

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2011-526919

(P2011-526919A)

(43) 公表日 平成23年10月20日(2011.10.20)

(51) Int.Cl.

**C07D 417/14** (2006.01)  
**A61K 31/427** (2006.01)  
**A61P 29/00** (2006.01)  
**A61P 19/02** (2006.01)  
**A61P 25/06** (2006.01)

F 1

C07D 417/14  
A61K 31/427  
A61P 29/00  
A61P 19/02  
A61P 25/06

テーマコード(参考)

4C063  
4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 78 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2011-516842 (P2011-516842)  
(86) (22) 出願日 平成21年7月1日 (2009.7.1)  
(85) 翻訳文提出日 平成23年2月17日 (2011.2.17)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2009/049346  
(87) 國際公開番号 WO2010/002956  
(87) 國際公開日 平成22年1月7日 (2010.1.7)  
(31) 優先権主張番号 61/077,220  
(32) 優先日 平成20年7月1日 (2008.7.1)  
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 598032106  
バーテックス ファーマシューティカルズ  
インコーポレイテッド  
VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139-4242, ケンブリッジ, ウエーバリー ストリート 130  
130 Waverly Street,  
Cambridge, Massachusetts 02139-4242, U.S.A.  
(74) 代理人 100078282  
弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イオンチャネルの阻害剤としての複素環式誘導体

## (57) 【要約】

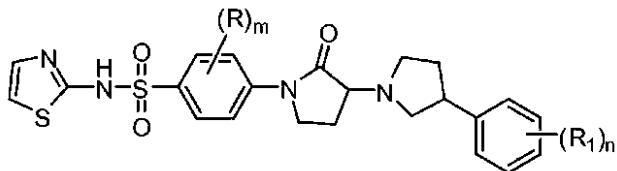
本発明は、イオンチャネルの阻害剤として有用な複素環式誘導体に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物および様々な障害の処置において組成物を使用する方法も提供する。これらの化合物および製薬上許容される組成物は、限定されないが、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、または癌性疼痛を含む、様々な疾患、障害、または状態を処置またはその重篤度を減らすために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物または製薬上許容されるその塩：

## 【化 6 5】

**I**

10

[式中、各々独立して、

R および R<sub>1</sub> は、ハロまたは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 脂肪族であり、

m は、0 ~ 4 の整数（両端を含む）であり、

n は、0 ~ 5 の整数（両端を含む）である]。

## 【請求項 2】

R がハロである、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 3】

R<sub>1</sub> がハロである、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

20

R<sub>1</sub> が C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> 脂肪族である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

m が 0 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 6】

m が 2 である、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 7】

n が 0 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 8】

n が 1 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 9】

n が 2 である、請求項 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

30

## 【請求項 10】

R が F である、請求項 1 から 9 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 11】

R<sub>1</sub> が C<sub>1</sub> である、請求項 1 から 3 および 5 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 12】

R<sub>1</sub> が F である、請求項 1 から 3 および 5 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 13】

R<sub>1</sub> がメチルである、請求項 1 から 2 および 4 から 10 のいずれか一項に記載の化合物。

## 【請求項 14】

m および n が 0 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 15】

m が 0 あり、n が 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 16】

m が 0 あり、n が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 17】

m が 0 あり、n が 1 あり、R<sub>1</sub> が C<sub>1</sub> である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 18】

m が 0 あり、n が 1 あり、R<sub>1</sub> が F である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 19】

40

50

$m$  が 0 であり、 $n$  が 2 であり、 $R_1$  が C 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 0】

$m$  が 0 であり、 $n$  が 2 であり、 $R_1$  が C 1 および Me である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

$m$  が 2 であり、 $R$  が F であり、 $n$  が 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

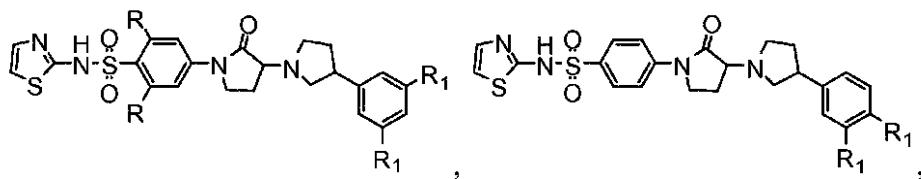
$m$  が 2 であり、 $R$  が F であり、 $n$  が 2 であり、 $R_1$  が C 1 である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

式 I a、I b、I c、I d、または I e を有する、請求項 1 に記載の化合物：

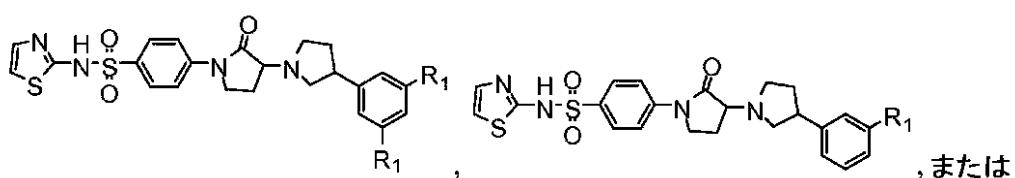
10

【化 6 6】



Ia

Ib

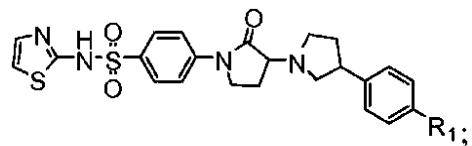


Ic

Id

20

【化 6 7】



30

Ie

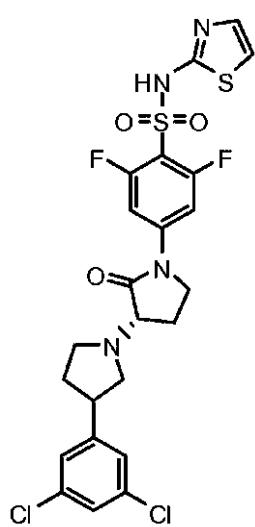
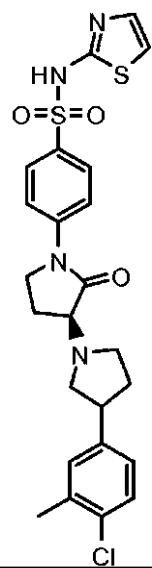
[式中、各々独立して、

$R$  および  $R_1$  は、C 1 ~ C 6 脂肪族またはハロである]。

【請求項 2 4】

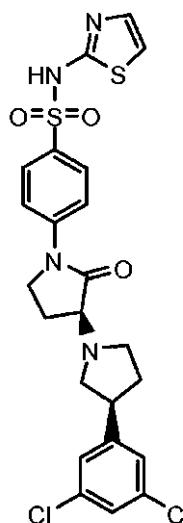
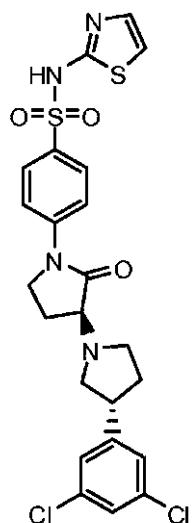
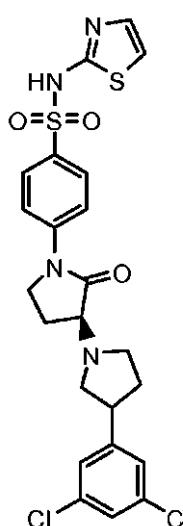
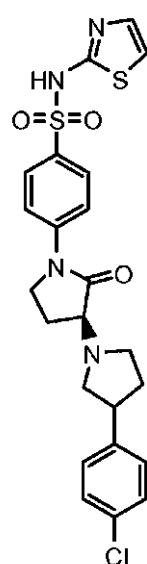
化合物が以下

【化 6 8】

**1****2**

10

【化 6 9】

**3****4****5****6**

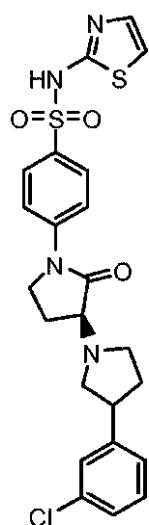
10

20

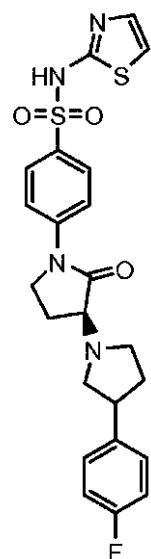
30

【化 7 0】

7

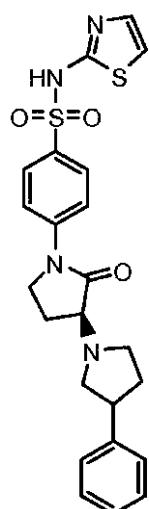


8

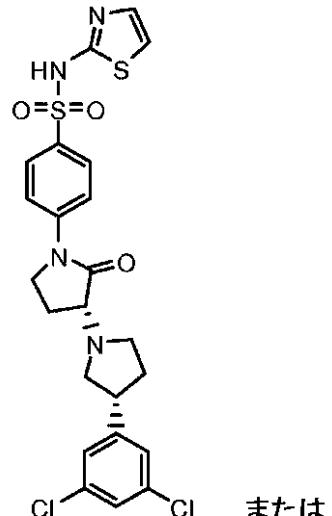


10

9



10



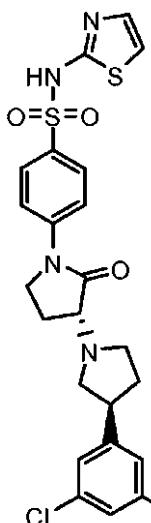
20

30

または

## 【化71】

11



10

から選択される、請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項25】

請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物および製薬上許容される担体を含む薬学的組成物。

30

## 【請求項26】

NaV1.1またはNaV1.3ナトリウムイオンチャネルを請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物と接触させるステップを含む、NaV1.1またはNaV1.3ナトリウムイオンチャネルを調節する方法。

40

## 【請求項27】

有効量の請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物を処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、該被験体において、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、癌性疼痛、脳卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘導性の狭心症、動悸、高血圧、偏頭痛、または異常な胃腸管運動を処置またはその重篤度を減らす方法。

30

## 【請求項28】

急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛を処置またはその重篤度を減らすために使用する、請求項27に記載の方法。

40

## 【請求項29】

根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛、頸部痛、難治性疼痛、急性疼痛、手術後疼痛、背痛、耳鳴または癌性疼痛を処置またはその重篤度を減らすために使用する、請求項27に記載の方法。

50

## 【請求項30】

大腿骨癌性疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、骨関節炎、脊髄狭窄症、神経因性腰痛、神経因性腰痛、筋筋膜痛症候群、線維筋痛症、側頭下頸関節痛、腹部を含む慢性内臓痛、膵臓、IBS疼痛、慢性および急性の頭痛、偏頭痛、群発頭痛を含む緊張性頭痛、ヘルペス後神経痛を含む慢性および急性の神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー歯神経障害、遺伝性感覚神経障害、末梢神経傷害

、有痛性神経腫、異所性近位および遠位放電、神経根障害、化学療法誘導性の神経因性疼痛、放射線療法誘導性の神経因性疼痛、乳房切除術後疼痛、中枢疼痛、脊髄損傷疼痛、脳卒中後疼痛、視床痛、複合性局所疼痛症候群、幻肢痛、難治性疼痛、急性疼痛、急性手術後疼痛、急性筋骨格痛、関節痛、機械的腰痛、頸部痛、腱炎、傷害／運動痛、腹痛を含む急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆囊症、腸管閉塞、ヘルニアなど、心臓痛を含む胸部痛、陣痛を含む骨盤痛、腎仙痛、急性産科的疼痛、帝王切開術疼痛、急性炎症性の火傷および外傷痛、子宮内膜症を含む急性間欠痛、急性帯状疱疹痛、鎌状赤血球貧血、急性膀胱炎、突出痛、副鼻腔炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛、多発性硬化症（M S）疼痛、鬱病疼痛、らい病疼痛、ベーチェット病疼痛、有痛脂肪症、静脈炎疼痛、ギラン・バレー疼痛、痛む脚および動く足趾、ハグレンンド症候群、肢端紅痛症疼痛、ファブリー病疼痛、尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖器の疾患、過活動膀胱、有痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎（I C）、もしくは前立腺炎、I型およびII型の複合性局所疼痛症候群（C R P S）、または狭心症誘導性の疼痛を処置するまたはその重篤度を減らすために使用する、請求項27に記載の方法。

10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、イオンチャネルの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む製薬上許容される組成物および様々な障害の処置において組成物を使用する方法も提供する。

20

## 【背景技術】

## 【0002】

Naチャネルは、ニューロンおよび筋細胞などのすべての興奮性細胞における活動電位の発生の中心となっている。これらは脳、胃腸管の平滑筋、骨格筋、末梢神経系、脊髄および気道を含む興奮性組織において主要な役割を果たす。したがって、これらは、癲癇（Mouillard, B. およびD. Bertrand (2002) 「Epilepsy and sodium channel blockers」、Expert Opin. Ther. Patents, 12(1): 85-91 を参照）、疼痛（Waxman, S. G.、S. Dib-Hajjら (1999) 「Sodium channels and pain」、Proc Natl Acad Sci U S A, 96(14): 7635-9 およびWaxman, S. G.、T. R. Cumminsら (2000) 「Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review」、J Rehabil Res Dev, 37(5): 517-28 を参照）、筋緊張症（Meola, G. およびV. Sansone (2000) 「Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies」、Neurol Sci, 21(5): S953-61 およびMankodi, A. およびC. A. Thornton (2002) 「Myotonic syndromes」、Curr Opin Neurol, 15(5): 545-52 を参照）、運動失調（Meissler, M. H.、J. A. Kearneyら (2002) 「Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」、Novartis Found Symp, 241: 72-81 を参照）、多発性硬化症（Black, J. A.、S. Dib-Hajjら (2000) 「Sensory neuron-specific sodium channel SNS is abnormally expressed in the brains of mice with experimental allergic encephalomyelitis and humans with multiple sclerosis」、Proc Natl Acad Sci U S A, 97(21): 11598-602 およびRenganathan, M.、M. Gelderblomら (2003) 「Expr 30 40 50

ession of  $\text{Na}(\nu)1.8$  sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells」、*Brain Res.*、959(2):235-42を参照)、過敏性腸(Su, X.、R.E. Wachtelら(1999)「Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia」、*Am J Physiol*、277(6パート1):G1180-8およびLaird, J.M.、V. Souslovaら(2002)「Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in  $\text{Nav}1.8$  (SNS/PN3)-null mice」、*J Neurosci*、22(19):8352-6を参照)、尿失禁および内臓痛(Yoshimura, N.、S. Sekiら(2001)「The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel  $\text{Na}(\nu)1.8$  (PS3/SNS) in a rat model of visceral pain」、*J Neurosci*、21(21):8690-6を参照)、ならびに不安および鬱病などの数々の精神機能不全(Hurley, S.C.(2002)「Lamotrigine update and its use in mood disorders」、*Ann Pharmacother*、36(5):860-73を参照)等の様々な病状において主要な役割を果たす。  
10

#### 【0003】

電位作動型Naチャネルは、9個の異なるサブタイプ( $\text{NaV}1.1 \sim \text{NaV}1.9$ )からなる遺伝子ファミリーを含む。表1に示すように、これらのサブタイプは組織特異的な局在化および機能的な差異を示す(非特許文献1を参照)。遺伝子ファミリーの3つのメンバー( $\text{NaV}1.8$ 、 $1.9$ 、 $1.5$ )は周知のNaチャネル遮断剤TTXによる遮断に対して耐性があり、この遺伝子ファミリー内のサブタイプ特異性が実証されている。突然変異の分析により、グルタミン酸387がTTX結合の重大な残基として同定されている(非特許文献2を参照)。

#### 【0004】

## 【表1】

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

Na アイソフォーム	組織	TTX IC50	兆候
NaV1.1	CNS、ニューロン のPNS細胞体	10nM	疼痛、癲癇、神經変性
NaV1.2	CNS、軸索中 で高い	10nM	神經変性 癲癇
NaV1.3	CNS、胚性、 損傷神經	15nM	疼痛
NaV1.4	骨格筋	25nM	筋硬直症
NaV1.5	心臓	2μM	不整脈、長いQT
NaV1.6	CNS、広範、 最も豊富	6nM	疼痛、運動障害
NaV1.7	PNS、DRG、 末端、神經内分泌	25nM	疼痛、神經内分泌障害
NaV1.8	PNS、DRG およびTG中の 小ニューロン	>50μM	疼痛
NaV1.9	PNS、DRG およびTG中の 小ニューロン	1μM	疼痛

一般に、電位作動型ナトリウムチャネル(NaV)は、正常および異常な疼痛感覚を構成およびコード化している電気シグナルを伝達する神経系中の興奮性組織の活動電位の迅速な上昇の開始を担っている。NaVチャネルのアンタゴニストはこれらの疼痛シグナル

10

20

30

40

50

を減衰させることができ、限定されないが、急性、慢性、炎症性、および神経因性の疼痛が含まれる様々な疼痛状態の処置に有用である。TTX、リドカイン(Mao, J. およびL.L.Chen(2000)「Systemic lidocaine for neuropathic pain relief」、Pain, 87(1):7-17.を参照)、ブピバカイン、フェニトイントン(Jensen, T.S.(2002)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」、Eur J Pain, 6(補遺A):61-8を参照)、ラモトリギン(Rozen, T.D.(2001)「Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia」、Headache, 41補遺1:S25-32およびJensen, T.S.(2002)「Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence」、Eur J Pain, 6(補遺A):61-8.を参照)、ならびにカルバマゼピン(Backonja, M.M.(2002)「Use of anticonvulsants for treatment of neuropathic pain」、Neurology, 59(5補遺2):S14-7を参照)などの既知のNaVアンタゴニストは、ヒトおよび動物モデルにおける疼痛の減衰に有用であることが示されている。

#### 【0005】

組織の傷害または炎症の存在下で発生する痛覚異常過敏(有痛性のものに対する極端な感度)は、少なくとも部分的に、傷害部位を神経支配する高閾値一次求心性ニューロンの易興奮性の増加を反映している。電位感受性ナトリウムチャネルの活性化は神経活動電位の生成および伝播に重要である。NaV電流の変調が神経の易興奮性を制御するために使用される内在性機構であるということを示す証拠が増えている(Goldin, A.L.(2001)「Resurgence of sodium channel research」、Annu Rev Physiol, 63:871-94を参照)。いくつかの動力学的および薬理学的に明確に異なる電位作動型ナトリウムチャネルが後根神経節(DRG)ニューロン中で見つかっている。TTX耐性電流はマイクロモル濃度のテトロドキシンに非感受性であり、他の電位作動型ナトリウムチャネルと比較した場合に遅い活性化および不活性化の動力学ならびにより脱分極した活性化閾値を示す。TTX耐性ナトリウム電流は、侵害受容に関与している可能性が高い痛覚ニューロンの部分集団に主に限定されている。具体的には、TTX耐性ナトリウム電流は小さな細胞体直径を有するニューロン中でほぼ排他的に発現されており、カプサイシンに応答性である小さな直径の伝導速度の遅い軸索を生じる。大量の実験的証拠により、TTX耐性ナトリウムチャネルがC線維状で発現されており、脊髄への侵害受容性の情報の伝達に重要であることが実証されている。

#### 【0006】

TTX耐性ナトリウムチャネル(NaV1.8)の独特的領域を標的とするアンチセンスオリゴ-デオキシヌクレオチドのくも膜下腔内投与により、PG E<sub>2</sub>誘導性の痛覚異常過敏の有意な低下がもたらされた(Khasar, S.G., M.S.Goldら(1998)「A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat」、Neurosci Lett, 256(1):17-20を参照)。より最近では、機能的なNaV1.8を欠くノックアウトマウス系がWoodおよび同僚によって作製された。この突然変異は、炎症誘発剤カラゲナンに対する動物の応答を評価する試験において鎮痛効果を有する(Akopian, A.N., V.Souslovaら(1999)「The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways」、Nat Neurosci, 2(6):541-8.を参照)。さらに、機械受容および温度受容の両方の欠損がこれらの動物で観察された。NaV

10

20

30

40

50

1.8 ノックアウト突然変異体によって示される鎮痛は侵害受容におけるTTX耐性電流の役割に関する観察と一致している。

#### 【0007】

免疫組織化学的な*in-situ*ハイブリダイゼーションおよび*in-vitro*電気生理学の実験はすべて、ナトリウムチャネルNaV1.8が後根神経節および三叉神経節の小感覺ニューロンに選択的に局在していることを示す(Akopian, A.N.、L.Sivilottiら(1996)「*A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons*」、Nature、379(6562):257-62.を参照)。これらのニューロンの主な役割は侵害受容性刺激の検出および伝達である。また、アンチセンスおよび免疫組織化学の証拠も神経因性疼痛におけるNaV1.8の役割を支持している(Lai, J.、M.S.Goldら(2002)「*Inhibition of neuropathic pain by decreased expression of the tetrodotoxin-resistant sodium channel, NaV1.8*」、Pain、95(1-2):143-52およびLai, J.、J.C.Hunterら(2000)「*Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons*」、Methods Enzymol、314:201-13.を参照)。NaV1.8タンパク質は神経傷害に隣接する非損傷C線維に沿ってアップレギュレーションされる。アンチセンス処置は神経に沿ったNaV1.8の再分布を防止し、神経因性疼痛を逆転させる。遺伝子ノックアウトおよびアンチセンスのデータは、一緒になって炎症性および神経因性の疼痛の検出および伝達におけるNaV1.8の役割を支持する。

10

20

30

30

40

50

#### 【0008】

神経因性疼痛状態では、Naチャネルの分布およびサブタイプのリモデリングが存在する。損傷神経では、NaV1.8およびNaV1.9の発現が大きく低下している一方で、TTX感受性サブユニットNaV1.3の発現は5~10倍アップレギュレーションされている(Dib-Hajj, S.D.、J.Fjellら(1999)「*Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain.*」、Pain、83(3):591-600を参照)。NaV1.3の増加の時間経過は、神経傷害に続く動物モデルにおけるアロディニアの出現に平行している。NaV1.3チャネルの生物物理学は、活動電位に続く不活性化後に非常に速い再プライミングを示すという点で明確に異なる。これにより、損傷神経においてしばしば見られるように、高い発火の割合の持続が可能となる(Cummins, T.R.、F.Agliecoら(2001)「*NaV1.3 sodium channels: rapid repriming and slow closed-state inactivation display quantitative differences after expression in a mammalian cell line and in spinal sensory neurons*」、J Neurosci、21(16):5952-61.を参照)。NaV1.3は人間の中枢および末梢系で発現される。NaV1.9は、後根神経節および三叉神経節の小感覺ニューロンに選択的に局在しているためNaV1.8に類似している(Fang, X.、L.Djouhriら(2002)「*The presence and role of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.9(NaN) in nociceptive primary afferent neurons.*」、J Neurosci、22(17):7425-33.を参照)。これは遅い速度の不活性化および左にシフトした活性化の電位依存性を有する(Dib-Hajj, S.、J.A.

Blackら(2002)「NaN/Nav1.9:a sodium channel with unique properties」、Trends Neurosci、25(5):253-9.を参照)。これら2つの生物物理学的特性は、NaV1.9が侵害受容性ニューロンの静止膜電位の確立において役割を果たすことを可能にする。NaV1.9を発現する細胞の静止膜電位は、他の末梢および中枢ニューロンのほとんどにおける-65mVと比較して、-55~-50mVの範囲である。この持続性の脱分極は、NaV1.9チャネルの持続した低レベルの活性化が大部分の原因である。この脱分極により、ニューロンは、より容易に侵害受容性刺激に応答して発火活動電位の閾値に達することが可能となる。NaV1.9チャネルを遮断する化合物は有痛性刺激を検出するためのセットポイントの確立において重要な役割を果たし得る。慢性疼痛状態では、神経および神経終末は肥大して過感受性となり、緩和なまたは刺激なしの高頻度の活動電位発火を示す場合がある。これらの病理学的神経腫脹は神経腫と呼ばれ、それ中で発現される主なNaチャネルはNaV1.8およびNaV1.7である(Kretschmer, T.、L.T.Happelら(2002)「Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma-evidence from immunocytochemistry」、Acta Neurochir.(Wien)144(8):803-10、考察810.を参照)。NaV1.6およびNaV1.7も後根神経節ニューロン中で発現され、これらの細胞中で見られる小TTX感受性構成成分に寄与する。したがって、特にNaV1.7は、神経内分泌の易興奮性におけるその役割に加えて、潜在的な疼痛標的であり得る(Klugbauer, N.、L.Lacinaováら(1995)「Structure and functional expression of a new member of the tetrodotoxin-sensitive voltage-activated sodium channel family from human neuroendocrine cells」、Embo J、14(6):1084-90を参照)。

10

20

20

30

40

50

## 【0009】

NaV1.1(Sugawara, T.、E.Mazaki-Miyazakiら(2001)「Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures.」、Neurology、57(4):703-5.を参照)およびNaV1.2(Sugawara, T.、Y.Tsurubuchiら(2001)「A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction」、Proc Natl Acad Sci U S A、98(11):6384-9を参照)は、熱性癲癇発作を含む癲癇状態に関連づけられている。NaV1.1中の9個を超える遺伝子突然変異が熱性癲癇発作に関連している(Meissler, M.H.、J.A.Kearneyら(2002)「Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy」、Novartis Found Symp、241:72-81を参照)。

## 【0010】

NaV1.5のアンタゴニストが開発されており、心不整脈を処置するために使用されている。電流に対してより大きな非不活性化構成成分を生じるNaV1.5中の遺伝子欠損が人間における長いQTと関連づけられており、経口利用可能な局所麻酔剤メキシレチン(mexilitine)がこの状態の処置に使用されている(Wang, D.W.、K.Yazawaら(1997)「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels.」、J Clin Invest、99(7):1714-20を参照)。

## 【0011】

いくつかのNaチャネル遮断剤が、癲癇(Moullard, B.およびD. Bertrand(2002)「Epilepsy and sodium channel blockers」、Expert Opin. Ther. Patents, 12(1):85-91.を参照)、急性(Wiffen, P.、S. Collinsら(2000)「Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain」、Cochrane Database Syst Rev 3を参照)、慢性(Wiffen, P.、S. Collinsら(2000)「Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain」、Cochrane Database Syst Rev 3およびGuay, D. R. (2001)「Adjunctive agents in the management of chronic pain」、Pharmacotherapy, 21(9):1070-81を参照)、炎症性(Gold, M. S. (1999)「Tetrodotoxin-resistant Na<sup>+</sup> currents and inflammatory hyperalgesia.」、Proc Natl Acad Sci U S A, 96(14):7645-9を参照)、および神経因性の疼痛(Strichartz, G. R.、Z. Zhouら(2002)「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain」、Novartis Found Symp, 241:189-201およびSandner-Kiesling, A.、G. Rumpold Seitlingerら(2002)「Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section」、Acta Anaesthesiol Scand, 46(10):1261-4を参照)、心不整脈(An, R. H.、R. Bangaloreら(1996)「LQT-3突然変異体ヒトNa<sup>+</sup>チャネルのリドカイン遮断(Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na<sup>+</sup> channels」、Circ Res, 79(1):103-8およびWang, D. W.、K. Yazawaら(1997)「Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels」、J Clin Invest, 99(7):1714-20を参照)を処置するため、神経保護(Taylor, C. P.およびL. S. Narasimhan(1997)「Sodium channels and therapy of central nervous system diseases」、Adv Pharmacol, 39:47-98を参照)ならびに麻酔剤として(Strichartz, G. R.、Z. Zhouら(2002)「Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain」、Novartis Found Symp, 241:189-201を参照)、現在使用されている、または臨床で試験されている。

## 【0012】

臨床的有意性を有する様々な動物モデルが数々の異なる疼痛兆候のナトリウムチャネルモジュレーターを研究するために開発されている。たとえば、悪性慢性疼痛(Kohase, H.ら、Acta Anaesthesiol Scand. 2004, 48(3):382-3を参照)、大腿骨癌性疼痛(Kohase, H.ら、Acta Anaesthesiol Scand. 2004, 48(3):382-3を参照)、非悪性慢性骨痛(Cioccon, J. O.ら、J Am Geriatr Soc., 1994, 42(6):593-6を参照)、関節リウマチ(Calvino, B.ら、Behav Brain Res. 1987, 24(1):11-29を参照)、骨関節炎(Guzman, R. E.ら、Toxicol Pathol. 2003, 31(6):619-250を参照)。

4を参照)、脊髄狭窄症(Takenobu, Y.ら、*J Neurosci Methods*. 2001, 104(2): 191-8を参照)、神経因性腰痛(Hines, R.ら、*Pain Med.* 2002, 3(4): 361-5、Massie, J. B.ら、*J Neurosci Methods*. 2004, 137(2): 283-9を参照)、神経因性腰痛(Hines, R.ら、*Pain Med.* 2002, 3(4): 361-5、Massie, J. B.ら、*J Neurosci Methods*. 2004, 137(2): 283-9を参照)、筋筋膜痛症候群(DalpiazおよびDoddら、*J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2002, 16(1): 99-104、Sluka KAら、*Muscle Nerve.* 2001, 24(1): 37-46を参照)、線維筋痛症(BennettおよびTai、*J Clin Pharmacol Res.* 1995, 15(3): 115-9を参照)、側頭下顎関節痛(Ime H、Ren K、*Brain Res Mol Brain Res.* 1999, 67(1): 87-97を参照)、腹部を含む慢性内臓痛(Al-Chaer, E. D.ら、*Gastroenterology.* 2000, 119(5): 1276-85を参照)、骨盤/会陰痛(Wesselmannら、*Neurosci Lett.* 1998, 246(2): 73-6を参照)、脾臓(Vera-Portocarrero, L. B.ら、*Anesthesiology.* 2003, 98(2): 474-84を参照)、IBS疼痛(Verne, G. N.ら、*Pain.* 2003, 105(1-2): 223-30、La JHら、*World Gastroenterol.* 2003, 9(12): 2791-5を参照)、慢性頭痛(WilliamsおよびStark、*Cephalalgia.* 2003, 23(10): 963-71を参照)、偏頭痛(Yamamura, H.ら、*J Neurophysiol.* 1999, 81(2): 479-93を参照)、群発頭痛を含む緊張性頭痛(Costa, A.ら、*Cephalalgia.* 2000, 20(2): 85-91を参照)、ヘルペス後神経痛を含む慢性神経因性疼痛(Attal, N.ら、*Neurology.* 2004, 62(2): 218-25、KimおよびChung、1992、*Pain.* 50: 355を参照)、糖尿病性神経障害(Beidoun Aら、*Clin J Pain.* 2004, 20(3): 174-8、Courteix, C.ら、*Pain.* 1993, 53(1): 81-8を参照)、HIV関連神経障害(PortegiesおよびRosenberg、Ned Tijdschr Geneesk. 2001, 145(15): 731-5、Joseph EKら、*Pain.* 2004, 107(1-2): 147-58、Oh, S. B.ら、*J Neurosci.* 2001, 21(14): 5027-35を参照)、三叉神経痛(Sato, J.ら、*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004, 97(1): 18-22、Imamura Yら、*Exp Brain Res.* 1997, 116(1): 97-103を参照)、シャルコー-マリー歯神経障害(Sereda, M.ら、*Neuron.* 1996, 16(5): 1049-60を参照)、遺伝性感覚神経障害(Lee, M. J.ら、*Hum Mol Genet.* 2003, 12(15): 1917-25を参照)、末梢神経傷害(Attal, N.ら、*Neurology.* 2004, 62(2): 218-25、KimおよびChung、1992、*Pain.* 50: 355、BennettおよびXie、1988、*Pain.* 33: 87、Decostered, I.およびWoolf, C. J.、2000、*Pain.* 87: 149、Shir, Y.およびSelitzer, Z. 1990、*Neurosci Lett.* 115: 62を参照)、有痛性神経腫(NahabedianおよびJohnson、*Ann Plast Surg.* 2001, 46(1): 15-22、DevorおよびRaber、Behav Neural Biol. 1983, 37(2): 276-83を参照)、異所性近位および遠位放電(Liu, X.ら、*Brain Res.* 2001, 900(1): 119-27を参照)、神経根障害(DeversおよびGaler(Clin J Pain. 2000, 16(3): 205-8を参照、Hayashi Nら、*Spine.* 1998, 23(8): 877-85を参照)、化学療法誘導性の神経因性疼痛(A 10 20 30 40 50

ley, K. O. ら、*Neuroscience*. 1996; 73(1): 259-65 を参照)、放射線療法誘導性の神経因性疼痛、乳房切除術後疼痛 (Devers および Galer, *Clin J Pain*. 2000; 16(3): 205-8 を参照)、中枢疼痛 (Cahana, A. ら、*Anesth Analg*. 2004; 98(6): 1581-4)、脊髄損傷疼痛 (Hains, B. C. ら、*Exp Neurol*. 2000; 164(2): 426-37 を参照)、脳卒中後疼痛、視床痛 (Labuda, C. J. ら、*Neurosci Lett*. 2000; 290(1): 79-83 を参照)、複合性局所疼痛症候群 (Wallace, M. S. ら、*Anesthesiology*. 2000; 92(1): 75-83、Xantos D ら、*J Pain*. 2004; 5(3 補遺 2): S1 を参照)、幻肢痛 (phantom pain) (Weber, W. E. 10 ら、*Ned Tijdschr Geneeskde*. 2001; 145(17): 813-7、Levitt および Heyback, *Pain*. 1981; 10(1): 67-73 を参照)、難治性疼痛 (Yokoyama, M. ら、*Can J Anaesth*. 2002; 49(8): 810-3 を参照)、急性疼痛、急性手術後疼痛 (Koppert, W. ら、*Anesth Analg*. 2004; 98(4): 1050-5、Brennan, T. J. ら、*Pain*. 1996; 64(3): 493-501 を参照)、急性筋骨格痛、関節痛 (Gotoh, S. ら、*Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11): 817-22 を参照)、機械的腰痛 (Kehl, L. J. ら、*Pain*. 2000; 85(3): 333-43 を参照)、頸部痛、腱炎、傷害 / 運動痛 (Sesay, M. ら、*Can J Anaesth*. 2002; 49(2): 137-43 を参照)、腹痛を含む急性内臓痛、腎孟腎炎、虫垂炎、胆囊症、腸管閉塞、ヘルニアなど (Giambardino, M. A. ら、*Pain*. 1995; 61(3): 459-69 を参照)、心臓痛を含む胸部痛 (Vergona, R. A. ら、*Life Sci*. 1984; 35(18): 1877-84 を参照)、陣痛を含む骨盤痛、腎仙痛、急性産科的疼痛 (Segal, S. ら、*Anesth Analg*. 1998; 87(4): 864-9 を参照)、帝王切開術疼痛、急性炎症性の火傷および外傷痛、子宮内膜症を含む急性間欠痛 (Cason, A. M. ら、*Horm Behav*. 2003; 44(2): 123-31 を参照)、急性帯状疱疹痛、鎌状赤血球貧血、急性膵炎 (Toma, H. 30 ら、*Gastroenterology*. 2000; 119(5): 1373-81 を参照)、突出痛、副鼻腔炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛 (Nusstein, J. ら、*J Endod*. 1998; 24(7): 487-91、Chidiac, J. J. ら、*Eur J Pain*. 2002; 6(1): 55-67 を参照)、多発性硬化症 (MS) 疼痛 (Sakurai および Kanazawa, J. *Neurology Sci*. 1999; 162(2): 162-8 を参照)、鬱病疼痛 (Greene B. Curr Med Res Opin. 2003; 19(4): 272-7 を参照)、らい病疼痛、ベーチェット病疼痛、有痛脂肪症 (Devilliers および Oranje, *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(3): 240-1 を参照)、静脈炎疼痛、ギラン-バレー疼痛、痛む脚および動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症疼痛 (Legroux-Crespel, E. ら、*Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130(4): 429-33 を参照)、ファブリー病疼痛 (Germain, D. P. ら、*J Soc Biol*. 2002; 196(2): 183-90 を参照)、尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖器の疾患 (Berggren, T. ら、*J Urol*. 1993; 150(5パート 1): 1540-3 を参照)、過活動膀胱 (Chuang, Y. C. ら、*Urology*. 2003; 61(3): 664-70 を参照)、有痛性膀胱症候群 (Yoshimura, N. ら、*J Neurosci*. 2001; 21(21): 8690-6 を参照)、間質性膀胱炎 (cyctitis) (IC) (Giannakopoulos および Campilomas, *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992; 64(4): 337-9、Boucher, M. ら、*J Urol*. 2000; 164(1): 203-8 を参照)、ならびに前立腺炎 (Mayersak, J. S. 40 ら、*Int Surg*. 1998; 83(4): 347-9、Keith, I. M. ら、*J Urol*. 2000; 164(1): 203-8 を参照)、ならびに前立腺炎 (Mayersak, J. S. 50 ら、*Int Surg*. 1998; 83(4): 347-9、Keith, I. M. ら、*J Urol*. 2000; 164(1): 203-8 を参照)、ならびに前立腺炎 (Mayersak, J. S.

Urol. 2001, 166(1): 323-8 を参照)である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Goldin, A. L. (2001) 「Resurgence of sodium channel research」、Annu Rev Physiol, 63: 871-94

【非特許文献2】Noda, M.、H. Suzukiら(1989)「A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel III」、FEBS Lett, 259(1): 213-6

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

残念ながら、上述のように、上述の病状に現在使用されているナトリウムチャネル遮断剤の有効性は、いくつかの副作用によって大幅に制限されている。これらの副作用には、かすみ目、眩暈、嘔気、および鎮静などの様々な CNS 障害ならびに生命を脅かす潜在性がより高い心不整脈および心不全が含まれる。したがって、さらなる Na チャネルアンタゴニスト、好ましくはより高い効力およびより少ない副作用を有するものを開発する必要性が依然として存在する。

10

20

30

40

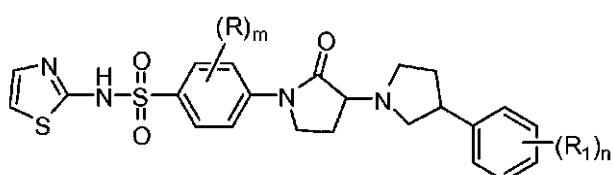
【課題を解決するための手段】

【0015】

今回、本発明の化合物およびその製薬上許容される組成物が NaV1.1 および NaV1.3 電位作動型ナトリウムチャネルの阻害剤として有用であることが見い出された。これらの化合物は一般式 I または製薬上許容されるその塩を有する。

【0016】

【化1】



I;

これらの化合物および製薬上許容される組成物は、限定されないが、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、または癌性疼痛を含む、様々な疾患、障害、または状態を処置またはその重篤度を減らすために有用である。

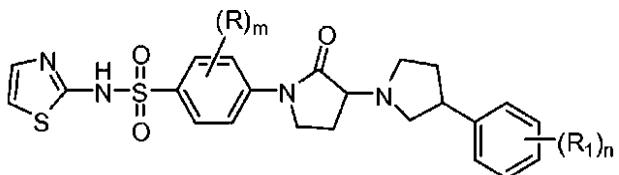
【発明を実施するための形態】

【0017】

一実施形態では、本発明は、式 I の化合物または製薬上許容されるその塩を提供する：

【0018】

## 【化2】



I;

[式中、各々独立して、

RおよびR<sub>1</sub>は、ハロまたはC1～C6脂肪族であり、

mは、0～4の整数（両端を含む）であり、

nは、0～5の整数（両端を含む）である]。

10

## 【0019】

本発明の目的のために、化学元素は元素周期表 (the Periodic Table of the Elements)、CAS版、Handbook of Chemistry and Physics、第75版に従って同定する。さらに、有機化学の一般原理は、その内容の全体が本明細書中に参考として組み込まれている「Organic Chemistry」、Thomas Sorrell、University Science Books、Sausalito: 1999および「March's Advanced Organic Chemistry」、第5版、Smith, M. B. および March, J. 編、John Wiley & Sons、New York: 2001に記載されている。

20

## 【0020】

本明細書中に記載のように、本発明の化合物は、一般に上記に例示したもの、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種に例示したなどの、1つまたは複数の置換基で、任意選択で置換されていてよい。語句「任意選択で置換された」は語句「置換または非置換の」と互換性があるように使用することを理解されたい。一般に、用語「置換された」とは、用語「任意選択で」によって前置されるかどうかにかかわらず、所定の構造中の水素基を指定した置換基で置き換えることをいう。別段に指定しない限りは、任意選択で置換された基は、基のそれぞれの置換可能な（すなわち、所定の置換基が利用可能な必要な結合価を有する）位置に置換基を有していてもよく、任意の所定の構造中の複数の位置が指定した群から選択された複数の置換基で置換されていてよい場合は、置換基はそれぞれの位置で同一または異なるものであってよい。本発明によって想定される置換基の組合せは、安定または化学的に可能な化合物の形成をもたらすものであることが好ましい。本明細書で使用する用語「安定」とは、その生成、検出、および好ましくはその回収、精製、ならびに本明細書中に開示した目的のうちの1つまたは複数における使用を可能にする条件に供した際に、実質的に変更されない化合物をいう。一部の実施形態では、安定な化合物または化学的に可能な化合物とは、40以下の温度、水分または他の化学的に反応性の条件の非存在下で少なくとも1週間保った場合に実質的に変更されないものである。

30

## 【0021】

本明細書で使用する用語「脂肪族」または「脂肪族基」とは、完全に飽和であるまたは1つもしくは複数の不飽和の単位を含有する、直鎖（すなわち非分枝状）または分枝状の、置換または非置換の炭化水素鎖を意味する。別段に指定しない限りは、脂肪族基は1～20個の脂肪族炭素原子を含有する。一部の実施形態では、脂肪族基は1～10個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～8個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～6個の脂肪族炭素原子を含有し、さらに他の実施形態では、脂肪族基は1～4個の脂肪族炭素原子を含有する。適切な脂肪族基には、限定されないが、直鎖状または分枝状の、置換または非置換のアルキル、アルケニル、アルキニル基が含まれる。用語「シクロ脂肪族」とは、完全に飽和であるまたは1つ

40

50

もしくは複数の不飽和の単位を含有するが芳香族ではなく、分子の残りの部分と单一の結合点を有する、単環の炭化水素、二環、または三環の炭化水素を意味する。一部の実施形態では、「シクロ脂肪族」とは、完全に飽和であるまたは1つもしくは複数の不飽和の単位を含有するが芳香族ではなく、分子の残りの部分と单一の結合点を有し、前記二環の環系中の任意の個々の環が3～7個のメンバーを有する、単環のC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>炭化水素または二環のC<sub>8</sub>～C<sub>12</sub>炭化水素をいう。

#### 【0022】

別段に指定しない限りは、本明細書中で使用する用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」、または「複素環式」とは、1つまたは複数の環メンバー中の1つまたは複数の環原子が、独立して選択されるヘテロ原子である、非芳香族、単環、二環、または三環の環系を意味する。複素環は飽和であるか、または1つもしくは複数の不飽和結合を含有することができる。一部の実施形態では、「複素環」、「ヘテロシクリル」、または「複素環式」の基は3～14個の環メンバーを有し、1つまたは複数の環メンバーは酸素、硫黄、窒素、またはリンから独立して選択されたヘテロ原子であり、環系中のそれぞれの環は3～7個の環メンバーを含有する。

10

#### 【0023】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、またはケイ素を意味する（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素、任意の塩基性窒素の第四級型、または複素環の置換可能な窒素、たとえば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル中など)、NH(ピロリジニル中など)もしくはNR<sup>+</sup>(N置換のピロリジニル中など)の任意の酸化型が含まれる）。

20

#### 【0024】

本明細書中で使用する用語「不飽和」とは、部分が1つまたは複数の不飽和の単位を有するが芳香族でないことを意味する。

#### 【0025】

本明細書中で使用する用語「アルコキシ」または「チオアルキル」とは、酸素（「アルコキシ」）または硫黄（「チオアルキル」）原子を介して主炭素鎖と付着した、以前に定義したアルキル基をいう。

30

#### 【0026】

単独で使用する、または「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリールオキシアルキル」などにより大きな部分の一部として使用する用語「アリール」とは、合計5～14個の環炭素原子を有し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中のそれぞれの環が3～7個の環炭素原子を含有する、単環、二環、および三環の環系をいう。用語「アリール」は、用語「アリール環」と互換性があるように使用し得る。

30

#### 【0027】

単独で使用する、または「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」などにより大きな部分の一部として使用する用語「ヘテロアリール」とは、合計5～14個の環メンバーを有し、系中の少なくとも1つの環が芳香族であり、系中の少なくとも1つの環が1つまたは複数のヘテロ原子を含有し、系中のそれぞれの環が3～7個の環メンバーを含有する、単環、二環、および三環の環系をいう。用語「ヘテロアリール」は、用語「ヘテロアリール環」または用語「芳香族複素環式」と互換性があるように使用し得る。

40

#### 【0028】

用語「アルキリデン鎖」とは、完全に飽和または1つもしくは複数の不飽和の単位を有してもよく、分子の残りの部分と2つの結合点を有する、直鎖状または分枝状の炭素鎖をいう。

#### 【0029】

本発明の化合物を参照した場合の用語「選択的に」または「選択的」とは、NaV1.1および/またはNaV1.3ナトリウムイオンチャネルに対するこれらの化合物の活性が他のナトリウムイオンチャネルを超えて増加していることをいい、一般に30～100倍程度高い。

50

## 【0030】

用語「スピロシクロアルキレン」とは、同一の炭素原子から分子の残りの部分との2つの結合点を有するシクロ脂肪族環をいう。

## 【0031】

別段に記述しない限りは、本明細書中に示す構造には、構造のすべての異性体（たとえば、鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（またはコンホメーション異性体））、たとえば、それぞれの不斉中心のRおよびS立体配置、(Z)および(E)二重結合異性体、ならびに(Z)および(E)コンホメーション異性体も含まれることを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体、ジアステレオマー、および幾何異性体（またはコンホメーション異性体）の混合物が本発明の範囲内にある。

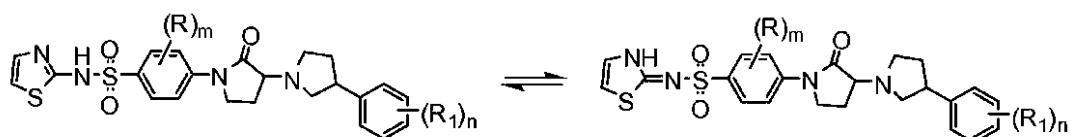
10

## 【0032】

別段に記述しない限りは、本発明の化合物のすべての互変異性体が本発明の範囲内にある。たとえば、式(I)の化合物の特定の実施形態、ただし、水素およびチアゾール-2-イルは、以下に示す互変異性体で存在することができる。

## 【0033】

## 【化3】



20

(I)

(I).

したがって、本発明の範囲内には、環の窒素原子が1～3個の互変異性シフトを受け入れられる、式(I)の化合物の互変異性体が含まれる。

## 【0034】

さらに、別段に記述しない限りは、本明細書中に示す構造には、1つまたは複数の同位体的に濃縮された原子の存在のみが異なる化合物も含まれることを意味する。たとえば、1つもしくは複数の水素原子が重水素もしくはトリチウムで置き換えられている、または1つもしくは複数の炭素原子が<sup>13</sup>Cもしくは<sup>14</sup>Cが濃縮された炭素によって置き換えられている式(I)の化合物が本発明の範囲内にある。そのような化合物は、たとえば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または改善された治療プロフィールを有するナトリウムチャネル遮断剤として有用である。

30

## 【0035】

一実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、式中、Rはハロである。別の実施形態では、RはFである。

## 【0036】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、式中、R<sub>1</sub>はハロである。別の実施形態では、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>である。別の実施形態では、R<sub>1</sub>はFである。別の実施形態では、R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>脂肪族である。別の実施形態では、R<sub>1</sub>はメチルである。

40

## 【0037】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、式中、mは0である。別の実施形態では、mは2である。

## 【0038】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付隨する定義に関し、式中、nは0である。別の実施形態では、nは1である。別の実施形態では、nは2である。

## 【0039】

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付隨する定義に関し、式中、mおよびnは0である。別の実施形態では、mは0であり、nは1である。別の実施形態では、

50

mは0であり、nは2である。

**【0040】**

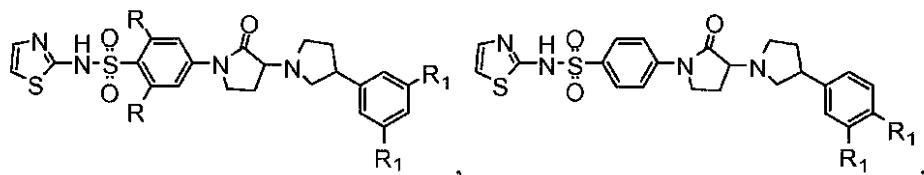
別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、式中、mは0であり、nは1であり、R<sub>1</sub>はC1である。別の実施形態では、mは0であり、nは1であり、R<sub>1</sub>はFである。別の実施形態では、mは0であり、nは2であり、R<sub>1</sub>はC1である。別の実施形態では、mは0であり、nは2であり、R<sub>1</sub>はC1およびMeである。別の実施形態では、mは2であり、RはFであり、nは2である。別の実施形態では、mは2であり、RはFであり、nは2であり、R<sub>1</sub>はC1である。

**【0041】**

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、式Ia、Ib、Ic、Id、またはIeを有する：

**【0042】**

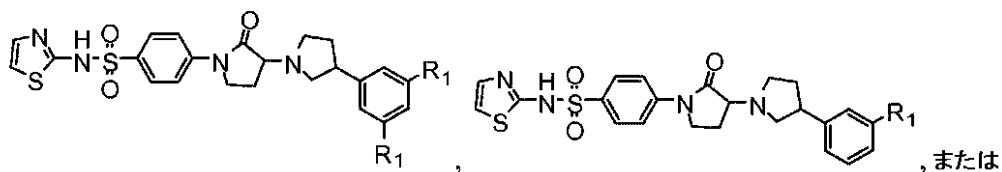
**【化4】**



Ia

Ib

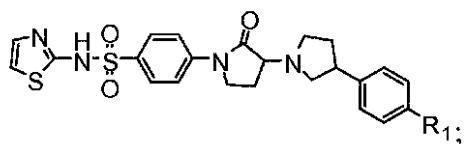
10



Ic

Id

20



Ie

30

[式中、各々独立して：

RおよびR<sub>1</sub>は、C1～C6脂肪族またはハロである]。

**【0043】**

別の実施形態では、本発明は、式Iの化合物および付随する定義に関し、化合物は表2から選択される。

**【0044】**

別の態様では、本発明は、式Iの化合物および製薬上許容される担体を含む薬学的組成物に関する。

**【0045】**

別の実施形態では、本発明は、ナトリウムイオンチャネルを請求項1から24のいずれか一項に記載の化合物と接触させるステップを含む、NaV1.1またはNaV1.3ナトリウムイオンチャネルを調節する方法に関する。

**【0046】**

別の態様では、本発明は、有効量の式Iの化合物を、処置または重篤度を減らすことを

40

50

必要としている被験体に投与することを含む、被験体において、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、癌性疼痛、脳卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘導性の狭心症、動悸、高血圧、偏頭痛、または異常な胃腸管運動を処置またはその重篤度を減らす方法に関する。

## 【0047】

10

別の実施形態では、前記方法は、急性、慢性、神経因性、または炎症性の疼痛を処置またはその重篤度を減らすために使用する。

## 【0048】

別の実施形態では、前記方法は、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛、頸部痛、難治性疼痛、急性疼痛、手術後疼痛、背痛、耳鳴(tinnitus)または癌性疼痛を処置またはその重篤度を減らすために使用する。

## 【0049】

20

別の実施形態では、前記方法は、大腿骨癌性疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、骨関節炎、脊髄狭窄症、神経因性腰痛、神経因性腰痛、筋筋膜痛症候群、線維筋痛症、側頭下顎関節痛、腹部を含む慢性内臓痛、脾臓、IBS疼痛、慢性および急性の頭痛、偏頭痛、群発頭痛を含む緊張性頭痛、ヘルペス後神経痛を含む慢性および急性の神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー歯神経障害、遺伝性感覺神経障害、末梢神経傷害、有痛性神経腫、異所性近位および遠位放電、神経根障害、化学療法誘導性の神経因性疼痛、放射線療法誘導性の神経因性疼痛、乳房切除術後疼痛、中枢疼痛、脊髄損傷疼痛、脳卒中後疼痛、視床痛、複合性局所疼痛症候群、幻肢痛、難治性疼痛、急性疼痛、急性手術後疼痛、急性筋骨格痛、関節痛、機械的腰痛、頸部痛、腱炎、傷害/運動痛、腹痛を含む急性内臓痛、腎孟腎炎、虫垂炎、胆囊症、腸管閉塞、ヘルニアなど、心臓痛を含む胸部痛、陣痛を含む骨盤痛、腎仙痛、急性産科的疼痛、帝王切開術疼痛、急性炎症性の火傷および外傷痛、子宮内膜症を含む急性間欠痛、急性帯状疱疹痛、鎌状赤血球貧血、急性脾炎、突出痛、副鼻腔炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛、多発性硬化症(MS)疼痛、鬱病疼痛、らい病疼痛、ベーチェット病疼痛、有痛脂肪症、静脈炎疼痛、ギラン・バレー疼痛、痛む脚および動く足趾、ハグレンンド症候群、肢端紅痛症疼痛、ファブリー病疼痛、尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖器の疾患、過活動膀胱、有痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎(cystitis)(IC)、もしくは前立腺炎、I型およびII型の複合性局所疼痛症候群(CRPS)、または狭心症誘導性の疼痛を処置またはその重篤度を減らすために使用する。

30

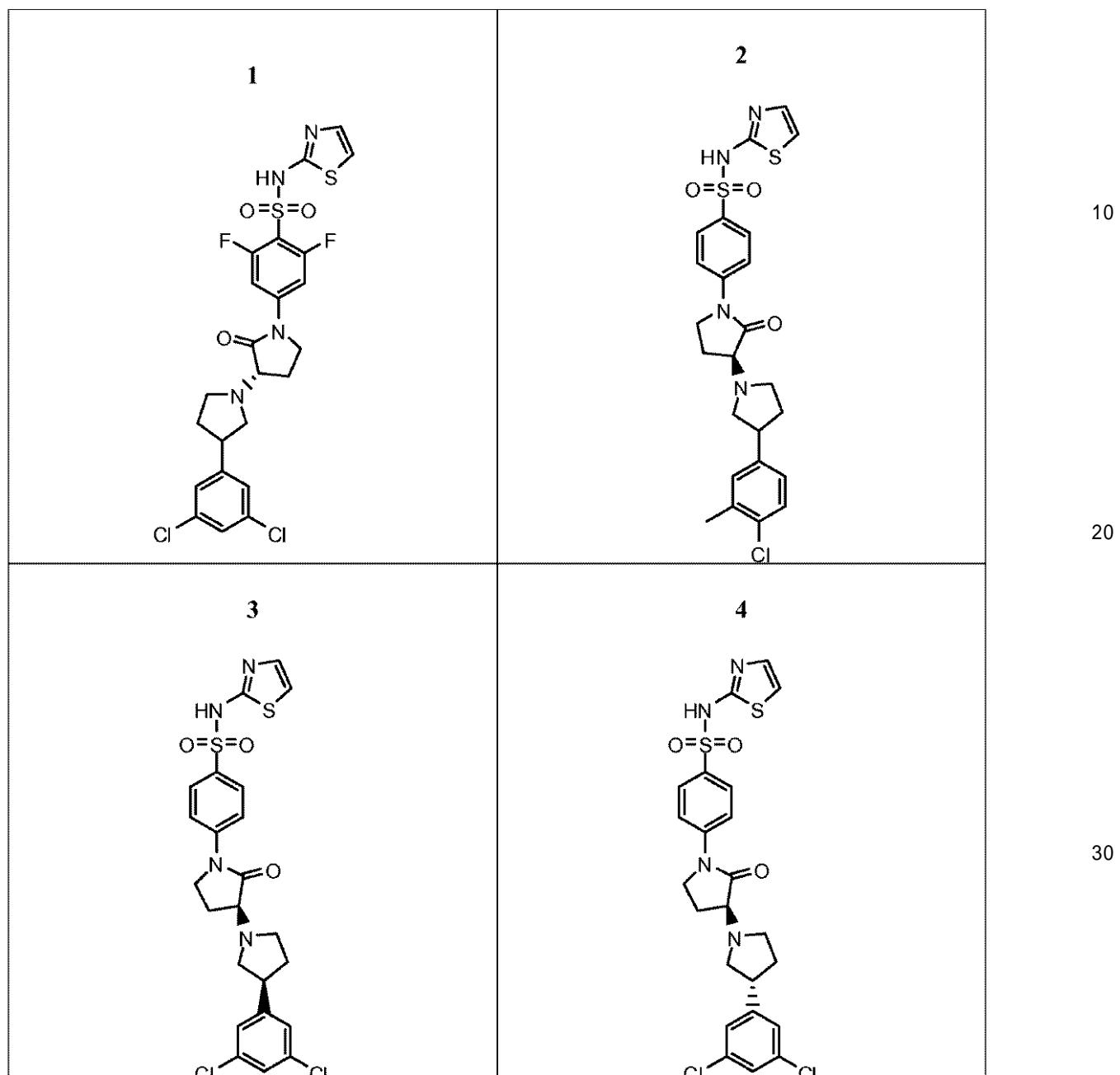
## 【0050】

本発明の例示的な化合物を以下の表2に示す。

## 【0051】

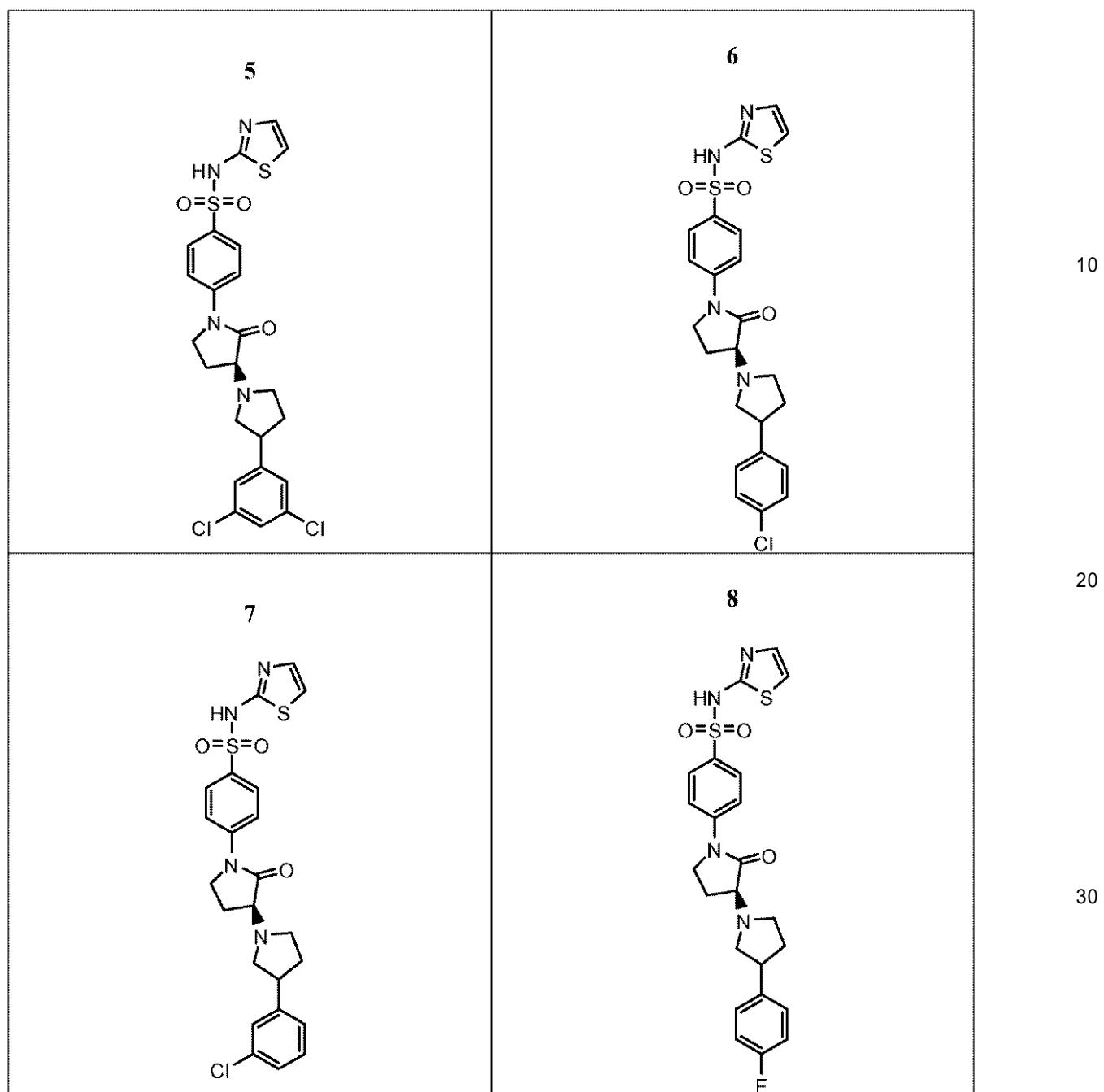
【表2 - 1】

表2



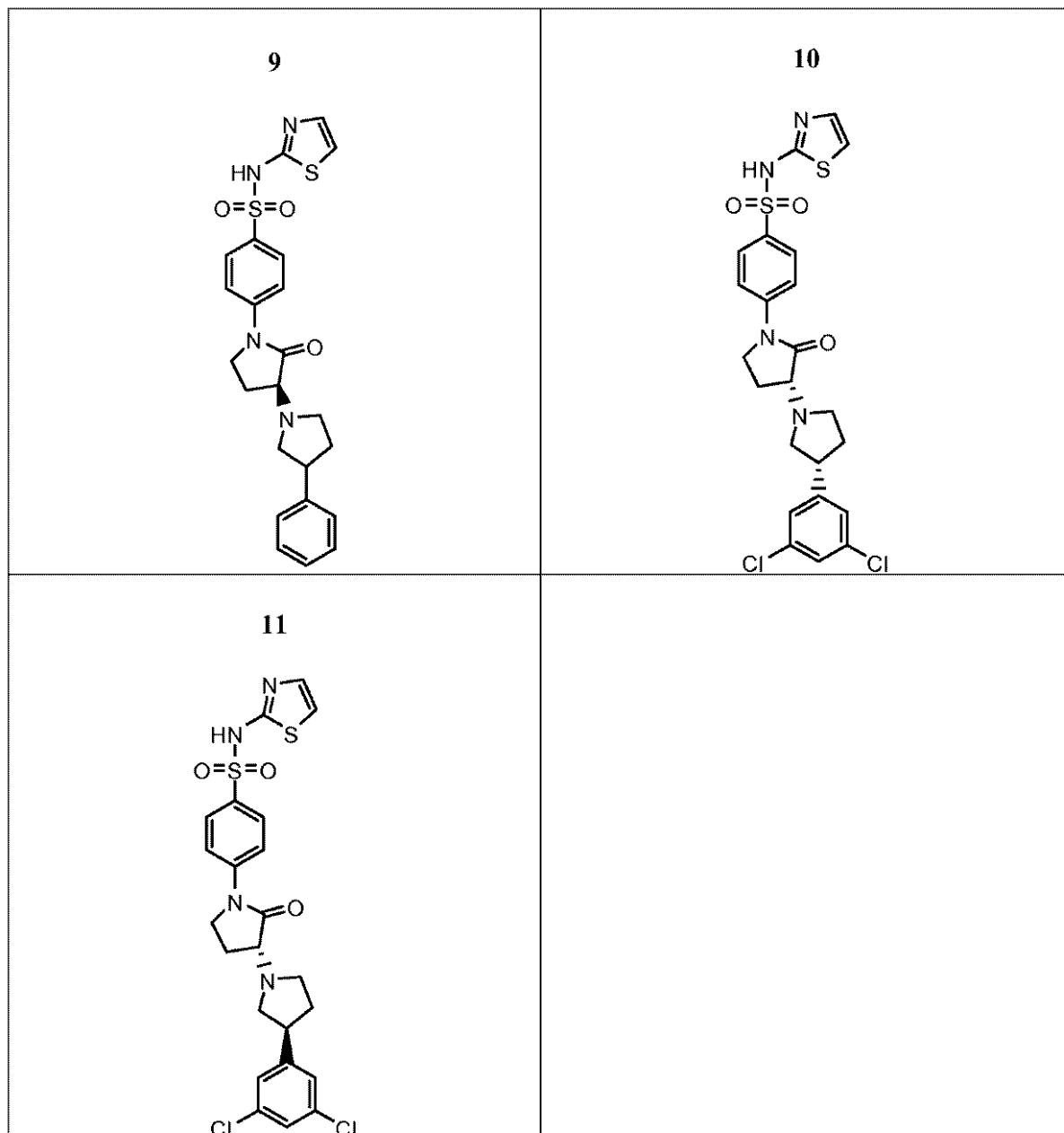
【0 0 5 2】

【表 2 - 2】



【0 0 5 3】

【表 2 - 3】



本発明の化合物は、当分野で知られている方法を用いて容易に調製し得る。以下のスキーム 1 ~ スキーム 6 に本発明の化合物の調製方法を例示する。

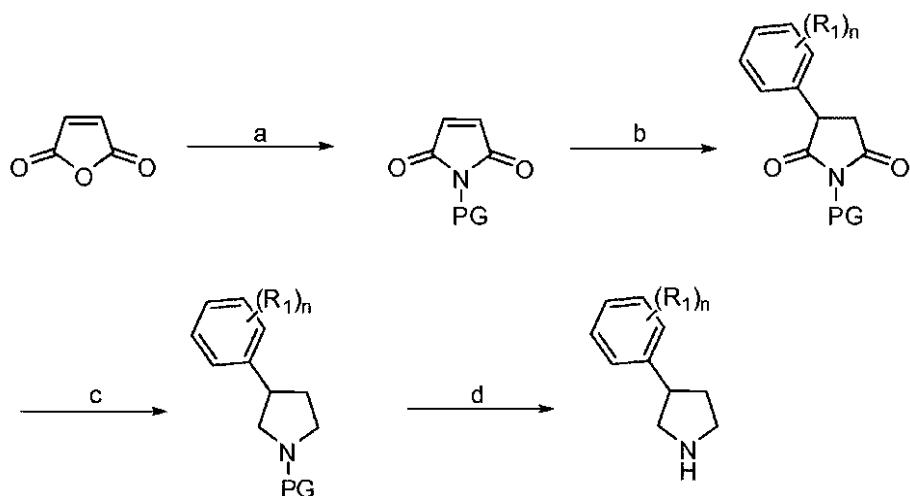
## 【0054】

一般スキーム 1

## 【0055】

40

【化5】

PG = 保護基, (a) PG-NH<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O, THF; (b)  $\mu$ -ジクロロテトラ-

エチレンジロジウム(I), BINAP, KOH,  $(R_1)_n$ -B(OH)<sub>2</sub>, 1,4-ジオキサン; (c) LiAlH<sub>4</sub>, THF; (d) 脱保護

20

一般スキーム2

【0 0 5 6】

【化6】

30

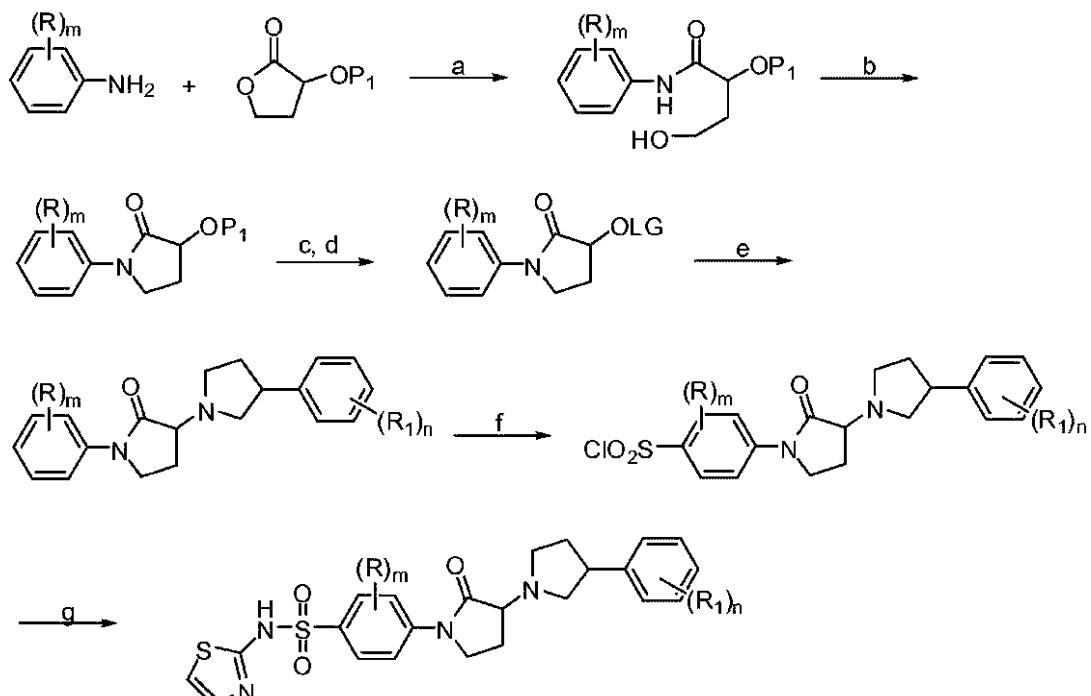
PG = 保護基, (a) Pd(OAc)<sub>2</sub>,  $(R_1)_n$ -N<sub>3</sub><sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, MeOH; (b) NaBH<sub>4</sub>, HOAc;

(c) 脱保護

一般スキーム3

【0 0 5 7】

## 【化7】



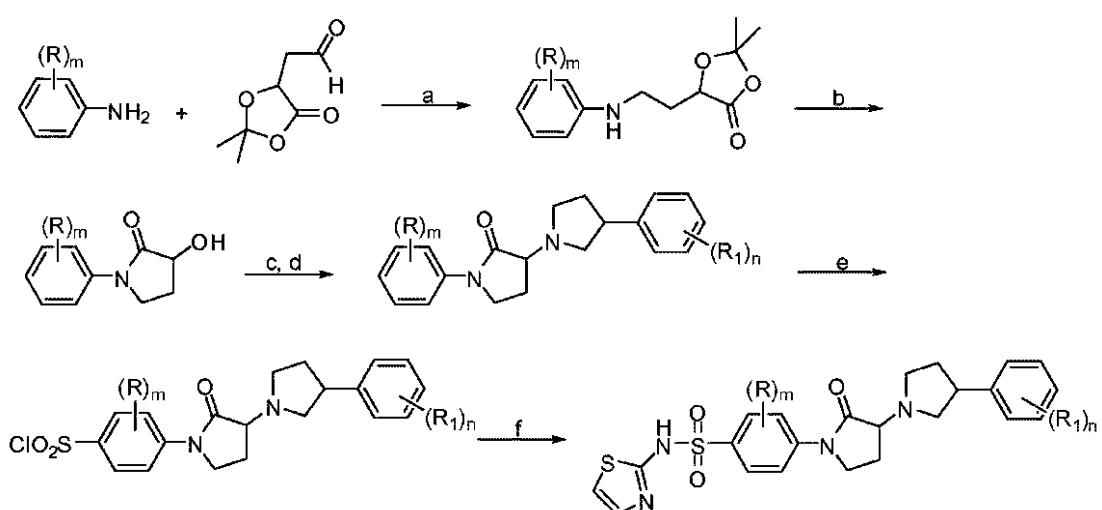
PG=保護基、LG=脱離基, (a) AlMe<sub>3</sub>, DCM; (b) PBu<sub>3</sub>, DBAD, THF;

(c) 脱保護; (d) LGの付加; (e) DCM; (f) ClSO<sub>3</sub>H; (g) 2-アミノチアゾール、塩基

## 一般スキーム4

## 【0058】

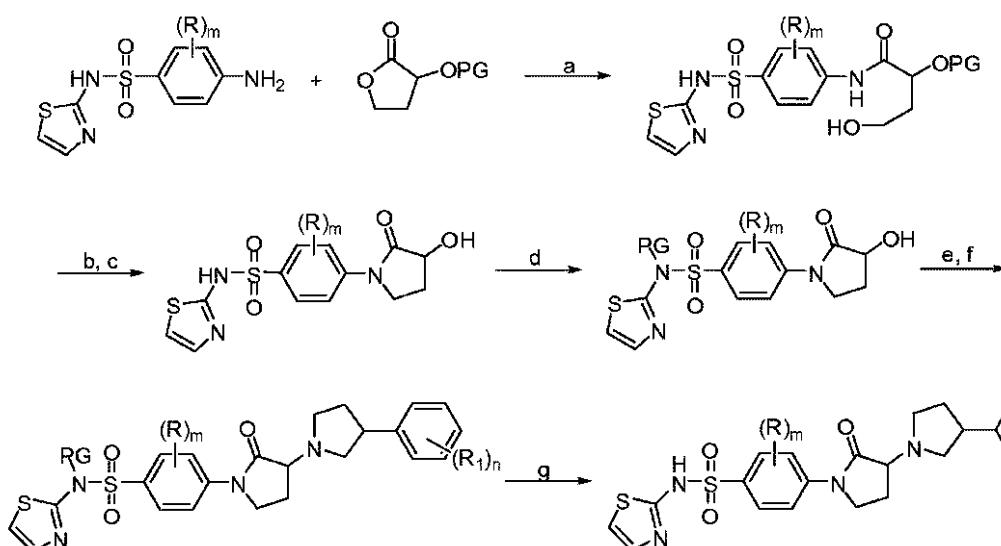
## 【化8】



PG=保護基、LG=脱離基, (a) NaBH<sub>4</sub>, DCE; (b) PTSA,

MeOH; (c) LGの付加; (d) DCM; (e) ClSO<sub>3</sub>H; (f) 2-アミノチアゾール, 塩基

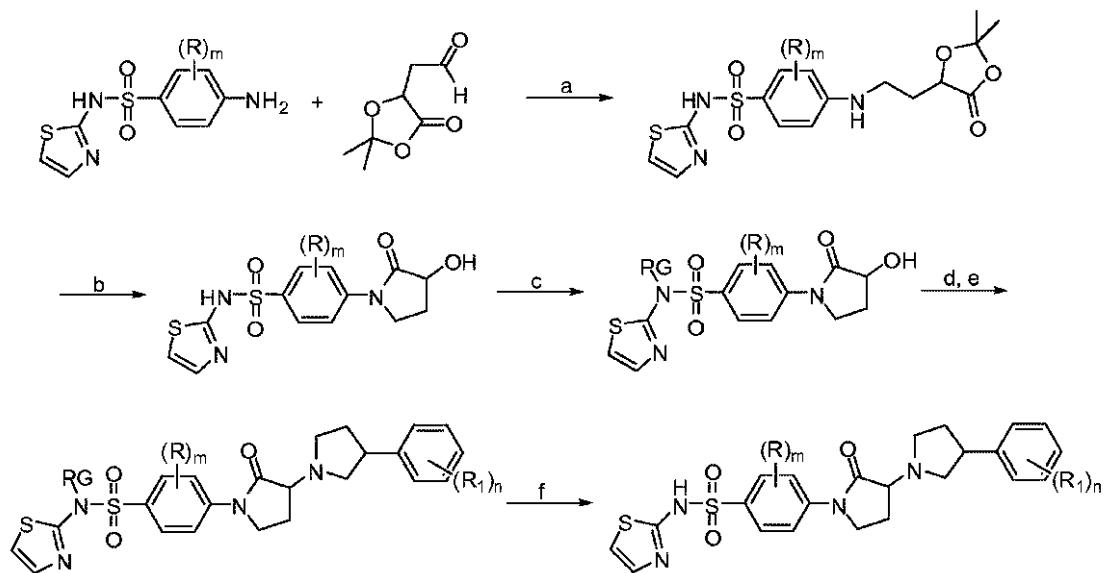
一般スキーム 5  
【0059】  
【化9】



PG=保護基、LG=脱離基，(a)  $\text{AlMe}_3$ , DCM; (b)  $\text{PBU}_3$ , DBAD, THF;  
または  $\text{PPh}_3$ ,  $\text{CBr}_4$ , DCM, その後 DBU,  $\text{CHCl}_3$ ; (c) 脱保護; (d) PGの付加; (e) LGの付加

; (f)  $\text{HN}-\text{Cyclohexylmethyl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Ar}_1$ , DCM; (g) 脱保護

一般スキーム 6  
【0060】  
【化10】



PG=保護基、LG=脱離基，(a)  $\text{NaBH}_4$ , TFA, MeOH; (b) PTSA,

MeOH; (c) PGの付加; (d) LGの付加; (e)  $\text{HN}-\text{Cyclohexylmethyl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{Ar}_1$ , DCM; (f)  
脱保護

### 製薬上許容される組成物

上述のように、本発明は電位作動型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤である化合物を提供し、したがって、本化合物は、限定されないが、急性、慢性、神経因性、または炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇または癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、ならびに失禁を含む、疾患、障害、および状態の処置に有用である。したがって、本発明の別の態様では、本明細書中に記載の化合物のうちの任意のものを含み、製薬上許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを任意選択で含む、製薬上許容される組成物を提供する。特定の実施形態では、これらの組成物は、1つまたは複数の追加の治療剤を任意選択でさらに含む。

10

#### 【0061】

本発明の特定の化合物は、処置用の遊離形態、または適切な場合はその製薬上許容される誘導体として存在することを理解されたい。本発明によれば、製薬上許容される誘導体には、限定されないが、必要としている被験体に投与した際に、本明細書中に他の様式で記載した化合物またはその代謝物もしくは残留物を直接または間接的に提供することができる、製薬上許容される塩、エステル、そのようなエステルの塩、または任意の他の付加物もしくは誘導体が含まれる。

20

#### 【0062】

本明細書中で使用する用語「製薬上許容される塩」とは、正しい医学的判断の範囲内にあり、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしで、ヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するために適切であり、合理的な損益比に相応する塩をいう。「製薬上許容される塩」とは、レシピエントに投与した際に、本発明の化合物またはその阻害的に活性のある代謝物もしくは残渣を直接または間接的のいずれかで提供することができる、本発明の化合物の任意の無毒性の塩またはエステルの塩を意味する。本明細書中で使用する用語「その阻害的に活性のある代謝物または残渣」とは、その代謝物または残留物が電位作動型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤でもあることを意味する。

30

#### 【0063】

製薬上許容される塩は当分野で周知である。たとえば、S. M. Bergereらは、本明細書中に参考として組み込まれているJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19中で製薬上許容される塩を詳述している。本発明の化合物の製薬上許容される塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。製薬上許容される無毒性の酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、あるいはイオン交換などの当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したアミノ基の塩である。他の製薬上許容される塩には、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、硫酸水素塩、ホウ酸、酪酸、ショウノウ酸、ショウノウスルホン酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸、ドデシル硫酸、エタノスルホン酸、ギ酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸、グルコン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ヨウ化水素酸、2-ヒドロキシ-エタノスルホン酸、ラクトビオン酸、乳酸、ラウリン酸、ラウリル硫酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、メタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シユウ酸、パルミチン酸、パモ酸、ペクチン酸、過硫酸、3-フェニルプロピオン酸、リン酸、ピクリン酸、ピバリン酸、プロピオン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、酒石酸、チオシアニ酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸、吉草酸の塩などが含まれる。適切な塩基から誘導される塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよびN<sup>+</sup>(C<sub>1</sub>-<sub>4</sub>アルキル)<sub>4</sub>の塩が含まれる。また、本発明では、本明細書中に開示した化合物の任意の塩基性窒素含有基の第四級化も想定する。水または油に溶解または分散可能な生成物がそのような第四級化によって得られ得る。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属の塩には、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含まれる。

40

50

さらなる製薬上許容される塩には、適切な場合に、無毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲンイオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級スルホン酸アルキルイオンおよびアリールスルホンイオン酸などの対イオンを用いて形成したアミン陽イオンが含まれる。

#### 【0064】

上述のように、本発明の製薬上許容される組成物は製薬上許容される担体、アジュvant、またはビヒクルをさらに含み、本明細書中で使用する場合、これらには、所望する特定の剤形に適した任意かつすべての溶媒、希釈剤、または他の液体ビヒクル、分散または懸濁補助剤、界面活性剤、等張化剤、増粘剤または乳化剤、保存料、固体結合剤、潤滑剤などが含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences、第16版、E.W.Martin(Mack Publishing Co.、ペンシルバニア州Easton、1980)は、製薬上許容される組成物の配合に使用される様々な担体およびそれを調製するための既知の技術を開示している。任意の慣用の担体媒体が、任意の望ましくない生物学的効果を生じるまたは製薬上許容される組成物の任意の他の構成成分と他の様式で有害に相互作用するなどによって本発明の化合物に不適合である場合以外は、その使用は本発明の範囲内にあることが企図される。製薬上許容される担体として役割を果たすことができる材料の一部の例には、限定されないが、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、ホスフェートなどの緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、またはソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または硫酸プロタミンなどの電解質、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、三ケイ素マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、羊毛脂、ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖、コーンスタークおよびジャガイモデンプンなどのデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロースおよびその誘導体、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオ脂および坐薬ワックスなどの賦形剤、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油、プロピレングリコールまたはポリエチレングリコールなどのグリコール、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張性生理食塩水、リングル液、エチルアルコール、リン酸緩衝溶液、ならびにラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウムなどの他の無毒性の適合性のある潤滑剤が含まれ、また、着色料、放出剤、コーティング剤、甘味料、調味料および香料、保存料、抗酸化剤も配合する者の判断に従って組成物中に存在することができる。

#### 【0065】

##### 化合物および製薬上許容される組成物の使用

さらに別の態様では、有効量の化合物または化合物を含む製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、双極性障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、または癌性疼痛を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。

#### 【0066】

特定の実施形態では、有効量の化合物または化合物を含む製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、脳卒中、脳虚血、外傷性脳傷害、筋萎縮性側索硬化症、ストレスもしくは運動誘導性の狭心症、動

10

20

30

40

50

悸、高血圧、偏頭痛、または異常な胃腸管運動を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。

【0067】

特定の実施形態では、有効量の化合物または製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、急性、慢性、神経因性、または炎症性の疼痛を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。特定の他の実施形態では、有効量の化合物または製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭痛、または頸部痛を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。さらに他の実施形態では、有効量の化合物または製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、重篤もしくは難治性の疼痛、急性疼痛、手術後疼痛、背痛、耳鳴(*tinnitus*)または癌性疼痛を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。

10

【0068】

特定の実施形態では、有効量の化合物または製薬上許容される組成物を、処置または重篤度を減らすことを必要としている被験体に投与することを含む、大腿骨癌性疼痛、非悪性慢性骨痛、関節リウマチ、骨関節炎、脊髄狭窄症、神経因性腰痛、神経因性腰痛、筋筋膜痛症候群、線維筋痛症、側頭下頸関節痛、腹部を含む慢性内臓痛、脾臓、IBS疼痛、慢性および急性の頭痛、偏頭痛、群発頭痛を含む緊張性頭痛、ヘルペス後神経痛を含む慢性および急性の神経因性疼痛、糖尿病性神経障害、HIV関連神経障害、三叉神経痛、シャルコー・マリー歯神経障害、遺伝性感覺神経障害、末梢神経傷害、有痛性神経腫、異所性近位および遠位放電、神経根障害、化学療法誘導性の神経因性疼痛、放射線療法誘導性の神経因性疼痛、乳房切除術後疼痛、中枢疼痛、脊髄損傷疼痛、脳卒中後疼痛、視床痛、複合性局所疼痛症候群、幻肢痛、難治性疼痛、急性疼痛、急性手術後疼痛、急性筋骨格痛、関節痛、機械的腰痛、頸部痛、腱炎、傷害/運動痛、腹痛を含む急性内臓痛、腎盂腎炎、虫垂炎、胆囊症、腸管閉塞、ヘルニアなど、心臓痛を含む胸部痛、陣痛を含む骨盤痛、腎仙痛、急性産科的疼痛、帝王切開術疼痛、急性炎症性の火傷および外傷痛、子宮内膜症を含む急性間欠痛、急性帶状疱疹痛、鎌状赤血球貧血、急性肺炎、突出痛、副鼻腔炎痛、歯痛を含む口腔顔面痛、多発性硬化症(MS)疼痛、鬱病疼痛、らい病疼痛、ベーチェット病疼痛、有痛脂肪症、静脈炎疼痛、ギラン・バレー疼痛、痛む脚および動く足趾、ハグルンド症候群、肢端紅痛症疼痛、ファブリー病疼痛、尿失禁を含む膀胱および泌尿生殖器の疾患、過活動膀胱、有痛性膀胱症候群、間質性膀胱炎(cystitis)(IC)、または前立腺炎、I型およびII型の複合性局所疼痛症候群(CRPS)、狭心症誘導性の疼痛を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。

20

30

【0069】

本発明の特定の実施形態では、「有効量」の化合物または製薬上許容される組成物とは、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、耳鳴(*tinnitus*)または癌性疼痛のうちの1つまたは複数を処置するまたはその重篤度を減らすために有効な量である。

40

【0070】

本発明の方法による化合物および組成物は、急性、慢性、神経因性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、偏頭痛、群発頭痛、三叉神経痛、ヘルペス神経痛、一般神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、不安および鬱病などの精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、骨関節炎痛、ヘルペス後神経痛、糖尿病性神経障害、根性痛、坐骨神経痛、背痛、頭部もしくは頸部痛、重篤もしくは難治性の疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、手術後疼痛、耳鳴(*tinnitus*)

50

innitiss) または癌性疼痛のうちの 1 つまたは複数を処置するまたはその重篤度を減らすために有効な任意の量および任意の投与経路で投与し得る。正確な必要量は、被験体の種、年齢、および全体的状態、感染症の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて被験体間で変動する。本発明の化合物は、投与を容易にし、用量を均一にするために単位剤形で配合することが好ましい。本明細書中で使用する表現「単位剤形」とは、処置する被験体に適した、物理的に区別された薬剤の単位。しかし、本発明の化合物および組成物の合計一日用量は、担当医によって健全な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されよう。任意の特定の被験体または生物の具体的な有効用量レベルは、処置する障害および障害の重篤度、用いる具体的な化合物の活性、用いる具体的な組成物、被験体の年齢、体重、全体的な健康、性別および食習慣、用いる具体的な化合物の投与時間、投与経路、および排泄速度、処置期間、用いる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用する薬物、ならびに医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。本明細書中で使用する用語「被験体」とは、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

10

## 【0071】

本発明の製薬上許容される組成物は、処置する感染症の重篤度に応じて、経口、直腸非経口、囊内、腔内、腹腔内、外用(散剤、軟膏、または液滴などによる)、経口または鼻腔スプレーなどとして頸内に、ヒトおよび他の動物に投与することができる。特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために 1 日あたり被験体の体重 1 kgあたり約 0.01 mg ~ 約 50 mg、好ましくは約 1 mg ~ 約 25 mg の用量レベルで、1 日 1 回または複数回、経口または非経口で投与し得る。

20

## 【0072】

経口投与用の液体剤形には、限定されないが、製薬上許容される乳濁液、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁液、シロップおよびエリキシルが含まれる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当分野で一般的に使用されている不活性希釈剤、たとえば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、たとえばエチルアルコール、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、プロピレンギリコール、1,3-ブタレンギリコール、ジメチルホルムアミド、油(特に、綿実油、ラッカセイ油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、およびゴマ油)、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレンギリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにその混合物が挙げられる。不活性希釈剤の他に、経口組成物には、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤などのアジュvant、甘味料、調味料、ならびに香料も含み得る。

30

## 【0073】

注射用調製物、たとえば無菌的な注射用の水性または油性懸濁液は、既知の分野に従つて適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて配合し得る。また、無菌的な注射用調製物は、無毒性非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌的な注射用液剤、懸濁液または乳濁液、たとえば 1,3-ブタンジオール中の溶液もあり得る。用い得る許容されるビヒクルおよび溶媒は、とりわけ、水、リンゲル液、U.S.P. および等張性塩化ナトリウム溶液である。さらに、無菌的な不揮発性油が溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドを含む任意の無刺激の不揮発性油を用いることができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸を注射用剤の調製に使用する。

40

## 【0074】

注射用配合物は、たとえば、細菌保持フィルターを通した濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の無菌的な注射用媒体中に溶解もしくは分散させることができる無菌的な固体組成物の形態の滅菌剤を取り込ませることによって、滅菌することができる。

## 【0075】

本発明の化合物の効果を延長させるために、多くの場合は、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を遅延させることが望ましい。これは、水溶性の乏しい結晶性または非晶質物質の液体懸濁液を使用することによって達成し得る。その結果、化合物の吸収速度は

50

その溶解速度に依存し、立ち代ってこれは、結晶の大きさおよび結晶形に依存し得る。あるいは、非経口投与した化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクル中に溶解または懸濁させることによって達成する。注射用デポー形態は、化合物のマイクロカプセルマトリックスをポリ乳酸 - ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で形成することによって作製する。化合物対ポリマーの比および用い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には、ポリ(オルトエステル)およびポリ(酸無水物)が含まれる。また、デポー注射用配合物は、化合物を体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョン中に封入することによっても調製される。

## 【0076】

10

直腸または経膣投与用の組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって直腸または経膣の腔内で溶解して活性化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコールまたは坐薬ワックスなどの適切な非刺激賦形剤または担体と混合することによって調製することができる坐薬である。

## 【0077】

経口投与用の固体剤形には、カプセル、錠剤、丸薬、散剤、および顆粒が含まれる。そのような固体剤形中では、活性化合物を少なくとも1つの不活性の製薬上許容される賦形剤もしくは担体、たとえばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに/またはa)充填剤もしくは增量剤、たとえば、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、およびケイ酸、b)結合剤、たとえば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシア、c)湿潤剤、たとえばグリセロール、d)崩壊剤、たとえば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウム、e)溶液緩染剤、たとえばパラフィン、f)吸収促進剤、たとえば第四級アンモニウム化合物、g)湿潤剤、たとえば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール、h)吸収剤、たとえば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi)潤滑剤、たとえば、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、およびその混合物と混合する。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。

20

## 【0078】

30

また、同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を用いて、軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、および顆粒の固体剤形は、腸溶コーティングおよび製薬配合分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは乳白剤を任意選択で含有してもよく、また、腸管の特定の部分中で、任意選択で遅延様式で活性成分のみを放出するまたはそれを優先的に放出するような組成であることができる。使用できる包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。また、同様の種類の固体組成物は、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコール(polyethylene glycols)などの賦形剤を用いて、軟および硬ゼラチンカプセル中の充填剤として用い得る。

40

## 【0079】

また、活性化合物は、上述の1つまたは複数の賦形剤と共にマイクロカプセル封入した形態であることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬、およ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および製薬配合分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。そのような固体剤形中では、活性化合物をスクロース、ラクトースまた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し得る。また、そのような剤形は、正常な実施として、不活性希釈剤以外の追加の物質、たとえば、ステアリン酸マグネシウムおよび結晶セルロースなどの錠剤形成潤滑剤および他の錠剤形成補助剤も含み得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形は緩衝剤も含み得る。これらは乳白剤を任意選択で含有してもよく、また、腸管の特定の部

50

分中で、任意選択で遅延様式で活性成分のみを放出するまたはそれを優先的に放出するような組成であることができる。使用できる包埋組成物の例には、ポリマー物質およびワックスが含まれる。

#### 【0080】

本発明の化合物の外用または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入剤またはパッチが含まれる。活性構成成分は、必要に応じて無菌的条件下で製薬上許容される担体および任意の必要な保存料または緩衝剤と混合する。眼用配合物、点耳剤、および点眼剤も本発明の範囲内にあるとして企図される。さらに、本発明は、化合物の身体への制御された送達を提供するという追加の利点を有する、経皮パッチの使用を企図する。そのような剤形は、化合物を適切な媒体中に溶解または分注することによって調製する。また、皮膚を通る化合物の流動を増加させるために吸収エンハンサーも使用することができる。速度は、速度制御膜を提供することまたは化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルを分散させることのいずれかによって制御することができる。

10

#### 【0081】

一般的に上述したように、本発明の化合物は電位作動型ナトリウムイオンチャネルの阻害剤として有用である。一実施形態では、本発明の化合物および組成物は、NaV1.1またはNaV1.3のうちの1つまたは複数の阻害剤であり、したがって、任意の特定の理論に束縛されることを望まずに、化合物および組成物は、NaV1.1またはNaV1.3のうちの1つまたは複数の活性化または過活動が疾患、状態、または障害に関連づけられている場合に、疾患、状態、または障害を処置するまたはその重篤度を減らすために特に有用である。NaV1.1またはNaV1.3の活性化または過活動が特定の疾患、状態、または障害に関連づけられている場合、疾患、状態、または障害は、「NaV1.1またはNaV1.3に媒介される疾患、状態または障害」としても呼び得る。したがって、別の態様では、本発明は、NaV1.1またはNaV1.3のうちの1つまたは複数の活性化または過活動が病状に関連づけられている場合に、疾患、状態、または障害を処置するまたはその重篤度を減らす方法を提供する。

20

#### 【0082】

本発明においてNaV1.1またはNaV1.3の阻害剤として利用した化合物の活性は、本明細書の実施例中に一般的に記載した方法に従って、または当業者が利用可能な方法に従ってアッセイし得る。

30

#### 【0083】

特定の例示的な実施形態では、本発明の化合物は、NaV1.3および/またはNaV1.1の阻害剤として有用である。

#### 【0084】

また、本発明の化合物および製薬上許容される組成物は組合せ療法で用いることができる、すなわち、化合物および製薬上許容される組成物は1つまたは複数の他の所望の治療剤または医学的手順と同時に、その前に、またはそれに続いて投与することができることも理解されたい。組合せレジメンで用いる治療（治療剤または手順）の特定の組合せでは、所望の治療剤および/または手順の適合性ならびに達成する所望の治療効果を考慮する。用いる治療は、同じ障害で所望の効果を達成し得る（たとえば、本発明の化合物は同じ障害を処置するために使用する別の薬剤と同時に投与し得る）、またはこれらは異なる効果（たとえば任意の有害作用の制御）を達成し得ることを理解されたい。本明細書中で使用する、特定の疾患または状態を処置または予防するために通常投与する追加の治療剤は、「処置する疾患または状態に適切である」として知られる。たとえば、例示的な追加の治療剤には、限定されないが、非オピオイド鎮痛剤（エトドラク、インドメタシン、スリンダク、トルメチソなどのインドール、ナブメトンなどのナフチルアルカノン、ピロキシカムなどのオキシカム、アセトアミノフェンなどのp-アミノフェノール誘導体、フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンなどのプロピオニ酸、アスピリン、トリサイリチル

40

50

酸コリンマグネシウム、ジフルニサルなどのサリチル酸塩、メクロフェナム酸、メフェナム酸などのフェナメート、およびフェニルブタゾンなどのピラゾール)、またはオピオイド(麻薬性)作用剤(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、プロポキシフェン、ブブレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、およびペントゾシンなど)が含まれる。さらに、非薬物鎮痛手法は、本発明の1つまたは複数の化合物の投与と併せて利用し得る。たとえば、無痛(脊髄内インフュージョン、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、脊髄後柱刺激)、物理療法(理学療法、装具、ジアテルミー)、または心理学(認知性方法-催眠、生体フィードバック、もしくは行動性方法)手法も利用し得る。さらなる追加の治療剤または手法は、その内容の全体が本明細書中に参考として組み込まれているThe Merck Manual、第17版、Mark H. BeersおよびRobert Berkow編、Merck Research Laboratories、1999および食品薬品局のウェブサイト、www.fda.govに一般的に記載されている。

10

## 【0085】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物中で通常投与される量を超えない。好ましくは、本開示中の組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療上活性のある薬剤として含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲である。

20

## 【0086】

また、本発明の化合物またはその製薬上許容される組成物は、人工装具、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルなどの移植可能な医療装置をコーティングするための組成物中に取り込まれ得る。したがって、別の態様では、本発明には、一般に上記ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラス中に記載した本発明の化合物と、前記移植可能な装置のコーティングに適した担体とを含む、移植可能な装置をコーティングするための組成物が含まれる。さらに別の態様では、本発明には、一般に上記ならびに本明細書中のクラスおよびサブクラス中に記載した本発明の化合物と、前記移植可能な装置のコーティングに適した担体とを含む組成物でコーティングした移植可能な装置が含まれる。適切なコーティングおよびコーティングした移植可能な装置の一般的な調製は、米国特許第6,099,562号、第5,886,026号、および第5,304,121号に記載されている。コーティングは、典型的にはヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレンギリコール、ポリ乳酸、エチレン酢酸ビニル、およびその混合物などの生体適合性ポリマー材料である。コーティングは、組成物に徐放性特徴を与えるためにフルオロケイ素、ポリサッカライド(poly saccharide)、ポリエチレンギリコール、リン脂質またはその組合せの適切なトップコートによって任意選択でさらに覆われていてもよい。

30

## 【0087】

本発明の別の態様は、生体試料または被験体におけるNaV1.1またはNaV1.3活性のうちの1つまたは複数の阻害に関し、この方法は、被験体に式Iの化合物もしくは前記化合物を含む組成物を投与すること、または前記生体試料をそれと接触させることを含む。本明細書中で使用する用語「生体試料」には、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物、哺乳動物から得た生検材料またはその抽出物、および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙、もしくは他の体液またはその抽出物。

40

## 【0088】

生体試料におけるNaV1.1またはNaV1.3活性のうちの1つまたは複数の阻害は、当業者に知られている様々な目的に有用である。そのような目的の例には、限定されないが、生物学的および病理学的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究、ならびに新規ナトリウムイオンチャネル阻害剤の比較評価が含まれる。

## 【実施例】

## 【0089】

50

一般方法。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) および<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) スペクトルは、重水素化クロロホルム (CDCl<sub>3</sub>) またはジメチルスルホキシド - D<sub>6</sub> (DMSO) 中の溶液として得た。質量スペクトル (MS) は、Phenomenex 50 × 4.60 mm の Luna - 5 μ の C18 カラムを備えた Applied Biosystems API EX LC / MS システムを用いて得た。LC / MS 溶出システムは、4.5 分間の直線勾配および 4.0 mL / 分の流速を用いた、0.035% v / v のトリフルオロ酢酸を含む H<sub>2</sub>O 中の 10 ~ 99% のアセトニトリルであった。シリカゲルクロマトグラフィーは、230 ~ 400 メッシュの粒子径を有するシリカゲル - 60 を用いて行なった。ピリジン、ジクロロメタン (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)、テトラヒドロフラン (THF) は Aldrich からのものであった (Sure-Seal ボトルを乾燥窒素下で保存した)。すべての反応は、別段に注記しない限りは磁気攪拌した。別段に指定しない限りは、すべての温度は内部反応温度をいう。

10

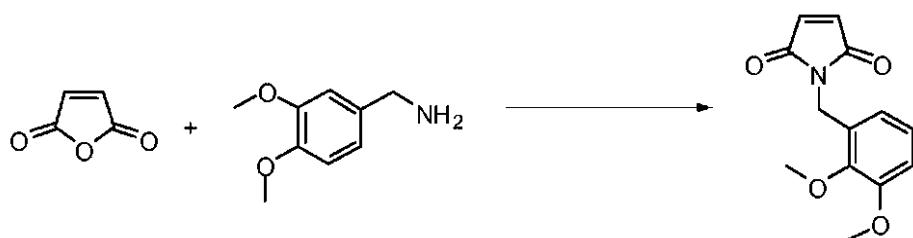
## 【0090】

## 経路 1

1 - (2,3 -ジメトキシベンジル) - 1H - ピロール - 2,5 - ジオン

## 【0091】

## 【化11】



20

無水 THF (20 mL) 中のマレイン酸無水物 (2.00 g, 20.4 mmol) の溶液を、窒素下で、無水 THF (7.5 mL) 中のベラトリルアミン (3.0 mL, 20.4 mmol) の溶液を 15 分間かけて室温で滴下して処理し、その後、反応混合物を 3.5 時間加熱還流し、室温まで冷却し、続いて、室温で 16 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、無水酢酸 (25 mL) に懸濁させ、酢酸ナトリウム (1.09 g, 13.3 mol) で処理し、攪拌しながら 100 °C、窒素下で 3 時間、加熱した。室温まで冷ました後、反応混合物を濃縮した。残渣を DCM (100 mL) に溶かし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (2 × 50 mL) および水 (50 mL) で洗浄し、MgSO<sub>4</sub> で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン中に 20 ~ 60% の EtOAc) による精製により、生成物が黄色 - 白色固体として得られた (1.24 g, 25%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 7.07 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.73 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.33 (s, 6H)。LC / MS (10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% の TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA))、m/z : M + 1、観測値 = 248.5、t<sub>R</sub> = 1.10 分。

30

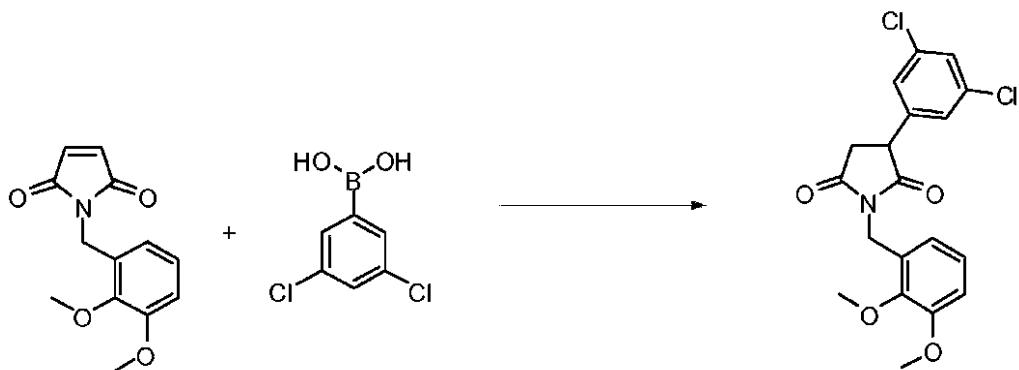
## 【0092】

3 - (3,5 -ジクロロフェニル) - 1 - (2,3 -ジメトキシベンジル) ピロリジン - 2,5 - ジオン

## 【0093】

40

## 【化12】

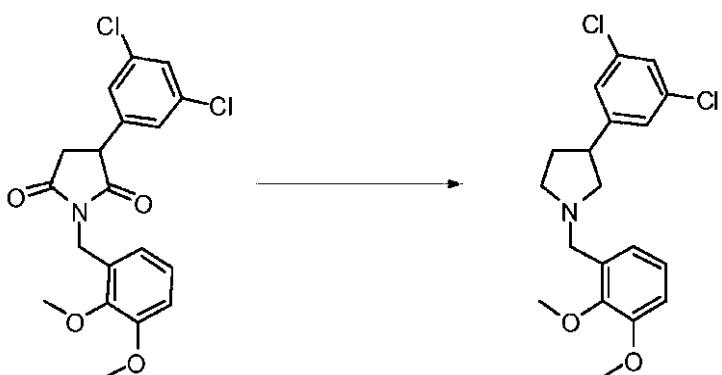


1, 4 - デオキサン ( 5 mL ) 中の  $\mu$  - ジクロロテトラエチレンジロジウム ( I ) ( 20 mg、0.05 mmol、5 mol % の Rh ) およびラセミの BINAP ( 69 mg、0.11 mmol、5.5 mol % ) の溶液を、15分間室温で、窒素下で攪拌した。 KOH ( 1.01 mL、1.01 mmol、1.0 M の水溶液 ) を加え、得られた溶液を6分間室温で攪拌した。3, 5 - デクロロフェニルボロン酸 ( 1.16 g、6.01 mmol ) を加え、6分間攪拌した後、この混合物を、1, 4 - デオキサン ( 5 mL ) 中の 1 - ( 3, 4 - デメトキシベンジル ) マレイミド ( 500 mg、2.02 mmol ) を含有するシュレンクフラスコに窒素下で移した。得られた混合物を 50 °C で 40 分間攪拌した。室温まで冷ました後、粗反応混合物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( ヘキサン中に 20 ~ 60 % の酢酸エチル ) による精製により、生成物が黄色 - 白色固体として得られた ( 690 mg、87 % )。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub> ) δ 7.56 ( t、J = 1.9 Hz、1 H )、7.44 ( d、J = 1.8 Hz、2 H )、6.89 ( d、J = 8.2 Hz、1 H )、6.85 ( d、J = 1.9 Hz、1 H )、6.81 ( dd、J = 1.9、8.2 Hz、1 H )、4.54 ( s、2 H )、4.33 ( dd、J = 5.6、9.4 Hz、1 H )、3.74 ( s、3 H )、3.72 ( s、3 H )、3.20 ( dd、J = 9.4、18.0 Hz、1 H )、2.91 - 2.99 ( m、1 H )。LC/MS ( 10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN ( 0.035% の TFA ) / H<sub>2</sub>O ( 0.05% の TFA ) )、m/z : M + 1、観測値 = 394.1、t<sub>R</sub> = 1.81 分。

## 【0094】

3 - ( 3, 5 - デクロロフェニル ) - 1 - ( 2, 3 - デメトキシベンジル ) ピロリジン  
【0095】

## 【化13】



THF ( 1.0 M、26.5 mL、26.5 mmol ) 中の水素化アルミニウムリチウムの溶液に、窒素下、5 未満で、3 - ( 3, 5 - デクロロフェニル ) - 1 - ( 2, 3 - デメトキシベンジル ) ピロリジン - 2, 5 - デオン ( 1.49 g、3.78 mmol ) の溶液を 20 分間かけてゆっくりと加えた。得られた溶液を室温で 20 分間攪拌した。0 まで冷ました後、水 ( 5 mL ) を注意深く加えることによって反応混合物を反応停止させ

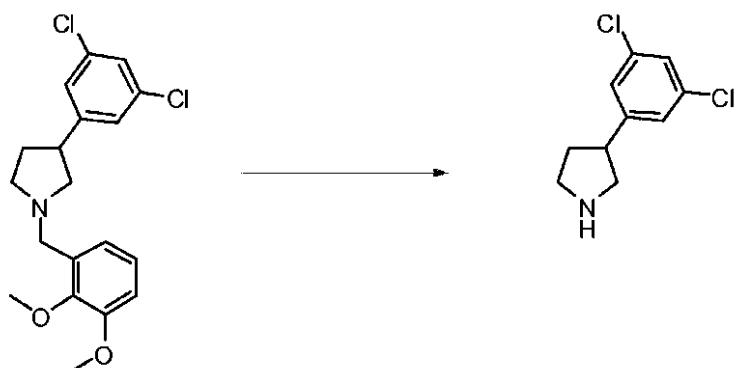
、酢酸エチル（20 mL）で希釈し、セライトパッド上で濾過した。濾過ケークを追加の酢酸エチル（400 mL）ですすぎ、濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中に20～100%の酢酸エチル）による精製により、生成物が黄色油状物として得られた（511 mg、37%）。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.40 (s, 1H)、7.40 (dd, J = 1.9, 11.1 Hz, 2H)、6.93 (d, J = 1.7 Hz, 1H)、6.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 1.7, 8.1 Hz, 1H)、3.74 (s, 3H)、3.72 (s, 3H)、3.62 - 3.65 (m, 1H)、3.45 - 3.48 (m, 1H)、3.30 - 3.35 (m, 1H)、2.80 (td, J = 8.8, 4.4 Hz, 1H)、2.73 - 2.69 (m, 1H)、2.55 - 2.46 (m, 2H)、2.31 - 2.22 (m, 1H)、1.77 - 1.68 (m, 1H)。LC/MS (10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN (0.03%のTFA) / H<sub>2</sub>O (0.05%のTFA))、m/z : M + 1、観測値 = 366.1、t<sub>R</sub> = 1.34分。  
10

## 【0096】

3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン

## 【0097】

## 【化14】



20

無水DCM (15 mL) 中の3-(3,5-ジクロロフェニル)-1-(2,3-ジメトキシベンジル)ピロリジン (390 mg, 1.07 mmol) および炭酸カリウム (324 mg, 2.34 mmol) の混合物に、0°、窒素下で、1-クロロエチルクロロギ酸 (0.26 mL, 2.34 mmol) を滴下した。反応混合物を2時間加熱還流した。室温まで冷ました後、反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、無水メタノール (15 mL) に溶かし、1時間加熱還流した。室温まで冷ました後、反応混合物を濃縮した。水 (50 mL) およびジエチルエーテル (50 mL) を残渣に加え、相を分離し、水相を追加のエーテル (2 × 50 mL) で洗浄した。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (50 mL) を水相に加え、その後、これをDCM (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、生成物が緑色油状物として得られた (192 mg, 83%)。

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.38 (s, 1H)、7.34 (d, J = 1.9 Hz, 2H)、3.72 (s, 1H)、3.20 - 3.10 (m, 2H)、3.00 - 2.94 (m, 1H)、2.87 - 2.80 (m, 1H)、2.68 - 2.59 (m, 1H)、2.17 - 2.09 (m, 1H)、1.68 - 1.59 (m, 1H)。LC/MS (10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN (0.035%のTFA) / H<sub>2</sub>O (0.05%のTFA))、m/z : M + 1、観測値 = 216.3、t<sub>R</sub> = 1.00分。  
40

40

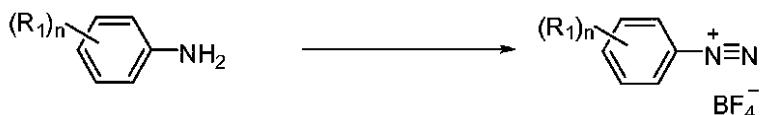
## 【0098】

経路2

一般手順1

## 【0099】

## 【化15】



水(15 mL)および濃HCl(12.2 mL、148.5 mmol)中のアニリン(45 mmol)の攪拌溶液に、-5で、新しく調製した水(8 mL)中の亜硝酸ナトリウム(4.04 g、59 mmol)の水溶液をゆっくりと10分間かけて加えた。15分間、-5で攪拌した後、新しく調製した水(14 mL)中のテトラフルオロホウ酸ナトリウム(6.92 g、63 mmol)の水溶液を一度に加えて、沈殿物を形成した。固体物を濾過し、冷(5)ジエチルエーテル(10 mL)で洗浄した。固体物をアセトン(15 mL)に溶かし、濾過した。濾液にジエチルエーテル(15 mL)を加えて、アレンジアゾニウムテトラフルオロボレートを沈殿させた。固体物を濾過し、冷(5)ジエチルエーテル(5 mL)で洗浄し、その後、空気乾燥させて、生成物が白色固体として提供された。

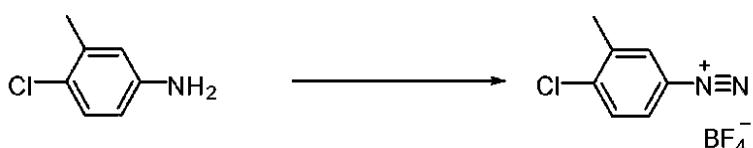
10

## 【0100】

4-クロロ-3-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート

## 【0101】

## 【化16】



20

一般手順1に従って合成した。水(15 mL)および濃HCl(9.5 mL、116.5 mmol)中の4-クロロ-3-メチルアニリン(5 g、35.3 mmol)に、-5で、新しく調製した水(8 mL)中の亜硝酸ナトリウム(3.2 g、45.9 mmol)の水溶液をゆっくりと10分間かけて加えた。15分間-5で攪拌した後、新しく調製した水(14 mL)中のテトラフルオロホウ酸ナトリウム(5.4 g、49.4 mmol)の水溶液を一度に加えて、沈殿物が形成された。固体物を濾過し、冷(5)ジエチルエーテル(10 mL)で洗浄した。固体物をアセトン(15 mL)に溶かし、濾過した。濾液にジエチルエーテル(15 mL)を加えて、アレンジアゾニウムテトラフルオロボレートを沈殿させた。固体物を濾過し、冷(5)ジエチルエーテル(5 mL)で洗浄し、その後、終夜空気乾燥させて、4-クロロ-3-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート(8.07 g、33.6 mmol、95%の収率)が黄褐色固体として提供された。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz、DMSO-d<sup>6</sup>) δ 8.68 (d, J = 2.2 Hz, 1 H)、8.56 (dd, J = 2.4、8.8 Hz, 1 H)、8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1 H)および3.47 (s, 3 H) ppm。LC/MS(10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M + 1、観測値 = 125.0、t<sub>R</sub> = 0.24分。

30

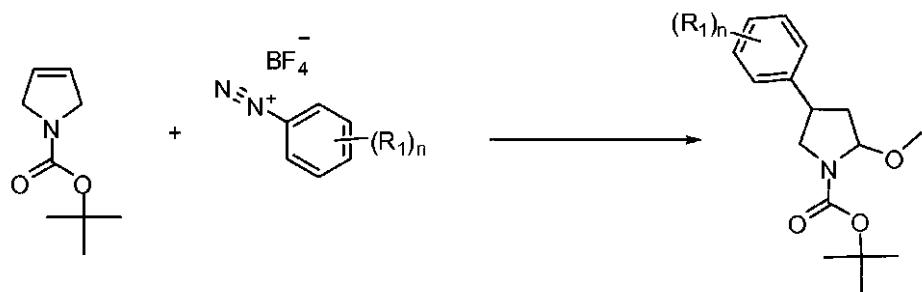
## 【0102】

一般手順2

## 【0103】

40

## 【化17】



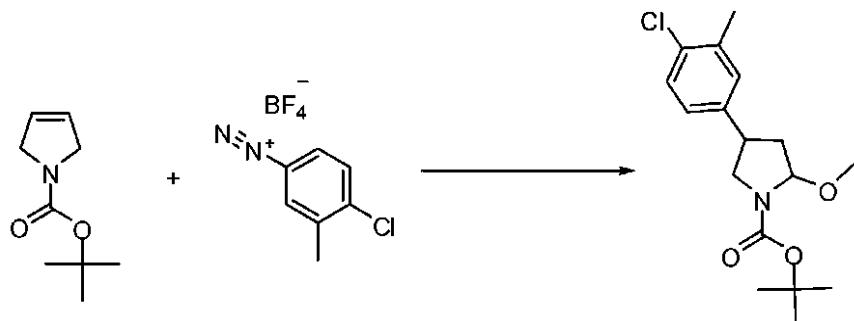
メタノール(100mL)中のtert-ブチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(12mmol)および酢酸パラジウム(II)(5~10mol 1%)の攪拌溶液に、N<sub>2</sub>下、5(碎氷/水浴)で、アリールジアゾニウムテトラフルオロボレート(1~1.5当量)を固体物として加えた。得られた暗色溶液を室温まで温め、その後、セライトプラグを通して濾過し、濾過ケークを酢酸エチル(100mL)で洗浄した。濾液を酢酸エチル(150mL)でさらに希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物として使用したか、またはシリカゲル上に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に1~10%の酢酸エチル)によって精製した。

## 【0104】

tert-ブチル4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート

## 【0105】

## 【化18】



一般手順2に従って合成した。メタノール(75mL)中のtert-ブチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート(2.5g、14.8mmol)の攪拌溶液に、N<sub>2</sub>下、室温で、4-クロロ-3-メチルベンゼンジアゾニウムテトラフルオロボレート(5.3g、22.2mmol)を加え、次いで酢酸パラジウム(II)(336mg、1.50mmol)を加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、酢酸エチル(375mL)で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)で分配した。有機層を除去し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(150mL)、ブライン(150mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を真空下で乾燥させて、tert-ブチル4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート(4.25g、13.0mmol、88%の收率)が茶色油状物として得られた。粗生成物をいかなる追加の精製もなしに次の反応ステップで使用した。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sup>6</sup>) 7.35~7.26(m、2H)、7.16(dd、J=1.9、8.2Hz、1H)、5.20~5.05(m、1H)、3.70~3.63(m、1H)、3.54~3.45(m、1H)、3.28(s、3H)、3.21~3.10(m、1H)、2.30(s、3H)、2.10~1.98(m、2H)および1.47(s、9H)ppm。

## 【0106】

10

20

30

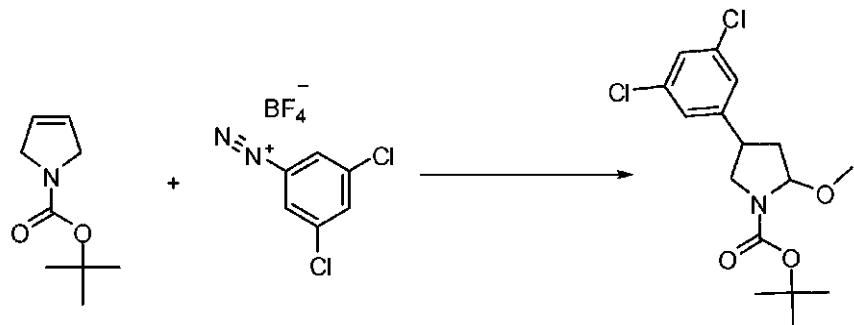
40

50

tert - ブチル 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート

【0107】

【化19】



10

一般手順2に従って合成した。MeOH(300mL)中のtert - ブチル - 2 , 5 - ジヒドロ - 1 H - ピロール - 1 - カルボキシレート(10.0g、0.059mol)および酢酸パラジウム(II)(0.675g、3.0mmol)の攪拌溶液に、N<sub>2</sub>下、5(碎氷 / 水浴)で、3 , 5 - ジクロロフェニルジアゾニウムテトラフルオロボレート(17.72g、0.068mol)を固体物として3gの部分で60分間かけて加えた。得られた暗色溶液を室温まで温め、その後、セライトプラグを通して濾過し、濾過ケークを酢酸エチル(500mL)で洗浄した。濾液を酢酸エチル(500mL)でさらに希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×500mL)、ブライン(500mL)で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、残渣を一定重量まで真空下でさらに乾燥させて、22gの暗色油状物が粗生成物としてが提供された。物質をシリカゲル上に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に1~10%の酢酸エチル)によって精製して、tert - ブチル - 4 - (3 , 5 - ジクロロフェニル) - 2 - メトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート(16.37g、0.047mol、80%の収率)が透明な赤色っぽい油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.31 - 7.22(m, 1H)、7.14(s, 2H)、5.35 - 5.10(m, 1H)、3.81(dd, J = 8.5, 10.3Hz, 1H)、3.72 - 3.60(m, 1H)、3.45 - 3.39(m, 3H)、3.31 - 3.22(m, 1H)、2.25(dd, J = 5.9, 12.5Hz, 1H)、1.96(td, J = 12.5, 5.8Hz, 1H)および1.51(s, 9H)ppm。

20

30

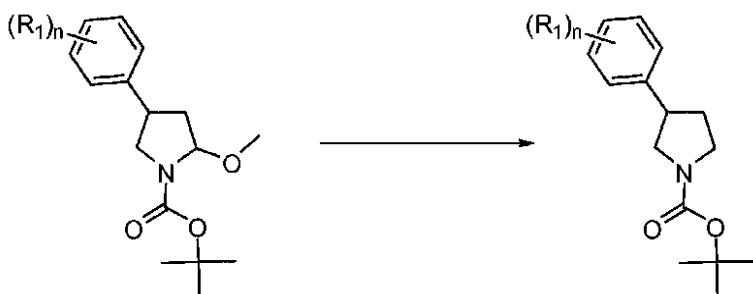
40

【0108】

一般手順3

【0109】

【化20】



酢酸(50mL)中のtert - ブチル 4 - (アリール) - 2 - メトキシピロリジン - 1 - カルボキシレート(12mmol)の攪拌溶液に、N<sub>2</sub>下、0で、水素化ホウ素ナトリウム(2~4当量)を少量ずつ20分間かけて加えた。得られた溶液を室温まで温め、その後、室温で1時間攪拌した。反応混合物を2MのNaOH水溶液(500mL)中にゆっくりと注ぎ、酢酸エチル(3×250mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をN

50

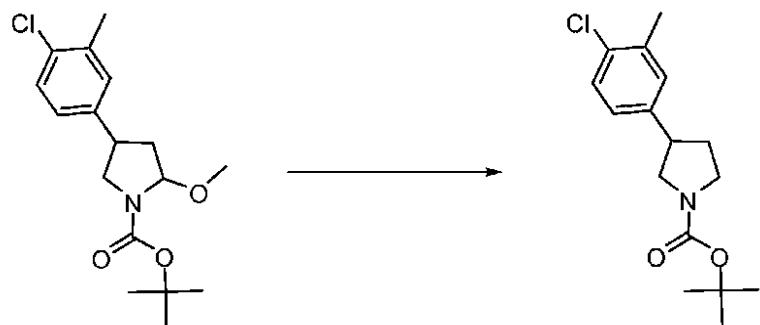
$\text{a}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、セライトパッドを通して濾過し、その後、減圧下で濃縮して、生成物が得られた。

## 【0110】

tert-ブチル 3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【0111】

## 【化21】



10

一般手順3に従って合成した。酢酸(50mL)中の粗tert-ブチル4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート(4.25g、13.0mmol)の攪拌溶液に、 $\text{N}_2$ 下、0°で、水素化ホウ素ナトリウム(2.2g、58.7mmol)を少量ずつ20分間かけて加えた。得られた溶液を室温まで温め、その後、室温で2時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水溶液(250mL)中に注ぎ、酢酸エチル( $3 \times 200\text{ mL}$ )で抽出した。合わせた有機抽出物を $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(3.75g、12.67mmol、97%の収率)が茶色油状物として得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz、DMSO-d<sup>6</sup>) 7.33(d,  $J = 8.2\text{ Hz}$ 、1H)、7.28(s, 1H)、7.14-7.03(m, 1H)、3.68(t,  $J = 8.8\text{ Hz}$ 、1H)、3.48-3.42(m, 1H)、3.32-3.10(m, 3H)、2.30(s, 3H)、2.17-2.15(m, 1H)、1.78-1.73(m, 1H)および1.42(s, 9H)ppm。

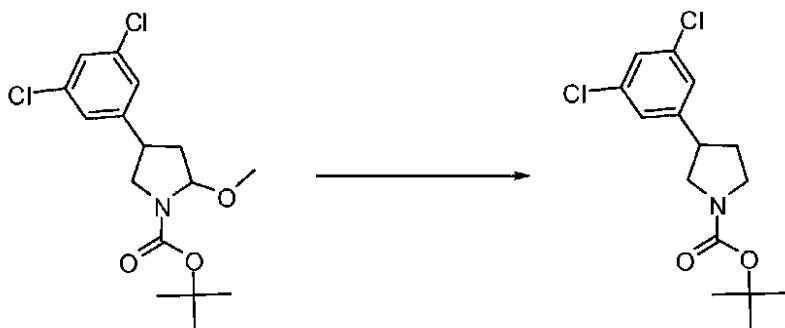
20

## 【0112】

tert-ブチル 3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【0113】

## 【化22】



40

一般手順3に従って合成した。酢酸(200mL)中のtert-ブチル4-(3,5-ジクロロフェニル)-2-メトキシピロリジン-1-カルボキシレート(20g、0.058mol)の攪拌溶液に、 $\text{N}_2$ 下、0°で、水素化ホウ素ナトリウム(4.37g、0.116mol)を少量ずつ20分間かけて加えた。得られた溶液を室温まで温め、その後、室温で1時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと2Mの $\text{NaOH}$ 水溶液(500m

50

L) 中に注ぎ、酢酸エチル ( $3 \times 500$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  で乾燥させ、セライトパッドを通して濾過し、その後、減圧下で濃縮して、tert-ブチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート (18.3 g, 0.058 mol, 100%の収率) が茶色油状物として得られた。<sup>1</sup>  
 $\text{H-NMR}$  ( $400$  MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.28 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 (d, J = 1.3 Hz, 2 H), 3.80 - 3.76 (m, 1 H), 3.65 (t, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.56 (t, J = 8.1 Hz, 1 H), 3.46 - 3.39 (m, 1 H), 3.35 - 3.23 (m, 1 H), 2.27 (d, J = 4.3 Hz, 1 H), 2.01 - 1.93 (m, 1 H) および 1.51 (s, 9 H) ppm。

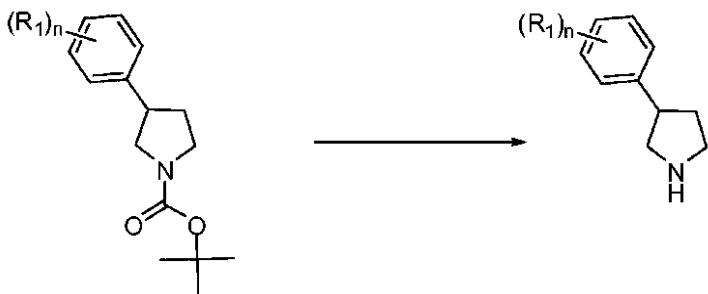
【0114】

10

一般手順4

【0115】

【化23】



20

1,4-ジオキサン ( $4$  M,  $15$  mL,  $0.060$  mol, 5当量) 中の塩化水素の溶液を tert-ブチル-3-(アリール)ピロリジン-1-カルボキシレート ( $0.01$  2 mol) に加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $150$  mL) 中に注ぎ、酢酸エチル ( $3 \times 100$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中に  $1 \sim 25\%$  の MeOH) による精製により、生成物が得られた。

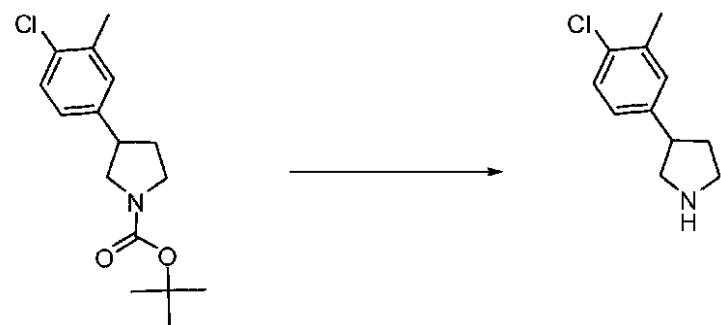
【0116】

30

3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジン

【0117】

【化24】



40

一般手順4に従って合成した。1,4-ジオキサン ( $4$  M,  $14.7$  mL,  $58.7$  mol) 中の  $\text{HCl}$  の溶液を tert-ブチル-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-ピロリジン-1-カルボキシレート ( $3.75$  g,  $12.7$  mmol) に加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 ( $300$  mL) 中に注ぎ、酢酸エチル ( $3 \times 250$  mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、減圧下で濃縮して、(5 g) の茶色油状物が粗 3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジンとして提供された。粗油状物をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン中に  $1 \sim 25\%$  の MeOH) によって精製して、3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジン ( $2.17$  g,  $11.1$  mmol, 85%の収率

50

) が琥珀色油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 - 7.04 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.72 - 3.66 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 3.10 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 2.69 - 2.62 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H) および 1.69 - 1.65 (m, 1H) ppm。

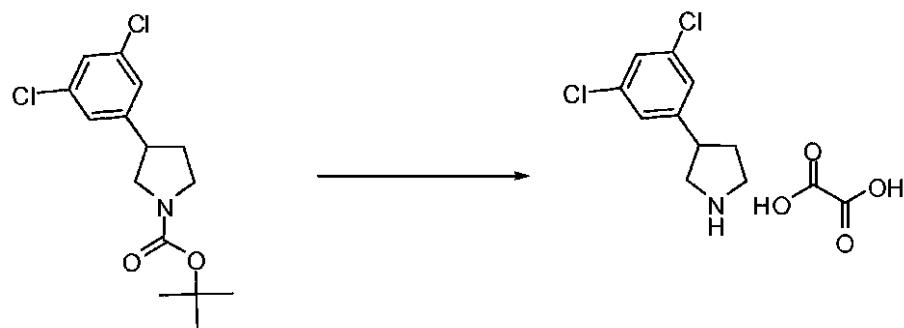
## 【0118】

3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジンオキサレート

## 【0119】

## 【化25】

10



20

一般手順4に従って合成した。1,4-ジオキサン(4 M、32.5 mL、0.130 mol)中のHClの溶液をtert-ブチル-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン-1-カルボキシレート(18.3 g、0.058 mol)に加え、得られた溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物をゆっくりと2 MのNaOH水溶液(500 mL)中に注ぎ、酢酸エチル(3×500 mL)で抽出した。その後、合わせた有機抽出物をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン(12.48 g、0.058 mol、100%の収率))が茶色油状物として提供された。粗物質をMeOH(39 mL)に溶かし、シュウ酸(5.2 g、0.058 mol)で一度に処理した。得られた溶液を室温で30分間静置し、沈殿した固体物を濾取し、ジエチルエーテル(2×50 mL)で洗浄し、その後、一定重量まで真空下で乾燥させて、3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジンオキサレート(12.4 g、0.041 mol、70%の収率)がオフホワイト色固体物として提供された。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.52 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 8.2, 11.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.30 (m, 2H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.40 - 2.33 (m, 1H) および 2.00 - 1.90 (m, 1H) ppm。LC/MS (10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN (0.035%のTFA) / H<sub>2</sub>O (0.05%のTFA))、m/z : M+1、観測値 = 216.3、t<sub>R</sub> = 1.00 分。

30

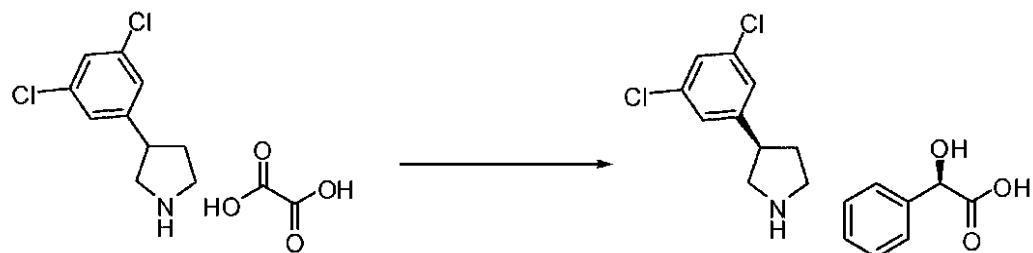
## 【0120】

(R)-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン(R)-2-ヒドロキシ-2-フェニルアセテート

## 【0121】

40

## 【化26】



3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ピロリジンオキサレート ( 471 . 6 g 、 1 . 54 mol ) を 2 M の NaOH 水溶液 ( 1000 mL ) に溶かし、酢酸エチル ( 3 × 350 mL ) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて、 ( R ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ピロリジンの遊離塩基 ( 325 . 4 g 、 9.8 % ) が透明な琥珀色油状物として提供された。5 L の丸底フラスコに機械攪拌子、加熱マントル、 J - Kem 温度プローブ / 制御装置、水冷却の還流冷却器および窒素の入口 / 出口を取り付けた。容器に 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ピロリジン ( 100 g 、 0 . 46 mol ) および 2 - プロパノール ( 800 mL 、 8 mL / g ) を窒素雰囲気下、室温で満たした。 ( 2 R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニル酢酸 ( 70 . 4 g 、 0 . 46 mol ) を固体として一度に加え、得られた溶液を 5 分間攪拌した後、固体物が形成され始めた。懸濁液を 85 °C で 5 分間加熱し、その後、ゆっくりと室温まで冷ました。固体物を濾過し、 2 - プロパノール ( 2 × 250 mL ) で洗浄し、高真空中で乾燥させた。2 - プロパノール ( 1 mL / g ) 中でのこの塩の繰り返しの再結晶化 ( 8 × ) により、 ( R ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ピロリジン ( R ) - 2 - ヒドロキシ - 2 - フェニルアセテート ( 30 g 、 18 % ) が > 96 % の ee で得られた。X線分析に基づいて絶対配置を割り当てた。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO - d<sup>6</sup> ) δ 7 . 50 ( t 、 J = 1 . 8 Hz 、 1 H ) 、 7 . 42 - 7 . 38 ( m 、 5 H ) 、 7 . 26 - 7 . 22 ( m 、 2 H ) 、 7 . 16 ( dd 、 J = 5 . 2 、 9 . 3 Hz 、 1 H ) 、 4 . 61 ( s 、 1 H ) 、 3 . 51 ( dd 、 J = 8 . 2 、 10 . 9 Hz 、 1 H ) 、 3 . 44 - 3 . 27 ( m 、 2 H ) 、 3 . 15 - 3 . 01 ( m 、 3 H ) 、 2 . 50 ( t 、 J = 1 . 8 Hz 、 1 H ) 、 2 . 32 - 2 . 24 ( m 、 1 H ) および 1 . 91 - 1 . 81 ( m 、 1 H ) ppm。Chiral HPLC ( Astec Chirobiotic, ( 25 cm × 4 . 6 mm ) 、 100 % の MeOH ( 0 . 1 % の TEA 、 0 . 1 % の HOAc ) 、 1 . 2 mL / 分 ) : t<sub>R</sub> = 33 . 9 分 ( S ) 、 34 . 9 分 ( R )。

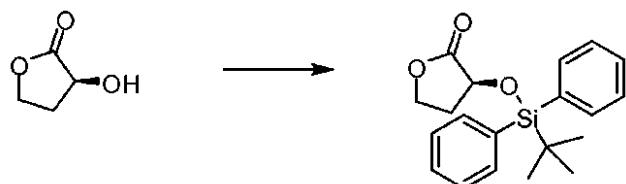
## 【0122】

## 経路3

( S ) - 3 - ( tert - ブチルジフェニルシリルオキシ ) ジヒドロフラン - 2 ( 3 H ) - オン

## 【0123】

## 【化27】



( S ) - 3 - ヒドロキシジヒドロフラン - 2 ( 3 H ) - オン ( 5 . 24 g 、 51 . 4 mol ) 、イミダゾール ( 3 . 8 g 、 56 mmol ) 、および THF ( 70 mL ) の攪拌溶液に、 0 °C 、 N<sub>2</sub> 下で、 t - ブチルジフェニルシリルクロリド ( 11 . 8 g 、 43 mmol ) を滴下した。混合物を 0 °C で 6 時間攪拌した。TBME ( 150 mL ) を加え、溶液を水 ( 2 × 100 mL ) 、ブライン ( 100 mL ) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥さ

10

20

30

40

50

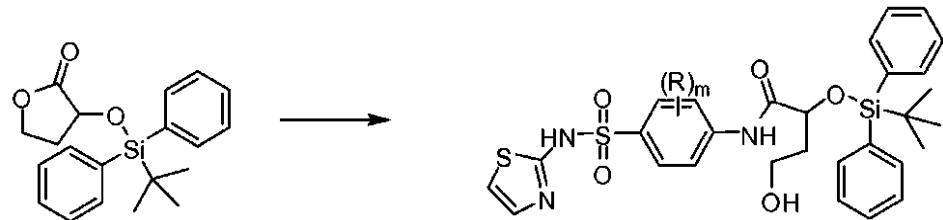
せ、濾過し、減圧下で蒸発乾固して、(S)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(13.9g、95%)がわずかに黄色の油状物として得られた。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.84 - .82(m, 2H)、7.73 - 7.71(m, 2H)、7.50 - 7.40(m, 6H)、4.41 - 4.31(m, 2H)、4.06 - 4.00(m, 1H)、2.29 - 2.19(m, 2H)、1.10(s, 9H)。

## 【0124】

一般手順5

## 【0125】

## 【化28】



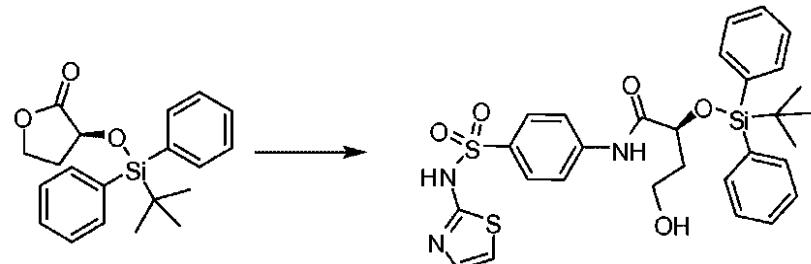
アニリン(1.3mmol)およびDCM(5.5mL)の搅拌懸濁液に、N<sub>2</sub>下、0で、ヘキサン(2.0M、1.3mmol)中のトリメチルアルミニウムの溶液を20分間かけて滴下した。溶液を周囲温度で30分間搅拌した。溶液を0まで冷却し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1.0mL)中の3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(1mmol)を30分間かけて滴下した。溶液を周囲温度で19時間搅拌した。溶液を0まで冷却し、1.0MのHCl水溶液を滴下した。有機部分を1.0MのHCl水溶液(2×1.0mL)で洗浄し、減圧下で蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のアミドが得られた。

## 【0126】

(S)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-[4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル]ブタンアミド

## 【0127】

## 【化29】



一般手順5に従って合成した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中のスルファチアゾール(1.2g、44mmol)、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150mL)、トリメチルアルミニウム(ヘキサン中に2.0M、22mL、44mmol)、および(S)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(12.6g、37mmol)を用いて反応を設定した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中に10%のMeOH)による精製により、所望のアミドが白色固体として得られた(22g、84%の収率)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 8.73(s, 1H)、7.76(dd, J = 1.8, 7.0Hz, 1H)、7.74(s, 1H)、7.59 - 7.53(m, 4H)、7.44 - 7.28(m, 8H)、7.09(d, J = 4.6Hz, 1H)、6.46(d, J = 4.6Hz, 1H)、4.34(dd, J = 4.1, 6.7Hz, 1H)、3.64 - 3.59(m, 1H)、3.54(dd, J = 6.1, 11.4Hz, 1H)、1.99 - 1.91(m, 1H)、1.81 - 1.70(m, 1H)

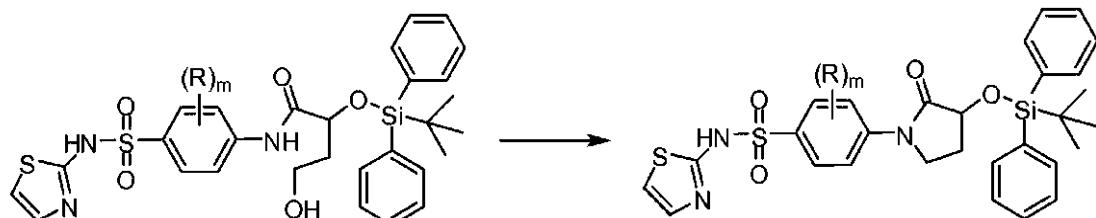
、1.10(s、9H)。LC/MS(10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値 = 596.5、t<sub>R</sub> = 1.93分。

## 【0128】

一般手順6

## 【0129】

## 【化30】



10

## 方法A

ジ-tert-ブチル-アゾジカルボキシレート(3.0当量、3.0mmol)およびTHF(2.0mL)の搅拌溶液に、N<sub>2</sub>下、0で、トリプチルホスフィン(3.0当量、3.0mmol)を5分間かけて滴下した。無色の溶液を0で30分間搅拌した。THF(0.60mL)中のアミドアルコール(1.0当量、1.0mmol)の溶液を5分間かけて滴下した。溶液を周囲温度で2時間搅拌した。この溶液にH<sub>2</sub>O(40μL)を加え、溶液を蒸発乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望のラクタムが得られた。

20

## 【0130】

## 方法B

無水DCM(4.0mL)中のアルコール(1.0当量、1.0mmol)を搅拌し、0まで冷却した。これに無水DCM(0.90mL)中のPPPh<sub>3</sub>(1.5当量、1.5mmol)の溶液をゆっくりと加え、次いで無水DCM(0.90mL)中のCBr<sub>4</sub>(1.5当量、1.5mmol)をゆっくりと加えた。CBr<sub>4</sub>の添加が完了した後、反応を0で5分間維持した。氷浴を取り外し、反応を室温で4時間搅拌した。反応をDCMで希釈し、有機層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー(0~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、プロマイドが淡黄色固体として提供された。クロロホルム(3.5mL)中のプロマイド(1.0当量、1.0mmol)の溶液にDBU(2.0当量、2.0mmol)を加え、室温、N<sub>2</sub>雰囲気下で1時間搅拌した。反応をDCMで希釈し、有機層を1NのHCl水溶液(3×)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(2×)およびブライン(1×)で洗浄した。有機層をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮して、所望のラクタムが黄色固体として提供された。

30

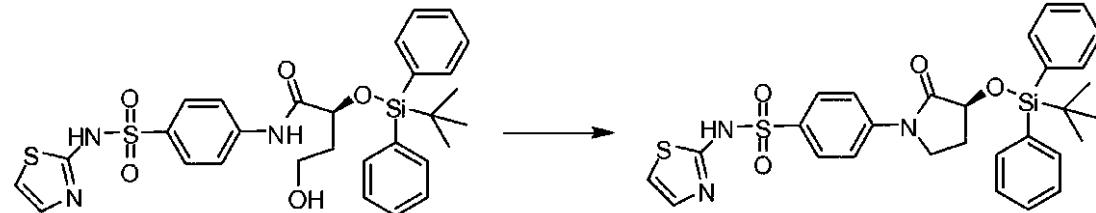
## 【0131】

(S)-4-(3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

40

## 【0132】

## 【化31】



一般手順6、方法Aに従って合成した。ジ-tert-ブチル-アゾジカルボキシレート(1.81g、7.88mmol)、THF(15mL)、トリプチルホスフィン(1

50

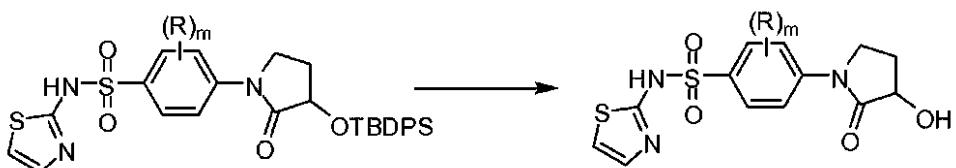
.59 g、7.88 mmol)、および(S)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-[4-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)フェニル]ブタンアミド(1.56 g、2.63 mmol)を用いて反応を設定した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に40%のEtOAc)による精製により、所望のラクタムが白色固体として得られた(1.3 g、2.3 mmol、86%の収率)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.83 - 7.76 (m, 4 H)、7.70 (dd, J = 1.9、7.0 Hz, 2 H)、7.65 (dd, J = 1.5、8.0 Hz, 2 H)、7.39 - 7.29 (m, 6 H)、7.06 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、6.44 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、4.35 (dd, J = 7.9、9.2 Hz, 1 H)、3.67 - 3.62 (m, 1 H)、3.48 - 3.42 (m, 1 H)、2.18 - 1.98 (m, 2 H) 1.11 (s, 9 H)。 10

## 【0133】

一般手順7

## 【0134】

## 【化32】



20

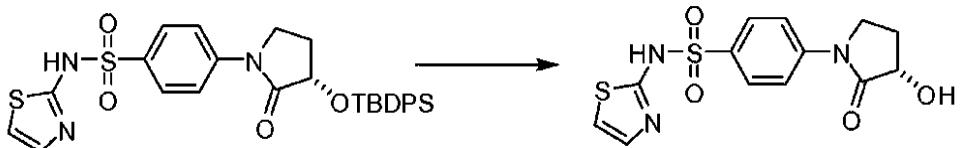
THF(0.5~1M)中のTBDPSエーテル(1当量)の溶液に、N<sub>2</sub>下で、THF(1M、4当量)中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液を加えた。添加が完了した後、混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製によって所望の生成物が得られた。

## 【0135】

(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)]ベンゼンスルホンアミド

## 【0136】

## 【化33】



30

一般手順7に従って合成した。THF(3.9 mL)中の(S)-4-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル-N-(チアゾール-2-イル)]ベンゼンスルホンアミド(1.3 g、2.25 mmol)の溶液に、N<sub>2</sub>下で、THF(1M、4.5 mL、4.5 mmol)中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液を加えた。添加が完了した後、混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×50 mL)で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中に2~10%のMeOH)による精製により、(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドが得られた(0.58 g、76%)。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.85 (dd, J = 2.1、6.9 Hz, 4 H)、7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、5.83 (d, J = 5.9 Hz, 1 H)、4.32 (d, J = 5.3 Hz, 1 H)、3.77 (dd, J = 1.9、9.0 Hz, 1 H)、3.71 - 3.69 (m, 1 H)、2.41 - 2.38 (m, 1 H)、1.84 (dd, J = 9.2、12.3 Hz, 1 H)。LC/MS(10%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O) 40

40

50

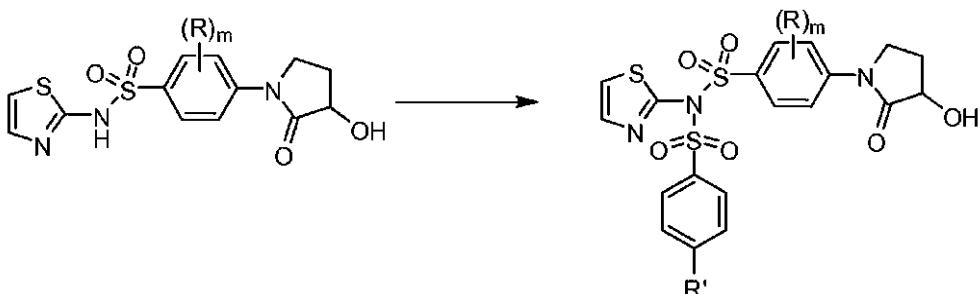
O (0.05%のTFA)）、m/z：M+1、観測値=340.0、t<sub>R</sub>=0.54分。

## 【0137】

一般手順8

## 【0138】

## 【化34】



10

DCMまたはDMF(0.6M)中のスルホンアミド(1当量)の搅拌溶液に、N<sub>2</sub>下、5(氷浴)で、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1当量)を加えた。この溶液にスルホニルクロリド(1当量)を少量ずつ10分間かけて加えた。溶液を周囲温度で20分間搅拌した。この溶液にMeOHを加えた。混合物を5まで冷却し、30分間搅拌した。得られた沈殿物を滤過し、MeOHで洗净し、真空乾燥させて、所望のビススルホンアミドが得られた。

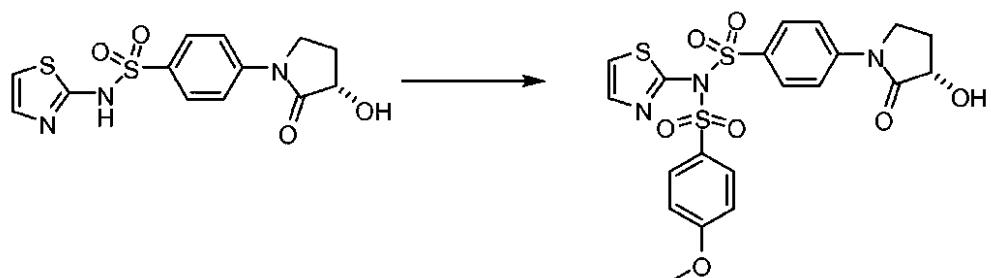
20

## 【0139】

(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0140】

## 【化35】



30

一般手順8に従って合成した。DMF(0.75mL)中の(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(150mg、0.44mmol)、4-メトキシベンゼンスルホニルクロリド(91mg、0.44mmol)およびDIEA(57mg、77μL、0.44mmol)の溶液を室温で1時間搅拌した。反応混合物をMeOH(1mL)および水(10mL)で希釈し、得られた沈殿した固体物を真空滤過によって収集した。沈殿物を水、次いで冷Et<sub>2</sub>Oで洗净して、生成物(S)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(200mg、0.3925mmol)が白色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sub>6</sub>) 7.86-7.80(m、4H)、7.70(d、J=5.1Hz、1H)、7.60(d、J=9.0Hz、2H)、7.03-6.98(m、3H)、5.88(d、J=5.9Hz、1H)、4.38-4.32(m、1H)、3.85-3.77(m、1H)、3.81(s、3H)、3.70(td、J=9.4、5.4Hz、1H)、2.48-2.41(m、1H)および1.92-1.82(m、1H)ppm。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z：M+1、観測値=510.0、t<sub>R</sub>=1.22分。

40

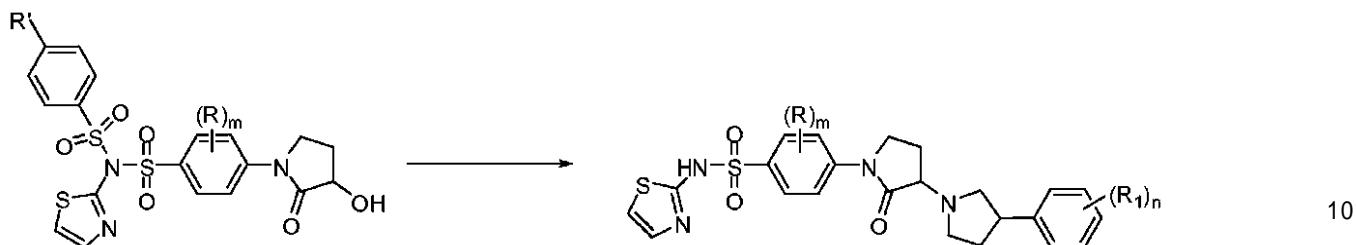
50

## 【0141】

一般手順 9

## 【0142】

## 【化36】



D C M ( 3 m L ) 中のアルコール ( 1 . 0 m m o l 、 1 当量 ) の溶液に、 - 2 0 ~ - 40 、窒素下で、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 3 . 0 m m o l 、 3 当量 ) を加え、次いでトリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 1 . 2 ~ 1 . 5 m m o l 、 1 . 2 ~ 1 . 5 当量 ) を加えた。温度を - 2 0 ~ - 4 0 に保って反応を 1 時間攪拌した。ジクロロメタン ( 1 . 5 m L ) 中のアミン ( 1 ~ 1 . 5 m m o l 、 1 ~ 1 . 5 当量 ) の溶液を加えた。L C / M S 分析に基づいて完全な変換が達成されるまで反応混合物をこの温度に保った。モルホリン ( 2 . 0 m m o l 、 2 当量 ) をこの温度で滴下し、反応混合物をゆっくりと室温まで温め、飽和 N a H C O 3 水溶液 ( 2 5 m L ) 中に注いだ。相を分離し、水相を D C M ( 2 × 2 5 m L ) で抽出した。合わせた有機抽出物を M g S O 4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー ( D C M 中に 2 ~ 5 % の M e O H ) による精製により、生成物が得られた。

20

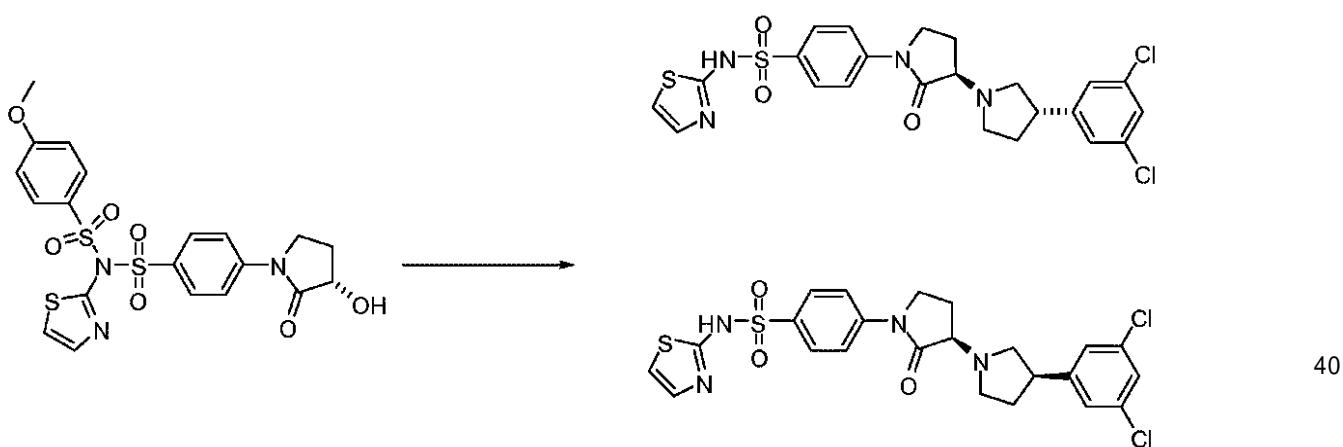
## 【0143】

4 - [ ( 3 S 、 3 ' R ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ) ] - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホニアミドおよび 4 - [ ( 3 R 、 3 ' R ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ) ] - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホニアミド

## 【0144】

## 【化37】

30



一般手順 9 に従って合成した。 D C M ( 3 m L ) 中の ( S ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホニアミド ( 1 5 0 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) の懸濁液に、窒素下、 - 2 0 ~ - 3 0 で、 D I E A ( 1 1 4 m g 、 1 5 4 μ L 、 0 . 8 8 m m o l ) を加え、次いでトリフルオロ酸無水物 ( 1 2 5 m g 、 7 4 μ L 、 0 . 4 4 m m o l ) を滴下した。 3 0 分間この温度で攪拌した後、 D C M ( 1 m L ) 中の 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) ピロリジン ( 6 4 m g 、 0 . 2 9 m m o l ) の溶液を滴下した。反応混合物を - 2 0 ~ - 3 0 で 1 時間攪拌し続けた。モルホリン ( 5 1 m g 、 5 1 μ L 、 0 . 5

50

9 mmol) を加え、反応混合物をさらに 20 分間攪拌した。反応混合物を室温まで温め、飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (25 mL) 中に注ぎ、相を分離し、水相を DCM (2 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を  $\text{MgSO}_4$  で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中に 0 ~ 5 % の MeOH) による精製により、生成物がオフホワイト色固体として得られた (63 mg, 40 %)。SFC によるキラル分離 (Chiralpak AS-H カラム (2 × 25 cm)、50 % のメタノール (0.1 % の DEA) /  $\text{CO}_2$ 、50 mL/分) により、> 98 % de の両ジアステレオマーを得た。C-3 (ピロリジン) での絶対配置は、鏡像異性的に濃縮された (S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジンを用いた独立した合成に基づいて割り当て、これにより第 2 のピークが溶出された (SFC - 分析)。

10

## 【0145】

(3R, 3'R) :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.80 (d, J = 9.0 Hz, 2 H)、7.43 - 7.38 (m, 3 H)、7.25 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、6.82 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、3.84 - 3.73 (m, 2 H)、3.65 - 3.60 (m, 1 H)、3.39 - 3.25 (m, 1 H)、3.14 (td, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H)、2.74 (t, J = 8.1 Hz, 1 H)、2.65 (dd, J = 6.4, 8.6 Hz, 1 H)、2.32 - 2.20 (m, 2 H)、2.12 - 1.99 (m, 1 H) および 1.79 - 1.71 (m, 1 H) ppm。LC/MS (10 % - 99 % の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.035 % の TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$  (0.05 % の TFA))、m/z : M+1、観測値 = 537.3、 $t_R$  = 1.30 分。SFC (Chiralpak AS-H、(0.46 × 25 cm)、50 % のメタノール (0.1 % の DEA) /  $\text{CO}_2$ 、3 mL/分) :  $t_R$  = 6.60 分。

20

## 【0146】

(3S, 3'R) :  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.84 - 7.77 (m, 4 H)、7.43 - 7.37 (m, 3 H)、7.24 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1 H)、3.83 - 3.72 (m, 2 H)、3.58 (t, J = 8.8 Hz, 1 H)、3.07 - 2.96 (m, 3 H)、2.87 (td, J = 8.6, 4.3 Hz, 1 H)、2.34 - 2.20 (m, 2 H)、2.11 - 2.02 (m, 1 H) および 1.74 (dt, J = 19.9, 6.9 Hz, 1 H) ppm。LC/MS (10 % - 99 % の  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.035 % の TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$  (0.05 % の TFA))、m/z : M+1、観測値 = 537.3、 $t_R$  = 1.30 分。SFC (Chiralpak AS-H、(0.46 × 25 cm)、50 % のメタノール (0.1 % の DEA) /  $\text{CO}_2$ 、3 mL/分) :  $t_R$  = 7.2 分。

30

## 【0147】

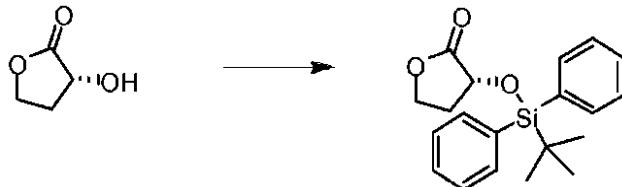
## 経路 4

(R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2 (3 H)-オン

## 【0148】

## 【化38】

40



(R)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2 (3 H)-オン (41.0 g, 401 mmol)、イミダゾール (61.4 g, 920 mmol)、および  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 mL) の攪拌溶液に、0 °C、N<sub>2</sub> 下で、t - ブチルジフェニルシリルクロリド (129 mL, 138 g, 497 mmol) を 30 分間かけて滴下した。混合物を室温で 19 時間攪拌した。混合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 mL) と  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) との間で分配した。

50

有機部分を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に50%のEtOAc)によって精製して、(R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(127g, 373mmol, 93%の収率)が白色固体として得られた。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.84-7.82(m, 2H)、7.73-7.71(m, 2H)、7.50-7.40(m, 6H)、4.41-4.31(m, 2H)、4.06-4.00(m, 1H)、2.29-2.19(m, 2H)、1.10(s, 9H)。

## 【0149】

(R)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-フェニルブタンアミド

10

## 【0150】

## 【化39】



DCM(17mL)中のアニリン(356mg, 348μL, 3.82mmol)の溶液にトリメチルアルミニウム(2.0M, 2.1mL, 4.2mmol)を滴下し、反応混合物を室温で40分間攪拌した。DCM(12mL)中の(R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン(1.00g, 2.94mmol)の溶液を滴下し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酒石酸カリウムナトリウムの飽和溶液中に注ぎ、15分間攪拌した。層を分離し、水層をDCM(4×)で洗浄した。合せた有機物を0.1MのHCl(2×)、ブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に10~30%のEtOAc)による精製により、(R)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-フェニルブタンアミド(1.00g, 78%)が得られた。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=434.7、t<sub>R</sub>=2.16分。

20

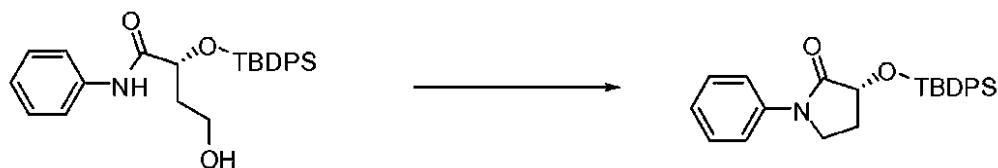
## 【0151】

(R)-3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-1-フェニルピロリジン-2-オン

30

## 【0152】

## 【化40】



40

THF(17.25mL)中のtert-ブチル-N-tert-ブトキカルボニルイミノカルバメート(2.44g, 10.61mmol)の溶液に、0で、n-トリブチルホスフィン(2.15g, 2.64mL, 10.61mmol)を滴下し、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で20分間攪拌した。その後、反応混合物を0まで冷却し、THF(17.25mL)中の(R)-2-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)-4-ヒドロキシ-N-フェニルブタンアミド(1.15g, 2.65mmol)の溶液をゆっくりと加え、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で45分間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合せた有機物を水(2×)、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に1~10%のEtOAc)による精製により、(R)-3-(tert-

50

ブチルジフェニルシリルオキシ) - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オンが油状物として得られた (1.1 g、96%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.81 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 2H)、7.72 - 7.66 (m, 4H)、7.51 - 7.36 (m, 8H)、7.15 (m, 1H)、4.51 (dd, J = 8.1, 9.2 Hz, 1H)、3.72 - 3.59 (m, 2H)、2.26 - 2.21 (m, 1H)、2.03 - 1.98 (m, 1H) および 1.06 (s, 9H) ppm。LC/MS (10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% の TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA))、m/z : M + 1、観測値 = 416.7、t<sub>R</sub> = 2.40 分。

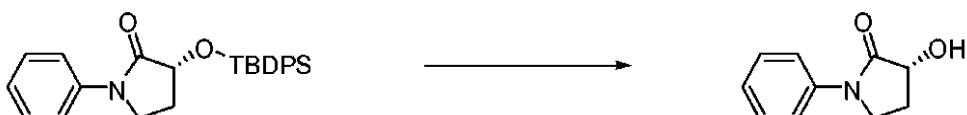
## 【0153】

(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オン

10

## 【0154】

## 【化41】



THF (8.6 mL) 中の (3R) - 3 - (tert-butylsilyl)hydroxypiperidin-2-one (2.88 g、6.93 mmol) の溶液に、0 で、TBAF (THF 中に 1M を 13.9 mL、13.86 mmol) をゆっくりと加え、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機物を Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中に 0~10% の MeOH) によって精製して、(R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - フェニルピロリジン - 2 - オンが白色固体として得られた (0.9 g、73%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.69 (d, J = 7.8 Hz, 2H)、7.40 - 7.36 (m, 2H)、7.14 (t, J = 7.4 Hz, 1H)、5.75 (d, J = 5.8 Hz, 1H)、4.33 - 4.27 (m, 1H)、3.77 - 3.66 (m, 2H)、2.44 - 2.36 (m, 1H) および 1.86 - 1.81 (m, 1H) ppm。

20

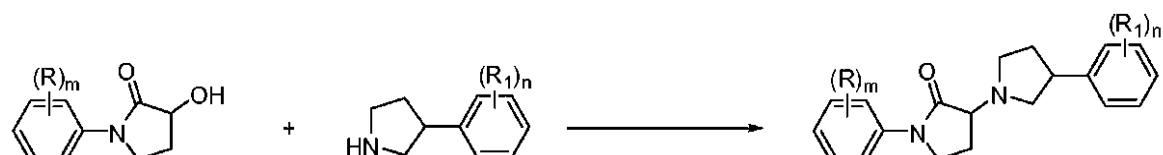
## 【0155】

一般手順 10

30

## 【0156】

## 【化42】



DCM (10 mL) 中のアルコール (4.64 mmol) および DIEA (11.59 mmol) の溶液に、-20 で、トリフル酸無水物 (5.56 mmol) を加え、反応混合物をこの温度で 20 分間攪拌した。DCM (6 mL) 中のピロリジン (3.86 mmol) の溶液を加え、反応混合物を -20 で 1 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を水 (2×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィーによる精製により、所望の生成物が得られた。

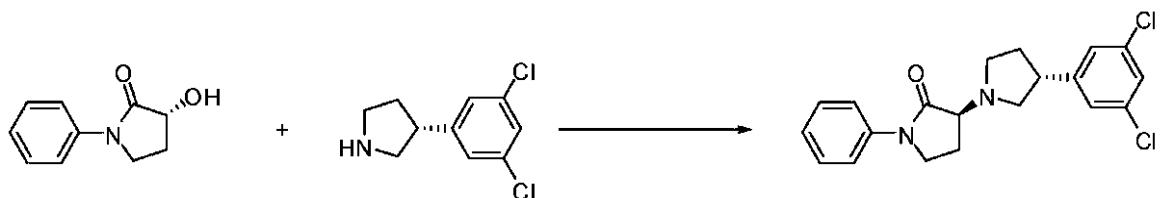
40

## 【0157】

(3R, 3'S) - 3 - (3, 5 - ジクロロフェニル) - 1' - フェニル - 1, 3' - ピピロリジン - 2' - オン

## 【0158】

## 【化43】



一般手順10に従って合成した。DCM(10mL)中の(R)-3-ヒドロキシ-1-フェニルピロリジン-2-オン(822mg、4.64mmol)およびDIEA(1.50g、2.02mL、11.59mmol)の溶液に、-20で、トリフル酸無水物(1.57g、936μL、5.56mmol)を加え、反応混合物をこの温度で20分間攪拌した。DCM(6mL)中の(R)-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン(835mg、3.86mmol)の溶液を加え、反応混合物を-20で1時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物を水(2×)、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン中に30~60%のEtOAc)によって精製して、(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1'-フェニル-1,3'-ビピロリジン-2'-オンが静置後に固化した油状物として得られた(0.9g、62%)。

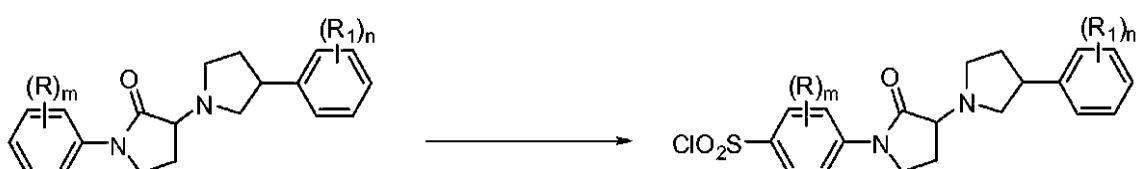
<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sup>6</sup>) 7.67(d, J=8.0Hz, 2H)、7.42-7.36(m, 5H)、7.15(t, J=7.3Hz, 1H)、3.77(m, 2H)、3.52(t, J=8.7Hz, 1H)、3.05-2.98(m, 4H)、2.88(m, 1H)、2.31-2.23(m, 2H)、2.06(m, 1H)および1.77-1.74(m, 1H) ppm。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA)、m/z:M+1、観測値=375.5、t<sub>R</sub>=1.35分。

## 【0159】

一般手順11

## 【0160】

## 【化44】



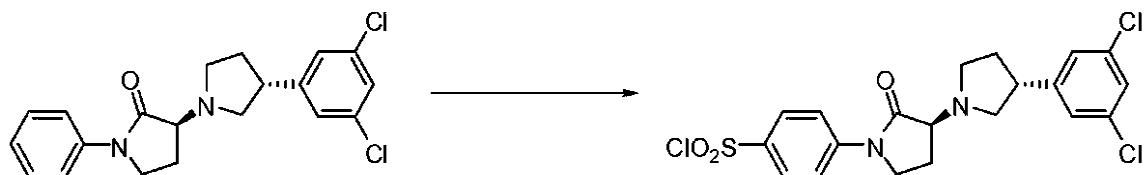
DCE(10mL)中のピロリジン(2.40mmol)の溶液に、0で、クロロスルホン酸(12.0mmol)をゆっくりと加えた。その後、反応混合物を0で30分間、室温で1時間および50で1時間攪拌した。この時点で、さらなるクロロスルホン酸(2.40mmol)を加え、反応混合物を50で1時間攪拌し、その後、反応混合物を70まで10分間加熱し、室温まで冷却し、氷水上にゆっくりと注いだ。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてpHを約7にし、反応混合物をEtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固して、所望の塩化スルホニルが得られた。

## 【0161】

4-[(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]ベンゼン-1-スルホニルクロリド

## 【0162】

## 【化45】



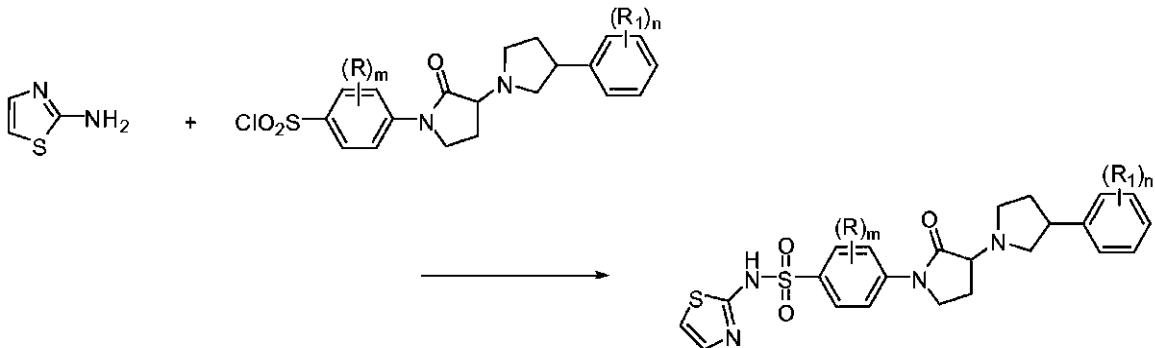
一般手順11に従って合成した。DCE(10mL)中の(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1'-フェニル-1,3'-ビピロリジン-2'-オン(900mg、2.40mmol)の溶液に、0で、クロロスルホン酸(1.40g、800μL、12.0mmol)をゆっくりと加えた。その後、反応混合物を0で30分間、室温で1時間および50で1時間攪拌した。この時点で、さらなるクロロスルホン酸(279mg、160μL、2.40mmol)を加え、反応混合物を50で1時間攪拌し、その後、反応混合物を70まで10分間加熱し、室温まで冷却し、氷水上にゆっくりと注いだ。飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液を用いてpHを約7にし、反応混合物をEtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固して、4-[ (3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]ベンゼン-1-スルホニルクロリドがタン色固体として得られた(1.00g、88%)。LC/MS(10%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=473.3、t<sub>R</sub>=1.58分。

## 【0163】

一般手順12

## 【0164】

## 【化46】



方法A：ピリジン(0.4mL)中の2-アミノチアゾール(0.16mmol)の溶液に塩化スルホニル(0.05mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、5%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA)を用いた逆相HPLCによって精製して、所望の生成物が得られた。

## 【0165】

方法B：アセトニトリル(1mL)中の2-アミノチアゾール(0.89mmol)の攪拌溶液に、0で、2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(0.89mmol)を滴下し、反応混合物を0で15分間攪拌した。これにアセトニトリル(0.5mL)中の塩化スルホニル(0.17mmol)の懸濁液をゆっくりと加え、反応混合物を0で15分間攪拌し、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物を水中に注ぎ、1MのHClを用いてpHを約7に調節し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc中に0~10%のMeOH)または5%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(

10

20

30

40

50

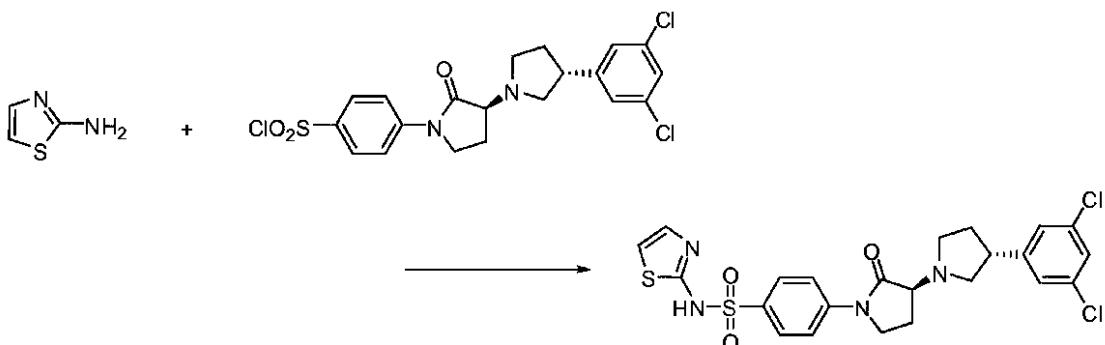
0.05%のTFA)を用いた逆相HPLCによって精製して、所望の生成物が得られた。

【0166】

4-[[(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0167】

【化47】



一般手順12、方法Aに従って合成した：ピリジン(0.4mL)中の2-アミノチアゾール(15.9mg、0.16mmol)の溶液に、4-[[(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]ベンゼン-1-スルホニルクロリド(25mg、0.05mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、5%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA)を用いた逆相HPLCによって精製して、所望の生成物が得られた。

【0168】

一般手順12、方法Bに従って合成した：アセトニトリル(1mL)中の2-アミノチアゾール(88.8mg、0.89mmol)の攪拌溶液に、0で、2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(152mg、0.89mmol)を滴下し、反応混合物を0で15分間攪拌した。これにアセトニトリル(0.5mL)中の4-[[(3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]ベンゼン-1-スルホニルクロリド(100mg、0.17mmol)の懸濁液をゆっくりと加え、反応混合物を0で15分間攪拌し、冷却浴を取り外し、反応混合物を室温で30分間攪拌した。その後、反応混合物を水中に注ぎ、1MのHClを用いてpHを約7に調節し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc中に0~10%のMeOH)による精製により、所望の生成物が固体として得られた(27mg、28%)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.84-7.77(m, 4H), 7.43-7.37(m, 3H), 7.24(d, J=4.6Hz, 1H), 6.81(d, J=4.6Hz, 1H), 3.83-3.72(m, 2H), 3.58(t, J=8.8Hz, 1H), 3.07-2.96(m, 3H), 2.87(td, J=8.6, 4.3Hz, 1H), 2.34-2.20(m, 2H), 2.11-2.02(m, 1H)および1.74(dt, J=19.9, 6.9Hz, 1H) ppm。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=537.3、t<sub>R</sub>=1.21分。

【0169】

経路5

(R)-S-エチル2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンチオエート

10

20

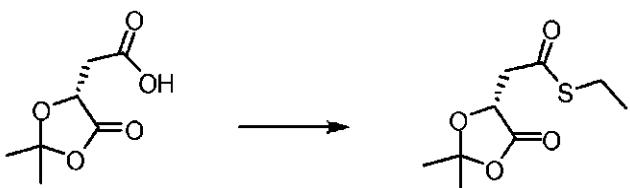
30

40

50

【0170】

【化48】



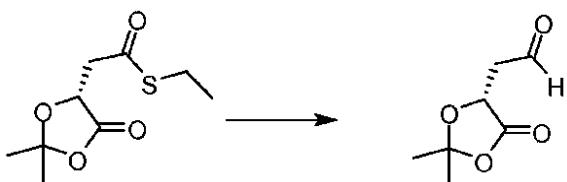
(R)-(-)-ジメチル-5-オキソ-1,2-ジオキソラン-4-酢酸(3.5 g、20 mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(40 mL)の攪拌懸濁液に、0、N<sub>2</sub>下で、イソバレリルクロロフォルメート(2.9 mL、22 mmol)を5分間かけて滴下した。混合物を0で10分間攪拌した。トリエチルアミン(5.5 mL、40 mmol)を0で滴下し、次いでエタンチオール(3.4 mL、44 mmol)を滴下した。ピンク色混合物を0で10分間攪拌した。反応にEt<sub>2</sub>O(40 mL)を加え、混合物を濾過した。濾液を1.0 NのHCl水溶液(20 mL)、0.1 NのNaOH水溶液(20 mL)、H<sub>2</sub>O(20 mL)およびブライン(20 mL)で洗浄した。有機溶液を減圧下で蒸発乾固して、所望のチオエステルが透明な油状物として得られた(3.4 g、16 mmol、82%の収率)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 4.71-4.65(m, 1H)、3.91-3.81(m, 1H)、3.11-2.70(m, 3H)、1.53(s, 3H)、1.50(s, 3H)、0.87-0.86(m, 3H)。LC/MS(10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値 = 219.4、t<sub>R</sub> = 1.33分。

【0171】

(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)アセトアルデヒド

【0172】

【化49】



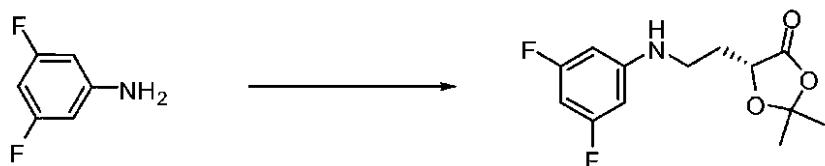
(R)-S-エチル2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンチオエート(1.9 g、8.7 mmol)、10%の炭素担持パラジウム(470 mg)、およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20 mL)の攪拌懸濁液に、N<sub>2</sub>下、25で、トリエチルシラン(2.08 mL、13.0 mmol)を10分間かけて滴下した。混合物を25で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発乾固して、所望のアルデヒドが透明な油状物として得られた(1.2 g、87%)。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) δ 9.70(s, 1H)、4.72(q, J = 3.5 Hz, 1H)、3.10-3.01(m, 1H)、2.93-2.84(m, 1H)、1.56(s, 3H)、1.51(s, 3H)。

【0173】

(R)-5-[2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-オン

【0174】

## 【化 5 0】



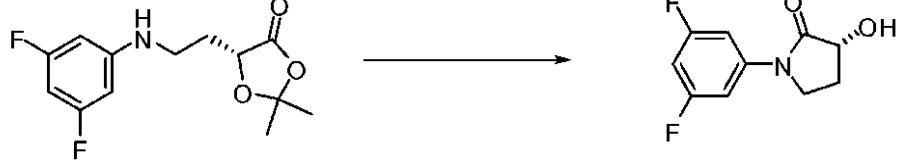
1,2-ジクロロエタン(100 mL)中の3,5-ジフルオロアニリン(4.0 g、31.0 mmol)、(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサン-4-イル)アセトアルデヒド(4.9 g、31.0 mmol)および酢酸(1.7 mL、31.0 mmol)の攪拌溶液に、窒素下、0で、水素化ホウ素ナトリウム(1.17 g、31.0 mmol)を少量ずつ10分間かけて加えた。得られた混合物を室温で2.5時間攪拌した。0まで冷ました後、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)、次いでDCM(100 mL)を注意深く加えることによって反応混合物を反応停止させた。相を分離し、水相をジクロロメタン(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗(R)-5-[2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-オン(8.07 g、29.7 mmol、96%の収率)が黄色油状物として提供され、これをいかなる追加の精製もなしに次の反応ステップで使用した。LC/MS(10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値 = 272.3、t<sub>R</sub> = 1.76分。

## 【0175】

(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン

## 【0176】

## 【化 5 1】



MeOH(75 mL)中の(R)-5-[2-(3,5-ジフルオロフェニルアミノ)エチル]-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-4-オン(8.0 g、29.5 mmol)およびp-トルエンスルホン酸(toluenesulfonic acid)一水和物(508 mg、2.95 mmol)の攪拌溶液を、窒素下で、70まで75分間加熱した。反応混合物をゆっくりと室温まで冷却し、その後、室温で終夜攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で濃縮して、9.5 gの茶色のワックス状固体が提供された。固体物をMeOH(10 mL)に溶かし、ジエチルエーテル(100 mL)を加えた。溶液を室温で終夜静置した。固体物を収集し、ジエチルエーテル(2×25 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させて、(R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン(4.09 g、19.2 mmol、65%)がタン色固体物として提供された。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz、CDCl<sub>3</sub>) 7.35-7.27(m、2H)、6.68-6.63(m、1H)、4.51(dd、J = 8.3、9.8 Hz、1H)、3.85-3.71(m、2H)、3.08(s、1H)、2.69-2.62(m、1H)および2.19-2.07(m、1H) ppm。LC/MS(10% - 99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値 = 214.1、t<sub>R</sub> = 0.97分。

## 【0177】

(3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1'-(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3'-ビピロリジン-2'-オン

## 【0178】

10

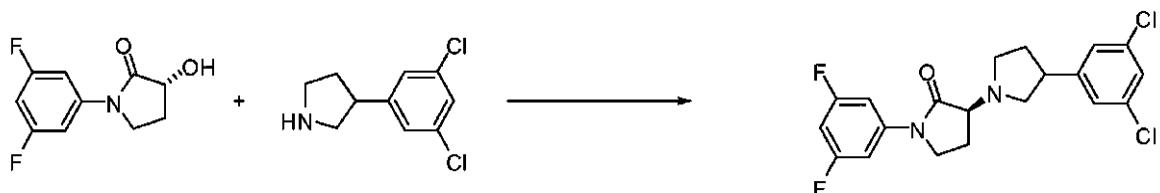
20

30

40

50

## 【化 5 2】



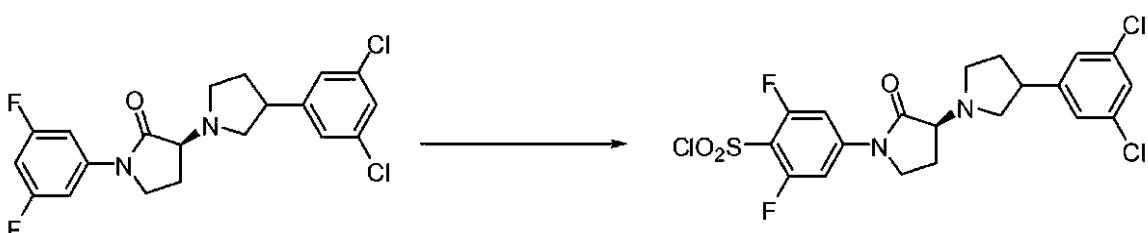
一般手順 10 に従って合成した。DCM (0.7 mL) 中の (R)-1-(3,5-ジフルオロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-オン (213 mg、1.0 mmol) の溶液に、-20°で、DIEA (259 mg、348 μL、2.0 mmol) を加え、次いで、トリフリン酸無水物 (282 mg、168 μL、1.0 mmol) を滴下し、反応混合物を -20°で 45 分間攪拌した。DCM (0.7 mL) 中の 3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン (216 mg、1.0 mmol) の溶液を滴下し、反応混合物を -20°で 16 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発乾固した。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中に 0~20% の EtOAc) による精製により、(3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1'--(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3'-ビピロリジン-2'-オンが静置後に固化した油状物として得られた (210 mg、51%)。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.28 (m, 2H)、7.19-7.17 (m, 2H)、6.64-6.58 (m, 2H)、3.83-3.74 (m, 1H)、3.72 (dd, J = 7.4、8.7 Hz, 1H)、3.64-3.57 (m, 1H)、3.49-3.45 (m, 0.5 H)、3.37-3.25 (m, 1.5 H)、3.19 (m, 1H)、3.06-2.90 (m, 1.5 H)、2.76 (dd, J = 7.3、9.0 Hz, 0.5 H)、2.43-2.29 (m, 2H)、2.23-2.15 (m, 1H) および 1.94-1.85 (m, 1H) ppm。LC/MS (10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% の TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA))、m/z : M + 1、観測値 = 411.3、t<sub>R</sub> = 1.46 分。

## 【0179】

4-[ (3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル] -2,6-ジフルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド

## 【0180】

## 【化 5 3】



一般手順 11 に従って合成した。DCE (0.4 mL) 中の (3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-1'--(3,5-ジフルオロフェニル)-1,3'-ビピロリジン-2'-オン (50 mg、0.12 mmol) の溶液に、0°で、クロロスルホン酸 (71 mg、40 μL、0.61 mmol) を滴下し、反応混合物を 0°から室温まで 1 時間かけて攪拌し、温度を 50°まで上げ、反応混合物をこの温度で 2 時間攪拌した。さらなるクロロスルホン酸 (71 mg、40 μL、0.61 mmol) を加え、反応混合物を 50°で 2 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和  $\text{NaHCO}_3$  水溶液、水、およびブラインで洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、蒸発乾固した。粗生成物をさらに精製せずに次の反応ステップで使用した。(LC/MS (10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% の TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA))、m/z : M + 1、観測値 = 411.3、t<sub>R</sub> = 1.46 分。

10

20

30

40

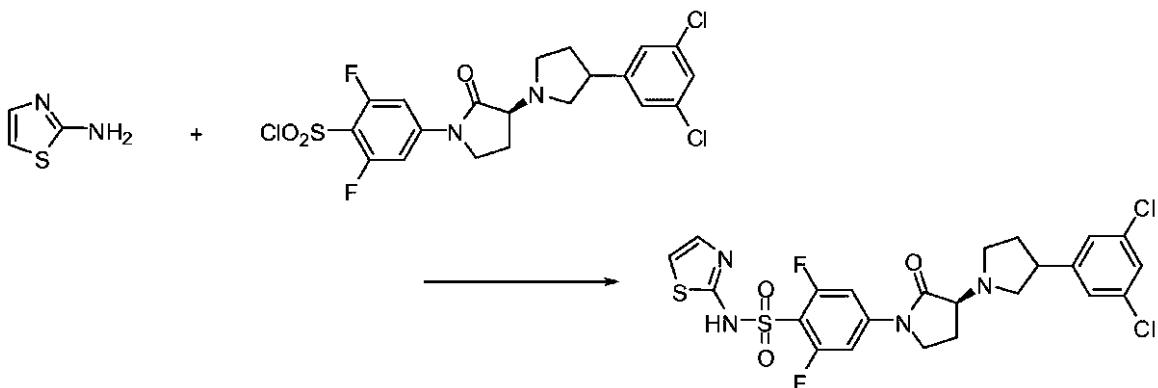
50

## 【0181】

4 - [ ( 3 ' S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ] - 2 , 6 - ジフルオロ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

## 【0182】

## 【化54】



10

20

30

一般手順12、方法Bに従って合成した。アセトニトリル(0.4mL)中の2-アミノチアゾール(35mg、0.35mmol)の溶液に、0で、2-tert-ブチル-1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(61mg、0.35mmol)を滴下し、反応混合物を0で10分間攪拌した。4-[ ( 3 ' S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ] - 2 , 6 - ジフルオロベンゼン - 1 - スルホニルクロリド(60mg、0.12mmol)を加え、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をDMSOで希釈し、濾過し、5%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA)を用いた逆相HPLCによって精製して、4-[ ( 3 ' S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ] - 2 , 6 - ジフルオロ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミドが得られた。LC/MS(10%~99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=573.3、t<sub>R</sub>=1.32分。

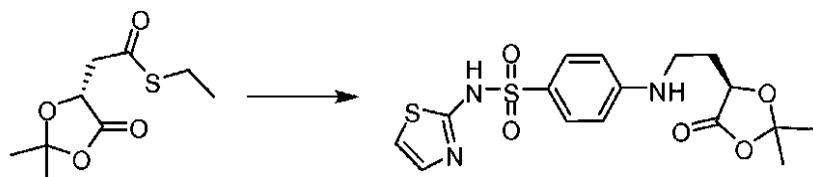
## 【0183】

## 経路6

(R)-4-[2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルアミノ]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0184】

## 【化55】



40

(R)-S-エチル2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エタンチオエート(1.9g、8.7mmol)、10%の炭素担持パラジウム(470mg)、およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(20mL)攪拌混合物に、N<sub>2</sub>下、25で、トリエチルシラン(2.08mL、13.0mmol)を10分間かけて滴下した。混合物を25で1時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で蒸発乾固して、所望のアルデヒドが透明な油状物として得られた(1.2g)。アルデヒドをスルファチアゾール(1.1g、4.3mmol)、MeOH(25mL)、およびトリフルオロ酢酸(2.5mL)の攪拌溶液に加えた。この溶液に水素化ホウ素ナトリウム(813mg、21.4

50

mmol)を少量ずつ10分間かけて加えた。混合物を10分間攪拌し、減圧下で蒸発させた。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中に5%のMeOH)によって精製して、(R)-4-[2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルアミノ]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドが白色固体として得られた(1.5g、3.9mmol、45%の収率)。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=398.3、t<sub>R</sub>=1.18分。

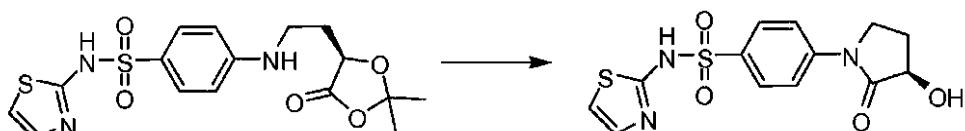
## 【0185】

(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

## 【0186】

## 【化56】



(R)-4-[2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)エチルアミノ]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼン-スルホンアミド(833mg、2.15mmol)、p-トルエンスルホン酸一水和物(42mg、0.22mmol)、およびTHF(10mL)の攪拌溶液を80で3時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(DCM中に5%のMeOH)によって精製して、(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドが白色固体として得られた(496mg、1.4mmol、65%の収率)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO-d<sup>6</sup>) 7.85(dd, J=2.1, 6.9Hz, 4H), 7.25(d, J=4.6Hz, 1H), 6.82(d, J=4.6Hz, 1H), 5.83(d, J=5.9Hz, 1H), 4.32(d, J=5.3Hz, 1H), 3.77(dd, J=1.9, 9.0Hz, 1H), 3.71-3.69(m, 1H), 2.41-2.38(m, 1H), 1.84(dd, J=9.2, 12.3Hz, 1H)。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=340.2、t<sub>R</sub>=0.50分。

20

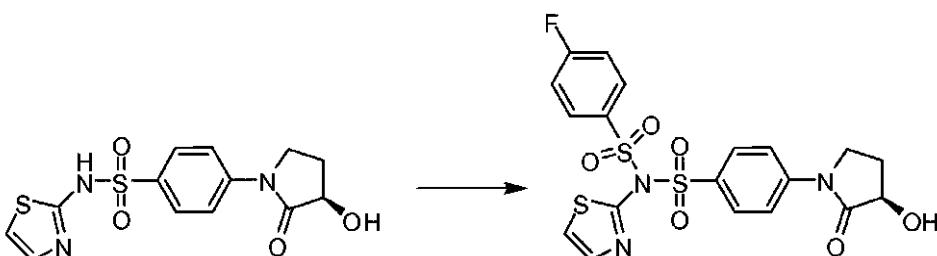
## 【0187】

[(R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

30

## 【0188】

## 【化57】



40

一般手順8に従って合成した。(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(5.0g、14.8mmol)およびDMF(25mL)の攪拌溶液に、N<sub>2</sub>下、5(冰浴)で、DIEA(2.5mL、14.8mmol)を加えた。この溶液に塩化4-フルオロベンゼンスルホニル(2.9g、14.8mmol)を少量ずつ10分間かけて加えた。溶液を周囲温度で20分間攪拌した。この溶液にMeOH(75mL)を加えた。混合物を冰浴によって5まで冷却し、30分間攪拌した。沈殿物を濾過し、MeOH(20mL)で洗

50

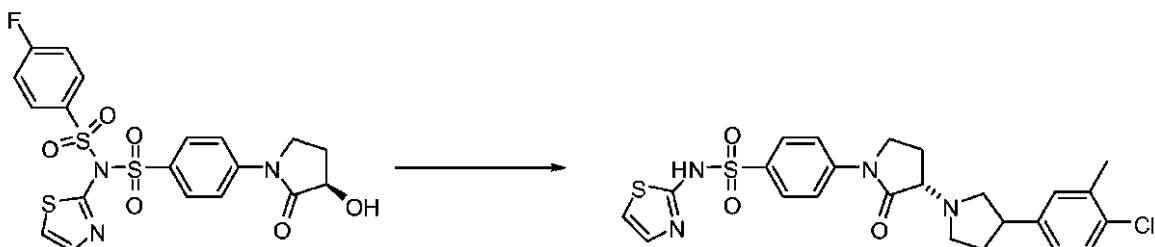
浄し、真空乾燥させて、[(R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドが白色固体として得られた(6.5g、13.1mmol、89%の収率)。<sup>1</sup>H-NMR(400MHz、DMSO) δ 8.03-7.96(m, 2H)、7.83-7.80(m, 2H)、7.72(d, J=5.1Hz, 1H)、7.61(dd, J=1.8, 7.1Hz, 1H)、7.59(s, 1H)、7.37(s, 1H)、7.37(dd, J=2.0, 15.6Hz, 1H)、7.02(d, J=5.1Hz, 1H)、5.88(d, J=5.9Hz, 1H)、4.38-4.32(m, 1H)、3.83-3.78(m, 1H)、3.71(td, J=9.5, 5.4Hz, 1H)、2.52-2.42(m, 1H)、1.87(td, J=9.4, 4.1Hz, 1H)。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z:M+1、観測値=498.3、t<sub>R</sub>=1.32分。

## 【0189】

4-[ (3'S)-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

## 【0190】

## 【化58】



一般手順9に従って合成した。無水DCM(10mL)中の[(R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(500mg、1.01mmol)の攪拌懸濁液に、窒素下、-20で、DIEA(0.88mL、5.03mmol)を加え、次いでトリフリル酸無水物(0.22mL、1.31mmol)を5分間かけて滴下した。15分間-20で攪拌した後、無水DCM(1mL)中の3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピロリジン(197mg、1.01mmol)の溶液を5分間かけて滴下した。反応混合物を-20で1時間攪拌し続けた。モルホリン(0.35mL、4.02mmol)を加え、反応混合物を-20で1.5時間攪拌した。その後、反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(10mL)中に注ぎ、DCM(5mL)を加え、相を分離した。水相をDCM(5mL)で抽出した。有機部分を合わせ、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(5×5mL)で洗浄した。有機層をブライン(5mL)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、セライト上に吸収させた。シリカゲルカラムクロマトグラフィー(DCM中に1~5%のMeOH)による精製により、4-[ (3'S)-3-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドが白色固体として得られた(385mg、0.74mmol、74%の収率)。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z:M+1、観測値=517.0、t<sub>R</sub>=1.11分。

## 【0191】

4-[ (3S,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミドおよび4-[ (3R,3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホ

10

20

30

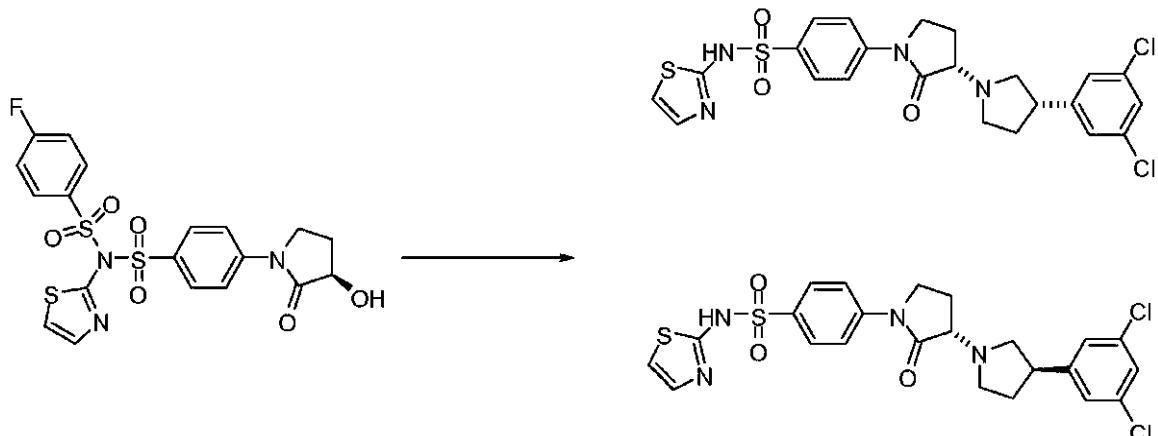
40

50

ンアミド

【0192】

【化59】



一般手順9に従って合成した。DCM(9mL)中の[(R)-4-フルオロ-N-(4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)フェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼン-スルホンアミド(435mg、0.87mmol)の懸濁液に、窒素下、-20~-30で、DIEA(565mg、760μL、4.37mmol)を加え、次いでトリフル酸無水物(321mg、191μL、1.14mmol)を滴下した。15分間この温度で攪拌した後、DCM(2mL)中の3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン(189mg、0.87mmol)の溶液を滴下した。反応混合物を-20~-30で40分間攪拌し続けた。モルホリン(0.30mL、3.50mmol)を加え、反応混合物をさらに30分間攪拌した。反応混合物を室温まで温め、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(25mL)中に注ぎ、相を分離し、水相をDCM(2×25mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中に2~5%のMeOH)による精製により、生成物(270mg、57%)がオフホワイト色固体として得られた。SFCによるキラル分離(Chiralpak AS-Hカラム(2×25cm)、40%のメタノール(0.1%のDEA)/CO<sub>2</sub>、50mL/分)により、>98%deの両ジアステレオマーを得た。C-3(ピロリジン)での絶対配置は、鏡像異性的に濃縮された(R)-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジンを用いた独立した合成に基づいて割り当て、これにより第1のピークが溶出された(SFC-分析)。

【0193】

(3R, 3'S) : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.84-7.77(m, 4H)、7.43-7.37(m, 3H)、7.24(d, J=4.6Hz, 1H)、6.81(d, J=4.6Hz, 1H)、3.83-3.72(m, 2H)、3.58(t, J=8.8Hz, 1H)、3.07-2.96(m, 3H)、2.87(t, J=8.6, 4.3Hz, 1H)、2.34-2.20(m, 2H)、2.11-2.02(m, 1H)および1.74(dt, J=19.9, 6.9Hz, 1H)ppm。LC/MS(10%-99%のCH<sub>3</sub>CN(0.035%のTFA)/H<sub>2</sub>O(0.05%のTFA))、m/z: M+1、観測値=537.3、t<sub>R</sub>=1.30分。SFC(Chiralpak AS-H、(0.46×25cm)、40%のメタノール(1%のDEA)/CO<sub>2</sub>、3mL/分) : t<sub>R</sub>=13.0分。

【0194】

(3S, 3'S) : <sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) 7.84(d, J=9.0Hz, 2H)、7.80(d, J=9.0Hz, 2H)、7.43-7.38(m, 3H)、7.25(d, J=4.6Hz, 1H)、6.82(d, J=4.6Hz, 1H)、3.84-3.73(m, 2H)、3.65-3.60(m, 1H)、3.3

10

20

30

40

40

50

9 - 3 . 2 5 ( m、 1 H )、 3 . 1 4 ( t d、 J = 8 . 6、 4 . 3 Hz、 1 H )、 2 . 7 4 ( t、 J = 8 . 1 Hz、 1 H )、 2 . 6 5 ( dd、 J = 6 . 4、 8 . 6 Hz、 1 H )、 2 . 3 2 - 2 . 2 0 ( m、 2 H )、 2 . 1 2 - 1 . 9 9 ( m、 1 H ) および 1 . 7 9 - 1 . 7 1 ( m、 1 H ) ppm。 LC / MS ( 10 % - 99 % の CH<sub>3</sub>CN ( 0 . 0 3 5 % の TFA ) / H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % の TFA ) )、 m / z : M + 1、 観測値 = 537 . 3、 t<sub>R</sub> = 1 . 3 0 分。 LC / MS ( 10 % - 99 % の CH<sub>3</sub>CN ( 0 . 0 3 5 % の TFA ) / H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % の TFA ) )、 m / z : M + 1、 観測値 = 537 . 3、 t<sub>R</sub> = 1 . 3 0 分。 SFC ( Chiralpak AS-H ( 0 . 4 6 × 2 5 cm )、 40 % のメタノール ( 1 % の DEA ) / CO<sub>2</sub>、 3 mL / 分) : t<sub>R</sub> = 1 4 . 3 分。

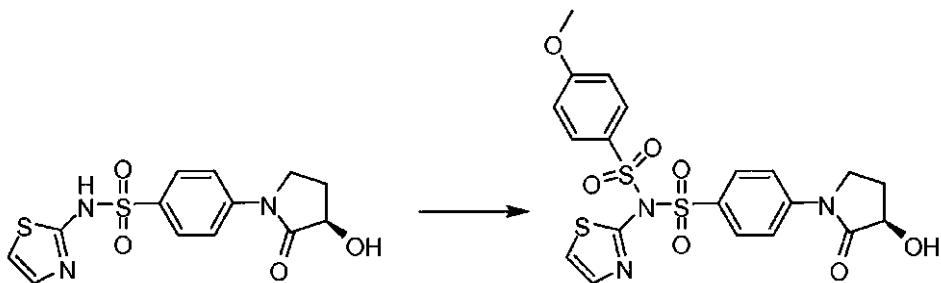
【0195】

10

( R ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

【0196】

【化60】



20

一般手順 8 に従って合成した。DCM ( 205 mL ) 中の ( R ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド ( 41 g、 0 . 1 2 1 mol ) の攪拌懸濁液に、 N<sub>2</sub> 下、 0 度で、 D I E A ( 15 . 6 g、 21 mL、 0 . 1 2 1 mol ) を加えた。この懸濁液に、 0 度で、 4 - メトキシベンゼンスルホニルクロリド ( 25 g、 0 . 1 2 1 mol ) を少量ずつ 15 分間かけて加えた。冷却浴を取り外し、懸濁液を 1 時間かけて室温まで温め、その間に反応混合物が均一な溶液となった。溶液を 0 度まで冷却し、 MeOH ( 2 . 0 5 L ) を加えた。攪拌を 0 度続けた。10 分後、沈殿物が形成された。得られた懸濁液を 0 度で 30 分間攪拌し、その後、濾過した。濾過ケークを MeOH ( 2 × 250 mL ) で洗浄し、その後、一定重量まで真空下で乾燥させて、 ( R ) - 4 - ( 3 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド ( 55 . 4 9 g、 0 . 1 0 9 mol、 90 % の収率 ) が白色固体として提供された。<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz、 DMSO-d<sup>6</sup> ) δ 7 . 8 6 - 7 . 8 0 ( m、 4 H )、 7 . 7 0 ( d、 J = 5 . 1 Hz、 1 H )、 7 . 6 0 ( d、 J = 9 . 0 Hz、 2 H )、 7 . 0 3 - 6 . 9 8 ( m、 3 H )、 5 . 8 8 ( d、 J = 5 . 9 Hz、 1 H )、 4 . 3 8 - 4 . 3 2 ( m、 1 H )、 3 . 8 5 - 3 . 7 7 ( m、 1 H )、 3 . 8 1 ( s、 3 H )、 3 . 7 0 ( t d、 J = 9 . 4、 5 . 4 Hz、 1 H )、 2 . 4 8 - 2 . 4 1 ( m、 1 H ) および 1 . 9 2 - 1 . 8 2 ( m、 1 H ) ppm。 LC / MS ( 10 % - 99 % の CH<sub>3</sub>CN ( 0 . 0 3 5 % の TFA ) / H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % の TFA ) )、 m / z : M + 1、 観測値 = 510 . 0、 t<sub>R</sub> = 1 . 2 2 分。

30

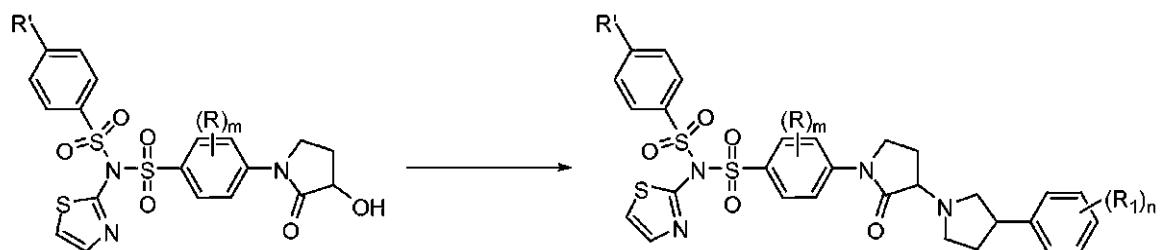
【0197】

一般手順 13

【0198】

40

## 【化61】



DCM (140 mL) 中のアルコール (39.3 mmol) の懸濁液に、窒素下、-5 で、DIEA (117.8 mmol) を加え、次いでトリフル酸無水物 (58.88 mmol) を30分間かけて滴下した。得られた懸濁液を1時間、-5 で攪拌し、その後、DCM (40 mL) 中のピロリジン (43.18 mmol) の溶液を30分間かけて滴下して処理した。得られた溶液を-5 で1時間攪拌し続け、DCM (200 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (250 mL) で分配した。有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させた。シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中に1~5%のMeOH) による精製により所望の生成物が得られた。

10

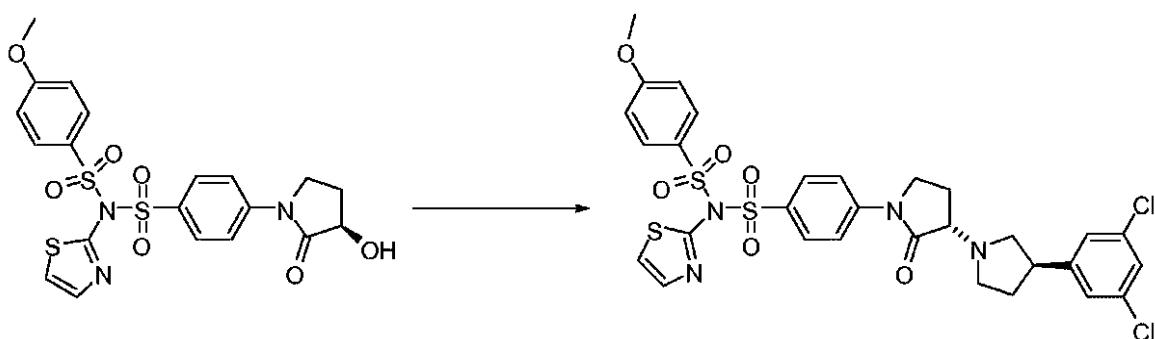
## 【0199】

4-[ (3R, 3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

20

## 【0200】

## 【化62】



30

一般手順13に従って合成した。DCM (140 mL) 中の(R)-4-(3-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (20.0 g, 39.3 mmol) の懸濁液に、窒素下、-5 で、DIEA (15.22 g, 20.5 mL, 117.8 mmol) を加え、次いでトリフル酸無水物 (16.61 g, 9.91 mL, 58.88 mmol) を30分間かけて滴下した。得られた薄茶色懸濁液を1時間、-5 で攪拌し、その後、DCM (40 mL) 中の(3R)-3-(3,5-ジクロロフェニル)ピロリジン (9.33 g, 43.18 mmol) の溶液を30分間かけて滴下して処理した。得られた透明な茶色溶液を-5 で1時間攪拌し続け、DCM (200 mL) で希釈し、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (250 mL) で分配した。有機層を除去し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で蒸発させて、茶色泡沫が提供された (30.6 g)。この物質をシリカゲル上に吸収させ、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM中に1~5%のMeOH) によって精製して、4-[ (3R, 3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(4-メトキシフェニルスルホニル)-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (22.76 g, 32.16 mmol, 82%の収率) が薄い茶色固体として提供された。

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.86-7.79 (m, 4 H)、7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1 H)、7.60 (d, J = 8.9 Hz, 2 H)、7.43-7.38 (m, 3 H)、7.03-6.98 (m, 3 H)、3.85-3.73 (m,

50

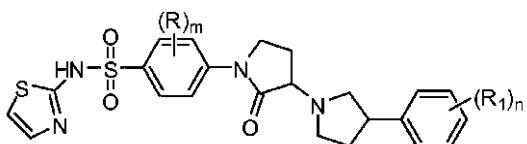
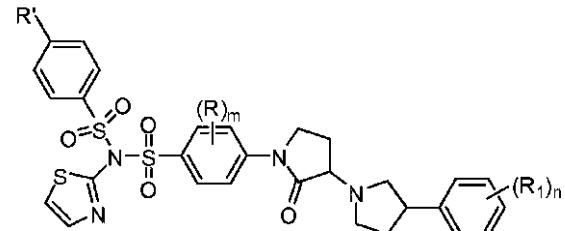
、 1 H ) 、 3 . 8 2 ( s 、 3 H ) 、 3 . 6 1 - 3 . 5 7 ( m 、 2 H ) 、 3 . 4 0 - 3 . 3 5 ( m 、 1 H ) 、 3 . 0 8 - 3 . 0 1 ( m 、 3 H ) 、 2 . 9 0 ( t d 、 J = 8 . 7 , 4 . 4 H z 、 1 H ) 、 2 . 3 8 - 2 . 2 1 ( m 、 2 H ) 、 2 . 1 4 - 2 . 0 6 ( m 、 1 H ) および 1 . 8 0 - 1 . 7 1 ( m 、 1 H ) p p m 。 L C / M S ( 1 0 % - 9 9 % の C H <sub>3</sub> C N ( 0 . 0 3 5 % の T F A ) / H <sub>2</sub> O ( 0 . 0 5 % の T F A ) ) 、 m / z : M + 1 、 観測値 = 7 0 7 . 1 、 t <sub>R</sub> = 1 . 6 3 分。

## 【 0 2 0 1 】

一般手順 1 4

## 【 0 2 0 2 】

## 【 化 6 3 】



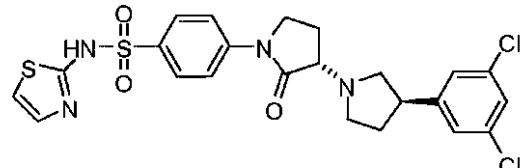
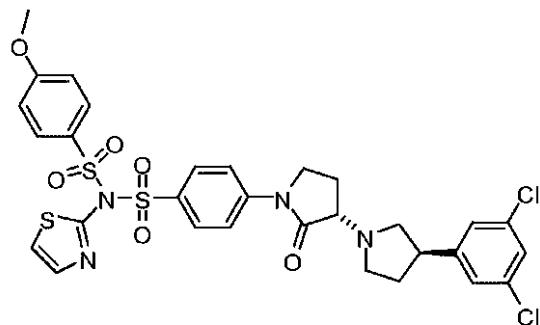
D C M ( 3 2 0 m L ) 中のビススルホンアミド ( 5 6 . 5 m m o l ) の攪拌溶液に、窒素下、0 度で、モルホリン ( 6 2 . 2 m m o l ) を 5 分間かけて滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温まで温めた。攪拌を室温で 2 時間続け、その間に生成物が沈殿した。固体物を濾過し、酢酸エチル ( 1 0 0 m L ) で洗浄し、一定重量まで真空下で乾燥させて、所望の生成物が提供された。

## 【 0 2 0 3 】

4 - [ ( 3 R , 3 ' S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ] - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベンゼンスルホンアミド

## 【 0 2 0 4 】

## 【 化 6 4 】



一般手順 1 4 に従って合成した。無水 D C M ( 3 2 0 m L ) 中の 4 - [ ( 3 R , 3 ' S ) - 3 - ( 3 , 5 - ジクロロフェニル ) - 2 ' - オキソ - 1 , 3 ' - ビピロリジン - 1 ' - イル ] - N - ( 4 - メトキシフェニルスルホニル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ベ

10

20

30

40

50

ンゼンスルホンアミド (40 g、56.5 mmol) の攪拌溶液に、窒素下、0 ℃で、モルホリン (5.42 g、5.42 mL、62.2 mmol) を5分間かけて滴下した。冷却浴を取り外し、反応混合物を室温まで温めた。攪拌を室温で2時間続け、その間に生成物が沈殿した。固体物を濾過し、酢酸エチル (100 mL) で洗浄し、一定重量まで真空下で乾燥させて、4-[ (3R, 3'S)-3-(3,5-ジクロロフェニル)-2'-オキソ-1,3'-ビピロリジン-1'-イル]-N-(チアゾール-2-イル)ベンゼンスルホンアミド (23.50 g、43.7 mmol、77%の収率) が白色固体物として提供された。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sup>6</sup>) δ 7.84-7.77 (m, 4H)、7.43-7.37 (m, 3H)、7.24 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 4.6 Hz, 1H)、3.83-3.72 (m, 2H)、3.58 (t, J = 8.8 Hz, 1H)、3.07-2.96 (m, 3H)、2.87 (t d, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H)、2.34-2.20 (m, 2H)、2.11-2.02 (m, 1H) および 1.74 (dt, J = 19.9, 6.9 Hz, 1H) ppm。LC/MS (10% - 99% の CH<sub>3</sub>CN (0.035% の TFA) / H<sub>2</sub>O (0.05% の TFA))、m/z : M+1、観測値 = 537.3、t<sub>R</sub> = 1.30 分。SFC (Chiralpak AS-H、(0.46 × 25 cm)、40% のメタノール (1% の DEA) / CO<sub>2</sub>、3 mL/分) : t<sub>R</sub> = 13.0 分。

## 【0205】

以下の表3に上記表2の化合物の分析データを列挙する。

## 【0206】

【表3】

表3.

化合物番号	LC/MS M+1	LC/RT 分	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, DMSO-d <sup>6</sup> )
1	573.3	1.31	
2	517	1.11	
3	537.3	1.31	δ 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.14 (td, <i>J</i> = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.74 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H) および 1.79 - 1.71 (m, 1H) ppm.
4	537.5	1.33	δ 7.84-7.77 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 3H), 2.87 (td, <i>J</i> = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H) および 1.74 (dt, <i>J</i> = 19.9, 6.9 Hz, 1H) ppm.
5	537.3	1.31	
6	503.2	1.29	
7	503	1.28	
8	487.1	1.15	
9	469	1.15	
10	537.5	1.33	δ 7.84 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.80 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 3H), 7.25 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.39 - 3.25 (m, 1H), 3.14 (td, <i>J</i> = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.74 (t, <i>J</i> = 8.1 Hz, 1H), 2.65 (dd, <i>J</i> = 6.4, 8.6 Hz, 1H), 2.32 - 2.20 (m, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 1H) および 1.79 - 1.71 (m, 1H) ppm.
11	537.3	1.34	δ 7.84-7.77 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.24 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.81 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.58 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 3H), 2.87 (td, <i>J</i> = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 2H), 2.11 - 2.02 (m, 1H) および 1.74 (dt, <i>J</i> = 19.9, 6.9 Hz, 1H) ppm.

化合物の N a V 阻害特性を検出および測定するためのアッセイ

10

20

30

40

50

### 化合物のNaV阻害特性をアッセイするための光学的方法

本発明の化合物は電位作動型ナトリウムイオンチャネルのアンタゴニストとして有用である。試験化合物のアンタゴニスト特性は以下のように評価した。目的のNaVを発現する細胞をマイクロタイプレート内に入れた。インキュベーション期間後、細胞を膜内外電位差に感受性のある蛍光色素で染色した。試験化合物をマイクロタイプレートに加えた。細胞を化学的または電気的手段のどちらかによって刺激して、非遮断チャネルからのNaV依存性の膜電位変化を誘起し、膜内外電位差感受性色素を用いてこれを検出および測定した。アンタゴニストは、刺激に対する膜電位応答の減少として検出した。光学的膜電位アッセイでは、GonzalezおよびTsien (Gonzalez, J. E. およびR. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」、Biophys J、69(4) : 1272 - 80、ならびにGonzalez, J. E. およびR. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」、Chem Biol、4(4) : 269 - 77を参照)によって記載されている電位感受性FRETセンサーを、電位/イオンプローブ読取器(VIPR(登録商標))などの蛍光変化を測定するための装置(Gonzalez, J. E. 、K. Oadesら(1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」、Drug Discov Today、4(9) : 431 - 439を参照)と組み合わせて利用した。

#### 【0207】

化学的刺激を用いたVIPR(登録商標)光学的膜電位アッセイ方法

##### 細胞の取扱いおよび色素のロード

VIPR上のアッセイの24時間前に、NaV1.2型の電位作動型NaVを内在的に発現するCHO細胞を、96ウェルのポリリシンでコーティングしたプレートに、60,000個の細胞/ウェルで播種する。他のサブタイプは、目的のNaVを発現する細胞系において同様の様式で行なう。

#### 【0208】

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

#### 【0209】

2) 5mMのクマリン保存溶液を10%のPluronic 127と1:1で混合し、その後、混合物を適切な体積のBS#2に溶かすことによって、15uMのCC2-DMP溶液を調製する。

#### 【0210】

3) 浴溶液を96ウェルプレートから除去した後、80μLのCC2-DMP溶液を用いて細胞をロードする。プレートを暗所で30分間、室温でインキュベーションする。

#### 【0211】

4) 細胞をクマリンで染色している間にBS#2中の15μLのオキソノール溶液を調製する。この溶液は、DISBAC<sub>2</sub>(3)に加えて0.75mMのABSC1および30μLのベラトリジン(10mMのEtOH保存から調製、Sigma#V-5754)を含有しているべきである。

#### 【0212】

5) 30分後、CC2-DMPを除去し、細胞を225LのBS#2で2回洗浄する。前述と同様、残留体積は40μLであるべきである。

#### 【0213】

6) 浴を取り外した後、細胞を80μLのDISBAC<sub>2</sub>(3)溶液にロードし、その後、所望の試験濃度を達成するために、DMSOに溶かした試験化合物を薬物添加プレー

10

20

30

40

50

トからのそれぞれのウェル加え、十分に混合する。ウェル中の体積は約 1 2 1  $\mu\text{L}$  であるべきである。その後、細胞を 2 0 ~ 3 0 分間インキュベーションする。

#### 【 0 2 1 4 】

7) インキュベーションが完了した後、細胞はナトリウム加減プロトコルを用いた V I P R (登録商標) 上でアッセイする準備が整う。1 2 0  $\mu\text{L}$  の浴溶液 # 1 を加えて N a V 依存性の脱分極を刺激する。2 0 0  $\mu\text{L}$  のテトラカインを N a V チャネルの遮断のアンタゴニスト陽性対照として使用した。

#### 【 0 2 1 5 】

##### V I P R (登録商標) データの分析

データは、4 6 0 nm および 5 8 0 nm のチャネルで測定した、バックグラウンドを減算した発光強度の正規化した比として分析および報告する。その後、バックグラウンド強度をそれぞれのアッセイチャネルから減算する。バックグラウンド強度は、細胞を用いずに同様に処理したアッセイウェルからの同じ期間中の発光強度を測定することによって得る。その後、時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する：

#### 【 0 2 1 6 】

##### 【 数 1 】

$$R(t) = \frac{(\text{強度}_{460\text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{460\text{ nm}})}{(\text{強度}_{580\text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{580\text{ nm}})}$$

データは初期の ( $R_i$ ) および最終の ( $R_f$ ) の比によってさらに換算する。これらは、刺激前の期間の一部またはすべての間、および刺激期間中のサンプル点の間の平均の比の値である。その後、刺激に対する応答  $R = R_f / R_i$  を計算する。N a <sup>+</sup> 加減分析時間ウィンドウでは、ベースラインは 2 ~ 7 秒であり、最終応答は 1 5 ~ 2 4 秒でサンプリングする。

#### 【 0 2 1 7 】

対照応答は、テトラカインなどの所望の特性を有する化合物の存在下(陽性対照)、および薬理学的薬剤の非存在下(陰性対照)においてアッセイを行なうことによって得られる。陰性 (N) および陽性 (P) 対照に対する応答を上記のように計算する。化合物のアンタゴニスト活性 A は以下のように定義する：

#### 【 0 2 1 8 】

##### 【 数 2 】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

[ 式中、R は試験化合物の応答の比である ] 。

#### 【 0 2 1 9 】

##### 浴液 [ mM ]

浴溶液 # 1 : N a C l 1 6 0 mM、K C l 4 . 5 mM、C a C l <sub>2</sub> 2 mM、M g C l <sub>2</sub> 1 mM、H E P E S 1 0 mM、N a O H で p H 7 . 4

浴溶液 # 2 T M A - C l 1 6 0 mM、C a C l <sub>2</sub> 0 . 1 mM、M g C l <sub>2</sub> 1 mM、H E P E S 1 0 mM、K O H で p H 7 . 4 (最終 K 濃度 約 5 mM)

C C 2 - D M P E : D M S O 中の 5 mM の保存浴液として調製、- 2 0 °C で保存

D i S B A C <sub>2</sub> (3) : D M S O 中の 1 2 mM の保存として調製、- 2 0 °C で保存

A B S C 1 : 蒸留 H <sub>2</sub> O 中の 2 0 0 mM の保存として調製、室温で保存

##### 細胞培養

C H O 細胞を 1 0 % の F B S (ウシ胎児血清、認定、G i b c o B R L # 1 6 1 4 0 - 0 7 1 ) および 1 % の P e n - S t r e p (ペニシリン - ストレプトマイシン、G i b c o B R L # 1 5 1 4 0 - 1 2 2 ) を添加した D M E M (ダルベッコ変法イーグル培地、G i b c o B R L # 1 0 5 6 9 - 0 1 0 ) 中で増殖させる。細胞を通気キャップのフラスコ

10

20

30

40

50

中、90%の湿度および10%のCO<sub>2</sub>で、100%コンフルエントになるまで増殖させる。これらは通常スケジュールの要件に応じてトリプシン化によって1:10または1:20に分割し、次の分割の前に2~3日間、増殖させる。

#### 【0220】

電気刺激を用いたVIPR(登録商標)光学的膜電位アッセイ方法

以下は、光学的膜電位方法#2を用いてNaV1.3阻害活性を測定する例である。他のサブタイプは、目的のNaVを発現する細胞系において同様の様式で行なう。

#### 【0221】

NaV1.3を安定に発現するHEK293細胞を96ウェルのマイクロタイタープレート内にプレートする。適切なインキュベーション期間後、細胞を以下の電位感受性色素CC2-DMP/E/DiSBAC2(3)で染色する。  
10

#### 【0222】

試薬：

乾燥DMSO中の100mg/mLのPluronnic F-127(Sigma #P2443)

乾燥DMSO中の10mMのDiSBAC<sub>2</sub>(3)(Aurora #00-100-010)

乾燥DMSO中の10mMのCC2-DMP/E(Aurora #00-100-008)  
)

H<sub>2</sub>O中の200mMのABSC1

10mMのHEPES(Gibco #15630-080)を添加したハンクス平衡塩溶液(Hyclone #SH30268.02)

ロードプロトコル：

2×CC2-DMP/E=20μMのCC2-DMP/E:10mMのCC2-DMP/Eを等体積の10%のpluronnicと共にボルテックスし、次いで、10mMのHEPESを含有する所要量のHBSS中でボルテックスする。それぞれの細胞プレートは5mLの2×CC2-DMP/Eを要する。50μLの2×CC2-DMP/Eを、洗浄した細胞を含有するウェルに加えて、10μMの最終染色濃度がもたらされる。細胞を30分間、暗所、室温で染色する。  
20

#### 【0223】

ABSC1=6μMのDiSBAC<sub>2</sub>(3)および1mMのABSC1を含む2×DiSBAC<sub>2</sub>(3):所要量の10mMのDiSBAC<sub>2</sub>(3)を50mLの円錐形チューブに加え、作製する溶液1mLあたり1μLの10%のpluronnicと共に混合し、一緒にボルテックスする。その後、HBSS/HEPESを加えて2×溶液を作製する。最後にABSC1を加える。  
30

#### 【0224】

2×DiSBAC<sub>2</sub>(3)溶液を用いて化合物プレートを溶媒和することができる。化合物プレートは2×薬物濃度で作製することに注意されたい。染色したプレートを再度洗浄し、残留体積50μLを残す。ABSC1を含む50uL/ウェルの2×DiSBAC<sub>2</sub>(3)を加える。30分間、暗所、室温で染色する。  
40

#### 【0225】

使用する電気刺激装置および方法は、本明細書中に参考として組み込まれているPCT/US01/21652号のイオンチャネルアッセイ方法に記載されている。装置は、マイクロタイター・プレート・ハンドラー、クマリン色素を励起させると同時にクマリンおよびオキソノールの発光を記録するための光学システム、波形発生器、電流または電位制御増幅器、ならびに電極をウェル中に挿入するための装置を含む。統合コンピュータ制御下では、この装置は、ユーザがプログラミングした電気刺激プロトコルをマイクロタイタープレートのウェル内の細胞に伝達する。

#### 【0226】

試薬

10

20

30

40

50

## アッセイ緩衝液 # 1

140 mM の NaCl、4.5 mM の KCl、2 mM の CaCl<sub>2</sub>、1 mM の MgCl<sub>2</sub>、10 mM の HEPES、10 mM のグルコース、pH 7.40、330 mOsm Pluronics 保存 (1000×) : 乾燥 DMSO 中の 100 mg / mL の pluronic 127

オキソノール保存 (3333×) : 乾燥 DMSO 中の 10 mM の DiS BAC<sub>2</sub> (3)

クマリン保存 (1000×) : 乾燥 DMSO 中の 10 mM の CCC2 - DMPE

ABSC1 保存 (400×) : 水中の 200 mM の ABSC1

## アッセイプロトコル

アッセイするそれぞれのウェル内に電極を挿入または使用する。

10

## 【0227】

電流制御増幅器を用いて刺激パルス波を 3 秒間送達する。非刺激の強度を得るために 2 秒間の刺激前記録を行なう。静止期への弛緩を検査するために 5 秒間の刺激後記録を行なう。

## 【0228】

## データ分析

データは、460 nm および 580 nm のチャネルで測定した、バックグラウンドを減算した発光強度の正規化した比として分析および報告する。その後、バックグラウンド強度をそれぞれのアッセイチャネルから減算する。バックグラウンド強度は、細胞を用いずに同様に処理したアッセイウェルからの同じ期間中の発光強度を測定することによって得る。その後、時間の関数としての応答を以下の式を用いて得られた比として報告する：

20

## 【0229】

## 【数3】

(強度<sub>460 nm</sub> - バックグラウンド<sub>460 nm</sub>)

$$R(t) = \frac{(強度_{460\text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{460\text{ nm}})}{(強度_{580\text{ nm}} - \text{バックグラウンド}_{580\text{ nm}})}$$

データは初期の ( $R_i$ ) および最終の ( $R_f$ ) の比を計算することによってさらに換算する。これらは、刺激前の期間の一部またはすべての間、および刺激期間中のサンプル点の間の平均の比の値である。その後、刺激に対する応答  $R = R_f / R_i$  を計算する。

30

## 【0230】

対照応答は、テトラカインなどの所望の特性を有する化合物の存在下 (陽性対照)、および薬理学的薬剤の非存在下 (陰性対照) においてアッセイを行なうことによって得られる。陰性 (N) および陽性 (P) 対照に対する応答を上記のように計算する。化合物のアンタゴニスト活性 A は以下のように定義する：

## 【0231】

## 【数4】

$$A = \frac{R - P}{N - P} * 100$$

40

[式中、R は試験化合物の応答の比である]。

## 【0232】

NaV の活性および試験化合物の阻害のための電気生理学的アッセイ

パッチクランプ電気生理学的を用いて、後根神経節ニューロンにおけるナトリウムチャネル遮断剤の有効性および選択性を評価した。ラットニューロンを後根神経節から単離し、2 ~ 10 日間、NGF (50 ng / ml) の存在下で培養中に維持した (B27、グルタミンおよび抗生物質を添加した Neurobasal A からなる培養培地)。小径ニューロン (侵害受容器、直径 8 ~ 12 μm) を視覚的に同定し、増幅器に接続した先の細いガラス電極でプローブした (Axon Instruments)。「電位固定」モードを用いて、細胞を -60 mV に保って化合物の IC<sub>50</sub> を評価した。さらに、「電流クラ

50

ンプ」モードを用いて、電流の注入に応答した活動電位の発生を遮断することにおける化合物の有効性を試験した。これらの実験の結果は、化合物の有効性プロフィールの定義に寄与している。

#### 【0233】

##### D R G ニューロンにおける電位固定アッセイ

パッチクランプ技術の全細胞変形を用いて、TTX耐性ナトリウム電流をD R G細胞体から記録した。記録は室温(約22°C)で、厚肉ホウケイ酸ガラス電極を用いて行なった(WPI、抵抗3~4M、Axopatch 200B増幅器を使用(Axon Instruments)。全細胞の構成を確立した後、記録を開始する前にピペット溶液を細胞内で平衡化させるために約15分間置いた。電流を2~5kHzでローパスフィルターし、10kHzでデジタルサンプリングした。直列抵抗を60~70%補償し、実験全体にわたって連続的に監視した。細胞内ピペット溶液と外部記録溶液との間の液間電位差(-7mV)はデータ分析で考慮しなかった。試験溶液は重力駆動高速灌流システム(SF-77、Warner Instruments)を用いて細胞に施用した。

10

#### 【0234】

用量応答関係は、電位固定モードで、細胞を実験特異的な保持電位から+10mVの試験電位に60秒毎に1回繰り返して脱分極することによって決定した。遮断効果は次の試験濃度に進む前にプラトーに達させた。

#### 【0235】

##### 溶液

細胞内溶液: Cs-F(130mM)、NaCl(10mM)、MgCl<sub>2</sub>(1mM)、EGTA(1.5mM)、CaCl<sub>2</sub>(0.1mM)、HEPES(10mM)、グルコース(2mM)、pH=7.42、290mOsm。

20

#### 【0236】

細胞外溶液: NaCl(138mM)、CaCl<sub>2</sub>(1.26mM)、KCl(5.33mM)、KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>(0.44mM)、MgCl<sub>2</sub>(0.5mM)、MgSO<sub>4</sub>(0.41mM)、NaHCO<sub>3</sub>(4mM)、Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>(0.3mM)、グルコース(5.6mM)、HEPES(10mM)、CdCl<sub>2</sub>(0.4mM)、NiCl<sub>2</sub>(0.1mM)、TTX(0.25×10<sup>-3</sup>mM)。

30

#### 【0237】

##### 化合物のNaVチャネル阻害活性の電流クランプアッセイ

Multiplamp 700A増幅器(Axon Inst)を用いて細胞を全細胞構成で電流クランプした。ボロシリケート製ピペット(4~5メガオーム)に以下を満たした: 150mMのK-グルコネット、10mMのNaCl、0.1mMのEGTA、10mMのHepes、2mMのMgCl<sub>2</sub>(KOHでpH7.34に緩衝した)。細胞は以下に浸した: 140mMのNaCl、3mMのKCl、1mMのMgCl<sub>2</sub>、1mMのCaCl<sub>2</sub>、および10mMのHepes)。密封を形成する前にピペット電位をゼロにし、液間電位差は収集中に補正しなかった。記録は室温で行なった。

30

#### 【0238】

本明細書中の表2に例示した化合物は、表4に提示するように、本明細書中で上述したアッセイを用いて測定して1つまたは複数のナトリウムチャネルに対して活性がある。

40

#### 【0239】

【表4】

表4

IC50/EC50ビン : +++ <= 2.0 < ++ <= 5.0 < +		
%活性ビン : + <= 25.0 < ++ <= 100.0 < +++		
化合物番号	ビン化したIC50	ビン化した %活性
1	++	++
2	++	++
3	+++	++
4	+++	++
5	+++	++
6	+++	++
7	++	++
8	+	++
9	+++	++
10	+	++
11	+	++

当業者には明らかなように、範囲から逸脱せずに本明細書中に記載した実施形態の多くの改変および変形を行ない得る。本明細書中に記載した具体的な実施形態は例としてのみ提供する。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2009/049346

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D417/14 A61K31/427 A61P25/00 A61P29/00

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

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN 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.
X	WO 2007/075895 A2 (VERTEX PHARMA [US]; WILSON DEAN [US]; FANNING LEV T D [US]; SHETH URVI) 5 July 2007 (2007-07-05) claims 1, 47, 50, 57, 69-72; compounds 334, 591, 670, 864, 897	1-30
A	US 3 574 194 A (PFIRRMANN ROLF WILHELM) 6 April 1971 (1971-04-06) claims 1, 5	1
A	US 2 324 013 A (MOORE MAURICE L) 13 July 1943 (1943-07-13) column 1, lines 11-15; claims	1

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 document 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

25 March 2010

Date of mailing of the international search report

23/04/2010

## 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

Beyss-Kahana, Ellen

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/049346

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2007075895	A2	05-07-2007	AU CA EP JP KR US	2006331608 A1 2633653 A1 1963281 A2 2009524591 T 20080081178 A 2008027067 A1		05-07-2007 05-07-2007 03-09-2008 02-07-2009 08-09-2008 31-01-2008
US 3574194	A	06-04-1971	BE CH DE DK FI FR FR GB NL NL NO SE	688462 A 489492 A 1695092 A1 134157 B 48833 B 6238 M 1504657 A 1161062 A 130753 C 6614740 A 123999 B 314073 B		19-04-1967 30-04-1970 10-12-1970 20-09-1976 30-09-1974 12-08-1968 08-12-1967 13-08-1969 20-04-1967 14-02-1972 01-09-1969
US 2324013	A	13-07-1943	NONE			

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 25/08	(2006.01)	A 6 1 P 25/08
A 6 1 P 25/28	(2006.01)	A 6 1 P 25/28
A 6 1 P 25/22	(2006.01)	A 6 1 P 25/22
A 6 1 P 25/24	(2006.01)	A 6 1 P 25/24
A 6 1 P 21/02	(2006.01)	A 6 1 P 21/02
A 6 1 P 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06
A 6 1 P 25/00	(2006.01)	A 6 1 P 25/00
A 6 1 P 1/00	(2006.01)	A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 13/02	(2006.01)	A 6 1 P 13/02
A 6 1 P 9/10	(2006.01)	A 6 1 P 9/10
A 6 1 P 9/12	(2006.01)	A 6 1 P 9/12
A 6 1 P 1/04	(2006.01)	A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1 A 6 1 P 43/00 1 1 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100062409

弁理士 安村 高明

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 ツィマーマン, ニコル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92126, サンディエゴ, コンパス ポイント ドライブ 11568, アパートメント 54

(72)発明者 グローテンホイス, ペーター デー. イエー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92130, サンディエゴ, リディング リッジ ロード 4801

(72)発明者 ヌマ, メーディ ミシェル デジャメル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92115, サンディエゴ, ルシル ドライブ 4804

(72)発明者 スタモス, ディーン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92009, カールスバッド, カミーノ セルバル 2883

(72)発明者 アンダーソン, コリー ドン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92109, サンディエゴ, シャーマント ドライブ 7565, ユニット 502

(72)発明者 ホイットニー, タラ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 92122, サンディエゴ, パルミラ ドライブ 7699

F ターム(参考) 4C063 AA03 BB07 CC62 DD03 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC82 GA07 GA10 MA01 MA04 NA14 ZA01  
ZA06 ZA08 ZA12 ZA38 ZA39 ZA42 ZA66 ZA81 ZA94 ZA96

(78)

JP 2011-526919 A 2011.10.20

ZB15 ZC51