

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-520643
(P2024-520643A)

(43)公表日 令和6年5月24日(2024.5.24)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	C S P 4 C 0 8 6			
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1			
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04				
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00				
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/06				
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全109頁) 最終頁に続く

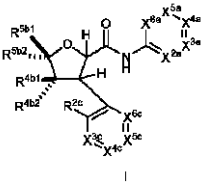
(21)出願番号	特願2023-574370(P2023-574370)	(71)出願人	598032106
(86)(22)出願日	令和4年6月3日(2022.6.3)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85)翻訳文提出日	令和6年1月25日(2024.1.25)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2022/072758		VERTEX PHARMACEUTI
(87)国際公開番号	WO2022/256842		CALS INCORPORATED
(87)国際公開日	令和4年12月8日(2022.12.8)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(31)優先権主張番号	63/197,141		2 1 0, ボストン, ノーザン アベニ
(32)優先日	令和3年6月4日(2021.6.4)		ュー 5 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100078282
			弁理士 山本 秀策
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100113413
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 森下 夏樹
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100181674
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 飯田 貴敏
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100181641
	最終頁に続く		

最終頁に続く	
--------	--

(54)【発明の名称】 ナトリウムチャネルの調節因子としてのヒドロキシ及び（ハロ）アルコキシ置換テトラヒドロフラン

(57)【要約】

ナトリウムチャネルの阻害剤として有用な式Ⅰの化合物及びその薬学的に許容される塩が提供される。また、化合物又は薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、及び疼痛を含む様々な障害の治療において化合物、薬学的に許容される塩、及び医薬組成物を使用する方法も提供される。更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腫瘍切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む様々な疾患、障害、又は状態の対象における重症度を治療又は軽減する方法に関する。

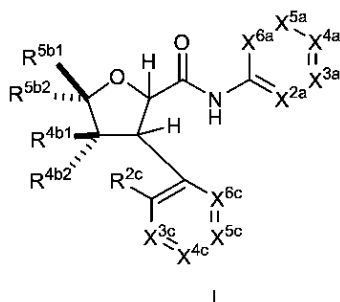


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、

【化 1】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

 X^{2a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{2a}$ であり、 X^{3a} が、N、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)$ (OH) (CH_2OH)_n であり、 X^{4a} が、N、 N^+-O^- 、 $C-R^{4a}$ 、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)$ (OH) (CH_2OH)_n であり、 X^{5a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{5a}$ であり、

20

 X^{6a} が、N、 N^+-O^- 、又は $C-R^{6a}$ であり、各 R が、独立して、H 又は C_1-C_6 アルキルであり、

n が、0 又は 1 であり、

 R^A が、H 又は CH_3 であり、 R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} が各々独立して、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{4b1} 及び R^{4b2} の一方が、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシであり、他方が、H であり、 R^{5b1} 及び R^{5b2} が各々独立して、H、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、

30

 X^{3c} が、N 又は $C-R^{3c}$ であり、 X^{4c} が、N 又は $C-R^{4c}$ であり、 X^{5c} が、N 又は $C-R^{5c}$ であり、 X^{6c} が、N 又は $C-R^{6c}$ であり、 R^{2c} が、H、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、 C_1-C_6 ハロアルコキシ、又は $-L^1-L^2-(C_3-C_6$ シクロアルキル) であり、前記シクロアルキルが、1~2 個のハロで必要に応じて置換され、 L^1 が、結合又は O であり、 L^2 が、結合又は C_1-C_6 アルキレンであり、

40

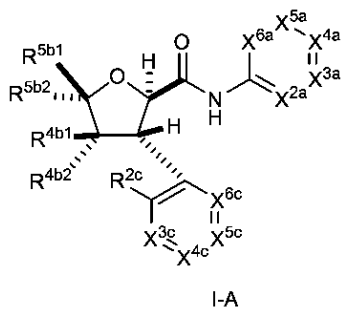
 R^{3c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{4c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{5c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{6c} が、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキルであり、但し、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの 2 つ以下が、N 又は N^+-O^- であり、 X^{3a} 及び X^{4a} の少なくとも一方が、N、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 、又は $C-R^{4a}$ であり、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの 1 つ以下が、N であることを条件とする、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 2】

前記化合物が、式（I-A）

【化 2】



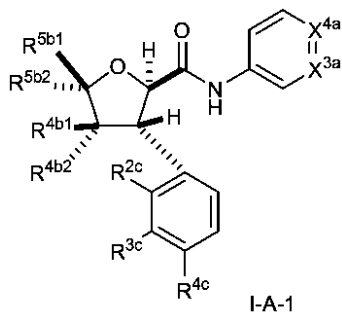
10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

前記化合物が、式（I-A-1）

【化 3】



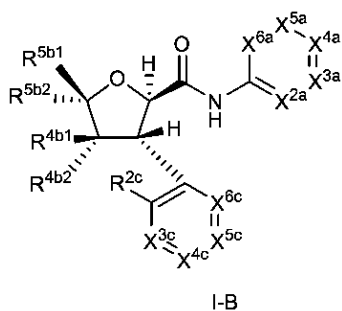
20

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

前記化合物が、式（I-B）

【化 4】



30

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

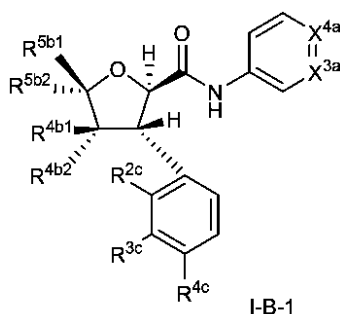
【請求項 5】

前記化合物が、式（I-B-1）

40

50

【化 5】



10

を有する、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

X^{2a} が、 $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} が、H である、請求項 1、2、又は 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

X^{3a} が、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_1-n(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

X^{3a} が、 $C-CH_1-n(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、0 又は 1 である、請求項 7 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 9】

X^{4a} が、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_1-n(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

X^{4a} が、 $C-CH_1-n(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、0 又は 1 である、請求項 11 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

X^{3a} 及び X^{4a} の一方が、N であり、他方が、 $C-CONR_2$ 又は $C-CH_1-n(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 12】

R^{5b1} が、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、又は C_1-C_6 ハロアルキル、必要に応じて CF_3 である、請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

R^{5b2} が、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、又は C_1-C_6 ハロアルキル、必要に応じて CF_3 である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

R^{2c} が、OH、ハロ、必要に応じて Cl、 C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 、 C_1-C_6 アルコキシ、必要に応じて OCH_3 、 OCd_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、又は C_1-C_6 ハロアルコキシ、必要に応じて OCH_2CH_2F 、又は OCH_2CHF_2 である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 15】

R^{3c} が、ハロ、必要に応じて F、又は C_1-C_6 アルキル、必要に応じて CH_3 である、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

R^{4c} が、ハロ、必要に応じて F である、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 17】

R^{5c}が、Hである、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

R^{6c}が、Hである、請求項1～17のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

R^{4b2}が、C₁－C₆アルコキシ、必要に応じてOCH₂CH₃、又はOCH₃である、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^{4b1}が、C₁－C₆アルコキシ、必要に応じてOCH₂CH₃、又は必要に応じてOCH₃である、請求項1～18のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

表Aから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

非塩形態である、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 23】

治療有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項22に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体若しくはビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項 24】

請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は請求項22に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体若しくはビヒクルと、を含む、医薬組成物。

【請求項 25】

対象において電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法であって、請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、請求項22に記載の化合物、又は請求項23若しくは24に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 26】

前記電位依存性ナトリウムチャネルが、Na_v1.8である、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法であって、有効量の請求項1～21のいずれか一項に記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、請求項22に記載の化合物、又は請求項23若しくは24に記載の医薬組成物を前記対象に投与することを含む、方法。

【請求項 28】

前記方法が、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、必要に応じて変形性関節症疼痛、急性疼痛、必要に応じて急性術後疼痛、術後の疼痛、必要に応じて腱膜瘤切除術疼痛、若しくは必要に応じて腹部形成術疼痛、若しくは必要に応じてヘルニア縫合術疼痛、又は内臓疼痛のうちの1つ以上のうちの前記対象における重症度を治療又は軽減することを含む、請求項27に記載の方法。

【請求項 29】

前記神経障害性疼痛が、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、又は糖尿病性ニューロパチー、必要に応じて糖尿病性末梢ニューロパチーのうちの1つ以上を含む、請求項28に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 30】

前記対象が、前記化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される、請求項 25～29のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

薬剤としての、請求項 1～21のいずれか一項に記載の化合物、若しくはその薬学的に許容される塩、請求項 22に記載の化合物、又は請求項 23若しくは 24に記載の医薬組成物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2021年6月4日に出願された米国仮特許出願第 63 / 197, 141 号の優先権の利益を主張するものであり、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

疼痛は、健康な動物が組織損傷を回避し、損傷組織への更なる損傷を防止することを可能にする保護機構である。それにもかかわらず、疼痛がその有用性を超えて持続する、又は患者が疼痛の阻害から利益を得るであろう多くの状態がある。神経障害性疼痛は、感覚神経の損傷によって引き起こされる慢性疼痛の一形態である (Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3): p. 681-8)。神経障害性疼痛は、神経への全身的な代謝損傷によって引き起こされる疼痛、及び離散的神経損傷によって引き起こされる疼痛の2つのカテゴリーに分けることができる。代謝性神経障害には、帯状疱疹後神経障害、糖尿病性ニューロパチー、及び薬物誘発性神経障害が含まれる。離散的な神経損傷の適応症には、切断手術後の疼痛、術後神経損傷疼痛、及び神経障害性背痛などの神経絞扼損傷が含まれる。神経障害性疼痛は、患者の睡眠、気分、及び機能に悪影響を与える世界中の障害の主要な原因である。Clin. Ther., 2018 40 (6): p. 828-49.

20

30

【0003】

電位依存性ナトリウムチャネル (Nav) は、疼痛シグナル伝達に関与する。Navs は、多くの興奮性細胞型 (例えば、ニューロン、骨格筋細胞、心臓筋細胞) の活動電位の急速な上昇行程を媒介し、したがって、それらの細胞における電気シグナル伝達の開始に関与する (Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001))。疼痛シグナル伝達において Nav が重要かつ中心的な役割を果たすという主張の支持は、(1) Nav が正常な生理機能において果たす役割の評価、(2) Nav1.8 遺伝子 (SCN10A) の変異から生じる病理的状态。(3) 動物モデルにおける臨床前研究、及び (4) 既知の Nav1.8 調節剤の薬理作用から生じる。更に、Nav1.8 発現は、末梢ニューロン、特に疼痛 (例えば、後根神経節) を感知するニューロンに限定されるため、Nav1.8 阻害剤は、他のナトリウムチャネル調節剤で一般的に観察される副作用、及びオピオイド療法に関連する乱用傾向と関連している可能性が低い。したがって、選択的 Nav1.8 阻害を介して疼痛の根底にある生物学を標的とすることは、安全かつ効果的な急性及び慢性疼痛療法への緊急の満たされていないニーズに対処する可能性がある鎮痛剤開発に対する新規なアプローチを示す (Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 200

40

50

7.7 (4) : p. 192-5)、England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. *Expert Opin. Investig. Drugs* 17 (12), p. 1849-64 (2008)、Krafte, D. S. and Bannan, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. *Curr. Opin. Pharmacol.* 8 (1), p. 50-56 (2008))。ニューロン信号の開始及び伝播において Na_v が果たす役割のため、 Na_v 電流を低減するアンタゴニストは、神経シグナル伝達を防止又は低減することができ、 Na_v チャネルは、高興奮性が観察される状態において疼痛を低減する可能性が高いと考えられてきた (Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 7 (2), p. 144-58 (2008))。いくつかの臨床的に有用な鎮痛剤が、 Na_v チャネルの阻害剤として特定されている。リドカインなどの局所麻酔薬は、 Na_v チャネルを阻害することによって疼痛を遮断し、疼痛の低減に効果的であることが証明されているカルバマゼピン、ラモトリギン、及び三環系抗うつ薬などの他の化合物も、ナトリウムチャネル阻害によって作用することが示唆されている (Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. *Eur. J. Pain* 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)、Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na^+ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. *J. Membr. Biol.* 222 (2), p. 79-90 (2008))。

10

20

30

40

50

【0004】

Na_v は、電位依存性イオンチャネルスーパーファミリーのサブファミリーを形成し、 $\text{Na}_v1.1 \sim \text{Na}_v1.9$ と指定される9つのアイソフォームを含む。9つのアイソフォームの組織局在性は異なる。 $\text{Na}_v1.4$ は骨格筋の一次ナトリウムチャネルであり、 $\text{Na}_v1.5$ は心筋細胞の一次ナトリウムチャネルである。 $\text{Na}_v1.7$ 、 1.8 、及び 1.9 は、主に末梢神経系に局在し、 $\text{Na}_v1.1$ 、 1.2 、 1.3 、及び 1.6 は、中枢神経系及び末梢神経系の両方に見られるニューロンチャネルである。9つのアイソフォームの機能的挙動は類似しているが、それらの電位依存性及び動力学的挙動の詳細においては別個である (Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. *Pharmacol. Rev.* 57 (4), p. 397 (2005))。

【0005】

それらの発見時に、 $\text{Na}_v1.8$ チャネルは、鎮痛の標的である可能性が高いと特定された (Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature*, 1996. 379 (6562) : p. 257-62)。その後、 $\text{Na}_v1.8$ は、侵害受容感覚ニューロンの活動電位において、小さな後根神経節 (DRG) ニューロンにおいて活動電位発火を維持するナトリウム電流の担体であることが示されている (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ current, and Ca^{2+} current i

n the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90)。Nav1.8は、神経障害性疼痛を引き起こすもののような、損傷したニューロンにおける自然発火に関与する (Rozza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. *J. Physiol.*, 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6、Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. 104 (20) : p. 8520-5、Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2) : pp. 75-82、Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1-2) : p. 143-52、Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2) : p. 812-21、Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitabile nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4 : p. 33、Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6) : p. 644-53、Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50、Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52、Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46) : p. 39836-47)。Nav1.8が発現される小さなDRGニューロンは、疼痛シグナル伝達に関与する侵害受容器を含む。Nav1.8は、後根神経節の小さなニューロンにおいて大きな振幅の活動電位を媒介する (Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na^+ current, TTX-resistant Na^+ cu

10

20

30

40

50

urrent, and Ca^{2+} current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23) : p. 10277-90)。Nav1.8は、侵害受容器における急速な反復活動電位及び損傷ニューロンの自発的活動に必要である(Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. J. Neurophysiol. 106 (6) : p. 3173-84、Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Nav1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons J. Neurophysiol., 2001. 86 (2) : p. 629-40、Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na^+ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6)。脱分極又は損傷したDRGニューロンにおいて、Nav1.8は過剰興奮性の駆動因子であると思われる(Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103 (21) : p. 8245-50)。一部の動物疼痛モデルでは、Nav1.8 mRNA発現レベルは、DRGにおいて増加することが示されている(Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135 (Pt 2) : p. 359-75、Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72、Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512 (2) : p. 61-6)。

本発明者らは、一部の電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤が、例えば、不十分な治療ウィンドウ(例えば、Navアイソフォーム選択性の欠如、低い効力、及び／又は他の理由による)に起因して、治療薬としての制限を有することを発見した。したがって、選択的Nav1.8阻害剤などの選択的電位依存性ナトリウムチャネル阻害剤を開発する必要性が依然として残っている。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Dieleman, J. P., et al., Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. Pain, 2008. 137 (3) : p. 681-8

- 【非特許文献2】Clin. Ther., 2018 40 (6) : p. 828-49
- 【非特許文献3】Hille, Bertil, Ion Channels of Excitable Membranes, Third ed. (Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA, 2001)
- 【非特許文献4】Rush, A. M. and T. R. Cummins, Painful Research: Identification of a Small-Molecule Inhibitor that Selectively Targets Nav1.8 Sodium Channels. Mol. Interv., 2007. 7 (4) : p. 192-5)
- 【非特許文献5】England, S., Voltage-gated sodium channels: the search for subtype-selective analgesics. Expert Opin. Investig. Drugs 17 (12), p. 1849-64 (2008) 10
- 【非特許文献6】Krafte, D. S. and Bannon, A. W., Sodium channels and nociception: recent concepts and therapeutic opportunities. Curr. Opin. Pharmacol. 8 (1), p. 50-56 (2008)
- 【非特許文献7】Chahine, M., Chatelier, A., Babich, O., and Krupp, J. J., Voltage-gated sodium channels in neurological disorders. CNS Neurol. Disord. Drug Targets 7 (2), p. 144-58 (2008) 20
- 【非特許文献8】Soderpalm, B., Anticonvulsants: aspects of their mechanisms of action. Eur. J. Pain 6 Suppl. A, p. 3-9 (2002)
- 【非特許文献9】Wang, G. K., Mitchell, J., and Wang, S. Y., Block of persistent late Na⁺ currents by antidepressant sertraline and paroxetine. J. Membr. Biol. 222 (2), p. 79-90 (2008)
- 【非特許文献10】Catterall, W. A., Goldin, A. L., and Waxman, S. G., International Union of Pharmacology. XLVII. Nomenclature and structure-function relationships of voltage-gated sodium channels. Pharmacol. Rev. 57 (4), p. 397 (2005) 30
- 【非特許文献11】Akopian, A. N., L. Sivilotti, and J. N. Wood, A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. Nature, 1996. 379 (6562) : p. 257-62
- 【非特許文献12】Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. J. Neurosci., 2002. 22 (23) : p. 10277-90 40
- 【非特許文献13】Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6 50

【非特許文献14】Jarvis, M. F., et al., A-803467, a potent and selective Nav1.8 sodium channel blocker, attenuates neuropathic and inflammatory pain in the rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*, 2007. 104 (20) : p. 8520-5

【非特許文献15】Joshi, S. K., et al., Involvement of the TTX-resistant sodium channel Nav1.8 in inflammatory and neuropathic, but not post-operative, pain states. *Pain*, 2006. 123 (1-2) : pp. 75-82

【非特許文献16】Lai, J., et al., Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, Nav1.8. *Pain*, 2002. 95 (1-2) : p. 143-52

【非特許文献17】Dong, X. W., et al., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience*, 2007. 146 (2) : p. 812-21

【非特許文献18】Huang, H. L., et al., Proteomic profiling of neuromas reveals alterations in protein composition and local protein synthesis in hyper-excitable nerves. *Mol. Pain*, 2008. 4 : p. 33

【非特許文献19】Black, J. A., et al., Multiple sodium channel isoforms and mitogen-activated protein kinases are present in painful human neuromas. *Ann. Neurol.*, 2008. 64 (6) : p. 644-53

【非特許文献20】Coward, K., et al., Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*, 2000. 85 (1-2) : p. 41-50

【非特許文献21】Yiangou, Y., et al., SNS/PN3 and SNS2/NaN sodium channel-like immunoreactivity in human adult and neonate injured sensory nerves. *FEBS Lett.*, 2000. 467 (2-3) : p. 249-52

【非特許文献22】Ruangsri, S., et al., Relationship of axonal voltage-gated sodium channel 1.8 (Nav1.8) mRNA accumulation to sciatic nerve injury-induced painful neuropathy in rats. *J. Biol. Chem.* 286 (46) : p. 39836-47

【非特許文献23】Blair, N. T. and B. P. Bean, Roles of tetrodotoxin (TTX)-sensitive Na⁺ current, TTX-resistant Na⁺ current, and Ca²⁺ current in the action potentials of nociceptive sensory neurons. *J. Neurosci.*, 2002. 22 (23) : p. 10277-90

10

20

30

40

50

【非特許文献24】Choi, J. S. and S. G. Waxman, Physiological interactions between Nav1.7 and Nav1.8 sodium channels: a computer simulation study. J. Neurophysiol. 106 (6) : p. 3173-84

【非特許文献25】Renganathan, M., T. R. Cummins, and S. G. Waxman, Contribution of Nav1.8 sodium channels to action potential electrogenesis in DRG neurons J. Neurophysiol., 2001. 86 (2) : p. 629-40

【非特許文献26】Roza, C., et al., The tetrodotoxin-resistant Na⁺ channel Nav1.8 is essential for the expression of spontaneous activity in damaged sensory axons of mice. J. Physiol., 2003. 550 (Pt 3) : p. 921-6

【非特許文献27】Rush, A. M., et al., A single sodium channel mutation produces hyper- or hypoexcitability in different types of neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006. 103 (21) : p. 8245-50

【非特許文献28】Sun, W., et al., Reduced conduction failure of the main axon of polymodal nociceptive C-fibers contributes to painful diabetic neuropathy in rats. Brain, 135 (Pt 2) : p. 359-75

【非特許文献29】Strickland, I. T., et al., Changes in the expression of Nav1.7, Nav1.8 and Nav1.9 in a distinct population of dorsal root ganglia innervating the rat knee joint in a model of chronic inflammatory joint pain. Eur. J. Pain, 2008. 12 (5) : p. 564-72

【非特許文献30】Qiu, F., et al., Increased expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels Nav1.8 and Nav1.9 within dorsal root ganglia in a rat model of bone cancer pain. Neurosci. Lett., 512 (2) : p. 61-6

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様では、本発明は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。

【0008】

別の態様では、本発明は、化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルとを含む医薬組成物に関する。

【0009】

更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、対象において電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法に関する。

【0010】

更に別の態様では、本発明は、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物を対象に投与することによって、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼

10

20

30

40

50

痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む様々な疾患、障害、又は状態の対象における重症度を治療又は軽減する方法に関する。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】非晶質化合物4のXRPDパターン特徴を示す。

【図2】非晶質化合物21のXRPDパターン特徴を示す。

【図3】非晶質化合物23のXRPDパターン特徴を示す。

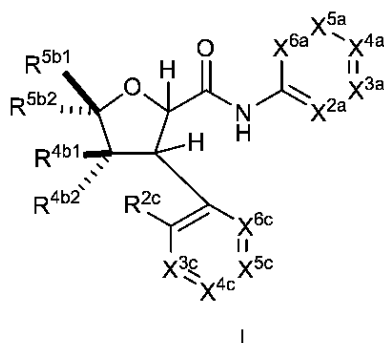
【発明を実施するための形態】

10

【0012】

一態様では、本発明は、式（I）の化合物、

【化1】



20

又はその薬学的に許容される塩に関し、

X^{2a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{2a}であり、

X^{3a}は、N、N⁺-O⁻、C-R^{3a}、C-CONR₂、又はC-CH_{1-n}(R^A)
(OH)(CH₂OH)_nであり、

X^{4a}は、N、N⁺-O⁻、C-R^{4a}、C-CONR₂、又はC-CH_{1-n}(R^A)
(OH)(CH₂OH)_nであり、

X^{5a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{5a}であり、

30

X^{6a}は、N、N⁺-O⁻、又はC-R^{6a}であり、

各Rは、独立して、H又はC₁-C₆アルキルであり、

nは、0又は1であり、

R^Aは、H又はCH₃であり、

R^{2a}、R^{3a}、R^{4a}、R^{5a}、及びR^{6a}は各々独立して、H、ハロ、C₁-C₆アルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルであり、

R^{4b1}及びR^{4b2}の一方は、OH、C₁-C₆アルコキシ、又はC₁-C₆ハロアルコキシであり、他方は、Hであり、

R^{5b1}及びR^{5b2}は各々独立して、H、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルであり、

40

X^{3c}は、N又はC-R^{3c}であり、

X^{4c}は、N又はC-R^{4c}であり、

X^{5c}は、N又はC-R^{5c}であり、

X^{6c}は、N又はC-R^{6c}であり、

R^{2c}は、H、OH、ハロ、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₁-C₆ハロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆ハロアルコキシ、又は-L¹-L²-(C₃-C₆シクロアルキル)であり、当該シクロアルキルが、必要に応じて、1~2個のハロで置換されており、

L¹は、結合又はOであり、

L²は、結合又はC₁-C₆アルキレンであり、

50

R^{3c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
 R^{4c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
 R^{5c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
 R^{6c} は、H、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、又は C_1-C_6 ハロアルキルであり、
 但し、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの 2 つ以下が、N 又は N^+-O^- であり、

X^{3a} 及び X^{4a} の少なくとも一方が、N、 N^+-O^- 、 $C-R^{3a}$ 、又は $C-R^{4a}$ であり、

X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの 1 つ以下が、N であることを条件とする。

【0013】

本発明の目的のために、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed に従って特定される。更に、有機化学の一般原則は、“Organic Chemistry,” Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、及び “March’s Advanced Organic Chemistry,” 8th Ed., Ed.: Smith, M. B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 に記載されており、その内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0014】

本明細書で使用される場合、「本発明の化合物」という用語は、本明細書に記載の式 (I) の化合物、及びその実施形態の全て（例えば、式 (I-A) など）、並びに表 A に特定される化合物を指す。

【0015】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、複数の可変基（例えば、 X^{3a} 、 R^A 、 R^{5b1} など）を含む。当業者であれば認識するであろうように、本発明によって想定される基の組み合わせは、安定な又は化学的に実現可能な化合物の形成をもたらす組み合わせである。この文脈での「安定な」という用語は、本明細書に開示される目的のうちの 1 つ以上のための、それらの生成、検出、及び必要に応じてそれらの回収、精製、及び使用を可能にする条件に供されたときに、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、安定な化合物又は化学的に実行可能な化合物は、水分又は他の化学的に反応性の状態の不在下で、少なくとも 1 週間、40 °C 以下の温度に保持されたときに実質的に変化しない化合物である。

【0016】

本明細書に図示される化学構造は、当業者によって理解されるであろうため、理解されることが意図される。例えば、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び (I-B-1) に関して、 X^{2a} 及び X^{3a} は、単結合によって結合されており、 X^{5a} 及び X^{6a} は、二重結合によって結合されており、 X^{4c} 及び X^{5c} は、単結合によって結合されているが、これらの基間の結合は、化学構造中の原子標識によって隠され得る。異なるスタイルを使用して、式 I は以下のように描かれて、結合を示し得る。

10

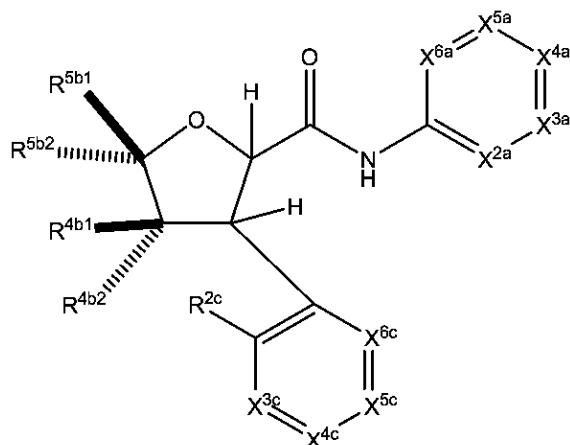
20

30

40

50

【化 2】



10

【0017】

更に、化学構造において「 CF_3 」又は「 F_3C 」として示される置換基は、その描写が化学構造において現れるかどうかにかかわらず、トリフルオロメチル置換基を指す。

20

【0018】

本明細書で使用される場合、「ハロ」という用語は、 F 、 Cl 、 Br 、又は I を意味する。

【0019】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、不飽和を含まず、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

【0020】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1つ以上の炭素－炭素二重結合を含み、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 $\text{C}_2 - \text{C}_6$ アルケニル」基は、2～6個の炭素原子を有するアルケニル基である。

30

【0021】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」という用語は、指定された数の炭素環原子を有する、炭素原子及び水素原子のみからなる安定な非芳香族単環又は二環式（縮合、架橋、又はスピロ）飽和炭化水素ラジカルを指し、これは単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「 $\text{C}_3 - \text{C}_8$ シクロアルキル」基は、3～8個の炭素原子を有するシクロアルキル基である。

【0022】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。例えば、「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ ハロアルキル」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基であり、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。

40

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」という用語は、式 $-\text{OR}_a$ のラジカルを指し、式中、 R_a は、指定された数の炭素原子を有するアルキル基である。例えば、「 $\text{C}_1 - \text{C}_6$ アルコキシ」基は、式 $-\text{OR}_a$ のラジカルであり、式中、 R_a は、1～6個の炭素原子を有するアルキル基である。

50

【0024】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」という用語は、指定された数の炭素原子を有するアルコキシ基を指し、アルキル基の水素原子のうちの1つ以上は、ハロ基によって置き換えられる。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、不飽和を含まず、かつ指定された数の炭素原子を有する、炭素及び水素原子のみからなる二価の直鎖又は分岐炭化水素鎖ラジカル基を指し、これは2つの単結合によって分子の残りの部分に結合される。例えば、「C₁ - C₆ アルキレン」基は、1～6個の炭素原子を有するアルキレン基である。

10

【0026】

本明細書で使用される場合、「必要に応じて置換される」という用語は、非置換であるか、又はその後に特定される置換基で置換される基を指す。例えば、「必要に応じて1～2個のハロで置換される基」は、非置換であるか、1個のハロ基で置換されるか、又は2個のハロ基で置換されるかのいずれかである。

【0027】

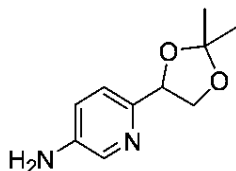
別段の指定がない限り、本発明の化合物は、化学名又は化学構造によって特定されるかどうかにかかわらず、本明細書に提供される化学名及び化学構造によって特定される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー及びジアステレオマー）、二重結合異性体（例えば、(Z)及び(E)）、立体構造異性体、及び互変異性体を含む。更に、単立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体、並びに立体異性体、二重結合異性体、立体構造異性体、及び互変異性体の混合物は、本発明の範囲内である。

20

【0028】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線ではない直線の結合は、

【化3】



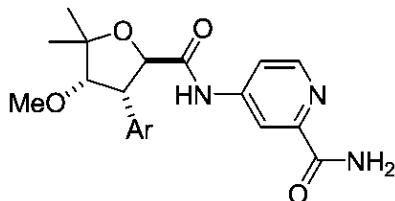
30

立体中心の立体配置が不特定であることを示す。化合物は、立体中心に、任意の立体配置、又は立体配置の混合物を有し得る。

【0029】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線又は破線の直線の結合は、

【化4】



40

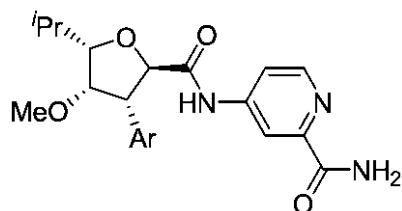
太線又は破線の直線結合が付着している他の立体中心に対する、キラル中心の相対立体化学を示す。

【0030】

本明細書で使用される場合、任意の化学構造又は式において、以下の式中的ような、化合物の立体中心に結合した太線又は破線のくさび形の結合は、

50

【化 5】



太線又は破線のくさび形の結合が結合している他の立体中心に対する、立体中心の絶対立体化学、並びに立体中心の相対立体化学を示す。

10

【0031】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rac-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、化合物のラセミ混合物を指す。「rac-」接頭辞を有する化合物において、化学名の(R)-及び(S)-指定子は、化合物の相対立体化学を反映する。

【0032】

本明細書で使用される場合、接頭辞「rel-」は、キラル化合物に関連して使用される場合、未知の絶対立体配置の単一のエナンチオマーを指す。「rel-」接頭辞を有する化合物において、化学名中の(R)及び(S)-の指定子は、化合物の相対立体化学を反映するが、必ずしも化合物の絶対立体化学を反映するわけではない。所与の立体中心の相対立体化学が未知である場合、立体化学指定子は提供されない。いくつかの例では、いくつかの立体中心の絶対立体配置が既知であるが、一方で他の立体中心の相対立体配置のみが既知である。これらの例では、既知の絶対立体配置の立体中心に関連する立体化学指定子は、アスタリスク(*)、例えば、(R*)-及び(S*)-で印付けられるが、一方で、未知の絶対立体配置の立体中心に関連する立体化学指定子は、そのように印付けされない。未知の絶対立体配置の立体中心に関連する印付けされていない立体化学指定子は、未知の絶対立体配置の他の立体中心に対してそれらの立体中心の相対立体化学を反映するが、既知の絶対立体配置の立体中心に対する相対立体化学を必ずしも反映するものではない。

20

【0033】

本明細書で使用される場合、「化合物」という用語は、本発明の化合物に言及する場合、分子の構成原子間に同位体変動が存在し得ることを除いては、同一の化学構造を有する分子の集合を指す。「化合物」という用語は、分子の集合を含む所与の試料の純度に関係なく、こうした分子の集合を含む。したがって、「化合物」という用語は、純粋な形態の、1つ以上の他の物質との混合物(例えば、溶液、懸濁液、コロイド、又は医薬組成物、又は剤形)中の、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態のこうした分子の集合を含む。

30

【0034】

本明細書で使用される場合、「非晶質」という用語は、その分子の位置において長距離秩序を有さない固体材料を指す。非晶質固体は、概して、明確に定義された配置、例えば、分子充填が存在せず、長距離秩序も存在しないように、分子が無作為に配置されている、ガラス又は過冷却された液体である。非晶質固体は、概して、むしろ等方的である、すなわち、全ての方向において同様の特性を呈し、明確な融点を有さない。代わりに、それらは典型的には、加熱時にガラス状の非晶質状態から過冷却された液体非晶質状態への遷移を示すガラス転移温度を呈する。例えば、非晶質物質は、そのX線粉末回折(XRPD)パターンにおいて、鋭い特徴的な結晶性ピークを有さない(すなわち、XRPDによって決定される結晶性ではない)固体物質である。代わりに、そのXRPDパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク(例えば、ハロー)が見られる。幅広いピークは、非晶質固体の特徴である。非晶質物質及び結晶性物質のXRPDの比較については、US 2004/0006237を参照されたい。いくつかの実施形態では、固体物質は非晶質化合物を含み得、例えば、固体物質は、そのXRPDスペクトルにおける鋭い特徴的な結晶

40

50

性ピークの欠如を特徴とし得る（すなわち、固体物質は結晶性ではないが、XRPDによって決定されるような非晶質である）。代わりに、固体物質のXRPDパターンにおいて1つ又はいくつかの幅広いピーク（例えば、ハロ）が見られ得る。非晶質物質及び結晶性物質のXRPDの代表的な比較については、US 2004/0006237を参照されたい。非晶質化合物を含む固体材料は、例えば、純粋な結晶性固体の溶融の範囲と比較して、固体材料の溶融のより幅広い温度範囲によって特徴付けられ得る。例えば、固体NMRなどの他の技術を使用して、結晶形態又は非晶質形態を特徴付けてもよい。

【0035】

本明細書及び特許請求の範囲において、別段の指定がない限り、本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない任意の原子は、指定された元素の任意の安定同位体を表すことが意図される。実施例において、原子が本発明の任意の化合物の特定の同位体として具体的に指定されていない場合、特定の同位体中のその原子を濃縮するための努力は行われず、したがって、当業者であれば、こうした原子が、指定された元素のおよそ天然存在度の同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、「安定な」という用語は、同位体を指す場合、同位体が自発的な放射性崩壊を受けることが知られていないことを意味する。安定な同位体としては、V. S. Shirley & C. M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980)において崩壊モードが特定されない同位体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0037】

本明細書及び特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「H」は水素を指し、水素の任意の安定同位体、すなわち¹H及びDを含む。実施例において、原子が「H」として指定される場合、水素の特定の同位体中のその原子を濃縮する試みは行われず、したがって、当業者であれば、こうした水素原子が、水素のおよそ天然存在量同位体組成で存在した可能性が高いことを理解するであろう。

【0038】

本明細書で使用される場合、「¹H」は、プロチウムを指す。本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子がプロチウムとして指定される場合、プロチウムは、指定位置において、少なくともプロチウムの天然存在量濃度で存在する。

30

【0039】

本明細書で使用される場合、「D」、「d」、及び「²H」は、重水素を指す。

【0040】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、指定された要素のおよそ天然存在量同位体組成で各構成原子を含む。

【0041】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物及びその薬学的に許容される塩は、指定された元素（「同位体標識」化合物及び塩）の最も豊富な同位体の原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する1つ以上の原子を含む。市販されており、本発明に適した安定同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、及びリンの同位体、例えば、それぞれ²H、¹³C、¹⁵N、¹⁸O、¹⁷O、及び³¹Pが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0042】

同位体標識化合物及び塩は、薬剤としてを含む、いくつかの有益な方法で 사용할ことができる。いくつかの実施形態では、同位体標識化合物及び塩は、重水素（²H）標識されている。重水素（²H）標識化合物及び塩は、治療上有益であり、非²H標識化合物よりも潜在的な治療上の利点を有する。概して、重水素（²H）標識化合物及び塩は、以下に記載の速度論的同位体効果のため、同位体標識されていないものと比較してより高い代

50

謝安定性を有し得る。より高い代謝安定性は、インビボ半減期の増加又はより低い投与量に直接変換され、これはほとんどの状況下で本発明の好ましい実施形態を表す。同位体標識化合物及び塩は、通常、合成スキーム、実施例、及び関連する説明に開示される手順を実施し、非同位体標識反応物を容易に入手可能な同位体標識反応物に置き換えることによって調製することができる。

【0043】

重水素 (^2H) 標識化合物及び塩は、一次速度論的同位体効果によって、化合物の酸化的代謝速度を操作することができる。一次動力的同位体効果とは、同位体核の交換から生じる化学反応の速度の変化であり、これは、次いで、反応に関与する共有結合の基底状態エネルギーの変化によって引き起こされる。より重い同位体の交換は、通常、化学結合の基底状態エネルギーの低下をもたらす、それゆえに、律速結合切断の減少をもたらされる。結合切断が多生成物反応の配位に沿って鞍点領域内又はその近くで生じる場合、生成物分布比が大幅に変化する可能性がある。例えば、重水素が炭素原子に非交換可能位置で結合している場合、 $k_{\text{H}}/k_{\text{D}}$ の速度差 = 2 ~ 7 が典型的である。更なる考察のために、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、S. L. Harbeson and R. D. Tung, Deuterium In Drug Discovery and Development, Ann. Rep. Med. Chem. 2011, 46, 403-417 を参照されたい。

10

【0044】

本発明の同位体標識化合物又はその薬学的に許容される塩の所与の位置に組み込まれた同位体 (例えば、重水素) の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される場合、「同位体濃縮係数」という用語は、同位体標識化合物 (又は塩) 中の所与の位置での同位体の存在量と同位体の天然存在量との間の比を意味する。

20

【0045】

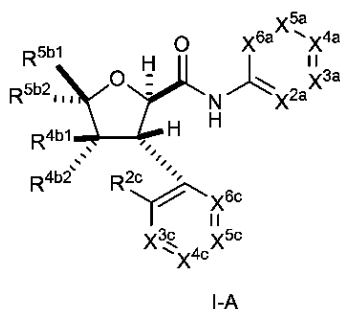
本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩中の原子が重水素として指定される場合、かかる化合物 (又は塩) は、少なくとも 3000 (約 45% の重水素組み込み) のかかる原子に対する同位体濃縮係数を有する。いくつかの実施形態では、同位体濃縮係数は、少なくとも 3500 (約 52.5% の重水素組み込み)、少なくとも 4000 (約 60% の重水素組み込み)、少なくとも 4500 (約 67.5% の重水素組み込み)、少なくとも 5000 (約 75% の重水素組み込み)、少なくとも 5500 (約 82.5% の重水素組み込み)、少なくとも 6000 (約 90% の重水素組み込み)、少なくとも 6333.3 (約 95% の重水素組み込み)、少なくとも 6466.7 (約 97% の重水素組み込み)、少なくとも 6600 (約 99% の重水素組み込み)、又は少なくとも 6633.3 (約 99.5% の重水素組み込み) である。

30

【0046】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I-A) の化合物

【化6】



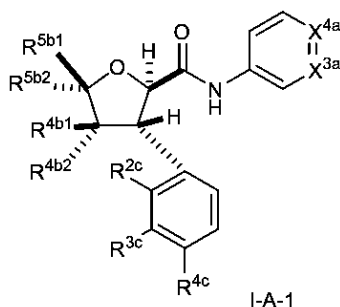
40

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 、及び R^{2c} は、式 (I) に関連して上に示されるように定義される。

【0047】

50

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-A-1）の化合物
【化7】

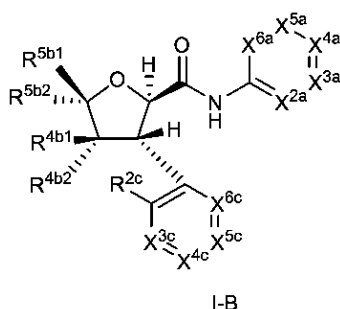


10

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、及び R^{4c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0048】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B）の化合物
【化8】

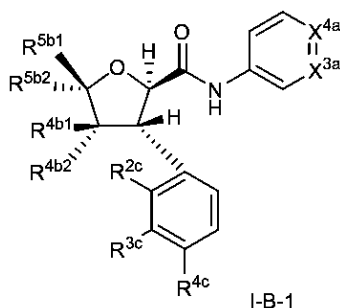


20

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、 X^{6a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、 X^{6c} 、及び R^{2c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0049】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I-B-1）の化合物
【化9】



40

又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 R^{4b1} 、 R^{4b2} 、 R^{5b1} 、 R^{5b2} 、 R^{2c} 、 R^{3c} 、及び R^{4c} は、式（I）に関連して上に示されるように定義される。

【0050】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）、（I-A）、及び（I-B）のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{2a} は、 $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} は、Hである。

【0051】

いくつかの実施形態では、本発明は、式（I）、（I-A）、（I-A-1）、（I-

50

B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3a} は、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である。いくつかの実施形態では、 X^{3a} は、Nである。他の実施形態では、 X^{3a} は、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、nは、0である。他の実施形態では、 X^{3a} は、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、nは、1である。

【0052】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4a} は、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である。いくつかの実施形態では、 X^{4a} は、Nである。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、nは、0である。他の実施形態では、 X^{4a} は、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、nは、1である。

10

【0053】

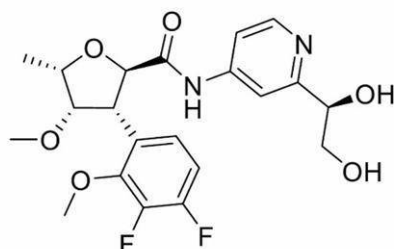
いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3a} 及び X^{4a} の一方は、Nであり、他方は、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である。

20

【0054】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3a} は、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である。1つのこうした実施形態では、化合物は、以下である。

【化10】



(2R, 3R, 4S, 5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

30

【0055】

この化合物において、 R^A は、Hであり、nは、1である。

【0056】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b2} は、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{5b2} は、 CH_3 、 $CH(CH_3)_2$ 、又は CF_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{5b2} は、 $CH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{5b2} は、 CF_3 である。

40

【0057】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5b1} は、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{5b1} は、H、 CH_3 、又は CF_3 である。いくつかの実施

50

形態では、 R^{5b1} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{5b1} は、 CH_3 である。

【0058】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} は、H又は C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^{4b1} は、H又は OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b1} は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^{4b1} は、 OCH_3 である。

【0059】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b2} は、OH、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、OHである。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 C_1-C_6 アルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_3 、 OCH_2CH_3 、又は $OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_2CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 $OCH(CH_3)_2$ である。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{2c} は、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシである。いくつかの実施形態では、 R^{2c} は、OH、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 CD_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2F 、又は OCH_2CHF_2 である。いくつかの実施形態では、 R^{2c} は、 CH_3 又は OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{2c} は、 CH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{2c} は、 OCH_3 である。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、及び(I-B)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{3c} は、 $C-R^{3c}$ であり、 R^{3c} は、ハロ又は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、Fである。他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{3c} は、ハロ又は C_1-C_6 アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{3c} は、Fであり、他の実施形態では、 R^{3c} は、 CH_3 である。

【0063】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、及び(I-B)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 X^{4c} は、 $C-R^{4c}$ であり、 R^{4c} は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

【0064】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I-A-1)及び(I-B-1)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4c} は、ハロである。いくつかの実施形態では、 R^{4c} は、Fである。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、及び(I-B)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{5c} は、Hである。

【0066】

いくつかの実施形態では、本発明は、式(I)、(I-A)、及び(I-B)のうちのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{6c} は、Hであ

50

る。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び (I-B-1) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b2} は、 C_1-C_6 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_2CH_3 又は OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_3 である。

【0068】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び (I-B-1) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^{4b1} は、 C_1-C_6 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b2} は、 OCH_2CH_3 又は OCH_3 である。いくつかの実施形態では、 R^{4b1} は、 OCH_3 である。

10

【0069】

いくつかの実施形態では、本発明は、式 (I)、(I-A)、(I-A-1)、(I-B)、及び (I-B-1) のうちのいずれか 1 つの化合物、又はその任意の実施形態、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

【0070】

いくつかの実施形態では、本発明は、表 A から選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、表 A から選択される化合物、すなわち、非塩形態の化合物に関する。

20

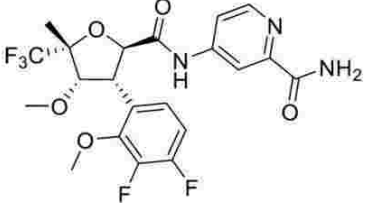
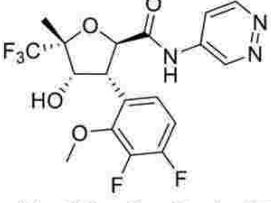
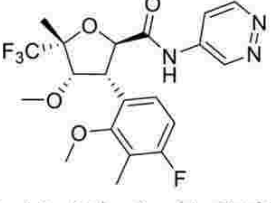
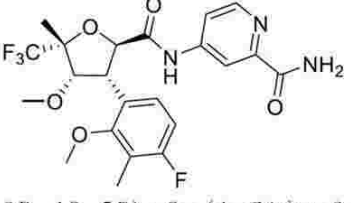
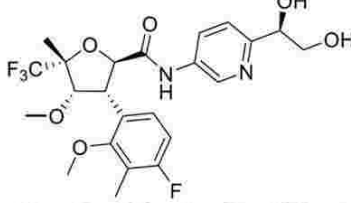
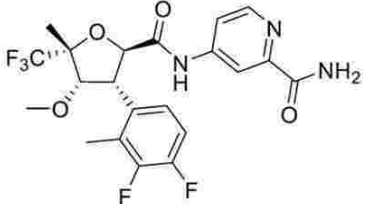
30

40

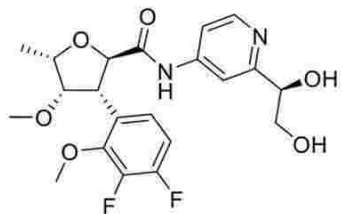
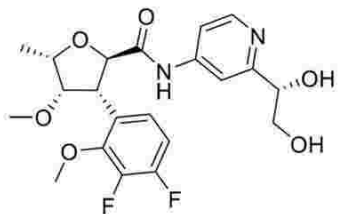
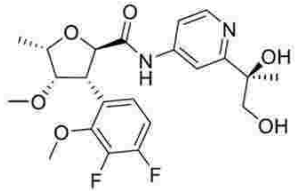
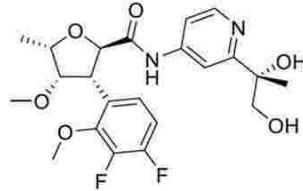
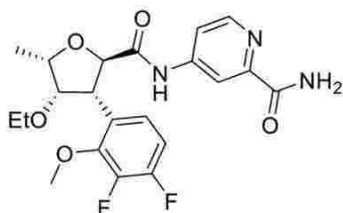
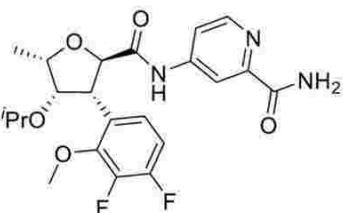
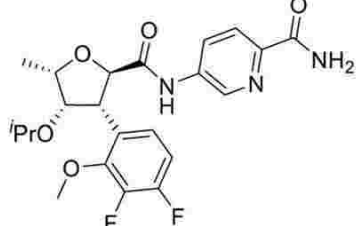
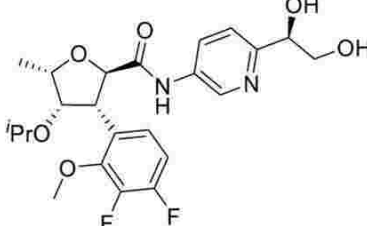
50

【表 1 - 1】

表A. 化合物の構造及び名称

 4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	10
 (2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-N-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3R, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-N-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	20
 4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 (2R, 3R, 4S, 5R)-N-(6-((R)-1, 2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	30
 4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	40

【表 1 - 2】

 (2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 (2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	 (2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド
 4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド
 5-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	 (2R, 3R, 4S, 5S)-3-((3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-((6-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロポキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド

10

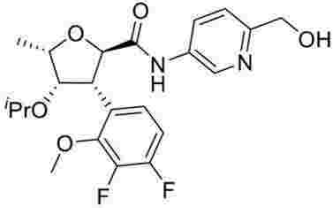
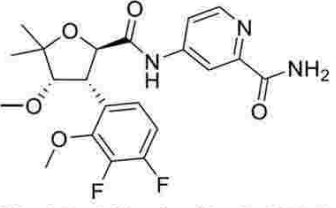
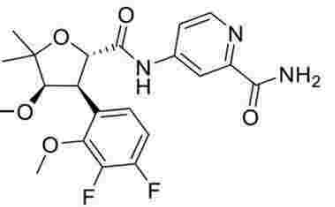
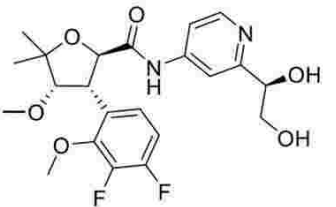
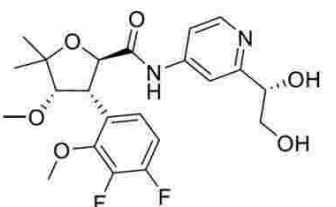
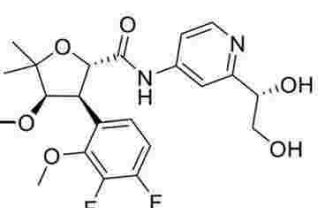
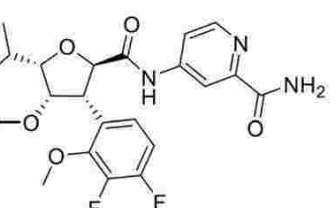
20

30

40

50

【表 1 - 3】

 (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) - 4 - イソプロポキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド	 4 - ((2R, 3R, 4S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド
 4 - ((2S, 3S, 4R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド	 (2R, 3R, 4S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((R) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド
 (2S, 3S, 4R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((R) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド	 (2R, 3R, 4S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((S) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド
 (2S, 3S, 4R) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - N - (2 - ((S) - 1, 2-ジヒドロキシエチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - メトキシ - 5, 5 - ジメチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド	 4 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド

10

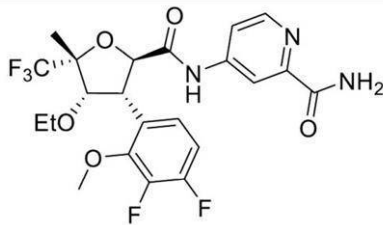
20

30

40

50

【表 1 - 4】

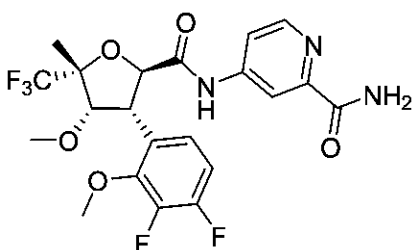
 4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	
---	--

10

【0071】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 1 1】



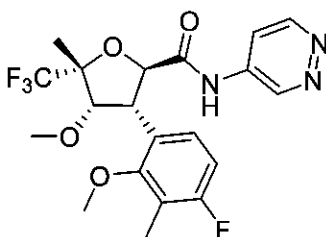
20

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

【0072】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 1 2】



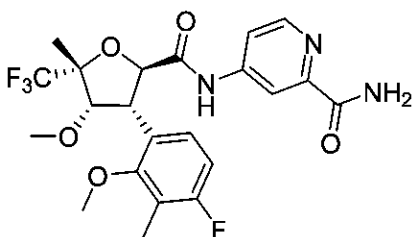
30

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、その用語が本明細書で使用される。

【0073】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化 1 3】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述

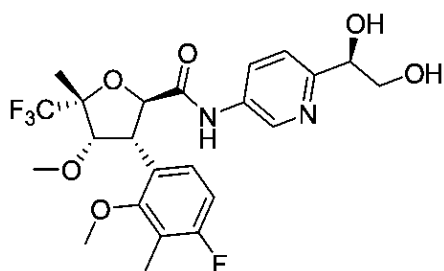
50

の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

【0074】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化14】



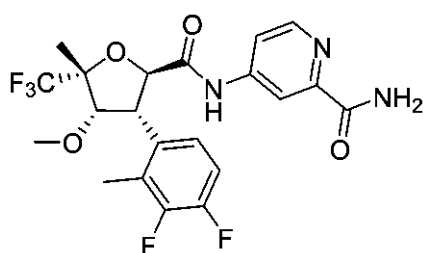
10

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

【0075】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化15】



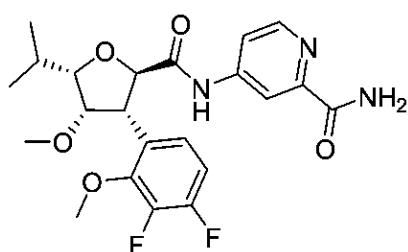
20

又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

【0076】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

【化16】



40

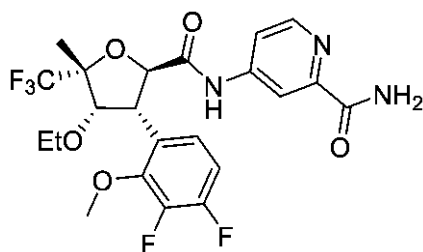
又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、以下の式の化合物、

50

【化 17】



又はその薬学的に許容される塩に関する。他の実施形態では、本発明は、非塩形態の前述の化合物に関する。こうした化合物は、「本発明の化合物」とであるとみなされ、このため、その用語が本明細書で使用される。

10

【0078】

塩、組成物、使用、製剤、投与、及び追加の薬剤

薬学的に許容される塩及び組成物

本明細書で議論されるように、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤である、化合物及びその薬学的に許容される塩を提供し、したがって、本化合物及びその薬学的に許容される塩は、これらに限定されないが、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈を含む疾患、障害、及び状態の治療に有用である。したがって、本発明の別の態様では、医薬組成物が提供され、これらの組成物は、本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含み、必要に応じて、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。ある特定の実施形態では、これらの組成物は、必要に応じて、1つ以上の追加の治療薬を更に含む。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャネル阻害剤である。

20

【0079】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒト及び下等動物の組織と接触しての使用に好適であり、かつ合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。本発明の化合物の「薬学的に許容される塩」は、レシピエントへの投与時に、本開示の化合物又は阻害活性代謝物若しくはその残基を直接的又は間接的のいずれかで提供することが可能である、任意の非毒性の塩を含む。塩は、純粋な形態、1つ以上の他の物質との混合物（例えば、溶液、懸濁液、又はコロイド）、又は水和物、溶媒和物、若しくは共結晶の形態であってもよい。本明細書で使用される場合、「阻害活性代謝物又はその残基」という用語は、代謝物又はその残基が電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤でもあることを意味する。

30

【0080】

薬学的に許容される塩は、当該技術分野で周知である。例えば、S. M. Berge, et al. は、参照により本明細書に組み込まれる J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 に詳細に薬学的に許容される塩を記載する。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、好適な無機及び有機酸並びに塩基に由来するものを含む。薬学的に許容される無毒の酸付加塩の例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、及び過塩素酸などの無機酸、又は酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、若しくはマロン酸などの有機酸で形成されるか、又はイオン交換などの当該技術分野で使用されている他の方法を使用することによって形成される、アミノ基の塩である。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、カンファー酸塩 (camphorate)、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、

40

50

シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシー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、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、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、チオシアン酸塩、p-ートルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基に由来する塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウム、及び $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$ 塩を含む。代表的なアルカリ又はアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。更なる薬学的に許容される塩には、適切である場合、ハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、及びアリールスルホン酸塩などの対イオンを使用して形成される無毒のアンモニウム、四級アンモニウム、及びアミンカチオンが挙げられる。

10

【0081】

本明細書で使用される場合、本発明の薬学的に許容される組成物は、加えて、本明細書で使用されるように、望まれる特定の剤形に適した、あらゆる全ての溶媒、希釈剤、又は他の液体ビヒクル、分散補助剤若しくは懸濁補助剤、表面活性剤、等張剤、増粘剤若しくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む、薬学的に許容される担体、アジュバント、又はビヒクルを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (MacK Publishing Co., Easton, Pa., 1980) は、薬学的に許容される組成物の製剤化に使用される様々な担体及びその調製のための既知の技術を開示する。任意の従来の担体媒体が、例えば、任意の望ましくない生物学的効果をもたらすか、又はそうでなければ薬学的に許容される組成物の任意の他の成分と有害な様式で相互作用することなどによって、本発明の化合物と不適合性になる場合を除いて、その使用が本開示の範囲内であることが企図される。薬学的に許容される担体として役立ち得る材料のいくつかの例としては、これらに限定されないが、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、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、及びソルビン酸カリウムなど）、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、又は電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩）、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、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース）、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン）、セルロース及びその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース）、粉末トラガント、麦芽、ゼラチン、タルク、賦形剤（例えば、ココアバター及び座薬ワックス）、油（例えば、ピーナッツ油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油）、グリコール（例えば、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール）、エステル（例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル）、寒天、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム）、アルギン酸、パイロジェンフリー水、等張生理食塩水、リンガー溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、並びに他の非毒性の適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム）、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、風味剤、及び芳香剤が挙げられ、保存剤及び抗酸化剤もまた、配合者の判断に従って組成物中に存在し得る。

20

30

40

【0082】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を特徴とする。

50

【0083】

別の態様では、本発明は、治療有効量の化合物又はその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容される担体又はビヒクルとを含む医薬組成物を特徴とする。

【0084】

化合物並びに薬学的に許容される塩及び組成物の使用

別の態様では、本発明は、対象において電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、方法は、本発明の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を対象に投与することを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、N a v 1 . 8 である。

【0085】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、腱膜瘤切除術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0086】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0087】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0088】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経障害性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

【0089】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うH I V 関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫、神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛、神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷、複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害、脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0090】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又

10

20

30

40

50

は軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

【0091】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷疼痛、又は歯痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0092】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

10

【0093】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0094】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含み、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

20

【0095】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、当該方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0096】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、急性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0097】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。

30

【0098】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腱膜瘤切除術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。

【0099】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、ヘルニア縫合術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。

40

【0100】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、腹壁形成術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。

【0101】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、内臓痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

50

【0102】

更に別の態様では、本発明は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を投与することを含む、神経変性疾患の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群を含む。

【0103】

更に別の態様では、本発明は、対象が、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法の特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0104】

別の態様では、本発明は、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法を特徴とし、方法は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0105】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹症後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流涎骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

【0106】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、変形性関節症、脊髄狭窄症、神経障害性腰痛、筋膜性疼痛症候群、線維筋痛症、顎関節痛、慢性内臓痛、腹部痛、脾臓の疼痛、IBSの疼痛、慢性及び急性頭痛の疼痛、片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛、慢性及び急性神経障害性疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、遺伝性感覚神経障害、末梢神経損傷、痛みを伴う神経腫、異所性の近位及び遠位分泌物、神経根症、化学療法誘発性神経障害性疼痛、放射線療法誘発性神経障害性疼痛、持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛、中枢性疼痛、脊髄損傷の疼痛、脳卒中後の疼痛、視床痛、幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性筋骨格系疼痛、関節痛、機械性腰痛、頸部痛、腱鞘炎、損傷の疼痛、運動の疼痛、急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢

10

20

30

40

50

炎、腸閉塞、ヘルニア、胸痛、心臓痛、骨盤の疼痛、腎臓痛の疼痛、急性産科痛、陣痛、帝王切開の疼痛、急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛、急性間欠性疼痛、子宮内膜症、急性带状疱疹の疼痛、鎌状赤血球症、急性脾炎、突出痛、口腔顔面痛、副鼻腔炎の疼痛、歯痛、多発性硬化症（MS）の疼痛、うつ病での疼痛、ハンセン病の疼痛、ベーチェット病の疼痛、有痛脂肪症、静脈炎の疼痛、ギラン・バレー症候群の疼痛、痛む脚と動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症の疼痛、ファブリー病の疼痛、膀胱及び泌尿生殖器疾患、尿失禁、病的な咳、過活動膀胱、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎（IC）、前立腺炎、局所疼痛症候群（CRPS）Ⅰ型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）Ⅱ型、広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法を特徴とし、方法は、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩又はその医薬組成物を投与することを含む。

10

【0107】

使用のための化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物

別の態様では、本発明は、薬剤として使用するための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0108】

別の態様では、本発明は、対象における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、Na_v1.8である。

【0109】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

20

【0110】

別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とする。

30

【0111】

別の態様では、本発明は、腸の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0112】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、带状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。本明細書で使用される場合、「特発性小径線維ニューロパチー」という語句は、任意の小径線維ニューロパチーを含むと理解されるものとする。

40

【0113】

別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するのための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を特徴とし、神経障害性疼痛は、带状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うHIV関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻

50

肢痛、痛みを伴う神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫、神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛、神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷、複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害、脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性頭痛を含む。

【0114】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

10

【0115】

別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

【0116】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含む。

【0117】

別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

20

【0118】

別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

【0119】

別の態様では、本発明は、病的な咳の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

30

【0120】

別の態様では、本発明は、急性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0121】

更に別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

40

【0122】

別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0123】

別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0124】

別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する

50

方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0125】

別の態様では、本発明は、内臓痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

【0126】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群を含む。

10

【0127】

別の態様では、本発明は、対象は、有効量の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

【0128】

別の態様では、本発明は、生体試料中の電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とし、方法は、生体試料を、有効量の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物と接触させることを含む。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャンネルは、 $Na_v1.8$ である。

20

【0129】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹症後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流膿骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎症、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

30

40

【0130】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、変形性関節症、脊髄狭窄症、神経障害性腰痛、筋膜性疼痛症候群、線維筋痛症、顎関節痛、慢性内臓痛、腹部痛、脾臓の疼痛、IBSの疼痛、慢性及び急性頭痛の疼痛、片頭痛、緊張性

50

頭痛、群発頭痛、慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、遺伝性感覚神経障害、末梢神経損傷、痛みを伴う神経腫、異所性の近位及び遠位分泌物、神経根症、化学療法誘発性神経障害性疼痛、放射線療法誘発性神経障害性疼痛、持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛、中枢性疼痛、脊髄損傷の疼痛、脳卒中後の疼痛、視床痛、幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性筋骨格系疼痛、関節痛、機械性腰痛、頸部痛、腱鞘炎、損傷の疼痛、運動の疼痛、急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢炎、腸閉塞、ヘルニア、胸痛、心臓痛、骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛、帝王切開の疼痛、急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛、急性間欠性疼痛、子宮内膜症、急性带状疱疹の疼痛、鎌状赤血球症、急性脾炎、突出痛、口腔顔面痛、副鼻腔炎の疼痛、歯痛、多発性硬化症（MS）の疼痛、うつ病での疼痛、ハンセン病の疼痛、ベーチェット病の疼痛、有痛脂肪症、静脈炎の疼痛、ギラン・バレー症候群の疼痛、痛む脚と動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症の疼痛、ファブリー病の疼痛、膀胱及び泌尿生殖器疾患、尿失禁、病的な咳、過活動膀胱、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎（IC）、前立腺炎、局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型、広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

10

20

【0131】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩神経障害、橈骨神経障害、尺骨神経障害、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿神経障害、感覚異常性大腿痛、伏在神経障害、坐骨神経障害、腓骨神経障害、脛骨神経障害、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減する方法で使用するための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。

【0132】

薬剤の製造

別の態様では、本発明は、薬剤の製造のための本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物の使用を提供する。

30

【0133】

別の態様では、本発明は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。別の態様では、電位依存性ナトリウムチャネルは、 $Na_v1.8$ である。

【0134】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛（例えば、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

40

【0135】

更に別の態様では、本発明は、慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、又は心不整脈の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0136】

更に別の態様では、本発明は、腸の疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用す

50

るための薬剤の製造のための、本明細書に記載の化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物の使用を提供し、腸の疼痛は、炎症性腸疾患の疼痛、クローン病の疼痛、又は間質性膀胱炎の疼痛を含む。

【0137】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を提供する。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、小径線維ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、又は特発性小径線維ニューロパチーを含む。いくつかの態様では、神経障害性疼痛は、糖尿病性ニューロパチー（例えば、糖尿病性末梢ニューロパチー）を含む。

10

【0138】

更に別の態様では、本発明は、神経障害性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、神経障害性疼痛は、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、痛みを伴うHIV関連感覚神経障害、三叉神経痛、口腔灼熱症候群、切断手術後の疼痛、幻肢痛、痛みを伴う神経腫、外傷性神経腫、モートン神経腫、神経絞扼損傷、脊柱管狭窄症、手根管症候群、神経根痛、坐骨神経痛、神経引き抜き損傷、腕神経叢引き抜き損傷、複合性局所疼痛症候群、薬物療法誘発性神経障害、がん化学療法誘発性神経障害、抗レトロウイルス療法誘発性神経障害、脊髄損傷後の疼痛、小径線維ニューロパチー、特発性小径線維ニューロパチー、特発性感覚ニューロパチー、又は三叉神経・自律神経性ニューロパチーを含む。

20

【0139】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、筋骨格系疼痛は、変形性関節症を含む。

【0140】

更に別の態様では、本発明は、筋骨格系疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、筋骨格系疼痛は、変形性関節症、背痛、冷痛、熱傷の疼痛、又は歯痛を含む。

30

【0141】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛又は外陰痛を含む。

【0142】

更に別の態様では、本発明は、炎症性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、炎症性疼痛は、関節リウマチの疼痛を含む。

【0143】

更に別の態様では、本発明は、特発性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための医薬品の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供し、特発性疼痛は、線維筋痛症の疼痛を含む。

40

【0144】

更に別の態様では、本発明は、病的な咳の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0145】

更に別の態様では、本発明は、急性疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医

50

薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、急性疼痛は、急性術後疼痛を含む。

【0146】

更に別の態様では、本発明は、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0147】

更に別の態様では、本発明は、ヘルニア縫合術の疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

10

【0148】

更に別の態様では、本発明は、腱膜瘤切除術の疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0149】

更に別の態様では、本発明は、腹壁形成術の疼痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0150】

更に別の態様では、本発明は、内臓痛の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの態様では、内臓痛は、腹壁形成術による内臓痛を含む。

20

【0151】

別の態様では、本発明は、神経変性疾患の対象における重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは医薬組成物を特徴とする。いくつかの態様では、神経変性疾患は、多発性硬化症を含む。いくつかの態様では、神経変性疾患は、ピット・ホプキンス症候群を含む。

【0152】

更に別の態様では、本発明は、化合物又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後投与される1つ以上の追加の治療薬と組み合わせて使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、ナトリウムチャンネル阻害剤である。

30

【0153】

別の態様では、本発明は、急性疼痛、亜急性及び慢性疼痛、侵害受容性疼痛、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、痛覚変調性疼痛、関節炎、片頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、一般的な神経痛、てんかん、てんかんの状態、神経変性障害、精神科障害、不安、うつ病、双極性障害、筋強直症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調症、多発性硬化症の中枢性神経障害性疼痛及び過敏性腸症候群、失禁、病的な咳、内臓痛、変形性関節症、疱疹症後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根痛、坐骨神経痛、背痛、不特定の慢性背痛、頭痛、頸部痛、中等度の疼痛、重度の疼痛、難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後の疼痛（例えば、関節置換術の疼痛、軟部組織手術の疼痛、ヘルニア縫合術の疼痛、腱膜瘤切除術の疼痛、又は腹壁形成術の疼痛）、慢性がん疼痛及びがん突出痛を含むがん疼痛、脳卒中（例えば、脳卒中後の中枢性神経障害性疼痛）、外傷性頸部症候群、脆弱性骨折、脊椎骨折、強直性脊椎炎、天疱瘡、レイノー病、強皮症、全身性エリテマトーデス、表皮水疱症、痛風、若年性特発性関節炎、流蠟骨症、リウマチ性多発筋痛症、壊疽性膿皮症、慢性的な広範囲の疼痛、びまん性特発性骨増殖症、椎間板変性症／ヘルニア痛、神経根障害、椎間関節症候群、脊椎手術失敗症候群、熱傷、手根管症候群、パジェット病の疼痛、脊柱管狭窄症、脊椎椎間板炎、横断性脊髄炎、エーラス・ダンロス

40

50

症候群、ファブリー病、肥満細胞症、神経線維腫症、眼神経障害性疼痛、サルコイドーシス、脊椎分離症、脊椎すべり症、化学療法誘発性口腔粘膜炎症、シャルコー関節症、顎関節症、痛みを伴う人工膝関節置換術、非心臓性胸痛、陰部、腎疝痛、胆道疾患、血管性下肢潰瘍、パーキンソン病での疼痛、アルツハイマー病での疼痛、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘発性狭心症、運動誘発性狭心症、動悸、高血圧、又は異常な胃腸運動の重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0154】

別の態様では、本発明は、大腿骨がんの疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、変形性関節症、脊髄狭窄症、神経障害性腰痛、筋膜性疼痛症候群、線維筋痛症、顎関節痛、慢性内臓痛、腹部痛、脾臓の疼痛、IBSの疼痛、慢性及び急性頭痛の疼痛、片頭痛、緊張性頭痛、群発頭痛、慢性及び急性神経障害性疼痛、带状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー・トゥース神経障害、遺伝性感覚神経障害、末梢神経損傷、痛みを伴う神経腫、異所性の近位及び遠位分泌物、神経根症、化学療法誘発性神経障害性疼痛、放射線療法誘発性神経障害性疼痛、持続性／慢性の術後の疼痛（例えば、切断手術後、開胸術後、心臓手術後）、乳房切除後の疼痛、中枢性疼痛、脊髄損傷の疼痛、脳卒中後の疼痛、視床痛、幻肢痛（例えば、下肢、上肢、乳房の切除後）、難治性疼痛、急性疼痛、急性術後疼痛、急性筋骨格系疼痛、関節痛、機械性腰痛、頸部痛、腱鞘炎、損傷の疼痛、運動の疼痛、急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆嚢炎、腸閉塞、ヘルニア、胸痛、心臓痛、骨盤の疼痛、腎疝痛の疼痛、急性産科痛、陣痛、帝王切開の疼痛、急性炎症性疼痛、熱傷の疼痛、外傷性疼痛、急性間欠性疼痛、子宮内膜症、急性带状疱疹の疼痛、鎌状赤血球症、急性脾炎、突出痛、口腔顔面痛、副鼻腔炎の疼痛、歯痛、多発性硬化症（MS）の疼痛、うつ病での疼痛、ハンセン病の疼痛、ベーチェット病の疼痛、有痛脂肪症、静脈炎の疼痛、ギラン・バレー症候群の疼痛、痛む脚と動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症の疼痛、ファブリー病の疼痛、膀胱及び泌尿生殖器疾患、尿失禁、病的な咳、過活動膀胱、膀胱痛症候群、間質性膀胱炎（IC）、前立腺炎、局所疼痛症候群（CRPS）I型、複合性局所疼痛症候群（CRPS）II型、広範囲の疼痛、発作性激痛、掻痒症、耳鳴り、又は狭心症誘発性疼痛の重症度を治療又は軽減することに使用するための薬剤の製造のための本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物を提供する。

【0155】

別の態様では、本発明は、三叉神経痛、ボトックスで治療された片頭痛、頸椎症性神経根症、後頭神経痛、腋窩神経障害、橈骨神経障害、尺骨神経障害、腕神経叢障害、胸椎神経根障害、肋間神経痛、腰仙部神経根障害、腸骨鼠径神経痛、陰部神経痛、大腿神経障害、感覚異常性大腿痛、伏在神経障害、坐骨神経障害、腓骨神経障害、脛骨神経障害、腰仙部神経叢障害、外傷性神経腫の断端痛、又は切断手術後の疼痛の重症度の治療又は軽減に使用するための薬剤の製造のための、本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物の使用を提供する。

【0156】

化合物、薬学的に許容される塩、及び組成物の投与

本発明のある特定の実施形態では、「有効量」の本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、又はその医薬組成物は、上記に列挙される状態のうちの1つ以上の重症度を治療又は軽減するのに有効な量のものである。

【0157】

本発明の方法による化合物、塩、及び組成物は、本明細書に列挙される疼痛又は非疼痛疾患のうちの1つ以上の重症度を治療又は軽減するのに有効な任意の量及び任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、及び一般的な状態、状態の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、対象間で変化する。本発明の化合物、塩、及び組成物は、必要に応じて、投与の容易さ及び投与量の均一性のために、単位剤形で製剤化される。本明細書で使用される場合、「単位剤形」という表現は、治

療される対象に適切である物理的に個別の薬剤単位を指す。しかしながら、本発明の化合物、塩、及び組成物の1日の総使用量は、健全な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることが理解されよう。任意の特定の対象又は生物に対する特定の有効用量レベルは、治療される障害及び障害の重症度、用いられる特定の化合物又は塩の活性、用いられる特定の組成物；対象の年齢、体重、一般健康、性別、及び食事、用いられる特定の化合物又は塩の投与時間、投与経路、及び排泄速度、治療期間、用いられる特定の化合物又は塩と組み合わせて又はそれらと同時に使用される薬剤、並びに医療技術分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。本明細書で使用される場合、「対象」又は「患者」という用語は、動物、好ましくは哺乳動物、及び最も好ましくはヒトを意味する。

10

【0158】

本発明の薬学的に許容される組成物は、治療されている状態の重症度に応じて、ヒト及び他の動物に、経口的、直腸的、非経口的、大槽内、腔内、腹腔内、局所的（粉末、軟膏、又は液滴によって）、経口又は鼻腔スプレーとして頬側などに投与することができる。ある特定の実施形態では、本発明の化合物、塩、及び組成物は、所望の治療効果を得るために有効である、約0.001mg/kg～約1000mg/kgの投与量レベルで、1日1回以上、経口投与又は非経口投与されてもよい。

【0159】

経口投与用の液体剤形としては、これらに限定されないが、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。活性化合物又は塩に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒などの当該技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、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、及びゴマ油）、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、及びソルビタンの脂肪酸エステルなどの可溶化剤及び乳化剤、並びにそれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、甘味剤、香味剤、並びに芳香剤などのアジュバントも含み得る。

20

【0160】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性懸濁液又は油性懸濁液は、好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化されてもよい。滅菌注射用調製物はまた、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射用溶液、懸濁液、又はエマルジョンであってもよい。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中でも、水、リンゲル溶液（米国薬局方）、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。更に、滅菌固定油は、従来、溶媒又は懸濁媒体として用いられている。この目的のために、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の無刺激固定油を用いることができる。更に、オレイン酸などの脂肪酸が、注射用剤の調製に使用される。

30

【0161】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、又は使用前に滅菌水若しくは他の滅菌注射用媒体中に溶解若しくは分散され得る滅菌固体組成物の形態で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

【0162】

本発明の化合物の効果を延長するために、多くの場合、皮下注射又は筋肉内注射からの化合物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性又は非晶質材料の液体懸濁液の使用によって達成され得る。次いで、化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次いで溶解速度は、結晶サイズ及び結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与化合物形態の吸収の遅延は、化合物を油ビヒクル中に溶解又は懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマ

50

一中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。化合物対ポリマーの比率及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。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロエマルジョンに化合物を閉じ込めることによって調製される。

【0163】

直腸投与又は膣投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物又は塩を、周囲温度では固体であるが、体温では液体であり、かつしたがって直腸又は膣腔内で溶解し、活性化合物を放出する、好適な非刺激性賦形剤又は担体、例えば、ココアバター、ポリエチレングリコール、又は座薬ワックスと混合することによって調製され得る座薬である。

10

【0164】

経口投与のための固体剤形には、カプセル、錠剤、丸剤、粉末、及び顆粒が含まれる。かかる固形剤形において、活性化合物又は塩は、少なくとも1つの不活性の薬学的に許容される賦形剤若しくは担体、例えば、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに／又はa) 充填剤若しくは増量剤、例えば、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、及びケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、及びアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、e) 溶液遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロールなど、h) 吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、i) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。

20

【0165】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトース又は乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用した、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として用いられてもよい。

30

【0166】

活性化合物又は塩はまた、上述の1つ以上の賦形剤を有するマイクロカプセル形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸剤、及び顆粒の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティング、及び医薬製剤技術において周知の他のコーティングなどのコーティング及びシェルで調製することができる。かかる固形剤形において、活性化合物又は塩は、スクロース、ラクトース、又はデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合されてもよい。かかる剤形はまた、通常の慣行であるように、不活性希釈剤、例えば、打錠用滑沢剤並びにステアリン酸マグネシウム及び微結晶セルロースなどの他の打錠補助剤以外の追加の物質を含んでもよい。カプセル、錠剤、及び丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでもよい。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含んでもよく、必要に応じて、遅延様式で、腸管のある特定の部分においてのみ、又は優先的に、活性成分を放出する組成物のものであってもよい。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。

40

【0167】

50

本発明の化合物又は塩の局所投与又は経皮投与のための剤形としては、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、スプレー、吸入剤、又はパッチが挙げられる。活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされ得る場合に任意の必要な防腐剤又は緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、及び点眼薬もまた、本発明の範囲内であるとして企図される。更に、本発明は、経皮パッチの使用を企図し、これは、化合物の体内への制御送達を提供するという追加的な利点を有する。かかる剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解又は分散することによって調製される。吸収促進剤を使用して、皮膚にわたる化合物の流動を増加させることもできる。速度は、速度制御膜を提供することによって、又は化合物をポリマーマトリックス若しくはゲル中に分散させることによって制御することができる。

10

【0168】

概して上述されるように、本発明の化合物は、電位依存性ナトリウムチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、化合物は、 $Na_v1.8$ の阻害剤であり、したがって、いかなる特定の理論によっても拘束されることを望むものではないが、化合物、塩、及び組成物は、 $Na_v1.8$ の活性化又は過活性が疾患、状態、又は障害に関与する疾患、状態、又は障害の重症度を治療又は軽減するために特に有用である。 $Na_v1.8$ の活性化又は過活性が特定の疾患、状態、又は障害に関与する場合、疾患、状態、又は障害はまた、 $Na_v1.8$ 媒介性疾患、状態、又は障害と称され得る。したがって、別の態様では、本発明は、 $Na_v1.8$ の活性化又は過活性が疾患状態に関与する疾患、状態、又は障害の重症度を治療又は軽減するための方法を提供する。

20

【0169】

$Na_v1.8$ の阻害剤として本発明で利用される化合物の活性は、国際公開第WO2014/120808A9号及び米国公開第2014/0213616A1号（それらの両方は、参照によりそれらの全体が組み込まれる）、本明細書に記載される方法、並びに当業者に既知でありかつ利用可能である他の方法に概して記載される方法に従ってアッセイされてもよい。

【0170】

追加の治療薬

本発明の化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、併用療法で用いることができ、すなわち、化合物、塩、及び薬学的に許容される組成物は、1つ以上の他の所望の治療又は医療処置と同時に、その前に、又はその後に投与することができることも理解されよう。併用レジメンで用いられる療法（治療又は処置）の特定の組み合わせは、所望の治療薬及び／又は処置の適合性、並びに達成される所望の治療効果を考慮に入れる。また当然のことながら、用いられる療法は、同じ障害に対して所望の効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物は、同じ障害を治療するために使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、又は異なる効果を達成し得る（例えば、任意の有害作用の制御）。本明細書で 사용되는場合、特定の疾患又は状態を治療又は予防するために通常投与される追加の治療薬は、「治療されている疾患又は状態に適切であると知られている。例えば、例示的な追加の治療薬としては、これらに限定されないが、非オピオイド鎮痛剤（インドール、例えば、エトドラク、インドメタシン、スリンダック、トルメチン、ナフチルアルカノン、例えば、ナブメトン、オキシカム、例えば、ピロキシカム、パラアミノフェノール誘導体、例えば、アセトアミノフェン、プロピオン酸、例えば、フェノプロフェン、フルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジン、サリチル酸塩、例えば、アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサル、フェナメート、例えば、メクロフェナム酸、メフェナム酸、及びピラゾール、例えば、フェニルブタゾン）、又はオピオイド（麻酔薬）アゴニスト（例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メサドン、モルヒネ、オキシコドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、及びペンタゾシン）が挙げられる。更に、非薬物鎮痛アプローチは、本発明の1つ以上の化合物の投与と併せて利用され得る。例えば、麻酔

30

40

50

学（脊髄注入、神経遮断）、神経外科（CNS経路の神経剥離）、神経刺激（経皮的電気神経刺激、脊髄後索刺激）、物理療法（理学療法、矯正装置、ジアテルミー）、又は精神学（認知方法－催眠、バイオフィードバック、又は行動方法）アプローチも利用され得る。追加の適切な治療薬又はアプローチは、概して、The Merck Manual, Nineteenth Edition, Ed. Robert S. Porter and Justin L. Kaplan, Merck Sharp & Dohme Corp. (Merck & Co., Inc. の子会社) 2011、及び the Food and Drug Administration (ウェブサイト www.fda.gov) に記載されており、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0171】

10

別の実施形態では、追加の適切な治療薬は、以下から選択される：

(1) オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルホン、オキシモルホン、レボルファンール、レバロールファン、メタドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコデイン、オキシコドン、ヒドロコドン、プロポキシフェン、ナルメフェン、ナロルフィン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファンール、ナルブフィン、ペンタゾシン、又はジフェリケファリン；

(2) 非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID)、例えば、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルニサル、エトドラク、フェンブフェン、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルビプロフェン、イブプロフェン（限定されないが、静脈内イブプロフェン（例えば、Caldolor（登録商標）を含む）、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク（限定されないが、ケトロラクトロメタミン（例えば、Toradol（登録商標）を含む）、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、IVメロキシカム（例えば、Anjeso（登録商標））、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダック、トルメチン、又はゾメピラック；

20

(3) バルビツール酸系鎮静剤、例えば、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタルビタール、ブタルビタール、メホバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルビタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラル、又はチオペンタール；

(4) 鎮静作用を有するベンゾジアゼピン、例えば、クロルジアゼポキシド、クロラゼプロ酸、ジアゼパム、フラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、又はトリアゾラム；

30

(5) 鎮静作用を有するヒスタミン (H₁) アンタゴニスト、例えば、ジフェンヒドラミン、ピラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、又はクロルシクリジン；

(6) 鎮静剤、例えば、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、又はジクロラルフェナゾン；

(7) 骨格筋弛緩剤、例えば、バクロフェン、カリソプロドル、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、又はオルフェナドリン；

(8) NMDA受容体アンタゴニスト、例えば、デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン) 若しくはその代謝産物デキストロメトルファン ((+) - 3 - ヒドロキシ - N - メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロロキノリンキニン、シス - 4 - (ホスホノメチル) - 2 - ピペリジニカルボン酸、ブジピン、EN - 3231 (MorphiDex (登録商標))、モルヒネ及びデキストロメトルファンの組み合わせ製剤)、トピラマート、ネラメキサン、又はペルジンフォテル (NR2Bアンタゴニスト、例えば、イフェンプロジル、トラキソプロジル、又は (-) - (R) - 6 - {2 - [4 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] - 1 - ヒドロキシエチル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キノリノンを含む)；

40

(9) アルファアドレナリン作動薬、例えば、ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デクスedetミジン、モダフィニル、又は4 - アミノ - 6, 7 - ジメトキシ - 2 - (5 - メタン - スルホンアミド - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロイソキ

50

ノリンー２－イル）－５－（２－ピリジル）キナゾリン；

（１０）三環式抗うつ剤、例えば、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、又はノルトリプチリン；

（１１）抗けいれん剤、例えば、カルバマゼピン（Tegretol（登録商標））、ラモトリギン、トピラマート、ラコサミド（Vimpat（登録商標））、又はバルプロエート；

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

（１３）ムスカリンアンタゴニスト、例えば、オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロブシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、及びイプラトロピウム；

（１４）COX－２選択的阻害剤、例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、又はルミラコキシブ；

（１５）コールタール鎮痛剤、特にパラセタモール；

（１６）神経遮断薬、例えば、ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ペルフェナジン、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、ブロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロブリド、ソテピン、ピフェブルノックス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パリンドール（palindore）、エプリバンセリン、オサネタント、リモナバン、メクリネルタント、Miraxion（登録商標）、又はサリゾタン；

（１７）バニロイド受容体アゴニスト（例えば、レシニフェラトキシン又はシバミド）又はアンタゴニスト（例えば、カブサゼピン、GRC－15300）；

（１８）ベータ－アドレナリン、例えば、プロプラノロール；

（１９）局所麻酔剤、例えば、メキシレチン；

（２０）コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾン；

（２１）5－HT受容体アゴニスト又はアンタゴニスト、特に、5－HT_{1B}／_{1D}アゴニスト、例えば、エレトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタン、又はリザトリプタン；

（２２）5－HT_{2A}受容体アンタゴニスト、例えば、R（＋）－アルファ－（2，3－ジメトキシ－フェニル）－1－〔2－（4－フルオロフェニルエチル）〕－4－ピペリジンメタノール（MDL－100907）；

（２３）コリン性（ニコチン性）鎮痛剤、例えば、イソプロニクリン（TC－1734）、（E）－N－メチル－4－（3－ピリジニル）－3－ブテン－1－アミン（RJＲ－2403）、（R）－5－（2－アゼチジニルメトキシ）－2－クロロピリジン（ABT－594）、又はニコチン；

（２４）Tramadol（登録商標）、トラマドールER（Ultram ER（登録商標））、IVトラマドール、タペンタドールER（Nucynta（登録商標））；

（２５）PDE5阻害剤、例えば、5－〔2－エトキシ－5－（4－メチル－l－ピペラジニル－スルホニル）フェニル〕－l－メチル－3－n－プロピル－l，6－ジヒドロ－7H－ピラゾロ〔4，3－d〕ピリミジン－7－オン（シルデナフィル）、（6R，1

10

20

30

40

50

2 a R) - 2, 3, 6, 7, 12, 12 a - ヘキサヒドロ - 2 - メチル - 6 - (3, 4 - メチレンジオキシフェニル) - ピラジノ [2', l': 6, l] - ピリド [3, 4 - b] インドール - l, 4 - ジオン (IC - 351 又はタダラフィル)、2 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - l - イル - l - スルホニル) - フェニル] - 5 - メチル - 7 - プロピル - 3 H - イミダゾ [5, l - f] [l, 2, 4] トリアジン - 4 - オン (バルデナフィル)、5 - (5 - アセチル - 2 - ブトキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (l - エチル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - (5 - アセチル - 2 - プロボキシ - 3 - ピリジニル) - 3 - エチル - 2 - (l - イソプロピル - 3 - アゼチジニル) - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、5 - [2 - エトキシ - 5 - (4 - エチル - ピペラジン - l - イル - スルホニル) - ピリジン - 3 - イル] - 3 - エチル - 2 - [2 - メトキシエチル] - 2, 6 - ジヒドロ - 7 H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、4 - [(3 - クロロ - 4 - メトキシベンジル) アミノ] - 2 - [(2 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - l - イル] - N - (ピリミジン - 2 - イルメチル) ピリミジン - 5 - カルボキサミド、3 - (l - メチル - 7 - オキソ - 3 - プロピル - 6, 7 - ジヒドロ - l H - ピラゾロ [4, 3 - d] ピリミジン - 5 - イル) - N - [2 - (l - メチル - ピロリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - プロボキシベンゼンスルホンアミド;

10

(26) アルファ - 2 - デルタリガンド、例えば、ガバペンチン (Neurontin (登録商標))、ガバペンチン GR (Gralise (登録商標))、ガバペンチン、エナカルビル (Horizant (登録商標))、プレガバリン (Lyrica (登録商標))、3 - メチルガバペンチン、(l [アルファ], 3 [アルファ], 5 [アルファ])

20

(3 - アミノ - メチル - b i シクロ [3.2.0] ヘプタ - 3 - イル) - 酢酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ヘプタン酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(2 S, 4 S) - 4 - (3 - クロロフェノキシ) プロリン、(2 S, 4 S) - 4 - (3 - フルオロベンジル) - プロリン、[(l R, 5 R, 6 S) - 6 - (アミノメチル) b i シクロ [3.2.0] ヘプタ - 6 - イル] 酢酸、3 - (l - アミノメチル - シクロヘキシルメチル) - 4 H - [1, 2, 4] オキサジアゾール - 5 - オン、C - [1 - (1 H - テトラゾール - 5 - イルメチル) - シクロヘプタ y l] - メチルアミン、(3 S, 4 S) - (l - アミノメチル - 3, 4 - ジメチル - シクロペンチル) - 酢酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノメチル - 5 - メチル - オクタン酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - ノナン酸、(3 S, 5 R) - 3 - アミノ - 5 - メチル - オクタン酸、(3 R, 4 R, 5 R) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - ヘプタン酸、及び (3 R, 4 R, 5 R) - 3 - アミノ - 4, 5 - ジメチル - オクタン酸;

30

(27) カンナビノイド、例えば、KHK - 6188;

(28) 代謝型グルタミン酸サブタイプ 1 受容体 (mGluR1) アンタゴニスト;

(29) セロトニン再取り込み阻害剤、例えば、セルトラリン、セルトラリン代謝物デメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン (フルオキセチンデスメチル代謝物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝物デスメチルシタロプラム、エシタロプラム、d, l - フェンフルラミン、フェモキセチン、イオキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、及びトラゾドン;

40

(30) ノルアドレナリン (ノルエピネフリン) 再取り込み阻害剤、例えば、マプロチリン、ロフェブラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロピオン、ブプロピオン代謝産物ヒドロキシブプロピオン、ノミフェンシン、及びビロキサジン (Vivalan (登録商標))、特に、選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、レボキセチン、特に (S, S) - レボキセチン;

(31) デュアルセロトニン - ノルアドレナリン再取り込み阻害剤、例えば、ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物 O - デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン (Cymbalt

50

a (登録商標))、ミルナシブラン、及びイミプラミン；

(32) 誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) 阻害剤、例えば、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-L-ホモシステイン、S-[2-[(1-イミノエチル)-アミノ]エチル]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[2-[(1-イミノエチル)アミノ]エチル]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノ-2-メチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]チオ]-S-クロロ-S-ピリジンカルボニトリル；2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]チオ]-5-チアゾールブタノール、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[[[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミジン、NXN-462、又はグアニジノエチルジスルフィド；

(33) アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、例えば、ドネペジル；

(34) プロスタグランジンE2サブタイプ4 (EP4) アンタゴニスト、例えば、N-[(2-[4-(2-エチル-4,6-ジメチル-LH-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-1-イル)フェニル]エチル)アミノ)-カルボニル]-4-メチルベンゼンスルホンアミド又は4-[(15)-1-(5-クロロ-2-(3-フルオロフェノキシ)ピリジン-3-イル)カルボニル]アミノ)エチル]安息香酸；

(35) ロイコトリエンB4アンタゴニスト、例えば、1-(3-ビフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシクロマン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸 (CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]オキシフェノキシ]-吉草酸 (ONO-4057)、又はDPC-11870；

(36) 5-リボキシゲナーゼ阻害剤、例えば、ジレウトン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシメチル]-1-メチル-2-キノロン (ZD-2138)、又は2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン (CV-6504)；

(37) ナトリウムチャネル遮断薬、例えば、リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム (ZRS-201)、又は酢酸エスリカルバゼピン；

(38) Nav1.7遮断薬、例えば、XEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893 BII B-074 (Vixotrigine)、BII B-095、ASP-1807、DSP-3905、OLP-1002、RQ-00432979、FX-301、DWP-1706、DWP-17061、IMB-110、IMB-111、IMB-112並びにWO2011/140425 (US2011/306607)；WO2012/106499 (US2012/196869)；WO2012/112743 (US2012/245136)；WO2012/125613 (US2012/264749)、WO2012/116440 (US2014/187533)、WO2011/026240 (US2012/220605)、US8883840、US8466188、WO2013/109521 (US2015/005304)、WO2020/117626、及びCN111217776に開示されるもの (各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる)；

(38a) Nav1.7遮断薬、例えば、(2-ベンジルスピロ[3,4-ジヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-ビペリジン]-1'-イル)-(4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル)メタノン、2,2,2-トリフルオロ-1-[1'-[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ)エトキシ]ベンゾイル]-2,4-ジ

メチルースピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] エタノン、 [8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - (4-イソブトキシ-3-メトキシ-フェニル) メタノン、 1-(4-ベンズヒドリルピペラジン-1-イル) - 3-[2-(3, 4-ジメチルフェノキシ) エトキシ] プロパン-2-オール、 (4-ブトキシ-3-メトキシ-フェニル) - [2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メタノン、 [8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - (5-イソプロポキシ-6-メチル-2-ピリジル) メ
 10
 タノン、 (4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [2-メチル-6-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メタノン、 5-[2-メチル-4-[2-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-カルボニル] フェニル] ピリジン-2-カルボニトリル、 (4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロ-2H-ピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メタノン、 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-
 20
 -[3-メトキシ-4-[2-(トリフルオロメトキシ) エトキシ] ベンゾイル] - 2-メチルースピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] エタノン、 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-
 (5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル) - 3, 3-ジメチルースピロ [2, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] エタノン、
 30
 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-
 (5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル) - 2-メチルースピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] エタノン、 (4-イソプロポキシ-3-メトキシ-フェニル) - [2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メタノン、 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-
 (5-イソペンチルオキシピリジン-2-カルボニル) - 2-
 4-ジメチルースピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-
 40
 ピペリジン] - 6-イル] エタノン、 1-[(3S) - 2, 3-ジメチル-1'-[4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル) ベンゾイル] スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] - 2, 2, 2-トリフルオロ-エタノン、 [8-フルオロ-2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - [3-メトキシ-4-[(1R) - 1-メチルプロポキシ] フェニル] メタノン、
 2, 2, 2-トリフルオロ-1-[1'-
 (5-イソプロポキシ-6-メチル-ピリジン-2-カルボニル) - 2, 4-ジメチルースピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] エタノン、 1-[1'-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル) ベンゾイル] - 2-メチルースピロ [3, 4-ジヒドロピ
 50
 ロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 6-イル] - 2, 2-ジメチル-プロパン-1-オン、 (4-イソプロポキシ-3-メチル-フェニル) - [2-メチル-6-(トリフルオロメチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] メタノン、 [2-メチル-6-(1-メチルシクロプロパンカルボニル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペリジン] - 1'-イル] - [4-(3, 3, 3-トリフルオロプロポキシメチル) フェニル] メタノン、 4-ブromo-N-(4-ブromoフェニル) - 3-[(1-メチル-2-オキソ-4-ピペリジル) スルファモイル] ベンズアミド、又は (3-クロロ-4-イソプロポキシ-フェニル) - [2-メチル-6-(1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) スピロ [3, 4-ジヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-1, 4'-ピペ

リジン] - 1' - イル] メタノン。

(39) Nav 1. 8 遮断薬、例えば、PF-04531083、PF-06372865、並びに例えば、WO2008/135826 (US2009048306)、WO2006/011050 (US2008312235)、WO2013/061205 (US2014296313)、US2013/0303535、WO2013/131018、US8466188、WO2013/114250 (US2013/274243)、WO2014/120808 (US2014/213616)、WO2014/120815 (US2014/228371)、WO2014/120820 (US2014/221435)、WO2015/010065 (US20160152561)、WO2015/089361 (US20150166589)、WO2019/014352 (US2019/0016671)、WO2018/213426、WO2020/146682、WO2020/146612、WO2020/014243、WO2020/014246、WO2020/092187、WO2020/092667 (US2020140411)、WO2020/261114、WO2020/140959、WO2020/151728、WO2021/032074、CN112390745、CN111808019、CN112225695、CN112457294、CN112300051、CN112300069、CN112441969、及びCN112479996 (WO2021/047622) に開示されるもの (各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる) ;

10

(39a) Nav 1. 8 遮断薬、例えば、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(ペルフルオロエチル) ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、4-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル) ベンズアミド、2-(5-フルオロ-2-ヒドロキシベンジル) オキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(オートリルオキシ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)-N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-4-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、N-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロピリジン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメトキシ) フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル) ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)

20

30

40

50

) - N - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 5 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、 2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェノキシ) - N - (2 - オキソ - 1 H - ピリジン - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、 [4 - [2 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - フェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] - 2 - オキソ - 1 - ピリジル] メチルリン酸二水素、 2 - (4 - フルオロ - 2 - (メチル - d₃) フェノキシ) - N - (2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロピリジン - 4 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド、 (4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - (メチル - d₃) フェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) - 2 - オキソピリジン - 1 (2 H) - イル) メチルリン酸二水素、 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - (メチルスルホニル) フェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (2 - クロロ - 4 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 4 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸、 2 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミド、 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノリン - 3 - カルボキサミド、 3 - (2 , 4 - ジフルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 N - (3 - スルファモイルフェニル) - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノリン - 3 - カルボキサミド、 N - (3 - スルファモイルフェニル) - 3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 5 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸、 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (2 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - N - (ピリジン - 4 - イル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 3 - (4 - フルオロフェノキシ) - N - (3 - スルファモイルフェニル) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 N - (3 - シアノフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 N - (4 - カルバモイルフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 4 - (3 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド) 安息香酸、 N - (4 - シアノフェニル) - 3 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) キノキサリン - 2 - カルボキサミド、 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、 5 - (2 - (2 , 4 - ジメトキシフェノキシ) - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリン酸、 4 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、 5 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 , 6 - ビス (トリフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリン酸、 4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、 5 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) ピコリン酸、 4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 4 - (トリフルオロメチル) ベンズアミド) 安息香酸、 5 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - (4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノキシ) ベンズアミド) ピコリン酸、 4 - (2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、 4 - (2 - (4 - フルオロ - 2 - メチルフェノキシ) - 4 - (ペルフルオロエチル) ベンズアミド) 安息香酸、 4 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、 4 - (4 , 5 - ジクロロ - 2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) ベンズアミド) 安息香酸、 5 - (4 - (t e r t - ブチル)

- 2 - (4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4, 5-ジクロロ-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4, 5-ジクロロ-2-(2, 4-ジメトキシフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4, 5-ジクロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、5-(4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、4-(4, 5-ジクロロ-2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)ベンズアミド)安息香酸、5-(4, 5-ジクロロ-2-(2, 4-ジフルオロフェノキシ)ベンズアミド)ピコリン酸、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-5-(ジフルオロメチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2, 4-ジクロロ-6-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4, 6-ビス(トリフルオロメチル)ベンズアミド、5-クロロ-2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、4, 5-ジクロロ-2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-4-(ペルフルオロエチル)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-4-シアノ-N-(3-スルファモイルフェニル)ベンズアミド、N-(3-スルファモイルフェニル)-2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミド、N-(3-カルバモイル-4-フルオロフェニル)-2-フルオロ-6-[2-(トリジュウテロメトキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド、4-[2-フルオロ-6-[2-メトキシ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-3-(トリフル

オロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、4- [[3-クロロ
 -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベン
 ゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、4- [[2-フルオロ-6- [2- (ト
 リジュウテロメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフ
 ルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、N- (3-カルバ
 モイル-4-フルオロ-フェニル) -3- (ジフルオロメチル) -2-フルオロ-6- [2-
 メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズアミド、4- [[2-
 フルオロ-6- [2- (トリジュウテロメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェ
 ノキシ] -3- (トリフルオロメトキシ) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキ
 サミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -6- [2-クロロ-4-
 (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベ
 ンズアミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6-
 [2-メチル-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル)
) ベンズアミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2, 3, 4-トリ
 フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] ベンズア
 ミド、N- (2-カルバモイル-4-ピリジル) -3-フルオロ-5- [2-メトキシ-
 4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -2- (トリフルオロメチル) ピリジン-4-
 -カルボキサミド、4- [[6- [2- (ジフルオロメトキシ) -4- (トリフルオロメ
 トキシ) フェノキシ] -2-フルオロ-3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ
] ピリジン-2-カルボキサミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル)
 -6- [3-クロロ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -2-フルオロ-3-
 (トリフルオロメチル) ベンズアミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニ
 ル) -2-フルオロ-6- [4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフ
 ルオロメチル) ベンズアミド、N- (4-カルバモイル-3-フルオロ-フェニル) -2-
 フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (ト
 リフルオロメチル) ベンズアミド、4- [[2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテ
 ロメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -4- (トリフルオロメチル)
) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、N- (3-カルバモイル-4-
 フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6- [3-フルオロ-4- (トリフルオロメトキシ)
 フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、N- (3-カルバモイル
 -4-フルオロ-フェニル) -2- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェ
 ノキシ] -5- (1, 1, 2, 2, 2-ペンタフルオロエチル) ベンズアミド、4- [[
 4- (ジフルオロメトキシ) -2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロ
 メトキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、N- (3-
 カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6- [2-フルオロ-4-
 (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、4-
 [[4-シクロプロピル-2-フルオロ-6- [2-メトキシ-4- (トリフルオロメ
 トキシ) フェノキシ] ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド、N- (3-
 カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -5-フルオロ-2- [2-メトキシ-4- (ト
 リフルオロメトキシ) フェノキシ] -4- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、5-
 [[2-フルオロ-6- [2- (トリジュウテロメトキシ) -4- (トリフルオロメトキシ)
 フェノキシ] -3- (トリフルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カル
 ボキサミド、N- (3-カルバモイル-4-フルオロ-フェニル) -2-フルオロ-6-
 (4-フルオロフェノキシ) -3- (トリフルオロメチル) ベンズアミド、4- (2-
 フルオロ-6- (2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ) -3- (ト
 リフルオロメチル) ベンズアミド) ピコリンアミド、又は4- [[2-フルオロ-6- [3-
 フルオロ-2-メトキシ-4- (トリフルオロメトキシ) フェノキシ] -3- (トリ
 フルオロメチル) ベンゾイル] アミノ] ピリジン-2-カルボキサミド；

(40) 組み合わせたNa_v1.7及びNa_v1.8遮断薬、例えば、DSP-2230、
 Lohocla201、又はBL-1021；

10

20

30

40

50

(41) 5-HT₃アンタゴニスト、例えば、オndanセトロン；

(42) TPRV1受容体アゴニスト、例えば、カプサイシン (Neuroges X (登録商標)、Qutenza (登録商標))、並びにその薬学的に許容される塩及び溶媒和物；

(43) ニコチン受容体アンタゴニスト、例えば、バレニクリン；

(44) N型カルシウムチャネルアンタゴニスト、例えば、Z-160；

(45) 神経成長因子アンタゴニスト、例えば、タンネズマブ；

(46) エンドペプチダーゼ刺激剤、例えば、センレボターゼ；

(47) アンジオテンシンIIアンタゴニスト、例えば、EMA-401；

(48) アセトアミノフェン (限定されないが、静脈内アセトアミノフェン (例えば、Ofirmev (登録商標)) を含む)；

(49) ブピバカイン (限定されないが、ブピバカインリポソーム注射用懸濁液 (例えば、Exparel (登録商標)) ブピバカインER (Posimir)、ブピバカインコラーゲン (Xaracol)、及び経皮ブピバカイン (Eladur (登録商標)) を含む)、並びに

(50) ブピバカイン及びメロキシカムの組み合わせ (例えば、HTX-011)。

【0172】

一実施形態では、追加の適切な治療薬は、V-116517、プレガバリン、徐放性プレガバリン、エゾガビン (Potiga (登録商標)) から選択される。ケタミン／アミトリプチリン局所用クリーム (Amiket (登録商標))、AVP-923、ペランパネル (E-2007)、ラルフィナミド、経皮ブピバカイン (Eladur (登録商標))、CNV1014802、JNJ-10234094 (カリスバメイト (Carisbamate))、BMS-954561、又はARC-4558。

【0173】

別の実施形態では、追加の適切な治療薬は、N-(6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド；N-(6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド；又は3-(4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)オキセタン-3-アミンから選択される。

【0174】

別の実施形態では、追加の治療薬は、GlyT2/5HT₂阻害剤、例えば、Operanserin (VVZ149)、TRPVモジュレーター、例えば、CA008、CMX-020、NEO6860、FTABS、CNTX4975、MCP101、MDR16523、又はMDR652、EGR1阻害剤、例えば、Brivoglide (AYX1)、NGF阻害剤、例えば、タネズマブ、ファシヌマブ、ASP6294、MEDI7352、Muオピオイドアゴニスト、例えば、セブラノパドール、NKTR181 (オキシコデゴル)、CB-1アゴニスト、例えば、NEO1940 (AZN1940)、イミダゾリン12アゴニスト、例えば、CR4056、又はp75NTR-Fcモジュレーター、例えば、LEVI-04から選択される。

【0175】

別の実施形態では、追加の治療薬は、オリセリジン又はロピバカイン (TLC590) である。

【0176】

別の実施形態では、追加の治療薬は、Nav1.7遮断薬、例えば、ST-2427又はST-2578、並びにWO2010/129864、WO2015/157559、WO2017/059385、WO2018/183781、WO2018/183782、WO2020/072835、及びWO2022/036297に開示されるもの (各出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる) である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2020/072835に開示されるNav1.7遮断薬である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、WO2022/036297に開示され

10

20

30

40

50

る N a v 1 . 7 遮断薬である。

【0177】

別の実施形態では、追加の治療薬は、A S P 1 8 0 7 1、C C - 8 4 6 4、A N P - 2 3 0、A N P - 2 3 1、N O C - 1 0 0、N T X - 1 1 7 5、A S N 0 0 8、N W 3 5 0 9、A M - 6 1 2 0、A M - 8 1 4 5、A M - 0 4 2 2、B L - 0 1 7 8 8 1、N T M - 0 0 6、オピランセリン (U n a f r a (商 標))、プリボリジド、S R 4 1 9、N R D . E 1、L X 9 2 1 1、L Y 3 0 1 6 8 5 9、I S C - 1 7 5 3 6、N F X - 8 8、L A T - 8 8 8 1、A P - 2 3 5、N Y X 2 9 2 5、C N T X - 6 0 1 6、S - 6 0 0 9 1 8、S - 6 3 7 8 8 0、R Q - 0 0 4 3 4 7 3 9、K L S - 2 0 3 1、M E D I 7 3 5 2、又は X T - 1 5 0 である。

10

【0178】

別の実施形態では、追加の治療薬は、O l i n v y k、Z y n r e l e f、S e g l e n t i s、N e u m e n t u m、N e v a k a r、H T X - 0 3 4、C P L - 0 1、A C P - 0 4 4、H R S - 4 8 0 0、T a r l i g e、B A Y 2 3 9 5 8 4 0、L Y 3 5 2 6 3 1 8、E l i a p i x a n t、T R V 0 4 5、R T A 9 0 1、N R D 1 3 5 5 - E 1、M T - 8 5 5 4、L Y 3 5 5 6 0 5 0、A P - 3 2 5、テトロドトキシン、O t e n a p r o x e s u l、C F T X - 1 5 5 4、F u n a p i d e、i N 1 0 1 1 - N 1 7、J M K X 0 0 0 6 2 3、E T X - 8 0 1、又は A C D 4 4 0 である。

【0179】

別の実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 2 1 / 2 5 7 4 9 0、W O 2 0 2 1 / 2 5 7 4 2 0、W O 2 0 2 1 / 2 5 7 4 1 8、W O 2 0 2 0 / 0 1 4 2 4 6、W O 2 0 2 0 / 0 9 2 1 8 7、W O 2 0 2 0 / 0 9 2 6 6 7、W O 2 0 2 0 / 2 6 1 1 1 4、C N 1 1 2 4 5 7 2 9 4、C N 1 1 2 2 2 5 6 9 5、C N 1 1 1 8 0 8 0 1 9、W O 2 0 2 1 / 0 3 2 0 7 4、W O 2 0 2 0 / 1 5 1 7 2 8、W O 2 0 2 0 / 1 4 0 9 5 9、W O 2 0 2 2 / 0 3 7 6 4 1、W O 2 0 2 2 / 0 3 7 6 4 7、C N 1 1 2 3 0 0 0 5 1、C N 1 1 2 3 0 0 0 6 9、W O 2 0 1 4 / 1 2 0 8 0 8、W O 2 0 1 5 / 0 8 9 3 6 1、W O 2 0 1 9 / 0 1 4 3 5 2、W O 2 0 2 1 / 1 1 3 6 2 7、W O 2 0 1 3 / 0 8 6 2 2 9、W O 2 0 1 3 / 1 3 4 5 1 8、W O 2 0 1 4 / 2 1 1 1 7 3、W O 2 0 1 4 / 2 0 1 2 0 6、W O 2 0 1 6 / 1 4 1 0 3 5、W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 1 8、W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 2 2、及び W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 2 0 に開示される化合物である。

20

30

【0180】

いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 1 3 / 0 8 6 2 2 9 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 1 3 / 1 3 4 5 1 8 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 1 4 / 2 1 1 1 7 3 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 1 4 / 2 0 1 2 0 6 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 1 6 / 1 4 1 0 3 5 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 1 8 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 2 2 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 2 1 / 2 5 2 8 2 0 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、W O 2 0 2 0 / 0 7 2 8 3 5 に開示される化合物である。いくつかの実施形態では、追加の治療薬は、W O 2 0 2 2 / 0 3 6 2 9 7 に開示される化合物である。

40

【0181】

別の実施形態では、追加の治療薬は、上記で特定される N a v 1 . 7 及び N a v 1 . 8 遮断薬などのナトリウムチャネル阻害剤 (ナトリウムチャネル遮断薬としても知られる) である。

【0182】

本発明の組成物中に存在する追加の治療薬の量は、唯一の活性剤としてその治療薬を含む組成物中で通常投与される量以下であってもよい。現在開示されている組成物中の追加

50

の治療薬の量は、唯一の治療活性剤としてその薬剤を含む組成物中で通常存在する量の約10%～100%の範囲であってもよい。

【0183】

本発明の化合物及び塩又はその薬学的に許容される組成物はまた、人工器官、人工弁、血管グラフト、ステント、及びカテーテルなどの埋め込み型医療装置をコーティングするための組成物に組み込まれてもよい。したがって、本発明は、別の態様では、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む、埋め込み型装置をコーティングするための組成物を含む。更に別の態様では、本発明は、概して上述される本発明の化合物又は塩、並びに本明細書のクラス及びサブクラス、並びに当該埋め込み型装置をコーティングするのに好適な担体を含む組成物でコーティングされた埋め込み型装置を含む。好適なコーティング及びコーティングされた埋め込み型装置の一般的な調製は、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、及び第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、エチレンビニルアセテート、及びそ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、必要に応じて、フルオロシリコン、多糖類、ポリエチレングリコール、リン脂質、又はそれらの組み合わせの好適なトップコーティングによって更に覆われて、組成物中に徐放性の特性を付与し得る。

10

【0184】

本発明の別の態様は、生体試料又は対象においてN a v 1.8活性を阻害することに関し、この方法は、対象に投与すること、又は当該生体試料を本発明の化合物、その薬学的に許容される塩、若しくはその医薬組成物と接触させることを含む。本明細書で使用される場合、「生体試料」という用語は、限定されないが、細胞培養物又はその抽出物、哺乳動物又はその抽出物から得られた生検材料、並びに血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、又は他の体液若しくはその抽出物を含む。

20

【0185】

生体試料中のN a v 1.8活性の阻害は、当業者に既知の様々な目的に有用である。かかる目的の例としては、これらに限定されないが、生物学的及び病理学的現象におけるナトリウムチャネルの研究、並びに新しいナトリウムチャネル阻害剤の比較評価が挙げられる。

30

【0186】

本発明の化合物の合成

本発明の化合物は、実施例に記載の方法、他の類似の方法、及び当業者に既知の他の方法によって、既知の材料から調製することができる。当業者であれば理解するであろうように、以下に記載の方法における中間化合物の官能基は、好適な保護基によって保護される必要があり得る。保護基は、当業者に周知の標準的な技術に従って付加又は除去されてもよい。保護基の使用は、T. G. M. Wuts et al., Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th ed. 2006) に詳細に記載されている。

40

【0187】

本発明の化合物の放射性標識された類似体

別の態様では、本発明は、本発明の化合物の放射性標識された類似体に関する。本明細書で使用される場合、「本発明の化合物の放射性標識された類似体」という用語は、1つ以上の原子が本発明の化合物中に存在する原子の放射性同位体で置き換えられていることを除いて、その全ての実施形態を含む、本明細書に記載の本発明の化合物と同一である化合物を指す。

【0188】

本明細書で使用される場合、「放射性同位体」という用語は、自発的な放射性崩壊を受けることが知られている元素の同位体を指す。放射性同位体の例としては、 ^3H 、 ^{14}C

50

、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl など、並びにV. S. Shirley & C. M. Lederer, Isotopes Project, Nuclear Science Division, Lawrence Berkeley Laboratory, Table of Nuclides (January 1980)において崩壊モードが同定される同位体が挙げられる。

【0189】

放射性標識された類似体は、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイを含む、いくつかの有益な方法で 사용할 ことができる。例えば、トリチウム (^3H) 標識及び／又は炭素-14 (^{14}C) 標識化合物は、比較的単純な調製及び優れた検出能のため、基質組織分布アッセイなどの様々なタイプのアッセイに有用であり得る。

10

【0190】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、放射性標識された類似体の薬学的に許容される塩に関する。

【0191】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、放射性標識された類似体又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、アジュバント、若しくはビヒクルとを含む医薬組成物に関する。

【0192】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、有効量の放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物を投与することを含む、対象における電位依存性ナトリウムチャンネルを阻害する方法、並びに疼痛を含む様々な疾患及び障害の重症度を治療又は軽減する方法に関する。

20

【0193】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、使用するための、放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物に関する。

【0194】

別の態様では、本発明は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、薬剤の製造のための放射性標識された類似体、又はその薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物の使用に関する。

30

【0195】

別の態様では、放射性標識された類似体、その薬学的に許容される塩、及びその医薬組成物は、本発明の化合物に関連して本明細書に記載の実施形態のうちのいずれかに従って、併用療法で用いられ得る。

【0196】

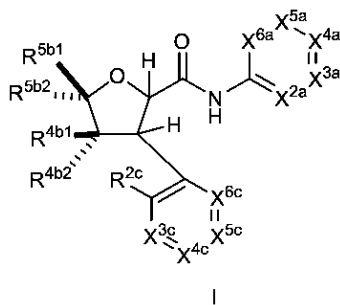
列挙された実施形態

本開示の追加の実施形態、特徴、及び利点は、以下の詳細な説明から、また本開示の実施をとおして、明らかとなる。本開示の化合物及び方法は、以下の列挙された条項のいずれかの実施形態として記載され得る。本明細書に記載の実施形態のいずれも、実施形態が互いに矛盾しない範囲で、本明細書に記載のいずれの他の実施形態とも関連して使用することができる。

40

1. 式(I)の化合物、

【化 18】



10

又はその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^{2a} が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、又は $C - R^{2a}$ であり、

X^{3a} が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、 $C - R^{3a}$ 、 $C - CONR_2$ 、又は $C - CH_{1-n} (R^A)$ (OH) (CH_2OH) $_n$ であり、

X^{4a} が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、 $C - R^{4a}$ 、 $C - CONR_2$ 、又は $C - CH_{1-n} (R^A)$ (OH) (CH_2OH) $_n$ であり、

X^{5a} が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、又は $C - R^{5a}$ であり、

X^{6a} が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、又は $C - R^{6a}$ であり、

各 R が、独立して、 H 又は $C_1 - C_6$ アルキルであり、

n が、0 又は 1 であり、

R^A が、 H 又は CH_3 であり、

R^{2a} 、 R^{3a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、及び R^{6a} が各々独立して、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{4b1} 及び R^{4b2} の一方が、OH、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、又は $C_1 - C_6$ ハロアルコキシであり、他方が、 H であり、

R^{5b1} 及び R^{5b2} が各々独立して、 H 、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

X^{3c} が、 N 又は $C - R^{3c}$ であり、

X^{4c} が、 N 又は $C - R^{4c}$ であり、

X^{5c} が、 N 又は $C - R^{5c}$ であり、

X^{6c} が、 N 又は $C - R^{6c}$ であり、

R^{2c} が、 H 、OH、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_1 - C_6$ ハロアルコキシ、又は $-L^1 - L^2 - (C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ であり、当該シクロアルキルが、必要に応じて、1~2 個のハロで置換されており、

L^1 が、結合又は O であり、

L^2 が、結合又は $C_1 - C_6$ アルキレンであり、

R^{3c} が、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{4c} が、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{5c} が、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

R^{6c} が、 H 、ハロ、 $C_1 - C_6$ アルキル、又は $C_1 - C_6$ ハロアルキルであり、

但し、 X^{2a} 、 X^{3a} 、 X^{4a} 、 X^{5a} 、及び X^{6a} のうちの 2 つ以下が、 N 又は $N^+ - O^-$ であり、

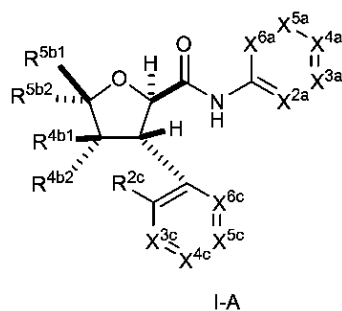
X^{3a} 及び X^{4a} の少なくとも一方が、 N 、 $N^+ - O^-$ 、 $C - R^{3a}$ 、又は $C - R^{4a}$ であり、

X^{3c} 、 X^{4c} 、 X^{5c} 、及び X^{6c} のうちの 1 つ以下が、 N であることを条件とする、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

2. 化合物が、式 (I-A)

50

【化 19】

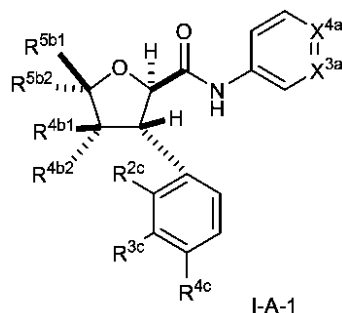


10

を有する、条項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

3. 化合物が、式 (I-A-1)

【化 20】

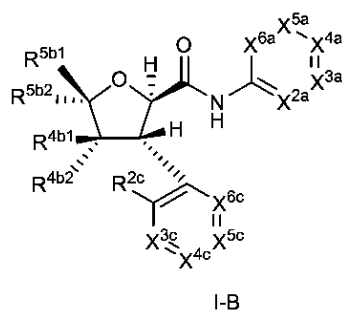


20

を有する、条項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

4. 化合物が、式 (I-B)

【化 21】

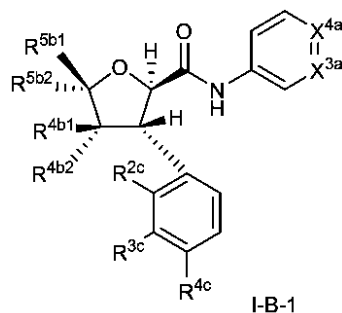


30

を有する、条項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

5. 化合物が、式 (I-B-1)

【化 22】



40

を有する、条項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

6. X^{2a} が、 $C-R^{2a}$ であり、 R^{2a} が、H である、条項 1、2、又は 4 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

7. X^{3a} が、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)$

50

) n である、条項1～6のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

8. X^{3a} が、Nである、条項7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

9. X^{3a} が、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、0である、条項7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10. X^{3a} が、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、1である、条項7に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

11. X^{4a} が、N、 $C-CONR_2$ 、又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である、条項1～8のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

12. X^{4a} が、Nである、条項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

13. X^{4a} が、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、0である、条項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

14. X^{4a} が、 $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ であり、 n が、1である、条項11に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

15. X^{3a} 及び X^{4a} の一方が、Nであり、他方が、 $C-CONR_2$ 又は $C-CH_{1-n}(R^A)(OH)(CH_2OH)_n$ である、条項1～14のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

16. R^{5b1} が、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルである、条項1～15のいずれか1つに記載の化合物。

17. R^{5b1} が、 CH_3 又は CF_3 である、条項16に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

18. R^{5b2} が、 C_1-C_6 アルキル又は C_1-C_6 ハロアルキルである、条項1～17のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

19. R^{5b2} が、 CH_3 又は CF_3 である、条項18に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

20. R^{2c} が、OH、ハロ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 アルコキシ、又は C_1-C_6 ハロアルコキシである、条項1～19のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

21. R^{2c} が、OH、Cl、 CH_3 、 OCH_3 、 OCd_3 、 OCH_2CH_3 、 $OCH(CH_3)_2$ 、 OCH_2CH_2F 、又は OCH_2CHF_2 である、条項20に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

22. R^{2c} が、 CH_3 又は OCH_3 である、条項21に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

23. R^{3c} が、ハロ又は C_1-C_6 アルキルである、条項1～22のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

24. R^{3c} が、Fである、条項23に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

25. R^{3c} が、 CH_3 である、条項23に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

26. R^{4c} が、ハロである、条項1～25のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

27. R^{4c} が、Fである、条項26に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

28. R^{5c} が、Hである、条項1～27のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

29. R^{6c} が、Hである、条項1～28のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

30. R^{4b2} が、 C_1-C_6 アルコキシである、条項1～29のいずれか1つに記載

10

20

30

40

50

の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

31. R^{4b2} が、 OCH_2CH_3 又は OCH_3 である、条項30に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

32. R^{4b2} が、 OCH_3 である、条項31に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

33. R^{4b1} が、 C_1-C_6 アルコキシである、条項1～29のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

34. R^{4b1} が、 OCH_2CH_3 又は OCH_3 である、条項33に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

35. R^{4b1} が、 OCH_3 である、条項34に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

36. 表Aから選択される化合物、又はその薬学的に許容される塩。

37. 非塩形態である、条項1～36のいずれか1つに記載の化合物。

38. 治療有効量の条項1～36のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は条項37に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体若しくはビヒクルと、を含む、医薬組成物。

39. 条項1～32のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、又は条項37に記載の化合物と、1つ以上の薬学的に許容される担体若しくはビヒクルと、を含む、医薬組成物。

40. 対象において電位依存性ナトリウムチャネルを阻害する方法であって、条項1～36のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、条項37に記載の化合物、又は条項38若しくは39に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

20

41. 電位依存性ナトリウムチャネルが、 $Nav1.8$ である、条項40に記載の方法。

42. 慢性疼痛、腸の疼痛、神経障害性疼痛、筋骨格系疼痛、急性疼痛、炎症性疼痛、がんの疼痛、特発性疼痛、術後の疼痛、内臓痛、多発性硬化症、シャルコー・マリー・トゥース病、失禁、病的な咳、又は心不整脈の対象における重症度を治療又は軽減する方法であって、有効量の条項1～36のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、条項37に記載の化合物、又は条項38若しくは39に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、方法。

30

43. 方法が、神経障害性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減することを含む、条項42に記載の方法。

44. 神経障害性疼痛が、帯状疱疹後神経痛を含む、条項43に記載の方法。

45. 神経障害性疼痛が、小径線維ニューロパチーを含む、条項43に記載の方法。

46. 神経障害性疼痛が、特発性小径線維ニューロパチーを含む、条項43に記載の方法。

47. 神経障害性疼痛が、糖尿病性ニューロパチーを含む、条項43に記載の方法。

48. 糖尿病性ニューロパチーが、糖尿病性末梢ニューロパチーを含む、条項42に記載の方法。

40

49. 方法が、筋骨格系疼痛の対象における重症度を治療又は軽減することを含む、条項42に記載の方法。

50. 筋骨格系疼痛が、変形性関節症の疼痛を含む、条項49に記載の方法。

51. 方法が、急性疼痛の対象における重症度を治療又は軽減することを含む、条項42に記載の方法。

52. 急性疼痛が、急性術後疼痛を含む、条項51に記載の方法。

53. 方法が、術後の疼痛の対象における重症度を治療又は軽減することを含む、条項42に記載の方法。

54. 術後の疼痛が、腱膜瘤切除術の疼痛を含む、条項53に記載の方法。

55. 術後の疼痛が、腹壁形成術の疼痛を含む、条項53に記載の方法。

50

56. 術後の疼痛が、ヘルニア縫合術の疼痛を含む、条項53に記載の方法。

57. 方法が、内臓痛の対象における重症度を治療又は軽減することを含む、条項42に記載の方法。

58. 当該対象が、化合物、薬学的に許容される塩、又は医薬組成物による治療と同時に、その前に、又はその後に投与される1つ以上の追加の治療薬で治療される、条項40～57のいずれか1つに記載の方法。

59. 薬剤としての、条項1～36のいずれか1つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、条項33に記載の化合物、又は条項38若しくは39に記載の医薬組成物の使用。

【実施例】

10

【0197】

一般的な方法 ^1H NMRスペクトルを、ジメチルスルホキシド- d_6 ($\text{DMSO}-d_6$) などの適切な重水素化溶媒中の溶液として得た。

【0198】

化合物純度、保持時間、及びエレクトロスプレー質量分析 (ESI-MS) データを、LC/MS分析によって決定した。(2.1×5mm、1.7 μm の粒子) ガードカラム (pn:186003978) を有するWaters製のAcquity UPLC BEH C₈カラム (50×2.1mm、1.7 μm の粒子) (pn:186002877) 及び4.45分にわたる2～98%移動相Bの二重勾配ランを使用して、LC/MS分析を行った。移動相A=H₂O (0.05%水酸化アンモニウムを含む10mMギ酸アンモニウム)。移動相B=アセトニトリル。流量=0.6mL/分、注入量=2 μL 、及びカラム温度=45℃。

20

【0199】

X線粉末回折分析法：X線粉末回折 (XRPD) 分析を、密封管源及びPIXcel 3D Medipix-3検出器 (Malvern PANalytical Inc, Westborough, Massachusetts) を備えたPANalytical Empyreanシステムを使用して、透過モードで、室温で行った。X線発生装置を、銅放射 (1.54060Å) により、45kVの電圧及び40mAの電流で動作させた。粉末試料を、マイラーフィルムを有する96ウェル試料ホルダー上に配置し、機器にロードした。試料を、0.0131303°の刻み幅及び1刻み当たり49秒で、約3°～約40°2 θ の範囲にわたってスキャンした。

30

【0200】

略語

別段の記載がない限り、又は文脈により別段の定めがない限り、以下の略語は、以下の意味を有すると理解されたい。

40

50

【表 2 - 1】

略語	意味	
NMR	核磁気共鳴	
ESI-MS	エレクトロスプレー質量分析	
LC/MS	液体クロマトグラフィー質量分析	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
g	グラム	10
mg	ミリグラム	
L	リットル	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	
nL	ナノリットル	
mmol	ミリモル	
hr、h	時間	
min	分	
mm	ミリメートル	20
μm	マイクロメートル	
nm	ナノメートル	
MHz	メガヘルツ	
Hz	ヘルツ	
N	規定(濃度)	
M	モル(濃度)	
mM	ミリモル(濃度)	
μM	マイクロモル(濃度)	
ppm	百万分率	
% w/v	重量-体積濃度	30
CBS	コーリー・バクシ・柴田	
DCC	N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド	
DCM	ジクロロメタン	
DIBAL	水素化ジイソブチルアルミニウム	
DIEA、DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DME	ジメトキシエタン	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	40

【表 2 - 2】

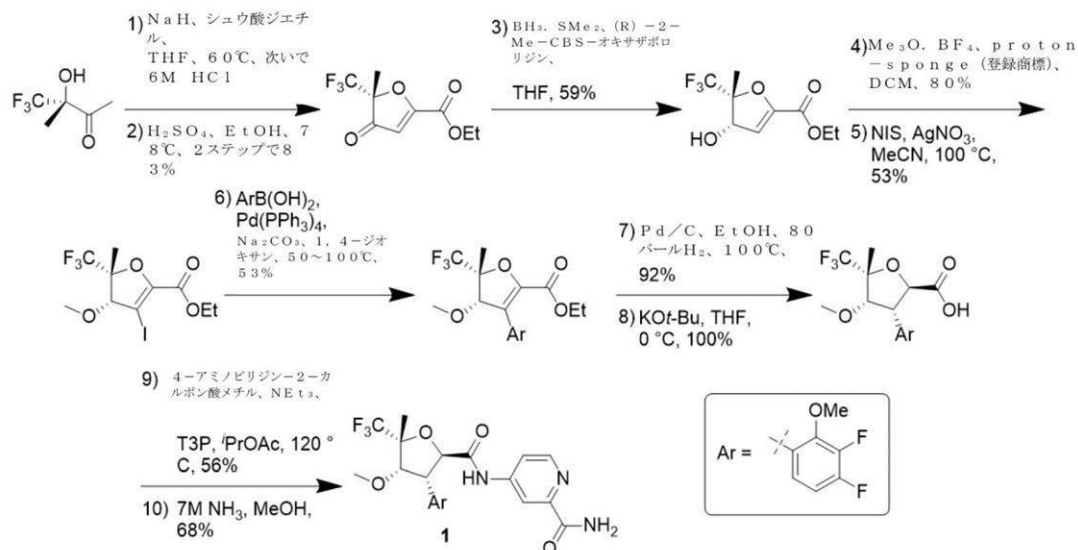
DRG	後根神経節	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
T3P	プロピルホスホン酸無水物、すなわち、2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサトリ ホスフィナン 2,4,6-トリオキシド	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド、リチウムヘキサメチルジシラザン	
2-MeTHF	2-メチルテトラヒドロフラン	
MeCN	メチルシアニド	10
MeOH	メタノール	
MTBE	メチル tert-ブチルエーテル	
NBS	N-ブロモスクシンイミド	
NIS	N-ヨードスクシンイミド	
NMP	N-メチルピロリドン	
NMO	N-メチルモルホリン-N-オキシド	
TCFH	N,N,N',N'-テトラメチルクロロホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	20
TMSCN	トリメチルシリルシアニド	
TPPO	トリフェニルホスフィンオキシド	
p-TsOH	p-トルエンスルホン酸	
RT	室温	
EVIPR/E-VIPR	電気刺激電圧イオンプローブリーダー	
HEK	ヒト胎児腎臓	
KIR2.1	内向き整流カリウムイオンチャネル 2.1	
DMEM	ダルベッコ改変イーグル培地	
FBS	ウシ胎児血清	
NEAA	非必須アミノ酸	30
HEPES	2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸	
DiSBAC ₆ (3)	ビス-(1,3-ジヘキシル-チオバルビツール酸)トリメチンオキソノール	
CC2-DMPE	クロロクマリン-2-ジミリストイルホスファチジルエタノールアミン	
VABSC-1	電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物	
HS	ヒト血清	
BSA	ウシ血清アルブミン	
SCX	強カチオン交換	
wt%	重量パーセント	
w/w	体重・重量濃度	40

【0201】

実施例 1

4 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (1)

【化 2 3】



10

ステップ 1 及び 2 :

THF (80.00 mL) 中のシュウ酸ジエチル (17.40 mL、128.1 mmol) 及び (R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン (中間体 H) (20.0 g、128.1 mmol) の溶液を、乾燥 THF (140.0 mL) 中の NaH (10.8 g、270.0 mmol) の攪拌懸濁液に、ガス発生を定常速度に、内部温度を 40°C 未満に維持する速度で、1 時間かけて添加した。完全に添加し終わったら、混合物を一晩 60°C で加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、氷/水 (400 mL、20 体積) 中に注いだ。溶液の測定された pH は 11~12 であった。混合物を MTBE (5 体積、100 mL) で 2 回抽出した。得られた水溶液を 6 M HCl (25 体積、500 mL) 溶液に注いで、pH が 1 であることを確認した。混合物を MTBE (3×100 mL、5 体積) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、褐色の油を得て、これを次のステップでそのまま使用した。油を純 EtOH (160 mL) 中で可溶化し、H₂SO₄ (1.4 mL、26.26 mmol) を添加した。反応混合物を還流温度まで 3 時間加熱した。更なる量の H₂SO₄ (5.5 mL、103.2 mmol) を添加し、加熱を一晩続けた。反応混合物を周囲温度に冷却し、真空濃縮 (30 mbar 及び 35°C) して、褐色の油を得た。粗油状物を NaHCO₃ と DCM との間で分配した。水相を DCM で更に抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮 (250 mbar、32°C) して、15.5 重量 % の DCM を含む褐色油状の (R)-5-メチル-4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (30.3 g、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6.70 (s, 1H), 4.38 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.66 (d, J=0.9 Hz, 3H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

20

30

40

【0202】

ステップ 3 :

ボランジメチルスルフィド (2 M を 20 mL、40.00 mmol) を、THF (150 mL) 中の (R)-5-メチル-4-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (7.92 g、33.25 mmol) 及び (R)-(+)-2-メチル-2-ブチル-2-オキサザボロリジン (1 M トルエン溶液を 3.3 mL、3.30 mmol) の溶液に 3 分かけて滴加した。反応混合物を、周囲温度で 2 時間攪拌した。1 M HCl 溶液を添加して反応物をクエンチし、MTBE (150 mL) で希釈した。総を分離させ、水相を MTBE (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。残留物をシリカ (50 g) のプラグに通し、MTBE

50

(250 mL) で洗浄し、濾液をフラッシュクロマトグラフィー (120 g SiO₂、ヘキサン中0から100%のMTBE) により精製して、(4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (4.7 g、59%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 6.00 (dd, J = 2.8, 0.7 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.32 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.54 (q, J = 1.0 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7.1 Hz, 3H) ppm; アルコール OH は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 240.06094, 実測値 242.8 (M + 1)⁺; 保持時間: 0.74 分。

【0203】

10

ステップ4:

Proton-sponge (登録商標) (1, 8 - ビス (ジメチルアミノ) ナフタレン; 42 g、196.0 mmol) 及びテトラフルオロホウ酸トリメチルオキシニウム (30 g、202.8 mmol) を、DCM (300 mL) 中の (4S, 5R) - 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (16.2 g、67.45 mmol) の溶液に連続して添加した。反応混合物を、周囲温度の暗所で3日間攪拌した後、SCX-2 カートリッジに通し、MTBE (500 mL) で洗浄した。合わせた有機層を1M HCl (10 × 50 mL) で洗浄した。合わせた水性抽出物をMTBE (2 × 100 mL) で逆抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中0から50%のMTBE) により精製して、(4S, 5R) - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (16.6 g、80%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 6.06 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 4.30 (qd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 3.43 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.66 - 1.49 (m, 3H), 1.33 (td, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H) ppm。

20

【0204】

ステップ5:

硝酸銀 (10.9 g、64.17 mmol) 及びNIS (15.9 g、70.67 mmol) を、MeCN (200 mL) 中の (4S, 5R) - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (19.6 g、64.00 mmol) の攪拌溶液に窒素下で添加した。反応物を100°Cに24時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和Na₂S₂O₃水溶液 (100 mL) を添加することによりクエンチした。混合物を濾過し、濾液をMTBE (200 mL) で希釈した。層を分離させた。水層をMTBE (100 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃溶液 (8 × 100 mL)、水 (20 mL)、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄) 濾過し、真空濃縮した。残留物をEtOAcから再結晶化して、淡黄色針状の (4R, 5R) - 3 - ヨード - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチル (6 g) を得た。未だ生成物を含んでいる母液を、フラッシュクロマトグラフィー (220 g SiO₂、ヘキサン中0から30%のMTBE) により精製して、更に6.8 gの生成物を得た。合計12.8 g (53%) の (4R, 5R) - 3 - ヨード - 4 - メトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) - 4, 5 - ジヒドロフラン - 2 - カルボン酸エチルを得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 4.42 - 4.27 (m, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.63 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.1, 7.1 Hz, 3H) ppm。ESI-MS m/z 計算値 379.97324, 実測値 381.4 (M + 1)⁺; 保持時間: 0.93 分。

30

40

【0205】

ステップ6:

1, 4 - ジオキサン (150 mL) 中の (4R, 5R) - 3 - ヨード - 4 - メトキシ -

50

5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル (6 g、15.79 mmol)、(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (3.9 g、20.75 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (990 mg、0.8567 mmol)、及び炭酸ナトリウム (2 M 水溶液を 25 mL、50.00 mmol) の混合物を、50℃で2時間、70℃で2時間、次に100℃(還流)で16時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、pH 1に酸性化し、水(150 mL)とEtOAc(300 mL)との間で分配した。層を分離させた。水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層を、水及びブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をEtOH(100 mL)で希釈し、H₂SO₄(900 µL、16.88 mmol)を添加した。混合物を還流で3時間加熱した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘプタン中0から35%のEtOAc)により精製して、(4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(3.3 g、53%)を得た。ESI-MS m/z 計算値396.0996、実測値395.5(M-1)⁻; 保持時間: 1.03分。

10

【0206】

ステップ7:

EtOH(15 mL)中の(4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)-4,5-ジヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(330 mg、0.83 mmol)の溶液を、Pd/Cカートリッジを嵌めたH立方体に3.5時間循環させた。反応を、0.5 mL/分の流量で、100℃及び80バールの水素で行った。得られた溶液を真空濃縮して、結晶性固体の(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(304 mg、92%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.25-7.22(m, 1H), 6.85-6.78(m, 1H), 4.79(d, J=8.0 Hz, 1H), 4.49(t, J=7.6, 7.6 Hz, 1H), 4.01-3.92(m, 6H), 3.16(s, 3H), 1.54(s, 3H), 0.96(t, J=7.1, 7.1 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値398.11526、実測値399.6(M+1)⁺; 保持時間: 0.99分。

20

30

【0207】

ステップ8:

KOt-Bu(3.0 g、26.74 mmol)を、THF(30 mL)中の(2S,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸エチル(3.4 g、7.60 mmol)の溶液に0℃で添加した。反応混合物を0℃で5分間攪拌した。溶液を、1 M HCl(50 mL)を添加することによってpH 1に酸性化した。混合物をEtOAc(3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(20 mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、淡黄色油状の(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(2.81 g、100%)を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値370.08395、実測値369.7(M-1)⁻; 保持時間: 0.49分。

40

【0208】

ステップ9:

酢酸イソプロピル(2 mL)中の(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボン酸(130 mg、0.35 mmol)、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(60 mg、0.39 mmol)、NEt₃(100 µ

50

L、0.72 mmol)、及びT3P (EtOAc中50重量%溶液、180 μ L、0.80 mmol)の溶液を密封容器中120℃で1時間攪拌した。反応混合物を周囲温度に冷却した。懸濁液をEtOAcで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(100 mg、56%)を得た。ESI-MS m/z 計算値504.132、実測値505.7 (M+1)⁺; 保持時間: 0.92分。

【0209】

ステップ10:

メタノールアンモニア(7Mを10 mL、70.00 mmol)及びMeOH(10 mL)中の4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル(714 mg、1.42 mmol)の溶液を、周囲温度で2.5日間攪拌した。更なる量のメタノールアンモニア(7Mを10 mL、70.00 mmol)を添加し、反応物を周囲温度で更に24時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。Berger Instruments製のMinigram SFC機器上でDaicel製の(R,R)-Whelek-O1カラム、5 μ m粒径、25 cm×21.1 mm(6分で15%から22%のMeOHの勾配、85 mg/mL、35 mg、次に40%のMeOHに傾斜; 20 mMアンモニア)を使用するキラルSFCにより精製して、黄色固体状の4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(1,470 mg、68%)を得た。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.48 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.17 (dd, J=5.5, 2.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 6.97 (td, J=9.3, 7.6 Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.08 (d, J=11.6 Hz, 1H), 4.02 (d, J=2.5 Hz, 3H), 3.95 (dd, J=11.8, 4.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.67 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値489.13232, 実測値490.5 (M+1)⁺; 488.7 (M-1)⁻; 保持時間: 3.08分。

【0210】

以下の化合物を、ステップ4が不要であったことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。化合物2の場合、アミドカップリングのステップ9に使用した条件は、実施例2のステップ11で使用した条件であった。化合物3の場合、ピリダジン-4-アミンを、ステップ9において、4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチルの代わりにアミドカップリングパートナーとして使用し、ステップ10は不要であった。

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
2	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 475.11667, 実測値 476.6(M+1) ⁺ ; 474.7(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.53 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 8.58(s, 1H), 8.46(d, J=5.6Hz, 1H), 8.13(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.93(d, J=2.2Hz, 1H), 7.83(s, 1H), 7.19(ddd, J=8.2, 5.4, 2.1Hz, 1H), 6.98-6.89(m, 1H), 5.56(s, 1H), 5.18(d, J=11.6Hz, 1H), 4.41(t, J=5.1Hz, 1H), 4.02(d, J=2.7Hz, 3H), 3.92(d, J=11.7, 5.0Hz, 1H), 2.08(d, J=5.1Hz, 1H), 1.65(s, 3H)ppm.
3	(2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-N-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 433.1061, 実測値 434.5(M+1) ⁺ ; 432.5(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.42 分	¹ H NMR(500MHz, クロロホルム-d) 9.36(s, 1H), 9.19(s, 1H), 9.05(d, J=6.1Hz, 1H), 8.23(d, J=5.2Hz, 1H), 7.19(t, J=7.3Hz, 1H), 6.94(q, J=8.7Hz, 1H), 5.25(d, J=11.6Hz, 1H), 4.43(d, J=5.0Hz, 1H), 4.04(d, J=2.7Hz, 3H), 4.00(dd, J=8.3, 4.0Hz, 1H), 2.01(s, 1H), 1.67(s, 3H)ppm.

10

20

【0211】

以下の化合物を、(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸の代わりに、Suzukiカップリングのステップ6においてカップリングパートナーとして(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸を使用したことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングのステップ9において、ピリダジン-4-アミンをカップリングパートナーとして使用した。ステップ10は不要であった。

【表 4】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
4	(2R,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-N-(ピリダジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 443.14682, 実測値 444.2(M+1) ⁺ ; 442.1(M-1) ⁻ ; 保持時間: 3.0 分	¹ H NMR(400MHz, クロロホルム-d) 9.18(dd, J=2.8, 1.0Hz, 1H), 9.02(dd, J=5.9, 1.0Hz, 1H), 8.62(s, 1H), 8.01(dd, J=5.9, 2.8Hz, 1H), 7.35(dd, J=8.8, 6.4Hz, 1H), 6.90(t, J=8.7Hz, 1H), 5.07(d, J=11.7Hz, 1H), 3.98(dd, J=11.7, 4.8Hz, 1H), 3.81(d, J=4.8Hz, 1H), 3.72(s, 3H), 2.94(s, 3H), 2.23(d, J=2.1Hz, 3H), 1.64(d, J=1.0Hz, 3H)ppm.

30

【0212】

化合物4を、X線粉末回折によって分析し、非晶質であると決定した(図1を参照されたい)。

40

【0213】

以下の化合物を、Suzukiカップリングのステップ6においてカップリングパートナーとして(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸を使用したことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。アミドカップリングのステップ9を、当技術分野で周知の条件である、溶媒としてのアセトニトリル中の過剰なTCFHと1-メチルイミダゾールとの組み合わせからの高度に反応性のアシルイミダゾリウムイオンのインサイツ生成、カップリングパートナーとして過剰な4-アミノピコリン酸メチルを使用して、2時間かけて周囲温度で実施した。

50

【表 5】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
5	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 485.15738,実測値 486.2(M+1) ⁺ ;484.1(M-1) ⁻ ; 保持時間:3.05 分	¹ H NMR(400MHz,クロロホルム-d) _δ 8.67(t,J=1.6Hz,1H),8.41(s,1H),8.15(d,J=1.6Hz,2H),7.68(s,1H),7.42-7.36(m,1H),6.91(t,J=8.8Hz,1H),5.07(d,J=11.7Hz,1H),3.97(dd,J=11.7,4.8Hz,1H),3.81(d,J=4.8Hz,1H),3.72(s,3H),2.95(s,3H),2.23(d,J=2.1Hz,3H),1.65(s,3H)ppm;アミド NH は観察されず ² .

10

【0214】

以下の化合物を、Suzukiカップリングのステップ6においてカップリングパートナーとして（4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル）ボロン酸を使用したことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。（R）-6-（2，2-ジメチル-1，3-ジオキサラン-4-イル）ピリジン-3-アミン（中間体C）を、アミドカップリングのステップ9においてカップリングパートナーとして使用し、酢酸エチルを酢酸イソプロピルの代わりに溶媒として使用した。ステップ10を、THF及び水の4：1混合物中の過剰なTFAを溶媒として使用して、50℃で一晩実施する脱保護ステップで置き換えた。

【表 6】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
6	(2R,3R,4S,5R)-N-(6-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-3-(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 502.1727,実測値 503.2(M+1) ⁺ ;501.2(M-1) ⁻ ;保持時間:2.82 分	¹ H NMR(400MHz,メタノール-d) _δ 8.64(dd,J=2.5,0.7Hz,1H),8.01(dd,J=8.6,2.5Hz,1H),7.50(dt,J=8.6,0.7Hz,1H),7.38(dd,J=8.8,6.5Hz,1H),6.89(t,J=8.9Hz,1H),5.01(d,J=11.4Hz,1H),4.70(dd,J=6.6,4.2Hz,1H),4.16(dd,J=11.4,4.9Hz,1H),3.93(d,J=4.9Hz,1H),3.81-3.77(m,1H),3.76(s,3H),3.64(dd,J=11.3,6.7Hz,1H),2.94(s,3H),2.20(d,J=2.1Hz,3H),1.62(d,J=1.1Hz,3H)ppm;アルコール OH 及びアミド NH は観察されず ² .

20

30

【0215】

以下の化合物を、Suzukiカップリングステップ6を、溶媒としての1，4-ジオキサン及び水の10：1混合物中、（3，4-ジフルオロ-2-メチルフェニル）ボロン酸をカップリングパートナーとして、Pd(dppf)Cl₂・DCMを触媒として、K₃PO₄を塩基として使用して50分かけて50℃で実施したことを除いて、実施例1に記載の方法を使用して作製した。水素化ステップ7を、溶媒としてのエタノール中のPearlman触媒の存在下で、19バールの水素を用いて48時間かけて実施した。アミドカップリングステップ9に使用した条件は、反応の第2部において溶媒としてNMPを使用した実施例2のステップ11で使用した条件であった。

【表 7】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
7	4-((2R,3R,4S,5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メチルフェニル)-4-メトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 473.1374,実測値 474.1.2(M+1) ⁺ ;保持時間:2.19 分	¹ H NMR(400MHz,メタノール-d) _δ 8.54(d,J=6.0Hz,1H),8.44(d,J=2.2Hz,1H),8.01(dd,J=6.1,2.2Hz,1H),7.30(ddd,J=8.9,4.9,1.7Hz,1H),7.10(q,J=9.0Hz,1H),5.14(d,J=10.7Hz,1H),4.14-4.02(m,2H),2.93(s,3H),2.38(d,J=2.4Hz,3H),1.62(s,3H)ppm;アミド NH は観察されず ² .

40

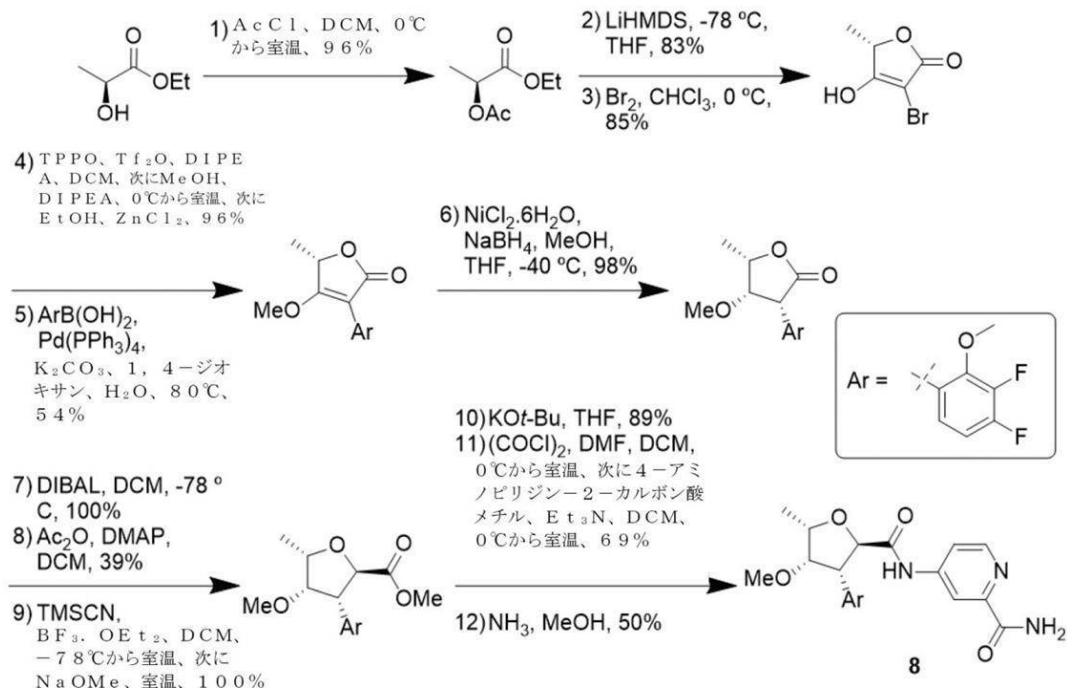
50

【0216】

実施例 2

4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(8)

【化24】



10

20

ステップ 1:

塩化アセチル(9.4 mL、132.2 mmol)を、DCM(45 mL)中の(S)-2-ヒドロキシプロパン酸エチル(10 mL、88.2 mmol)の攪拌溶液に0°Cで添加した。混合物を周囲温度に加熱し、20時間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃溶液(40 mL)でクエンチし、DCMで抽出した。有機抽出物を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-アセトキシプロパン酸エチル(13.6 g、96%)を得た。¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 5.06(q, J=7.1 Hz, 1H), 4.20(q, J=7.1 Hz, 2H), 2.13(s, 3H), 1.48(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.28(t, J=7.1 Hz, 3H) ppm.

30

【0217】

ステップ 2:

THF(400 mL)中の(S)-2-アセトキシプロパン酸エチル(13.6 g、84.91 mmol)の溶液を、THF(400 mL)中のLiHMDS(THF中1 Mを204 mL、204.0 mmol)の攪拌溶液に-78°Cで30分間かけて添加した。混合物をこの温度で90分間攪拌した後、2 M HCl水溶液(30 mL)に注いだ。層を分離させた。水相をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄した。有機層を真空濃縮し、DCMに再溶解させ、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、固体状の(S)-4-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2(5H)-オン(8 g、83%)を得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 12.57(s, 1H), 4.88(s, 1H), 4.85(dq, J=6.7, 0.9 Hz, 1H), 1.34(d, J=6.7 Hz, 3H) ppm.

40

【0218】

ステップ 3:

50

CHCl_3 (450 mL) 中の臭素 (3.7 mL、71.82 mmol) の溶液を、 CHCl_3 (280 mL) 中の (S)-4-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (7.8 g、68.4 mmol) の溶液に 0℃ で滴加した。反応が完了するまでこの温度で攪拌を継続した。形成された沈殿物を濾過により収集して、(S)-3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (11.15 g、85%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.99 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 1.40 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm; アルコール OH は観察されず。

【0219】

ステップ 4:

トリフリン酸無水物 (DCM 中 1 M を 7.8 mL、7.80 mmol) を、DCM (27 mL) 中の TPPPO (4.5 g、16.2 mmol) の攪拌溶液に 0℃ で添加した。15 分間攪拌した後、沈殿物が形成された。DCM (40 mL) 中の (S)-3-ブromo-4-ヒドロキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (1.5 g、7.77 mmol) 及び DIPEA (1.4 mL、8.04 mmol) の溶液を懸濁液に添加した。無色の沈殿物が溶解した後、MeOH (380 μL 、9.38 mmol)、続いて DIPEA (1.7 mL、9.76 mmol) を滴加した。反応物を周囲温度に加温し、20 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残留物を EtOH (50 mL) に溶解させ、ジクロロ亜鉛 (3.6 mL、38.81 mmol) を添加した。混合物を 2 時間攪拌した。沈殿物を濾別し、濾液を真空濃縮して、(S)-3-ブromo-4-メトキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (1.55 g、96%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 4.78 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 4.34 (s, 3H), 1.47 (d, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm。

【0220】

ステップ 5:

K_2CO_3 (2.8 g、20.26 mmol)、(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (926 mg、4.93 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (715 mg、0.62 mmol) を、1,4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (4.2 mL) 中の (S)-3-ブromo-4-メトキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (850 mg、4.11 mmol) の脱気溶液に連続して添加した。混合物を窒素でフラッシュし、80℃ に 2 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、飽和 NH_4Cl 溶液 (20 mL) でクエンチし、EtOAc (20 mL) で希釈した。層を分離させ、水相を EtOAc (20 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (600 mg、54%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム- d) δ 6.98 (ddd, $J=8.7, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.91 (ddd, $J=9.5, 8.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.86 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 3.94 (d, $J=2.0$ Hz, 3H), 3.73 (s, 3H), 1.54 (d, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 270.07037, 実測値 271.4 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.58 分。

【0221】

ステップ 6:

二塩化ニッケル六水和物 (510 mg、2.15 mmol) 及び NaBH_4 (406 mg、10.73 mmol) を、MeOH (24 mL) 及び THF (4.6 mL) の混合物中の (S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチルフラン-2 (5H)-オン (580 mg、2.146 mmol) の攪拌溶液に -40℃ で連続して添加した。得られた混合物を 15 分間攪拌した。混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (20 mL) を添加することによってクエンチした。層を分離させ、水相を DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮して、(3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル

) - 4 - メトキシ - 5 - メチルジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (575 mg、98%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.12 - 7.07 (m, 1H), 6.90 (ddd, J = 9.6, 8.9, 7.5 Hz, 1H), 4.67 (qd, J = 6.5, 3.5 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.03 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.93 (dd, J = 5.2, 3.6 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.47 (d, J = 6.5 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 272.08603, 実測値 273.5 (M+1)⁺; 保持時間: 2.66 分.

【0222】

ステップ 7:

DIBAL (1M を 2.5 mL、2.500 mmol) を、DCM (8.5 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (575 mg、2.112 mmol) の攪拌溶液に -78°C で添加した。1 時間 -78°C で攪拌した後、更なる量の DIBAL (1M を 2.5 mL、2.500 mmol) を添加した。反応完了時に、飽和塩化アンモニウム水溶液 (4 mL) 及びロッシェル塩溶液 (30% w/w、4 mL) を添加することにより、混合物をクエンチした。この混合物 1 時間攪拌した。層を分離させ、水相を DCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、(3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - オール (580 mg、100%) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 274.10165, 実測値 258.5 (M-OH)⁺; 保持時間: 2.34 分.

【0223】

ステップ 8:

DMAP (130 mg、1.06 mmol) 及び無水酢酸 (880 mg、8.62 mmol) を、DCM (6 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - オール (580 mg、2.12 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で連続して添加した。反応完了時に、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (6 mL) を添加することによりクエンチした。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。層を分離させ、水相を DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、C₂ 位でのエピマーの混合物として (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (260 mg、39%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 316.11224, 実測値 258.5 (M-OAc)⁺; 保持時間: 2.94 分.

【0224】

ステップ 9:

TMSCN (280 μ L、2.10 mmol) 及び BF₃ · OEt₂ (46.5% w/w を 330 μ L、1.24 mmol) を、DCM (8 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (260 mg、0.82 mmol) の攪拌溶液に -78°C で連続して滴加した。反応混合物を -78°C で 30 分間攪拌した後、周囲温度に加熱した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。水層を分離させ、DCM (3 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。得られた油を DCM に溶解させ、セライトのパッドを通して濾過した。液を真空濃縮した。残留物を、ナトリウムメトシド溶液 (MeOH 中 0.5 M を 2.5 mL、1.250 mmol) に溶解させ、周囲温度で一晩攪拌した。反応物を、飽和クエン酸水溶液を添加することによりクエンチした。混合物を 30 分間攪拌した。完全な加水分解の後、反応混合物を真空濃縮し、残留物を DCM に溶解させた。溶液を水 (10 mL)

10

20

30

40

50

及びブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、主立体異性体として (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (260 mg、100%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.20 (ddd, J = 8.2, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89 (ddd, J = 9.6, 8.8, 7.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.45 (qd, J = 6.4, 3.1 Hz, 1H), 4.06 - 4.00 (m, 1H), 3.96 (d, J = 1.9 Hz, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.67 (dd, J = 4.5, 2.8 Hz, 1H), 3.02 (s, 3H), 1.35 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 316.11224, 実測値 317.4 (M + 1)⁺; 保持時間: 2.8 分.

10

【0225】

ステップ 10:

カリウム tert-ブトキシド (370 mg、3.30 mmol) を、THF (3.2 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (260 mg、0.82 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応完了時に、反応物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (3 mL) を添加することによりクエンチし、DCM (3 mL) で希釈した。層を分離させ、水相を DCM (5 mL) で抽出した。水相を、pH 0 になるまで 1M HCl で酸性化し、DCM (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、単一の鏡像異性体として (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (220 mg、89%) を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム - d) δ 7.14 (ddd, J = 8.5, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.83 (td, J = 9.3, 7.5 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.37 (qd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.62 (dd, J = 4.3, 3.0 Hz, 1H), 2.96 (s, 3H), 1.29 (d, J = 6.3 Hz, 3H) ppm; 酸 OH は観察されず. ESI-MS m/z 計算値 302.0966, 実測値 301.4 (M - 1)⁻; 保持時間: 1.51 分.

20

30

【0226】

ステップ 11 及び 12:

塩化オキサリル (35 μL、0.40 mmol) を、DCM (600 μL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (55 mg、0.18 mmol) 及び DMF (1.5 μL、0.019 mmol) の攪拌溶液に 0°C で添加した。反応混合物を、30 分かけて周囲温度に加温し、真空濃縮した。DCM (300 μL) 中に再溶解させた残留物を、DCM (300 μL) 中の 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (35 mg、0.23 mmol) 及び NEt₃ (35 μL、0.25 mmol) の攪拌溶液に 0°C で添加した。反応混合物を 2 時間かけて周囲温度に加温した。混合物を、水及び MeOH (2 mL) を一滴添加することによりクエンチし、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (55 mg、69%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 436.1446, 実測値 437.3 (M + 1)⁺; 435.4 (M - 1)⁻; 保持時間: 2.77 分.

40

【0227】

4 - ((2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - メトキシ - 5 - メチルテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸

50

メチル (55 mg、0.126 mmol) をメタノールアンモニア (7 Mを5 mL、35.00 mmol) に溶解させ、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド) ピコリンアミド (8.140 mg、50%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.41 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.87 (dd, J=5.5, 2.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J=3.0 Hz, 1H), 7.30 (ddd, J=8.5, 6.0, 2.2 Hz, 1H), 7.17 (ddd, J=10.1, 9.1, 7.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J=10.1 Hz, 1H), 4.50 (qd, J=6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.03 (dd, J=10.1, 4.4 Hz, 1H), 3.88 (d, J=1.6 Hz, 3H), 3.81 (dt, J=4.7, 3.2 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 1.28 (d, J=6.3 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 421.14493, 実測値 422.5 (M+1)⁺; 420.5 (M-1)⁻; 保持時間: 2.62分.

10

20

30

40

50

【0228】

アミドカップリングエスステップ11において異なるカップリングパートナーを使用し、化合物9の場合、rel-2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン (中間体D、キラルSFC分離からの第1の溶出ピーク) をアミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用したことを除いて、実施例2に記載の方法を使用して以下の化合物を作製した。化合物10の場合、rel-2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン (中間体E、キラルSFC分離からの第2の溶出ピーク) を、アミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用した。ステップ12を、DCM中の過剰なTFAを溶媒として使用した脱保護ステップで置き換えた。

【表 8】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
9	rel-(2R*,3R*,4S*,5S*)-3-(3,4-ジフル オロ-2-メトキシフェニル)-N-(2- (1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン- 4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラ ヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 438.16025,実測値 439.3(M+1) ⁺ ;437.5(M- 1) ⁻ ;保持時間:2.37 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.22(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.74(d,J=2.2Hz, 1H),7.56(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.29(ddd,J=8.5,6.1, 2.2Hz,1H),7.24- 7.12(m,1H),5.35(d,J=4.6Hz,1H),4.73(d,J=10.1Hz, 1H),4.66(t,J=5.9Hz,1H),4.55- 4.45(m,2H),4.03(dd,J=10.1,4.3Hz,1H),3.89(d,J= 1.6Hz,3H),3.82(dd,J=4.7,3.1Hz,1H),3.65(ddd,J= 10.1,6.1,4.0Hz,1H),3.43(ddd,J=11.0,6.9,5.8Hz,1H), 2.98(s,3H),1.27(d,J=6.3Hz,3H)ppm.
10	rel-(2R*,3R*,4S*,5S*)-3-(3,4-ジフル オロ-2-メトキシフェニル)-N-(2- (1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン- 4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラ ヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 438.16025,実測値 439.3(M+1) ⁺ ;437.5(M- 1) ⁻ ;保持時間:2.37 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.23(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.74(d,J=2.2Hz, 1H),7.56(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.29(ddd,J= 8.4,6.0,2.2Hz,1H),7.18(ddd,J=10.1,9.0,7.7Hz,1H), 5.35(d,J=4.7Hz,1H),4.73(d,J=10.1Hz,1H)4.69- 4.61(m,1H),4.56- 4.43(m,2H),4.04(dd,J=10.1,4.4Hz,1H),3.89(d,J= 1.6Hz,3H),3.82(dd,J=4.7,3.1Hz,1H),3.65(ddd,J= 9.8,5.9,3.9Hz,1H),3.48- 3.39(m,1H),2.98(s,3H),1.27(d,J=6.5Hz,3H)ppm.

【0229】

アミドカップリングステップ11でrac-2-(2,2,4-トリメチル-1,3-ジ
オキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミンを、カップリングパートナーとして使用
したことを除いて、実施例2に記載の方法を使用して以下の化合物を作製した。ステップ
12は不要であった。ステップ11からのジアステレオ異性体を、Berger Ins
truments製のMinigram機器上でDaicel製のChiralpak
AS-Hカラム、5μm粒径、25cm×10mm(10% MeOH、20mM NH
3、245nm、100bar)を使用したキラルSFC分離によって分離させた。最終
脱保護ステップを、DCM中の過剰なTFAを溶媒として使用して実施した。

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
11	rel-(2R*,3R*,4S*,5S*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-(1,2-ジヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak AS-H カラム上の SFC による第 1 の溶出ピーク、保持時間=3.46 分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759,実測値 453.6(M+1) ⁺ ;451.5(M-1);保持時間:2.52 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) 10.21(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.84(d,J=2.1Hz,1H),7.56(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.28(ddd,J=8.3,5.9,2.0Hz,1H),7.23-7.13(m,1H),5.01(s,1H),4.73(d,J=10.0Hz,1H),4.58(t,J=6.0Hz,1H),4.48(qd,J=6.3,3.1Hz,1H),4.03(dd,J=10.0,4.4Hz,1H),3.88(d,J=1.4Hz,3H),3.81(dd,J=4.4,2.9Hz,1H),3.49(d,J=6.0Hz,2H),2.97(s,3H),1.33(s,3H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)ppm.
12	rel-(2R*,3R*,4S*,5S*)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-(1,2-ジヒドロキシプロパン-2-イル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak AS-H カラム上の SFC による第 2 の溶出ピーク、保持時間=3.91 分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759,実測値 453.6(M+1) ⁺ ;451.5(M-1);保持時間:2.52 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) 10.21(s,1H),8.32(d,J=5.5Hz,1H),7.84(dd,J=2.0,0.6Hz,1H),7.56(dd,J=5.6,2.1Hz,1H),7.28(ddd,J=8.4,6.0,2.0Hz,1H),7.22-7.12(m,1H),5.01(s,1H),4.73(d,J=10.0Hz,1H),4.57(t,J=6.0Hz,1H),4.49(qd,J=6.3,3.0Hz,1H),4.03(dd,J=10.1,4.3Hz,1H),3.88(d,J=1.5Hz,3H),3.81(dd,J=4.4,3.1Hz,1H),3.49(d,J=5.9Hz,2H),2.97(s,3H),1.33(s,3H),1.26(d,J=6.3Hz,3H)ppm.

10

20

【0230】

ヘンドリクソンの O-アルキル化ステップ 4 においてメタノールの代わりにエタノールを使用し、EtOH 中の ZnCl₂ を使用するステップの第 2 部が不要であったことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して、以下の化合物を作製した。

【表 10】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
13	4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 435.16058,実測値 436.0(M+1) ⁺ ;434.0(M-1);保持時間:2.84 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆) 10.41(s,1H),8.47(d,J=5.5Hz,1H),8.32(d,J=2.2Hz,1H),8.04(d,J=2.8Hz,1H),7.88(dd,J=5.5,2.2Hz,1H),7.59(s,1H),7.32(ddd,J=8.4,5.9,2.0Hz,1H),7.19(q,J=9.0Hz,1H),4.75(d,J=10.1Hz,1H),4.50(qd,J=6.3,2.9Hz,1H),4.04(dd,J=10.2,4.2Hz,1H),3.88(dd,J=7.8,2.7Hz,4H),3.24(dq,J=9.6,6.9Hz,1H),2.95(dq,J=9.6,7.0Hz,1H),1.28(d,J=6.2Hz,3H),0.87(t,J=7.0Hz,3H)ppm.

30

【0231】

ヘンドリクソンの O-アルキル化ステップ 4 においてメタノールの代わりにイソプロパノールを使用し、EtOH 中の ZnCl₂ を使用するステップの第 2 部が不要であったことを除いて、実施例 2 に記載の方法を使用して、以下の化合物を作製した。化合物 15 の場合、アミドカップリングステップ 11 において、5-アミノピコリン酸メチルをカップリングパートナーとして使用した。

40

【表 1 1】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
14	4-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-イソプロボキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 449.17624,実測値 450.0(M+1) ⁺ ;448.1(M-1) ⁻ ;保持時間:3.00 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.42(s,1H),8.46(d,J=5.5Hz,1H),8.31(d,J=2.4 Hz,1H),8.04(d,J=2.7Hz,1H),7.86(dd,J=5.5,2.2 Hz,1H),7.58(d,J=2.8Hz,1H),7.28(ddd,J=8.2, 6.0,2.2Hz,1H),7.18(ddd,J=10.1,9.0,7.6Hz,1H), 4.75(d,J=10.1Hz,1H),4.48(qd,J=6.2,2.8Hz, 1H),4.02(dd,J=10.2,4.3Hz,1H),3.98(dd,J=4.3, 2.9Hz,1H),3.88(d,J=1.4Hz,3H),3.07(hept,J= 6.0Hz,1H),1.25(d,J=6.3Hz,3H),0.98 (d,J=6.0Hz,3H),0.60(d,J=6.0Hz,3H)ppm.
15	5-((2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-イソプロボキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド	ESI-MS m/z 計算値 449.17624,実測値 450.0(M+1) ⁺ ;448.1(M-1) ⁻ ;保持時間:2.96 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.34(s,1H),8.86(d,J=2.4Hz,1H),8.24- 8.17(m,1H),7.97(d,J=8.5Hz,2H),7.49(s,1H), 7.29(ddd,J=8.2,6.1,2.2Hz,1H),7.23- 7.12(m,1H),4.78(d,J=10.2Hz,1H),4.47(dp,J= 6.3,3.2Hz,1H),4.04(dd,J=10.2,4.4Hz,1H),4.00 -3.95(m,1H),3.89(d,J=1.6Hz,3H),3.07(hept, J=6.2Hz,1H),1.26(d,J=6.3Hz,3H),0.98(d,J= 6.1Hz,3H),0.61(d,J=6.1Hz,3H)ppm.

【0 2 3 2】

ヘンドリクソンのO-アルキル化ステップ4においてメタノールの代わりにイソプロパノールを使用し、EtOH中のZnCl₂を使用するステップの第2部が不要であったことを除いて、実施例2に記載の方法を使用して、以下の化合物を作製した。化合物16の場合、(R)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)ピリジン-3-アミン(中間体C)を、アミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用した。化合物17の場合、6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-3-アミンをアミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用した。両方の場合において、ステップ12を、DCMと水との9:1混合物中の過剰なTFAを溶媒として使用して、40~45℃で実施する脱保護ステップで置き換えた。

10

20

30

40

50

【表 1 2】

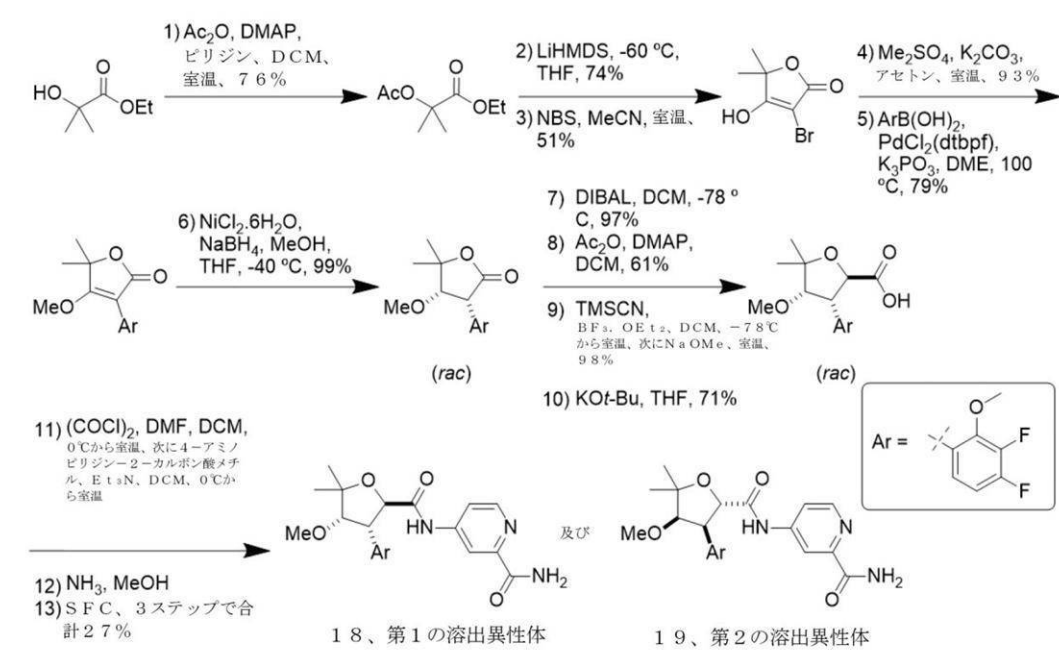
化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
16	(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(6-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロポキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 466.19153,実測値 467.0(M+1) ⁺ ;465.1(M-1);保持時間:2.72 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.06(s,1H),8.67(d,J=2.7Hz,1H),7.99(dd,J=8.5,2.5Hz,1H),7.39(d,J=8.7Hz,1H),7.32-7.24(m,1H),7.22-7.13(m,1H),5.29(d,J=5.0Hz,1H),4.73(d,J=9.9Hz,1H),4.61(t,J=5.9Hz,1H),4.52(dt,J=6.8,4.5Hz,1H),4.50-4.41(m,1H),4.01(dd,J=10.0,4.2Hz,1H),3.99-3.94(m,1H),3.88(d,J=1.4Hz,3H),3.62(ddd,J=10.2,6.1,4.0Hz,1H),3.43(dt,J=10.9,6.4Hz,1H),3.06(hept,J=6.2Hz,1H),1.25(d,J=6.3Hz,3H),0.98(d,J=6.0Hz,3H),0.60(d,J=6.0Hz,3H)ppm.
17	(2R,3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)-4-イソプロポキシ-5-メチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド	ESI-MS m/z 計算値 436.18097,実測値 437.0(M+1) ⁺ ;435.1(M-1);保持時間:2.83 分	¹ H NMR(500MHz,DMSO-d ₆)δ 10.20(s,1H),8.78(d,J=2.5Hz,1H),8.15(dd,J=8.6,2.4Hz,1H),7.50(d,J=8.6Hz,1H),7.29(ddd,J=8.4,5.9,2.0Hz,1H),7.18(td,J=9.5,7.6Hz,1H),4.76(d,J=10.1Hz,1H),4.57(s,2H),4.47(qd,J=6.2,2.8Hz,1H),4.02(dd,J=10.1,4.2Hz,1H),3.98(dd,J=4.3,2.9Hz,1H),3.89(d,J=1.4Hz,3H),3.07(hept,J=6.0Hz,1H),1.27(d,J=6.2Hz,3H),0.99(d,J=6.0Hz,3H),0.61(d,J=6.0Hz,3H)ppm;アルコール OH は観察されず.

【0 2 3 3】

実施例 3

rel-4-((2R,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(18)及びrel-4-((2S,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(19)

【化 2 5】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

DMAP (3.5 g、28.649 mmol)、ピリジン (22.005 g、22.5 mL、278.19 mmol)、及び無水酢酸 (32.460 g、30 mL、317.96 mmol) を、DCM (125 mL) 中の 2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸エチル (25 g、189.17 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で連続して添加した。反応混合物を 16 時間周囲温度で攪拌した。反応物を、飽和 Na_2CO_3 溶液 (150 mL) を添加することによりクエンチした。相を分離させ、水層を DCM (500 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を、 CuSO_4 水溶液 (200 mL) 及び水 (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮して、薄緑色油状の 2-アセトキシ-2-メチルプロパン酸エチル (25 g、76%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.08 (q, $J=7.04$ Hz, 2H), 2.00 (s, 3H), 1.46 (s, 6H), 1.22–1.15 (t, $J=7.00$ Hz, 3H) ppm. [0234]

10

ステップ 2 :

THF (100 mL) 中の 2-アセトキシ-2-メチルプロパン酸エチル (20 g、114.81 mmol) の溶液を -60°C に冷却した。LiHMDS の溶液 (THF 中 1 M を 200 mL、200.00 mmol) を、混合物が -60°C 未満に保たれる速度で 20 分かけて滴加した。混合物を 0°C で 30 分間攪拌した。反応物を、水 (250 mL) を添加することによりクエンチし、混合物を周囲温度に加温させた。1 N HCl 溶液を添加することにより、混合物を pH 約 1 に酸性化した。DCM (500 mL) を添加し、層を分離させた。有機相を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、真空濃縮して、橙色固体状の 4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (12 g、74%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.65 (s, 1H), 4.79 (s, 1H), 1.37 (s, 6H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 128.0473, 実測値 129.1 ($M+1$)⁺; 保持時間: 0.70 分.

20

[0235]

ステップ 3 :

NBS (25 g、140.46 mmol) を、アセトニトリル (480 mL) 中の 4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (12 g、85.47 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応混合物を 16 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中 20% の EtOAc) により精製して、灰白色固体状の 3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (9 g、51%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 1.48 (s, 6H) ppm; アルコール OH は観察されず.

30

[0236]

ステップ 4 :

K_2CO_3 (18.5 g、133.86 mmol) 及び Me_2SO_4 (15.295 g、11.5 mL、121.26 mmol) を、アセトン (530 mL) 中の 3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (11 g、53.13 mmol) の攪拌溶液に連続して添加した。得られた混合物を、周囲温度でアルゴン下 16 時間攪拌した。混合物を水 (100 mL) と EtOAc (500 mL) との間で分配した。有機層を収集し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中 4% の EtOAc) により精製して、白色固体状の 3-ブロモ-4-ヒドロキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (11 g、93%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.31 (s, 3H), 1.42 (s, 6H) ppm.

40

[0237]

ステップ 5 :

K_3PO_4 (20 g、94.22 mmol) を、DME (150 mL) 中の (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸 (11.9 g、63.32 mmol) 及び 3-ブロモ-4-メトキシ-5, 5-ジメチルフラン-2 (5H)-オン (7 g、31.

50

67 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を窒素ガスで20分間脱気した。PdCl₂(dtbpf) (2 g、3.07 mmol) を添加し、反応混合物を100℃で16時間加熱した。混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を水(200 mL)で分配した。層を分離させ、水相をEtOAc(500 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、ヘキサン中0から4%のEtOAc)により精製して、灰白色固体状の3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルフラン-2(5H)-オン(7.13 g、79%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.24-7.15(m, 2H), 3.83(d, J=1.32 Hz, 3H), 3.67(s, 3H), 1.49(s, 6H) ppm. ESI-MS m/z 計算値284.086, 実測値285.1(M+1)⁺; 保持時間: 2.08分.

10

【0238】

ステップ6:

二塩化ニッケル六水和物(3.7 g、15.57 mmol)及びNaBH₄(3 g、79.30 mmol)を、MeOH(175 mL)及びTHF(35 mL)の混合物中の3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルフラン-2(5H)-オン(4.4 g、15.48 mmol)の攪拌溶液に-40℃で連続して添加した。得られた混合物を5分間攪拌した後、追加の量の二塩化ニッケル六水和物(3.7 g、15.57 mmol)及びNaBH₄(3 g、79.30 mmol)の両方を添加した。反応完了時に、混合物を、NH₄Cl溶液(50 mL)を添加することによりクエンチした。層を分離させ、水相をDCM(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、主ジアステレオ異性体としてrac-(3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン(4.4 g、99%)との立体異性体の混合物を得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。¹H NMR(500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.04(ddd, J=9.1, 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.89(ddd, J=9.6, 8.9, 7.4 Hz, 1H), 4.47(d, J=5.8 Hz, 1H), 4.04(d, J=2.6 Hz, 3H), 4.00-3.97(m, 1H), 2.96(s, 3H), 1.50(s, 3H), 1.49(s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値286.10165, 実測値287.5(M+1)⁺; 保持時間: 2.79分.

20

30

【0239】

ステップ7:

DIBAL(18 mL、トルエン溶液中1 M、18.00 mmol)を、DCM(60 mL)中のrac-(3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルジヒドロフラン-2(3H)-オン(4.4 g、15.37 mmol)の混合物の攪拌溶液に-78℃で滴加した。反応完了時に、混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液及びロッシェル塩溶液(30% w/w)(各30 mL)を添加することによりクエンチした。混合物を1時間攪拌した。層を分離させ、水相をDCM(2×30 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、結晶固体及び立体異性体の混合物としてrac-(3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルジヒドロフラン-2-オール(4.3 g、97%)を得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値288.1173, 実測値271.4(M-OH)⁺; 保持時間: 2.54分.

40

【0240】

ステップ8:

DMAP(910 mg、7.45 mmol)及び無水酢酸(5.6 mL、59.35 mmol)を、DCM(45 mL)中のrac-(3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2

50

ーオール (4.3 g、14.92 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に周囲温度で連続して添加した。反応混合物を16時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加することによりクエンチした。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。層を分離させ、水相をDCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、rac- (3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-イルアセテート (3 g、61%) の立体異性体の混合物を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 330.12787, 実測値 271.4 (M-OAc)⁺; 保持時間: 3.14分。

10

【0241】

ステップ9:

TMSCN (3.15 mL、23.62 mmol) 及びBF₃·OEt₂ (46.5% w/wを3.62 mL、29.33 mmol) を、DCM (90 mL) 中のrac- (3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-イルアセテート (3 g、9.08 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に-78℃で連続して滴加した。反応物を-78℃で30分間攪拌した後、周囲温度に加熱した。混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加することによりクエンチした。水層を分離させ、DCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物をEtOAc (30 mL) に溶解させた。溶液を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を、ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中0.5 Mを27.5 mL、13.75 mmol) に溶解させ、周囲温度で16時間攪拌した。反応物を、飽和クエン酸水溶液 (1 mL) を添加することによりクエンチした。混合物を真空濃縮し、残留物をEtOAc (10 mL) 及びブライン (30 mL) に溶解させた。有機相を分離させ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、主ジアステレオ異性体としてrac- (2R, 3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (2.95 g、98%) との立体異性体の混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値 330.12787, 実測値 330.4 (M+1)⁺; 保持時間: 3.02分。

20

30

【0242】

ステップ10:

カリウムtert-ブトキシド (4 g、35.65 mmol) を、THF (35 mL) 中のrac- (2R, 3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチル (2.95 g、8.93 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に周囲温度で添加した。反応完了時に、混合物を、水 (20 mL) を添加することによりクエンチし、DCMで希釈した。層を分離させ、水相をDCM (20 mL) で抽出した。水相を、1M HClでpH 0に酸性化し、DCM (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、立体異性体の混合物としてrac- (2R, 3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (2 g、71%) を得て、これを次のステップでそのまま使用した。ESI-MS m/z 計算値 316.11224, 実測値 315.4 (M-1)⁻; 保持時間: 1.68分。

40

【0243】

ステップ11、12、及び13:

塩化オキサリル (60 µL、0.69 mmol) を、DCM (1.2 mL) 中のrac- (2R, 3R, 4S) -3- (3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) -4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボン酸 (100 mg、0.32 mmol) 及びDMF (2.5 µL、0.032 mmol) の立体異性体の混合物の攪

50

拌溶液に0℃で添加した。反応混合物を、30分かけて周囲温度に加温し、真空濃縮した。DCM(600μL)中に再溶解させた残留物を、DCM(600μL)中の4-アミノピリジン-2-カルボン酸メチル(60mg、0.39mmol)及びNEt₃(60μL、0.43mmol)の攪拌溶液に0℃で添加した。反応混合物を2時間かけて周囲温度に加温した。混合物を、飽和NH₄Cl水溶液を添加することによりクエンチした。水層を分離させ、DCM(2×5mL)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させ(MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチルの立体異性体の混合物を得て、これを次のステップで直接使用した。ESI-MS m/z 計算値450.16025, 実測値451.4(M+1)⁺; 449.5(M-1)⁻; 保持時間: 2.97分。

10

【0244】

rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチルの立体異性体の混合物をメタノールアンモニア(7Mを5mL、35.00mmol)に溶解させ、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮して、rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの立体異性体の混合物を得た。

20

【0245】

rac-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミドの鏡像異性体を、Berger Instruments製のMinigram SFC機器上でPhenomenex, Inc.製のLuxi-Cellulose-5カラム、5μm粒径、25cm×10mmを使用するキラルSFCにより分離させた(25% MeOH、20mM NH₃、245nm、100bar)。

【0246】

第1の溶出異性体(保持時間=4.93分): rel-4-((2R, 3R, 4S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(18、10mg、13%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.48(s, 1H), 8.46(dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.29(dd, J=2.2, 0.6Hz, 1H), 8.04(d, J=2.8Hz, 1H), 7.82(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.59(d, J=2.9Hz, 1H), 7.27-7.10(m, 2H), 4.80(d, J=10.4Hz, 1H), 4.21(dd, J=10.4, 4.9Hz, 1H), 3.92(d, J=1.4Hz, 3H), 3.61(d, J=5.0Hz, 1H), 2.97(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.33(s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値435.16058, 実測値436.3(M+1)⁺; 434.3(M-1)⁻; 保持時間: 2.80分。

30

40

【0247】

第2の溶出異性体(保持時間=5.37分): rel-4-((2S, 3S, 4R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-メトキシ-5, 5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(19、10mg、14%)。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 10.48(s, 1H), 8.46(dd, J=5.5, 0.6Hz, 1H), 8.28(dd, J=2.2, 0.6Hz, 1H), 8.03(d, J=2.8Hz, 1H), 7.81(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.63-7.54(m, 1H), 7.27-7.09(m, 2H), 4.80(d, J=10.4Hz, 1H), 4.21(dd, J=10.4, 5.0Hz, 1H), 3.92(d, J=1.6Hz, 3H), 3.60(d, J=5.0Hz, 1

50

H), 2.97 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.32 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 435.16058, 実測値 436.3 (M+1)⁺; 434.3 (M-1)⁻; 保持時間: 2.80 分.

【0248】

rel-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン(中間体D、キラルSFC分離からの第1の溶出ピーク)をアミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用したことを除いて、実施例3に記載の方法を使用して以下の化合物を作製した。ステップ12は不要であった。Waters製のPrep-100 SFC機器上でDaicel製のChiralpak ICカラム、5 μm粒径、25 cm×20 mmを使用して、キラルSFC分離ステップ13を実施した(50% MeOH、20 mM NH₃)。最終脱保護ステップを、DCM中の過剰なTFAを溶媒として使用して実施した。

【表13】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppmでのシフト)
20	rel-(2R,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak IC カラム上のSFCによる第1の溶出ピーク、保持時間=1.13 分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759, 実測値 453.6(M+1) ⁺ ; 451.5(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.57 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29(s, 1H), 8.32(d, J=5.5Hz, 1H), 7.73(d, J=2.4Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.5, 2.2Hz, 1H), 7.27-7.08(m, 2H), 5.35(d, J=4.7Hz, 1H), 4.80(d, J=10.4Hz, 1H), 4.70-4.61(m, 1H), 4.52(dt, J=6.9, 4.2Hz, 1H), 4.20(dd, J=10.5, 5.0Hz, 1H), 3.93(d, J=1.6Hz, 3H), 3.65(ddd, J=9.9, 5.9, 3.9Hz, 1H), 3.61(d, J=5.0Hz, 1H), 3.48-3.39(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H) ppm.
21	rel-(2S,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((R)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak IC カラム上のSFCによる第2の溶出ピーク、保持時間=1.27 分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759, 実測値 453.6(M+1) ⁺ ; 451.5(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.57 分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30(s, 1H), 8.31(d, J=5.5Hz, 1H), 7.75-7.69(m, 1H), 7.51(dd, J=5.7, 2.0Hz, 1H), 7.25-7.11(m, 2H), 5.37(s, 1H), 4.79(d, J=10.4Hz, 1H), 4.65(s, 1H), 4.51(d, J=9.1Hz, 1H), 4.20(dd, J=10.5, 4.8Hz, 1H), 3.92(d, J=1.6Hz, 3H), 3.67-3.61(m, 1H), 3.60(d, J=5.0Hz, 1H), 3.43(s, 1H), 2.97(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H) ppm.

【0249】

化合物21を、X線粉末回折によって分析し、非晶質であると決定した(図2を参照されたい)。

【0250】

rel-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン(キラルSFC分離からの第2の溶出ピーク)をアミドカップリングステップ11においてカップリングパートナーとして使用したことを除いて、実施例3に記載の方法を使用して以下の化合物を作製した。ステップ12は不要であった。Berger Ins

struments製のMinigram SFC機器上でDaicel製のChiralpak IDカラム、5 μ m粒径、25cm $\times$ 10mmを使用して、キラルSFC分離ステップ13を実施した(12% MeOH、20mM NH₃、245nm、100bar)。最終脱保護ステップを、DCM中の過剰なTFAを溶媒として使用して実施した。
【表14】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
22	rel-(2R,3R,4S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak ID カラム上の SFC による第1の溶出ピーク、保持時間=4.76分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759, 実測値 453.6(M+1) ⁺ ; 451.6(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.57分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.28(s, 1H), 8.31(d, J=5.6Hz, 1H), 7.72(d, J=2.1Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 7.25-7.09(m, 2H), 5.34(d, J=4.7Hz, 1H), 4.79(d, J=10.5Hz, 1H), 4.64(t, J=5.9Hz, 1H), 4.51(dt, J=6.8, 4.3Hz, 1H), 4.20(dd, J=10.5, 4.9Hz, 1H), 3.92(d, J=1.5Hz, 3H), 3.64(ddd, J=10.9, 5.9, 4.0Hz, 1H), 3.60(d, J=4.9Hz, 1H), 3.46-3.39(m, 1H), 2.97(s, 3H), 1.37(s, 3H), 1.31(s, 3H) ppm.
23	rel-(2S,3S,4R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-N-(2-((S)-1,2-ジヒドロキシエチル)ピリジン-4-イル)-4-メトキシ-5,5-ジメチルテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド (前駆体は、Chiralpak ID カラム上の SFC による第2の溶出ピーク、保持時間=5.60分であった)	ESI-MS m/z 計算値 452.1759, 実測値 453.6(M+1) ⁺ ; 451.5(M-1) ⁻ ; 保持時間: 2.57分	¹ H NMR(500MHz, DMSO-d ₆) δ 10.29(s, 1H), 8.32(d, J=5.6Hz, 1H), 7.73(d, J=2.2Hz, 1H), 7.50(dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 7.26-7.03(m, 2H), 5.35(d, J=4.7Hz, 1H), 4.80(d, J=10.4Hz, 1H), 4.65(t, J=5.9Hz, 1H), 4.52(dt, J=6.8, 4.3Hz, 1H), 4.20(dd, J=10.4, 4.9Hz, 1H), 3.93(d, J=1.5Hz, 3H), 3.64(ddd, J=10.9, 5.9, 4.0Hz, 1H), 3.61(d, J=5.0Hz, 1H), 3.43(ddd, J=11.0, 6.9, 5.8Hz, 1H), 2.97(s, 3H), 1.38(s, 3H), 1.32(s, 3H) ppm.

10

20

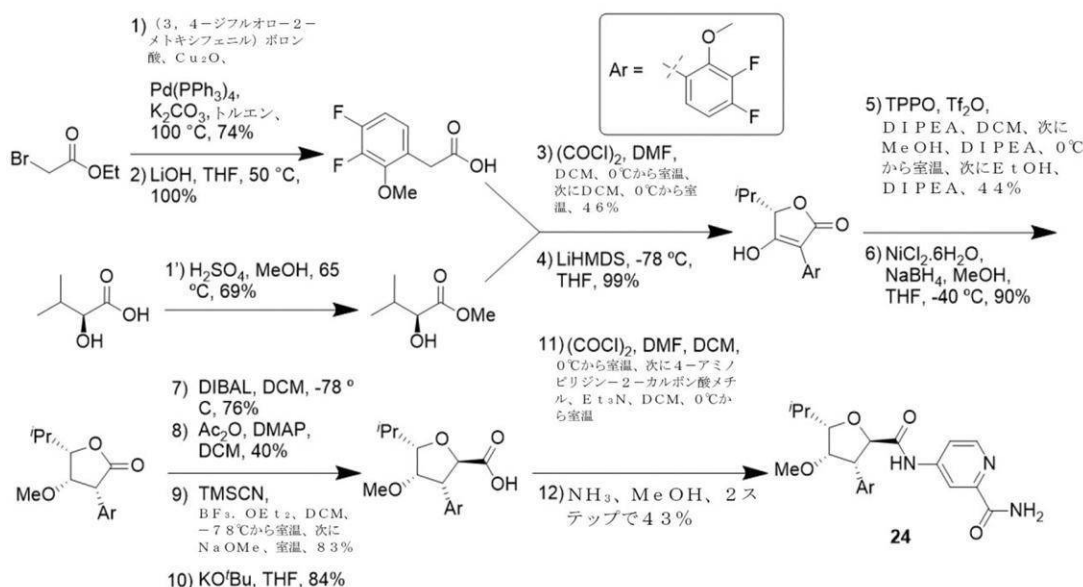
【0251】

実施例4

4-((2R, 3R, 4S, 5S)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メトキシテトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド(24)

【化26】

30



40

ステップ1:

トルエン(200mL)中の(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル) ボロン酸(12.5g、66.51mmol)、2-ブromo酢酸エチル(10g、58.68mmol)

50

ol)、 K_2CO_3 (28 g、200.6 mmol)、及び Cu_2O (260 mg、1.763 mmol)の混合物を、窒素でフラッシュした。 $Pd(PPh_3)_4$ (2.2 g、1.866 mmol)を添加し、反応混合物を100℃に20時間加熱した。反応物を、水(50 mL)を添加することによりクエンチした。混合物をEtOAc(50 mL)で希釈した。相を分離させた。有機層を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、純度約75%の2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(10 g、74%)を得た。ESI-MS m/z 計算値230.07545, 実測値230.8 ($M+1$)⁺; 保持時間: 2.89分。【0252】

ステップ2:

LiOH (2 Mを20 mL、40.00 mmol)を、THF (50 mL)中の2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸エチル(4 g、17.38 mmol)の攪拌溶液に室温で添加した。反応混合物を50℃で攪拌した。反応完了時に、混合物をDCM (30 mL)で希釈した。水相を収集し、1 N HClでpH0に酸性化し、DCM (2×20 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ($MgSO_4$)、真空濃縮して、白色固体状の2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸(3.5 g、100%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.90 (ddd, $J=8.7, 5.8, 2.1$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J=9.6, 8.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.99 (d, $J=2.4$ Hz, 3H), 3.64 (s, 2H) ppm; 酸OHは観察されず。ESI-MS m/z 計算値202.04414, 実測値200.8 ($M-1$)⁻; 保持時間: 1.04分。

【0253】

ステップ1':

H_2SO_4 (3 mL、56.28 mmol)を、MeOH (150 mL)中の(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸(15 g、127.0 mmol)の攪拌溶液に添加した。反応混合物を還流まで3時間加熱した。混合物を真空濃縮した。残留物をEt₂Oで溶解させた。混合物を飽和NaHCO₃溶液(100 mL)及びブライン(100 mL)で洗浄し、乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、真空濃縮して、(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸メチル(11.6 g、69%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 4.05 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.66 (br s, 1H), 2.07 (hept d, $J=6.9, 3.6$ Hz, 1H), 1.02 (d, $J=6.9$ Hz, 3H), 0.86 (d, $J=6.9$ Hz, 3H) ppm。

【0254】

ステップ3:

塩化オキサリル(3.75 mL、42.99 mmol)を、DCM (80 mL)中の2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)酢酸(3.75 g、18.55 mmol)及びDMF (80 μ L、1.033 mmol)の攪拌溶液に0℃で滴加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、1時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残留物をDCM (10 mL)に取り込ませ、DCM (10 mL)中の(S)-2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸メチル(4.9 g、37.08 mmol)の氷冷溶液に添加した。混合物を周囲温度まで一晩加熱させた。反応物を、飽和NaHCO₃溶液(10 mL)を添加することによりクエンチし、DCM (10 mL)で希釈した。水相を分離させ、DCM (10 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ($MgSO_4$)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-2-(2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)アセトキシ)-3-メチルブタン酸メチル(2.7 g、46%)を得た。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 6.94 (ddd, $J=8.2, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 4.86 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J=2.3$ Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 2.22 (pd, $J=6.9, 4.6$ Hz, 1H), 0

・ 97 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 0.93 (d, J = 6.9 Hz, 3H) ppm.
【0255】

ステップ4:

THF (75 mL) 中の (S)-2-(2-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)アセトキシ)-3-メチルブタン酸メチル (2.7 g、8.536 mmol) の溶液を、THF (75 mL) 中の LiHMDS (THF 中 1 M を 22 mL、22.00 mmol) の攪拌溶液に -78 °C で 30 分かけて添加した。混合物を -78 °C で 90 分間攪拌した。反応物を、フラスコの内容物を 2 N HCl 溶液 (30 mL) に注ぐことによりクエンチした。層を分離させた。水相を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮して、(S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-イソプロピルフラン-2 (5H)-オン (2.4 g、99%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 284.08603, 実測値 284.8 (M+1)⁺; 283.0 (M-1)⁻; 保持時間: 1.20 分。

10

【0256】

ステップ5:

トリフルिन酸無水物 (8.5 mL、DCM 中 1 M 溶液、8.500 mmol) を、DCM (40 mL) 中の TPPO (4.9 g、17.61 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で滴加した。15 分間攪拌した後、沈殿物が形成された。DCM (60 mL) 中の (S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-イソプロピルフラン-2 (5H)-オン (2.4 g、8.443 mmol) 及び DIPEA (1.5 mL、8.612 mmol) の溶液を懸濁液に添加した。無色の沈殿物が溶解した後、メタノール (750 µL、18.51 mmol)、続いて DIPEA (1.9 mL、10.91 mmol) を滴加した。反応物を周囲温度まで加温し、20 時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メトキシフラン-2 (5H)-オン (1.1 g、44%) を得た。ESI-MS m/z 計算値 298.10165, 実測値 298.9 (M+1)⁺; 296.8 (M-1)⁻; 保持時間: 3.05 分。

20

【0257】

ステップ6:

二塩化ニッケル六水和物 (530 mg、2.230 mmol) 及び NaBH₄ (420 mg、11.10 mmol) を、MeOH (25 mL) 及び THF (5 mL) の混合物中の (S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メトキシフラン-2 (5H)-オン (660 mg、2.213 mmol) の攪拌溶液に -40 °C で連続して添加した。本手順を、出発物質が完全に消費されるまで繰り返した。合計で 3 当量の NiCl₂·6H₂O を添加した。完了時に、反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液を添加することによりクエンチした。混合物を DCM で希釈し、相を分離させた。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、(3R,4S,5S)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-5-イソプロピル-4-メトキシジヒドロフラン-2 (3H)-オン (600 mg、90%) を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (500 MHz, クロロホルム-d) δ 7.11 (ddd, J = 8.4, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (td, J = 9.2, 7.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 4.03-3.96 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.22 (dq, J = 10.0, 6.7 Hz, 1H), 1.14 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.94 (d, J = 6.7 Hz, 3H) ppm。

40

【0258】

ステップ7:

DIBAL (2.4 mL、トルエン中 1 M 溶液、2.400 mmol) を、DCM (1

50

0 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシヒドロフラン - 2 (3H) - オン (600 mg、1.998 mmol) の攪拌溶液に窒素下 - 78 °C で滴加した。反応完了時に、混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液及びロッシェル塩溶液 (30 % w/w) を添加することによりクエンチした。得られた混合物を、明確な相分離が観察されるまで周囲温度で勢い良く攪拌した。有機相を分離させ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、(3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - オール (460 mg、76 %) を得て、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。ESI-MS m/z 計算値 302.13297, 実測値 285.9 (M-OH)⁺; 保持時間: 2.88 分。

10

【0259】

ステップ 8:

無水酢酸 (500 µL、5.299 mmol) を、DCM (4 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - オール (400 mg、1.323 mmol) 及び DMAP (120 mg、0.9823 mmol) の攪拌溶液に室温で添加した。反応完了時に、混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (30 mL) を添加することによりクエンチした。混合物を DCM (20 mL) で希釈した。水相を分離させ、DCM (10 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (180 mg、40 %) を得た。ESI-MS m/z 計算値 344.14352, 実測値 285.9 (M-OAc)⁺; 保持時間: 3.43 分。

20

【0260】

ステップ 9:

TMSCN (180 µL、1.350 mmol) 及び BF₃·OEt₂ (200 µL、1.621 mmol) を、DCM (5.5 mL) 中の (3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (180 mg、0.5227 mmol) の攪拌溶液に - 78 °C で連続して滴加した。混合物を - 78 °C で 30 分間攪拌し、周囲温度まで加温した。反応混合物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによりクエンチした。水層を分離させ、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を DCM に溶解させ、セライトのパッドを通して濾過した。液を真空濃縮した。残留物を、ナトリウムメトキシド溶液 (MeOH 中 0.5 M を 1.6 mL、0.8000 mmol) に溶解させ、周囲温度で窒素下一晩攪拌した。反応混合物を、飽和クエン酸溶液を添加することによりクエンチした。混合物を室温で攪拌した。完全な加水分解後、混合物を DCM (2 × 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、(2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (150 mg、83 %) を得て、これを次のステップで更に精製することなく使用した。ESI-MS m/z 計算値 344.14352, 実測値 334.9 (M+1)⁺; 保持時間: 3.35 分。

30

40

【0261】

ステップ 10:

カリウム tert - ブトキシド (200 mg、1.782 mmol) を、THF (2 mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5S) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸メチル (150 mg、0.4356 mmol) の攪拌溶液に周囲温度で添加した。混合物を周囲温度で攪拌した。反応完了時に、混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (3 mL) を添加することによりクエンチし、DCM (3 mL) で希釈した。水層を分離させ、DCM (5 mL

50

）で抽出した。水性抽出物を、1 N H C L で p H 0 に酸性化し、D C M (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空濃縮して、(2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 2 1 m g 、 8 4 %) を得た。E S I - M S m / z 計算値 3 3 0 . 1 2 7 8 7 , 実測値 3 3 0 . 9 (M + 1) ⁺ ; 3 2 9 . 0 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 1 . 8 9 分 .

【 0 2 6 2 】

ステップ 1 1 及び 1 2 :

塩化オキサリル (7 0 μ L 、 0 . 8 0 2 m m o l) を、氷浴で冷却した D C M (1 . 2 m L) 中の (2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (1 2 0 m g 、 0 . 3 6 3 m m o l) 及び D M F (4 μ L 、 0 . 0 5 2 m m o l) の攪拌溶液に添加した。混合物を攪拌し、3 0 分間にわたって周囲温度まで加温した。反応混合物を真空濃縮した。固体を D C M (7 0 0 μ L) に溶解させ、新しい溶液を、D C M (7 0 0 μ L) 中の 4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (7 0 m g 、 0 . 4 6 0 1 m m o l) 及び E t ₃ N (7 5 μ L 、 0 . 5 3 8 m m o l) の氷冷溶液に添加した。混合物を攪拌し、周囲温度まで 2 時間かけて加温した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液 (2 m L) を添加することによりクエンチし、D C M (2 × 5 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (M g S O ₄) 、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、4 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチルを得た。E S I - M S m / z 計算値 4 6 4 . 1 7 5 9 , 実測値 4 6 5 . 1 (M + 1) ⁺ ; 4 6 3 . 1 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 3 . 2 4 分 .

【 0 2 6 3 】

4 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチルをメタノールアンモニア (1 2 m L 、 M e O H 中 7 M 溶液、8 4 . 0 0 m m o l) に溶解させ、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合液を真空濃縮して、4 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 S) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 5 - イソプロピル - 4 - メトキシテトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (2 4 . 7 8 m g 、 4 3 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (d , J = 5 . 5 H z , 1 H) , 8 . 2 3 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 8 3 (d d , J = 5 . 5 , 2 . 1 H z , 1 H) , 7 . 6 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d d d , J = 8 . 5 , 6 . 0 , 1 . 9 H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 7 9 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 4 . 0 5 (d d , J = 1 0 . 2 , 3 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 0 (d , J = 1 . 5 H z , 5 H) , 2 . 8 5 (s , 3 H) , 2 . 0 4 - 1 . 9 0 (m , 1 H) , 1 . 0 3 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) , 0 . 8 7 (d , J = 6 . 6 H z , 3 H) p p m . E S I - M S m / z 計算値 4 4 9 . 1 7 6 2 4 , 実測値 4 5 0 . 0 (M + 1) ⁺ ; 4 4 8 . 1 (M - 1) ⁻ ; 保持時間 : 3 . 0 7 分 .

【 0 2 6 4 】

実施例 5 :

4 - ((2 R , 3 R , 4 S , 5 R) - 3 - (3 , 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリンアミド (2 5)

10

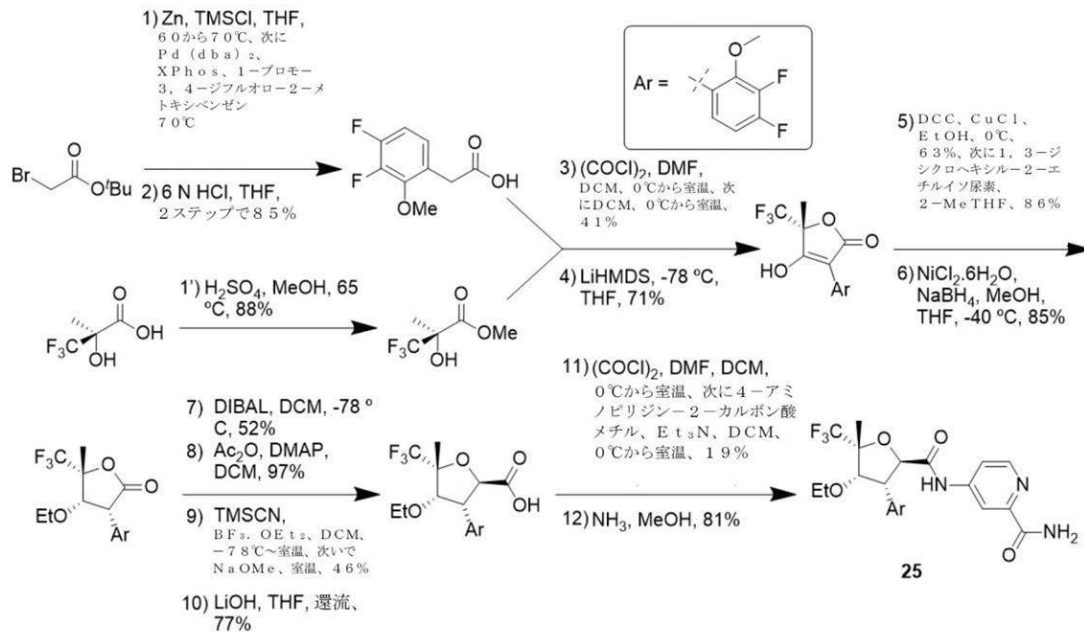
20

30

40

50

【化 2 7】



10

ステップ1及び2：

凝縮器及び機械攪拌器を備えた1Lの三口丸底フラスコに、テトラヒドロフラン（330mL）及び亜鉛粉（29.5g、<10μm、4.136mL、451.14mmol）を窒素下で充填した。塩化トリメチルシリル（3.681g、4.3mL、33.880mmol）を一度に添加し、反応混合物を60℃に1時間加熱すると、亜鉛粉末は主に溶液の下3分の1の部分にあった。テトラヒドロフラン（30mL）中の2-ブロモ酢酸tert-ブチル（65.68g、49.720mL、336.73mmol）の溶液を20分かけて滴加し、内部温度を65～68℃に保った。温度を67～68℃で1時間維持した。反応混合物を40℃に冷却し、窒素で10分間スパージした。スパージ中、温度は31.5℃に低下した。反応混合物を40℃まで加温し、追加の脱気テトラヒドロフラン（125mL）を添加した。Pd(dba)₂（4.57g、7.948mmol）及びXPhos（3.8g、7.971mmol）を添加した。反応混合物を62℃に加熱し、テトラヒドロフラン（20mL）中の1-ブロモ-3,4-ジフルオロ-2-メトキシベンゼン（50.14g、31.337mL、224.83mmol）の溶液を12分かけて添加し、内部温度を70.5℃未満に保った。内部温度を68℃で維持した。90分後、反応混合物を15℃まで冷却し、一晩攪拌した。

【0265】

反応混合物を0℃まで冷却し、6N HCl溶液（500mL、10体積）を添加し、内部温度を15℃未満に保った。反応混合物を55℃に加熱し、80分間攪拌した。次いで、反応混合物を周囲温度まで冷却した。ヘプタン（500mL）を添加し、混合物をセライトのパッド上で濾過し、ヘプタン（300mL、6体積）及びMTBE（300mL、6体積）ですすいだ。水相をMTBE（3×500mL、30体積）で抽出した。有機抽出物を合わせ、1M硫酸（500mL、10体積）及びブライン（250mL、5体積）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、真空濃縮した。残留物をMTBE（300mL、6体積）に溶解させ、1.5N水酸化ナトリウム（400mL、次いで150mL）で洗浄した。塩基性水層を氷浴中で冷却し、12M塩酸（150mL、3体積）でpH1に酸性化した。水層をMTBE（250mL、次いで150mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、15%塩化ナトリウム水溶液（200mL、4体積）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過した。活性炭（5g）を溶液に添加し、これを3時間還流させた。混合物を周囲温度まで一晩冷却した。混合物を濾過し、真空濃縮して、黄褐色固体状の2-（3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル）酢酸（39.55g、85%）

20

30

40

50

を得て、これを更に精製することなく次のステップで使用した。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12.39 (s, 1H), 7.15–7.03 (m, 2H), 3.87 (d, $J=1.7$ Hz, 3H), 3.56 (s, 2H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 202.0442, 実測値 201.1 (M–1) $^-$; 保持時間: 2.33 分.

【0266】

ステップ1':

(R)–3, 3, 3–トリフルオロ–2–ヒドロキシ–2–メチルプロパン酸 (30 g、189.8 mmol) を MeOH (50 mL) に溶解させた。硫酸 (6 mL、112.6 mmol) を、シリンジを介して添加した。混合物を18時間還流させた。MeOHを留去した。残りの混合物を氷冷水に注ぎ、DCMで2回抽出した。合わせた有機抽出物を飽和 NaHCO_3 溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮して、(R)–3, 3, 3–トリフルオロ–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピオン酸メチル (28.7 g、88%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム– d) δ 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 1H), 1.64–1.54 (m, 3H) ppm.

10

【0267】

ステップ3:

塩化オキサリル (6 mL、68.78 mmol) を、DCM (100 mL) 中の2–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシフェニル) 酢酸 (6 g、29.68 mmol) 及び DMF (100 μL 、1.291 mmol) の攪拌溶液に0℃で滴加した。溶液を周囲温度に加熱し、1時間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残留物をDCM (10 mL) に取り込ませ、DCM (10 mL) 中の(R)–3, 3, 3–トリフルオロ–2–ヒドロキシ–2–メチルプロピオン酸メチル (4.4 g、25.57 mmol) 及びトリエチルアミン (7.8 mL、55.96 mmol) の氷冷溶液に添加した。混合物を周囲温度まで一晩加熱させた。反応物を、塩化アンモニウム (50 mL) の飽和溶液を添加することによりクエンチし、DCM (50 mL) で希釈した。水相を分離させ、DCM (20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(R)–2–(2–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシフェニル) アセトキシ)–3, 3, 3–トリフルオロ–2–メチルプロパン酸メチル (4.3 g、41%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, クロロホルム– d) δ 6.91 (ddd, $J=8.1, 5.7, 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (ddd, $J=9.6, 8.7, 7.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=2.5$ Hz, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 1.81 (q, $J=1.0$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 356.06833, 保持時間: 3.44 分.

20

30

【0268】

ステップ4:

THF (20 mL) 中の(R)–2–(2–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシフェニル) アセトキシ)–3, 3, 3–トリフルオロ–2–メチルプロパン酸メチル (1.48 g、4.154 mmol) の溶液を、THF (20 mL) 中のLiHMDS (THF中1Mを10 mL、10.00 mmol) の溶液に–78℃で添加した。反応混合物を–78℃で5時間攪拌した。溶液を、内容物を2M HCl溶液に注ぐことによりクエンチした。混合物をEtOAcで希釈した。水層を分離させ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘプタン中0から100%のEtOAc) により精製して、黄色油状の(R)–3–(3, 4–ジフルオロ–2–メトキシフェニル)–4–ヒドロキシ–5–メチル–5–(トリフルオロメチル) フラン–2 (5H)–オン (950 mg、71%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム– d) δ 9.62 (s, 1H), 7.82 (ddd, $J=9.2, 5.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (td, $J=9.2, 7.5$ Hz, 1H), 4.00 (d, $J=1.0$ Hz, 3H), 1.79 (q, $J=1.1$ Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 324.0421, 実

40

50

測値 325.1 (M+1)⁺; 323.1 (M-1)⁻; 保持時間: 0.93分.

【0269】

ステップ5:

エタノール (4 mL、68.51 mmol) を、0℃に冷却した DCC (2.71 g、13.13 mmol) 及び CuCl (42 mg、0.4242 mmol) の混合物に窒素下で10分かけて滴加した。反応混合物を1時間0℃で攪拌した。氷浴を除去し、反応混合物を周囲温度で更に23時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0から100%のEtOAc) により精製して、無色油状の1,3-ジシクロヘキシル-2-エチルイソ尿素 (2.1 g、63%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.78 (d, J=8.2 Hz, 1H), 3.94 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 3.00 (tt, J=9.6, 3.8 Hz, 1H), 1.86-1.47 (m, 9H), 1.36-0.98 (m, 11H), 1.12 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 252.22017, 実測値 253.3 (M+1)⁺; 保持時間: 0.70分.

10

【0270】

2-MeTHF (3 mL) 中の1,3-ジシクロヘキシル-2-エチルイソ尿素 (440 mg、1.743 mmol) の溶液を、2-MeTHF (3 mL) 中の (R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2 (5H)-オン (279 mg、0.861 mmol) の脱気溶液に添加した。反応混合物を85℃で一晩加熱した。白色の沈殿物を濾別した。母液を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0から40%のEtOAc) により精製して、(R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2 (5H)-オン (262 mg、86%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.02-6.88 (m, 2H), 4.16-3.89 (m, 2H), 3.92 (d, J=2.0 Hz, 3H), 1.76 (q, J=1.0 Hz, 3H), 1.23 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 352.0734, 実測値 353.1 (M+1)⁺; 保持時間: 1.02分.

20

【0271】

ステップ6:

二塩化ニッケル六水和物 (65 mg、0.274 mmol) 及び NaBH₄ (53 mg、1.401 mmol) を、MeOH (2.5 mL) 及び THF (500 μL) の混合物中の (R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) フラン-2 (5H)-オン (70 mg、0.199 mmol) の攪拌溶液に-40℃で連続して添加した。得られた混合物を、15分間-40℃で攪拌した。更なる量の NiCl₂·6H₂O 及び NaBH₄ の両方を、反応物が¹⁹F NMRによって約85%の変換に達したことが示されるまで添加した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 溶液を添加することによりクエンチした。混合物を EtOAc で希釈し、相を分離させた。水相を EtOAc で2回抽出した。有機抽出物を合わせ、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、主ジアステレオ異性体として (3R, 4S, 5R)-3-(3,4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル) ジヒドロフラン-2 (3H)-オン (60 mg、85%) との立体異性体の混合物を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.07-7.01 (m, 1H), 6.97-6.88 (m, 1H), 4.54-4.38 (m, 1H), 4.07 (d, J=6.1 Hz, 1H), 4.06 (d, J=2.9 Hz, 3H), 3.35-3.24 (m, 1H), 2.95-2.78 (m, 1H), 1.65 (q, J=1.2 Hz, 3H), 0.83 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 354.08905, 実測値 354.1 (M+1)⁺; 保持時間: 1.02分.

30

40

50

【0272】

ステップ7:

DIBAL (900 μ L、トルエン溶液中1 M、0.900 mmol) を、DCM (9 mL) 中の (3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン (260 mg、0.734 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に - 78°C で滴加した。反応混合物を - 78°C で2時間攪拌した。混合物を、飽和塩化アンモニウム溶液及びロッシェル塩溶液 (30% w/w) (各3 mL) を添加することによりクエンチした。混合物をDCMで希釈した。水相を分離させ、EtOAc (2 $\times$ 20 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0から30%のEtOAc) により精製して、主ジアステレオ異性体として (3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール (135 mg、52%) を得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.12 (ddd, J = 8.5, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 5.86 (dd, J = 7.8, 5.4 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.73 (dd, J = 7.9, 5.7 Hz, 1H), 3.34 - 3.19 (m, 1H), 3.07 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 2.97 - 2.86 (m, 1H), 1.59 (q, J = 1.1 Hz, 3H), 0.87 (t, J = 7.0 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 356.1047, 実測値 309.1 (M-OH-Et)⁺; 保持時間: 0.96 分。

10

20

【0273】

ステップ8:

DMAP (61 mg、0.499 mmol) 及び無水酢酸 (155 μ L、1.643 mmol) を、DCM (2 mL) 中の (3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - オール (135 mg、0.379 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に周囲温度で連続して添加した。反応混合物を周囲温度で一晩攪拌した。変換完了時に、反応物を、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加することによりクエンチした。水相を分離させ、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機抽出物を、希釈したHCl溶液で洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮して、(3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (146 mg、97%) の立体異性体の混合物を得た。ESI-MS m/z 計算値 398.11526, 実測値 310.1 (M-OAc-Et)⁺; 保持時間: 1.06 分。

30

【0274】

ステップ9:

TMSCN (154 mg、1.552 mmol) 及びBF₃·OEt₂ (120 μ L、0.972 mmol) を、DCM (4.5 mL) 中の (3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - イルアセテート (150 mg、0.377 mmol) の立体異性体の混合物の攪拌溶液に - 78°C で連続して滴加した。混合物を - 78°C で15分間攪拌した後、周囲温度まで加温した。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。混合物を、2 M炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) を添加することによりクエンチした。水相を分離させ、DCM (3 $\times$ 約5 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。残留物を、ナトリウムメトキシド溶液 (メタノール中0.5 Mを7.5 mL、3.750 mmol) に溶解させ、周囲温度で2時間攪拌した。反応物を、飽和NH₄Cl溶液を添加することによりクエンチした。混合物をEtOAc及び水で希釈した。水層を分離させ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物

40

50

を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中0から50%のEtOAc) により精製して、主ジアステレオ異性体として (2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルビミド酸 (carbimide) メチル (69mg、46%) を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.72 (s, 1H), 7.18 (ddd, J=8.5, 5.7, 2.3Hz, 1H), 6.88 (ddd, J=9.7, 9.0, 7.5Hz, 1H), 4.82 (d, J=11.4Hz, 1H), 3.94 (d, J=2.2Hz, 3H), 3.83 (d, J=5.1Hz, 1H), 3.75 (dd, J=11.4, 5.0Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.24 (dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 2.82 (dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 1.54 (q, J=1.1Hz, 3H), 0.87 (t, J=6.9Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値397.13126, 実測値398.2 (M+1)⁺; 保持時間: 0.96分.

10

20

30

40

50

【0275】

ステップ10:

LiOH (2M水溶液を1000μL、2.000mmol) を、THF (3mL) 中の (2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルビミド酸メチル (55mg、0.138mmol) の溶液に添加した。反応混合物を70℃で2時間攪拌した。追加の量の2M LiOH溶液 (1mL) を添加し、反応混合物を80℃で週末にわたって攪拌した。更に1mLの2M LiOHを添加し、反応物を100℃で5時間加熱した。混合物を、1M HCl溶液で酸性化した。得られた溶液を水とEtOAcとの間で分配した。水層を分離させ、EtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (MgSO₄)、真空濃縮して、黄色油及び主ジアステレオ異性体として (2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (41mg、77%) を得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.17 (ddd, J=8.3, 5.6, 2.3Hz, 1H), 6.89 (td, J=9.3, 7.4Hz, 1H), 5.00 (d, J=11.6Hz, 1H), 3.99 (d, J=2.4Hz, 3H), 4.03 - 3.94 (m, 1H), 3.90 (d, J=5.0Hz, 1H), 3.28 (dq, J=8.9, 6.9Hz, 1H), 2.92 - 2.81 (m, 1H), 1.58 (q, J=1.1Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.0Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値384.0996, 実測値383.2 (M-1)⁻; 保持時間: 0.58分.

【0276】

ステップ11:

塩化オキサリル (15μL、0.172mmol) を、DCM (1000μL) 中の (2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボン酸 (40mg、0.104mmol) 及びDMF (10μL、0.129mmol) の攪拌溶液に0℃で添加した。反応混合物を周囲温度に加熱し、90分間攪拌した。混合物を真空濃縮した。残留物をDCM (1000μL) に溶解させた。4 - アミノピリジン - 2 - カルボン酸メチル (21.2mg、0.139mmol) 及びEt₃N (25μL、0.179mmol) を反応混合物に連続して加した。反応物を2時間攪拌した後、MeOHを添加することによりクエンチした。混合物を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (4g SiO₂、ヘプタン中0から100%のEtOAc) により精製して、主ジアステレオ異性体として4 - ((2R, 3R, 4S, 5R) - 3 - (3, 4 - ジフルオロ - 2 - メトキシフェニル) - 4 - エトキシ - 5 - メチル - 5 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロフラン - 2 - カルボキサミド) ピコリン酸メチル (10mg、19%) を得

た。ESI-MS m/z 計算値 518.14764, 実測値 519.2 ($M+1$)⁺; 517.2 ($M-1$)⁻; 保持時間: 0.96 分。

【0277】

テップ12:

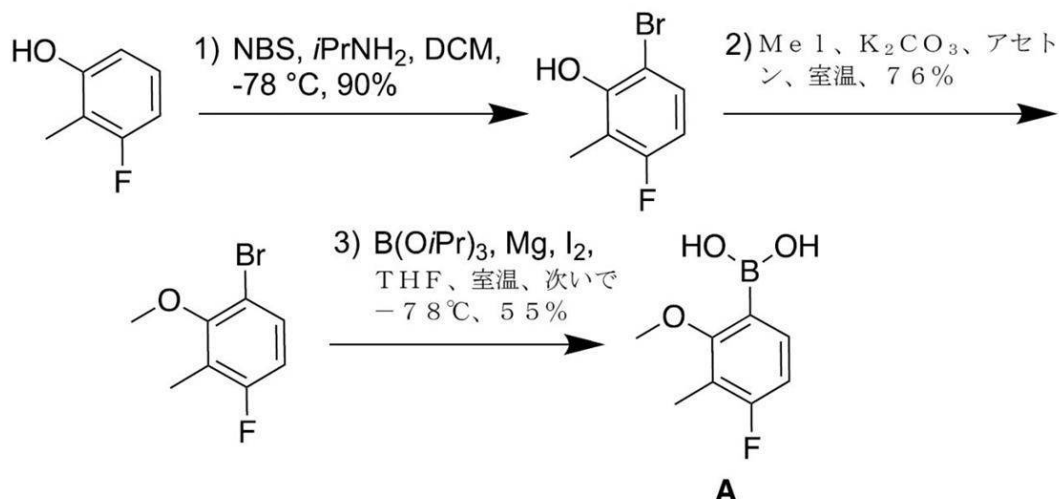
4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリン酸メチル (10 mg、0.019 mmol) をメタノールアンモニア (MeOH 中 7 M 溶液を 1 mL、7.000 mmol) に溶解させ、周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。Waters 製の X-bridge C18 カラム (150×19 mm、5 μ m 粒径) を使用する逆相 HPLC (0.1% 水酸化アンモニウムを含む H₂O 中の MeCN、カラム希釈注入時 19 mL/分 + 1 mL/分の MeCN) により精製して、4-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(3, 4-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)-4-エトキシ-5-メチル-5-(トリフルオロメチル)テトラヒドロフラン-2-カルボキサミド)ピコリンアミド (25、8 mg、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.47 (dd, $J=5.5$, 0.6 Hz, 1H), 8.23 (dd, $J=2.1$, 0.7 Hz, 1H), 7.87 (dd, $J=5.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, $J=8.5$, 5.7, 2.3 Hz, 1H), 7.01 (ddd, $J=9.9$, 8.9, 7.6 Hz, 1H), 5.06 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 4.19 (dd, $J=11.3$, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=1.9$ Hz, 3H), 3.38–3.33 (m, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 1.61 (d, $J=1.1$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm; アミド NH 及び NH₂ は観察されず。ESI-MS m/z 計算値 503.14795, 実測値 504.2 ($M+1$)⁺; 502.2 ($M-1$)⁻; 保持時間: 3.23 分。

【0278】

中間体 A

4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸

【化28】



ステップ1:

イソプロピルアミン (23.460 g、34.5 mL、396.89 mmol) を、DCM (2.5 L) 中の 3-フルオロ-2-メチルフェノール (50 g、396.42 mmol) の攪拌溶液にゆっくりと添加した。反応混合物を -78 °C に冷却した。NBS (70 g、393.29 mmol) を 2 時間 10 分かけて少量ずつ添加し、混合物を更に 30 分間攪拌した。混合物を 25 °C まで加温した。2 N HCl (500 mL) を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。有機層を分離させ、真空濃縮し、水浴を 15 °C で保った。ヘキ

サン (500 mL) を残留物に添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物を濾過し、液を真空濃縮し、水浴を15℃で保ち、薄褐色油状の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール (73 g、90%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.24-7.21 (m, 1H), 6.55 (t, J=8.8 Hz, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm.

【0279】

ステップ2:

アセトン (400 mL) 中の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルフェノール (40 g、195.10 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (135 g、976.80 mmol) を周囲温度で添加した。反応混合物を10分間25℃で攪拌した。ヨウ化メチル (39 g、17.105 mL、274.77 mmol) を、10分かけて滴加し、混合物を16時間25℃で攪拌した。反応混合物を濾過し、固体残留物をアセトン (50 mL) で洗浄した。母液を15℃で減圧濃縮した。ヘキサン (200 mL) を添加し、混合物を15分間攪拌した。固体を収集し、ヘキサン (8 mL) で洗浄した。母液を15℃で減圧濃縮した。蒸留 (520 mmHg、192~196℃) により精製して、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (32.4 g、76%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.33-7.30 (m, 1H), 6.72 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.23 (s, 3H) ppm.

【0280】

テップ3:

ヨウ素 (50 mg、0.1970 mmol) を、THF (50 mL) 中のMg削り屑 (5 g、205.72 mmol) の攪拌混合物に25℃で添加した。混合物を、反応物が透明な淡黄色になるまで攪拌した。1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (2.5 g、11.4 mmol) を周囲温度で滴加した。反応の開始が観察されたら、THF (200 mL) 中の1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルベンゼン (22.5 g、102.71 mmol) の残りの溶液を滴加した。混合物を40分間攪拌した。反応混合物を-78℃まで冷却し、トリイソプロピルボレート (64.385 g、79 mL、342.34 mmol) を滴加した。混合物を室温に加温し、16時間攪拌した。2N HCl (25 mL) を添加して反応物をクエンチし、15分間攪拌した。混合物を水 (125 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×250 mL) で抽出した。有機層を分離させ、水 (250 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、真空濃縮した。ヘキサン (25 mL) を残留物に0℃で添加し、混合物を5分間攪拌した。得られた固体を濾過し、10 mLの冷やしたヘキサンので洗浄し、乾燥させて、(4-フルオロ-2-メトキシ-3-メチルフェニル) ボロン酸 (11.5 g、55%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (br s, 2H), 7.32 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J=8.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.11 (s, 3H) ppm.

【0281】

中間体B及びC

(S)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン及び(R)-6-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン

10

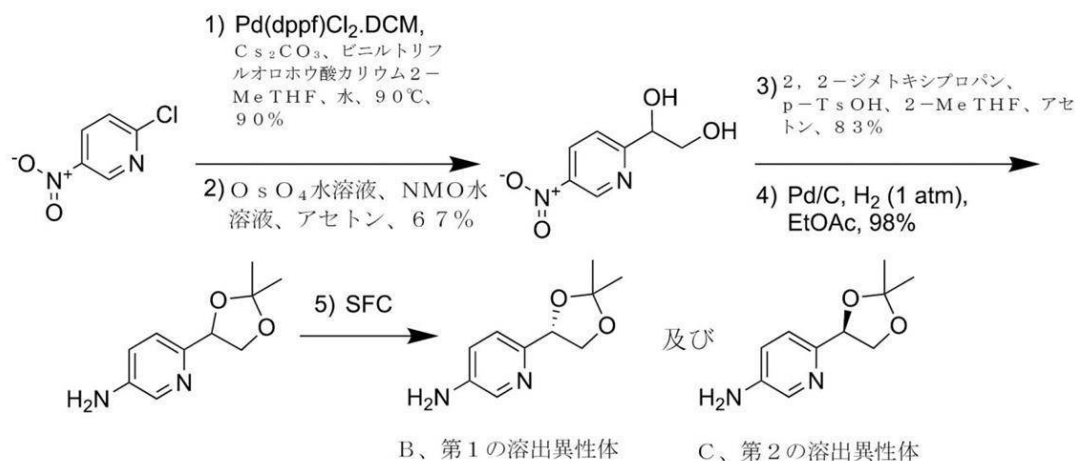
20

30

40

50

【化 2 9】



10

ステップ 1 :

Cs_2CO_3 (100 g、306.92 mmol) を、2-MeTHF (250 mL) 及び水 (25 mL) の混合物中の 2-クロロ-5-ニトロピリジン (25 g、157.69 mmol) 及びビニルトリフルオロホウ酸カリウム (25 g、186.64 mmol) の攪拌溶液に添加した。混合物を、アルゴンで5分間脱気した。 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (6.25 g、7.65 mmol) を添加し、反応混合物をアルゴンで再度脱気した。反応混合物を、6時間90℃で攪拌した。混合物を真空濃縮し、酢酸エチル (125 mL) と水 (40 mL) との間で分配した。有機層を分離させ、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中5から20%の酢酸エチル) により精製して、薄褐色固体状の5-ニトロ-2-ビニルピリジン (22 g、90%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム- d) δ 9.38 (s, 1H), 8.42 (dd, $J=2.1$, 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.93–6.86 (m, 1H), 6.44 (d, $J=17.36$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J=10.8$ Hz, 1H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 150.0429, 実測値 151.0 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.59 分。

20

30

【0282】

ステップ 2 :

NMO (50% w/v 水溶液を 104 mL、443.89 mmol) 及び OsO_4 (4% w/v 水溶液を 19 mL、2.989 mmol) を、アセトン (250 mL) 中の 5-ニトロ-2-ビニルピリジン (22 g、146.53 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を3時間周囲温度で攪拌した。アセトンを真空除去し、混合物を酢酸エチル (150 mL) で分配した。有機層を分離させ、乾燥させ (MgSO_4)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (SiO_2 、ヘキサン中20から80%の酢酸エチル) により精製して、灰白色固体状の rac-1-(5-ニトロピリジン-2-イル)エタン-1, 2-ジオール (18 g、67%) を得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.29 (br s, 1H), 8.60–8.57 (m, 1H), 7.77 (d, $J=8$ Hz, 1H), 5.77 (d, $J=8$ Hz, 1H), 4.80 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.73–4.71 (m, 1H), 3.75–3.73 (m, 1H), 3.59–3.56 (m, 1H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 184.0484, 実測値 185.1 ($M+1$)⁺; 保持時間: 1.46 分。

40

【0283】

ステップ 3 :

$p\text{-TsOH}$ (30 mg、0.028 mL、0.174 mmol) 及び 2, 2-ジメトキシプロパン (338.80 mg、0.4 mL、3.253 mmol) を、2-MeTH

50

F (5 mL) 及びアセトン (5 mL) の混合物中の *rac*-1-(5-ニトロピリジン-2-イル)エタン-1, 2-ジオール (295 mg、1.602 mmol) の攪拌溶液に添加した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物を、NaHCO₃ (7 mL) の溶液でクエンチした。混合物を真空濃縮し、酢酸エチル (50 mL) を添加した。混合物を乾燥させ (MgSO₄)、濾過し、真空濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (SiO₂、ヘキサン中5から10%の酢酸エチル) により精製して、灰白色固体状の *rac*-2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-5-ニトロピリジン (300 mg、83%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (br s, 1H), 8.63 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J=8 Hz, 1H), 5.27 (t, J=6.4 Hz, 1H), 4.45 (t, J=8 Hz, 1H), 3.93-3.89 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値224.0797, 実測値225.3 (M+1)⁺; 保持時間: 3.24分。

10

【0284】

ステップ4:

Pd/C (10重量%充填、湿潤、Degussa、285 mg、0.268 mmol) を、酢酸エチル (60 mL) 中の *rac*-2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)-5-ニトロピリジン (2 g、8.920 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、アルゴンで5分間脱気し、水素のバルーン雰囲気下で6時間攪拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通して濾過した。濾液を真空濃縮して、薄黄色ガム状の *rac*-6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン (1.7 g、98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (d, J=2 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.92 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.20 (t, J=6.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J=7.6 Hz, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.35 (s, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値194.1055, 実測値195.2 (M+1)⁺; 保持時間: 1.41分。

20

【0285】

ステップ5:

rac-6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン (9 g、46.34 mmol) の鏡像異性体を、Waters製のPrep-100 SFC機器上でDaicelからのChiralpak IBカラム、5 μm粒径、25 cm×20 mmを使用することにより分離させた。

30

【0286】

第1の溶出異性体 (保持時間=0.90分): (S)-6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン (4.4 g、49%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (dd, J=2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.92 (dd, J=7.4, 6.4 Hz, 1H), 4.21 (dd, J=8.0, 6.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=8.0, 7.4 Hz, 1H), 1.40 (d, J=0.7 Hz, 3H), 1.36 (d, J=0.7 Hz, 3H) ppm. ESI-MS m/z 計算値194.10553, 実測値195.2 (M+1)⁺; 保持時間: 0.43分。

40

【0287】

第2の溶出異性体 (保持時間=1.09分): (R)-6-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-3-アミン (4.6 g、51%)。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.86 (dd, J=2.8, 0.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.3, 2.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.97-4.88 (m, 1H), 4.21 (dd

50

, $J = 8.0, 6.4 \text{ Hz}$, 1 H), 3.79 (dd , $J = 8.0, 7.4 \text{ Hz}$, 1 H), 1.40 (d , $J = 0.7 \text{ Hz}$, 3 H), 1.36 (d , $J = 0.7 \text{ Hz}$, 3 H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 194.10553 , 実測値 195.2 ($\text{M} + 1$)⁺; 保持時間: 0.43 分.

【0288】

2-クロロ-4-ニトロピリジンを出発材料として使用したことを除いて、中間体 B 及び C に記載の方法を使用して、以下の中間体を調製した。ステップ 4 では、EtOAc 及び EtOH の 1 : 1 混合物を溶媒として使用した。ステップ 5 では、Berger Instruments 製の Minigram SFC 機器上で Daicel Corporation 製の Chiralpak ID カラム、 $5 \mu\text{m}$ 粒径、 $25 \text{ cm} \times 20 \text{ mm}$ を使用するキラル SFC により精製を行った ($22\% \text{ MeOH}$ 、 20 mM NH_3 、 245 nm 、 100 bar)。

【表 15】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
D	rel-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン (キラルパック ID カラム上の SFC による第 1 の溶出ピーク、保持時間=2.72 分)	ESI-MS m/z 計算値 194.10553 , 実測値 $195.2(\text{M}+1)^+$; 保持時間: 0.41 分	$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ $7.90(\text{d}, J=5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.63(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.36(\text{dd}, J=5.6, 2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.05(\text{s}, 2\text{H}), 4.89(\text{t}, J=6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.28(\text{dd}, J=8.1, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.74(\text{dd}, J=8.1, 6.9\text{Hz}, 1\text{H}), 1.43(\text{s}, 3\text{H}), 1.38(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$.
E	rel-2-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン (キラルパック ID カラム上の SFC による第 2 の溶出ピーク、保持時間=3.56 分)	ESI-MS m/z 計算値 194.10553 , 実測値 $195.2(\text{M}+1)^+$; 保持時間: 0.41 分	$^1\text{H NMR}(500\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ $7.90(\text{d}, J=5.6\text{Hz}, 1\text{H}), 6.63(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.36(\text{dd}, J=5.6, 2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.05(\text{s}, 2\text{H}), 4.89(\text{t}, J=6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 4.28(\text{dd}, J=8.1, 6.8\text{Hz}, 1\text{H}), 3.75(\text{dd}, J=8.1, 6.9\text{Hz}, 1\text{H}), 1.43(\text{s}, 3\text{H}), 1.38(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$.

【0289】

2-クロロ-4-ニトロピリジン及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランをステップ 1 において出発材料として使用したことを除いて、中間体 B 及び C に記載の方法を使用して、以下の中間体を調製した。ステップ 4 では、EtOAc 及び EtOH の 1 : 1 混合物を溶媒として使用した。ステップ 5 は実施しなかった。

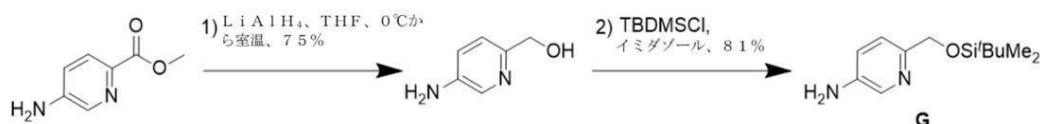
【表 16】

化合物番号	化合物名	LC/MS	NMR(ppm でのシフト)
F	rac-2-(2,2,4-トリメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル)ピリジン-4-アミン	ESI-MS m/z 計算値 208.1212 , 実測値 $209.0(\text{M}+1)^+$; 保持時間: 1.75 分	$^1\text{H NMR}(400\text{MHz}, \text{DMSO}-d_6)\delta$ $7.89(\text{d}, J=5.5\text{Hz}, 1\text{H}), 6.74(\text{d}, J=2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.31(\text{dd}, J=5.5, 2.3\text{Hz}, 1\text{H}), 6.00(\text{s}, 2\text{H}), 4.16(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 3.92(\text{d}, J=8.4\text{Hz}, 1\text{H}), 1.42(\text{d}, J=3.5\text{Hz}, 6\text{H}), 1.29(\text{s}, 3\text{H})\text{ppm}$.

【0290】

中間体 G

6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-3-アミン
【化 30】



10

20

30

40

50

ステップ 1 :

水素化アルミニウムリチウム (120 mL の 2 M、240.00 mmol) を、乾燥 THF (400 mL) 中のメチル 5-アミノピコリネート (21.05 g、138.35 mmol) の攪拌懸濁液にアルゴン下で、0℃で添加した。懸濁液を周囲温度で一晩攪拌し、次いで、90℃で6時間加熱した。反応物を室温で30時間放置し、その後、それを0℃に冷却し戻した。反応物を、水 (9.3 mL、滴加)、15% NaOH 水溶液 (9.3 mL)、及び次いで、更なる水 (28 mL) を順に添加することによってクエンチした。白色の沈殿物を、追加の THF (300 mL) で洗浄しながら濾別した。濾液を真空中で濃縮して、褐色油状の (5-アミノピリジン-2-イル) メタノール (16.1 g、75%) を得て、それを更に精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.34 (s, 2H) ppm; アルコール OH は観察されず。

10

【0291】

ステップ 2 :

イミダゾール (1.97 g、28.938 mmol) を、THF (60 mL) 中の (5-アミノピリジン-2-イル) メタノール (3.65 g、18.641 mmol) 及び tert-ブチルクロロジメチルシラン (3.41 g、22.624 mmol) の混合物に添加した。混合物を室温で17時間攪拌した。THF 層をデカントし、油状の下相を水 (20 mL) 中に溶解させ、酢酸エチル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、真空濃縮した。油状の残留物 (5.8 g) を、酢酸エチル及びヘプタン (30 mL) の1対1の混合物に取り込ませた。沈殿物を濾過によって除去した。濾液を真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、ヘプタン中25~75%酢酸エチル) により精製して、低融点の白色固体状の 6-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)ピリジン-3-アミン (3.92 g、81%) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.27-7.25 (d, 1H), 7.02 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.82-2.92 (br s, 2H), 0.93 (s, 9H), 0.08 (s, 6H) ppm. ESI-MS m/z 計算値 238.1501, 実測値 239.5 (M+1)⁺; 保持時間: 0.86 分。

20

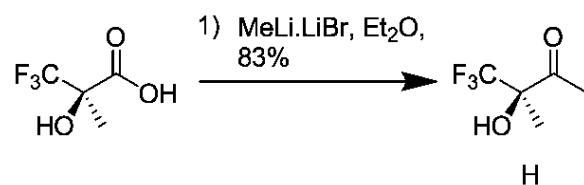
30

【0292】

中間体 H

(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン

【化31】



40

ステップ 1 :

乾燥させ、窒素雰囲気下に置いたジャケット付きガラス反応器を、(R)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (1.0 kg、6.3261 mol) 及びジエチルエーテル (10 L) で充填した。メチルリチウム臭化リチウム複合体 (Et₂O 中 3.4 L の 1.5 M、5.1000 mol) を、ガスの発生及び熱形成とともにゆっくりと添加した。反応器を冷却して、およそ 16℃ の温度を維持した。次いで、臭化リチウムを含むメチルリチウム (6.1 L の 2.2 M Et₂O 中、13.420 mol) をゆっくりと添加した。合計 2 当量の添加後、ガスの発生は停止し、添加の速度は減少した。混合物を周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を、0℃に冷却し、水 (6 L)、氷

50

(2 L)、及びブライン(2 L)の混合物を有する抽出フラスコに移した。混合物を、クエン酸(1.6 kg、960.96 mL、8.3280 mol)を添加することによって中和し、30分間攪拌した。水相を分離させ、ジエチルエーテル(2×2.5 L)で抽出した。合わせた有機層を、およそ2 Lに真空濃縮した。蒸留物は黄色をしており、0.8 % w/w 生成物からなっていた。更なる蒸留後、25 gの生成物のみが蒸留物から回収された。蒸留残留物を、常圧でビグリュ(30 cmの高さ)を用いる蒸留セットアップで更に濃縮した。蒸留を減圧(770 mbar)で継続し、氷中で冷却した収集フラスコ及びポンプとセットアップとの間のコールドトラップで圧力を徐々に低下させた(200 mbarまで)。混合した画分を、蒸留温度が71℃に到達するまで収集した。次いで、主要な画分(590 g)を、蒸留温度が70℃未満に低下するまで収集した。合わせた混合した画分を、ブラインに注ぎ入れ、ジエチルエーテル(3×75 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、常圧で、蒸留セットアップで濃縮した。生成物を、減圧(200 mbar)で蒸留して、無色油状の生成物(198 g)を得た。収集した混合した画分を再蒸留して、更なる生成物(44.25 g)を得た。全ての分量の生成物を合わせて(857 g)、炭酸カリウム(52 g)を添加することによって乾燥させ、6時間放置した。水レベルは検出可能なレベル未満に低下し、混合物をガラスフィルターで濾過して、無色油状の(R)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-オン(815 g、83%)を得た(815 g)。¹H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) δ 4.33(s, 1H), 2.40(d, J=1.1 Hz, 3H), 1.57(d, J=1.1 Hz, 3H) ppm. ¹⁹F NMR(282 MHz, クロロホルム-d) δ -77.96 ppm.

10

20

【0293】

実施例6

Na_v阻害特性を検出及び測定するE-VIPRアッセイ

ナトリウムイオンチャネルは、電界を適用することによって膜電圧変化を誘導することによって活性化され得る電位依存性タンパク質である。E-VIPRと称される電気的刺激器具及び使用方法は、国際公開第2002/008748A3号及びC.-J. Huang et al. Characterization of voltage-gated sodium channel blockers by electrical stimulation and fluorescence detection of membrane potential, 24 Nature Biotech. 439-46(2006)に記載されており、それら両方とも参照によりそれらの全体が組み込まれる。機器は、マイクロタイタープレートハンドラーと、クマリン及びオキソノール発光を同時に記録しながらクマリン染料を励起するための光学系と、波形発生器と、電流又は電圧制御増幅器と、アッセイプレートウェルに挿入される平行電極対と、を備える。統合コンピュータ制御下で、この機器は、マイクロタイタープレートのウェル内の細胞に、ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルを渡す。

30

40

【0294】

E-VIPRに対するアッセイを実行する16~20時間前に、完全なチャネル活性を有するヒトNa_v 1.8の切断形態を発現するHEK細胞を、ウェル当たり25,000個の細胞の密度で、マトリゲルで予めコーティングされたマイクロタイター384ウェルプレートに播種した。細胞プレートに播種する前に、2.5~5%のKIR2.1 Bacmamウイルスを最終細胞懸濁液に添加した。HEK細胞を、10% FBS(ウシ胎仔血清、適格; Sigma #F4135)、1% NEAA(非必須アミノ酸、Gibco #11140)、1% HEPES(Gibco #15630)、1% Pen-Strep(ペニシリン-ストレプトマイシン; Gibco #15140)、及び5 µg/mlのプラストサイジン(Gibco #R210-01)を補充したダルベッコ改変イーグル培地(DMEM)中で増殖させた。細胞を、90~95%の湿度及び5% CO₂で、通気キャップ細胞培養フラスコ中で増殖させた。

【0295】

50

試薬及びストック溶液：

【0296】

乾燥DMSO中、100mg/mLのプルロニック（登録商標）F-127（Sigma #P2443）

【0297】

化合物プレート：Corning 384ウェルポリプロピレン丸底#3656

【0298】

細胞プレート：384ウェル組織培養処理プレート（Greiner #781091-2B）

【0299】

J. A. Fornwald et al., Gene Expression in Mammalian Cells Using BacMam, a Modified Baculovirus System, 1350 Methods in Molecular Biology 95-116 (2016) の3.3項に記載されるように調製された、2.5~5%のKIR 2.1 Bacmamウイルス（社内で生産）。その内容全体は参照により組み込まれる。使用される濃度は、各バッチのウイルス力価に依存し得る。

【0300】

5mMのDisBAC₆ (3)、乾燥DMSO中の電圧感受性オキソノール受容体（CAS番号169211-44-3、5-[3-(1,3-ジヘキシルヘキサヒドロ-4,6-ジオキソ-2-チオキソ-5-ピリミジニル)-2-プロペン-1-イリデン]-1,3-ジヘキシルジヒドロ-2-チオキソ-4,6(1H,5H)-ピリミジンジオン）。DisBAC₆ (3)の調製は、Voltage Sensing by Fluorescence Resonance Energy Transfer in Single Cells, Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1995) Biophys. J. 69, 1272-1280に記載されるDisBAC₄ (3)の調製に類似している。

【0301】

市販の膜結合クマリン脂質FRETドナーである5mMのCC2-DMPE（ThermoFisher Scientific、カタログ番号K1017、CAS番号393782-57-5；テトラデカン酸、1,1'-[(1R)-1-[8-(6-クロロ-7-ヒドロキシ-2-オキソ-2H-1-ベンゾピラン-3-イル)-3-ヒドロキシ-3-オキシド-8-オキソ-2,4-ジオキサ-7-アザ-3-ホスファオクト-1-イル]-1,2-エタンジイル]エステル）を、乾燥DMSO中で調製した。また、蛍光共鳴エネルギー伝達を使用する細胞膜電位の改善インジケータ、Gonzalez, J. E. and Tsien, R. Y. (1997) Chem. Biol. 4, 269-277も参照されたい。

【0302】

電圧アッセイバックグラウンド抑制化合物（VABSC-1）を、H₂O（89~363mM、溶解度を維持するために使用される範囲）中で調製する

【0303】

ヒト血清（HS、Millipore #S1P1-01KL、又はSigma SLBR5469V及びSLBR5470Vを50%/50%混合物として、25%アッセイ最終濃度で）

【0304】

浴1緩衝液：

水中の塩化ナトリウム160mM（9.35g/L）、塩化カリウム、4.5mM（0.335g/L）、グルコース10mM（1.8g/L）、塩化マグネシウム（無水）1mM（0.095g/L）、塩化カルシウム2mM（0.222g/L）、HEPES 10mM（2.38g/L）。

10

20

30

40

50

【0305】

Na/TMA Clの溶液1緩衝液：

水中の塩化ナトリウム96mM (5.61g/L)、塩化ナトリウム4.5mM (0.335g/L)、テトラメチルアンモニウム (TMA) -Cl 64mM (7.01g/L)、グルコース10mM (1.8g/L)、塩化マグネシウム (無水) 1mM (0.095g/L)、塩化カルシウム2mM (0.222g/L) HEPES 10mM (2.38g/L)。

【0306】

ヘキシル染料溶液 (2倍濃度)：

0.5%β-シクロデキストリンを含む浴1緩衝液 (各使用前に新鮮に作製、Sigma #C4767)、8μMのCC2-DMP E、及び2μMのDiSBAC₆ (3)。溶液を、10%プルロニック (登録商標) F127ストックを、CC2-DMP E及びDiSBAC₆ (3)の合計体積と等しい体積で添加することによって作製した。調製の順序は、最初にプルロニック (登録商標) 及びCC2-DMP Eを混合し、次いで、DiSBAC₆ (3)を添加し、次いで、かき混ぜながら、浴1/β-シクロデキストリンを添加した。

10

【0307】

化合物充填緩衝液 (2倍濃度)：HS (ヒト血清 (HS) の不在下で実行される実験では省略) 50%、VABSC-1 1mM、BSA 0.2mg/ml (浴1)、KCl 9mM、DMSO 0.625%を含むNa/TMA Cl浴1緩衝液。

20

【0308】

アッセイプロトコル (7つの重要なステップ)：

1) 各ウェルの最終濃度に達するために、375nLの各化合物を、11点用量反応、3倍希釈で、0.075mMの中間ストック濃度から所望の最終濃度の240倍でポリプロピレン化合物プレートに予めスポッティングし (純粋なDMSO中)、細胞プレート中に300nMの最終濃度の最高用量を得た。ビヒクル対照 (純粋なDMSO)、及び陽性対照 (確立されたNav1.8阻害剤、DMSO中のアッセイで25μM最終) を、各プレートの最外部カラムにそれぞれ手動で添加した。化合物プレートを、ウェル当たり45μLの化合物充填緩衝液で充填し戻し、1:1の化合物の細胞プレートへの移動後に240倍希釈の化合物を得た (ステップ6を参照されたい)。アッセイ中の全てのウェルの最終DMSO濃度は0.625%であった (0.625%の最終DMSO濃度のために、0.75%DMSOを化合物充填緩衝液に補充した)。このアッセイ希釈プロトコルは、HSの存在下で、又は最終アッセイ体積が変更された場合に、より高い用量範囲を試験することができるように調整された。

30

2) ヘキシル染料溶液を調製した。

3) 細胞プレートを調製した。アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を80μLのBath-1緩衝液で3回洗浄し、各ウェル中に25μLの残留体積を維持した。

4) ウェル当たり25μLのヘキシル染料溶液を細胞プレートに分注した。細胞を、暗所で、室温又は周囲条件で20分間インキュベートした。

5) 化合物充填緩衝液のウェル当たり45μLを化合物プレートに分注した。

40

6) 細胞プレートを、25μLの残留体積を残して、ウェル当たり80μLのBath-1緩衝液で3回洗浄した。次いで、化合物プレートからウェル当たり25μLを各細胞プレートに移した。混合物を、室温/周囲条件で30分間インキュベートした。

7) 化合物を含む細胞プレートを、電流制御増幅器を使用してE-VIPR上で読み取って、対称二相波形を使用して刺激波パルスを送達した。ユーザプログラムされた電気刺激プロトコルは、1.25~4アンペアであり、4ミリ秒のパルス幅 (電極組成による) は10Hzで10秒間送達された。刺激前記録を各ウェルに対して0.5秒間行い、非刺激強度ベースラインを得た。刺激波形に続いて、0.5秒の刺激後記録を行い、安静状態への緩和を調べた。全てのE-VIPR応答を、200Hzの取得速度で測定した。

【0309】

50

データ分析：

データを分析して、460 nm及び580 nmのチャンネルで測定された発光強度の正規化比として報告した。時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得られた比として報告した。

【数 1】

$$R(t) = \frac{\left(\text{強度}_{460 \text{ nm}} \right)}{\left(\text{強度}_{580 \text{ nm}} \right)}$$

10

【0310】

データは、初期（ R_i ）及び最終（ R_f ）比を計算することによって更に低減（すなわち、正規化）された。これらは、刺激前期間の一部又は全ての間、及び刺激期間中の試料ポイントの間の平均比率値であった。次いで、蛍光比（ R_f / R_i ）を計算し、時間の関数として報告した。

【0311】

陽性対照の存在下、及び薬理学的薬剤（DMSOビヒクル陰性対照）の不在下でアッセイを実施することによって、対照応答を得た。陰性（N）対照及び陽性（P）対照に対する応答を上記のように計算した。次いで、化合物アンタゴニスト活性A%を以下のように定義し、

20

【数 2】

$$A = \frac{X - N}{P - N} \times 100$$

式中、Xは、試験化合物の比応答（すなわち、試験化合物の存在下でのパルストレインの開始時の、比応答の最大振幅又は作用電位ピークの数）である。この分析プロトコルを使用して、用量応答曲線をプロットし、本発明の様々な化合物についてIC₅₀値を生成した。これを以下に報告する。

30

【0312】

上に記載のE-VIPRアッセイでの0.01 μM未満の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、1、4、5、7、24、及び25を含む。

【0313】

上に記載のE-VIPRアッセイでの0.1 μM未満及び0.01 μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、6及び18を含む。

【0314】

上に記載のE-VIPRアッセイでの1 μM未満及び0.1 μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、2、8、13、14、20*、及び22*を含む。

40

【0315】

上に記載のE-VIPRアッセイでの1 μM以上の測定されたIC₅₀値を有する化合物は、3、9*、10*、11*、12*、15、16、17、19*、21*、及び23*を含む。

【0316】

化合物番号に続く「*」は、上記のように、アッセイがヒト血清の存在下で実施されたことを示す。

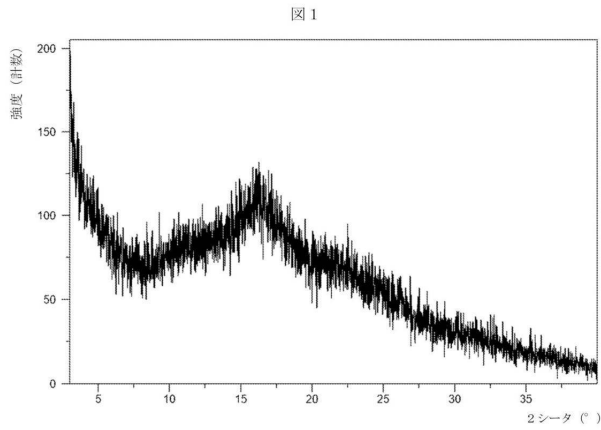
【0317】

50

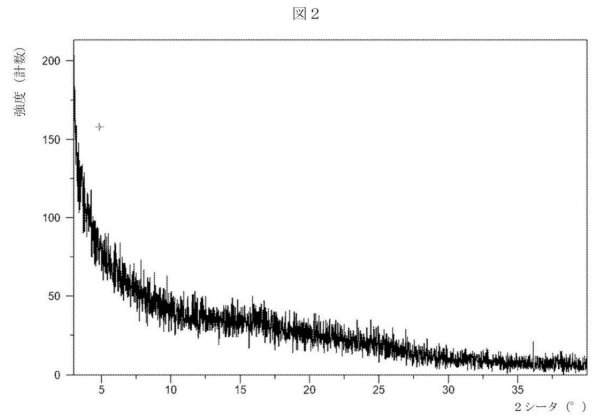
当業者にとっては明らかであるように、本明細書に記載の実施形態の多くの修正及び変形が、その範囲から逸脱することなくなされてもよい。本明細書に記載の特定の実施形態は、例示のみを目的として提供される。

【図面】

【図 1】

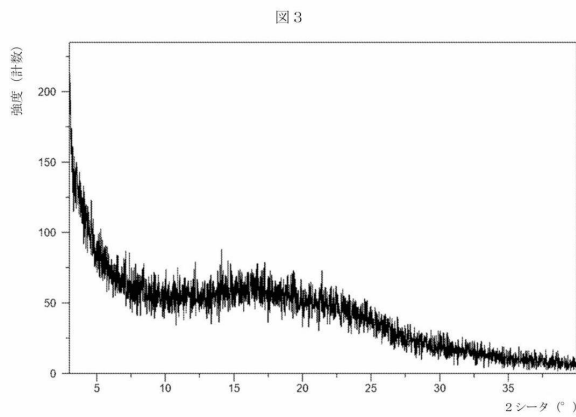


【図 2】



10

【図 3】



20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/072758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61P29/00 C07D405/12 A61K31/443 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/092667 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; ARASAPPAN ASHOK [US] ET AL.) 7 May 2020 (2020-05-07) cited in the application page 236; claims 1,6,21,23,26 -----	1-31
A	WO 2019/014352 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 17 January 2019 (2019-01-17) cited in the application claims 1,92-94 -----	1-31
X,P	WO 2021/113627 A1 (VERTEX PHARMA [US]) 10 June 2021 (2021-06-10) cited in the application the whole document -----	1-31
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
16 September 2022		26/09/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Fanni, Stefano

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/072758

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020092667 A1	07-05-2020	AR 116939 A1	30-06-2021
		AU 2019372057 A1	27-05-2021
		BR 112021008524 A2	03-08-2021
		CA 3117927 A1	07-05-2020
		CL 2021001078 A1	29-10-2021
		CN 113272293 A	17-08-2021
		CO 2021005553 A2	30-07-2021
		CR 20210209 A	20-05-2021
		DO P2021000082 A	22-07-2021
		EA 202191177 A1	28-07-2021
		EC SP21030066 A	31-05-2021
		EP 3873893 A1	08-09-2021
		IL 282468 A	31-05-2021
		JP 2022506146 A	17-01-2022
		KR 20210086687 A	08-07-2021
		MA 54076 A	09-02-2022
		NI 202100029 A	13-08-2021
		PE 20211693 A1	01-09-2021
		SG 11202104326T A	28-05-2021
		TW 202031643 A	01-09-2020
		US 2020140411 A1	07-05-2020
		US 2021387966 A1	16-12-2021
		US 2022289710 A1	15-09-2022
		WO 2020092667 A1	07-05-2020
WO 2019014352 A1	17-01-2019	AU 2018300150 A1	30-01-2020
		BR 112020000553 A2	21-07-2020
		CA 3069720 A1	17-01-2019
		CL 2020000075 A1	31-07-2020
		CN 111065383 A	24-04-2020
		CO 2020000145 A2	17-01-2020
		CR 20200064 A	03-08-2020
		DO P2020000004 A	15-07-2020
		EC SP20003147 A	28-02-2020
		EP 3651752 A1	20-05-2020
		IL 271948 A	27-02-2020
		JP 2020526561 A	31-08-2020
		KR 20200026987 A	11-03-2020
		MA 49566 A	20-05-2020
		PE 20201164 A1	28-10-2020
		PH 12020500066 A1	28-09-2020
		SG 11202000230V A	27-02-2020
		TN 2020000001 A1	04-10-2021
		TW 201920081 A	01-06-2019
		US 2019016671 A1	17-01-2019
		US 2021094906 A1	01-04-2021
		UY 37806 A	31-01-2020
		WO 2019014352 A1	17-01-2019
WO 2021113627 A1	10-06-2021	AR 120680 A1	09-03-2022
		AU 2020397059 A1	21-07-2022
		CA 3164134 A1	10-06-2021
		CN 114945566 A	26-08-2022
		CO 2022008969 A2	09-09-2022
		EC SP22052564 A	31-08-2022
		EP 4069691 A1	12-10-2022
		IL 293592 A	01-08-2022
		TW 202128675 A	01-08-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/443

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,J
O,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,M
Z,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,
TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ベック, エリザベス メアリー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 プリン, ロバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 エチェバリア ジャルディ, ゴルカ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ステイモス, ディーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 シュミット, イボンヌ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ポンティロ, ジョセフ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 トムソン, スティーブン アンドリュー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ショー, デイビッド マシュ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 アハマド, ナディア エム.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 カルバーリョ メイレレス, リディオ マルクス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 スケラット, サラ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ハディダ ルア, サラ エス.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ノイバート, ティモシー ドナルド

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ハーレイ, デニス ジェイムズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 デュラント, スティーブン ジョン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 レイ, クリストファー

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ビラニ, アニサ ニザリ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ノース, キリ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

(72)発明者 ガラン, バイラビ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50

- (72)発明者 ネグテル, ロナルド マーセラス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50
- (72)発明者 チャデク, エワ イウォナ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50
- (72)発明者 ピンダー, ジョアン ルイーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50
- (72)発明者 スーザ, ブルーノ アルトゥール
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50
- (72)発明者 ピラード, フランソワーズ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02210, ボストン, ノーザン アベニュー 50
- Fターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 GA02 GA08 MA01 MA04 NA14 ZA02
ZA08 ZA36 ZC42

【要約の続き】

