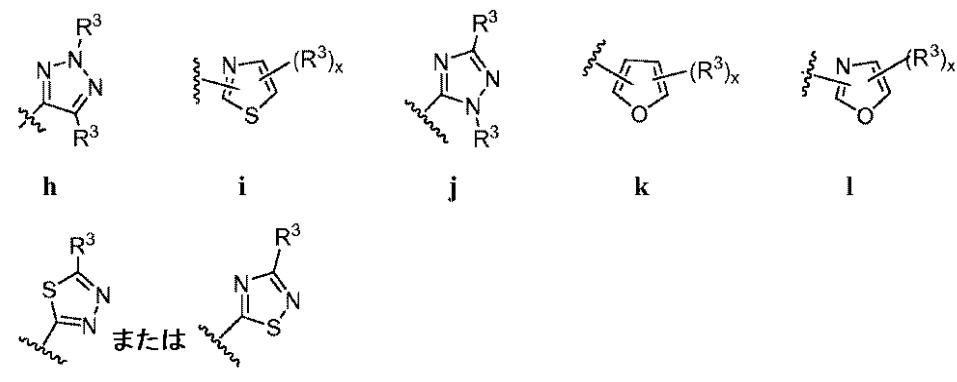


本発明の方法のいくつかの実施形態では、式 II - A 1、II - A 2、II - A 3、II' - A 1、II' - A 2、II' - A 3、II" - A 1、II" - A 2、II" - A 3、またはII" - A 4の化合物において、環 B が下式から選択される。

30

【0 1 8 2】

【化 8 2】

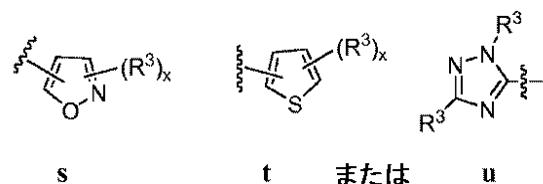


40

本発明の方法のその他の実施形態では、式 II - A 1、II - A 2、II - A 3、II' - A 1、II' - A 2、II' - A 3、II" - A 1、II" - A 2、II" - A 3、またはII" - A 4の化合物において、環 B が下式から選択される。

【0 1 8 3】

【化83】

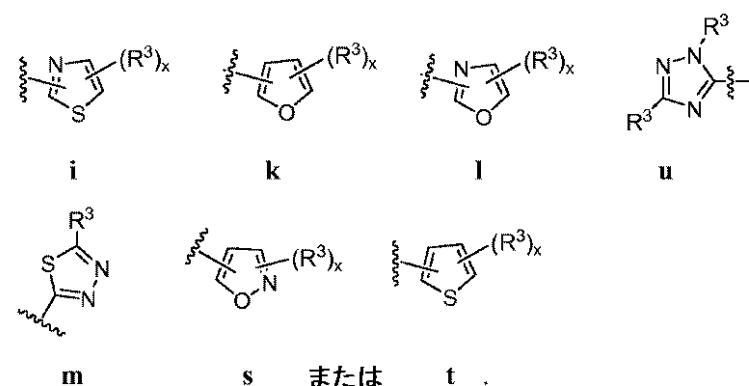


本発明の方法のさらにその他の実施形態では、式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物において、環Bが下式から選択される。

10

【0184】

【化84】



20

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物において、 \times が1~3である。その他の実施形態では、 \times が1~3であり、各R³は独立して、水素、ハロゲン、CN、CF₃、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、C_{1~6}脂環式、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、-S(O)₂R'、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から選択される。さらにその他の実施形態では、 \times が1~2であり、各R³は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、t-ブチル、sec-ブチル、または、C_{1~6}脂肪族、C_{6~10}アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、もしくはアラルキルから選択される必要に応じて置換された基である。

30

【0185】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II-A1、II-A2、II-A3、II'-A1、II'-A2、II'-A3、II"-A1、II"-A2、II"-A3、またはII"-A4の化合物において、各R⁴は、存在する場合には水素である。その他の実施形態では、各R⁴は、存在する場合には、水素、ハロゲン、CN、NO₂、または、C_{1~6}脂肪族、アリール、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクリル、アラルキル、-N(R')₂、-CH₂N(R')₂、-OR'、-CH₂OR'、-SR'、-CH₂SR'、-C(O)R'、-COOR'、-NRCOR'、-CON(R')₂、もしくは-S(O)₂N(R')₂から選択される必要に応じて置換された基から独立して選択される。

40

【0186】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物において、R^Aは、SO₂N(R²)₂またはSO₂R¹から選択される。

【0187】

50

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物において、R^Aは、SO₂N(R²)₂であり、両方のR²は水素である。

【0188】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II-A1、II-A2、またはII-A3の化合物において、R^Aは、SO₂R¹であり、R¹はC₁~₆アルキルである。

【0189】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II'-A1、II'-A2、またはII'-A3の化合物において、R^Aは、SO₂N(R²)₂であり、両方のR²は水素である。

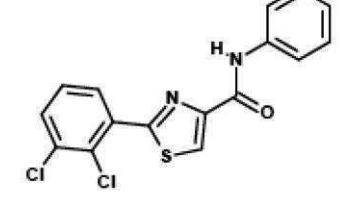
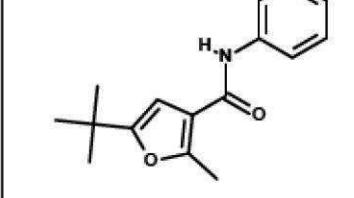
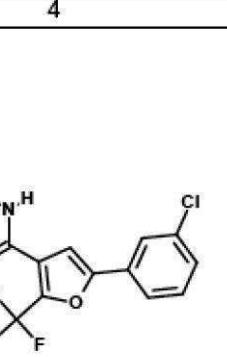
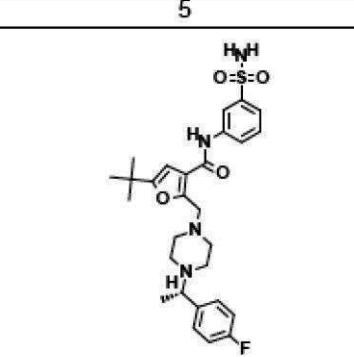
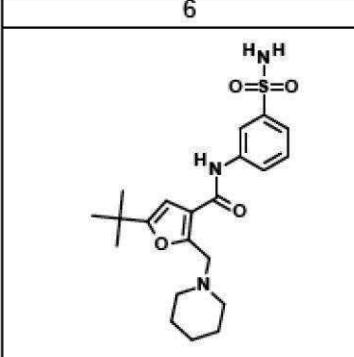
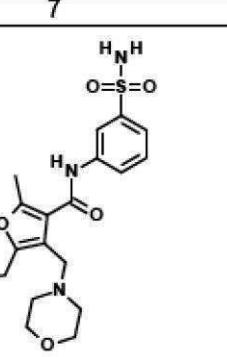
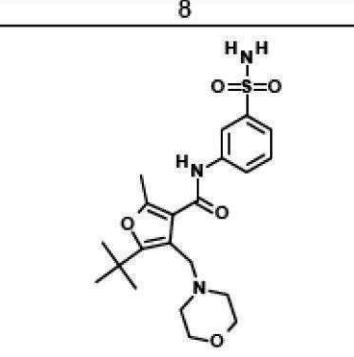
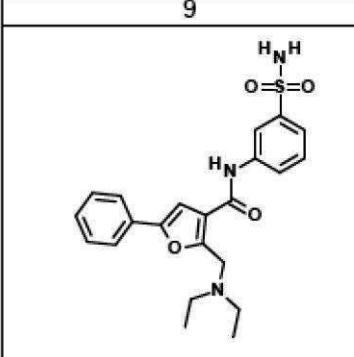
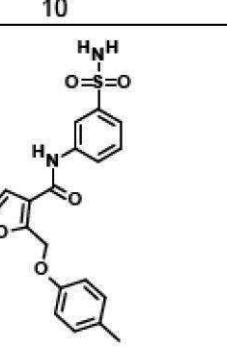
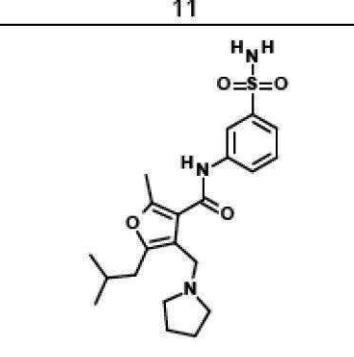
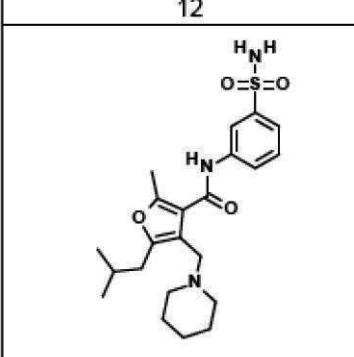
【0190】

本発明の方法のいくつかの実施形態では、式II"-A4の化合物の、SO₂N(R²)₂において、両方のR²が水素である。

【0191】

【表 1 - 2】

表1 式Iの化合物:

1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		

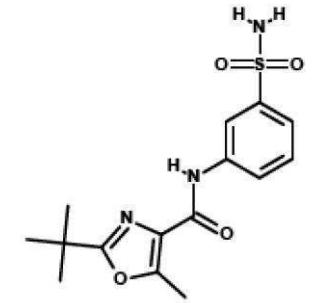
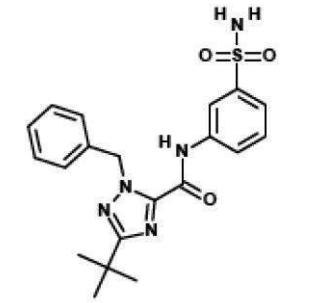
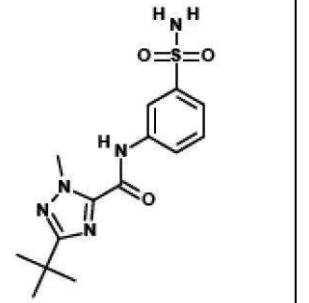
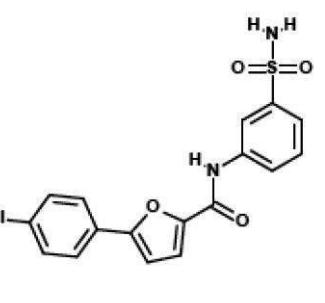
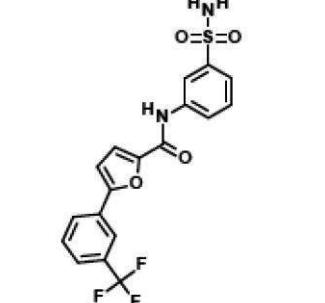
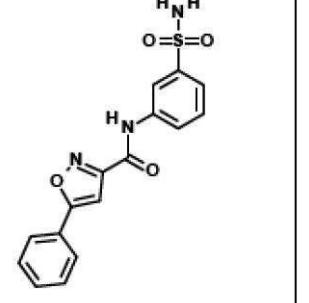
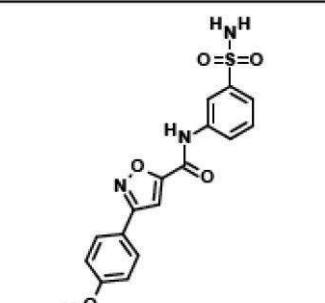
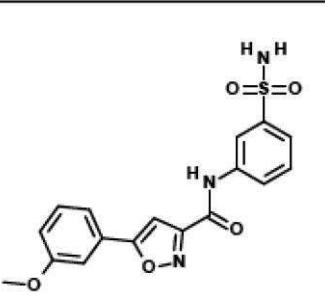
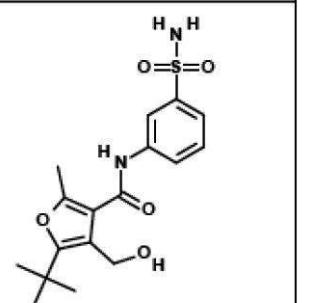
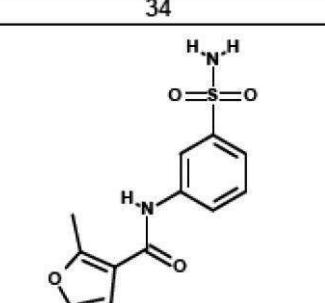
【 0 1 9 2 】

【表 1 - 3】

13	14	15
16	17	18
19	20	21
22	23	24

【0193】

【表1-4】

25	26	27	10
			
28	29	30	20
			
31	32	33	30
			
34			40
			

(本発明の化合物の組成物、製剤、および投与)

別の実施形態では、本発明は、本明細書に記述される式またはクラスのいずれかの化合物を含む、医薬品組成物を提供する。他の実施形態では、本発明は、表1の化合物を含む医薬品組成物を提供する。

【0194】

他の実施形態では、組成物はさらに、さらなる治療薬を含む。

【0195】

別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物または薬学的に許容されるその誘導

体と、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含む組成物を提供する。一実施形態では、本発明の組成物中の化合物の量は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルを測定可能に阻害するのに有効であるようなものである。したがって本発明の化合物は、限定するものではないが、生物学的サンプルまたは患者の急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安症やうつ病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁を含めた疾患、障害、および状態の処置に有用である。好ましくは、本発明の組成物は、そのような組成物を必要とする患者に投与するために、配合される。最も好ましくは、本発明の組成物は、患者への経口投与のために配合される。

10

【0196】

本明細書で使用される場合、「患者」という用語は、動物を意味し、好ましくは哺乳類を、最も好ましくはヒトを意味する。

【0197】

本発明の化合物のある特定のものは、処置のために遊離形態で存在することができ、または適切な場合には、薬学的に許容されるその誘導体として存在できることも理解される。本発明によれば、薬学的に許容される誘導体には、限定するものではないが薬学的に許容されるプロドラッグ、塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意のその他の付加物もしくは誘導体であって、必要がある患者に投与したときに他の部分は本明細書で記述されるような化合物を直接または間接的に提供することが可能なものの、またはその代謝産物もしくは残留物が含まれる。

20

【0198】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、正しい医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、およびアレルギー応答などを引き起こすことなくヒトおよび下等動物の組織に接触させて使用するのに適しており、かつ妥当なベネフィット/リスク比に釣り合う塩を指す。「薬学的に許容される塩」は、任意の無毒性塩または本発明の化合物のエステルの塩であって、レシピエントに投与したときに本発明の化合物を直接または間接的に提供することが可能なものの、または阻害的に活性なその代謝産物もしくは残留物を意味する。

【0199】

30

薬学的に許容される塩は、当技術分野で周知である。例えば、S. M. Bergelandは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences、66巻：1～19頁、1977年で、薬学的に許容される塩について詳細に述べている。本発明の化合物の、薬学的に許容される塩には、適切な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から得られたものが含まれる。薬学的に許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸などの無機酸と、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、またはマロン酸などの有機酸と、またはイオン交換などの当技術分野で使用されるその他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。その他の薬学的に許容される塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、クエン酸塩、シクロヘキサンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトネート、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアノ酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩などが含まれる。適切な塩基

40

50

から得られた塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびN⁺(C₁~₄アルキル)₄塩が含まれる。本発明は、本明細書に開示された化合物の、任意の塩基性窒素含有基の4級化についても考える。水または油に可溶なまたは分散可能な生成物は、そのような4級化によって得てもよい。代表的なアルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムなどが含まれる。他の薬学的に許容される塩には、適切な場合には、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、C₁~₈スルホン酸イオン、およびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された無毒性アンモニウム、第4級アンモニウム、およびアミン陽イオンが含まれる。

【0200】

10

上述のように、本発明の、薬学的に許容される組成物はさらに、薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含み、これらは、本明細書で使用される場合、任意のおよび全ての溶媒、賦形剤、またはその他の液体ビヒクル、分散助剤もしくは懸濁助剤、界面活性剤、等張剤、増粘剤、または乳化剤、保存剤、固体結合剤、および滑沢剤などであって、所望の特定の剤形に適するようなものを含む。参照によりそのそれぞれの内容が本明細書に組み込まれるRemington: The Science and Practice of Pharmacy、第21版、2005年、編者D. B. Troy、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、およびEncyclopedia of Pharmaceutical Technology、編者J. SwarbrickおよびJ. C. Boylan、1988~1999年、Marcel Dekker、New Yorkには、薬学的に許容される組成物を配合するのに使用される様々な担体とその公知の調製技法が開示されている。任意の望ましくない生物学的作用をもたらし、またはその他の手法によって、薬学的に許容される組成物の任意のその他の(1種または複数の)成分に有害なやり方で相互に作用するなど、任意の従来の担体媒体が本発明の化合物に適合しない範囲を除き、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。

【0201】

20

薬学的に許容される担体として働くことができる材料のいくつかの例には、限定するものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウムなどの緩衝物質、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質(例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩など)、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレンブロックポリマー、羊毛脂、ラクトースやグルコース、スクロースなどの糖；トウモロコシデンプンやジャガイモデンプンなどのデンプン；セルロースと、カルボキシメチルセルロースナトリウムやエチルセルロース、酢酸セルロースなどのその誘導体；粉末化トラガカント；麦芽；ゼラチン；滑石；ココアバターや坐剤蠅などの賦形剤；ピーナツ油、綿実油；紅花油；ゴマ油；オリーブ油；トウモロコシ油；および大豆油などの油；プロピレングリコールやポリエチレングリコールなどのグリコール；オレイン酸エチルやラウリン酸エチルなどのエステル；寒天；水酸化マグネシウムや水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；アルギン酸；発熱性物質を含まない水；等張食塩水；リンガー液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムやステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性適合滑沢剤、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤、防腐剤、および酸化防止剤が含まれ、これらは、配合者の判断に応じて組成物中に存在し得る。

【0202】

40

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経直腸的に、経鼻的に、経頸的に、経膣的に、または埋め込まれたりザーバを介して投与してもよい。本明細書で使用される場合、「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関

50

節内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、眼内、肝内、病巣内、および頭蓋内注射または輸液技法を含む。好ましくは、組成物は経口的に、腹腔内から、または静脈内から投与される。本発明の組成物の滅菌注射形態は、水性または油性の懸濁剤であってもよい。これらの懸濁剤は、適切な分散剤または湿润剤および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技法に従い配合され得る。滅菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。

【0203】

10

この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランドの不揮発性油を用いることができる。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油やヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油のように、特にそれらのポリオキシエチル化形態で、注射物質の調製に有用である。これらの油溶液または油懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロース、または乳剤および懸濁剤を含めた薬学的に許容される剤形の配合に一般に使用される類似の分散剤などを、含有してもよい。薬学的に許容される固体、液体、またはその他の剤形の製造で一般に使用される、Tween、Span、およびその他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤などの、その他の一般に使用される界面活性剤を、配合の目的で使用してもよい。

【0204】

20

本発明の、薬学的に許容される組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤、または液剤を含むがこれらに限定することのない、任意の経口的に許容される剤形で経口投与してもよい。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体は、ラクトースおよびトウモロコシデンプンを含む。ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤も、典型的に添加される。カプセル形態での経口投与の場合、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁剤が経口使用に必要とされる場合、活性成分を、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。望む場合には、ある甘味剤、矯味矯臭剤、または着色剤を添加してもよい。

【0205】

30

あるいは、本発明の、薬学的に許容される組成物は、直腸投与用の坐薬の形で投与してもよい。これらは、薬剤と、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって直腸内で溶解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製することができる。そのような材料には、ココアバター、蜜蝋、およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0206】

本発明の、薬学的に許容される組成物は、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含めた、特に処置の標的に局所施用によって容易に到達可能な領域または器官が含まれる場合に、局所的に投与してもよい。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに合わせて容易に調製される。

40

【0207】

下部腸管に対する局所施用は、直腸坐薬製剤（上記参照）でまたは適切な浣腸製剤で行うことができる。局所経皮パッチを使用してもよい。

【0208】

局所施用では、薬学的に許容される組成物を、1種または複数の担体に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適切な軟膏に配合してもよい。本発明の化合物の局所投与のための担体には、限定するものではないが鉛油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蝋、および水が含まれる。あるいは、薬学的に許容される組成物は、1種または複数の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させた活性成分を含有する適切なローションまたはクリームに配合

50

することができる。適切な担体には、限定するものではないが鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が含まれる。

【0209】

眼科的使用では、薬学的に許容される組成物は、例えば、等張性のpH調節済み滅菌生理食塩液もしくはその他の水溶液に懸濁させた微粒子化懸濁液として、または好ましくは、等張性のpH調節済み滅菌生理食塩液もしくはその他の水溶液に溶かした溶液として、ベンジルアルコニウムクロリドなどの防腐剤を含んだ状態または含まない状態で配合してもよい。あるいは眼科的使用では、薬学的に許容される組成物を、ワセリンなどの軟膏に配合してもよい。本発明の、薬学的に許容される組成物は、鼻内エアロゾルまたは吸入によって投与してもよい。そのような組成物は、医薬品製剤の技術分野で周知の技法により調製され、ベンジルアルコールまたはその他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを強化する吸収促進剤、フルオロカーボン、および/またはその他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩液に溶かした溶液として調製してもよい。

10

【0210】

最も好ましくは、本発明の、薬学的に許容される組成物は、経口投与用に配合される。

【0211】

経口投与用の液体剤形には、限定するものではないが薬学的に許容される乳剤、マイクロエマルション剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、およびエリキシル剤が含まれる。活性化合物に加え、液体剤形は、例えば水またはその他の溶媒などの当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、可溶化剤、および乳化剤であって、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物などを含有してもよい。不活性希釈剤の他、経口組成物は、湿潤剤、乳化剤、および懸濁化剤などのアジュバントと、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤も含むことができる。

20

【0212】

注射製剤、例えば滅菌注射用の水性または油性の懸濁剤は、適切な分散または湿潤剤および懸濁化剤を使用する公知の技術により配合され得る。滅菌注射製剤は、無毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射溶液、懸濁液、または乳濁液、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液であってもよい。用いることができる、許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンガー液、U.S.P.、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒体として従来通り用いられる。この目的で、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含めた任意のブランド不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注射物質の調製に使用される。

30

【0213】

注射製剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルタを通した濾過によって、または滅菌水もしくはその他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

40

【0214】

本発明の化合物の効果を長続きさせるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅くすることがしばしば望ましい。これは、水溶性に乏しい結晶質または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって実現され得る。したがって化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、この溶解速度は、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、油ビヒクルへの化合物の溶解または懸濁は、非経口投与される化合物形態の遅延吸収を実現する。注射デポ形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなど、生分解性ポリマー内で化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物

50

とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物放出速度を制御することができる。その他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエスチル)およびポリ(酸無水物)が含まれる。デポ注射製剤は、体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルション内に化合物を捕捉することによって調製される。

【0215】

直腸投与または腔投与のための組成物は、好ましくは本発明の化合物と、周囲温度で固体であるが体温で液体であり、したがって直腸または腔腔内で溶解し活性化合物を放出するココアバター、ポリエチレングリコール、または坐剤蠅などの、適切な非刺激性賦形剤または担体とを混合することによって調製できる坐薬である。

【0216】

経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。そのような固体剤形では、活性化合物を、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも1種の不活性な薬学的に許容される賦形剤または担体、および/またはa)デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸などの充填剤もしくは增量剤、b)例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネット、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、c)グリセロールなどの保湿剤、d)寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプンもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、e)パラフィンなどの溶解遅延剤、f)第4級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、g)例えばセチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、h)カオリンおよびベントナイトクレイなどの吸収剤、およびi)滑石、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合する。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。

【0217】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用した軟質および硬質充填ゼラチンカプセル内の充填剤として用いてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬品配合の技術分野で周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠅が含まれる。同様のタイプの固体組成物は、ラクトースや乳糖などの賦形剤ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどを使用する、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として用いてもよい。

【0218】

活性化合物は、上述の1種または複数の賦形剤を有するマイクロカプセル化形態にすることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、および医薬品配合の分野で周知の他のコーティングなどの、コーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形では、活性化合物を、スクロースやラクトース、デンプンなどの少なくとも1種の不活性希釈剤と混合してもよい。そのような剤形は、通常の実施の場合と同様に、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤成形滑沢剤およびステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースなど他の錠剤成形助剤を含んでもよい。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含んでもよい。これらは、不透明化剤を必要に応じて含有してもよく、また、必要に応じて遅延する様式で、腸管のある部分のみまたは優先的にその部分に(1種または複数の)活性成分を放出する組成物にすることもできる。使用することができる埋め込み組成物の例には、ポリマー物質および蠅が含まれる。

【0219】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の局所投与用剤形または経皮投与用剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、液剤、スプレー剤、吸入剤、またはパッチ剤が含まれる。活性化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体および任意の必要とされる防腐剤または緩衝剤と、必要に応じて混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にあると考えられる。さらに本発明は、身体に対して制御された化合物送達を行うことができるというさらなる利点を有する、経皮パッチの使用を企図するものである。そのような剤形は、適切な媒体に化合物を溶解したまたは分散させることによって作製することができる。吸収増強剤もまた、皮膚を横断する化合物の流れを増大させるために使用することができる。その速度は、速度制御膜を設けることによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させることによって、制御することができる。10

【0220】

本発明の化合物は、好ましくは、投与を容易にしつつ投薬量を均一にするために、単位剤形に配合される。本明細書で使用する「単位剤形」という表現は、治療がなされる患者に適した薬剤の、物理的に切り離された単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の1日当たりの総使用量は、正しい医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることになることが理解される。任意の特定の患者または生物に特異的な有効用量レベルは、治療される障害および障害の重症度；用いられる特定の化合物の活性；用いられる特定の組成物；患者の年齢、体重、全身の健康、性別、および食事；用いられる特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；治療の持続期間；用いられる特定の化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物；および医療分野で周知の同様の要因を含めた様々な要因に依存する。20

【0221】

単一剤形に組成物を生成するのに担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、治療される宿主、特定の投与形態に応じて変わる。本発明の、薬学的に許容される組成物は、ヒトおよびその他の動物に、治療がなされる感染の重症度に応じて経口的に、経直腸的に、非経口的に、大槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などによる）、経頸的に、または経口スプレー剤もしくは経鼻スプレー剤などとして投与することができる。ある実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日に1回または複数回、1日当たりの被験体体重に対して約0.01mg/kgから約50mg/kg、好ましくは約1mg/kgから約25mg/kgの投薬レベルで経口的にまたは非経口的に投与される。30

【0222】

治療または予防がなされる特定の状態または疾患に応じて、その状態を治療または予防するために通常投与されるさらなる治療薬もまた、本発明の組成物中に存在させてもよい。本明細書で使用される、特定の疾患または状態を治療または予防するのに通常投与されるさらなる治療薬は、「治療がなされる疾患または状態に適切である」ことが既知である。

【0223】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療薬の量は、唯一の治療上活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%から100%に及ぶことになる。40

【0224】

（本発明の化合物および組成物の使用）

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルでナトリウムチャネル活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルと、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物とを接触させるステップを含む方法に関する。本明細書で使用される場合、「生物学的サンプル」という用語は、生きている生物から取り出したサンプルを意味し、限定するものではないが細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出50

物；血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくはその他の体液またはその抽出物が含まれる。生物学的サンプルでのナトリウムチャネル活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そのような目的の例には、限定するものではないが生体標本貯蔵および生物学的アッセイが含まれる。一実施形態では、生物学的サンプルでナトリウムチャネル活性を阻害する方法は、非治療方法に限定される。

【0225】

いくつかの実施形態では、本発明は、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、ヘルペス性神経痛、全身性神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安症やうつ病などの精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛もしくは頸痛、激痛もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、片頭痛、または異常な胃腸運動性の被験体を処置しましたは重症度を和らげる方法であって、本発明の化合物または化合物を含んだ薬学的に許容される組成物の有効量を、その必要がある被験体に投与するステップを含む方法に関する。

【0226】

本明細書で使用される場合、「被験体」という用語は、動物、好ましくは哺乳類、最も好ましくはヒトを意味する。

【0227】

いくつかの実施形態では、本発明は、急性、慢性、神経因性、または炎症性疼痛を処置しましたは重症度を和らげる方法に関する。

【0228】

別の実施形態では、本発明は、神経根痛、坐骨神経痛、腰痛、頭痛、頸痛、難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、腰痛、耳鳴り、または癌性疼痛を処置しましたは重症度を和らげる方法に関する。

【0229】

別の実施形態では、本発明は、大腿骨癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；骨関節炎；脊髄狭窄；神経因性腰痛；神経因性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；側頭下頸関節痛；腹部および臍臓を含めた慢性内臓痛；IBS痛；慢性および急性頭痛；片頭痛；群発性頭痛を含めた緊張性頭痛；ヘルペス後神経痛を含めた慢性および急性神経因性疼痛；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリートウースニューロパチー；遺伝性感覚ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性近位および遠位興奮；神経根症；化学療法誘発性神経因性疼痛；放射線療法誘発性神経因性疼痛；乳房切除後疼痛；中枢性疼痛；脊髄損傷疼痛；卒中後疼痛；視床痛；複合性局所疼痛症候群；幻肢痛；難治性疼痛；急性疼痛、急性術後疼痛；急性筋骨格疼痛；関節痛；機械的腰痛；頸痛；腱炎；損傷/運動痛；腹痛、腎孟腎炎、虫垂炎、胆囊炎、腸閉塞、ヘルニアなどを含めた急性内臓痛；心臓痛を含めた胸痛；骨盤痛、腎症痛、陣痛を含めた急性の産科的疼痛；帝王切開疼痛；急性の炎症性、熱傷、および外傷疼痛；子宮内膜症を含めた急性間歇的疼痛；急性帶状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性膀胱炎；突出痛；副鼻腔炎痛、歯痛を含めた口腔顔面痛；多発性硬化症(MS)疼痛；うつ病の疼痛；らい病疼痛；ペーチェット病疼痛；有痛脂肪症；静脈炎疼痛；ギランバレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；肢端紅痛症；ファブリーリー病疼痛；尿失禁を含めた膀胱および泌尿生殖器疾患；機能亢進膀胱；有痛性膀胱症候群；間質性膀胱炎(ICC)；または前立腺炎；複合性局所疼痛症候群(CRPS)I型およびII型；または狭心症誘発性疼痛を処置しましたは重症度を和らげる方法に関する。

【0230】

上記にて概略的に述べたように、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、本発明の化合物および組成物は、Na

10

20

30

40

50

V 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9の1種または複数の阻害剤であり、したがって、いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、これらの化合物および組成物は、NaV 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9の1種または複数の活性化または機能亢進が疾患、状態、または障害に結び付けられている疾患、状態、または障害を処置したまは重症度を和らげるのに特に有用である。NaV 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9の活性化または機能亢進が特定の疾患、状態、または障害に結び付けられる場合、これらの疾患、状態、または障害を、「NaV 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9媒介性疾患、状態、または障害」と呼んでもよい。したがって別の態様では、本発明は、NaV 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9の1種または複数の活性または機能亢進が疾患状態に結び付けられている疾患、状態、または障害を処置したまは重症度を和らげる方法を提供する。
10

【0231】

NaV 1 . 1、NaV 1 . 2、NaV 1 . 3、NaV 1 . 4、NaV 1 . 5、NaV 1 . 6、NaV 1 . 7、NaV 1 . 8、またはNaV 1 . 9の阻害剤として本発明で利用される化合物の活性は、本明細書の実施例で概略的に記述される方法により、または当業者が利用可能な方法により、アッセイを行うことができる。
20

【0232】

本発明の化合物および薬学的に許容される組成物は、併用療法において用いることができ、即ち、化合物および薬学的に許容される組成物は、1種または複数のその他の所望の治療薬または医学的手順と同時に、またはその前に、またはその後に投与できることも理解される。組合せレジメンで用いられる療法（治療薬または手順）の特定の組合せは、所望の治療薬および/または手順と、達成されるべき所望の治療効果との適合性を考慮する。用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成できること（例えば、本発明の化合物を、同じ障害の治療に使用される別の薬剤と同時に投与してもよい）、または異なる効果を発揮できること（例えば、任意の有害な作用の制御）も理解される。本明細書で使用される、特定の疾患または状態を治療したまは予防するのに通常投与されるさらなる治療薬は、「治療がなされる疾患または状態に適切である」ことが既知である。例えば、例示的なさらなる治療薬には、限定するものではないが：非オピオイド鎮痛薬（エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチンなどのインドール；ナブメトンなどのナフチルアルカノン；ピロキシカムなどのオキシカム；アセトアミノフェンなどのパラ-アミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオニ酸；アスピリン、コリンマグネシウムトリサリチレート、ジフルニサルなどのサリチレート；メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナメート；およびフェニルブタゾンなどのピラゾール）；または、オピオイド（麻薬）作動薬（コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロポキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブファン、およびベンタゾシンなど）が含まれる。さらに、非薬物鎮痛薬によるアプローチは、本発明の1種または複数の化合物の投与と併せて利用してもよい。例えば、麻酔学的（髄腔内輸液、神経遮断）、神経外科的（CNS経路の神経剥離術）、神経刺激的（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、理学療法的（理学療法、矯正機器、ジアテルミー）、または心理的（認知法-催眠、バイオフィードバック、または行動論的方法）アプローチを利用してもよい。さらなる適切な治療薬またはアプローチは、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれるThe Merck Manual、第17版、編者Mark H. BeersおよびRobert Berkow、Merck Research L
30
40
50

aboratories、1999年; The Merck Manual、第18版、編者Mark H. BeersおよびRobert S. Porter、Merck Research Laboratories、2006年、およびthe Food and Drug Administrationのウェブサイト、www.fda.govに概略的に記載されている。

【0233】

これらのさらなる薬剤は、複数回投薬レジメンの一部として、化合物含有組成物とは別に投与してもよい。あるいは、これらの薬剤は、単一組成物中で本発明の化合物と共に混合した単一剤形の一部であってもよい。複数回投薬レジームの一部として投与した場合、2種の活性剤を同時に、または順次、または互いにある一定時間において（通常は互いに10 対して5時間以内に）提供することができる。

【0234】

単一剤形を生成する担体材料と組み合わせることができる、化合物とさらなる治療薬との両方の量（上述のさらなる治療薬を含む組成物中）は、治療がなされる宿主および特定の投与形態に応じて変わる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01～100mg/kg 体重/日の間の投薬量である式Iの化合物を投与することができるよう配合すべきである。

【0235】

さらなる治療薬を含む組成物では、そのさらなる治療薬と本発明の化合物とが相乗的に作用することができる。したがって、そのような組成物中のさらなる治療薬の量は、その治療薬のみを利用する単剤療法で必要とされる量よりも少なくなる。そのような組成物では、0.01～100mg/kg 体重/日の間の投薬量であるさらなる治療薬を、投与することができる。

【0236】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物で通常投与される量以下になる。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の、約50%から100%に及ぶことになる。

【0237】

本発明の化合物または薬学的に許容されるその組成物は、プロテーゼ、人工弁、血管グラフト、ステント、およびカテーテルなどの埋め込み可能な医療用デバイスをコーティングするための組成物に組み込んでもよい。したがって本発明は、別の態様において、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適した担体と含む、埋め込み可能なデバイスをコーティングするための組成物を含む。さらに別の態様では、本発明は、一般に上述のような、また本明細書のクラスおよびサブクラスにあるような、本発明の化合物と、前記埋め込み可能なデバイスをコーティングするのに適した担体とを含む組成物でコーティングされた、埋め込み可能なデバイスを含む。適切なコーティングと、コーティングされた埋め込み可能なデバイスの一般的な作製方法は、米国特許第6,099,562号；第5,886,026号；および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的には、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびこれらの混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、組成物に制御放出特性を与えるため、フルオロシリコーン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、またはこれらの組合せの適切なトップコートによって、必要に応じてさらに覆ってもよい。本発明の化合物でコーティングされた埋め込み可能なデバイスは、本発明の別の実施形態である。

【0238】

本発明の別の態様は、生物学的サンプルまたは患者におけるNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9活性の阻害に関し、この方法は、式Iの化合物または前記化

10

20

30

40

50

合物を含む組成物を患者に投与するステップ、またはそれらを前記生物学的サンプルに接触させるステップを含む。本明細書で使用される場合、「生物学的サンプル」という用語は、限定するものではないが細胞培養物またはその抽出物；哺乳類から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、便、精液、涙、もしくはその他の体液またはその抽出物を含む。

【0239】

生物学的サンプル中のNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、またはNaV1.9活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。そのような目的の例には、限定するものではないが生体標本貯蔵、生物学的アッセイ、生物学的および病理学的現象でのナトリウムイオンチャネルの研究；ならびに新しいナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が含まれる。一実施形態では、生物学的サンプル中のナトリウムチャネル活性を阻害する方法は、非治療的方法に限定される。

【0240】

本明細書に記述される本発明を、より十分に理解できるようにするために、以下の実施例について述べる。これらの実施例は、単なる例示を目的とし、いかなる手法によっても本発明を限定すると解釈するものではないことを、理解すべきである。

【0241】

(本発明の化合物の調製)

以下の定義は、本明細書で使用される用語および略称について述べている：

A c	アセチル	20
B u	ブチル	
E t	エチル	
P h	フェニル	
M e	メチル	
B o c	t - ブチルオキシカルボニル	
T H F	テトラヒドロフラン	
D C M	ジクロロメタン	
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン	
E t O A c	酢酸エチル	30
C H ₃ C N	アセトニトリル	
E t O H	エタノール	
M e O H	メタノール	
D M F	N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
H O A c	酢酸	
T F A	トリフルオロ酢酸	
B O P	(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)	
E D C	1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩	40
4 - D M A P	4 - ジメチルアミノピリジン	
H A T U	(N - [(ジメチルアミノ) - 1 - H - 1, 2, 3 - トリアゾロ[4, 5, 6] - ピリジン - 1 - イルメチレン] - N - メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェートN - オキシド)	
S O C l ₂	塩化チオニル	
P O C l ₃	オキシ塩化リン	
E t ₃ N	トリエチルアミン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D I E A	ジイソプロピルエチルアミン	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	50

Na₂CO₃ 炭酸ナトリウム
 Cs₂CO₃ 炭酸セシウム
 NaHCO₃ 重炭酸ナトリウム
 NaOH 水酸化ナトリウム
 KOH 水酸化カリウム
 LiOH 水酸化リチウム
 Na₂SO₄ 硫酸ナトリウム
 CuSO₄ 硫酸銅
 (CuOTf)₂ · PhH 銅(I)トリフレートベンゼン錯体
 Et₃OBf₄ テトラフルオロホウ酸トリエチルオキソニウム 10
 4 MS 4オングストロームモレキュラーシーブ
 LC/MS 液体クロマトグラフィ/質量スペクトル
 HPLC 高速液体クロマトグラフィ
 hr 時間
 atm 気圧
 rt または RT 室温。

【0242】

本明細書で使用されるその他の略称、記号、および規則は、現在の科学文献で使用されているものと一致している。例えば、参照によりその全体が組み込まれている Janet S. Dodd 編、The ACS Style Guide: A Manual for Authors and Editors、第2版、Washington, D. C. : American Chemical Society、1997年を参照されたい。

【0243】

(一般的合成手順)

一般に、本発明の化合物は、本明細書に記述されておりまたは類似化合物の調製に関する分野の当業者に公知の方法によって調製され得る。本明細書に記述される本発明を、より十分に理解できるようにするために、以下の実施例について述べる。これらの実施例は、単なる例示を目的とし、いかなる手法によっても本発明を限定すると解釈するものではないことを、理解すべきである。

【0244】

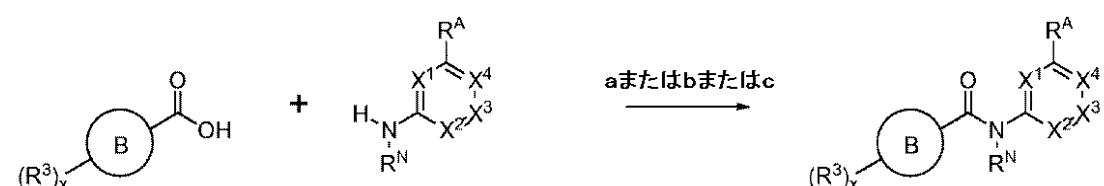
以下のスキーム A および B は、式 I の化合物を調製するための例示的なプロセスを例示する。スキーム A は、本発明の表 1 の化合物 1 ~ 4、7 ~ 22、24、および 28 ~ 34 を調製するのに使用した。スキーム B は、本発明の表 1 の化合物 23 を調製するのに使用した。スキーム C は、本発明の表 1 の化合物 25 を調製するのに使用した。スキーム D は、本発明の表 1 の化合物 26 ~ 27 を調製するのに使用した。スキーム E は、本発明の表 1 の化合物 5 ~ 6 を調製するのに使用した。

【0245】

スキーム A

【0246】

【化 85】



条件: (a) i. SOCl₂, CH₂Cl₂; ii. ピリジン; (b) HATU, Et₃N, DMF (c) BOP, Et₃N, CH₂Cl₂

スキーム B

10

20

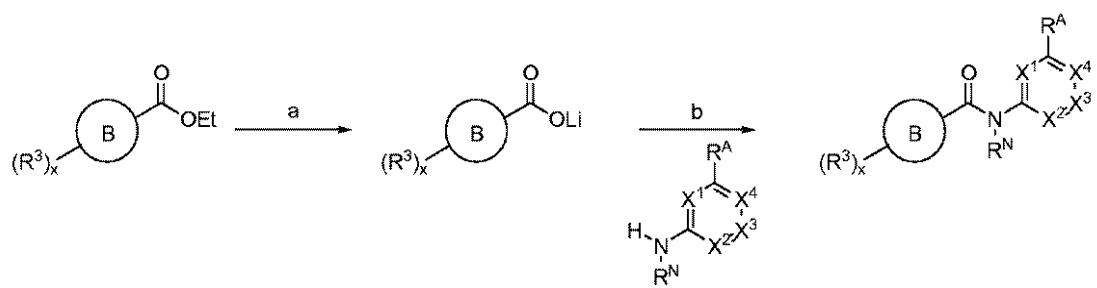
30

40

50

【0247】

【化86】



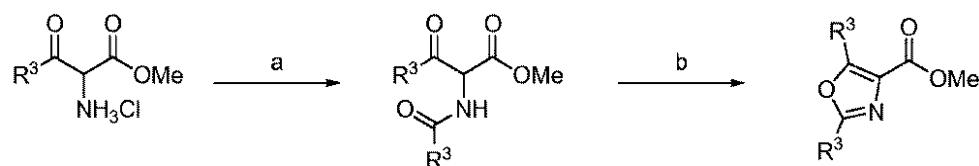
10

条件: (a) LiOH, THF, H₂O; (b) HATU, Et₃N, DMF

スキームC

【0248】

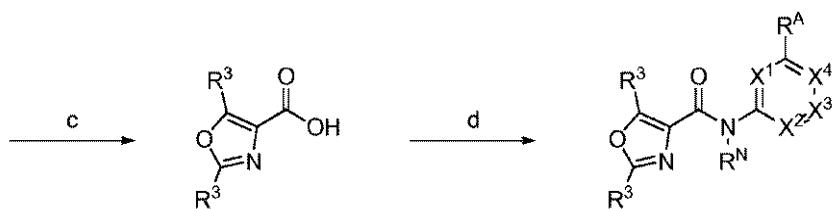
【化87】



20

【0249】

【化88】

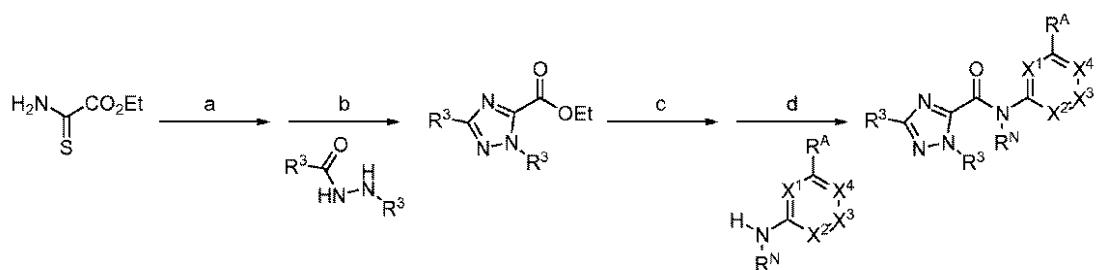
条件: (a) R³-COCl, Et₃N, CH₂Cl₂; (b) POCl₃; (c) LiOH, THF, H₂O; (d) HATU, Et₃N, DMF

30

スキームD

【0250】

【化89】



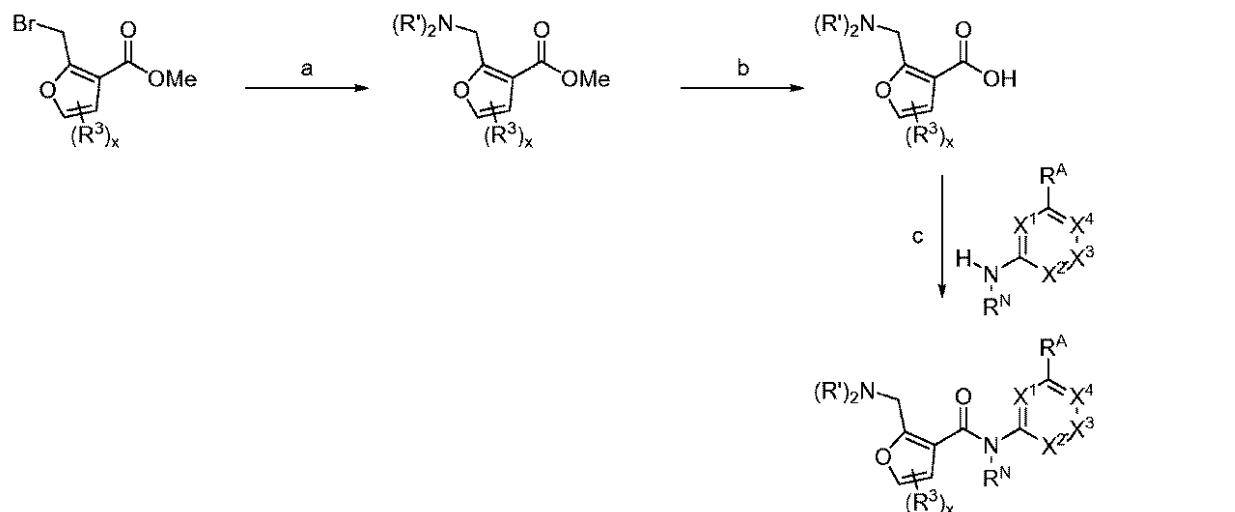
40

条件: (a) Et₃OBF₄, CH₂Cl₂; (b) Et₃N, CH₂Cl₂; (c) LiOH, THF, H₂O; (d) HATU, DMF

スキームE

【0251】

【化90】



条件: (a) $\text{HN}(\text{R}')_2$ 、アセトン; (b) LiOH , THF , H_2O ; (c) HATU , Et_3N , DMF

ペプチドカップリング試薬の例には、DCC (ジシクロヘキシルカルボジイミド)、DIC (ジイソプロピルカルボジイミド)、ジ-*p*-トルオイルカルボジイミド、BOP (1-ベンゾトリアゾールジエチルホスフェート-1-シクロヘキシル-3-(2-モルホリニルエチル)カルボジイミド)、EDC (1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチル-カルボジイミド塩酸塩)、フッ化シアヌル、塩化シアヌル、TFFH (テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスホスフェート)、DPPA (ジフェニルホスホロアジデート)、BOP (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、HBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート)、TBTU (O-ベンゾトリアゾール-1-イル-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、TSTU (O-(N-スクシンイミジル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムテトラフルオロボレート)、HATU (N-[ジメチルアミノ]-1-H-1,2,3-トリアゾロ[4,5,6]-ピリジン-1-イルメチレン]-N-メチルメタナミニウムヘキサフルオロホスフェートN-オキシド)、BOP-CI (塩化ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィン)、PyBOP ((1-H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-トリス(ピロリジノ)ホスホニウムテトラフルオロホスフェート)、BroP (ブロモトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)、DEPBT (3-(ジエトキシホスホリルオキシ)-1,2,3-ベンゾトリアゾン-4(3H)-オン)、またはPyBroP (ブロモトリス(ピロリジノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート)が含まれる。アミド結合形成反応で使用してもよい必要に応じての試薬には、DMAP (4-ジメチルアミノピリジン) または活性エステル試薬、例えばHOBT (1-ヒドロキシベンゾトリアゾール)、HOAT (ヒドロキシアザベンゾトリアゾール)、HOSu (ヒドロキシスクシンイミド)、HONB (エンド-N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキサミド) が含まれる。

【実施例】

【0252】

(合成例)

(一般的な方法)

^1H NMR (400 MHz) および ^{13}C NMR (100 MHz) スペクトルを、ジュウテリオクロロホルム (CDCl_3) またはジメチルスルホキシド- D_6 (DMSO) に溶かした溶液として得た。LC/MS データは、PEScience API-150-EX LC/MS、島津LC-8Aポンプ、Gilson 215オートサンプラー、Gi

40

50

1 s o n 819注入モジュール、3.0mL/分 流量、10から99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)勾配、Phenomenex Luna 5u C18カラム(50×4.60mm)、島津SPD-10A UV/VIS検出器、Cedex 75 ELS-D検出器を使用して獲得した。シリカゲルクロマトグラフィは、粒度が230~400メッシュのシリカゲル-60を使用して行った。ピリジン、ジクロロメタン(CH₂Cl₂)、およびテトラヒドロフラン(THF)は、乾燥窒素中に保持されたAldrich Sure-Sealボトルからのものであった。全ての反応物を、他に指示しない限り磁気により攪拌した。他に指定しない限り、全ての温度は内部反応温度を指す。

【0253】

10

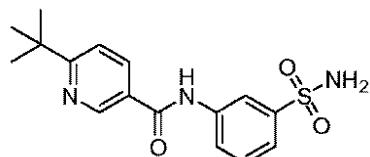
以下の調製例は、本発明をより十分に理解するために記述する。これらの例は、単なる例示を目的とし、いかなる方法によっても本発明の範囲を限定すると解釈するものではない。

【0254】

6-tert-ブチル-N-(3-(アミノスルホニル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0255】

【化91】



20

6-tert-ブチルピリジン-3-カルボン酸(18mg、0.10mmol)およびHATU(38mg、0.10mmol)をDMF(1mL)に溶かした溶液を、室温で3分間攪拌した。この溶液に、3-アミノ-ベンゼンスルホンアミド(17mg、0.10mmol)およびトリエチルアミン(28μL、0.20mmol)を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA)を使用した分取逆相HPLCによって精製することにより、6-tert-ブチル-N-(3-(アミノスルホニル)フェニル)ピリジン-3-カルボキサミドが得られた。LC/MS: m/z 334.3 (M+H)⁺, 1.99分(10%~99%CH₃CN(0.035%TFA)/H₂O(0.05%TFA))。

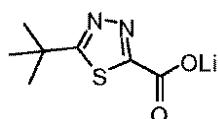
30

【0256】

5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸リチウム

【0257】

【化92】



40

5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸エチル(0.21g、1.0mmol)および水酸化リチウム水和物(42mg、1.0mmol)をTHF(2mL)および水(2mL)に溶かした溶液を、室温で18時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去することにより、5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボン酸リチウム(0.2g)が白色固体として得られ、これをさらに精製することなく使用した。

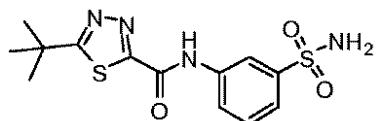
【0258】

5-tert-ブチル-N-(3-スルファモイルフェニル)-1,3,4-チアジアゾール-2-カルボキサミド(化合物23)

【0259】

50

【化93】



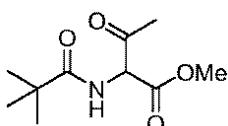
5 - t e r t - ブチル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - カルボン酸リチウム (0 . 2 g 、 1 m m o l) および H A T U (0 . 3 8 g 、 1 . 0 m m o l) を D M F (5 m L) に溶かした溶液を、室温で 10 分間攪拌し、次いで 3 - アミノ - ベンゼンスルホニアミド (0 . 1 7 g 、 1 . 0 m m o l) を添加した。反応物を 4 時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインおよび水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバポレートした。残留物を、0 ~ 5 % のメタノールをジクロロメタンに溶かしたもの用いたシリカゲルでのカラムクロマトグラフィによって精製することにより、5 - t e r t - ブチル - N - (3 - スルファモイルフェニル) - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - カルボキサミド (1 0 7 m g 、 収率 3 1 %) が得られた。 L C / M S : m / z 3 4 1 . 1 (M + H) ⁺ , 2 . 7 9 分 (1 0 % - 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) 。

【0260】

3 - オキソ - 2 - (ピバラミド) プタン酸メチル

【0261】

【化94】



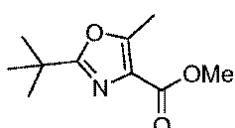
2 - アミノ - 3 - オキソブタン酸メチル塩酸塩 (0 . 5 0 g 、 3 . 0 m m o l) を C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) に溶かした溶液を、氷浴で冷却した。塩化ピバロイル (0 . 3 7 m L 、 3 . 0 m m o l) およびトリエチルアミン (0 . 8 4 m L 、 6 . 0 m m o l) をゆっくり添加し、反応物をそのまま一晩かけてゆっくりと室温まで温めた。反応物を水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ (0 % ~ 3 % M e O H - C H ₂ C l ₂) により精製した結果、3 - オキソ - 2 - (ピバラミド) プタン酸メチル (0 . 4 8 g 、 収率 7 4 %) が得られた。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 6 . 8 2 (b s , 1 H) , 5 . 2 1 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (s , 9 H) p p m . L C / M S : m / z 2 1 6 . 5 (M + H) ⁺ , 1 . 9 8 分 (1 0 % - 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) 。

【0262】

2 - t e r t - ブチル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸メチル

【0263】

【化95】



3 - オキソ - 2 - (ピバラミド) プタン酸メチル (0 . 2 2 g 、 1 . 0 m m o l) をオキシ塩化リン (1 . 5 m L) に溶かした溶液を、 1 1 0 で 3 0 分間加熱した。反応物を氷浴で冷却し、混合物が塩基性になるまで飽和 N a H C O ₃ 水をゆっくり添加した。反応物を C H ₂ C l ₂ で抽出し、抽出物を飽和 N a H C O ₃ 水および水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ (0 % ~ 4 0 % E t O A c - ヘキサン) により精製した結果、2 - t e r t - ブチル - 5 - メチルオキサゾール - 4 - カルボン酸メチル (4 4 m g 、 収率 2 2 %) が得られた。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 5 0 (s , 1 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) , 5 . 2 1 (d , J = 6 . 1 H z , 1 H) , 3 . 8 2 (s , 3 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 2 4 (s , 9 H) p p m . L C / M S : m / z 2 1 6 . 5 (M + H) ⁺ , 1 . 9 8 分 (1 0 % - 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) 。

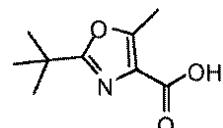
400 MHz, CDCl₃) 3.90 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm. LC/MS: m/z 198.3 (M+H)⁺, 2.83分 (10% - 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

【0264】

2-tert-ブチル-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸

【0265】

【化96】



10

2-tert-ブチル-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸メチル (44 mg, 0.22 mmol) および水酸化リチウム水和物 (47 mg, 1.1 mmol) を THF (1 mL) および水 (1 mL) に混合した混合物を、室温で19時間攪拌した。この反応物に 1M HCl (aq) (1.1 mL, 1.1 mmol) および水を添加し、反応物を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、エバボレートすることにより、2-tert-ブチル-5-メチルオキサゾール-4-カルボン酸 (40 mg、収率 98%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 2.61 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm.

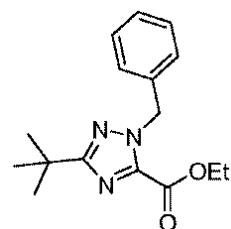
【0266】

20

5-tert-ブチル-2-ベンジル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル

【0267】

【化97】



30

チオオキサミド酸エチル (0.27 g, 2.0 mmol) およびトリエチルオキソニウムテトラフルオロボレート (0.40 g, 2.1 mmol) を CH₂Cl₂ (25 mL) に溶かした溶液を、室温で2時間攪拌した。反応物を氷浴で冷却し、N'-ベンジルビバロヒドラジド (0.41 g, 2.0 mmol) およびトリエチルアミン (0.28 mL, 2.0 mmol) を CH₂Cl₂ (10 mL) に溶かした溶液をゆっくり添加した。冷却浴を除去し、反応物を90分間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (0% ~ 25% EtOAc - ヘキサン) で精製することにより、5-tert-ブチル-2-ベンジル-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボン酸エチル (0.23 g、収率 40%) が得られた。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.34 - 7.28 (m, 5H), 5.73 (s, 2H), 4.43 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.38 (t, J = 7.7 Hz, 3H) ppm. LC/MS: m/z 288.2 (M+H)⁺, 3.51分 (10% - 99% CH₃CN (0.035% TFA) / H₂O (0.05% TFA))。

40

【0268】

5-tert-ブチル-2-ベンジル-N-(3-(アミノスルホニル)フェニル)-2H-1,2,4-トリアゾール-3-カルボキサミド (化合物26)

【0269】

【化98】



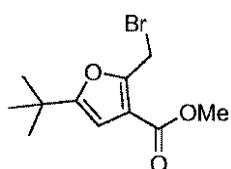
5 - t e r t - ブチル - 2 - ベンジル - 2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボン酸エチル (0 . 1 0 g 、 0 . 3 5 m m o l) および L i O H · H ₂ O (2 9 m g 、 0 . 10 7 0 m m o l) を T H F (1 m L) および H ₂ O (1 m L) に懸濁した懸濁液を、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物に、 D M F (2 m L) および H A T U (0 . 1 3 g 、 0 . 3 5 m m o l) を添加した。反応物を 3 分間攪拌し、次いで 3 - アミノ - ベンゼンスルホニアミド (6 0 m g 、 0 . 3 5 m m o l) を添加した。反応物を 3 時間攪拌し、水で希釈し、 E t O A c で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ (0 % ~ 5 % M e O H - C H ₂ C l ₂) で精製することにより、 5 - t e r t - ブチル - 2 - ベンジル - N - (3 - (アミノスルホニル) フェニル) - 2 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 3 - カルボキサミド (1 6 m g 、 収率 1 1 %) が得られた。 L C / M S : m / z 4 1 4 . 3 (M + H) ⁺ , 3 . 4 6 分 (1 0 % - 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) 。 20

【0270】

5 - t e r t - ブチル - 2 - (プロモメチル) フラン - 3 - カルボン酸メチル

【0271】

【化99】



30

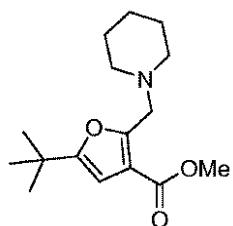
5 - t e r t - ブチル - 2 - メチルフラン - 3 - カルボン酸メチル (1 0 . 4 g 、 5 3 m m o l) 、 N - プロモスクシンイミド (9 . 9 g 、 5 5 m m o l) 、 および アゾビスイソブチロニトリル (0 . 1 g 、 0 . 6 m m o l) を四塩化炭素 (1 0 0 m l) に混合した混合物を、 1 . 5 時間加熱還流した。懸濁液を室温に冷却し、スクシンイミドを濾過によって除去し、四塩化炭素で濯いだ。合わせた濾液を乾固するまでエバボレートした。残留物を、 K u g e l r o h r 蒸留 (< 1 m b a r 、 1 1 0 ~ 1 2 0) にかけることによって、 5 - t e r t - ブチル - 2 - (プロモメチル) フラン - 3 - カルボン酸メチル (1 4 . 3 g 、 収率 9 8 %) が薄黄色の油として得られた。 ¹ H - N M R (3 0 0 M H z , C D C l ₃) : 6 . 2 8 (s , 1 H) , 4 . 8 0 (s , 2 H) , 3 . 8 5 (s , 3 H) , 1 . 2 8 (s , 9 H) p p m 。 40

【0272】

5 - t e r t - ブチル - 2 - ((ピペリジン - 1 - イル) メチル) フラン - 3 - カルボン酸メチル

【0273】

【化100】



5 - t e r t - ブチル - 2 - (プロモメチル) フラン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 2 8 g 、 1 . 0 m m o l) およびピペリジン (9 9 μ L 、 1 m m o l) をアセトン (5 mL) に溶かした溶液を、室温で 3 日間攪拌した。混合物を水で希釈し、E t O A c で抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィ (0 % ~ 5 0 % E t O A c - ヘキサン) で精製することにより、5 - t e r t - ブチル - 2 - ((ピペリジン - 1 - イル) メチル) フラン - 3 - カルボン酸メチル (4 1 m g 、収率 1 5 %) が得られた。L C / M S : m / z 2 8 0 . 3 (M + H) ⁺ 2 . 1 0 分 (1 0 % ~ 9 9 % C H ₃ C N (0 . 0 3 5 % T F A) / H ₂ O (0 . 0 5 % T F A)) 。

【0274】

表1の化合物に関する分析特性データを、以下の表2に示す。

【0275】

【表2】

表2

化合物 No.	LC-MS M+1	LC-RT 分
1	408.4	3
2	428.2	3.27
3	337.1	3.25
4	479.1	3.41
5	543.5	2.42
6	420.3	2.45
7	436.1	3.08
8	436.1	3.05
9	428.3	3.13
10	387.3	2.97
11	420.3	2.2
12	434.5	2.27
13	367.3	1.49
14	295.5	1.07
15	442.2	3.12
16	394.2	3.03
17	324.4	2.75
18	337.1	3.25
19	393.1	3.02
20	479.1	3.41
21	404.2	3.03
22	334.3	1.99
23	341.1	2.79
24	354.1	2.79
25	338.3	3.11
26	414.3	3.46
27	338.3	2.85
28	377.2	3.2
29	411	1.64
30	344.3	1.51
31	374.2	1.52
32	374.1	1.57
33	367.3	1.49
34	295.5	1.07

10

20

30

(本発明の化合物の生物学的アッセイ)

化合物のNaV阻害特性を検出し測定するためのアッセイ

A) 化合物のNaV阻害特性をアッセイするための光学的方法:

本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの拮抗薬として有用である。試験化合物の拮抗特性を、下記の通り評価した。問題のNaVを発現する細胞を、マイクロタイタープレートに置いた。インキュベーション期間後、細胞を、膜貫通電位に対して感受性のある蛍光色素で染色した。試験化合物をマイクロタイタープレートに添加した。細胞を、化学的または電気的手段で刺激することによって、非遮断チャネルからのNaV依存性膜電位変化を誘発させ、これを、膜貫通電位感受性色素で検出し測定した。拮抗薬は、刺激に対して低い膜電位応答として検出された。光学的膜電位アッセイは、GonzalezおよびTsiienによって記述された電位感受性FRETセンサ(Gonzalez, J. E. およびR. Y. Tsiien (1995年)「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」Biophys J 69巻(4号): 1

40

50

272~80頁、Gonzalez, J. E. およびR. Y. Tsien(1997年)「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」Chem Biol 4巻(4号):269~77頁参照)を、電位/イオンプローブリーダ(VIPR(登録商標))などの蛍光変化を測定するための機器(Gonzalez, J. E.、K. Oadesら(1999年)「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」Drug Discov Today 4巻(9号):431~439頁参照)と組み合わせて利用した。

【0276】

10

B) 化学的刺激を用いたVIPR(登録商標)光学膜電位アッセイ法
細胞の取扱および色素の投入

1) VIPRでのアッセイの24時間前に、NaV1.2タイプ電位開口型NaVを内因的に発現させるCHO細胞を、96ウェルポリリジンコーティングプレートに、ウェル当たり60,000細胞で播く。

【0277】

2) アッセイ当日、培地を吸引し、細胞を225μLの浴溶液#2(BS#2)で2回洗浄する。

【0278】

20

3) 15uM CCC2-DMP-E溶液を、5mMクマリンストック溶液と10%P1uronic 127とを1:1で混合し、次いでこの混合物を適切な体積のBS#2に溶解することによって調製する。

【0279】

4) 浴溶液を96ウェルプレートから除去した後、細胞にCCC2-DMP-E溶液80μLを投入する。プレートを、暗所で30分間、室温でインキュベートする。

【0280】

5) 細胞をクマリンで染色している間、BS#2に溶かした15μLのオキソノール溶液を調製する。DiSBC₂(3)の他に、この溶液は、0.75mM ABC1および30μLベラトリジン(10mM EtOHストックから調製、Sigma#V-5754)を含有すべきである。

30

【0281】

6) 30分後、CCC2-DMP-Eを除去し、細胞を225μLのBS#2で2回洗浄する。以前のように、残留物の体積は40μLであるべきである。

【0282】

7) 浴を除去したら、細胞に80μLのDiSBC₂(3)溶液を投入し、その後、DMSOに溶解した試験化合物を添加して、薬物添加プレートからの各ウェルに所望の試験濃度を実現し、完全に混合する。ウェル内の体積は、およそ121μLであるべきである。次いで細胞を20~30分間インキュベートする。

【0283】

40

8) インキュベーションが終了したら、細胞は、ナトリウムアドバッックプロトコルを用いたVIPR(登録商標)でアッセイを行う準備が整う。浴溶液#1 120μLを添加して、NaV依存性脱分極を刺激する。200μLのテトラカインを陽性対照として使用して、NaVチャネルを完全に遮断した。

【0284】

VIPR(登録商標)データの分析:
Na⁺アドバッック分析範囲:ベースライン2~7秒、最終15~24秒。

【0285】

【数1】

$$\% \text{活性}_{\text{Na}^+} = \frac{\text{シグナル}_{\text{Na}^+}(\text{アッセイ}) - \text{シグナル}_{\text{Na}^+}(\text{テトラカイン})}{\text{シグナル}_{\text{Na}^+}(\text{DMSO}) - \text{シグナル}_{\text{Na}^+}(\text{テトラカイン})} * 100\%$$

溶液 [mM]

浴溶液 #1 : NaCl 160、KCl 4.5、CaCl₂ 2、MgCl₂ 1
、HEPES 10、NaOHによるpH 7.4

浴溶液 #2 TMA-Cl 160、CaCl₂ 0.1、MgCl₂ 1、HEPES 10、KOHによるpH 7.4 (最終K濃度 約5 mM)

CC2-DMPE : DMSOに溶かした5 mMストック溶液として調製し、-20 10
で貯蔵

DiS BAC₂ (3) : DMSOに溶かした12 mMストックとして調製し、-20
で貯蔵

ABSC1 : 蒸留H₂Oに溶かした200 mMストックとして調製し、室温で貯蔵。

【0286】

細胞培養

CHO細胞を、10% FBS (ウシ胎児血清、定性済み; Gibco BRL #16140-071) および1% Pen-S strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; Gibco BRL #15140-122) が補われたDMEM (Dulbecco変性イーグル培地; Gibco BRL #10569-010) で成長させる。細胞を、ベントキヤップフラスコ内で、湿度90%およびCO₂ 10%で成長させて、100%コンフルエントにする。これらは通常、スケジューリングの必要に応じて1:10または1:20のトリプシン処理によってスプリットされ、2~3日間成長させた後、次にスプリットが行われる。

【0287】

C) 電気的刺激によるVIPR (登録商標) 光学的膜電位アッセイ法

下記の事項は、光学膜電位法 #2 を使用してNaV1.3阻害活性がどのように測定されるかの例である。その他のサブタイプは、問題のNaVを発現する細胞系での、類似形態で行われる。

【0288】

NaV1.3を安定して発現するHEK293細胞を、96ウェルマイクロタイターブレートにプレートする。適切なインキュベーション期間後、細胞を、電位感受性色素CC2-DMPE / DiS BAC₂ (3) で下記の通り染色する。

【0289】

試薬 :

100 mg / mL Pluronic F-127 (Sigma #P2443)、乾燥 DMSO中

10 mM DiS BAC₂ (3) (Aurora #00-100-010)、乾燥 DMSO中

10 mM CC2-DMPE (Aurora #00-100-008)、乾燥 DMSO 40
中

200 mM ABSC1、H₂O中

ハンクスバランス塩溶液 (Hyclone #SH30268.02)、10 mM HEPES (Gibco #15630-080) が補われたもの。

【0290】

投入プロトコル :

2 × CC2-DMPE = 20 μM CC2-DMPE : 10 mM CC2-DMPE
を、等体積の10% プルロニックと一緒にボルテックスし、その後、10 mM HEPES を含有する必要量のHBSS 中でボルテックスする。各細胞プレートは、2 × CC2-DMPE を 5 mL 必要とする。2 × CC2-DMPE 50 μLを、洗浄した細胞を含有 50

するウェルに添加し、その結果、 $10 \mu M$ の最終染色濃度になる。細胞を、暗所で 30 分間、RT で染色する。

【0291】

ABC1 を有する $2 \times DISBAC_2 (3) = 6 \mu M$ DISBAC₂ (3) および $1 mM$ ABC1 : 必要量の $10 mM$ DISBAC₂ (3) を、 $50 mL$ 円錐管に添加し、作製溶液 $1 mL$ ずつに対して $1 \mu L$ の 10% プルロニックと混合し、一緒にボルテックスする。次いで HBS / HEPES を添加して、 $2 \times$ 溶液を作製する。最後に、ABC1 を添加する。

【0292】

$2 \times DISBAC_2 (3)$ 溶液は、化合物プレートを溶媒和するのに使用することができる。化合物プレートは、 $2 \times$ 薬物濃度で作製されることに留意されたい。染色されたプレートを再び洗浄し、残留体積を $50 \mu L$ にする。 $50 \mu L$ / ウェルの $2 \times DISBAC_2 (3)$ (ABC1 を含む) を添加する。暗所で 30 分間、RT で染色する。

【0293】

電気刺激機器および使用方法は、参照により本明細書に組み込まれるION Channel Assay Methods PCT/US01/21652 に記載されている。この機器は、マイクロタイタープレートハンドラ、クマリンおよびオキソノールの放出を同時に記録しながらクマリン色素を励起するための光学システム、波形発生器、電流または電位制御増幅器、ならびにウェルに電極を挿入するためのデバイスを含む。統合したコンピュータ制御下で、この機器は、ユーザプログラム電気刺激プロトコルをマイクロタイタープレートのウェル内の細胞に伝達する。

【0294】

試薬

アッセイ緩衝液 #1

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

オキソノールストック (3333×) : $10 mM$ DISBAC₂ (3)、乾燥 DMSO 中

クマリンストック (1000×) : $10 mM$ CC2-DMP-E、乾燥 DMSO 中

ABC1ストック (400×) : $200 mM$ ABC1、水中。

【0295】

アッセイプロトコル

1. アッセイがなされる各ウェルに、電極を挿入したは使用する。
2. 刺激波パルスを 3 秒間送出するのに、電流制御増幅器を使用する。2 秒の刺激前記録を行うことにより、非刺激強度が得られる。5 秒の刺激後記録を行うことにより、休止状態に対する緩和が検査される。

【0296】

データ分析

データを分析し、 $460 nm$ および $580 nm$ チャネルで測定されたバックグラウンド強度を減算した放出強度の正規化された比として報告する。次いでバックグラウンド強度を各アッセイチャネルから差し引く。バックグラウンド強度は、同一に処理された細胞が存在しないアッセイウェルからの、同じ時間での放出強度を測定することによって得られる。次いで時間の関数としての応答を、下式を使用して得られた比として報告する。

【0297】

【数2】

(強度_{460 nm} - バックグラウンド_{460 nm})

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

これらのデータは、初期(R_i)および最終(R_f)比を計算することによって、さらに換算される。これらは、刺激前期間の一部または全ての間、および刺激期間中のサンプル点の間の、平均の比の値である。次いで刺激に対する応答 = R_f / R_i を計算する。

【0298】

10

対照応答は、所望の性質を有する化合物の存在下で(陽性対照)、および薬理学的薬剤が存在しない状態(陰性対照)でアッセイを行うことによって得られる。陰性(N)対照および陽性(P)対照に対する応答は、上述のように計算される。陽性対照および陰性対照に対するアッセイウェルの活性Aは、下記のように定義される。

【0299】

【数3】

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

試験化合物のNaV活性および阻害に関する電気生理学的アッセイ

20

パッチクランプ電気生理学を使用して、後根神経節ニューロンでのナトリウムチャネル遮断薬の効力および選択性を評価した。ラットのニューロンを後根神経節から単離し、NGF(50 ng/ml)の存在下で培地中に2から10日間維持した(培養培地は、B27、グルタミン、および抗生素質が補われたNeurobasal Aからなるものであった)。小直径のニューロン(侵害受容器、直径8~12 μm)を視覚により確認し、増幅器(Axon Instruments)に接続された微細なチップのガラス電極でプローブを行った。「電位クランプ」モードを使用して、-60 mVで細胞を保持する化合物のIC50を評価した。さらに、「電流クランプ」モードを用いて、電流注入に応答した活動電位発生を遮断する化合物の効力の試験をした。これらの実験の結果は、化合物の効力プロファイルの定義に寄与した。

30

【0300】

DRGニューロンでの電位クランプアッセイ

TTX抵抗性ナトリウム電流を、パッチクランプ法のホールセル法を使用してDRG細胞体から記録した。記録は、Axopatch 200B増幅器(Axon Instruments)を使用して、肉厚のホウケイ酸ガラス電極(WPI; 抵抗3~4 MΩ)を用いて室温(約22°C)で行った。ホールセルコンフィギュレーションを確立した後、約15分間かけてピペット溶液を細胞内で平衡にし、その後、記録を開始した。電流を、2~5 kHzの間で低域フィルタにかけ、10 kHzでデジタル式にサンプリングした。直列抵抗を60~70%補償し、実験の全体を通して連続的にモニタした。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液との液間電位差(-7 mV)は、データ解析で考慮しなかった。試験溶液を、重力駆動式高速灌流システム(SF-77; Warner Instruments)で細胞に付着させた。

40

【0301】

用量応答関係を、実験に特異的な保持電位から+10 mVの試験電位まで60秒ごとに1回、細胞を繰り返し脱分極することによって、電位クランプモードで決定した。遮断効果は、次の試験濃度に移行するまで安定のままであった。

【0302】

溶液

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

50

)、pH = 7.42、290 mOs m。

【0303】

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

【0304】

化合物のNaVチャネル阻害活性に関する電流クランプアッセイ

細胞を、Multiplamp 700A増幅器 (Axon Inst) を用いてホールセルコンフィギュレーションで電流クランプした。ホウケイ酸ピペット (4~5 M) に(単位: mM) : 150Kグルコネート、10 NaCl、0.1 EGTA、10 HEPES、2 MgCl₂、(KOHでpH 7.34に緩衝させる)を充填した。細胞を、(単位: mM) : 140 NaCl、3 KCl、1 MgCl₂、1 CaCl₂、および10 HEPESに浸した。ピペット電位を、シール形成前に0にし; 液間電位差を、獲得中に補正しなかった。記録を室温で行った。

【0305】

本明細書の表1の例示的な化合物は、上述のアッセイを使用して測定される場合、1つまたは複数のナトリウムチャネルに対して活性である。

【0306】

本発明の化合物は、NaV1.3チャネルに対して活性を示した。

【0307】

NaV1.3チャネルに対する本発明の選択された化合物の活性を、以下の表3に示す。表3では、文字が以下の意味を有する:

「A」は<2 μMを意味し; 「B」は2 μMから10 μMの間を意味し; 「C」は10 μMから20 μMの間を意味し; 「D」は>20 μMを意味する。

【0308】

【表3】

表3

化合物No.	IC ₅₀
3	D
4	D
5	C
6	D
7	D

化合物No.	IC ₅₀
8	D
9	B
10	D
11	C
12	C

化合物No.	IC ₅₀
13	C
14	D
18	C
19	C
20	D
21	D
22	D
23	D

化合物No.	IC ₅₀
24	D
25	D
26	D
27	D
29	B
33	C
34	D

本発明の化合物は、NaV1.7チャネルに対して活性を示した。

【0309】

10

20

30

40

50

N a V 1 . 7 チャネルに対する本発明の選択された化合物の活性を、以下の表 4 に示す。表 4 では、文字が下記の意味を有する：

「 A 」は $< 2 \mu M$ を意味し；「 B 」は $2 \mu M$ から $10 \mu M$ の間を意味し；「 C 」は $10 \mu M$ から $20 \mu M$ の間を意味し；「 D 」は $> 20 \mu M$ を意味する。

【 0 3 1 0 】

【表 4】

表4

化合物 No.	IC ₅₀
3	C
7	B
8	C
9	B
10	D
11	B
12	B
13	C
14	D
18	C

化合物 No.	IC ₅₀
22	D
23	D
24	D
25	C
29	C
30	C
31	D
32	D
33	C
34	D

本発明の化合物は、N a V 1 . 8 チャネルに対して活性を示した。

【 0 3 1 1 】

N a V 1 . 8 チャネルに対する本発明の選択された化合物の活性を、以下の表 5 に示す。表 5 では、文字が以下の意味を有する：

「 A 」は $< 2 \mu M$ を意味し；「 B 」は $2 \mu M$ から $10 \mu M$ の間を意味し；「 C 」は $10 \mu M$ から $20 \mu M$ の間を意味し；「 D 」は $> 20 \mu M$ を意味する。

【 0 3 1 2 】

【表 5】

表5

化合物 No.	IC ₅₀
3	A
6	B
7	C
8	D
9	B
11	C
12	B
13	A
14	D

化合物 No.	IC ₅₀
18	A
21	D
22	C
23	D
25	C
26	C
33	A
34	D

本明細書に引用される全ての刊行物および特許は、個々の刊行物または特許のそれぞれが具体的にかつ個別に参照によりあたかも組み込まれることが示されるかのように、参照により本明細書に組み込まれる。前述の発明について、理解を明瞭にする目的で具体的にかつ例示としていくらか詳細に述べてきたが、当業者は、本発明の教示に照らし、添付される特許請求の範囲の精神またはその範囲から逸脱することなくある変更および修正をそこに加えることができるることを容易に理解する。

10

20

30

40

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P	25/08	(2006.01) A 6 1 P 25/08
A 6 1 P	25/00	(2006.01) A 6 1 P 25/00
A 6 1 P	25/22	(2006.01) A 6 1 P 25/22
A 6 1 P	25/24	(2006.01) A 6 1 P 25/24
A 6 1 P	21/00	(2006.01) A 6 1 P 21/00
A 6 1 P	9/06	(2006.01) A 6 1 P 9/06
A 6 1 P	25/14	(2006.01) A 6 1 P 25/14
A 6 1 P	1/04	(2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P	13/02	(2006.01) A 6 1 P 13/02
A 6 1 P	9/00	(2006.01) A 6 1 P 9/00
A 6 1 P	9/10	(2006.01) A 6 1 P 9/10
A 6 1 P	9/12	(2006.01) A 6 1 P 9/12
A 6 1 P	29/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P	35/00	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P	13/12	(2006.01) A 6 1 P 13/12
A 6 1 P	7/06	(2006.01) A 6 1 P 7/06
A 6 1 P	1/18	(2006.01) A 6 1 P 1/18
A 6 1 P	1/02	(2006.01) A 6 1 P 1/02
A 6 1 P	11/02	(2006.01) A 6 1 P 11/02
A 6 1 P	13/00	(2006.01) A 6 1 P 13/00
A 6 1 P	13/08	(2006.01) A 6 1 P 13/08
A 6 1 P	13/10	(2006.01) A 6 1 P 13/10
C 0 7 D	277/20	(2006.01) C 0 7 D 277/56
C 0 7 D	277/56	(2006.01) A 6 1 K 31/426
A 6 1 K	31/426	(2006.01) C 0 7 D 307/68
C 0 7 D	307/68	(2006.01) A 6 1 K 31/341
A 6 1 K	31/341	(2006.01) A 6 1 K 31/496
A 6 1 K	31/496	(2006.01) A 6 1 K 31/4525
A 6 1 K	31/4525	(2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K	31/5377	(2006.01) A 6 1 K 31/4025
A 6 1 K	31/4025	(2006.01) C 0 7 D 261/18
C 0 7 D	261/18	(2006.01) A 6 1 K 31/42
A 6 1 K	31/42	(2006.01) C 0 7 D 333/38
C 0 7 D	333/38	(2006.01) A 6 1 K 31/381
A 6 1 K	31/381	(2006.01) A 6 1 K 31/44
A 6 1 K	31/44	(2006.01) C 0 7 D 285/16
C 0 7 D	285/16	(2006.01) A 6 1 K 31/433
A 6 1 K	31/433	(2006.01) C 0 7 D 263/34
C 0 7 D	263/34	(2006.01) A 6 1 K 31/421
A 6 1 K	31/421	(2006.01) C 0 7 D 249/10
C 0 7 D	249/10	(2006.01) A 6 1 K 31/4196
A 6 1 K	31/4196	(2006.01)

(72)発明者 ジョシー , プラモド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 9 , サン デイエゴ , オールド ウエスト アベ
ニュー 1 3 0 2 3

(72)発明者 クレニツスキ , ポール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サン デイエゴ, アロンダ コート 110
45

(72)発明者 ターミン, アンドレアス

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92024, エンシニタス, ワンダーリング ロード 2
080

(72)発明者 ウィルソン, ディーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 01730, ベッドフォード, オールド ビレリカ ロ
ード 242

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 国際公開第03/037274 (WO, A1)

特表2007-521325 (JP, A)

国際公開第2004/106324 (WO, A1)

特表2002-535244 (JP, A)

国際公開第2007/041634 (WO, A1)

国際公開第2006/053227 (WO, A1)

特表2006-516124 (JP, A)

特表2004-531484 (JP, A)

特表2004-527499 (JP, A)

DATABASE REGISTRY ON STN, REGISTRY NUMBER 853698-41-6, ENTERED STN; 04 JUL 2005

J. Med. Chem., 1999年, 42(22), 4485-4499

ORGANIC PREPARATIONS AND PROCEDURES INT., 1997年, 29(6), 671-677

J. MED. CHEM., 1999年, 42(14), 2641-2650

EUR. J. MED. CHEM., 1999年, 34, 799-808

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D

A61K

CAPLUS/REGISTRY(STN)