

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和1年6月13日(2019.6.13)

【公開番号】特開2019-70032(P2019-70032A)

【公開日】令和1年5月9日(2019.5.9)

【年通号数】公開・登録公報2019-017

【出願番号】特願2019-5976(P2019-5976)

【国際特許分類】

C 07D 213/30 (2006.01)  
C 07D 213/81 (2006.01)  
C 07D 401/12 (2006.01)  
C 07D 409/12 (2006.01)  
C 07D 401/10 (2006.01)  
C 07D 417/12 (2006.01)  
C 07D 239/26 (2006.01)  
C 07D 403/12 (2006.01)  
C 07D 239/28 (2006.01)  
C 07D 403/14 (2006.01)  
C 07D 403/06 (2006.01)  
C 07D 401/14 (2006.01)  
C 07D 213/79 (2006.01)  
A 61K 31/444 (2006.01)  
A 61K 31/4439 (2006.01)  
A 61K 31/4418 (2006.01)  
A 61K 31/4436 (2006.01)  
A 61K 31/496 (2006.01)  
A 61K 31/5377 (2006.01)  
A 61K 31/4545 (2006.01)  
A 61K 31/4427 (2006.01)  
A 61K 31/506 (2006.01)  
A 61K 31/505 (2006.01)  
A 61P 43/00 (2006.01)  
A 61P 25/02 (2006.01)  
A 61P 25/00 (2006.01)

【F I】

C 07D 213/30 C S P  
C 07D 213/81  
C 07D 401/12  
C 07D 409/12  
C 07D 401/10  
C 07D 417/12  
C 07D 239/26  
C 07D 403/12  
C 07D 239/28  
C 07D 403/14  
C 07D 403/06  
C 07D 401/14  
C 07D 213/79  
A 61K 31/444

A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/4418	
A 6 1 K	31/4436	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/4427	
A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/505	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	25/00	1 0 1

## 【手続補正書】

【提出日】平成31年4月18日(2019.4.18)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

## 【補正の内容】

【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式 I - A :

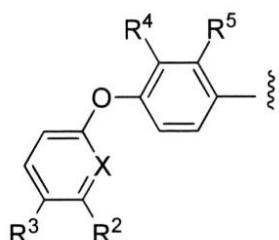
## 【化1】



を有する化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

(式中、Zが、

## 【化2】

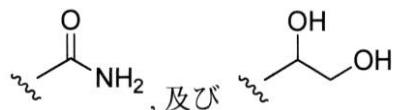


であり、

HETが、6員窒素含有ヘテロアリールであり、

Eが、

## 【化3】



からなる群から選択され、

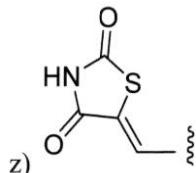
Xが、N及びCR<sup>1</sup>からなる群から選択され、R<sup>1</sup>が、

a) 水素、

b) 任意に置換されるヘテロアリール、

- c ) ヘテロアルキル、
- d ) ( アラルキルアミノ ) アルキル、
- e ) 任意に置換される ( ヘテロシクロ ) アルキル、
- f ) 任意に置換されるアリール、
- g ) ( ヘテロシクロアルキルアミノ ) アルキル、
- h ) ( ヘテロシクロアミノ ) アルキル、
- i ) アルカノールアミン、
- j ) ヒドロキシアルキル、
- k ) ( アミノ ) アルキル、
- l ) ( アルキルアミノ ) アルキル、
- m ) ( ジアルキルアミノ ) アルキル、
- n ) ( シクロアルキルアミノ ) アルキル、
- o ) ( ニトロ ) アルキル、
- p ) 任意に置換される ( カルボキサミド ) アルキル、
- q ) ( ハロアルキルアミノ ) アルキル、
- r ) ( ヒドロキシ ) ( シアノ ) アルキル、
- s ) ( アミノ ) ( シアノ ) アルキル、
- t ) ( ヒドロキシ ) ハロアルキル、
- u ) ( ヘテロアリールアミノ ) アルキル、
- v ) ( ヘテロアリール ) アルキル、
- w )  $\text{C O R}^1{}^{\text{a}}$ 、
- x )  $\text{S O}_2 \text{N R}^8{}^{\text{a}} \text{R}^8{}^{\text{b}}$ 、
- y )  $\text{C O C O N R}^9{}^{\text{a}} \text{R}^9{}^{\text{b}}$ 、及び

## 【化4】



からなる群から選択され、

$\text{R}^1{}^{\text{a}}$  が、ヒドロキシ、アルコキシ、及び  $\text{N R}^7{}^{\text{a}} \text{R}^7{}^{\text{b}}$  からなる群から選択され、

$\text{R}^7{}^{\text{a}}$  が、

- a ) 水素、
- b ) アルキル、
- c ) ヒドロキシアルキル、
- d ) ( アミノ ) アルキル、
- e ) ( アルキルアミノ ) アルキル、
- f ) ( ジアルキルアミノ ) アルキル、
- g ) アリール、
- h ) ( ヘテロアリール ) アルキル、及び

i ) ヘテロアリールからなる群から選択され、

$\text{R}^7{}^{\text{b}}$  が、水素及びアルキルからなる群から選択されるか、または

$\text{R}^7{}^{\text{a}}$  及び  $\text{R}^7{}^{\text{b}}$  が、一緒になって形成一緒になって 3 ~ 8 員の任意に置換されるヘテロシクロを形成し、

$\text{R}^8{}^{\text{a}}$  及び  $\text{R}^8{}^{\text{b}}$  が、それぞれ独立して、水素及びアルキルからなる群から選択されるか、または

$\text{R}^8{}^{\text{a}}$  及び  $\text{R}^8{}^{\text{b}}$  が、一緒になって形成一緒になって 3 ~ 8 員の任意に置換されるヘテロシクロを形成し、

$\text{R}^9{}^{\text{a}}$  及び  $\text{R}^9{}^{\text{b}}$  が、それぞれ独立して、水素及びアルキルからなる群から選択される

か、または

R<sup>9-a</sup> 及び R<sup>9-b</sup> が、一緒になって形成一緒になって 3 ~ 8 員の任意に置換されるヘテロシクロを形成し、

R<sup>2</sup> が、

- a ) 水素、
- b ) 任意に置換されるヘテロアリール、
- c ) ヘテロアルキル、
- d ) ( アラルキルアミノ ) アルキル、
- e ) 任意に置換される ( ヘテロシクロ ) アルキル、
- f ) 任意に置換されるアリール、
- g ) ( ヘテロシクロアルキルアミノ ) アルキル、
- h ) ( ヘテロシクロアミノ ) アルキル、
- i ) アルカノールアミン、
- j ) ヒドロキシアルキル、
- k ) ( アミノ ) アルキル、
- l ) ( アルキルアミノ ) アルキル、
- m ) ( ジアルキルアミノ ) アルキル、
- n ) ( シクロアルキルアミノ ) アルキル、
- o ) ( ニトロ ) アルキル、
- p ) ( カルボキサミド ) アルキル、及び
- q ) ( ハロアルキルアミノ ) アルキルからなる群から選択され、

R<sup>3</sup> が、

- a ) 水素、
- b ) ハロ、
- c ) シアノ、
- d ) ハロアルキル、
- e ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、
- f ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、
- g ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、及び
- h ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルコキシからなる群から選択され、

R<sup>4</sup> が、

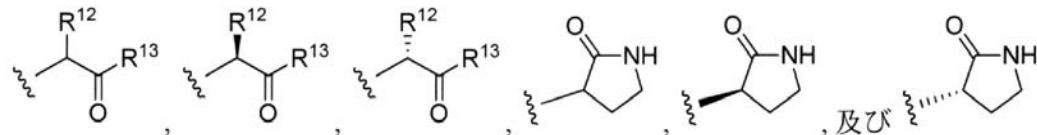
- a ) 水素、
- b ) クロロ、
- c ) シアノ、
- d ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、
- e ) アリールアミノ、
- f ) ( アリールアミノ ) アルキル、
- g ) ( アリールオキシ ) アルキル、
- h ) ( ジアルキルアミノ ) アルキル、
- i ) アルコキシアルキル、
- j ) ( ヘテロシクロ ) アルキル、
- k ) 任意に置換されるアリール、及び
- l ) 任意に置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、

R<sup>5</sup> が、

- a ) 水素、
- b ) クロロ、
- c ) シアノ、
- d ) C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> ハロアルキル、
- e ) アリールアミノ、
- f ) ( アリールアミノ ) アルキル、

- g ) (アリールオキシ)アルキル、  
 h ) (ジアルキルアミノ)アルキル、  
 i ) アルコキシアルキル、  
 j ) (ヘテロシクロ)アルキル、  
 k ) 任意に置換されるアリール、及び  
 l ) 任意に置換されるヘテロアリールからなる群から選択され、  
 R<sup>1</sup><sup>0</sup> が、  
 b ) ジヒドロキシアルキル、  
 c ) カルボキシ、  
 d ) (ヘテロアリール)アルキル、  
 e ) (アセトキシ)アルキル、  
 f ) -Y-R<sup>1</sup><sup>1</sup>、及び  
 g ) カルボキサミドからなる群から選択され、  
 Y が、-O-または-NH-であり、  
 R<sup>1</sup><sup>1</sup> が、

## 【化5】



からなる群から選択され、

R<sup>1</sup><sup>2</sup> が、水素、アルキル、及びヒドロキシアルキルからなる群から選択され、  
 R<sup>1</sup><sup>3</sup> が、ヒドロキシ、アルコキシ、及び-NR<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>a</sup>R<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>b</sup> からなる群から選択され、  
 R<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>a</sup> が、

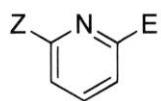
- a ) 水素、
- b ) アルキル、
- c ) アラルキル、
- d ) (ヘテロシクロ)アルキル、
- e ) (ヘテロアリール)アルキル、
- f ) (アミノ)アルキル、
- g ) (アルキルアミノ)アルキル、
- h ) (ジアルキルアミノ)アルキル、
- i ) (カルボキサミド)アルキル、
- j ) (シアノ)アルキル、
- k ) アルコキシアルキル、
- l ) ヒドロキシアルキル、及び
- m ) ヘテロアルキルからなる群から選択され、

R<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>b</sup> が、水素及びアルキルからなる群から選択されるか、または  
 R<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>a</sup> 及び R<sup>1</sup><sup>4</sup><sup>b</sup> が、結合される窒素原子と一緒にになって、3~8員の任意に置換  
 されるヘテロシクロを形成する。)

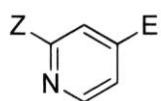
## 【請求項2】

Z-HE-T-E が、

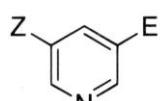
## 【化6】



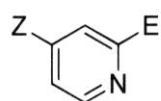
HET-1 ,



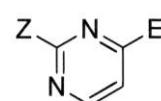
HET-2 ,



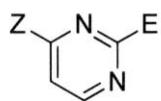
HET-3 ,



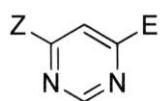
HET-4 ,



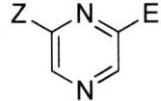
HET-5 ,



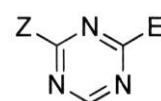
HET-6 ,



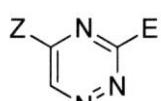
HET-7 ,



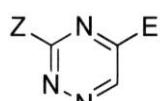
HET-8 ,



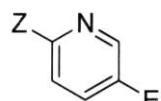
HET-9 ,



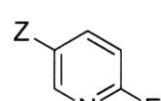
HET-10 ,



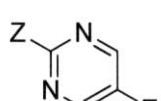
HET-11 ,



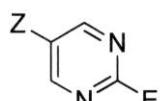
HET-12 ,



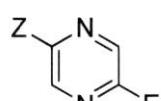
HET-13 ,



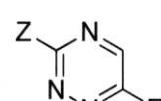
HET-14 ,



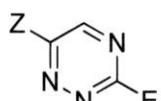
HET-15 ,



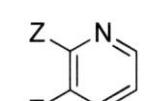
HET-16 ,



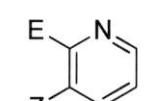
HET-17 ,



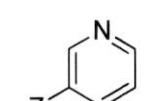
HET-18 ,



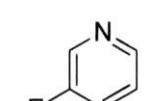
HET-19 ,



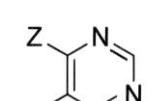
HET-20 ,



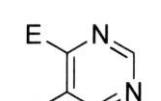
HET-21 ,



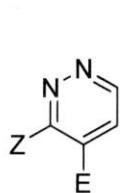
HET-22 ,



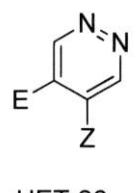
HET-23 ,



HET-24 ,



HET-25 及び



HET-26 ,

からなる群から選択され、

上記 Z - H E T - E 基のそれぞれが、R<sup>1</sup> によって（式 I - A に記載される通り）さらに置換される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

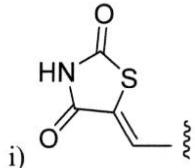
## 【請求項 3】

R<sup>1</sup> が、

- a ) (ヒドロキシ) (シアノ) アルキル、
- b ) (アミノ) (シアノ) アルキル、
- c ) (ヒドロキシ) ハロアルキル、

- d) (ヘテロアリールアミノ)アルキル、
- e) (ヘテロアリール)アルキル、
- f) COR<sup>1</sup><sup>a</sup>、
- g) SO<sub>2</sub>NR<sup>8</sup><sup>a</sup>R<sup>8</sup><sup>b</sup>、
- h) COCONR<sup>9</sup><sup>a</sup>R<sup>9</sup><sup>b</sup>、及び

【化7】



からなる群から選択される、請求項1または2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

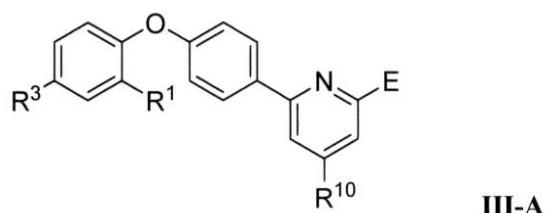
【請求項4】

Z - H E T - E が、H E T - 1、H E T - 2、H E T - 3、H E T - 4、H E T - 5、H E T - 6、H E T - 7、H E T - 8、H E T - 9、H E T - 10、及びH E T - 11からなる群から選択される、請求項1から3のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項5】

式 I I I - A :

【化8】



を有する、請求項1から4のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項6】

- R<sup>1</sup> が、
- a) 任意に置換されるヘテロアリール、
- b) ヘテロアルキル、
- c) (アラルキルアミノ)アルキル、
- d) 任意に置換される(ヘテロシクロ)アルキル、
- e) 任意に置換されるアリール、
- f) (ヘテロシクロアルキルアミノ)アルキル、
- g) (ヘテロシクロアミノ)アルキル、
- h) アルカノールアミン、
- i) (アミノ)アルキル、
- j) (アルキルアミノ)アルキル、
- k) (ジアルキルアミノ)アルキル、
- l) (シクロアルキルアミノ)アルキル、
- m) (ニトロ)アルキル、及び
- n) (カルボキサミド)アルキルからなる群から選択される、請求項5に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項7】

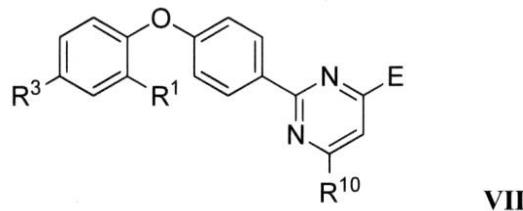
R<sup>1</sup> が、任意に置換されるヘテロアリール、(ヘテロシクロ)アルキル、及び(ジアルキルアミノ)アルキルからなる群から選択される、請求項6に記載の化合物、またはその

薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 8】

式 V I I :

【化 9】



を有する、請求項 1 から 4 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

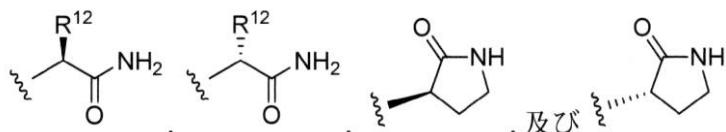
【請求項 9】

$R^{10}$  が、任意に置換されるヘテロアリールである、請求項 1 または 8 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

$R^{10}$  が、水素、ジヒドロキシアルキル、及び  $-Y-R^{11}$  からなる群から選択され、  
 $R^{11}$  が、

【化 10】



からなる群から選択され、 $R^{12}$  が、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキルである、請求項 1 から 9 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

$R^{10}$  が、

【化 11】

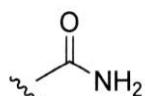


からなる群から選択される、ジヒドロキシアルキルである、請求項 10 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

E が、

【化 12】



であるか、または、

【化 13】



からなる群から選択される、請求項 1 から 11 のいずれかに記載の化合物、またはその薬

学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 3】

R<sup>3</sup> が、ハロ、シアノ、及びハロアルキルからなる群から選択される、請求項 1 から 1 2 のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 1 4】

(S) - 6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 2 - (4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 2 - (6 - カルバモイル - 2 - (4 - (2 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - イル) エチル酢酸塩、  
 (S) - 2 - (4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) - 6 - ((2 - オキソピロリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 6 - (2 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) エチル) - 2 - (4 - (2 - (モルホリノメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) - 6 - ((2 - オキソピロリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) - 6 - ((2 - オキソピロリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 2 - (4 - (2 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) - 6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 6 - カルバモイル - 2 - (4 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、  
 6 - カルバモイル - 2 - (4 - (モルホリノメチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボン酸、  
 (R) - 2 - (4 - (2 - ((ジエチルアミノ) メチル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) - 6 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 6 - ((1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) ピラジン - 2 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) - 6 - (4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピコリンアミド、  
 (S) - 6 - (4 - (2 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 4 - (1, 2 - ジヒドロキシエチル) ピコリンアミド、  
 (S) - 2 - (4 - (2 - (1 - (アゼチジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - クロロフェノキシ) フェニル) - 6 - ((2 - オキソピロリジン - 3 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 6 - ((1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - (トリフルオロメチル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、  
 (S) - 6 - ((1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) アミノ) - 2 - (4 - (2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェノキシ) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S)-6-((1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-2-(4-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、および

(S)-2-(4-(4-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-6-((2-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-カルボキサミド、

からなる群から選択される、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

**【請求項15】**

請求項1から14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

**【請求項16】**

脳卒中、頭部外傷に起因する神経損傷、てんかん、発作、全脳及び局所脳虚血に続くニューロン脱落、疼痛、偏頭痛、原発性肢端紅痛症、発作性激痛障害、小脳萎縮、運動失調、精神遅滞、神経変性障害、躁うつ病、耳鳴り、筋緊張症、運動障害、または不整脈を治療する、あるいは哺乳動物において局所麻酔を提供するための、請求項15に記載の医薬組成物。

**【請求項17】**

疼痛を治療するための、請求項16に記載の医薬組成物。

**【請求項18】**

疼痛の先制的または一次緩和的治療のための、または、該疼痛が、慢性疼痛、炎症性疼痛、神経障害性疼痛、急性疼痛、及び手術上の疼痛からなる群から選択される、請求項17も記載の医薬組成物。

**【請求項19】**

ナトリウムチャネルを表現することができる細胞を、請求項1から14のいずれかに記載の少なくとも一つの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物に接触させることを含む、細胞中でナトリウムチャネル機能を調節するインビトロでの方法。

**【請求項20】**

前記化合物が、<sup>3</sup>H、<sup>11</sup>C、または<sup>14</sup>Cで放射標識される、請求項1から14のいずれかに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。