

(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2021-530478

(P2021-530478A)

(43) 公表日 令和3年11月11日(2021.11.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 417/12 (2006.01)</b>	C O 7 D 417/12 C S P	4 C O 5 5
<b>A61K 31/4439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4439	4 C O 6 3
<b>C07D 213/78 (2006.01)</b>	C O 7 D 213/78	4 C O 8 4
<b>A61K 31/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/44	4 C O 8 6
<b>C07D 221/02 (2006.01)</b>	C O 7 D 221/02	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 272 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2021-500411 (P2021-500411)	(71) 出願人	516386801
(86) (22) 出願日	令和1年7月9日 (2019.7.9)		リーバー インスティテュート インコー ポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和3年3月5日 (2021.3.5)		L I E B E R I N S T I T U T E , I N C .
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/041029		アメリカ合衆国 メリーランド州 212 05 ボルチモア ノース ウルフ スト リート 855 ナンバー300
(87) 国際公開番号	W02020/014246	(74) 代理人	100147485
(87) 国際公開日	令和2年1月16日 (2020.1.16)		弁理士 杉村 憲司
(31) 優先権主張番号	62/695,571	(74) 代理人	230118913
(32) 優先日	平成30年7月9日 (2018.7.9)		弁護士 杉村 光嗣
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100196298
			弁理士 井上 高雄
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 Na<sub>v</sub>1.8を阻害するためのピリジンカルボキサミド化合物

## (57) 【要約】

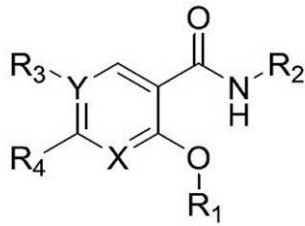
Na<sub>v</sub>1.8を阻害するためのピリジンカルボキサミド化合物、およびNa<sub>v</sub>1.8の活性または発現の増加に関連する状態、疾患、または障害を治療するための方法が開示される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(1)の化合物:

## 【化1】



(I);

10

ここで

Xは-CH-または窒素である;

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である;

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている;

20

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている;

30

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない;

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない;または

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする;

40

およびその薬学的に許容される塩。

## 【請求項2】

請求項1に記載の化合物:

Xは-CH-または窒素である;

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である;

R<sub>1</sub>はフェニルまたはピリジニルであり、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、-OOC(ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群より選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに-S-CF<sub>3</sub>からなる群より選択される整数)から選択される1つ以上の基で置換または置換されていない;

50

$R_2$ はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルは非置換または置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-ODTからなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、および $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_q-OH$ 、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8- $NR_6$   $R_7$ からなる群より選択される。ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、 $-S(=O)-R_9$ 、(ここで、 $R_9$ は $-NR_6$   $R_7$ からなる群より選択され、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群より選択される)、ならびに $-N=S(=O)-(R_{11})$ 、 $-C(=O)-R_8$ 、(ここで、それぞれの $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルである。(式中、 $R_6$ および $C_1$ - $C_4$ はHおよび、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はHまたは $_2$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル)ただし、Yが窒素であり、 $-CF_3$ がフェニルまたはピリジルである場合、 $-NR_6$   $R_7$ は $-NR_6$   $R_7$ ではない;

$R_3$ はYがCO $_n$ であるとき、H、cyano, halogen,  $-CF_3$ 、 $C_1$ - $C_8$  alkoxy,  $-O-CH(F)_2$ 、置換又は非置換 $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_3$ - $C_8$  cycloalkyl,  $-N^+(=O)-O^-$ からなる群から選択され、YがNであるときは存在しない;

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、 $-CF_3$ 、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および $R_4$ は同時に水素ではない;または

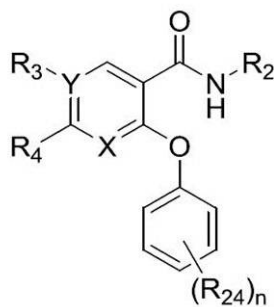
$R_3$ および $R_4$ が一緒になって、 $R_3$ および $R_4$ が結合している炭素原子を含む $C_3$ - $C_5$ 炭素環を形成することを条件とする;

およびその薬学的に許容される塩。

### 【請求項3】

化合物が以下の構造を有する、請求項1に記載の化合物:

### 【化2】



(I');

ここで

Xは $-CH-$ または窒素である;

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である;

$R_2$ は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファノニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている;

$R_3$ は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシ

ル、置換または非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、 $-NO_2$ からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$ および $R_4$ は同時に水素ではない；または

$R_3$ および $R_4$ が一緒になって、 $R_3$ および $R_4$ が結合している炭素原子を含む $C_3$ - $C_5$ 炭素環を形成することを条件とする；

nは、0、1、2、3、4および5から選択される整数である；

それぞれの $R_{24}$ は、モノ-、ジ-、及びトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、置換又は無置換の $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリアル、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリアルオキシル、アリアル、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、又はトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、及びアリアルアルコキシルからなる群から独立して選択される；

およびその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

$R_2$ がからなる群から選択される、請求項4に記載のコンパウンド：

【化3】



ここで

mは、0、1、2、3、4からなるグループから選択された整数である；

$R_{25}$ はH、モーフリル、オキサゾリル、ハロジェン、シアノ、 $-(CH_2)_q-OH$ からなる群から選択される群から選択される。ここで、qは1、2、3、4、5、6、7、8からなる群から選択される整数であり、ここで、qはHおよび $C_1$ - $C_4$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ または $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ のアルキル、および、 $-C(=O)-R_8$ のアルキルからなる群から選択される。ここで、 $R_8$ はHおよび $-NR_6$   $R_7$ のアルキル、および $C_1$ - $C_4$ のアルキルからなる群から選択され、それぞれの $R_9$ が独立して $C_1$ - $C_4$ のアルキル、 $-CF_3$ または $C_1$ - $C_4$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $R_6$ のアルキル、 $R_2$ または $-NR_6$   $R_7$ であり、 $-NR_6$   $R_7$ および $R_7$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ のアルキルからなる群から選択される；

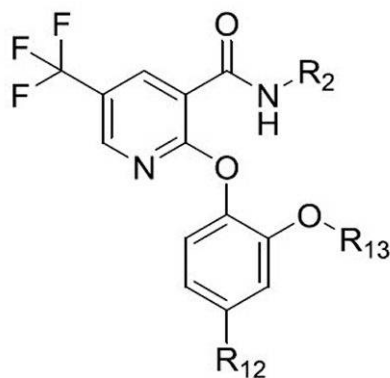
$R_{26}$ はハロゲンまたはシアノである；

それぞれの $R_{27}$ はH、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、シアノ、 $-$ および $NR_6R_7$ からなる群から独立して選択され；それぞれの $R_{28}$ は独立して、Hまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルである；

【請求項5】

式(1)の化合物が式(I-F)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化4】



(I-F)；

ここで

$R_2$ はアリアルおよびヘテロアリアルからなる群より選択され、ここで、アリアルまたは

ヘテロアリールはシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、からなる群より選択される置換基で任意に置換され、ここで、各々の $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである；

$R_{12}$ はハロジェンであり、

$R_{13}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【請求項6】

アリールおよびヘテロアリールがフェニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、およびピリミジニルからなる群から選択され、これらの各々はシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、からなる群から選択される置換基で任意に置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6R_7$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群から選択され、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルで請求項5に記載の化合物；

$R_{12}$ はフッ素で、

$R_{13}$ はメチカルである。

【請求項7】

$R_2$ が、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、3-モルホリノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-ピリジル、4-ピリジル、6-シアノ-3-ピリジル、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-オキサゾール-5-イルフェニル基、3-ジメチルスルファモフェニル基、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、ピリミジン-4-イル、(トリフルオロスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メトキシ-4-ピリジル、3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、ピリダジン-4-イル、およびジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ。

【請求項8】

化合物が式(I-G)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化5】



(I-G);

ここで

$R_1$ は $C_1-C_8$ アルキル、ハロゲン、および $C_1-C_8$ アルコキシルの1つ以上で置換されたフェニルであり、 $C_1-C_8$ アルコキシルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

$R_{14}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【請求項9】

$R_1$ が2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-プロピルフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、2-イソプロポキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

化合物が式(I-H-i)の化合物で請求項1に記載の化合物：

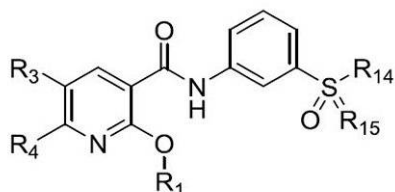
10

20

30

40

## 【化6】



(I-H-i);

ここで

10

R<sub>1</sub>はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルは非置換であり得るか、またはハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、--R<sub>5</sub>の1つ以上で置換され得、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択される;

R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はHまたは-CF<sub>3</sub>である。ただし、R<sub>3</sub>がHの場合、R<sub>4</sub>は-CF<sub>3</sub>で、R<sub>4</sub>がHの場合、R<sub>3</sub>は-CF<sub>3</sub>である

R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルであり、

R<sub>15</sub>はOまたはNR<sub>10</sub>であり、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルである。

20

## 【請求項11】

R<sub>1</sub>が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロメトキシフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、1,3-ベンゾチアゾール-4-イル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、および2-クロロフェニル。

## 【請求項12】

30

化合物が式(I-H-ii)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化7】



(I-H-ii);

40

ここで

R<sub>1</sub>はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルはハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、--R<sub>5</sub>(ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はHまたは-CF<sub>3</sub>であり、ただし、R<sub>3</sub>がHである場合、R<sub>4</sub>は-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>4</sub>はHである場合、R<sub>3</sub>は-CF<sub>3</sub>)のうちの1つ以上で置換されていてもよく、または置換されていてもよい。

## 【請求項13】

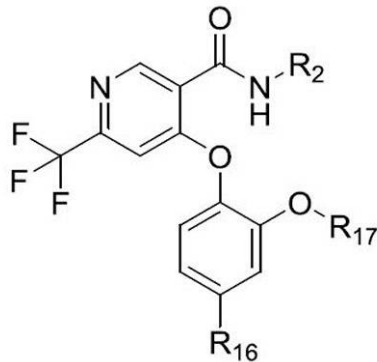
50

R<sub>1</sub>が、2,4-ジクロロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、および2-クロロ-4-メトキシフェニルからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

化合物が式(I-I)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化8】



10

ここで

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択され、フェニルはハロゲン、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、および-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、のうちの一つ以上で置換され得、ここで、各々のR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

20

R<sub>16</sub>はハロジェンであり、

R<sub>17</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【請求項15】

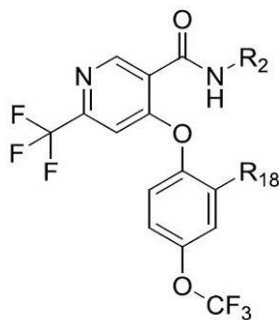
R<sub>2</sub>が、3-メチルスルフィニルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基、ピリダジニル、およびピリジルからなる群より選択される、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

化合物が式(I-J)の化合物で請求項1に記載の化合物：

30

【化9】



40

ここで

R<sub>2</sub>はフェルおよびピリジルから成る群から選択され、ここで、-C(=O)-R<sub>8</sub>はR<sub>8</sub>が-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれのR<sub>9</sub>が独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェル、-CF<sub>3</sub>または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>はHまたは-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>、のアルキルであり、

R<sub>18</sub>はハロジェンであるから成る群から選択される、1つまたは複数のフロジェンで置換される。ここで、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェルから成る群から選択される

50

。

## 【請求項17】

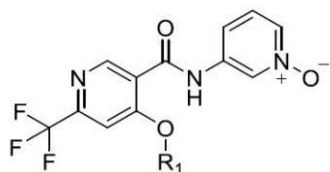
$R_2$ が、3-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-ピリジル、および4-ピリジルからなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

## 【請求項18】

化合物が式(I-K)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化10】

10



(I-K);

ここで

$R_1$ はハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-p$ - $CF_3$ の1つ以上で置換されたフェニルであり、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p$ - $CF_3$ からなる群から選択され、ここで、 $p$ は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数である。

20

## 【請求項19】

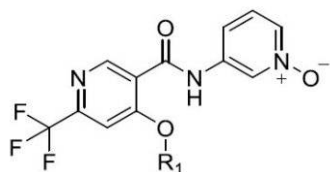
$R_1$ が、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、および3,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項20】

化合物が式(I-L)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化11】

30



(I-K);

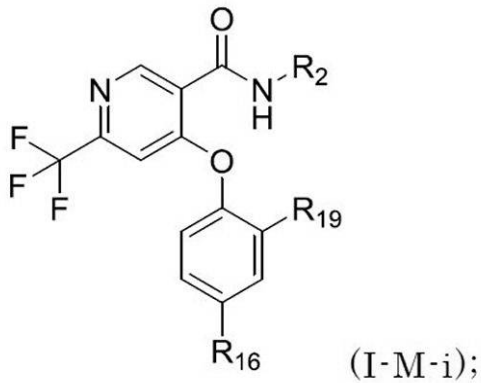
ここで、フェニルは $-S(=O)_2$ - $R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})$ - $R_{11}$ 、および $-N=S(=O)$ - $(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $-NR_6R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

40

## 【請求項21】

化合物が式(I-M-i)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 2】



10

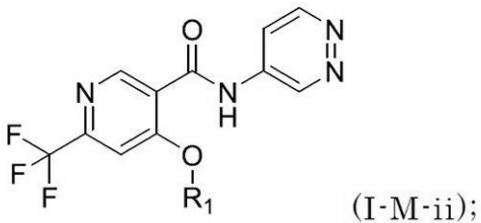
ここで

$R_2$  は 3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基またはピリジン-4-イルである；  
 $R_{16}$  はハロジェンであり、  
 $R_{19}$  は  $C_1$  - $C_4$  アルキルである。

## 【請求項 2 2】

化合物が式 (I-M-ii) の化合物で請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 1 3】



20

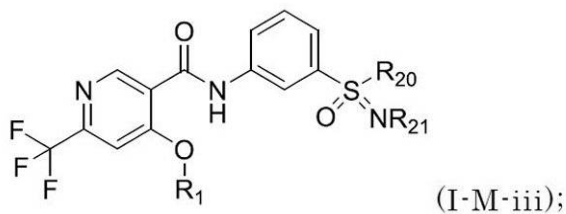
ここで、 $R_1$  は、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および 2,4-ジフルオロフェニルからなる群より選択される。

30

## 【請求項 2 3】

化合物が式 (I-M-iii) の化合物で請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 1 4】



40

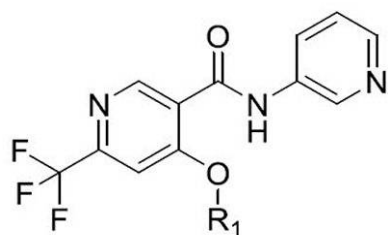
ここで

$R_1$  は、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および 2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される；  
 $R_{20}$  は  $C_1$  - $C_4$  のアルキルであり、  
 $R_{21}$  は H または  $C_1$  - $C_4$  のアルキルである。

## 【請求項 2 4】

化合物が式 (I-M-iv) の化合物で請求項 1 に記載の化合物：

## 【化 1 5】



一エム四;

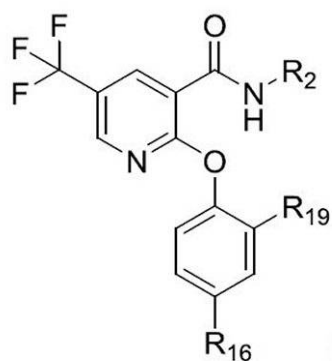
ここで、 $R_1$ は、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。

10

## 【請求項 2 5】

化合物が式 (I-N) の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 6】



(I-N);

20

ここで

$R_2$ は、3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、およびピリダジン-4-イルからなる群より選択される;

$R_{16}$ はハロジェンであり、

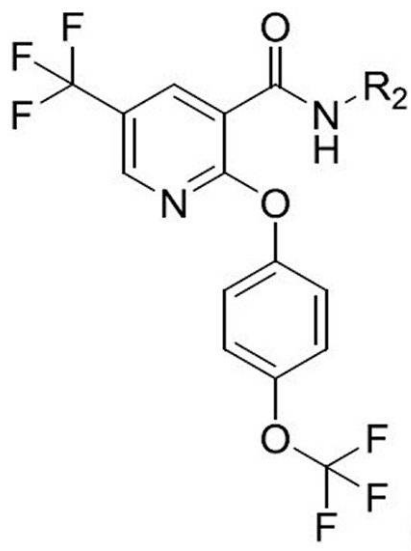
30

$R_{19}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

## 【請求項 2 6】

化合物が式 (I-O) の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 7】



(I-O);

40

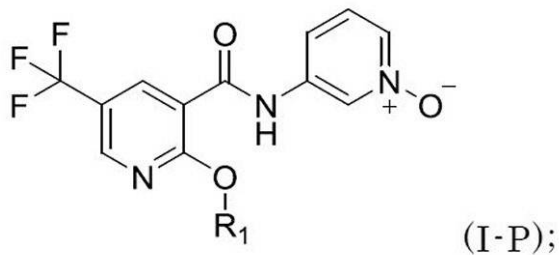
50

ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキルまたは $-NR_6R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【請求項 27】

化合物が式(I-P)の化合物で請求項1に記載の化合物:

【化 18】



10

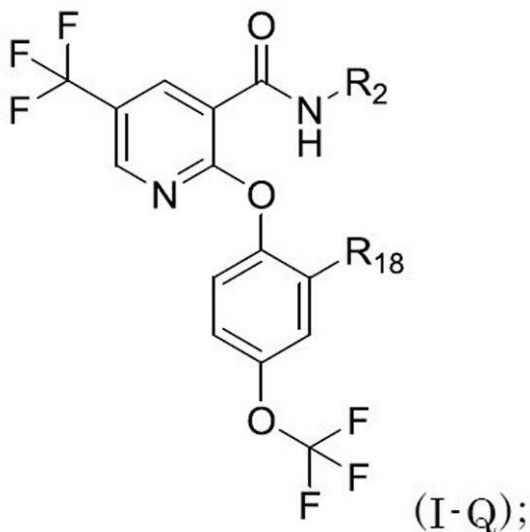
ここで、 $R_1$ は、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群より選択される。

20

【請求項 28】

化合物が式(I-Q)の化合物で請求項1に記載の化合物:

【化 19】



30

ここで

$R_2$ は、フェニル基、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される;

ここで

$C_1-C_8$ の未置換または置換の $R_5$ でアルキ、ハロジェン、シアノ、オキソ、オキソ、 $-OOC$ からなるグループから選択された1つ以上のグループで、 $R_8$ が1、2、3、4、5、6、7、および8からなるグループから選択された整数である。ここで、 $q$ はそれぞれの $R_9$ が独立して $C_1-C_8$ のアルキル、 $-CF_3$ 、および $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_q-OH$ であり、Hおよび $R_7$ のアルキル、 $C_1-C_4$ のアルキル、モフォリニル、オキサリル、 $R_{11}$ がHおよび $-NR_6R_7$ のアルキル、および $R_6$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-OOCR_{11}$ のアルキルからなるグループから選

40

50

択された、 $-C(=O)-R_8$ 、で1、2、4、3、6、6、7、 $C_1 - C_4$ および8からなるグループから選択された整数である。ここで、 $C_1 - C_4$ および $C_1 - C_4$ はHまたは、 $-C(=O)-R_8$ 、のアルキル、および $-N=S(=O)-$ (のアルキルからなるグループから選択される。ここで、 $R_8$ および $-N=S(=O)-$ (はHおよび $R_7$ のアルキル、および $-N=S(=O)-$ (のアルキルからなるグループから選択されたものであり、 $_2$ は $-N=S(=O)-$ (のアルキルである；

ピリジルは無置換または $C_1 - C_8$ アルキル、オキソ、 $C_1 - C_8$ アルコキシル、ハロゲンで置換されており、

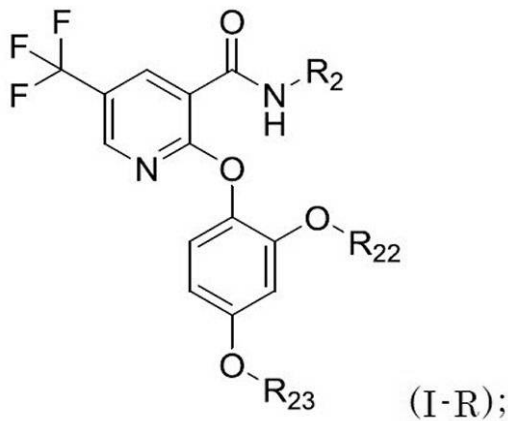
$R_{18}$ はハロゲンである。

【請求項 29】

化合物が式(I-R)の化合物で請求項1に記載の化合物：

10

【化 20】



20

ここで

$R_2$ は3-(methylsulfonimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、

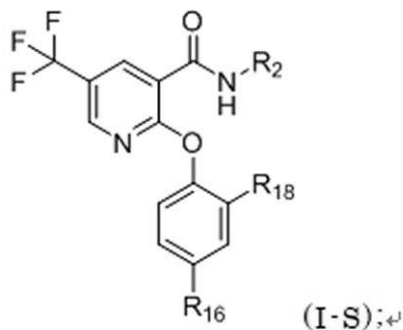
$R_{22}$ および $R_{23}$ はそれぞれ $C_1 - C_4$ のアルキルである。

【請求項 30】

化合物が式(I-S)の化合物で請求項1に記載の化合物：

30

【化 21】



40

ここで

$R_2$ は3-(methylsulfonimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、

$R_{16}$ および $R_{18}$ はそれぞれハロジェンである。

【請求項 31】

式(1)の化合物がからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物：

6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体3)；

N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(1)；

50

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(2);

N-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(3);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(4);

N-(4-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(5);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(6);

N-(6-シアノ-3-ピリジル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(7);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(8);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-オキサゾール-5-イルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(9);

N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(10);

N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(11);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(12);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル基]ピリジン-3-カルボキサミド(13);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(14);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(15);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(16);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(17);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(18);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(19);

N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(20);

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(22);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(23);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-プロピルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(24);

2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(25);

2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26);

10

20

30

40

50

2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(27);

2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(28);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(29);

ニ-(ニクロロ四メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン三イル)-五-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(三〇);

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(31);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(32);

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(33);

2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(36);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(37);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(38);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39);

2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(41);

2-(3-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(42);

2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43);

2-(4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(44);

2-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(45);

2-(2-イソプロピルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46);

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(47);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(48);

2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(49);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(51);

10

20

30

40

50

2-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(52);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(53);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(54);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)ピリジン-3-カルボキサミド(55);

2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(56);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(57);

2-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(58);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(59);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(60);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(61);

2-(2-クロロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(62);

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(63);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(64);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(65);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(66);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(67);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(68);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(69);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(70);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(71);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(72);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(73);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(74);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(75);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(76);

10

20

30

40

50

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(77);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(78);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(79);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(80);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(82);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(83);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(85);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(87);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(88);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(89);

3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン-1-オキシド(90);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(91);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(92);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(93);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(94);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(95);

N-ピリダジン-4-イル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(96);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(97);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(98);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(99);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(101);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(102);

10

20

30

40

50

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(103);

2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(104);

N-(ピリジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(105)

4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(106);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(107);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(108);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(109);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(110);

5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(111);

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(112);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(113);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(114);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(115);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(116);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(117);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(118);

5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(119);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(120);

N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121);

N-(3-スルファモイルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(122);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(123);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(124);

N-(3-エチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(125);

N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(126);

N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(127);

10

20

30

40

50

N-ピリダジン-4-イル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(128);

N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(129);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドエナンチオマーA(130);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B(131);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(132);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(133);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(134);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(135);

3-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(136);

3-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(137);

3-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(138);

3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(139);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(140);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(141);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(142);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-エチルスルフォニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(143);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(144);

4-ピリジル2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(145);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(146);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチルピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(147);

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(148);

N-(3-アセチルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(149);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(150);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(151);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(152);

10

20

30

40

50

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(153);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(154);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(155);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(156);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリミジン-5-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(157);

N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(158);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(159);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(160);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(161);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(162);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(163);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(164);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(165);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(チアジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(166);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(167);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(168);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(169);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(170);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(171);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(172);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(173);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(174);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(176);

5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(177);

10

20

30

40

50

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(178);

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(179);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(180);および5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(181)。

【請求項32】

Na<sub>v</sub> 1.8ナトリウムイオンチャネルを調節するための方法であって、それを必要とする被検者に、被検者に対する請求項1~31のいずれかの化合物の調節有効量を投与することを含む方法。

10

【請求項33】

Na<sub>v</sub> 1.8を阻害するための方法であって、それを必要とする被検者に、被検者に対する請求項1~31のいずれかの化合物の阻害有効量を投与することを含む方法。

【請求項34】

増加したNa<sub>v</sub> 1.8活性または発現に関連する状態、疾患、または障害の症状を処理および/または低減するための方法であって、その処理を必要とする被検者に、その状態、疾患、または障害の症状を処理および/または低減するために、被検者に、治療有効量の請求項1~29のいずれかの化合物を投与することを含む、方法。

20

【請求項35】

Na<sub>v</sub> 1.8の活性または発現の増加に関連する状態、疾病、または障害が、疼痛、呼吸器疾患、神経障害、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項36】

疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法疼痛、外傷痛、手術後疼痛、出産痛、分娩痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続性疼痛、末梢性介在性疼痛、中枢性介在性疼痛、慢性頭痛、片頭痛、洞性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項35記載の方法。

【請求項37】

疾患または状態がHIV治療誘発神経障害、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、痛み、熱感受性、トサルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、末梢神経障害、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性ジストニア、筋無力症候群、悪性高熱症、条件線維症、偽アルドステロン症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャネル毒素関連疾患、家族性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかんからなる群より選択される、請求項35記載の方法部分発作および全身性强直発作、脚症候群、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷による神経保護、頻脈性不整脈、心房細動、ピットホブキンス症候群(PTHS)。

30

【請求項38】

前記被検者に1つ以上の追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項34に記載の治療法。

40

【請求項39】

前記1つ以上の追加の治療薬が、アセトアミノフェン、1つ以上のNSAID、オピオイド鎮痛薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項40】

式(1)の化合物の、このような障害に罹患した被検者における増加したNa<sub>v</sub> 1.8活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を治療するための医薬の製造における使用。

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

50

本出願は2018年7月9日に出願された米国願第62/695,571号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

現代薬局方には、ステロイド性・非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、アミン再取り込み阻害薬、オピオイド(Pain Medicine)など、急性・慢性疼痛に対するさまざまな治療法がある。すべてが責任を負い、特にオピオイド乱用の最近の流行(Skolnick, 2018)を考慮して、疼痛管理のための新規なアプローチを開発するために広範な努力がなされてきた(Yekkiralaら、2017)。電位依存性ナトリウムチャンネル( $\text{Na}_v$ ) (Catterall, 2012)は感覚ニューロンにおけるニューロン伝導におけるそれらの顕著な役割を考慮すると、疼痛治療のための論理的標的である(Ruizら、2015)。

10

【0003】

全体として、主孔形成 サブユニットには9種類のサブタイプが知られている。 $\text{Na}_v$  1.1、 $\text{Na}_v$  1.2、 $\text{Na}_v$  1.3 のサブタイプは主に中核システム(CNS)で表現されているが、 $\text{Na}_v$  1.4 と $\text{Na}_v$  1.5 は骨格と心拍の筋肉に豊富である。 $\text{Na}_v$  1.6はペリフェラル・ナーバス・システム(PNS)とCNSの両方で表されることが示されているが、 $\text{Na}_v$  1.7、 $\text{Na}_v$  1.8、 $\text{Na}_v$  1.9は通常、PNSに限定されていると考えられる(YuとCatterall, 2003)。非選択的ナトリウムチャンネル阻害薬は抗不整脈薬、抗痙攣薬、局所麻酔薬として利用可能であるが、慢性疼痛の一般的な治療に適切なものはない(Eijkelkamp et al, 2012)。チャンネルの $\text{Na}_v$ 家庭は高度に相同であり、そして選択的な薬剤様配位子を得ることは、重要な課題である(バガルら、2014)。しかし、比アイソフォームの選択的阻害剤(Jukicら、2014)または活性化因子(Deuisら、2017)の同定は、多くの障害において可能性を有する。

20

【0004】

$\text{Na}_v$  1.7および $\text{Na}_v$  1.8アイソフォームの両方はPNSにおける侵害受容体上のそれらの存在のために、疼痛の処理のための標的としてかなりの注目を集めている(Jukicら、2014)。このチャンネルの広範なヒト遺伝的バリデーション(Bennettおよびウッド、2014)および選択的な種類のインヒビターの発見(McCormackら、2013)を考慮して、強力な取り組みが $\text{Na}_v$ 1.7に向けられてきた(Vetterら、2017)。しかしながら、いくつかの選択的 $\text{Na}_v$  1.7インヒビターのヒト臨床試験は期待はずれであり(ドネルら、2018; ザクルツェウスから、2017)、代替標的として $\text{Na}_v$  1.8を示唆している(ハンら、2016)。

30

【0005】

$\text{Na}_v$  1.8ナトリウムチャンネルの細孔形成 サブユニットはSCN10A遺伝子によってコードされ、そして主に(排他的ではないが)後根神経節(DRG)ニューロンおよび三叉神経節ニューロンおよび節神経節ニューロンにおいて発現される(Akopianら、1996; Shieldsら、2012)。これらのニューロンは活動電位の伝達および反復発火に重要であるニューロン活動電位の脱分極相の間、内向きナトリウム電流の大部分を媒介する(Akopianら、1999)。げっ歯類SCN10A遺伝子ノックアウトおよびノックダウン検討は炎症性および神経障害性疼痛における $\text{Na}_v$  1.8の関与を示す(Dongら、2007)。SCN10Aにおけるヘテロ接合性機能獲得突然変異はDRGニューロンの異常な発火を引き起こし、ヒトにおける疼痛性小線維ニューロパチーに関連しており、これはさらに $\text{Na}_v$  1.8を侵害受容性ニューロン機能に関連させる(Faberら、2012)。

40

【0006】

疼痛の治療を超える $\text{Na}_v$  1.8インヒビターの機会も存在する。マウンティングエビデンスは $\text{Na}_v$  1.8が脳内で発現され(Luら、2015)、多発性硬化症(MS)の病因に関与することを示す。いくつかの報告は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)(Blackら、2000)およびMS患者の小脳プルキンエニューロン(Damarjianら、2004)を有するマウスにおいて、 $\text{Na}_v$ 1.8が異所的に発現することを示している。 $\text{Na}_v$  1.8の異所性発現は小脳プルキンエ細胞における異常な発火パターン、およびマウスモデルにおける運動失調の明らかな徴候がない場合の運動協調欠損を引き起こす(Shieldsら、2012)。

【0007】

50

重要なことに、 $\text{Na}_v$  1.8ブロッカN-メチル-6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(PF 01247324)での治療はMSのマウスモデルにおいて小脳欠損を逆転させ、それによってMSを治療するための電位新規なアプローチを確立する(Shieldsら、2015)。皮質神経性生理に対する転写因子4(TCF4)破壊のex vivo皮質現像モデルからのデータは、TCF4が正常にCNSにおけるSCN10A遺伝子の発現を抑制するというin vivoエビデンスを実証する。TCF4ハプロ不全(Sweatt, 2013)によって定義されるピットホブキンス症候群(PTHS)と呼ばれる遺伝型の自閉症のex vivo細胞モデルと2つの独立した齧歯類モデルにおいて、TCF4欠損は活動電位出力の有意な減少を特徴とする異常な電気生理学的表現型を生じることが示され、これらの表現型はSCN10Aの発現増加と関連していた( $\text{Na}_v$  1.8)(Rannelsら、2016)。さらに、上記PTHSモデルにおいて、N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(PF 4531083)および5-(4-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド(A-803467)などの $\text{Na}_v$  1.8インヒビターは、いくつかの興奮性表現型を迅速に逆転させることができることが示され。これらの結果は正常な末梢制限 $\text{Na}$ チャンネル $\text{Na}_v$  1.8の脳内異所性発現がPTHSの症状の一部を引き起こし、 $\text{Na}_v$  1.8の阻害剤がPTHS患者に対して治療価値を有することを示唆する。

10

## 【0008】

$\text{Na}_v$  1.8チャンネルはまた、背中(Bucknillら、2002)および歯髄(Rentonら、2005)に関連する構造において発現され、そして原因痛(Shembalkarら、2001)および炎症性腸状態(BeyakおよびVanner、2005)におけるNav1.8チャンネルの役割についてのエビデンスが存在する。

20

## 【0009】

$\text{Na}_v$  1.8は、家庭のほとんどの他のメンバーを阻害する古典的なナトリウムチャンネル阻害剤テトロドトキシンによる阻害に「耐性」であるという点で、電位依存性イオンチャンネルの家庭のほとんどの他のメンバーと有意に異なっている(CesteleおよびCatterall, 2000)。N-メチル-6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(PF 01247324)(Bagal et al., 2015)、5-(4-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド(A-803467)(Kort et al., 2008)、および5-(4-ブトキシ-3-クロロフェニル)-N-[[2-(4-ホルホルニル)-3-ピリジニル]メチル-3-ピリジンカルボキサミド(A-887826)(Zhang et al., 2010)などの $\text{Na}_v$  1.8インヒビターは、文献で知られている(図1(先行技術))。種々の疼痛モデルにおける有効性を、炎症性および神経障害性の両方の疼痛げっ歯類モデルにおいて見られる効果を用いて試験した(Jarvisら、2007; Payneら、2015)。これらの化合物およびそれらに類似する化合物は、他のイオンチャンネルに対する選択性および薬物動態の不良を含む種々の欠点を有する。

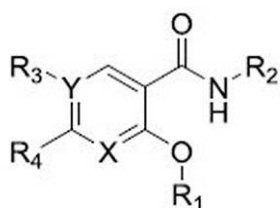
30

## 【発明の概要】

## 【0010】

いくつかの態様では、本開示の被検者物が式(I)の化合物を提供する：

## 【化1】



(I):

40

ここで

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

$\text{R}_1$ はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは

50

、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリーロキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている；

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリーロキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

Yが炭素である場合、R<sub>3</sub>は、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(=O)-O<sup>-</sup>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【0011】

式(1)の化合物の特定の態様において：

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はフェニルまたはピリジニルからなる群から選択され、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換されていないか、または置換されていないC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、-OOO Cからなる群から選択される1つ以上の基で置換されており、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに-S-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される整数である；

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアゾリルは非置換または置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-ODTからなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、および-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択される。ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、(ここで、R<sub>8</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択され、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択される)、ならびに-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)、-C(=O)-R<sub>8</sub>、(ここで、それぞれのR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。(式中、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよび、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>アルキルからなる群より選択され、R<sub>10</sub>はHまたは<sub>2</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)ただし、Yが窒素であり、-CF<sub>3</sub>がフェニルまたはピリジルである場合、-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>ではない；

R<sub>3</sub>はYがCOnのとき、H、cyano, halogen, -CF<sub>3</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoxy, -O-CH(F)<sub>2</sub>, substituted or非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl, NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、YがNのときは存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、-CF<sub>3</sub>、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C

10

20

30

40

50

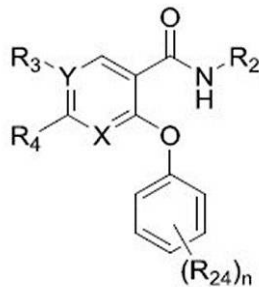
8 アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および  $R_4$  は同時に水素ではない；または  $R_3$  および  $R_4$  が一緒になって、 $R_3$  および  $R_4$  が結合している炭素原子を含む  $C_3$  -  $C_5$  炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

【0012】

式(1)の化合物のより特定の態様において、化合物は以下の構造を有する：

【化2】



(I'):

ここで

$X$ は-CH-または窒素である；

$Y$ は炭素または窒素であり、ただし、 $X$ および $Y$ の少なくとも一方は窒素である；

$R_2$ は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_1$  -  $C_8$ アルキル、 $C_3$  -  $C_{10}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、 $C_1$  -  $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

$R_3$ は、 $Y$ が炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$  -  $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルコキシル、置換または非置換 $C_1$  -  $C_8$ アルキル、 $C_3$  -  $C_8$ シクロアルキル、 $-NO_2$ からなる群から選択され、 $Y$ が窒素である場合には存在しない；

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$  -  $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1$  -  $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および  $R_4$  は同時に水素ではない；または  $R_3$  および  $R_4$  が一緒になって、 $R_3$  および  $R_4$  が結合している炭素原子を含む  $C_3$  -  $C_5$  炭素環を形成することを条件とする；

$n$ は、0、1、2、3、4および5から選択される整数である；

それぞれの $R_{24}$ は、モノ-、ジ-、及びトリハロ- $C_1$  -  $C_4$ アルキル、置換又は無置換の $C_1$  -  $C_8$ アルキル、 $C_3$  -  $C_{10}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリールオキシル、アリール、 $C_1$  -  $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、又はトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、及びアリールアルコキシルからなる群から独立して選択される；

およびその薬学的に許容される塩。

【0013】

公式(I')の特定の局面において、 $R_2$ はから成る群から選択される：

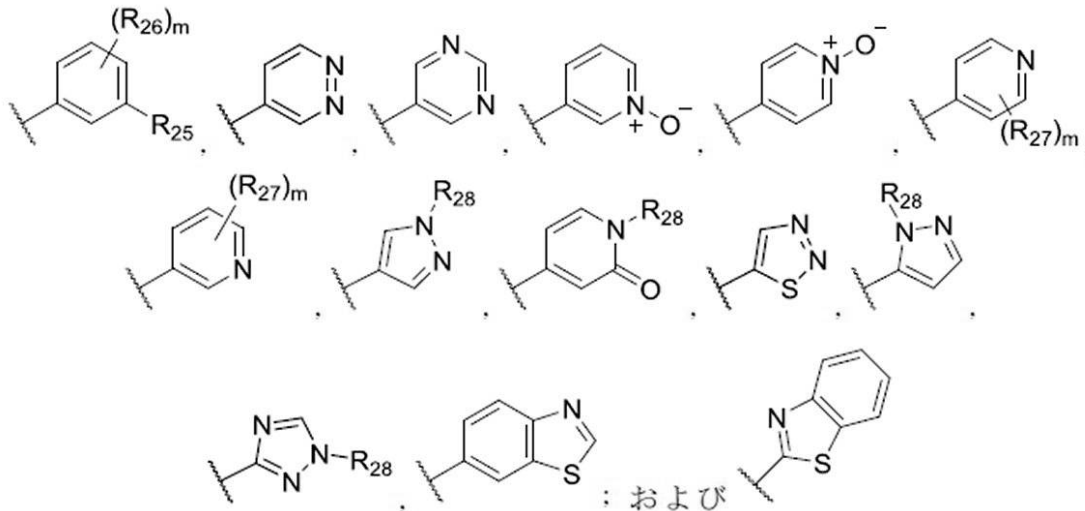
10

20

30

40

## 【化3】



ここで

$m$ は、0、1、2、3、4からなるグループから選択された整数である；

$R_{25}$ はH、モーフリル、オキサゾリル、ハロジェン、シアノ、 $-(CH_2)_q-OH$ からなる群から選択される群から選択される。ここで、 $q$ は1、2、3、4、5、6、7、8からなる群から選択される整数であり、ここで、 $q$ はHおよび $C_1-C_4$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ または $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、のアルキル、および、 $-C(=O)-R_8$ 、のアルキルからなる群から選択される。ここで、 $R_8$ はHおよび $-NR_6$ 、 $R_7$ のアルキル、および $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択され、それぞれの $R_9$ が独立して $C_1-C_4$ のアルキル、 $-CF_3$ または $C_1-C_4$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $R_6$ のアルキル、 $R_2$ または $-NR_6$ 、 $R_7$ であり、 $-NR_6$ 、 $R_7$ および $R_7$ はHまたは $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択される；

$R_{26}$ はハロゲンまたはシアノである；

それぞれの $R_{27}$ はH、ハロゲン、 $C_1-C_8$ アルコキシル、シアノ、 $-$ および $NR_6R_7$ からなる群から独立して選択され；

それぞれの $R_{28}$ は独立して、Hまたは $C_1-C_4$ アルキルである；

## 【0014】

他の局面において、現在開示されている被検者物質はそれを必要とする被検者に、調節有効量の式(1)の化合物を被検者に投与することを含む、 $Na_v$  1.8ナトリウムイオンチャネルを調節するための方法を提供する。

## 【0015】

他の局面において、本開示の被検者物は $Na_v$  1.8を阻害するための方法を提供し、この方法はそれを必要とする被検者に、阻害有効量の式(1)の化合物を被検者に投与する工程を包含する。

## 【0016】

さらに他の局面において、本開示の被検者は増加した $Na_v$  1.8活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処理するための方法を提供し、この方法はそれを処理する必要がある被検者に、式(1)の化合物の治療有効量を被検者に投与する工程を包含する。

## 【0017】

特定の局面において、増加した $Na_v$  1.8活性または発現に関連する状態、疾病、または障害は、疼痛、呼吸器疾患、神経障害、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される。

## 【0018】

本明細書に開示されている被検者事項の特定の局面は本明細書に開示されている被検者事項によって全体的または部分的に対処されており、本明細書において以下に最もよく記載されている添付の実施例に関連して説明が進むにつれて、他の局面が明らかになるのであろう。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0019】

以上、本開示の被検者事項を概略的に説明したが、必ずしも一定の縮尺で描かれていない添付図面に言及する：

【図1】図1は、当該技術分野(先行技術)で公知の前臨床および臨床 $\text{Na}_v 1.8$ インヒビターを表す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0020】

ここで開示される被検者事項は、以下により完全に記載される。ここで開示される被検者事項は多くの様々な形態で具現化されてもよく、ここで説明される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではなく、むしろ、これらの実施形態は本発明が適用可能な法的要件を満たすように提供される。実際、本明細書に記載されている現在開示されている被検者事項の多くの修正形態および他の実施形態は、前記の説明に提示されている教示の利益を有する、現在開示されている被検者事項が関係する当業者には思い浮かぼう。したがって、現在開示されている被検者事項は開示されている具体的な実施形態に限定されるべきではなく、修正および他の実施形態は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。

10

## 【0021】

1.  $\text{Na}_v 1.8$ を阻害するためのピリジンカルボキシアミド化合物

## 【0022】

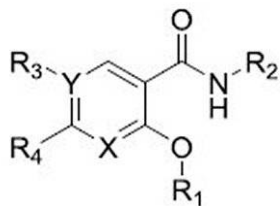
本開示の被検者物質は、ナトリウムチャンネルインヒビター、および増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処置するためのそれらの使用を提供する。

20

## 【0023】

いくつかの実施形態では、現在開示されている被検者物質が式(I)の化合物を提供する：

## 【化4】



(I);

30

ここで

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

$R_1$ はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシ、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシ、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている；

40

$R_2$ は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシ、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシ、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシ、アリールアルコキシ、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群

50

から選択される1つ以上の基で置換されている；

$R_3$ は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、置換または非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、 $-NO_2$ からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および $R_4$ は同時に水素ではない；または

$R_3$ および $R_4$ が一緒になって、 $R_3$ および $R_4$ が結合している炭素原子を含む $C_3$ - $C_5$ 炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【0024】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、：

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

$R_1$ はフェニルまたはピリジニルであり、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換されていないか、または置換されていない $C_1$ - $C_8$ アルキル、ハロゲン、 $-OOC$ からなる群より選択される1つ以上の基で置換されており、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p$ - $CF_3$ からなる群より選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに $-S-CF_3$ からなる群より選択される整数である；

$R_2$ はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルは非置換または置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $-ODT$ からなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、および $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_q-OH$ 、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8- $NR_6$   $R_7$ からなる群より選択される。ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、 $-S(=O)-R_9$ 、(ここで、 $R_9$ は $-NR_6$   $R_7$ からなる群より選択され、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群より選択される)、ならびに $-N=S(=O)-(R_{11})$ 、 $-C(=O)-R_8$ 、(ここで、それぞれの $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルである。(式中、 $R_6$ および $C_1$ - $C_4$ はHおよび、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はHまたは $_2$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル)ただし、Yが窒素であり、 $-CF_3$ がフェニルまたはピリジニルである場合、 $-NR_6$   $R_7$ は $-NR_6$   $R_7$ ではない；

$R_3$ はYがCONのとき、H, cyano, halogen,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_8$  alkoxy,  $-O-CH(F)_2$ , substituted or 非置換 $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_3$ - $C_8$  cycloalkyl,  $-NO_2$ からなる群から選択され、YがNのときは存在しない；

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、 $-CF_3$ 、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および $R_4$ は同時に水素ではない；または

$R_3$ および $R_4$ が一緒になって、 $R_3$ および $R_4$ が結合している炭素原子を含む $C_3$ - $C_5$ 炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【0025】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、化合物は、以下の構造を有する：

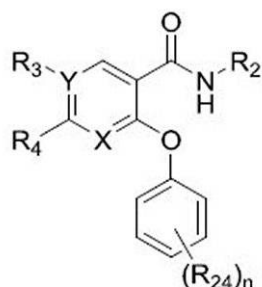
10

20

30

40

## 【化5】



(I')

10

ここで

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

20

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

30

nは、0、1、2、3、4および5から選択される整数である；

それぞれのR<sub>24</sub>は、モノ-、ジ-、及びトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換又は無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、又はトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、及びアリールアルコキシルからなる群から独立して選択される；

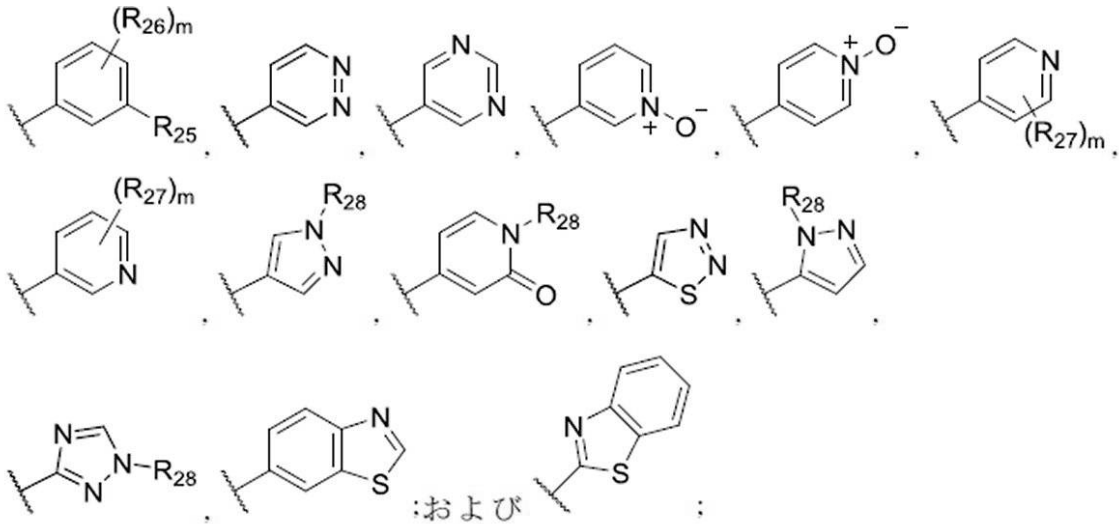
およびその薬学的に許容される塩。

## 【0026】

式(I')R<sub>2</sub>のコンパウンドの特定の実施形態はからなる群から選択される：

40

## 【化6】



10

ここで

$m$ は、0、1、2、3、4からなるグループから選択された整数である；

$R_{25}$ はH、モーフリル、オキサゾリル、ハロジェン、シアノ、 $-(CH_2)_q-OH$ からなる群から選択される群から選択される。ここで、 $q$ は1、2、3、4、5、6、7、8からなる群から選択される整数であり、ここで、 $q$ はHおよび $C_1-C_4$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ または $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、のアルキル、および、 $-C(=O)-R_8$ 、のアルキルからなる群から選択される。ここで、 $R_8$ はHおよび $-NR_6$ 、 $R_7$ のアルキル、および $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択され、それぞれの $R_9$ が独立して $C_1-C_4$ のアルキル、 $-CF_3$ または $C_1-C_4$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $R_6$ のアルキル、 $R_2$ または $-NR_6$ 、 $R_7$ であり、 $-NR_6$ 、 $R_7$ および $R_7$ はHまたは $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択される；

20

$R_{26}$ はハロゲンまたはシアノである；

それぞれの $R_{27}$ はH、ハロゲン、 $C_1-C_8$ アルコキシル、シアノ、-および $NR_6R_7$ からなる群から独立して選択され；

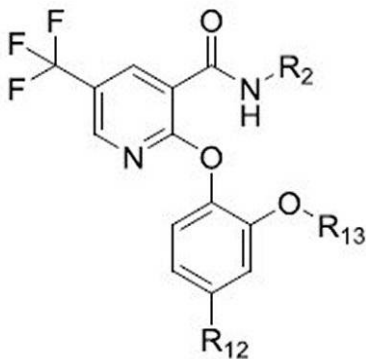
それぞれの $R_{28}$ は独立して、Hまたは $C_1-C_4$ アルキルである；

## 【0027】

30

いくつかの実施形態では、式(1)の化合物が式(I~F)の化合物である；

## 【化7】



(I-F):

40

ここで

$R_2$ はアリールおよびヘテロアリールからなる群より選択され、ここで、アリールまたはヘテロアリールはシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、からなる群より選択される置換基で任意に置換され、ここで、各々の $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6$ 、 $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はH

50

またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

R<sub>12</sub>はハロゲンであり、

R<sub>13</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0028】

式(I~F)の化合物のいくつかの実施形態ではアリールおよびヘテロアリールがフェニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピリジンN-オキシド、およびピリミジニルからなる群から選択され、これらの各々はシアノ、ヘテロシクロアルキル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、および-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>、からなる群から選択される置換基で任意に置換され、ここで、各R<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、または-NR<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

10

R<sub>12</sub>はフッ素で、R<sub>13</sub>はメチカルである。

【0029】

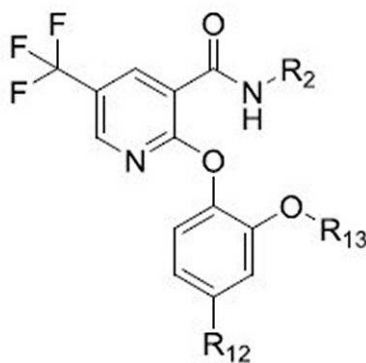
式(I-F)の化合物の特定の実施形態において、R<sub>2</sub>は、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、3-モルホリノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-ピリジル、4-ピリジル、6-シアノ-3-ピリジル、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-オキサゾール-5-イルフェニル基、3-ジメチルスルファモイルフェニル基、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、ピリミジン-4-イル、(トリフルオロスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メトキシ-4-ピリジル、3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、ピリダジン-4-イル、およびジメチル(オキソ)-。

20

【0030】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-G)の化合物である：

【化8】



(I-F);

30

ここで

R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、およびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシルの1つ以上で置換されたフェニルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0031】

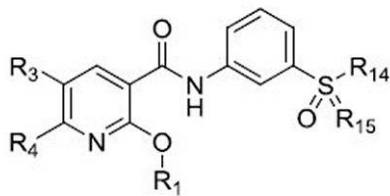
40

式(I-G)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は、2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-プロピルフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、2-イソプロポキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群から選択される。

【0032】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-H-i)の化合物である：

## 【化9】



(I-H-i):

ここで

$R_1$ はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルは非置換であり得るか、またはハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-R_5$ の1つ以上で置換され得、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p$ - $-CF_3$ からなる群から選択され、ここで、 $p$ は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群から選択される；

$R_3$ と $R_4$ はHまたは $-CF_3$ である。ただし、 $R_3$ がHの場合、 $R_4$ は $-CF_3$ で、 $R_4$ がHの場合、 $R_3$ は $-CF_3$ である

$R_{14}$ は $C_1$ - $C_4$ のアルキルであり、 $R_{15}$ はOまたは $NR_{10}$ であり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ のアルキルである。

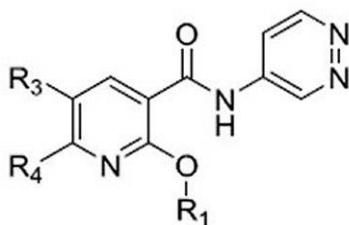
## 【0033】

式(I-H-i)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_1$ がフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジクロロフェニル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、1,3-ベンゾチアゾール-4-イル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、および2-クロロフェニル。

## 【0034】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-H-ii)の化合物である：

## 【化10】



(I-H-ii):

ここで

$R_1$ はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4イルからなる群から選択され、ここで、フェニルまたはピリジルは非置換またはハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-R_5$ の1つ以上で置換され得、ここで、 $R_5$ は1、2、3、4、5、6、7、および8、 $-S-CF_3$ 、 $-NR_6$ 、 $R_7$ からなる群から選択される整数であり、ここで、 $R_7$ および $C_1$ - $C_4$ はHおよび $-CF_3$ アルキルからなる群から選択され； $R_3$ および $C_1$ - $C_8$ がHまたは $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ であり、ただし、 $CH_2$ がHである場合、 $p$ - $-CF_3$ は $-CF_3$ であり、 $R_6$ がHである場合、 $R_4$ は $-CF_3$ である。

## 【0035】

式(I-H-ii)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_1$ が2,4-ジクロロフェニル、4-ジフル

10

20

30

40

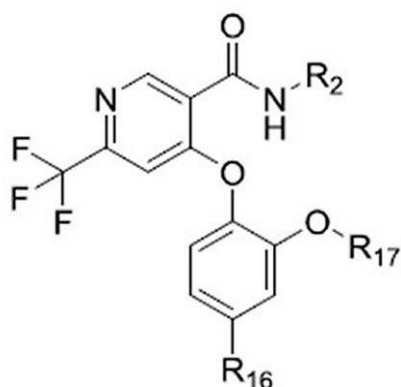
50

オロメトキシフェニル、および2-クロロ-4-メトキシフェニルからなる群から選択される。

【0036】

式(10)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式(I-I)の化合物である：

【化11】



10

ここで

$R_2$ はフェニル、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択され、フェニルはハロゲン、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、および $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、のうちの一つ以上で置換され得、ここで、各々の $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6$   $R_7$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群から選択され、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである；

20

$R_{16}$ はハロゲンであり、

$R_{17}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【0037】

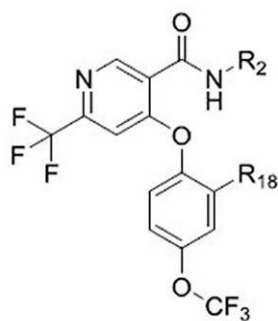
式(I-I)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ が3-メチルスルフィニルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択される。

【0038】

30

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-J)の化合物である：

【化12】



40

ここで

$R_2$ は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、ここで、フェニルはハロゲン、 $-C(=O)-R_8$ 、( $R_8$ は $C_1-C_4$ アルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ であり、 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、はそれぞれ独立して、アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6$   $R_7$ 、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルであり；

$R_{18}$ はハロゲン)の一つ以上で置換されている。

【0039】

式(I-J)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ が3-メチルスルホニルフェニル基、3-

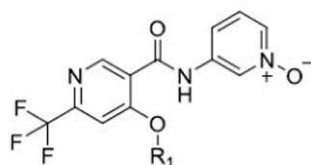
50

メチルスルフィニルフェニル基、3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-ピリジル、および4-ピリジルからなる群から選択される。

【0040】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式(I-K)の化合物である：

【化13】



(I-K):

10

ここで

R<sub>1</sub>はハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>の1つ以上で置換されたフェニルであり、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数である。

【0041】

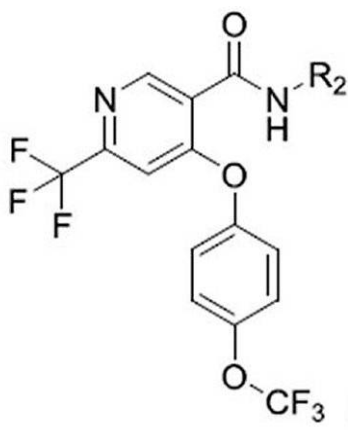
式(I-K)の化合物のいくつかの実施形態において、R<sub>1</sub>は、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、および3,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。

20

【0042】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-L)の化合物である：

【化14】



(I-L):

30

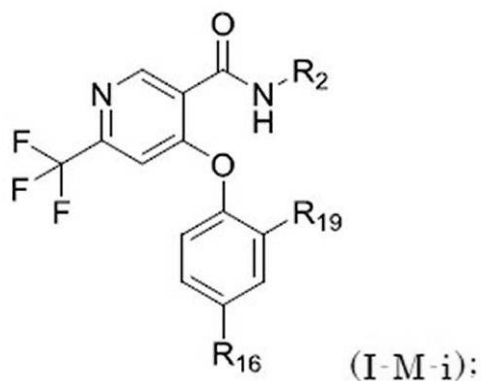
ここで、R<sub>2</sub>はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、および-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>で置換され、ここで、各R<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルまたは-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれHであり、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、そしてR<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。特定の実施形態において、R<sub>2</sub>は3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基である。

40

【0043】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-i)の化合物である：

## 【化 1 5】



10

ここで

$R_2$ は3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基またはピリジン-4-イルである；

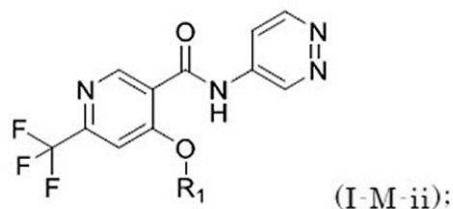
$R_{16}$ はハロジェンであり、

$R_{19}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

## 【0044】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-ii)の化合物である：

## 【化 1 6】



20

ここで、 $R_1$ は、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群より選択される。

30

## 【0045】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-iii)の化合物である：

## 【化 1 7】



40

ここで

$R_1$ は、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される；

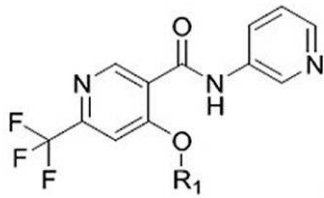
$R_{20}$ は $C_1$ - $C_4$ のアルキルであり、

$R_{21}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ のアルキルである。

## 【0046】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式(I-M-iv)の化合物である：

## 【化 1 8】

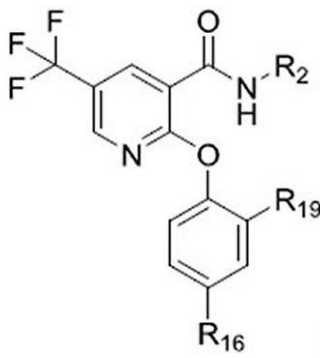


ここで、 $R_1$ は、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。 10

## 【 0 0 4 7】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-N)の化合物である：

## 【化 1 9】



20

ここで

$R_2$ は、3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、およびピリダジン-4-イルからなる群より選択される；

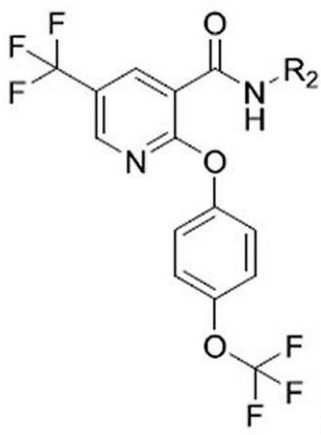
$R_{16}$ はハロジェンであり、

$R_{19}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。 30

## 【 0 0 4 8】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-O)の化合物である：

## 【化 2 0】



40

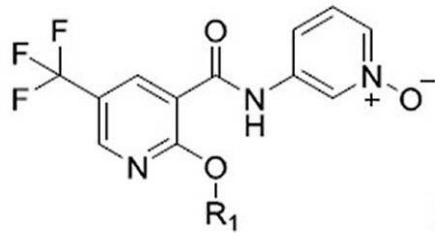
ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、で置換 50

され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $-NR_6 R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

【0049】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式(I-P)の化合物である：

【化21】



(I-P):

10

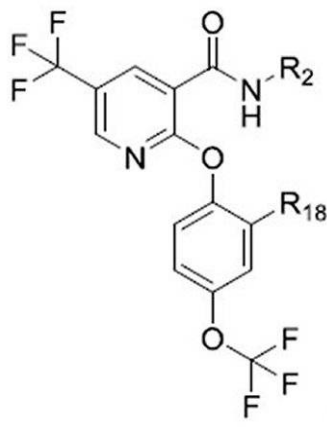
ここで、 $R_1$ は、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群より選択される。

【0050】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-Q)の化合物である：

20

【化22】



(I-Q):

30

ここで

$R_2$ は、フェニル基、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される；

ここで

$C_1$ - $C_8$ の未置換または置換の $R_5$ で無置換または置換の $C_1$ - $C_4$ のアルキル、ハロジェン、シアノ、オキソ、オキソ、 $-OOCs$ からなる群から選択された1つ以上の群から、 $R_8$ が1、2、3、 $-CF_3$ 、4、5、6、7、8からなる群から選択された整数である。ここで、 $q$ は $C_1$ - $C_8$ のアルキル、 $R_6$ 、6、7、および8からなる群から選択された1つ以上の群から選択され、 $R_9$ が $-NR_6 R_7$ のアルキル、 $-CF_3$ および $-NR_6 R_7$ および $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_q$ -OH、であり、 $OOJR_{11}$ がHおよび $R_7$ のアルキル、 $R_{10}$ がHまたは、 $-C(=O)-R_8$ 、のアルキルからなる群から選択され、 $-NR_6 R_7$ および、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-OOKR_{11}$ が $C_1$ - $C_4$ のアルキルであり、 $-N=S(=O)-$ (が $-N=S(=O)-$ (のアルキルであり、 $-N=S(=O)-$ (がHおよび、 $-C(=O)-R_8$ 、のアルキルである $_2$ が $-N=S(=O)-$ (のアルキルである $C_1$ - $C_4$ から選択される；

40

ピリジルは無置換または $C_1$ - $C_8$ アルキル、オキソ、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、ハロゲンで置換されており、

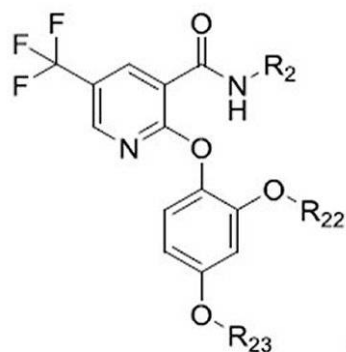
$R_{18}$ はハロゲンである。

50

## 【 0 0 5 1 】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-R)の化合物である：

## 【化 2 3】



(I-R):

10

ここで

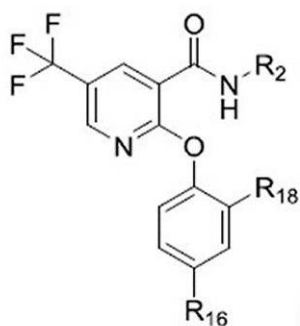
R<sub>2</sub>は3-(methylsulfonylimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>はそれぞれC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルである。

## 【 0 0 5 2 】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-S)の化合物である：

20

## 【化 2 4】



(I-S):

30

ここで

R<sub>2</sub>は3-(methylsulfonylimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、R<sub>16</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれハロゲンである。

## 【 0 0 5 3 】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、式(1)の化合物はからなる群から選択される：

6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体3);

40

N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(1);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(2);

N-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(3);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(4);

N-(4-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(5);

50

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(6);

N-(6-シアノ-3-ピリジル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(7);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(8);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-オキサゾール-5-イルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(9);

N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(10);

N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(11);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(12);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル基]ピリジン-3-カルボキサミド(13);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(14);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(15);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(16);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(17);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(18);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(19);

N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(20);

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(22);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(23);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-プロピルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(24);

2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(25);

2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26);

2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(27);

2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(28);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(29);

ニ-(ニクロロ四メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン三イル)-五-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(三〇);

10

20

30

40

50

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(31);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(32);

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(33);

2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(36);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(37);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(38);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39);

2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(41);

2-(3-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(42);

2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43);

2-(4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(44);

2-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(45);

2-(2-イソプロピルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46);

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(47);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(48);

2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(49);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(51);

2-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(52);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(53);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(54);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)ピリジン-3-カルボキサミド(55);

10

20

30

40

50

2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(56);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(57);

2-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(58);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(59);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(60);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(61);

2-(2-クロロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(62);

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(63);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(64);

2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(65);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(66);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(67);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(68);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(69);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(70);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(71);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(72);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(73);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(74);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(75);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(76);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(77);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(78);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(79);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(80);

10

20

30

40

50

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(82);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(83);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(85);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(87);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(88);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(89);

3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン-1-オキシド(90);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(91);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(92);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(93);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(94);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(95);

N-ピリダジン-4-イル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(96);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(97);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(98);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(99);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(101);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(102);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(103);

2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(104);

N-(ピリジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(105)

4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(106);

10

20

30

40

50

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(107);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(108);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(109);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(110);

5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(111);

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(112);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(113);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(114);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(115);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(116);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(117);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(118);

5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(119);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(120);

N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121);

N-(3-スルファモイルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(122);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(123);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(124);

N-(3-エチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(125);

N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(126);

N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(127);

N-ピリダジン-4-イル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(128);

N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(129);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドエナンチオマーA(130);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B(131);

10

20

30

40

50

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(132);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(133);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(134);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(135);

3-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(136);

3-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(137);

3-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(138);

3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(139);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(140);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(141);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(142);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-エチルスルフォニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(143);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(144);

4-ピリジル2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(145);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(146);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチルピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(147);

N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(148);

N-(3-アセチルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(149);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(150);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(151);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(152);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(153);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(154);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(155);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(156);

10

20

30

40

50

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリミジン-5-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(157);

N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(158);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(159);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(160);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(161);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(162);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(163);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(164);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(165);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(チアジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(166);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(167);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(168);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(169);

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(170);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(171);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(172);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(173);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(174);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(176);

5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(177);

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(178);

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(179);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(180);および5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(181)。

【 0 0 5 4 】

10

20

30

40

50

B. NAV1.8の活性または発現の増加と関連する状態、疾患、または障害を処理するための方法

【0055】

いくつかの実施形態において、本開示の被検者物質は $\text{Na}_v 1.8$ ナトリウムイオンチャネルを調節するための方法を提供し、この方法はそれを必要とする被検者に、調節有効量の式(1)の化合物を被検者に投与することを含む。

【0056】

他の実施形態では、本開示の被検者物が $\text{Na}_v 1.8$ を阻害するための方法を提供し、この方法はそれを必要とする被検者に、式(1)の化合物の阻害有効量を被検者に投与することを含む。

【0057】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する」およびその文法的派生は本開示の化合物、例えば式(1)の化合物が被検者中の $\text{Na}_v 1.8$ の活性または発現を遮断、部分的に遮断、干渉、減少、または減少させることができることを指し、したがって、用語「阻害する」はチャンネルの機能の完全なおよび/または部分的な減少、例えば、少なくとも10%の減少、いくつかの実施形態では少なくとも20%、30%、50%、75%、95%、98%、および100%までの減少を包含することを当業者は理解するのであろう。

【0058】

特定の実施形態では、本開示の被検者が $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現の増加に関連する状態、疾患、または障害を治療するための一方法を提供する。より特定の実施形態では増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害は疼痛、特に炎症性、内臓性および神経障害性疼痛、神経障害、特に多発性硬化症、自閉症、特にピットホブキン症候群、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択され、この方法は治療有効量の式(1)の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を、それを必要とする被検者に投与することを含む。

【0059】

特定の実施形態において、疾患または状態は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法痛、外傷痛、外科的疼痛、手術後疼痛、出産痛、分娩痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続性疼痛、末梢性媒介疼痛、中枢性媒介疼痛、慢性頭痛、片頭痛、洞性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0060】

他の実施形態において、疾患または状態はHIV、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、痛み、熱感受性、トサルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、末梢神経障害、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性ジストニア、筋無力症候群、悪性高熱症、のう胞性線維症、偽アルドステロン症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャネル毒素関連疾患、家族性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかんからなる群より選択される部分発作および全身性强直発作、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷による虚血状態下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動。

【0061】

いくつかの実施形態では、疾患または状態はピットホブキンス症候群(PTHS)である。本開示の被検者はまた、このような障害に罹患した被検者における増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処置するための薬剤の製造における式(1)の化合物の使用を含む。

【0062】

現在開示されている方法によって処理される「被検者」は多くの実施形態において、望ましくはヒト被検者であるが、本明細書に記載されている方法は用語「被検者」に含まれることが意図されている全ての脊椎動物種に関して効果的であることが理解されるべきである。したがって、「被検者」は現存する状態もしくは疾患の処理、または状態もしくはは

10

20

30

40

50

疾患の発症を予防するための予防的処置、または医学的、獣医学目的もしくは発生目的のための動物被検者などの医学的目的のためのヒト被検者を含むことができる。好適な動物被検者には霊長類、例えばヒト、サル、類人種等；ウシ、例えばウシ、オキソ等；ヒツジ等のヒツジ；ヤギ等のヤギ；ブタ、例えばブタ、ブタ等；ウマ、例えばウマ、ロバ、ゼブラ等；ネコ、例えば野生および家畜ネコ；イヌを含むイヌ；ウサギ、ハーレ等を含むラゴモルフ；ならびにマウス、ラット等を含むげっ歯類が含まれるが、これらに限定されない。動物は、トランスジェニック動物であってもよい。いくつかの実施形態では被検者が限定されないが、胎児、新生児、乳児、若年、および成人被検者を含むヒトである。さらに、「被検者」は状態または疾病に罹患しているか、または罹患している疑いがある患者を含むことができ、したがって、「被検者」および「患者」という用語は本明細書では互換的に使用され、「被検者」という用語は被検者からの生物、組織、細胞、または細胞の収集物も指す。

10

**【0063】**

一般に、活性剤または薬剤デリバリー装置の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに必要な量を指す。当業者によって理解されるように、薬剤または装置の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される薬剤、医薬組成物の構成、標的組織などのような因子に依存して変化上記。

**【0064】**

用語「組み合わせ」はその最も広い意味で使用され、被検者が少なくとも2つの薬剤、より具体的には式(1)の化合物および少なくとも1つの鎮痛剤；および場合により1つ以上の鎮痛剤を投与されることを意味し、より具体的には、用語「組み合わせ」が例えば、単一の病態の治療のための2つ(またはそれ以上)の活性薬剤の同時投与を指す。本明細書で使用されるように、活性薬剤は、単一の剤形で組み合わせられて投与されてもよく、同時に別々の剤形として投与されてもよく、または同じ日もしくは別々の日に交互にもしくは連続して投与される別々の剤形として投与されてもよい。現在開示されている被検者物質の一実施形態において、活性剤は、単一の剤形で組み合わせられ、投与される。別の実施形態において、活性剤は別々の剤形で投与される(例えば、一方の量を変化させることが望ましいが、他方の量は変化させない)。単一剤形は、疾患状態の治療のための追加の活性剤を含んでもよい。

20

**【0065】**

さらに、本明細書に記載される式(1)の化合物は単独で、または式(1)の化合物の安定性を増強するアジュバントと組み合わせ、単独で、または1つ以上の鎮痛剤と組み合わせ、投与され得、特定の実施形態においてそれらを含む医薬組成物の投与を容易にし、増加した溶解または分散液を提供し、阻害活性を増加し、補助療法を提供し、および他の活性成分を含む同様のものを提供する。有利には、このような併用療法がより低い用量の従来の治療剤を利用し、したがって、これらの薬剤が単剤療法として使用される場合に生じる可能性のある毒性および有害な副作用を回避する。

30

**【0066】**

式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬の投与のタイミングはこれらの薬剤の組み合わせの有益な効果が達成される限り、変化させることができる。したがって、「と組み合わせ」という語句は、式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬の、同時、連続、またはそれらの組み合わせのいずれかの投与を指す。したがって、式(1)の化合物と少なくとも1つの追加の治療薬との組み合わせを投与される被検者は両方の薬剤の組み合わせの効果が被検者において達成される限り、式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬を同時に(すなわち、同時に)または異なる時間に(すなわち、連続して、いずれかの順序で、同じ日に、または異なる日に)投与することができる。

40

**【0067】**

連続的に投与される場合、薬剤は、互いに1分、5分、10分、30分、60分、120分、180分、240分またはそれ以上以内に投与され得る。他の実施形態では、連続的に投与される薬剤が互いに1、5、10、15、20日またはそれ以上の日数内に投与することができる。式(1)

50

の化合物および少なくとも1つの追加の治療剤が同時に投与される場合、それらはそれぞれが式(1)の化合物または少なくとも1つの追加の治療剤のいずれかを含む別個の医薬組成物として被検者に投与することができ、またはそれらは両方の薬剤を含む単一の医薬組成物として被検者に投与することができる。

【0068】

組み合わせて投与される場合、特定の生物学的応答を誘発するための各薬剤の有効濃度は、単独で投与される場合、各薬剤の有効濃度未満であり得、それによって、薬剤が単一の薬剤として投与された場合に必要とされる用量と比較して、1つ以上の薬剤の用量の低下を可能にする。複数の薬剤の効果は必ずしもそう必要はないが、添加剤であっても相乗的であってもよい。薬剤は、複数回投与することができる。

10

【0069】

いくつかの実施形態において、組み合わせて投与される場合、2つ以上の薬剤は、相乗効果を有し得る。本明細書で使用される場合、用語「相乗」、「相乗」、「相乗的」およびそれらの誘導体、例えば「相乗効果」または「相乗的な組み合わせ」または「相乗的な組成物」は、式(1)の化合物と少なくとも1つの追加の治療剤との組み合わせの生物学的活性が個々に投与された場合のそれぞれの薬剤の生物学的活性の合計よりも大きい状況を指す。

【0070】

相乗効果はF. C. Kullら、Applied Microbiology 9,538(1961)によって記載される方法によって一般に決定され得る「相乗指数(SI)」によって、以下によって決定される比率から表すことができる：

20

$$Q_a / Q_A + Q_b / Q_B = \text{Synergy索引 (SI)}$$

ここで

$Q_A$  はコンポーネントAの集中であり、単独で動作し、コンポーネントAに関連してエンドポイントを生成する；

$Q_A$  は、エンドポイントを生成するA成分の濃度である；

$Q_B$  は単独で作用する成分Bの濃度であり、成分Bに関して終点を生じ、 $Q_b$  は、終点を生じた混合物中の成分Bの濃度である。

【0071】

一般に、 $Q_a / Q_A$  と  $Q_b / Q_B$  の合計が1より大きい場合は対立が示される。合計が1に等しい場合、加算性が示される。合計が1未満である場合、相乗効果が実証される。SIが低ければ低いほど、その特定の混合物によって示される相乗効果は大きくなる。したがって、「相乗的組み合わせ」は単独で使用される場合に個々の成分の観察された活性に基づいて予想され得るものよりも高い活性を有する。さらに、成分の「相乗的に有効な量」は例えば、組成物中に存在する別の治療薬剤において相乗効果を引き出すために必要な成分の量を指す。

30

【0072】

より具体的には、いくつかの実施形態では現在開示されている方法が式(1)の化合物および/またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上からなる群から選択される1つ以上の化合物と被検者に同時投与することを含む：

40

【0073】

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(限定するわけではないが、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン、およびゾメピラック)；

【0074】

オピオイド鎮痛薬(限定するわけではないが、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルホン、レボルファンール、レバロルフアン、メサドン、メペリジン、フェン

50

タニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、およびペンタゾシン);

【0075】

バルビツール酸誘導体(限定するわけではないが、アモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタビタール、メホバルビタール、メタルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール、フェノバルチタール、セコバルビタール、タルブタール、チアミラール、およびチオペンタール);

【0076】

限定されるわけではないが、クロルジアゼポキシド、クロラゼパム、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムを含むベンゾジアゼピン;

【0077】

ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、およびクロルサイクリジンを含むがこれらに限定されないヒスタミンH<sub>1</sub>拮抗薬;

【0078】

限定されるわけではないが、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾンを含む鎮静薬;

【0079】

バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルパモール、およびオルフレナジンを含むがこれらに限定されない骨格筋肉弛緩剤;

【0080】

デキストロメトルファン((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)またはその代謝産物デキストロファン(((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニーネ、シス-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジンカルボン酸、ブジピン、EN-3231(MorphiDex<sup>(R)</sup>)、モルヒネおよびデキストロメトルファンの組合せ製剤)、トピラマート、ネラメキサンまたはNR2Bアンタゴニスト、例えばイフェンプロジル、トラキソプロジル、および(-)-(R)-(6-)-(6-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノンを含むが、これらに限定されないNMDA受容体アンタゴニスト;

【0081】

過渡的な受容器電位イオンチャネルアンタゴニスト;

【0082】

ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキスメタトミジン、モダフィニル、4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンなどの アドレナリン作動薬;

【0083】

限定されるわけではないが、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、およびノルトリプチリンを含む三環系抗うつ薬;

【0084】

カルバマゼピン(Tegretol<sup>(R)</sup>)、ラモトリギン、トピラマート、ラコサミド(Vimpat<sup>(R)</sup>)、バルプロ酸などの抗痙攣薬;

【0085】

タキニン拮抗薬、特に(R,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,11-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-ジオン(TAK-637)、5-[(2R,3S)-1-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル)エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-1,2-トリアゾール-3-オン(MK-869)、アプレピタント、[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S,3S);

【0086】

10

20

30

40

50

オキシブチニン、トルテロジン、プロピベリン、塩化トロブシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、およびイプラトロピウムを含むがこれらに限定されないムスカリン性アンタゴニスト;

【0087】

シクロオキシゲナーゼ-2選択的(COX-2)阻害薬(限定するわけではないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブ);

【0088】

パラセタモールを含むがこれに限定されないコルタール鎮痛薬;

【0089】

ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ハロペリドール、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ピフェブルノクス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パインドール、エプリバニン、エプリバニン、オサネタント、リモナバント、メクリネルタント、Miraxion<sup>(R)</sup>、およびサリゾタンを含むが、これらに限定されない;

【0090】

バニロイド受容体アゴニスト(レジンフェラトキシシンまたはシバミドを含むが、これらに限定されない);

【0091】

バニロイド受容体アンタゴニスト(カブサゼピンまたはGRC-15300を含むが、これらに限定されない);

【0092】

プロプラノロールを含む(ただしこれに限定されない) アデレナーゼ;

【0093】

メキシレチンを含むがこれに限定されない局所麻酔薬;

【0094】

デキサメタゾンおよびプレドニゾンを含むがこれらに限定されないコルチコステロイド;

【0095】

5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT<sub>1B/1D</sub>アゴニスト(エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタンを含むが、これらに限定されない);

【0096】

R(+)- (2,3-ジメトキシフェニル基)-1-[2-(4-フルオロフェニル基エチル)]-4-ピペリジンメタノール(MDL-100907)、エプリバンセリン、ケタンセリン、およびピマバンセリンを含むがこれらに限定されない-HT<sub>2</sub>5A受容体拮抗薬;

【0097】

コリン作動性(ニコチン酸)鎮痛薬(イスプロニクリン(TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-プテン-1-アミン(RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン(ABT-594)、およびニコチンを含むがこれらに限定されない);

【0098】

リガンドこれに限定されるものではないが、ガバペンティン(Neurontin<sup>(R)</sup>)、ガパテンGR(Gralise<sup>(R)</sup>)、ガパテン、ギカベナリン(Horizant<sup>(R)</sup>)、ブレガバルン(3)、プリガバリン(3[アルファ],3[アルファ],5[アルファ])(3-ミノメチピシクロ[3.2.0]hept-yl)-アセティック、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチヘプタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチヘプタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチオクタノイ、(2S,4S)-4-(3-フルオフェノキシ)プロライン、[(1R,4S)-4-(3-フルオルオベンジ)-プロライン、[(1R,5R,6S)-6-(アノメチル)ピシクロ[3.2.0]hept- オキサディアゾル-5-[1,2,4]オキサディアゾル-5-[1,2,4]-シクロヘプチル]-

10

20

30

40

50

シクロヘブチル]-コンパイル、(3S,4S)-(1-ミノメタル-3,4-ジミルシクロペンチル)-アセティック、(3S,5R)-3-ミノミル-5-メルオクタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メルノナノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク、(3R,4R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク、(3R,4R,5R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク;

【0099】

カンナビノイド受容体リガンド(限定するものではないが、カンナビジオール、KHK-6188を含む);

【0100】

代謝型グルタミン酸サブタイプ1受容体拮抗薬;

【0101】

セロトニン再取り込み阻害剤(セルトラリン、セルトラリン代謝産物デメチルセルトラリン、フルオキセチン、ノルフルオキセチン(フルオキセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, l-フェンフルラミン、フェモキセチン、イホキセチン、シアノドチエピン、リトキセチン、ダボキセチン、ネファゾドン、セリクラミン、およびトラゾドンを含むが、これらに限定されない);

【0102】

ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害薬(マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivalan<sup>(R)</sup>)を含むが、これらに限定されない)、とりわけ選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(レボキセチンなど、特に(S, S)-レボキセチン);

【0103】

ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物0-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン(Cymbalta<sup>(R)</sup>)、ミルナシبرانおよびイミプラミンを含むがこれらに限定されない二重セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤;

【0104】

Rhoキナーゼ阻害薬;

【0105】

誘導型一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤(S-[(1-イミノエチル)アミノ]-L-ホモシステイン、S-[(2-イミノエチル)-アミノ]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[(1-イミノエチル)アミノ]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノメチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸を含むが、これらに限定されない。[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]-S-クロリジンカルボニトリル;2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[2]5-(トリフルオロメチル)フェニル-[(1R,3S)-5-チアゾレプタノール]-5-[(3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフェン-2-カルボキサミジン、NXN-462およびグアニジノエチルジスルフィド;

【0106】

ドネペジルを含むがこれに限定されないアセチルコリンエステラーゼ阻害剤;

【0107】

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

【0108】

ロイコトリエンB4アンタゴニスト(1-(3-ピフェニル-4-イルメチル-4-ヒドロキシクロマ

10

20

30

40

50

ン-7-イル)-シクロペンタンカルボン酸(CP-105696)、5-[2-(2-カルボキシエチル)-3-[6-(4-メトキシフェニル)-5E-ヘキセニル]-オキシフェノキシ]-吉草酸(ONO-4057)、およびDPC-11870;

【0109】

ジロートン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ基-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシメチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、および2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン(CV-6504)を含むがこれらに限定されない、5-リボキシゲナーゼ阻害剤;

【0110】

リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム(ZRS-201)、および酢酸エスリカルバゼピンを含むがこれらに限定されないナトリウムチャンネル遮断薬;

10

【0111】

オランダセトロンを含むが、これらに限定されない-HT<sub>3</sub>5アンタゴニスト;

【0112】

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬;

【0113】

ジコンクチド、Z-160、(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミドを含むがこれらに限定されない電位依存性カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、N型およびT型);

20

【0114】

KCNQオープナー(例:KCNQ2/3(K<sub>v</sub>7.2/3));

【0115】

TPRV 1受容体アゴニスト(カプサイシン(Neuroges<sup>(R)</sup>, Qutenza<sup>(R)</sup>)を含むがこれに限定されない);ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物;

【0116】

ニコチン受容体アンタゴニスト(限定するわけではないが、バレニクリンを含む);

【0117】

神経成長因子アンタゴニスト(限定するわけではないが、タネズマブを含む);

【0118】

センレポターゼを含むがこれに限定されないエンドペプチダーゼ刺激剤;

30

【0119】

EMA-401を含むがこれに限定されないアンギオテンシンIIアンタゴニスト;

【0120】

Tramadol<sup>(R)</sup>, Tramadol ER(Ultram ER<sup>(R)</sup>), Tapentadol ER(Nucynta<sup>(R)</sup>);

【0121】

PDE5阻害剤(これに限定されない)5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,7,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(IC-351またはタダラフィル)2-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-ブトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3)5-(5-アセチル-2-プロポキシ-3-ピリジニル)-3-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジンオン 4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロポキシベンゼンスルホンアミド;

40

【0122】

50

Na<sub>v</sub> 1.7ブロッカーはXEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893、およびWO2011/140425、WO2012/106499、WO2012/112743、WO2012/125613、WO2012/116440、WO2011026240に開示されているものを含むが、これらに限定されない。番号。8,883,840、6、468、またはPCT/US2013/21535は参照により本明細書に組み込まれる各出願の全内容;および、

【0123】

(2-ベンジルスピロ[3,4-ジヒドロピロロロロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-イル]-(4-イソプロポキシ-3-メチルフェニル)メタノールを含むが、これらに限定されない、Na<sub>v</sub> 1.7のブロッカー 2,2 トリフルオロ 1 [3 メトキシ] [2 (トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] 2,4 ジメチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロロロ[1,2 a] ピペリジン] 1' イル] (4 イソプロポキシ 3 メトキシ)メタノン、1 (4 ベンズヒドリピペラジン 1 イル) 3 [2]3,4 ジメチルフェノキシ]プロパン 2 オール、(4 プロキシフェニル) [2 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 1' イル]メタノン、[8 フルオロ 2 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロ[1,2 a]ピラジン] 1' イル] (5 イソプロポキシ 6 メチル 2 ピリジル)メタノン、(4 イソプロポキシ 3 メチル フェニル) [2 メチル 6 (1,2,2,2 ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピリジン] 1' イル]メタノン、5 [2 メチル 4 [2 メチル 6 (2,2 トリフルオロアセチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' パイプライン]-3 メチル フェニル] [4 ジフルオロメチル 2 ピリジン] [3 ジヒドロ 2H ピロロロロ[1,2 a]ピラジン 1' ピペリジン] ノン、2,2 トリフルオロ 1 [3 メトキシ] [2 (トリフルオロメトキシ)エトキシ] 2 メチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6]エタン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソプロポキシ 6 ピリジン 2 カルボニル) 3,3 ジメチル スピロ[2,4 ジヒドロピロロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6 エタノン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソペンチルキシピリジン 2 カルボニル) 2 y スピロ[3,4]ピロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] [4 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロ[1,2 a]ピラジン 1' イル] メタノン、2,2 トリフルオロ 1' [1 (5 イソペンチロキシピリジン 2 カルボニル) 2,4 ジメチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6]エタン、1 [(3S) 2,3 ジメチル 1' [3,3 トリフルオロプロポキシメチル]ベンゾイル]スピロ[3,4 ジヒドロピロロロ[1,2 a]ピラジン] 6 y] 2,2 トリフルオロ エタノン、[8 フルオロ 2 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ][(1R) 4 [3 メトキシ 1' イル] 1 メチルプロポキシ]メタノン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソプロポキシ 6 メチル ピリジン 2 カルボニル) 2,4 ジメチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6 イル、1 [1 [4 メトキシ 3 (トリフルオロメチル)ベンゾイル] 2 メチルピロロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 2,2 ジメチル プロパン 1 オン、(4 イソプロポキシ 3 メチル フェニル) [2 ジフルオロピロロ[1,2 a] ピペリジン] 1' メタノール],[2 メチル 6 (1 メチルシクロプロパンカルボニル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロロロロ[1,2 a] ピラジン 1,4' ピペリジン] 1 [4 (3,3,3 トリフルオロプロポキシメチル]フェニル、4 プロモ N (4 プロモフェニル) 3 [(1 メチル 2 オキソ 4 ピペリジル)スルフォミドまたは(3 クロロ 4 イソプロポキシ フェニル) [2 メチル 6 (1,1,2,2,2 ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 1' イル]メタノン。

【0124】

いくつかの実施形態では、該方法がアセトアミノフェン、NSAID、オピオイド鎮痛薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される第2の治療薬剤と組み合わせて、薬学的に許容可能な担体の有無にかかわらず、本明細書に記載される化合物または薬学的に

10  
20  
30  
40  
50

許容される塩の治療有効量を被検者に投与することを含む。

【0125】

いくつかの実施形態において、本方法は痛みを治療するための1種以上の追加の治療剤と併用して、治療有効量の本明細書に記載の化合物、または薬学的に許容される塩を、薬学的に許容可能な担体共に、またはなしで被検者に投与することを含む。一実施形態では、追加の治療薬がアセトアミノフェン、NSAID(アスピリン、イブプロフェン、およびナプロキセンなど)、およびオピオイド鎮痛薬からなる群から選択される。別の実施形態では、追加の治療剤はアセトアミノフェンである。別の実施形態では、追加の治療薬はNSAIDである。別の実施形態では、追加の治療剤がオピオイド鎮痛剤である。

【0126】

C. 医薬組成物および投与

【0127】

別の態様では、本開示が式(1)の1つの化合物を単独で、または薬学的に許容される賦形剤と混合した1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。当業者は、医薬組成物が上記の化合物の薬学的に許容される塩を含むことを認識するのであろう。薬学的に許容される塩は当業者に一般的に公知であり、本明細書に記載される化合物上に見出される特定の置換基部分に依存して、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含む。本開示の化合物が比較酸性の機能を含む場合、塩基付加塩は中性形態のこのような化合物を、純粋な、または適切な不活性溶媒中の、またはイオン交換によって、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができ、それによって、イオン性錯体中の1つの基本対イオン(塩基)が、別のものに置換される。薬理的に許容される塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、あるいはマグネシウム塩、あるいは同様の塩が挙げられる。

【0128】

本開示の化合物が比較的基本機能を含む場合、酸付加塩は中性形態のこのような化合物を、純粋なまたは適切な不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の酸と接触させることによって、またはイオン交換によって得ることができ、それによって、イオン性錯体中の1つの酸性対イオン(酸)が別のものに置換される。薬学的に許容される酸付加塩の実施例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、一水素リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヒドリオジン酸、またはリン酸などの無機酸、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、安息香酸、コハク酸、サブエリック、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性な有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトツノリン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えば、Bergeら、「Pharmaceutical salts」、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1~19を参照のこと)。本開示の特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含む。

【0129】

したがって、現在開示されている被検者物質と共に使用するのに適した薬学的に許容される塩には、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、臭化物、カルシウムエデレート、炭酸塩、カンシレート、クエン酸塩、エデレート、エジシレート、エスレート、フマル酸、グルセブタート、グルコン酸、グルタミン酸塩、グリコリルアニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、塩酸塩、ヒドロキシナフタレート、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデレート、メシレート、ムカテ、ナブシレート、硝酸塩、パモエート(塞栓)、パントテネート、リン酸塩/ニリン酸塩、ポリガラクトツノネート、サリチル酸塩、ステアレート、コハク酸塩、サシネート、硫酸塩、。他の薬学的に許容される塩は例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。治療および/または診断適用におい

10

20

30

40

50

て、本開示の化合物は、全身性および局所または局所投与を含む、種々の投与様式のために処方され得る。技術および製剤は一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。

【0130】

処置される特定の状態に依存して、このような薬剤は、液体または固体の剤形に処方され得、そして全身的にまたは局所的に投与され得る。薬剤は例えば、当業者に知られているように、時限放出形態または徐放形態で送達することができる。製剤化および投与のための技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。適切な経路には、経口、口腔、スプレーによる吸入、舌下、直腸、経皮、腔、経粘膜、経鼻または腸管投与;筋肉内、皮下、髄内注射を含む非経口送達、ならびにクモ膜内、直接脳室内、静脈内、関節内、胸骨内、滑膜内、肝臓内、病変内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射、または他の送達モードが含まれ得る。

10

【0131】

注射のために、本開示の薬剤は、Hank溶液、Ringer溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に両立緩衝液中などの水溶液中に製剤化および希釈されてもよい。このような経粘膜投与について、透過されるバリアーに適したペネトラントが製剤中に使用される。このような浸透剤は、当該技術分野において一般的に知られている。

【0132】

本開示の実施のために本明細書に開示される化合物を全身投与に適した用量に製剤化するための薬学的に許容される不活性担体の使用は、本開示の範囲内である。担体の適切な選択および適切な製造実施により、本開示の組成物、特に溶液として製剤化されたものは、静脈内注射などによって非経口的に投与することができる。化合物は、当技術分野で周知の薬学的に許容可能な担体を用いて、経口投与に適した用量に容易に製剤化することができる。このような担体は本開示の化合物を、治療すべき被検者(例えば、患者)による経口摂取のために、タブレット端末、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。

20

【0133】

経鼻または吸入送達のために、本開示の薬剤はまた、当業者に公知の方法によって処方され得、例えば、生理食塩水のような物質の可溶化、希釈、または分散の例;ベンジルアルコールのような防腐剤;吸収促進剤;およびフルオロカーボンを上記が、これらに限定されない。

30

【0134】

本開示において使用するために適切な医薬組成物は、活性成分がその意図される目的を達成するために有効量で含有される組成物を含む。有効量の判定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、本開示による化合物は、広い用量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療において、0.01~1000mg、0.5~100mg、1~50mg/日、および5~40mg/日の用量が、使用され得る用量の例である。非限定的な投薬量は、1日あたり10~30mgである。厳密な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置される被検者、処置される被検者の体重、化合物のバイオアベイラビリティ、化合物の吸着、分布、代謝、および排泄(ADME)毒性、ならびに主治医の嗜好および体験に依存する。

40

【0135】

活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、活性化合物の医薬的に使用され得る調製物への加工を容易にする賦形剤および助剤を含む適切な薬学的に許容可能な担体含有し得る。経口投与のために処方される調製物は、タブレット端末、糖衣錠、カプセル、または溶液の形成であり得る。

【0136】

経口使用のための医薬調製物は活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、所望により得られた混合物を粉砕し、所望により適当な補助を添加した後、顆粒の混合物を加工して、タ

50

ブレット端末または糖衣錠コアを得ることにより得ることができる。好適な賦形剤は特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤；セルロース調製物、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ポテトスターチ、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、および/またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

#### 【0137】

糖衣錠コアは適当なコーティングを備える。この目的のために、濃縮糖溶液を使用することができ、これは、場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボボルゲル、ポリエチレングリコール(PEG)、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有することができる。識別のために、または活性化化合物用量の種々の組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料をタブレット端末または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

10

#### 【0138】

経口的に使用できる医薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチン製の軟質密封カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤が含まれる。プッシュフィット式カプセルは、活性成分をラクトースなどのフィラー、澱粉などのバインダーおよび/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および所望により安定剤と混合して含む。軟カプセルでは、活性化化合物が脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール(PEG)などの適切な液体に溶解または懸濁されてもよい。さらに、安定剤を添加してもよい。

20

#### 【0139】

##### II. 定義

#### 【0140】

本明細書で特定の用語を用いているが、包括的かつ説明のためにのみ用いており、限定するためではない。特に定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書で説明される被検者事項が属する当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

30

#### 【0141】

式(1)の化合物に関する以下の用語は当業者によって十分に理解されると考えられるが、以下の定義は本明細書に開示される被検者事項の説明を容易にするために記載される。これらの定義は本開示を精査すると当業者に明らかになる定義を補足し、例示することを意図しており、排除するものではない。

#### 【0142】

用語「任意に」または「必要に応じて」が先行するか否かにかかわらず、および本明細書で使用される置換基は当業者によって理解されるように、全ての原子の原子価が維持されることを条件として、分子上の別の官能基に対して1つの官能基を変化させる能力をいう。任意の所定の構造中の二つ以上の位置が指定された群から選択される二つ以上の置換基で置換することができるとき、置換基はすべての位置で同じであってもよく、または異なってもよい。置換基はまた、さらに置換されている別のアリール基のような別の置換基を有していても上記)。

40

#### 【0143】

置換基または結合基が左から右に書かれた、それらの従来の化学式によって特定される場合、それらは右から左に構造を書くことから生じる化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-CH_2O$ は $-OCH_2-$ と等価である； $-C(=O)O$ が $-OC(=O)-$ と等価である； $-OC(=O)NR$   
 $C(=O)O-$ と等価で等価である。

#### 【0144】

50

用語「独立して選択される」が使用される場合、言及される置換基(例えば、基 $R_1$ ,  $R_2$ などのR基、または「m」および「n」などの変数)は、同一であっても異なっていてもよい。例えば、 $R_1$ と $R_2$ の両方をアルキルに置き換えることができ、または $R_1$ を、また $R_2$ を、置換アルキルなどにすることができる。

【0145】

「a」、「an」または「a(n)」という用語は本明細書で置換基の群に関して使用される場合、少なくとも1つを意味する。例えば、化合物が「an」アルキルまたはアリールで置換されている場合、化合物は任意選択で少なくとも1つのアルキルおよび/または少なくとも1つのアリールで置換されている。さらに、部分がR置換基で置換されている場合、その基は「R置換」と呼ばれることがある。部分がR置換されている場合、その部分は少なくとも1個のR置換基で置換されており、各R置換基は任意に異なる。

10

【0146】

「R」または「基」と命名されたものは、一般に、本明細書中で特に明記しない限り、その名前を有する基に対応するものとして当技術分野で認識される構造を有する。説明の目的のために、上記の特定の代表的な「R」基を以下に定義する。

【0147】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定される。したがって、基が多数の置換基のうちの一つ以上によって置換され得る場合、このような置換は化学結合の原理に従い、そして本質的に不安定ではない、および/または水性、中性、およびいくつかの公知の生理学的条件などの環境条件下で不安定である可能性がある」と当業者に公知である化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアリールは、当業者に公知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子を介して分子の残りに結合され、それによって本質的に不安定な化合物を回避する。

20

【0148】

特に明確に定義されない限り、本明細書で使用される「置換基」は、本明細書で定義される以下の部分の一つ以上から選択される官能基を含む：

【0149】

炭化水素という用語は、本明細書で使用される場合、水素および炭素を含む任意の化学基を指す。炭化水素は、置換されていても置換されていなくてもよい。当業者に知られているように、全ての原子価は、任意の置換を行う際に満たされなければならない。炭化水素は、不飽和、飽和、分岐、非分岐、環状、多環式、または複素環式であってもよい。以下に定義される例として、エチル、n-プロピル、イソプロピル、シクロピル、アルリル、ビニール、n-ブチル、テルトブチル、エチル、シクロヘキシル等を説明する。

30

【0150】

「アルキル」という語は単独で、または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全に飽和した、一価または多価の基であってもよく、指定された炭素数(すなわち、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10個の炭素を含む)を有する直鎖(すなわち、分岐していない)または分岐鎖の、非環式または環式の炭化水素基、またはそれらの組合せを意味する。特定の実施形態では、用語「アルキル」が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および20個の炭素、線状(すなわち、「直鎖」)、分岐鎖、または環状、少なくとも部分的に、および場合によっては完全に不飽和の(すなわち、アルケニルおよびアルキニル)炭化水素基を含み、単一の水素原子を取り除くことによって1~20個の炭素原子を含む $C_{1-20}$ を指す。

40

【0151】

代表的な飽和炭化水素基としてはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、sec-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、n-ヘキシル、sec-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-デシル、n-ウンデシル、ドデシル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、ならびにそれらの相同体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

50

「分岐」とはメチル、エチルまたはプロピルなどの低級アルキル基が直鎖アルキル鎖に結合しているアルキル基をいう。「低級アルキル」とは1～約8個の炭素原子を有するアルキル基(すなわち、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル)、例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有するアルキル基をいう。「高級アルキル」とは約10～約20個の炭素原子を有するアルキル基、例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を有するアルキル基をいう。特定の実施形態では「アルキル」とは特に、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>直鎖アルキルをいう。

【0153】

アルキル基は任意に、1つ以上のアルキル基置換基で置換されていてもよく(「置換アルキル」)、これは同じであっても異なってもよい。用語「アルキル基置換基」がアルキル、置換アルキル、ハロ、アリールアミノ、アシル、水酸基、アリールオキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アリールアルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、およびシクロアルキルを含むが、これらに限定されず、任意に、アルキル鎖に沿って、1つ以上の酸素、硫黄、または置換もしくは非置換の窒素原子が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は水素、低級アルキル(本明細書では「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる)、またはアリールである。

10

【0154】

したがって、ここでいう「代替アルキル」とは、ここで定義されるように、アルキルグループの1つ以上の原子または機能グループが例えば、アルキル、代替アルキル、ハロゲン、アリール、代替アリール、アルコキシル、オキシル、ニトロ基、アミノアルキル、アルキマイノ、アルキラムノ、硫酸、シアノおよびマーカプトを含む別の原子または機能グループに置き換えられるアルキルグループを含む。

20

【0155】

別の用語との組み合わせでは、「ヘテロアルキル」とは特に明記しない限り、1～20個の炭素原子またはヘテロ原子を有する安定な直鎖又は分岐鎖、または3～10個の炭素原子またはヘテロ原子を有する環状炭化水素基、またはそれらの組合せを意味し、少なくとも1個の炭素原子およびO、N、P、SiおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子と、窒素、リン、および硫黄原子が任意に酸化され、窒素ヘテロ。ヘテロ原子O、N、PおよびSならびにSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置、またはアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置に配置されてもよい。例えば、限定されないが、  
 $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OOC}$ ,  $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ ,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ , および  $-\text{CN}$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$  と  $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$  のように、2つまたは3つまでのヘテロ原子が連続していてもよい。

30

【0156】

このように、ヘテロアルキル基にはヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基、例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{or}'$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}'$ が含まれる。ここで、「ヘテロアルキル」には $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基が記載されているが、ヘテロアルキル基と $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基は重複していたり、相互に排他的であったりするものではない。むしろ、ヘテロアルキル基は明確さを増すために記載されているので、ヘテロアルキル基は $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基を排除するものと解釈すべきではない。

40

【0157】

「環状」および「シクロアルキル」は約3～約10個の炭素原子、例えば、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系を指す。シクロアルキル基は、場合により部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキル基はまた、本明細書で定義されるアルキル基置換基、オキソ、および/またはアルキレンで任意に置換されていてもよい。環状アルキル鎖に沿って、1個以上の酸素、イオウ、または置換もしくは非置換窒素原子を任意に挿入することができ、ここで、窒素置換基は水素、非置換アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールであり、したがって、複素環式基を提供

50

する。代表的な単環式シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。多環式シクロアルキル環には、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファー、カンファン、およびノルアダマンチル、ならびにジヒドロ-およびテトラヒドロナフタレンなどの縮合環系が含まれる。

**【0158】**

本明細書で使用する「シクロアルキルアルキル」とは、上記で定義したシクロアルキル基をいい、これもまた上記で定義したアルキレン部分、例えばC<sub>1-20</sub>アルキレン部分を介して親分子部分に結合している。シクロアルキルアルキル基の実施例には、シクロプロピルメチルおよびシクロペンチルエチルが含まれる。

**【0159】**

用語「シクロヘテロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は非芳香族環系、不飽和または部分不飽和環系、例えば、3~10部材置換または非置換シクロアルキル環系を指し、これには1つ以上のヘテロ原子が含まれ、これらは同じであっても異なってもよく、窒素(N)、酸素(O)、硫黄(S)、リン(P)、およびケイ素(Si)からなる群から選択され、任意に1つ以上の二重結合を含むことができる。

**【0160】**

シクロヘテロアルキル環は任意に、他のシクロヘテロアルキル環および/または非芳香族炭化水素環に縮合させるか、または他の方法で結合させることができる。複素環式環は酸素、硫黄、および窒素から独立に選択された1~3個のヘテロ原子を有するものを含み、これらのヘテロ原子は、窒素および硫黄のヘテロ原子が任意に酸化され、窒素のヘテロ原子が任意に四つ化されることがある。特定の実施形態において、ヘテロ環という用語は非芳香族5-、6-、または7-員環または多環基を指し、ここで、少なくとも1つの環原子はO、S、およびN(ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化され得る)から選択されるヘテロ原子であり、これらに限定されないが、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される1つおよび3つのヘテロ原子を有する縮合6員環を含み、(i)各5員環は0~2個の二重結合を有し、各6員環は0~2個の二重結合を有し、各7員環は0~3個の二重結合を有し、(ii)窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化され得、(iii)窒素ヘテロ原子は任意に四級化され得、(iv)上記複素環のいずれかはアリアルまたはヘテロアリアル環に縮合され得る。代表的なシクロヘテロアルキル環系としてはピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジアジナニル、テトラヒドロフラニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

**【0161】**

単独もしくは他の用語と組合せての用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は特記しない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状バージョンを表す。さらにヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合する位置を占め得る。シクロアルキルの実施例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの実施例としては1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジル)、1-ピペリジニル、2-ピペリジニル、3-ピペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルの二価誘導体を指す。

**【0162】**

不飽和炭化水素は、1つ以上の二重結合または三重結合を有する。不飽和アルキル基の実施例としてはビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにより高い相同体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない

10

20

30

40

50

。炭化水素基に限定されるアルキル基は、「ホモアルキル」と呼ばれる

【0163】

より具体的には、本明細書で使用される「アルケニル」という語が単一の水素分子を取り除くことによって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、 $C_{2-20}$ を含む直鎖または分枝鎖炭化水素部分から誘導される一価の基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、アレニルおよびブタジエニルが挙げられる。

【0164】

用語「シクロアルケニル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有する環状炭化水素を指す。シクロアルケニル基の実施例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエン、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエン、シクロヘブテニル、シクロヘプタトリエニル、およびシクロオクテニルが含まれる。

10

【0165】

「アルキニル」とは少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む設計された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の $C_{2-20}$ 炭化水素から誘導される一価の基をいい、「アルキニル」の例としてはエチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、1-プロピニル、ペンチニル、ヘキシニル、およびヘプチニル基などが挙げられる。

【0166】

用語「アルキレン」はそれ自体または別の置換基の一部とは1~約20個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を有するアルキル基から誘導される直鎖または分岐二価脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基は、直鎖、分枝鎖または環状であり得る。アルキレン基はまた、任意に不飽和であってもよく、および/または1つ以上の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アルキレン基に沿って、1つ以上の酸素、硫黄、または置換もしくは非置換窒素原子(本明細書では「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる)を任意に挿入することができ、ここで、窒素置換基は、前述のようにアルキルである。例示的なアルキレン基としては、メチレン(-CH<sub>2</sub>-);エチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);プロピレン(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-);シクロヘキシレン(-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-);-CH=CH-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH=CH-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH(CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)-CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(式中、qおよびrはそれぞれ独立して、0~約20の整数、例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり、Rは水素または低級アルキル);メチレンジオキシル(-O-CH<sub>2</sub>-);およびエチレンジオキシル(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-)が挙げられる。アルキレン基は約2~約3個の炭素原子を有することができ、6~20個の炭素をさらに有することができる。典型的にはアルキル(またはアルキレン)基が1~24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基は本開示のいくつかの実施形態である。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個以下の炭素原子を有する、より短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。

20

30

【0167】

「ヘテロアルキレン」という語は単独で、または別の置換基の一部として、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-によって例示されるが、これらに限定されない、ヘテロアルキルから誘導される二価基を意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖末端の一方または両方を占めることができる(例えば、アルキレンオキソ、アルキレンジオキソ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。なおさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、その連結基の式が書かれる方向がその連結基の方位を含意しない。例えば、式-C(O)OR'は、-C(O)OR'-および-R'OC(O)-の両方を表す。

40

【0168】

用語「アリール」とは別途記載のない限り、単一の環または複数の環(1~3環など)となりうる芳香族炭化水素置換基を意味し、それらは融合または共有結合している。用語「ヘ

50

テロアリアル」とはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子(複数の環の場合はそれぞれ別々の環)を含み、窒素原子および硫黄原子が任意に酸化され、窒素原子(複数)が任意に四つ化されたアリアル基(または環)を意味する。ヘテロアリアル基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。アリアルおよびヘテロアリアル基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、5-イソオキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノールが含まれる。5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリル。上記のアリアルおよびヘテロアリアル環系の各々についての置換基は、以下に記載される許容される置換基の群から選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」という用語は、それぞれアリアルおよびヘテロアリアル環の二価形成を指す。

10

## 【0169】

簡潔にするために、用語「アリアル」は他の用語(例えば、アリアルオキシ、アリアルチオキシ、アリアルアルキル)と組合せて使用される場合、上記で定義されるようなアリアルおよびヘテロアリアル環の両方を含む。したがって、用語「アリアルアルキル」および「ヘテロアリアルアルキル」は炭素原子(例えば、メチレン基)が例えば、酸素原子(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピルなど)によって置換されているアルキル基を含むアルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル、フリルメチルなど)にアリアルまたはヘテロアリアル基が結合している基を含むことを意味する。しかし、本明細書で使用される用語「ハロアリアル」は、1つ以上のハロゲンで置換されているアリアルのみを包含することを意味する。

20

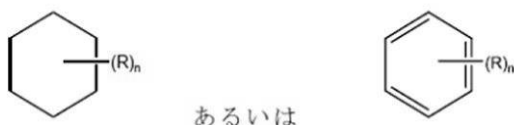
## 【0170】

ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアルが特定の数のメンバー(例えば、「3~7員」)を含む場合、用語「メンバー」は、炭素またはヘテロ原子を指す。

## 【0171】

また、一般式で表される構造:

## 【化25】

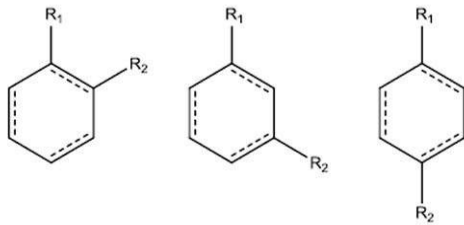


30

本明細書で使用される場合、環構造、例えば、3-炭素、4-炭素、5-炭素、6-炭素、7-炭素など(これらに限定されない)、飽和環構造、部分飽和環構造、および置換基R基を含む不飽和環構造を含む脂肪族および/または芳香族環化合物を指し、ここで、R基は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、1つ以上のR基はそれぞれ、環構造の1つ以上の利用可能な炭素原子上で置換されていてよい。R基の有無およびR基の数は、変数「n」の値によって決定され、変数「n」は一般に、置換に利用可能な環上の炭素原子の数から0までの範囲の値を有する整数である。各R基は、1個より多い場合、別のR基ではなく、環構造の利用可能な炭素上で置換されている。例えば、nが0~2である上記の構造は、以下を含むがこれらに限定されない化合物基を含む:

40

## 【化 2 6】



等。

10

## 【0172】

環状環構造中の結合を表す破線は、結合が環中に存在しても存在しなくてもよいことを示す。すなわち、環構造中の結合を表す破線は、環構造が飽和環構造、部分飽和環構造、および不飽和環構造からなる群から選択されることを示す。

## 【0173】

記号(  )

## 【0174】

芳香環または複素環芳香環の名前付き原子が「存在しない」と定義される場合、名前付き原子は直接結合によって置換される。

20

## 【0175】

上記の用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ホスホネート」、および「スルホン」、ならびにそれらの二価誘導体)の各々は、示された基の置換型および非置換型の両方を含むことを意味する。各タイプの基の任意の置換基を以下に示す。

## 【0176】

アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルの置換基は、 $-or'$ 、 $=NR'$ 、 $=NR'$ 、 $-NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR''$ 、 $-NR''C(O)or'$ 、 $-NR-C(NR''R)=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S'$ 、 $-_2NR'$ 、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、フッ素化 $C_{1-4}$ アルキル、およびそのような基中の炭素原子の総数( $m'$ 、 $R''$ 、および $R'''$ )はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換または非置換のアルキル、アルコキシまたはチオアルキル基、またはアリールアルキル基を指すことができる。本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」基は二価の酸素を介して分子の残部に結合したアルキルである。本開示の化合物が2個以上のR基を含む場合、例えば、R基の各々はこれらの基の2個以上が存在する場合、それぞれ $R'$ 、 $R''$ 、および $R'''$ 基として独立して選択される。'および $R''$ は同じ窒素原子に結合しており、それらは窒素原子と結合して4-、5-、6-、または7員環を形成することができる。例えば、「 $-NR'R$ 」は1ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むが、これらに限定されないことを意味し、置換基の上記の議論から、当業者は「アルキル」という語がハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ )およびアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、など)などの水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意味することを理解するのである。

30

40

## 【0177】

上記アルキル基について記載した置換基と同様に、アリール基およびヘテロアリール基についての例示的な置換基(ならびにそれらの二価の誘導体)は様々であり、例えば、ハロゲン、 $-or'$ 、 $-NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-OC(O)NR'$ 、 $-NR'NR''$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、 $-NR'$ 、 $-NRSO_2R'$

50

、-CNおよび-NO<sub>2</sub>から選択される、-N<sub>3</sub>、-R'、-N<sub>3</sub>、-CH(Ph)<sub>2</sub>、フルオロ(C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、およびフルオロ(C<sub>1-4</sub>)アルキルは芳香環系上の開放原子価の総数に対して0からNまでの範囲の数であり；ここで、R'、R''およびR'''は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のアリールおよび置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され得る。本開示の化合物が1つより多いR基を含む場合、例えば、R基の各々はこれらの基のうちの1つより多い場合、R'、R''およびR'''基の各々は独立して選択される。

【0178】

アリールまたはヘテロアリール環の隣り合う原子上の2つの置換基は任意に、式-T-C(O)-(CRR')<sub>q</sub>-U-の環を形成することができ、式中、TおよびUは独立して-NR-、-O-、-CRR'-または単結合であり、qは0~3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣り合う原子上の2つの置換基が任意に、式-A-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-B-(式中、AおよびBは独立して-CRR'-、-O-、-NR-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、-S(O)<sub>2</sub>NR'-または単結合であり、rは1~4の整数)の置換基で置換されていてもよい。

10

【0179】

そのように形成された新しい環上の単結合の1つは、必要に応じて二重結合によって置換され得る。あるいはアリールまたはヘテロアリール環の隣り合う原子上の置換基の2つは任意に、式-(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C''R''')<sub>d</sub>-(式中、sおよびdは独立して、0~3の整数であり、X'は-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、または-S(O)<sub>2</sub>NR'-)の置換基で置換されていてもよく、置換基R、R'、R''およびR'''は独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、および置換または非置換ヘテロアリールから選択されてもよい。

20

【0180】

本明細書で使用される場合、用語「アシル」はカルボキシル基の-OHが別の置換基で置換されており、一般式RC(=O)- (式中、Rはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、カルボシル、複素環式、または本明細書で定義される芳香族複素環式基)を有する有機酸基を指し、したがって、用語「アシル」は特に、2-(フラン-2-イル)アセチル-および2-フェニルアセチル基などのアリールシル基を含む。アシル基の具体例としては、アセチルおよびベンゾイルが挙げられる。アシル基はまた、アミド、-RC(=O)NR'、エステル、-RC(=O)OR'、ケトン、-RC(=O)R'、およびアルデヒド、-RC(=O)Hを含むことが意図される。

30

【0181】

用語「アルコキシル」または「アルコキシ」は本明細書では互換的に使用され、酸素原子を介して親分子部分に結合した飽和(すなわち、アルキル-O-)または不飽和(すなわち、アルケニル-O-およびアルキニル-O-)基を指し、用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は前述の通りであり、例えば、メトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、n-ブトキシル、sec-ブトキシル、tert-ブチル-ブトキシル、およびn-ペントキシル、ネオペントキシル、n-ヘキソキシルなどを含む、C<sub>1-20</sub>を含む、直鎖、分岐鎖、または環状の、飽和または不飽和のオキシ炭化水素鎖を含むことができる。

40

【0182】

本明細書で使用される「アルコキシアルキル」という用語は、アルキル-O-アルキルエーテル、例えばメトキシエチルまたはエトキシメチル基を指す。

【0183】

「アリールオキシル」とは置換アリールを含む、アリール基が前述のとおりであるアリール-O基をいい、本明細書で使用される「アリールオキシル」とはフェニルオキシルまたはヘキシル、およびアルキル、置換アルキル、ハロ、またはアルコキシル置換フェニルオキシルまたはヘキシルオキシルをいうことができる。

【0184】

「アルキル」はアリールおよびアルキルが前述の通りであり、置換アリールおよび置換アルキルを含むアリール-アルキル基を指す。例示的なアルキル基には、ベンジル、フ

50

エニルエチル、およびナフチルメチルが含まれる。

【0185】

「アラルキルオキシル」はアラルキル-O-基を指し、アラルキル基は前述の通りである。例示的なアラルキロキシル基はベンジロキシル、即ち、 $C_6H_5-CH_2-O-$ である。アラルキルオキシル基は、置換されていてもよい。

【0186】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-C(=O)-基を指す。例示的なアルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、およびtert-ブチル-ブチルオキシカルボニルが含まれる。

【0187】

「アリールオキシカルボニル」は、アリール-O-C(=O)-基を指す。例示的なアリールオキシカルボニル基には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが含まれる。

【0188】

「アラルコキシカルボニル」はアラルキル-O-C(=O)-基を意味する。例示のアラルコキシカルボニル基はベンジルオキシカルボニルである。

【0189】

「カルバモイル」は式-C(=O)NH<sub>2</sub>のアミド基を指す。「アルキルカルバモイル」がR'RN-C(=O)-基を指し、ここで、RおよびR'の一方は水素であり、RおよびR'の他方は前述のようにアルキルおよび/または置換アルキルである。「ジアルキルカルバモイル」がR'RN-C(=O)-基を指し、ここで、RおよびR'の各々は、独立して、前述のようにアルキルおよび/または置換アルキルである。

【0190】

本明細書で使用される用語カルボニルジオキシルは、式-O-C(=O)-ORのカーボネート基を指す。

【0191】

「アシルオキシル」は、アシルが先に記載されたとおりであるアシル-O前記を指す。

【0192】

「アミノ」という用語は-NH<sub>2</sub>基を意味し、また、アンモニアに由来する当技術分野で知られているような窒素を含む基を意味し、例えば、「アシルアミノ」および「アルキルアミノ」という用語は、それぞれアシルおよびアルキル置換基を有する特定のN-置換有機基を意味する。

【0193】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語はアルキレンリンカーに共有結合したアミノ基を指す。より具体的には本明細書で使用される「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、および「トリアルキルアミノ」という用語はそれぞれ、窒素原子を介して親分子部分に結合した1、2、または3個のアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は構造-NHR'(R')を有する基を指す。一方、「ジアルキルアミノ」という用語は構造-NR'R''(式中、R'およびR''はそれぞれ、アルキル基からなる群から独立して選択される)を指す。さらに、R'、R''、R'''、および/またはR''''は任意選択で一緒になって-(CH<sub>2</sub>)<sub>k</sub>- (kは2~6の整数)であってもよい。例としてはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ペペリジノ、トリメチルアミノおよびプロピルアミノが挙げられるが、これらに限定されない。

【0194】

アミノ基は-NR'R''であり、ここで、R'およびR''は、典型的には水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールから選択される。

【0195】

アルキルチオエーテルおよびチオアルコキシルという用語は硫黄原子を介して親分子部

10

20

30

40

50

分に結合した飽和(すなわち、アルキル-S-)または不飽和(すなわち、アルケニル-S-およびアルキニル-S-)基を指す。チオアルコキシル部分の実施例としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0196】

「アシルアミノ」とはアシル-NH-基をいい、ここでアシルは先に記載した通りであり、「アロイルアミノ」とはアロイル-NH-基をいい、ここでアロイルは先に記載した通りである。

【0197】

「カルボニル」という用語は-C(=O)-基を指し、一般式R-C(=O)Hで表されるアルデヒド基を含むことができる。

10

【0198】

「カルボキシル」という用語は-COOH基を意味し、このような基は本明細書では「カルボン酸」部分とも呼ばれる。

【0199】

用語「シアノ」は、-C≡N基を指す。

【0200】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨード基を指し、さらに、「ハロアルキル」などの用語はモノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味し、例えば、「ハロ(C<sub>1-4</sub>)アルキル」という用語はトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むが、これらに限定されないことを意味する。

20

【0201】

「水酸基」という用語は-OH基を指す。

【0202】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、-OH基で置換されたアルキル基を指す。

【0203】

「メルカプト」という用語は-SH基を指す。

【0204】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子または別の元素(ピリジン環の窒素を含む)に二重結合してピリジンN-オキシドを生成する酸素原子を意味する。

30

【0205】

「ニトロ」という用語は-NO<sub>2</sub>基を意味し、-N<sup>+</sup>(=O)-O<sup>-</sup>としても表すことができる。

【0206】

用語「チオ」は、炭素または酸素原子が硫黄原子によって置換されている、本明細書中に先に記載された化合物を指す。

【0207】

「硫酸塩」という語は、-SO<sub>4</sub>基を指す。

【0208】

チオヒドロキシルまたはチオールという用語は、本明細書で使用される場合、式-SHの基を指す。

40

【0209】

より詳細には、「硫化物」という用語が式-SRの基を有する化合物を指す。

【0210】

「スルホン」とは、スルホニル基-S(O<sub>2</sub>)Rを有する化合物をいう。

【0211】

「ジメチルスルホキシド」という用語は、スルフィニル基-S(O)Rを有する化合物を指す

【0212】

「ウレイド」という語は、式-NH-CO-NH<sub>2</sub>の尿素基を指す。

【0213】

50

「-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>」基は例えば、Fringsら、Sulfoximines from a Medicinal Chemist'S Perspective: Physicochemical and in vitro Parameters Relevant for Drug Discovery, European Journal of Medicinal Chemistry 126(2017)225e245に記載されており、これはその全体が参考として本明細書。

【0214】

明細書及びクレームを通して、所定の化学式又は名称は、全ての互変異性体、同族体、並びに光学異性体及び立体異性体、並びにそのような異性体及び混合物が存在する場合のラセミ混合物を包含する。

【0215】

本開示の特定の化合物は不斉炭素原子または硫黄原子(光学中心またはキラル中心)または二重結合を有してもよく、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、絶対立体化学に関して、(R)-または(S)として、またはアミノ酸についてD-またはLとして定義されてもよい立体異性体を包含し、個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成および/または分離するには不安定すぎるものが当該技術分野で知られている化合物を含まない。本開示は、ラセミ、スケールミ、および光学的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学活性(R)-および(S)-、またはD-およびL-異性体は、キラルシントムまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技術を使用して分割され得る。本明細書に記載の化合物がオレフェン結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、特に明記しない限り、化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

10

20

【0216】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心のRおよびS構成を含むことを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体およびジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

【0217】

本開示の特定の化合物が互変異性形成で存在してもよく、化合物の全てのそのような互変異性形成が本開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。本明細書で使用される「互変異性体」という用語は平衡状態で存在し、1つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

30

【0218】

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素またはトリチウムで置換した、または炭素を<sup>13</sup>C-または<sup>14</sup>C-富化炭素で置換した、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

【0219】

本開示の化合物はまた、上記化合物を構成する原子の1つ以上において、不自然な割合の原子同位体を含有する可能性がある。例えば、これらの化合物は例えば、重銅(<sup>2</sup>H)、トリチウム(<sup>3</sup>H)、iodine-125(<sup>125</sup>I)又はcarbon-14(<sup>14</sup>C)のような放射性同位体で標識することができる。放射性であろうとなかろうと、本開示の化合物の全ての同位体変異体は、本開示の範囲内に包含される。

40

【0220】

本開示の化合物は、塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。適用可能な塩形態の例には、塩化水素、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩(例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、またはラセミ混合物、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩を含むそれらの混合物)が含まれる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩などの塩基付加塩、または同様の塩も含まれる。本開示の化合物が比較的基本機能を含む場合、酸付加塩は、中性形態のこのような化合物を、純粋なまた

50

は適切な不活性溶媒中のいずれかで、またはイオン交換によって、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。許容される酸付加塩の実施例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、亜リン酸水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、水素ナトリウム、またはリン酸などの無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マレイン酸、安息香酸、マロン酸、マロン酸、スペリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの誘導有機酸が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトツノリン酸などの有機酸の塩も含まれる。本開示の特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

10

**【0221】**

中性形態の形成は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親形成を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性において、様々な塩形態とは異なる。

**【0222】**

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態ならびに溶媒和形態(水和形態を含む)で存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は本開示によって企図される使用について同等であり、本開示の範囲内であることが意図される。

20

**【0223】**

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて本開示の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、*ex vivo*環境における化学的または生化学的方法によって、本開示の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を用いて経皮パッチリザーバーに入れた場合、本開示の化合物にゆっくりと変換され得る。

**【0224】**

用語「保護基」は化合物のいくつかのまたは全ての反応性部分をブロックし、そしてそのような部分が保護基が除去されるまで、化学反応に参与することを防止する化学部分(例えば、T. W. Greene, P.G.M.に列挙され、そして記載される部分)をいう。Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). 異なる保護基が使用される場合、各(異なる)保護基が異なる手段によって除去可能であることが有利であり得る。全く異なる反応条件下で切断される保護基は、このような保護基の示差除去を可能にする。例えば、保護基は、酸、塩基、および水素化分解によって除去することができる。トリチル、ジメトキシトリチル、ポリビニルアセタール、およびtert-ブチルジメチルシリルなどの基は酸に不安定であり、水素化分解によって除去可能であるCbz基、および塩基に不安定であるFmoc基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシおよび水酸基反応性部分を保護するために使用することができる。カルボン酸および水酸反応性部分は限定されるものではないが、テルトブチルカルバメートなどの酸上記基または酸と塩基の両方が安定であるが加水分解取り外し可能なカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、メチル、エチル、およびアセチルなどの塩基上記基でブロックされ得る。

30

40

**【0225】**

カルボン酸および水酸基反応性部分はまた、ベンジル基などの加水分解的に除去可能な保護基でブロックされてもよく、一方、酸と水素結合することができるアミン基は、Fmocなどの塩基不安定基でブロックされてもよい。カルボン酸反応性部分は2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に取り外し可能な保護基でブロックされてもよく、一方、共存するアミノ基はフッ化物不安定シリルカルバメートでブロックされてもよい。

**【0226】**

アリルブロッキング基は酸および塩基保護基の存在下で有用である。なぜなら、前者は

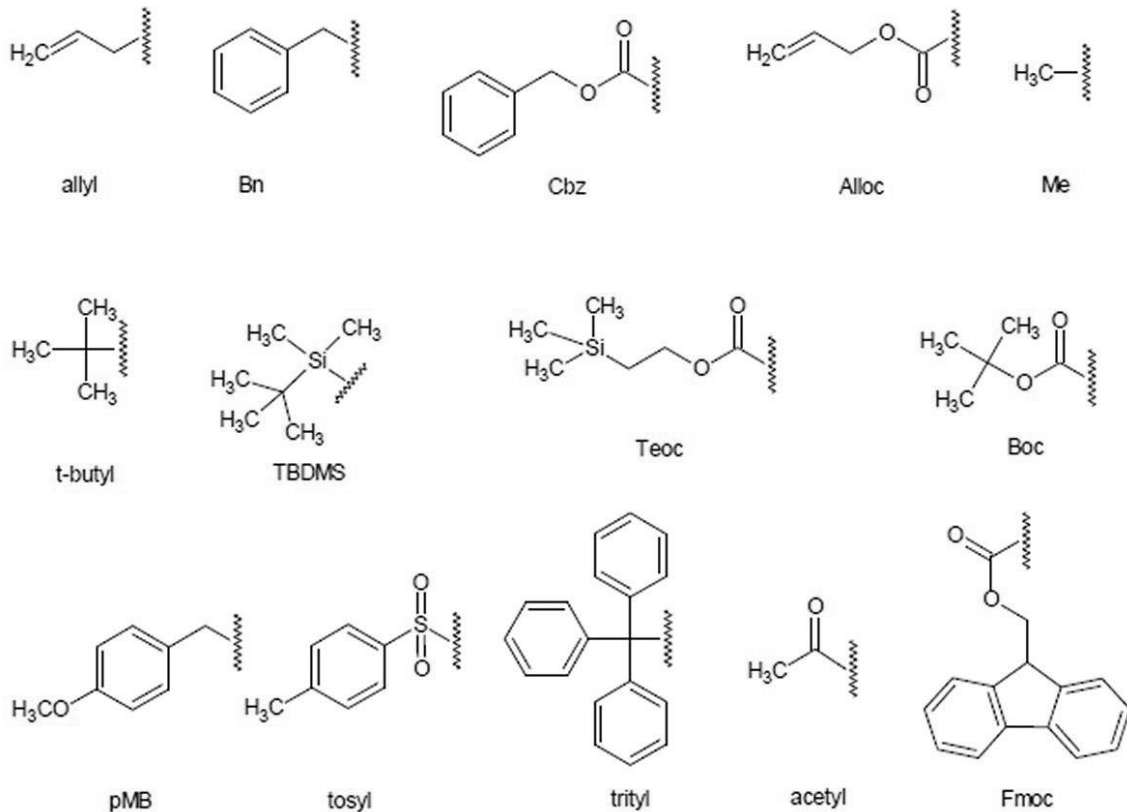
50

安定であり、その後、金属または酸触媒によって除去することができるからである。例えば、アリルブロックカルボン酸は、酸不安定t-ブチルカルバメートまたは塩基不安定酢酸アミン保護基の存在下で、パラジウム(0)触媒反応で脱保護することができる。保護基のさらに別の形態は、化合物または中間体が結合され得る樹脂である。残基が樹脂に結合している限り、その官能基はブロックされ、反応することができない。一旦樹脂から放出されると、官能基は反応に利用できる。

## 【0227】

典型的なブロッキング/保護基としては以下の部分が挙げられるが、これらに限定されない：

## 【化27】



10

20

30

## 【0228】

長年にわたる特許法規約に従い、用語「1つの」、「1つの」、および「その」は特許請求の範囲を含む本出願で使用される場合、「1つまたは複数の」を指し、したがって、例えば、「1つの被検者」への言及は文脈が明らかに反対でない限り(例えば、複数の被検者)、複数の被検者を含む。

## 【0229】

本明細書およびクレームを通じて、「構成」、「構成」という用語は文脈が別途必要とされる場合を除き、非排他的な意味で使用され、同様に、「包含」およびそのグラマティカル・バリエーションという用語は表における項目の再調達が制限されないことを意図したものであり、そのため、表における項目の再調達は、表に掲載される項目に代替上記追加できる他の類似項目を除外するものではない。

40

## 【0230】

本明細書及び付属クレームの目的のためには特に明細書及び請求の範囲において用いられる量、大きさ、寸法、寸法、比率、形状、調合、パラメータ、パーセンテージ、量、特性、及び他の数値を表す全ての数字はたとえ「約」という用語がその値、量又は範囲と共に明示的に現れなくても、「約」という用語によって全ての場合に修正されるものとして

50

理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、厳密である必要はなく、公差、換算係数、四捨五入、計測誤差など、および現在開示されている被検者事項によって得られることが求められる所望の特性に応じて当業者に知られている他の要因を反映して、所望に応じて近似および/またはより大きく、またはより小さくてもよい。例えば、「約」という用語は値に言及する場合、開示された方法を実施するか、または開示された組成物を使用するのに適切であるため、いくつかの実施形態では特定の量から $\pm 100\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 50\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 20\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 10\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 5\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 1\%$ 、いくつかの実施形態では $\pm 0.5\%$ 、およびいくつかの実施形態では $\pm 0.1\%$ の変動を包含することを意味することができる。

10

**【0231】**

さらに、用語「約」は1つまたは複数の数または数値範囲に関連して使用される場合、範囲内のすべての数を含むすべてのそのような数を指すと理解されるべきであり、記載された数値の上および下の境界を拡張することによってその範囲を修正する。端点による数値範囲の記載はその範囲内に包含されるすべての数、例えば、その分率を含む整数(例えば、1~5の記載は1、2、3、4、および5、ならびにその分率、例えば、1.5、2.25、3.75、4.1などを含む)、およびその範囲内の任意の範囲を含む。

**【実施例】****【0232】**

以下の実施例は、本開示の被検者事項の代表的な実施形態を実施するための指針を当業者に提供するために含まれている。本開示および当業者の総合的な水準に照らして、当業者は以下の実施例が単に例示的であることを意図し、発明開示されている被検者事項の範囲から逸脱することなく、多数の変更、修正、および改変を採用することができることを理解することができる。以下の合成の説明および特定の具体例は例示の目的のためだけに意図され、他の方法によって本開示の化合物を作製するために、いかなる様式においても限定するものとして解釈されるべきではない。

20

**【0233】**

合成手順

**【0234】**

例示的な化合物は、以下の実施例に示すいくつかの一般的な合成経路を介して調製した。本発明の開示された化合物のいずれも、これらの合成経路または特定の例の1つ以上に従って、または当業者にアクセス可能なそれらの修飾を介して調製することができる。

30

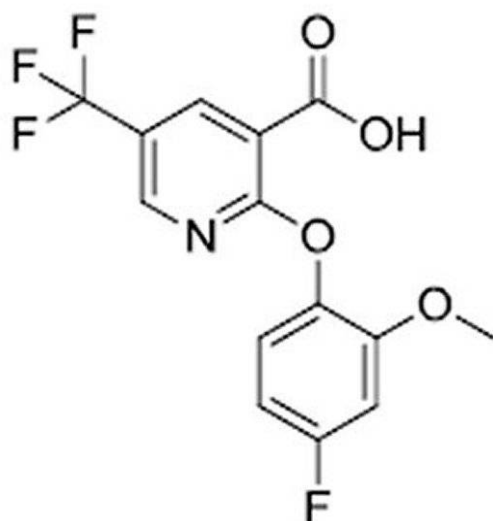
**【0235】**

中間体1:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

**【0236】**

方法A

## 【化 2 8】



10

## 【 0 2 3 7】

MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(500mg、2.22 mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(278  $\mu$ L、2.44mmol)および炭酸セシウム(1806mg、5.54mmol)の混合物を80  $^{\circ}$ Cで18時間撹拌した。冷却後、内容物を20mLの水で希釈し、2N HClの注意深い添加によりpH 5に酸性化し、次いで2時間撹拌した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(695mg、2.10mmol、94.6%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 2 3 8】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.74(br. s., 1 H), 8.67(br. s., 1 H), 8.50(s, 1 H), 7.22(dd, J=8.97, 5.68 Hz, 1 H), 7.10(dd, J=11.12, 2.78 Hz, 1 H), 6.79-6.86(m, 1 H), 3.70(s, 3 H)。

30

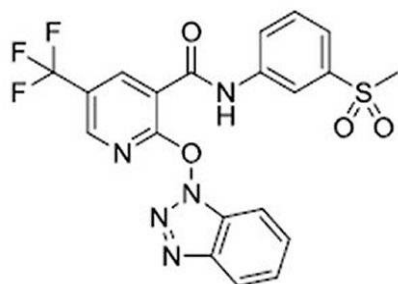
## 【 0 2 3 9】

中間体2:2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 2 4 0】

方法B

## 【化 2 9】



40

## 【 0 2 4 1】

クロロホルム(10mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(508 mg、2.25mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(424mg、2.48mmol)、HBTU(854mg、2.25mmol)およびDIPEA(981  $\mu$ L、5.63mmol)の混合物を室温で40時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24

50

時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(665mg, 1.39mmol, 61.9%収率)を得た。MS、ES+ m/z 448.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 4 2 】

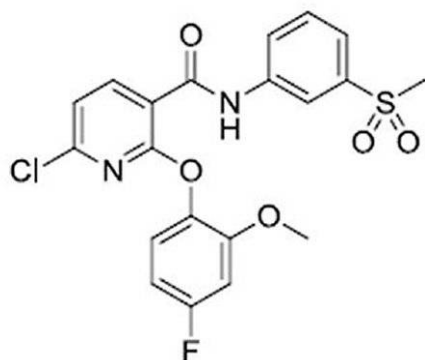
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.37(s, 1 H), 8.88(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.72(d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.43(s, 1 H), 8.20(d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.03-8.07(m, 1 H), 7.83(d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.67-7.77(m, 3 H), 7.54-7.58(m, 1 H), 3.25(s, 3 H)。

## 【 0 2 4 3 】

中間体3: 6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

10

## 【化 3 0】



20

## 【 0 2 4 4 】

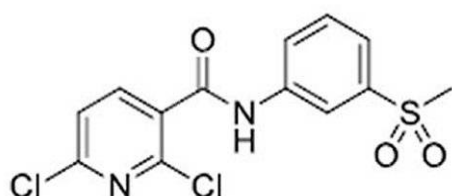
工程1: 2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 0 2 4 5 】

方法C

## 【化 3 1】

30



## 【 0 2 4 6 】

クロロホルム(5mL)中の2,6-ジクロロピリジン-3-カルボニルクロリド(200mg、0.950mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(179mg、1.05mmol)およびDIPEA(414 μL、2.38mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。内容物を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出し、溶媒を真空中で除去して、黄色フォームとして2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(378mg、1.10mmol、収率115%)を得、これをさらに精製することなく使用した。MS、ES+ m/z 344.9[M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 2 4 7 】

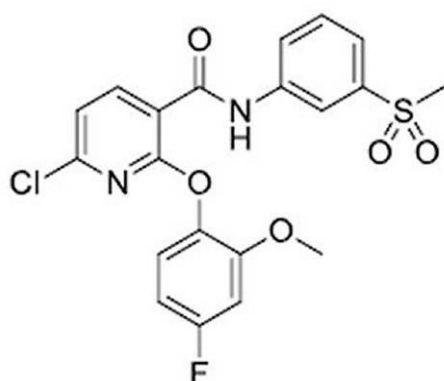
工程2: 6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 0 2 4 8 】

方法D

50

## 【化32】



10

## 【0249】

粗2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(276mg、0.800mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(91.1 $\mu$ L、0.800mmol)および炭酸セシウム(273mg、0.840mmol)のMeCN(2mL)中混合物を室温で23時間攪拌した。内容物を20mLの水で希釈し、室温で2時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(242mg、0.536mmol、収率67.0%)を白色固体として得た。MS、ES+ m/z 451.1[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0250】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.82(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.19(d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.96(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.63-7.71(m, 2 H), 7.32-7.39(m, 2 H), 7.12(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.86(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.73(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)

## 【0251】

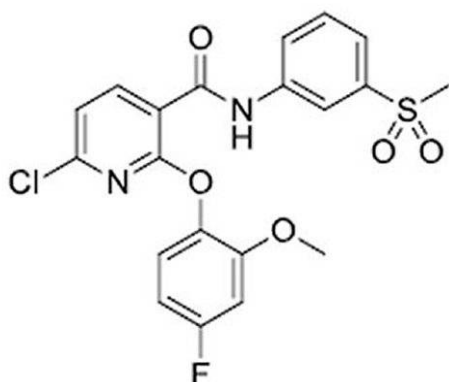
中間体4: 2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【0252】

方法E

## 【化33】



40

## 【0253】

クロロホルム(5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロリド(250mg、1.02mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(193mg、1.13mmol)およびDIPEA(446 $\mu$ L、2.56mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。内容物を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>

50

3(3×)で抽出し、溶剤を真空中で除去して黄色の泡状物を得、これをMeOH/2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1:10)で粉碎した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175mg,0.462mmol、収率45.1%)を得た。MS、ES+ m/z 379.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.17(s, 1 H), 9.04(s, 1 H), 8.72(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.35(s, 1 H), 7.94(d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.67-7.76(m, 2 H), 3.25(s, 3 H)。

【0254】

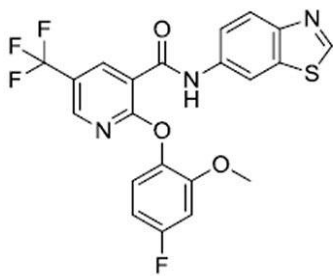
(実施例1)

N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0255】

方法F

【化34】

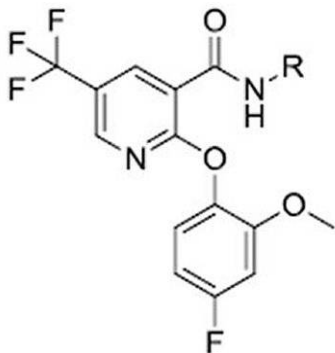


クロロホルム(2mL)中の2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(中間体1)(30.0mg、0.090mmol)、1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(15.0mg、0.100mmol)、HBTU(37.8mg、0.100mmol)およびDIPEA(29.3mg、39.4 μL、0.230mmol)の混合物を室温で20時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で3時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35.4mg,0.0764mmol、収率84.3%)をベージュ色の固体として得た。MS、ES+m/z 464.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.88(s, 1 H), 9.32(s, 1 H), 8.70(d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.66-8.68(m, 1 H), 8.53(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.09(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.75(dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H), 7.35(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72(s, 3 H)。

【0256】

以下の化合物を方法Fに従って合成した

【化35】



【0257】

[表 1]

【0258】

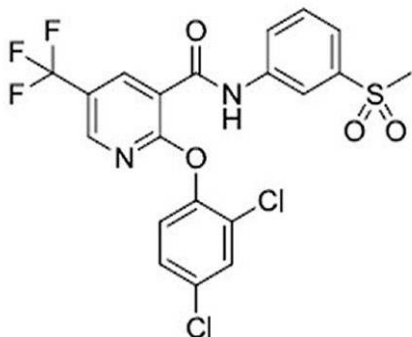
(実施例 21)

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0259】

方法G

【化36】



10

20

【0260】

MeCN (3mL)中の2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体2)(50.0mg、0.100mmol)、2,4-ジクロロフェノール(20.5mg、0.130mmol)および炭酸セシウム(102mg、0.310mmol)の混合物を50 で1時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43.6mg、0.0863mmol、収率82.4%)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 505.0[M+H]<sup>+</sup>。

30

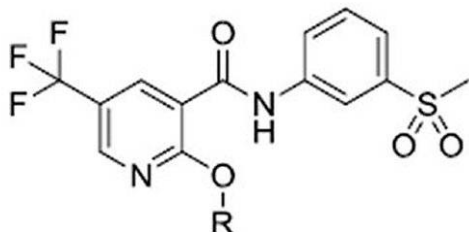
【0261】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07(s, 1 H), 8.71-8.73(m, 1 H), 8.63(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.39-8.42(m, 1 H), 7.97-8.01(m, 1 H), 7.82-7.84(m, 1 H), 7.66-7.74(m, 2 H), 7.53-7.60(m, 2 H), 3.24(s, 3 H).

【0262】

以下の化合物を方法Gに従って合成した

【化37】



40

【0263】

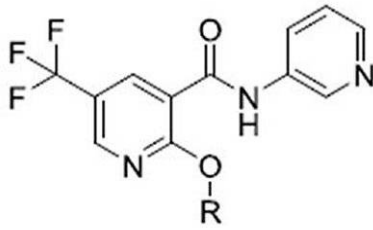
[表 2]

【0264】

以下の化合物を方法Gに従って合成した

50

## 【化 3 8】



10

## 【 0 2 6 5】

[表 3]

## 【 0 2 6 6】

(実施例 3 3)

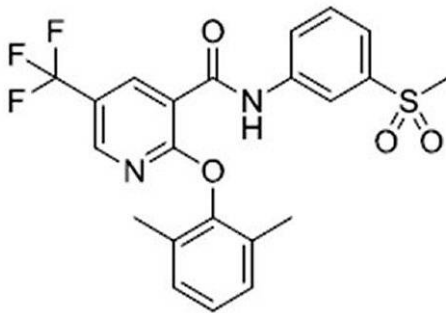
2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 2 6 7】

方法H

## 【化 3 9】

20



30

## 【 0 2 6 8】

MeCN (2mL)中の2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体4)(59mg、0.160mmol)、2,6-ジメチルフェノール(20.9mg、0.170mmol)および炭酸セシウム(152mg、0.470mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4g シリカゲルカートリッジ)によって精製して、2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(32.6mg、0.0702mmol、45.1%収率)を白色泡状物として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 465.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 6 9】

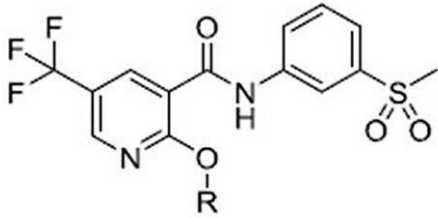
40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.64(dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.42-8.44(m, 1 H), 7.98(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.66-7.73(m, 2 H), 7.08-7.16(m, 3 H), 3.23(s, 3 H), 2.07(s, 6 H)。

## 【 0 2 7 0】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化40】



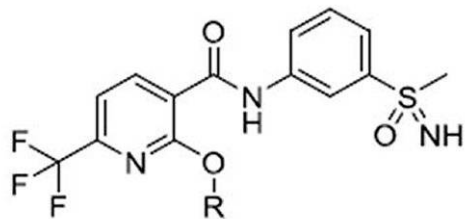
【0271】

[表4]

【0272】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化41】



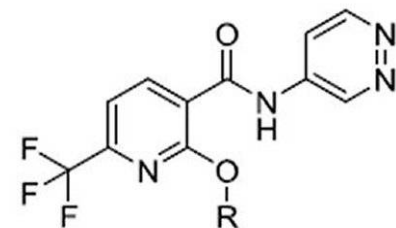
【0273】

[表5]

【0274】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化42】



【0275】

[表6]

【0276】

(実施例66)

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

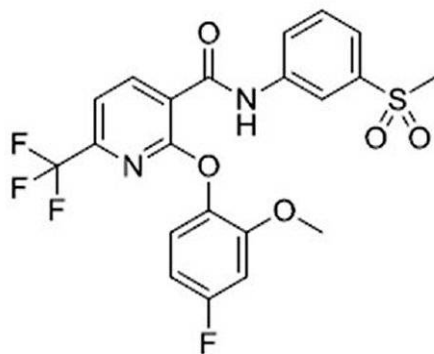
10

20

30

40

## 【化43】

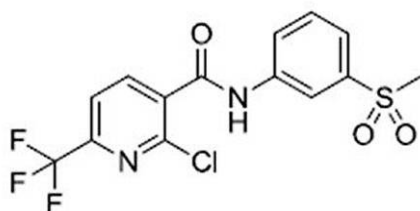


10

## 【0277】

工程1:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化44】



20

## 【0278】

クロロホルム(5mL)中のHBTU(185mg、0.490mmol)、DIPEA(170 μL、0.980mmol)、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.440mmol)および3-メチルスルホニルアニリン(79.7mg、0.470mmol)の混合物を室温で4日間攪拌した(便宜上)。含有量を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出した。有機抽出物を合わせ、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ12g)によって精製して、2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86.2mg、0.229mmol、51.3%収率)を黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 379.0[M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0279】

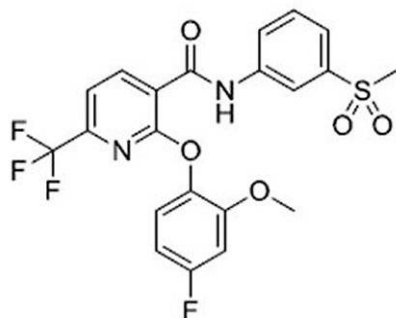
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.19(s, 1 H), 8.48(d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.37(t, J=1.77 Hz, 1 H), 8.17(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.92(dt, J=7.71, 1.83 Hz, 1 H), 7.72-7.76(m, 1 H), 7.67-7.72(m, 1 H), 3.25(s, 3 H)。

## 【0280】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

40

## 【化 4 5】



10

## 【 0 2 8 1】

2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40.0mg、0.110mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(15.1 $\mu$ L、0.130mmol)および炭酸セシウム(103mg、0.320mmol)のMeCN(2mL)混合物を80 $^{\circ}$ Cで1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ4g)によって精製して、2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46.5mg、0.0960mmol、収率90.9%)を黄色固体として得た。

20

MS、ES<sup>+</sup>m/z 485.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 8 2】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.02(s, 1 H), 8.42(s, 1 H), 8.37(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.96(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.75(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.33(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.12(dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.69(s, 3 H), 3.23(s, 3 H)。

## 【 0 2 8 3】

(実施例 6 7)

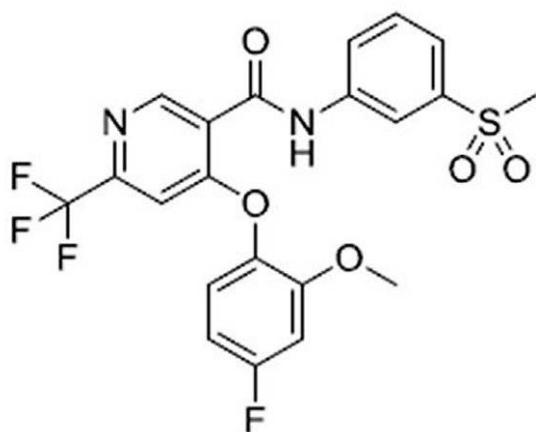
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【 0 2 8 4】

方法 I

## 【化 4 6】



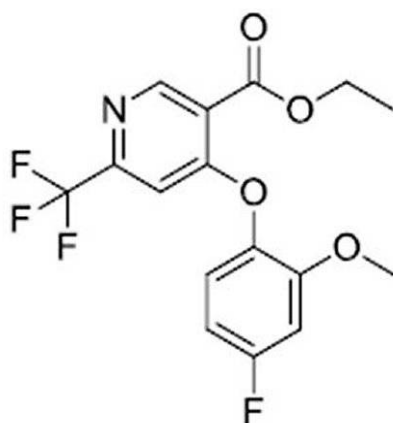
40

## 【 0 2 8 5】

工程1: エチル4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート合成

50

## 【化47】



10

## 【0286】

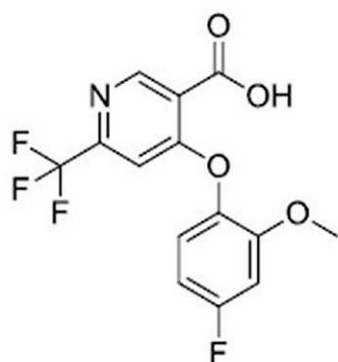
MeCN (3mL)中のエチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (150mg、0.668mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(95.1 $\mu$ L、0.834mmol)および炭酸セシウム(653mg、2.00mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。内容物を水で処理し、室温で3日間撹拌した(便宜上)。析出物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体としてエチル4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(186mg、0.518mmol、収率77.5%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 360.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.03(s, 1 H), 7.35(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.23(dd, J=10.61, 3.03 Hz, 1 H), 6.88-6.95(m, 2 H), 4.37(q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.76(s, 3 H), 1.33(t, J=7.07 Hz, 3 H)。

20

## 【0287】

工程2:4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化48】



30

## 【0288】

THF (2mL)および水(0.1mL)中のエチル4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(182mg、0.507mmol)および水酸化リチウム一水和物(23.4mg、0.558mmol)の混合物を室温で7日間撹拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(15ml)で希釈した。6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げた。3時間撹拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(102.6mg、0.3098mmol、収率61.1%)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0289】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.83(br. s., 1 H), 9.00(s, 1 H), 7.35(dd, J=8.72,

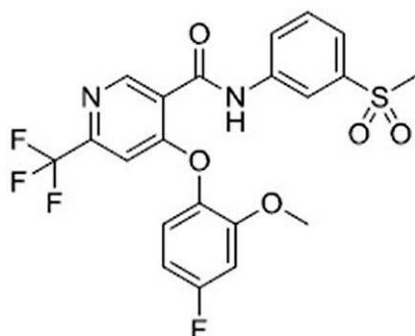
50

5.68 Hz, 1 H), 7.23(dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.92(td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 6.86(s, 1 H), 3.76(s, 3 H).

【 0 2 9 0 】

工程3:4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【 化 4 9 】



10

【 0 2 9 1 】

クロロホルム(2mL)中の4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(46.0mg、0.139mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(26.2mg、0.153mmol)、HBTU(57.9mg、0.153mmol)およびDIPEA(60.5 μL、0.347mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(55.0mg、0.114mmol、81.7%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 485.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.93(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 7.95(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.42(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.22(dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.96(s, 1 H), 6.92(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.77(s, 3 H), 3.23(s, 3 H).

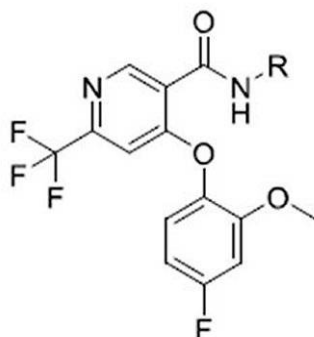
20

30

【 0 2 9 2 】

以下の化合物を方法Iに従って合成した

【 化 5 0 】



40

【 0 2 9 3 】

[表 7]

【 0 2 9 4 】

(実施例 7 3)

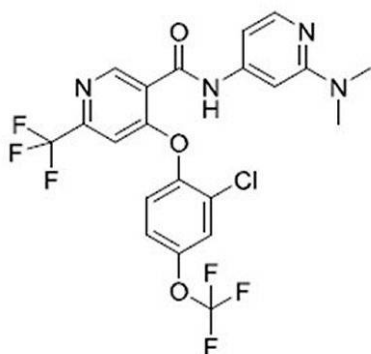
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

50

【 0 2 9 5 】

方法J

【化51】

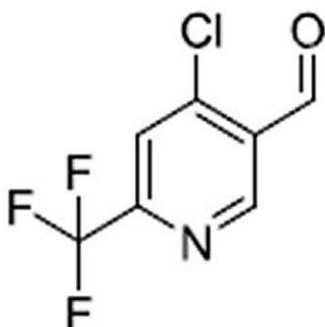


10

【 0 2 9 6 】

工程1:4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルバルデヒドの合成

【化52】



20

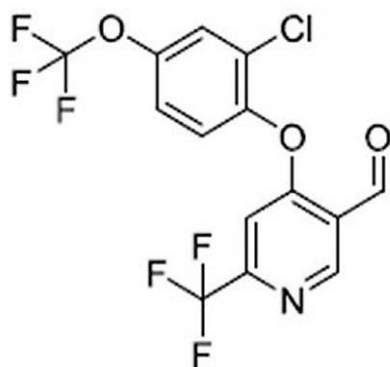
-78 °C のTHF(2mL)中の4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(24.7g、136.06mmol)の  
 攪拌溶液に、LiHMDS(149.66mL、149.66mmol)を溶液にゆっくりと添加した。溶液を-78  
 で2時間、次いで0 °Cで10分間攪拌した。溶液を冷却して-78 °Cに戻し、次いでN,N-ジメチ  
 ルホルムアミド(12.64mL、163.27mmol)を添加した。溶液を一晩かけて室温に戻した。希  
 塩酸(0.5N、200mL)を加えた。溶液を酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた酢酸エ  
 チル溶液をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃  
 縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ヘキサン(0~4  
 0%)で溶出して、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(5.7g、  
 27.22mmol、収率20%)を得た。

30

【 0 2 9 7 】

工程2:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピ  
 リジン-3-カルバルデヒドの合成

## 【化53】



10

アセトニトリル(50mL)中の2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(2.79g、13.12mmol)、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(2.5g、11.93mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(3.3g、23.86mmol)を添加した。溶液を80℃で3時間加熱した。溶液を室温に冷却した。酢酸エチル(50mL)を加えた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(0~30%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(4.6g、11.928mmol、99.98%収率)を無色オイルとして得た。

## 【0298】

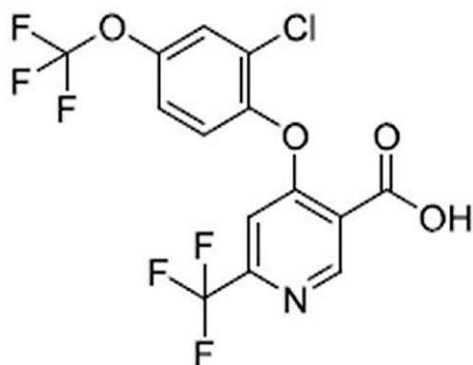
20

$^1\text{H NMR}$  (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 6.89(s, 1H)7.33-7.42(m, 2H)7.49-7.55(m, 1H)9.15(s, 1H)10.68-10.75(m, 9H)

## 【0299】

工程3:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化54】



30

リン酸ナトリウム一塩基性一水和物(7.53g、54.58mmol)および亜硫酸ナトリウム(3.7g、32.75mmol)の水(50mL)中攪拌溶液に、アセトニトリル(50mL)を加えた。その後、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(4.21g、10.92mmol)を加えた。溶液を室温で3時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム(水性、10%、0.5mL)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を濃縮した。塩酸(1N、2mL)を加えた。白色沈殿を濾過により集めた。これを水で洗浄し、乾燥させて、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(4.2g、10.4mmol、収率95.4%)、白色固体を得た。

40

## 【0300】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 6.88(s, 1H)7.31(d, J=1.52Hz, 2H)7.48~7.57(m, 1H)9.31(s, 1H)

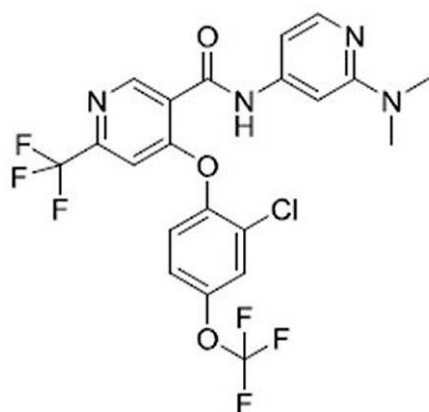
## 【0301】

工程4:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-

50

ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化55】



10

DCM (2mL)中の4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(50mg、0.1200mmol)の攪拌溶液に、室温で、塩化オキザリル(23.7mg、0.19mmol)を添加した。DMF(1滴)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮した。残渣をDCM(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.03mL、0.25mmol)およびN2,N2-ジメチルピリジン-2,4-ジアミン(20.5mg、0.15mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を塩酸(1N、2mL)で1回抽出し、濃縮した。残渣を分取逆相HPLCにより精製して、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21mg、0.04mmol、32.4%収率)を白色固体として得た。

20

【0302】

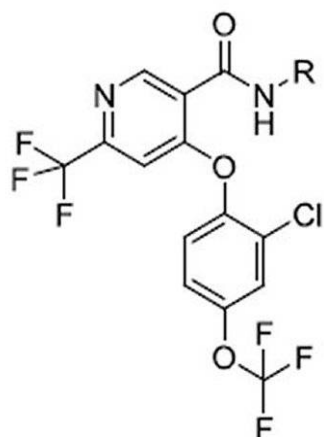
$^1\text{H}$  NMR (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 3.33(s、6H)6.91(s、1H)7.37(d、J=9.85Hz、1H)7.48~7.60(m、3H)8.03(s、1H)9.18(s、1H)10.48(br. s、1H)

【0303】

以下の化合物を方法Jに従って合成した

【化56】

30



40

【0304】

[表8]

【0305】

(実施例83)

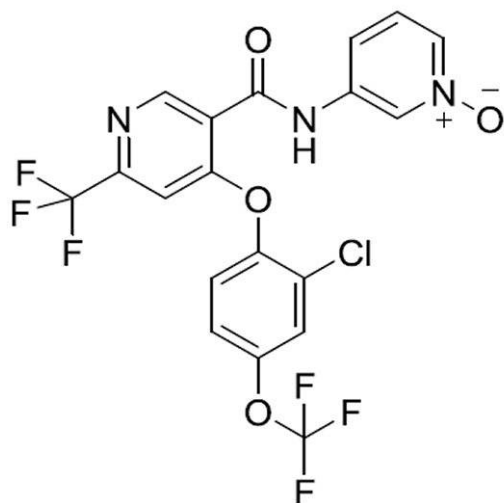
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

50

【0306】

方法K

【化57】



10

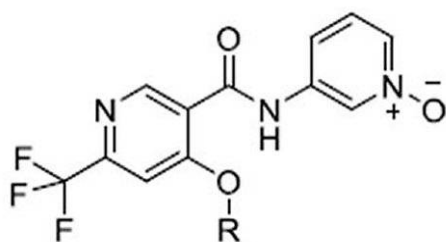
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(実施例LI-1971、100mg、0.21mmol)をスクリーキャップバイアルに加え、DCM(5mL)に溶解した。m-CPBA(56mg、0.25mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)によって精製して、標題化合物を無色ガラスとして得た(81mg、0.16mmol、78%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 494[M+H]<sup>+</sup>。

20

【0307】

以下の化合物を方法Kに従って合成した

【化58】



30

【0308】

[表9]

40

【0309】

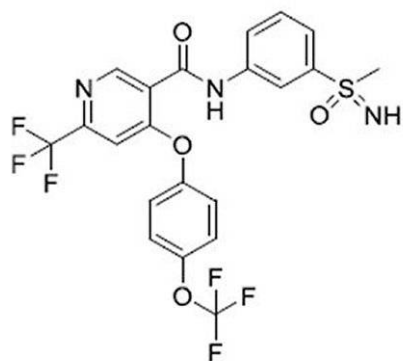
(実施例91)

N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0310】

方法L

## 【化59】

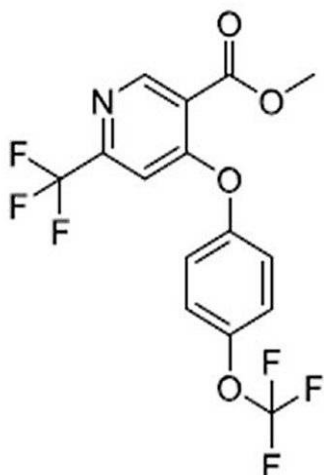


10

## 【0311】

工程1:メチル4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化60】



20

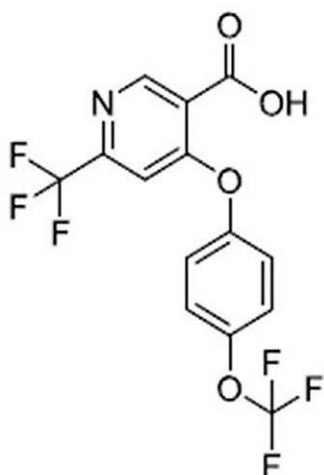
30

4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル(1g、4.2mmol)を、磁気攪拌棒を備えた20mLシンチレーションバイアルに添加し、アセトニトリル(10mL)に溶解した。4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(892mg、5mmol)および炭酸セシウム(2.72g、8.34mmol)を加え、混合物を50℃に1時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水(100mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を含有する油(1.2g、3.15mmol、収率75%)を得た。

## 【0312】

工程2:4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 6 1】



10

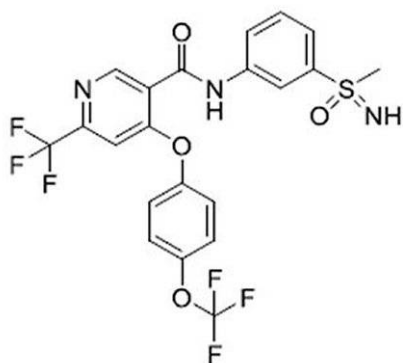
4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1.2g、3.15mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、THF(9mL)および水(1mL)に溶解した。過剰の水酸化ナトリウムを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を水(200mL)で希釈し、6N HClを注意深く添加することによって強酸性にした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮すると、透明な油(1.1g、3.0mmol)が得られ、これを放置して固化させ、さらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 368[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 3 1 3】

工程3:N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 6 2】



30

スクリーキャップバイアルに4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.41mmol)を入れ、DMF(3mL)を加えた。トリエチルアミン(115 μL、0.82mmol)およびHBTU(186mg、0.49mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。3-(メチルスルホニドイル)アニリン(70mg、0.41mol)を添加し、攪拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による粗混合物の精製により、ベージュ色の固体として所望の生成物(97mg、0.19ミリモル、収率46%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 520.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.06(s, 3 H)4.25(s, 1 H)7.26(s, 1 H)7.44-7.50(m, 2 H)7.51-7.57(m, 2 H)7.60(t, J=7.96 Hz, 1 H)7.69(d, J=7.83 Hz, 1 H)7.90(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.35(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.98(s, 1 H)

40

## 【 0 3 1 4】

以下の化合物を方法Lに従って合成した

【化 6 3】



10

【 0 3 1 5】

[表 1 0]

【 0 3 1 6】

(実施例 9 3)

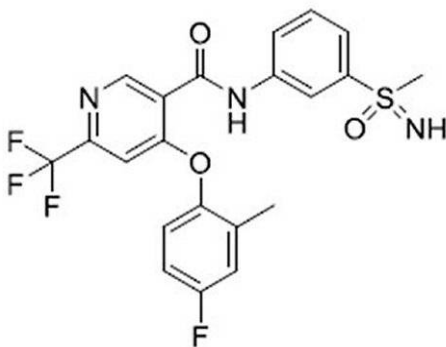
4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

20

【 0 3 1 7】

方法M

【化 6 4】

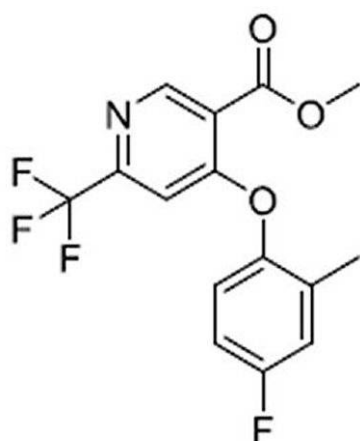


30

【 0 3 1 8】

工程1:メチル4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化 6 5】



10

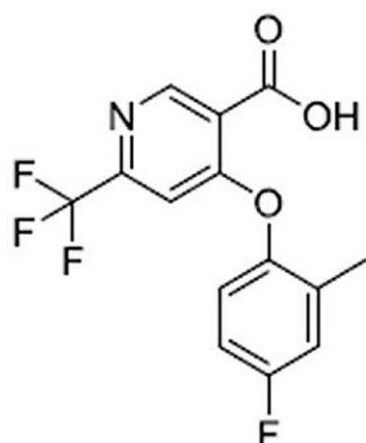
メチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1g、4.2mmol)を丸底フラスコに入れ、アセトニトリル(10mL)に溶解した。炭酸セシウム(2.7g、8.3mmol)および4-フルオロ-2-メチルフェノール(632mg、5.0mmol)を添加し、混合物を撹拌しながら50 に1時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水(150mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、透明な油(1.13g、3.42mmol、収率82%)を得、これをさらに精製することなく使用した。

20

## 【0319】

工程2:4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 6 6】



30

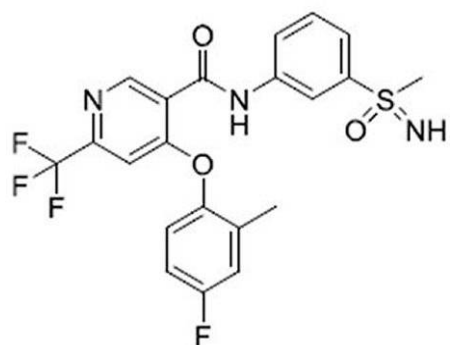
メチル4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1.4g、4.2mmol)を丸底フラスコに入れ、THF(12mL)および水(2mL)に溶解した。水酸化ナトリウム(960mg、21mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。粗混合物を水(200mL)で希釈し、6N HClを添加することによって強酸性にした。得られた濁った溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して無色の固体(980mg、3.1ミリモル、収率74%)を得、これをさらに精製することなく使用した。

40

## 【0320】

工程3:4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化67】



10

4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.48mmol)を、磁気攪拌棒を備えたスクリュートップ瓶に充填し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(133 $\mu$ L、0.95mmol)およびHBTU(217mg、0.57mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。3-(メチルスルホニドイル)アニリン(81mg、0.48mmol)を添加し、攪拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物(129mg、0.28mmol、収率58%)をベージュ色の固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 468.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0321】

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.13(s, 3 H)3.53(s, 3 H)5.66-5.88(m, 2 H)6.81-6.95(m, 2 H)7.06-7.35(m, 6 H)9.05(s, 1 H).

## 【0322】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

## 【化68】



30

## 【0323】

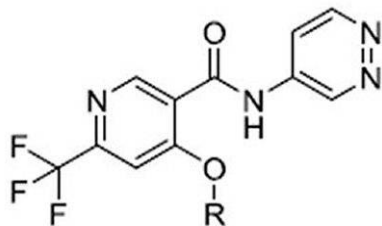
[表11]

## 【0324】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

## 【化69】

40



## 【0325】

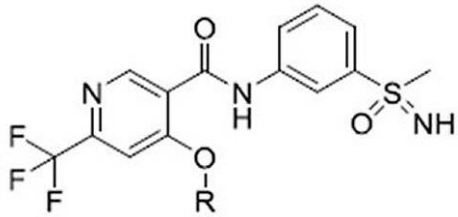
[表12]

50

【0326】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

【化70】



10

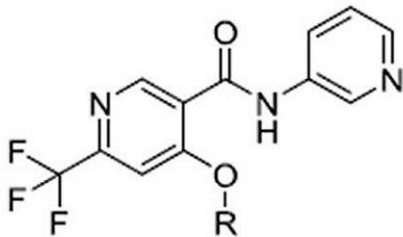
【0327】

[表13]

【0328】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

【化71】



20

【0329】

[表14]

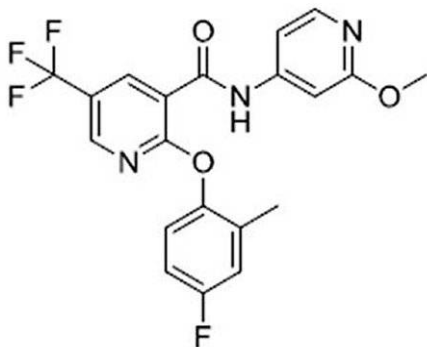
【0330】

(実施例109)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

【化72】

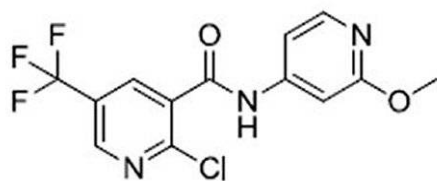


40

【0331】

工程1:2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化73】



## 【0332】

10

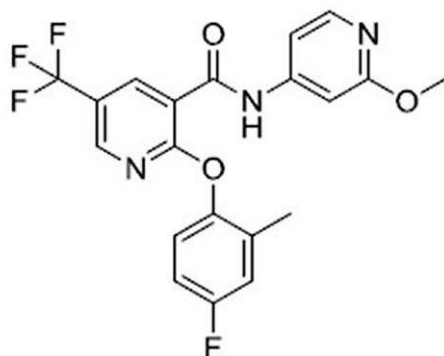
クロロホルム(5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロリド(250mg、1.02mmol)、2-メトキシピリジン-4-アミン(127mg、1.02mmol)およびDIPEA(446  $\mu$ L、2.56mmol)の混合物を室温で24時間撹拌した。内容物を10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ で処理し、 $\text{CHCl}_3$ (3 $\times$ )で抽出し、溶剤を真空中で除去して、ピンク色の固形物として2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(290mg、0.874ミリモル、85.3%収率)を得た。この物質は更に精製することなく使用した。MS、 $\text{ES}^+\text{m/z}$  379.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0333】

20

工程2:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化74】



30

## 【0334】

2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84.0mg、0.253mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール(47.9mg、0.380mmol)および炭酸セシウム(248mg、0.760mmol)のMeCN(3ml)混合物を80 $^\circ$ Cで2時間撹拌した。冷後、内容物をEtOAcで希釈し、水(3 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを10% MeCN/水で粉碎して沈殿を得、これをろ過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥して、ベージュ色の固形物として2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.119mmol、収率46.9%)を得た。MS、 $\text{ES}^+\text{m/z}$  422.2[M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0335】

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 10.99(s, 1 H), 8.68(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 8.11(d, J=5.81 Hz, 1 H), 7.18-7.30(m, 4 H), 7.08-7.15(m, 1 H), 3.85(s, 3 H), 2.08(s, 3 H)。

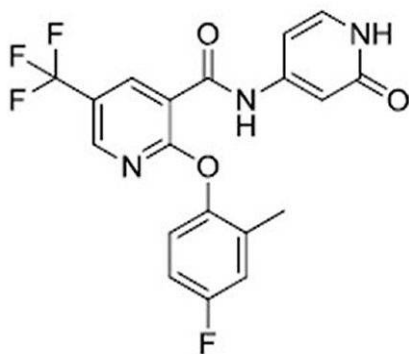
## 【0336】

(実施例110)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

50

## 【化75】



10

## 【0337】

HBr(HOAc中33%) (538  $\mu$ L、2.97mmol)中の2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.119mmol)の溶液を80 で18時間攪拌した。冷却後、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ にゆっくり加えることで含有量を抑制した。水層をEtOAcで抽出し、5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ (3 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥し、濾過し、溶剤を真空中で除去して、黄褐色固形物として2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26.0mg、0.0638ミリモル、53.8%収率)を得た。MS、 $\text{ES}^+$  m/z 408.0[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0338】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.64(dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.42-8.44(m, 1 H), 7.98(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.66-7.73(m, 2 H), 7.08-7.16(m, 3 H), 3.23(s, 3 H), 2.07(s, 6 H)。

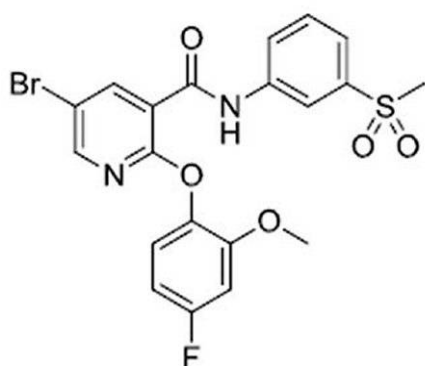
## 【0339】

(実施例111)

5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【化76】

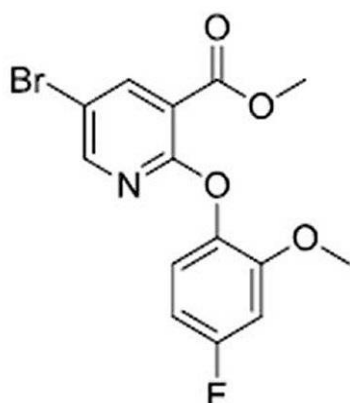


40

## 【0340】

ステップ1:メチル5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 7 7】



10

## 【 0 3 4 1】

MeCN (3mL)中の5-ブロモ2-クロロニコチン酸メチル(100mg、0.399mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(47.8  $\mu$ L、0.419mmol)および炭酸セシウム(325mg、0.998mmol)の混合物を50  $^{\circ}$ Cで20時間撹拌した。内容物をEtOAcで希釈し、2%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (3  $\times$ )、ブライン(1  $\times$ )で洗浄し、 $\text{MgSO}_4$ で乾燥させ、濾過し、溶剤を真空中で除去して、黄褐色固形物としてメチル5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(90.7mg、0.255ミリモル、63.8%収率)を得た。この物質をさらに精製することなく前進させた。MS,  $\text{ES}^+m/z$  355.9/357.9[M+H] $^+$ 。

20

## 【 0 3 4 2】

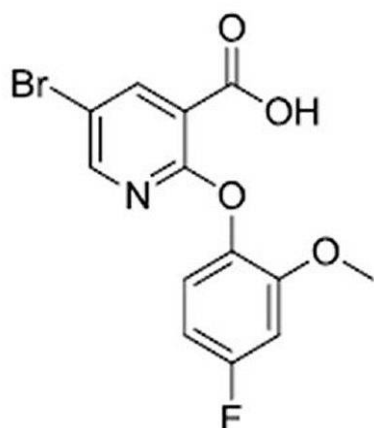
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) 8.40(s, 2 H), 7.18(dd,  $J=8.84, 5.81$  Hz, 1 H), 7.08(dd,  $J=10.74, 2.91$  Hz, 1 H), 6.80(td,  $J=8.46, 2.78$  Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.69(s, 3 H)。

## 【 0 3 4 3】

工程2:5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 7 8】

30



40

## 【 0 3 4 4】

メチル5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(65mg、0.183mmol)および水酸化リチウム一水和物(38.3mg、0.913mmol)のTHF(1mL)および水(1mL)溶液を50  $^{\circ}$ Cで2時間撹拌した。冷却後、6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げた。0  $^{\circ}$ Cに冷却した後、析出物を濾過により回収し、冷水で洗浄し、真

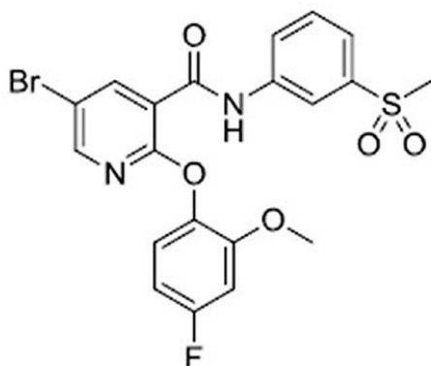
50

空下で乾燥させて、5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(39.3mg、0.115mmol、62.9%収率)を白色固体として得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z 341.9/343.9[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.56(br. s., 1 H), 8.33-8.37(m, 2 H), 7.17(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.07(dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H), 6.79(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.69(s, 3 H)。

【 0 3 4 5 】

工程3:5 ブロモ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) N (3 メチルスルホニルフェニル)ピリジン 3 カルボキサミドの合成

【化 7 9】



10

20

【 0 3 4 6 】

クロロホルム(3mL)中のHBTU(42.7mg、0.113mmol)、DIPEA(39.2 μL、0.225mmol)、5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(35mg、0.102mmol)および3-メチルスルホニルアニリン(18.4mg、0.107mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。含有量を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出した。溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ4g)によって精製して、5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(13.0mg、0.0262mmol、収率25.6%)を白色固体として得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z 494.9/496.9[M+H]<sup>+</sup>。

30

【 0 3 4 7 】

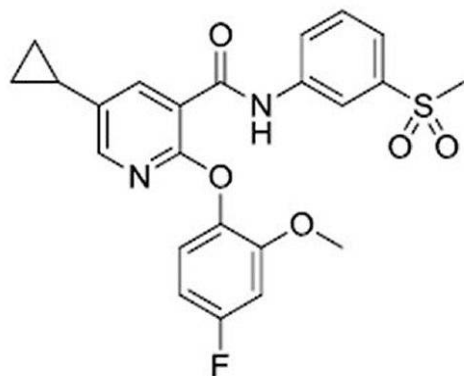
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.91(s, 1 H), 8.40-8.42(m, 1 H), 8.34-8.36(m, 2 H), 7.95-7.98(m, 1 H), 7.64-7.71(m, 2 H), 7.29(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)。

【 0 3 4 8 】

(実施例 1 1 2)

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【化80】

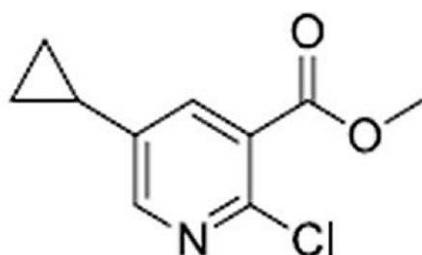


10

## 【0349】

ステップ1: メチル2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化81】



20

## 【0350】

5プロモ2クロロニコチン酸メチル(200mg、0.799mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、シクロプロピルボロン酸(206mg、2.40mmol)、三塩基性リン酸カリウム(508mg、2.40mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(46.1mg、0.0399mmol)を加えた。マイクロ波反応器中、100 ° で30分間加熱した。反応はLCMSにより完了した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(1x)、5% NH<sub>4</sub> Cl(1x)、水(1x)、ブライン(1x)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して黄色残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、12gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、メチル2-クロロ-5-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボキシレート(73.0mg、0.345mmol、43.2%収率)を無色油状物として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 212.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.41(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.86(d, J=2.53 Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 2.05(tt, J=8.46, 5.05 Hz, 1 H), 1.02-1.09(m, 2 H), 0.79-0.85(m, 2 H)。

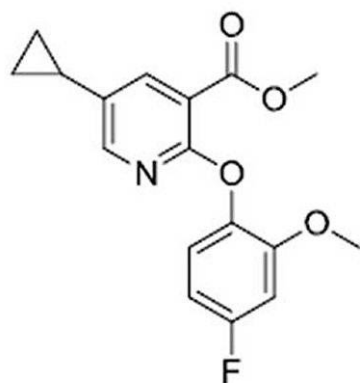
30

## 【0351】

工程2: メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

40

## 【化 8 2】



10

## 【 0 3 5 2】

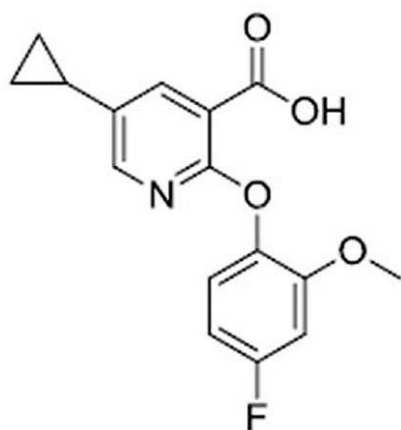
MeCN (2mL)中のメチル2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-3-カルボキシレート(71mg、0.336mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(47.8  $\mu$ L、0.419mmol)および炭酸セシウム(327.91mg、1.01mmol)の混合物を80 で24時間撹拌した。冷後、溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去した。残渣を水で処理し、2時間激しく撹拌した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄褐色固体としてメチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(20.0mg、0.0630mmol、18.8%収率)を得た。この材料はさらに精製せずに使用した。MS, ES<sup>+</sup> m/z 318.0[M+H]<sup>+</sup>.

20

## 【 0 3 5 3】

工程3:5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 8 3】



30

40

## 【 0 3 5 4】

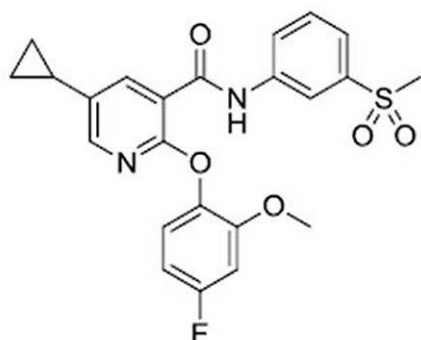
メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(20.1mg、0.0633mmol)および水酸化リチウム一水和物(10.0mg、0.238mmol)のTHF(2mL)およびメタノール(0.2mL)中混合物を室温で5日間撹拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(3ml)で希釈した。6N HClを注意深く添加することにより、pHをpH 5に下げた。3時間撹拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(9.5mg、0.031mmol、49.4%収率)を得た。この物質は更に精製することなく使用した。MS, ES<sup>+</sup>m/z 304.0[M+H]<sup>+</sup>.

50

## 【 0 3 5 5 】

工程4:5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 8 4】



10

## 【 0 3 5 6 】

クロロホルム(0.5mL)中の5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(9.5mg、0.0313mmol)、HBTU(14.3mg、0.0376mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(5.9mg、0.0345mmol)およびDIPEA(16.4  $\mu$ L、0.0940mmol)の混合物を室温で3日間攪拌した(便宜上)。内容をEtOAcで希釈し、水(3 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(2.6mg、0.0057mmol、18.2%収率)に白色固体を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 457.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.73(s, 1 H), 8.40-8.43(m, 1 H), 8.02(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.97(dt, J=7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.75(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.63-7.70(m, 2 H), 7.27(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.05(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.81(td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 1.93-2.01(m, 1 H), 0.95-1.00(m, 2H), 0.72~0.77(m, 2H)。

20

## 【 0 3 5 7 】

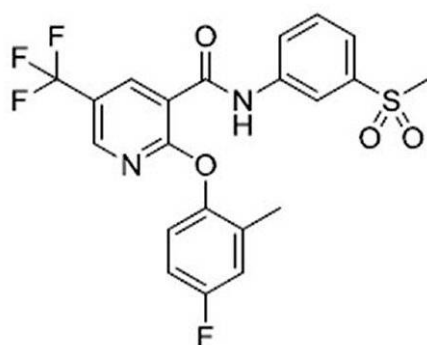
(実施例 1 1 3)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 3 5 8 】

方法N

## 【化 8 5】



40

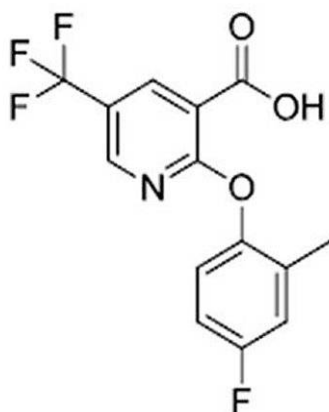
## 【 0 3 5 9 】

工程1:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カル

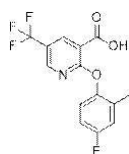
50

## ボン酸の合成

## 【化 8 6】



10



20

## 【 0 3 6 0】

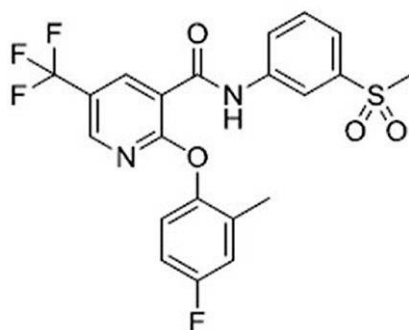
MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(497mg、2.20 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール(306mg、2.42mmol)および炭酸セシウム(1.79g、5.51mmol)の混合物を80℃で5時間、次いで室温で4日間撹拌した(便宜上)。溶剤をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水(10ml)に溶解した。6N HClを注意深く添加することにより、pHをpH 5に下げた。3時間撹拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(407.5mg、1.293mmol、58.7%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 316.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 6 1】

30

工程2:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 8 7】



40

## 【 0 3 6 2】

クロロホルム(2mL)中の2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.317mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(59.8mg、0.349mmol)、HBTU(132mg、0.349mmol)およびDIPEA(138 μL、0.793mmol)の混合物を室温で18時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で4時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で

50

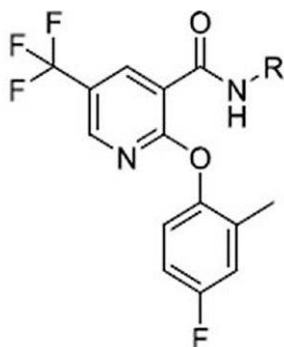
洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121.7mg、0.260mmol、81.9%収率)を黄褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 469.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.05(s, 1 H), 8.67-8.69(m, 1 H), 8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.40-8.42(m, 1 H), 7.97(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.27(dd, J=8.84, 5.05 Hz, 1 H), 7.21(dd, J=9.35, 3.03 Hz, 1 H), 7.12(td, J=8.78, 3.16 Hz, 1 H), 3.23(s, 3 H), 2.09(s, 3 H)。

【 0 3 6 3 】

以下の化合物を方法Nに従って合成した

【化 8 8】

10



20

【 0 3 6 4 】

[表 1 5 ]

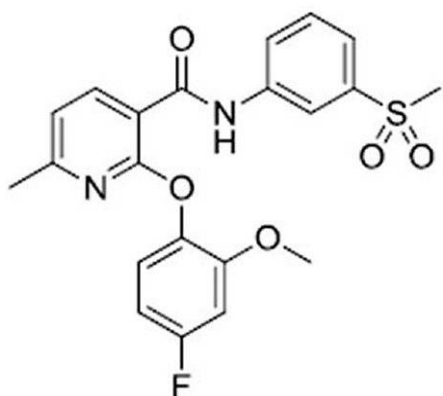
【 0 3 6 5 】

(実施例 1 1 7 )

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 8 9】

30



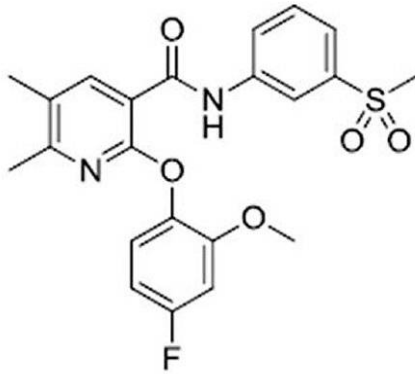
40

【 0 3 6 6 】

工程1:2-クロロ-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成



## 【化92】

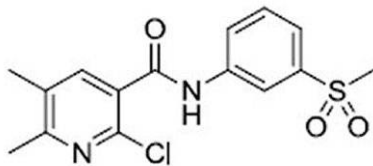


10

## 【0371】

工程1:2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化93】



20

## 【0372】

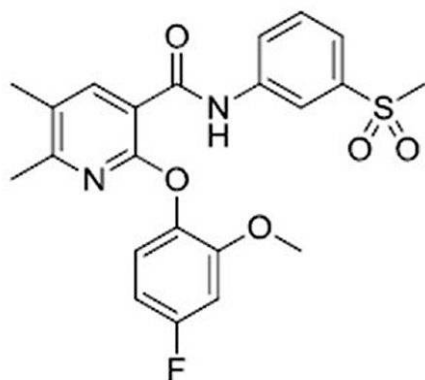
クロロホルム(4mL)中の2-クロロ-5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.539mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(96.9mg、0.566mmol)およびHBTU(225mg、0.593mmol)の混合物に、DIPEA(206.5  $\mu$ L、1.19mmol)を加えた。得られた混合物を室温で6日間撹拌した(便宜上)。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(137mg、0.404mmol、75.1%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 339.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.96(s, 1 H), 8.37(s, 1 H), 7.94(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.88(s, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 3.23(s, 3 H), 2.48(s, 3 H), 2.31(s, 3 H).

30

## 【0373】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化94】



10

## 【0374】

MeCN (4mL)中の2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.148mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(17.7 $\mu$ L、0.155mmol)および炭酸セシウム(106mg、0.327mmol)の混合物を80 $^{\circ}$ Cで10時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(2:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(21.0mg、0.0472mmol、32.0%収率)を赤褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 445.0[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0375】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.58(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.97(d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.92(s, 1 H), 7.62-7.70(m, 2 H), 7.30(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.07(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.25(br. s., 3 H), 2.24(br. s., 3 H).

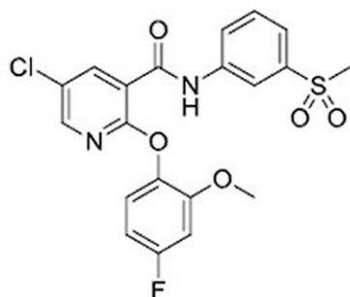
## 【0376】

(実施例119)

5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【化95】

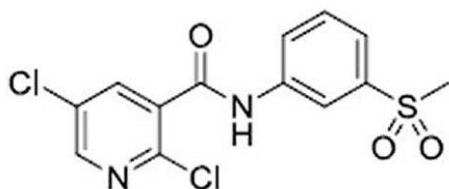


40

## 【0377】

工程1:2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化96】



## 【0378】

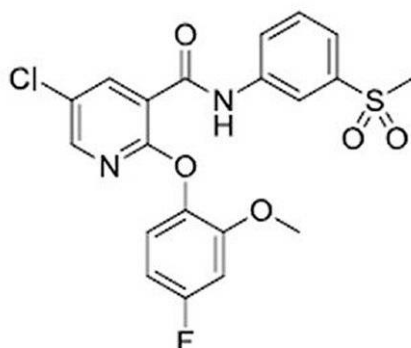
クロロホルム(5mL)中のHBTU(217mg、0.571mmol)、DIPEA(200  $\mu$ L、1.15mmol)、2,5-ジクロロピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.521mmol)および3-メチルスルホニルアニリン(93.6 mg、0.547mmol)の混合物を室温で22時間撹拌した。内容物を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3  $\times$ )で抽出した。溶媒を真空中で除去して、2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(150mg、0.435mmol、収率83.4%)を半固体として得、これをさらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 344.8[M+H]<sup>+</sup>。

10

## 【0379】

工程2:5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化97】



20

## 【0380】

MeCN (3mL)中の粗2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(59.3mg、0.172mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(27.4  $\mu$ L、0.241mmol)および炭酸セシウム(168mg、0.517mmol)の混合物を80  $^{\circ}$ Cで3時間撹拌した。冷却後、水を添加し、析出物が形成し始めた。1時間撹拌した後、この物質を濾取し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、ベージュ色の固体として5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(21mg、0.047mmol、収率27.1%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 451.0[M+H]<sup>+</sup>。

30

## 【0381】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.91(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.25-8.31(m, 2 H), 7.97(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 7.26-7.32(m, 1 H), 7.08(d, J=10.86 Hz, 1 H), 6.83(t, J=8.08 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)。

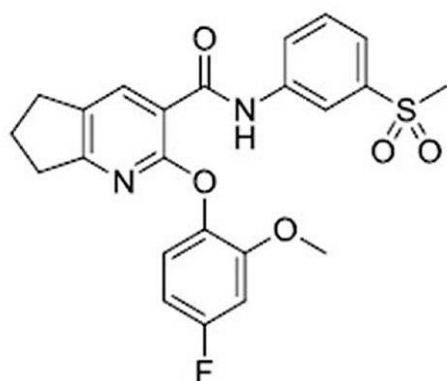
40

## 【0382】

(実施例120)

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド

## 【化98】

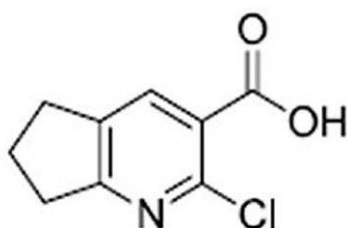


10

## 【0383】

工程1:2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化99】



20

## 【0384】

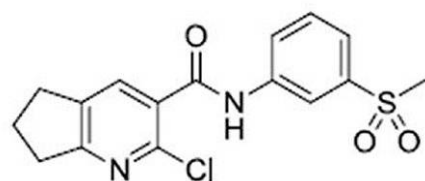
2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(173mg、0.969 mmol)の濃2mL溶液。硫酸/水(1:1)を100 で9時間攪拌した。冷却後、内容物を氷水に攪拌しながら少しずつ加えた。1時間攪拌した後、析出物を濾過によって集め、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(117mg、0.592mmol、収率61.1%)を黄褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 198.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.53(br. s., 1 H), 8.02(s, 1 H), 2.93(q, J=7.24 Hz, 4 H), 2.10(quin, J=7.24 Hz, 2 H)。

30

## 【0385】

工程2:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化100】



40

## 【0386】

クロロホルム(4mL)中の2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(114mg、0.577mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(104mg、0.607mmol)およびHBTU(241mg、0.637mmol)の混合物に、DIPEA(221 μL、1.27mmol)を加えた。得られた混合物を室温で5日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。

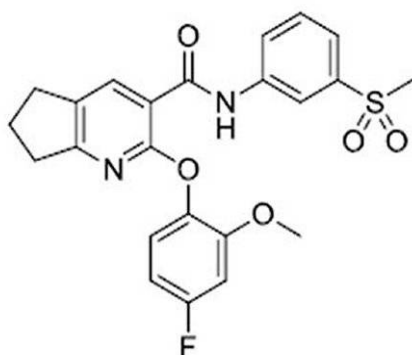
50

この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で1時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(147.6mg、0.421mmol、72.9%収率)を褐色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 351.1[M+H]<sup>+</sup>。

【0387】

工程3:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化101】



10

20

【0388】

2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.143mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(17.1μL、0.150mmol)および炭酸セシウム(102mg、0.313mmol)のMeCN(3mL)混合物を80℃で10時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(2:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(24mg、0.053mmol、収率36.9%)を褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 457.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.63(s, 1 H), 8.42(br. s., 1 H), 7.96(s, 2 H), 7.63-7.69(m, 2 H), 7.28-7.33(m, 1 H), 7.05-7.10(m, 1 H), 6.79-6.86(m, 1 H), 3.72(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.89(t, J=7.20 Hz, 2 H), 2.75(t, J=7.71 Hz, 2 H), 2.01-2.11(m, 2 H).

30

【0389】

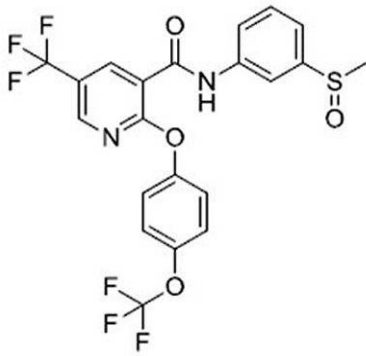
(実施例121)

N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0390】

方法0

## 【化102】

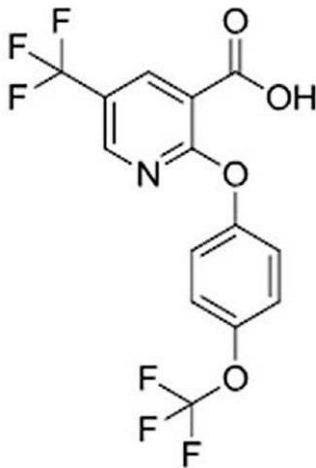


10

## 【0391】

工程1:2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化103】



20

30

## 【0392】

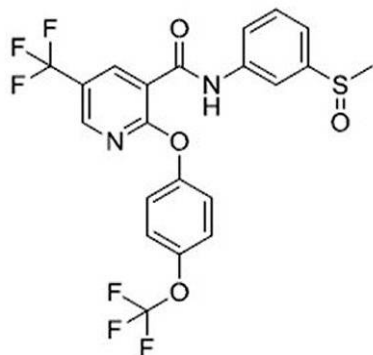
MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(510mg、2.26mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(322 $\mu$ L、2.49mmol)および炭酸セシウム(1.84g、5.65mmol)の混合物を80 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌し、次いで室温で4日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(604mg、1.65mmol、72.8%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 368.0[M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【0393】

工程2:N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 0 4】



10

## 【 0 3 9 4】

クロロホルム(2mL)中の2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(35.0mg、0.0953mmol)、3-メチルスルフィニルアニリン(16.3mg、0.105mmol)、HBTU(39.8mg、0.105mmol)およびDIPEA(41.5 μL、0.238mmol)の混合物を室温で3日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体としてN-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39.0mg、0.0773mmol、81.1%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 505.0[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【 0 3 9 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.95(s, 1 H), 8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.56(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.14(s, 1 H), 7.83(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.58(t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.40-7.52(m, 5 H), 2.75(s, 3 H)。

## 【 0 3 9 6】

以下の化合物を方法0に従って合成した

## 【化 1 0 5】



30

40

## 【 0 3 9 7】

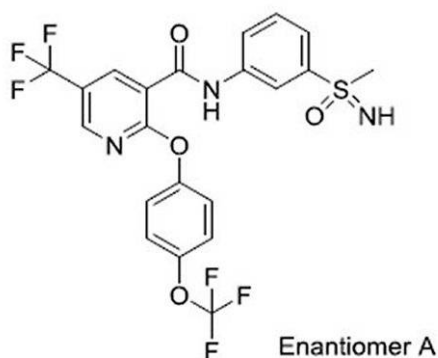
[表 1 6]

## 【 0 3 9 8】

(実施例 1 3 0)

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、エナンチオマーA

## 【化106】



10

ラセミン [3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基] 2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ] 5-(トリフルオロメチル)ピリジン 3-カルボキサミド(実施例LI 1859)を、CO<sub>2</sub>中のメタノール(0.05% DEAで修飾)の5-40%傾きからなる移動相を用いてキラルパックIGカラムを用いたキラルクロマトグラフィーにより分離し、第1の溶出鏡像異性体、R<sub>T</sub>= 1.46分を得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z, 520.8(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07(s, 3 H)4.27(s, 1 H)7.39-7.54(m, 4 H)7.62(t, J=7.83 Hz, 1 H)7.70(dt, J=7.96, 1.20 Hz, 1 H)7.90-8.02(m, 1 H)8.38(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.01(s, 1 H)

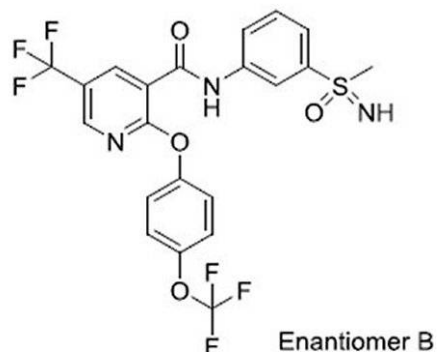
20

## 【0399】

(実施例131)

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B

## 【化107】



30

ラセミン [3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基] 2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ] 5-(トリフルオロメチル)ピリジン 3-カルボキサミド(実施例LI 1859)を、CO<sub>2</sub>中のメタノール(0.05% DEAで修飾)の5-40%傾きからなる移動相を用いてキラルパックIGカラムを用いたキラルクロマトグラフィーにより分離し、第1の溶出鏡像異性体、R<sub>T</sub>= 1.98分を得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z, 520.8(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07(s, 3 H)4.27(s, 1 H)7.39-7.54(m, 4 H)7.62(t, J=7.83 Hz, 1 H)7.70(dt, J=7.96, 1.20 Hz, 1 H)7.90-8.02(m, 1 H)8.38(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.01(s, 1 H).

40

## 【0400】

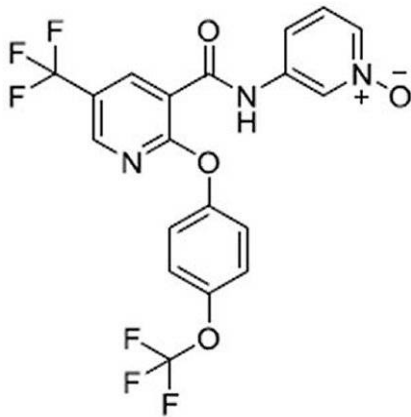
(実施例132)

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【0401】

方法P

## 【化108】

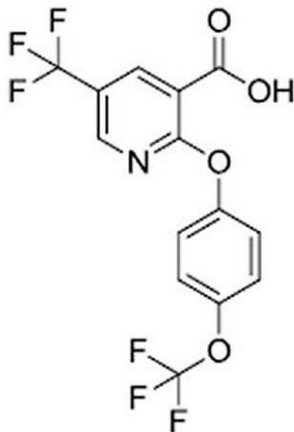


10

## 【0402】

工程1:2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成(中間体ABC)

## 【化109】



20

30

## 【0403】

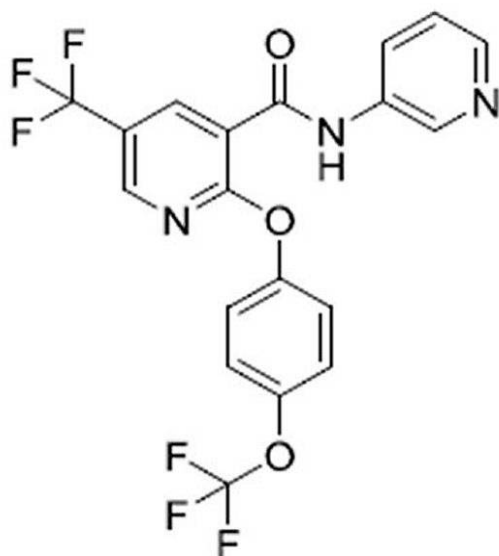
MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(510mg、2.26 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(322  $\mu$ L、2.49mmol)および炭酸セシウム(1.84g、5.65mmol)の混合物を80 で5時間攪拌し、次いで室温で4日間攪拌した(便宜上)。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(604mg、1.65mmol、72.8%収率)を得た。MS、 $ES^+$  m/z 368.0[M+H] $^+$ 。

40

## 【0404】

工程2:N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 1 0】



10

2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (250mg、0.68mmol) を、磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバイアルに添加し、ジクロロメタン (2.5mL) に溶解した。塩化オキサリル (72  $\mu$ L、0.82mmol) を添加し、続いて DMF を滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。3-アミノピリジン (96mg、1.0mmol) およびトリメチルアミン (190  $\mu$ L、1.36mmol) を DCM (2.5mL) 中の溶液として滴下した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を分取逆相 HPLC (高 pH 方法) によって精製して、N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドを無色ガラスとして得た。(266 mg、0.6mmol、88% 収率) MS、ES<sup>+</sup> m/z 368.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.40-7.53 (m, 5 H) 8.18 (ddd, J=8.34, 2.53, 1.52 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=4.55, 1.52 Hz, 1 H) 8.55-8.60 (m, 1H) 8.73 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H)

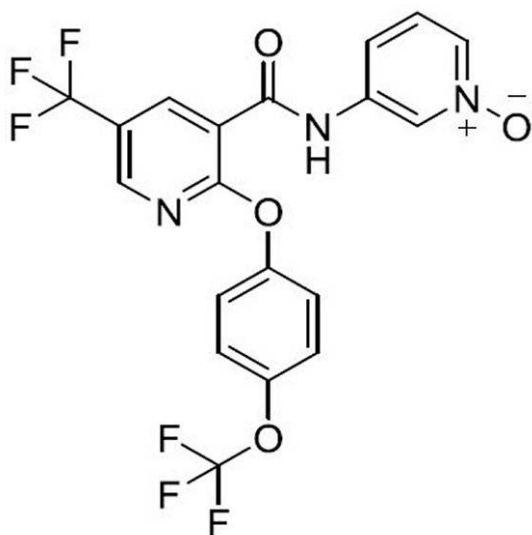
20

## 【 0 4 0 5】

工程 3: N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

30

## 【化 1 1 1】



40

N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド (100mg、0.23mmol) を、磁気攪拌棒を備えたスクリュウキャップバ

50

イアルに添加し、DCM(5mL)に溶解した。mCPBA (61mg、0.27mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)によって精製して、標題化合物を無色ガラスとして得た(69mg、0.15mmol、収率67%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 460.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.38-7.60(m, 6 H)8.05(ddd, J=6.32, 1.77, 1.01 Hz, 1 H)8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.71-8.84(m, 2 H)11.04(s, 1 H)。

【0406】

以下の化合物を方法Pに従って合成した

【化112】



10

【0407】

[表17]

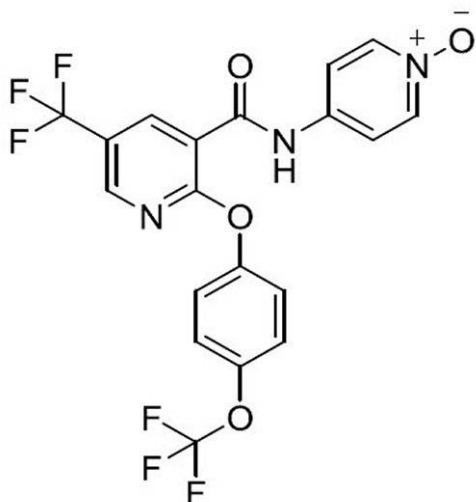
20

【0408】

(実施例141)

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化113】



30

N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(実施例129、100mg、0.23mmol)を、磁気攪拌棒を備えたスクリーントップ瓶に添加し、DCM(5mL)に溶解した。m-CPBA(61mg、0.27mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)により精製し、無色ガラス状物として所望の生成物を得た。(55 mg、0.12mmol、収率53%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 460.0[M+H]<sup>+</sup>。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.38-7.55(m, 4 H)7.69-7.80(m, 2 H)8.15-8.26(m, 2 H)8.58(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.73(d, J=1.26 Hz, 1 H)11.16(s, 1 H)。

【0409】

(実施例142)

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)

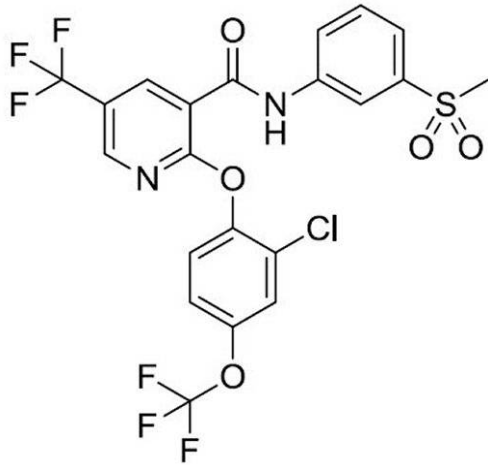
50

-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0410】

方法Q

【化114】



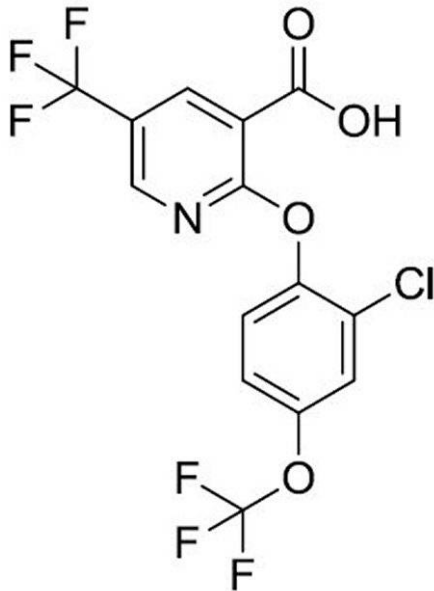
10

【0411】

20

工程1:2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

【化115】



30

40

【0412】

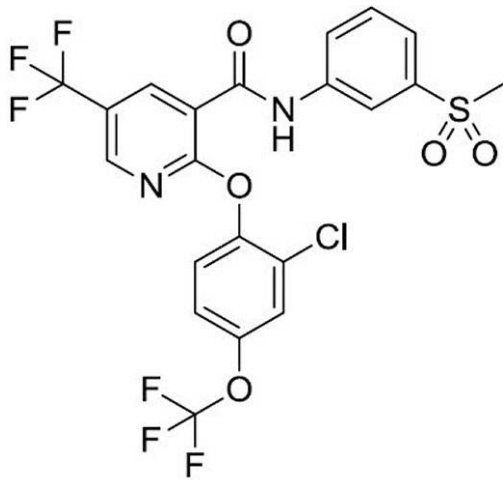
MeCN (2mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.665mmol)、2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(141mg、0.665mmol)および炭酸セシウム(433mg、1.33mmol)の混合物を80℃で68時間撹拌した。冷却後、内容物を20mLの水で希釈し、2N HClの注意深い添加によりpH 6に酸性化した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(149.5mg、0.372mmol、56.0%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 401.9[M+H]<sup>+</sup>。

50

## 【 0 4 1 3 】

工程2:2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 化 1 1 6 】



10

## 【 0 4 1 4 】

クロロホルム(2mL)中の2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(33.4mg、0.0832mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(15.7mg、0.0915mmol)、HBTU(34.7mg、0.0915mmol)およびDIPEA(36.2 μL、0.208mmol)の混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)と反応させた。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で一晩攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34.8mg、0.0627mmol、75.4%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 554.9[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07(s, 1 H), 8.74(br. s., 1 H), 8.64(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.99(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.81(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.65-7.74(m, 3 H), 7.52-7.57(m, 1 H), 3.23(s, 3 H).

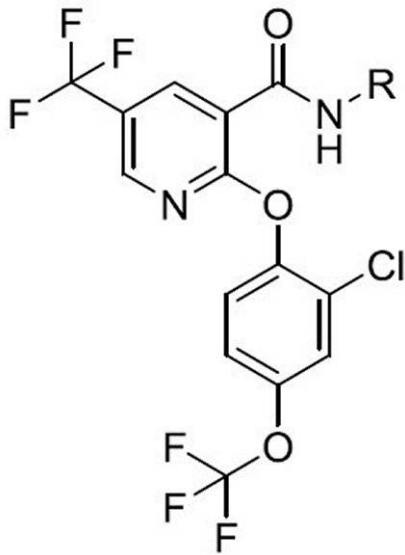
20

30

## 【 0 4 1 5 】

以下の化合物を方法Qに従って合成した

【化 1 1 7】



10

20

【 0 4 1 6】

[表 1 8]

【 0 4 1 7】

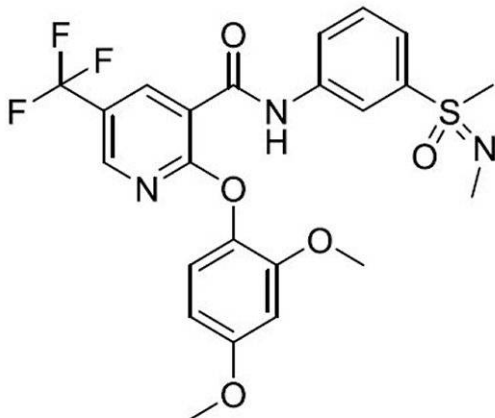
(実施例 1 7 1)

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 4 1 8】

R方法

【化 1 1 8】



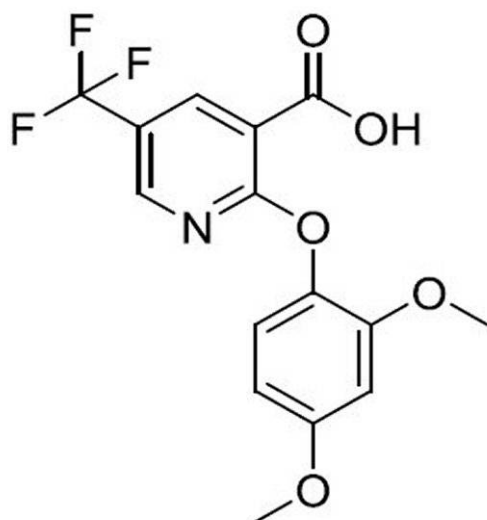
30

40

【 0 4 1 9】

工程1:2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 1 1 9】



10

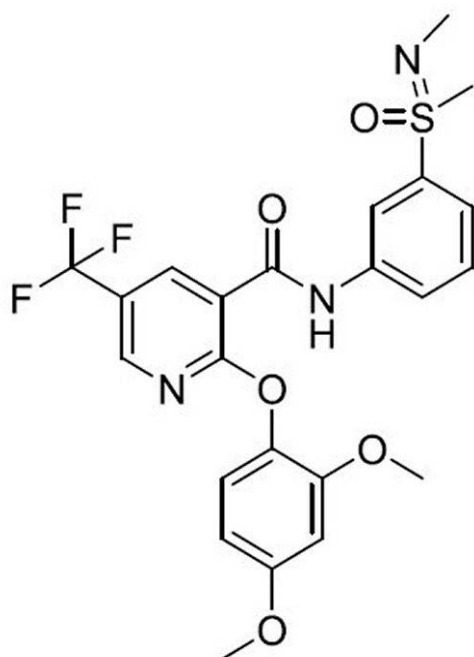
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(1.5g、6.7mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに充填し、アセトニトリル(15mL)を添加した。炭酸セシウム(4.3g、13.3mmol)および2,4ジメトキシフェノール(1.1g、7.3mmol)を加え、混合物を12時間加熱還流した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を水に溶解した。2N HCLを注意深く加えてpHを約3に調整し、得られた析出物を濾取し、水ですすぎ、吸引乾燥させて、所望の生成物を固体として得た。(1.75g、5.1mmol、収率76%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 344.0[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0420】

工程2:2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 2 0】



30

40

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.44mmol)をスクリュウキャップバイアルに添加し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(122 μL、0.87mmol)およびHBTU(200mg、0.52mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)アニリン(81mg、0.44mmol)を添加し、攪拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物をページ

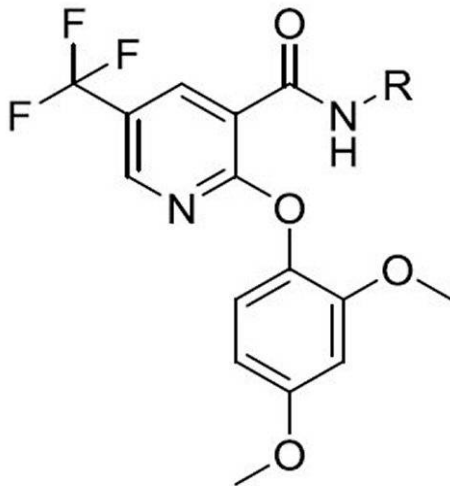
50

黄色の固体として得た。(111 mg、0.22mmol、50%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 510.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.49(s, 3 H)3.12(s, 3 H)3.66-3.71(m, 3 H)3.79(s, 3 H)6.57(dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H)6.72(d, J=2.78Hz, 1 H)7.20(d, J=8.84 Hz, 1 H)7.56-7.61(m, 1 H)7.62-7.69(m, 1 H)7.96(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.32(s, 1 H)8.50(d, J=2.27 Hz, 1 H)8.65(d, J=1.52 Hz, 1 H)10.93(s, 1 H)。

【0421】

以下の化合物を方法Rに従って合成した

【化121】



10

20

【0422】

[表19]

【0423】

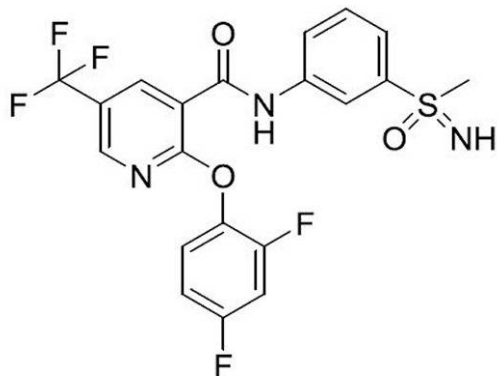
(実施例174)

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0424】

方法S

【化122】

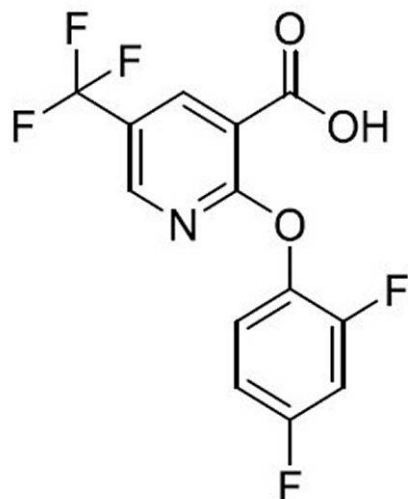


40

【0425】

工程1: 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

## 【化 1 2 3】



10

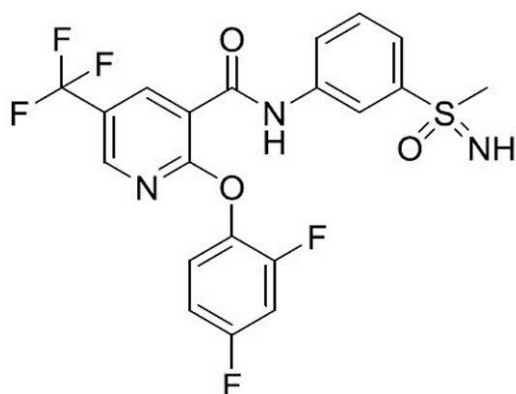
2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(1.5g、6.7mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、アセトニトリル(15mL)を添加した。炭酸セシウム(4.3g、13.3mmol)および2,4-ジフルオロフェノール(952mg、7.3mmol)を加え、混合物を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水に溶解した。2N HClの添加によりpHを約3に調整し、得られた析出物を濾取し、水ですすぎ、吸引乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た(1.9g、2.1mmol、収率91%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 320[M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0 4 2 6】

工程2:2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 2 4】



30

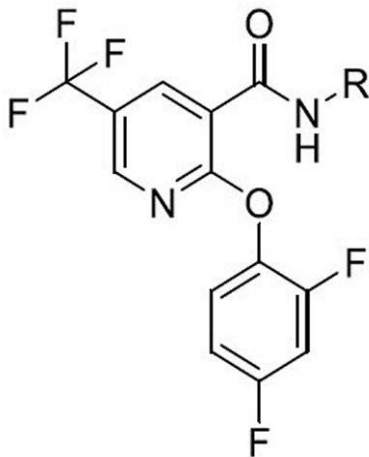
2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.44mmol)をスクリュウキャップバイアルに添加し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(122 μL、0.87mmol)およびHBTU(200mg、0.52mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)アニリン(75mg、0.44mmol)を添加し、攪拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物をベージュ色の固体として得た。(97 mg、0.21mmol、収率47%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 472.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07(s, 3 H)7.46-7.59(m, 2 H)7.59-7.66(m, 1 H)7.67-7.74(m, 1 H)7.96(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.39(t, J=1.77 Hz, 1 H)8.61(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.03(s, 1 H)。

40

## 【0 4 2 7】

以下の化合物を方法Sに従って合成した：

## 【化 1 2 5】



10

## 【 0 4 2 8】

[表 2 0]

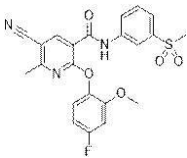
## 【 0 4 2 9】

(実施例 1 7 7)

5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

20

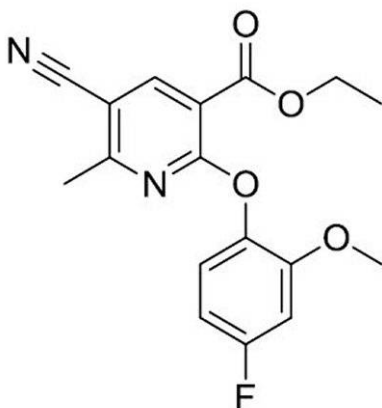
## 【化 1 2 6】



工程1:5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸エチルの合成

## 【化 1 2 7】

30



40

## 【 0 4 3 0】

2-クロロ-5-シアノ-6-メチルピリジン-3-カルボキシル化(150mg、0.668mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(95.1 μL、0.835mmol)および炭酸セシウム(653mg、2.00mmol)のMeCN(5mL)混合物を60 °Cで1時間撹拌した。冷却後、内容物を水で処理し、室温で一晩撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、緑がかった灰色の固体としてエチル5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート(135mg、0.409mmol、収率61.2%)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 331.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64(s, 1 H), 7.20(dd, J=8.97, 5.94 Hz, 1 H),

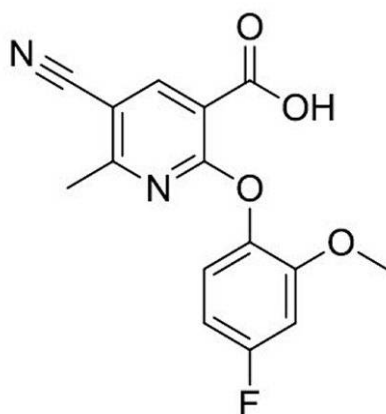
50

7.11(dd, J=10.48, 2.65 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 4.33(q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.70(s, 3 H), 2.46(s, 3 H), 1.32(t, J=7.07 Hz, 3 H).

【0431】

工程2:5 シアノ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メチル ピリジン 3 カルボン酸の合成

【化128】



10

【0432】

20

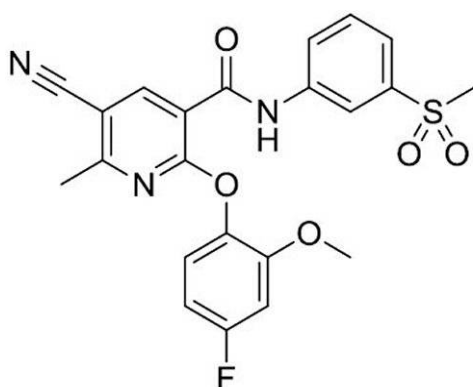
THF (2mL)および水(0.1mL)中のエチル5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート(135mg、0.409mmol)および水酸化リチウム一水和物(18.9mg、0.450mmol)の混合物を室温で2時間撹拌した。溶剤をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水中に溶解した。6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げ、生成物をCHCl<sub>3</sub>(4×)で抽出し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(77.2mg、0.255 mmol、62.5%収率)を黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 303.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.55(br. s., 1 H), 8.57(s, 1 H), 7.19(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 2.44(s, 3 H).

30

【0433】

工程3:5 シアノ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メチル N (3 メチルスルホニルフェニル)ピリジン 3 カルボキサミドの合成

【化129】



40

【0434】

クロロホルム(3mL)中の5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸(75.0mg、0.248mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(46.7mg、0.273mmol)

50

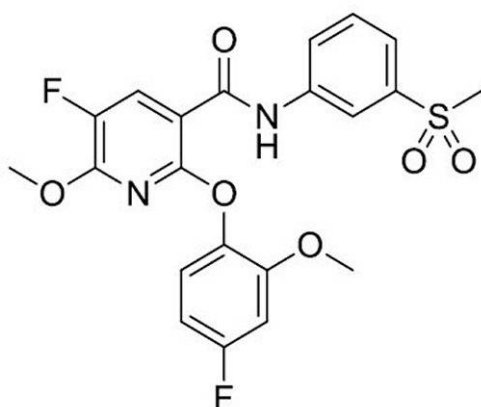
ol)、HBTU(113mg、0.298mmol)およびDIPEA(130  $\mu$ L、0.744mmol)の混合物を室温で19時間攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3 $\times$ )、ブライン(1 $\times$ )で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(49.0mg、0.108mmol、43.4%収率)を淡黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 456.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.89(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.94-7.99(m, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 7.31(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.84(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.22(s, 3 H).

【0435】

(実施例178)

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

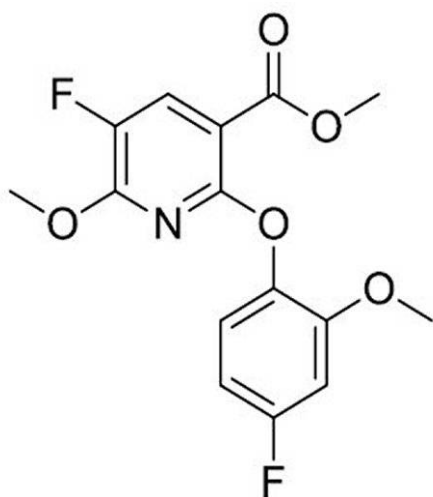
【化130】



【0436】

ステップ1:メチル5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボキシレートの合成

【化131】



【0437】

メチル2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-カルボキシレート(200mg、0.911mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(114  $\mu$ L、1.00mmol)および炭酸セシウム(742mg、2.28mmol)のMeCN(8mL)中混合物を80 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌し、次いで攪拌しながら室温に冷却した。水(30mL)およびメタノール(5mL)を添加し、得られた混合物を短時間超音波処理し、

10

20

30

40

50

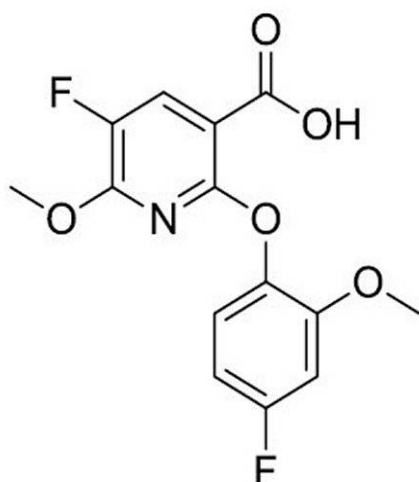
次いで4時間攪拌した。析出物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体としてメチル5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メトキシ基-ピリジン-3-カルボキシレート(237mg、0.727mmol、79.9%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 326.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.12(d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.18(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.09(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.81(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.83(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 3.57(s, 3 H)。

【0438】

工程2:5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸の合成

【化132】

10



20

【0439】

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸メチル(231mg、0.710mmol)および水酸化リチウム一水和物(32.8mg、0.781mmol)のTHF(3mL)および水(0.1mL)中混合物を室温で48時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(15ml)で希釈した。内容物を濾過し、2N HClを注意深く添加することによって濾液のpHをpH 4に低下させた。1時間攪拌した後、析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メトキシ基-ピリジン-3-カルボン酸(201mg、0.646mmol、収率90.9%)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 312.0[M+H]<sup>+</sup>。

30

【0440】

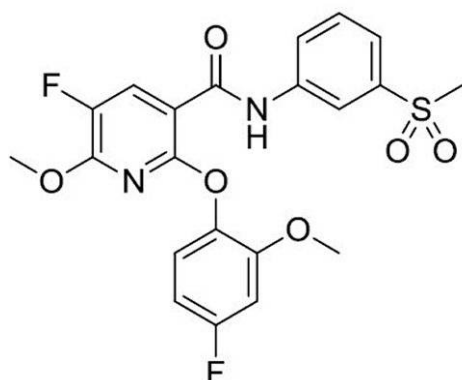
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.05(br. s., 1 H), 8.08(d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.17(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.80(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72(s, 3 H), 3.56(s, 3 H)。

【0441】

工程3:5 フルオロ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メトキシ基 N (3 メチルスルホニルフェニル)ピリジン 3 カルボキサミドの合成

40

## 【化 1 3 3】



10

## 【 0 4 4 2】

クロロホルム(2mL)中の5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸(40mg、0.129mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(24.2mg、0.141mmol)、HBTU(53.6mg、0.141mmol)およびDIPEA(56.0  $\mu$ L、0.321mmol)の混合物を室温で22時間撹拌した。LCMSによると、反応は~25%のみ完了した。50 で54時間撹拌した。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(45.8mg、0.0986mmol、76.7%収率)を白色固体として得た。MS、 $ES^+$  m/z 465.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.52(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 8.14(d, J=9.85 Hz, 1 H), 7.99(d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.63-7.70(m, 2 H), 7.39-7.44(m, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H), 3.75(s, 3 H), 3.64(s, 3 H), 3.22(s, 3 H).

20

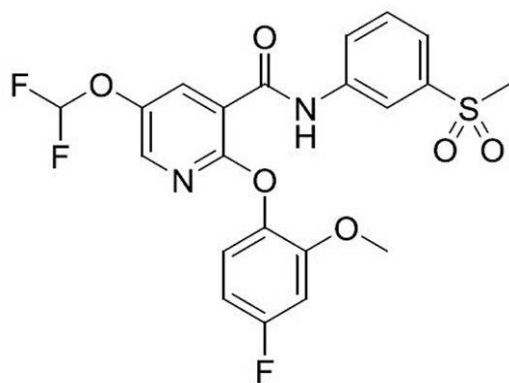
## 【 0 4 4 3】

(実施例 1 7 9)

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【化 1 3 4】

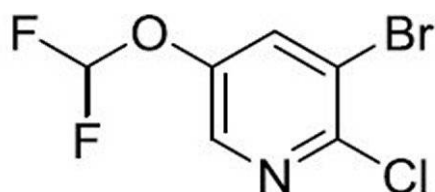


40

## 【 0 4 4 4】

工程1:3-ブロモ-2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンの合成

## 【化 1 3 5】



## 【 0 4 4 5】

10

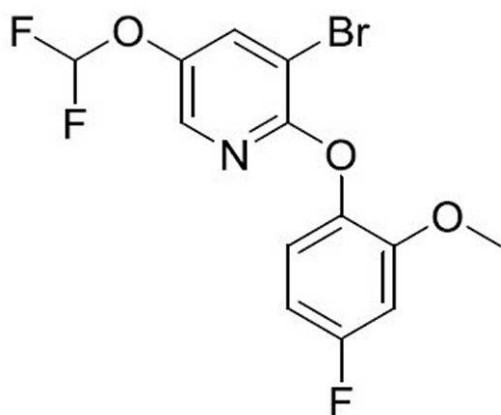
磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに、5-ブromo-6-クロロ-ピリジン-3-オール(1.0g、4.8mmol)を充填し、次いでアセトニトリル(20mL)および水(20mL)を添加した。固体水酸化カリウム(5.4g、96mmol)を加え、混合物をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。混合物が凍結し始めたら、1-[[[プロモ(ジフルオロ)メチル]-エトキシ-ホスホリル]オキシエタン(2.6g、9.6mmol)]を添加し、混合物を室温まで温めた。粗混合物を水とジエチルエーテルとの間に分配し、エーテル層を集め、乾燥し、濃縮して所望の生成物を含む無色オイルを得、これをさらに精製することなく使用した。

## 【 0 4 4 6】

工程2:3-ブromo-2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンの合成

## 【化 1 3 6】

20



30

## 【 0 4 4 7】

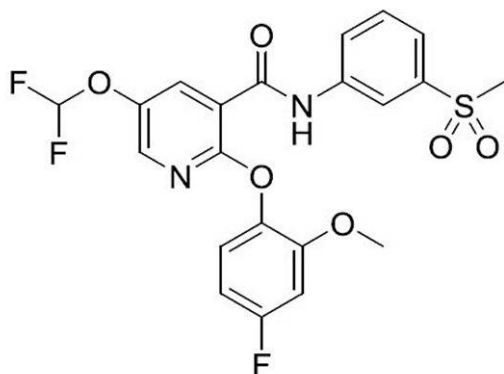
工程1からの粗生成物(1.2g、4.6mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、アセトニトリル(20mL)に溶解した。4-フルオロ-2-メトキシフェノール(726mg、5.11mmol)および炭酸セシウム(1.7g、5.1mmol)を加え、混合物を60℃に24時間加熱した。室温に冷却した後、粗混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~35% EtOAc)によって精製して、所望の生成物を無色オイルとして得、これを放置して固化させた(1.1g、3.1mmol)。MS, ES<sup>+</sup> m/z 364.0/365.0[M+H]<sup>+</sup>。

40

## 【 0 4 4 8】

工程3:5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 3 7】



10

## 【 0 4 4 9 】

磁気攪拌棒を備えたマイクロ波バイアルに、3-ブromo-5-(ジフルオロメトキシ基)-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン(250mg、0.69mmol)、DPEPhos(27.7)mg、0.05mmol)、酢酸パラジウム(II)(3.85mg、0.02mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(235mg、1.37mmol)、および水酸化セシウム(1.2g、6.9mmol)を添加した。バイアルを密封し、排気し、窒素で3回再充填し、次いでトルエン(4mL)およびクロロホルム(0.17mL)を添加した。得られた混合物を80℃に18時間加熱し、室温に冷却した後、ジクロロメタンで希釈し、セライトのプラグを通して濾過した。透明な濾液を濃縮し、分取逆相HPLC(高pH方法)によって精製して、所望の生成物を無色固体として得た(166mg、50.1%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 483.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.18-3.26(m, 3 H)3.68-3.72(m, 3 H)6.83(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H)7.06-7.11(m, 1 H)7.32(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H)7.64-7.73(m, 2 H)7.93-8.02(m, 1 H)8.07(d, J=3.03 Hz, 1 H)8.16(d, J=2.78 Hz, 1 H)8.41(s, 1 H)10.90(s, 1 H)

20

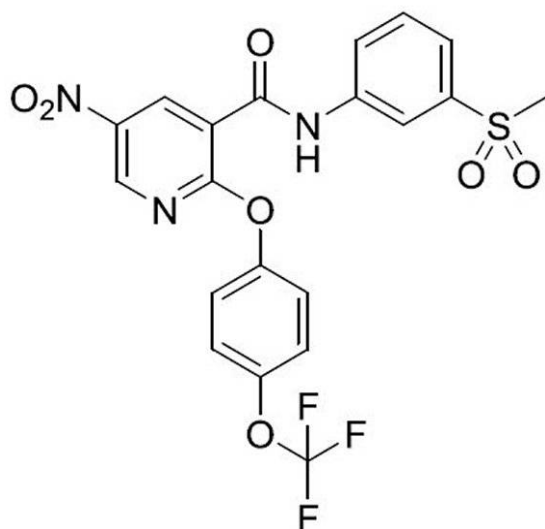
## 【 0 4 5 0 】

(実施例 1 8 0)

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド

30

## 【化 1 3 8】



40

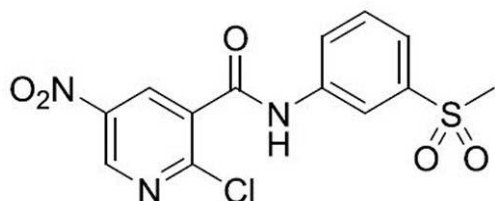
## 【 0 4 5 1 】

工程1:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロピリジン-3-カルボキサミド

50

ドの合成

【化 1 3 9】



10

【 0 4 5 2】

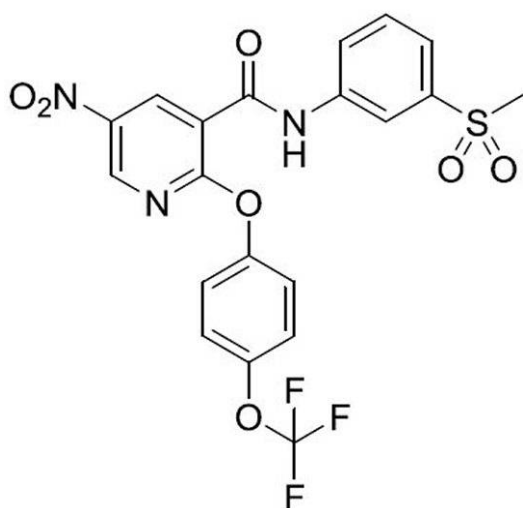
ジクロロメタン(200mL)中の攪拌溶液of2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸(10g、49.37mmol)に、塩化オキザリル(6.35mL、74.06mmol)を加えた。DMF (g、2.47mmol)(3滴)を添加した。溶液からの気泡が見られなくなるまで、溶液を室温で5時間攪拌した。3-メチルスルホニルアニリン(10.14g、59.24mmol)を添加した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(17.72mL、98.74mmol)を溶液に滴下して加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。DCM (200mL)を加え、溶液を塩酸水溶液(1N、2×100mL)、ブライン(100mL)で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(30~100%傾き)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボキサミド(11.28g、22.195mmol、44.957%収率)を紫色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 356.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 3.02-3.11(m、3H)7.60-7.82(m、3H)7.94-8.05(m、1H)8.61(d、J=2.78Hz、1H)9.22-9.31(m、1H)。

20

【 0 4 5 3】

工程2:N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 4 0】



30

40

【 0 4 5 4】

アセトニトリル(100mL)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(5.88g、33mmol)および炭酸カリウム(6.08g、44mmol)中の2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボキサミド(11.18g、22mmol)の攪拌溶液に添加した。溶液を60℃で一晩攪拌した。溶液を室温に冷却し、濾過して固体を除去した。水(300mL)を加えた。わずかに着色した固体を濾過によって単離し、乾燥させて、わずかに着色した固体としてN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジ

50

ン-3-カルボキサミド(10.43g、20.969mmol、95.32%収率)を得た。100mgの少量の試料を、酢酸エチル/ヘプタン(0~60%)で溶離したISCO上で精製して、白色固体としてN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(10.43g、20.97ミリモル、95.32%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 498.0[M+H]<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.12(s, 3 H)7.26-7.38(m, 3 H)7.43(d, J=8.8 4 Hz, 2 H)7.61-7.70(m, 1 H)7.79(dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H)8.10-8.21(m, 2 H)9.12(d, J=2.78 Hz, 1 H)9.48(d, J=2.78 Hz, 1 H)9.68(s, 1 H)。

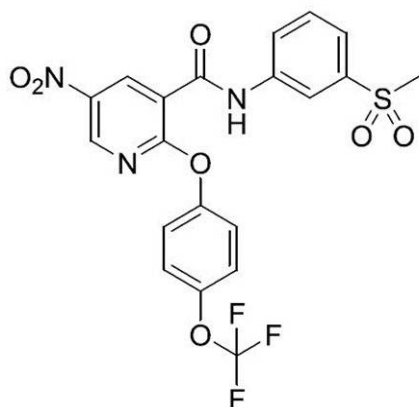
【0455】

(実施例181)

5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド

10

【化141】

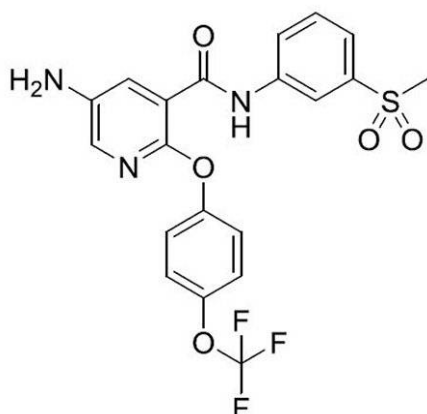


20

【0456】

工程1:5 アミノ N (3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化142】



30

40

【0457】

THF (50mL)およびエタノール(100mL)中のN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(10.33g、20.77mmol)の攪拌溶液に、炭素上パラジウム10%(g、20.77mmol)を添加した。溶液を窒素で5分間バブリングした。溶液に水素バルーンを充填し、2日間攪拌した。溶液を濾過し、濃縮した。残渣をメタノール/DCM(0~8%)で溶出するISCOで精製して、5-アミノ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(4.64g、9.9268mmol、47.799%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 468.0[M+H]<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.15-3.26(m, 3 H)5.44(s, 2 H)7.12-7.21(m, 2 H)7.30-7.41(m, 3 H)7.60-7.71(m, 3 H)7.92(d, J=7.58 Hz, 1 H)8.38(s, 1 H)10.76(s, 1 H)。

50

## 【 0 4 5 8 】

工程2:5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 0 4 5 9 】

水(3mL)中の5-アミノ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(200mg、0.4300mmol)の攪拌溶液に、塩酸(2mL)を加えた。溶液を氷水浴に冷却した。水(0.2mL)に溶解した亜硝酸ナトリウム(32.48mg、0.4700mmol)を加えた。0 で15分間攪拌した後、水(1mL)に溶解した塩化銅(II)(172.59mg、1.28mmol)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を酢酸エチル(2×3mL)で抽出した。合わせた有機溶液を水(2mL)、食塩水(2mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(0~50%)で溶出するISCOで精製して、5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(43mg、0.0883mmol、20.642%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 487.0[M+H]<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.11(s, 3 H)7.24-7.32(m, 2 H)7.39(d, J=8.34 Hz, 2 H)7.58-7.68(m, 1 H)7.74-7.83(m, 1 H)8.10(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.17(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.23(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.70(d, J=2.53 Hz, 1 H)9.79(s, 1 H).

10

## 【 0 4 6 0 】

アッセイ方法

## 【 0 4 6 1 】

20

上記で例示したピリジンカルボキサミド誘導体がNav1.8チャネルを阻害する能力を、以下に記載する方法の1つ以上を使用して決定した。

## 【 0 4 6 2 】

HEK Nav1.8 1/ 2安定発現細胞株

## 【 0 4 6 3 】

1/ 2サブユニットを有するヒトNav1.8(hNav1.8)イオンチャネルを安定に発現するHEK293細胞株を構築した。該細胞系は、蛍光および電気生理学に基づくアッセイにおけるIC<sub>50</sub>判定に適している。電気生理学的アッセイにおける作用薬理学的研究のメカニズムを形成することも適切である。HEK293 Nav1.8細胞を、DMEM/高グルコース培地、10%ウシ胎仔血清、ピルビン酸ナトリウム(2mM)、選択剤G418(400mg/L)を含むHepes(10mM)およびピューロマイシン(0.5mg/L)中、37 °C、10% CO<sub>2</sub>で被着材単層として増殖させる。

30

## 【 0 4 6 4 】

Na<sub>v</sub> 1.8 蛍光抑制試験

## 【 0 4 6 5 】

化合物は、車両としてDMSOを使用して、10mM原液に調製されるか、または供給された。マトリックスマルチチャンネルピペッターを用いて濃度-応答曲線を作成した。化合物源プレートは、10mM化合物ストックを希釈して、96ウェルv底板中のDMSO中500 μM(100x)溶液を作製することによって作製した。次いで、化合物を100% DMSO中で連続希釈して、5点、4倍希釈スキーム用量応答曲線を生成した。2 次いで、100 × 用量応答曲線の μLをプレインキュベーションおよび刺激アッセイプレートに添加した。100 次いで、 μLの予備インキュベーション緩衝液および200 μLの刺激緩衝液を板に添加し、1%の最終DMSO濃度を有する5 μM~0.02 μMの最終アッセイ試験濃度範囲を得た。

40

## 【 0 4 6 6 】

分析当日、プレートを洗浄して、2K EBSS緩衝液(135mM NaCl、2mM KCl、5mMグルコース、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、10mM HEPES、pH 7.4)を用いて細胞培養培地を除去した。Na感受性蛍光色素であるAsante Natrium Green-2(ANG-2)を60分間インキュベートして平衡化させ、次いで2K EBSSで洗浄する。プレートを蛍光プレートリーダー(FLIPR<sup>TM</sup>, Molecular Devices)に移し、励起波長490nmおよび発光波長565nmを用いて蛍光を測定する。化合物を、ウアイン(30 μM)の存在下、最終試験濃度で5分間プレインキュベートして、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交換体を介するNa<sup>+</sup>流出を阻害する。予備インキュベーション相に続いて、hNav1.8チャネ

50

ルを10  $\mu$ Mのピレスロイドデルタメトリンで刺激して、チャンネル不活性化を防止する。車両および30  $\mu$ Mテトラカインをそれぞれネガティブコントロールおよび陽性対照として用いて、このアッセイを15分間行った。陰性および陽性対照ウェルに対する蛍光の最大変化を計算し、ロジスティック式に適合させてIC<sub>50</sub>を決定した。

【0467】

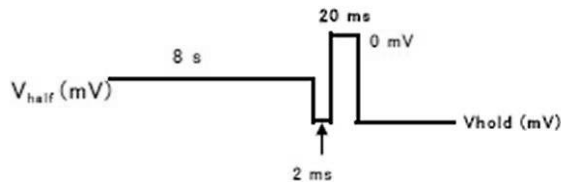
PatchXpress Nav<sub>v</sub> 1.8 インヒビションアッセイ

【0468】

HEK-Nav1.8 1/2電池を、PatchXpress自動パッチクランプラットホーム(Molecular Devices)を使用して、全電池パッチクランプにおいて記録した。接着単層をトリプシン処理した後、最低30分間穏やかに揺動させることにより、細胞懸濁液を得た。化合物を10mM DMSOストックから調製した。

10

プロトコル1



【0469】

20

Nav1.8チャンネル変形例を、電池を最初に-100 mVの保持電位で電圧クランプして、Nav1.8を閉鎖静止状態に維持するプロトコル1を用いて評価した。電流の大きさが安定になった後、定常状態の不活性化の中間電圧を、一連の5秒の調整工程を用いて、各セルについて決定し、次第に減極された電圧(-100~0mV)にした。保持電位を、約50%の不活性化を生じる電圧にリセットした( $V_{half}$ -PatchXpressスクリプトを介して自動的に設定)ので、閉鎖および不活性化されたチャンネル抑制を評価することができる。プロトコル1は、電流振幅が安定するまで0.1Hzの周波数で実行されました(PatchXpressの台本によって自動的に決定される)。Nav電流振幅に対する試験試薬の効果を、化合物添加およびウォッシュアウトのタイミングを決定するカスタムPatchXpress安定性スクリプトを用いてモニターした。データを処理し、DataXpress 2.0(Molecular Devices)を用いて分析した。阻害パーセントはMicrosoft Excelを用いて計算し、化合物ブロックを、式、%阻害= $\frac{((Ctrl+Wash)/2) - 薬物}{((Ctrl+Wash)/2)} * 100$ (上記の概略図を参照のこと)に従って、制御およびウォッシュアウト電流の平均に正規化する。Xlfitソフトウェア(IDBS)4 Parameter Logistic ModelまたはSigmoidal Dose-Response Modelを使用して、正規化された濃度応答関係を適合させた。

30

【0470】

Nav1.8 自動パッチクランプ-IonFlux<sup>HT</sup>法

【0471】

IonFlux HT自動全細胞パッチクランプ装置(Fluxion Biosciences, Inc., Alameda, CA USA)を使用して、内向きナトリウム電流を記録した。

40

【0472】

電池: HEK-293電池を、ヒトNav<sub>v</sub> 1.8 cDNA(X型電位依存性ナトリウムチャンネルアルファサブユニット、アクセッション番号NM\_006514)およびヒトβサブユニット1(アクセッション番号NM\_001037)で安定にトランスフェクトした。電池をトリプシンで回収し、記録前に室温で無血清培地中に維持した。電池を洗浄し、器具に適用する前に電池外溶液に再懸濁した。

【0473】

試験濃度: ストック溶液を最終アッセイ濃度の300倍でDMSO中で調製し、アッセイの日まで-80℃で保存した。アッセイの日に、ストック溶液のアリコートを解凍し、そして外部溶液中に希釈して、最終試験濃度を作製した。0.33% DMSOの最終濃度を、アッセイ化合物

50

およびコントロールの各濃度について維持した。

【0474】

記録条件:細胞内溶液(mM):100 CsF、45 CsCl、5 NaCl、10 HEPES、5 EGTA(pH 7.3、1M CsOHで滴定)。

【0475】

細胞外液(mM):150NaCl、4 BaCl、1 MgCl<sub>2</sub>、1.8 CaCl<sub>2</sub>、10 HEPES、5グルコース(pH 7.4、10M NaOHで滴定)。

【0476】

ナトリウムチャンネルが脱分極した膜電位に保たれると、チャンネルは開いて不活性化し、膜電位が過分極した膜電位に戻るまで不活性化したままである。このとき、不活性化したチャンネルは閉状態に回復する。脈拍2では脈拍1と比較してより多くの阻害を示す化合物は状態依存性インヒビターである。一例はテトラカインであり、テトラカインは、強直または開放状態よりも不活性化状態ではるかに強力な阻害剤である。

10

【0477】

電池は-120mVで50ms保持された後、-10mVに2秒間段階的に移行し、ナトリウムチャンネルを完全に不活性化し(脈拍1)、-120mVに10ms段階的に戻した(不活性化から完全に回復するために、しかし、阻害剤が結合したチャンネルは不活性化から回復しない)後、-10mVに50ms段階的に移行した(脈拍2)。掃引間隔は20s(0.05Hz)である。各濃度の化合物を2分間適用した。アッセイは室温で行った。

【0478】

参照化合物:テトラカインを陽性対照として使用し、試験化合物と同時に試験した。

20

【0479】

データ解析:制御段階で3nAを超える電流振幅のみを解析した。工程終了時の-10mV(すなわち電流のピーク)と残留電流との差を測定することにより、ナトリウム電流の振幅を計算した。ナトリウム電流を、車両制御条件で、次いで、それぞれの2分間の化合物適用の端部に評価した。個々の細胞トラップ結果を車両対照の大きさに正規化し、それぞれの化合物濃度について平均±SEMを計算した。これらの数値をプロットし、推定IC<sub>50</sub>カーブフィットを計算した。

【0480】

上に例示したピリジンカルボキサミド化合物の推定IC<sub>50</sub>値を表1に列挙する。

30

【0481】

[表21]

【0482】

(参考文献)

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本明細書で開示される被検者事項が関係する当業者の量を示す。すべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、あたかも各個々の刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献が参考として援用されるように具体的かつ個別に示されたかのように、参考として本明細書に援用される。多数の特許出願、特許、および他の参考文献が本明細書中で言及されているが、このような参考文献はこれらの文献のいずれも当技術分野における共通の一般知識の一部を形成することを容認するものではないことが理解されるのであろう。

40

【0483】

疼痛医学:必須レビュー、Young, RJ, Nguyen, M, Nelson, E, Urman, Eds. Springer, Cham, Switzerland. 2017, ISBN 978-3-319-43131-4.

Yekkirala, A. S.; Roberson, D. P.; Bean, B. P.; Woolf, C. J., Breaking barriers to novel analgesic drug development. Nat Rev Drug Discov 2017, 16(8), 544-563.

Skolnick, P., The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, Vol 58 2018, 58, 143-159.

Catterall, W. A., Voltage-gated sodium channels at 60:構造、機能および病態生理。J Physiol-London 2012, 590(11), 2577-2589.

50

- Ruiz, M. D.; Kraus, R. L., Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem* 2015, 58(18), 7093-7118.
- Yu, F. H.; Catterall, W. A., Overview of voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003, 4(3).
- Eijkelkamp, N.; Linley, J. E.; Baker, M. D.; Minnett, M. S.; Cregg, R.; Werdehausen, R.; Rugiero, F.; Wood, J. N., Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *脳*2012, 135, 2585-2612.
- Bagal, S. K.; Chapman, M. L.; Marron, B. E.; Prime, R.; Storer, R. I.; Swain, N. A., 疼痛に対するナトリウムチャネル変調器の最近の進歩。 *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2014, 24(16), 3690-3699. 10
- Jukic, M.; Kikelj, D.; Anderluh, M., Isoform Selective Voltage-Gated Sodium Channel Modulators and Therapy of Pain. *Curr Med Chem* 2014, 21(2), 164-186.
- Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Vetter, I., The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators. *Neuropharmacology* 2017, 127, 87-108.
- Vetter, I.; Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Starobova, H.; Zhang, A.; Rash, L. D.; Mobli, M., Na(V)1.7を疼痛標的として遺伝子から薬理学へ。 *Pharmacology & Therapeutics* 2017, 172, 73-100.
- Bennett, D. L. H.; Woods, C. G., Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014, 13(6), 587-599. 20
- McCormack, K.; Santos, S.; Chapman, M. L.; Krafte, D. S.; Marron, B. E.; West, C. W.; Krambis, M. J.; Antonio, B. M.; Zellmer, S. G.; Printzenhoff, D.; Padilla, K. M.; Lin, Z. X.; Wagoner, P. K.; Swain, N. A.; Stuppel, P. A.; de Groot, M.; Butt, R. P.; Castle, N. A., 電圧センサ部interaction site for selective small molecule inhibitors of voltage-gated sodium channels. *P Natl Acad Sci USA* 2013, 110(29), E2724-E2732.
- Donnell, A.; Collins, S.; Ali, Z.; Iavarone, L.; Surujbally, R.; Kirby, S.; Butt, R. P., Efficacy of Nav1.7 有痛性糖尿病性末梢神経障害被検者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験におけるプロックPf-05089771。 *疼痛*2018.
- Zakrzewska, J. M.; Palmer, J.; Morisset, V.; Giblin, G. M. P.; Obermann, M.; Ettlin, D. A.; Cruccu, G.; Bendtsen, L.; Estacion, M.; Derjean, D.; Waxman, S. G.; Layton, G.; Gunn, K.; Tate, S., 三叉神経痛患者におけるNav1.7選択的ナトリウムチャンネル遮断薬の安全性および有効性:二重盲検プラセボ対照ランダム化中止第2a相試験。 *The Lancet Neurology* 2017, 16(4), 291-300. 30
- Han, C. Y.; Huang, J. Y.; Waxman, S. G., Sodium channel Na(v)1.8 Emerging links to human disease. *Neurology* 2016, 86(5), 473-483.
- Akopian, A. N.; Sivilotti, L.; Wood, J. N., A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996, 379(6562), 257.
- Shields, S. D.; Ahn, H.-S.; Yang, Y.; Han, C.; Seal, R. P.; Wood, J. N.; Waxman, S. G.; Dib-Hajj, S. D., Nav1.8式は、マウス末梢神経系における侵害受容器に限定されない。 *PAIN(R)* 2012, 153(10), 2017-2030. 40
- Akopian, A. N.; Souslova, V.; England, S.; Okuse, K.; Ogata, N.; Ure, J.; Smith, A.; Kerr, B. J.; McMahon, S. B.; Boyce, S.; Hill, R.; Stanfa, L. C.; Dickenson, A. H.; Wood, J. N.;テトロドトキシン耐性ナトリウムチャネルSNSは、疼痛経路において特殊な機能を有する。 *Nat Neurosci* 1999, 2, 541.
- Dong, X.-W.; Goregoaker, S.; Engler, H.; Zhou, X.; Mark, L.; Crona, J.; Terry, R.; Hunter, J.; Priestley, T., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. *Neuroscience* 2007, 146(2), 812-821.
- Faber, C. G.; Lauria, G.; Merkies, I. S. J.; Cheng, X.; Han, C.; Ahn, H.-S.; Persson, A.-K.; Hoeijmakers, J. G. J.; Gerrits, M. M.; Pierro, T.; Lombardi, R.; 50

Kapetis, D.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Gain-of-function Na<sub>v</sub>1.8 mutations in painful neuropathy. *Proceedings of National Academy of Sciences* 2012, 109(47), 19444-19449.

Lu, V. B.; Ikeda, S. R.; マウスScn10a遺伝子プロモーターのPuhl, H. L., A 3.7kbフラグメントはトランスジェニック動物において神経堤を指令するが、プラコダール系統EGFP発現を指令しない。 *J Neurosci* 2015, 35(20), 8021-8034.

Black, J. A.; Dib-Hajj, S.; Baker, D.; Newcombe, J.; Cuzner, M. L.; Waxman, S. G., Sensory neuron-specific sodium channel SNSは、実験的アレルギー性脳脊髄炎を有するマウスおよび多発性硬化症を有するヒトの脳において異常に発現される。 *P Natl Acad Sci USA* 2000, 97(21), 11598-11602. 10

Damarjian, T. G.; Craner, M. J.; Black, J. A.; Waxman, S. G., Upregulation and colocalization of p75 and Na(v)1.8 in Purkinjeニューロンの実験的自己免疫性脳脊髄炎。 *Neurosci Lett* 2004, 369(3), 186-190.

Shields, S. D.; Cheng, X. Y.; Gasser, A.; Saab, C. Y.; Tyrrell, L.; Eastman, E. M.; Iwata, M.; Zwinger, P. J.; Black, J. A.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., A channelopathy contributes to cerebellar dysfunction in a model of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2012, 71(2), 186-194.

Shields, S. D.; Butt, R. P.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Oral Administration of PF-01247324, a Subtype-Selective Nav1.8 Blocker, Reverses Cerebellar Deficits in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. *Plos One* 2015, 10(3). 20

Sweatt, J. D., Pitt-Hopkins症候群:TCF4調節遺伝子転写の消失による知的障害。 *Exp Mol Med* 2013, 45.

Rannals, M. D.; Hamersky, M. D.; Page, G. R.; Campbell, S. N.; Gallo, R. A.; Phan, N.; Hyde, T. M.; Kleinman, J. E.; Jaffe, A. E.; Weinberger, D. R.; Maher, B. J.; 精神医学的リスク遺伝子転写因子4はSCN10AおよびKCNQ1の抑制を介して前頭前野ニューロン。 *Neuron* 2016, 90(1), 43-55.

Bucknill, A. T.; Coward, K.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Birch, R.; Sandison, A.; Hughes, S. P.; An, P. 腰椎構造および損傷脊髄根の神経線維は、感覚ニューロン比ナトリウムチャンネルSNS/PN3およびNaN/SNS2を発現する。 *Spine* 2002, 27(2), 135-140. 30

Renton, T.; Yiangou, Y.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Sodium channel Na<sub>v</sub> 1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. *BMC口腔衛生* 2005, 5(1), 5.

Shembalkar, P. K.; Till, S.; Boettger, M. K.; Terenghi, G.; Tate, S.; Bountra, C.; An, P. 原因指におけるナトリウムチャンネルSNS/PN3免疫反応性の亢進。 *Eur J Pain* 2001, 5(3), 319-323.

Beyak, M.; Vanner, S., 侵害受容性胃腸管DRGニューロンの過剰興奮性をInflammation induced:voltage gatedイオンチャンネルの役割。 *Neurogastroenterology & Motility* 2005, 17(2), 175-186.

Cestele, S.; Catterall, W. A., Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie* 2000, 82(9-10), 883-892. 40

Bagal, S. K.; Bungay, P. J.; Denton, S. M.; Gibson, K. R.; Glossop, M. S.; Hay, T. L.; Kemp, M. I.; Lane, C. A. L.; Lewis, M. L.; Maw, G. N.; Million, W. A.; Payne, C. E.; Poinard, C.; Rawson, D. J.; Stammen, B. L.; Stevens, E. B.; Thompson, L. R., Discovery and Optimization of Selective Na(v)1.8 Modulator Series That Demonstrate Efficacy in Preclinical Models of Pain. *ACS Med Chem Lett* 2015, 6(6), 650-654.

Kort, M. E.; Drizin, I.; Gregg, R. J.; Scanio, M. J. C.; Shi, L.; Gross, M. F.; Atkinson, R. N.; Johnson, M. S.; Pacofsky, G. J.; Thomas, J. B.; Carroll, W. A.; Krambis, M. J.; Liu, D.; Shieh, C. C.; Zhang, X. F.; Hernandez, G.; Mikusa, J 50

. P.; Zhong, C. M.; Joshi, S.; Honore, P.; Roeloffs, R.; Marsh, K. C.; Murray, B. P.; Liu, J. R.; Werness, S.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F.; Chapman, M. L.; Marron, B. E., Discovery and biological evaluation 5-アリアル-2-フルフラミドのうち、Na(v)1.8ナトリウムチャネルの強力かつ選択的遮断薬であり、神経障害性疼痛および炎症性疼痛のモデルにおいて有効である。J Med Chem 2008, 51(3), 407-416.

Zhang, X. F.; Shieh, C. C.; Chapman, M. L.; Matulenko, M. A.; Hakeem, A. H.; Atkinson, R. N.; Kort, M. E.; Marron, B. E.; Joshi, S.; Honore, P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F., A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Na(v)1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats. Neuropharmacology 2010, 59(3), 201-207. 10

Jarvis, M. F.; Honore, P.; Shieh, C. C.; Chapman, M.; Joshi, S.; Zhang, X. F.; Kort, M.; Carroll, W.; Marron, B.; Atkinson, R.; Thomas, J.; Liu, D.; Krambis, M.; Liu, Y.; McGaraughty, S.; Chu, K.; Roeloffs, R.; Zhong, C. M.; Mikusa, J. P.; Hernandez, G.; Gauvin, D.; Wade, C.; Zhu, C.; Pai, M.; Scanio, M.; Shi, L.; Drizin, I.; Gregg, R.; Matulenko, M.; Hakeem, A.; Grosst, M.; Johnson, M.; Marsh, K.; Wagoner, P. K.; Sullivan, J. P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. 強力かつ選択的なNa(v)1.8ナトリウムチャネル遮断薬であるS., A-803467は、ラットにおける神経障害性および炎症性疼痛を減弱させる。P Natl Acad Sci USA 2007, 104(20), 8520-8525. 20

Payne, C. E.; Brown, A. R.; Theile, J. W.; Loucif, A. J. C.; Alexandrou, A. J.; Fuller, M. D.; Mahoney, J. H.; Antonio, B. M.; Gerlach, A. C.; Printzenhoff, D. M.; Prime, R. L.; Stockbridge, G.; Kirkup, A. J.; Bannon, A. W.; England, S.; Chapman, M. L.; Bagal, S.; Roeloffs, R.; Anand, U.; Anand, P.; Bungay, P. J.; Kemp, M.; Butt, R. P.; Stevens, E. B., A novel selective and orally bioavailable Na(v)1.8 channel blocker, PF-01247324, attenuates nociception and sensory neuron excitability. Brit J Pharmacol 2015, 172(10), 2654-2670. 20

2018年6月26日に発行されたYaoらのカルボキサミド誘導体およびその使用に関する米国特許第10,005,768号;

2018年6月26日に発行されたAndrezらの治療用化合物およびその使用方法に関する米国特許第10,005,724号; 30

2018年6月19日に発行された、ナトリウムチャネルブロッカーとしてのトリアジンカルボキサミドに関するTadesseらの米国特許第10,000,475号;

Bogdanらの6-ヘテロアリアルオキシまたは6-アリアルオキシキノリン-2-カルボキサミドおよび使用方法に関する米国特許第9,969,693号(2018年5月15日発行);

米国特許第9,828,397号(Andersonら、Prodrugs of Pyridone Amides Useful as Modulators of Sodium Channels,2017年11月28日発行);

ナトリウムチャネルのモジュレーターとしての置換キノリンに関するHadida-Ruahらの米国特許第9,783,501号、2017年10月10日発行;

米国特許第8,536,195号(Termin et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, 2013年9月17日発行); 40

米国特許第8,492,403号(Kawatkar et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, 2013年7月23日発行);

2012年11月20日に発行された、イオンチャネルのモジュレーターとしての二環式誘導体に関するTerminらの米国特許第8,314,125号;

米国特許第8,309,543号(Gonzalez et al., for Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels, 2012年11月13日発行);

Martinboroughらの米国特許第8,236,833号(Biphenyl Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels、2012年8月7日発行);

米国特許第8,236,829号(Neubert et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated ION Channels, 2012年8月7日発行); 50

米国特許第7,989,481号 (Neubert et al., for Indane Derivatives as Modulators of Sodium Channels, 2011年8月2日発行);

米国特許第7,705,031号 (Wilsonら、Benzimidazoles Useful as Modulators of Ion Channels、2010年4月28日発行)。

米国特許出願公開第2019/0016671 A1号 (Ahmadら、Carboxamides as Modulators of Sodium Channels、2019年1月17日公開)。

【 0 4 8 4 】

理解を明確にするために、上記の被検者事項を、例示および例としていくらか詳細に説明してきたが、添付の特許請求の範囲内で、特定の変更および修正を実施できることが当業者には理解されよう。

10

【 図 1 】

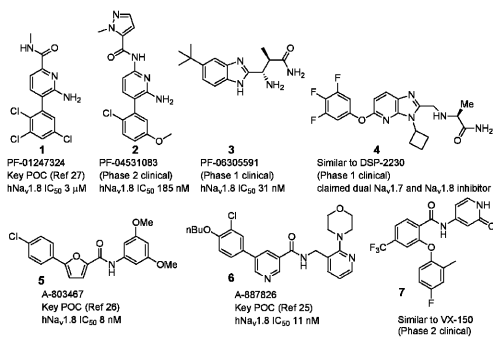


Fig. 1 (prior art)

## 【手続補正書】

【提出日】令和2年2月10日(2020.2.10)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

## 【0001】

本出願は2018年7月9日に出願された米国願第62/695,571号の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

## 【背景技術】

## 【0002】

現代薬局方には、ステロイド性・非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)、アミン再取り込み阻害薬、オピオイド(Pain Medicine)など、急性・慢性疼痛に対するさまざまな治療法がある。すべてが責任を負い、特にオピオイド乱用の最近の流行(Skolnick, 2018)を考慮して、疼痛管理のための新規なアプローチを開発するために広範な努力がなされてきた(Yekkiralaら、2017)。電位依存性ナトリウムチャンネル( $\text{Na}_v$ ) (Catterall, 2012)は感覚ニューロンにおけるニューロン伝導におけるそれらの顕著な役割を考慮すると、疼痛治療のための論理的標的である(Ruizら、2015)。

## 【0003】

全体として、主孔形成 サブユニットには9種類のサブタイプが知られている。 $\text{Na}_v$  1.1、 $\text{Na}_v$  1.2、 $\text{Na}_v$  1.3 のサブタイプは主に中核システム(CNS)で表現されているが、 $\text{Na}_v$  1.4 と $\text{Na}_v$  1.5 は骨格と心拍の筋肉に豊富である。 $\text{Na}_v$  1.6はペリフェラル・ナーバス・システム(PNS)とCNSの両方で表されることが示されているが、 $\text{Na}_v$  1.7、 $\text{Na}_v$  1.8、 $\text{Na}_v$  1.9は通常、PNSに限定されていると考えられる(YuとCatterall、2003)。非選択的ナトリウムチャンネル阻害薬は抗不整脈薬、抗痙攣薬、局所麻酔薬として利用可能であるが、慢性疼痛の一般的な治療に適切なものはない(Eijkelkamp et al、2012)。チャンネルの $\text{Na}_v$ 家庭は高度に相同であり、そして選択的な薬剤様配位子を得ることは、重要な課題である(バガルら、2014)。しかし、比アイソフォームの選択的阻害剤(Jukicら、2014)または活性化因子(Deuisら、2017)の同定は、多くの障害において可能性を有する。

## 【0004】

$\text{Na}_v$  1.7および $\text{Na}_v$  1.8アイソフォームの両方はPNSにおける侵害受容体上のそれらの存在のために、疼痛の処理のための標的としてかなりの注目を集めている(Jukicら、2014)。このチャンネルの広範なヒト遺伝的パリティション(Bennettおよびウッド、2014)および選択的な種類のインヒビターの発見(McCormackら、2013)を考慮して、強力な取り組みが $\text{Na}_v$ 1.7に向けられてきた(Vetterら、2017)。しかしながら、いくつかの選択的 $\text{Na}_v$  1.7インヒビターのヒト臨床試験は期待はずれであり(ドネルら、2018;ザクルツェウスから、2017)、代替標的として $\text{Na}_v$  1.8を示唆している(ハンら、2016)。

## 【0005】

$\text{Na}_v$  1.8ナトリウムチャンネルの細孔形成 サブユニットはSCN10A遺伝子によってコードされ、そして主に(排他的ではないが)後根神経節(DRG)ニューロンおよび三叉神経節ニューロンおよび節神経節ニューロンにおいて発現される(Akopianら、1996; Shieldsら、2012)。これらのニューロンは活動電位の伝達および反復発火に重要であるニューロン活動電位の脱分極相の間、内向きナトリウム電流の大部分を媒介する(Akopianら、1999)。げっ歯類SCN10A遺伝子ノックアウトおよびノックダウン検討は炎症性および神経障害性疼痛における $\text{Na}_v$  1.8の関与を示す(Dongら、2007)。SCN10Aにおけるヘテロ接合性機能獲得突然変異はDRGニューロンの異常な発火を引き起こし、ヒトにおける疼痛性小線維ニューロパチーに関連しており、これはさらに $\text{Na}_v$  1.8を侵害受容性ニューロン機能に関連させる(Fa

berら、2012)。

【0006】

疼痛の治療を超える $\text{Na}_v$  1.8インヒビターの機会も存在する。マウンティングエビデンスは $\text{Na}_v$  1.8が脳内で発現され(Luら、2015)、多発性硬化症(MS)の病因に關与することを示す。いくつかの報告は実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)(Blackら、2000)およびMS患者の小脳プルキンエニューロン(Damarjianら、2004)を有するマウスにおいて、 $\text{Na}_v$ 1.8が異所的に発現することを示している。 $\text{Na}_v$  1.8の異所性発現は小脳プルキンエ細胞における異常な発火パターン、およびマウスモデルにおける運動失調の明らかな徴候がない場合の運動協調欠損を引き起こす(Shieldsら、2012)。

【0007】

重要なことに、 $\text{Na}_v$  1.8ブロッカN-メチル-6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(PF 01247324)での治療はMSのマウスモデルにおいて小脳欠損を逆転させ、それによってMSを治療するための電位新規なアプローチを確立する(Shieldsら、2015)。皮質神経性生理に対する転写因子4(TCF4)破壊のex vivo皮質現像モデルからのデータは、TCF4が正常にCNSにおけるSCN10A遺伝子の発現を抑制するというin vivoエビデンスを実証する。TCF4ハプロ不全(Sweatt, 2013)によって定義されるピットホプキンス症候群(PTHS)と呼ばれる遺伝型の自閉症のex vivo細胞モデルと2つの独立した齧歯類モデルにおいて、TCF4欠損は活動電位出力の有意な減少を特徴とする異常な電気生理学的表現型を生じることが示され、これらの表現型はSCN10Aの発現増加と関連していた( $\text{Na}_v$  1.8)(Rannelsら、2016)。さらに、上記PTHSモデルにおいて、N-[6-アミノ-5-(2-クロロ-5-メトキシフェニル)ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド(PF 4531083)および5-4(-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド(A-803467)などの $\text{Na}_v$  1.8インヒビターは、いくつかの興奮性表現型を迅速に逆転させることができることが示され。これらの結果は正常な末梢制限 $\text{Na}$ チャンネル $\text{Na}_v$  1.8の脳内異所性発現がPTHSの症状の一部を引き起こし、 $\text{Na}_v$  1.8の阻害剤がPTHS患者に対して治療価値を有することを示唆する。

【0008】

$\text{Na}_v$  1.8チャンネルはまた、背中(Bucknillら、2002)および歯髄(Rentonら、2005)に關連する構造において発現され、そして原因痛(Shembalkarら、2001)および炎症性腸状態(BeyakおよびVanner、2005)における $\text{Nav}$ 1.8チャンネルの役割についてのエビデンスが存在する。

【0009】

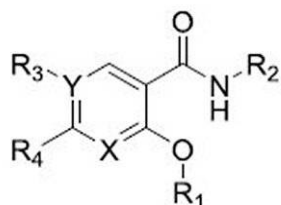
$\text{Na}_v$  1.8は、家庭のほとんどの他のメンバーを阻害する古典的なナトリウムチャンネル阻害剤テトロドトキシンによる阻害に「耐性」であるという点で、電位依存性イオンチャンネルの家庭のほとんどの他のメンバーと有意に異なっている(CesteleおよびCatterall, 2000)。N-メチル-6-アミノ-5-(2,3,5-トリクロロフェニル)ピリジン-2-カルボキサミド(PF 01247324)(Bagal et al., 2015)、5-4(-クロロフェニル)-N-(3,5-ジメトキシフェニル)フラン-2-カルボキサミド(A-803467)(Kort et al., 2008)、および5-(4-プトキシ-3-クロロフェニル)-N-[[2-(4-ホルホリニル)-3-ピリジニル]メチル-3-ピリジンカルボキサミド(A-887826)(Zhang et al., 2010)などの $\text{Na}_v$  1.8インヒビターは、文献で知られている(図1(先行技術))。種々の疼痛モデルにおける有効性を、炎症性および神経障害性の両方の疼痛げっ歯類モデルにおいて見られる効果を用いて試験した(Jarvisら、2007; Payneら、2015)。これらの化合物およびそれらに類似する化合物は、他のイオンチャンネルに対する選択性および薬物動態の不良を含む種々の欠点を有する。

【発明の概要】

【0010】

いくつかの態様では、本開示の被検者物が式(1)の化合物を提供する：

## 【化1】



(I):

ここで

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている；

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

Yが炭素である場合、R<sub>3</sub>は、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>、-N<sup>+</sup>(=O)-O<sup>-</sup>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

## 【0011】

式(I)の化合物の特定の態様において：

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はフェニルまたはピリジニルからなる群から選択され、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換されていないか、または置換されていないC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、-OOO Cからなる群から選択される1つ以上の基で置換されており、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに-S-CF<sub>3</sub>からなる群から選択される整数である；

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアゾリルは非置換または置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アル

キル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-ODTからなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、および $-CHF_2$ 、 $-(CH_2)_q-OH$ 、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8- $NR_6$   $R_7$ からなる群より選択される。ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、 $-S(=O)-R_9$ 、(ここで、 $R_8$ は $-NR_6$   $R_7$ からなる群より選択され、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群より選択される)、ならびに $-N=S(=O)-(R_{11})$ 、 $-C(=O)-R_8$ 、(ここで、それぞれの $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルである。(式中、 $R_6$ および $C_1$ - $C_4$ はHおよび、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はHまたは $_2$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル)ただし、Yが窒素であり、 $-CF_3$ がフェニルまたはピリジルである場合、 $-NR_6$   $R_7$ は $-NR_6$   $R_7$ ではない；

$R_3$ はYがCOnのとき、H, cyano, halogen,  $-CF_3$ ,  $C_1$ - $C_8$  alkoxy,  $-O-CH(F)_2$ , substitute d or非置換 $C_1$ - $C_8$  alkyl,  $C_3$ - $C_8$  cycloalkyl,  $NO_2$ からなる群から選択され、YがNのときは存在しない；

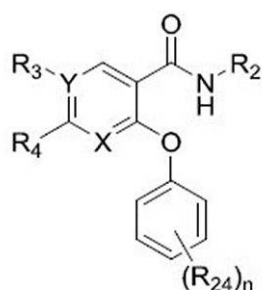
$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、 $-CF_3$ 、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および $R_4$ は同時に水素ではない；または $R_3$ および $R_4$ が一緒になって、 $R_3$ および $R_4$ が結合している炭素原子を含む $C_3$ - $C_5$ 炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

【0012】

式(1)の化合物のより特定の態様において、化合物は以下の構造を有する：

【化2】



(I'):

ここで

Xは $-CH-$ または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

$R_2$ は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、置換または非置換の $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_{10}$ シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファノニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

$R_3$ は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、置換または非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $C_3$ - $C_8$ シクロアルキル、 $-NO_2$ からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

$R_4$ は水素、シアノ、ハロゲン、 $C_1$ - $C_8$  アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ- $C_1$ - $C_4$ アルコキシル、置換もしくは非置換 $C_1$ - $C_8$ アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、 $R_3$  および $R_4$ は



を包含する。

【0016】

さらに他の局面において、本開示の被検者は増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処理するための方法を提供し、この方法はそれを処理する必要がある被検者に、式(1)の化合物の治療有効量を被検者に投与する工程を包含する。

【0017】

特定の局面において、増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾病、または障害は、疼痛、呼吸器疾患、神経障害、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0018】

本明細書に開示されている被検者事項の特定の局面は本明細書に開示されている被検者事項によって全体的または部分的に対処されており、本明細書において以下に最もよく記載されている添付の実施例に関連して説明が進むにつれて、他の局面が明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0019】

以上、本開示の被検者事項を概略的に説明したが、必ずしも一定の縮尺で描かれていない添付図面に言及する：

【図1】図1は、当該技術分野(先行技術)で公知の前臨床および臨床 $\text{Na}_v 1.8$ インヒビターを表す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

ここで開示される被検者事項は、以下により完全に記載される。ここで開示される被検者事項は多くの様々な形態で具現化されてもよく、ここで説明される実施形態に限定されるものとして解釈されるべきではなく、むしろ、これらの実施形態は本発明が適用可能な法的要件を満たすように提供される。実際、本明細書に記載されている現在開示されている被検者事項の多くの修正形態および他の実施形態は、前記の説明に提示されている教示の利益を有する、現在開示されている被検者事項が関係する当業者には思い浮かぼう。したがって、現在開示されている被検者事項は開示されている具体的な実施形態に限定されるべきではなく、修正および他の実施形態は添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。

【0021】

1.  $\text{Na}_v 1.8$ を阻害するためのピリジンカルボキシアミド化合物

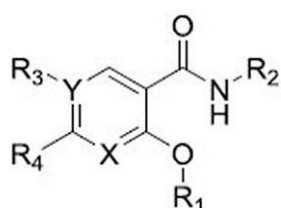
【0022】

本開示の被検者物質は、ナトリウムチャンネルインヒビター、および増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処置するためのそれらの使用を提供する。

【0023】

いくつかの実施形態では、現在開示されている被検者物質が式(1)の化合物を提供する：

【化4】



(I);

ここで

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている；

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；または

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【0024】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、：

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はフェニルまたはピリジニルであり、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換されていないか、または置換されていないC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、-OOCからなる群より選択される1つ以上の基で置換されており、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群より選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに-S-CF<sub>3</sub>からなる群より選択される整数である；

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルは非置換または置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-ODTからなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、および-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択される。ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、(ここで、R<sub>8</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択され、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択される)、ならびに-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)、-C(=O)-R<sub>8</sub>、(ここで、それぞれのR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。(式中、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよび、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>アルキルからなる群より選択され、R<sub>10</sub>はHまたは<sub>2</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)ただし、Yが窒素であり、-CF<sub>3</sub>がフェニルまたはピリジルである場合、-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>ではない；

R<sub>3</sub>はYがC<sub>0</sub>nのとき、H, cyano, halogen, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkoxy, -O-CH(F)<sub>2</sub>, substitute d or 非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cycloalkyl, -NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、YがNのときは存在しない;

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルコキシル、-CF<sub>3</sub>、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub> およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない;または

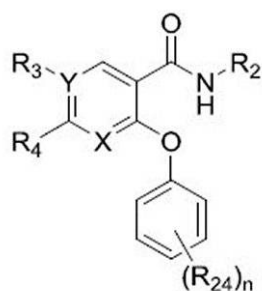
R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする;

およびその薬学的に許容される塩。

【0025】

式(1)の化合物の特定の実施形態において、化合物は、以下の構造を有する:

【化5】



(I')

ここで

Xは-CH-または窒素である;

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である;

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている;

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない;

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub> およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない;またはR<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする;

nは、0、1、2、3、4および5から選択される整数である;

それぞれのR<sub>24</sub>は、モノ-、ジ-、及びトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換又は無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、又はトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、及びアリールアルコキシルからなる群から独立して選択される;

およびその薬学的に許容される塩。



ヘテロアリールはシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、からなる群より選択される置換基で任意に置換され、ここで、各々の $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである；

$R_{12}$ はハロジェンであり、

$R_{13}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【0028】

式(I-F)の化合物のいくつかの実施形態ではアリールおよびヘテロアリールがフェニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピリジンN-オキシド、およびピリミジニルからなる群から選択され、これらの各々はシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ 、からなる群から選択される置換基で任意に置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6R_7$ 、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである；

$R_{12}$ はフッ素で、 $R_{13}$ はメチカルである。

【0029】

式(I-F)の化合物の特定の実施形態において、 $R_2$ は、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、3-モルホリノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-ピリジル、4-ピリジル、6-シアノ-3-ピリジル、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-オキサゾール-5-イルフェニル基、3-ジメチルスルファモイルフェニル基、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、ピリミジン-4-イル、(トリフルオロスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メトキシ-4-ピリジル、3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、ピリダジン-4-イル、およびジメチル(オキソ)-。

【0030】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-G)の化合物である：

【化8】



(I-F):

ここで

$R_1$ は $C_1-C_8$ アルキル、ハロゲン、および $C_1-C_8$ アルコキシルの1つ以上で置換されたフェニルであり、 $C_1-C_8$ アルコキシルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

$R_{14}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

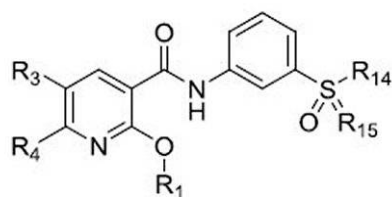
【0031】

式(I-G)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R_1$ は、2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-プロピルフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、2-イソプロポキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群から選択される。

## 【0032】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-H-i)の化合物である：

## 【化9】



(I-H-i):

ここで

$R_1$ はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルは非置換であり得るか、またはハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-R_5$ の1つ以上で置換され得、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p$ - $-CF_3$ からなる群から選択され、ここで、 $p$ は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1$ - $C_4$ アルキルからなる群から選択される；

$R_3$ と $R_4$ はHまたは $-CF_3$ である。ただし、 $R_3$ がHの場合、 $R_4$ は $-CF_3$ で、 $R_4$ がHの場合、 $R_3$ は $-CF_3$ である

$R_{14}$ は $C_1$ - $C_4$ のアルキルであり、 $R_{15}$ はOまたは $NR_{10}$ であり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ のアルキルである。

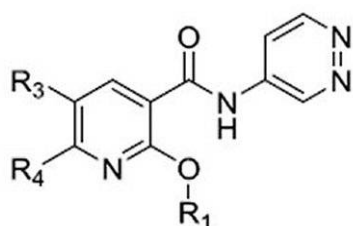
## 【0033】

式(I-H-i)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_1$ がフェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-クロロ-5-フルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4-ジメトキシフェニル、3,5-ジクロロフェニル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、1,3-ベンゾチアゾール-4-イル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、および2-クロロフェニル。

## 【0034】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-H-ii)の化合物である：

## 【化10】



(I-H-ii):

ここで

$R_1$ はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4イルからなる群から選択され、ここで、フェニルまたはピリジルは非置換またはハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-R_5$ の1つ以上で置換され得、ここで、 $R_5$ は1、2、3、4、5、6、7、および8、 $-S-CF_3$ 、 $-NR_6$ 、 $R_7$ からなる群から選択される整数であり、ここで、 $R_7$ および $C_1$ - $C_4$ はHおよび $-CF_3$ アルキルから

なる群から選択され;R<sub>3</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>がHまたは-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>であり、ただし、CH<sub>2</sub>がHである場合、<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>は-CF<sub>3</sub>であり、R<sub>6</sub>がHである場合、R<sub>4</sub>は-CF<sub>3</sub>である。

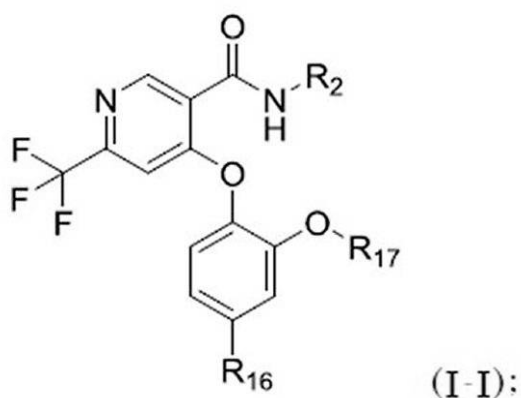
【0035】

式(1-H-ii)の化合物のいくつかの実施形態では、R<sub>1</sub>が2,4-ジクロロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、および2-クロロ-4-メトキシフェニルからなる群から選択される。

【0036】

式(10)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式(1-I)の化合物である：

【化11】



ここで

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択され、フェニルはハロゲン、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、および-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、のうちの一つ以上で置換され得、ここで、各々のR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

R<sub>16</sub>はハロジェンであり、

R<sub>17</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

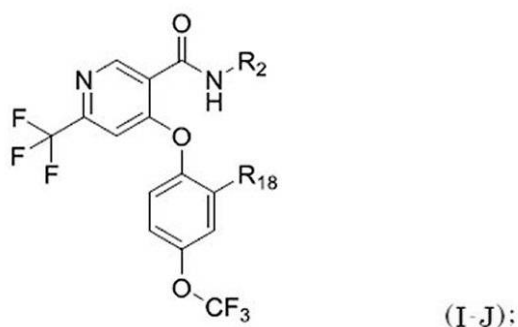
【0037】

式(1-I)の化合物のいくつかの実施形態では、R<sub>2</sub>が3-メチルスルフィニルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択される。

【0038】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(1-J)の化合物である：

【化12】



ここで

R<sub>2</sub>は、フェニルおよびピリジルからなる群から選択され、ここで、フェニルはハロゲン

,  $-C(=O)-R_8$ , ( $R_8$ は $C_1$ - $C_4$ アルキル,  $-S(=O)-R_9$ ,  $-S(=O)_2-R_9$ ,  $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ であり、 $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ , はそれぞれ独立して、アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6$   $R_7$ ,  $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、 $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルであり;

$R_8$ はハロゲン)の1つ以上で置換されている。

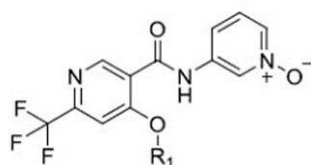
【0039】

式(I-J)の化合物のいくつかの実施形態では、 $R_2$ が3-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-ピリジル、および4-ピリジルからなる群から選択される。

【0040】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物は式(I-K)の化合物である:

【化13】



(I K):

ここで

$R_1$ はハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-p$ - $CF_3$ の1つ以上で置換されたフェニルであり、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p-CF_3$ からなる群から選択され、ここで、 $p$ は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数である。

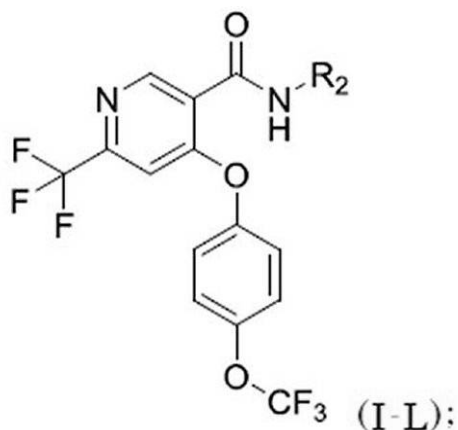
【0041】

式(I-K)の化合物のいくつかの実施形態において、 $R_1$ は、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、および3,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。

【0042】

式(I)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-L)の化合物である:

【化14】



(I-L):

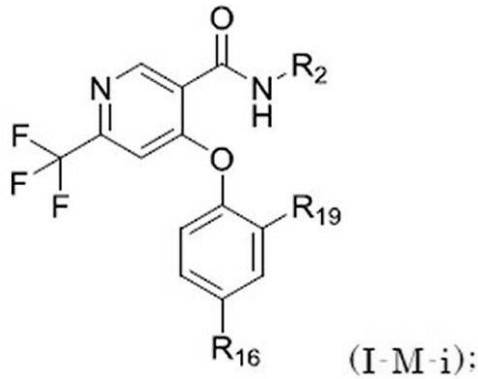
ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $-NR_6$   $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ およ

び $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。特定の実施形態において、 $R_2$ は3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基である。

【0043】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-i)の化合物である：

【化15】



ここで

$R_2$ は3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基またはピリジン-4-イルである；

$R_{16}$ はハロゲンであり、

$R_{19}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

【0044】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-ii)の化合物である：

【化16】

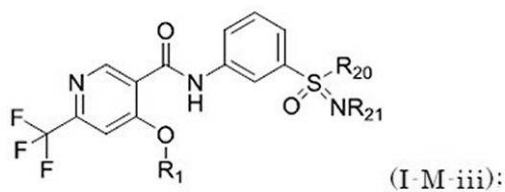


ここで、 $R_1$ は、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群より選択される。

【0045】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-M-iii)の化合物である：

【化17】



ここで

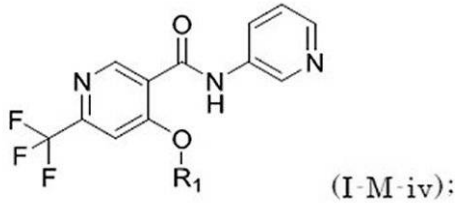
R<sub>1</sub>は、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される；

R<sub>20</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルであり、

R<sub>21</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルである。

【0046】

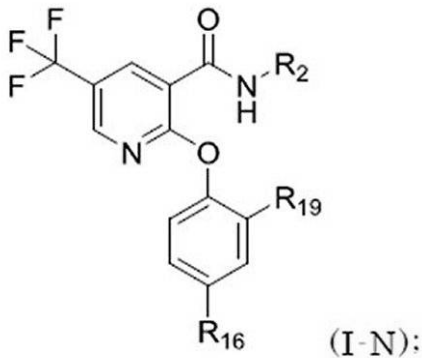
式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式(I-M-iv)の化合物である：  
【化18】



ここで、R<sub>1</sub>は、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。

【0047】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-N)の化合物である：  
【化19】



ここで

R<sub>2</sub>は、3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、およびピリダジン-4-イルからなる群より選択される；

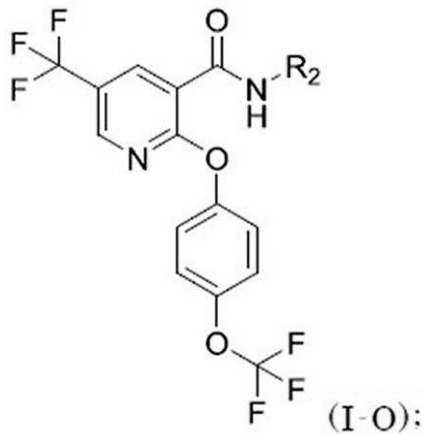
R<sub>16</sub>はハロゲンであり、

R<sub>19</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【0048】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-O)の化合物である：

【化20】



ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキルまたは $-NR_6$ 、 $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

【0049】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態において、化合物は、式(I-P)の化合物である：

【化21】

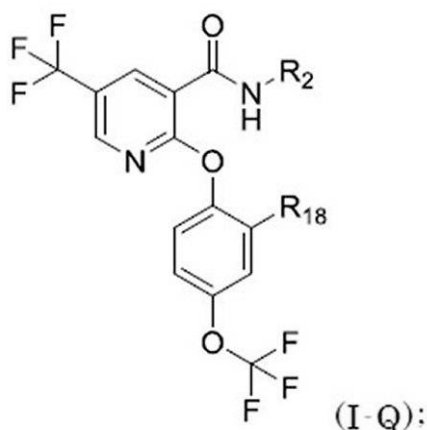


ここで、 $R_1$ は、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群より選択される。

【0050】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-Q)の化合物である：

## 【化 2 2】



ここで

$R_2$  は、フェニル基、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される；

ここで

$C_1$  - $C_8$  の未置換または置換の $R_5$  で無置換または置換の $C_1$  - $C_4$  のアルキル、ハロジェン、シアノ、オキソ、オキソ、-OOCsからなる群から選択された1つ以上の群から、 $R_8$  が1、2、3、- $CF_3$ 、4、5、6、7、8からなる群から選択された整数である。ここで、 $q$  は $C_1$  - $C_8$  のアルキル、 $R_6$ 、6、7、および8からなる群から選択された1つ以上の群から選択され、 $R_9$  が-N $R_6$   $R_7$  のアルキル、- $CF_3$  および-N $R_6$   $R_7$  および- $CHF_2$ 、-( $CH_2$ ) $_q$  -OH、であり、 $OOJR_{11}$  がH および $R_7$  のアルキル、 $R_{10}$  がHまたは、-C(=O)- $R_8$ 、のアルキルからなる群から選択され、-N $R_6$   $R_7$  および、-S(=O)- $R_9$ 、-S(=O) $_2$  - $R_9$ 、- $OOKR_{11}$  が $C_1$  - $C_4$  のアルキルであり、-N=S(=O)- (が-N=S(=O)- (のアルキルであり、-N=S(=O)- (がHおよび、-C(=O)- $R_8$ 、のアルキルである $_2$  が-N=S(=O)- (のアルキルである $C_1$  - $C_4$  から選択される；

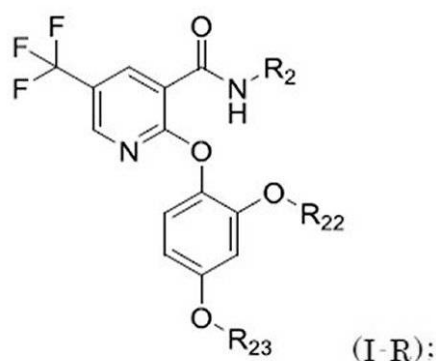
ピリジルは無置換または $C_1$  - $C_8$  アルキル、オキソ、 $C_1$  - $C_8$  アルコキシル、ハロゲンで置換されており、

$R_{18}$  はハロゲンである。

## 【0051】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-R)の化合物である：

## 【化 2 3】



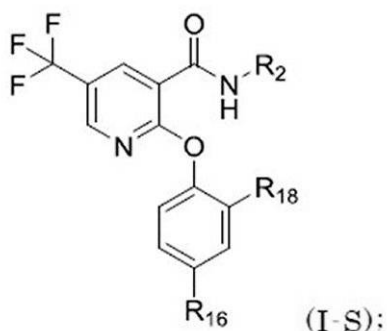
ここで

$R_2$  は3-(methylsulfonimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、 $R_{22}$  および $R_{23}$  はそれぞれ $C_1$  - $C_4$  のアルキルである。

【 0 0 5 2 】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、化合物が式(I-S)の化合物である：

【化 2 4 】



ここで

R<sub>2</sub>は3-(methylsulfonyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、  
R<sub>16</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれハロゲンである。

【 0 0 5 3 】

式(1)の化合物のいくつかの実施形態では、式(1)の化合物はからなる群から選択される：

- 6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体3)；
- N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(1)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(2)；
- N-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(3)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(4)；
- N-(4-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(5)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(6)；
- N-(6-シアノ-3-ピリジル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(7)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(8)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-オキサゾール-5-イルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(9)；
- N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(10)；
- N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(11)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(12)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル基]ピリジン-3-カルボキサミド(13)；
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-

- (トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(14);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(15);
- N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(16);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(17);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(18);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(19);
- N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(20);
- 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-ホルホルノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(22);
- 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(23);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-プロピルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(24);
- 2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(25);
- 2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26);
- 2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(27);
- 2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(28);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(29);
- ニ-(ニクロロ四メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン三イル)-五-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(三〇);
- 2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(31);
- 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(32);
- 2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(33);
- 2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35);
- 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(36);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(37);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(38);
- 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフ

- ルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39);
- 2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(41);
- 2-(3-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(42);
- 2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43);
- 2-(4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(44);
- 2-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(45);
- 2-(2-イソプロピルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46);
- 2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(47);
- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(48);
- 2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(49);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(51);
- 2-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(52);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(53);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(54);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)ピリジン-3-カルボキサミド(55);
- 2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(56);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(57);
- 2-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(58);
- 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(59);
- 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(60);
- 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(61);
- 2-(2-クロロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(62);
- 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(63);
- 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル

- )ピリジン-3-カルボキサミド(64);  
2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(65);  
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(66);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(67);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(68);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(69);  
N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(70);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(71);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(72);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(73);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(74);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(75);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(76);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(77);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(78);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(79);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(80);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(82);  
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(83);  
4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84);  
4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(85);  
4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86);  
N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(87);  
4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(88);  
4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(89);  
3-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1

-酸化物(90);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(91);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(92);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(93);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(94);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(95);

N-ピリダジン-4-イル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(96);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(97);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(98);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(99);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(101);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(102);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(103);

4-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(104);

N-(ピリジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(105)

4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(106);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(107);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(108);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(109);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(110);

5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(111);

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(112);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(113);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(114);

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(

トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(115);  
2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(116);  
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(117);  
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(118);  
5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(119);  
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(120);  
N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121);  
N-(3-スルファモイルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(122);  
N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(123);  
N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(124);  
N-(3-エチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(125);  
N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(126);  
N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(127);  
N-ピリダジン-4-イル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(128);  
N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(129);  
N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドエナンチオマーA(130);  
N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B(131);  
N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(132);  
2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(133);  
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(134);  
2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(135);  
3-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(136);  
3-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(137);  
3-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(138);  
3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(139);  
2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(ト

リフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(140);  
N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(141);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(142);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-エチルスルフォニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(143);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(144);  
4-ピリジル2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(145);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(146);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチルピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(147);  
N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(148);  
N-(3-アセチルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(149);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(150);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(151);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(152);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(153);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(154);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(155);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(156);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリミジン-5-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(157);  
N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(158);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(159);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(160);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(161);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(162);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(163);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(164);  
2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-(

トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(165);  
 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(チアジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(166);  
 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(167);  
 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(168);  
 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(169);  
 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(170);  
 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(171);  
 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(172);  
 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(173);  
 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(174);  
 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175);  
 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(176);  
 5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(177);  
 5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ基-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(178);  
 5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(179);  
 N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(180);および5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(181)。

## 【 0 0 5 4 】

B. NAV1.8の活性または発現の増加と関連する状態、疾患、または障害を処理するための方法

## 【 0 0 5 5 】

いくつかの実施形態において、本開示の被検者物質はNa<sub>v</sub> 1.8ナトリウムイオンチャネルを調節するための方法を提供し、この方法はそれを必要とする被検者に、調節有効量の式(1)の化合物を被検者に投与することを含む。

## 【 0 0 5 6 】

他の実施形態では、本開示の被検者物がNa<sub>v</sub> 1.8を阻害するための方法を提供し、この方法はそれを必要とする被検者に、式(1)の化合物の阻害有効量を被検者に投与することを含む。

## 【 0 0 5 7 】

本明細書で使用される場合、用語「阻害する」およびその文法的派生は本開示の化合物、例えば式(1)の化合物が被検者中のNa<sub>v</sub> 1.8の活性または発現を遮断、部分的に遮断、干渉、減少、または減少させることができることを指し、したがって、用語「阻害する」はチャンネルの機能の完全なおよび/または部分的な減少、例えば、少なくとも10%の減少、いくつかの実施形態では少なくとも20%、30%、50%、75%、95%、98%、および100%までの減少を包含することを当業者は理解するのであろう。

## 【0058】

特定の実施形態では、本開示の被検者が $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現の増加に関連する状態、疾患、または障害を治療するための一方法を提供する。より特定の実施形態では増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害は疼痛、特に炎症性、内臓性および神経障害性疼痛、神経障害、特に多発性硬化症、自閉症、特にピットホブキン症候群、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択され、この方法は治療有効量の式Iの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を、それを必要とする被検者に投与することを含む。

## 【0059】

特定の実施態様において、疾患または状態は、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法痛、外傷痛、外科的疼痛、手術後疼痛、出産痛、分娩痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続性疼痛、末梢性媒介疼痛、中枢性媒介疼痛、慢性頭痛、片頭痛、洞性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷またはそれらの組み合わせからなる群より選択される。

## 【0060】

他の実施形態において、疾患または状態はHIV、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、痛み、熱感受性、トサルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病、多発性硬化症(MS)に関連する疼痛、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、末梢神経障害、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性ジストニア、筋無力症候群、悪性高熱症、のう胞性線維症、偽アルドステロン症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒素関連疾患、家族性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかんからなる群より選択される部分発作および全身性強直発作、不整脈、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷による虚血状態下での神経保護、頻脈性不整脈、心房細動および心室細動。

## 【0061】

いくつかの実施形態では、疾患または状態はピットホブキンス症候群(PTHS)である。本開示の被検者はまた、このような障害に罹患した被検者における増加した $\text{Na}_v 1.8$ 活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を処置するための薬剤の製造における式(I)の化合物の使用を含む。

## 【0062】

現在開示されている方法によって処理される「被検者」は多くの実施形態において、望ましくはヒト被検者であるが、本明細書に記載されている方法は用語「被検者」に含まれることが意図されている全ての脊椎動物種に関して効果的であることが理解されるべきである。したがって、「被検者」は現存する状態もしくは疾患の処理、または状態もしくは疾患の発症を予防するための予防的処置、または医学的、獣医学目的もしくは発生目的のための動物被検者などの医学的目的のためのヒト被検者を含むことができる。好適な動物被検者には霊長類、例えばヒト、サル、類人種等；ウシ、例えばウシ、オキソ等；ヒツジ等のヒツジ；ヤギ等のヤギ；ブタ、例えばブタ、ブタ等；ウマ、例えばウマ、ロバ、ゼブラ等；ネコ、例えば野生および家畜ネコ；イヌを含むイヌ；ウサギ、ハーレ等を含むラゴモルフ；ならびにマウス、ラット等を含むげっ歯類が含まれるが、これらに限定されない。動物は、トランスジェニック動物であってもよい。いくつかの実施形態では被検者が限定されないが、胎児、新生児、乳児、若年、および成人被検者を含むヒトである。さらに、「被検者」は状態または疾病に罹患しているか、または罹患している疑いがある患者を含むことができ、したがって、「被検者」および「患者」という用語は本明細書では互換的に使用され、「被検者」という用語は被検者からの生物、組織、細胞、または細胞の収集物も指す。

## 【0063】

一般に、活性剤または薬剤デリバリー装置の「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発するのに必要な量を指す。当業者によって理解されるように、薬剤または装置の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される薬剤、医薬組成物の構成、標的組織などのような因子に依存して変化上記。

## 【0064】

用語「組み合わせ」はその最も広い意味で使用され、被検者が少なくとも2つの薬剤、より具体的には式(1)の化合物および少なくとも1つの鎮痛剤;および場合により1つ以上の鎮痛剤を投与されることを意味し、より具体的には、用語「組み合わせ」が例えば、単一の病態の治療のための2つ(またはそれ以上)の活性薬剤の同時投与を指す。本明細書で使用されるように、活性薬剤は、単一の剤形で組み合わせられて投与されてもよく、同時に別々の剤形として投与されてもよく、または同じ日もしくは別々の日に交互にもしくは連続して投与される別々の剤形として投与されてもよい。現在開示されている被検者物質の一実施形態において、活性剤は、単一の剤形で組み合わせられ、投与される。別の実施形態において、活性剤は別々の剤形で投与される(例えば、一方の量を変化させることが望ましいが、他方の量は変化させない)。単一剤形は、疾患状態の治療のための追加の活性剤を含んでもよい。

## 【0065】

さらに、本明細書に記載される式(1)の化合物は単独で、または式(1)の化合物の安定性を増強するアジュバントと組み合わせ、単独で、または1つ以上の鎮痛剤と組み合わせ、投与され得、特定の実施形態においてそれらを含む医薬組成物の投与を容易にし、増加した溶解または分散液を提供し、阻害活性を増加し、補助療法を提供し、および他の活性成分を含む同様のものを提供する。有利には、このような併用療法がより低い用量の従来剤の治療剤を利用し、したがって、これらの薬剤が単剤療法として使用される場合に生じる可能性のある毒性および有害な副作用を回避する。

## 【0066】

式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬の投与のタイミングはこれらの薬剤の組み合わせの有益な効果が達成される限り、変化させることができる。したがって、「と組み合わせ」という語句は、式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬の、同時、連続、またはそれらの組み合わせのいずれかの投与を指す。したがって、式(1)の化合物と少なくとも1つの追加の治療薬との組み合わせを投与される被検者は両方の薬剤の組み合わせの効果が被検者において達成される限り、式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療薬を同時に(すなわち、同時に)または異なる時間に(すなわち、連続して、いずれかの順序で、同じ日に、または異なる日に)投与することができる。

## 【0067】

連続的に投与される場合、薬剤は、互いに1分、5分、10分、30分、60分、120分、180分、240分またはそれ以上以内に投与され得る。他の実施形態では、連続的に投与される薬剤が互いに1、5、10、15、20日またはそれ以上の日数内に投与することができる。式(1)の化合物および少なくとも1つの追加の治療剤が同時に投与される場合、それらはそれぞれが式(1)の化合物または少なくとも1つの追加の治療剤のいずれかを含む別個の医薬組成物として被検者に投与することができ、またはそれらは両方の薬剤を含む単一の医薬組成物として被検者に投与することができる。

## 【0068】

組み合わせで投与される場合、特定の生物学的応答を誘発するための各薬剤の有効濃度は、単独で投与される場合、各薬剤の有効濃度未満であり得、それによって、薬剤が単一の薬剤として投与された場合に必要とされる用量と比較して、1つ以上の薬剤の用量の低下を可能にする。複数の薬剤の効果は必ずしもそう必要はないが、添加剤であっても相乗的であってもよい。薬剤は、複数回投与することができる。

## 【0069】

いくつかの実施形態において、組み合わせで投与される場合、2つ以上の薬剤は、相乗効果を有し得る。本明細書で使用される場合、用語「相乗」、「相乗」、「相乗的」およびそれらの誘導体、例えば「相乗効果」または「相乗的な組み合わせ」または「相乗的な組成物」は、式(1)の化合物と少なくとも1つの追加の治療剤との組み合わせの生物学的活性が個々に投与された場合のそれぞれの薬剤の生物学的活性の合計よりも大きい状況を指す。

## 【 0 0 7 0 】

相乗効果はF. C. Kullら、Applied Microbiology 9,538(1961)によって記載される方法によって一般に決定され得る「相乗指数(SI)」によって、以下によって決定される比率から表すことができる：

[数 1]

$$Q_a / Q_A + Q_b / Q_B = \text{Synergy索引 (SI)}$$

ここで

$Q_A$  はコンポーネントAの集中であり、単独で動作し、コンポーネントAに関連してエンドポイントを生成する；

$Q_A$  は、エンドポイントを生成するA成分の濃度である；

$Q_B$  は単独で作用する成分Bの濃度であり、成分Bに関して終点を生じ、 $Q_b$  は、終点を生じた混合物中の成分Bの濃度である。

## 【 0 0 7 1 】

一般に、 $Q_a / Q_A$  と  $Q_b / Q_B$  の合計が1 より大きい場合は対立が示される。合計が1に等しい場合、加算性が示される。合計が1未満である場合、相乗効果が実証される。SIが低ければ低いほど、その特定の混合物によって示される相乗効果は大きくなる。したがって、「相乗的組み合わせ」は単独で使用される場合に個々の成分の観察された活性に基づいて予想され得るものよりも高い活性を有する。さらに、成分の「相乗的に有効な量」は例えば、組成物中に存在する別の治療薬剤において相乗効果を引き出すために必要な成分の量を指す。

## 【 0 0 7 2 】

より具体的には、いくつかの実施形態では現在開示されている方法が式(1)の化合物および/またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上からなる群から選択される1つ以上の化合物と被検者に同時投与することを含む：

## 【 0 0 7 3 】

非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)(限定するわけではないが、アスピリン、ジクロフェナク、ジフルシナル、エトドラク、フェノプロフェン、フルフェニサル、フルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ケトロラク、メクロフェナム酸、メフェナム酸、メロキシカム、ナブメトン、ナプロキセン、ニメスリド、ニトロフルルビプロフェン、オルサラジン、オキサプロジン、フェニルブタゾン、ピロキシカム、スルファサラジン、スリンダク、トルメチン、およびゾメピラック)；

## 【 0 0 7 4 】

オピオイド鎮痛薬(限定するわけではないが、モルヒネ、ヘロイン、ヒドロモルフォン、オキシモルホン、レボルファノール、レバロルファン、メサドン、メペリジン、フェンタニル、コカイン、コデイン、ジヒドロコドン、ヒドロコドン、プロボキシフェン、ナルメフェン、ナロキソン、ナロキソン、ナルトレキソン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、ナルブフィン、およびペンタゾシン)；

## 【 0 0 7 5 】

バルピツール酸誘導体(限定するわけではないが、アモバルピタール、アプロバルピタール、ブタバルピタール、ブタピタール、メホバルピタール、メタルピタール、メトヘキシタール、ペントバルピタール、フェノバルチタール、セコバルピタール、タルブタール、チアミラール、およびチオペンタール)；

## 【 0 0 7 6 】

限定されるわけではないが、クロルジアゼポキシド、クロラゼブ酸、ジアゼパム、フルラゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラムを含むベンゾジアゼピン；

## 【 0 0 7 7 】

ジフェンヒドラミン、ピリラミン、プロメタジン、クロルフェニラミン、およびクロルサイクリジンを含むがこれらに限定されないヒスタミン $H_1$ 拮抗薬；

## 【 0 0 7 8 】

限定されるわけではないが、グルテチミド、メプロバメート、メタカロン、およびジクロラルフェナゾンを含む鎮静薬；

【0079】

バクロフェン、カリソプロドール、クロルゾキサゾン、シクロベンザプリン、メトカルバモール、およびオルフレナジンを含むがこれらに限定されない骨格筋肉弛緩剤；

【0080】

デキストロメトルファン((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)またはその代謝産物デキストロファン(((+)-3-ヒドロキシ-N-メチルモルフィナン)、ケタミン、メマンチン、ピロキノリンキニーネ、シス-4-(ホスホノメチル)-2-ピペリジんカルボン酸、ブジピン、EN-3231(MorphiDex<sup>(R)</sup>)、モルヒネおよびデキストロメトルファンの組合せ製剤)、トピラマート、ネラメキサンまたはNR2Bアンタゴニスト、例えばイフェンプロジル、トラキソプロジル、および(-)-(R)-(6-)-(6-{2-[4-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]-1-ヒドロキシエチル}-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キノリノンを含むが、これらに限定されないNMDA受容体アンタゴニスト；

【0081】

過渡的な受容器電位イオンチャネルアンタゴニスト；

【0082】

ドキサゾシン、タムスロシン、クロニジン、グアンファシン、デキスメタトミジン、モダフィニル、4-アミノ-6,7-ジメトキシ-2-(5-メタンスルホンアミド-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノール-2-イル)-5-(2-ピリジル)キナゾリンなどの アドレナリン作動薬；

【0083】

限定されるわけではないが、デシプラミン、イミプラミン、アミトリプチリン、およびノルトリプチリンを含む三環系抗うつ薬；

【0084】

カルバマゼピン(Tegretol<sup>(R)</sup>)、ラモトリギン、トピラマート、ラコサミド(Vimpat<sup>(R)</sup>)、バルプロ酸などの抗痙攣薬；

【0085】

タキニン拮抗薬、特に(R,9R)-7-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル]-8,9,11-テトラヒドロ-5-(4-メチルフェニル)-7H-[1,4]ジアゾシノ[2,1-g][1,7]-ナフチリジン-6-ジオン(TAK-637)、5-[(2R,3S)-1-[(3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]エトキシ-3-(4-フルオロフェニル)-4-モルホリニル]-メチル]-1,2-ジヒドロ-1,2-トリアゾール-3-オン(MK-869)、アプレピタント、[2-メトキシ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-メチルアミノ]-2-フェニルピペリジン(2S,3S)；

【0086】

オキシブチニン、トルテロジン、プロピペリン、塩化トロブシウム、ダリフェナシン、ソリフェナシン、テミベリン、およびイプラトロピウムを含むがこれらに限定されないムスカリン性アンタゴニスト；

【0087】

シクロオキシゲナーゼ-2選択的(COX-2)阻害薬(限定するわけではないが、セレコキシブ、ロフェコキシブ、パレコキシブ、バルデコキシブ、デラコキシブ、エトリコキシブ、およびルミラコキシブ)；

【0088】

パラセタモールを含むがこれに限定されないコールタール鎮痛薬；

【0089】

ドロペリドール、クロルプロマジン、ハロペリドール、ハロペリドール、チオリダジン、メソリダジン、トリフルオペラジン、フルフェナジン、クロザピン、オランザピン、リスペリドン、ジプラシドン、クエチアピン、セルチンドール、アリピプラゾール、ソネピプラゾール、プロナンセリン、イロペリドン、ペロスピロン、ラクロプリド、ゾテピン、ピフェプルノクス、アセナピン、ルラシドン、アミスルプリド、バラペリドン、パインドール、エブリパニン、エブリパニン、オサネタント、リモナバント、メクリネルタント、

Miraxion<sup>(R)</sup>、およびサリゾタンを含むが、これらに限定されない；

【0090】

バニロイド受容体アゴニスト(レジンフェラトキシシムまたはシバミドを含むが、これらに限定されない)；

【0091】

バニロイド受容体アンタゴニスト(カブサゼピンまたはGRC-15300を含むが、これらに限定されない)；

【0092】

プロプラノロールを含む(ただしこれに限定されない) アデレナーゼス；

【0093】

メキシレチンを含むがこれに限定されない局所麻酔薬；

【0094】

デキサメタゾンおよびプレドニゾンを含むがこれらに限定されないコルチコステロイド；

【0095】

5-HT受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、特に5-HT<sub>1B/1D</sub>アゴニスト(エレクトリプタン、スマトリプタン、ナラトリプタン、ゾルミトリプタンまたはリザトリプタンを含むが、これらに限定されない)；

【0096】

R(+)--(2,3-ジメトキシフェニル基)-1-[2-(4-フルオロフェニル基エチル)]-4-ピペリジンメタノール(MDL-100907)、エプリバンセリン、ケタンセリン、およびピマバンセリンを含むがこれらに限定されない-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗薬；

【0097】

コリン作動性(ニコチン酸)鎮痛薬(イスプロニクリン(TC-1734)、(E)-N-メチル-4-(3-ピリジニル)-3-プテン-1-アミン(RJR-2403)、(R)-5-(2-アゼチジニルメトキシ)-2-クロロピリジン(ABT-594)、およびニコチンを含むがこれらに限定されない)；

【0098】

<sub>2</sub> リガンドこれに限定されるものではないが、ガバペンティン(Neurontin<sup>(R)</sup>)、ガパテンGR(Gralise<sup>(R)</sup>)、ガパテン、ギカベナリン(Horizant<sup>(R)</sup>)、プレガバルン(3)、ブリガバリン(3[アルファ],3[アルファ],5[アルファ])(3-ミノメチピシクロ[3.2.0]hept-yl)-アセティック、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチヘプタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチヘプタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メチオクタノイク、(2S,4S)-4-(3-フルオフェノキシ)プロライン、[(1R,4S)-4-(3-フルオルオベンジ)-プロライン、[(1R,5R,6S)-6-(アノメチル)ピシクロ[3.2.0]hept- オキサディアゾル-5-[1,2,4]オキサディアゾル-5-[1,2,4]-シクロヘプチル]-シクロヘプチル]-コンパイル、(3S,4S)-(1-ミノメタル-3,4-ジミルシクロペンチル)-アセティック、(3S,5R)-3-ミノミル-5-メルオクタノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メルノナノイク、(3S,5R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク、(3R,4R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク、(3R,4R,5R)-3-ミノ-5-メルオクタノイク；

【0099】

カンナビノイド受容体リガンド(限定するものではないが、カンナビジオール、KHK-6188を含む)；

【0100】

代謝型グルタミン酸サブタイプ1受容体拮抗薬；

【0101】

セロトニン再取り込み阻害剤(セルトラリン、セルトラリン代謝産物デメチルセルトラリン、フルオキシセチン、ノルフルオキシセチン(フルオキシセチンデスメチル代謝産物)、フルボキサミン、パロキシセチン、シタロプラム、シタロプラム代謝産物デスメチルシタロプラム、エスシタロプラム、d, l-フェンフルラミン、フェモキシセチン、イホキシセチン、シアノドチエピン、リトキシセチン、ダボキシセチン、ネファゾドン、セリクラミン、およびトラゾドンを含むが、これらに限定されない)；

## 【 0 1 0 2 】

ノルアドレナリン(ノルエピネフリン)再取り込み阻害薬(マプロチリン、ロフェプラミン、ミルタゼピン、オキサプロチリン、フェゾラミン、トモキセチン、ミアンセリン、ブプロプリオン、ブプロプリオン代謝産物ヒドロキシブプロプリオン、ノミフェンシンおよびピロキサジン(Vivalan<sup>(R)</sup>)を含むが、これらに限定されない)、とりわけ選択的ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(レボキセチンなど、特に(S, S)-レボキセチン);

## 【 0 1 0 3 】

ベンラファキシン、ベンラファキシン代謝産物O-デスメチルベンラファキシン、クロミプラミン、クロミプラミン代謝産物デスメチルクロミプラミン、デュロキセチン(Cymbalta<sup>(R)</sup>)、ミルナシبرانおよびイミプラミンを含むがこれらに限定されない二重セロトニンノルアドレナリン再取り込み阻害剤;

## 【 0 1 0 4 】

Rhoキナーゼ阻害薬;

## 【 0 1 0 5 】

誘導型一酸化窒素シンターゼ(iNOS)阻害剤(S-[(1-イミノエチル)アミノ]-L-ホモシステイン、S-[(2-イミノエチル)-アミノ]-4,4-ジオキソ-L-システイン、S-[(1-イミノエチル)アミノ]-2-メチル-L-システイン、(2S,5Z)-2-アミノメチル-7-[(1-イミノエチル)アミノ]-5-ヘプテン酸を含むが、これらに限定されない。[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)-ブチル]-S-クロリジンカルボニトリル;2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-4-クロロベンゾニトリル、(2S,4R)-2-アミノ-4-[2]5-(トリフルオロメチル)フェニル-[(1R,3S)-5-チアゾレブタノール]-5-[(3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジンカルボニトリル、2-[(1R,3S)-3-アミノ-4-ヒドロキシ-1-(5-チアゾリル)ブチル]チオ]-5-クロロベンゾニトリル、N-[4-[2-(3-クロロベンジルアミノ)エチル]フェニル]チオフエン-2-カルボキサミジン、NXN-462およびグアニジノエチルジスルフィド;

## 【 0 1 0 6 】

ドネペジルを含むがこれに限定されないアセチルコリンエステラーゼ阻害剤;

## 【 0 1 0 7 】

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

## 【 0 1 0 8 】

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

## 【 0 1 0 9 】

ジロートン、6-[(3-フルオロ-5-[4-メトキシ基-3,4,5,6-テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル])フェノキシメチル]-1-メチル-2-キノロン(ZD-2138)、および2,3,5-トリメチル-6-(3-ピリジルメチル)-1,4-ベンゾキノン(CV-6504)を含むがこれらに限定されない、5-リボキシゲナーゼ阻害剤;

## 【 0 1 1 0 】

リドカイン、リドカイン+テトラカインクリーム(ZRS-201)、および酢酸エスリカルバゼピンを含むがこれらに限定されないナトリウムチャンネル遮断薬;

## 【 0 1 1 1 】

オンダンセトロンを含むが、これらに限定されない-HT<sub>3</sub>5アンタゴニスト;

## 【 0 1 1 2 】

N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗薬;

## 【 0 1 1 3 】

ジコンクチド、Z-160、(R)-2-(4-シクロプロピルフェニル)-N-(1-(5-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-2-イル)エチル)アセトアミドを含むがこれらに限定されない電位依存性カルシウムチャンネル遮断薬(例えば、N型およびT型);

【0114】

KCNQオープナー(例:KCNQ2/3(K<sub>v</sub>7.2/3));

【0115】

TPRV 1受容体アゴニスト(カブサイシン(Neuroges<sup>(R)</sup>, Qutenza<sup>(R)</sup>)を含むがこれに限定されない);ならびにその薬学的に許容される塩および溶媒和物;

【0116】

ニコチン受容体アンタゴニスト(限定するわけではないが、バレニクリンを含む);

【0117】

神経成長因子アンタゴニスト(限定するわけではないが、タネズマブを含む);

【0118】

センレボターゼを含むがこれに限定されないエンドペプチダーゼ刺激剤;

【0119】

EMA-401を含むがこれに限定されないアンジオテンシンIIアンタゴニスト;

【0120】

Tramadol<sup>(R)</sup>, Tramadol ER(Ultram ER<sup>(R)</sup>), Tapentadol ER(Nucynta<sup>(R)</sup>);

【0121】

PDE5阻害剤(これに限定されない)5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン(シルデナフィル)、(6R,12aR)-2,7,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]-ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン(IC-351またはタダラフィル)2-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イル-1-スルホニル)-フェニル]-5-メチル-7-プロピル-3H-イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(バルデナフィル)、5-(5-アセチル-2-プトキシ-3-ピリジニル)-3-エチル-2-(1-エチル-3)5-(5-アセチル-2-プロボキシ-3-ピリジニル)-3-(1-イソプロピル-3-アゼチジニル)-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン、5-[2-エトキシ-5-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)ピリジン-3-イル]-3-エチル-2-[2-メトキシエチル]-2,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジンオン 4-[(3-クロロ-4-メトキシベンジル)アミノ]-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル]-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピリミジン-5-カルボキサミド、3-(1-メチル-7-オキソ-3-プロピル-6,7-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エチル]-4-プロボキシベンゼンスルホンアミド;

【0122】

Na<sub>v</sub> 1.7ブロッカーはXEN-402、XEN403、TV-45070、PF-05089771、CNV1014802、GDC-0276、RG7893、およびWO2011/140425、WO2012/106499、WO2012/112743、WO2012/125613、WO2012/116440、WO2011026240に開示されているものを含むが、これらに限定されない。番号。8,883,840、6、468、またはPCT/US2013/21535は参照により本明細書に組み込まれる各出願の全内容;および、

【0123】

(2-ベンジルスピロ[3,4-ジヒドロピロロロロロ[1,2-a]ピラジン-1,4'-イル)-(4-イソプロボキシ-3-メチルフェニル)メタノールを含むが、これらに限定されない、Na<sub>v</sub> 1.7のブロッカー 2,2-トリフルオロ 1 [3-メトキシ] [2-(トリフルオロメトキシ)ベンゾイル] 2,4-ジメチル スピロ[3,4-ジヒドロピロロロロロ[1,2-a]ピペリジン] 1'-イル] (4-イソプトキシ 3-メトキシ)メタノン、1-(4-ベンズヒドリピペラジン 1-イル) 3-[2]3,4-ジメチルフェノキシ]プロパン 2-オール、(4-プトキシフェニル) [2-メチル 6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロロロ[1,2-a]ピラジン 1,4'-ピペリジン] 1'-イル]メタノン、[8-フルオロ 2-メチル 6-(トリフルオロメチル)スピロ[3,4-ジヒドロピロロロロ[1,2-a]ピラジン] 1'-イル] (5-イソプロボキシ 6-メチル 2-ピリジニル)メタノン、(4-イソプロボキシ

3 メチル フェニル) [2 メチル 6 (1,2,2,2 ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピリジン] 1' イル]メタノン、5 [2 メチル 4 [2 メチル 6 (2,2 トリフルオロアセチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' パイプライン]-3 メチル フェニル] [4 ジフルオロメチル 2 ピリジン] [3 ジヒドロ 2H ピロロ[1,2 a]ピラジン 1' ピペリジン] ノン、2,2 トリフルオロ 1 [3 メトキシ [2 (トリフルオロメトキシ)エトキシ] 2 メチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6]エタン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソプロポキシ 6 ピリジン 2 カルボニル) 3,3 ジメチル スピロ[2,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6 エタノン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソペンチルキシピリジン 2 カルボニル) 2 y スピロ[3,4]ピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] [4 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1' イル] メタノン、2,2 トリフルオロ 1' [1 (5 イソペンチルキシピリジン 2 カルボニル) 2,4 ジメチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6]エタン、1 [(3S) 2,3 ジメチル 1' [3,3 トリフルオロプロポキシメチル]ベンゾイル]スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン] 6 yl] 2,2 トリフルオロ エタノン、[8 フルオロ 2 メチル 6 (トリフルオロメチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ][(1R) 4 [3 メトキシ 1' イル] 1 メチルプロポキシ]メタノン、2,2 トリフルオロ 1' (5 イソプロポキシ 6 メチル ピリジン 2 カルボニル) 2,4 ジメチル スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 6 イル、1 [1 [4 メトキシ 3 (トリフルオロメチル)ベンゾイル] 2 メチルピロロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 2,2 ジメチル プロパン 1 オン、(4 イソプロポキシ 3 メチル フェニル) [2 ジフルオロピロロ[1,2 a] ピペリジン] 1' メタノール],[2 メチル 6 (1 メチルシクロプロパンカルボニル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a] ピラジン 1,4' ピペリジン] 1 [4 (3,3,3 トリフルオロプロポキシメチル]フェニル、4 プロモ N (4 プロモフェニル) 3 [(1 メチル 2 オキソ 4 ピペリジル)スルフォミドまたは(3 クロロ 4 イソプロポキシ フェニル) [2 メチル 6 (1,1,2,2,2 ペンタフルオロエチル)スピロ[3,4 ジヒドロピロロ[1,2 a]ピラジン 1,4' ピペリジン] 1' イル]メタノン。

#### 【0124】

いくつかの実施形態では、該方法がアセトアミノフェン、NSAID、オピオイド鎮痛薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される第2の治療薬剤と組み合わせて、薬学的に許容可能な担体の有無にかかわらず、本明細書に記載される化合物または薬学的に許容される塩の治療有効量を被検者に投与することを含む。

#### 【0125】

いくつかの実施形態において、本方法は痛みを治療するための1種以上の追加の治療剤と併用して、治療有効量の明細書に記載の化合物、または薬学的に許容される塩を、薬学的に許容可能な担体共に、またはなしで被検者に投与することを含む。一実施形態では、追加の治療薬がアセトアミノフェン、NSAID(アスピリン、イブプロフェン、およびナプロキセンなど)、およびオピオイド鎮痛薬からなる群から選択される。別の実施形態では、追加の治療剤はアセトアミノフェンである。別の実施形態では、追加の治療薬はNSAIDである。別の実施形態では、追加の治療剤がオピオイド鎮痛剤である。

#### 【0126】

C. 医薬組成物および投与

#### 【0127】

別の態様では、本開示が式(1)の1つの化合物を単独で、または薬学的に許容される賦形剤と混合した1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて含む医薬組成物を提供する。当業者は、医薬組成物が上記の化合物の薬学的に許容される塩を含むことを認識するのであろう。薬学的に許容される塩は当業者に一般的に公知であり、本明細書に記載される化合物上

に見出される特定の置換基部分に依存して、比較的非毒性の酸または塩基で調製される活性化合物の塩を含む。本開示の化合物が比較的酸性の機能を含む場合、塩基付加塩は中性形態のこのような化合物を、純粋な、または適切な不活性溶媒中の、またはイオン交換によって、十分な量の所望の塩基と接触させることによって得ることができ、それによって、イオン性錯体中の1つの基本対イオン(塩基)が、別のものに置換される。薬学的に許容される塩基付加塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、あるいはマグネシウム塩、あるいは同様の塩が挙げられる。

【0128】

本開示の化合物が比較的基本機能を含む場合、酸付加塩は中性形態のこのような化合物を、純粋なまたは適切な不活性溶媒中のいずれかの十分な量の所望の酸と接触させることによって、またはイオン交換によって得ることができ、それによって、イオン性錯体中の1つの酸性対イオン(酸)が別のものに置換される。薬学的に許容される酸付加塩の実施例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、一水素リン酸、一水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、ヒドリオジン酸、またはリン酸などの無機酸、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、安息香酸、コハク酸、サブエリック、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの比較的非毒性な有機酸から誘導される塩が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトキノリン酸などの有機酸の塩も含まれる(例えば、Bergeら、「Pharmaceutical salts」、Journal of Pharmaceutical Science、1977、66、1~19を参照のこと)。本開示の特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含む。

【0129】

したがって、現在開示されている被検者物質と共に使用するのに適した薬学的に許容される塩には、例えば、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、臭化物、カルシウムエデレート、炭酸塩、カンシレート、クエン酸塩、エデレート、エジシレート、エソレート、フマル酸、グルセプタート、グルコン酸、グルタミン酸塩、グリコリルアニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、塩酸塩、ヒドロキシナフタレート、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデレート、メシレート、ムカテ、ナブシレート、硝酸塩、パモエート(塞栓)、パントテネート、リン酸塩/二リン酸塩、ポリガラクトロネート、サリチル酸塩、ステアレート、コハク酸塩、サシネート、硫酸塩、。他の薬学的に許容される塩は例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。治療および/または診断適用において、本開示の化合物は、全身性および局所または局所投与を含む、種々の投与様式のために処方され得る。技術および製剤は一般に、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。

【0130】

処置される特定の状態に依存して、このような薬剤は、液体または固体の剤形に処方され得、そして全身的にまたは局所的に投与され得る。薬剤は例えば、当業者に知られているように、時限放出形態または徐放形態で送達することができる。製剤化および投与のための技術は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy(20<sup>th</sup>ed.)Lippincott, Williams & Wilkins(2000)に見出すことができる。適切な経路には、経口、口腔、スプレーによる吸入、舌下、直腸、経皮、腔、経粘膜、経鼻または腸管投与;筋肉内、皮下、髄内注射を含む非経口送達、ならびにクモ膜内、直接脳室内、静脈内、関節内、胸骨内、滑膜内、肝臓内、病変内、頭蓋内、腹腔内、鼻腔内、または眼内注射、または他の送達モードが含まれ得る。

【0131】

注射のために、本開示の薬剤は、Hank溶液、Ringer溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理学的に両立緩衝液中などの水溶液中に製剤化および希釈されてもよい。このような

経粘膜投与について、透過されるバリアーに適したペネトラントが製剤中に使用される。このような浸透剤は、当該技術分野において一般的に知られている。

【0132】

本開示の実施のために本明細書に開示される化合物を全身投与に適した用量に製剤化するための薬学的に許容される不活性担体の使用は、本開示の範囲内である。担体の適切な選択および適切な製造実施により、本開示の組成物、特に溶液として製剤化されたものは、静脈内注射などによって非経口的に投与することができる。化合物は、当技術分野で周知の薬学的に許容可能な担体を用いて、経口投与に適した用量に容易に製剤化することができる。このような担体は本開示の化合物を、治療すべき被検者(例えば、患者)による経口摂取のために、タブレット端末、丸剤、カプセル剤、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤、懸濁剤などとして製剤化することを可能にする。

【0133】

経鼻または吸入送達のために、本開示の薬剤はまた、当業者に公知の方法によって処方され得、例えば、生理食塩水のような物質の可溶化、希釈、または分散の例;ベンジルアルコールのような防腐剤;吸収促進剤;およびフルオロカーボンを上記が、これらに限定されない。

【0134】

本開示において使用するために適切な医薬組成物は、活性成分がその意図される目的を達成するために有効量で含有される組成物を含む。有効量の判定は、特に本明細書に提供される詳細な開示に照らして、十分に当業者の能力の範囲内である。一般に、本開示による化合物は、広い用量範囲にわたって有効である。例えば、成人の治療において、0.01~1000mg、0.5~100mg、1~50mg/日、および5~40mg/日の用量が、使用され得る用量の例である。非限定的な投薬量は、1日あたり10~30mgである。厳密な用量は、投与経路、化合物が投与される形態、処置される被検者、処置される被検者の体重、化合物のバイオアベイラビリティ、化合物の吸着、分布、代謝、および排泄(ADME)毒性、ならびに主治医の嗜好および体験に依存する。

【0135】

活性成分に加えて、これらの医薬組成物は、活性化合物の医薬的に使用され得る調製物への加工を容易にする賦形剤および助剤を含む適切な薬学的に許容可能な担体含有し得る。経口投与のために処方される調製物は、タブレット端末、糖衣錠、カプセル、または溶液の形成であり得る。

【0136】

経口使用のための医薬調製物は活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、所望により得られた混合物を粉砕し、所望により適当な補助を添加した後、顆粒の混合物を加工して、タブレット端末または糖衣錠コアを得ることにより得ることができる。好適な賦形剤は特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖などの充填剤;セルロース調製物、例えばトウモロコシデンプン、コムギデンプン、コメデンプン、ポテトスターチ、ゼラチン、トラガントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)、および/またはポリビニルピロリドン(PVP:ポビドン)である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

【0137】

糖衣錠コアは適当なコーティングを備える。この目的のために、濃縮糖溶液を使用することができ、これは、場合により、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポルゲル、ポリエチレングリコール(PEG)、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒または溶媒混合物を含有することができる。識別のために、または活性化合物用量の種々の組み合わせを特徴付けるために、染料または顔料をタブレット端末または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0138】

経口的に使用できる医薬製剤には、ゼラチン製のプッシュフィットカプセル、ならびにゼラチン製の軟質密封カプセル、およびグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤が含まれる。プッシュフィット式カプセルは、活性成分をラクトースなどのフィラー、澱粉などのバインダーおよび/またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、および所望により安定剤と混合して含む。軟カプセルでは、活性化合物が脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコール(PEG)などの適切な液体に溶解または懸濁されてもよい。さらに、安定剤を添加してもよい。

【0139】

#### II. 定義

【0140】

本明細書で特定の用語を用いているが、包括的かつ説明のためにのみ用いており、限定するためではない。特に定義しない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本明細書で説明される被検者事項が属する当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0141】

式(1)の化合物に関する以下の用語は当業者によって十分に理解されると考えられるが、以下の定義は本明細書に開示される被検者事項の説明を容易にするために記載される。これらの定義は本開示を精査すると当業者に明らかになる定義を補足し、例示することを意図しており、排除するものではない。

【0142】

用語「任意に」または「必要に応じて」が先行するか否かにかかわらず、および本明細書で使用される置換基は当業者によって理解されるように、全ての原子の原子価が維持されることを条件として、分子上の別の官能基に対して1つの官能基を変化させる能力をいう。任意の所定の構造中の二つ以上の位置が指定された群から選択される二つ以上の置換基で置換することができる場合、置換基はすべての位置で同じであってもよく、または異なってもよい。置換基はまた、さらに置換されている別の上記(例えば、アリール基置換基は、1つ以上の位置でさらに置換されている別のアリール基のような別の置換基を有していても上記)。

【0143】

置換基または結合基が左から右に書かれた、それらの従来の化学式によって特定される場合、それらは右から左に構造を書くことから生じる化学的に同一の置換基を等しく包含し、例えば、 $-\text{CH}_2\text{O}$ は $-\text{OCH}_2-$ と等価である； $-\text{C}(=\text{O})\text{O}$ が $-\text{OC}(=\text{O})-$ と等価である； $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}$  $\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ と等価である。

【0144】

用語「独立して選択される」が使用される場合、言及される置換基(例えば、基 $\text{R}_1$ 、 $\text{R}_2$ などのR基、または「m」および「n」などの変数)は、同一であっても異なってもよい。例えば、 $\text{R}_1$ と $\text{R}_2$ の両方をアルキルに置き換えることができ、または $\text{R}_1$ を、また $\text{R}_2$ を、置換アルキルなどにすることができる。

【0145】

「a」、「an」または「a(n)」という用語は本明細書で置換基の群に関して使用される場合、少なくとも1つを意味する。例えば、化合物が「an」アルキルまたはアリールで置換されている場合、化合物は任意選択で少なくとも1つのアルキルおよび/または少なくとも1つのアリールで置換されている。さらに、部分がR置換基で置換されている場合、その基は「R置換」と呼ばれることがある。部分がR置換されている場合、その部分は少なくとも1個のR置換基で置換されており、各R置換基は任意に異なる。

【0146】

「R」または「基」と命名されたものは、一般に、本明細書中で特に明記しない限り、その名前を有する基に対応するものとして当技術分野で認識される構造を有する。説明の目的のために、上記の特定の代表的な「R」基を以下に定義する。

【0147】

本開示の化合物の説明は、当業者に公知の化学結合の原理によって限定される。したがって、基が多数の置換基のうちの一つ以上によって置換され得る場合、このような置換は化学結合の原理に従い、そして本質的に不安定ではない、および/または水性、中性、およびいくつかの公知の生理学的条件などの環境条件下で不安定である可能性がある」と当業者に公知である化合物を与えるように選択される。例えば、ヘテロシクロアルキルまたはヘテロアールは、当業者に公知の化学結合の原理に従って、環ヘテロ原子を介して分子の残りに結合され、それによって本質的に不安定な化合物を回避する。

【0148】

特に明確に定義されない限り、本明細書で使用される「置換基」は、本明細書で定義される以下の部分の一つ以上から選択される官能基を含む：

【0149】

炭化水素という用語は、本明細書で使用される場合、水素および炭素を含む任意の化学基を指す。炭化水素は、置換されていても置換されていなくてもよい。当業者に知られているように、全ての原子価は、任意の置換を行う際に満たされなければならない。炭化水素は、不飽和、飽和、分岐、非分岐、環状、多環式、または複素環式であってもよい。以下に定義される例として、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロピル、アルリル、ビニール、*n*-ブチル、テルトブチル、エチル、シクロヘキシル等を説明する。

【0150】

「アルキル」という語は単独で、または別の置換基の一部として、特に明記しない限り、完全に飽和した、一価または多価の基であってもよく、指定された炭素数(すなわち、1、2、3、4、5、6、7、8、9、および10個の炭素を含む)を有する直鎖(すなわち、分岐していない)または分岐鎖の、非環式または環式の炭化水素基、またはそれらの組合せを意味する。特定の実施形態では、用語「アルキル」が1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、および20個の炭素、線状(すなわち、「直鎖」)、分岐鎖、または環状、少なくとも部分的に、および場合によっては完全に不飽和の(すなわち、アルケニルおよびアルキニル)炭化水素基を含み、単一の水素原子を取り除くことによって1~20個の炭素原子を含む $C_{1-20}$ を指す。

【0151】

代表的な飽和炭化水素基としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、*sec*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、*sec*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-デシル、*n*-ウンデシル、ドデシル、シクロヘキシル、(シクロヘキシル)メチル、シクロプロピルメチル、ならびにそれらの相同体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0152】

「分岐」とはメチル、エチルまたはプロピルなどの低級アルキル基が直鎖アルキル鎖に結合しているアルキル基をいう。「低級アルキル」とは1~約8個の炭素原子を有するアルキル基(すなわち、 $C_1$ - $C_8$ アルキル)、例えば、1、2、3、4、5、6、7、または8個の炭素原子を有するアルキル基をいう。「高級アルキル」とは約10~約20個の炭素原子を有するアルキル基、例えば、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を有するアルキル基をいう。特定の実施形態では「アルキル」とは特に、 $C_1$ - $C_8$ 直鎖アルキルをいう。

【0153】

アルキル基は任意に、一つ以上のアルキル基置換基で置換されていてもよく(「置換アルキル」)、これは同じであっても異なってもよい。用語「アルキル基置換基」がアルキル、置換アルキル、ハロ、アールアミノ、アシル、水酸基、アールオキシル、アルコキシル、アルキルチオ、アールアルキルオキシル、アラルキルチオ、カルボキシル、アルコキシカルボニル、オキソ、およびシクロアルキルを含むが、これらに限定されず、任意に、アルキル鎖に沿って、一つ以上の酸素、硫黄、または置換もしくは非置換の窒素原子が挿入されていてもよく、ここで、窒素置換基は水素、低級アルキル(本明細書では「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる)、またはアールである。

## 【0154】

したがって、ここでいう「代替アルキル」とは、ここで定義されるように、アルキルグループの1つ以上の原子または機能グループが例えば、アルキル、代替アルキル、ハロゲン、アリール、代替アリール、アルコキシル、オキシル、ニトロ基、アミノアルキル、アルキマイノ、アルキラムノ、硫酸、シアノおよびマーカプトを含む別の原子または機能グループに置き換えられるアルキルグループを含む。

## 【0155】

別の用語との組み合わせでは、「ヘテロアルキル」とは特に明記しない限り、1~20個の炭素原子またはヘテロ原子を有する安定な直鎖又は分岐鎖、または3~10個の炭素原子またはヘテロ原子を有する環状炭化水素基、またはそれらの組合せを意味し、少なくとも1個の炭素原子およびO、N、P、SiおよびSからなる群から選択される少なくとも1個のヘテロ原子と、窒素、リン、および硫黄原子が任意に酸化され、窒素ヘテロ。ヘテロ原子O、N、PおよびSならびにSiは、ヘテロアルキル基の任意の内部位置、またはアルキル基が分子の残りの部分に結合している位置に配置されてもよい。例えば、限定されないが、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OOC}$ 、 $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{N}-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$ 、 $\text{O}-\text{CH}_3$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$ 、および $-\text{CN}$ が挙げられる。例えば、 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$ と $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ のように、2つまたは3つまでのヘテロ原子が連続していてもよい。

## 【0156】

このように、ヘテロアルキル基にはヘテロ原子を介して分子の残部に結合している基、例えば、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}'$ 、 $-\text{NR}'$ 、 $-\text{or}'$ 、 $-\text{SR}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}$ 、 $-\text{S}(\text{O}_2)\text{R}'$ が含まれる。ここで、「ヘテロアルキル」には $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基が記載されているが、ヘテロアルキル基と $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基は重複していたり、相互に排他的であったりするものではない。むしろ、ヘテロアルキル基は明確さを増すために記載されているので、ヘテロアルキル基は $-\text{NR}'\text{R}$ 等の特定のヘテロアルキル基を排除するものと解釈すべきではない。

## 【0157】

「環状」および「シクロアルキル」は約3~約10個の炭素原子、例えば、3、4、5、6、7、8、9、または10個の炭素原子の非芳香族単環式または多環式環系を指す。シクロアルキル基は、場合により部分的に不飽和であってもよい。シクロアルキル基はまた、本明細書で定義されるアルキル基置換基、オキソ、および/またはアルキレンで任意に置換されていてもよい。環状アルキル鎖に沿って、1個以上の酸素、イオウ、または置換もしくは非置換窒素原子を任意に挿入することができ、ここで、窒素置換基は水素、非置換アルキル、置換アルキル、アリール、または置換アリールであり、したがって、複素環式基を提供する。代表的な単環式シクロアルキル環としては、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。多環式シクロアルキル環には、アダマンチル、オクタヒドロナフチル、デカリン、カンファー、カンファン、およびノルアダマンチル、ならびにジヒドロ-およびテトラヒドロナフタレンなどの縮合環系が含まれる。

## 【0158】

本明細書で使用する「シクロアルキルアルキル」とは、上記で定義したシクロアルキル基をいい、これもまた上記で定義したアルキレン部分、例えば $\text{C}_{1-20}$ アルキレン部分を介して親分子部分に結合している。シクロアルキルアルキル基の実施例には、シクロプロピルメチルおよびシクロペンチルエチルが含まれる。

## 【0159】

用語「シクロヘテロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル」は非芳香族環系、不飽和または部分不飽和環系、例えば、3~10部材置換または非置換シクロアルキル環系を指し、これには1つ以上のヘテロ原子が含まれ、これらは同じであっても異なってもよく、窒素(N)、酸素(O)、硫黄(S)、リン(P)、およびケイ素(Si)からなる群から選択され、任意に1つ以上の二重結合を含むことができる。

## 【0160】

シクロヘテロアルキル環は任意に、他のシクロヘテロアルキル環および/または非芳香族炭化水素環に縮合させるか、または他の方法で結合させることができる。複素環式環は酸素、硫黄、および窒素から独立に選択された1~3個のヘテロ原子を有するものを含み、これらのヘテロ原子は、窒素および硫黄のヘテロ原子が任意に酸化され、窒素のヘテロ原子が任意に四つ化されることがある。特定の実施形態において、ヘテロ環という用語は非芳香族5-、6-、または7-員環または多環基を指し、ここで、少なくとも1つの環原子はO、S、およびN(ここで、窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化され得る)から選択されるヘテロ原子であり、これらに限定されないが、酸素、硫黄、および窒素から独立して選択される1つおよび3つのヘテロ原子を有する縮合6員環を含み、(i)各5員環は0~2個の二重結合を有し、各6員環は0~2個の二重結合を有し、各7員環は0~3個の二重結合を有し、(ii)窒素および硫黄ヘテロ原子は任意に酸化され得、(iii)窒素ヘテロ原子は任意に四級化され得、(iv)上記複素環のいずれかはアリアルまたはヘテロアリアル環に縮合され得る。代表的なシクロヘテロアルキル環系としてはピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ペペリジニル、ペペラジニル、インドリニル、キヌクリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チアジアジナニル、テトラヒドロフランニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0161】

単独もしくは他の用語と組合せての用語「シクロアルキル」および「ヘテロシクロアルキル」は特記しない限り、それぞれ「アルキル」および「ヘテロアルキル」の環状バージョンを表す。さらにヘテロシクロアルキルについて、ヘテロ原子は、複素環が分子の残りに結合する位置を占め得る。シクロアルキルの実施例としてはシクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルの実施例としては1-(1,2,5,6-テトラヒドロピリジニル)、1-ペペリジニル、2-ペペリジニル、3-ペペリジニル、4-モルホリニル、3-モルホリニル、テトラヒドロフラン-2-イル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロチエン-2-イル、テトラヒドロチエン-3-イル、1-ペペラジニル、2-ペペラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「シクロアルキレン」および「ヘテロシクロアルキレン」という用語は、それぞれシクロアルキルおよびヘテロシクロアルキルの二価誘導体を指す。

#### 【0162】

不飽和炭化水素は、1つ以上の二重結合または三重結合を有する。不飽和アルキル基の実施例としてはビニル、2-プロペニル、クロチル、2-イソペンテニル、2-(ブタジエニル)、2,4-ペンタジエニル、3-(1,4-ペンタジエニル)、エチニル、1-および3-プロピニル、3-ブチニル、ならびにより高い相同体および異性体が挙げられるが、これらに限定されない。炭化水素基に限定されるアルキル基は、「ホモアルキル」と呼ばれる

#### 【0163】

より具体的には、本明細書で使用される「アルケニル」という語が単一の水素分子を取り除くことによって、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する、 $C_{2-20}$ を含む直鎖または分枝鎖炭化水素部分から誘導される一価の基を指す。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、1-メチル-2-ブテン-1-イル、ペンテニル、ヘキセニル、オクテニル、アレニルおよびブタジエニルが挙げられる。

#### 【0164】

用語「シクロアルケニル」は、本明細書中で使用される場合、少なくとも1つの炭素炭素二重結合を含有する環状炭化水素を指す。シクロアルケニル基の実施例には、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロペンタジエン、シクロヘキセニル、1,3-シクロヘキサジエン、シクロヘブテニル、シクロヘプタトリエニル、およびシクロオクテニルが含まれる。

#### 【0165】

「アルキニル」とは少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を含む設計された数の炭素原子を有する直鎖または分枝鎖の $C_{2-20}$ 炭化水素から誘導される一価の基をいい、「アルキニ

ル」の例としてはエチニル、2-プロピニル(プロパルギル)、1-プロピニル、ペンチニル、ヘキシニル、およびヘプチニル基などが挙げられる。

【0166】

用語「アルキレン」はそれ自体または別の置換基の一部とは1~約20個の炭素原子、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20個の炭素原子を有するアルキル基から誘導される直鎖または分岐二価脂肪族炭化水素基を指す。アルキレン基は、直鎖、分枝鎖または環状であり得る。アルキレン基はまた、任意に不飽和であってもよく、および/または1つ以上の「アルキル基置換基」で置換されていてもよい。アルキレン基に沿って、1つ以上の酸素、硫黄、または置換もしくは非置換窒素原子(本明細書では「アルキルアミノアルキル」とも呼ばれる)を任意に挿入することができ、ここで、窒素置換基は、前述のようにアルキルである。例示的なアルキレン基としては、メチレン(-CH<sub>2</sub>-);エチレン(-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-);プロピレン(-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-);シクロヘキシレン(-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>-);-CH=CH-; -CH=CH-CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CsCCH<sub>2</sub>-; -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-; -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R)-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>(式中、qおよびrはそれぞれ独立して、0~約20の整数、例えば、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり、Rは水素または低級アルキル);メチレンジオキシル(-O-CH<sub>2</sub>-);およびエチレンジオキシル(-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-O-)が挙げられる。アルキレン基は約2~約3個の炭素原子を有することができ、6~20個の炭素をさらに有することができる。典型的にはアルキル(またはアルキレン)基が1~24個の炭素原子を有し、10個以下の炭素原子を有する基は本開示のいくつかの実施形態である。「低級アルキル」または「低級アルキレン」は、一般に8個以下の炭素原子を有する、より短鎖のアルキルまたはアルキレン基である。

【0167】

「ヘテロアルキレン」という語は単独で、または別の置換基の一部として、-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-および-CH<sub>2</sub>-S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-によって例示されるが、これらに限定されない、ヘテロアルキルから誘導される二価基を意味する。ヘテロアルキレン基については、ヘテロ原子はまた、鎖末端の一方または両方を占めることができる(例えば、アルキレンオキソ、アルキレンジオキソ、アルキレンアミノ、アルキレンジアミノなど)。なおさらに、アルキレンおよびヘテロアルキレン連結基については、その連結基の式が書かれる方向がその連結基の方位を含意しない。例えば、式-C(O)OR'は、-C(O)OR'-および-R'OC(O)-の両方を表す。

【0168】

用語「アリール」とは別途記載のない限り、単一の環または複数の環(1~3環など)となりうる芳香族炭化水素置換基を意味し、それらは融合または共有結合している。用語「ヘテロアリール」とはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子(複数の環の場合はそれぞれ別々の環)を含み、窒素原子および硫黄原子が任意に酸化され、窒素原子(複数)が任意に四つ化されたアリール基(または環)を意味する。ヘテロアリール基は、炭素またはヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合することができる。アリールおよびヘテロアリール基の非限定的な例には、フェニル、1-ナフチル、4-ピフェニル、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-イミダゾリル、ピラジニル、2-オキサゾリル、5-イソオキサゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-フリル、3-チエニル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリミジル、4-ピリミジル、5-ベンゾチアゾリル、プリニル、2-ベンズイミダゾリル、5-インドリル、1-イソキノールが含まれる。5-イソキノリル、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、3-キノリル、および6-キノリル。上記のアリールおよびヘテロアリール環系の各々についての置換基は、以下に記載される許容される置換基の群から選択される。「アリーレン」および「ヘテロアリーレン」という用語は、それぞれアリールおよびヘテロアリールの二価形成を指す。

【0169】

簡潔にするために、用語「アリール」は他の用語(例えば、アリールオキシ、アリールチオキシ、アリールアルキル)と組合せて使用される場合、上記で定義されるようなアリ

ールおよびヘテロアリアル環の両方を含む。したがって、用語「アリアルアルキル」および「ヘテロアリアルアルキル」は炭素原子(例えば、メチレン基)が例えば、酸素原子(例えば、フェノキシメチル、2-ピリジルオキシメチル、3-(1-ナフチルオキシ)プロピルなど)によって置換されているアルキル基を含むアルキル基(例えば、ベンジル、フェネチル、ピリジルメチル、フリルメチルなど)にアリアルまたはヘテロアリアル基が結合している基を含むことを意味する。しかし、本明細書で使用される用語「ハロアリアル」は、1つ以上のハロゲンで置換されているアリアルのみを包含することを意味する。

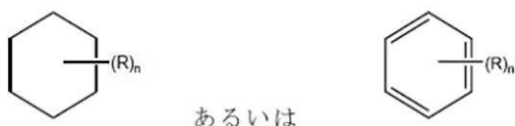
【0170】

ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキル、またはヘテロアリアルが特定の数のメンバー(例えば、「3~7員」)を含む場合、用語「メンバー」は、炭素またはヘテロ原子を指す。

【0171】

また、一般式で表される構造:

【化25】

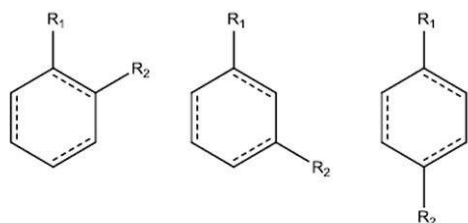


あるいは



本明細書で使用される場合、環構造、例えば、3-炭素、4-炭素、5-炭素、6-炭素、7-炭素など(これらに限定されない)、飽和環構造、部分飽和環構造、および置換基R基を含む不飽和環構造を含む脂肪族および/または芳香族環化合物を指し、ここで、R基は存在しても存在しなくてもよく、存在する場合、1つ以上のR基はそれぞれ、環構造の1つ以上の利用可能な炭素原子上で置換されていてよい。R基の有無およびR基の数は、変数「n」の値によって決定され、変数「n」は一般に、置換に利用可能な環上の炭素原子の数から0までの範囲の値を有する整数である。各R基は、1個より多い場合、別のR基ではなく、環構造の利用可能な炭素上で置換されている。例えば、nが0~2である上記の構造は、以下を含むがこれらに限定されない化合物基を含む:

【化26】



等。

【0172】

環状環構造中の結合を表す破線は、結合が環中に存在しても存在しなくてもよいことを示す。すなわち、環構造中の結合を表す破線は、環構造が飽和環構造、部分飽和環構造、および不飽和環構造からなる群から選択されることを示す。

【0173】

記号(~~~~~)。

は、分子の残りの部分への部分の結合点を示す。

【0174】

芳香環または複素環芳香環の名前付き原子が「存在しない」と定義される場合、名前付き原子は直接結合によって置換される。

【0175】

上記の用語(例えば、「アルキル」、「ヘテロアルキル」、「シクロアルキル」、および「ヘテロシクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」、「ホスホネート」、および「スルホン」、ならびにそれらの二価誘導体)の各々は、示された基の置換型および非置換型の両方を含むことを意味する。各タイプの基の任意の置換基を以下に示す。

【0176】

アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、アルキニル、シクロアルケニル、シクロアルケニル、およびヘテロシクロアルケニルの置換基は、 $-or'$ 、 $=NR'$ 、 $=NR'$ 、 $-NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'R'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-NR(O)R'$ 、 $-NR'-C(O)NR'$ 、 $-NR''C(O)or'$ 、 $-NR-C(NR''R'')=NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S'$ 、 $-_2NR'$ 、 $-CN$ 、 $CF_3$ 、フッ素化 $C_{1-4}$ アルキル、およびそのような基中の炭素原子の総数( $m'$ 、 $R''$ 、および $R'''$ )はそれぞれ独立して、水素、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール(例えば、1~3個のハロゲンで置換されたアリール)、置換または非置換のアルキル、アルコキシまたはチオアルキル基、またはアリールアルキル基を指すことができる。本明細書中で使用される場合、「アルコキシ」基は二価の酸素を介して分子の残部に結合したアルキルである。本開示の化合物が2個以上のR基を含む場合、例えば、R基の各々はこれらの基の2個以上が存在する場合、それぞれ $R'$ 、 $R''$ 、および $R'''$ 基として独立して選択される。 $'$ および $''$ は同じ窒素原子に結合しており、それらは窒素原子と結合して4-、5-、6-、または7員環を形成することができる。例えば、「 $-NR'R$ 」は1ピロリジニルおよび4-モルホリニルを含むが、これらに限定されないことを意味し、置換基の上記の議論から、当業者は「アルキル」という語がハロアルキル(例えば、 $-CF_3$ および $-CH_2CF_3$ )およびアシル(例えば、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)CF_3$ 、 $-C(O)CH_2OCH_3$ 、など)などの水素基以外の基に結合した炭素原子を含む基を含むことを意味することを理解するのであろう。

【0177】

上記アルキル基について記載した置換基と同様に、アリール基およびヘテロアリール基についての例示的な置換基(ならびにそれらの2価の誘導体)は様々であり、例えば、ハロゲン、 $-or'$ 、 $-NR'$ 、 $-SR'$ 、 $-SiR'$ 、 $-SR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-CO_2R'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-OC(O)NR'$ 、 $-NR'NR'$ 、 $-C(O)NR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2NR'$ 、 $-NR'$ 、 $-NRSO_2R'$ 、 $-CN$ および $-NO_2$ から選択される、 $-N_3$ 、 $-R'$ 、 $-N_3$ 、 $-CH(Ph)_2$ 、フルオロ( $C_{1-4}$ )アルコキシ、およびフルオロ( $C_{1-4}$ )アルキルは芳香環系上の開放原子価の総数に対して0からNまでの範囲の数であり;ここで、 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ は独立して、水素、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロシクロアルキル、置換もしくは非置換のヘテロアリールから選択され得る。本開示の化合物が1つより多いR基を含む場合、例えば、R基の各々はこれらの基のうちの1つより多い場合、 $R'$ 、 $R''$ および $R'''$ 基の各々は独立して選択される。

【0178】

アリールまたはヘテロアリール環の隣り合う原子上の2つの置換基は任意に、式 $-T-C(O)-(CRR')$ <sub>q</sub>-U-の環を形成することができ、式中、TおよびUは独立して $-NR-$ 、 $-O-$ 、 $-CRR'$ または単結合であり、qは0~3の整数である。あるいは、アリールまたはヘテロアリール環の隣り合う原子上の2つの置換基が任意に、式 $-A-(CH_2)_r-B-$ (式中、AおよびBは独立して $-CRR'-$ 、 $-O-$ 、 $-NR-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR'$ または単結合であり、rは1~4の整数)の置換基で置換されていてもよい。

## 【0179】

そのように形成された新しい環上の単結合の1つは、必要に応じて二重結合によって置換され得る。あるいはアリアルまたはヘテロアリアル環の隣り合う原子上の置換基の2つは任意に、式-(CRR')<sub>s</sub>-X'-(C''R'')<sub>d</sub>-(式中、sおよびdは独立して、0~3の整数であり、X'は-O-、-NR'-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-、または-S(O)<sub>2</sub>NR'-)の置換基で置換されていてもよく、置換基R、R'、R''およびR'''は独立して、水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリアル、および置換または非置換ヘテロアリアルから選択されてもよい。

## 【0180】

本明細書で使用される場合、用語「アシル」はカルボキシル基の-OHが別の置換基で置換されており、一般式RC(=O)-(式中、Rはアルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、カルボシル、複素環式、または本明細書で定義される芳香族複素環式基)を有する有機酸基を指し、したがって、用語「アシル」は特に、2-(フラン-2-イル)アセチル-および2-フェニルアセチル基などのアリアルシル基を含む。アシル基の具体例としては、アセチルおよびベンゾイルが挙げられる。アシル基はまた、アミド、-RC(=O)NR'、エステル、-RC(=O)OR'、ケトン、-RC(=O)R'、およびアルデヒド、-RC(=O)Hを含むことが意図される。

## 【0181】

用語「アルコキシル」または「アルコキシ」は本明細書では互換的に使用され、酸素原子を介して親分子部分に結合した飽和(すなわち、アルキル-O-)または不飽和(すなわち、アルケニル-O-およびアルキニル-O-)基を指し、用語「アルキル」、「アルケニル」、および「アルキニル」は前述の通りであり、例えば、メトキシル、エトキシル、プロポキシル、イソプロポキシル、n-ブトキシル、sec-ブトキシル、tert-ブチル-ブトキシル、およびn-ペントキシル、ネオペントキシル、n-ヘキソキシルなどを含む、C<sub>1-20</sub>を含む、直鎖、分岐鎖、または環状の、飽和または不飽和のオキシ炭化水素鎖を含むことができる。

## 【0182】

本明細書で使用される「アルコキシアルキル」という用語は、アルキル-O-アルキルエーテル、例えばメトキシエチルまたはエトキシメチル基を指す。

## 【0183】

「アリアルオキシル」とは置換アリアルを含む、アリアル基が前述のとおりであるアリアル-O基をいい、本明細書で使用される「アリアルオキシル」とはフェニルオキシルまたはヘキシル、およびアルキル、置換アルキル、ハロ、またはアルコキシル置換フェニルオキシルまたはヘキシルオキシルをいうことができる。

## 【0184】

「アルキル」はアリアルおよびアルキルが前述の通りであり、置換アリアルおよび置換アルキルを含むアリアル-アルキル基を指す。例示的なアラルキル基には、ベンジル、フェニルエチル、およびナフチルメチルが含まれる。

## 【0185】

「アラルキルオキシル」はアラルキル-O-基を指し、アラルキル基は前述の通りである。例示的なアラルキルオキシル基はベンジロキシル、即ち、C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH<sub>2</sub>-O-である。アラルキルオキシル基は、置換されていてもよい。

## 【0186】

「アルコキシカルボニル」は、アルキル-O-C(=O)-基を指す。例示的なアルコキシカルボニル基には、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、およびtert-ブチル-ブチルオキシカルボニルが含まれる。

## 【0187】

「アリアルオキシカルボニル」は、アリアル-O-C(=O)-基を指す。例示的なアリアルオキシカルボニル基には、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルが含まれる。

## 【0188】

「アラルコキシカルボニル」はアラルキル-O-C(=O)-基を意味する。例示のアラルコキシカルボニル基はベンジロキシカルボニルである。

## 【0189】

「カルバモイル」は式  $-C(=O)NH_2$  のアミド基を指す。「アルキルカルバモイル」が  $R'RN-C(=O)-$  基を指し、ここで、RおよびR'の一方は水素であり、RおよびR'の他方は前述のようにアルキルおよび/または置換アルキルである。「ジアルキルカルバモイル」が  $R'RN-C(=O)-$  基を指し、ここで、RおよびR'の各々は、独立して、前述のようにアルキルおよび/または置換アルキルである。

## 【0190】

本明細書で使用される用語カルボニルジオキシルは、式  $-O-C(=O)-OR$  のカーボネート基を指す。

## 【0191】

「アシルオキシル」は、アシルが先に記載されたとおりであるアシル-O前記を指す。

## 【0192】

「アミノ」という用語は  $-NH_2$  基を意味し、また、アンモニアに由来する当技術分野で知られているような窒素を含む基を意味し、例えば、「アシルアミノ」および「アルキルアミノ」という用語は、それぞれアシルおよびアルキル置換基を有する特定のN-置換有機基を意味する。

## 【0193】

本明細書で使用される「アミノアルキル」という用語はアルキレンリンカーに共有結合したアミノ基を指す。より具体的には本明細書で使用される「アルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、および「トリアルキルアミノ」という用語はそれぞれ、窒素原子を介して親分子部分に結合した1、2、または3個のアルキル基を指す。「アルキルアミノ」という用語は構造  $-NHR'$  (R') を有する基を指す。一方、「ジアルキルアミノ」という用語は構造  $-NR'R''$  (式中、R'およびR''はそれぞれ、アルキル基からなる群から独立して選択される) を指す。さらに、R'、R''、R'''、および/またはR''''は任意選択で一緒になって  $-(CH_2)_k-$  (kは2~6の整数) であってもよい。例としてはメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジエチルアミノカルボニル、メチルエチルアミノ、イソプロピルアミノ、ペリジノ、トリメチルアミノおよびプロピルアミノが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0194】

アミノ基は  $-NR'R''$  であり、ここで、R'およびR''は、典型的には水素、置換または非置換アルキル、置換または非置換ヘテロアルキル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換ヘテロシクロアルキル、置換または非置換アリール、または置換または非置換ヘテロアリールから選択される。

## 【0195】

アルキルチオエーテルおよびチオアルコキシルという用語は硫黄原子を介して親分子部分に結合した飽和(すなわち、アルキル-S-)または不飽和(すなわち、アルケニル-S-およびアルキニル-S-)基を指す。チオアルコキシル部分の実施例としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオなどが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0196】

「アシルアミノ」とはアシル-NH-基をいい、ここでアシルは先に記載した通りであり、「アロイルアミノ」とはアロイル-NH-基をいい、ここでアロイルは先に記載した通りである。

## 【0197】

「カルボニル」という用語は  $-C(=O)-$  基を指し、一般式  $R-C(=O)H$  で表されるアルデヒド基を含むことができる。

## 【0198】

「カルボキシル」という用語は  $-COOH$  基を意味し、このような基は本明細書では「カルボン酸」部分とも呼ばれる。

## 【0199】

用語「シアノ」は、 $-C\equiv N$ 基を指す。

【0200】

「ハロ」、「ハロゲン化物」、または「ハロゲン」という用語は本明細書で使用される場合、フルオロ、クロロ、プロモ、およびヨード基を指し、さらに、「ハロアルキル」などの用語はモノハロアルキルおよびポリハロアルキルを含むことを意味し、例えば、「ハロ( $C_{1-4}$ )アルキル」という用語はトリフルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、4-クロロブチル、3-プロモプロピルなどを含むが、これらに限定されないことを意味する。

【0201】

「水酸基」という用語は $-OH$ 基を指す。

【0202】

「ヒドロキシアルキル」という用語は、 $-OH$ 基で置換されたアルキル基を指す。

【0203】

「メルカプト」という用語は $-SH$ 基を指す。

【0204】

本明細書で使用される「オキソ」という用語は、炭素原子または別の元素(ピリジン環の窒素を含む)に二重結合してピリジン $N$ -オキソドを生成する酸素原子を意味する。

【0205】

「ニトロ」という用語は $-NO_2$ 基を意味し、 $-N^+(=O)-O^-$ としても表すことができる。

【0206】

用語「チオ」は、炭素または酸素原子が硫黄原子によって置換されている、本明細書中に先に記載された化合物を指す。

【0207】

「硫酸塩」という語は、 $-SO_4$ 基を指す。

【0208】

チオヒドロキシルまたはチオールという用語は、本明細書で使用される場合、式 $-SH$ の基を指す。

【0209】

より詳細には、「硫化物」という用語が式 $-SR$ の基を有する化合物を指す。

【0210】

「スルホン」とは、スルホニル基 $-S(O_2)R$ を有する化合物をいう。

【0211】

「ジメチルスルホキシド」という用語は、スルフィニル基 $-S(O)R$ を有する化合物を指す

【0212】

「ウレイド」という語は、式 $-NH-CO-NH_2$ の尿素基を指す。

【0213】

「 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 」基は例えば、Fringsら、Sulfoximines from a Medicinal Chemist'S Perspective: Physicochemical and in vitro Parameters Relevant for Drug Discovery, European Journal of Medicinal Chemistry 126(2017)225e245に記載されており、これはその全体が参考として本明細書。

【0214】

明細書及びクレームを通して、所定の化学式又は名称は、全ての互変異性体、同族体、並びに光学異性体及び立体異性体、並びにそのような異性体及び混合物が存在する場合のラセミ混合物を包含する。

【0215】

本開示の特定の化合物は不斉炭素原子または硫黄原子(光学中心またはキラル中心)または二重結合を有してもよく、鏡像異性体、ラセミ体、ジアステレオマー、互変異性体、幾何異性体、絶対立体化学に関して、(R)-または(S)として、またはアミノ酸についてD-またはLとして定義されてもよい立体異性体を包含し、個々の異性体は、本開示の範囲内に包含される。本開示の化合物は、合成および/または分離するには不安定すぎるのが当技術分野で知られている化合物を含まない。本開示は、ラセミ、スケールミ、および光学

的に純粋な形態の化合物を含むことを意味する。光学活性(R)-および(S)-、またはD-およびL-異性体は、キラルシントンまたはキラル試薬を使用して調製され得るか、または従来の技術を使用して分割され得る。本明細書に記載の化合物がオレフェン結合または他の幾何不斉中心を含有する場合、特に明記しない限り、化合物はEおよびZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

**【0216】**

特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、構造のすべての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心のRおよびS構成を含むことを意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学異性体ならびに鏡像異性体およびジアステレオマー混合物は、本開示の範囲内である。

**【0217】**

本開示の特定の化合物が互変異性形成で存在してもよく、化合物の全てのそのような互変異性形成が本開示の範囲内であることは、当業者には明らかであろう。本明細書で使用される「互変異性体」という用語は平衡状態で存在し、1つの異性体形態から別の異性体形態に容易に変換される2つ以上の構造異性体のうちの1つを指す。

**【0218】**

特に明記しない限り、本明細書に示される構造は、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物を含むことも意味する。例えば、水素を重水素またはトリチウムで置換した、または炭素を $^{13}\text{C}$ -または $^{14}\text{C}$ -富化炭素で置換した、本構造を有する化合物は、本発明の範囲内である。

**【0219】**

本開示の化合物はまた、上記化合物を構成する原子の1つ以上において、不自然な割合の原子同位体を含有する可能性がある。例えば、これらの化合物は例えば、重銅( $^2\text{H}$ )、トリチウム( $^3\text{H}$ )、iodine-125( $^{125}\text{I}$ )又はcarbon-14( $^{14}\text{C}$ )のような放射性同位体で標識することができる。放射性であろうとなかろうと、本開示の化合物の全ての同位体変異体は、本開示の範囲内に包含される。

**【0220】**

本開示の化合物は、塩として存在してもよい。本開示は、そのような塩を含む。適用可能な塩形態の例には、塩化水素、臭化水素酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、硝酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩(例えば、(+)-酒石酸塩、(-)-酒石酸塩、またはラセミ混合物、コハク酸塩、安息香酸塩、およびグルタミン酸などのアミノ酸との塩を含むそれらの混合物)が含まれる。これらの塩は、当業者に公知の方法によって調製され得る。ナトリウム、カリウム、カルシウム、アンモニウム、有機アミノ、またはマグネシウム塩などの塩基付加塩、または同様の塩も含まれる。本開示の化合物が比較的基本機能を含む場合、酸付加塩は、中性形態のこのような化合物を、純粋なまたは適切な不活性溶媒中のいずれかで、またはイオン交換によって、十分な量の所望の酸と接触させることによって得ることができる。許容される酸付加塩の実施例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、一水素炭酸、亜リン酸水素リン酸、二水素リン酸、硫酸、一水素硫酸、水素ナトリウム、またはリン酸などの無機酸から誘導されるもの、ならびに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、マレイン酸、マレイン酸、安息香酸、マロン酸、マロン酸、スベリン酸、フマル酸、乳酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などの誘導有機酸が挙げられる。アルギネートなどのアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトツノリン酸などの有機酸の塩も含まれる。本開示の特定の化合物は、化合物を塩基または酸付加塩のいずれかに変換することを可能にする塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

**【0221】**

中性形態の形成は、塩を塩基または酸と接触させ、従来の方法で親形成を単離することによって再生され得る。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度などの特定の物理的特性において、様々な塩形態とは異なる。

**【0222】**

本開示の特定の化合物は、非溶媒和形態ならびに溶媒和形態(水和形態を含む)で存在し得る。一般に、溶媒和形態は非溶媒和形態と同等であり、本開示の範囲内に包含される。本開示の特定の化合物は、複数の結晶形態または非晶質形態で存在し得る。一般に、すべての物理的形態は本開示によって企図される使用について同等であり、本開示の範囲内であることが意図される。

#### 【0223】

塩形態に加えて、本開示は、プロドラッグ形態である化合物を提供する。本明細書に記載の化合物のプロドラッグは、生理学的条件下で化学変化を容易に受けて本開示の化合物を提供する化合物である。さらに、プロドラッグは、*ex vivo*環境における化学的または生化学的方法によって、本開示の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、適切な酵素または化学試薬を用いて経皮パッチリザーバーに入れた場合、本開示の化合物にゆっくりと変換され得る。

#### 【0224】

用語「保護基」は化合物のいくつかのまたは全ての反応性部分をブロックし、そしてそのような部分が保護基が除去されるまで、化学反応に参与することを防止する化学部分(例えば、T. W. Greene, P.G.M.に列挙され、そして記載される部分)をいう。Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd ed. John Wiley & Sons (1999). 異なる保護基が使用される場合、各(異なる)保護基が異なる手段によって除去可能であることが有利であり得る。全く異なる反応条件下で切断される保護基は、このような保護基の示差除去を可能にする。例えば、保護基は、酸、塩基、および水素化分解によって除去することができる。トリチル、ジメトキシトリチル、ポリビニルアセタール、および*tert*-ブチルジメチルシリルなどの基は酸に不安定であり、水素化分解によって除去可能であるCbz基、および塩基に不安定であるFmoc基で保護されたアミノ基の存在下で、カルボキシおよび水酸基反応性部分を保護するために使用することができる。カルボン酸および水酸反応性部分は限定されるものではないが、テルトブチルカルバメートなどの酸上記基または酸と塩基の両方が安定であるが加水分解取り外し可能なカルバメートでブロックされたアミンの存在下で、メチル、エチル、およびアセチルなどの塩基上記基でブロックされ得る。

#### 【0225】

カルボン酸および水酸基反応性部分はまた、ベンジル基などの加水分解的に除去可能な保護基でブロックされてもよく、一方、酸と水素結合することができるアミン基は、Fmocなどの塩基不安定基でブロックされてもよい。カルボン酸反応性部分は2,4-ジメトキシベンジルなどの酸化的に取り外し可能な保護基でブロックされてもよく、一方、共存するアミノ基はフッ化物不安定シリルカルバメートでブロックされてもよい。

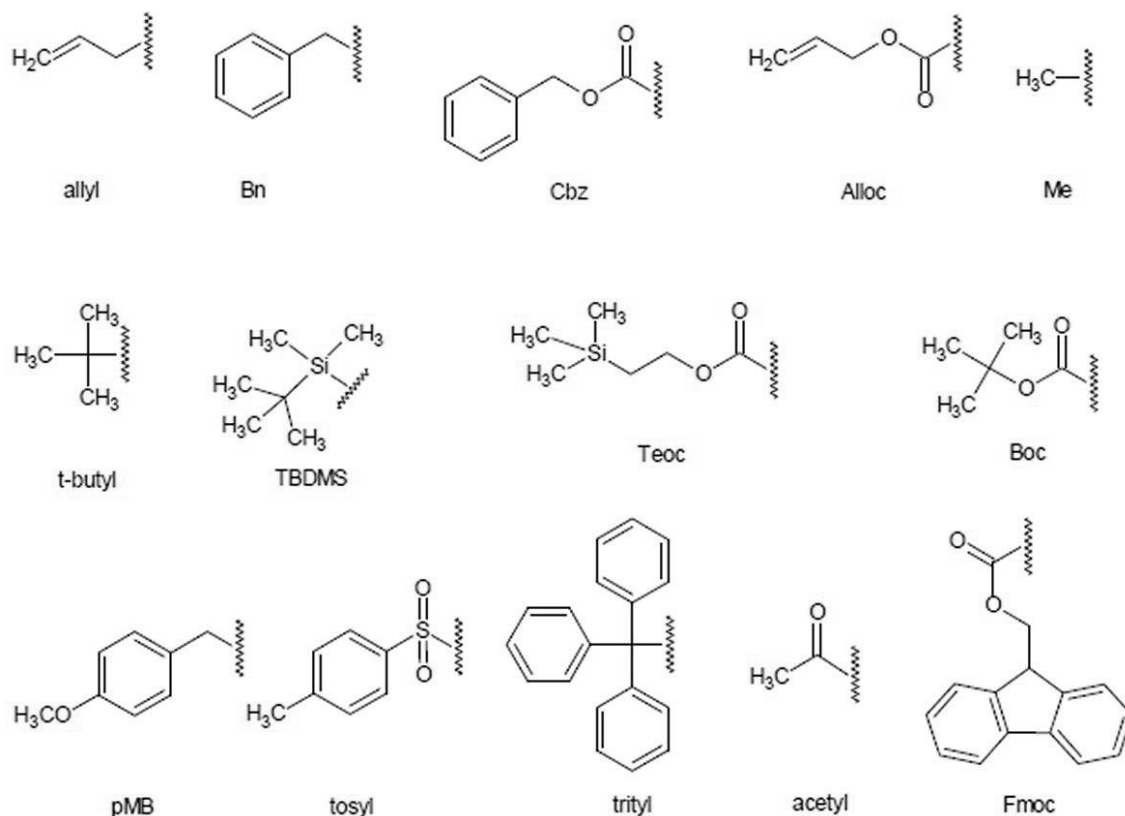
#### 【0226】

アリルブロッキング基は酸および塩基保護基の存在下で有用である。なぜなら、前者は安定であり、その後、金属または酸触媒によって除去することができるからである。例えば、アリルブロックカルボン酸は、酸不安定*t*-ブチルカルバメートまたは塩基不安定酢酸アミン保護基の存在下で、パラジウム(0)触媒反応で脱保護することができる。保護基のさらに別の形態は、化合物または中間体が結合され得る樹脂である。残基が樹脂に結合している限り、その官能基はブロックされ、反応することができない。一旦樹脂から放出されると、官能基は反応に利用できる。

#### 【0227】

典型的なブロッキング/保護基としては以下の部分が挙げられるが、これらに限定されない:

## 【化 2 7】



## 【0228】

長年にわたる特許法規約に従い、用語「1つの」、「1つの」、および「その」は特許請求の範囲を含む本出願で使用される場合、「1つまたは複数の」を指し、したがって、例えば、「1つの被検者」への言及は文脈が明らかに反対でない限り(例えば、複数の被検者)、複数の被検者を含む。

## 【0229】

本明細書およびクレームを通じて、「構成」、「構成」という用語は文脈が別途必要とされる場合を除き、非排他的な意味で使用され、同様に、「包含」およびそのグラマティカル・バリエーションという用語は表における項目の再調達が制限されないことを意図したものであり、そのため、表における項目の再調達は、表に掲載される項目に代替上記追加できる他の類似項目を除外するものではない。

## 【0230】

本明細書及び付属クレームの目的のためには特に明細書及び請求の範囲において用いられる量、大きさ、寸法、寸法、比率、形状、調合、パラメータ、パーセンテージ、量、特性、及び他の数値を表す全ての数字はたとえ「約」という用語がその値、量又は範囲と共に明示的に現れなくても、「約」という用語によって全ての場合に修正されるものとして理解されるべきである。したがって、反対に示されない限り、以下の明細書および添付の特許請求の範囲に記載される数値パラメータは、厳密である必要はなく、公差、換算係数、四捨五入、計測誤差など、および現在開示されている被検者事項によって得られることが求められる所望の特性に応じて当業者に知られている他の要因を反映して、所望に応じて近似および/またはより大きく、またはより小さくてもよい。例えば、「約」という用語は値に言及する場合、開示された方法を実施するか、または開示された組成物を使用するのに適切であるため、いくつかの実施形態では特定の量から $\pm 100\%$ 、いくつかの実施形

態では±50%、いくつかの実施形態では±20%、いくつかの実施形態では±10%、いくつかの実施形態では±5%、いくつかの実施形態では±1%、いくつかの実施形態では±0.5%、およびいくつかの実施形態では±0.1%の変動を包含することを意味することができる。

【0231】

さらに、用語「約」は1つまたは複数の数または数値範囲に関連して使用される場合、範囲内のすべての数を含むすべてのそのような数を指すと理解されるべきであり、記載された数値の上および下の境界を拡張することによってその範囲を修正する。端点による数値範囲の記載はその範囲内に包含されるすべての数、例えば、その分率を含む整数(例えば、1~5の記載は1、2、3、4、および5、ならびにその分率、例えば、1.5、2.25、3.75、4.1などを含む)、およびその範囲内の任意の範囲を含む。

【実施例】

【0232】

以下の実施例は、本開示の被検者事項の代表的な実施形態を実施するための指針を当業者に提供するために含まれている。本開示および当業者の総合的な水準に照らして、当業者は以下の実施例が単に例示的であることを意図し、発明開示されている被検者事項の範囲から逸脱することなく、多数の変更、修正、および改変を採用することができることを理解することができる。以下の合成の説明および特定の具体例は例示の目的のためだけに意図され、他の方法によって本開示の化合物を作製するために、いかなる様式においても限定するものとして解釈されるべきではない。

【0233】

合成手順

【0234】

例示的な化合物は、以下の実施例に示すいくつかの一般的な合成経路を介して調製した。本発明の開示された化合物のいずれも、これらの合成経路または特定の例の1つ以上に従って、または当業者にアクセス可能なそれらの修飾を介して調製することができる。

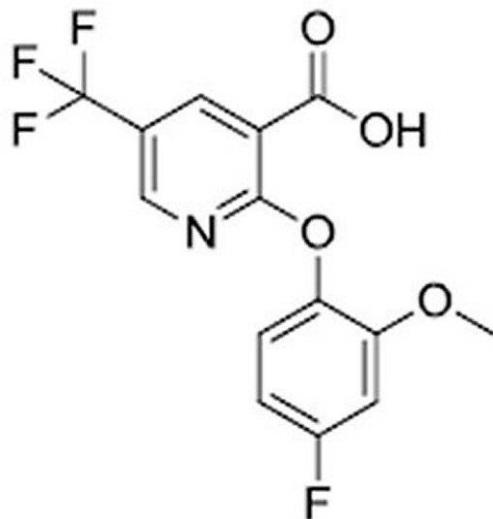
【0235】

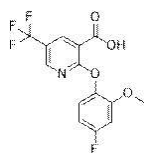
中間体1:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸

【0236】

方法A

【化28】





## 【 0 2 3 7 】

MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(500mg、2.22 mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(278  $\mu$ L、2.44mmol)および炭酸セシウム(1806mg、5.54mmol)の混合物を80  $^{\circ}$ Cで18時間撹拌した。冷却後、内容物を20mLの水で希釈し、2N HClの注意深い添加によりpH 5に酸性化し、次いで2時間撹拌した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(695mg、2.10mmol、94.6%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 2 3 8 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.74(br. s., 1 H), 8.67(br. s., 1 H), 8.50(s, 1 H), 7.22(dd, J=8.97, 5.68 Hz, 1 H), 7.10(dd, J=11.12, 2.78 Hz, 1 H), 6.79-6.86(m, 1 H), 3.70(s, 3 H)。

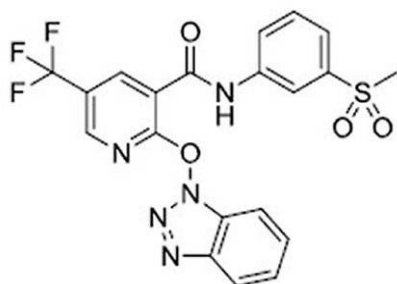
## 【 0 2 3 9 】

中間体2:2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 2 4 0 】

方法B

## 【 化 2 9 】



## 【 0 2 4 1 】

クロロホルム(10mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(508 mg、2.25mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(424mg、2.48mmol)、HBTU(854mg、2.25mmol)およびDIPEA(981  $\mu$ L、5.63mmol)の混合物を室温で40時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(665mg、1.39mmol、61.9%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 448.0[M+H]<sup>+</sup>。

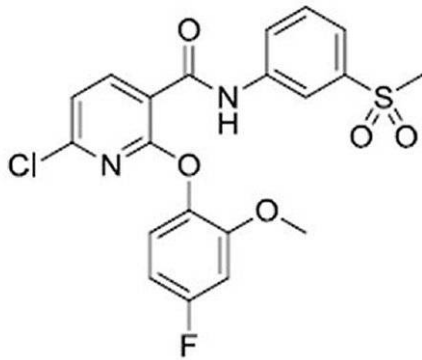
## 【 0 2 4 2 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.37(s, 1 H), 8.88(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.72(d, J=1.01 Hz, 1 H), 8.43(s, 1 H), 8.20(d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.03-8.07(m, 1 H), 7.83(d, J=8.59 Hz, 1 H), 7.67-7.77(m, 3 H), 7.54-7.58(m, 1 H), 3.25(s, 3 H)。

## 【 0 2 4 3 】

中間体3: 6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化30】



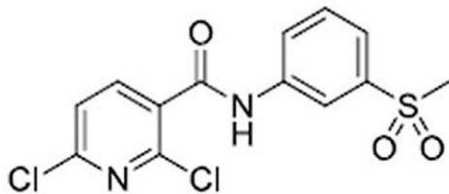
【0244】

工程1:2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0245】

方法C

【化31】



【0246】

クロロホルム(5mL)中の2,6-ジクロロピリジン-3-カルボニルクロリド(200mg、0.950mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(179mg、1.05mmol)およびDIPEA(414 $\mu$ L、2.38mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。内容物を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出し、溶媒を真空中で除去して、黄色フォームとして2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(378mg、1.10mmol、収率115%)を得、これをさらに精製することなく使用した。MS, ES+ m/z 344.9[M+H]<sup>+</sup>。

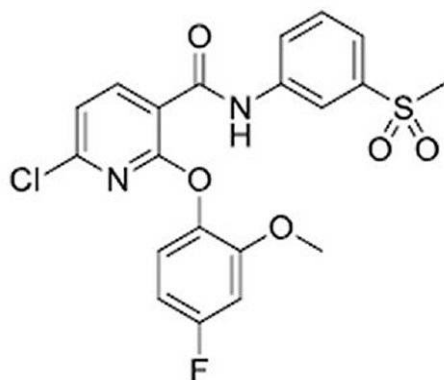
【0247】

工程2:6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【0248】

方法D

## 【化32】



## 【0249】

粗2,6-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(276mg、0.800mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(91.1 $\mu$ L、0.800mmol)および炭酸セシウム(273mg、0.840mmol)のMeCN(2mL)中混合物を室温で23時間攪拌した。内容物を20mLの水で希釈し、室温で2時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(242mg、0.536mmol、収率67.0%)を白色固体として得た。MS、ES+ m/z 451.1[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0250】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.82(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.19(d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.96(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.63-7.71(m, 2 H), 7.32-7.39(m, 2 H), 7.12(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.86(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.73(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)

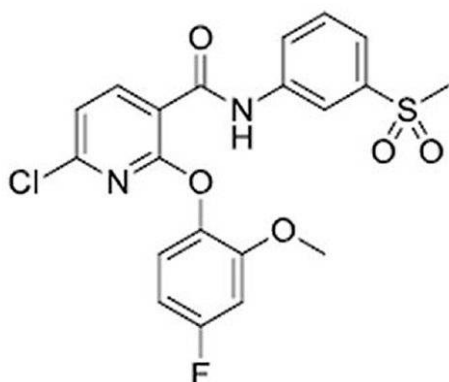
## 【0251】

中間体4: 2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【0252】

方法E

## 【化33】



## 【0253】

クロロホルム(5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロ

リド(250mg、1.02mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(193mg、1.13mmol)およびDIPEA(446  $\mu$ L、2.56mmol)の混合物を室温で24時間攪拌した。内容物を10% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3 $\times$ )で抽出し、溶剤を真空中で除去して黄色の泡状物を得、これをMeOH/2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(1:10)で粉砕した。固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175mg、0.462mmol、収率45.1%)を得た。MS、ES+ m/z 379.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.17(s, 1 H), 9.04(s, 1 H), 8.72(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.35(s, 1 H), 7.94(d, J=7.83 Hz, 1 H), 7.67-7.76(m, 2 H), 3.25(s, 3 H)。

【0254】

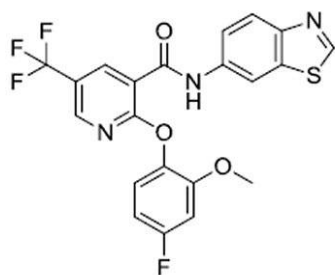
(実施例1)

N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0255】

方法F

【化34】

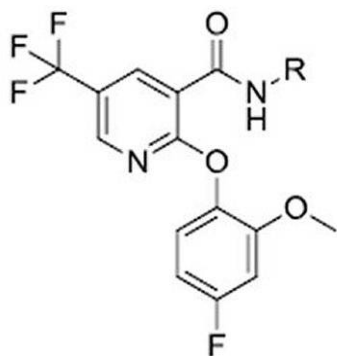


クロロホルム(2mL)中の2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(中間体1)(30.0mg、0.090mmol)、1,3-ベンゾチアゾール-6-アミン(15.0mg、0.100mmol)、HBTU(37.8mg、0.100mmol)およびDIPEA(29.3mg、39.4  $\mu$ L、0.230mmol)の混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で3時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35.4mg、0.0764mmol、収率84.3%)をベージュ色の固体として得た。MS、ES+m/z 464.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.88(s, 1 H), 9.32(s, 1 H), 8.70(d, J=2.02 Hz, 1 H), 8.66-8.68(m, 1 H), 8.53(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.09(d, J=8.84 Hz, 1 H), 7.75(dd, J=8.84, 2.02 Hz, 1 H), 7.35(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72(s, 3 H)。

【0256】

以下の化合物を方法Fに従って合成した

## 【化 3 5】



## 【 0 2 5 7】

[表 1]

## 【 0 2 5 8】

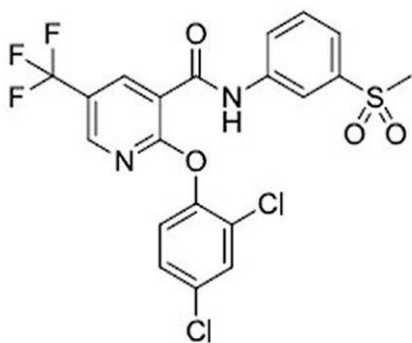
(実施例 2 1)

2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【 0 2 5 9】

方法G

## 【化 3 6】



## 【 0 2 6 0】

MeCN (3mL)中の2-(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体2)(50.0mg、0.100mmol)、2,4-ジクロロフェノール(20.5mg、0.130mmol)および炭酸セシウム(102mg、0.310mmol)の混合物を50℃で1時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43.6mg、0.0863mmol、収率82.4%)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 505.0[M+H]<sup>+</sup>。

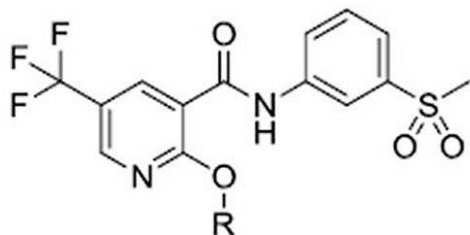
## 【 0 2 6 1】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07(s, 1 H), 8.71-8.73(m, 1 H), 8.63(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.39-8.42(m, 1 H), 7.97-8.01(m, 1 H), 7.82-7.84(m, 1 H), 7.66-7.74(m, 2 H), 7.53-7.60(m, 2 H), 3.24(s, 3 H).

【 0 2 6 2 】

以下の化合物を方法Gに従って合成した

【化 3 7】



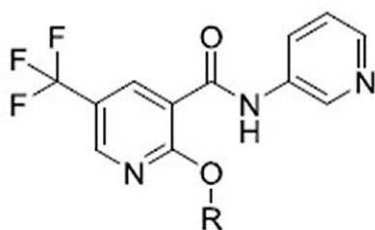
【 0 2 6 3 】

[表 2]

【 0 2 6 4 】

以下の化合物を方法Gに従って合成した

【化 3 8】



【 0 2 6 5 】

[表 3]

【 0 2 6 6 】

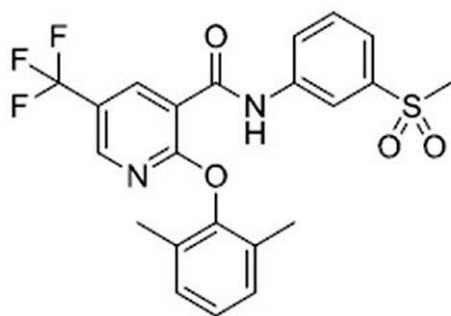
(実施例 3 3)

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 2 6 7 】

方法H

【化 3 9】



【 0 2 6 8 】

MeCN (2mL)中の2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体4)(59mg、0.160mmol)、2,6-ジメチルフェノール(20.9mg、0.170mmol)および炭酸セシウム(152mg、0.470mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して、自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4g シリカゲルカートリッジ)によって精製して、2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(32.6mg、0.0702mmol、45.1%収率)を白色泡状物として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 465.0[M+H]<sup>+</sup>。

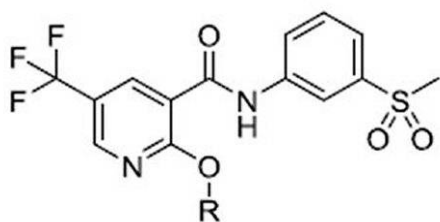
【0269】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.64(dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.42-8.44(m, 1 H), 7.98(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.66-7.73(m, 2 H), 7.08-7.16(m, 3 H), 3.23(s, 3 H), 2.07(s, 6 H).

【0270】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化40】



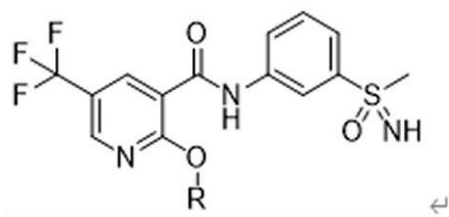
【0271】

[表4]

【0272】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化41】



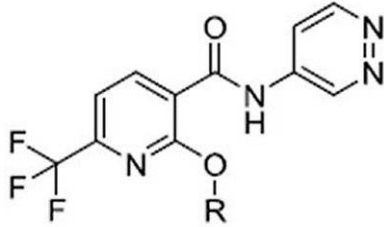
【0273】

[表5]

【0274】

以下の化合物を方法Hに従って合成した

【化 4 2】



【 0 2 7 5】

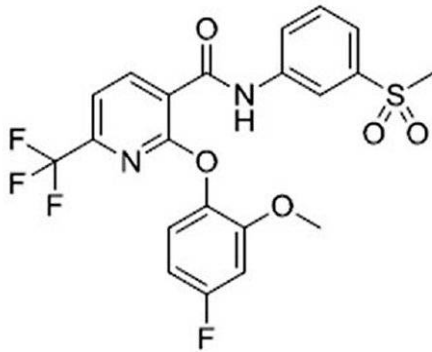
[表 6]

【 0 2 7 6】

(実施例 6 6)

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 4 3】



【 0 2 7 7】

工程1:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 4 4】



【 0 2 7 8】

クロロホルム (5mL) 中の HBTU (185mg, 0.490mmol)、DIPEA (170  $\mu$ L, 0.980mmol)、2-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (100mg, 0.440mmol) および 3-メチルスルホニルアニリン (79.7mg, 0.470mmol) の混合物を室温で4日間撹拌した(便宜上)。含有量を 5%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で処理し、 $\text{CHCl}_3$  (3x) で抽出した。有機抽出物を合わせ、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ 12g) によって精製して、2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-

(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86.2mg、0.229mmol、51.3%収率)を黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 379.0[M+H]<sup>+</sup>。

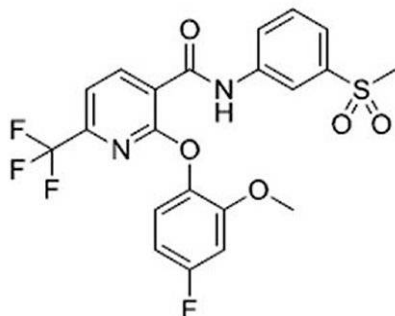
【0279】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.19(s, 1 H), 8.48(d, J=7.83 Hz, 1 H), 8.37(t, J=1.77 Hz, 1 H), 8.17(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.92(dt, J=7.71, 1.83 Hz, 1 H), 7.72-7.76(m, 1 H), 7.67-7.72(m, 1 H), 3.25(s, 3 H).

【0280】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化45】



【0281】

2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40.0mg、0.110mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(15.1 μL、0.130mmol)および炭酸セシウム(103mg、0.320mmol)のMeCN(2mL)混合物を80 °Cで1時間攪拌し、次いで室温で一晩攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ4g)によって精製して、2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46.5mg、0.0960mmol、収率90.9%)を黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 485.0[M+H]<sup>+</sup>。

【0282】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.02(s, 1 H), 8.42(s, 1 H), 8.37(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.96(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.75(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.33(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.12(dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.69(s, 3 H), 3.23(s, 3 H).

【0283】

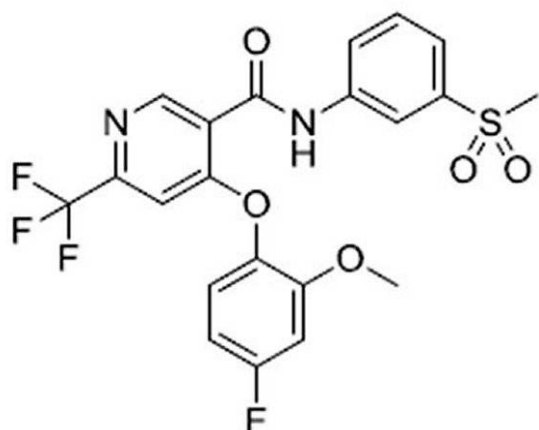
(実施例67)

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0284】

方法I

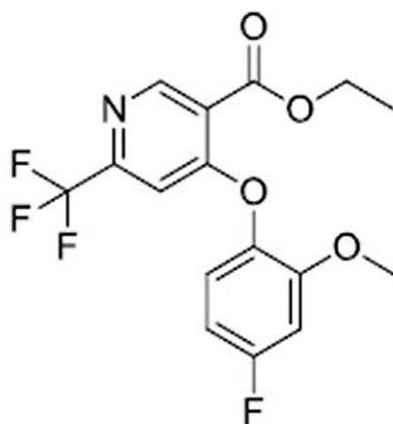
## 【化46】



## 【0285】

工程1: エチル4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化47】



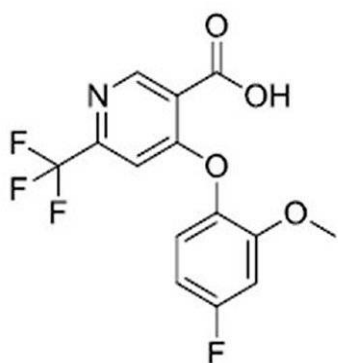
## 【0286】

MeCN (3mL)中のエチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート (150mg、0.668mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(95.1 $\mu$ L、0.834mmol)および炭酸セシウム(653mg、2.00mmol)の混合物を室温で1時間撹拌した。内容物を水で処理し、室温で3日間撹拌した(便宜上)。析出物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体としてエチル4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(186mg、0.518mmol、収率77.5%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 360.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 9.03(s, 1 H), 7.35(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.23(dd, J=10.61, 3.03 Hz, 1 H), 6.88-6.95(m, 2 H), 4.37(q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.76(s, 3 H), 1.33(t, J=7.07 Hz, 3 H)。

## 【0287】

工程2: 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 4 8】



## 【 0 2 8 8 】

THF (2mL)および水(0.1mL)中のエチル4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(182mg、0.507mmol)および水酸化リチウム-水和物(23.4mg、0.558mmol)の混合物を室温で7日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(15ml)で希釈した。6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げた。3時間攪拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(102.6mg、0.3098mmol、収率61.1%)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 332.0[M+H]<sup>+</sup>。

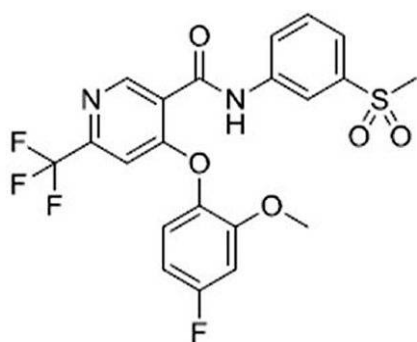
## 【 0 2 8 9 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.83(br. s., 1 H), 9.00(s, 1 H), 7.35(dd, J=8.72, 5.68 Hz, 1 H), 7.23(dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.92(td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 6.86(s, 1 H), 3.76(s, 3 H)。

## 【 0 2 9 0 】

工程3:4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 4 9】



## 【 0 2 9 1 】

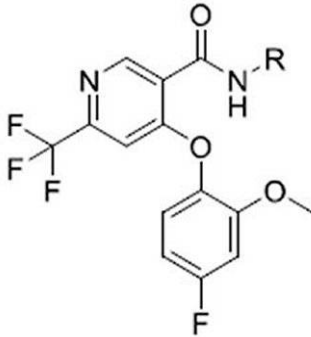
クロロホルム(2mL)中の4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(46.0mg、0.139mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(26.2mg、0.153mmol)、HBTU(57.9mg、0.153mmol)およびDIPEA(60.5 μL、0.347mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、4-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチ

ルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(55.0mg、0.114mmol、81.7%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 485.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.93(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 7.95(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.42(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.22(dd, J=10.61, 2.78 Hz, 1 H), 6.96(s, 1 H), 6.92(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.77(s, 3 H), 3.23(s, 3 H)。

【0292】

以下の化合物を方法Iに従って合成した

【化50】



【0293】

[表7]

【0294】

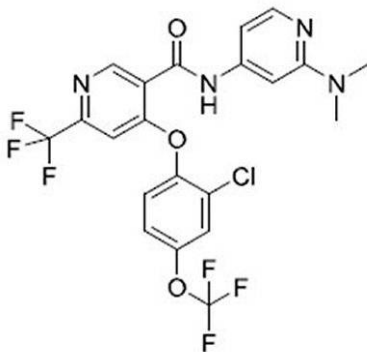
(実施例73)

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0295】

方法J

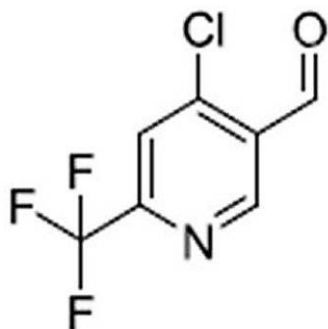
【化51】



【0296】

工程1:4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルバルデヒドの合成

## 【化52】

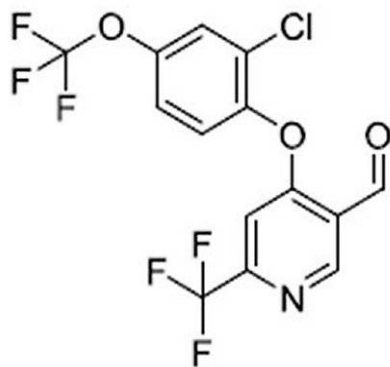


-78 °C のTHF(2mL)中の4-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン(24.7g、136.06mmol)の攪拌溶液に、LiHMDS(149.66mL、149.66mmol)を溶液にゆっくりと添加した。溶液を-78 °Cで2時間、次いで0 °Cで10分間攪拌した。溶液を冷却して-78 °Cに戻し、次いでN, N-ジメチルホルムアミド(12.64mL、163.27mmol)を添加した。溶液を一晩かけて室温に戻した。希塩酸(0.5N、200mL)を加えた。溶液を酢酸エチル(3×200mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル溶液をブライン(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、酢酸エチル/ヘキサン(0~40%)で溶出して、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(5.7g、27.22mmol、収率20%)を得た。

## 【0297】

工程2:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒドの合成

## 【化53】



アセトニトリル(50mL)中の2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(2.79g、13.12mmol)、4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(2.5g、11.93mmol)の攪拌溶液に、炭酸カリウム(3.3g、23.86mmol)を添加した。溶液を80 °Cで3時間加熱した。溶液を室温に冷却した。酢酸エチル(50mL)を加えた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(0~30%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(4.6g、11.928mmol、99.98%収率)を無色オイルとして得た。

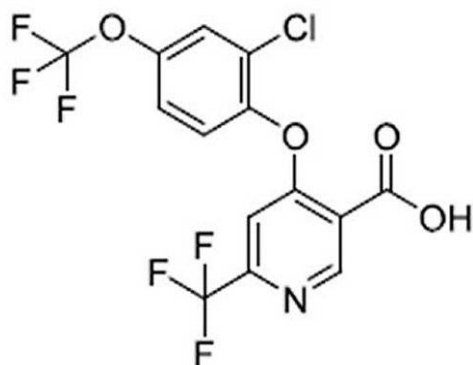
## 【0298】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 6.89(s、1H)7.33-7.42(m、2H)7.49-7.55(m、1H)9.15(s、1H)10.68-10.75(m、9H)

## 【0299】

工程3:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化54】



リン酸ナトリウム一塩基性一水和物(7.53g、54.58mmol)および亜硫酸ナトリウム(3.7g、32.75mmol)の水(50mL)中攪拌溶液に、アセトニトリル(50mL)を加えた。その後、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボアルデヒド(4.21g、10.92mmol)を加えた。溶液を室温で3時間攪拌した。亜硫酸ナトリウム(水性、10%、0.5mL)を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を濃縮した。塩酸(1N、2mL)を加えた。白色沈殿を濾過により集めた。これを水で洗浄し、乾燥させて、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(4.2g、10.4mmol、収率95.4%)、白色固体を得た。

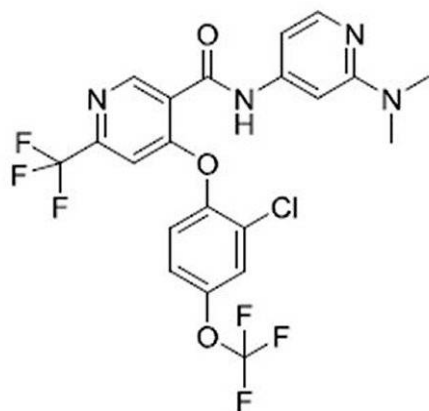
## 【0300】

$^1\text{H NMR}$  (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 6.88(s、1H)7.31(d、 $J=1.52\text{Hz}$ 、2H)7.48~7.57(m、1H)9.31(s、1H)

## 【0301】

工程4:4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化55】



DCM (2mL)中の4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(50mg、0.1200mmol)の攪拌溶液に、室温で、塩化オキザリル(23.7mg、0.19mmol)を添加した。DMF(1滴)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を濃縮した。残渣をDCM(2mL)に溶解した。トリエチルアミン(0.03mL、0.25mmol)およびN2,N2-ジメチルピリジン-2,4-ジアミン(20.5mg、0.15mmol)を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。溶液を塩酸(1N、2mL)で1回抽出し、濃縮した。残渣を分取逆相HPLCにより精製して、4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21mg、0.04mmol、32.4%収率)を白色固体として得た。

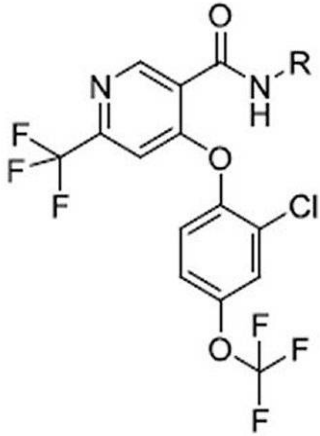
【 0 3 0 2 】

$^1\text{H}$  NMR (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 3.33(s、6H)6.91(s、1H)7.37(d、 $J=9.85\text{Hz}$ 、1H)7.48~7.60(m、3H)8.03(s、1H)9.18(s、1H)10.48(br. s、1H)

【 0 3 0 3 】

以下の化合物を方法Jに従って合成した

【 化 5 6 】



【 0 3 0 4 】

[ 表 8 ]

【 0 3 0 5 】

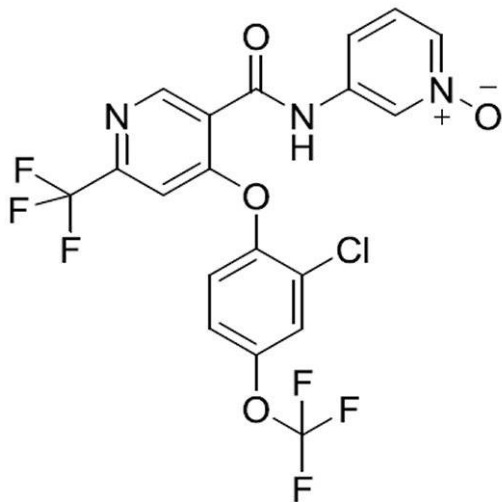
( 実施例 8 3 )

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 3 0 6 】

方法K

【 化 5 7 】



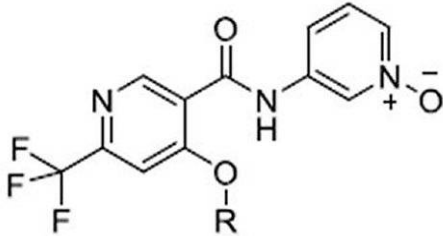
4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(実施例LI-1971、100mg、0.21mmol)をスクリーキャッ

ブバイアルに加え、DCM(5mL)に溶解した。m-CPBA(56mg、0.25mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)によって精製して、標題化合物を無色ガラスとして得た(81mg、0.16mmol、78%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 494[M+H]<sup>+</sup>。

【0307】

以下の化合物を方法Kに従って合成した

【化58】



【0308】

[表9]

【0309】

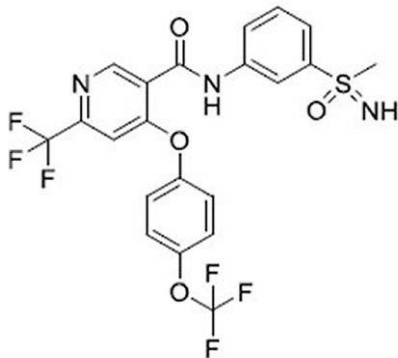
(実施例91)

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0310】

方法L

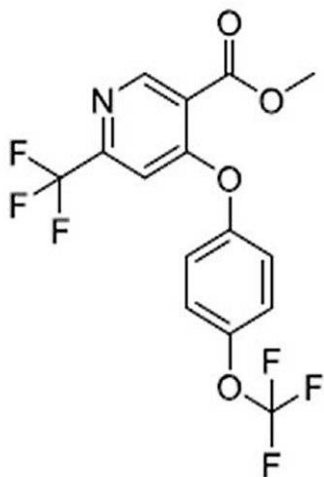
【化59】



【0311】

工程1:メチル4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化60】

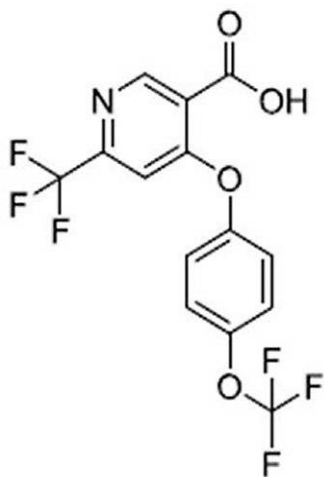


4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸メチル(1g、4.2mmol)を、磁気攪拌棒を備えた20mLシンチレーションバイアルに添加し、アセトニトリル(10mL)に溶解した。4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(892mg、5mmol)および炭酸セシウム(2.72g、8.34mmol)を加え、混合物を50℃に1時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水(100mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン溶液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、所望の生成物を含む油(1.2g、3.15mmol、収率75%)を得た。

## 【0312】

工程2:4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化61】

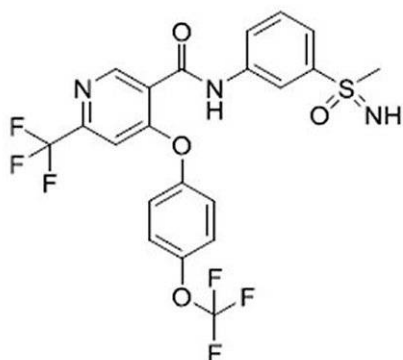


4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1.2g、3.15mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、THF(9mL)および水(1mL)に溶解した。過剰の水酸化ナトリウムを加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた混合物を水(200mL)で希釈し、6N HClを注意深く添加することによって強酸性にした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で濃縮すると、透明な油(1.1g、3.0mmol)が得られ、これを放置して固化させ、さらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 368[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0313】

工程3:N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化62】



スクリーキャップバイアルに4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.41mmol)を入れ、DMF(3mL)を加えた。トリエチルアミン(115 $\mu$ L、0.82mmol)およびHBTU(186mg、0.49mmol)を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。3-(メチルスルホニドイル)アニリン(70mg、0.41mmol)を添加し、撹拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による粗混合物の精製により、ベージュ色の固体として所望の生成物(97mg、0.19ミリモル、収率46%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 520.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.06(s, 3 H)4.25(s, 1 H)7.26(s, 1 H)7.44-7.50(m, 2 H)7.51-7.57(m, 2 H)7.60(t, J=7.96 Hz, 1 H)7.69(d, J=7.83 Hz, 1 H)7.90(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.35(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.98(s, 1 H)

【0314】

以下の化合物を方法Lに従って合成した

【化63】



【0315】

[表10]

【0316】

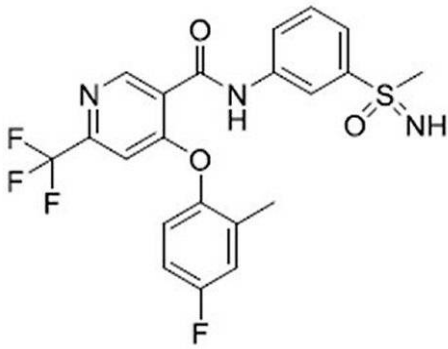
(実施例93)

4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0317】

方法M

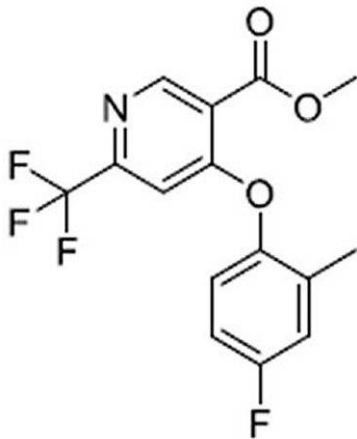
## 【化64】



## 【0318】

工程1:メチル4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化65】

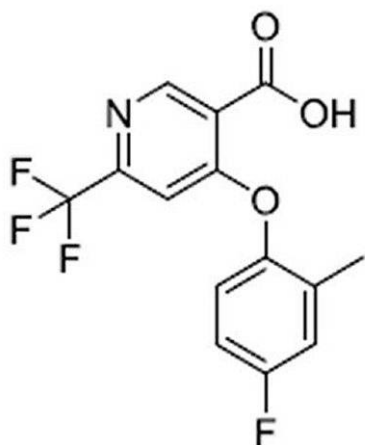


メチル4-クロロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1g、4.2mmol)を丸底フラスコに入れ、アセトニトリル(10mL)に溶解した。炭酸セシウム(2.7g、8.3mmol)および4-フルオロ-2-メチルフェノール(632mg、5.0mmol)を添加し、混合物を攪拌しながら50℃に1時間加熱した。室温に冷却した後、混合物を水(150mL)で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせたジクロロメタン抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、透明な油(1.13g、3.42mmol、収率82%)を得、これをさらに精製することなく使用した。

## 【0319】

工程2:4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 6 6】

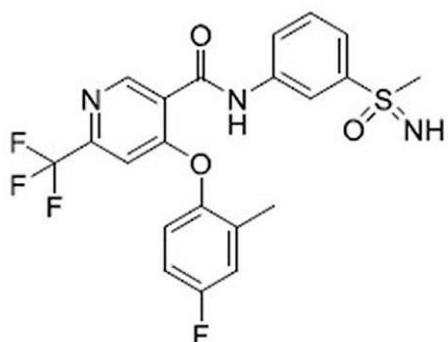


メチル4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(1.4g、4.2mmol)を丸底フラスコに入れ、THF(12mL)および水(2mL)に溶解した。水酸化ナトリウム(960mg、21mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。粗混合物を水(200mL)で希釈し、6N HClを添加することによって強酸性にした。得られた濁った溶液をジクロロメタンで抽出し、合わせたジクロロメタン抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して無色の固体(980mg、3.1ミリモル、収率74%)を得、これをさらに精製することなく使用した。

## 【 0 3 2 0】

工程3:4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 6 7】



4-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.48mmol)を、磁気撹拌棒を備えたスクリュートップ瓶に充填し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(133 μL、0.95mmol)およびHBTU(217mg、0.57mmol)を加え、混合物を室温で10分間撹拌した。3-(メチルスルホニドイル)アニリン(81mg、0.48mmol)を添加し、撹拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物(129mg、0.28mmol、収率58%)をベージュ色の固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 468.0[M+H]<sup>+</sup>。

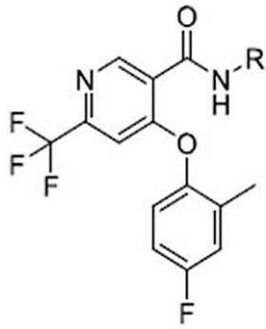
## 【 0 3 2 1】

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.13(s, 3 H)3.53(s, 3 H)5.66-5.88(m, 2 H)6.81-6.95(m, 2 H)7.06-7.35(m, 6 H)9.05(s, 1 H).

## 【 0 3 2 2】

以下の化合物を方法Mに従って合成した:

【化68】



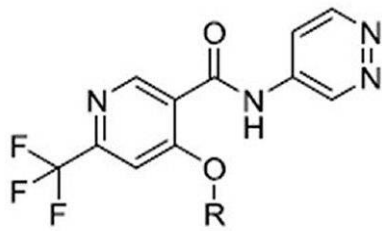
【0323】

[表11]

【0324】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

【化69】



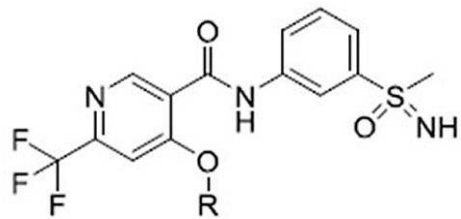
【0325】

[表12]

【0326】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

【化70】



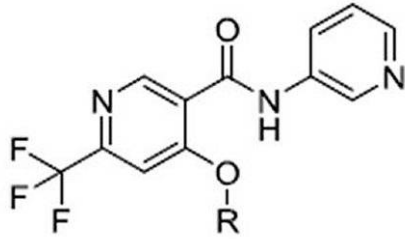
【0327】

[表13]

【0328】

以下の化合物を方法Mに従って合成した：

## 【化71】



## 【0329】

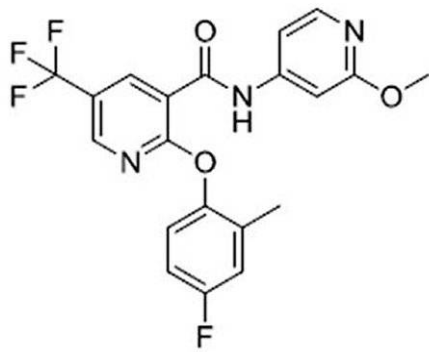
[表14]

## 【0330】

(実施例109)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

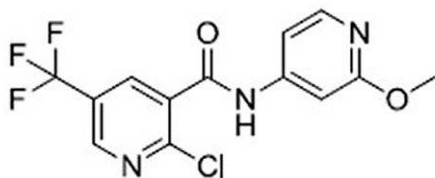
## 【化72】



## 【0331】

工程1:2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化73】



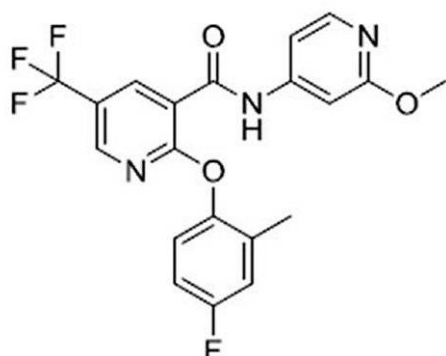
## 【0332】

クロロホルム (5mL) 中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボニルクロリド (250mg、1.02mmol)、2-メトキシピリジン-4-アミン (127mg、1.02mmol) およびDIPEA (446  $\mu$ L、2.56mmol) の混合物を室温で24時間撹拌した。内容物を10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  で処理し、 $\text{CHCl}_3$  (3 $\times$ ) で抽出し、溶剤を真空中で除去して、ピンク色の固形物として2-クロロ-N-(2-メトキシ基-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド (290mg、0.874ミリモル、85.3%収率) を得た。この物質は更に精製することなく使用した。MS、 $\text{ES}^+m/z$  379.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 3 3 】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化74】



## 【 0 3 3 4 】

2-クロロ-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84.0mg、0.253mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール(47.9mg、0.380mmol)および炭酸セシウム(248mg、0.760mmol)のMeCN(3ml)混合物を80 °Cで2時間攪拌した。冷後、内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを10% MeCN/水で粉碎して沈殿を得、これをろ過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥して、ベージュ色の固形物として2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.119mmol、収率46.9%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 422.2[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 3 5 】

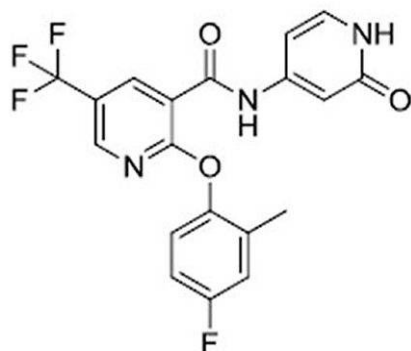
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.99(s, 1 H), 8.68(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 8.11(d, J=5.81 Hz, 1 H), 7.18-7.30(m, 4 H), 7.08-7.15(m, 1 H), 3.85(s, 3 H), 2.08(s, 3 H)。

## 【 0 3 3 6 】

(実施例110)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

## 【化75】



## 【 0 3 3 7 】

HBr(HOAc中33%) (538 μL、2.97mmol)中の2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.119mmol)の溶液を80 °Cで18時間攪拌した。冷却後、5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>にゆっくり加えることで含有

量を抑制した。水層をEtOAcで抽出し、5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、濾過し、溶剤を真空中で除去して、黄褐色固形物として2-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26.0mg、0.0638ミリモル、53.8%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 408.0[M+H]<sup>+</sup>。

【0338】

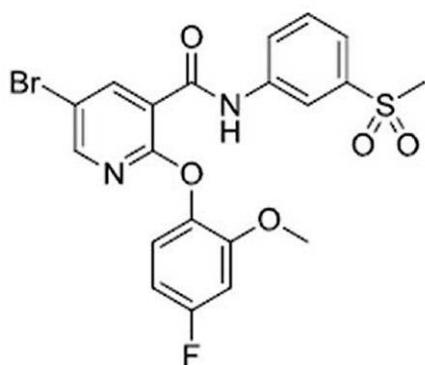
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.08(s, 1 H), 8.64(dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H), 8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.42-8.44(m, 1 H), 7.98(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.66-7.73(m, 2 H), 7.08-7.16(m, 3 H), 3.23(s, 3 H), 2.07(s, 6 H)。

【0339】

(実施例111)

5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

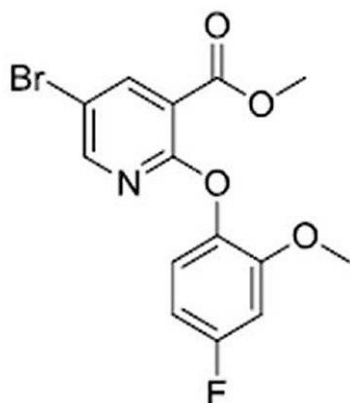
【化76】



【0340】

ステップ1:メチル5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート

【化77】



【0341】

MeCN (3mL)中の5プロモ2クロロニコチン酸メチル(100mg、0.399mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(47.8μL、0.419mmol)および炭酸セシウム(325mg、0.998mmol)の混合物を50℃で20時間攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、2% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶剤を真空中で除去して、黄褐色固形物としてメチ

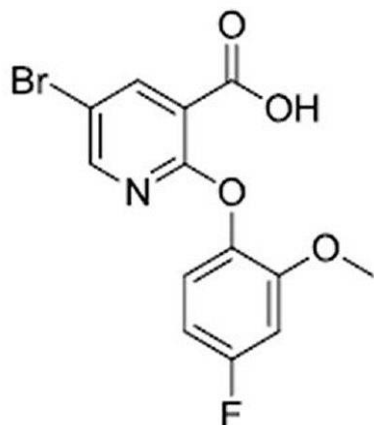
ル5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(90.7mg、0.255ミリモル、63.8%収率)を得た。この物質をさらに精製することなく前進させた。MS, ES<sup>+</sup>m/z 355.9/357.9[M+H]<sup>+</sup>。

【0342】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.40(s, 2 H), 7.18(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.08(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.80(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 3.69(s, 3 H).

【0343】

工程2:5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成【化78】



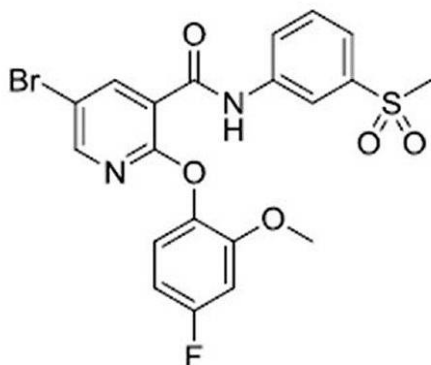
【0344】

メチル5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(65mg、0.183mmol)および水酸化リチウム一水和物(38.3mg、0.913mmol)のTHF(1mL)および水(1mL)溶液を50 °Cで2時間撹拌した。冷却後、6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げた。0 °Cに冷却した後、析出物を濾過により回収し、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(39.3mg、0.115mmol、62.9%収率)を白色固体として得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z 341.9/343.9[M+H]<sup>+</sup>。 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.56(br. s., 1 H), 8.33-8.37(m, 2 H), 7.17(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.07(dd, J=10.86, 2.78 Hz, 1 H), 6.79(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.69(s, 3 H).

【0345】

工程3:5-ブロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化79】



## 【 0 3 4 6 】

クロロホルム (3mL) 中のHBTU(42.7mg、0.113mmol)、DIPEA(39.2  $\mu$ L、0.225mmol)、5-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(35mg、0.102mmol)および3-メチルスルホニルアニリン(18.4mg、0.107mmol)の混合物を室温で18時間撹拌した。含有量を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3x)で抽出した。溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、シリカゲルカートリッジ4g)によって精製して、5-ブromo-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(13.0mg、0.0262mmol、収率25.6%)を白色固体として得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z 494.9/496.9[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 4 7 】

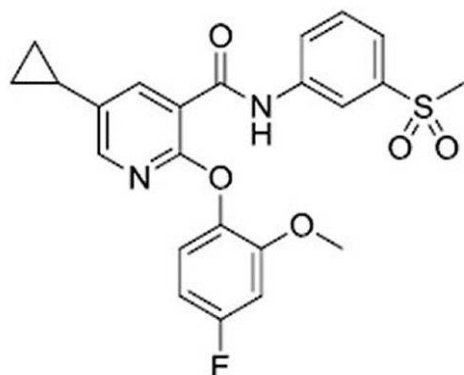
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.91(s, 1 H), 8.40-8.42(m, 1 H), 8.34-8.36(m, 2 H), 7.95-7.98(m, 1 H), 7.64-7.71(m, 2 H), 7.29(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)。

## 【 0 3 4 8 】

(実施例 1 1 2)

5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

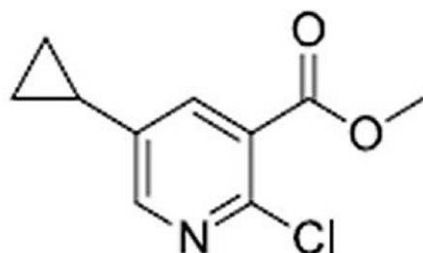
## 【 化 8 0 】



## 【 0 3 4 9 】

ステップ1:メチル2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【 化 8 1 】



## 【 0 3 5 0 】

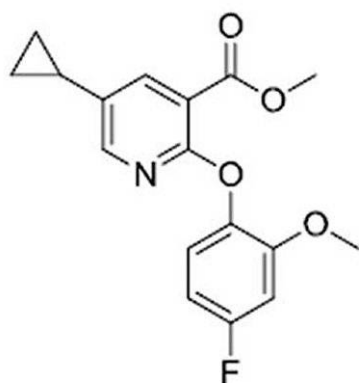
5ブromo2クロロニコチン酸メチル(200mg、0.799mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)溶液に、シクロプロピルボロン酸(206mg、2.40mmol)、三塩基性リン酸カリウム(508mg、2.40mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(46.1mg、0.0399mmol)を加え

た。マイクロ波反応器中、100 ° で30分間加熱した。反応はLCMSにより完了した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水(1x)、5% NH<sub>4</sub> Cl(1x)、水(1x)、ブライン(1x)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して黄色残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、12gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、メチル2-クロロ-5-シクロプロピル-ピリジン-3-カルボキシレート(73.0mg、0.345mmol、43.2%収率)を無色油状物として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 212.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.41(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.86(d, J=2.53 Hz, 1 H), 3.87(s, 3 H), 2.05(tt, J=8.46, 5.05 Hz, 1 H), 1.02-1.09(m, 2 H), 0.79-0.85(m, 2 H)。

【0351】

工程2:メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレートの合成

【化82】



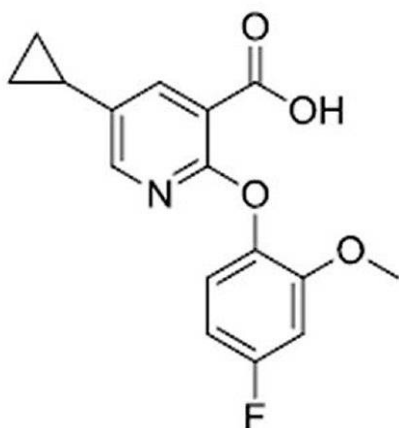
【0352】

MeCN (2mL)中のメチル2-クロロ-5-シクロプロピルピリジン-3-カルボキシレート(71mg、0.336mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(47.8 μL、0.419mmol)および炭酸セシウム(327.91mg、1.01mmol)の混合物を80 ° で24時間撹拌した。冷後、溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去した。残渣を水で処理し、2時間激しく撹拌した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、黄褐色固体としてメチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(20.0mg、0.0630mmol、18.8%収率)を得た。この材料はさらに精製せずに使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 318.0[M+H]<sup>+</sup>。

【0353】

工程3:5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 8 3】



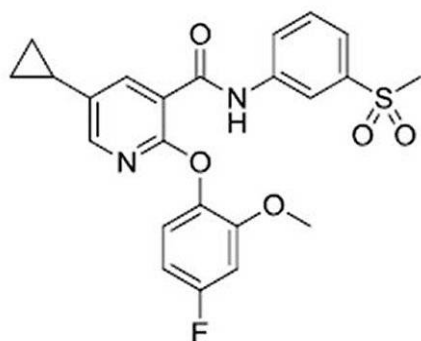
## 【 0 3 5 4】

メチル5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボキシレート(20.1mg、0.0633mmol)および水酸化リチウム一水和物(10.0mg、0.238mmol)のTHF(2mL)およびメタノール(0.2mL)中混合物を室温で5日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(3ml)で希釈した。6N HClを注意深く添加することにより、pHをpH 5に下げた。3時間攪拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(9.5mg、0.031mmol、49.4%収率)を得た。この物質は更に精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup>m/z 304.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 5 5】

工程4:5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 8 4】



## 【 0 3 5 6】

クロロホルム(0.5mL)中の5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン-3-カルボン酸(9.5mg、0.0313mmol)、HBTU(14.3mg、0.0376mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(5.9mg、0.0345mmol)およびDIPEA(16.4 μL、0.0940mmol)の混合物を室温で3日間攪拌した(便宜上)。内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィ(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(2.6mg、0.0057mmol、18.2%収率)に白色固体を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 457.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.73(s, 1 H), 8.40-8.43(m, 1 H

), 8.02(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.97(dt, J=7.07, 2.02 Hz, 1 H), 7.75(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.63-7.70(m, 2 H), 7.27(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.05(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.81(td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 1.93-2.01(m, 1 H), 0.95-1.00(m, 2H), 0.72 ~ 0.77(m, 2H)。

【 0 3 5 7 】

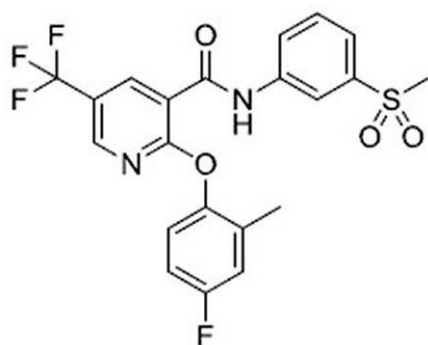
( 実施例 1 1 3 )

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 3 5 8 】

方法N

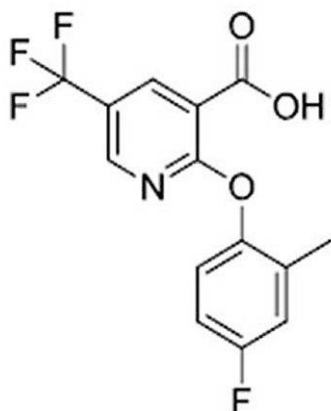
【 化 8 5 】



【 0 3 5 9 】

工程1:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

【 化 8 6 】



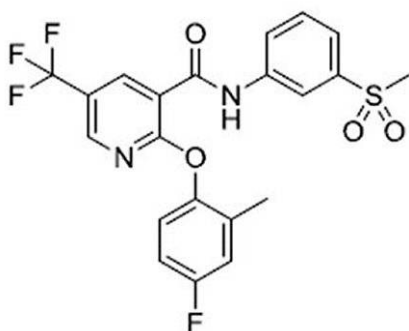
【 0 3 6 0 】

MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(497mg、2.20 mmol)、4-フルオロ-2-メチルフェノール(306mg、2.42mmol)および炭酸セシウム(1.79g、5.51mmol)の混合物を80 で5時間、次いで室温で4日間攪拌した(便宜上)。溶剤をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水(10ml)に溶解した。6N HClを注意深く添加することにより、pHをpH 5に下げた。3時間攪拌した後、析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(4-フルオロ-2-メチル-フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(407.5mg、1.293mmol、58.7%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 316.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 6 1 】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 8 7】



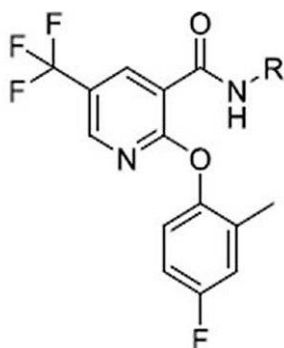
## 【 0 3 6 2 】

クロロホルム(2mL)中の2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.317mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(59.8mg、0.349mmol)、HBTU(132mg、0.349mmol)およびDIPEA(138  $\mu$ L、0.793mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で4時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121.7mg、0.260mmol、81.9%収率)を黄褐色固体として得た。MS、 $ES^+$  m/z 469.0[M+H] $^+$ 。 $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 11.05(s, 1 H), 8.67-8.69(m, 1 H), 8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.40-8.42(m, 1 H), 7.97(dt, J=7.58, 1.89 Hz, 1 H), 7.65-7.73(m, 2 H), 7.27(dd, J=8.84, 5.05 Hz, 1 H), 7.21(dd, J=9.35, 3.03 Hz, 1 H), 7.12(td, J=8.78, 3.16 Hz, 1 H), 3.23(s, 3 H), 2.09(s, 3 H)。

## 【 0 3 6 3 】

以下の化合物を方法Nに従って合成した

## 【化 8 8】



## 【 0 3 6 4 】

[表 1 5]

## 【 0 3 6 5 】

(実施例 1 1 7)

2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド



## 【 0 3 6 9 】

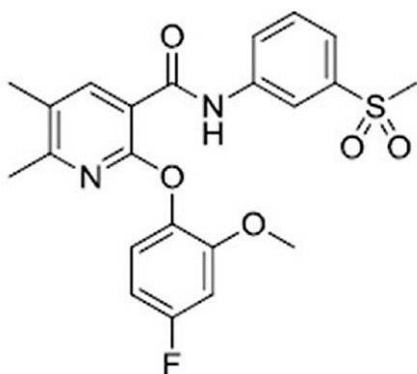
MeCN (2mL) 中の粗2-クロロ-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(70.0mg、0.216mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(30.7 $\mu$ L、0.269mmol)および炭酸セシウム(211mg、0.647mmol)の混合物を60 $^{\circ}$ Cで24時間撹拌した。冷却後、内容物を水で処理し、室温で一晩撹拌した。析出物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(29.0mg、0.0674mmol、収率31.3%)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 431.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.63(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.04(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.96(d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.62-7.69(m, 2 H), 7.33(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.05-7.13(m, 2 H), 6.83(td, J=8.46, 3.03 Hz, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.30(s, 3 H).

## 【 0 3 7 0 】

(実施例 1 1 8)

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

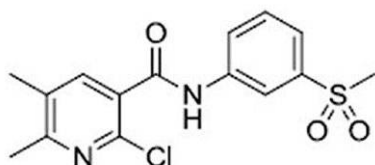
## 【化 9 2】



## 【 0 3 7 1 】

工程1:2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 9 3】



## 【 0 3 7 2 】

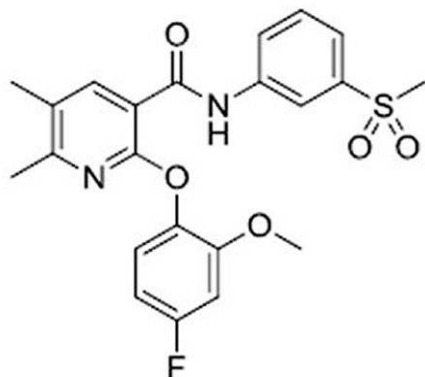
クロロホルム(4mL)中の2-クロロ-5,6-ジメチル-ピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.539mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(96.9mg、0.566mmol)およびHBTU(225mg、0.593mmol)の混合物に、DIPEA(206.5 $\mu$ L、1.19mmol)を加えた。得られた混合物を室温で6日間撹拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(137mg、0.404mmol、75.1%収率)を

得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 339.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.96(s, 1 H), 8.37(s, 1 H), 7.94(d, J=7.33 Hz, 1 H), 7.88(s, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 3.23(s, 3 H), 2.48(s, 3 H), 2.31(s, 3 H)。

【0373】

工程2:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化94】



【0374】

MeCN (4mL)中の2-クロロ-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.148mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(17.7μL、0.155mmol)および炭酸セシウム(106mg、0.327mmol)の混合物を80℃で10時間撹拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(2:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(21.0mg、0.0472mmol、32.0%収率)を赤褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 445.0[M+H]<sup>+</sup>。

【0375】

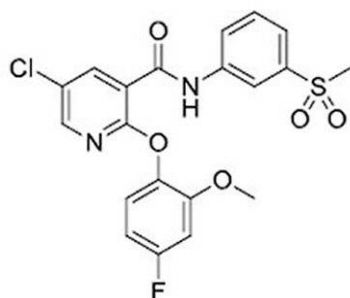
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.58(s, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.97(d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.92(s, 1 H), 7.62-7.70(m, 2 H), 7.30(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.07(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.59, 3.03 Hz, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.25(br. s., 3 H), 2.24(br. s., 3 H)。

【0376】

(実施例119)

5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

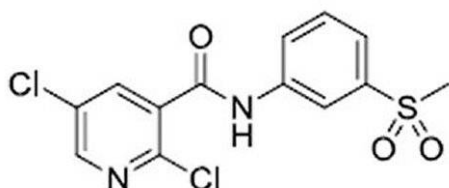
【化95】



## 【 0 3 7 7 】

工程1:2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 化 9 6 】



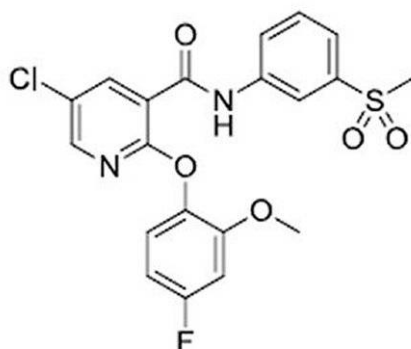
## 【 0 3 7 8 】

クロロホルム(5mL)中のHBTU(217mg、0.571mmol)、DIPEA(200  $\mu$ L、1.15mmol)、2,5-ジクロロピリジン-3-カルボン酸(100mg、0.521mmol)および3-メチルスルホニルアニリン(93.6 mg、0.547mmol)の混合物を室温で22時間撹拌した。内容物を5% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>で処理し、CHCl<sub>3</sub>(3  $\times$ )で抽出した。溶媒を真空中で除去して、2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(150mg、0.435mmol、収率83.4%)を半固体として得、これをさらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 344.8[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 7 9 】

工程2:5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【 化 9 7 】



## 【 0 3 8 0 】

MeCN (3mL)中の粗2,5-ジクロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(59.3mg、0.172mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(27.4  $\mu$ L、0.241mmol)および炭酸セシウム(168mg、0.517mmol)の混合物を80  $^{\circ}$ Cで3時間撹拌した。冷却後、水を添加し、析出物が形成し始めた。1時間撹拌した後、この物質を濾取し、水で洗浄し、真空下で乾燥して、ベージュ色の固体として5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(21mg、0.047mmol、収率27.1%)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 451.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 8 1 】

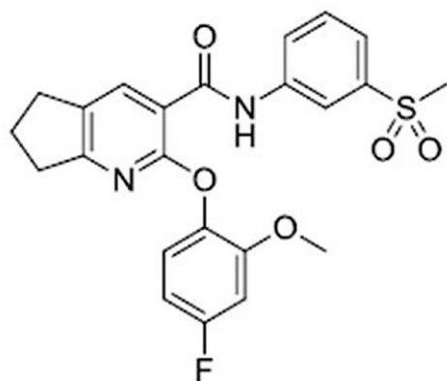
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.91(s, 1 H), 8.41(s, 1 H), 8.25-8.31(m, 2 H), 7.97(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 7.26-7.32(m, 1 H), 7.08(d, J=10.86 Hz, 1 H), 6.83(t, J=8.08 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)。

## 【 0 3 8 2 】

(実施例 1 2 0)

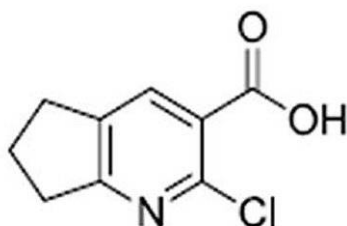
2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒド

□-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド  
【化98】



## 【0383】

工程1:2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸の合成  
【化99】

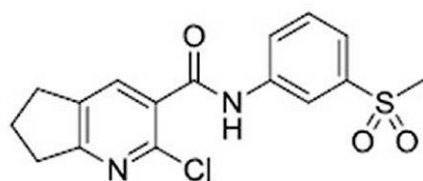


## 【0384】

2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボニトリル(173mg、0.969 mmol)の濃2mL溶液。硫酸/水(1:1)を100 で9時間攪拌した。冷却後、内容物を氷水に攪拌しながら少しずつ加えた。1時間攪拌した後、析出物を濾過によって集め、冷水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(117mg、0.592mmol、収率61.1%)を黄褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 198.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.53(br. s., 1 H), 8.02(s, 1 H), 2.93(q, J=7.24 Hz, 4 H), 2.10(quin, J=7.24 Hz, 2 H)。

## 【0385】

工程2:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成  
【化100】



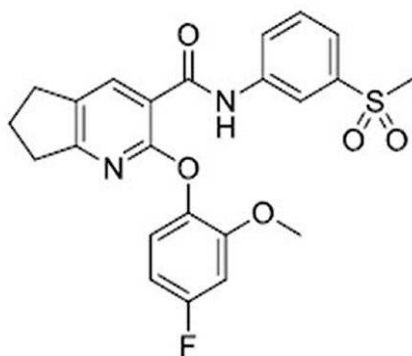
## 【0386】

クロロホルム(4mL)中の2-クロロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボン酸(114mg、0.577mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(104mg、0.607mmol)およびHBTU(241mg、0.637mmol)の混合物に、DIPEA(221  $\mu$ L、1.27mmol)を加えた。得られた混合物を室温で5日間撹拌した(便宜上)。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で1時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(147.6mg、0.421mmol、72.9%収率)を褐色固体として得、これをさらに精製することなく使用した。MS、ES<sup>+</sup> m/z 351.1[M+H]<sup>+</sup>。

【0387】

工程3:2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化101】



【0388】

2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg、0.143mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(17.1  $\mu$ L、0.150mmol)および炭酸セシウム(102mg、0.313mmol)のMeCN(3mL)混合物を80  $^{\circ}$ Cで10時間撹拌した。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(2:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により回収し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(24mg、0.053mmol、収率36.9%)を褐色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 457.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.63(s, 1 H), 8.42(br. s., 1 H), 7.96(s, 2 H), 7.63-7.69(m, 2 H), 7.28-7.33(m, 1 H), 7.05-7.10(m, 1 H), 6.79-6.86(m, 1 H), 3.72(s, 3 H), 3.22(s, 3 H), 2.89(t, J=7.20 Hz, 2 H), 2.75(t, J=7.71 Hz, 2 H), 2.01-2.11(m, 2 H)。

【0389】

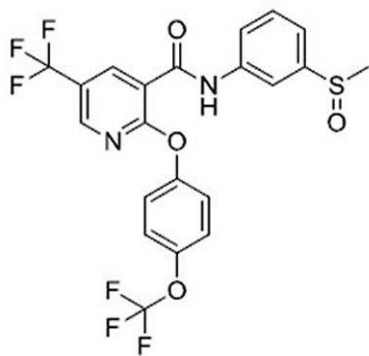
(実施例121)

N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0390】

方法0

## 【化102】



## 【0391】

工程1:2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化103】



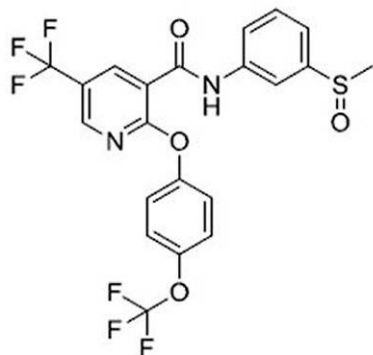
## 【0392】

MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(510mg、2.26mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(322 $\mu$ L、2.49mmol)および炭酸セシウム(1.84g、5.65mmol)の混合物を80 $^{\circ}$ Cで5時間攪拌し、次いで室温で4日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(604mg、1.65mmol、72.8%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 368.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0393】

工程2:N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 0 4】



## 【 0 3 9 4】

クロロホルム(2mL)中の2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(35.0mg、0.0953mmol)、3-メチルスルフィニルアニリン(16.3mg、0.105mmol)、HBTU(39.8mg、0.105mmol)およびDIPEA(41.5  $\mu$ L、0.238mmol)の混合物を室温で3日間攪拌した(便宜上)。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体としてN-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39.0mg、0.0773mmol、81.1%収率)を得た。MS、 $ES^+$  m/z 505.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【 0 3 9 5】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.95(s, 1 H), 8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H), 8.56(d, J=2.53 Hz, 1 H), 8.14(s, 1 H), 7.83(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.58(t, J=7.83 Hz, 1 H), 7.40-7.52(m, 5 H), 2.75(s, 3 H).

## 【 0 3 9 6】

以下の化合物を方法0に従って合成した

## 【化 1 0 5】



## 【 0 3 9 7】

[表11]

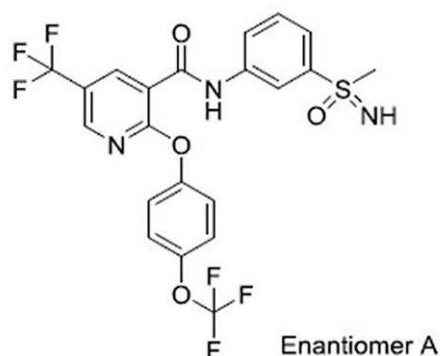
## 【 0 3 9 8】

(実施例 1 3 0)

N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]

]5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、エナンチオマーA

【化106】



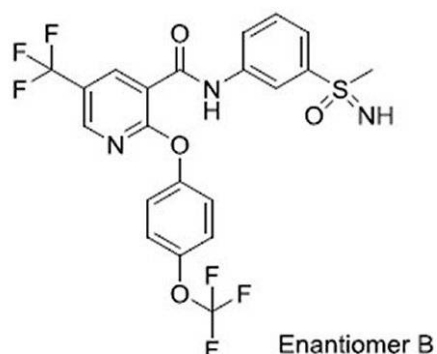
ラセミン N [3 (メチルスルホニミドイル)フェニル基] 2 [4 (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] 5 (トリフルオロメチル)ピリジン 3 カルボキサミド(実施例LI 1859)を、CO<sub>2</sub>中のメタノール(0.05% DEAで修飾)の5-40%傾きからなる移動相を用いてキラルパックIGカラムを用いたキラルクロマトグラフィーにより分離し、第1の溶出鏡像異性体、R<sub>T</sub>= 1.46分を得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z, 520.8(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07 (s, 3 H)4.27(s, 1 H)7.39-7.54(m, 4 H)7.62(t, J=7.83 Hz, 1 H)7.70(dt, J=7.96, 1.20 Hz, 1 H)7.90 -8.02(m, 1 H)8.38(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.01(s, 1 H)

【0399】

(実施例131)

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B

【化107】



ラセミン N [3 (メチルスルホニミドイル)フェニル基] 2 [4 (トリフルオロメトキシ)フェノキシ] 5 (トリフルオロメチル)ピリジン 3 カルボキサミド(実施例LI 1859)を、CO<sub>2</sub>中のメタノール(0.05% DEAで修飾)の5-40%傾きからなる移動相を用いてキラルパックIGカラムを用いたキラルクロマトグラフィーにより分離し、第1の溶出鏡像異性体、R<sub>T</sub>= 1.98分を得た。MS, ES<sup>+</sup> m/z, 520.8(M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07 (s, 3 H)4.27(s, 1 H)7.39-7.54(m, 4 H)7.62(t, J=7.83 Hz, 1 H)7.70(dt, J=7.96, 1.20 Hz, 1 H)7.90 -8.02(m, 1 H)8.38(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.57(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.01(s, 1 H).

【0400】

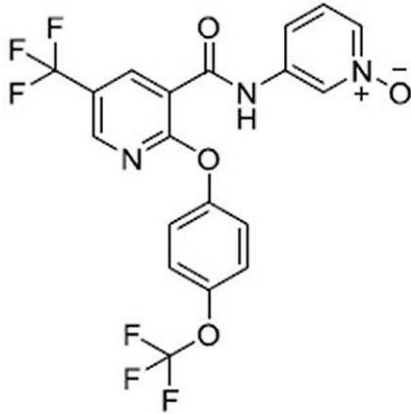
(実施例132)

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 4 0 1 】

方法P

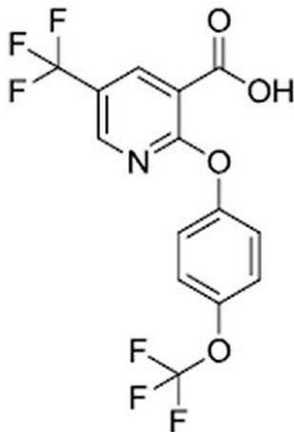
【 化 1 0 8 】



【 0 4 0 2 】

工程1:2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成(中間体ABC)

【 化 1 0 9 】



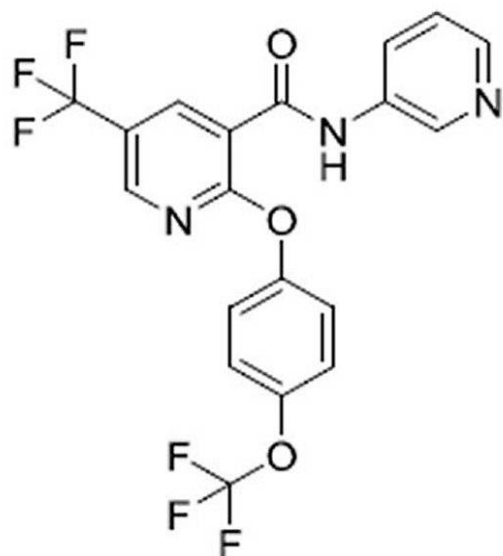
【 0 4 0 3 】

MeCN (5mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(510mg、2.26 mmol)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(322  $\mu$ L、2.49mmol)および炭酸セシウム(1.84g、5.65mmol)の混合物を80 で5時間攪拌し、次いで室温で4日間攪拌した(便宜上)。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(5:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で18時間攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、オフホワイトの固体として2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(604mg、1.65mmol、72.8%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 368.0[M+H]<sup>+</sup>。

【 0 4 0 4 】

工程2:N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 1 0】

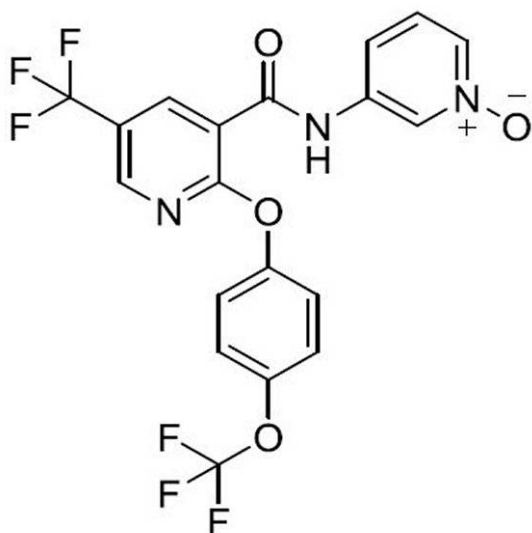


2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸 (250mg、0.68mmol) を、磁気攪拌棒を備えたスクリーキャップバイアルに添加し、ジクロロメタン (2.5mL) に溶解した。塩化オキサリル (72  $\mu$ L、0.82mmol) を添加し、続いて DMF を滴下し、混合物を 1 時間攪拌した。3-アミノピリジン (96mg、1.0mmol) およびトリメチルアミン (190  $\mu$ L、1.36mmol) を DCM (2.5mL) 中の溶液として滴下した。揮発物を減圧下で蒸発させ、残渣を分取逆相 HPLC (高 pH 方法) によって精製して、N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドを無色ガラスとして得た。(266 mg、0.6mmol、88% 収率) MS、ES<sup>+</sup> m/z 368.0 [M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.40-7.53 (m, 5 H) 8.18 (ddd, J=8.34, 2.53, 1.52 Hz, 1 H) 8.36 (dd, J=4.55, 1.52 Hz, 1 H) 8.55-8.60 (m, 1H) 8.73 (dd, J=2.53, 1.01 Hz, 1 H) 8.87 (d, J=2.02 Hz, 1 H) 10.88 (s, 1 H)

【0 4 0 5】

工程3: N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 1 1】



N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100mg、0.23mmol)を、磁気攪拌棒を備えたスクリーキャップバイアルに添加し、DCM(5mL)に溶解した。mCPBA (61mg、0.27mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)によって精製して、標題化合物を無色ガラスとして得た(69mg、0.15mmol、収率67%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 460.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.38-7.60(m, 6 H)8.05(ddd, J=6.32, 1.77, 1.01 Hz, 1 H)8.59(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.71-8.84(m, 2 H)11.04(s, 1 H)。

【0406】

以下の化合物を方法Pに従って合成した

【化112】



【0407】

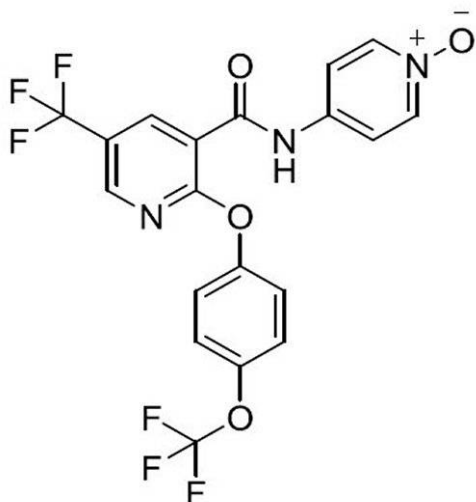
[表17]

【0408】

(実施例141)

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化113】



N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(実施例129、100mg、0.23mmol)を、磁気攪拌棒を備えたスクリーキャップ瓶に添加し、DCM(5mL)に溶解した。m-CPBA(61mg、0.27mmol)を加え、混合物を室温で15分間攪拌した。揮発物を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を分取逆相HPLC(高pH方法)により精製し、無色ガラス状物として所望の生成物を得た。(55 mg、0.12mmol、収率53%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 460.0[M+H]<sup>+</sup>。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 7.38-7.55(m, 4 H)7.69-7.80(m, 2 H)8.15-8.26(m,

2 H)8.58(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.73(d, J=1.26 Hz, 1 H)11.16(s, 1 H).

【 0 4 0 9 】

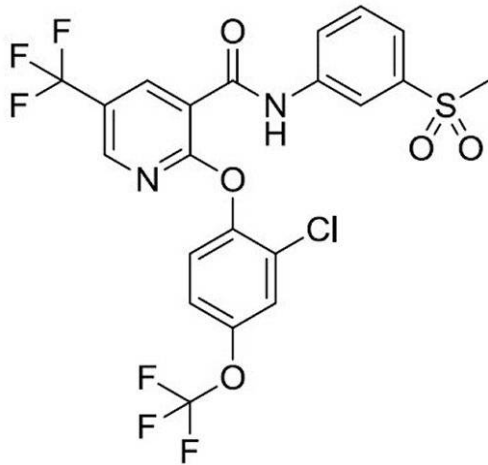
( 実施例 1 4 2 )

2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)  
-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 4 1 0 】

方法Q

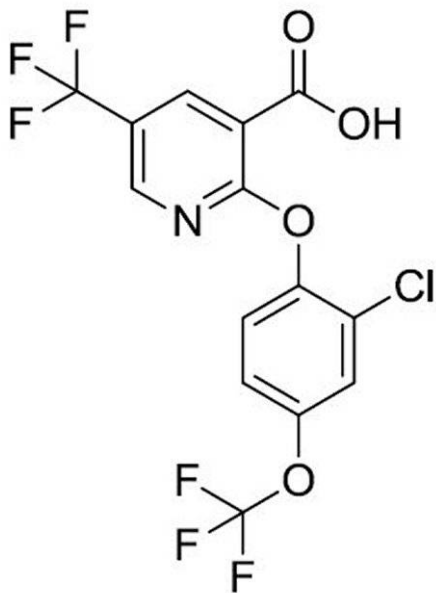
【 化 1 1 4 】



【 0 4 1 1 】

工程1:2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピ  
リジン-3-カルボン酸の合成

【 化 1 1 5 】



【 0 4 1 2 】

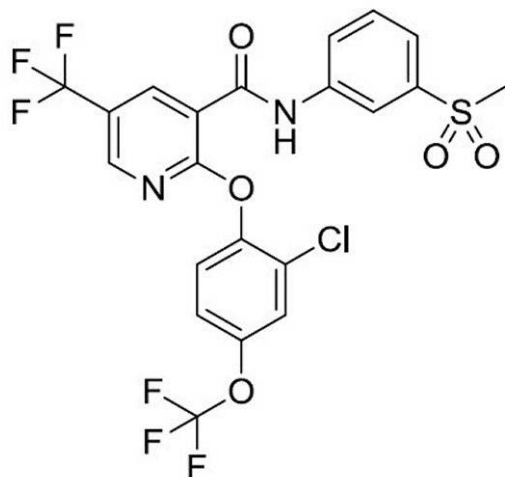
MeCN (2mL)中の2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.66

5mmol)、2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(141mg、0.665mmol)および炭酸セシウム(433mg、1.33mmol)の混合物を80 で68時間攪拌した。冷却後、内容物を20mLの水で希釈し、2N HClの注意深い添加によりpH 6に酸性化した。析出物を濾過によって集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(149.5mg、0.372mmol、56.0%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 401.9[M+H]<sup>+</sup>。

【0413】

工程2:2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化116】



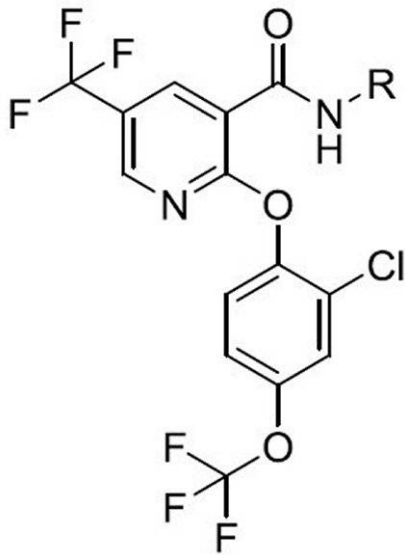
【0414】

クロロホルム(2mL)中の2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(33.4mg、0.0832mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(15.7mg、0.0915mmol)、HBTU(34.7mg、0.0915mmol)およびDIPEA(36.2 μL、0.208mmol)の混合物を室温で20時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水/MeOH(4:1)と反応させた。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で一晩攪拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体として2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34.8mg、0.0627mmol、75.4%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 554.9[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 11.07(s, 1 H), 8.74(br. s., 1 H), 8.64(d, J=2.27 Hz, 1 H), 8.40(s, 1 H), 7.99(d, J=7.58 Hz, 1 H), 7.81(d, J=2.53 Hz, 1 H), 7.65-7.74(m, 3 H), 7.52-7.57(m, 1 H), 3.23(s, 3 H)。

【0415】

以下の化合物を方法Qに従って合成した

【化 1 1 7】



【 0 4 1 6 】

[表 1 8 ]

【 0 4 1 7 】

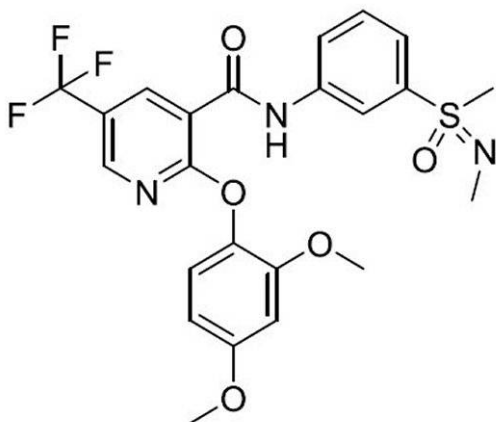
( 実施例 1 7 1 )

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【 0 4 1 8 】

R 方法

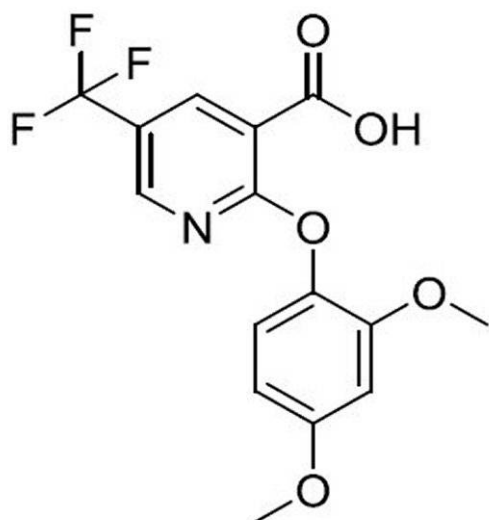
【化 1 1 8】



【 0 4 1 9 】

工程1:2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸の合成

【化 1 1 9】

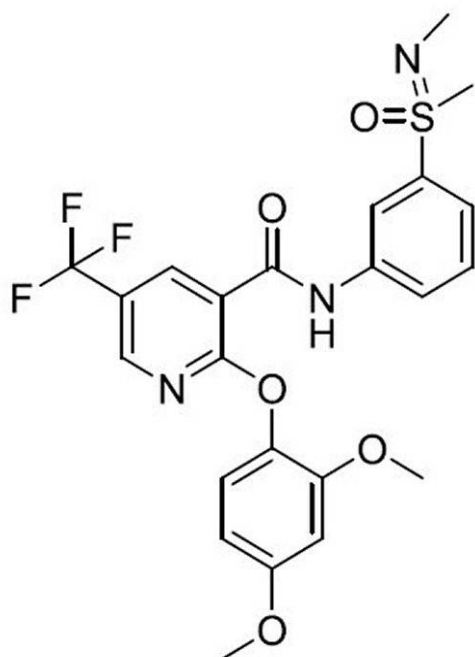


2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(1.5g、6.7mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに充填し、アセトニトリル(15mL)を添加した。炭酸セシウム(4.3g、13.3mmol)および2,4ジメトキシフェノール(1.1g、7.3mmol)を加え、混合物を12時間加熱還流した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、残渣を水に溶解した。2N HCLを注意深く加えてpHを約3に調整し、得られた析出物を濾取し、水ですすぎ、吸引乾燥させて、所望の生成物を固体として得た。(1.75g、5.1mmol、収率76%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 344.0[M+H]<sup>+</sup>。

【0420】

工程2:2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 2 0】



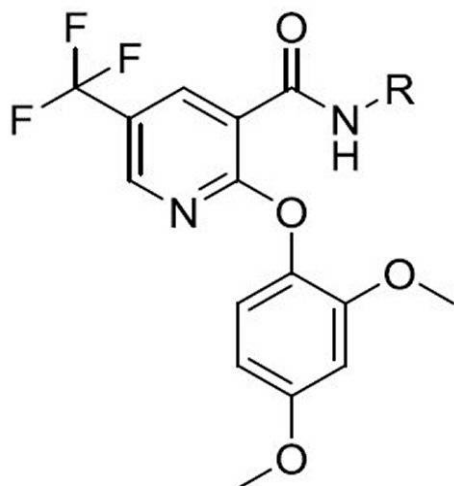
2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.44mmol)をスクリュウキャップバイアルに添加し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(122 μL、0.87mmol)およびHBTU(200mg、0.52mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪

拌した。3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)アニリン(81mg、0.44mmol)を添加し、撹拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物をベージュ色の固体として得た。(111 mg、0.22mmol、50%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 510.4[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 2.49(s, 3 H)3.12(s, 3 H)3.66-3.71(m, 3 H)3.79(s, 3 H)6.57(dd, J=8.84, 2.78 Hz, 1 H)6.72(d, J=2.78Hz, 1 H)7.20(d, J=8.84 Hz, 1 H)7.56-7.61(m, 1 H)7.62-7.69(m, 1 H)7.96(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.32(s, 1 H)8.50(d, J=2.27 Hz, 1 H)8.65(d, J=1.52 Hz, 1 H)10.93(s, 1 H)。

【0421】

以下の化合物を方法Rに従って合成した

【化121】



【0422】

[表19]

【0423】

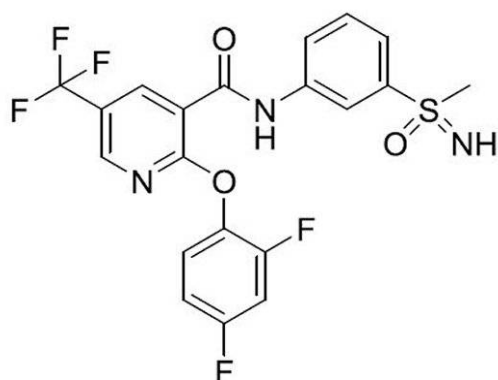
(実施例174)

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド

【0424】

方法S

【化122】

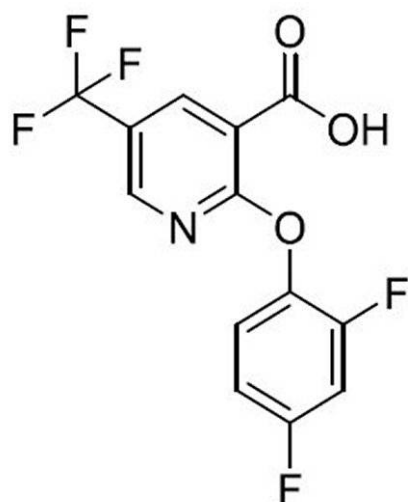


【0425】

工程1: 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン

酸

【化 1 2 3】

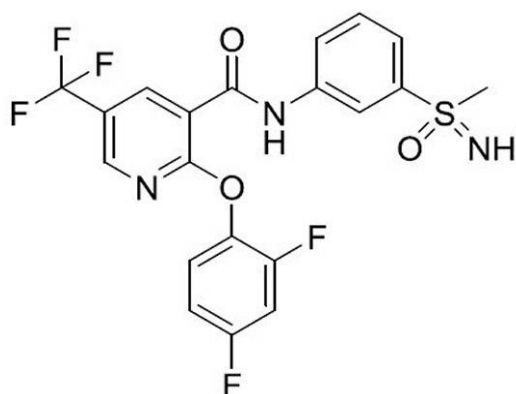


2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(1.5g、6.7mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、アセトニトリル(15mL)を添加した。炭酸セシウム(4.3g、13.3mmol)および2,4-ジフルオロフェノール(952mg、7.3mmol)を加え、混合物を12時間加熱還流した。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣を水に溶解した。2N HClの添加によりpHを約3に調整し、得られた析出物を濾取し、水ですすぎ、吸引乾燥させて、所望の生成物を白色固体として得た(1.9g、2.1mmol、収率91%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 320[M+H]<sup>+</sup>。

【0 4 2 6】

工程2:2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化 1 2 4】

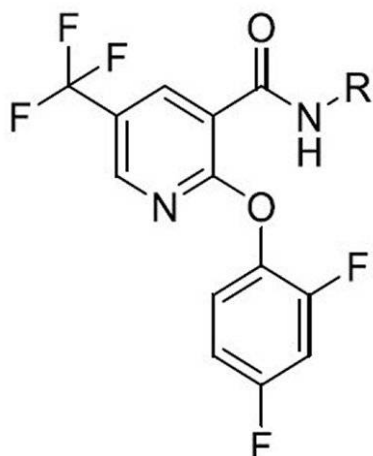


2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボン酸(150mg、0.44mmol)をスクリュウキャップバイアルに添加し、DMF(3mL)に溶解した。トリエチルアミン(122 μL、0.87mmol)およびHBTU(200mg、0.52mmol)を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)アニリン(75mg、0.44mmol)を添加し、攪拌をさらに12時間続けた。分取逆相HPLC(高pH方法)による精製により、標題化合物をベージュ色の固体として得た。(97 mg、0.21mmol、収率47%)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 472.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.07(s, 3 H)7.46-7.59(m, 2 H)7.59-7.66(m, 1 H)7.67-7.74(m, 1 H)7.96(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.39(t, J=1.77 Hz, 1 H)8.61(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.72(d, J=1.52 Hz, 1 H)11.03(s, 1 H)。

【0 4 2 7】

以下の化合物を方法Sに従って合成した：

【化 1 2 5】



【 0 4 2 8 】

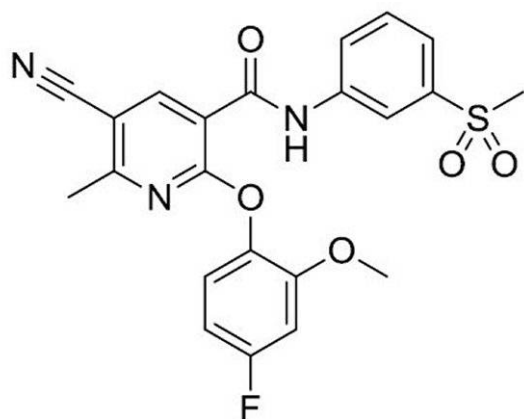
[表 2 0 ]

【 0 4 2 9 】

( 実施例 1 7 7 )

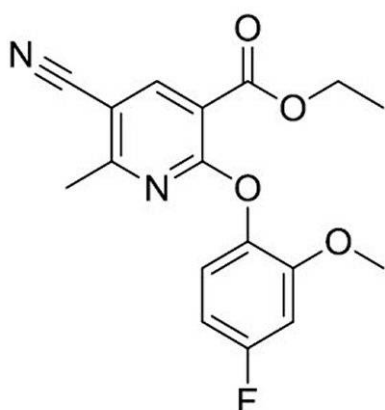
5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

【化 1 2 6】



工程1:5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸エチルの合成

## 【化 1 2 7】



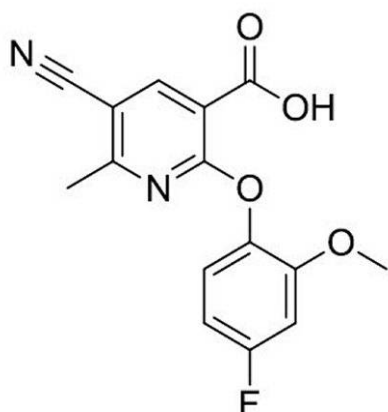
## 【 0 4 3 0】

2-クロロ-5-シアノ-6-メチルピリジン-3-カルボキシリ化(150mg、0.668mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(95.1 $\mu$ L、0.835mmol)および炭酸セシウム(653mg、2.00mmol)のMeCN(5mL)混合物を60 $^{\circ}$ Cで1時間撹拌した。冷却後、内容物を水で処理し、室温で一晩撹拌した。沈殿物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、緑がかった灰色の固体としてエチル5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-ピリジン-3-カルボキシレート(135mg、0.409mmol、収率61.2%)を得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 331.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.64(s, 1 H), 7.20(dd, J=8.97, 5.94 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.48, 2.65 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 4.33(q, J=7.07 Hz, 2 H), 3.70(s, 3 H), 2.46(s, 3 H), 1.32(t, J=7.07 Hz, 3 H)。

## 【 0 4 3 1】

工程2:5 シアノ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メチル ピリジン 3 カルボン酸の合成

## 【化 1 2 8】



## 【 0 4 3 2】

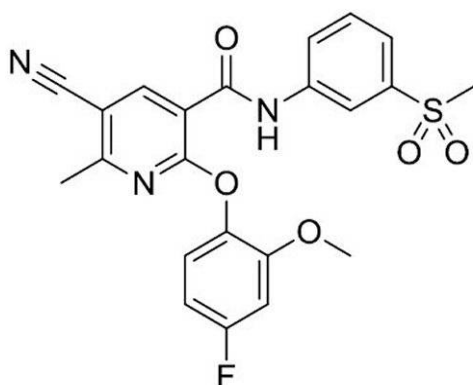
THF (2mL)および水(0.1mL)中のエチル5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボキシレート(135mg、0.409mmol)および水酸化リチウム一水和物(18.9mg、0.450mmol)の混合物を室温で2時間撹拌した。溶剤をN<sub>2</sub>気流で除去し、残渣を水中に溶解した。6N HClを注意深く添加することによってpHをpH 5に下げ、生成物をCHCl<sub>3</sub>(4 $\times$ )で抽出し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シアノ-2-

4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-ピリジン-3-カルボン酸(77.2mg、0.255 mmol、62.5%収率)を黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 303.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.55(br. s., 1 H), 8.57(s, 1 H), 7.19(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.82(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.70(s, 3 H), 2.44(s, 3 H)。

【0433】

工程3:5 シアノ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メチル N (3 メチルスルホニルフェニル)ピリジン 3 カルボキサミドの合成

【化129】



【0434】

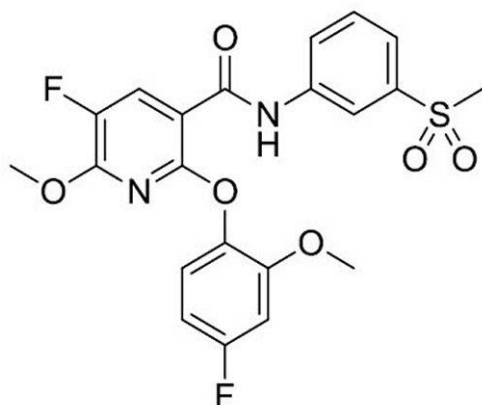
クロロホルム(3mL)中の5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチルピリジン-3-カルボン酸(75.0mg、0.248mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(46.7mg、0.273mmol)、HBTU(113mg、0.298mmol)およびDIPEA(130 μL、0.744mmol)の混合物を室温で19時間攪拌した。内容物をEtOAcで希釈し、水(3×)、ブライン(1×)で洗浄し、MgSO<sub>4</sub>で乾燥し、溶媒を真空中で除去して残渣を得、これを自動順相クロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘプタン、4gシリカゲルカートリッジ)によって精製して、5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(49.0mg、0.108mmol、43.4%収率)を淡黄色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 456.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 10.89(s, 1 H), 8.57(s, 1 H), 8.39(s, 1 H), 7.94-7.99(m, 1 H), 7.64-7.72(m, 2 H), 7.31(dd, J=8.84, 5.81 Hz, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.84(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.71(s, 3 H), 3.22(s, 3 H)。

【0435】

(実施例178)

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基フェノキシ)-6-メトキシ基-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

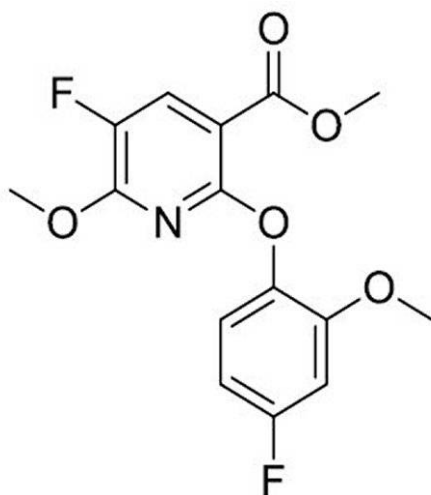
## 【化 1 3 0】



## 【 0 4 3 6】

ステップ1: メチル5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボキシレートの合成

## 【化 1 3 1】



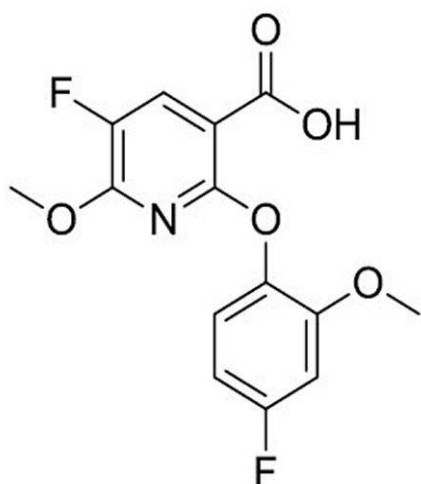
## 【 0 4 3 7】

メチル2-クロロ-5-フルオロ-6-メトキシピリジン-3-カルボキシレート(200mg、0.911mmol)、4-フルオロ-2-メトキシフェノール(114  $\mu$ L、1.00mmol)および炭酸セシウム(742mg、2.28mmol)のMeCN(8mL)中混合物を80  $^{\circ}$ Cで3時間攪拌し、次いで攪拌しながら室温に冷却した。水(30mL)およびメタノール(5mL)を添加し、得られた混合物を短時間超音波処理し、次いで4時間攪拌した。析出物を濾過により収集し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、ベージュ色の固体としてメチル5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボキシレート(237mg、0.727mmol、79.9%収率)を得た。MS、E S<sup>+</sup> m/z 326.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.12(d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.18(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H), 7.09(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.81(td, J=8.46, 2.78 Hz, 1 H), 3.83(s, 3 H), 3.72(s, 3 H), 3.57(s, 3 H)。

## 【 0 4 3 8】

工程2: 5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸の合成

## 【化 1 3 2】



## 【 0 4 3 9 】

5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシピリジン-3-カルボン酸メチル(231mg、0.710mmol)および水酸化リチウム一水和物(32.8mg、0.781mmol)のTHF(3mL)および水(0.1mL)中混合物を室温で48時間攪拌した。溶媒をN<sub>2</sub>気流で除去し、内容物を水(15ml)で希釈した。内容物を濾過し、2N HClを注意深く添加することによって濾液のpHをpH 4に低下させた。1時間攪拌した後、析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)-6-メトキシ基-ピリジン-3-カルボン酸(201mg、0.646mmol、収率90.9%)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 312.0[M+H]<sup>+</sup>。

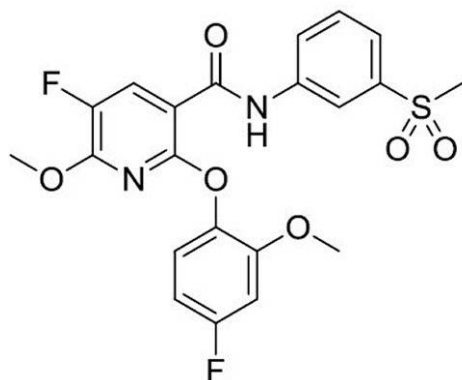
## 【 0 4 4 0 】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.05(br. s., 1 H), 8.08(d, J=10.11 Hz, 1 H), 7.17(dd, J=8.84, 6.06 Hz, 1 H), 7.08(dd, J=10.74, 2.91 Hz, 1 H), 6.80(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H), 3.72(s, 3 H), 3.56(s, 3 H)。

## 【 0 4 4 1 】

工程3:5 フルオロ 2 (4 フルオロ 2 メトキシ基 フェノキシ) 6 メトキシ基 N (3 メチルスルホニルフェニル)ピリジン 3 カルボキサミドの合成

## 【化 1 3 3】



## 【 0 4 4 2 】

クロロホルム(2mL)中の5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシ基-フェノキシ)

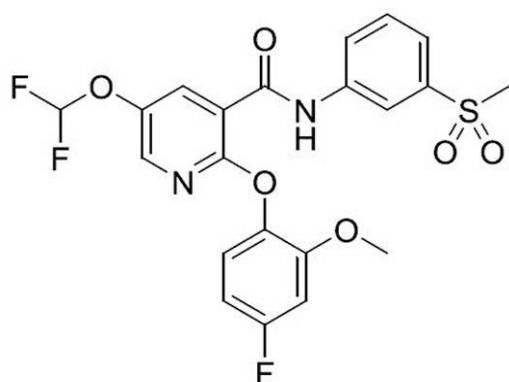
6-メトキシ基ピリジン-3-カルボン酸(40mg、0.129mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(24.2mg、0.141mmol)、HBTU(53.6mg、0.141mmol)およびDIPEA(56.0  $\mu$ L、0.321mmol)の混合物を室温で22時間撹拌した。LCMSによると、反応は~25%のみ完了した。50 で54時間撹拌した。溶媒を $N_2$ 気流で除去し、残渣を水/MeOH(3:1)で処理した。この混合物を短時間超音波処理し、次いで室温で24時間撹拌した。得られた析出物を濾過により集め、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(45.8mg、0.0986mmol、76.7%収率)を白色固体として得た。MS、 $ES^+$   $m/z$  465.1[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) 10.52(s, 1 H), 8.38(s, 1 H), 8.14(d, J=9.85 Hz, 1 H), 7.99(d, J=7.07 Hz, 1 H), 7.63-7.70(m, 2 H), 7.39-7.44(m, 1 H), 7.11(dd, J=10.74, 2.65 Hz, 1 H), 6.85(td, J=8.59, 2.78 Hz, 1 H), 3.75(s, 3 H), 3.64(s, 3 H), 3.22(s, 3 H).

【0443】

(実施例179)

5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド

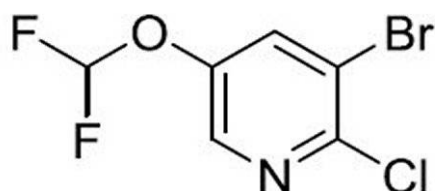
【化134】



【0444】

工程1:3-ブロモ-2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンの合成

【化135】

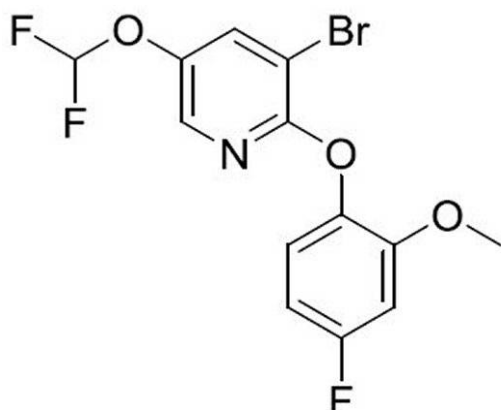


【0445】

磁気撹拌棒を備えた丸底フラスコに、5-ブロモ-6-クロロ-ピリジン-3-オール(1.0g、4.8mmol)を充填し、次いでアセトニトリル(20mL)および水(20mL)を添加した。固体水酸化カリウム(5.4g、96mmol)を加え、混合物をドライアイス/アセトン浴中で冷却した。混合物が凍結し始めたら、1-[[[プロモ(ジフルオロ)メチル]-エトキシ-ホスホリル]オキシエタン(2.6g、9.6mmol)]を添加し、混合物を室温まで温めた。粗混合物を水とジエチルエーテルとの間に分配し、エーテル層を集め、乾燥し、濃縮して所望の生成物を含む無色オイルを得、これをさらに精製することなく使用した。

【0446】

工程2:3- ブロモ-2-クロロ-5-(ジフルオロメトキシ)ピリジンの合成  
【化136】



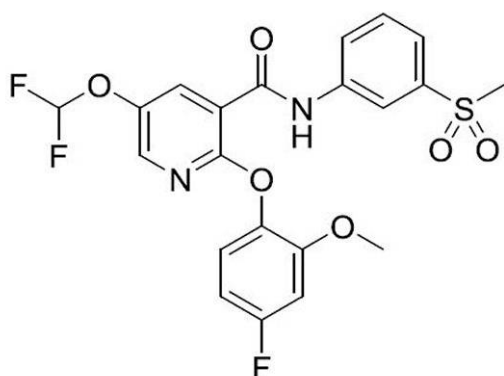
## 【0447】

工程1からの粗生成物(1.2g、4.6mmol)を、磁気攪拌棒を備えた丸底フラスコに添加し、アセトニトリル(20mL)に溶解した。4-フルオロ-2-メトキシフェノール(726mg、5.11mmol)および炭酸セシウム(1.7g、5.1mmol)を加え、混合物を60℃に24時間加熱した。室温に冷却した後、粗混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~35% EtOAc)によって精製して、所望の生成物を無色オイルとして得、これを放置して固化させた(1.1g、3.1mmol)。MS, ES<sup>+</sup> m/z 364.0/365.0[M+H]<sup>+</sup>。

## 【0448】

工程3:5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化137】



## 【0449】

磁気攪拌棒を備えたマイクロ波バイアルに、3-ブロモ-5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)ピリジン(250mg、0.69mmol)、DPEPhos(27.7)mg、0.05mmol)、酢酸パラジウム(II)(3.85mg、0.02mmol)、3-メチルスルホニルアニリン(235mg、1.37mmol)、および水酸化セシウム(1.2g、6.9mmol)を添加した。バイアルを密封し、排気し、窒素で3回再充填し、次いでトルエン(4mL)およびクロロホルム(0.17mL)を添加した。得られた混合物を80℃に18時間加熱し、室温に冷却した後、ジクロロメタンで希釈し、セライトのプラグを通して濾過した。透明な濾液を濃縮し、分取逆相HPLC(高pH方法)によ

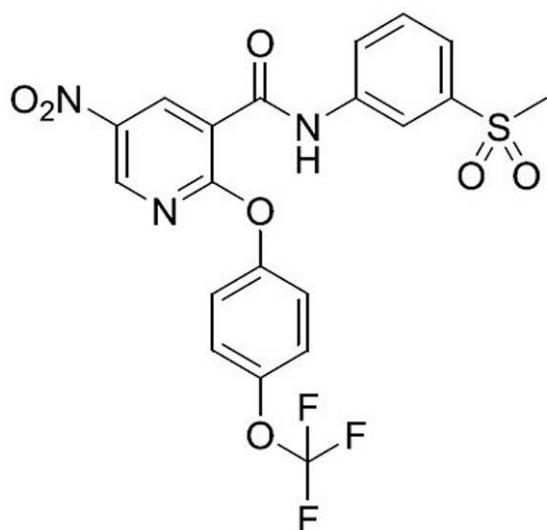
って精製して、所望の生成物を無色固体として得た(166mg、50.1%収率)。MS、ES<sup>+</sup> m/z 483.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ppm 3.18-3.26(m, 3 H)3.68-3.72(m, 3 H)6.83(td, J=8.53, 2.91 Hz, 1 H)7.06-7.11(m, 1 H)7.32(dd, J=8.72, 5.94 Hz, 1 H)7.64-7.73(m, 2 H)7.93-8.02(m, 1 H)8.07(d, J=3.03 Hz, 1 H)8.16(d, J=2.78 Hz, 1 H)8.41(s, 1 H)10.90(s, 1 H)

【0450】

(実施例180)

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド

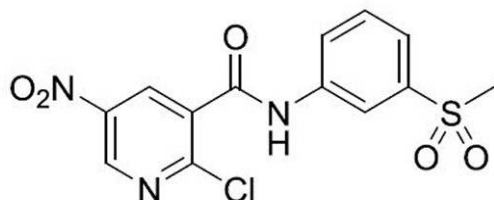
【化138】



【0451】

工程1:2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化139】



【0452】

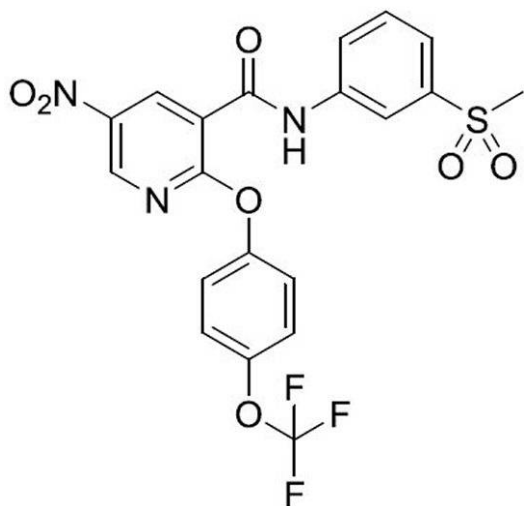
ジクロロメタン(200mL)中の攪拌溶液of2-クロロ-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボン酸(10g、49.37mmol)に、塩化オキサリル(6.35mL、74.06mmol)を加えた。DMF (g、2.47mmol)(3滴)を添加した。溶液からの気泡が見られなくなるまで、溶液を室温で5時間攪拌した。3-メチルスルホニルアニリン(10.14g、59.24mmol)を添加した。N, N-ジイソプロピルエチルアミン(17.72mL、98.74mmol)を溶液に滴下して加えた。溶液を室温で1時間攪拌した。DCM (200mL)を加え、溶液を塩酸水溶液(1N、2×100mL)、ブライン(100mL)で抽出し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(30~100%傾き)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、2-クロロ-N-(3

-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボキサミド(11.28g、22.195mmol、44.957%収率)を紫色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 356.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400MHz、クロロフォーム-d) ppm 3.02-3.11(m、3H)7.60-7.82(m、3H)7.94-8.05(m、1H)8.61(d、J=2.78Hz、1H)9.22-9.31(m、1H)。

【0453】

工程2:N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

【化140】



【0454】

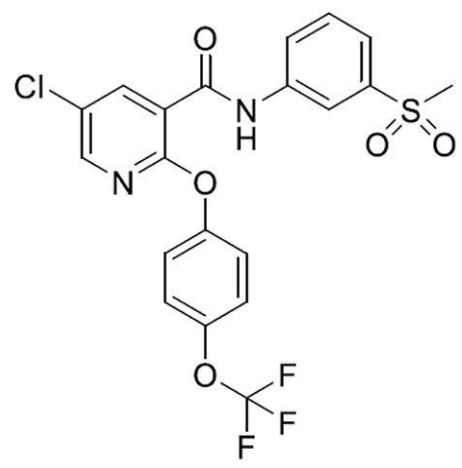
アセトニトリル(100mL)、4-(トリフルオロメトキシ)フェノール(5.88g、33mmol)および炭酸カリウム(6.08g、44mmol)中の2-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-ピリジン-3-カルボキサミド(11.18g、22mmol)の攪拌溶液に添加した。溶液を60℃で一晩攪拌した。溶液を室温に冷却し、濾過して固体を除去した。水(300mL)を加えた。わずかに着色した固体を濾過によって単離し、乾燥させて、わずかに着色した固体としてN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(10.43g、20.969mmol、95.32%収率)を得た。100mgの少量の試料を、酢酸エチル/ヘプタン(0~60%)で溶離したISCO上で精製して、白色固体としてN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(10.43g、20.97mmol、95.32%収率)を得た。MS、ES<sup>+</sup>m/z 498.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.12(s, 3 H)7.26-7.38(m, 3 H)7.43(d, J=8.84 Hz, 2 H)7.61-7.70(m, 1 H)7.79(dd, J=7.83, 1.26 Hz, 1 H)8.10-8.21(m, 2 H)9.12(d, J=2.78 Hz, 1 H)9.48(d, J=2.78 Hz, 1 H)9.68(s, 1 H)。

【0455】

(実施例181)

5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド

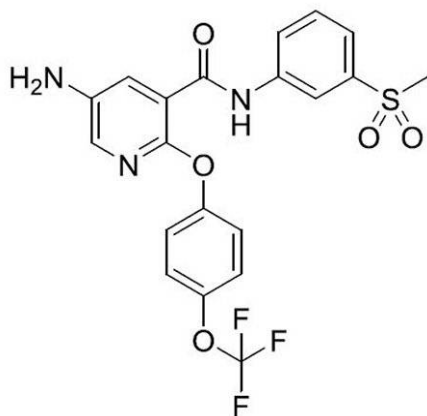
## 【化 1 4 1】



## 【 0 4 5 6】

工程1:5 アミノ N (3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 4 2】



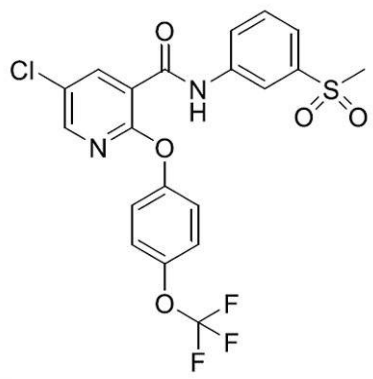
## 【 0 4 5 7】

THF (50mL) およびエタノール(100mL)中のN-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(10.33g、20.77mmol)の攪拌溶液に、炭素上パラジウム10%(g、20.77mmol)を添加した。溶液を窒素で5分間バブリングした。溶液に水素バルーンを充填し、2日間攪拌した。溶液を濾過し、濃縮した。残渣をメタノール/DCM(0~8%)で溶出するISCOで精製して、5-アミノ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(4.64g、9.9268mmol、47.799%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 468.0[M+H]<sup>+</sup>。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3.15-3.26(m, 3 H)5.44(s, 2 H)7.12-7.21(m, 2 H)7.30-7.41(m, 3 H)7.60-7.71(m, 3 H)7.92(d, J=7.58 Hz, 1 H)8.38(s, 1 H)10.76(s, 1 H)。

## 【 0 4 5 8】

工程2:5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミドの合成

## 【化 1 4 3】



## 【 0 4 5 9】

水(3mL)中の5-アミノ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(200mg、0.4300mmol)の攪拌溶液に、塩酸(2mL)を加えた。溶液を氷水浴に冷却した。水(0.2mL)に溶解した亜硝酸ナトリウム(32.48mg、0.4700mmol)を加えた。0 で15分間攪拌した後、水(1mL)に溶解した塩化銅(II)(172.59mg、1.28mmol)を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。溶液を酢酸エチル(2×3mL)で抽出した。合わせた有機溶液を水(2mL)、食塩水(2mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶液を濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/ヘプタン(0~50%)で溶出するISCOで精製して、5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(43mg、0.0883mmol、20.642%収率)を白色固体として得た。MS、ES<sup>+</sup> m/z 487.0[M+H]<sup>+</sup>。1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) ppm 3.11(s, 3 H)7.24-7.32(m, 2 H)7.39(d, J=8.34 Hz, 2 H)7.58-7.68(m, 1 H)7.74-7.83(m, 1 H)8.10(d, J=8.08 Hz, 1 H)8.17(t, J=1.89 Hz, 1 H)8.23(d, J=2.53 Hz, 1 H)8.70(d, J=2.53 Hz, 1 H)9.79(s, 1 H)。

## 【 0 4 6 0】

アッセイ方法

## 【 0 4 6 1】

上記で例示したピリジンカルボキサミド誘導体がNav1.8チャネルを阻害する能力を、以下に記載する方法の1つ以上を使用して決定した。

## 【 0 4 6 2】

HEK Nav1.8 1/ 2安定発現細胞株

## 【 0 4 6 3】

1/ 2サブユニットを有するヒトNav1.8(hNav1.8)イオンチャネルを安定に発現するHEK293細胞株を構築した。該細胞系は、蛍光および電気生理学に基づくアッセイにおけるIC<sub>50</sub>判定に適している。電気生理学のアッセイにおける作用薬理学的研究のメカニズムを形成することも適切である。HEK293 Nav1.8電池を、DMEM/高グルコース培地、10%ウシ胎仔血清、ピルビン酸ナトリウム(2mM)、選択剤G418(400mg/L)を含むHepes(10mM)およびピュロマイシン(0.5mg/L)中、37 °C、10% CO<sub>2</sub>で被着材単層として増殖させる。

## 【 0 4 6 4】

Nav<sub>v</sub> 1.8 蛍光抑制試験

## 【 0 4 6 5】

化合物は、車両としてDMSOを使用して、10mM原液に調製されるか、または供給された。マトリックスマルチチャンネルピペッターを用いて濃度-応答曲線を作成した。化合物源プレートは、10mM化合物ストックを希釈して、96ウェルv底板中のDMSO中500 μM(100x)溶液を作製することによって作製した。次いで、化合物を100% DMSO中で連続希釈して、5点、4倍希釈スキーム用量応答曲線を生成した。2 次いで、100 × 用量応答曲線の μLをプレインキュベーションおよび刺激アッセイプレートに添加した。100 次いで、μLの予備イン

キュベーション緩衝液および200  $\mu$ Lの刺激緩衝液を板に添加し、1%の最終DMSO濃度を有する5  $\mu$ M~0.02  $\mu$ Mの最終アッセイ試験濃度範囲を得た。

【0466】

分析当日、プレートを洗浄して、2K EBSS緩衝液(135mM NaCl、2mM KCl、5mMグルコース、2mM CaCl<sub>2</sub>、1mM MgCl<sub>2</sub>、10mM HEPES、pH 7.4)を用いて細胞培養培地を除去した。Na感受性蛍光色素であるAsante Natrium Green-2(ANG-2)を60分間インキュベートして平衡化させ、次いで2K EBSSで洗浄する。プレートを蛍光プレートリーダー(FLIPR™, Molecular Devices)に移し、励起波長490nmおよび発光波長565nmを用いて蛍光を測定する。化合物を、ウアイン(30  $\mu$ M)の存在下、最終試験濃度で5分間プレインキュベートして、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交換体を介するNa<sup>+</sup>流出を阻害する。予備インキュベーション相に続いて、hNav1.8チャンネルを10  $\mu$ Mのピレスロイドデルタメトリンで刺激して、チャンネル不活性化を防止する。車両および30  $\mu$ Mテトラカインをそれぞれネガティブコントロールおよび陽性対照として用いて、このアッセイを15分間行った。陰性および陽性対照ウェルに対する蛍光の最大変化を計算し、ロジスティック式に適合させてIC<sub>50</sub>を決定した。

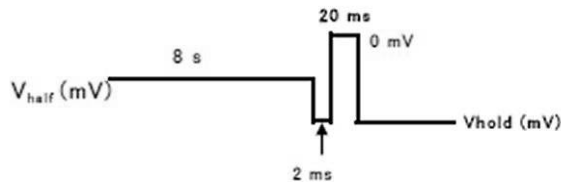
【0467】

PatchXpress Na<sub>v</sub> 1.8 インヒビションアッセイ

【0468】

HEK-Nav1.8 1/2電池を、PatchXpress自動パッチクランププラットフォーム(Molecular Devices)を使用して、全電池パッチクランプにおいて記録した。接着単層をトリプシン処理した後、最低30分間穏やかに揺動させることにより、細胞懸濁液を得た。化合物を10mM DMSOストックから調製した。

プロトコル1



【0469】

Nav1.8チャンネル変形例を、電池を最初に-100 mVの保持電位で電圧クランプして、Nav1.8を閉鎖静止状態に維持するプロトコル1を用いて評価した。電流の大きさが安定になった後、定常状態の不活性化の midpoint 電圧を、一連の5秒の調整工程を用いて、各セルについて決定し、次第に減極された電圧(-100~0mV)にした。保持電位を、約50%の不活性化を生じる電圧にリセットした( $V_{half}$ -PatchXpressスクリプトを介して自動的に設定)ので、閉鎖および不活性化されたチャンネル抑制を評価することができる。プロトコル1は、電流振幅が安定するまで0.1Hzの周波数で実行されました(PatchXpressの台本によって自動的に決定される)。Nav電流振幅に対する試験試薬の効果を、化合物添加およびウォッシュアウトのタイミングを決定するカスタムPatchXpress安定性スクリプトを用いてモニターした。データを処理し、DataXpress 2.0(Molecular Devices)を用いて分析した。阻害パーセンはMicrosoft Excelを用いて計算し、化合物ブロックを、式、%阻害= $\frac{((Ctrl+Wash)/2)-薬物}{((Ctrl+Wash)/2)} \times 100$ (上記の概略図を参照のこと)に従って、制御およびウォッシュアウト電流の平均に正規化する。Xlfitソフトウェア(IDBS)4 Parameter Logistic ModelまたはSigmoidal Dose-Response Modelを使用して、正規化された濃度応答関係を適合させた。

【0470】

$v$ 1.8 自動パッチクランプ-IonFlux<sup>HT</sup>法

【0471】

IonFlux HT自動全細胞パッチクランプ装置(Fluxion Biosciences, Inc., Alameda, CA U

SA)を使用して、内向きナトリウム電流を記録した。

【0472】

電池：HEK-293電池を、ヒトNa<sub>v</sub> 1.8 cDNA(X型電位依存性ナトリウムチャンネルアルファサブユニット、アクセション番号NM\_006514)およびヒトサブユニット1(アクセション番号NM\_001037)で安定にトランスフェクトした。電池をトリプシンで回収し、記録前に室温で無血清培地中に維持した。電池を洗浄し、器具に適用する前に電池外溶液に再懸濁した。

【0473】

試験濃度：ストック溶液を最終アッセイ濃度の300倍でDMSO中で調製し、アッセイの日まで-80℃で保存した。アッセイの日に、ストック溶液のアリコート解冻し、そして外部溶液中に希釈して、最終試験濃度を作製した。0.33% DMSOの最終濃度を、アッセイ化合物およびコントロールの各濃度について維持した。

【0474】

記録条件：細胞内溶液(mM)：100 CsF、45 CsCl、5 NaCl、10 HEPES、5 EGTA(pH 7.3、1M CsOHで滴定)。

【0475】

細胞外液(mM)：150NaCl、4 BaCl、1 MgCl<sub>2</sub>、1.8 CaCl<sub>2</sub>、10 HEPES、5グルコース(pH 7.4、10M NaOHで滴定)。

【0476】

ナトリウムチャンネルが脱分極した膜電位に保たれると、チャンネルは開いて不活性化し、膜電位が過分極した膜電位に戻るまで不活性化したままである。このとき、不活性化したチャンネルは閉状態に回復する。脈拍2では脈拍1と比較してより多くの阻害を示す化合物は状態依存性インヒビターである。一例はテトラカインであり、テトラカインは、強直または開放状態よりも不活性化状態ではるかに強力な阻害剤である。

【0477】

電池は-120mVで50ms保持された後、-10mVに2秒間段階的に移行し、ナトリウムチャンネルを完全に不活性化し(脈拍1)、-120mVに10ms段階的に戻した(不活性化から完全に回復するために、しかし、阻害剤が結合したチャンネルは不活性化から回復しない)後、-10mVに50ms段階的に移行した(脈拍2)。掃引間隔は20s(0.05Hz)である。各濃度の化合物を2分間適用した。アッセイは室温で行った。

【0478】

参照化合物：テトラカインを陽性対照として使用し、試験化合物と同時に試験した。

【0479】

データ解析：制御段階で3nAを超える電流振幅のみを解析した。工程終了時の-10mV(すなわち電流のピーク)と残留電流との差を測定することにより、ナトリウム電流の振幅を計算した。ナトリウム電流を、車両制御条件で、次いで、それぞれの2分間の化合物適用の端部に評価した。個々の細胞トラップ結果を車両対照の大きさに正規化し、それぞれの化合物濃度について平均±SEMを計算した。これらの数値をプロットし、推定IC<sub>50</sub>カーブフィットを計算した。

【0480】

上に例示したピリジンカルボキサミド化合物の推定IC<sub>50</sub>値を表1に列挙する。

【0481】

[表21]

【0482】

(参考文献)

本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、本明細書で開示される被検者事項が関係する当業者の量を示す。すべての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、あたかも各個々の刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献が参考として援用されるように具体的かつ個別に示されたかのように、参考として本明細書に援用される。多数の特許出願、特許、および他の参考文献が本明細書中で言及

されているが、このような参考文献はこれらの文献のいずれも当技術分野における共通の一般知識の一部を形成することを容認するものではないことが理解されるのであろう。

【0483】

疼痛医学:必須レビュー、Young, RJ, Nguyen, M, Nelson, E, Urman, Eds. Springer, Cham, Switzerland. 2017, ISBN 978-3-319-43131-4.

Yekkirala, A. S.; Roberson, D. P.; Bean, B. P.; Woolf, C. J., Breaking barriers to novel analgesic drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2017, 16(8), 544-563.

Skolnick, P., The Opioid Epidemic: Crisis and Solutions. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, Vol 58 2018, 58, 143-159.

Catterall, W. A., Voltage-gated sodium channels at 60:構造、機能および病態生理。 *J Physiol-London* 2012, 590(11), 2577-2589.

Ruiz, M. D.; Kraus, R. L., Voltage-Gated Sodium Channels: Structure, Function, Pharmacology, and Clinical Indications. *J Med Chem* 2015, 58(18), 7093-7118.

Yu, F. H.; Catterall, W. A., Overview of voltage-gated sodium channel family. *Genome Biol* 2003, 4(3).

Eijkelkamp, N.; Linley, J. E.; Baker, M. D.; Minett, M. S.; Cregg, R.; Werdehausen, R.; Rugiero, F.; Wood, J. N., Neurological perspectives on voltage-gated sodium channels. *脳*2012, 135, 2585-2612.

Bagal, S. K.; Chapman, M. L.; Marron, B. E.; Prime, R.; Storer, R. I.; Swain, N. A., 疼痛に対するナトリウムチャネル変調器の最近の進歩。 *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2014, 24(16), 3690-3699.

Jukic, M.; Kikelj, D.; Anderluh, M., Isoform Selective Voltage-Gated Sodium Channel Modulators and Therapy of Pain. *Curr Med Chem* 2014, 21(2), 164-186.

Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Vetter, I., The pharmacology of voltage-gated sodium channel activators. *Neuropharmacology* 2017, 127, 87-108.

Vetter, I.; Deuis, J. R.; Mueller, A.; Israel, M. R.; Starobova, H.; Zhang, A.; Rash, L. D.; Mobli, M., Na(V)1.7を疼痛標的として遺伝子から薬理学へ。 *Pharmacology & Therapeutics* 2017, 172, 73-100.

Bennett, D. L. H.; Woods, C. G., Painful and painless channelopathies. *Lancet Neurol* 2014, 13(6), 587-599.

McCormack, K.; Santos, S.; Chapman, M. L.; Krafte, D. S.; Marron, B. E.; West, C. W.; Krambis, M. J.; Antonio, B. M.; Zellmer, S. G.; Printzenhoff, D.; Padilla, K. M.; Lin, Z. X.; Wagoner, P. K.; Swain, N. A.; Stuppel, P. A.; de Groot, M.; Butt, R. P.; Castle, N. A., 電圧センサ部 interaction site for selective small molecule inhibitors of voltage-gated sodium channels. *P Natl Acad Sci USA* 2013, 110(29), E2724-E2732.

Donnell, A.; Collins, S.; Ali, Z.; Iavarone, L.; Surujbally, R.; Kirby, S.; Butt, R. P., Efficacy of Nav1.7 有痛性糖尿病性末梢神経障害被検者を対象とした無作為化プラセボ対照二重盲検試験におけるブロックPf-05089771。 *疼痛*2018.

Zakrzewska, J. M.; Palmer, J.; Morisset, V.; Giblin, G. M. P.; Obermann, M.; Ettlin, D. A.; Cruccu, G.; Bendtsen, L.; Estacion, M.; Derjean, D.; Waxman, S. G.; Layton, G.; Gunn, K.; Tate, S., 三叉神経痛患者におけるNav1.7選択的ナトリウムチャネル遮断薬の安全性および有効性:二重盲検プラセボ対照ランダム化中止第2a相試験。 *The Lancet Neurology* 2017, 16(4), 291-300.

Han, C. Y.; Huang, J. Y.; Waxman, S. G., Sodium channel Na(v)1.8 Emerging links to human disease. *Neurology* 2016, 86(5), 473-483.

Akopian, A. N.; Sivilotti, L.; Wood, J. N., A tetrodotoxin-resistant voltage-gated sodium channel expressed by sensory neurons. *Nature* 1996, 379(6562), 257.

Shields, S. D.; Ahn, H.-S.; Yang, Y.; Han, C.; Seal, R. P.; Wood, J. N.; Waxman, S. G.; Dib-Hajj, S. D., Nav1.8式は、マウス末梢神経系における侵害受容器に限定

されない。PAIN(R) 2012, 153(10), 2017-2030.

Akopian, A. N.; Souslova, V.; England, S.; Okuse, K.; Ogata, N.; Ure, J.; Smith, A.; Kerr, B. J.; McMahon, S. B.; Boyce, S.; Hill, R.; Stanfa, L. C.; Dickenson, A. H.; Wood, J. N.; テトロドトキシン耐性ナトリウムチャンネルSNSは、疼痛経路において特殊な機能を有する。Nat Neurosci 1999, 2, 541.

Dong, X.-W.; Goregoaker, S.; Engler, H.; Zhou, X.; Mark, L.; Crona, J.; Terry, R.; Hunter, J.; Priestley, T., Small interfering RNA-mediated selective knockdown of Nav1.8 tetrodotoxin-resistant sodium channel reverses mechanical allodynia in neuropathic rats. Neuroscience 2007, 146(2), 812-821.

Faber, C. G.; Lauria, G.; Merkies, I. S. J.; Cheng, X.; Han, C.; Ahn, H.-S.; Persson, A.-K.; Hoeijmakers, J. G. J.; Gerrits, M. M.; Pierro, T.; Lombardi, R.; Kapetis, D.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Gain-of-function Nav1.8 mutations in painful neuropathy. Proceedings of National Academy of Sciences 2012, 109(47), 19444-19449.

Lu, V. B.; Ikeda, S. R.; マウスScn10a遺伝子プロモーターのPuhl, H. L, A 3.7kbフラグメントはトランスジェニック動物において神経堤を指令するが、プラコダール系統EGFP発現を指令しない。J Neurosci 2015, 35(20), 8021-8034.

Black, J. A.; Dib-Hajj, S.; Baker, D.; Newcombe, J.; Cuzner, M. L.; Waxman, S. G., Sensory neuron-specific sodium channel SNSは、実験的アレルギー性脳脊髄炎を有するマウスおよび多発性硬化症を有するヒトの脳において異常に発現される。PNAS 2000, 97(21), 11598-11602.

Damarjian, T. G.; Craner, M. J.; Black, J. A.; Waxman, S. G., Upregulation and colocalization of p75 and Nav1.8 in Purkinje neurons of the experimental autoimmune encephalomyelitis. Neurosci Lett 2004, 369(3), 186-190.

Shields, S. D.; Cheng, X. Y.; Gasser, A.; Saab, C. Y.; Tyrrell, L.; Eastman, E. M.; Iwata, M.; Zwinger, P. J.; Black, J. A.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., A channelopathy contributes to cerebellar dysfunction in a model of multiple sclerosis. Ann Neurol 2012, 71(2), 186-194.

Shields, S. D.; Butt, R. P.; Dib-Hajj, S. D.; Waxman, S. G., Oral Administration of PF-01247324, a Subtype-Selective Nav1.8 Blocker, Reverses Cerebellar Deficits in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. Plos One 2015, 10(3).

Sweatt, J. D., Pitt-Hopkins症候群:TCF4調節遺伝子転写の消失による知的障害。Exp Mol Med 2013, 45.

Rannals, M. D.; Hamersky, M. D.; Page, G. R.; Campbell, S. N.; Gallo, R. A.; Phan, N.; Hyde, T. M.; Kleinman, J. E.; Jaffe, A. E.; Weinberger, D. R.; Maher, B. J.; 精神医学的リスク遺伝子転写因子4はSCN10AおよびKCNQ1の抑制を介して前頭前野ニューロン。Neuron 2016, 90(1), 43-55.

Bucknill, A. T.; Coward, K.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Birch, R.; Sandison, A.; Hughes, S. P.; An, P., 腰椎構造および損傷脊髄根の神経線維は、感覚ニューロン比ナトリウムチャンネルSNS/PN3およびNav1.8/SNS2を発現する。Spine 2002, 27(2), 135-140.

Renton, T.; Yiangou, Y.; Plumpton, C.; Tate, S.; Bountra, C.; Anand, P., Sodium channel Nav1.8 immunoreactivity in painful human dental pulp. BMC Oral Health 2005, 5(1), 5.

Shembalkar, P. K.; Till, S.; Boettger, M. K.; Terenghi, G.; Tate, S.; Bountra, C.; An, P., 原因指におけるナトリウムチャンネルSNS/PN3免疫反応性の亢進。Eur J Pain 2001, 5(3), 319-323.

Beyak, M.; Vanner, S., 侵害受容性胃腸管DRGニューロンの過剰興奮性をInflammation induced voltage gatedイオンチャンネルの役割。Neurogastroenterology & Motility 2005, 17(2), 175-186.

Cestele, S.; Catterall, W. A., Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie* 2000, 82(9-10), 883-892.

Bagal, S. K.; Bungay, P. J.; Denton, S. M.; Gibson, K. R.; Glossop, M. S.; Hay, T. L.; Kemp, M. I.; Lane, C. A. L.; Lewis, M. L.; Maw, G. N.; Million, W. A.; Payne, C. E.; Poinard, C.; Rawson, D. J.; Stammen, B. L.; Stevens, E. B.; Thompson, L. R., Discovery and Optimization of Selective Na(v)1.8 Modulator Series That Demonstrate Efficacy in Preclinical Models of Pain. *Acs Med Chem Lett* 2015, 6(6), 650-654.

Kort, M. E.; Drizin, I.; Gregg, R. J.; Scanio, M. J. C.; Shi, L.; Gross, M. F.; Atkinson, R. N.; Johnson, M. S.; Pacofsky, G. J.; Thomas, J. B.; Carroll, W. A.; Krambis, M. J.; Liu, D.; Shieh, C. C.; Zhang, X. F.; Hernandez, G.; Mikusa, J. P.; Zhong, C. M.; Joshi, S.; Honore, P.; Roeloffs, R.; Marsh, K. C.; Murray, B. P.; Liu, J. R.; Werness, S.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F.; Chapman, M. L.; Marron, B. E., Discovery and biological evaluation 5-アリアル-2-フルフラミドのうち、Na(v)1.8ナトリウムチャネルの強力かつ選択的遮断薬であり、神経障害性疼痛および炎症性疼痛のモデルにおいて有効である。 *J Med Chem* 2008, 51(3), 407-416.

Zhang, X. F.; Shieh, C. C.; Chapman, M. L.; Matulenko, M. A.; Hakeem, A. H.; Atkinson, R. N.; Kort, M. E.; Marron, B. E.; Joshi, S.; Honore, P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. S.; Jarvis, M. F., A-887826 is a structurally novel, potent and voltage-dependent Na(v)1.8 sodium channel blocker that attenuates neuropathic tactile allodynia in rats. *Neuropharmacology* 2010, 59(3), 201-207.

Jarvis, M. F.; Honore, P.; Shieh, C. C.; Chapman, M.; Joshi, S.; Zhang, X. F.; Kort, M.; Carroll, W.; Marron, B.; Atkinson, R.; Thomas, J.; Liu, D.; Krambis, M.; Liu, Y.; McGaraughty, S.; Chu, K.; Roeloffs, R.; Zhong, C. M.; Mikusa, J. P.; Hernandez, G.; Gauvin, D.; Wade, C.; Zhu, C.; Pai, M.; Scanio, M.; Shi, L.; Drizin, I.; Gregg, R.; Matulenko, M.; Hakeem, A.; Grosst, M.; Johnson, M.; Marsh, K.; Wagoner, P. K.; Sullivan, J. P.; Faltynek, C. R.; Krafte, D. 強力かつ選択的なNa(v)1.8ナトリウムチャネル遮断薬であるS., A-803467は、ラットにおける神経障害性および炎症性疼痛を減弱させる。 *P Natl Acad Sci USA* 2007, 104(20), 8520-8525.

Payne, C. E.; Brown, A. R.; Theile, J. W.; Loucif, A. J. C.; Alexandrou, A. J.; Fuller, M. D.; Mahoney, J. H.; Antonio, B. M.; Gerlach, A. C.; Printzenhoff, D. M.; Prime, R. L.; Stockbridge, G.; Kirkup, A. J.; Bannon, A. W.; England, S.; Chapman, M. L.; Bagal, S.; Roeloffs, R.; Anand, U.; Anand, P.; Bungay, P. J.; Kemp, M.; Butt, R. P.; Stevens, E. B., A novel selective and orally bioavailable Na(v)1.8 channel blocker, PF-01247324, attenuates nociception and sensory neuron excitability. *Brit J Pharmacol* 2015, 172(10), 2654-2670.

2018年6月26日に発行されたYaoらのカルボキサミド誘導体およびその使用に関する米国特許第10,005,768号;

2018年6月26日に発行されたAndrezらの治療用化合物およびその使用方法に関する米国特許第10,005,724号;

2018年6月19日に発行された、ナトリウムチャネルブロッカーとしてのトリアジンカルボキサミドに関するTadesseらの米国特許第10,000,475号;

Bogdanらの6-ヘテロアリアルオキシまたは6-アリアルオキシキノリン-2-カルボキサミドおよび使用方法に関する米国特許第9,969,693号(2018年5月15日発行);

米国特許第9,828,397号(Andersonら、Prodrugs of Pyridone Amides Useful as Modulators of Sodium Channels,2017年11月28日発行);

ナトリウムチャネルのモジュレーターとしての置換キノリンに関するHadida-Ruahらの米国特許第9,783,501号、2017年10月10日発行;

米国特許第8,536,195号(Termin et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of

Voltage Gated Ion Channels, 2013年9月17日発行);

米国特許第8,492,403号(Kawatkar et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, 2013年7月23日発行);

2012年11月20日に発行された、イオンチャネルのモジュレーターとしての二環式誘導体に関するTerminらの米国特許第8,314,125号;

米国特許第8,309,543号(Gonzalez et al., for Compositions Useful as Inhibitors of Voltage-Gated Sodium Channels, 2012年11月13日発行);

Martinboroughらの米国特許第8,236,833号(Biphenyl Derivatives as Modulators of Voltage Gated Ion Channels, 2012年8月7日発行);

米国特許第8,236,829号(Neubert et al., for Bicyclic Derivatives as Modulators of Voltage Gated ION Channels, 2012年8月7日発行);

米国特許第7,989,481号(Neubert et al., for Indane Derivatives as Modulators of Sodium Channels, 2011年8月2日発行);

米国特許第7,705,031号(Wilsonら、Benzimidazoles Useful as Modulators of Ion Channels, 2010年4月28日発行)。

米国特許出願公開第2019/0016671 A1号(Ahmadら、Carboxamides as Modulators of Sodium Channels, 2019年1月17日公開)。

【0484】

理解を明確にするために、上記の被検者事項を、例示および例としていくらか詳細に説明してきたが、添付の特許請求の範囲内で、特定の変更および修正を実施できることが当業者には理解されよう。

【手続補正2】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

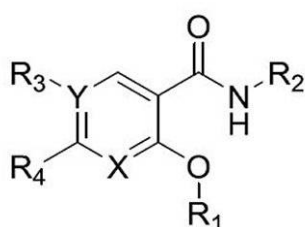
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1)の化合物:

【化1】



(I);

ここで

Xは-CH-または窒素である;

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である;

R<sub>1</sub>はアリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールは、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群より選択される1つ以上の基で非置換または置換されている;

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>

-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；または

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項2】

請求項1に記載の化合物：

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>1</sub>はフェニルまたはピリジニルであり、ここで、フェニルまたはピリジニルは置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、-OOC(ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群より選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8、ならびに-S-CF<sub>3</sub>からなる群より選択される整数)から選択される1つ以上の基で置換または置換されていない；

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルからなる群より選択され、ここで、フェニル、ピリミジニル、ピリジニル、ピリジン-1-オキシド、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、および1,3-ベンゾチアジアゾリルは非置換または置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、シアノ、オキソ、-ODTからなる群より選択される1つ以上の基で置換され、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、および-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH、からなる群より選択される、1、2、3、4、5、6、7、および8-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択される。ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルホリニル、オキサゾリル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、(ここで、R<sub>9</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>からなる群より選択され、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群より選択される)、ならびに-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)、-C(=O)-R<sub>8</sub>、(ここで、それぞれのR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。(式中、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよび、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>アルキルからなる群より選択され、R<sub>10</sub>はHまたは<sub>2</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル)ただし、Yが窒素であり、-CF<sub>3</sub>がフェニルまたはピリジニルである場合、-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>は-NR<sub>6</sub> R<sub>7</sub>ではない；

R<sub>3</sub>はYがCO<sub>n</sub>であるとき、H, cyano, halogen, -CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkoxyl, -O-CH(F)<sub>2</sub>、置換又は非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>cycloalkyl, -N<sup>+</sup>(=O)-O<sup>-</sup>からなる群から選択され、YがNであるときは存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、-CF<sub>3</sub>、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；または

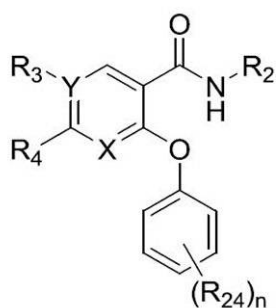
R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

およびその薬学的に許容される塩。

#### 【請求項3】

化合物が以下の構造を有する、請求項1に記載の化合物：

【化2】



(I');

Xは-CH-または窒素である；

Yは炭素または窒素であり、ただし、XおよびYの少なくとも一方は窒素である；

R<sub>2</sub>は、アリール、ヘテロアリール、および複素環からなる群から選択され、アリール、ヘテロアリール、および複素環非置換であるか、またはモノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、アリールアルコキシル、オキソ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルイミノスルファニル、アルキルスルホキシド、スルホンアミド、モルホリニル、およびオキサゾリルからなる群から選択される1つ以上の基で置換されている；

R<sub>3</sub>は、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群から選択され、Yが窒素である場合には存在しない；

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換もしくは非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群から選択されるが、ただし、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>は同時に水素ではない；または

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が一緒になって、R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>が結合している炭素原子を含むC<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>炭素環を形成することを条件とする；

nは、0、1、2、3、4および5から選択される整数である；

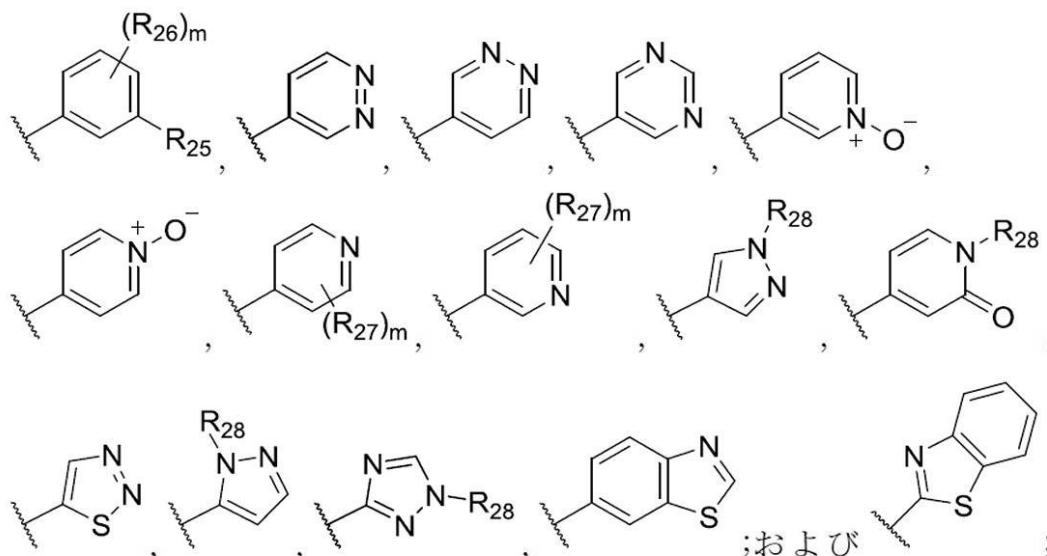
それぞれのR<sub>24</sub>は、モノ-、ジ-、及びトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、置換又は無置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、又はトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、及びアリールアルコキシルからなる群から独立して選択される；

およびその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

R<sub>2</sub>がからなる群から選択される、請求項3に記載のコンパウンド：

## 【化3】



ここで

$m$ は、0、1、2、3、4からなるグループから選択された整数である；

$R_{25}$ はH、モーフリル、オキサゾリル、ハロジェン、シアノ、 $-(CH_2)_q-OH$ からなる群から選択される群から選択される。ここで、 $q$ は1、2、3、4、5、6、7、8からなる群から選択される整数であり、ここで、 $q$ はHおよび $C_1-C_4$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ または $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ のアルキル、および、 $-C(=O)-R_8$ のアルキルからなる群から選択される。ここで、 $R_8$ はHおよび $-NR_6$   $R_7$ のアルキル、および $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択され、それぞれの $R_9$ が独立して $C_1-C_4$ のアルキル、 $-CF_3$ または $C_1-C_4$ であり、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $R_6$ のアルキル、 $R_2$ または $-NR_6$   $R_7$ であり、 $-NR_6$   $R_7$ および $R_7$ はHまたは $C_1-C_4$ のアルキルからなる群から選択される；

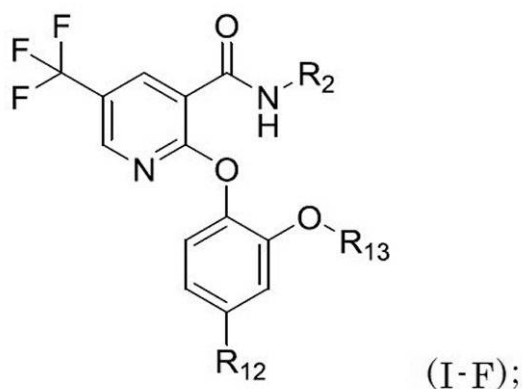
$R_{26}$ はハロゲンまたはシアノである；

それぞれの $R_{27}$ はH、ハロゲン、 $C_1-C_8$ アルコキシル、シアノ、 $-$ および $NR_6$   $R_7$ からなる群から独立して選択され；それぞれの $R_{28}$ は独立して、Hまたは $C_1-C_4$ アルキルである；

## 【請求項5】

式(1)の化合物が式(I-F)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化4】



ここで

$R_2$ はアリアルおよびヘテロアリアルからなる群より選択され、ここで、アリアルまたはヘテロアリアルはシアノ、ヘテロシクロアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ からなる群より選択される置換基で任意に置換され、ここで、各々の $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキル、 $-CF_3$ 、または $-NR_6$   $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はHおよび $C_1-C_4$ アルキルからなる群より選択され、 $R_{10}$ はH

またはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

R<sub>12</sub>はハロゲンであり、

R<sub>13</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

【請求項6】

アリールおよびヘテロアリールがフェニル、ベンゾチアゾリル、ピリジル、ピリジルN-オキシド、およびピリミジニルからなる群から選択され、これらの各々はシアノ、ヘテロシクロアルキル、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、および-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>からなる群から選択される置換基で任意に置換され、ここで、各R<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルで請求項5に記載の化合物；

R<sub>12</sub>はフッ素で、

R<sub>13</sub>はメチカルである。

【請求項7】

R<sub>2</sub>が、1,3-ベンゾチアゾール-6-イル、3-モルホリノフェニル基、3-シアノフェニル基、4-シアノフェニル基、3-ピリジル、4-ピリジル、6-シアノ-3-ピリジル、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-オキサゾール-5-イルフェニル基、3-ジメチルスルファモフェニル基、1,3-ベンゾチアゾール-2-イル、ピリミジン-4-イル、(トリフルオロスルホニル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メトキシ-4-ピリジル、3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、2-メチル-4-ピリジル、6-メチル-3-ピリジル、ピリダジン-4-イル、およびジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ。

【請求項8】

化合物が式(I-G)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化5】



(I-G);

ここで

R<sub>1</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、およびC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシルの1つ以上で置換されたフェニルであり、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシルは1つ以上のハロゲンで置換されていてもよく、

R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

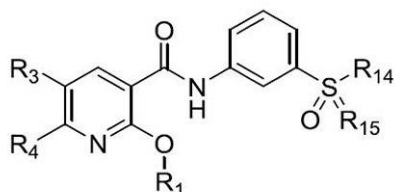
【請求項9】

R<sub>1</sub>が2,4-ジクロロフェニル、2,4-ジメチルフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、2-プロピルフェニル、2-メトキシ-4-メチルフェニル、2-メトキシ-4-クロロフェニル、2-イソプロポキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群から選択される、請求項8に記載の化合物。

【請求項10】

化合物が式(I-H-i)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化6】



(I-H-i);

ここで

R<sub>1</sub>はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルは非置換であり得るか、またはハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、--R<sub>5</sub>の1つ以上で置換され得、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択される;

R<sub>3</sub>とR<sub>4</sub>はHまたは-CF<sub>3</sub>である。ただし、R<sub>3</sub>がHの場合、R<sub>4</sub>は-CF<sub>3</sub>で、R<sub>4</sub>がHの場合、R<sub>3</sub>は-CF<sub>3</sub>である

R<sub>14</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルであり、

R<sub>15</sub>はOまたはNR<sub>10</sub>であり、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルである。

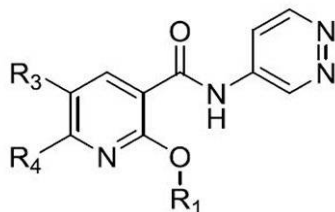
## 【請求項11】

R<sub>1</sub>が、フェニル、4-フルオロフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、3-フルオロメトキシフェニル、2,5-ジフルオロフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、3,5-ジフルオロフェニル、4-(2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル、4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェニル、2-トリフルオロメチルフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、3,4,5-トリフルオロフェニル、6-トリフルオロメチル-3-ピリジル、1,3-ベンゾチアゾール-4-イル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、および2-クロロフェニル。

## 【請求項12】

化合物が式(I-H-ii)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化7】



(I-H-ii);

ここで

R<sub>1</sub>はフェニル、ピリジル、および1,3-ベンゾチアゾール-4ylからなる群から選択され、ここで、フェニルおよびピリジルはハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、--R<sub>5</sub>(ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>からなる群から選択され、ここで、pは1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、

R<sub>3</sub>およびR<sub>4</sub>はHまたは-CF<sub>3</sub>であり、ただし、R<sub>3</sub>がHである場合、R<sub>4</sub>は-CF<sub>3</sub>、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>4</sub>はHである場合、R<sub>3</sub>は-CF<sub>3</sub>)のうちの1つ以上で置換されていてもよく、または置換されていてもよい。

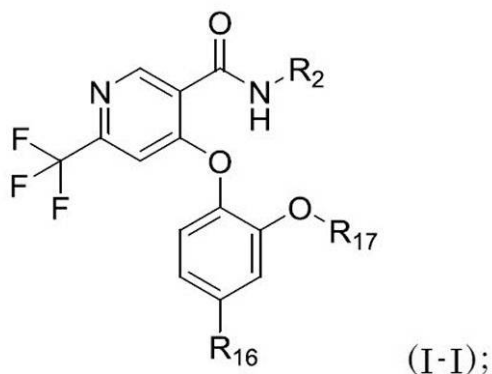
## 【請求項13】

R<sub>1</sub>が、2,4-ジクロロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、および2-クロロ-4-メトキシフェニルからなる群から選択される、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

化合物が式(I-I)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化8】



ここで

R<sub>2</sub>はフェニル、ピリダジニル、およびピリジルからなる群から選択され、フェニルはハロゲン、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、および-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>、のうちの一つ以上で置換され得、ここで、各々のR<sub>9</sub>は独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、-CF<sub>3</sub>、または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sub>10</sub>はHまたはC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルであり、R<sub>11</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである；

R<sub>16</sub>はハロジェンであり、

R<sub>17</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキルである。

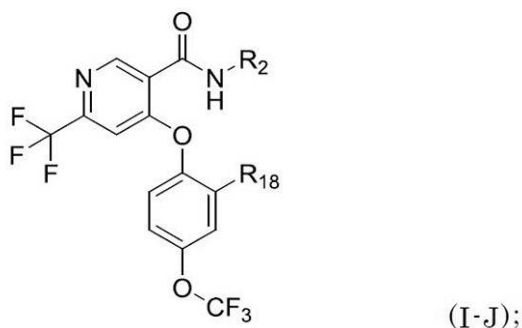
【請求項15】

R<sub>2</sub>が、3-メチルスルフィニルフェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(N,S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基、ピリダジニル、およびピリジルからなる群より選択される、請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

化合物が式(I-J)の化合物で請求項1に記載の化合物：

【化9】



ここで

R<sub>2</sub>はフェルおよびピリジルから成る群から選択され、ここで、-C(=O)-R<sub>8</sub>はR<sub>8</sub>が-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>から成る群から選択され、ここで、R<sub>6</sub>およびR<sub>7</sub>はそれぞれのR<sub>9</sub>が独立してC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェルク、-CF<sub>3</sub>または-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェルク、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>はHまたは-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>)<sub>2</sub>、のアルキルであり、

R<sub>18</sub>はハロジェンであるから成る群から選択される、1つまたは複数のフロジェンで置換される。ここで、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のフェルクから成る群から選択される

。

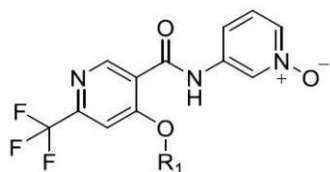
## 【請求項17】

$R_2$ が、3-メチルスルホニルフェニル基、3-メチルスルフィニルフェニル基、3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基、2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、3-カルバモイルフェニル基、3(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-ピリジル、および4-ピリジルからなる群から選択される、請求項16に記載の化合物。

## 【請求項18】

化合物が式(I-K)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化10】



(I-K);

ここで

$R_1$ はハロゲン、 $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-p$ - $CF_3$ の1つ以上で置換されたフェニルであり、ここで、 $R_5$ は $C_1$ - $C_8$ アルキル、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、および $-(CH_2)_p$ - $CF_3$ からなる群から選択され、ここで、 $p$ は1、2、3、4、5、6、7、および8からなる群から選択される整数である。

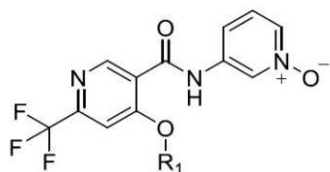
## 【請求項19】

$R_1$ が、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、および3,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される、請求項18に記載の化合物。

## 【請求項20】

化合物が式(I-L)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化11】



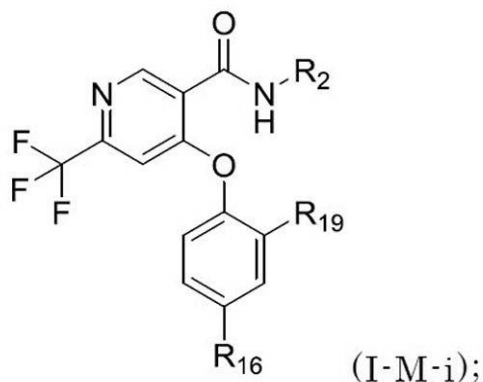
(I-K);

ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2$ - $R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})$ - $R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1$ - $C_4$ アルキルまたは $-NR_6$   $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1$ - $C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

## 【請求項21】

化合物が式(I-M-i)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化 1 2】



ここで

$R_2$  は3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基またはピリジン-4-イルである;

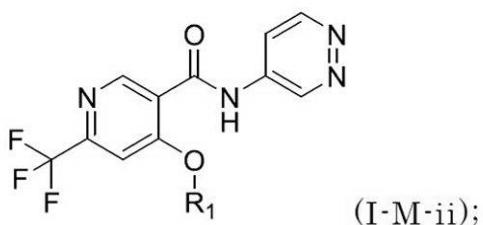
$R_{16}$  はハロジェンであり、

$R_{19}$  は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

## 【請求項 2 2】

化合物が式(I-M-ii)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 3】

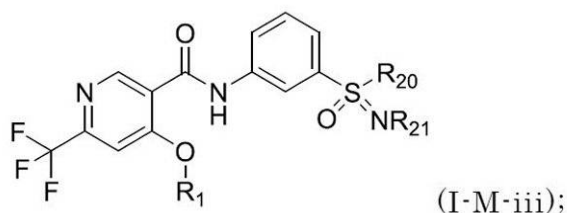


ここで、 $R_1$  は、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群より選択される。

## 【請求項 2 3】

化合物が式(I-M-iii)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 4】



ここで

$R_1$  は、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される;

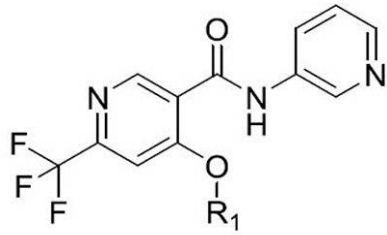
$R_{20}$  は $C_1$ - $C_4$ のアルキルであり、

$R_{21}$  はHまたは $C_1$ - $C_4$ のアルキルである。

## 【請求項 2 4】

化合物が式(I-M-iv)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 5】



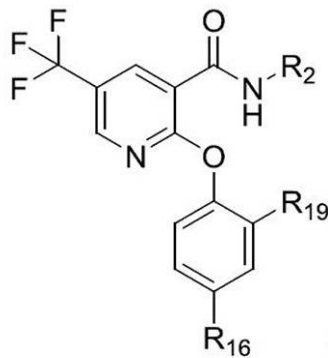
一エム四；

ここで、 $R_1$ は、4-ジフルオロメトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、2-クロロ-4-トリフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、および2,4-ジフルオロフェニルからなる群から選択される。

## 【請求項 2 5】

化合物が式 (I-N) の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化 1 6】



(I-N)；

ここで

$R_2$ は、3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基、3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基、およびピリダジン-4-イルからなる群より選択される；

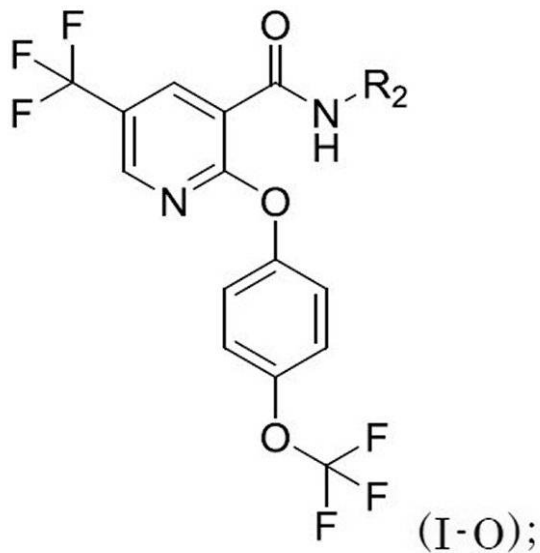
$R_{16}$ はハロジェンであり、

$R_{19}$ は $C_1$ - $C_4$ アルキルである。

## 【請求項 2 6】

化合物が式 (I-O) の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化 1 7】

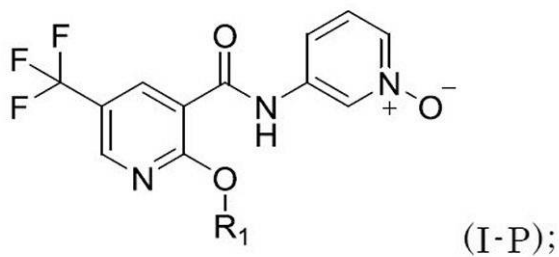


ここで、 $R_2$ はフェニル、ピリジル、およびピリダジン-4-イルからなる群から選択され、ここで、フェニルは $-S(=O)_2-R_9$ 、 $-S(=O)(=NR_{10})-R_{11}$ 、および $-N=S(=O)-(R_{11})_2$ で置換され、ここで、各 $R_9$ は独立して、 $C_1-C_4$ アルキルまたは $-NR_6$   $R_7$ であり、ここで、 $R_6$ および $R_7$ はそれぞれHであり、 $R_{10}$ はHまたは $C_1-C_4$ アルキルであり、そして $R_{11}$ は $C_1-C_4$ アルキルである。

## 【請求項 2 7】

化合物が式(I-P)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 8】

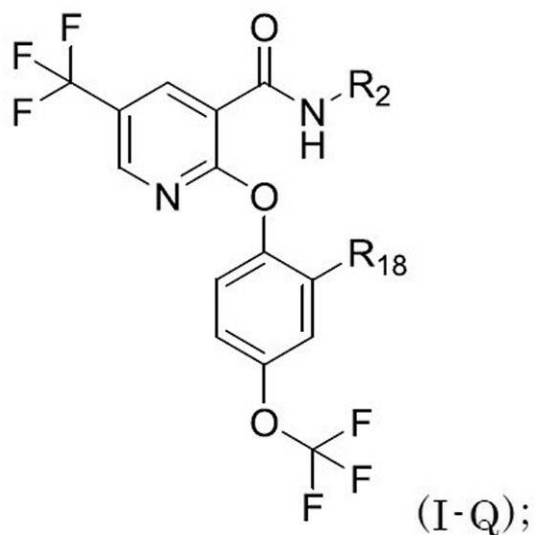


ここで、 $R_1$ は、4-フルオロ-2-メチルフェニル、4-フルオロ-2-メトキシフェニル、2,4-ジフルオロフェニル、4-ジフルオロメトキシフェニル、2,4-ジメトキシフェニル、2-クロロ-4-メトキシフェニル、3,4-ジフルオロフェニル、および2-クロロ-4-フルオロフェニルからなる群より選択される。

## 【請求項 2 8】

化合物が式(I-Q)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 1 9】



ここで

$R_2$ は、フェニル基、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、ピリダジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、および1,2,4-トリアゾリルからなる群から選択される；

ここで

$C_1$ - $C_8$ の未置換または置換の $R_5$ でアルキ、ハロジェン、シアノ、オキソ、オキソ、-OOC $S$ からなるグループから選択された1つ以上のグループで、 $R_8$ が1、2、3、4、5、6、7、および8からなるグループから選択された整数である。ここで、 $q$ はそれぞれの $R_9$ が独立して $C_1$ - $C_8$ のアルキル、- $CF_3$ 、および- $CHF_2$ 、-( $CH_2$ ) $_q$ -OH、であり、Hおよび $R_7$ のアルキル、 $C_1$ - $C_4$ のアルキル、モフロニール、オキサリル、 $R_{11}$ がHおよび-N $R_6$ 、 $R_7$ のアルキル、および $R_6$ のアルキル、 $-S(=O)-R_9$ 、 $-S(=O)_2-R_9$ 、-OOCR $_{11}$ のアルキルからなるグループから選択された、-C(=O)- $R_8$ 、で1、2、4、3、6、6、7、 $C_1$ - $C_4$ および8からなるグループから選択された整数である。ここで、 $C_1$ - $C_4$ および $C_1$ - $C_4$ はHまたは、-C(=O)- $R_8$ 、のアルキル、および-N=S(=O)- (のアルキルからなるグループから選択される。ここで、 $R_6$ および-N=S(=O)- (はHおよび $R_7$ のアルキル、および-N=S(=O)- (のアルキルからなるグループから選択されたものであり、 $_2$ は-N=S(=O)- (のアルキルである；

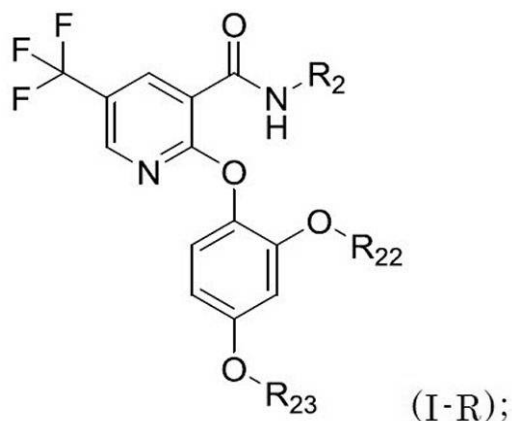
ピリジルは無置換または $C_1$ - $C_8$ アルキル、オキソ、 $C_1$ - $C_8$ アルコキシル、ハロゲンで置換されており、

$R_{18}$ はハロゲンである。

## 【請求項 2 9】

化合物が式(I-R)の化合物で請求項1に記載の化合物：

## 【化 2 0】



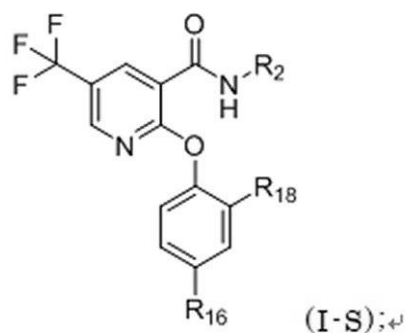
ここで

R<sub>2</sub>は3-(methylsulfonylimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、  
R<sub>22</sub>およびR<sub>23</sub>はそれぞれC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>のアルキルである。

## 【請求項 3 0】

化合物が式(I-S)の化合物で請求項1に記載の化合物:

## 【化 2 1】



ここで

R<sub>2</sub>は3-(methylsulfonylimidoyl)phenylまたはpyridazin-4-ylであり、  
R<sub>16</sub>およびR<sub>18</sub>はそれぞれハロゲンである。

## 【請求項 3 1】

式(1)の化合物がからなる群から選択される、請求項1に記載の化合物:

6-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(中間体3);

N-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(1);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(2);

N-(3-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(3);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(4);

N-(4-シアノフェニル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(5);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(6);

- N-(6-シアノ-3-ピリジル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(7);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(8);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-オキサゾール-5-イルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(9);
- N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(10);
- N-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(11);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリミジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(12);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)-N-[3-(トリフルオロメチルスルホニル)フェニル基]ピリジン-3-カルボキサミド(13);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(14);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(15);
- N-[3-(N, S-ジメチルスルホニドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(16);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(17);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(18);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(19);
- N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(20);
- 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(21);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-モルホリノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(22);
- 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(23);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-(2-プロピルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(24);
- 2-(2-メトキシ-4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(25);
- 2-(4-クロロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(26);
- 2-(2-イソプロポキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(27);
- 2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(28);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(29);
- ニ-(ニクロロ四メトキシフェノキシ)-N-(ピリジン三イル)-五-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(三〇);
- 2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(31);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(32);

2-(2,6-ジメチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(33);

2-(4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(34);

2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(35);

2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(36);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[2-メチル-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(37);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(38);

2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(39);

2-[3-フルオロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(40);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-フェノキシ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(41);

2-(3-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(42);

2-(2,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(43);

2-(4-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(44);

2-(3-クロロ-5-フルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(45);

2-(2-イソプロピルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(46);

2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(47);

2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(48);

2-(3,5-ジフルオロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(49);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(50);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[4-(トリフルオロメチルスルファニル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(51);

2-[2-(ジメチルアミノ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(52);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[2-(トリフルオロメチル)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(53);

2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(54);

N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-(3,4,5-トリフルオロフェノキシ)ピリジン-3-カルボキサミド(55);

2-(3,5-ジクロロフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(56);

- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)-2-[[6-(トリフルオロメチル)-3-ピリジル]オキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(57);
- 2-(1,3-ベンゾチアゾール-4-イルオキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(58);
- 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(59);
- 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(60);
- 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(61);
- 2-(2-クロロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(62);
- 2-(2,4-ジクロロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(63);
- 2-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(64);
- 2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(65);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(66);
- 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(67);
- 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(68);
- 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(69);
- N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(70);
- 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(71);
- 4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(72);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[2-(ジメチルアミノ)-4-ピリジル]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(73);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(74);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(75);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(76);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(77);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(78);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-ピリジル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(79);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(80);
- 4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(82);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(83);

4-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(84);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(85);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(86);

N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(87);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(88);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(89);

3-(4-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(90);

N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(91);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(92);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(93);

N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(94);

4-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(95);

N-ピリダジン-4-イル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(96);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(97);

4-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(98);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(99);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(100);

4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(101);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(102);

4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(103);

4-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(104);

N-(ピリジン-3-イル)-4-(4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(105)

4-(2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(106);

4-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(107);

- 4-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(ピリジン-3-イル)-6-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド(108);
- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-メトキシ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(109);
- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(2-オキソ-1H-ピリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(110);
- 5-プロモ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(111);
- 5-シクロプロピル-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(112);
- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(113);
- N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(114);
- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(115);
- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(116);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(117);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-5,6-ジメチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(118);
- 5-クロロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(119);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-3-カルボキサミド(120);
- N-(3-メチルスルフィニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(121);
- N-(3-スルファモイルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(122);
- N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(123);
- N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(124);
- N-(3-エチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(125);
- N-(3-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(126);
- N-(4-ピリジル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(127);
- N-ピリダジン-4-イル-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(128);
- N-[3-[[ジメチル(オキソ)-<sup>6</sup>-スルファニリデン]アミノ]フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(129);
- N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミドエナンチオマーA(130);
- N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド、鏡像異性体B(131);
- N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(132);

- 2-(4-フルオロ-2-メチルフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(133);
- 2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(134);
- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(135);
- 3-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)フェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(136);
- 3-(2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(137);
- 3-(2-(2-クロロ-4-メトキシフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(138);
- 3-(2-(3,4-ジフルオロフェノキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアミド)ピリジン1-酸化物(139);
- 2-(2-クロロ-4-フルオロフェノキシ)-N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(140);
- N-(1-オキシドピリジン-1-イウム-4-イル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(141);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(142);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-エチルスルフォニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(143);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(N, S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(144);
- 4-ピリジル2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキシレート(145);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-シアノフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(146);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチルピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(147);
- N-(3-カルバモイルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(148);
- N-(3-アセチルフェニル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(149);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-2-オキソ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(150);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルカルバモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(151);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(152);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(4-メチルスルホニルフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(153);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ジメチルスルファモイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(154);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(155);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(156);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリミジン-5-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(157);

- N-(2-クロロ-4-ピリジル)-2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(158);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(6-フルオロ-3-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(159);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-[3-(ヒドロキシメチル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(160);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(161);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(162);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(3-フルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(163);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(164);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-フルオロ-4-ピリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(165);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(チアジアゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(166);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチルピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(167);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-5-メチルスルホニルフェニル基)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(168);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(2-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(169);
- 2-[2-クロロ-4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]-N-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(170);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(171);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-[3(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(172);
- 2-(2,4-ジメトキシフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(173);
- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(メチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(174);
- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-[3-(N,S-ジメチルスルホニミドイル)フェニル基]-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(175);
- 2-(2,4-ジフルオロフェノキシ)-N-ピリダジン-4-イル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-カルボキサミド(176);
- 5-シアノ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メチル-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(177);
- 5-フルオロ-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-6-メトキシ基-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(178);
- 5-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-フルオロ-2-メトキシフェノキシ)-N-(3-メチルスルホニルフェニル)ピリジン-3-カルボキサミド(179);
- N-(3-メチルスルホニルフェニル)-5-ニトロ基-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(180);および5-クロロ-N-(3-メチルスルホニルフェニル)-2-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピリジン-3-カルボキサミド(181)。

【請求項 3 2】

Na<sub>v</sub> 1.8ナトリウムイオンチャネルを調節するための方法であって、それを必要とする被検者に、被検者に対する請求項1~31のいずれかの化合物の調節有効量を投与すること

を含む方法。

【請求項 3 3】

Na<sub>v</sub> 1.8を阻害するための方法であって、それを必要とする被検者に、被検者に対する請求項1~31のいずれかの化合物の阻害有効量を投与することを含む方法。

【請求項 3 4】

増加したNa<sub>v</sub> 1.8活性または発現に関連する状態、疾患、または障害の症状を処理および/または低減するための方法であって、その処理を必要とする被検者に、その状態、疾患、または障害の症状を処理および/または低減するために、被検者に、治療有効量の請求項1~31のいずれかの化合物を投与することを含む、方法。

【請求項 3 5】

Na<sub>v</sub> 1.8の活性または発現の増加に関連する状態、疾病、または障害が、疼痛、呼吸器疾患、神経障害、および精神疾患、ならびにそれらの組み合わせからなる群より選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項 3 6】

疼痛が、神経障害性疼痛、炎症性疼痛、内臓痛、癌性疼痛、化学療法疼痛、外傷痛、手術後疼痛、出産痛、分娩痛、神経因性膀胱、潰瘍性大腸炎、慢性疼痛、持続性疼痛、末梢性介在性疼痛、中枢性介在性疼痛、慢性頭痛、片頭痛、洞性頭痛、緊張性頭痛、幻肢痛、歯痛、末梢神経損傷、およびこれらの組合せからなる群より選択される、請求項35記載の方法。

【請求項 3 7】

疾患または状態がHIV治療誘発神経障害、三叉神経痛、ヘルペス後神経痛、痛み、熱感受性、トサルコイドーシス、過敏性腸症候群、クローン病(MS)、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、末梢神経障害、関節リウマチ、変形性関節症、アテローム性ジストニア、筋無力症候群、悪性高熱症、条件線維症、偽アルドステロン症、甲状腺機能低下症、双極性うつ病、不安、統合失調症、ナトリウムチャンネル毒素関連疾患、家族性肢端紅痛症、家族性直腸痛、癌、てんかんからなる群より選択される、請求項35記載の方法部分発作および全身性強直発作、脚症候群、線維筋痛症、脳卒中または神経外傷による神経保護、頻脈性不整脈、心房細動、ピットホプキンス症候群(PTHS)。

【請求項 3 8】

前記被検者に1つ以上の追加の治療薬を投与することをさらに含む、請求項34に記載の治療法。

【請求項 3 9】

前記1つ以上の追加の治療薬が、アセトアミノフェン、1つ以上のNSAID、オピオイド鎮痛薬、およびそれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項38に記載の方法。

【請求項 4 0】

請求項1~31のいずれかに記載の化合物の、このような障害に罹患した被検者における増加したNa<sub>v</sub> 1.8活性または発現に関連する状態、疾患、または障害を治療するための医薬の製造における使用。

【請求項 4 1】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物:

R<sub>3</sub>(Yが炭素である場合)はシアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群より選択され、Yが窒素である場合は存在せず;

R<sub>4</sub>は水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロアルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群より選択される。

【請求項 4 2】

請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物:

R<sub>3</sub>、Yが炭素である場合、水素、シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-

、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>シクロアルキル、-NO<sub>2</sub>からなる群より選択され、Yが窒素である場合、

R<sub>4</sub>は存在せず；シアノ、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、およびトリハロ-、モノ-、ジ-、およびトリハロ--C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシル、置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、およびモルホリニルからなる群より選択される。

【請求項43】

R<sub>3</sub>は、YがCF<sub>3</sub>で請求項1-3のいずれか1つに記載のコンパウンド。

【請求項44】

R<sub>4</sub>は、YがNであるときにCF<sub>3</sub>で請求項1-3のいずれか1つに記載のコンパウンド。

【請求項45】

Xが-CH-であり、Yが窒素で請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項46】

Yが炭素であり、Xが窒素で請求項1~3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項47】

請求項2に記載の化合物：

R<sub>1</sub>はフェニールであり、ここで、フェニールは置換または非置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>のフィルク、-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>から成るグループから選択される1つ以上のグループで置換または置換され、ここで、R<sub>5</sub>はC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>フィルク、-CF<sub>3</sub>、-CHF<sub>2</sub>、および-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CF<sub>3</sub>から成るグループから選択され、ここでpは1、2、3、4、5、6、7、および8、および-S-CF<sub>3</sub>から成るグループから選択される整数である。

【請求項48】

請求項2に記載の化合物：



R<sub>2</sub>は置換または置換C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、ハロゲン、オキソ、オキソからなる群から選択される1つ以上の基で置換または置換され、ここに、R<sub>5</sub>は1、2、3、5、6、7および8からなる群から選択される整数であり、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>およびR<sub>7</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、モルフォリニル、オキサゾリル、-C(=O)-R<sub>8</sub>、からなる群から選択される。ここに、-S(=O)-R<sub>9</sub>はHおよびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、およびR<sub>6</sub>アルキル、および-N=S(=O)-(R<sub>11</sub>からなる群から選択される、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>および-CHF<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-OH、はそれぞれ独立に-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>アルキル、R<sub>6</sub>またはR<sub>7</sub>であり、R<sub>6</sub>およびC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>はHおよび、-S(=O)-R<sub>9</sub>、-S(=O)<sub>2</sub>-R<sub>9</sub>、-S(=O)(=NR<sub>10</sub>)-R<sub>11</sub>アルキルからなる群から選択され、R<sub>8</sub>は窒素および-CF<sub>3</sub>がフェニールである場合、-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>は-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>できない。

【請求項49】

請求項3に記載の化合物：

それぞれのR<sub>24</sub>は、置換または非置換のC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロアリール、シアノ、アミノ、ニトロ基、アリールオキシル、アリール、C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>アルコキシル、モノ-、ジ-、またはトリハロアルコキシル、スルファニル、トリフルオロメチルスルファニル、およびアリールアルコキシルからなる群から独立して選択される。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2019/041029</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 417/12(2006.01)i, C07D 213/56(2006.01)i, C07D 401/12(2006.01)i, C07D 413/12(2006.01)i, A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D 417/12; A61K 31/33; A61K 31/4525; C07D 211/70; C07D 213/643; C07D 213/65; C07D 213/72; C07D 239/34; C07D 213/56; C07D 401/12; C07D 413/12; A61P 29/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(Kipo internal), STN (Registry, Caplus) & Keywords: pyridine carboxamide, NAV1.8, pain		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009-0099233 A1 (JOSHI, P. et al.) 16 April 2009 See abstract; paragraphs [0042], [0043], [0610]; claims 1, 60, 67; and table 1.	1-3, 5, 5(1), 6-31, 40
X	O' HARA, F. et al., "Radical-based regioselective C2H functionalization of electron-deficient heteroarenes: scope, tunability, and predictability", Journal of the American Chemical Society, 2013, Vol. 135, pp. 12122-12134 See figure 12.	1-3, 5
X	JP 2004-238361 A (TOSOH CORP. et al.) 26 August 2004 See paragraph [0105].	1-3, 5
X	WO 2009-049183 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 April 2009 See abstract; and claims 1-20.	1-3, 5, 5(1), 6-31, 40
X	WO 2009-049181 A1 (VERTEX PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 16 April 2009 See abstract; and claims 1-20.  Note: Claim 4 is found missing and claim 5 is found twice in this application.	1-3, 5, 5(1), 6-31, 40
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 October 2019 (28.10.2019)		Date of mailing of the international search report <b>28 October 2019 (28.10.2019)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsa-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer LEE, Ki Cheul Telephone No. +82-42-481-3353 

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. <b>PCT/US2019/041029</b>
---

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: 32-39  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 32-39 pertain to a method for treating a human body, and thus relate to a subject matter not required to search under PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv).
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/US2019/041029

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2009-0099233 A1	16/04/2009	AU 2008-310660 A1 CA 2701946 A1 CN 101883760 A EP 2227453 A2 EP 2227453 B1 JP 2011-500598 A JP 5555169 B2 MX 2010003866 A NZ 584475 A US 8519137 B2 WO 2009-049180 A2 WO 2009-049180 A3	16/04/2009 16/04/2009 10/11/2010 15/09/2010 09/03/2016 06/01/2011 23/07/2014 01/06/2010 27/07/2012 27/08/2013 16/04/2009 28/05/2009
JP 2004-238361 A	26/08/2004	None	
WO 2009-049183 A1	16/04/2009	AU 2008-302429 A1 AU 2008-302429 B2 AU 2008-310663 A1 BR P10816007 A2 CA 2702101 A1 CA 2715413 A1 CA 2715413 C CN 101801470 A CN 101801470 B CN 101883758 A CO 6270246 A2 EP 2197558 A1 EP 2197558 A4 EP 2212290 A1 EP 2212290 B1 HK 1145657 A1 IL 204533 A JP 2010-538766 A JP 2011-500600 A JP 5562859 B2 KR 10-2010-0075631 A KR 10-2010-0100756 A MX 2010002796 A MX 2010003865 A MY 160171 A NZ 584519 A NZ 584630 A RU 2010112479 A RU 2010118467 A RU 2476253 C2 UA 98000 C2 US 2009-0075789 A1 US 2009-0118338 A1 US 2012-0077646 A1	26/03/2009 12/09/2013 16/04/2009 27/03/2012 16/04/2009 26/03/2009 28/03/2017 11/08/2010 14/12/2011 10/11/2010 20/04/2011 23/06/2010 21/12/2011 04/08/2010 03/12/2014 12/10/2012 31/07/2018 16/12/2010 06/01/2011 30/07/2014 02/07/2010 15/09/2010 03/08/2010 01/06/2010 28/02/2017 27/07/2012 28/03/2014 27/10/2011 20/11/2011 27/02/2013 10/04/2012 19/03/2009 07/05/2009 29/03/2012

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2019/041029**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		US 8043197 B2	25/10/2011
		US 8469864 B2	25/06/2013
		US 8779197 B2	15/07/2014
		WO 2009-039108 A1	26/03/2009
		ZA 201002604 B	29/06/2011
		ZA 201002656 B	29/06/2011
WO 2009-049181 A1	16/04/2009	AU 2008-310661 A1	16/04/2009
		CA 2701766 A1	16/04/2009
		CN 101855210 A	06/10/2010
		EP 2212292 A1	04/08/2010
		EP 2212292 B1	05/12/2012
		JP 2011-500599 A	06/01/2011
		JP 5436434 B2	05/03/2014
		KR 10-2010-0066583 A	17/06/2010
		MX 2010003864 A	01/06/2010
		NZ 584474 A	29/06/2012
		RU 2010118481 A	20/11/2011
		US 2009-0118333 A1	07/05/2009
		US 2013-0231370 A1	05/09/2013
		US 8389734 B2	05/03/2013
		US 8865771 B2	21/10/2014
		ZA 201002471 B	29/06/2011

## 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 K 31/435 (2006.01)	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 31/167	
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 25/08 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/08	
A 6 1 P 21/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 21/04 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 21/04	
	A 6 1 P 35/00	

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

(72) 発明者 マイケル ポスラスニー

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 0 5 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 8 5  
5 スイート 3 0 0 リーバー インスティテュート インコーポレイテッド内

(72) 発明者 グレン アーンスト

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 0 5 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 8 5  
5 スイート 3 0 0 リーバー インスティテュート インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ジェームズ バロウ

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 0 5 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 8 5  
5 スイート 3 0 0 リーバー インスティテュート インコーポレイテッド内

(72) 発明者 イーファン ファン

アメリカ合衆国 メリーランド州 2 1 2 0 5 ボルチモア ノース ウルフ ストリート 8 5  
5 スイート 3 0 0 リーバー インスティテュート インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C055 AA01 BA01 BA02 BA42 BB14 CA02 CA03 CA13 CA53 CA58  
CB16 DA01 EA01  
4C063 AA01 BB09 CC62 DD12 EE01  
4C084 AA19 NA14  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC27 BC84 GA08 GA10 MA01 MA04  
NA14 ZA02 ZA06 ZA08 ZA36 ZA59 ZA66 ZA94 ZA96 ZB15  
ZB26 ZC41 ZC75  
4C206 AA01 AA02 AA03 GA02 GA31 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA06  
ZA08 ZA36 ZA59 ZA66 ZA94 ZA96 ZB15 ZB26 ZC41 ZC75