

(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2010-539244

(P2010-539244A)

(43) 公表日 平成22年12月16日(2010.12.16)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 417/14 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/14 C S P	4 C O 6 3
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	
<b>A 6 1 P 25/04 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/04	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 72 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-525985 (P2010-525985)	(71) 出願人	598032106
(86) (22) 出願日	平成20年9月19日 (2008.9.19)		バーテックス ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成22年5月13日 (2010.5.13)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2008/076928		VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED
(87) 国際公開番号	W02009/039328		アメリカ合衆国 マサチューセッツ
(87) 国際公開日	平成21年3月26日 (2009.3.26)		02 139-4242, ケンブリッジ, ウ
(31) 優先権主張番号	60/994, 423		ェーバリー ストリート 130
(32) 優先日	平成19年9月19日 (2007.9.19)		130 Waverly Street,
(33) 優先権主張国	米国 (US)		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】 イオンチャネルのモジュレーターとしてのピリジルスルホンアミド

## (57) 【要約】

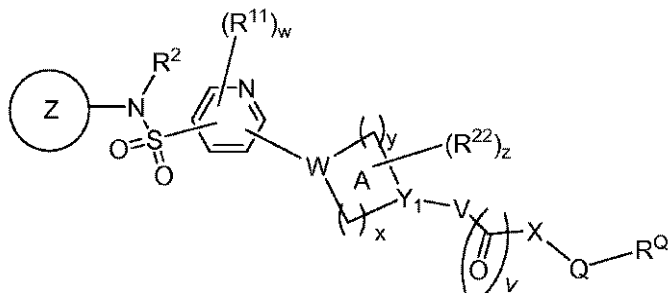
本発明は、イオンチャネルのインヒビターとして有用なピリジルスルホンアミド誘導体に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に受容可能な組成物および種々の障害の処置において上記組成物を使用するための方法を提供する。これら化合物および薬学的に受容可能な組成物は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害、筋緊張症、不整脈、運動障害、神経内分泌障害、運動失調、多発性硬化症、過敏性腸症候群、失禁、内臓痛、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、または癌性疼痛等の疾患、障害、もしくは状態を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するために有用である。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 I の化合物もしくはその薬学的に受容可能な塩：

## 【化 5 8】



I;

であって、ここで

環 Z は、チアゾリルもしくはチアジアゾリルであり、ここで Z は、 $R^Z$  置換基の最大 q 個までの存在で必要に応じて置換され、ここで各  $R^Z$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から独立して選択され；そして q は 0 ~ 2 であり；

W および  $Y_1$  の各々は、独立して、CH もしくは N であるが、ただし W および  $Y_1$  のうちの少なくとも一方は N であり；

x および y の各々は、独立して、0 ~ 3 であるが；ただし  $x + y$  は、2、3、もしくは 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

v は、0 もしくは 1 であり；

z は、0 ~ 4 であり；

V は、結合であり；

X は、結合もしくは  $C(R^2)_2$  であり；

Q は、結合もしくは C 1 - C 6 の直線状もしくは分枝状のアルキリデン鎖であり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、-O-、-S-、もしくは -NR<sup>2</sup>- によって置換され；

$R^Q$  は、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環、または O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、8 ~ 15 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の二環式環であり；

ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^3$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換され；

$R^{11}$  は、 $R^2$  もしくは Y であり；

$R^{22}$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  であり；

$R^1$  は、オキソもしくは  $(CH_2)_n - Y$  であり；

n は、0、1 もしくは 2 であり；

Y は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、もしくは OH であり；

$R^2$  は、水素もしくは C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各  $R^2$  は、 $R^1$  から独立して選択される最大 2 個までの置換基で必要に応じて置換され；そして

$R^3$  は、C 3 - C 8 シクロ脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環式、もしくは C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各  $R^3$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されている、

化合物。

## 【請求項 2】

w は 0 であり、x および y の各々は、独立して、1 もしくは 2 である、請求項 1 に記載の化合物。

10

20

30

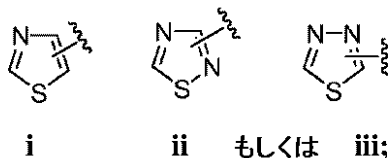
40

50

## 【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物であって、ここで Z は、

## 【化 59】



から選択され、ここで Z は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 2 個までの  $R^2$  置換基を有する、化合物。

10

## 【請求項 4】

Z は、チアゾール - 2 - イルである、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

X は、 $-CH_2-$ 、 $-CHMe-$ 、 $-C(Me)_2-$ 、もしくは  $-NH-$  である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 6】

Q は結合である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 7】

Q は、 $C_1 - C_6$  の直線状もしくは分枝状のアルキリデン鎖であり、ここで Q の最大 1 個までのメチレンユニットは、O、S、もしくは NH によって置換される、請求項 1 に記載の化合物。

20

## 【請求項 8】

$R^Q$  は、フェニル環である、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 9】

$R^Q$  は、ハロもしくは  $C_1 - C_4$  アルキルから独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されたフェニル環である、請求項 8 に記載の化合物。

## 【請求項 10】

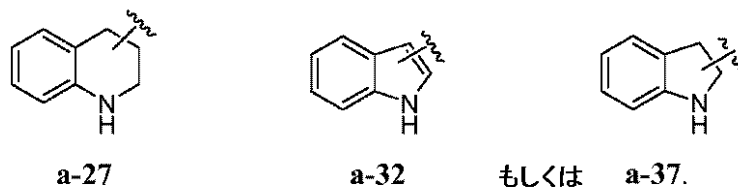
$R^Q$  は、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、8 ~ 12 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の二環式環である、請求項 1

30

## 【請求項 11】

$R^Q$  は、

## 【化 60】



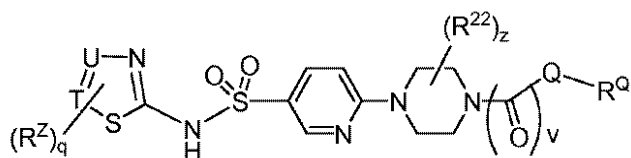
40

から必要に応じて置換された環である、請求項 10 に記載の化合物。

## 【請求項 12】

前記化合物は、式 I A :

## 【化 6 1】

**IA;**

を有し、ここで

U および T の各々は、独立して、C H もしくは N であるが；ただし U および T の両方は、同時に N ではなく；

$R^Z$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  から選択され；

q は、0 ~ 2 であり；

v は 1 であり；そして

Q は、C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、- O -、- S -、もしくは - N R<sup>2</sup> によって置換される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 3】

q は 0 である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 4】

U および T は、ともに C H である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 5】

$R^{22}$  はオキソであり、カルボニルに結合した窒素に隣接している、請求項 1 2 に記載の化合物。

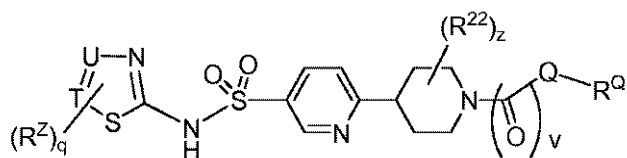
【請求項 1 6】

Q は、- C H<sub>2</sub> -、- C H<sub>2</sub> - C H<sub>2</sub> -、- C H ( M e ) -、- C ( M e )<sub>2</sub> -、もしくは - C H ( i - P r ) - である、請求項 1 2 に記載の化合物。

【請求項 1 7】

前記化合物は、式 I I A：

## 【化 6 2】

**IIA;**

を有し、ここで：

U および T の各々は、独立して C H もしくは N であるが；ただし、U および T の両方は、同時に N でなく；

$R^Z$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  から選択され；

q は、0 ~ 2 であり；

v は 1 であり；そして

Q は、C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、- O -、- S -、もしくは - N R<sup>2</sup> によって置換されている、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 1 8】

U および T は、ともに C H である、請求項 1 7 に記載の化合物。

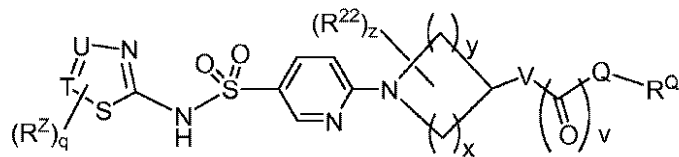
## 【請求項 19】

Q は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{Me})-$ 、 $-\text{C}(\text{Me})_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{i-Pr})-$  である、請求項 17 に記載の化合物。

## 【請求項 20】

前記化合物は、式 VIA :

## 【化 63】



10

## VIA;

を有し、ここで：

U および T の各々は、独立して、CH もしくは N であるが；ただし、U および T の両方は、同時には N ではなく；

$R^Z$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  から選択され；

q は、0 ~ 2 であり；そして

Q は、C1 - C4 アルキリデンであり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、もしくは  $-\text{NR}^2$  によって置換される、

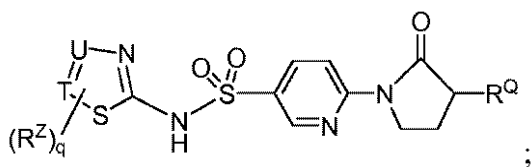
20

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 21】

前記化合物は、式 VIA - i :

## 【化 64】



30

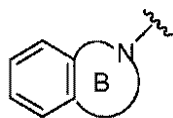
## VIA-i

を有し、ここで：

U および T の各々は、独立して、CH もしくは N であるが；ただし U および T の両方は、同時には N ではなく；そして

$R^Q$  は、

## 【化 65】



40

であり、ここで環 B は、単一の窒素ヘテロ原子を有する、5 ~ 7 員の複素環式もしくはヘテロアリール環であり；ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^3$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている、

請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 22】

U および T は、ともに CH である、請求項 21 に記載の化合物。

## 【請求項 23】

$R^Q$  は、

50

## 【化 6 6】



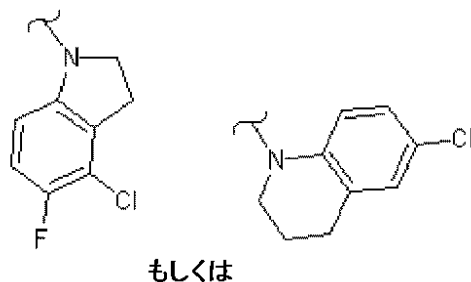
から選択され、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^3$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている、  
請求項 2 1 に記載の化合物。

10

## 【請求項 2 4】

$R^Q$  は、

## 【化 6 7】



20

から選択される、請求項 2 3 に記載の化合物。

## 【請求項 2 5】

前記化合物は、表 2 から選択される、請求項 1 に記載の化合物。

## 【請求項 2 6】

請求項 1 に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 2 7】

急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、癌性疼痛、脳卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘導性もしくは運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧症、片頭痛、または異常な胃腸自動運動性の被験体を処置するかまたはその重篤度を軽減するための方法であって、該方法は、有効量の請求項 1 に記載の化合物、もしくは化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、該処置または軽減を必要とする被験体に投与する工程を包含する、方法。

30

## 【請求項 2 8】

前記方法は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛を処置するかまたはその重篤度を軽減するために使用される、請求項 2 7 に記載の方法。

40

## 【請求項 2 9】

前記方法は、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛、頸部疼痛、難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、腰痛、耳鳴りもしくは癌性疼痛を処置するか、またはその重篤度を軽減するために使用される、請求項 2 7 に記載の方法。

## 【請求項 3 0】

前記方法は、大腿部の癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊椎管狭窄症；ニューロパチー性腰痛；ニューロパチー性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛（異常な疼痛；脾臓疼痛；IBS 疼痛を含む）；慢性および急

50

性の頭痛による疼痛；片頭痛；緊張型頭痛（群発性頭痛を含む）；慢性および急性の神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛を含む）；糖尿病性ニューロパチー；H I V 関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚性ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性の近位放電および遠位放電；神経根症；化学療法誘導性神経障害性疼痛；放射線療法誘導性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中心性疼痛；脊髄損傷性疼痛；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、急性術後疼痛；急性筋骨格痛；関節痛；機構的腰痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動痛；急性内臓痛（腹痛を含む）；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞症；ヘルニアなど；胸痛（心臓痛を含む）；骨盤痛、腎仙痛、急性陣痛（陣痛を含む）；帝王切開後疼痛；急性炎症性、火傷および外傷の疼痛；急性間欠痛（子宮内膜症を含む）；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛（副鼻腔炎疼痛を含む）、歯痛；多発性硬化症（M S）疼痛；鬱時の疼痛；ハンセン病疼痛；ペーチェット病疼痛；有痛性脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚と動く足趾；ハグルンド症候群；先肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患（尿失禁を含む）；過活動膀胱；膀胱疼痛症候群；間質性膀胱炎（I C）；もしくは前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（C R P S）、I 型およびI I 型；またはアングナ誘導性疼痛、を処置またはこれらの重篤度を軽減するために使用される、請求項 27 に記載の方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

20

発明の技術分野

本発明は、イオンチャネル阻害剤として有用である化合物に関する。本発明は、本発明の化合物を含む薬学的に許容可能な組成物、および様々な障害の処置での該組成物の使用方法も提供する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

N a チャネルは、神経および筋細胞のような全ての興奮性細胞の活動電位発生の中核を成す。それらは、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。そのようにして、それらは癲癇（非特許文献 1 を見よ）、疼痛（非特許文献 2 および非特許文献 3 を見よ）、筋緊張症（非特許文献 4 および非特許文献 5 を見よ）、運動失調（非特許文献 6 を見よ）、多発性硬化症（非特許文献 7 および非特許文献 8 を見よ）、過敏性腸（非特許文献 9 および非特許文献 10 を見よ）、尿失禁および内臓痛（非特許文献 11 を見よ）、ならびに不安症およびうつ病のような精神機能障害（非特許文献 12 を見よ）のような様々な疾患状態において重要な役割を果たす。

30

【0003】

電位依存性ナトリウムチャネルは、9 種類のサブタイプ（N a V 1 . 1 - N a V 1 . 9）から成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、組織特異的な局在性および機能的違いを示す（非特許文献 13 を見よ）。該遺伝子ファミリーのうち 3 つのメンバー（N a V 1 . 8 , 1 . 9 , 1 . 5）は、周知の N a チャネル遮断剤 T T X による遮断に対して耐性であり、この遺伝子ファミリー内におけるサブタイプ特異性を証明している。突然変異分析から、グルタメート 387 が T T X 結合にとって重要な残基であることが特定されている（非特許文献 14 を見よ）。

40

【0004】

表 1（略語：C N S = 中枢神経系、P N S = 末梢神経系、D R G = 後根神経節、T G = 三叉神経節）

【0005】

【表 1】

Na アイソ フォーム	組織	TTX IC50	指標
NaV1.1	CNS, PNS 神経細胞体	10nM	疼痛、癲癇 神経変性
NaV1.2	CNS, 軸索 上部	10nM	神経変性 癲癇
NaV1.3	CNS, 胚、 損傷神経	15nM	疼痛
NaV1.4	骨格筋	25nM	筋硬直症
NaV1.5	心臓	2μM	不整脈、 延長QT
NaV1.6	CNS 広範囲、 最も豊富	6nM	疼痛、運動障害
NaV1.7	PNS, DRG, 末端 神経内分泌	25nM	疼痛、神経内分泌障害
NaV1.8	PNS, DRG & TGにおける小 ニューロン	>50μM	疼痛
NaV1.9	PNS, DRG & TGにおける小 ニューロン	1μM	疼痛

10

20

30

40

一般的に、電圧依存的ナトリウムチャネル (NaVs) は、神経系の興奮性組織での活動電位の急激な上昇を担っており、正常および異常な疼痛感覚を構成およびコードする電気信号を伝達する。NaVチャネルのアンタゴニストは、これらの疼痛信号を減衰し、急性、慢性、炎症性、および神経疼痛状態を含むがこれらに限定されない様々な疼痛状態の処置に有用である。TTX、リドカイン (Mao, J. and L. L. Chen (2000) "Systemic lidocaine for neuropathic pain relief" Pain 87(1): 7-17を見よ)、プピバカイン、フェニトイン (Jensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8を見よ)、ラモトリジン (Rozen, T. D. (2001) "Antiepileptic drugs in the management of cluster headache and trigeminal neuralgia" Headache 41 Suppl 1: S25-32およびJensen, T. S. (2002) "Anticonvulsants in neuropathic pain: rationale and clinical evidence" Eur J Pain 6 (Suppl A): 61-8を見よ)、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 Suppl 2): S14-7を見よ) のような既知のNaVアンタゴニストは、ヒトおよび動物モデルにおいて疼痛減衰に有用であることが示されている。

## 【0006】

組織損傷または炎症存在下に発生する痛覚過敏 (ある種の疼痛に極端に敏感な状態) は、少なくとも一部は、障害部位を支配する高閾値の一次求心性ニューロンの興奮性の上昇

50



を反映するものである。電圧感受性ナトリウムチャネルの活性化は、神経活動電位の発生と伝搬にとって重要である。NaV電流の変調が神経興奮性の制御に用いられる内因性メカニズムであることを示す証拠が増加しつつある (Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" *Annu Rev Physiol* 63: 871-94を見よ)。背根神経節 (DRG) 神経細胞内に、複数の動態的および薬理的に区別される電位依存性ナトリウムチャネルが見出されている。TTX-耐性電流は、マイクロモル濃度のテトロドトキシンには非感受性であり、他の電位依存性のナトリウムチャネルに比べてゆっくりとした活性化および非活性化の動態、ならびに高い脱分極活性化閾値を示す。TTX-耐性ナトリウム電流は、痛覚に關与する感覚神経のサブ集団に主に限定される。具体的には、TTX-耐性ナトリウム電流は、ほとんど小さな細胞体直径を有する神経細胞だけに発現されており；小直径の伝導速度の遅い軸索を生じ、これらはカプサシンに対し反応性である。多くの実験証拠は、TTX-耐性ナトリウムチャネルはC-繊維に発現していること、および侵害情報の脊髄への伝達に重要であることを証明している。

#### 【0007】

TTX-耐性ナトリウムチャネルの特定領域 (Nav1.8) を標的とするアンチセンスオリゴ-デオキシヌクレオチドのクモ膜下投与は、PGE<sub>2</sub>-誘発痛覚過敏を大きく低下させた (Khasar, S. G., M. S. Gold, et al. (1998) "A tetrodotoxin-resistant sodium current mediates inflammatory pain in the rat" *Neurosci Lett* 256(1): 17-20を見よ)。ごく最近、Woodと共同研究者によって、機能的Nav1.8を欠いたノックアウトマウス系統が作られた。該突然変異は、炎症性作用物質のカラゲナンに対する動物の反応を評価した試験において鎮痛作用を示した (Akopian, A. N., V. Souslova, et al. (1999) "The tetrodotoxin-resistant sodium channel SNS has a specialized function in pain pathways" *Nat Neurosci* 2(6): 541-8を見よ)。これに加えてこれらの動物では、機械的-および熱受容の両方が欠けていることが観察された。Nav1.8ノックアウト突然変異体が見した鎮痛作用は、痛覚におけるTTX-耐性電流の役割に関する観察と一致する。

#### 【0008】

免疫組織化学、in-situハイブリダイゼーション、およびin-vitro電気生理学的実験はいずれも、ナトリウムチャネルNav1.8が背根神経節および三叉神経節の小感覚ニューロンに選択的に局在していることを示している (Akopian, A. N., L. Sivilotti, et al. (1996) "A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons" *Nature* 379(6562): 257-62を見よ)。これらニューロンの主たる役割は、痛覚刺激の検出および伝達である。アンチセンスおよび免疫組織学的な証拠もまた、神経障害性の疼痛におけるNav1.8の役割を裏付けている (Lai, J., M. S. Gold, et al. (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, et al. (2000) "Blockade of neuropathic pain by antisense targeting of tetrodotoxin-resistant sodium channels in sensory neurons" *Methods Enzymol* 314: 201-13を見よ)。Nav1.8タンパク質は、神経傷害部近くの傷害を受けていないC-繊維にそってアップレギュレーションされる。アンチ

10

20

30

40

50

センス処置は、該神経に沿ったNaV1.8の再分配を阻止し、神経障害性疼痛を無効にする。遺伝子・ノックアウトデータおよびアンチセンスデータを合わせて、炎症および神経障害性疼痛の検出および伝達におけるNaV1.8の役割を裏付けている。

#### 【0009】

神経傷害性疼痛状態では、Naチャンネルの分布およびサブタイプのリモデリングがある。傷害された神経では、NaV1.8およびNaV1.9の発現は大きく低下するのに対し、TTX感受性サブユニットであるNaV1.3の発現は5～10倍アップレギュレーションされる(Dib-Hajj, S. D., J. Fjell, et al. (1999) "Plasticity of sodium channel expression in DRG neurons in the chronic constriction injury model of neuropathic pain." Pain 83(3): 591-600を見よ)。神経傷害を加えた動物モデルでは、NaV1.3の増加の時間的变化は、異痛症の出現と平行した。NaV1.3チャンネルの生物物理学は特徴的であり、それは活動電位に続く不活性化後に、非常に迅速な再プライミングを示す。これは、傷害神経でしばしば見られるような高い発火率の維持を可能とする(Cummins, T. R., F. Aglieco, et al. (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を見よ)。NaV1.3は、ヒトの中樞および末梢系に発現している。NaV1.9はNaV1.8と同様で、背根神経節および三叉神経節の小感覚ニューロンに選択的に局在している(Fang, X., L. Djouhri, et al. (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を見よ)。それは遅い不活性化速度、および活性化のための電圧依存性の左方向へのシフトを示す(Dib-Hajj, S., J. A. Black, et al. (2002) "NaN/Nav1.9: a sodium channel with unique properties" Trends Neurosci 25(5): 253-9を見よ)。これら二つの生物物理学的特性により、NaV1.9は侵害受容ニューロンの静止膜電位の確立にある役割を果たすことができる。NaV1.9発現細胞の静止膜電位は-55～-50mVの範囲であるのに対し、大部分の他の末梢および中枢ニューロンは-65mVである。この持続性の脱分極は、NaV1.9チャンネルの持続的な低レベルの活性化に拠るところが大きい。この脱分極によって、ニューロンは、侵害刺激に対する反応において、活動電位の発火閾値により容易に達することが可能となる。NaV1.9チャンネルを遮断する化合物は、疼痛刺激検出の設定値の確立において重要な役割を果たすだろう。慢性の疼痛状態では、神経および神経終末は膨張して過敏となり、弱い刺激によって、または無刺激でも高頻度に活動電位発火を示すようになるだろう。これらの病的な神経膨張は神経腫と呼ばれており、神経腫に発現している主要なNaチャンネルはNaV1.8およびNaV1.7である(Kretschmer, T., L. T. Happel, et al. (2002) "Accumulation of PN1 and PN3 sodium channels in painful human neuroma - evidence from immunocytochemistry" Acta Neurochir (Wien) 144(8): 803-10; discussion 810を見よ)。NaV1.6およびNaV1.7は、背根神経節ニューロンにも発現しており、これらの細胞に見られる小型のTTX感受性構成要素に関係している。それゆえに、特にNaV1

10

20

30

40

50

．7は、神経内分泌興奮性におけるその役割に加えて、潜在的な疼痛標的にすることもできる(Klugbauer, N., L. Lacinova, et al. (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を見よ)。

#### 【0010】

Nav1.1(Sugawara, T., E. Mazaki-Miyazaki, et al. (2001) "Nav1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures." *Neurology* 57(4): 703-5を見よ)およびNav1.2(Sugawara, T., Y. Tsurubuchi, et al. (2001) "A missense mutation of the Na<sup>+</sup> channel alpha II subunit gene Na(v)1.2 in a patient with febrile and afebrile seizures causes channel dysfunction" *Proc Natl Acad Sci U S A* 98(11): 6384-9を見よ)は、熱性痙攣を伴う癲癇状態と関連付けられている。9つを超える熱性痙攣と関連するNav1.1の遺伝的突然変異が存在する(Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" *Novartis Found Symp* 241: 72-81を見よ)。

#### 【0011】

Nav1.5のアンタゴニストが開発されており、心不整脈の治療に用いられている。電流に対し大型の非活性化構成要素を生ずるNav1.5の遺伝的欠損は、ヒトでの延長QTと関連付けされており、経口利用可能な局所麻酔薬のメキシリチンは、この状態の処置に用いられている(Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels." *J Clin Invest* 99(7): 1714-20を見よ)。

#### 【0012】

臨床では癲癇(Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" *Expert Opin. Ther. Patents* 12(1): 85-91を見よ);急性(Wiffen, P., S. Collins, et al. (2000) "Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain" *Cochrane Database Syst Rev* 3を見よ)、慢性(Wiffen, P., S. Collins, et al. (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を見よ)、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を見よ)、および神経障害性の疼痛(Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeu

tic 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 Seitzinger, et al. (2002) "Lamotrigine monotherapy for control of neuralgia after nerve section" Acta Anaesthesiol Scand 46(10): 1261 - 4を見よ); 心不整脈 (An, R. H., R. Bangalore, et al. (1996) "Lidocaine block of LQT-3 mutant human Na<sup>+</sup> channels" Circ Res 79(1): 103 - 8, and Wang, D. W., K. Yazawa, et al. (1997) "Pharmacological targeting of long QT mutant sodium channels" J Clin Invest 99(7): 1714 - 20を見よ); 神経防護 (Taylor, C. P. and L. S. Narasimhan (1997) "Sodium channels and therapy of central nervous system diseases" Adv Pharmacol 39: 47 - 98を見よ) ならびに麻酔薬として (Strichartz, G. R., Z. Zhou, et al. (2002) "Therapeutic concentrations of local anaesthetics unveil the potential role of sodium channels in neuropathic pain." Novartis Found Symp 241: 189 - 201を見よ) の処置に、複数のNaチャンネル遮断薬が現在使用または試験されている。

#### 【0013】

臨床的な有意義な様々な動物モデルが、各種疼痛適用に関するナトリウムチャンネルモジュレーターの研究のために開発されている。例えば悪性慢性疼痛、(Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382 - 3を見よ); 大腿骨癌疼痛 (Kohase, H., et al., Acta Anaesthesiol Scand. 2004; 48(3): 382 - 3を見よ); 非悪性慢性骨疼痛 (Ciocon, J. O. et al., J Am Geriatr Soc. 1994; 42(6): 593 - 6を見よ); リウマチ関節炎 (Calvino, B. et al., Behav Brain Res. 1987; 24(1): 11 - 29を見よ); 骨関節炎 (Guzman, R. E., et al., Toxicol Pathol. 2003; 31(6): 619 - 24を見よ); 脊髄狭窄 (Takenobu, Y. et al., J Neurosci Methods. 2001; 104(2): 191 - 8を見よ); 神経傷害性腰痛 (Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361 - 5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283 - 9); 神経障害性腰痛 (Hines, R., et al., Pain Med. 2002; 3(4): 361 - 5; Massie, J. B., et al., J Neurosci Methods. 2004; 137(2): 283 - 9を見よ); 筋筋膜性疼痛症候群 (Dalpiaz & Dodds, J Pain Palliat Care Pharmacother. 2002; 16(1): 99 - 104; Sluka KA et al., Muscle Nerve. 2001; 24(1): 37 - 46を見よ); 繊維筋痛 (Bennet & Tai, Int J Clin Pharmacol Res. 1995; 15(3): 115 - 9を見よ); 側頭骨顎関節痛 (Ime H, Ren K, Brain Res Mol Brain Res. 1999; 67(1): 87 - 97を見よ); 腹痛を含む慢

性内臓痛 (Al-Chaer, E. D., et al., Gastroenterology. 2000; 119(5):1276-85を見よ); 骨盤/会陰痛 (Wesselmann et al., Neurosci Lett. 1998; 246(2):73-6を見よ); 膵臓痛 (Vera-Portocarrero, L. B., et al., Anesthesiology. 2003; 98(2):474-84を見よ); IBS疼痛 (Verne, G. N., et al., Pain. 2003; 105(1-2):223-30; La JH et al., World Gastroenterol. 2003; 9(12):2791-5を見よ); 慢性頭痛 (Willimas & Stark, Cephalalgia. 2003; 23(10):963-71を見よ); 片頭痛 (Yamamura, H., et al., J Neurophysiol. 1999; 81(2):479-93を見よ); 群発性頭痛を含む緊張性頭痛 (Costa, A., et al., Cephalalgia. 2000; 20(2):85-91を見よ); 疱疹後神経痛を含む慢性神経障害性疼痛 (Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50:355を見よ); 糖尿病性ニューロパチー (Beidoun A et al., Clin J Pain. 2004; 20(3):174-8; Courteix, C., et al., Pain. 1993; 53(1):81-8を見よ); HIV-関連神経障害 (Portegies & Rosenberg, Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(15):731-5; Joseph EK et al., Pain. 2004; 107(1-2):147-58; Oh, S. B., et al., J Neurosci. 2001; 21(14):5027-35を見よ); 三叉神経痛 (Sato, J., et al., Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2004; 97(1):18-22; Imamura Y et al., Exp Brain Res. 1997; 116(1):97-103を見よ); シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー (Sereda, M., et al., Neuron. 1996; 16(5):1049-60を見よ); 遺伝性感覚神経障害 (Lee, M. J., et al., Hum Mol Genet. 2003; 12(15):1917-25を見よ); 末梢神経傷害 (Attal, N., et al., Neurology. 2004; 62(2):218-25; Kim & Chung 1992, Pain 50:355; Bennett & Xie, 1988, Pain 33:87; DeCostered, I. & Woolf, C. J., 2000, Pain 87:149; Shir, Y. & Seltzer, Z. 1990; Neurosci Lett 115:62を見よ); 疼痛性神経腫 (Nahabedian & Johnson, Ann Plast Surg. 2001; 46(1):15-22; Devor & Raber, Behav Neural Biol. 1983; 37(2):276-83を見よ); 異所性近位および遠位性放電 (Liu, X. et al., Brain Res. 2001; 900(1):119-27を見よ); 神経根障害 (Devers & Galerを見よ、(Clin J Pain. 2000; 16(3):205-8; Hayashi N et al., Spine. 1998; 23(8):877-85を見よ); 化学療法誘発性神経障害疼痛 (Aley, K. O., et al., Neuroscience. 1996; 73(1):259-65を見よ); 放射線療法誘発性神経障害疼痛; 乳腺切除後疼痛 (Devers & Galer, Clin J Pain. 2000; 16(3):205-8を見よ); 中心性疼痛 (Cahana, A., et al., Anesth Analg. 2004; 98(6):1581-4を見よ); 脊髄傷害疼痛 (Hains, B. C., et al., Exp Neurol. 2000; 164(2):426-37を見よ); 脳卒中後疼痛; 視床痛 (LaBuda, C. J., et al., Neurosci Le

10

20

30

40

50

tt. 2000; 290(1): 79-83を見よ); 複合局所痛症候群 (Wallace, M. S., et al., *Anesthesiology*. 2000; 92(1): 75-83; Xantos D et al., *J Pain*. 2004; 5(3 Suppl 2): S1を見よ); 幻想痛 (Weber, W. E., Ned Tijdschr Geneesk. 2001; 145(17): 813-7; Levitt & Heyback, *Pain*. 1981; 10(1): 67-73を見よ); 難治性疼痛 (Yokoyama, M., et al., *Can J Anaesth*. 2002; 49(8): 810-3を見よ); 急性疼痛、急性手術後痛 (Koppert, W., et al., *Anesth Analg*. 2004; 98(4): 1050-5; Brennan, T. J., et al., *Pain*. 1996; 64(3): 493-501を見よ); 急性筋骨格痛; 関節痛 (Gotoh, S., et al., *Ann Rheum Dis*. 1993; 52(11): 817-22を見よ); 機械的腰痛 (Kehl, L. J., et al., *Pain*. 2000; 85(3): 333-43を見よ); 頸部痛; 腱炎; 傷害/運動痛 (Sesay, M., et al., *Can J Anaesth*. 2002; 49(2): 137-43を見よ); 腹痛を含む急性内臓痛; 腎盂腎炎; 虫垂炎; 胆嚢炎; 腸閉塞; ヘルニア; 等 (Giambernardino, M. A., et al., *Pain*. 1995; 61(3): 459-69を見よ); 心臓痛を含む胸部疼痛 (Vergona, R. A., et al., *Life Sci*. 1984; 35(18): 1877-84を見よ); 骨盤痛、腎疝痛、陣痛を含む急性産科痛 (Segal, S., et al., *Anesth Analg*. 1998; 87(4): 864-9を見よ); 帝王切開痛; 急性炎症、火傷および外傷痛; 子宮内膜炎を含む急性間歇的疼痛 (Cason, A. M., et al., *Horm Behav*. 2003; 44(2): 123-31を見よ); 急性帯状ヘルペス疼痛; 鎌形赤血球貧血; 急性膵炎 (Toma, H; *Gastroenterology*. 2000; 119(5): 1373-81を見よ); 突出痛; 副鼻腔炎痛を含む口腔顔面痛、歯痛 (Nusstein, J., et al., *J Endod*. 1998; 24(7): 487-91; Chidiac, J. J., et al., *Eur J Pain*. 2002; 6(1): 55-67を見よ); 多発性硬化症 (MS) 疼痛 (Sakurai & Kanazawa, *J Neurol Sci*. 1999; 162(2): 162-8を見よ); 鬱病中の疼痛 (Greene B, *Curr Med Res Opin*. 2003; 19(4): 272-7を見よ); らい病疼痛; ベーチェット病疼痛; 有痛脂肪症 (Devillers & Oranje, *Clin Exp Dermatol*. 1999; 24(3): 240-1を見よ); 静脈炎疼痛; ギラン-バレー疼痛; 痛む脚と動く足趾; ハグルンド症候群; 先端紅痛症疼痛 (Legroux-Crespel, E., et al., *Ann Dermatol Venerol*. 2003; 130(4): 429-33を見よ); ファブリー病疼痛 (Germain, D. P., *J Soc Biol*. 2002; 196(2): 183-90を見よ); 尿失禁を含む膀胱および泌尿器疾患 (Berggren, T., et al., *J Urol*. 1993; 150(5 Pt 1): 1540-3を見よ); 過敏性膀胱 (Chuang, Y. C., et al., *Urology*. 2003; 61(3): 664-70を見よ); 有痛性膀胱症候群 (Yoshimura, N., et al., *J Neurosci*. 2001; 21(21): 8690-6を見よ); 間質性膀胱炎 (IC) (Giannakopoulos & Campilomatos, *Arch Ital Urol Nefrol Androl*. 1992; 64(4): 337-9; Boucher, M., et al., *J Urol*. 2000; 164(1): 203-8を見よ); ならびに前立腺炎 (Mayersak, J. S., *Int Surg*. 1998; 83(4): 347-9; Keith, I. M., et al., *J Urol*. 2001; 166(1): 323-8を見よ) がある。

## 【0014】

残念なことに、上記したように、上記の疾患状態に関して現在用いられているナトリウムチャンネル遮断薬の効力は、数多くの副作用によって大きく制約されている。そのような副作用としては、視力障害、眩暈、悪心、および鎮静のような各種CNS障害、ならびにより命を脅かす心不整脈および心不全が挙げられる。

## 【0015】

このように、今なお更なるNaチャンネルアンタゴニスト、好ましくはより高い効力を有し、副作用の小さいNaチャンネルアンタゴニストの開発が求められている。

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

10

## 【0016】

【非特許文献1】Moulard, B. and D. Bertrand (2002) "Epilepsy and sodium channel blockers" Expert Opin. Ther. Patents 12(1): 85-91

【非特許文献2】Waxman, S.G., S. Dib-Hajj, et al. (1999) "Sodium channels and pain" Proc Natl Acad Sci U S A 96(14): 7635-9

【非特許文献3】Waxman, S.G., T.R. Cummins, et al. (2000) "Voltage-gated sodium channels and the molecular pathogenesis of pain: a review" J Rehabil Res Dev 37(5): 517-28

20

【非特許文献4】Meola, G. and V. Sansone (2000) "Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies" Neurol Sci 21(5): S953-61

【非特許文献5】Mankodi, A. and C. A. Thornton (2002) "Myotonic syndromes" Curr Opin Neurol 15(5): 545-52

【非特許文献6】Meisler, M. H., J. A. Kearney, et al. (2002) "Mutations of voltage-gated sodium channels in movement disorders and epilepsy" Novartis Found Symp 241: 72-81

30

【非特許文献7】Black, J. A., S. Dib-Hajj, et al. (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、

40

【非特許文献8】Renganathan, M., M. Gelderblom, et al. (2003) "Expression of Na(v)1.8 sodium channels perturbs the firing patterns of cerebellar purkinje cells" Brain Res 959(2): 235-42

【非特許文献9】Su, X., R. E. Wachtel, et al. (1999) "Capsaicin sensitivity and voltage-gated sodium currents in colon sensory neurons from rat dorsal root ganglia" Am J Physiol 277(6 Pt 1): G1180-8

50

【非特許文献10】Laird, J. M., V. Souslova, et al. (2002) "Deficits in visceral pain and referred hyperalgesia in Nav1.8 (SNS/PN3) - null mice" J Neurosci 22(19): 8352-6

【非特許文献11】Yoshimura, N., S. Seki, et al. (2001) "The involvement of the tetrodotoxin-resistant sodium channel Na(v)1.8 (PN3/SNS) in a rat model of visceral pain" J Neurosci 21(21): 8690-6

【非特許文献12】Hurley, S. C. (2002) "Lamotrigine update and its use in mood disorders" Ann Pharmacother 36(5): 860-73

【非特許文献13】Goldin, A. L. (2001) "Resurgence of sodium channel research" Annu Rev Physiol 63: 871-94

【非特許文献14】Noda, M., H. Suzuki, et al. (1989) "A single point mutation confers tetrodotoxin and saxitoxin insensitivity on the sodium channel II" FEBS Lett 259(1): 213-6

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

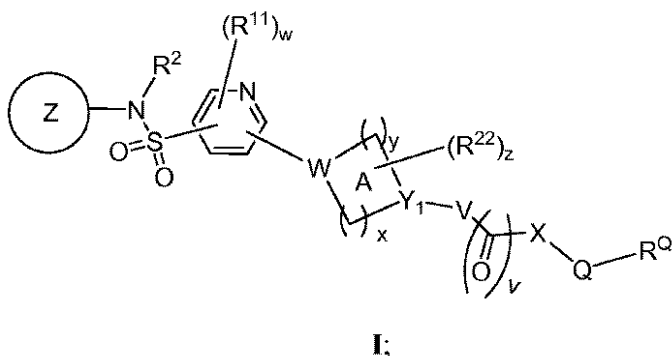
【0017】

(発明の要旨)

いまや、本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物が、電位開口型ナトリウムチャネルのインヒビターとして有用であることが見いだされた。これら化合物は、一般式I:

【0018】

【化1】



もしくはその薬学的に受容可能な塩を有する。

【0019】

これら化合物および薬学的に受容可能な組成物は、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、または癌性疼痛が挙げられるが、これらに限定されない種々の疾患、障害、もしくは状態を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するために有用である。



## 【発明を実施するための形態】

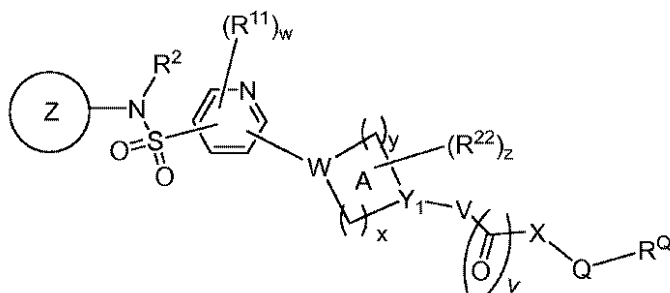
【0020】

(発明の詳細な説明)

一実施形態において、本発明は、式 I の化合物：

【0021】

【化2】



I;

10

もしくはその薬学的に受容可能な塩  
を提供し、ここで：

環 Z は、チアゾリルもしくはチアジアゾリルであり、ここで環 Z は、 $R^Z$  置換基の最大 q 個までの存在で必要に応じて置換され、ここで各  $R^Z$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から独立して選択され；そして q は 0 ~ 2 であり；

W および  $Y_1$  の各々は、独立して、CH もしくは N であるが、ただし、W および  $Y_1$  のうちの少なくとも一方は N であり；

x および y の各々は、独立して、0 ~ 3 であるが；ただし、 $x + y$  は、2、3、もしくは 4 であり；

w は 0 ~ 4 であり；

v は、0 もしくは 1 であり；

z は 0 ~ 4 であり；

V および X の各々は、結合、O、 $NR^2$ 、もしくは  $C(R^2)_2$  であり；

Q は、結合もしくは C1 - C6 の直線状もしくは分枝状のアルキリデン鎖であり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-NR<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>2</sup>CONR<sup>2</sup>-、-OCONR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>CO-、-NR<sup>2</sup>CO-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、もしくはスピロシクロアルキレン部分によって置換され；

$R^Q$  は、C1 - C6 脂肪族基、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する 3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環、または O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する 8 ~ 15 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の二環式環もしくは参観式縮合環もしくはスピロ環式環系であり；

ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換され；

$R^{11}$  は、 $R^2$  もしくは Y であり；

$R^{22}$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^4$  であり；

ここで環 A は、必要に応じてフェニル環に縮合され、ここで上記フェニル環は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^4$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換され；

$R^1$  は、オキソ、=NN( $R^6$ )<sub>2</sub>、=NN( $R^7$ )<sub>2</sub>、=NN( $R^6R^7$ )、=N-OR<sup>6</sup>、=N-OR<sup>7</sup>、 $R^6$  もしくは  $(CH_2)_n$ -Y であり；

50

n は、0、1 もしくは 2 であり；

Y は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、CF<sub>3</sub>、OCF<sub>3</sub>、OH、SR<sup>6</sup>、S(O)R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NH<sub>2</sub>、NHR<sup>6</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>R<sup>8</sup>、COOH、COOR<sup>6</sup> もしくは OR<sup>6</sup> であるか；または

隣接する環原子上の 2 個の R<sup>1</sup> が一緒になって、1, 2 - メチレンジオキシもしくは 1, 2 - エチレンジオキシを形成し；

R<sup>2</sup> は、水素もしくは C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで各 R<sup>2</sup> は、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、もしくは R<sup>5</sup> から独立して選択される最大 2 個までの置換基で必要に応じて置換され；

R<sup>3</sup> は、C 3 - C 8 シクロ脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環式、もしくは C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R<sup>3</sup> は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup> もしくは R<sup>5</sup> から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換され；

R<sup>4</sup> は、OR<sup>5</sup>、OR<sup>6</sup>、OC(O)R<sup>6</sup>、OC(O)R<sup>5</sup>、OC(O)OR<sup>6</sup>、OC(O)OR<sup>5</sup>、OC(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、OC(O)N(R<sup>6</sup>R<sup>5</sup>)、OP(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、OP(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、OP(O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>5</sup>)、SR<sup>6</sup>、SR<sup>5</sup>、S(O)R<sup>6</sup>、S(O)R<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>3</sub>R<sup>5</sup>、C(O)R<sup>5</sup>、C(O)OR<sup>5</sup>、C(O)R<sup>6</sup>、C(O)OR<sup>6</sup>、C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、C(O)N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、C(O)N(OR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>、C(O)N(OR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、C(O)N(OR<sup>6</sup>)R<sup>5</sup>、C(O)N(OR<sup>5</sup>)R<sup>5</sup>、C(NOR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>、C(NOR<sup>6</sup>)R<sup>5</sup>、C(NOR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、C(NOR<sup>5</sup>)R<sup>5</sup>、N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、NR<sup>5</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)R<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、NR<sup>5</sup>C(O)OR<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>C(O)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>5</sup>C(O)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>C(S)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>C(S)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>C(S)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>C(S)NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>5</sup>C(S)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>、NR<sup>5</sup>SO<sub>2</sub>N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、N(OR<sup>6</sup>)R<sup>6</sup>、N(OR<sup>6</sup>)R<sup>5</sup>、N(OR<sup>5</sup>)R<sup>5</sup>、N(OR<sup>5</sup>)R<sup>6</sup>、P(O)(OR<sup>6</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>6</sup>)N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、P(O)(OR<sup>6</sup>)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>5</sup>)N(R<sup>5</sup>R<sup>6</sup>)、P(O)(OR<sup>5</sup>)N(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>5</sup>)N(R<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>6</sup>)<sub>2</sub>、P(O)(OR<sup>5</sup>)<sub>2</sub>、もしくは P(O)(OR<sup>6</sup>)(OR<sup>5</sup>)

であり；  
R<sup>5</sup> は、C 3 - C 8 シクロ脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環式、もしくは C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、ここで各 R<sup>5</sup> は、最大 3 個までの R<sup>1</sup> 置換基で必要に応じて置換され；

R<sup>6</sup> は、H もしくは C 1 - C 6 脂肪族であり、ここで R<sup>6</sup> は、R<sup>7</sup> 置換基で必要に応じて置換され；

R<sup>7</sup> は、C 3 - C 8 シクロ脂肪族、C 6 - C 10 アリール、C 3 - C 8 複素環式、もしくは C 5 - C 10 ヘテロアリール環であり、そして各 R<sup>7</sup> は、C 1 - C 6 脂肪族、もしくは (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub> - Z' から独立して選択される最大 2 個までの置換基で必要に応じて置換され、ここで m は 0 ~ 2 であり；

Z' は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-OC(ハロ)<sub>3</sub>、-OCH(ハロ)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>(ハロ)、OH、S-(C 1 - C 6)脂肪族、S(O)-(C 1 - C 6)脂肪族、SO<sub>2</sub>-(C 1 - C 6)脂肪族、NH<sub>2</sub>、NH-(C 1 - C 6)脂肪族、N((C 1 - C 6)脂肪族)<sub>2</sub>、N((C 1 - C 6)脂肪族)R<sup>8</sup>、COOH、C(O)O(-(C 1 - C 6)脂肪族)、もしくは O-(C 1 - C 6)脂肪族から選択され；そして

R<sup>8</sup> は、CH<sub>3</sub>C(O)-、C 6 - C 10 アリールスルホニル-、もしくは C 1 - C 6

アルキルスルホニル - である。

【0022】

本発明の目的に関して、上記化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 第75版に従って同定される。さらに、有機化学の一般原理は、「Organic Chemistry」, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999、および「March's Advanced Organic Chemistry」, 第5版, 編者: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001 (これらの内容全体は、本明細書に参考として援用される) に記載される。

10

【0023】

本明細書に記載されるように、本発明の化合物は、1個以上の置換基(上記で一般に記載されるもの、または本発明の特定のクラス、サブクラス、および種によって例示されるもの)で必要に応じて置換され得る。語句「必要に応じて置換され」とは、語句「置換されているかもしくは置換されていない」と交換可能に使用されることが認識される。一般に、用語「置換され」とは、用語「必要に応じて」が前に前に置かれようが置かれまいが、所定の構造における水素ラジカルを特定の置換基のラジカルで置換することをいう。別段示されない限り、必要に応じて置換される基は、上記基の各置換可能な(すなわち、所定の置換基において利用可能な必要な結合価を有する)位置において置換基を有し得、そして任意の所定の構造における1個より多くの位置が特定の基から選択される1個より多くの置換基で置換され得る場合、上記置換基は、あらゆる位置において同じであってもよいし、異なってもよい。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なもしくは化学的に実現可能な化合物の形態を生じるものである。用語「安定な」とは、本明細書において使用される場合、化合物の生成、検出、および好ましくは、それらの回収、精製、および本明細書で開示される目的のうちの1つ以上についての使用を可能にする条件に供される場合、実質的に変化しない化合物に言及する。いくつかの実施形態において、安定な化合物もしくは化学的に実現可能な化合物は、40℃以下の温度において、水分もしく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週間にわたって保持される場合に、実質的に変化しないものである。

20

30

【0024】

用語「脂肪族」もしくは「脂肪族基」とは、本明細書において使用される場合、完全に飽和であるか、または1個以上の不飽和ユニットを含む、直鎖(すなわち、非分枝状)もしくは分枝状の、置換されているかもしくは置換されていない炭化水素鎖を意味する。別段特定されない限り、脂肪族基は、1~20個の脂肪族炭素原子を含む。いくつかの実施形態において、脂肪族基は、1~10個の脂肪族炭素原子を含む。他の実施形態において、脂肪族基は、1~8個の脂肪族炭素原子を含む。なお他の実施形態において、脂肪族基は、1~6個の脂肪族炭素原子を含み、なお他の実施形態において、脂肪族基は、1~4個の脂肪族炭素原子を含む。適切な脂肪族基としては、直線状もしくは分枝状の、置換されているかもしくは置換されていない、アルキル、アルケニル、アルキニル基が挙げられるが、これらに限定されない。用語「シクロ脂肪族」とは、完全に飽和であるかまたは1個以上の不飽和ユニットを含むが、芳香族でなくかつ分子の残りへの単一の結合点を有する、単素環式炭化水素、二環式、もしくは三環式の炭化水素を意味する。いくつかの実施形態において、「シクロ脂肪族」とは、完全に飽和であるかまたは1個以上の不飽和ユニットを含むが、芳香族でなくかつその分子の残りへの単一の結合点を有し、ここで上記二環式環系における任意の個々の環が3~7員を有する、単環式 $C_3 - C_8$ 炭化水素もしくは二環式 $C_8 - C_{12}$ 炭化水素をいう。

40

【0025】

別段特定されない限り、用語「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクロ脂肪族」もしくは「複素環式」とは、本明細書において使用される場合、非芳香族の、単環式

50

、二環式、もしくは三環式環系であって、1個以上の環員における1個以上の環原子が、独立して選択されるヘテロ原子であるものを意味する。複素環式環は、飽和であってもよいし、1個以上の不飽和結合を含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、上記「複素環」、「ヘテロシクリル」、もしくは「複素環式」基は、3～7個の環員を有し、ここで1個以上の環員は、酸素、硫黄、窒素、もしくはリンから独立して選択されるヘテロ原子であり、上記環系における各環が3～7個の環員を含む。

【0026】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、窒素、リン、もしくはケイ素（窒素、硫黄、リン、もしくはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または複素環式環の置換可能な窒素（例えば、N(3,4-ジヒドロ-2H-ピロリル)におけるような）、NH（ピロリジニルにおけるような）もしくはNR<sup>+</sup>（N-置換されたピロリジニルにおけるような）を含む）を意味する。

10

【0027】

用語「不飽和の」とは、本明細書において使用される場合、1個以上の不飽和ユニットを有するが、芳香族ではない部分を意味する。

【0028】

用語「アルコキシ」、もしくは「チオアルキル」とは、本明細書において使用される場合、上記で定義されるように、酸素原子を介して主要な炭素鎖に結合されたアルキル基（「アルコキシ」）もしくは硫黄原子を介して主要な炭素差に結合されたアルキル基（「チオアルキル」）をいう。

20

【0029】

用語「アリール」とは、単独もしくはより大きな部分の一部として、「アラルキル」、「アラルコキシ」、もしくは「アリーロキシアルキル」のように使用され、合計5～14個の環炭素原子を有する単環式、二環式、および三環式の環系であって、ここで上記系における少なくとも1個の環が芳香族であり、上記系における各環が3～7個の環炭素原子を含むものをいう。用語「アリール」とは、用語「アリール環」と交換可能に使用され得る。

【0030】

用語「ヘテロアリール」とは、「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアリールアルコキシ」におけるように、単独もしくはより大きな部分の一部として使用され、合計5～14個の環員を有する単環式、二環式、および三環式の環系であって、上記系における少なくとも1個の環が芳香族であり、上記系における少なくとも1個の環が1個以上のヘテロ原子を含み、そして上記系における各環が、3～7個の環員を含むものをいう。用語「ヘテロアリール」とは、用語「ヘテロアリール環」もしくは用語「ヘテロ芳香族」と交換可能に使用され得る。

30

【0031】

用語「アルキリデン鎖」とは、直線状もしくは分枝状の炭素鎖であって、完全に飽和であってもよいし、1個以上の不飽和ユニットを有していてもよいし、そしてその分子の残りに対して2個の結合点を有するものをいう。

【0032】

用語「スピロシクロアルキレン」とは、シクロ脂肪族環であって、その分子の残りに対して同じ炭素原子から2つの結合点を有するものをいう。

40

【0033】

別段示されない限り、本明細書において示される構造はまた、上記構造の全ての異性体（例えば、鏡像異性体、ジアステレオマ-、および幾何異性体（もしくは配座異性体）；例えば、各不斉中心のR配置およびS配置、（Z）二重結合異性体および（E）二重結合異性体、ならびに（Z）配座異性体および（E）配座異性体）を含むことが意味される。従って、本発明の化合物の単一の立体化学的異性体、ならびに鏡像異性混合物、ジアステレオマ-混合物、および幾何異性混合物（または配座異性混合物）は、本発明の範囲内である。別段示されない限り、本発明の化合物の全ての互変異形態は、本発明の範囲内で

50

ある。さらに、別段示されない限り、本明細書において示される構造はまた、1種以上の同位体富化された原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことが意味される。例えば、1個以上の水素原子が重水素もしくはトリチウムで置換されているか、または1個以上の炭素原子が、 $^{13}\text{C}$  富化炭素もしくは  $^{14}\text{C}$  富化炭素によって置換されている式(I)の化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツール、プローブ、または改善された治療的プロフィールでのナトリウムチャンネルブロッカーとして有用である。

【0034】

一実施形態において、Zは、必要に応じて置換された環である：

【0035】

10

【化3】



i

別の実施形態において、環Zは、チアゾール-2-イルである。

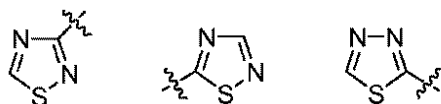
【0036】

別の実施形態において、Zは、以下から選択される必要に応じて置換された環：

【0037】

20

【化4】



ii

iii もしくは iv.

である。

【0038】

一実施形態において、環Zはiiである。または、環Zは、iiiである。または、環Zはivである。

30

【0039】

一実施形態において、 $R^Z$ は $R^1$ である。または、 $R^Z$ は $R^2$ である。別の実施形態において、 $R^Z$ は $R^4$ である。

【0040】

一実施形態において、qは0である。または、qは、1~2である。

【0041】

式Iの一実施形態によれば、 $R^1$ はオキシである。または、 $R^1$ は、 $=\text{NN}(R^6)_2$ 、 $=\text{NN}(R^7)_2$ 、もしくは $=\text{NN}(R^6R^7)$ である。別の実施形態によれば、 $R^1$ は $R^6$ である。

【0042】

40

一実施形態によれば、 $R^1$ は、 $(\text{CH}_2)_n - \text{Y}$ である。または、 $R^1$ はYである。

【0043】

例示的Yとしては、ハロ、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、OH、SH、S(C1-4脂肪族)、S(O)(C1-4脂肪族)、 $\text{SO}_2$ (C1-4脂肪族)、 $\text{NH}_2$ 、NH(C1-4脂肪族)、N(C1-4脂肪族) $_2$ 、NR(C1-4脂肪族) $R^8$ 、COOH、COO(C1-4脂肪族)もしくはO(C1-4脂肪族)が挙げられる。または、隣接する環原子上の2個の $R^1$ は一緒になって、1,2-メチレンジオキシもしくは1,2-エチレンジオキシを形成する。別の実施形態において、Yは、ハロ、OH、SH、CN、 $\text{NO}_2$ 、 $\text{CF}_3$ 、 $\text{OCF}_3$ 、COOH、もしくはC(O)O(C1-C4アルキル)である。別の実施形態において、 $R^1$ は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、C<sub>1-4</sub>

50

アルキル、 $C_{2-4}$  アルケニル、 $C_{1-4}$  アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_{1-4}$  アルキル)、 $N(C_{1-4}$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_{1-4}$  アルキル、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-モルホリニル、もしくは $C(O)C_{1-4}$  アルキルから選択される。

#### 【0044】

別の実施形態において、 $R^1$  は、 $(CH_2)_n - Y$  である。一実施形態において、 $n$  は、0 もしくは 1 である。または、 $n$  は 2 である。一実施形態において、 $Y$  は、ハロ、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、 $OR^6$ 、 $SR^6$ 、 $S(O)R^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $N(R^6)_2$ 、 $NR^6R^8$ 、もしくは $COOR^6$  である。別の実施形態において、 $Y$  は、ハロ、 $OH$ 、 $SH$ 、 $CN$ 、 $NO_2$ 、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、もしくは $C(O)O(C_{1-4}$  アルキル) である。

10

#### 【0045】

一実施形態において、隣接する環原子上の 2 個の  $R^1$  は一緒になって、1, 2-メチレンジオキシもしくは 1, 2-エチレンジオキシを形成する。

#### 【0046】

式 (I) の別の実施形態によれば、 $R^2$  は、最大 2 個までの  $R^1$  置換で必要に応じて置換された、直線状もしくは分枝状の ( $C_{1-6}$ ) アルキルまたは ( $C_{2-6}$ ) アルケニルもしくはアルキニルである。

#### 【0047】

一実施形態において、 $R^2$  は H である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  脂肪族である。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_{1-6}$  直線状もしくは分枝状のアルキルである。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $C_{1-4}$  アルキルである。別の実施形態において、 $R^2$  は、 $R^1$  もしくは  $R^4$  から独立して選択される最大 2 個までの置換基で必要に応じて置換されている。または、 $R^2$  は、 $R^1$  もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 2 個までの置換基で必要に応じて置換されている。

20

#### 【0048】

一実施形態において、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換された  $C_3 - C_8$  シクロ脂肪族である。例示的シクロ脂肪族としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換された  $C_6 - C_{10}$  アリールである。例示的なアリール環としては、フェニルもしくはナフチルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換された  $C_3 - C_8$  複素環式である。例示的な複素環式環としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、もしくはチオモルホリニルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^3$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$  もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換された  $C_5 - C_{10}$  ヘテロアリール環である。例示的なヘテロアリール環としては、ピリジル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル、もしくはプテリジニルが挙げられる。

30

40

#### 【0049】

一実施形態において、 $R^4$  は、 $OR^5$  もしくは  $OR^6$  から選択される。または、 $R^4$  は、 $OC(O)R^6$  もしくは  $OC(O)R^5$  から選択される。別の実施形態において、 $R^4$  は、 $C(O)R^5$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $C(O)R^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)N(R^6)_2$ 、 $C(O)N(R^5)_2$  もしくは  $C(O)N(R^5R^6)$  から選択される。なお別の

50

実施形態において、 $R^4$  は、 $N(R^6)_2$ 、 $N(R^5)_2$ 、もしくは $N(R^5 R^6)$  から選択される。または、 $R^4$  は、 $NR^5 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)R^6$ 、 $NR^6 C(O)R^5$ 、 $NR^6 C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^6 C(O)NR^5 R^6$ 、 $NR^6 C(O)N(R^5)_2$ 、 $NR^5 C(O)N(R^6)_2$ 、 $NR^5 C(O)NR^5 R^6$ 、もしくは $NR^5 C(O)N(R^5)_2$  から選択される。

#### 【0050】

一実施形態において、 $R^5$  は、最大3個までの $R^1$ 置換基で必要に応じて置換されたC3 - C8シクロ脂肪族である。例示的なシクロ脂肪族としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、最大3個までの $R^1$ 置換基で必要に応じて置換されたC6 - C10アリールである。例示的なアリール環としては、フェニルもしくはナフチルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、最大3個までの $R^1$ 置換基で必要に応じて置換されたC3 - C8複素環式である。例示的な複素環式環としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、もしくはチオモルホリニルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^5$  は、最大3個までの $R^1$ 置換基で必要に応じて置換されたC5 - C10ヘテロアリール環である。例示的なヘテロアリール環としては、ピリジル、ピラジル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル、もしくはプテリジニルが挙げられる。

10

20

#### 【0051】

一実施形態において、 $R^6$  はHである。別の実施形態において、 $R^6$  は、C1 - C6脂肪族、好ましくは、C1 - C6アルキルである。または、 $R^6$  は、 $R^7$ 置換基で必要に応じて置換されたC1 - C6脂肪族である。

#### 【0052】

一実施形態において、 $R^7$  は、C1 - C6脂肪族もしくは $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される最大2個までの置換基で必要に応じて置換されたC3 - C8シクロ脂肪族であり、ここでmは0 ~ 2である。例示的なシクロ脂肪族としては、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、もしくはシクロヘプチルが挙げられる。別の実施形態において、 $R^7$  は、C1 - C6脂肪族もしくは $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される最大2個までの置換基で必要に応じて置換されたC6 - C10アリールであり、ここでmは0 ~ 2である。例示的なアリール環としては、フェニルもしくはナフチルが挙げられる。または、 $R^7$  は、C1 - C6脂肪族、もしくは $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される最大2個までの置換基で必要に応じて置換されたC3 - C8複素環式環であり、ここでmは0 ~ 2である。例示的な複素環式環としては、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、もしくはチオモルホリニルが挙げられる。または、 $R^7$  は、C1 - C6脂肪族、もしくは $(CH_2)_m - Z'$ から独立して選択される最大2個までの置換基で必要に応じて置換されたC5 - C10ヘテロアリール環であり、ここでmは0 ~ 2である。例示的なヘテロアリール環としては、ピリジル、ピラジニル、トリアジニル、フラニル、ピロリル、チオフェニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、チアジアゾリル、ピリミジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インドリジニル、インドリル、イソインドリル、インドリニル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、プリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キナオキサリニル、ナフチリジニル、もしくはプテリジニルが挙げられる。

30

40

#### 【0053】

50

一実施形態において、Z' は、ハロ、CN、NO<sub>2</sub>、C(ハロ)<sub>3</sub>、CH(ハロ)<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>(ハロ)、-OC(ハロ)<sub>3</sub>、-OCH(ハロ)<sub>2</sub>、-OCH<sub>2</sub>(ハロ)、OH、S-(C1-C6)脂肪族、S(O)-(C1-C6)脂肪族、SO<sub>2</sub>-(C1-C6)脂肪族、NH<sub>2</sub>、NH-(C1-C6)脂肪族、N((C1-C6)脂肪族)<sub>2</sub>、COOH、C(O)O(-(C1-C6)脂肪族)、もしくはO-(C1-C6)脂肪族から選択される。

【0054】

一実施形態において、Xは結合である。

【0055】

別の実施形態において、XはOである。または、XはC(R<sup>2</sup>)<sub>2</sub>である。または、XはNR<sup>2</sup>である。

10

【0056】

一実施形態において、XはCH<sub>2</sub>である。または、XはCHMeである。または、XはC(Me)<sub>2</sub>である。

【0057】

別の実施形態において、XはNMeである。

【0058】

一実施形態において、Qは結合である。

【0059】

別の実施形態において、Qは、O、S、もしくはNR<sup>2</sup>である。ある実施形態において、QはOである。または、QはSである。または、QはNR<sup>2</sup>である。または、Qは、NHもしくはN(C1-C6)アルキルである。

20

【0060】

別の実施形態において、Qは、C1-C6直線状もしくは分枝状のアルキリデン鎖であり、ここでQの最大1個までのメチレンユニットは、O、S、NH、もしくはN(C1-C4アルキル)で置換されている。

【0061】

別の実施形態において、Qは、C1-C6アルキルであり、ここで1個のメチレン基は、スピロシクロアルキレン基(例えば、スピロシクロプロピレン)によって置換されている。

30

【0062】

別の実施形態において、Qは、-X<sub>2</sub>-(X<sub>1</sub>)<sub>p</sub>-であり、ここで：

X<sub>2</sub>は、R<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、もしくはR<sup>5</sup>から独立して選択される最大2個までの置換基で必要に応じて置換されたC1-C6脂肪族であり；そして

pは、0もしくは1であり；そして

X<sub>1</sub>は、O、S、もしくはNR<sup>2</sup>である。

【0063】

一実施形態において、X<sub>2</sub>は、C1-C6アルキルもしくはC2-C6アルキリデンである。または、X<sub>2</sub>は、R<sup>1</sup>もしくはR<sup>4</sup>で必要に応じて置換されたC1-C6アルキルである。一実施形態において、X<sub>2</sub>は、-CH<sub>2</sub>-、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-、-C(Me)<sub>2</sub>-、-CH(Me)-、-C(Me)=CH-、-CH=CH-、-CH(Ph)-、-CH<sub>2</sub>-CH(Me)-、-CH(Et)-、または-CH(i-Pr)-から選択される。

40

【0064】

特定の実施形態において、X<sub>1</sub>はNHである。または、X<sub>1</sub>は、-N(C1-C4アルキル)-である。

【0065】

一実施形態において、pは0である。

【0066】

別の実施形態において、pは1であり、X<sub>1</sub>はOである。

50



## 【 0 0 6 7 】

別の実施形態において、 $p$  は 1 であり、 $X_1$  は S である。

## 【 0 0 6 8 】

別の実施形態において、 $p$  は 1 であり、 $X_1$  は  $NR^2$  である。好ましくは、 $R^2$  は水素である。

## 【 0 0 6 9 】

一実施形態において、 $z$  は 0 である。または、 $z$  は 1 である。別の実施形態において、 $z$  は 2 である。

## 【 0 0 7 0 】

一実施形態において、 $R^Q$  は、 $C_1 - C_6$  脂肪族基であり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。

10

## 【 0 0 7 1 】

別の実施形態において、 $R^Q$  は、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは芳香族の単環式環であり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。一実施形態において、 $R^Q$  は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_2 - 4$  アルケニル、 $C_1 - 4$  アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - 4$  アルキル)、 $N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_1 - 4$  アルキル、もしくは  $C(O)C_1 - 4$  アルキルから選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されている。

20

## 【 0 0 7 2 】

一実施形態において、 $R^Q$  は、必要に応じて置換されたフェニルであり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。一実施形態において、 $R^Q$  は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_2 - 4$  アルケニル、 $C_1 - 4$  アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - 4$  アルキル)、 $N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_1 - 4$  アルキル、もしくは  $C(O)C_1 - 4$  アルキルから選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されたフェニルである。

30

## 【 0 0 7 3 】

一実施形態において、 $R^Q$  は、必要に応じて置換されたナフチルであり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。一実施形態において、 $R^Q$  は、ハロ、シアノ、トリフルオロメチル、OH、 $C_1 - 4$  アルキル、 $C_2 - 4$  アルケニル、 $C_1 - 4$  アルコキシ、トリフルオロメトキシ、 $C(O)NH_2$ 、 $NH_2$ 、 $NH(C_1 - 4$  アルキル)、 $N(C_1 - 4$  アルキル) $_2$ 、 $NHC(O)C_1 - 4$  アルキル、もしくは  $C(O)C_1 - 4$  アルキルから選択される最大 5 個までの置換基で必要に応じて置換されたナフチルである。

## 【 0 0 7 4 】

または、 $R^Q$  は、必要に応じて置換された 3 ~ 8 員のシクロ脂肪族環であり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは  $R^5$  から選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。一実施形態において、 $R^Q$  は、必要に応じて置換されたシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシルから選択される。

40

## 【 0 0 7 5 】

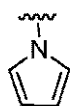
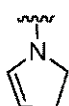
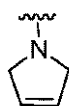
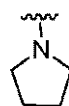
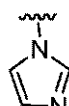
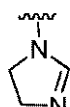
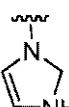
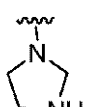
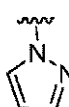
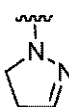
または、 $R^Q$  は、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される最大 3 個までのヘテロ原子を含む、必要に応じて置換された 5 ~ 6 員の単環式の、不飽和、部分的飽和、もしくは芳香族環である。または、 $R^Q$  は、3 ~ 7 員の単環式の、複素環式環である。

## 【 0 0 7 6 】

一実施形態において、 $R^Q$  は、以下から選択される必要に応じて置換された環：

## 【 0 0 7 7 】

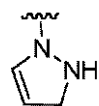
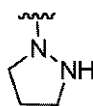
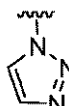
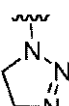
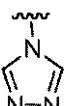
## 【化 5】

**a-1****a-2****a-3****a-4****a-4****a-5****a-6****a-7****a-8****a-9**

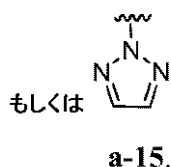
10

## 【 0 0 7 8 】

## 【化 6】

**a-10****a-11****a-12****a-13****a-14**

20



から選択される。

## 【 0 0 7 9 】

別の実施形態において、 $R^Q$ は、環 a - 1 ~ a - 13 もしくは a - 15 のうちのいずれかから選択され、ここで上記環は、必要に応じて置換されたフェニル環に縮合される。

## 【 0 0 8 0 】

別の実施形態において、 $R^Q$ は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル

30

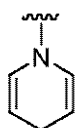
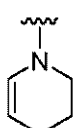
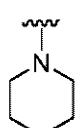
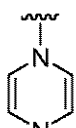
から選択される必要に応じて置換された環から選択される。

## 【 0 0 8 1 】

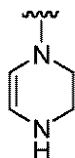
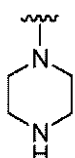
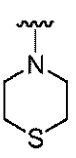
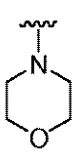
別の実施形態において、 $R^Q$ は、以下から選択される必要に応じて置換された環である

## 【 0 0 8 2 】

## 【化 7】

**a-16****a-17****a-18****a-19**

40

**a-20****a-21****a-22** もしくは **a-23.**

別の実施形態において、 $R^Q$ は、上記の環 a - 16 ~ a - 21 のうちのいずれか 1 つで

50

あり、ここで上記環は、必要に応じて置換されたフェニル環に縮合される。

【0083】

$R^Q$  が環 a - 18 である別の実施形態において、上記環は、O、S、N、もしくはNHから独立して選択される0～3個のヘテロ原子を含む3～6員の単環式のスピロ環式環で必要に応じて置換され；上記スピロ環式環は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$  もしくは $R^5$  から独立して選択される最大4個までの置換基で必要に応じて置換され；そして上記スピロ環式環は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは $R^5$  から独立して選択される最大4個までの置換基で必要に応じて置換されたフェニル環に、必要に応じて縮合されている。

【0084】

別の実施形態において、 $R^Q$  は、O、S、N、もしくはNHから独立して選択される0～5個のヘテロ原子を有する、8～12員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の二環式環系であり、ここで $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、もしくは $R^5$  から選択される最大4個までの置換基で必要に応じて置換されている。一実施形態において、 $R^Q$  は、必要に応じて置換されたナフチルである。または、 $R^Q$  は、必要に応じて置換された8～10員の二環式のヘテロ芳香族環である。または、 $R^Q$  は、必要に応じて置換された8～10員の二環式の複素環式環である。

10

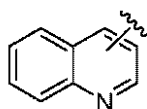
【0085】

一実施形態において、 $R^Q$  は、以下から選択される必要に応じて置換された環である：

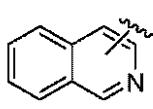
【0086】

【化8】

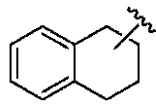
20



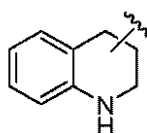
a-24



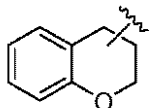
a-25



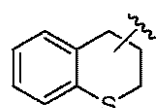
a-26



a-27



a-28



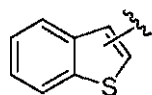
もしくは a-29.

30

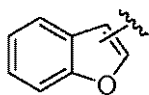
別の実施形態において、 $R^Q$  は、以下から選択される必要に応じて置換され環である：

【0087】

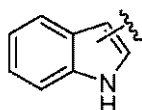
【化9】



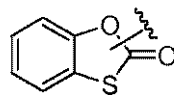
a-30



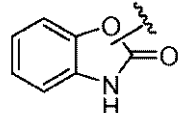
a-31



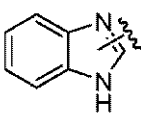
a-32



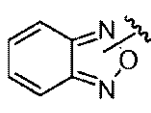
a-33



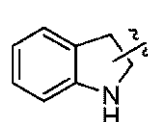
a-34



a-35

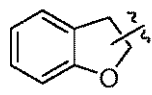


a-36

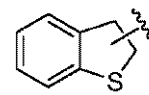


a-37

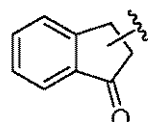
40



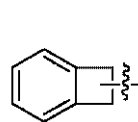
a-38



a-39



a-40

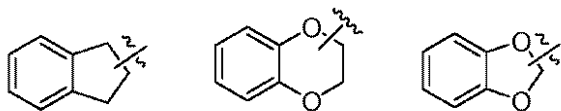


a-41

【0088】

50

【化 1 0】

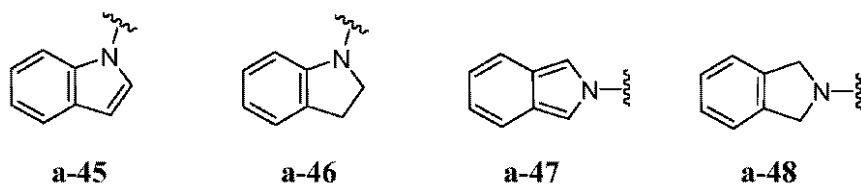


a-42                      a-43    もしくは    a-44.

別の実施形態において、 $R^Q$  は、以下から選択される必要に応じて置換され環である：

【 0 0 8 9】

【化 1 1】



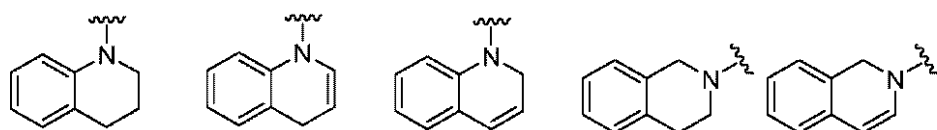
a-45

a-46

a-47

a-48

10



a-49

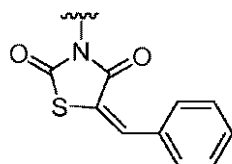
a-50

a-51

a-52

a-53 もしくは

20



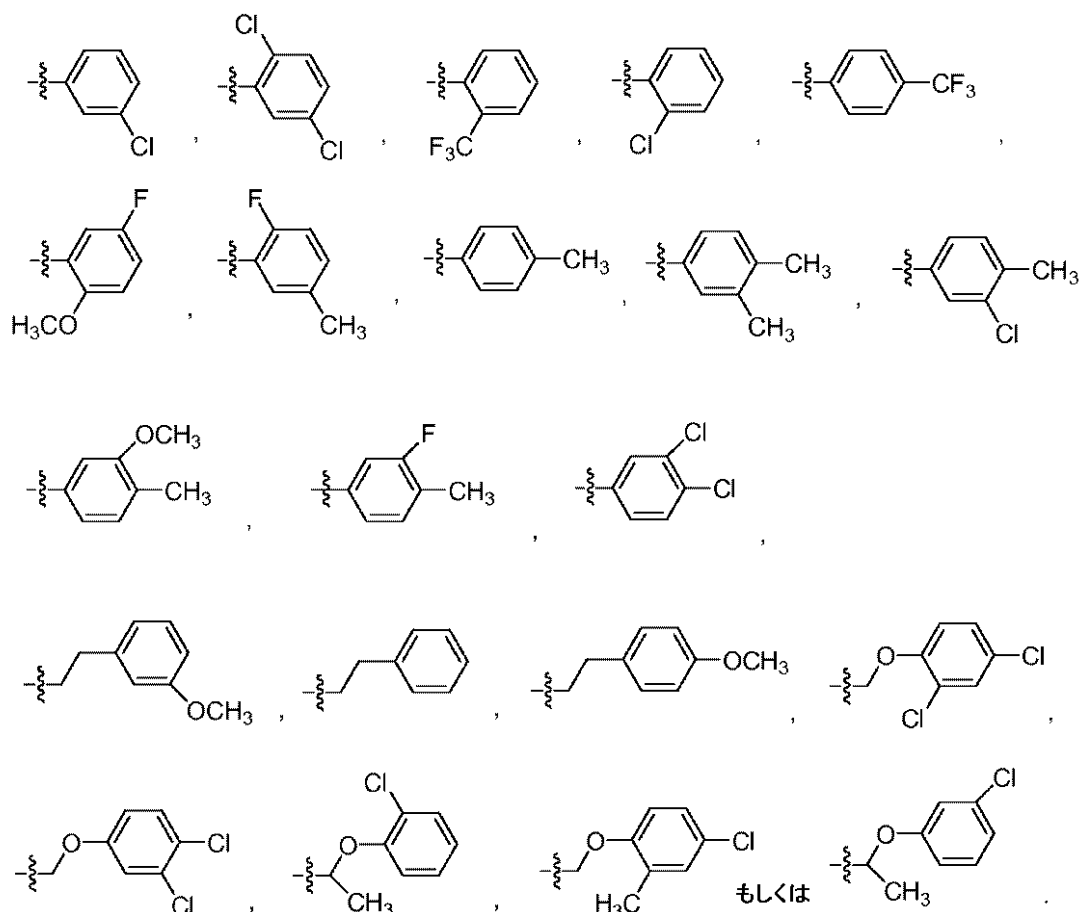
a-54.

30

別の実施形態において、 $R^Q$  は、以下から選択される：

【 0 0 9 0】

## 【化 1 2】



10

20

別の実施形態において、 $R^Q$ は、ピロリジン - 1 - イル、3, 3 - ジフルオロピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、3 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、4 - メチル - ピペリジン - 1 - イル、4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル、4, 5 - ジメチル - 4 - モルホリン - 1 - イル、インドール - 1 - イル、5 - クロロ - インドール - 1 - イル、テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - クロロ - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - トリフルオロメチル - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、7 - フルオロ - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、6 - メチル - テトラヒドロ - イソキノリン - 2 - イル、6 - クロロ - テトラヒドロキノ - 1 - イル、8 - トリフルオロメチル - キノリン - 4 - イル、ピリジン - 3 - イル、もしくはピリジン - 4 - イルから選択される。

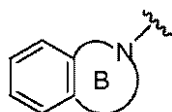
30

## 【0091】

一実施形態において、 $R^Q$ は、

## 【0092】

## 【化 1 3】



であり、ここで環 B は、単一の窒素ヘテロ原子を有する 5 ~ 7 員の複素環式環もしくはヘテロアリール環である；ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^3$  から選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換される。

## 【0093】

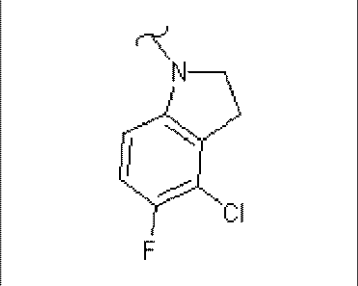
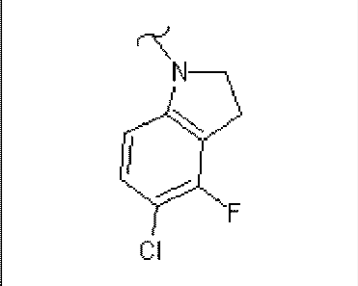
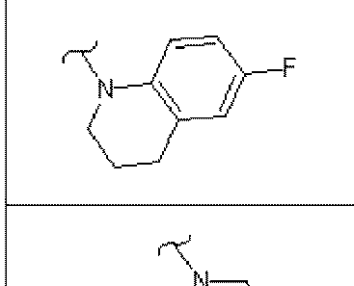
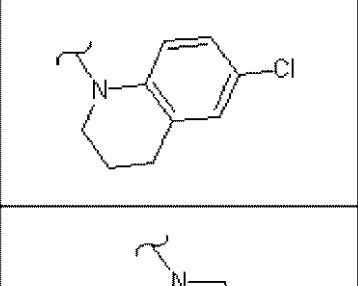
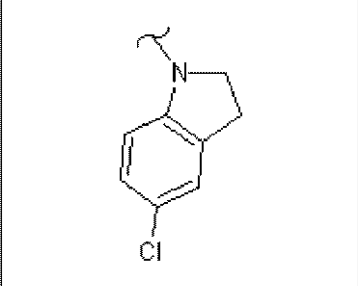
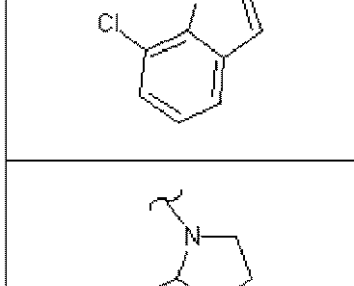
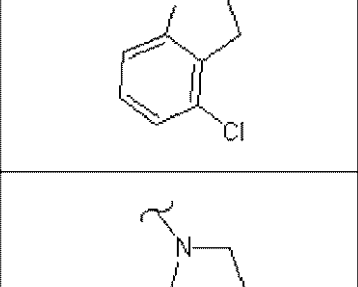
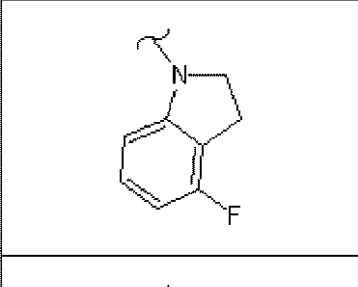
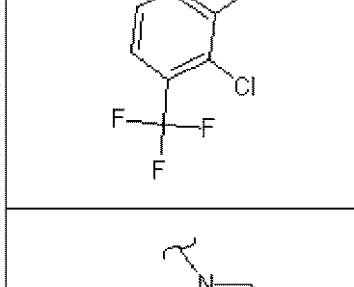
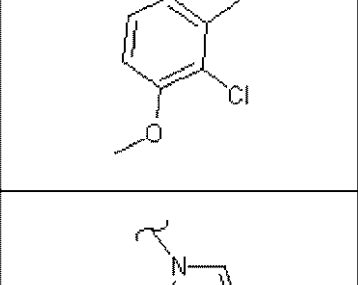
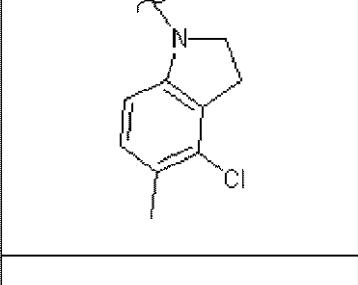
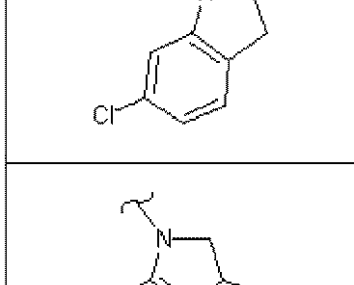
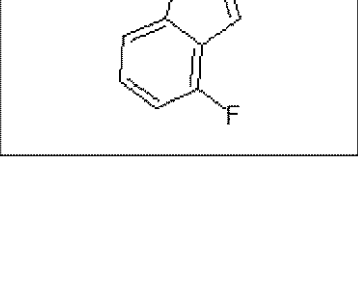
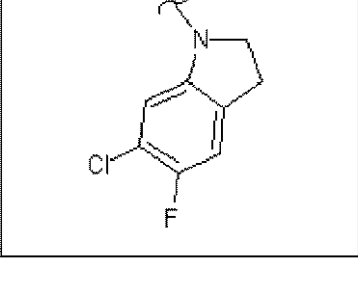
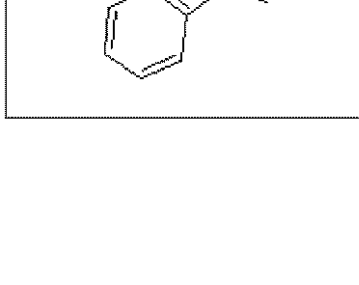
$R^Q$  の例示的な実施形態としては、以下が挙げられる：

40

50

【 0 0 9 4 】

【 化 1 4 】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$
		
		
		
		
		

10

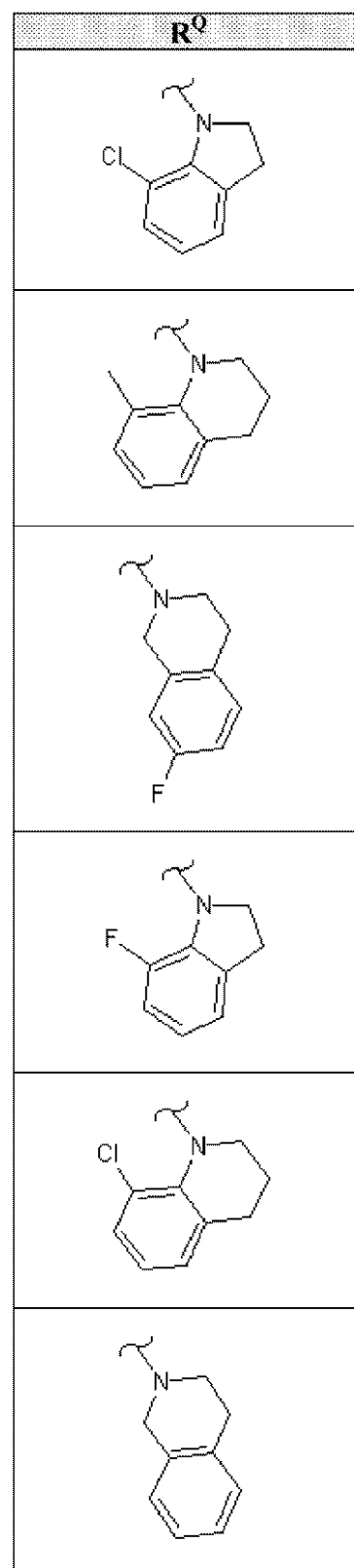
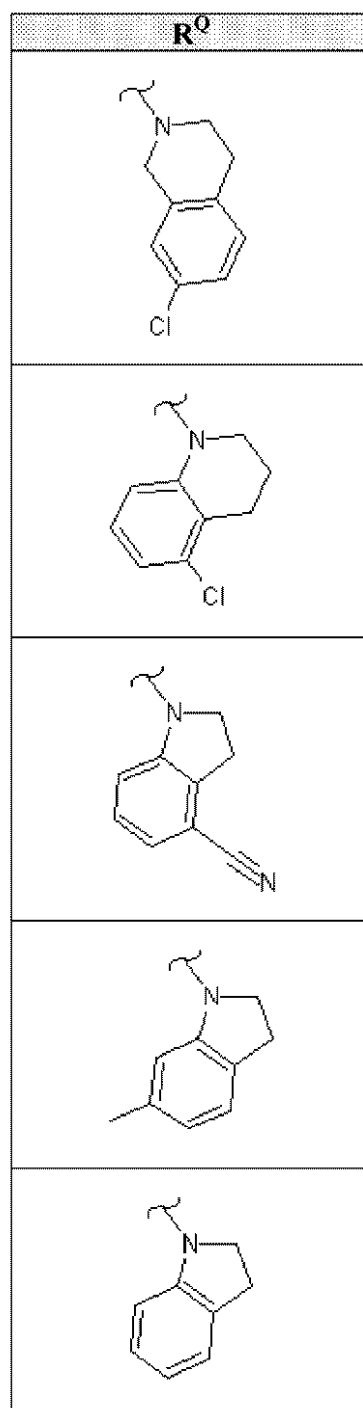
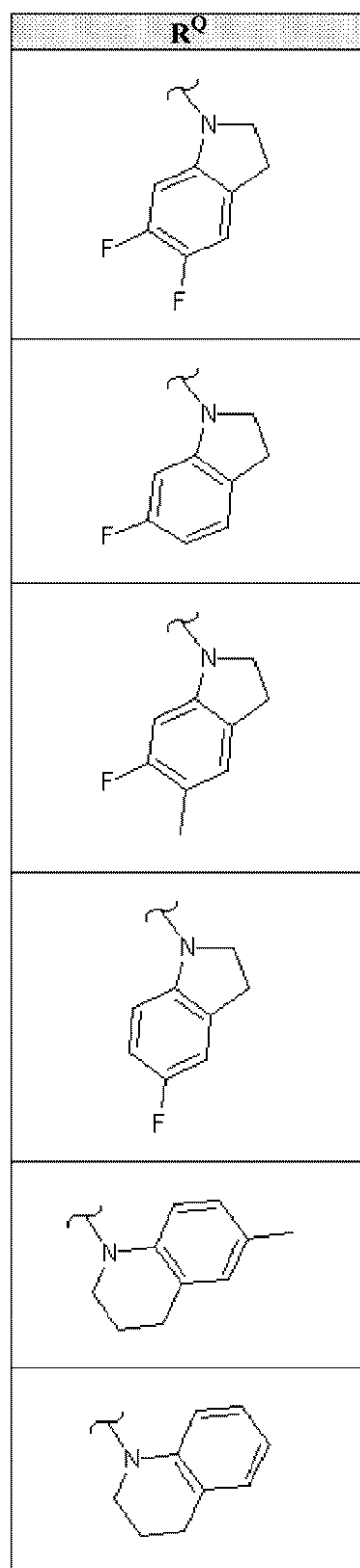
20

30

40

【 0 0 9 5 】

【化 1 5】



10

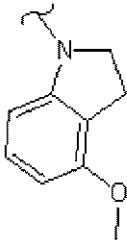
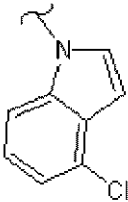
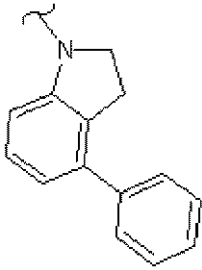
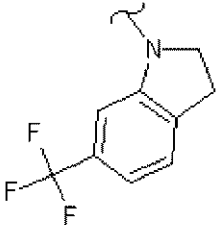
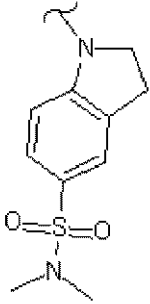
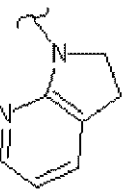
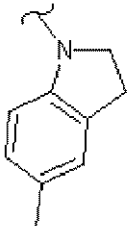
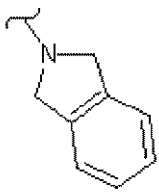
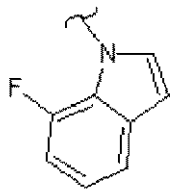
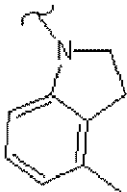
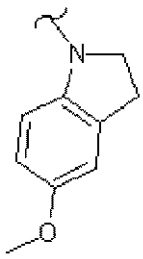
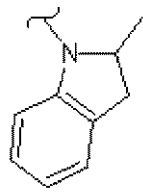
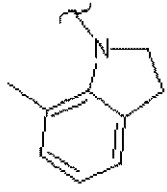
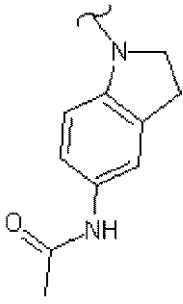
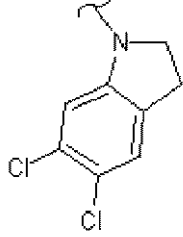
20

30

40

【 0 0 9 6 】

【化 1 6】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$
		
		
		
		
		

10

20

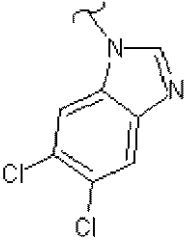
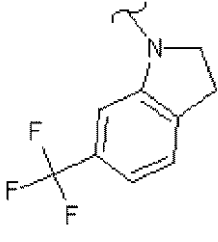
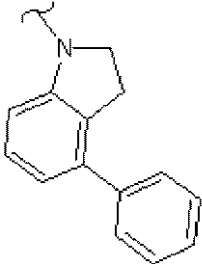
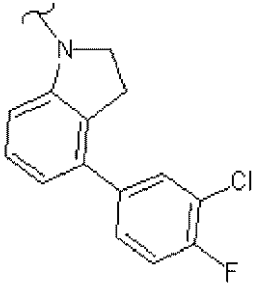
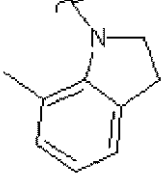
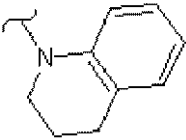
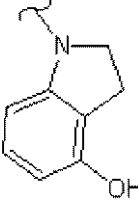
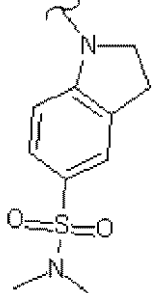
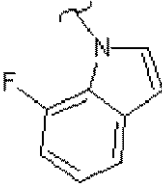
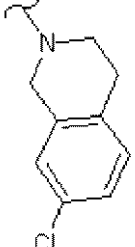
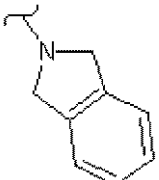
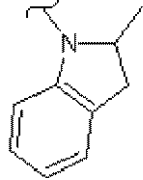
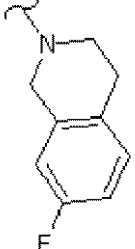
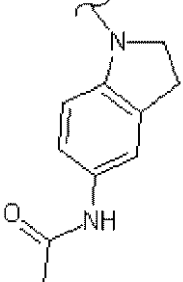
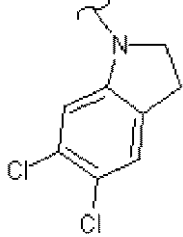
30

40

【 0 0 9 7 】

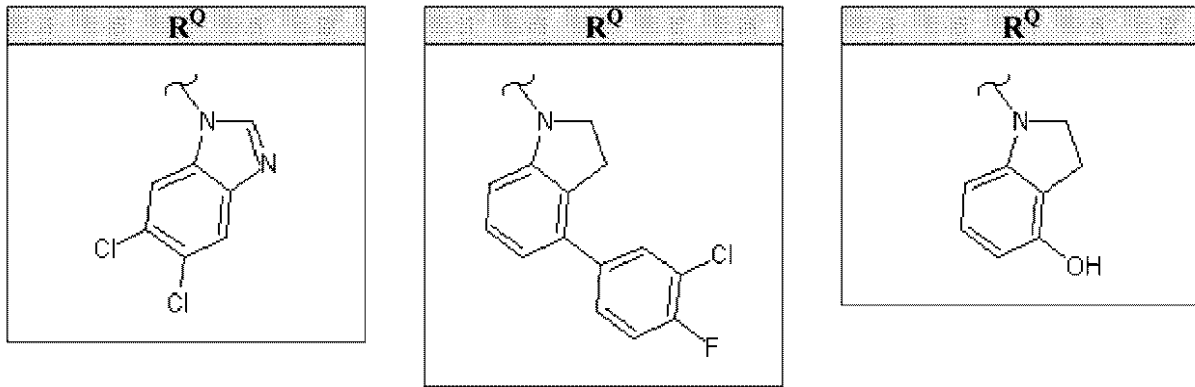


【化 1 7】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$	
			10
			
			20
			
			30
			40

【 0 0 9 8 】

## 【化 18】



10

一実施形態において、 $x$  および  $y$  は、各々 1 ~ 2 である。

## 【0099】

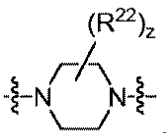
別の実施形態において、 $x$  は 0 であり、 $y$  は 3 である。または、 $x$  は 1 であり、 $y$  は 2 である。または、 $x$  および  $y$  は、ともに 2 である。

## 【0100】

一実施形態において、環 A は、W と一緒になって、 $Y_1$ 、 $x$  および  $y$  は、以下のとおりである：

## 【0101】

## 【化 19】



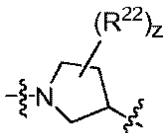
である。

## 【0102】

別の実施形態において、環 A は、W と一緒になって、 $Y_1$ 、 $x$  および  $y$  は、以下のとおりである：

## 【0103】

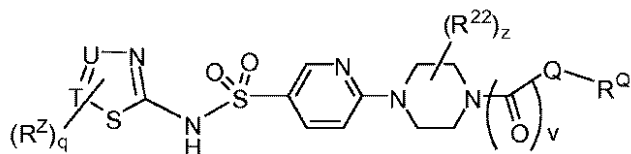
## 【化 20】



一実施形態において、本発明は、式 I A もしくは式 I B の化合物：

## 【0104】

## 【化 21】



## IA

を提供し、ここで：

U および T の各々は、独立して、CH もしくは N であるが；ただし、U および T の両方は、同時には N ではなく；

$R^{22}$  は、 $R^1$  もしくは  $R^2$  であり；

$R^2$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^5$  から選択され；

40

50

q は、0 ~ 2 であり；

v は、0 もしくは 1 であり；

Q は、C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の最大 2 個までの隣り合わないメチレンユニットは、必要に応じてかつ独立して、-CO-、-CS-、-COCO-、-CONR<sup>2</sup>-、-CONR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>-、-CO<sub>2</sub>-、-OCO-、-NR<sup>2</sup>CO<sub>2</sub>-、-O-、-NR<sup>2</sup>CONR<sup>2</sup>-、-OCONR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>-、-NR<sup>2</sup>NR<sup>2</sup>CO-、-NR<sup>2</sup>CO-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>-、-SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>-、もしくはスピロシクロアルキレン部分によって置換され；そして

R<sup>Q</sup> は、C 1 - C 6 脂肪族基、O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 3 個のヘテロ原子を有する、3 ~ 8 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の単環式環、または O、S、N、もしくは NH から独立して選択される 0 ~ 5 個のヘテロ原子を有する、8 ~ 15 員の飽和、部分不飽和、もしくは完全に不飽和の二環式環もしくは三環式の縮合もしくはスピロ環式環系であり；

一実施形態において、U は N であり、T は CH である。

【0105】

別の実施形態において、T は N であり、U は CH である。

【0106】

別の実施形態において、U および T は、ともに CH である。

【0107】

一実施形態において、z は 0 である。一実施形態において、R<sup>2 2</sup> はオキソである。

【0108】

別の実施形態において、R<sup>2 2</sup> は、C 1 - C 4 アルキルである。例示的な実施形態としては、メチル、エチル、もしくはプロピルが挙げられる。

【0109】

いくつかの実施形態において、Q は、C 1 - C 4 アルキリデンであり、ここで Q の 1 個のメチレンユニットは、必要に応じて、-CO-、-CS-、-O-、-S-、-SO-、-SO<sub>2</sub>-、-NR<sup>2</sup>-、もしくはスピロシクロアルキレン部分によって置換され；

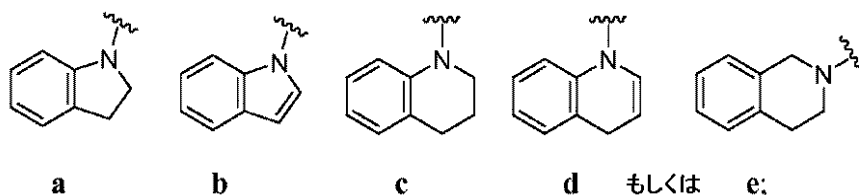
別の実施形態において、R<sup>Q</sup> は、上記で定義されるとおりである。

【0110】

一実施形態において、R<sup>Q</sup> は、以下から選択される：

【0111】

【化 2 2】



ここで R<sup>Q</sup> は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、もしくは R<sup>3</sup> から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換される。

【0112】

一実施形態において、R<sup>Q</sup> は、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、もしくは R<sup>3</sup> から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されたフェニルである。

【0113】

一実施形態において、R<sup>Q</sup> は、

【0114】

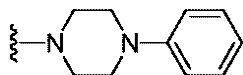
10

20

30

40

## 【化 2 3】



であり、ここで  $R^Q$  は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは  $R^3$  から独立して選択される最大 4 個までの置換基で必要に応じて置換されている。

## 【0 1 1 5】

一実施形態において、 $T$  は  $CH$  である。別の実施形態において、 $T$  は  $N$  である。

## 【0 1 1 6】

一実施形態において、 $U$  は  $N$  であり、 $T$  は  $CH$  である。

10

## 【0 1 1 7】

別の実施形態において、 $T$  は  $N$  であり、 $U$  は  $CH$  である。

## 【0 1 1 8】

別の実施形態において、 $U$  および  $T$  は、ともに  $CH$  である。

## 【0 1 1 9】

一実施形態において、 $Q$  は、 $C1 - C4$  直線状もしくは分枝状のアルキリデンである。例示的な  $Q$  としては、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、 $-C(Me)_2-$ 、 $-CH(i-Pr)-$  などが挙げられる。

## 【0 1 2 0】

式 I A の一実施形態において：

20

$U$  および  $T$  は、ともに  $CH$  であり；

$Q$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、もしくは  $-C(Me)_2-$  であり；そして

$R^Q$  は、上記の環  $b$  もしくは環  $c$  であり、ここで  $R^Q$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $CF_3$  から選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されであり；

式 I B - i、式 I B - ii、式 I B - iii、もしくは式 I A B - iv の一実施形態において：

$U$  は  $CH$  であり、 $T$  は  $N$  であり；

$Q$  は、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH(Me)-$ 、もしくは  $-C(Me)_2-$  であり；そして

30

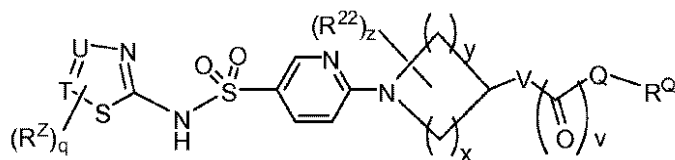
$R^Q$  は、上記の環  $b$  もしくは環  $c$  であり、ここで  $R^Q$  は、クロロ、フルオロ、もしくは  $CF_3$  から選択される最大 3 個までの置換基で必要に応じて置換されている。

## 【0 1 2 1】

別の実施形態において、本発明は、式 V I A の化合物：

## 【0 1 2 2】

## 【化 2 4】



40

## VIA;

を提供し、ここで  $V$  は、結合、 $O$ 、 $NR^2$ 、もしくは  $C(R^2)_2$  であり、そして  $U$ 、 $T$ 、 $R^2$ 、 $z$ 、 $q$ 、 $v$ 、 $Q$  および  $R^Q$  は、上記で定義されるとおりである。

## 【0 1 2 3】

いくつかの実施形態において、 $V$  は、結合、 $O$ 、もしくは  $NH$  である。

## 【0 1 2 4】

式 V I A もしくは式 V I B の一実施形態において、 $v$ 、 $q$ 、および  $z$  は、ともにゼロである。

50

【 0 1 2 5 】

一実施形態において、TはCHである。別の実施形態において、TはNである。

【 0 1 2 6 】

一実施形態において、UはNであり、TはCHである。

【 0 1 2 7 】

別の実施形態において、TはNであり、UはCHである。

【 0 1 2 8 】

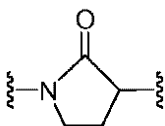
別の実施形態において、UおよびTは、ともにCHである。

【 0 1 2 9 】

一実施形態において、vは0であり、QおよびVの各々は、結合であり、そしてx、y、z、 $R^{22}$ は、そこにある上記環と一緒にあって、以下である：

【 0 1 3 0 】

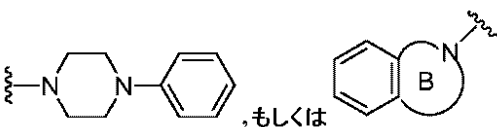
【 化 2 5 】



$R^Q$ は、フェニル、

【 0 1 3 1 】

【 化 2 6 】



であり、ここで環Bは、単一の窒素ヘテロ原子を有する5～7員の複素環式もしくはヘテロアリール環である；

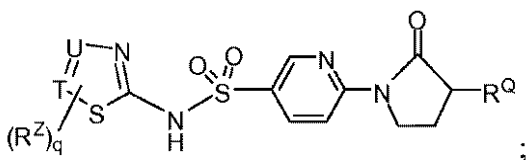
ここで $R^Q$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは $R^3$ から独立して選択される最大4個までの置換基で必要に応じて置換されている。

【 0 1 3 2 】

一実施形態において、本発明は、式VIA-iの化合物：

【 0 1 3 3 】

【 化 2 7 】



### VIA-i

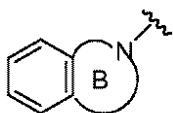
を提供し、ここで：

U、T、 $R^Z$ 、およびqは、上記で定義されるとおりであり；そして

$R^Q$ は、

【 0 1 3 4 】

【 化 2 8 】



であり、ここで環Bは、単一の窒素ヘテロ原子を有する5～7員の複素環式もしくはヘテロアリール環であり；ここで $R^Q$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは $R^3$ から独立して選択される

10

20

30

40

50

最大４個までの置換基で必要に応じて置換されている。

【０１３５】

一実施形態において、 $U$ および $T$ は、ともに $CH$ である。

【０１３６】

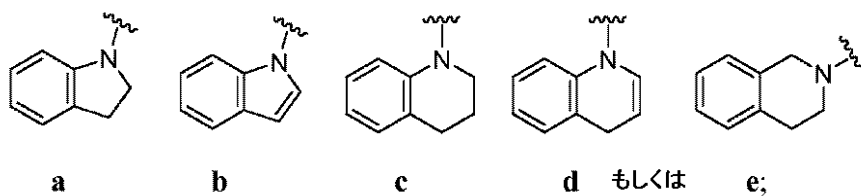
別の実施形態において、 $U$ は $CH$ であり、 $T$ は $N$ である。

【０１３７】

一実施形態において、 $R^Q$ は、以下から選択され：

【０１３８】

【化２９】



10

ここで $R^Q$ は、 $R^1$ 、 $R^2$ 、もしくは $R^3$ から選択される最大４個までの置換基で必要に応じて置換されている。

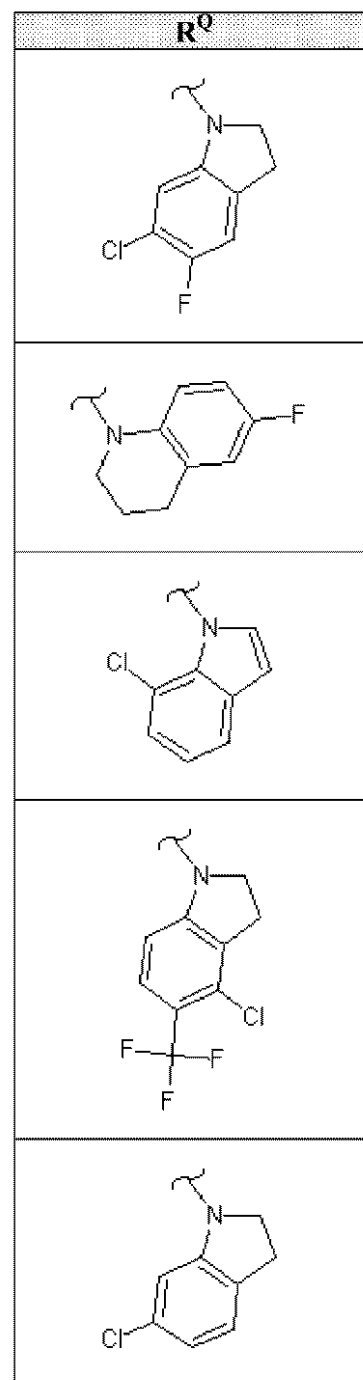
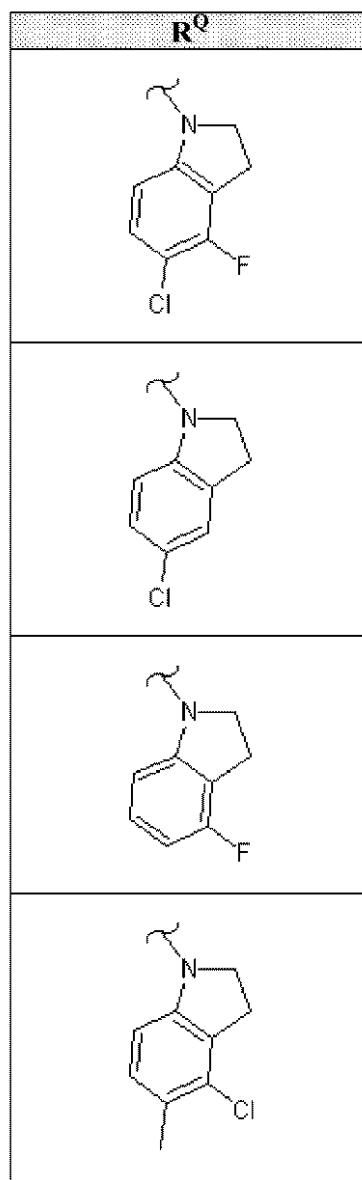
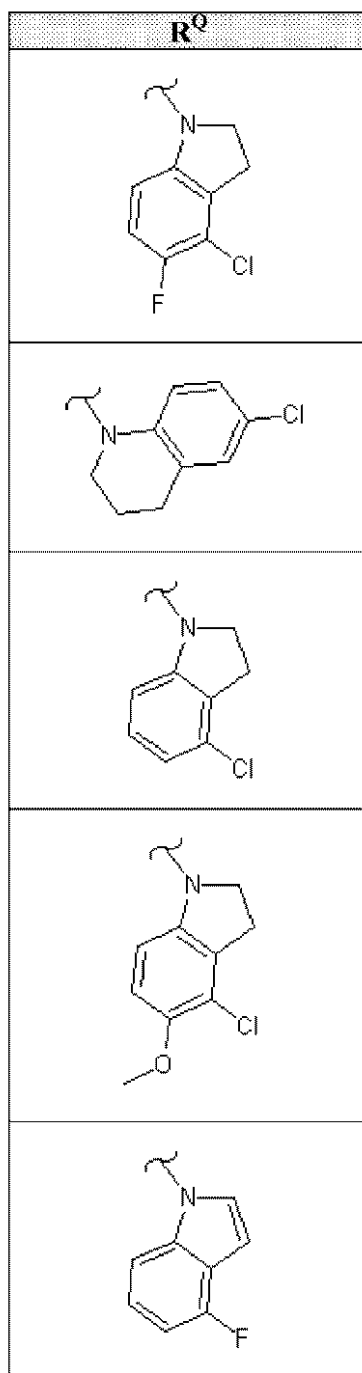
【０１３９】

本発明の化合物における例示的な $R^Q$ としては、以下が挙げられる：

【０１４０】

20

【化 3 0】



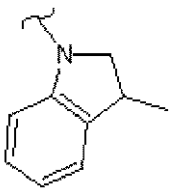
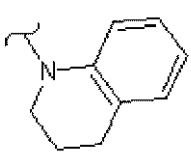
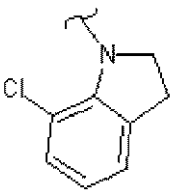
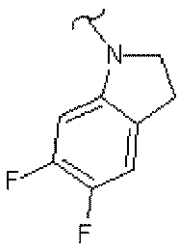
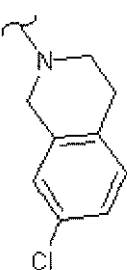
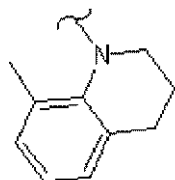
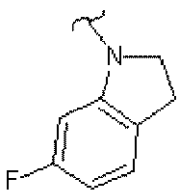
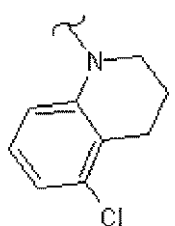
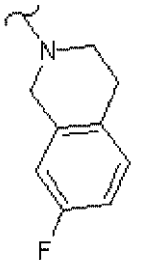
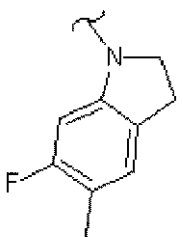
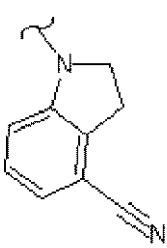
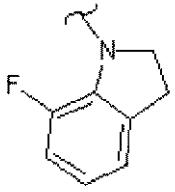
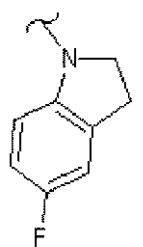
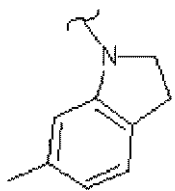
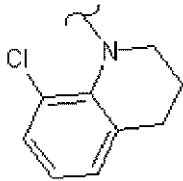
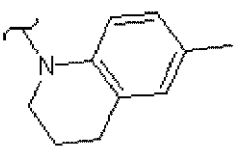
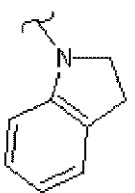
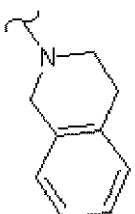
10

20

30

【 0 1 4 1】

【化 3 1】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$
		
		
		
		
		
		

10

20

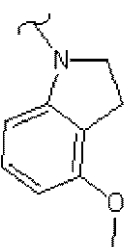
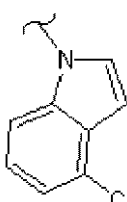
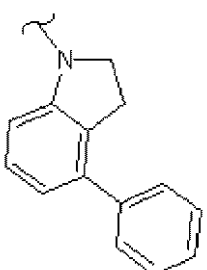
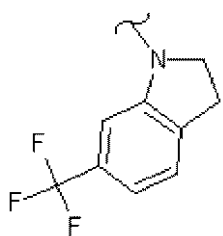
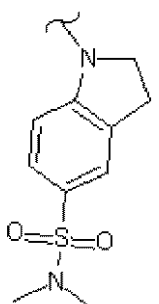
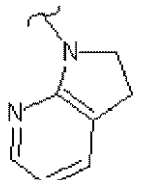
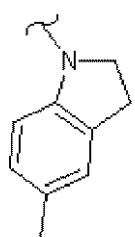
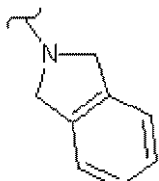
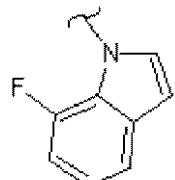
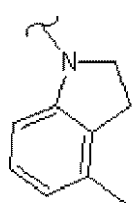
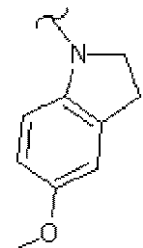
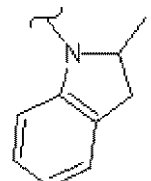
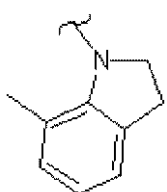
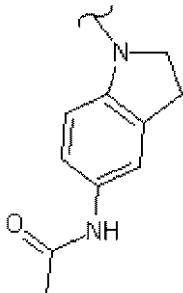
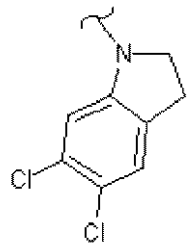
30

40

【 0 1 4 2 】

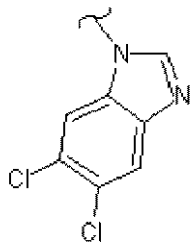
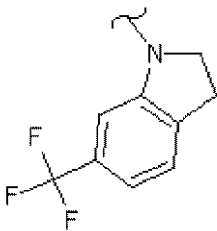
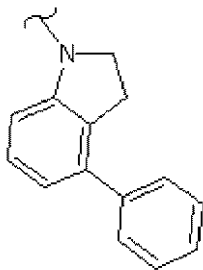
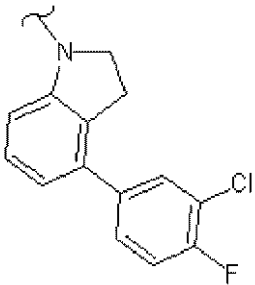
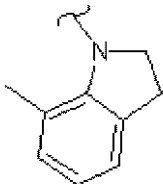
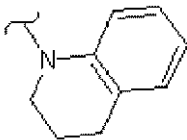
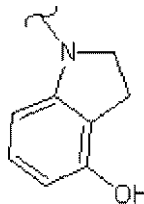
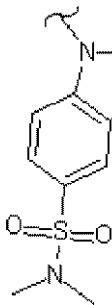
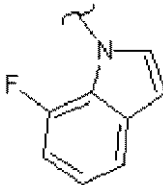
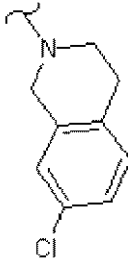
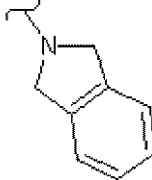
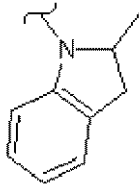
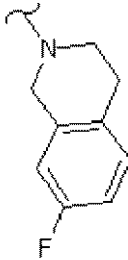
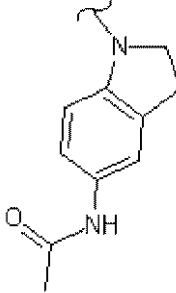
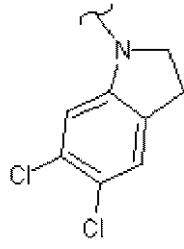


【化 3 2】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$	
			10
			
			20
			
			30
			40

【 0 1 4 3】

【化 3 3】

$R^Q$	$R^Q$	$R^Q$
		
		
		
		
		

10

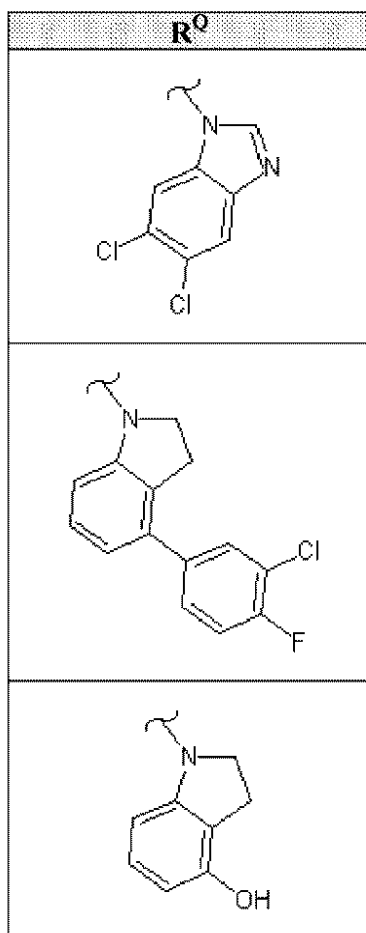
20

30

40

【 0 1 4 4 】

## 【化 3 4】



10

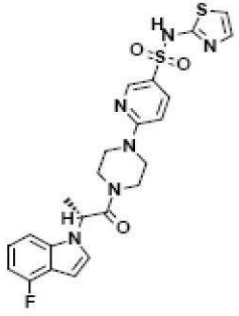
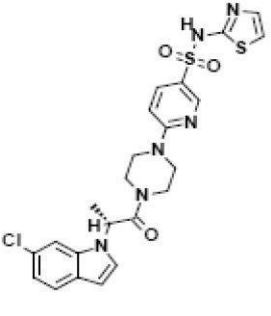
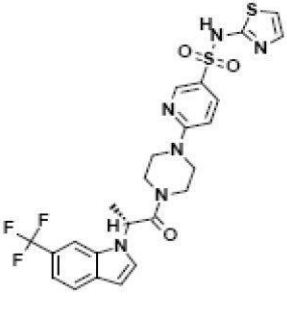
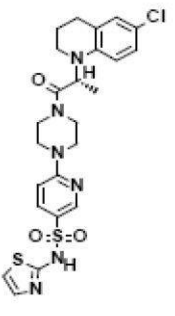
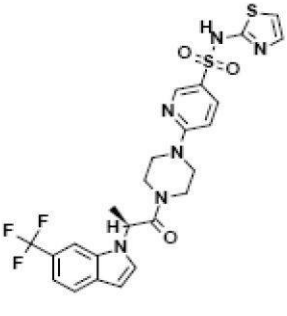
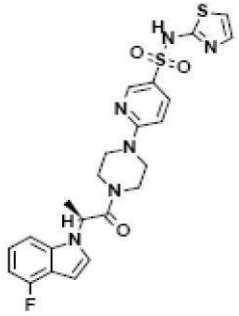
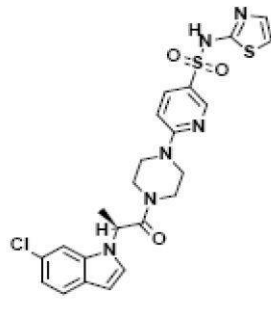
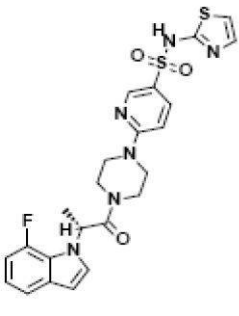
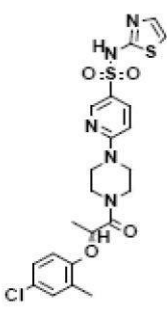
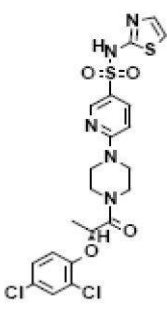
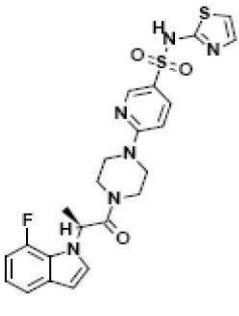
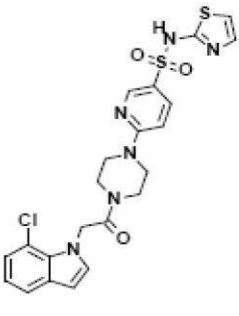
20

本発明の例示的な化合物は、以下の表 2 に示される。

## 【 0 1 4 5 】

【表 2 - 1】

表2

<p>1</p> 	<p>2</p> 	<p>3</p> 
<p>4</p> 	<p>5</p> 	<p>6</p> 
<p>7</p> 	<p>8</p> 	<p>9</p> 
<p>10</p> 	<p>11</p> 	<p>12</p> 

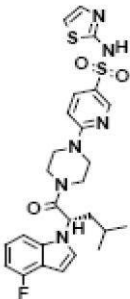
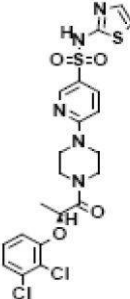
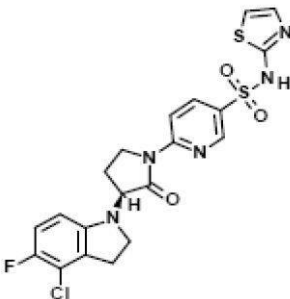
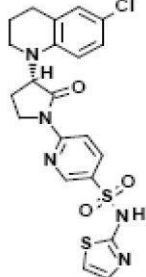
10

20

30

40

【表 2 - 2】

13	14	15
		
16		
		

10

20

本発明の化合物は、当該分野で公知の方法を使用して、容易に調製され得る。本発明の化合物を作製するための例示的方法は、以下の実施例に記載される。

## 【0147】

(使用、処方および投与)

(薬学的に受容可能な組成物)

上記で議論されるように、本発明は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルのインヒビターである化合物を提供し、従って、本発明の化合物は、以下が挙げられるが、これらに限定されない疾患、障害、および状態の処置に有用である：急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、および失禁。従って、本発明の別の局面において、薬学的に受容可能な組成物が提供され、ここでこれら組成物は、本明細書に記載されるように、上記化合物のうちのいずれかを含み、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルを含む。特定の実施形態において、これら組成物は、必要に応じて、1種以上のさらなる治療剤をさらに含み得る。

30

## 【0148】

本発明のある化合物は、処置のために遊離形態において、または適切であれば、その薬学的に受容可能な誘導体として存在し得ることも認識される。本発明に従って、薬学的に受容可能な誘導体としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：被験体への投与の際に、直接的にもしくは間接的に、他のものとして本明細書に記載される化合物、またはその代謝産物もしくは残基を提供することができる、薬学的に受容可能な塩、エステル、こ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。

40

## 【0149】

本明細書において使用される場合、用語「薬学的に受容可能な塩」とは、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしに、ヒトおよび下級動物の組織と接触した状態で使用するのに適し、かつ合理的な利益/リスク比と釣り合った塩をいう。「薬学的に受容可能な塩」とは、レシipientへの投与の際に、直接的にもしくは

50

間接的に、本発明の化合物もしくはその阻害的に活性な代謝産物もしくは残基を提供することができる、本発明の化合物の任意の非毒性の塩もしくはエステルを意味する。本明細書において使用される場合、用語「その阻害的に活性な代謝産物もしくは残基」とは、その代謝産物もしくは残基がまた、電位開口型ナトリウムイオンチャネルのインヒビターであることを意味する。

#### 【0150】

薬学的に受容可能な塩は、当該分野で周知である。例えば、S. M. Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19 (本明細書に参考として援用される)において、薬学的に受容可能な塩を詳細に記載している。本発明の化合物の薬学的に受容可能な塩としては、適切な無機および有機の酸および塩に由来するものが挙げられる。薬学的に受容可能な非毒性の酸付加塩の例としては、無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸)と、または有機酸(例えば、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)と、あるいは当該分野で使用される他の方法(例えば、イオン交換)を使用することによって、形成されるアミノ基の塩である。他の薬学的に受容可能な塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキササン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ-エタンスルホン酸塩、ラク

トピオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。適切な塩基から得られる塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および $N^+(C_1-4 \text{ アルキル})_4$ 塩が挙げられる。本発明はまた、本明細書で開示される化合物の任意の塩基性窒素含有基の四級化を想定する。水溶性もしくは油溶性または分散性の生成物は、このような四級化によって得られ得る。代表的なアルカリ金属塩もしくはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが挙げられる。さらに薬学的に受容可能な塩としては、適切である場合、非毒性アンモニウム、四級アンモニウム、および対イオン(例えば、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、スルフェート、ホスフェート、ニトレート、低級アルキルスルホネートおよびアリールスルホネート)を用いて形成されるアミンカチオンが挙げられる。

#### 【0151】

上記のように、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルをさらに含み、これらは、本明細書において使用される場合、所望される特定の投与形態に適切であるように、任意のおよび全ての溶媒、希釈剤、もしくは他の液体ビヒクル、分散補助剤もしくは懸濁補助剤、界面活性剤、等張性薬剤、濃化剤もしくは乳化剤、保存剤、固体結合剤、滑沢剤などを含む。Remington's Pharmaceutical Sciences, 第16版, E. W. Martin (MacK Publishing Co., Easton, Pa., 1980)は、薬学的に受容可能な組成物を処方するにあたって使用されている種々のキャリアおよびその調製のための公知の技術を開示している。任意の従来のキャリア媒体が、本発明の化合物と不適合である(例えば、望ましくない生物学的活性を生じるか、または他の方法で上記薬学的に受容可能な組成物の任意の他の成分と有害な様式において相互作用することによって)範囲を除いて、その使用は、本発明の範囲内であることが企図される。薬学的に受容可能なキャリアとして働き得る物質のいくつかの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチ

ン、血清タンパク質（例えば、ヒトヒト血清アルブミン）、緩衝化物質（例えば、リン酸塩、グリシン、ソルビン酸、もしく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、塩もしくは電解質（例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド性シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、羊毛脂、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチおよびジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、セチルセルロースおよび酢酸セルロース）；粉末化トラガカントガム；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、カカオ脂および坐剤ワックス）；油（例えば、落花生油、綿実油；サフラワー油；ごま油；オリーブ油；コーン油および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；緩衝化剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；発熱物質非含有水；等張性塩類；リンゲル溶液；エチルアルコール、およびリン酸緩衝化溶液、ならびに他の非毒性の適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリンサンマグネシウム）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤。保存剤および抗酸化剤はまた、処方者の判断に従って、上記組成物中に存在し得る。

10

**【 0 1 5 2 】**

（化合物および薬学的に受容可能な組成物の使用）

20

なお別の局面において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、または癌性疼痛の処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効量の化合物、もしくは化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を、必要な患者に投与する工程を包含する。

**【 0 1 5 3 】**

30

特定の実施形態において、脳卒中、脳虚血、外傷性脳損傷、筋萎縮性側索硬化症、ストレス誘導性もしくは運動誘導性のアンギナ、動悸、高血圧症、片頭痛、もしくは異常な胃腸自動運動性の処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効な量の化合物、もしくは化合物を含む薬学的に受容可能な組成物を必要な被験体に投与する工程を包含する。

**【 0 1 5 4 】**

特定の実施形態において、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛の処置もしくはその重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効な量の化合物、もしくは薬学的に受容可能な組成物を必要な被験体に投与する工程を包含する。特定の他の実施形態において、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頭部疼痛、もしくは頸部疼痛を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効量の化合物もしくは薬学的に受容可能な組成物を必要な被験体に投与する工程を包含する。なお他の実施形態において、重篤もしくは難治性疼痛、急性疼痛、術後疼痛、腰痛、耳鳴りもしくは癌性疼痛を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効量の化合物もしくは薬学的に受容可能な組成物を必要な被験体に投与する工程を包含する。

40

**【 0 1 5 5 】**

特定の実施形態において、大腿部の癌性疼痛；非悪性慢性骨痛；関節リウマチ；変形性関節症；脊椎管狭窄症；ニューロパチー性腰痛；ニューロパチー性腰痛；筋筋膜性疼痛症候群；線維筋痛症；顎関節痛；慢性内臓痛（異常なもの、脾臓疼痛、IBS疼痛を含む）

50

；慢性および急性の頭痛による疼痛；片頭痛；緊張型頭痛（群発性頭痛を含む）；慢性および急性の神経障害性疼痛（帯状疱疹後神経痛を含む）；糖尿病性ニューロパチー；HIV関連ニューロパチー；三叉神経痛；シャルコー・マリー・トゥースニューロパチー；遺伝性感覚性ニューロパチー；末梢神経損傷；疼痛性神経腫；異所性の近位放電および遠位放電（ectopic proximal and distal discharge）；神経根症；化学療法誘導性神経障害性疼痛；放射線療法誘導性神経障害性疼痛；乳房切除術後疼痛；中心性疼痛；脊髄損傷性疼痛；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、急性術後疼痛；急性筋骨格痛；関節痛；機構の腰痛；頸部疼痛；腱炎；傷害／運動痛；急性内臓痛（腹痛を含む）；腎盂腎炎；虫垂炎；胆嚢炎；腸閉塞症；ヘルニアなど；胸痛（心臓痛を含む）；骨盤痛、腎仙痛、急性陣痛（陣痛（labor pain）を含む）；帝王切開後疼痛；急性炎症性、火傷および外傷の疼痛；急性間欠痛（子宮内膜症を含む）；急性帯状疱疹疼痛；鎌状赤血球貧血；急性脾炎；突出痛；口腔顔面痛（副鼻腔炎疼痛、歯痛を含む）；多発性硬化症（MS）疼痛；鬱における疼痛；ハンセン病疼痛；ベーチェット病疼痛；有痛性脂肪症；静脈炎疼痛；ギラン・バレー疼痛；痛む脚と動く足趾（painful legs and moving toes）；ハグルンド症候群；先肢端紅痛症疼痛；ファブリー病疼痛；膀胱および泌尿生殖器疾患（尿失禁を含む）；過活動膀胱；膀胱疼痛症候群；間質性膀胱炎（IC）；または前立腺炎；複合性局所疼痛症候群（CRPS）、I型およびII型；アンギナ誘導性疼痛を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法が提供され、上記方法は、有効量の化合物もしくは薬学的に受容可能な組成物を必要な被験体に投与する工程を包含する。

#### 【0156】

本発明の特定の実施形態において、上記化合物もしくは薬学的に受容可能な組成物の「有効量」とは、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頸部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、耳鳴りもしくは癌性疼痛のうちの1つ以上を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するために有効な量である。

#### 【0157】

上記化合物および組成物は、本発明の方法によれば、急性、慢性、神経障害性、もしくは炎症性の疼痛、関節炎、片頭痛、群発性頭痛、三叉神経痛、帯状疱疹神経痛、全身の神経痛、癲癇もしくは癲癇状態、神経変性障害、精神障害（例えば、不安および鬱病）、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、変形性関節症疼痛、帯状疱疹後神経痛、糖尿病性ニューロパチー、神経根性疼痛、坐骨神経痛、腰痛、頸部疼痛もしくは頸部疼痛、重篤もしくは難治性疼痛、侵害受容性疼痛、突出痛、術後疼痛、耳鳴りまたは癌性疼痛のうちの1つ以上を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するために有効な任意の量および任意の投与経路を使用して、投与され得る。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢、および全身の状態、感染の重篤度、特定の薬剤、その投与様式などに依存して、被験体間で変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易さおよび投与量の均一性のために投与単位形態において処方される。表現「投与単位形態」とは、本明細書において使用される場合、処置されるべき被験体に適した薬剤の物理的に別個の単位をいう。しかし、本発明の化合物および組成物の合計の一日使用量が、妥当な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されることは理解される。任意の特定の被験体もしくは生物の特定の有効用量レベルは、種々の要因に依存し、これらの要因としては、処置される障害および上記障害の重篤度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の化合物；上記被験体の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事；上記使用される特定の化合物の投与時間、投与経路、および排出速度；



処置の持続時間；上記使用される特定の化合物と組み合わせてもしくは同時に使用される薬物、ならびに当該分野で周知の要因などが挙げられる。用語「被験体」とは、本明細書において使用される場合、動物、好ましくは、哺乳動物、および最も好ましくは、ヒトを意味する。

#### 【0158】

本発明の薬学的に受容可能な組成物は、処置される感染の重篤度に依存して、ヒトおよび他の動物に、経口的に、直腸に、非経口的に、槽内に、腔内に、腹腔内に、局所的に（散剤、軟膏剤、もしくは滴剤によるような）、口内に（経口スプレーもしくは鼻内スプレーとして）などに投与され得る。特定の実施形態において、本発明の化合物は、約 0.01 mg/kg ~ 約 50 mg/kg および好ましくは、約 1 mg/kg ~ 約 25 mg/kg の被験体体重/日の投与量レベルにおいて、1日に1回以上経口投与もしくは非経口投与されて、望ましい治療効果を得ることができる。

10

#### 【0159】

経口投与用の液体投与形態としては、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁物、シロップ剤およびエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。活性化合物に加えて、上記液体投与形態は、当該分野で一般に使用される不活性希釈剤（例えば、水もしくは他の溶媒）、可溶化剤および乳化剤（例えば、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、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド）、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ひまし油、およびごま油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにこれらの混合物を含み得る。不活性希釈剤の他に、上記経口用組成物は、補助剤（例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤、および芳香剤）を含み得る。

20

#### 【0160】

注射用調製物（例えば、滅菌注射用水性懸濁物もしくは油性懸濁物）は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知の技術に従って処方され得る。上記滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒中の（例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液としての）、滅菌注射用溶液、懸濁物もしくはエマルジョンであり得る。使用され得る上記受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル溶液（米国局方）、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌不揮発性油は、溶媒もしくは懸濁媒体として従来から使用されている。この目的で、任意の刺激の強くない不揮発性油（合成のモノグリセリドもしくはジグリセリドを含む）が、使用され得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射物の調製において使用される。

30

#### 【0161】

上記注射用処方物は、例えば、細菌保持フィルタを通す濾過によって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体中に溶解もしくは分散させられ得る滅菌固体組成物の形態において滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

#### 【0162】

本発明の化合物の効果を長期化するために、皮下注射もしくは筋肉内注射からの上記化合物の吸収を遅らせることはしばしば望ましい。このことは、不十分な水溶性を有する結晶性もしくは非晶質の物質の液体懸濁物の使用によって達成され得る。次いで、上記化合物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、次に、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延した吸収は、油ビヒクル中に上記化合物を溶解もしくは懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド）中に上記化合物の微小被包マトリクスを形成することによって、作製される。化合物対ポリマーの比および使用される上記特定のポリマーの性質に依存して、上記化合物の放出速度は、制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用処方物はまた、身体組織と適合性のリボソームもしくはマイクロエマルジョン中

40

50

に上記化合物を捕捉することによって調製される。

【0163】

直腸投与もしくは膣投与のための組成物は、好ましくは、坐剤であり、上記坐剤は、本発明の化合物と、周囲温度では固体であるが、体温で液体であり、従って、直腸腔もしくは膣腔中で溶解し、上記活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤もしくはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールもしくは坐剤用ワックス）とを混合することによって、調製され得る。

【0164】

経口投与のための固体投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。このような固体投与形態において、上記活性化合物は、少なくとも1種の不活性な薬学的に受容可能な賦形剤もしくはキャリア（例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二ナトリウム）および/もしくはa) 充填剤もしくは増量剤（例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸）、b) 結合剤（例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、およびアカシアガム）、c) 湿潤剤（例えば、グリセロール）、d) 崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモデンプン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) 溶液抑制剤（solution retarding agent）（例えば、パラフィン）、f) 吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム化合物）、g) 湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロール）、h) 吸収剤（例えば、カオリンおよびベントナイトクレイ）、ならびにi) 滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物）と、混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合において、上記投与形態はまた、緩衝化剤を含み得る。

【0165】

類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースもしくは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセルおよび硬質充填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、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の固体投与形態は、コーティングおよび殻（例えば、腸溶性コーティングおよび医薬処方分野において周知の他のコーティング）とともに調製され得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤（opacifying agent）を含み得、組成物の一部（of a composition）であり得、これらは、上記活性成分のみを、または優先的には、腸管の特定の部分において、必要に応じて、遅延した様式において放出する。使用され得る埋め込み組成物（embedding composition）の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。類似のタイプの固体組成物はまた、ラクトースもしくは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質充填ゼラチンカプセルおよび硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用され得る。

【0166】

上記活性化合物はまた、上記のように、1種以上の賦形剤とともに微小被包形態において存在し得る。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤の上記固体投与形態は、コーティングおよび殻（例えば、腸溶性コーティング、放出制御コーティングおよび医薬処方分野において周知の他のコーティング）とともに調製され得る。このような固体投与形態において、上記活性化合物は、少なくとも1種の不活性希釈剤（例えば、スクロース、ラクトースもしくはデンプン）と混合され得る。このような投与形態はまた、通常の実施のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質（例えば、錠剤形成滑沢剤および他の錠剤形成補助剤（例えば、ステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロース））を含み得る。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合において、上記投与形態はまた、緩衝化剤を含み得る。それらは、必要に応じて、不透明化剤を含み得、組成物の一部であり得、これらは、上記活性成分のみを、または優先的には、腸管の特定の部分において、必要に応じて、遅延

10

20

30

40

50

した様式において放出する。使用され得る埋め込み組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0167】

本発明の化合物の局所的投与もしくは経皮的投与のための投与形態としては、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル、粉末、液剤、スプレー、吸入薬もしくはパッチが挙げられる。上記活性成分は、滅菌条件下で、薬学的に受容可能なキャリアおよび任意の必要とされる保存剤もしくは必要とされ得る場合に緩衝化剤と混合される。眼科用処方物、点耳剤、および点眼剤はまた、本発明の範囲内にあると予期される。さらに、本発明は、経皮的パッチの使用を企図し、上記パッチは、身体への化合物の制御された送達を提供するというさらなる利点を有する。このような投与形態は、上記化合物を適切な媒体中に溶解もしくは分散させることによって調製される。吸収増強剤はまた、皮膚を横断する上記化合物のフラックスを増大させるために使用され得る。上記速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲル中に上記化合物を分散させるかのいずれかによって、制御され得る。

10

【0168】

上記で一般に記載されるように、本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルのインヒビターとして有用である。一実施形態において、本発明の化合物および組成物は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、もしくはNaV1.9のうちの1種以上のインヒビターであり、従って、いかなる特定の理論によっても拘束されることは望まないが、上記化合物および組成物は、疾患、状態、もしくは障害を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するために特に有用である。ここでこのようなチャネルのうちの1種以上の活性化もしくは過剰活動は、上記疾患、状態もしくは障害において影響を与える。NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、もしくはNaV1.9の活性化もしくは過剰活動が、特定の疾患、状態もしくは障害に影響を与えている場合、上記疾患、状態もしくは障害はまた、「NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8もしくはNaV1.9媒介性の疾患、状態もしくは障害」として言及され得る。従って、別の局面において、本発明は、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、もしくはNaV1.9のうちの1種以上の活性化もしくは過剰活動が、上記疾患状態に影響を与えている疾患、状態もしくは障害を処置もしくはこれらの重篤度を軽減するための方法を提供する。

20

30

【0169】

本発明において、NaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、NaV1.8、もしくはNaV1.9のインヒビターとして利用される化合物の活性は、本明細書における実施例において一般に記載される方法に従って、または当業者に利用可能な方法に従ってアッセイされ得る。

【0170】

特定の例示的实施形態において、本発明の化合物は、NaV1.3および/もしくはNaV1.1のインヒビターとして有用である。

40

【0171】

本発明の化合物および薬学的に受容可能な組成物が併用療法において使用され得ること、すなわち、上記化合物および薬学的に受容可能な組成物が、1種以上の他の望ましい治療剤もしくは医療的手順と同時に、その前に、もしくはその後に投与され得ることも認識される。併用レジメンにおいて使用する治療（治療剤もしくは手順）の特定の組み合わせは、望ましい治療剤および/もしくは手順の適合性、ならびに達成されるべき望ましい治療効果を考慮に入れる。使用される治療が、同じ障害について望ましい効果を達成し得る（例えば、本発明の化合物が、同じ障害を処置するまえに使用される別の薬剤と同時に投与され得る）か、またはそれらが異なる効果を達成し得る（例えば、任意の有害な効果

50

を制御し得る)こともまた、認識される。本明細書において使用される場合、特定の疾患、もしくは状態を処置もしくは予防するために通常投与されるさらなる治療剤は、「上記処置されている疾患、もしくは状態に適切な」として既知である。例えば、例示的なさらなる治療剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：非オピオイド性鎮痛剤（エトドラク、インドメタシン、スリダク、トルメチンのようなインドール；ナブメトンのようなナフチルアルカノン；ピロキシカムのようなオキシカム；アセトアミノフェンのようなパラ-アミノフェノール誘導体；フェノプロフェン、フルルビプロフェン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、ナプロキセンナトリウム、オキサプロジンのようなプロピオン酸；アスピリン、トリサリチル酸コリンマグネシウム、ジフルニサルのようなサリチル酸；メクロフェナム酸、メフェナム酸のようなフェナム酸塩；およびフェニルブタゾンのようなピラゾール）；またはオピオイド性（麻薬性）アゴニスト（例えば、コデイン、フェンタニル、ヒドロモルホン、レボルファノール、メペリジン、メタドン、モルフィン、オキシコドン、オキシモルホン、プロボキシフェン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、デゾシン、ナルブフィン、およびペンタゾシン）。さらに、非薬物性鎮痛剤アプローチは、1種以上の本発明の化合物の投与とともに利用され得る。例えば、麻酔学的アプローチ（脊椎内注入、神経ブロック）、神経外科的アプローチ（CNS経路の神経麻痺）、神経刺激的アプローチ（経皮的電氣的神経刺激、後角電気刺激）、自然療法的アプローチ（自然療法、矯正デバイス、ジアテルミー）、もしくは心理学的アプローチ（認知法-催眠、生体フィードバック、もしくは行動法）もまた、利用され得る。さらなる適切な治療剤もしくはアプローチは、The Merck Manual, 第17版, 編者: Mark H. Beers and Robert Berkow, Merck Research Laboratories, 1999および食品医薬品局ウェブサイト(www.fda.gov)（これらの内容全体は、本明細書に参考として援用される）に一般的に記載されている。

10

20

30

40

50

#### 【0172】

本発明の組成物中に存在するさらなる治療剤の量は、上記唯一の活性薬剤として、わずが、その治療剤を含む組成物において通常投与される量である。好ましくは、本開示の組成物中のさらなる治療剤の量は、唯一の治療的に活性な薬剤としてその薬剤を含む組成物中に通常存在する量の約50%~100%の範囲に及ぶ。

#### 【0173】

本発明の化合物もしくはその薬学的に受容可能な組成物はまた、移植可能な医療用デバイス（例えば、プロテゼ、人工弁、血管グラフト、ステントおよびカテーテル）をコーティングするための組成物へと組み込まれ得る。従って、本発明は、別の局面において、上記に記載されるように、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、本発明の化合物、ならびに上記移植可能なデバイスをコーティングするために適したキャリアを含む移植可能なデバイスをコーティングするための組成物を含む。なお別の局面において、本発明は、上記に記載されるように、および本明細書中のクラスおよびサブクラスにおいて、本発明の化合物、ならびに上記移植可能なデバイスをコーティングするために適したキャリアを含む組成物でコーティングされた移植可能なデバイスを含む。適切なコーティングおよびコーティングされたデバイスの一般的な調製は、米国特許第6,099,562号；同第5,886,026号；および同第5,304,121号において記載されている。上記コーティングは、代表的には、生体適合性ポリマー物質（例えば、ヒドロゲルポリマー、ポリメチルジシロキサン、ポリカプロラクトン、ポリエチレングリコール、ポリ乳酸、エチレンビニルアセテート、およびこれらの混合物）である。上記コーティングは、必要に応じて、フルオロシリコーン、ポリサッカリド、ポリエチレングリコール、リン脂質もしくはこれらの組み合わせの適切なトップコートによってさらに覆われて、上記組成物において制御放出特徴を付与し得る。

#### 【0174】

本発明の別の局面は、生物学的サンプルもしくは被験体におけるNaV1.1、NaV1.2、NaV1.3、NaV1.4、NaV1.5、NaV1.6、NaV1.7、N

a V 1 . 8、もしくはNa V 1 . 9のうちの1種以上の活性を阻害することに関し、この方法は、上記被験体に投与する工程、または上記生物学的サンプルと、式Iの化合物もしくは上記化合物を含む組成物とを接触させる工程を包含する。用語「生物学的サンプル」とは、本明細書において使用される場合、細胞培養物もしくはその抽出物；哺乳動物から得られる生検物質もしくはその抽出物；ならびに血液、唾液、尿、糞便、精液、涙液、もしくは他の体液、またはそれらの抽出物が挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0175】

生物学的サンプルにおけるNa V 1 . 1、Na V 1 . 2、Na V 1 . 3、Na V 1 . 4、Na V 1 . 5、Na V 1 . 6、Na V 1 . 7、Na V 1 . 8、もしくはNa V 1 . 9のうちの1種以上の活性の阻害は、当業者に公知の種々の目的のために有用である。このような目的の例としては、生物学的現象および病理的現象におけるナトリウムイオンチャネルの研究；ならびに新たなナトリウムイオンチャネルインヒビターの比較評価が挙げられるが、これらに限定されない。

10

#### 【実施例】

#### 【0176】

一般的方法。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz) スペクトルおよび $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) スペクトルを、重水素クロロホルム ( $\text{CDCl}_3$ ) もしくはジメチルスルホキシド -  $\text{D}_6$  ( $\text{DMSO}$ ) 中の溶液として得た。質量スペクトル (MS) を、Phenomenex 50x4.60 mm luna-5  $\mu$  C18カラムを装備したApplied Biosystems API EX LC/MSシステムを使用して得た。上記LC/MS溶出系は、4.5分間の直線勾配および4.0 mL/分の流速を使用する、0.035% v/v トリフルオロ酢酸を含む、 $\text{H}_2\text{O}$  中の10~99% 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メッシュの粒径を有するシリカゲル-60を使用して行った。ピリジン、ジクロロメタン ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )、テトラヒドロフラン (THF) は、乾燥窒素下で維持したAldrich Sure-Sealボトルから得た。全ての反応系は、別段注記されなければ、機械的に攪拌した。別段特定されなければ、全ての温度は、内部反応温度に言及する。

20

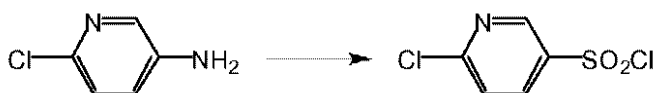
#### 【0177】

6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド

#### 【0178】

30

#### 【化35】



- 10 において、水 (12 mL) 中の  $\text{NaNO}_2$  (698 mg, 10.1 mmol) の溶液を、TFA (26 mL) および濃  $\text{HCl}$  (2.6 mL) 中の5 - アミノ - 2 - クロロピリジン (1.0 g, 7.78 mmol) の溶液に滴下した。これは、溶液1である。酢酸 (50 mL) 中の  $\text{CuCl}_2$  (0.52 g, 3.89 mmol) の溶液に、 $\text{CuCl}$  (23 mg, 0.23 mmol) を添加し、続いて、スルホン酸 (26 mL) を滴下した。上記反応溶液を、- 10 に冷却した。これは、溶液2である。溶液1を、溶液2に滴下した。上記反応を継続して、- 10 において30分間にわたって攪拌した。上記反応混合物を、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、水 (150 mL) で洗浄した。上記有機相を、 $\text{MgSO}_4$  で乾燥させた。減圧下で上記溶媒をエバポレートした後、ヘキサン中の10~15% EtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリドを白色固体として得た (1.1 g, 67%)。LC/MS (10%~99%  $\text{CH}_3\text{CN}$  (0.035% TFA) /  $\text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA)) , m/z :  $\text{M} + 1$  実測値 = 211.7 ;  $t_R$  = 1.3分。

40

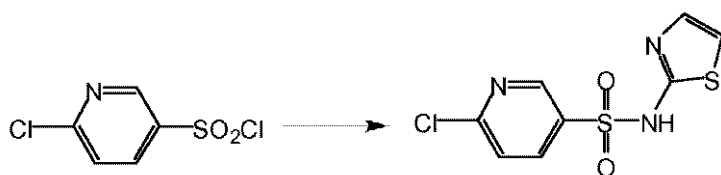
#### 【0179】

6 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド

50

【 0 1 8 0 】

【 化 3 6 】



$N_2$  雰囲気下で、上記 6 - クロロピリジン - 3 - スルホニルクロリド ( 0 . 9 5 g , 4 . 5 1 m m o l )、2 - アミノチアゾール ( 0 . 4 5 2 g , 4 . 5 1 m m o l )、およびピリジン ( 7 . 0 m L ) の混合物を、室温において 1 9 時間にわたって攪拌した。上記粗製生成物を、 $CH_2Cl_2$  中の ( 2 ~ 1 0 % ) MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製した。減圧下で上記溶媒をエバポレートした後、 $CH_2Cl_2$  中の 2 ~ 1 0 % MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、6 - クロロ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドを白色固体として得た ( 0 . 8 4 1 g , 6 8 % )。LC / MS ( 1 0 % ~ 9 9 %  $CH_3CN$  ( 0 . 0 3 5 % TFA ) /  $H_2O$  ( 0 . 0 5 % TFA ) ) ,  $m/z$  :  $M + 1$  実測値 = 2 7 6 . 2 ;  $t_R$  = 0 . 6 分。

10

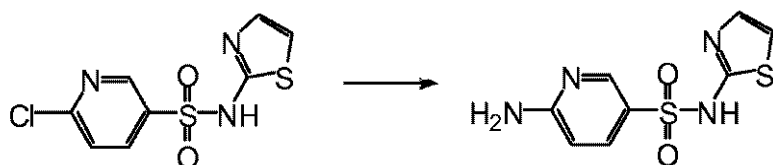
【 0 1 8 1 】

6 - アミノ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド

20

【 0 1 8 2 】

【 化 3 7 】



$N_2$  雰囲気下で、6 - クロロ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 0 . 7 g , 2 . 5 4 m m o l )、水酸化アンモニウム ( 7 . 5 m L ) およびエタノール ( 7 . 5 m L ) の混合物を、密封チューブ中で  $120^\circ C$  において 4 日間にわたって攪拌した。上記反応系を、室温へと冷却した。減圧下で上記溶媒をエバポレートした後、 $CH_2Cl_2$  中の 5 % ~ 1 0 % メタノールを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、6 - アミノ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドを橙色固体として得た ( 0 . 1 4 g , 2 2 % )。LC / MS ( 1 0 % ~ 9 9 %  $CH_3CN$  ( 0 . 0 3 5 % TFA ) /  $H_2O$  ( 0 . 0 5 % TFA ) ) ,  $m/z$  :  $M + 1$  実測値 = 2 5 7 . 2 ;  $t_R$  = 0 . 2 分。

30

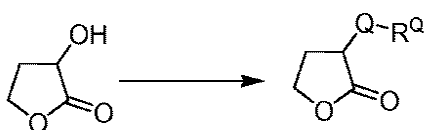
【 0 1 8 3 】

( 一般的手順 1 )

【 0 1 8 4 】

40

【 化 3 8 】



- 2 0 ~ - 4 0 の  $N_2$  雰囲気下で、N , N - ジイソプロピルエチルアミン ( 2 ~ 3 当量 ) を、ジクロロメタン ( 0 . 5 m L ) 中の ( R ) - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシフラン - 2 ( 3 H ) - オン ( 1 当量 ) の溶液に滴下した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 ( 1 ~ 1 . 2 当量 ) を滴下し、その内部温度を、 $< - 2 0$  に維持した。添加が完了した際に、上記混合物を、- 2 0 ~ - 4 0 において 1 時間にわたって攪拌した。上記アミン (

50

1.5 当量) を、上記 - 20 の反応混合物に滴下した。上記反応系を、- 20 ~ - 40 において完了するまで維持するか、または RT へと 30 分間にわたって加温し、次いで、室温において 16 時間にわたって攪拌した。上記反応混合物を 200 mL の酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した (3 ×)。上記有機層を、飽和 NaCl 水溶液で洗浄した (2 ×)。上記溶液を、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。ヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、所望の生成物を得た。

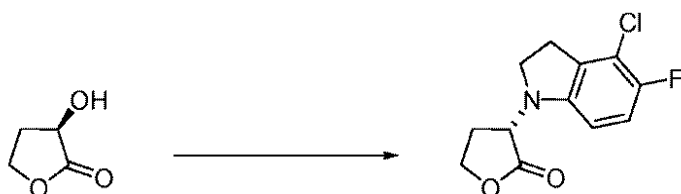
【0185】

(S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル) - ジヒドロフラン - 2 (3H) - オン

10

【0186】

【化39】



一般的手順 1 を使用して調製した。- 40 の  $N_2$  雰囲気下で、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (34.1 mL, 196 mmol) を、 $CH_2Cl_2$  (100 mL) 中の (R) - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシフラン - 2 (3H) - オン (10.0 g, 98 mmol) の溶液に滴下した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (17.3 mL, 103 mmol) を、この溶液に滴下して、- 40 未満の上記反応混合物の内部温度を維持した。添加が完了した際に、上記混合物を - 40 において 1 時間にわたって攪拌した。 $CH_2Cl_2$  (40 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン (27.6, 147 mmol) の溶液を、この溶液に滴下し、上記反応混合物の内部温度を - 40 に維持した。上記反応を、- 20 に加温し、この温度において 48 時間にわたって維持した。上記反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 ×)、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の 0 ~ 40 % 酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、(S) - 3 - (4 - クロロ - 5 - フルオロ

20

30

インドリン - 1 - イル) - ジヒドロフラン - 2 (3H) - オンを白色固体として得た (22.9 g, 90%)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO -  $d_6$ ) 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 3.6, 8.6 Hz, 1H), 4.88 (dd,  $J$  = 9.0, 11.4 Hz, 1H), 4.44 - 4.39 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 1H), 3.28 (dd,  $J$  = 8.6, 17.8 Hz, 1H), 3.07 - 2.92 (m, 2H), 2.43 - 2.28 (m, 2H)。LC / MS (10 % ~ 99 %  $CH_3CN$  (0.035 % TFA) /  $H_2O$  (0.05 % TFA)),  $m/z$ :  $M + 1$  実測値 = 256.1;  $t_R$  = 1.54 分。

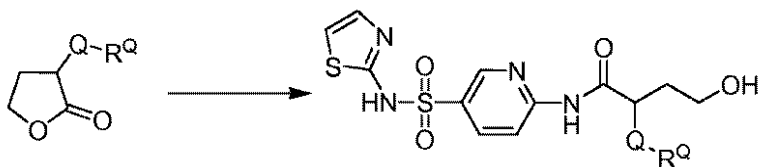
【0187】

(一般的手順 2)

40

【0188】

【化40】



$CH_2Cl_2$  もしくは DCE (0.5 M) 中の 6 - アミノ - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (1 ~ 1.2 当量) の溶液に、室温の窒素下で、ヘキ

50

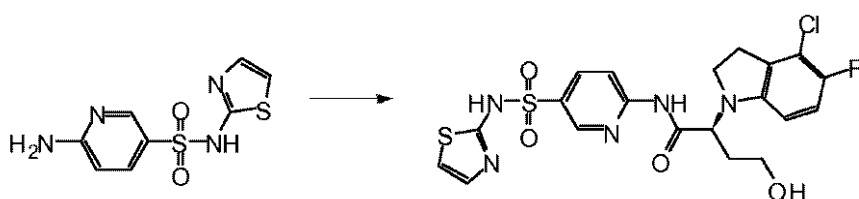
サン ( 2 . 0 M , 1 ~ 1 . 2 当量 ) 中のトリメチルアルミニウムの溶液を 5 ~ 1 0 分にわたって添加した。室温において 3 0 分間にわたって攪拌した後、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  もしくは  $\text{DCE}$  ( 0 . 4 M ) 中のラクトン ( 1 当量 ) の溶液を、1 0 分間にわたって滴下した。上記攪拌を、1 8 ~ 3 6 時間にわたって室温においてもしくは還流下で継続し、次いで、上記反応混合物を、0 へと冷却し、1 M  $\text{HCl}$  水溶液を注意深く添加することによってクエンチした。相を分離し、上記水相を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( 2  $\times$  ) 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。 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 2 ~ 1 0 %  $\text{MeOH}$  を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、望ましい生成物を得た。

【 0 1 8 9 】

( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - N - ( 5 - ( N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル ) ピリジン - 2 - イル ) ブタンアミド

【 0 1 9 0 】

【 化 4 1 】



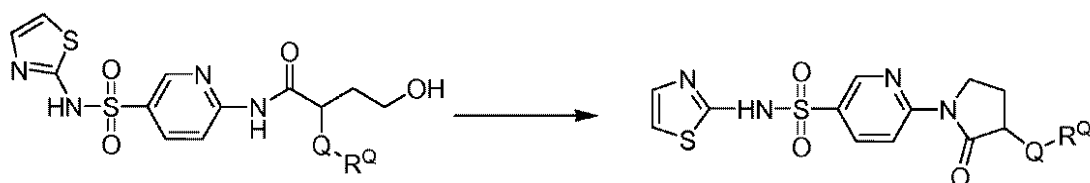
一般的手順 2 を使用して調製した。 $\text{N}_2$  下で、室温において 6 - アミノ - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 9 2 m g , 0 . 3 6 m m o l ) および  $\text{DCE}$  ( 2 . 0 m L ) の攪拌懸濁物に、ヘキサン ( 0 . 1 8 m L , 0 . 3 6 m m o l ) 中の 2 M トリメチルアルミニウムを 5 分間にわたって滴下した。上記溶液を周囲温度において 3 0 分間にわたって攪拌した。この溶液に、 $\text{DCE}$  ( 1 . 0 m L ) 中の ( S ) - 3 - ( 4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン ( f l u r o i n d o l i n ) - 1 - イル ) ジヒドロフラン - 2 ( 3 H ) - オン ( 9 2 m g , 0 . 3 6 m m o l ) の溶液を 5 分間にわたって添加した。上記溶液を、7 0 ° C において 1 9 時間にわたって攪拌した。上記溶液を 0 へと冷却し、1 . 0 M  $\text{HCl}$  水溶液を滴下した。上記有機性部分を、1 . 0 N  $\text{HCl}$  水溶液で洗浄し ( 2  $\times$  5 . 0 m L ) 、減圧下で乾燥するまでエバポレートした。その残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 5 % ~ 1 0 %  $\text{MeOH}$  を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、( S ) - 2 - ( 4 - クロロ - 5 - フルオロインドリン - 1 - イル ) - 4 - ヒドロキシ - N - ( 5 - ( N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル ) ピリジン - 2 - イル ) ブタンアミド ( 4 7 m g , 2 6 % ) を黄色固体として得た。

【 0 1 9 1 】

( 一般的手順 3 )

【 0 1 9 2 】

【 化 4 2 】



$\text{N}_2$  下で、0 の  $\text{THF}$  ( 0 . 4 M ) 中のジ - t e r t - ブチルアゾ - ジカルボキシレート ( 2 ~ 4 当量 ) の黄色溶液に、トリブチルホスフィン ( 2 ~ 4 当量 ) にゆっくりと添加し、光延試薬の上記得られた無色溶液を、室温において 1 0 ~ 3 0 分間にわたって攪拌し、次いで、 $\text{N}_2$  下で、0 の  $\text{THF}$  ( 0 . 3 M ) 中のアミドアルコール ( 1 当量 ) の溶液に添加した。上記反応混合物を、0 もしくは室温において完了させた。完了したら、上記反応混合物を、 $\text{H}_2\text{O}$  の添加によってクエンチした。 $\text{EtOAc}$  を添加し、上記相を



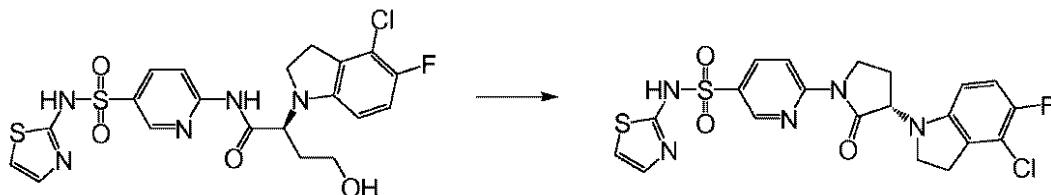
分離し、上記水層を、EtOAcで抽出した(2×)。上記合わせた有機抽出物を、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中のEtOAcを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、所望の生成物を得た。

【0193】

(S)-6-(3-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【0194】

【化43】



10

一般的手順3を使用して調製した。N<sub>2</sub>下で、0 のジ-tert-ブチル-アゾジカルボキシレート(44mg, 0.05mmol)およびTHF(0.5mL)の攪拌溶液に、トリブチルホスフィン(48mg, 0.19mmol)を5分間に亘って滴下した。上記無色溶液を、0 において30分間にわたって攪拌した。THF(0.5mL)中の(S)-2-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-4-ヒドロキシ-N-(5-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)ピリジン-2-イル)ブタンアミド(24mg, 0.05mmol)の溶液を、5分間にわたって滴下した。上記溶液を、周囲温度において2時間にわたって攪拌した。この溶液に、H<sub>2</sub>O(40μL)を添加し、上記溶液を乾燥するまでエバポレートした。その残渣を、10%~99% CH<sub>3</sub>CN(0.035% TFA)/H<sub>2</sub>O(0.05% TFA)を使用する逆相HPLCを介して精製したところ、(S)-6-(3-(4-クロロ-5-フルオロインドリン-1-イル)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを得た。LC/MS(10%~99% CH<sub>3</sub>CN(0.035% TFA)/H<sub>2</sub>O(0.05% TFA)), m/z: M+1 実測値=494.1; t<sub>R</sub>=1.69分。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.78(s, 1H), 8.43(d, J=8.8Hz, 1H), 8.20(dd, J=8.9, 2.5Hz, 1H), 7.30(d, J=4.6Hz, 1H), 7.01(t, J=9.2Hz, 1H), 6.87(d, J=4.6Hz, 1H), 6.48(dd, J=8.7, 3.6Hz, 1H), 4.89(q, J=6.6Hz, 1H), 4.18(t, J=9.7Hz, 1H), 3.84-3.77(m, 1H), 3.65-3.59(m, 1H), 3.39-3.37(m, 1H), 3.05-2.98(m, 2H), 2.38-2.31(m, 1H), 2.21-2.10(m, 1H)。

20

30

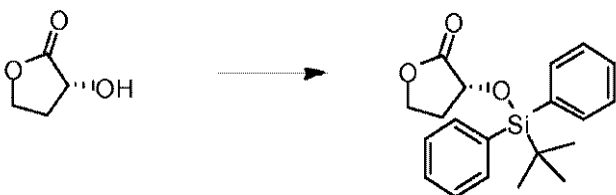
【0195】

(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

40

【0196】

【化44】



N<sub>2</sub>下で、0 の(R)-3-ヒドロキシジヒドロフラン-2(3H)-オン(41.0g, 401mmol)、イミダゾール(61.4g, 920mmol)、およびCH<sub>2</sub>

50

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (175 mL) の攪拌溶液に、*t*-ブチルジフェニルシリルクロリド (129 mL, 138 g, 497 mmol) を、30 分間にわたって滴下した。上記混合物を、室温において 19 時間にわたって攪拌した。上記混合物を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (700 mL) と  $\text{H}_2\text{O}$  (100 mL) との間で分配した。上記有機部分を、減圧下で乾燥するまで濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の 50% EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して精製したところ、所望のラク톤を白色固体として得た (127 g, 373 mmol, 93% 収率)。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 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)。

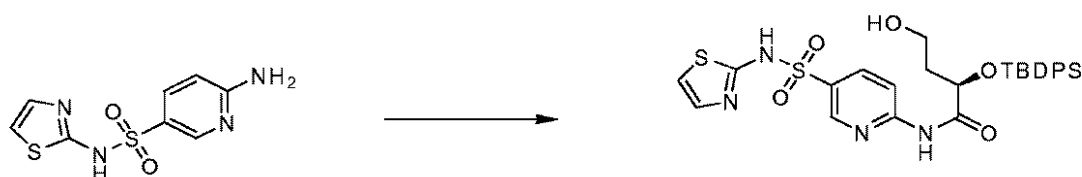
10

【0197】

(R)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ(siloxyl))-4-ヒドロキシ-N-(5-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)ピリジン-2-イル)ブタンアミド

【0198】

【化45】



20

$\text{N}_2$  下で、室温の DCE (43 mL) 中の 6-アミノ-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド (2.00 g, 7.80 mmol) の攪拌懸濁物に、トリメチルアルミニウム (3.9 mL, 7.80 mmol) を 5 分間にわたって滴下した。上記溶液を、周囲温度において 10 分間にわたって攪拌した。この溶液に、DCE (22 mL) 中の (R)-3-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)ジヒドロフラン-2(3H)-オン (2.66 g, 7.80 mmol) の溶液を 5 分間にわたって添加した。上記反応系を、周囲温度において 3 日間にわたって攪拌した。次いで、それを 0 °C へと冷却し、1N HCl 水溶液 (65 mL) をゆっくりと添加した。上記水層を、次いで、DCM (2 x 30 mL) で洗浄し、上記有機層を合わせて、濃縮した。その残渣を、DCM 中の 5% MeOH を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、(R)-2-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)-4-ヒドロキシ-N-(5-(N-チアゾール-2-イルスルファモイル)ピリジン-2-イル)ブタンアミド (1.31 g, 28%) を淡黄色油状物として得た。LC/MS (10% ~ 99%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  実測値 = 597.1,  $t_R$  = 1.95 分。

30

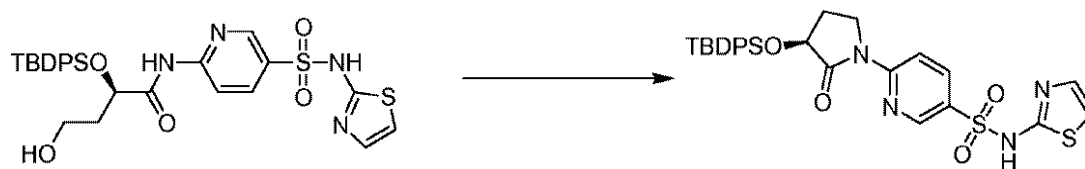
【0199】

(S)-6-(3-(*tert*-ブチルジフェニルシロキシ)-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

40

【0200】

【化46】



$\text{N}_2$  下で、0 °C において THF (10 mL) 中のジ-*tert*-ブチル-アゾジカルボキシレート (1.01 g, 4.38 mmol) の攪拌溶液に、トリブチルホスフィン (1

50

． 1 mL , 4 . 3 8 mmol ) を 5 分間にわたって滴下した。上記無色溶液を、0 において 3 0 分間にわたって攪拌した。次いで、THF ( 1 0 mL ) 中の ( R ) - 2 - ( tert - ブチルジフェニルシロキシ ) - 4 - ヒドロキシ - N - ( 5 - ( N - チアゾール - 2 - イルスルファモイル ) ピリジン - 2 - イル ) ブタンアミド ( 6 5 3 mg , 1 . 1 0 mmol ) の溶液を、5 分間にわたって滴下した。さらに 5 分間攪拌した後、上記反応系を、H<sub>2</sub>O ( 4 . 0 mL ) でクエンチした。上記水層を、EtOAc で抽出し ( 3 × 1 0 mL ) 、上記有機抽出物を合わせて、濃縮した。上記粗製物質を、ヘキサン中の 1 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc を使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、( S ) - 6 - ( 3 - tert - ブチルジフェニルシロキシ ) 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミドを白色固体として得た ( 0 . 5 1 g , 8 0 % ) 。 LC / MS ( 1 0 % ~ 9 9 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % TFA ) ) , m / z : M + 1 実測値 = 5 7 9 . 3 , t<sub>R</sub> = 2 . 3 2 分。

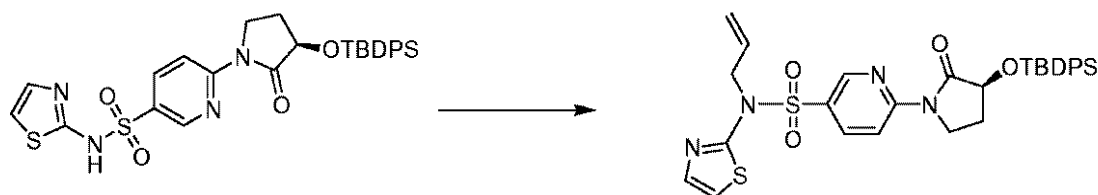
10

【 0 2 0 1 】

( S ) - N - アリル - 6 - ( 3 - tert - ブチルジフェニルシロキシ ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【 0 2 0 2 】

【 化 4 7 】



20

N<sub>2</sub> 下で、0 において DCM ( 4 . 0 mL ) 中の ( S ) - 6 - ( 3 - tert - ブチルジフェニルシロキシ ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 1 . 0 2 g , 1 . 7 6 mmol ) の攪拌溶液に、アリルプロミド ( 3 0 5 μL , 3 . 5 2 mmol ) をゆっくりと添加し、続いて、ジイソプロピルエチルアミン ( 6 1 3 μL , 3 . 5 2 mmol ) を添加した。上記溶液を室温へと加温し、一晚攪拌した。次いで、それを濃縮し、ヘキサン中の 5 % ~ 5 0 % EtOAc を溶出液として使用するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。上記生成物を濃縮して、白色の発泡性固体を得た ( 0 . 6 2 g , 5 7 % ) 。 LC / MS ( 1 0 % ~ 9 9 % CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O ( 0 . 0 5 % TFA ) ) , m / z : M + 1 実測値 = 6 1 9 . 5 , t<sub>R</sub> = 2 . 5 6 分。

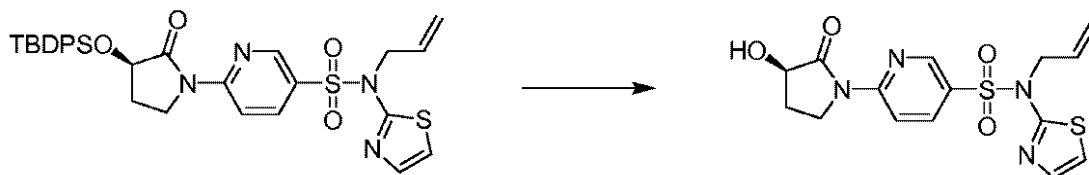
30

【 0 2 0 3 】

( R ) - N - アリル - 6 - ( 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 ) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【 0 2 0 4 】

【 化 4 8 】



40

N<sub>2</sub> 下で 0 において、THF ( 4 . 4 mL ) 中の ( S ) - N - アリル - 6 - ( 3 - tert - ブチルジフェニルシロキシ ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル ) - N - ( チアゾール - 2 - イル ) ピリジン - 3 - スルホンアミド ( 6 1 9 mg , 1 . 0 0 mmol ) の溶液に、THF ( 4 . 0 mL ) 中の 1 . 0 M テトラブチルアンモニウムフルオリドを添加した。一晚攪拌した後、上記反応系を濃縮した。上記粗製物質を、DCM 中の 2 % M

50

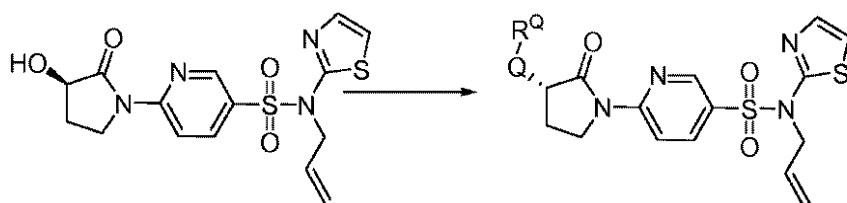
e O Hを溶出液として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、(R)-N-アリル-6-(3-ヒドロキシル-2-オキソピロリジン-1-イル)-N-(チアゾール-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドを定量的収量(380mg)において橙色油状物として得た。LC/MS(10%~99% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O(0.05% TFA)), m/z: M+1 実測値=381.1, t<sub>R</sub>=0.93分。

【0205】

(一般的手順4)

【0206】

【化49】



10

(方法A)

N<sub>2</sub>下で、-40においてアルコール(1.0mmol)およびCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3.0mL)の攪拌溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.0mmol)を添加し、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.1mmol)を20分間にわたって滴下した。上記混合物を、-40において0.5~1時間にわたって攪拌した。この溶液に、-40においてアミン(1.5mmol)を添加した。上記溶液を、特定の温度(-20~25)において特定の期間にわたって保持し、続いて、H<sub>2</sub>Oもしくは飽和NaHCO<sub>3</sub>(5.5mmol)でクエンチした。上記反応系を、減圧下で乾燥するまでエバポレートした。その残渣を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中のMeOHを使用するシリカゲルを介して精製したところ、所望のラクタムを得た。

20

【0207】

(方法B)

N<sub>2</sub>雰囲気下で-30において、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(2~4当量)を、CH<sub>3</sub>CN(0.5M)中のアルコール(1当量)の溶液に滴下した。トリフルオロメタンスルホン酸無水物(1.1~2.1当量)を、この溶液に滴下し、上記反応混合物の内部温度を-30未満に維持した。CH<sub>3</sub>CN(0.5mL)中のアミン/フェノール(1.5~3当量)の0の溶液に、CH<sub>3</sub>CN中のNaH(アミン/フェノールに対して0.9当量)を滴下した。添加が完了した際に、上記混合物を、0において1時間にわたって攪拌した。このアミン反応混合物を、上記トリフルオロメタンスルホン酸無水物混合物に、-30において添加した。上記反応系を0へと加温し、この温度において24時間にわたって維持した。上記反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2x)、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。ヘキサン中の0~40%酢酸エチルを使用するシリカゲルクロマトグラフィーを介して生成したところ、所望の生成物を得た。

30

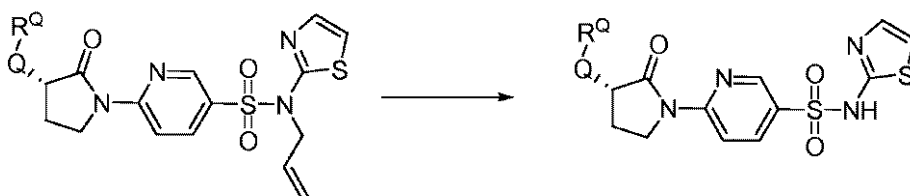
40

【0208】

(一般的手順5)

【0209】

【化50】



50

アリルスルホンアミド (1.0 mmol) および  $\text{CH}_3\text{CN}$  (3.8 mL) の攪拌懸濁物に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.2 mmol) および 1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (1.0 mmol) を添加した。上記混合物を、完了するまで 60 において加熱した。上記反応系を、減圧下で乾燥するまでエバポレートした。その残渣を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の  $\text{MeOH}$  を使用するシリカゲルを介して精製したところ、所望のスルホンアミドを得た。

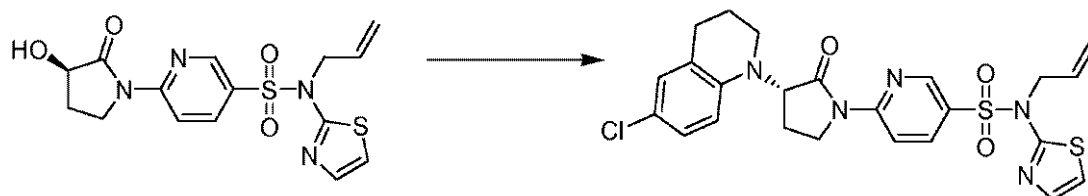
【0210】

(S) - N - アリル - 6 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0211】

10

【化51】



一般的手順 4、方法 A を使用して調製した。N<sub>2</sub> 下で、DCM (0.6 mL) 中の (R) - N - アリル - 6 - (3 - ヒドロキシル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (75 mg, 0.20 mmol) の攪拌溶液に、ジイソプロピルエチルアミン (70  $\mu\text{L}$ , 0.40 mmol) を添加した。次いで、次いで、上記溶液を、ドライアイス / アセトンバス中で -40 へと冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物を添加した (37  $\mu\text{L}$ , 0.22 mmol)。上記反応系を、-40 において 30 分間にわたって攪拌し、次いで、DCM (0.3 mL) 中に溶解した 6 - クロロ - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリン (50 mg, 0.30 mmol) の溶液を添加した。上記溶液を -20 へと加温し、-20 の冷凍庫中に一晩置いた。次いで、上記溶液を室温へと加温し、 $\text{NaHCO}_3$  水溶液 (5 mL) で洗浄し、上記水層を、DCM (5 mL) で 1 回抽出した。上記有機層を合わせて、濃縮した。その残渣を、ヘキサン中の 5% ~ 70% EtOAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製したところ、(S) - N - アリル - 6 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (94 mg) を 89% 収率で得た。LC/MS (10% ~ 99%  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA)), m/z: M + 1 実測値 = 530.1, t<sub>R</sub> = 2.05 分。

20

30

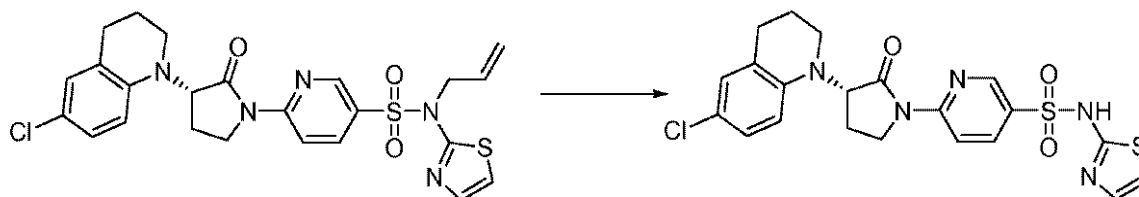
【0212】

(S) - 6 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0213】

40

【化52】



一般的手順 5 を使用して調製した。上記 (S) - N - アリル - 6 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1(2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル)

50

- N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (94 mg, 0.18 mmol)、1, 3 - ジメチルバルビツール酸 (166 mg, 1.06 mmol)、およびパラジウム - テトラキス (トリフェニルホスフィン) (42 mg, 0.036 mmol) を、フラスコ中で合わせ、上記フラスコを、N<sub>2</sub> 下に置いた。次いで、アセトニトリル (1.2 mL) を添加し、上記懸濁物を、60 °C に加熱した。1.5 時間後、上記懸濁物を濾過して、濃縮した。その残渣を、マストリガー LC / MS (10% ~ 99% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA)) によって 15 分間にわたって精製したところ、(S) - 6 - (3 - (6 - クロロ - 3, 4 - ジヒドロキノリン - 1 (2H) - イル) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドを得た。LC / MS (10% ~ 99% CH<sub>3</sub>CN / H<sub>2</sub>O (0.05% TFA)), m / z: M + 1 実測値 = 490.3, t<sub>R</sub> = 1.81 分。

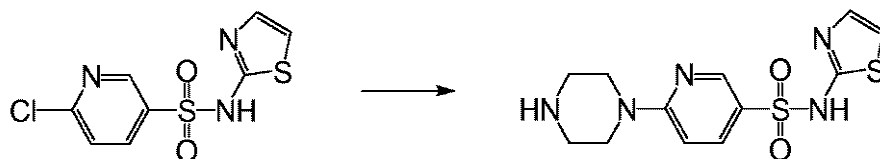
10

【0214】

6 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0215】

【化53】



20

DMF (150 mL) 中の 6 - クロロ - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (8.2 g, 30 mmol) およびピペラジン (12.5 g, 145 mmol) の混合物を、窒素雰囲気下で、80 °C へ一晚加熱した。上記反応混合物を、減圧下で乾燥するまでエバポレートし、メタノール中のジクロロメタン / 20% 3.5 M NH<sub>3</sub> を用いるシリカゲルに対するカラムクロマトグラフィーによって精製した。上記生成物含有画分を、最小量の水およびメタノール中に溶解し、水およびメタノールの勾配を用いて逆相カラムクロマトグラフィー (ISCO) によって精製した。上記溶液の約半分を精製した後、結晶を、液体中に形成した。この物質を濾過によって集め、メタノールで洗浄して、さらなる物質を得た。合計で 1.7 g (17%) の 6 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドを得た。<sup>1</sup>H - NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>): 8.41 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 2.3, 9.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.55 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 4H), 2.94 - 2.90 (m, 4H) ppm。

30

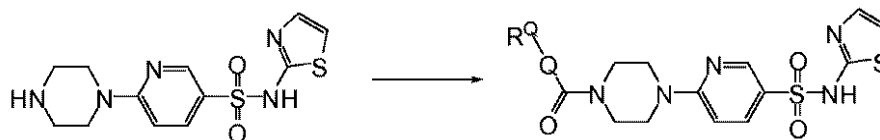
【0216】

(一般的手順6)

【0217】

【化54】

40



1 : 1 (v / v) DCM : DMF (0.5 mL) 中のカルボン酸 (0.1 mmol) および N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (37 mg, 0.10 mmol) の溶液に、6 - (ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (32 mg, 0.10 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (34 μL,

50

0.20 mmol) を添加した。上記反応系を、周囲温度において一晩攪拌した。次いで、上記溶液を、500  $\mu$ L DMSO で希釈し、10% ~ 99%  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA) を使用する逆相 HPLC によって精製したところ、所望の生成物を得た。

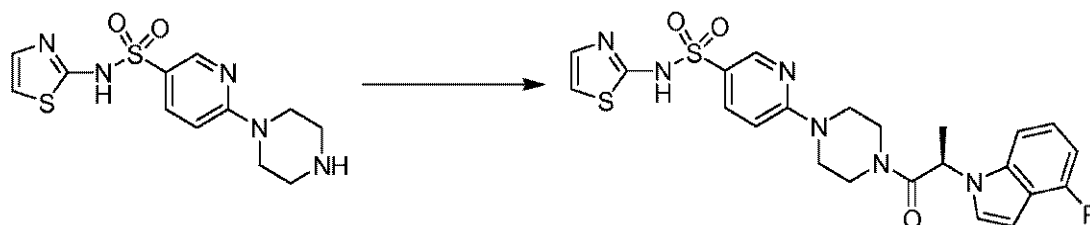
【0218】

(R) - 6 - (4 - (2 - (4 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0219】

【化55】

10



一般的手順6および(R) - 2 - (4 - フルオロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (20 mg, 0.1 mmol) を使用して調製した。LC/MS (10% ~ 99%  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  実測値 = 515.5,  $t_R$  = 3.12 分。

20

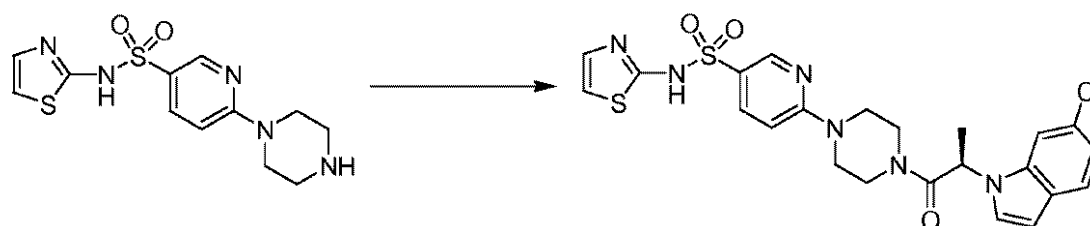
【0220】

(R) - 6 - (4 - (2 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0221】

【化56】

30



一般的手順6および(R) - 2 - (6 - クロロ - 1H - インドール - 1 - イル) プロパン酸 (22 mg, 0.1 mmol) を使用して調製した。LC/MS (10% ~ 99%  $\text{CH}_3\text{CN} / \text{H}_2\text{O}$  (0.05% TFA)),  $m/z$ :  $M+1$  実測値 = 531.3,  $t_R$  = 3.26 分。

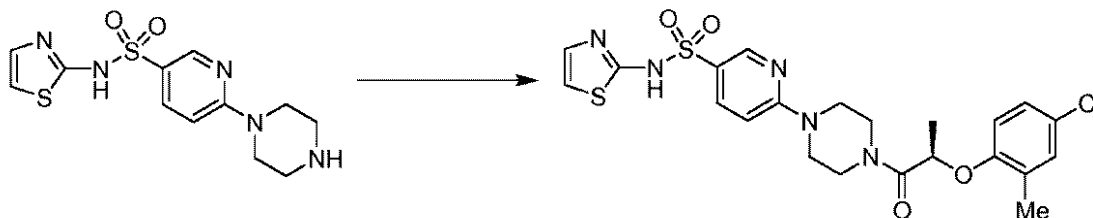
40

【0222】

(R) - 6 - (4 - (2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) プロパノイル) ピペラジン - 1 - イル) - N - (チアゾール - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

【0223】

## 【化 5 7】



一般的手順 6 および (R) - 2 - (4 - クロロ - 2 - メチルフェノキシ) プロパン酸 (21 mg, 0.1 mmol) を使用して調製した。LC/MS (10% - 99% CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (0.05% TFA)), m/z: M+1 実測値 = 522.3, t<sub>R</sub> = 3.21 分。

10

## 【0224】

(化合物の NaV 阻害特性を検出および測定するためのアッセイ)

化合物の NaV 阻害特性をアッセイするための光学的方法:

本発明の化合物は、電位開口型ナトリウムイオンチャネルの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を、以下のように評価した。目的の NaV を発現する細胞を、マイクロタイタープレートに入れた。インキュベーション期間の後、上記細胞を、膜電位に感受性の蛍光色素で染色した。上記試験化合物を、上記マイクロタイタープレートに添加した。上記細胞を、化学的手段もしくは電気的手段のいずれかで刺激して、ブロックされていないチャネルからの NaV 依存性膜電位変化を誘発し、これを、膜電位感受性色素で検出および測定した。アンタゴニストを、上記刺激に対して低下した膜電位応答として検出した。上記光学膜電位アッセイは、蛍光変化を測定するための機器 (例えば、電位/イオンプローブリーダー (VI PR (登録商標))) (Gonzalez, J. E., K. Oades, ら. (1999) 「Cell-based assays and instrumentation for screening ion-channel targets」 Drug Discov Today 4 (9): 431 - 439 を参照のこと) とともに、Gonzalez and Tsien (Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1995) 「Voltage sensing by fluorescence resonance energy transfer in single cells」 Biophys J 69 (4): 1272 - 80、および Gonzalez, J. E. and R. Y. Tsien (1997) 「Improved indicators of cell membrane potential that use fluorescence resonance energy transfer」 Chem Biol 4 (4): 269 - 77 を参照のこと) によって記載される電位感受性 FRET センサを利用した。

20

30

## 【0225】

化学刺激での VI PR (登録商標) 光学膜電位アッセイ法

(細胞取り扱いおよび色素添加)

40

VI PR に対するアッセイの 24 時間前に、NaV 1.2 タイプ電位開口型 NaV を内因的に発現する CHO 細胞を、60,000 細胞/ウェルにおいて、96 ウェルポリ-リジンコーティングしたプレート中に播種する。他のサブタイプを、目的の NaV を発現する細胞株において類似の様式で行う。

1) 上記アッセイの日に、培地を吸引し、細胞を、225 μL のバス溶液 #2 (BS #2) で 2 回洗浄する。

2) 15 μM CC2-DMPPE 溶液を、5 mM クマリンストック溶液と、10% ブルコニック 127 とを 1:1 で混合し、次いで、BS #2 の適切な溶液中に上記混合物を溶解することによって、調製する。

3) バス溶液を、上記 96 ウェルプレートから除去した後、上記細胞に、80 μL の上記

50



CC2 - DMPE 溶液を添加する。プレートを、30 分間にわたって室温において遮光してインキュベートする。

4) 上記細胞をクマリンで染色している間に、BS # 2 中の 15  $\mu$ L オキソノール溶液を調製する。DISBAC<sub>2</sub> (3) に加えて、この溶液は、0.75 mM ABC1 および 30  $\mu$ L ベラトリジン (10 mM EtOH ストック (Sigma # V-5754) から調製) を含むはずである。

【0226】

30 分後、CC2 - DMPE を除去し、上記細胞を、225  $\mu$ L の BS # 2 で 2 回洗浄する。先と同様に、その残りの容積は、40  $\mu$ L であるはずである。

【0227】

10

上記バスを外した後、上記細胞に、80  $\mu$ L の DISBAC<sub>2</sub> (3) 溶液を添加し、その後、試験化合物を DMSO 中に溶解し、これを添加して、各ウェルへと薬物添加プレートから望ましい試験濃度を達成し、完全に混合する。上記ウェル中の容積は、およそ 121  $\mu$ L であるはずである。次いで、上記細胞を、20 ~ 30 分間インキュベートする。

【0228】

一旦上記インキュベーションが完了したら、上記細胞は、直ぐにナトリウム add back プロトコルを用いて VIPR (登録商標) でアッセイされる。120  $\mu$ L のバス溶液 # 1 を添加して、NaV 依存性脱分極を刺激する。200  $\mu$ L テトラカインを、NaV チャンネルのブロックのためのアンタゴニストポジティブコントロールとして使用した。

【0229】

20

VIPR (登録商標) データの分析:

データを分析し、460 nm チャンネルおよび 580 nm チャンネルにおいて測定されたバックグラウンド差し引き放出強度の正規化した比率として表す。次いで、バックグラウンド強度を、各アッセイチャンネルから差し引く。バックグラウンド強度を、細胞が存在しない同様に処置したアッセイウェルから、同じ期間の間に上記放出強度を測定することによって得られる。次いで、時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得られる比として報告する:

【0230】

【数 1】

30

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

$R(t) = \frac{\text{---}}{\text{---}}$

(強度<sub>580 nm</sub> - バックグラウンド<sub>580 nm</sub>)

上記データを、初期 ( $R_i$ ) 比および最終 ( $R_f$ ) 比を計算することによって、さらに縮小する。これらは、上記予備刺激期間の一部もしくは全ての間の、および上記刺激期間の間のサンプル点の間の、平均比率値である。次いで、刺激に対する応答  $R = R_f / R_i$  を計算する。上記 Na<sup>+</sup> add back 分析タイムウィンドウについて、ベースラインを、2 ~ 7 秒であり、最終応答は、15 ~ 24 秒においてサンプリングする。

【0231】

40

コントロール応答を、所望の特性を有する化合物 (ポジティブコントロール) (例えば、テトラカイン) を有する化合物の存在下で、および薬理学的薬剤 (ネガティブコントロール) の非存在下で、アッセイを行うことによって得る。上記ネガティブ (N) およびポジティブ (P) コントロールに対する応答を、上記のように計算する。上記化合物アンタゴニスト活性 A は、以下のように定義される:

【0232】

【数 2】

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

50

(ここでRは、上記試験化合物の応答比 (ratio response) である)。

#### 【0233】

溶液 [mM]

バス溶液 # 1 : NaCl 160、KCl 4.5、CaCl<sub>2</sub> 2、MgCl<sub>2</sub> 1、HEPES 10 (NaOHでpH7.4)

バス溶液 # 2 : TMA-Cl 160、CaCl<sub>2</sub> 0.1、MgCl<sub>2</sub> 1、HEPES 10 (KOH (最終K濃度 約5mMでpH7.4))

CC2-DMPE : DMSO中の5mM ストック溶液として調製し、-20 で貯蔵

DiSBAC<sub>2</sub> (3) : DMSO中の12mM ストックとして調製し、-20 で貯蔵 10

ABSC1 : 蒸留H<sub>2</sub>O中の200mM ストックとして調製し、室温において貯蔵。

#### 【0234】

細胞培養物

CHO細胞を、DMEM (ダルベッコ改変イーグル培地; GibcoBRL #10569-010) (10% FBS (ウシ胎仔血清、確認済み (qualified); GibcoBRL #16140-071) および1% Pen-Strep (ペニシリン-ストレプトマイシン; GibcoBRL #15140-122) を補充) 中で増殖させる。細胞を、通気口付き (vented) キャップのフラスコ中、90% 湿度および10% CO<sub>2</sub> 中で、100%コンフルエントになるまで増殖させる。それらを、予定されている必要性に依存して、1:10もしくは1:20でトリプシン処理することによって、通常通り分け、次に分けるときまでに2~3日間増殖させる。 20

#### 【0235】

電機刺激を用いるVIPR (登録商標) 光学膜電位アッセイ方法

以下は、どのようにしてNaV1.3阻害活性が、上記光学膜電位法 # 2 を使用して測定されるかの例である。他のサブタイプを、目的のNaVを発現する細胞株において類似の様式で行う。

#### 【0236】

NaV1.3を安定に発現するHEK293細胞を、96ウェルマイクロタイタープレートに入れる。適切なインキュベーション期間の後、上記細胞を、以下のように、電位感受性色素CC2-DMPE / DiSBAC<sub>2</sub> (3) で染色する。 30

#### 【0237】

試薬:

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

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

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

H<sub>2</sub>O中、200mM ABSC1

10mM HEPES (Gibco #15630-080) を補充したハanks平衡塩類溶液 (Hyclone #SH30268.02)

負荷プロトコル:

2X CC2-DMPE = 20μM CC2-DMPE : 10mM CC2-DMPEを、10% プルロニックの当量とボルテックスし、続いて、10mM HEPESを含むHBSSの必要とされる量中でボルテックスする。各細胞プレートは、5mLの2X CC2-DMPEを要する。50μLの2X CC2-DMPEを、洗浄した細胞を含むウェルに添加し、10μM 最終染色濃度を生じる。上記細胞を、30分間にわたって遮光して室温において染色する。 50

## 【0238】

A B S C 1 を含む  $2 \times \text{DISBAC}_2 (3) = 6 \mu\text{M}$   $\text{DISBAC}_2 (3)$  および  $1 \text{mM}$  A B S C 1 : 必要とされる量の  $10 \text{mM}$   $\text{DISBAC}_2 (3)$  を、 $50 \text{mL}$  のコニカルチューブに添加し、作製されるべき溶液の各  $\text{mL}$  に対して  $1 \mu\text{L}$   $10\%$  プルロニックと混合し、一緒にボルテックスする。次いで、H B S S / H E P E S を添加して、 $2 \times$  溶液を作製する。最後に、上記 A B S C 1 を添加する。

## 【0239】

上記  $2 \times \text{DISBAC}_2 (3)$  溶液を、化合物プレートに溶媒和するために使用される。化合物プレートは、 $2 \times$  薬物濃度において作製されることに注意のこと。染色したプレートを再び洗浄して、残りの容積を  $50 \mu\text{L}$  にする。 $50 \mu\text{L}$  / ウェルの上記  $2 \times \text{DISBAC}_2 (3)$  (A B S C 1 含有) を添加する。30 分間にわたって遮光して、室温において染色する。

10

## 【0240】

上記電気刺激機器および使用方法は、I O N C h a n n e l A s s a y M e t h o d s P C T / U S 0 1 / 2 1 6 5 2 (本明細書に参考として援用される) に記載されている。上記機器は、マイクロタイタープレート取り扱い機器、上記クマリンおよびオキサノール放出を同時に記録しながらクマリン色素を励起するための光学システム、波形発生器、電流制御もしくは電位制御増幅器、および電極を挿入するためのデバイスをウェル中に含む。統合されたコンピューター制御下で、この機器は、ユーザープログラミングされた電気刺激プロトコルを、上記マイクロタイタープレートのウェル内の細胞に通ず。

20

## 【0241】

## 試薬

## アッセイ緩衝液 # 1

$140 \text{mM}$   $\text{NaCl}$ 、 $4.5 \text{mM}$   $\text{KCl}$ 、 $2 \text{mM}$   $\text{CaCl}_2$ 、 $1 \text{mM}$   $\text{MgCl}_2$ 、 $10 \text{mM}$   $\text{HEPES}$ 、 $10 \text{mM}$  グルコース、 $\text{pH } 7.40$ 、 $330 \text{mOsm}$   
プルロニックストック ( $1000 \times$ ) : 乾燥  $\text{DMSO}$  中、 $100 \text{mg/mL}$  プルロニック 127

オキサノールストック ( $3333 \times$ ) : 乾燥  $\text{DMSO}$  中、 $10 \text{mM}$   $\text{DISBAC}_2 (3)$

クマリンストック ( $1000 \times$ ) : 乾燥  $\text{DMSO}$  中、 $10 \text{mM}$   $\text{CC2-DMPE}$   
A B S C 1 ストック ( $400 \times$ ) : 水中、 $200 \text{mM}$  A B S C 1。

30

## 【0242】

## アッセイプロトコル

アッセイされるべき各ウェルに電極を挿入し、使用する。

## 【0243】

上記電流制御増幅器を使用して、刺激波パルスを送達する。2 秒の予備刺激記録を行って、被刺激強度を得る。5 秒の刺激後記録を行って、上記休止状態に対する弛緩を試験する。

## 【0244】

## データ分析

データを分析し、 $460 \text{nm}$  チャネルおよび  $580 \text{nm}$  チャネルにおいて測定されたバックグラウンド差し引き放出強度の正規化した比率として表す。次いで、バックグラウンド強度を、各アッセイチャネルから差し引く。バックグラウンド強度を、細胞が存在しない同様に処置したアッセイウェルから、同じ期間の間に上記放出強度を測定することによって得られる。次いで、時間の関数としての応答を、以下の式を使用して得られる比として報告する：

40

## 【0245】

## 【数 3】

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

上記データを、初期 ( $R_i$ ) 比および最終 ( $R_f$ ) 比を計算することによって、さらに縮小する。これらは、上記予備刺激期間の一部もしくは全ての間の、および上記刺激期間の間のサンプル点の間の、平均比率値である。次いで、刺激に対する応答  $R = R_f / R_i$  を計算する。

10

## 【0246】

コントロール応答を、所望の特性を有する化合物 (ポジティブコントロール) (例えば、テトラカイン) を有する化合物の存在下で、および薬理学的薬剤 (ネガティブコントロール) の非存在下で、アッセイを行うことによって得る。上記ネガティブ (N) およびポジティブ (P) コントロールに対する応答を、上記のように計算する。上記化合物アンタゴニスト活性 A は、以下のように定義される:

## 【0247】

## 【数 4】

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

20

ここで R は、上記試験化合物の応答比である。

## 【0248】

試験化合物の NaV 活性および阻害のための電気生理学アッセイ

パッチクランプ電気生理学を、後根神経節ニューロンにおけるナトリウムチャネルブロッカーの効力および選択性を評価するために使用した。上記後根神経節からラットニューロンを単離し、2 ~ 10 日間にわたって、NGF ( $50\text{ ng/ml}$ ) の存在下で、培養で維持した (培養培地は、B27、グルタミンおよび抗生物質を補充した Neurobasal A からなった)。小さい直径のニューロン (侵害受容器、直径  $8 \sim 12\text{ }\mu\text{m}$ ) を、視覚的に同定し、増幅器 (Axon Instruments) に接続した微細な先端のガラス電極でプローブした。上記「電位クランプ」モードは、 $-60\text{ mV}$  において上記細胞を保持する上記化合物の IC50 を評価するために使用した。さらに、上記「電流クランプ」モードを、電流注入に応じて、活動電位生成をブロックすることにおいて、上記化合物の効力を試験するために使用した。これら実験の結果を、上記化合物の効力プロフィールの定義に寄与した。

30

## 【0249】

DRGニューロンにおける電位クランプアッセイ

TTX 抵抗ナトリウム電流を、上記パッチクランプ技術の全細胞バリエーションを使用して、DRG 体から記録した。厚い壁のホウケイ酸塩ガラス電極 (WPI; Axopatch 200B 増幅器 (Axon Instruments) を使用して抵抗約  $3 \sim 4\text{ M}\Omega$ ) で、記録を室温 (約  $22^\circ\text{C}$ ) で行った。上記全細胞配置を確立した後、約 15 分間、上記ピペット溶液を、記録をはじめる前に上記細胞内で平衡化させた。電流を、 $2 \sim 5\text{ kHz}$  の間のローパスフィルタに通し、 $10\text{ kHz}$  においてデジタルサンプリングした。一連の抵抗を、 $60 \sim 70\%$  補正し、上記実験を通じて連続してモニターした。上記細胞内ピペット溶液と上記外部記録溶液との間の液相界面電位 (liquid junction potential) ( $-7\text{ mV}$ ) は、上記データ分析において計上されなかった。試験溶液を、重力駆動高速灌流システム (gravity driven fast perfusion system) (SF-77; Warner Instruments) を用いて、上記細胞に適用した。

40

## 【0250】

50

用量 - 応答関係を、上記実験特異的保持電位から、60秒ごとに1回 + 10 mV の試験電位へと上記細胞を反復して脱分極することによって、電圧クランプモードにおいて決定した。次の試験濃度に進む前に、ブロック効果は、プラトーにした。

【0251】

溶液

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

【0252】

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

10

【0253】

(化合物の NaV チャンネル阻害活性についての電流 - クランプアッセイ)

細胞を、Multiplamp 700A 増幅器 (Axon Inst) で全細胞配置において電流クランプした。ハウケイ酸ピペット (4 ~ 5 M) に、以下を充填した (mM 単位) : 150 グルコン酸 K、10 NaCl、0.1 EGTA、10 Hepes、2 MgCl<sub>2</sub> (KOH で pH 7.34 に緩衝化)。細胞をバッチ処理した (mM 単位) : 140 NaCl、3 KCl、1 MgCl<sub>2</sub>、1 CaCl<sub>2</sub>、および 10 Hepes)。ピペット電位を、シール形成する前にゼロにし; 液相界面電位を、獲得の間に校正した。記録を室温において行った。

20

【0254】

本明細書中の表 2 の例示的化合物は、本明細書上記に記載されるアッセイを使用して測定される場合、活性アゴニスト NaV 1.3 および / もしくは NaV 1.1 チャンネルである。

【0255】

本明細書において記載される実施形態の多くの改変およびバリエーションは、当業者に明らかなように、上記範囲から逸脱することなくなされ得る。本明細書に記載される特定の実施形態は、例示によってのみ提供される。

30

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2008/076928

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. C07D417/14 A61K31/33 A61P25/00

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 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data, BEILSTEIN Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/103980 A (BIOVITRUM AB [SE]; WILLIAMS MEREDITH [SE]; PYRING DAVID [SE]; VAAGBERG) 2 December 2004 (2004-12-02) abstract; claims; examples	1, 26, 27
A	WO 2005/097764 A (TAISHO PHARMA CO LTD [JP]; FUKUSHIMA HIROSHI [JP]; TAKAHASHI MASATO [J]) 20 October 2005 (2005-10-20) abstract; claims; examples	1, 26, 27

☐ 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.
- \*B\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 2009

Date of mailing of the international search report

03/03/2009

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

van Laren, Martijn

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2008/076928

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2004103980 A	02-12-2004	AU 2004240885 A1	02-12-2004
		CA 2525945 A1	02-12-2004
		EP 1631558 A1	08-03-2006
		US 2007066614 A1	22-03-2007
WO 2005097764 A	20-10-2005	JP 2007261945 A	11-10-2007

## 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 25/06	(2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 19/02	(2006.01)	A 6 1 P 19/02	
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 9/06	(2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 P 5/00	(2006.01)	A 6 1 P 5/00	
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 29/00	(2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	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,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,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,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,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 マーティンボロー, エスター

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 4, サンディエゴ, ポートベロー ドライブ 1 1 1 2 8

(72)発明者 ジマーマン, ニコル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 6, サンディエゴ, コンパス ポイント ドライブ ノース 1 1 5 6 8 アpartment 5 4

(72)発明者 ノイバート, ティモシー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 3 1, サンディエゴ, バリー ストック コート 1 0 7 2 1

(72)発明者 ハンプトン, タラ リアンヌ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 0 7, サンディエゴ, デル モンテ アベニュー 4 8 1 1 アpartment 1

F ターム(参考) 4C063 AA03 AA05 BB07 CC62 DD12 EE01

4C086 AA01 AA03 BC82 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14

ZA01 ZA05 ZA06 ZA08 ZA12 ZA39 ZA42 ZA66 ZA84 ZA96

ZB15 ZC02 ZC41